



**Caractérisation hémodynamique de l'aorte thoracique  
par IRM, tonométrie d'applanation et simulations  
numériques**  
Emilie Bollache

► **To cite this version:**

Emilie Bollache. Caractérisation hémodynamique de l'aorte thoracique par IRM, tonométrie d'applanation et simulations numériques. Other. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI; non, 2014. French. <NNT : 2014PA066007>. <tel-00958757>

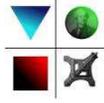
**HAL Id: tel-00958757**

**<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00958757>**

Submitted on 13 Mar 2014

**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.



**THÈSE DE DOCTORAT DE  
L'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE**

École Doctorale Sciences mécaniques, acoustique, électronique &  
robotique de Paris

Présentée par

**Emilie BOLLACHE**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR**

Sujet de la thèse :

**Caractérisation hémodynamique de l'aorte thoracique par IRM, tonométrie d'aplanation et simulations numériques**

soutenue le janvier 2014

devant le jury composé de :

Dr Didier LUCOR	Institut Jean le Rond d'Alembert, Paris	Directeur de thèse
Pr Elie MOUSSEaux	Laboratoire d'Imagerie Fonctionnelle, Paris	Directeur de thèse
Dr Alain LALANDE	Laboratoire Electronique, Informatique et Image, Dijon	Rapporteur
Dr Sylvie LORTHOIS	Institut de Mécanique des Fluides de Toulouse	Rapporteur
Pr Abdul BARAKAT	LadHyX, École Polytechnique	Examineur
Pr Jose-Maria FULLANA	Institut Jean le Rond d'Alembert, Paris	Examineur
Dr Nadjia KACHENOURA	Laboratoire d'Imagerie Fonctionnelle, Paris	Examineur
Pr Stéphane LAURENT	Centre de Recherche Cardiovasculaire, Paris	Examineur



# Résumé

L'aorte conduit le sang oxygéné aux organes et amortit l'onde pulsatile cardiaque. Au cours du vieillissement, elle est exposée à des altérations hémodynamiques et à une rigidité augmentée, elle-même associée à la mortalité.

L'objectif de ma thèse est de proposer, à partir de l'IRM et des simulations, des indices non-invasifs de l'hémodynamique aortique locale, qui soient simples, rapides et complémentaires aux indices IRM de géométrie et de fonction aortiques établis.

Un premier volet est consacré au développement et la personnalisation d'un modèle 1D de l'aorte descendante, validé qualitativement et quantitativement avec des données IRM sur 7 sujets, afin d'extraire des paramètres de pression, vitesse et surface.

Un second volet, dédié aux données IRM, est centré sur :

- la comparaison de 7 méthodes d'évaluation de la pulsativité aortique et leur validation avec la référence sur 70 sujets sains
- la quantification du flux rétrograde aortique et l'étude de sa variation avec l'âge, ainsi que l'identification de ses déterminants sur 96 sujets sains
- l'estimation automatique d'indices hémodynamiques de la sténose valvulaire aortique (SVA) et leur comparaison à l'échocardiographie Doppler sur 53 patients avec une SVA et 21 contrôles.

Ainsi, le modèle aortique pourrait aider à identifier les déterminants des altérations aortiques et à consolider les observations *in vivo*. Par ailleurs, les outils mis au point pour l'analyse reproductible des données d'IRM fournissent des indices caractéristiques du vieillissement, qui pourraient être étudiés vis-à-vis des organes cibles (cœur, cerveau, rein, etc.) dans les pathologies cardiovasculaires (hypertension artérielle, drépanocytose).



# Table des matières

<b>1</b>	<b>Introduction et état de l'art</b>	<b>1</b>
1.1	Introduction . . . . .	1
1.2	Déroulement de la thèse . . . . .	2
1.3	Contexte clinique . . . . .	5
1.3.1	Physiologie . . . . .	5
1.3.1.1	Le cœur . . . . .	5
1.3.1.2	Le système artériel . . . . .	6
1.3.1.3	Le sang . . . . .	10
1.3.2	Altérations aortiques avec l'âge ou la présence d'un obstacle . . . . .	10
1.3.2.1	Le vieillissement . . . . .	10
1.3.2.2	Le rétrécissement aortique . . . . .	11
1.3.3	Impact sur la fonction cardiaque . . . . .	11
1.3.4	Conclusions . . . . .	14
1.4	Système artériel : apport des simulations numériques . . . . .	18
1.4.1	Athérosclérose . . . . .	18
1.4.2	Anévrismes . . . . .	21
1.4.3	Validation des modèles existants . . . . .	22
1.4.4	Conclusions . . . . .	27
1.5	Evaluation clinique non-invasive des propriétés artérielles . . . . .	32
1.5.1	La tonométrie d'applanation . . . . .	32
1.5.2	L'Imagerie par Résonance Magnétique . . . . .	36
1.5.2.1	Vitesse de l'onde de pouls . . . . .	41
1.5.2.2	Distensibilité . . . . .	47
1.5.2.3	Modèles théoriques . . . . .	51
1.5.2.4	Autres indices artériels . . . . .	52
1.5.3	Conclusions . . . . .	54
1.6	Objectifs de la thèse . . . . .	60
1.7	Plan du manuscrit . . . . .	60

<b>2</b>	<b>Méthodes</b>	<b>61</b>
2.1	Organigramme méthodologique . . . . .	61
2.2	Modélisation 1D de l'aorte descendante . . . . .	62
2.2.1	Contexte . . . . .	62
2.2.2	Hypothèses de notre modèle . . . . .	66
2.2.3	Équations . . . . .	67
2.2.3.1	Conservation de la masse . . . . .	68
2.2.3.2	Conservation de la quantité de mouvement . . . . .	68
2.2.3.3	Relation mécanique entre la pression et la surface . . . . .	71
2.2.4	Système aux caractéristiques . . . . .	72
2.2.5	Séparation des ondes . . . . .	75
2.2.6	Résolution numérique : méthode de Galerkin discontinue . . . . .	76
2.2.6.1	Résolution exacte du problème de Riemann . . . . .	79
2.2.6.2	Le solveur de Roe . . . . .	83
2.2.6.3	Comparaison entre la résolution exacte et le solveur de Roe pour le problème de Riemann . . . . .	84
2.2.7	Conditions aux limites . . . . .	85
2.2.7.1	Conditions en entrée . . . . .	86
2.2.7.2	Conditions en sortie . . . . .	86
2.2.8	Récapitulatif de l'algorithme . . . . .	90
2.2.9	Paramètres numériques . . . . .	92
2.2.10	Données cliniques . . . . .	92
2.2.10.1	Acquisitions d'IRM . . . . .	92
2.2.10.2	Acquisitions de tonométrie d'applanation . . . . .	94
2.2.11	Estimation des paramètres spécifiques à chaque sujet . . . . .	94
2.3	Estimation d'indices hémodynamiques de vieillissement aortique à partir de données d'IRM . . . . .	104
2.3.1	Analyse des courbes de flux dans l'aorte ascendante proximale . . . . .	104
2.3.1.1	Acquisition des données d'IRM . . . . .	104
2.3.1.2	Estimation de l'impédance caractéristique aortique . . . . .	105
2.3.1.2.1	Contexte . . . . .	105
2.3.1.2.2	Mises au point méthodologiques . . . . .	108
2.3.1.2.3	Méthodes de référence . . . . .	111
2.3.1.2.4	Comparaison entre les méthodes d'estimation de l'impédance caractéristique dans le domaine temporel . . . . .	114

