



HAL
open science

Biomécanique du foie caractérisations, modélisations et applications cliniques

S. Chatelin, Philippe Garteiser, Bernard E van Beers

► **To cite this version:**

S. Chatelin, Philippe Garteiser, Bernard E van Beers. Biomécanique du foie caractérisations, modélisations et applications cliniques. ISTE Group. Mécanique des tissus vivants Imagerie, caractérisation et modélisation pour l'étude des tissus mous, ISTE Group, 2023, 9781789491609. hal-04213308

HAL Id: hal-04213308

<https://hal.science/hal-04213308v1>

Submitted on 21 Sep 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Biomécanique du foie

caractérisations, modélisations et applications cliniques

Simon Chatelin¹, Philippe Garteiser², Bernard E. Van Beers^{2,3}

¹*ICube, UMR 7357, CNRS, Université de Strasbourg, IHU Strasbourg, Strasbourg, France*

²*Laboratoire des biomarqueurs en imagerie, Centre de recherche sur l'Inflammation, UMR 1149, Inserm, Université de Paris, Paris, France*

³*Service de radiologie, hôpital Beaujon, hôpitaux universitaires Paris Nord Val-de-Seine, AP-HP, Clichy, France*

1.1. Anatomie et problématiques cliniques

1.1.1. Anatomie détaillée

Avec une largeur, une hauteur et une épaisseur moyennes de respectivement 28, 15 et 8 cm, le foie est l'organe interne le plus lourd du corps humain. Il est impliqué dans de nombreuses fonctions physiologiques, telles que la détoxification des métabolites, la sécrétion d'hormones et de protéines, la régulation du glycogène et le filtrage du sang veineux pour l'élimination des toxines.

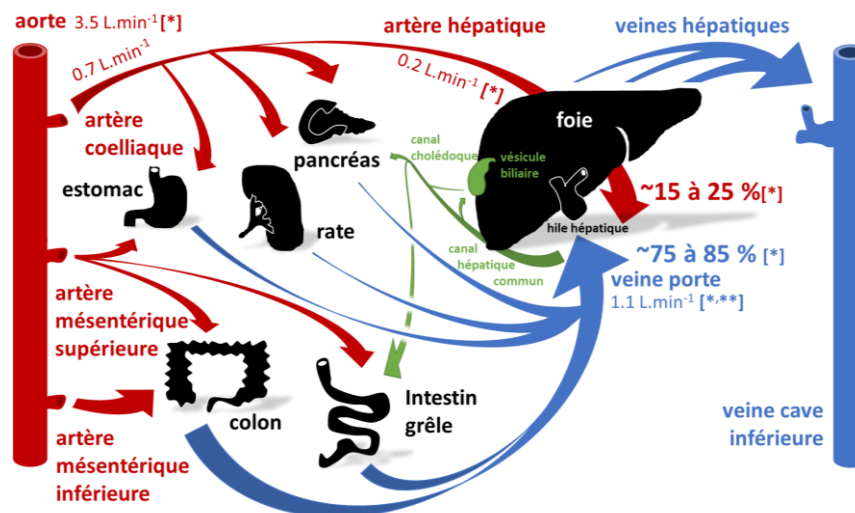


Figure 1.1. Anatomie de la circulation artérielle, portale et hépatique. (données extraites de ^{*}(Roldán-Alzate et al., 2013) et ^{**}(Ipek-Ugay et al., 2017))

On distingue trois types de vaisseaux sanguins hépatiques (**Figure 1.1**) : l'artère hépatique, qui amène le sang artériel depuis l'aorte via le tronc cœliaque (15 à 25 % du débit (Roldán-Alzate *et al.*, 2013)), la veine porte, formée par l'union de la veine mésentérique supérieure et de la veine splénique qui transporte du sang veineux depuis la rate et le tube digestif pour détoxification (75 à 85 % du débit (Ipek-Ugay *et al.*, 2017)), et les veines hépatiques, qui collectent le sang filtré dans le foie et s'écoulent vers la veine cave inférieure. Les voies biliaires transportent la bile sécrétée par le foie vers le duodénum.

Extérieurement, le foie humain est séparé en un lobe droit et un lobe gauche par le ligament falciforme. Outre ces deux lobes principaux, deux petits lobes sont visibles sur la face viscérale du foie (le lobe caudé et le lobe carré). Il est à noter que l'anatomie du foie varie énormément entre les espèces, le nombre de lobes principaux pouvant ainsi aller de deux chez l'humain et le bovin, à quatre chez l'ovine, cinq chez le cochon et six chez le chien. La classification de Couinaud (Couinaud, 1954) divise le foie humain en quatre secteurs, eux-mêmes divisés en huit segments (numérotés I à VIII sur la **Figure 1.2**), en se basant sur une découpe non pas anatomique mais fonctionnelle et délimitée par les veines hépatiques.

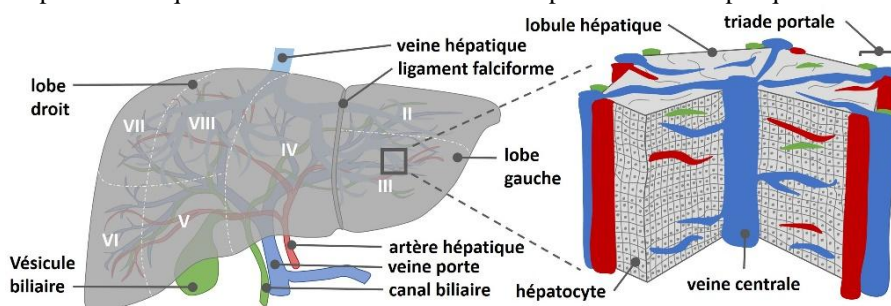


Figure 1.2. Structure des unités fonctionnelles (lobules) du foie.

Le foie est constitué d'environ un million de lobules, des structures cylindriques hexagonales de 0,8 à 2 mm de diamètre, séparés les uns des autres par des travées de tissu conjonctif (espace-porte) (**Figure 1.2**). Chaque lobule, qui constitue l'unité fonctionnelle de base du foie, est constitué de millions de cellules hépatiques (hépatocytes, de forme polyédrique de 20 à 30 μm de côté) reliées au réseau artériel et aux deux arbres veineux. La répartition homogène des lobules et la quantité de sang stockée dans le foie (environ 450 ml, soit environ 10% du volume sanguin de l'organisme) expliquent que le comportement mécanique du parenchyme hépatique peut être assimilé à une certaine échelle à celui d'un milieu poreux. Le comportement mécanique global du foie est également impacté par la présence de son enveloppe fibreuse, appelée capsule de Glisson.

En termes de conditions aux limites, le foie est maintenu dans l'abdomen par une membrane séreuse à deux couches (péritoine viscéral et pariétal), qui enveloppe le

foie et les organes abdominaux à l'exception d'une portion hépatique postéro-supérieure où il se connecte directement au diaphragme. En outre, plusieurs ligaments, dont le falciforme et les ligaments coronaires, relient le foie au diaphragme. Les arbres porte, artériel, veineux hépatique et biliaire précédemment décrits jouent également un rôle important dans la réponse mécanique globale du foie. Comme nous le verrons par la suite, le foie est assez complexe à caractériser mécaniquement à cause de ses conditions aux limites souples couplées à ses multiples composants (lobules, sang, capsule).

1.1.2. Principales pathologies du foie

Toute agression du foie, qu'elle soit d'origine virale, métabolique, auto-immune ou autre, provoque une inflammation et une destruction cellulaire. Lorsque l'atteinte est chronique (hépatopathie chronique), l'inflammation s'accompagne d'une fibrose hépatique progressive. Celle-ci est traditionnellement caractérisée par une analyse histopathologique d'une biopsie hépatique, utilisant des scores d'extension de fibrose (par exemple le score METAVIR, incluant les stades F0 : absence de fibrose, F1 : fibrose périportale, F2 : fibrose septale, F3 : fibrose septale avancée et F4 : cirrhose caractérisée par une fibrose septale avancée et une régénération (Bedossa and Poynard, 1996)). La cirrhose est une cause importante de morbidité et de mortalité. Avec près de 200 000 personnes touchées en France (dont 30% à un stade avancé), on estime qu'entre 10 000 et 15 000 décès sont associés à une cirrhose hépatique chaque année (Payancé *et al.*, 2018). Ce mauvais pronostic s'explique par les complications de la cirrhose qui incluent l'hypertension portale, la survenue du cancer du foie (hépatocarcinome) et la diminution de la fonction hépatique (insuffisance hépatique liée à la diminution des hépatocytes fonctionnels). L'hypertension portale est causée par une vasodilatation splanchnique et par une augmentation de la résistance hépatique due à la fibrose et à la contraction des cellules étoilées du foie. L'hypertension portale s'accompagne de la dilatation de collatérales veineuses porto-systémiques dont les plus redoutables sont les varices œsophagiennes qui peuvent être à l'origine d'importantes hémorragies digestives. La sévérité de la cirrhose est déterminée par la sévérité de l'hypertension portale qui est mesurée de manière invasive par le gradient de pression porto-hépatique.

La cirrhose peut être précédée d'une accumulation de graisse intra-hépatique (stéatose), impliquant des modifications des propriétés viscoélastiques du foie, en particulier à un stade d'inflammation (stéatohépatite).

Comme présentée plus en détail par la suite, l'imagerie de l'élasticité (élastographie) du tissu hépatique a conduit au développement de produits commerciaux non invasifs par méthodes échographiques et par IRM, aujourd'hui largement utilisés en clinique. Plusieurs études cliniques ont montré la bonne performance de l'élastographie pour le diagnostic de fibrose et de cirrhose hépatique. L'élastographie offre donc une possibilité de remplacer la biopsie hépatique et la mesure du gradient de pression porto-hépatique, qui sont des mesures

invasives.

Le foie possède en outre la capacité de maintenir ou restaurer sa masse fonctionnelle, que ce soit en situation d'homéostasie, à la suite d'une destruction (toxique, médicamenteuse, virale ou auto-immune) ou lors d'une résection (hépatectomie) partielle. Des modèles spatio-temporels de calcul de la croissance hépatique ont été proposés, se basant sur des agents régulés par des paramètres mesurables du comportement et de l'état des cellules (Van Liedekerke *et al.*, 2015). D'autres modèles permettent de prédire la croissance de tumeurs hépatiques en regard de contraintes mécaniques appliquées ou subies (Van Liedekerke *et al.*, 2020) ou encore de la cinétique de croissance dans diverses conditions d'apports en glucose et oxygène (Jagiella *et al.*, 2016). Ils permettent de fournir aux cliniciens des informations physiopathologies et mécaniques du foie à visée décisionnelle (Drasdo, Hoehme and Hengstler, 2014).

1.1.3. Principales applications de la biomécanique du foie

Outre leur *utilité diagnostique* pour le suivi de l'évolution et du traitement de différentes pathologies (plus largement traités par la suite dans la [section 1.3](#)), les caractéristiques mécaniques du foie sont de toute première utilité pour la modélisation numérique, qui présente aujourd'hui des applications majeures dans différents domaines :

- **Pour la chirurgie hépatique assistée par ordinateur.** L'introduction de modèles numériques dans le processus chirurgical permet de reproduire les stratégies chirurgicales. Il s'agit d'apporter une assistance pour l'entraînement virtuel des chirurgiens, la planification préopératoire patient-spécifique ou encore la réalité augmentée per-opératoire, en premier lieu pour la chirurgie laparoscopique. Les propriétés mécaniques du foie jouent un rôle essentiel dans le contrôle du retour haptique, notamment pour la résection, l'insertion d'aiguilles et les gestes chirurgicaux par assistance robotisée.

- **En biomécanique des chocs.** Cause potentielle de mortalité lors d'un accident de la route, le foie est avec la rate et les reins un des organes abdominaux les plus fréquemment lésés suite à un traumatisme contondant ou pénétrant. Le principal risque de lésion du foie est lié à des lacérations le long des ligaments falciformes et à un risque de rupture de la veine hépatique droite (Cheynel, 2007; Arnoux *et al.*, 2008). Les modèles du corps humain utilisant des éléments finis, et en particulier des organes abdominaux dont le foie, ont le potentiel de mieux décrire et de façon reproductible l'anatomie humaine et sa variabilité que les mannequins d'accident de voiture. Ils nécessitent toutefois la connaissance précise des propriétés mécaniques des organes modélisés. L'objectif est alors de mieux comprendre les mécanismes de défaillance et de développer des outils de protection pour la sécurité routière.

Outre les outils de simulation numérique du foie précédemment évoqués, des substituts, désignés sous le terme de "fantômes" et mimant notamment les propriétés mécaniques du foie, sont utilisés pour le développement et la calibration de

techniques d'imagerie médicale, de robotique chirurgicale ou d'investigation des chocs traumatiques (Cournane, Fagan and Browne, 2012; Chatelin *et al.*, 2014; Oudry *et al.*, 2014; Cao *et al.*, 2017). Selon l'application visée, ils doivent représenter tout ou partie des propriétés mécaniques du foie sain ou pathologique telles que décrites en **section 1.2**, ainsi que de potentielles propriétés d'imagerie (Chakouch *et al.*, 2015; Ahmad *et al.*, 2020; Chatelin *et al.*, 2020). Composés d'éléments naturels (agarose, gélatine, polysaccharide) ou de synthèse (styrène-éthylène/butylène-styrène, polyacrylamide, alcool polyvinylique, silicone, chlorure de polyvinyle, plastisol), ces fantômes bénéficient aujourd'hui de l'essor des méthodes d'impression 3D, notamment pour inclure le système vasculaire intra-hépatique (Bücking *et al.*, 2017).

1.2. Caractérisations biomécaniques expérimentales

Pour ce qui concerne le comportement mécanique du foie, il est essentiel de différencier celui du parenchyme hépatique, que nous allons détailler dans un premier temps, de l'influence des systèmes vasculaires (veineux et artériel) et de la capsule de Glisson sur la réponse globale de l'organe. A notre connaissance et à la différence de la plupart des investigations (Stingl *et al.*, 2002; MacManus *et al.*, 2019), une seule étude, menée par élastographie impulsionnelle, relève une légère différence significative entre la rigidité du foie des hommes (4.5 ± 1.0 kPa) et des femmes (5.2 ± 0.7 kPa), mais sans aucune corrélation avec l'âge, le poids, la taille ou l'indice de masse corporelle (Corpechot, El Naggari and Poupon, 2006). Des différences de rigidité apparaissent en fonction de l'espèce, avec notamment un foie bovin ou humain moins rigide que celui porcine et une résistance ultime à la traction inférieure (Carter *et al.*, 2001; Valtorta and Mazza, 2005). Pour ces raisons, seule l'espèce sera systématiquement mentionnée dans les résultats décrits par la suite.

1.2.1. Caractérisations du parenchyme hépatique

Comme pour tout tissu mou biologique, il est important de dissocier pour le foie la caractérisation et la modélisation de son comportement linéaire - éminemment viscoélastique - en petites déformations de sa réponse non linéaire - essentiellement hyperélastique - en grandes déformations. Bien que cette limite soit graduelle, elle a été évaluée pour le foie à 0,2% (Liu and Bilston, 2000) ou entre 0,8% et 1,8% (Chatelin *et al.*, 2011) de déformation en cisaillement et entre 10% et 25% en déformation en compression (Umale *et al.*, 2013).

Comportement en petites déformations

Les premiers tests rhéométriques sur tissu hépatique ont été proposés en compression en 1970 par Yamada et Evans, mettant en avant un module d'Young variant de 7.8 à 42 kPa (Yamada and Evans, 1970). En 1996, ces tests ont été complétés par Chen *et al.* et un module élastique très inférieur, avec des valeurs de 620 ± 240 Pa à 940 ± 650 Pa, a été observé par tests de compressions statiques usuels et ultrasonores (Chen *et al.*, 1996). Quelques années plus tard, en se basant

sur des tests à la fois en compression et en élongation, le module élastique du foie porcine a été estimé entre 10 et 15 kPa (Sakuma *et al.*, 2003; Samur *et al.*, 2007).

La dépendance en fréquence du module d'élasticité en petites déformations a été illustrée par Ottensmeyer *et al.* puis par Valtorta et Mazza (Ottensmeyer *et al.*, 2004; Valtorta and Mazza, 2005). Le module augmente de 20 à 100 kPa pour 1 à 10 kHz, ce qui met en évidence le caractère viscoélastique du tissu hépatique. En 2003, la gamme de fréquences étudiées a été étendue par Kim *et al.* par indentation jusqu'à 1000 Hz avec un module élastique *in vitro* du porc de 31.8 kPa (Kim *et al.*, 2003). Il est à noter que la comparaison des rigidités du foie en compression (module d'Young) et en cisaillement (module de cisaillement) est classiquement faite en assumant l'incompressibilité du tissu hépatique (coefficient de Poisson ν proche de 0,5, impliquant un facteur 3 entre ces modules).

Ce n'est que plus récemment que le développement des méthodes basées sur l'imagerie de l'élasticité par ultrasons (élastographie ultrasonore impulsionnelle - TE - ou par force de radiation acoustique - ARFI ou SSI) et par IRM (élastographie ERM) que des valeurs *in vivo*, obtenues de façon non invasives, ont pu être décrites. Si les méthodes par ERM peuvent permettre la mesure des propriétés tant élastiques (module de stockage G') que visqueuses (module de viscosité G''), ce n'est en général pas le cas des méthodes ultrasonores usuelles. Celles-ci ont été étendues à l'étude de la viscosité par approche spectroscopique par Deffieux *et al.* et Muller *et al.* (Deffieux *et al.*, 2009; Muller *et al.*, 2009). Les méthodes d'élastographie et en premier lieu celles utilisées en clinique pour le diagnostic de pathologies hépatiques seront plus largement abordées par la suite ([section 1.3](#)). Une liste non exhaustive des valeurs issues de la littérature entre méthodes *ex vivo* et *in vivo* est proposée en **Figure 1.3**.

Comportement en grandes déformations

En 2000 et 2002, par des tests de cisaillement *in vitro*, le comportement viscoélastique non linéaire du tissu hépatique bovin en grandes déformations a été mis en évidence par Liu et Bilston (Liu and Bilston, 2000, 2002). Comme la plupart des tissus mous biologiques et à l'instar des élastomères, une forte hausse de la rigidité avec la déformation apparaît en grandes déformations. Ce comportement caractéristique, qualifié d'hyperélastique, s'observe tant en compression qu'en traction, même s'il diffère sensiblement entre ces deux modes de sollicitations.

Une sensibilité importante à la vitesse de chargement est à souligner, caractéristique d'un comportement visco-hyperélastique. Cette observation est clairement notable sur la **Figure 1.4**, relatant une liste non exhaustive de courbes contraintes-déformations du parenchyme hépatique jusqu'en grandes déformations. En outre, l'ajout de la porosité dans les modèles de foie a été montré comme pertinent, notamment pour la simulation d'actes chirurgicaux impliquant des sollicitations en grandes déformations et à de faibles vitesses de chargement

(Marchesseau *et al.*, 2010). A l’opposé, la modélisation de chocs traumatiques abdominaux nécessite une réponse mécanique du foie adaptée à de très grandes vitesses de déformation. Comme montré au travers de protocoles expérimentaux impliquant un puits de chute (taux de déformation de 62 s^{-1} (Sparks and Dupaix, 2008)) ou des barres de Kolsky (taux de déformation de 350 à 3000 s^{-1} (Saraf *et al.*, 2007; Pervin, Chen and Weerasooriya, 2011; Chen *et al.*, 2019)), le foie devient assimilable à un fluide visqueux aux très hautes vitesses de chargement.

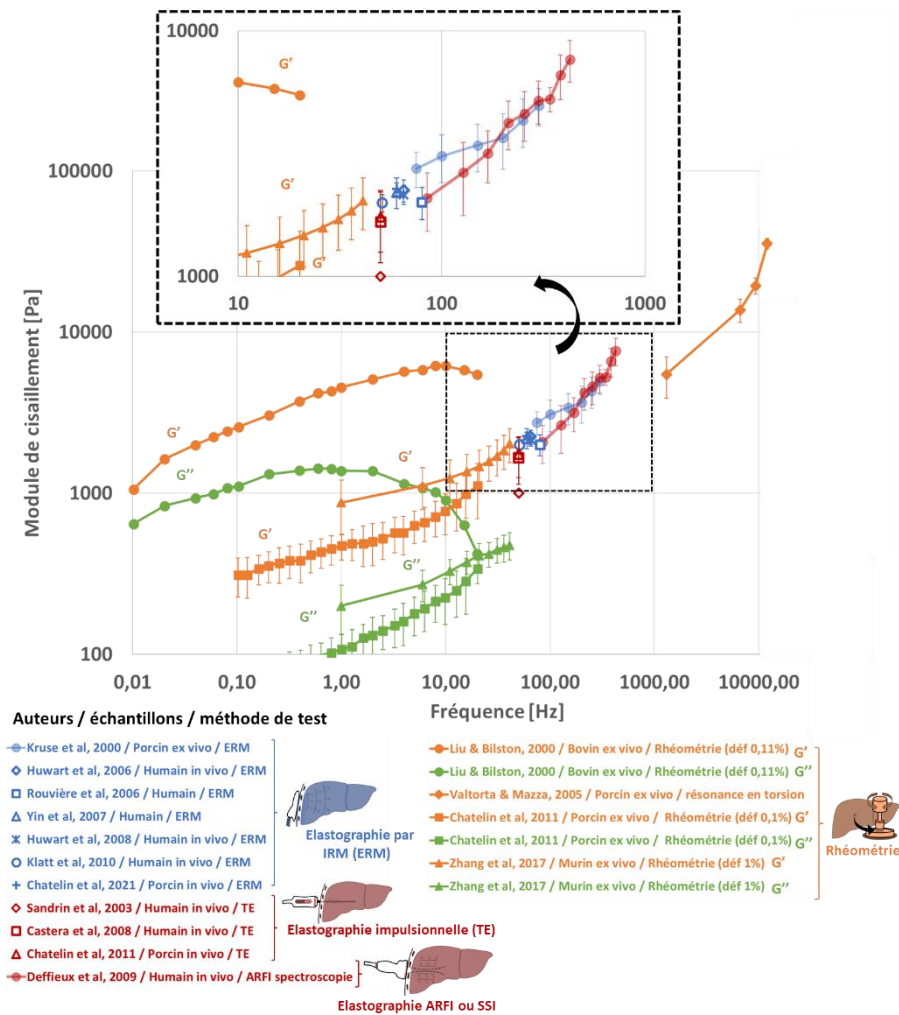
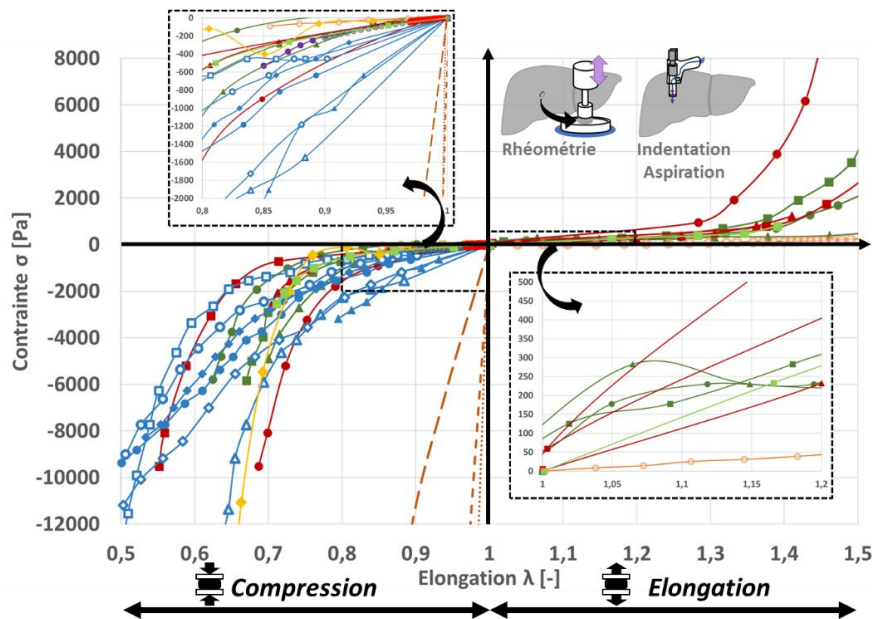


Figure 1.3. Comparaison des propriétés mécaniques viscoélastiques, en petites déformations et en fonction de la fréquence de sollicitation, du foie par rhéométrie (Liu and Bilston, 2000; Valtorta and Mazza, 2005; Chatelin *et al.*, 2011; Zhang *et al.*,

2017) et par *élastographie* (Kruse *et al.*, 2000; Sandrin *et al.*, 2003; Huwart *et al.*, 2006, 2008; Rouvière *et al.*, 2006; Yin *et al.*, 2007; Castera, Forns and Alberti, 2008; Deffieux *et al.*, 2009; Klatt *et al.*, 2010; Chatelin *et al.*, 2011, 2021).