2.3.1.3	Quantification du flux rétrograde aortique et identification de ses déterminants . . . . .	119
2.3.1.3.1	Contexte . . . . .	119
2.3.1.3.2	Estimation des paramètres quantitatifs de géométrie et rigidité . . . . .	120
2.3.1.3.3	Estimation des paramètres quantitatifs de flux rétrograde . . . . .	121
2.3.1.3.4	Paramètres tonométriques . . . . .	121
2.3.2	Quantification hémodynamique de la sténose valvulaire aortique . . . . .	127
2.3.2.1	Contexte . . . . .	127
2.3.2.2	Acquisitions . . . . .	128
2.3.2.2.1	IRM . . . . .	128
2.3.2.2.2	Échocardiographie transthoracique . . . . .	130
2.3.2.3	Mises au point méthodologiques . . . . .	130
2.3.2.4	Variabilité inter-opérateurs . . . . .	135
<b>3</b>	<b>Résultats et discussions</b>	<b>141</b>
3.1	Données simulées . . . . .	141
3.1.1	Cas idéalisé : simulation des effets du vieillissement . . . . .	141
3.1.1.1	Sensibilité du modèle aux paramètres locaux . . . . .	143
3.1.1.2	Sensibilité du modèle aux paramètres périphériques . . . . .	144
3.1.1.3	Sensibilité du modèle à la fréquence cardiaque . . . . .	145
3.1.1.4	Sensibilité du modèle aux autres paramètres . . . . .	146
3.1.2	Application à des données <i>in vivo</i> . . . . .	149
3.1.2.1	Population . . . . .	149
3.1.2.2	Estimation du nombre de Reynolds . . . . .	149
3.1.2.3	Comparaison entre les simulations et les données cliniques . . . . .	152
3.1.3	Conclusions et discussion . . . . .	156
3.2	Données d'IRM et de tonométrie d'aplanation . . . . .	164
3.2.1	Analyse des courbes de flux dans l'aorte ascendante proximale . . . . .	164
3.2.1.1	Estimation de l'impédance caractéristique aortique dans le domaine temporel . . . . .	164
3.2.1.1.1	Population . . . . .	164
3.2.1.1.2	Comparaison avec la méthode de référence . . . . .	164
3.2.1.1.3	Amplitude de la réflexion . . . . .	167
3.2.1.1.4	Conclusions et discussion . . . . .	168

3.2.1.2	Etude du flux rétrograde dans l'aorte ascendante . . . . .	177
3.2.1.2.1	Population . . . . .	177
3.2.1.2.2	Reproductibilité . . . . .	177
3.2.1.2.3	Liens avec l'âge . . . . .	179
3.2.1.2.4	Déterminants du flux rétrograde . . . . .	180
3.2.1.2.5	Conclusions et discussion . . . . .	184
3.2.2	Evaluation de l'hémodynamique dans la sténose valvulaire aortique . . . . .	191
3.2.2.1	Population . . . . .	191
3.2.2.2	Reproductibilité de l'IRM . . . . .	191
3.2.2.3	Comparaison entre l'IRM et l'échocardiographie . . . . .	191
3.2.2.4	Conclusions et discussion . . . . .	195
<b>4</b>	<b>Conclusions et perspectives</b>	<b>207</b>
4.1	Perspectives méthodologiques . . . . .	209
4.2	Perspectives cliniques . . . . .	211
4.3	Perspectives communes . . . . .	214
<b>5</b>	<b>Annexes</b>	<b>217</b>
5.1	Traitement des images d'IRM aortiques . . . . .	217
5.2	Méthodes conventionnelles d'estimation de la surface valvulaire aortique . . . . .	219
5.2.1	L'équation de continuité . . . . .	219
5.2.2	Formule de Hakki . . . . .	219
5.3	Publications . . . . .	222
5.3.1	Articles de journal . . . . .	222
5.3.2	Résumés dans des conférences nationales et internationales . . . . .	222
5.3.3	Invitations . . . . .	223
5.3.4	Proceedings . . . . .	223
5.3.5	Prix scientifiques . . . . .	224
5.3.6	Autres publications non associées à la thèse . . . . .	224
5.3.6.1	Articles . . . . .	224
5.3.6.2	Résumés . . . . .	225
5.3.6.3	Proceedings . . . . .	226
5.3.6.4	Autres . . . . .	227

# Table des figures

1.1	Le cœur . . . . .	5
1.2	Courbes de pression dans l'aorte et le ventricule gauche et de volume ventriculaire gauche au cours d'un cycle cardiaque . .	7
1.3	Le système artériel . . . . .	8
1.4	Représentation histomécanique d'une artère saine . . . . .	9
1.5	Evolution des courbes de pressions aortique et radiale avec l'âge	12
1.6	Diagramme des retentissements de la rigidité aortique sur la fonction cardiaque . . . . .	13
1.7	Évolutions des vitesses et de la contrainte de cisaillement dans les sténoses carotidiennes obtenues avec un modèle numérique	20
1.8	Distension de la paroi aortique et contrainte mécanique dans un anévrisme obtenues avec un modèle numérique . . . . .	23
1.9	Illustration de l'utilisation et du principe de la tonométrie d'applanation pour la mesure de la pression artérielle . . . . .	33
1.10	Calcul de la vitesse de propagation de l'onde de pouls (VOP) carotido-fémorale par tonométrie d'applanation . . . . .	35
1.11	Calcul de la VOP dans l'arche aortique à partir de données d'IRM de vitesses encodées à travers le plan . . . . .	43
1.12	Calcul de la VOP dans l'aorte descendante à partir de données d'IRM de vitesses encodées dans le plan . . . . .	46
1.13	Calcul de la VOP aortique à partir de données d'IRM de vitesses encodées en 3D . . . . .	48
1.14	Position des plans d'acquisition IRM axiaux pour la mesure des valeurs normales de la VOP aortique . . . . .	49
1.15	Variations avec l'âge de la distensibilité et de la VOP aortiques	50
1.16	Illustration de la résolution temporelle ne permettant pas d'estimer la VOP localement à partir des données d'IRM de vitesses encodées dans le plan . . . . .	55
2.1	Organigramme méthodologique . . . . .	61

2.2	Schéma 1D de l'artère . . . . .	66
2.3	Profils de vitesse obtenus pour différentes valeurs de $\alpha$ . . . . .	70
2.4	Illustration des courbes caractéristiques de notre système . . . . .	75
2.5	Illustration de la décomposition du domaine de calcul pour le modèle aortique . . . . .	77
2.6	Illustration de la condition initiale pour le problème de Riemann . . . . .	80
2.7	Structure du problème de Riemann. . . . .	80
2.8	Illustration du problème de Riemann : conditions aux limites . . . . .	85
2.9	Modèle 0D de Windkessel RCR utilisé en sortie de l'aorte modélisée. . . . .	89
2.10	Diagramme décrivant l'algorithme pour la modélisation aortique en 1D . . . . .	91
2.11	Trois plans d'IRM dans l'aorte descendante utilisés pour le modèle 1D . . . . .	93
2.12	Débit imposé à l'entrée du modèle aortique . . . . .	95
2.13	Estimation de l'impédance caractéristique aortique à partir des courbes de pression et de débit en début de systole . . . . .	107
2.14	Interface développée pour l'estimation de l'impédance caractéristique aortique à partir de données d'IRM et de tonométrie . . . . .	109
2.15	Méthodes semi-automatiques d'estimation de l'impédance caractéristique aortique à partir de données d'IRM et de tonométrie . . . . .	112
2.16	Courbes de pressions incidente et réfléchie aortiques estimées avec l'impédance caractéristique . . . . .	113
2.17	Flux incident et rétrograde acquis par IRM de vitesses dans l'aorte ascendante et pressions carotidiennes, chez un sujet de 22 ans et un sujet de 57 ans . . . . .	122
2.18	Estimation automatique des paramètres liés aux flux aortiques incident et rétrograde . . . . .	123
2.19	Acquisitions IRM pour l'évaluation hémodynamique de la sténose valvulaire aortique . . . . .	129
2.20	Segmentation semi-automatique du flux valvulaire aortique en IRM . . . . .	132
2.21	Segmentation semi-automatique des multi-orifices valvulaires aortiques en IRM . . . . .	133
2.22	Estimation automatique des paramètres dans la chambre de chasse ventriculaire gauche et dans la valve aortique à partir des données d'IRM . . . . .	134
3.1	Résultats de la simulation sur une aorte descendante « générique »	142