Auteurs / échantillons / taux de déformation ou vitesse de test

- Yeh *et al.*, 2002 / Humain / 0,01 s-1
- ▲ Sakuma *et al.*, 2003 / Porcin (viscéral) / 0,17 mm.s-1
- Sakuma *et al.*, 2003 / Porcin (Edge) / 0,17 mm.s-1
- Sakuma *et al.*, 2003 / Porcin (diaphragmic) / 0,17 mm.s-1
- ▲ Chui *et al.*, 2004 / Porcin / 0,003 à 0,606 s-1
- Chui *et al.*, 2007 / Porcin (Long.) / 0,17 mm.s-1
- Chui *et al.*, 2007 / Porcin (Trans.) / 0,17 mm.s-1
- ▲ Saraf *et al.*, 2007 / Humain / 280 s-1
- Saraf *et al.*, 2007 / Humain / 675 s-1
- Saraf *et al.*, 2007 / Humain / 725 s-1
- Saraf *et al.*, 2007 / Humain / 915 s-1
- ▲ Saraf *et al.*, 2007 / Humain / 1070 s-1
- ◇ Saraf *et al.*, 2007 / Humain / 1790 s-1
- Gao et Desai, 2010 / Porcin / 0,05 s-1
- Pervin *et al.*, 2011 / Bovin / 1000 s-1
- - Pervin *et al.*, 2011 / Bovin / 2000 s-1
- ⋯ Pervin *et al.*, 2011 / Bovin / 3000 s-1
- ▲ Umale *et al.*, 2012 / Porcin / 0,005 s-1
- Mattei *et al.*, 2014 / Porcin / 0,01 s-1
- ▲ Tirella *et al.*, 2014 / Porcin / 0,01 s-1
- Tirella *et al.*, 2014 / Porcin / 0,02 s-1
- Tirella *et al.*, 2014 / Porcin / 0,03 s-1
- Fu et Chui, 2014 / Porcin / 0,17 mm.s-1

Figure 1.4. Comparaison du comportement en grandes déformations et en fonction de la vitesse de sollicitation (taux de déformation) du tissu hépatique par méthodes rhéométriques et par méthodes d'indentation et d'aspiration (Yeh *et al.*, 2002; Sakuma *et al.*, 2003; Chui *et al.*, 2004, 2007; Saraf *et al.*, 2007; Gao and Desai, 2010; Pervin, Chen and Weerasooriya, 2011; Umale *et al.*, 2013; Fu and Chui, 2014; Mattei *et al.*, 2014; Tirella, Mattei and Ahluwalia, 2014).

Inhomogénéités

La grande majorité des études considèrent le foie sain comme un organe mécaniquement homogène à l'échelle de l'organe. Toutefois, une étude de 2003 a montré l'existence d'une hétérogénéité des propriétés mécaniques hépatiques selon trois zones distinctes, chacune relativement homogène : une partie viscérale, une région diaphragmatique et une aire sur les extrémités (Sakuma *et al.*, 2003). A noter que la présence et la répartition du système vasculaire intra-hépatique est susceptible d'engendrer des hétérogénéités mécaniques à l'échelle de l'organe dans son ensemble.

Anisotropie

La plupart des tissus mous biologiques, à l'image des tissus musculaires ou cérébraux, sont composés de fibres, pouvant entraîner des propriétés mécaniques anisotropes dès lors où elles adoptent des directions préférentielles (Chatelin, Constantinesco and Willinger, 2010). La prise en compte de l'anisotropie dans le modèle de tissu est une question essentielle. L'immense majorité des études expérimentales sur le tissu hépatique suppose un comportement isotrope, s'expliquant par la microstructure essentiellement isotrope de ce tissu (Pervin, Chen and Weerasooriya, 2011; Chen *et al.*, 2019).

Cependant, des divergences peuvent être observées dans la littérature concernant l'importance de la prise en compte de l'anisotropie dans les modèles du tissu hépatique sain. En 2007, Chui *et al.* suggèrent que le tissu hépatique est transversalement isotrope et que les propriétés d'anisotropie du tissu hépatique doivent être prises en compte dans le cadre de la simulation chirurgicale (Chui *et al.*, 2007). Ainsi, pour une déformation de 20 %, les auteurs rapportent devoir appliquer une force deux fois plus importante pour allonger un échantillon de tissu selon une direction longitudinale par rapport au même test avec un échantillon de tissu selon une direction transverse. A l'échelle de l'organe, une anisotropie variant localement pourrait en outre être observée du fait de la présence de la vascularisation (Hashemi *et al.*, 2020).

1.2.2. Influence du système vasculaire sur la réponse mécanique

Même si plusieurs études se sont attachées à décrire les propriétés mécaniques des veines et artères, très peu se sont intéressées à celles des vaisseaux hépatiques. En 2011, un comportement hyperélastique des parois vasculaires a été observé par Umale *et al.* Avec un modèle bilinéaire présentant des modules de rigidité distincts en petites et grandes déformations, respectivement de 0.62 ± 0.41 MPa et 2.81 ± 2.23 MPa (Umale *et al.*, 2011). Des approches de modélisation du foie pour la simulation chirurgicale en temps réel ont inclus l'anisotropie et l'hétérogénéité causées par la présence de la vascularisation via des méthodes d'homogénéisation, montrant de fait l'importance de la caractérisation mécanique du système vasculaire hépatique (Hashemi *et al.*, 2020).

Outre la rigidité des parois des vaisseaux, la présence de la circulation sanguine

au sein de l'arbre vasculaire hépatique et la pression qui y règne sont également à même d'influencer les propriétés mécaniques du foie. Ainsi, des différences de plus de 50% des valeurs de rigidité peuvent apparaître entre des tissus *in vivo* perfusés et *ex vivo* non perfusés (Ottensmeyer *et al.*, 2004). Plus encore, un lien entre flux et rigidité du foie a récemment été quantifié par élastographie (Elkrief *et al.*, 2015; Ipek-Ugay *et al.*, 2017). Ainsi, une obstruction partielle ou complète du flux portal, comme en cas de thrombose veineuse porte, est susceptible de modifier de près de 12% la rigidité du foie (Chatelin *et al.*, 2021). Chez les patients atteints de cirrhose hépatique, la pression portale est également liée à la rigidité du foie (Ronot *et al.*, 2014).

Pour toutes ces raisons, il apparaît essentiel de prendre en compte la vascularisation et la perfusion du foie, que ce soit dans le cadre de sa modélisation ou lors des mesures de ses propriétés mécaniques (Kerdok, Ottensmeyer and Howe, 2006), en privilégiant des approches *in vivo* par indentation ou par élastographie.

1.2.3. Influence de la capsule sur la réponse mécanique

La capsule de Glisson est une gaine de tissus conjonctifs denses, partie intra-hépatique de la membrane d'enveloppe conjonctive indépendante du revêtement péritonéal entourant le foie. Par son adhérence au foie et son invagination, cette capsule délimite les lobes. Avec des caractéristiques de limite à la rupture de 29% à 50% et de 9 à 10 MPa en termes de déformation et de contrainte ultime en élongation, la capsule de Glisson offre un rôle protecteur au foie, limitant le risque de lacération et de lésion en situation de choc (Hollenstein *et al.*, 2006; Brunon, Bruyère-Garnier and Coret, 2010). Ces caractéristiques sont également primordiales à intégrer pour comprendre le comportement du foie dans le cadre d'actes chirurgicaux ou d'insertion d'aiguille. Des mesures en surface par indentation et aspiration ont montré que la rigidité du foie était significativement impactée par la présence de la capsule, l'augmentant par un facteur 2 à 3 (Carter *et al.*, 2001; Hollenstein *et al.*, 2006). Ceci est dû à la fois à une plus grande rigidité de la capsule par rapport au parenchyme hépatique et à son comportement fortement hyperélastique au-delà de 7% de déformation en élongation. Elle a ainsi une élasticité en petites déformations de 8.22 ± 3.42 MPa contre 48.15 ± 4.5 MPa entre 20% et 30% de déformation (Umale *et al.*, 2011).

Tous ces éléments plaident en la faveur du développement et de l'utilisation d'outils de caractérisation des propriétés mécaniques *in vivo* du foie dans son environnement physiologique sain ou pathologique, comme présentés ci-après.

1.3. Elastographie pour le diagnostic de la fibrose, de la cirrhose, de l'inflammation et des tumeurs hépatiques

L'élastographie regroupe des techniques d'imagerie qui permettent l'acquisition et/ou la quantification de l'élasticité des tissus biologiques *in vivo*. Les propriétés

mécaniques reflétant l'organisation des tissus, les propriétés physiologiques et pathologiques peuvent être ainsi quantifiées de façon non invasive. Ces mesures sur le foie, effectuées en petites déformations, permettent de prendre en compte l'environnement de mesure mécanique et restent globalement comparables à celles obtenues *ex vivo* par des méthodes invasives (**Figure 1.3**). A ce jour les applications de l'élastographie en recherche et en clinique pour le foie se concentrent autour des modalités par IRM et échographiques.

1.3.1. Elastographie ultrasonore

Les premières applications majeures en élastographie ont été développées autour de pathologies du foie, essentiellement par approches ultrasonores. Les différentes techniques d'élastographie par ultrasons actuellement disponibles peuvent être classées en fonction de la grandeur physique mesurée : ainsi, l'imagerie de déformation et l'imagerie par ondes de cisaillement (SWI) font l'objet d'une abondante littérature pour leur utilisation clinique pour le foie. En imagerie SWI, une sollicitation dynamique est appliquée au tissu. Cette approche dynamique peut être elle-même être dissociée en deux approches selon la méthode d'excitation : l'élastographie impulsionnelle (TE) et l'élastographie par force de radiation acoustique (ARFI).

Imagerie de déformation

En imagerie de déformation, une sollicitation normale en contrainte est appliquée au tissu et la déformation normale est mesurée pour fournir une évaluation qualitative du module d'Young (Ophir *et al.*, 1991). L'élastographie de déformation peut être subdivisée selon la méthode d'excitation : (1) l'opérateur exerce une compression manuelle sur le tissu avec le transducteur ultrasonore (Ophir *et al.*, 1991), approche fonctionnant assez bien pour les organes superficiels mais difficile à évaluer pour des organes plus profonds comme le foie (Morikawa *et al.*, 2011); (2) le transducteur ultrasonore est maintenu stable et le déplacement des tissu est généré par un mouvement physiologique interne (cardiovasculaire ou respiratoire). L'élastographie de déformation est très peu utilisée pour l'évaluation des maladies hépatiques chroniques car plusieurs facteurs, dont la largeur de l'espace intercostal et l'épaisseur de la graisse sous-cutanée, limitent la compression du foie, rendant les mouvements physiologiques engendrés sur le foie difficiles à exploiter.

Elastographie TE

L'élastographie TE constitue le principe de base du premier système SWI disponible dans le commerce via le dispositif 1D FibroScan™® (Echosens, Paris, France) pour l'évaluation mécanique du foie (Sandrin *et al.*, 2003, 2006). Une sonde ultrasonore constituée d'un unique transducteur électrodynamique est utilisée pour engendrer une onde élastique de cisaillement de faible amplitude (~1 mm) et basse fréquence (50 Hz) dans le tissu hépatique au travers de la peau. En parallèle, le même transducteur ultrasonore (3,5 MHz) est utilisé en mode émission réception

afin d'acquérir des lignes ultrasonores à cadence élevée (6 kHz). En utilisant le principe selon lequel les ondes ultrasonores se déplacent à une vitesse c_p bien plus élevée ($\sim 1540 \text{ m.s}^{-1}$) que l'onde de cisaillement c_s ($\sim 1 \text{ m.s}^{-1}$) et en ayant recours à une méthode d'autocorrélation, le champ de déplacement engendré dans le tissu hépatique est obtenu en 1D puis dérivé par rapport à la profondeur pour obtenir la vitesse de l'onde de cisaillement. En assumant que dans les tissus mous biologiques le module de cisaillement est très inférieur au module de compression et que le tissu hépatique est purement élastique et incompressible (coefficient de Poisson $\nu \approx 0,5$), le module d'Young E est obtenu par la formule $E = 2(1 + \nu)G \approx 3G = 3\rho c_s^2$ où ρ et G correspondent respectivement à la masse volumique et au module de cisaillement local à 50 Hz du foie. Il s'agit aujourd'hui de la technique la plus largement utilisée en routine clinique pour l'évaluation des différents stades de fibrose hépatique comme alternative non invasive à la biopsie (**Figure 1.5**).

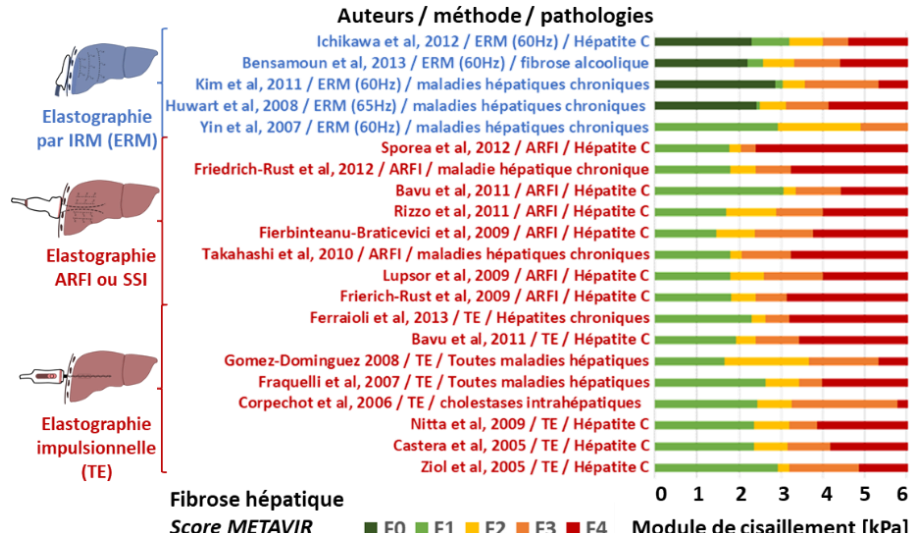


Figure 1.5. Seuils estimés dans la littérature pour l'évaluation du score METAVIR de la fibrose hépatique (Bedossa and Poynard, 1996) par élastographie ERM (Yin *et al.*, 2007; Huwart *et al.*, 2008; Kim *et al.*, 2011; Ichikawa *et al.*, 2012; Bensamoun *et al.*, 2013), ARFI (Fierbinteanu-Braticevici *et al.*, 2009; Friedrich-Rust *et al.*, 2009, 2012; Lupsor *et al.*, 2009; Takahashi *et al.*, 2010; Bavu *et al.*, 2011; Sporea *et al.*, 2013) et élastographie impulsionnelle TE (Castéra *et al.*, 2005; Ziol *et al.*, 2005; Corpechot *et al.*, 2006; Fraquelli *et al.*, 2007; Gómez-Dominguez *et al.*, 2008; Nitta *et al.*, 2009; Bavu *et al.*, 2011; Ferraioli *et al.*, 2013).

Elastographie ARFI

Dans le cas de l'élastographie par ondes de cisaillement ponctuelles (pSWE) ou 2D (2D-SWE), une force de radiation acoustique (ARFI) est utilisée pour générer les ondes de cisaillement. Dans cette approche, des ondes ultrasonores focalisées sont

utilisées pour induire un déplacement des tissus pendant une courte durée ($\sim 100 \mu\text{s}$) dans la direction normale à la direction de focalisation ("*push*"). Le déplacement du tissu en lui-même au point focal n'est généralement pas mesuré mais une partie des ondes générées par l'ARFI est convertie en ondes de cisaillement par absorption de l'énergie acoustique (Nightingale *et al.*, 2002). Grâce à la même sonde ultrasonore, la propagation de l'onde de cisaillement est alors soit estimée localement (Palmeri *et al.*, 2008), soit imagée par imagerie ultrasonore ultrarapide comme proposé par l'approche Supersonic Shear Imaging (SSI) (Bercoff, Tanter and Fink, 2004) via le dispositif 2D Aixplorer® (*SuperSonic Imagine, Aix en Provence, France*). La vitesse c_s des ondes de cisaillement perpendiculaires au plan d'excitation est ainsi mesurée par estimation du temps de vol et les modules de cisaillement G et d'Young E estimés quantitativement. Ces méthodes sont aujourd'hui de plus en plus utilisées en clinique pour l'évaluation des différents stades la fibrose hépatique (**Figure 1.5**). A noter que ces méthodes se basent sur l'estimation d'une vitesse de groupe des ondes de cisaillement générées par méthode ARFI, mais qu'au final c'est toute une gamme de fréquences qui est sollicitée, correspondant chacune à une vitesse de phase des ondes. Ce point est important dès lors où l'on prend en compte la viscosité du foie. Ceci a été fait avec une approche spectroscopique SSI permettant d'estimer *in vivo* les paramètres viscoélastiques d'un modèle de Voigt du foie entre 75 Hz et 600 Hz (Deffieux *et al.*, 2009; Muller *et al.*, 2009) (**Figure 1.3**).

Dans le domaine thérapeutique, une approche SSI a été utilisée pour montrer que le module de Young d'une tumeur hépatique traitée passait de 6 à 40 kPa pendant une ablation par radiofréquence de 5 minutes, ouvrant la voie à l'utilisation de l'élastographie per-opératoire pour la radiologie interventionnelle du foie (Mariani *et al.*, 2014).

1.3.2. Elastographie par résonance magnétique

La mesure des propriétés mécaniques peut également se faire par IRM, aussi nommée élastographie de résonance magnétique (ERM). Cet examen peut se faire lors d'une session d'IRM conventionnelle, où l'ERM vient en complément des autres séquences à valeur diagnostique. En ERM, la sollicitation la plus fréquemment utilisée est une onde acoustique continue, plaçant le foie dans un état pseudo-stationnaire harmonique. Elle est obtenue à partir d'un transducteur externe mis au contact du patient. C'est alors la propagation de l'onde émise par le transducteur à travers les tissus qui induit les contraintes et les déplacements à distance dans un large volume de tissu. L'ERM bénéficie des avantages inhérents à la technique de l'IRM, à savoir la possibilité d'obtenir du signal en tout point du patient et indépendamment des couches à traverser, à l'inverse de la situation en échographie, où des notions de fenêtre intercostale doivent être considérées. Le recours à un transducteur externe opérant en mode continu permet de propager des ondes de forte amplitude à distance et d'obtenir des données mesurables sur des régions

anatomiques larges pouvant comprendre des organes entiers.

La séquence d'acquisition par IRM est lancée de manière synchronisée à l'onde mécanique. Des gradients d'encodage ajoutés à la séquence permettent d'encoder le champ de déplacement dans la phase du signal. Ces gradients sont typiquement de forme périodique (sinusoïdale ou trapézoïdale par exemple), et appliqués à la fréquence d'excitation mécanique, quoiqu'une déviation de phase puisse être obtenue même lorsque les gradients ne sont pas appliqués à la même fréquence que l'excitation mécanique. Ceci peut être mis à profit pour raccourcir le temps d'écho et ainsi augmenter le rapport signal sur bruit des images, au prix d'un encodage moins efficient. Dans tous les cas, ces gradients introduisent une proportionnalité entre la déviation de la phase acquise et le déplacement local. Les différentes directions du déplacement peuvent être sondées en orientant les gradients d'encodage successivement le long d'une ou plusieurs directions d'intérêt. Pour les tissus isotropes, on pourra se contenter d'une seule direction d'encodage, mais il est souvent préférable d'acquérir plusieurs directions d'encodage, car ceci permet de rendre le processus de reconstruction moins sensible au bruit, ou encore de supprimer les composantes de compression du déplacement par le calcul du rotationnel du champ de déplacement, ou encore de sonder les propriétés anisotropes des tissus lorsque chaque direction est reconstruite de manière indépendante. On peut donc retrouver les champs de déplacement directement à partir des images de phase obtenues. Il faut cependant appliquer une suppression des repliements de phase, puisque cette dernière est bornée entre $-\pi$ et π tandis que les déplacements peuvent prendre des valeurs arbitraires. Finalement, le domaine temporel est échantillonné en faisant intervenir un délai entre l'acquisition et l'onde mécanique, et en faisant adopter successivement à ce délai plusieurs valeurs entre zéro et la durée d'une période de la sollicitation mécanique imposée.

Le calcul des propriétés mécaniques est ensuite réalisé au moyen d'algorithmes spécifiques, pouvant être basés sur l'analyse des fréquences spatiales présentes dans les images d'ondes ou résolvant explicitement l'équation de propagation en milieu viscoélastique. Ceux-ci nécessitent généralement l'hypothèse d'un régime linéaire de déformation (petites déformations), d'une onde plane et de l'incompressibilité du milieu. Dans son expression la plus simple, la propagation peut être décrite par le comportement du champ de déplacement \mathbf{u} en fonction de son laplacien : $-\rho \cdot \omega^2 \cdot \mathbf{u} = G \cdot \Delta \mathbf{u}$, où ρ est la densité du milieu, ω la fréquence mécanique et faisant apparaître G le module de cisaillement. Cette expression concerne les déplacements de cisaillement uniquement, et suppose que les composantes de compression sont absentes de \mathbf{u} . De par la nature complexe du déplacement \mathbf{u} (étant une onde périodique, \mathbf{u} est doté d'une amplitude et d'une phase, et doit donc être considéré comme une grandeur complexe), le module de cisaillement est lui aussi complexe, faisant apparaître une partie réelle G' (module de stockage) traduisant l'élasticité, et une partie imaginaire G'' (module de perte) traduisant la viscosité ($G = G' + i \cdot G''$).

Selon la reconstruction utilisée et la manière dont elle est formulée, on constate que les propriétés viscoélastiques du foie sont rapportées sous de nombreuses formes différentes. Le marqueur ERM le plus répandu est celui de la rigidité ("*stiffness*"), qui correspond à l'amplitude du module de cisaillement complexe ($G^* = \sqrt{G'^2 + G''^2}$). Lorsqu'une hypothèse d'élasticité pure est prise ($G'' = 0$), cette grandeur est confondue avec la partie réelle du module de cisaillement. Sans cette hypothèse, la nature viscoélastique du milieu est estimée par G'' , et il apparaît un angle de phase $\phi = \text{atan}(G''/G')$. Cette grandeur est parfois mise à l'échelle entre 0 et 1 (nommée tangente delta ou facteur d'amortissement) en la multipliant par $2/\pi$ (Schregel *et al.*, 2018), ou exprimée comme un rapport d'amortissement ("*damping ratio*") ζ , pouvant s'obtenir par $\zeta = G'' / 2 \cdot G'$. L'équation de propagation peut, alternativement, être résolue en formulant les propriétés mécaniques du milieu comme un nombre d'onde complexe, k^* , (défini localement), dont la partie réelle est un coefficient de propagation, et la partie imaginaire un coefficient d'atténuation. Cette représentation permet d'identifier rapidement la vitesse de propagation de l'onde c_s puisque $c_s = \omega/k$. Les propriétés viscoélastiques peuvent alors être traduites par le couple de grandeurs vitesse et atténuation (Hamhaber *et al.*, 2007; Sack *et al.*, 2008). Cette approche permet des comparaisons quantitatives avec les valeurs obtenues par élastographie ultrasonore, où la mesure de ces deux grandeurs est directement accessible à l'acquisition.