3.2	Effet de la rigidité aortique sur les simulations . . . . .	143
3.3	Effet de la rigidité aortique sur les simulations . . . . .	144
3.4	Effet de la surface aortique sur les simulations . . . . .	144
3.5	Effet des résistances artérielles périphériques sur les simulations	145
3.6	Effet de la compliance artérielle périphérique sur les simulations	146
3.7	Effet de la fréquence cardiaque sur les simulations . . . . .	146
3.8	Effet de la longueur aortique sur les simulations . . . . .	147
3.9	Effet de la friction sur les simulations . . . . .	148
3.10	Comparison entre les simulations et la surface, la vitesse et la pression cliniques dans le premier niveau de l'aorte descendante pour les sept sujets . . . . .	153
3.11	Comparison entre les simulations et la surface, la vitesse et la pression cliniques dans le deuxième niveau de l'aorte descendante pour les sept sujets . . . . .	154
3.12	Comparison entre les simulations et la surface, la vitesse et la pression cliniques dans le troisième niveau de l'aorte descendante pour les sept sujets . . . . .	155
3.13	Lien entre l'amplitude de la réflexion aortique issue de la combinaison entre la pression et le débit et l'âge . . . . .	167
3.14	Régressions linéaires entre les indices du flux rétrograde et l'âge	179
3.15	Variations avec l'âge du volume rétrograde total, systolique et diastolique . . . . .	180
3.16	Variations avec l'âge des temps liés au débit et à la pression aortiques . . . . .	181
3.17	Associations du volume rétrograde avec le diamètre aortique et l'indice d'augmentation . . . . .	183
3.18	Comparaison des vitesses aortiques maximales estimées en ETT et en IRM chez les patients avec une sténose valvulaire aortique et les sujets sains . . . . .	194
3.19	Comparaison entre les surfaces valvulaires aortiques estimées en ETT et en IRM selon trois méthodes . . . . .	196
4.1	Variation spatiale du rayon pour l'aorte conique. . . . .	210
4.2	Effet de la réduction spatiale de la surface sur les simulations	210
4.3	Effet de la réduction spatiale de la surface sur les simulations de pression réfléchie . . . . .	211
4.4	Courbes centrales du débit IRM et de la pression tonométrique illustrant l'augmentation avec l'âge du délai temporel entre les pics . . . . .	212

4.5	Variation du délai entre les pics de débit et de pression aortiques avec l'âge . . . . .	213
5.1	Exemple de segmentation aortique et d'extraction des courbes de surface et vitesse aortiques avec le logiciel ArtFun . . . . .	218
5.2	L'équation de continuité. . . . .	219

# Liste des tableaux

1.1	Modèles numériques artériels validés à partir de données <i>in vitro</i> . . . . .	25
1.2	Modèles numériques artériels validés à partir de données <i>in vivo</i> . . . . .	26
1.3	Littérature IRM sur l'estimation de la distensibilité / compliance locales et de la VOP aortiques . . . . .	41
1.4	Validations des méthodes d'estimation du temps de transit pour l'estimation de la VOP en IRM . . . . .	45
1.5	Valeurs normales de la VOP aortique en IRM . . . . .	49
1.6	Indices de rigidité artérielle locale . . . . .	53
2.1	Hypothèses de notre modèle aortique . . . . .	67
2.2	Valeurs des paramètres génériques et méthodes d'estimation des paramètres spécifiques à chaque sujet pour la modélisation de l'aorte descendante . . . . .	96
3.1	Valeurs des paramètres utilisés pour la modélisation de l'aorte descendante idéalisée . . . . .	142
3.2	Caractéristiques et paramètres du modèle estimés pour chaque sujet . . . . .	150
3.3	Caractéristiques de l'écoulement <i>in vivo</i> . . . . .	151
3.4	Indices d'erreur moyennés sur l'ensemble du groupe pour la comparaison entre les simulations aortiques et les données cliniques . . . . .	156
3.5	Caractéristiques, pressions et diamètre, vitesse de l'onde de pouls et impédance caractéristique aortiques . . . . .	165
3.6	Comparaison des estimées temporelles de l'impédance caractéristique aortique avec la pression pulsée ainsi que les estimées fréquentielles et théoriques . . . . .	166

3.7	Caractéristiques, pressions et indices de géométrie, rigidité et flux aortiques pour l'étude du flux rétrograde . . . . .	178
3.8	Déterminants du flux rétrograde . . . . .	182
3.9	Caractéristiques ventriculaires gauches et hémodynamiques des patients avec une sténose valvulaire aortique et des sujets sains . . . . .	192
3.10	Variabilité inter-opérateurs des paramètres hémodynamiques IRM de la sténose valvulaire aortique . . . . .	193
3.11	Comparaison entre l'ETT et l'IRM pour la vitesse aortique maximale estimée sur chacun des trois plans d'IRM . . . . .	194
3.12	Résultats de l'analyse ROC reflétant la capacité des mesures IRM de SVA à détecter la sévérité de la sténose valvulaire, définie par l'ETT . . . . .	197
4.1	Comparaison des indices temporels issus de la combinaison entre la pression et le débit centraux avec l'âge et les paramètres conventionnels de la réflexion . . . . .	213

# Chapitre 1

## Introduction et état de l'art

### 1.1 Introduction

Les maladies cardiovasculaires sont responsables de plus d'un quart des décès dans le monde (données de l'Organisation Mondiale de la Santé en 2008<sup>1</sup>). En France, elles ont causé 142 456 décès en 2010, constituant ainsi la deuxième cause de décès, après les tumeurs, et même la première chez les femmes (données de l'Institut national de la statistique et des études économiques en 2010<sup>2</sup>).

La rigidité artérielle et l'augmentation de la pression artérielle sous-jacente, qui touchent en premier l'aorte proximale et sont accentuées par le vieillissement, sont associées à la mortalité cardiovasculaire et globale [Vlachopoulos et al., 2010]. Aujourd'hui, la seule méthode précise et locale pour mesurer la pression aortique reste le cathétérisme, geste invasif et pouvant être à risque pour le patient. Des méthodes non-invasives et non-irradiantes telles que l'échocardiographie ou la tonométrie d'aplanation permettent d'effectuer des mesures précises de la rigidité artérielle. De plus avec les récentes avancées, l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) permet d'explorer le système cardiovasculaire globalement et localement avec une excellente couverture anatomique.

La rigidité se traduit par des altérations de la paroi, de l'élasticité ainsi que de la circulation sanguine aortiques. Cette thèse s'est intéressée à la caractérisation de cette hémodynamique aortique en combinant l'IRM et

---

1. <http://apps.who.int/gho/data/node.main.887?lang=en>
2. [http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg\\_id=0&id=3873](http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg_id=0&id=3873)

un modèle numérique 1D. Ce choix a été motivé par les avantages de ces méthodes :

- l'IRM fournit localement et de manière non-invasive des informations anatomiques mais également fonctionnelles sur le cœur et les artères, et son utilité pour l'évaluation de la rigidité aortique a été démontrée dans de nombreuses études de populations récentes,
- les modèles 1D sont simples, rapides et faciles à personnaliser à un sujet donné, permettant de simuler l'écoulement aortique dans différentes conditions.