L'ERM a montré un très fort potentiel pour le diagnostic de la fibrose hépatique (Rouvière *et al.*, 2006; Yin *et al.*, 2007; Huwart *et al.*, 2008; Kim *et al.*, 2011; Ichikawa *et al.*, 2012; Bensamoun *et al.*, 2013) (**Figure 1.5**) et pour l'évaluation des tumeurs du foie (Venkatesh *et al.*, 2008). Il est important de garder à l'esprit que les différences de valeurs obtenues entre des méthodes par élastographie ultrasonores et par ERM s'expliquent notamment par le fait que les résultats sont habituellement exprimés en termes de module de cisaillement et de module de compression (module d'Young approximativement égal à 3 fois le module de cisaillement dans les tissus mous supposés incompressibles), sous conditions d'acquisitions et hypothèses de détermination des paramètres biomécaniques différentes entre l'ERM et l'élastographie ultrasonore (Manduca *et al.*, 2021). Ainsi, les fréquences de sollicitation du tissu sont typiquement plus basses en ERM qu'en élastographie ultrasonore.

En raison de la nature harmonique de l'excitation imposée, l'ERM se prête bien à la mesure des propriétés de dispersion du module de cisaillement dans les tissus. La répétition de l'acquisition à plusieurs fréquences de la sollicitation dynamique imposée, ou ERM multifréquence, permet de mesurer indépendamment les propriétés mécaniques aux différentes fréquences, et d'en analyser ainsi les lois de dispersion. Selon le modèle rhéologique considéré lors de l'analyse des données, les propriétés peuvent permettre de déterminer les propriétés viscoélastiques du milieu. Ainsi, la dispersion fréquentielle du foie a pu être mesurée chez les patients (Asbach

et al., 2010; Garteiser *et al.*, 2021) et il a été proposé que sa mesure puisse avoir un intérêt pour le diagnostic de l'inflammation. L'ERM multifréquence peut aussi être mise à profit dans un autre objectif; celui d'obtenir une meilleure "illumination acoustique" du sujet. En effet, à une longueur d'onde donnée des interférences destructives peuvent apparaître en lien avec la géométrie spécifique du sujet, ce qui se traduit par une amplitude d'onde localement trop faible pour réaliser une mesure fiable des propriétés mécaniques. Puisque la géométrie est propre au sujet et ne peut pas être modifiée, on peut de façon alternative faire varier la longueur d'onde en choisissant une fréquence différente, ce qui pourra avoir pour effet de déplacer les zones où les interférences destructives se manifestent. Dès lors que les fréquences utilisées sont suffisamment voisines, on peut raisonnablement négliger les effets de dispersion, et intégrer les champs de déplacement obtenus aux différentes fréquences dans une reconstruction unique. Ce principe est utilisé dans la reconstruction "MDEV" (Streitberger *et al.*, 2014) et sa version dérivée kmDEV, qui ont été utilisées avec succès dans la détermination des propriétés mécaniques du foie chez les patients (Dittmann *et al.*, 2017; Reiter *et al.*, 2018, 2021; Hudert *et al.*, 2021).

A noter également que des approches rapides de l'ERM ont été développées, permettant son utilisation en radiologie interventionnelle pour la caractérisation puis le suivi per-opératoire d'ablations thermiques de tumeurs hépatiques (Wu *et al.*, 2001; Chen *et al.*, 2014; Corbin *et al.*, 2016), comme précédemment évoqué de façon similaire en élastographie ultrasonore.

1.4. Modélisation mécanique

1.4.1. Géométrie et conditions aux limites

La géométrie est extraite et maillée habituellement à partir d'acquisition IRM ou scanner, avec des résolutions et des variabilités très différentes d'un modèle à l'autre. Les principales conditions aux limites du foie sont formées par le péritoine, duquel dérivent la plupart des ligaments (falciforme, coronaire, triangulaire, hépatogastrique et hépatoduodénal), tandis que le ligament rond est un cordon fibreux issu de la veine ombilicale avec des propriétés qui lui sont spécifiques. Ces éléments sont généralement pris en compte par des encastremements ou des liaisons souples modélisant les propriétés des tendons. Outre les caractéristiques mécaniques du foie, ces conditions aux limites ont un impact significatif sur la réponse mécanique du modèle, affectant la précision des modèles numériques (Peterlik *et al.*, 2014; Ozkan and Goksel, 2015; Nikolaev, Peterlik and Cotin, 2018; Nikolaev and Cotin, 2020).

1.4.2. Lois de comportement

La mise en place de modèles numériques du foie pour la simulation, notamment basée sur la méthode des éléments finis, nécessite le recours à des lois de

comportement adaptées aux sollicitations qui seront appliquées à ce modèle, mais également en accord avec les caractéristiques du tissu hépatique telles qu'observées expérimentalement et relayées dans les précédentes section de ce chapitre. Compte tenu des champs d'application de ces modèles tels qu'également précédemment décrits, il paraît pertinent de focaliser la synthèse des principales lois de comportement rapportées dans la littérature sur leurs formes hyperélastiques, qu'elles incluent ou non des caractéristiques telles que la viscosité, l'anisotropie ou la porosité. Ces modèles non linéaires du foie sont présentés dans cette section et, pour plus de détails, le lecteur pourra se référer à (Marchesseau, Chatelin and Delingette, 2017).

Modèles polynomiaux

Les formes polynomiales de l'énergie de déformation sont les plus populaires pour rendre compte du comportement non linéaire du tissu hépatique. Le modèle néo-Hookéen est la fonction polynomiale la plus simple, basée sur la thermodynamique statistique et la conservation de l'entropie des chaînes de polymères réticulés, comme proposé dans plusieurs études (Chui et al., 2004 ; Ahn et Kim, 2010). Le modèle de Mooney-Rivlin consiste en une généralisation du modèle néo-Hookéen, par l'ajout du second invariant du tenseur droit de déformation de Cauchy-Green. Ce modèle reste encore aujourd'hui l'un des plus utilisés pour simuler la réponse mécanique non linéaire du tissu hépatique (Chui *et al.*, 2004; Hu and Desai, 2004; Umale *et al.*, 2013; Fu and Chui, 2014). Cependant, ces modèles se sont révélés insuffisants pour reproduire l'ensemble du comportement en compression et en élongation du tissu hépatique (Chui et al., 2004) et l'utilisation des lois de comportement de Mooney-Rivlin d'ordre supérieur aboutit à l'identification de coefficients négatifs, ce qui n'est physiquement pas réaliste (Hu and Desai, 2004). De façon alternative, les modèles polynomiaux réduits (Lister, Gao and Desai, 2010) et les fonctions des souches de Bogen (Chui *et al.*, 2004) et d'Ogden (Hu and Desai, 2004; Gao and Desai, 2010; Lister, Gao and Desai, 2010; Untaroiu and Lu, 2013; Untaroiu *et al.*, 2015) ont également été largement utilisés. Il n'y a toutefois toujours pas de consensus clair sur la forme polynomiale qui modélise le mieux le comportement non linéaire du foie en petites et grandes déformations.

Modèles exponentiels et logarithmiques

Les lois exponentielles et logarithmiques ont été présentées comme des modèles représentant le comportement contrainte-déformation du tissu hépatique au moins aussi fidèlement que les modèles polynomiaux pour la compression et l'élongation (Chui *et al.*, 2004). Des formulations cohérentes de fonctions énergétiques exponentielles (telles que le modèle Fung-Demiray) ont été identifiées avec succès sur la réponse expérimentale non seulement *ex vivo* mais aussi *in vivo* (par indentation) du foie (Carter *et al.*, 2001; Tamura *et al.*, 2002; Brown *et al.*, 2003; Chui *et al.*, 2004; Roan and Vemaganti, 2007; Rosen *et al.*, 2008).

Modèles combinés

La combinaison des différentes formes précédemment évoquées permet d'améliorer le réalisme de la modélisation du tissu hépatique (Chui *et al.*, 2004). L'approche la plus populaire consiste à combiner les polynômes avec des lois constitutives logarithmiques ou exponentielles (Fu, Chui and Teo, 2013; Fu and Chui, 2014), donnant alors la possibilité d'inclure l'anisotropie via le quatrième invariant du tenseur de déformation (Chui *et al.*, 2007). En particulier, le modèle de Veronda-Westmann, initialement développé pour simuler la réponse de la peau, a été appliqué avec succès au tissu hépatique sain (Chui *et al.*, 2004; Yin *et al.*, 2004).

Inclusion de la viscosité et de la porosité dans les modèles non linéaires

En modifiant les formulations pour combiner une fonction d'énergie de déformation avec des coefficients dépendants du temps et en discrétisant à partir de séries de Prony, l'influence de la viscosité du tissu hépatique a été incluse par certains auteurs tant pour le modèle néo-hookéen (Miller, 2000) que pour le modèle de Mooney-Rivlin (Liu and Bilston, 2002; Kim and Srinivasan, 2005; Samur *et al.*, 2007). Cette extension des formes polynomiales donne une estimation raisonnable de la réponse du tissu hépatique sur une large gamme de taux de déformation (Liu and Bilston, 2002). La dépendance à la vitesse de chargement peut également être ajoutée dans une expression visco-hyperélastique de la formulation d'Ogden en représentant la fonction de relaxation du tissu hépatique sous forme d'une série de Prony (Sato *et al.*, 2013). Une autre forme de lois de comportement consiste en la combinaison d'une fonction d'énergie de déformation non linéaire polynomiale, exponentielle ou logarithmique avec la viscosité par l'incorporation de la dépendance au temps dans un modèle intégral simplifié (Fung, 1967). Bien que cette formulation viscoélastique quasi-linéaire ait été utilisée avec succès pour modéliser le foie (Tamura *et al.*, 2002; Nava *et al.*, 2004, 2008; Roan and Vemaganti, 2007; Jordan *et al.*, 2009), sa capacité à simuler le tissu hépatique en grandes déformations et à des taux de déformation élevés n'a à notre connaissance pas encore été pleinement démontrée.

En plus de la viscosité, l'inclusion de la porosité dans un modèle polynomial réduit a été proposée par plusieurs auteurs, en utilisant la théorie biphasique pour inclure l'hyperélasticité de façon indépendante du flux (Kerdok, Ottensmeyer and Howe, 2006). Cette approche consistant d'une certaine façon à considérer le foie comme une éponge remplie de fluide a également été proposée (Raghunathan, Evans and Sparks, 2010) puis étendue (Marchesseau *et al.*, 2010) par d'autres auteurs. Bien qu'elle joue un rôle majeur dans la réponse non linéaire du foie, l'inclusion de composants poreux dans les modèles hépatiques reste encore aujourd'hui marginale.

Modèles pour la simulation temps-réel

Quelques modèles numériques du foie entier sont illustrés en **Figure 1.6**. Le développement de modèles précis en temps réel du comportement biomécanique du foie reste essentiel pour la mise en œuvre d'applications complexes telles que les simulateurs chirurgicaux, la chirurgie assistée par ordinateur ou la thérapie guidée des tumeurs hépatiques. Afin d'accélérer les simulations numériques, deux techniques principales ont dans un premier temps été proposées. La première consiste à exploiter le parallélisme du calcul avec des processeurs graphiques (GPU) ou des clusters processeurs (CPU) (Faure *et al.*, 2012; Peterlík, Duriez and Cotin, 2012). La seconde tente d'utiliser des techniques de réduction de la dimensionnalité au moyen d'algorithmes tels que la décomposition propre généralisée (PGD), ce qui permet d'obtenir des résultats très précis en temps réel dans de nombreux problèmes où le champ évolue de manière fluide (Chinesta *et al.*, 2013). Toutefois, les non-linéarités liées au caractère hyperélastique du tissu hépatique peuvent limiter l'applicabilité de cette seconde approche en raison du nombre accru de modes de déformation nécessaires pour une simulation précise.

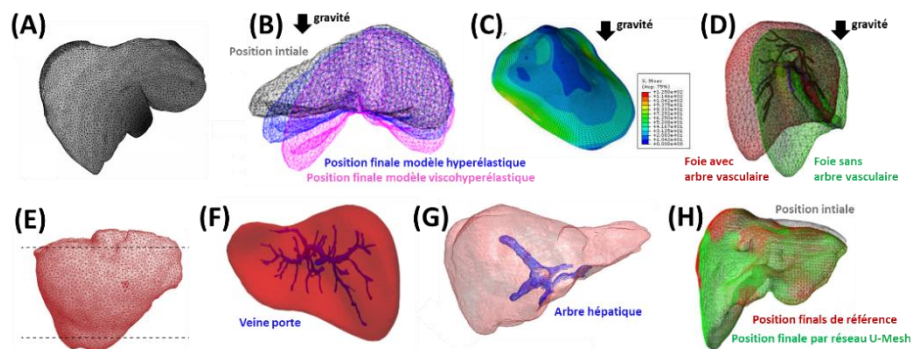


Figure 1.6. Illustrations issues et adaptées de la littérature de quelques exemples de modèles numériques du foie, certains pouvant inclure de la viscosité, de l'hyperélasticité, ou un réseau vasculaire (A : (Nava *et al.*, 2008) ; B : (Marchesseau *et al.*, 2010) ; C : (Lister, Gao and Desai, 2010) ; D : (Peterlík, Duriez and Cotin, 2012)). Les plus récents font appel à des méthodes par apprentissage profond (E : (Lorente *et al.*, 2017) ; F : (Lauzeral *et al.*, 2019) ; G : (Pellicer-Valero *et al.*, 2020) ; H : (Mendizabal, Márquez-Neila and Cotin, 2020)).

Récemment, de nouvelles approches pour développer des modèles temps-réel ont été proposées, stratégies basées sur les données (approches *data-driven*), consistant en l'utilisation d'algorithmes d'apprentissage automatique afin de fournir une inférence en temps-réel à partir de simulations, notamment par éléments finis, ou plus directement à partir de capteurs (Lorente *et al.*, 2017; Lauzeral *et al.*, 2019; Mendizabal, Márquez-Neila and Cotin, 2020; Pellicer-Valero *et al.*, 2020).

1.5. Conclusions et perspectives

Comme nous l'avons vu, les applications de la biomécanique du foie restent nombreuses, notamment en termes de modélisations pour la biomécanique des chocs, pour le développement de nouveaux systèmes de protection, pour la chirurgie hépatique préopératoire ou per-opératoire et pour les gestes médicaux chirurgicaux assistés par ordinateur, via l'essor de la simulation temps-réel et patient spécifique.

Mais c'est également du côté du diagnostic clinique par élastographie ultrasonore ou IRM que l'on peut projeter les développements futurs majeurs de la biomécanique du foie. Outre l'efficacité de la mesure de la rigidité du foie, largement développée pour le diagnostic de la fibrose hépatique, d'autres caractéristiques mécaniques restent à envisager en pratique clinique. Les paramètres liés à la viscosité sont ainsi tout particulièrement envisagés comme marqueurs de l'inflammation hépatique et de tumeurs malignes du foie, notamment par ERM (Garteiser *et al.*, 2012) en complément d'autres modalités par IRM déjà utilisées pour le diagnostic. De plus, la prise en compte de paramètres combinant mécanique des solides et des fluides est proposée pour la caractérisation des thromboses portes, de la fibrose et de l'hypertension portale (Chatelin *et al.*, 2021).

Outre ces aspects diagnostiques, des applications originales émergent depuis quelques années autour du développement de l'élastographie du foie pour la radiologie interventionnelle. Ces développements se basent sur l'augmentation locale de la rigidité du foie avec la nécrose lors d'ablations tumorales par ondes radiofréquence, laser ou ultrasons focalisés haute intensité (HIFU). Elles ouvrent la voie à des développements cliniques futurs du monitoring *in vivo* temps-réel d'ablations par élastographie ultrasonore (Varghese, Zagzebski and Lee, 2002; Mariani *et al.*, 2014) ou ERM (Chen *et al.*, 2014; Corbin *et al.*, 2016).

Enfin, le recours à de nouveaux outils basés sur l'entraînement de réseaux de neurones et l'intelligence artificielle, tant pour l'élastographie que pour la simulation numérique, laissent envisager de nombreuses perspectives dans les différents domaines précédemment évoqués (Hashemi *et al.*, 2020).

Remerciements

Ce travail a été soutenu par l'Etat français dans le cadre du “*Plan Investissements d'Avenir*” via l'IHU de Strasbourg (*Institut de chirurgie guidée par l'image*, ANR-10-IAHU-02) et le RHU Quid-Nash (ANR-17- RHUS-0009).

Références bibliographiques

- Ahmad, M. *et al.* (2020) 'Chemical characteristics, motivation and strategies in choice of materials used as liver phantom: A literature review', *Journal of Medical Ultrasound*, 28(1), pp. 7–16. doi: 10.4103/JMU.JMU_4_19.
- Arnoux, P. J. *et al.* (2008) 'Liver injuries in frontal crash situations a coupled numerical-experimental approach', *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 11(2), pp. 189–203. doi: 10.1080/10255840701553471.
- Asbach, P. *et al.* (2010) 'Viscoelasticity-based staging of hepatic fibrosis with multifrequency MR elastography.', *Radiology*, 257(1), pp. 80–86. doi: 10.1148/radiol.10092489.
- Bavu, É. *et al.* (2011) 'Noninvasive In Vivo Liver Fibrosis Evaluation Using Supersonic Shear Imaging: A Clinical Study on 113 Hepatitis C Virus Patients', *Ultrasound in Medicine and Biology*, 37(9), pp. 1361–1373. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2011.05.016.

- Bedossa, P. and Poynard, T. (1996) 'An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group.', *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 24(2), pp. 289–293. doi: 10.1002/hep.510240201.
- Bensamoun, S. F. *et al.* (2013) 'Cutoff Values for Alcoholic Liver Fibrosis Using Magnetic Resonance Elastography Technique', *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 37(5), pp. 811–817. doi: <https://doi.org/10.1111/acer.12025>.
- Bercoff, J., Tanter, M. and Fink, M. (2004) 'Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping', *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 51(4), pp. 396–409. doi: 10.1109/TUFFC.2004.1295425.
- Brown, J. D. *et al.* (2003) 'In-vivo and in-situ compressive properties of porcine abdominal soft tissues', *Studies in Health Technology and Informatics*, 94, pp. 26–32. doi: 10.3233/978-1-60750-938-7-26.
- Brunon, A., Bruyère-Garnier, K. and Coret, M. (2010) 'Mechanical characterization of liver capsule through uniaxial quasi-static tensile tests until failure', *Journal of Biomechanics*, 43(11), pp. 2221–2227. doi: 10.1016/j.jbiomech.2010.03.038.
- Bücking, T. M. *et al.* (2017) 'From medical imaging data to 3D printed anatomical models', *PLoS ONE*, 12(5), pp. 1–10. doi: 10.1371/journal.pone.0178540.
- Cao, Y. *et al.* (2017) 'Tissue-mimicking materials for elastography phantoms: A review', *Extreme Mechanics Letters*, 17, pp. 62–70. doi: 10.1016/j.eml.2017.09.009.
- Carter, F. J. *et al.* (2001) 'Measurements and modelling of the compliance of human and porcine organs', *Medical Image Analysis*, 5(4), pp. 231–236. doi: 10.1016/S1361-8415(01)00048-2.
- Castéra, L. *et al.* (2005) 'Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C', *Gastroenterology*, 128(2), pp. 343–350. doi: 10.1053/j.gastro.2004.11.018.
- Castera, L., Forns, X. and Alberti, A. (2008) 'Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography', *Journal of Hepatology*, 48(5), pp. 835–847. doi: 10.1016/j.jhep.2008.02.008.
- Chakouch, M. K. *et al.* (2015) 'Phantoms mimicking the viscoelastic behavior of healthy and fibrotic livers with Magnetic Resonance Elastography technique', in *2015 International Conference on Advances in Biomedical Engineering (ICABME)*, pp. 258–261. doi: 10.1109/ICABME.2015.7323301.
- Chatelin, S. *et al.* (2011) 'In vivo liver tissue mechanical properties by transient elastography: Comparison with dynamic mechanical analysis', *Biorheology*, 48(2), pp. 75–88. doi: 10.3233/BIR-2011-0584.
- Chatelin, S. *et al.* (2014) 'Anisotropic polyvinyl alcohol hydrogel phantom for shear wave elastography in fibrous biological soft tissue: A multimodality characterization', *Physics in Medicine and Biology*, 59(22). doi: 10.1088/0031-9155/59/22/6923.
- Chatelin, S. *et al.* (2020) 'Investigation of PolyVinyl Chloride Plastisol Tissue-Mimicking Phantoms for MR- and Ultrasound-Elastography', *Frontiers in Physics*, 8, pp. 1–12. doi: 10.3389/fphy.2020.577358.
- Chatelin, S. *et al.* (2021) 'Influence of portal vein occlusion on portal flow and liver elasticity in an animal model', *NMR in Biomedicine*, 34(6), p. e4498. doi: <https://doi.org/10.1002/nbm.4498>.
- Chatelin, S., Constantinesco, A. and Willinger, R. (2010) 'Fifty years of brain tissue mechanical testing: From in vitro to in vivo investigations', *Biorheology*, 47(5–6), pp. 255–276. doi: 10.3233/BIR-2010-0576.
- Chen, E. J. *et al.* (1996) 'Young's modulus measurements of soft tissues with application to elasticity imaging', *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 43(1), pp. 191–194. doi: 10.1109/58.484478.
- Chen, J. *et al.* (2014) 'Assessment of in vivo laser ablation using MR elastography with an inertial driver', *Magnetic Resonance in Medicine*, 72(1), pp. 59–67. doi: 10.1002/mrm.24891.
- Chen, J. *et al.* (2019) 'Traumatic injury: Mechanical response of porcine liver tissue under high strain rate compression testing', *Proceedings of the ASME Summer Bioengineering Conference 2009, SBC2009*, (PART A), pp. 601–602. doi: 10.1115/SBC2009-206532.
- Cheyne, N. (2007) 'Traumatismes hépatiques . Epidémiologie lors des accidents de la route et physiopathologie : étude biomécanique du comportement du foie en décélération', *PhD Thesis, Sciences du Vivant [q-bio]. Université de Bourgogne*.
- Chinesta, F. *et al.* (2013) 'PGD-Based Computational Vademecum for Efficient Design, Optimization and Control', *Archives of Computational Methods in Engineering*, 20(1), pp. 31–59. doi: 10.1007/s11831-013-9080-x.
- Chui, C. *et al.* (2004) 'Combined compression and elongation experiments and non-linear modelling of liver tissue for surgical simulation', *Medical and Biological Engineering and Computing*, 42(6), pp. 787–798. doi: 10.1007/BF02345212.
- Chui, C. *et al.* (2007) 'Transversely isotropic properties of porcine liver tissue: Experiments and constitutive modelling', *Medical and Biological Engineering and Computing*, 45(1), pp. 99–106. doi: 10.1007/s11517-006-0137-y.
- Corbin, N. *et al.* (2016) 'Interventional MR elastography for MRI-guided percutaneous procedures', *Magnetic Resonance in Medicine*, 75(3), pp. 1110–1118. doi: 10.1002/mrm.25694.
- Corpechot, C. *et al.* (2006) 'Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC', *Hepatology*, 43(5), pp. 1118–1124. doi: 10.1002/hep.21151.
- Corpechot, C., El Naggar, A. and Poupon, R. (2006) 'Gender and liver: is the liver stiffness weaker in weaker