## 1.2 Déroulement de la thèse

Cette thèse, qui a débuté en décembre 2010, a été encadrée par le Dr Didier Lucor, le Pr Elie Mousseaux et, de manière non-officielle, par le Dr Nadja Kachenoura. Ainsi, elle s'est déroulée entre l'Institut Jean le Rond d'Alembert (UPMC Paris 6 / CNRS UMR 7190), le Laboratoire d'Imagerie Fonctionnelle (LIF, UPMC Paris 6 / Inserm UMR.S 678) et le Département d'Imagerie Cardiovasculaire non-Invasive de l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), Université Descartes Paris 5). Ce travail a été financé à moitié par le CNRS, à 10 % par le LIF et à 40 % par l'AP-HP. Ce dernier financement était issu de deux projets de recherche clinique :

- « STARS », dont l'AP-HP a accordé le financement sur ses fonds propres, dans le cadre de l'appel à projets CIRC en 2008, et
- « RACINE », dont le Ministère de la Santé a accordé le financement à l'AP-HP, dans le cadre de l'appel à projets Programme Hospitalier de Recherche Clinique en 2008.

Le protocole STARS, porté par le Dr Magalie Ladouceur, concerne l'étude en IRM de l'adaptation du ventricule droit à une post-charge systémique, alors que le protocole RACINE, porté par le Pr Elie Mousseaux, a pour objectif l'estimation, chez des patients avec une sténose valvulaire aortique, de la valeur diagnostique de l'IRM pour séparer les différents groupes d'atteinte valvulaire vis-à-vis du risque évolutif à 1 an. Toutes les données d'IRM, de tonométrie d'aplanation et d'échocardiographie utilisées dans les travaux présentés dans cette thèse ont été acquises à l'HEGP, notamment dans le cadre de ces projets de recherche. Il s'agit en effet de mettre au point des concepts méthodologiques dont bénéficieront les projets STARS et RACINE.

Ma thèse, dont l’objectif principal est de caractériser l’hémodynamique aortique de manière non-invasive, présente deux volets. Le premier volet, qui a principalement été encadré par Didier Lucor, est « fondamental » et a porté sur un modèle numérique de mécanique des fluides, alors que le deuxième, qui a principalement été encadré par Elie Mousseaux et Nadjia Kachenoura, est plus orienté « recherche clinique » et a porté sur la mise au point de méthodes pour l’extraction semi-automatique d’indices de l’hémodynamique aortique à partir d’images d’IRM de vitesses.

Le premier volet plus fondamental a consisté en la prise en main d’un modèle numérique déjà existant de l’hémodynamique dans un tube en 1D, son optimisation et son amélioration en vue de l’appliquer à un segment droit de l’aorte descendante. À la suite de ces développements méthodologiques, une partie majeure du travail a été de personnaliser ce modèle à partir de données cliniques. En effet, il a fallu spécifier, pour un sujet donné, la géométrie et l’élasticité de l’aorte descendante modélisée, mais également les conditions à imposer en entrée et en sortie afin de rendre compte de l’effet du reste du système cardiovasculaire situé en-dehors de ce segment aortique modélisé. Enfin, j’ai réalisé une validation à la fois qualitative, en termes de réponse hémodynamique aortique à des altérations artérielles simulées, et quantitative, en termes de comparaison à des données *in vivo* anatomiques et vélocimétriques obtenues par IRM ainsi que de pression obtenue par tonométrie d’applanation.

Le deuxième volet plus appliqué a consisté en l’exploration, avec l’IRM, de concepts de l’hémodynamique aortique précédemment décrits avec des données invasives ou des données d’échocardiographie Doppler, selon trois études. Les deux premières visent à étudier en IRM l’écoulement dans l’aorte ascendante proximale.

- Dans la première étude, j’ai mis au point une interface conviviale pour l’estimation d’un indice lié au caractère pulsatile de l’hémodynamique aortique à partir de données d’IRM vélocimétriques et de tonométrie d’applanation. Cet outil m’a permis de comparer, sur un large groupe incluant 70 sujets, plusieurs méthodes qui avaient été précédemment rapportées dans la littérature en utilisant des données invasives ou d’autres modalités.
- Dans la deuxième étude d’IRM, le flux rétrograde dans l’aorte proximale a été quantifié à partir de données vélocimétriques d’IRM et sa variation avec l’âge a été établie. Cette étude était d’ordre physiologique et statistique, tant il s’agissait d’identifier les déterminants

de cette inversion du flux aortique. Les mesures quantitatives ont été recueillies par mon collègue radiologue le Dr Mourad Bensalah en utilisant le logiciel ArtFun, qui a été précédemment développé et validé au LIF, qui est utilisé dans plusieurs centres internationaux pour l'évaluation de la rigidité aortique et pour lequel Alain de Cesare, Ingénieur de Recherche au LIF, a reçu le prix de l'innovation Inserm en 2012.

- Enfin, la troisième étude d'IRM concerne l'évaluation de l'hémodynamique aortique et de l'aire valvulaire en IRM chez des patients avec une sténose de la valve aortique, qui est une pathologie fréquente dans la population âgée. Ce travail s'est inscrit dans le cadre du stage de master 2 de ma collègue cardiologue le Dr Carine Defrance et avait débuté avant le début de ma thèse. L'adaptation à cette application spécifique, de la segmentation semi-automatique incluse dans le logiciel CARD-FLOW, déposé auprès de l'Agence de protection des logiciels de l'UPMC, auquel j'avais participé durant mon stage de master 2 au LIF sous la supervision de Nadjia Kachenoura, a permis à Carine Defrance de traiter les données d'IRM sur un large groupe incluant 74 sujets. Les résultats obtenus ont été validés en comparaison avec l'échocardiographie Doppler qui est la méthode de référence.

Ainsi ces travaux, favorisés par la richesse de mon environnement de thèse transversal avec des spécialistes en mécanique des fluides et en traitement de l'image, m'ont permis d'établir d'étroites collaborations avec des cardiologues et des radiologues tout en répondant à leurs besoins sur le plan méthodologique.

Dans ce chapitre, après un rappel du contexte clinique, nous allons illustrer l'utilité générale des simulations numériques dans l'exploration du système artériel sur deux applications largement rapportées dans la littérature, puis nous détaillerons l'évaluation non-invasive des propriétés artérielles en clinique. Enfin, nous décrirons précisément les objectifs de la thèse.

## 1.3 Contexte clinique

Dans cette partie, nous aborderons dans un premier temps les rappels physiologiques sur le cœur, le système artériel ainsi que le sang. Puis, nous nous focaliserons sur les altérations aortiques survenant avec l'âge ou la présence d'un obstacle tel que le rétrécissement de la valve aortique et sur leur impact sur la fonction cardiaque.

### 1.3.1 Physiologie

#### 1.3.1.1 Le cœur

Le système cardiovasculaire est composé du cœur, des artères et des veines. Le cœur est un organe musculaire creux situé dans la cage thoracique, entre les poumons et sur le diaphragme, constitué de quatre cavités (Figure 1.1<sup>3</sup>) : l'oreillette droite, l'oreillette gauche, par lesquelles entre le sang via les veines, le ventricule droit et le ventricule gauche, par lesquels le sang est évacué, via les artères. Un cycle cardiaque, de l'ordre de 800 ms, est

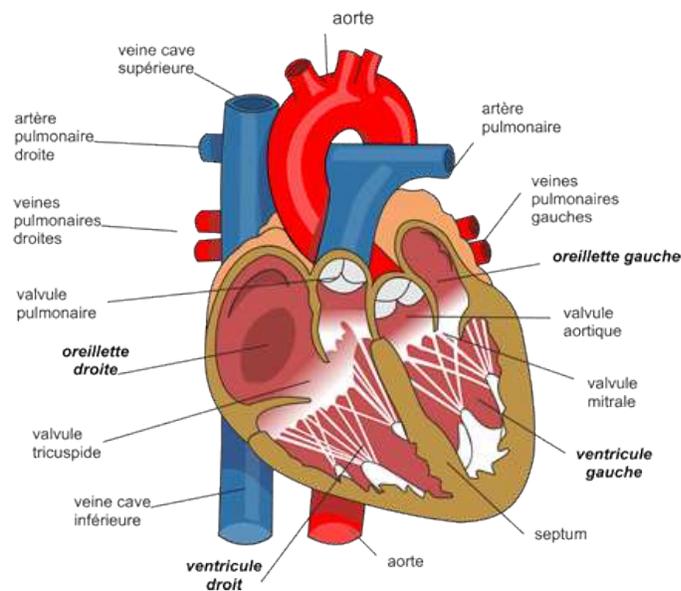


FIGURE 1.1 – Le cœur.