- sex?', *Hepatology*, pp. 513–514. doi: 10.1002/hep.21306.
- Couinaud, C. (1954) 'Lobes de segments hepatiques: notes sur l'architecture anatomique et chirurgicale du foie', *Presse Medicale*, 62, pp. 709–712.
- Cournane, S., Fagan, A. and Browne, J. (2012) 'Review of Ultrasound Elastography Quality Control and Training Test Phantoms Review of Ultrasound Elastography Quality Control', *Ultrasound*, pp. 16–23. doi: 10.1258/ult.2012.012e01.
- Deffieux, T. *et al.* (2009) 'Shear wave spectroscopy for in vivo quantification of human soft tissues viscoelasticity', *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 28(3), pp. 313–322. doi: 10.1109/TMI.2008.925077.
- Dittmann, F. *et al.* (2017) 'Tomoelastography of the abdomen: Tissue mechanical properties of the liver, spleen, kidney, and pancreas from single MR elastography scans at different hydration states.', *Magnetic resonance in medicine*, 78(3), pp. 976–983. doi: 10.1002/mrm.26484.
- Drasdo, D., Hoehme, S. and Hengstler, J. G. (2014) 'How predictive quantitative modelling of tissue organization can inform liver disease pathogenesis', *Journal of Hepatology*, 61(4), pp. 951–956. doi: 10.1016/j.jhep.2014.06.013.
- Elkrief, L. *et al.* (2015) 'Prospective Comparison of Spleen and Liver Stiffness by Using Shear-Wave and Transient Elastography for Detection of Portal Hypertension in Cirrhosis', *Radiology*, 275(2), pp. 589–598. doi: 10.1148/radiol.14141210.
- Faure, F. *et al.* (2012) 'SOFA: A Multi-Model Framework for Interactive Physical Simulation BT - Soft Tissue Biomechanical Modeling for Computer Assisted Surgery', in Payan, Y. (ed.). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, pp. 283–321. doi: 10.1007/8415_2012_125.
- Ferraioli, G. *et al.* (2013) 'Performance of liver stiffness measurements by transient elastography in chronic hepatitis', *World journal of gastroenterology*, 19(1), pp. 49–56. doi: 10.3748/wjg.v19.i1.49.
- Fierbinteanu-Braticevici, C. *et al.* (2009) 'Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis', *World Journal of Gastroenterology*, 15(44), pp. 5525–5532. doi: 10.3748/wjg.15.5525.
- Fraquelli, M. *et al.* (2007) 'Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease', *Gut*, 56(7), pp. 968–973. doi: 10.1136/gut.2006.111302.
- Friedrich-Rust, M. *et al.* (2009) 'Liver fibrosis in viral hepatitis: Noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography', *Radiology*, 252(2), pp. 595–604. doi: 10.1148/radiol.2523081928.
- Friedrich-Rust, M. *et al.* (2012) 'Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis', *Journal of Viral Hepatitis*, 19(2), pp. e212–e219. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01537.x>.
- Fu, Y. B. and Chui, C. K. (2014) 'Modelling and simulation of porcine liver tissue indentation using finite element method and uniaxial stress-strain data', *Journal of Biomechanics*, 47(10), pp. 2430–2435. doi: 10.1016/j.jbiomech.2014.04.009.
- Fu, Y. B., Chui, C. K. and Teo, C. L. (2013) 'Liver tissue characterization from uniaxial stress-strain data using probabilistic and inverse finite element methods', *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 20, pp. 105–112. doi: 10.1016/j.jmbm.2013.01.008.
- Fung, Y. (1967) 'Elasticity of soft tissues in simple elongation', *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 213(6), pp. 1532–1544. doi: 10.1152/ajplegacy.1967.213.6.1532.
- Gao, Z. and Desai, J. P. (2010) 'Estimating zero-strain states of very soft tissue under gravity loading using digital image correlation', *Medical Image Analysis*, 14(2), pp. 126–137. doi: 10.1016/j.media.2009.11.002.
- Garteiser, P. *et al.* (2012) 'MR elastography of liver tumours: Value of viscoelastic properties for tumour characterisation', *European Radiology*, 22(10), pp. 2169–2177. doi: 10.1007/s00330-012-2474-6.
- Garteiser, P. *et al.* (2021) 'Necro-inflammatory activity grading in chronic viral hepatitis with three-dimensional multifrequency MR elastography.', *Scientific reports*, 11(1), p. 19386. doi: 10.1038/s41598-021-98726-x.
- Gómez-Domínguez, E. *et al.* (2008) 'Transient elastography to assess hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis', *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 27(5), pp. 441–447. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03585.x.
- Hamhaber, U. *et al.* (2007) 'Three-dimensional analysis of shear wave propagation observed by in vivo magnetic resonance elastography of the brain', *Acta Biomaterialia*, 3(1), pp. 127–137. doi: 10.1016/j.actbio.2006.08.007.
- Hashemi, M. S. *et al.* (2020) 'A novel machine learning based computational framework for homogenization of heterogeneous soft materials: application to liver tissue', *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 19(3), pp. 1131–1142. doi: 10.1007/s10237-019-01274-7.
- Hollenstein, M. *et al.* (2006) 'Mechanical characterization of the liver capsule and parenchyma', *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, 4072 LNCS, pp. 150–158. doi: 10.1007/11790273_17.
- Hu, T. and Desai, J. P. (2004) 'Characterization of soft-tissue material properties: Large deformation analysis', *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, 3078, pp. 28–37. doi: 10.1007/978-3-540-25968-8_4.
- Hudert, C. A. *et al.* (2021) 'How histopathologic changes in pediatric nonalcoholic fatty liver disease influence

- in vivo liver stiffness.', *Acta biomaterialia*, 123, pp. 178–186. doi: 10.1016/j.actbio.2021.01.019.
- Huwart, L. *et al.* (2006) 'Liver fibrosis: Non-invasive assessment with MR elastography', *NMR in Biomedicine*, 19(2), pp. 173–179. doi: 10.1002/nbm.1030.
- Huwart, L. *et al.* (2008) 'Magnetic Resonance Elastography for the Noninvasive Staging of Liver Fibrosis', *Gastroenterology*, 135(1), pp. 32–40. doi: 10.1053/j.gastro.2008.03.076.
- Ichikawa, S. *et al.* (2012) 'Magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C', *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, 11(4), pp. 291–297. doi: 10.2463/mrms.11.291.
- Ipek-Ugay, S. *et al.* (2017) 'Physiologic reduction of hepatic venous blood flow by the Valsalva maneuver decreases liver stiffness', *Journal of Ultrasound in Medicine*, 36(7), pp. 1305–1311. doi: 10.7863/ultra.16.07046.
- Jagiella, N. *et al.* (2016) 'Inferring Growth Control Mechanisms in Growing Multi-cellular Spheroids of NSCLC Cells from Spatial-Temporal Image Data', *PLoS Computational Biology*, 12(2), pp. 1–39. doi: 10.1371/journal.pcbi.1004412.
- Jordan, P. *et al.* (2009) 'Constitutive modeling of porcine liver in indentation using 3D ultrasound imaging', *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2(2), pp. 192–201. doi: 10.1016/j.jmbm.2008.08.006.
- Kerdok, A. E., Ottensmeyer, M. P. and Howe, R. D. (2006) 'Effects of perfusion on the viscoelastic characteristics of liver', *Journal of Biomechanics*, 39(12), pp. 2221–2231. doi: 10.1016/j.jbiomech.2005.07.005.
- Kim, B. H. *et al.* (2011) 'MR elastography for noninvasive assessment of hepatic fibrosis: Experience from a tertiary center in asia', *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 34(5), pp. 1110–1116. doi: 10.1002/jmri.22723.
- Kim, J. *et al.* (2003) 'Characterization of intra-abdominal tissues from in vivo animal experiments for surgical simulation', *Lecture Notes in Computer Science*, 2878, pp. 206–213. doi: 10.1007/978-3-540-39899-8_26.
- Kim, J. and Srinivasan, M. A. (2005) 'Characterization of Viscoelastic Soft Tissue Properties from', *Surgery*, pp. 599–606.
- Klatt, D. *et al.* (2010) 'Viscoelastic properties of liver measured by oscillatory rheometry and multifrequency magnetic resonance elastography', *Biorheology*, 47(2), pp. 133–141. doi: 10.3233/BIR-2010-0565.
- Kruse, S. A. *et al.* (2000) 'Tissue characterization using magnetic resonance elastography: Preliminary results', *Physics in Medicine and Biology*, 45(6), pp. 1579–1590. doi: 10.1088/0031-9155/45/6/313.
- Lauzeral, N. *et al.* (2019) 'A model order reduction approach to create patient-specific mechanical models of human liver in computational medicine applications.', *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 170, pp. 95–106. doi: 10.1016/j.cmpb.2019.01.003.
- Van Liedekerke, P. *et al.* (2015) 'Simulating tissue mechanics with agent-based models: concepts, perspectives and some novel results', *Computational Particle Mechanics*, 2(4), pp. 401–444. doi: 10.1007/s40571-015-0082-3.
- Van Liedekerke, P. *et al.* (2020) 'A quantitative high-resolution computational mechanics cell model for growing and regenerating tissues', *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 19(1), pp. 189–220. doi: 10.1007/s10237-019-01204-7.
- Lister, K., Gao, Z. and Desai, J. P. (2010) 'A 3D in-vivo constitutive model for porcine liver: Matching force characteristics and surface deformations', *2010 3rd IEEE RAS and EMBS International Conference on Biomedical Robotics and Biomechatronics, BioRob 2010*, 39(September 2010), pp. 656–661. doi: 10.1109/BIOROB.2010.5627794.
- Liu, Z. and Bilston, L. (2000) 'On the viscoelastic character of liver tissue: Experiments and modelling of the linear behaviour', *Biorheology*, 37(3), pp. 191–201.
- Liu, Z. and Bilston, L. E. (2002) 'Large deformation shear properties of liver tissue', *Biorheology*, 39(6), pp. 735–742.
- Lorente, D. *et al.* (2017) 'A framework for modelling the biomechanical behaviour of the human liver during breathing in real time using machine learning', *Expert Systems with Applications*, 71, pp. 342–357. doi: 10.1016/j.eswa.2016.11.037.
- Lupsor, M. *et al.* (2009) 'Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results', *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 18(3), pp. 303–310.
- MacManus, D. B. *et al.* (2019) 'Sex- and age-specific mechanical properties of liver tissue under dynamic loading conditions', *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 99(July), pp. 240–246. doi: 10.1016/j.jmbm.2019.07.028.
- Manduca, A. *et al.* (2021) 'MR elastography: Principles, guidelines, and terminology', *Magnetic Resonance in Medicine*, 85(5), pp. 2377–2390. doi: 10.1002/mrm.28627.
- Marchesseau, S. *et al.* (2010) 'Fast porous visco-hyperelastic soft tissue model for surgery simulation: Application to liver surgery', *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 103(2–3). doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2010.09.005.
- Marchesseau, S., Chatelin, S. and Delingette, H. (2017) 'Nonlinear Biomechanical Model of the Liver', in Y. Payan, J. O. (ed.) *Biomechanics of Living Organs: Hyperelastic Constitutive Laws for Finite Element Modeling*. Oxford: Academic Press, pp. 243–265. doi: 10.1016/B978-0-12-804009-6.00011-0.