<sup>3</sup> Fédération Française de Cardiologie <http://www.fedecardio.org/votre-coeur/anatomie/fonctionnement-du-coeur>

l'enchaînement d'une phase de remplissage des ventricules, appelée diastole pendant laquelle le muscle cardiaque, appelé myocarde, se relâche et est irrigué par les artères coronaires, et d'une contraction des ventricules, deux fois plus courte, appelée systole ventriculaire (Figure 1.2<sup>4</sup>). Ainsi, durant la diastole, le sang appauvri en oxygène par son passage dans le corps est déversé, via la valve tricuspide, de l'oreillette droite au ventricule droit, qui ensuite le pompe vers les poumons par l'artère pulmonaire lors de la systole. Et pour le cœur gauche qui est couplé directement avec le système artériel, le ventricule gauche reçoit le sang appauvri en dioxyde de carbone et enrichi en oxygène des poumons par l'oreillette gauche via la valve mitrale lors de la diastole, puis le projette vers toutes les régions du corps, par l'aorte via la valve aortique durant la systole.

### 1.3.1.2 Le système artériel

Le système artériel systémique (Figure 1.3<sup>5</sup>) est en charge lors de l'éjection systolique de *conduire* le sang du cœur vers les organes périphériques afin de les alimenter en oxygène. Les artères systémiques, et en particulier l'aorte située en sortie immédiate du ventricule gauche, ont par ailleurs un deuxième rôle [Nichols et al., 2011] : celui d'*amortir* l'onde de pression pulsée générée par la contraction cardiaque, afin de fournir aux organes un débit continu y compris en diastole, en stockant, grâce à l'élasticité des grosses artères centrales, une partie du flux transmis durant la systole puis en le relâchant progressivement.

Une artère peut être considérée comme un tube viscoélastique constitué de trois couches, de l'extérieur vers l'intérieur [Gasser et al., 2006] (Figure 1.4) :

- l'adventice,
- la media,
- l'intima,

la media étant la couche principale et déterminant les propriétés mécaniques des artères élastiques. Les constituants élastiques prédominants de leur paroi sont les fibres de collagène et d'élastine. Les fibres situées dans la media sont alignées presque uniformément dans la direction circonférentielle alors

---

4. Cours de physiologie cardiaque CHU Strasbourg <http://udsmed.u-strasbg.fr/emed/courses/PHYSIOLOGIE/document/Physiologie.cardiaque/partie3cyclecardiaque.pdf?cidReq=PH>

5. <http://www.cours-pharmacie.com/images/systeme-arteriel.png>

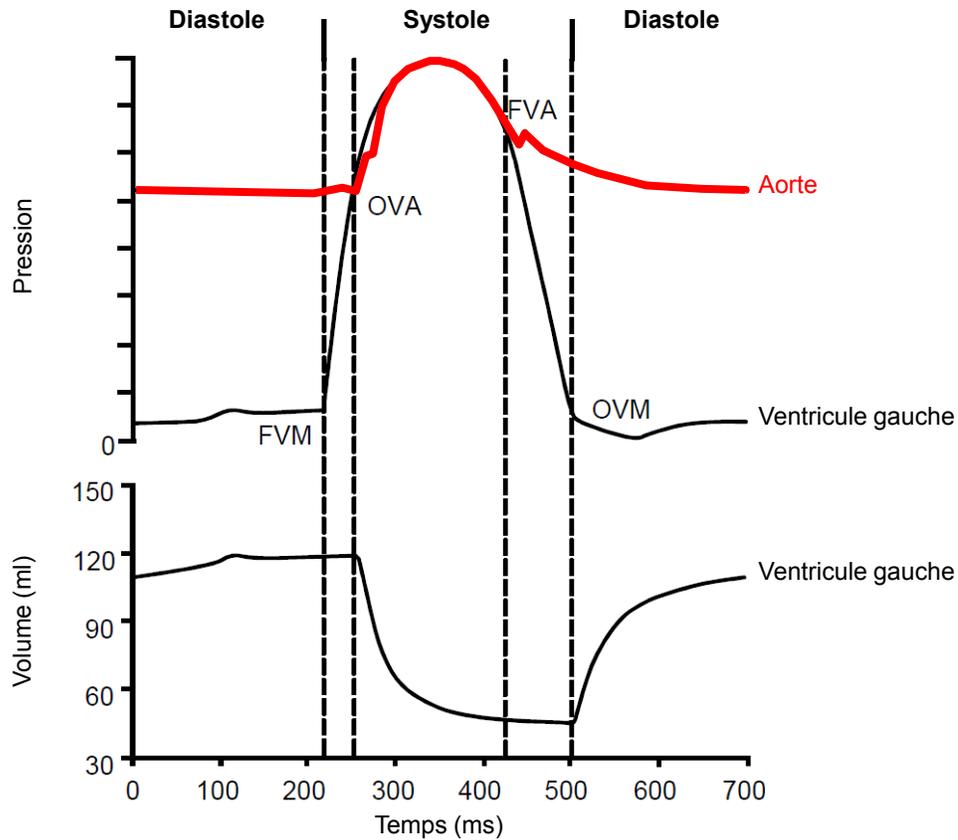


FIGURE 1.2 – Courbes de pression dans l'aorte (en rouge) et le ventricule gauche (haut) et de volume ventriculaire gauche (en bas) au cours d'un cycle cardiaque. FVM = fermeture de la valve mitrale, OVA = ouverture de la valve aortique, FVA = fermeture de la valve aortique, OVM = ouverture de la valve mitrale.

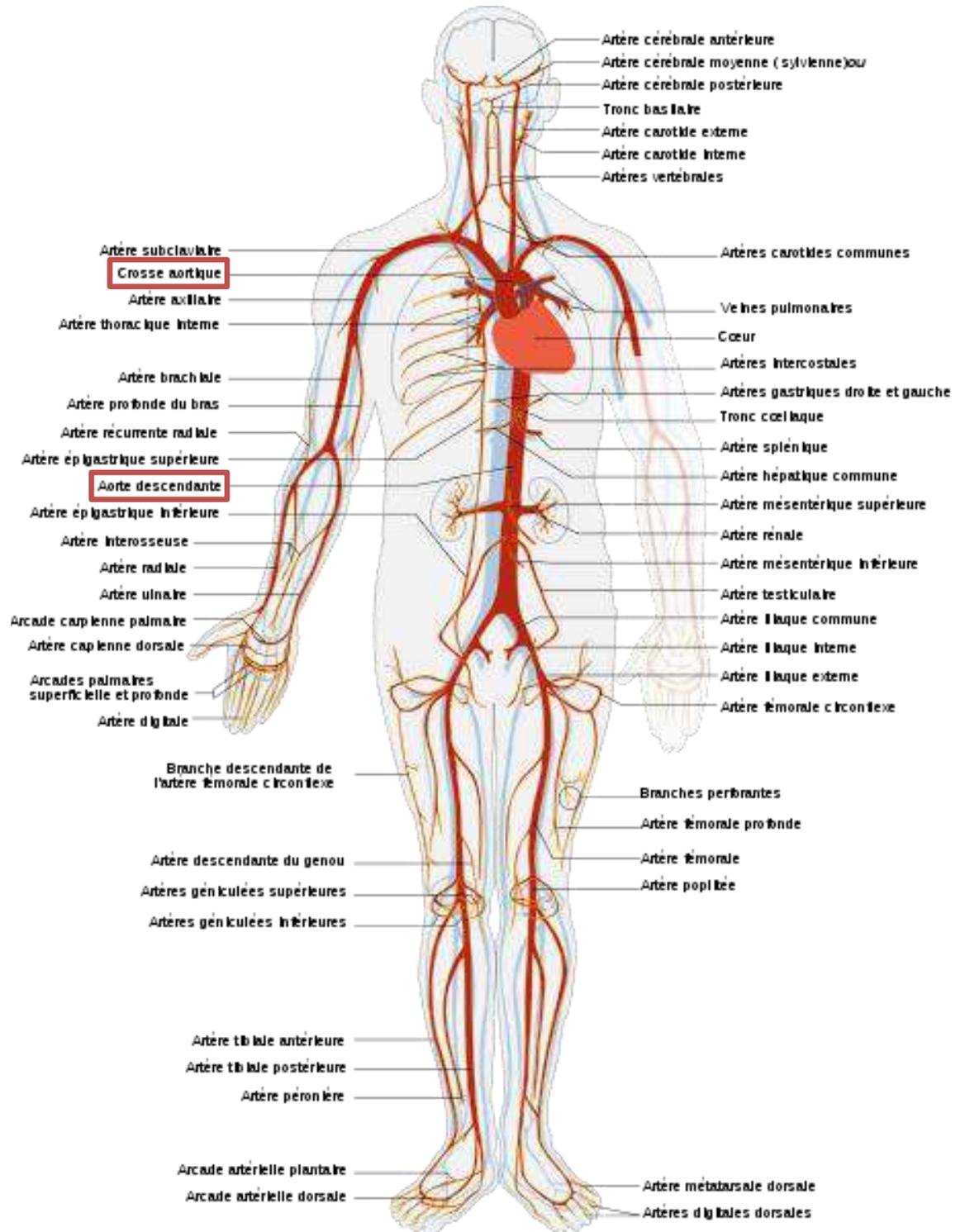


FIGURE 1.3 – Le système artériel. Les sites explorés dans cette thèse sont mis en évidence en rouge.

que dans l'adventice et l'intima leur orientation est dispersée [Gasser et al., 2006]. Chez le sujet normal, l'élastine est dominante par rapport au collagène dans l'aorte proximale et la tendance s'inverse au fur et à mesure que l'on s'éloigne du cœur, les artères périphériques contenant principalement du collagène [Harkness et al., 1957]. Le module d'élasticité du collagène étant beaucoup plus grand que celui de l'élastine [Barra et al., 1993], les artères sont de plus en plus rigides vers la périphérie. L'augmentation de la rigidité

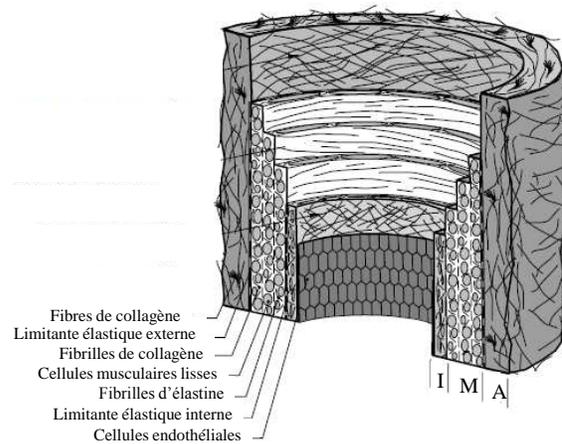


FIGURE 1.4 – Représentation histomécanique d'une artère saine composée des trois couches : adventice (A), media (M) et intima (I). Cette figure est extraite de [Gasser et al., 2006].

le long de l'arbre artériel s'accompagne par ailleurs d'une réduction du calibre.

Enfin, un élément physiologique primordial est l'existence d'ondes de pression réfléchies au niveau des bifurcations artérielles et des discontinuités de rigidité et/ou de calibre, revenant vers le cœur chez le sujet normal en diastole pour s'ajouter à l'onde incidente, maintenant ainsi une pression suffisante dans les artères coronaires pour favoriser la perfusion du myocarde [Nichols et al., 2011] (Figure 1.5).

### 1.3.1.3 Le sang

Le sang est composé du plasma et de cellules en suspension, dont 99 % du volume est occupé par les globules rouges qui transportent l'oxygène et le dioxyde de carbone [Westerhof et al., 2010]. Ainsi, la viscosité du sang dépend de celle du plasma ainsi que du pourcentage volumique de globules rouges, ou hématoците, et de la déformabilité de ces derniers : plus l'hématoците est élevé et moins les globules rouges sont déformables, plus la viscosité sera élevée. Ainsi, contrairement au plasma, le sang est un fluide non-newtonien puisque sa viscosité n'est pas constante. Cependant, dans les grosses et moyennes artères dans lesquelles les vitesses sanguines sont élevées, nous pouvons considérer que la viscosité du sang est constante et qu'il se comporte donc comme un fluide newtonien [Westerhof et al., 2010].

### 1.3.2 Altérations aortiques avec l'âge ou la présence d'un obstacle

#### 1.3.2.1 Le vieillissement

Une courbe de pression artérielle peut être décrite par deux composantes [Safar, 2002] :

1. une composante continue, c'est la pression moyenne,
2. une composante pulsatile donnée par l'oscillation de la pression autour de cette valeur moyenne, en d'autres termes la pression pulsée, définie comme la différence entre le pic de pression systolique et la pression en fin de diastole.

La pression moyenne est déterminée par le débit cardiaque et les résistances vasculaires périphériques, qui elles-mêmes dépendent du nombre et du calibre des petites artères et artérioles, alors que la pression pulsée est définie par la vitesse d'éjection ventriculaire gauche, l'élasticité des artères et le retour des ondes réfléchies.

Le vieillissement entraîne d'une part une augmentation des résistances vasculaires périphériques, et donc de la pression artérielle moyenne [Safar, 2002]. Mais, surtout, avec l'âge, et les autres facteurs de risque cardiovasculaire, la fonction et la structure de la paroi des grosses artères élastiques centrales peuvent être altérées, principalement au niveau de l'intima et de la media [Lakatta, 2003], ce qui se traduit par une augmentation de leur rigidité [Angouras et al., 2000]. Ainsi dans l'aorte, qui est soumise au flux d'éjection cardiaque à chaque battement, le nombre de fibres d'élastine diminue avec

l'âge alors que le taux de collagène augmente [Faber and Oller-Hou, 1952]. Il a été observé que ces changements dans la structure de la paroi aortique liés à l'âge conduisent à une augmentation du module d'élasticité [Pearson et al., 1994] et donc à une diminution de la distensibilité [Redheuil et al., 2010] ainsi que de la compliance aortiques, et à une augmentation de la vitesse de propagation de l'onde pulsée [Redheuil et al., 2010]. Ceci entraîne un retour au cœur plus précoce de l'onde de pression réfléchie, et donc une augmentation de la pression systolique et de la pression pulsée [Greenwald, 2007], ainsi qu'une diminution de la pression diastolique (Figure 1.5). De plus, alors qu'il existe chez le sujet jeune une « amplification » de la pression artérielle de l'aorte vers la périphérie, due aux réflexions périphériques et au gradient de rigidité entre les artères centrales et périphériques, cette amplification est atténuée avec l'âge (Figure 1.5).

D'autre part, le vieillissement a été associé à des modifications géométriques de l'aorte, à savoir une augmentation de sa longueur [Sugawara et al., 2008], et en particulier au niveau proximal, une augmentation de son diamètre et une élongation de l'arche aortique, ayant pour conséquence une diminution de sa courbure [Redheuil et al., 2011, Craiem et al., 2012].

### 1.3.2.2 Le rétrécissement aortique

Le rétrécissement aortique, ou sténose valvulaire aortique, est la pathologie des valves cardiaques la plus fréquente dans les pays développés. En effet, il touche 2 à 3 % de la population de plus de 65 ans [Rajamannan et al., 2003]. Il est caractérisé par une réduction de la surface de l'ouverture valvulaire aortique, entraînant une augmentation de la pression artérielle en amont, et donc du gradient de pression entre le ventricule gauche et l'aorte, ainsi qu'une diminution du débit en aval. Cette sténose aortique se traduit par la présence d'un obstacle lors de l'éjection cardiaque et ainsi par l'augmentation de la charge imposée sur le ventricule gauche.