- Mariani, A. *et al.* (2014) 'Real time shear waves elastography monitoring of thermal ablation: In vivo evaluation in pig livers', *Journal of Surgical Research*, 188(1), pp. 37–43. doi: 10.1016/j.jss.2013.12.024.
- Mattei, G. *et al.* (2014) 'Viscoelastic characterisation of pig liver in unconfined compression', *Journal of Biomechanics*, 47(11), pp. 2641–2646. doi: 10.1016/j.jbiomech.2014.05.017.
- Mendizabal, A., Márquez-Neila, P. and Cotin, S. (2020) 'Simulation of hyperelastic materials in real-time using deep learning', *Medical Image Analysis*, 59, p. 101569. doi: 10.1016/j.media.2019.101569.
- Miller, K. (2000) 'Constitutive modelling of abdominal organs', *Journal of Biomechanics*, 33(3), pp. 367–373. doi: 10.1016/S0021-9290(99)00196-7.
- Morikawa, H. *et al.* (2011) 'Real-time tissue elastography as a tool for the noninvasive assessment of liver stiffness in patients with chronic hepatitis C', *Journal of Gastroenterology*, 46(3), pp. 350–358. doi: 10.1007/s00535-010-0301-x.
- Muller, M. *et al.* (2009) 'Quantitative Viscoelasticity Mapping of Human Liver Using Supersonic Shear Imaging: Preliminary In Vivo Feasibility Study', *Ultrasound in Medicine and Biology*, 35(2), pp. 219–229. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2008.08.018.
- Nava, A. *et al.* (2004) 'Experimental observation and modelling of preconditioning in soft biological tissues', *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, 3078, pp. 1–8. doi: 10.1007/978-3-540-25968-8_1.
- Nava, A. *et al.* (2008) 'In vivo mechanical characterization of human liver', *Medical Image Analysis*, 12(2), pp. 203–216. doi: 10.1016/j.media.2007.10.001.
- Nightingale, K. A. N. *et al.* (2002) 'Acoustic Radiation Force Impulse Imaging: in Vivo Demonstration of Clinical Feasibility', 28(2), pp. 227–235.
- Nikolaev, S. and Cotin, S. (2020) 'Estimation of boundary conditions for patient-specific liver simulation during augmented surgery', *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 15(7), pp. 1107–1115. doi: 10.1007/s11548-020-02188-x.
- Nikolaev, S., Peterlik, I. and Cotin, S. (2018) 'Stochastic Correction of Boundary Conditions during Liver Surgery', in *Colour and Visual Computing Symposium (CVCS)*, pp. 1–4. doi: 10.1109/CVCS.2018.8496720.
- Nitta, Y. *et al.* (2009) 'Liver stiffness measured by transient elastography correlates with fibrosis area in liver biopsy in patients with chronic hepatitis C', *Hepatology Research*, 39(7), pp. 675–684. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2009.00500.x>.
- Ophir, J. *et al.* (1991) 'Elastography: A quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues', *Ultrasonic Imaging*, 13(2), pp. 111–134. doi: [https://doi.org/10.1016/0161-7346\(91\)90079-W](https://doi.org/10.1016/0161-7346(91)90079-W).
- Ottensmeyer, M. P. *et al.* (2004) 'The effects of testing environment on the viscoelastic properties of soft tissues', *Lecture Notes in Computer Science*, 3078, pp. 9–18. doi: 10.1007/978-3-540-25968-8_2.
- Oudry, J. *et al.* (2014) 'Comparison of four different techniques to evaluate the elastic properties of phantom in elastography: Is there a gold standard?', *Physics in Medicine and Biology*, 59(19), pp. 5775–5793. doi: 10.1088/0031-9155/59/19/5775.
- Ozkan, E. and Goksel, O. (2015) 'Compliance boundary conditions for simulating deformations in a limited target region', *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*, pp. 929–932. doi: 10.1109/EMBC.2015.7318515.
- Palmeri, M. L. *et al.* (2008) 'Quantifying hepatic shear modulus in vivo using acoustic radiation force.', *Ultrasound in medicine & biology*, 34(4), pp. 546–558. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2007.10.009.
- Payancé, A. *et al.* (2018) 'Hepatocyte microvesicle levels improve prediction of mortality in patients with cirrhosis', *Hepatology*, 68(4), pp. 1508–1518. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.29903>.
- Pellicer-Valero, O. J. *et al.* (2020) 'Real-time biomechanical modeling of the liver using Machine Learning models trained on Finite Element Method simulations', *Expert Systems with Applications*, 143, p. 113083. doi: 10.1016/j.eswa.2019.113083.
- Pervin, F., Chen, W. W. and Weerasooriya, T. (2011) 'Dynamic compressive response of bovine liver tissues', *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 4(1), pp. 76–84. doi: 10.1016/j.jmbm.2010.09.007.
- Peterlik, I. *et al.* (2014) 'Model-Based Identification of Anatomical Boundary Conditions in Living Tissues BT - Information Processing in Computer-Assisted Interventions', in Stoyanov, D. *et al.* (eds). Cham: Springer International Publishing, pp. 196–205.
- Peterlik, I., Duriez, C. and Cotin, S. (2012) 'Modeling and real-time simulation of a vascularized liver tissue', *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, 7510 LNCS, pp. 50–57. doi: 10.1007/978-3-642-33415-3_7.
- Raghunathan, S., Evans, D. and Sparks, J. L. (2010) 'Poroviscoelastic Modeling of Liver Biomechanical Response in Unconfined Compression', *Annals of Biomedical Engineering*, 38(5), pp. 1789–1800. doi: 10.1007/s10439-010-9957-x.
- Reiter, R. *et al.* (2018) 'Comparison of non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with alpha1-antitrypsin deficiency using magnetic resonance elastography (MRE), acoustic radiation force impulse (ARFI) Quantification, and 2D-shear wave elastography (2D-SWE).', *PLoS one*, 13(4), p. e0196486. doi: 10.1371/journal.pone.0196486.
- Reiter, R. *et al.* (2021) 'Spatial heterogeneity of hepatic fibrosis in primary sclerosing cholangitis vs. viral hepatitis assessed by MR elastography.', *Scientific reports*, 11(1), p. 9820. doi: 10.1038/s41598-021-

- 89372-4.
- Roan, E. and Vemaganti, K. (2007) 'The nonlinear material properties of liver tissue determined from no-slip uniaxial compression experiments', *Journal of Biomechanical Engineering*, 129(3), pp. 450–456. doi: 10.1115/1.2720928.
- Roldán-Alzate, A. *et al.* (2013) 'In vivo validation of 4D flow MRI for assessing the hemodynamics of portal hypertension', *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 37(5), pp. 1100–1108. doi: 10.1002/jmri.23906.
- Ronot, M. *et al.* (2014) 'Assessment of portal hypertension and high-risk oesophageal varices with liver and spleen three-dimensional multifrequency MR elastography in liver cirrhosis', *European Radiology*, 24(6), pp. 1394–1402. doi: 10.1007/s00330-014-3124-y.
- Rosen, J. *et al.* (2008) 'Biomechanical properties of abdominal organs in vivo and postmortem under compression loads', *Journal of Biomechanical Engineering*, 130(2), pp. 1–17. doi: 10.1115/1.2898712.
- Rouvière, O. *et al.* (2006) 'MR elastography of the liver: Preliminary results', *Radiology*, 240(2), pp. 440–448. doi: 10.1148/radiol.2402050606.
- Sack, I. *et al.* (2008) 'Non-invasive measurement of brain viscoelasticity using magnetic resonance elastography', *NMR in biomedicine*, 21(3), pp. 265–271. doi: 10.1002/nbm.1189.
- Sakuma, I. *et al.* (2003) 'In vitro measurement of mechanical properties of liver tissue under compression and elongation using a new test piece holding method with surgical glue', *Lecture Notes in Computer Science*, 2673, pp. 284–292. doi: 10.1007/3-540-45015-7_27.
- Samur, E. *et al.* (2007) 'A robotic indenter for minimally invasive measurement and characterization of soft tissue response', *Medical Image Analysis*, 11(4), pp. 361–373. doi: 10.1016/j.media.2007.04.001.
- Sandrin, L. *et al.* (2003) 'Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis', *Ultrasound in Medicine & Biology*, 29(12), pp. 1705–1713. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001>.
- Sandrin, L. *et al.* (2006) 'de la dureté du foie par élastométrie Fibroscan® : a noninvasive device that measures liver stiffness by transient elastography', 27, pp. 25–31. doi: 10.1016/j.rbmret.2005.07.006.
- Saraf, H. *et al.* (2007) 'Mechanical properties of soft human tissues under dynamic loading', *Journal of Biomechanics*, 40(9), pp. 1960–1967. doi: 10.1016/j.jbiomech.2006.09.021.
- Sato, F. *et al.* (2013) 'Hyper-viscoelastic response of perfused liver under dynamic compression and estimation of tissue strain thresholds with a liver finite element model', *2013 IRCOBI Conference Proceedings - International Research Council on the Biomechanics of Injury*, pp. 736–750.
- Schregel, K. *et al.* (2018) 'Characterization of glioblastoma in an orthotopic mouse model with magnetic resonance elastography', *NMR in Biomedicine*, 31(10), p. e3840. doi: <https://doi.org/10.1002/nbm.3840>.
- Sparks, J. L. and Dupaix, R. B. (2008) 'Constitutive modeling of rate-dependent stress-strain behavior of human liver in blunt impact loading', *Annals of Biomedical Engineering*, 36(11), pp. 1883–1892. doi: 10.1007/s10439-008-9555-3.
- Sporea, I. *et al.* (2013) 'Acoustic radiation force impulse and supersonic shear imaging versus transient elastography for liver fibrosis assessment', *Ultrasound in Medicine and Biology*, 39(11), pp. 1933–1941. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.05.003.
- Stingl, J. *et al.* (2002) 'Morphology and some biomechanical properties of human liver and spleen', *Surgical and Radiologic Anatomy*, 24(5), pp. 285–289. doi: 10.1007/s00276-002-0054-1.
- Streitberger, K.-J. *et al.* (2014) 'High-resolution mechanical imaging of glioblastoma by multifrequency magnetic resonance elastography', *PLoS one*, 9(10), p. e110588. doi: 10.1371/journal.pone.0110588.
- Takahashi, H. *et al.* (2010) 'Evaluation of acoustic radiation force impulse elastography for fibrosis staging of chronic liver disease: A pilot study', *Liver International*, 30(4), pp. 538–545. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02130.x.
- Tamura, A. *et al.* (2002) 'Mechanical Characterization of Porcine Abdominal Organs', *SAE Technical Papers*, 2002-Novem(November). doi: 10.4271/2002-22-0003.
- Tirella, A., Mattei, G. and Ahluwalia, A. (2014) 'Strain rate viscoelastic analysis of soft and highly hydrated biomaterials', *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, 102(10), pp. 3352–3360. doi: 10.1002/jbm.a.34914.
- Umale, S. *et al.* (2011) 'Experimental in vitro mechanical characterization of porcine Glisson's capsule and hepatic veins', *Journal of Biomechanics*, 44(9). doi: 10.1016/j.jbiomech.2011.03.029.
- Umale, S. *et al.* (2013) 'Experimental mechanical characterization of abdominal organs: Liver, kidney & spleen', *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 17, pp. 22–33. doi: 10.1016/j.jmbbm.2012.07.010.
- Untaroiu, C. D. *et al.* (2015) 'Modeling the biomechanical and injury response of human liver parenchyma under tensile loading', *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 41, pp. 280–291. doi: 10.1016/j.jmbbm.2014.07.006.
- Untaroiu, C. D. and Lu, Y. C. (2013) 'Material characterization of liver parenchyma using specimen-specific finite element models', *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 26, pp. 11–22. doi: 10.1016/j.jmbbm.2013.05.013.
- Valtorta, D. and Mazza, E. (2005) 'Dynamic measurement of soft tissue viscoelastic properties with a torsional resonator device', *Medical Image Analysis*, 9(5), pp. 481–490. doi: <https://doi.org/10.1016/j.media.2005.05.002>.

- Varghese, T., Zagzebski, J. A. and Lee, F. T. (2002) 'Elastographic imaging of thermal lesions in the liver in vivo following radiofrequency ablation: Preliminary results', *Ultrasound in Medicine and Biology*, 28(11–12), pp. 1467–1473. doi: 10.1016/S0301-5629(02)00656-7.
- Venkatesh, S. K. *et al.* (2008) 'MR elastography of liver tumors: preliminary results', *AJR. American journal of roentgenology*, 190(6), pp. 1534–1540. doi: 10.2214/AJR.07.3123.
- Wu, T. *et al.* (2001) 'Assessment of thermal tissue ablation with MR elastography', *Magnetic Resonance in Medicine*, 45(1), pp. 80–87. doi: 10.1002/1522-2594(200101)45:1<80::AID-MRM1012>3.0.CO;2-Y.
- Yamada, H. and Evans, F. G. (1970) *Strength of biological materials*. Williams & Wilkins, Philadelphie, Pennsylvanie, États-Unis.
- Yeh, W. C. *et al.* (2002) 'Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology', *Ultrasound in Medicine and Biology*, 28(4), pp. 467–474. doi: 10.1016/S0301-5629(02)00489-1.
- Yin, H. M. *et al.* (2004) 'Modeling of elastic modulus evolution of cirrhotic human liver', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 51(10), pp. 1854–1857. doi: 10.1109/TBME.2004.828052.
- Yin, M. *et al.* (2007) 'Assessment of Hepatic Fibrosis With Magnetic Resonance Elastography', *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5(10), pp. 1207-1213.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.06.012>.
- Zhang, G. *et al.* (2017) 'The short-term effect of liver transplantation on the low-frequency fluctuation of brain activity in cirrhotic patients with and without overt hepatic encephalopathy', *Brain Imaging and Behavior*, 11(6), pp. 1849–1861. doi: 10.1007/s11682-016-9659-6.
- Ziol, M. *et al.* (2005) 'Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C', *Hepatology*, 41(1), pp. 48–54. doi: 10.1002/hep.20506.