### 1.3.3 Impact sur la fonction cardiaque

Le diagramme présenté dans la Figure 1.6 résume la cascade des retentissements de la rigidité aortique sur la fonction cardiaque. D'une part, l'augmentation de la pression aortique systolique va créer une augmentation de la post-charge ventriculaire, c'est-à-dire de la force imposée sur le ventricule gauche lors de son éjection [O'Rourke, 2007]. Afin de s'adapter à cette

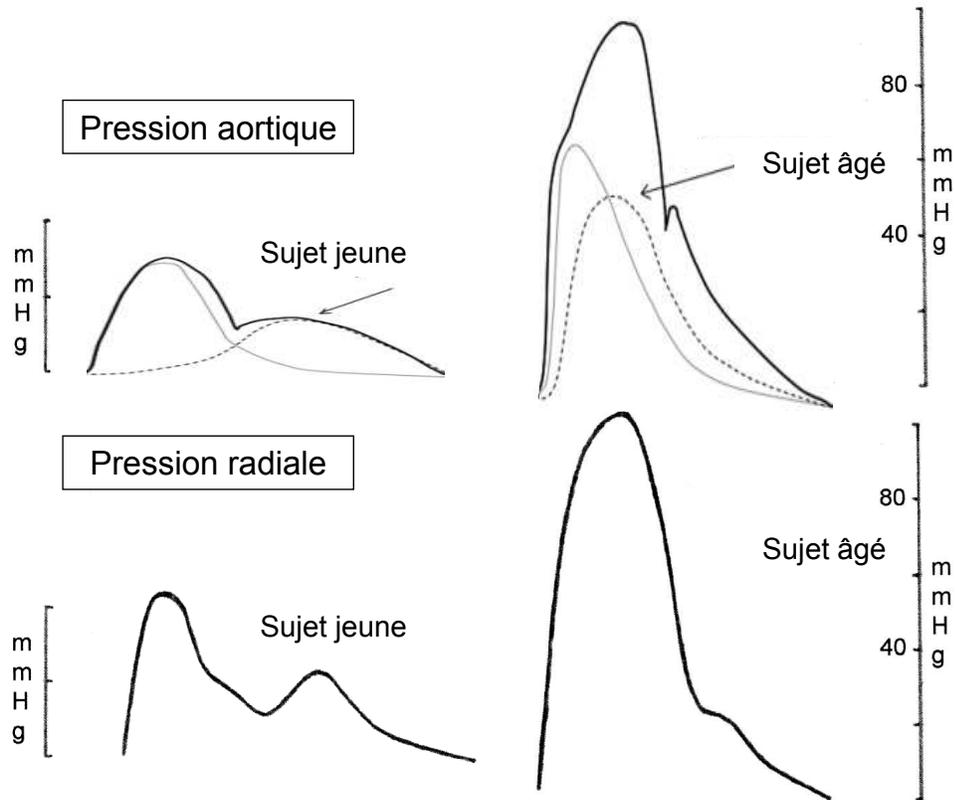


FIGURE 1.5 – Evolution des courbes de pressions aortique (en haut) et radiale (en bas) avec l'âge : exemples chez un sujet sain jeune (à gauche) et chez un sujet âgé ou hypertendu (à droite). Sur la pression aortique, les composantes incidente (en trait plein gris) et réfléchie (en pointillés gris) sont illustrées. Chez le sujet jeune, l'onde de pression réfléchie arrive au niveau central en diastole alors que chez le sujet âgé, elle revient plus précocement. Cette figure est adaptée de [O'Rourke and Hashimoto, 2007] et [Greenwald, 2007].

force pour pouvoir éjecter le sang vers les organes périphériques, le ventricule gauche va se muscler et ainsi augmenter sa masse, principalement via une hypertrophie des myocytes, i.e. une augmentation de la taille des cellules cardiaques. L'élévation de la charge et de la masse ventriculaire accentue les besoins du muscle cardiaque en oxygène alors que celui-ci doit justement fournir un effort plus important [O'Rourke, 2007]. Enfin, le cœur hypertrophié, en surcharge due à la pression systolique élevée, se contracte et se relaxe moins bien, menant à terme à une altération du remplissage, ou dysfonction diastolique avec tout d'abord préservation de la fraction d'éjection, puis plus tardivement avec altération de cette fraction d'éjection.

D'autre part, la baisse de la pression diastolique dans les artères coronaires limite leur capacité de perfusion, ce qui augmente le risque d'insuffisance d'oxygène pour subvenir aux besoins du muscle cardiaque, prédisposant à une ischémie myocardique [O'Rourke, 2007]. Cette ischémie va favoriser, et être à son tour favorisée, par une destruction du myocarde et la présence de fibrose, caractérisée par une augmentation du taux de collagène. Enfin, l'ischémie tend elle aussi à davantage détériorer la relaxation ventriculaire [O'Rourke, 2007], ce trouble de la relaxation et la fibrose myocardique se développant à terme en insuffisance cardiaque.

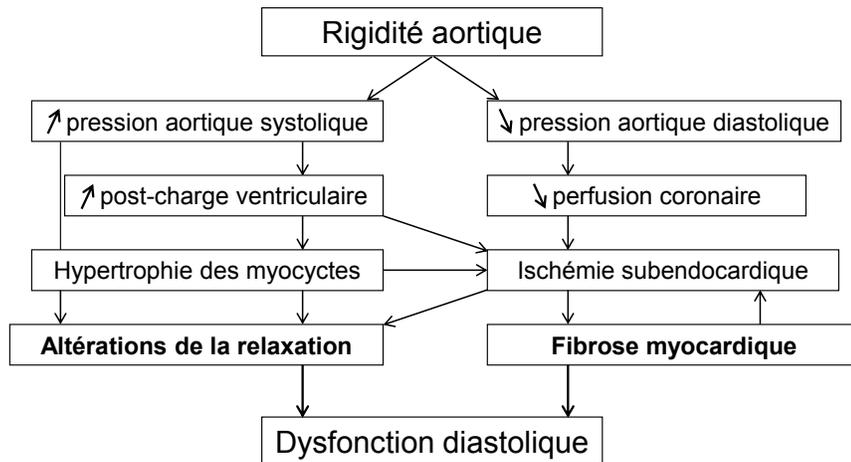


FIGURE 1.6 – Diagramme des retentissements de la rigidité aortique sur la fonction cardiaque.

Les altérations des propriétés artérielles sont également associées à une diminution de la fonction d'amortissement des gros troncs artériels, ce qui induit la transmission d'une pulsativité plus élevée vers la périphérie, néfaste pour la microcirculation distale, notamment dans les organes très vascularisés tels que le cerveau et le rein. En effet, il a été montré que la rigidité artérielle est liée à l'augmentation du volume des lésions de la substance blanche cérébrale [Poels et al., 2012] et de l'incidence de l'insuffisance rénale [O'Rourke and Safar, 2005]. Enfin, les effets néfastes de la rigidité en amont et en aval des gros troncs artériels sont à l'origine d'une mortalité cardiovasculaire augmentée [Vlachopoulos et al., 2010].

Par ailleurs, le rétrécissement aortique entraînant une obstruction dans la valve aortique est associé lui aussi à une modification de l'hémodynamique aortique et une augmentation de la post-charge du ventricule gauche, engendrant par la suite les altérations cardiaques décrites dans la Figure 1.6.

### 1.3.4 Conclusions

Dans cette section, nous avons dans un premier temps exposé un rappel de l'anatomie et de la physiologie cardiaques et artérielles, au cours duquel nous avons souligné l'importance de l'aorte qui se trouve en sortie immédiate du ventricule gauche et qui a pour double fonction non seulement de conduire le sang oxygéné aux organes situés en périphérie afin de les alimenter, mais aussi de les protéger du caractère pulsatile du flux cardiaque en amortissant l'onde de pression générée par la contraction ventriculaire gauche. Puis, nous avons décrit les altérations aortiques survenant avec l'âge, à savoir principalement une augmentation de sa rigidité ainsi que l'augmentation de la pression systolique et la diminution de la pression diastolique associées. Enfin, cette rigidité aortique ayant des effets néfastes sur la fonction cardiaque, mais également sur les organes cibles tels que le cerveau ou le rein, nous comprenons l'importance de la caractériser et de la détecter précocement.

Nous avons par ailleurs évoqué le rétrécissement valvulaire aortique qui est la valvulopathie la plus fréquente du sujet âgé dans les pays développés et qui constitue une pathologie sénile dégénérative, affectant l'hémodynamique locale dans l'aorte et également, à termes, la fonction cardiaque.

## Bibliographie

- D. Angouras, D. P. Sokolis, T. Dosios, N. Kostomitsopoulos, H. Boudoulas, G. Skalkeas, and P. E. Karayannacos. Effect of impaired vasa vasorum flow on the structure and mechanics of the thoracic aorta : implications for the pathogenesis of aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg*, 17(4) : 468–73, 2000.
- J. G. Barra, R. L. Armentano, J. Levenson, E. I. Fischer, R. H. Pichel, and A. Simon. Assessment of smooth muscle contribution to descending thoracic aortic elastic mechanics in conscious dogs. *Circ Res*, 73(6) :1040–50, 1993.
- D. Craiem, G. Chironi, A. Redheuil, M. Casciaro, E. Mousseaux, A. Simon, and R. L. Armentano. Aging impact on thoracic aorta 3D morphometry in intermediate-risk subjects : looking beyond coronary arteries with non-contrast cardiac CT. *Ann Biomed Eng*, 40(5) :1028–38, 2012.
- M. Faber and G. Oller-Hou. The human aorta. V. Collagen and elastin in the normal and hypertensive aorta. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 31(3) : 377–82, 1952.
- T. C. Gasser, R. W. Ogden, and G. A. Holzapfel. Hyperelastic modelling of arterial layers with distributed collagen fibre orientations. *J R Soc Interface*, 3(6) :15–35, 2006.
- S. E. Greenwald. Ageing of the conduit arteries. *J Pathol*, 211(2) :157–72, 2007.
- M. L. Harkness, R. D. Harkness, and D. A. McDonald. The collagen and elastin content of the arterial wall in the dog. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 146(925) :541–51, 1957.
- E. G. Lakatta. Arterial and cardiac aging : major shareholders in cardiovascular disease enterprises : Part III : cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation*, 107(3) :490–7, 2003.
- W. W. Nichols, M. F. O’Rourke, and C. Vlachopoulos. McDonald’s Blood Flow in Arteries. Theoretical, Experimental and Clinical Principles (6th ed.). *London : Edward Arnold*, 2011.
- M. F. O’Rourke. Arterial aging : pathophysiological principles. *Vasc Med*, 12(4) :329–41, 2007.

- M. F. O'Rourke and J. Hashimoto. Mechanical factors in arterial aging : a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol*, 50(1) :1–13, 2007.
- M. F. O'Rourke and M. E. Safar. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney : cause and logic of therapy. *Hypertension*, 46(1) :200–4, 2005.
- A. C. Pearson, R. Guo, D. A. Orsinelli, P. F. Binkley, and T. J. Pasierski. Transesophageal echocardiographic assessment of the effects of age, gender, and hypertension on thoracic aortic wall size, thickness, and stiffness. *Am Heart J*, 128(2) :344–51, 1994.
- M. M. Poels, K. Zaccai, G. C. Verwoert, M. W. Vernooij, A. Hofman, A. van der Lugt, J. C. Witteman, M. M. Breteler, F. U. Mattace-Raso, and M. A. Ikram. Arterial stiffness and cerebral small vessel disease : the Rotterdam Scan Study. *Stroke*, 43(10) :2637–42, 2012.
- N. M. Rajamannan, B. Gersh, and R. O. Bonow. Calcific aortic stenosis : from bench to the bedside—emerging clinical and cellular concepts. *Heart*, 89(7) :801–5, 2003.
- A. Redheuil, W. C. Yu, C. O. Wu, E. Mousseaux, A. de Cesare, R. Yan, N. Kachenoura, D. Bluemke, and J. A. Lima. Reduced ascending aortic strain and distensibility : earliest manifestations of vascular aging in humans. *Hypertension*, 55(2) :319–26, 2010.
- A. Redheuil, W. C. Yu, E. Mousseaux, A. A. Harouni, N. Kachenoura, C. O. Wu, D. Bluemke, and J. A. Lima. Age-related changes in aortic arch geometry : relationship with proximal aortic function and left ventricular mass and remodeling. *J Am Coll Cardiol*, 58(12) :1262–70, 2011.
- M. Safar. Paroi artérielle et vieillissement vasculaire. *Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS*, 2002.
- J. Sugawara, K. Hayashi, T. Yokoi, and H. Tanaka. Age-associated elongation of the ascending aorta in adults. *JACC Cardiovasc Imaging*, 1(6) :739–48, 2008.
- C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, and C. Stefanadis. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness : a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 55(13) :1318–27, 2010.

- N. Westerhof, N. Stergiopulos, and M.I.M. Noble. Snapshots of hemodynamics. an aid for clinical research and graduate education (second Edition). *Springer*, 2010.

## 1.4 Système artériel : apport des simulations numériques

Nous avons évoqué les modifications de la pression artérielle avec le vieillissement ou la progression de pathologies cardiovasculaires telles que le rétrécissement valvulaire aortique. Ainsi, il est crucial d'étudier les altérations de la pression et de l'écoulement artériel localement pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents et ainsi améliorer le diagnostic, le traitement des pathologies ou encore la conception des dispositifs médicaux. Nous avons choisi pour ce faire les simulations numériques qui constituent de puissants outils pour modéliser et explorer, de manière non-invasive, la biomécanique et l'hémodynamique artérielles à la fois dans les conditions normales et pathologiques. En effet, elles permettent de simuler l'écoulement dans un ou plusieurs segments artériels, à partir d'une géométrie donnée, sous certaines hypothèses mécaniques et hémodynamiques ainsi qu'avec des conditions aux limites imposées. Les avantages de telles méthodes sont l'étude de l'influence des paramètres d'un modèle sur la solution et l'estimation de paramètres hémodynamiques.

Aujourd'hui, les différentes modalités d'imagerie médicale permettent de « personnaliser » à un sujet donné les modèles artériels, en termes de géométrie, d'élasticité de la paroi et de conditions en entrée ou en sortie représentant l'effet des artères non prises en compte dans le modèle. La plupart des études numériques focalisées sur les grosses artères systémiques centrales se sont intéressées aux pathologies ; nous allons ici illustrer l'utilité des simulations numériques sur deux exemples d'applications spécifiques qui ont été les plus étudiées chez l'homme : l'athérosclérose et les anévrysmes. Puis, nous mettrons en évidence les modèles numériques artériels dont la validation a été rapportée dans la littérature.

### 1.4.1 Athérosclérose

L'athérosclérose est la cause principale de la majorité des maladies cardiovasculaires et elle se traduit par une accumulation locale de lipides dans l'intima artérielle. Elle est associée à différents facteurs tels que l'âge, une pression artérielle élevée, le diabète ou un niveau de cholestérol élevé et elle est favorisée par des facteurs hémodynamiques tels que la désorganisation de l'écoulement sanguin. Avec le temps, la plaque d'athérosclérose peut grossir, induisant un rétrécissement (sténose) progressif de la lumière artérielle et compromettant l'écoulement sanguin. Enfin, en cas de rupture de la plaque, les matériaux lipidiques peuvent former un thrombus et potentiellement blo-

quer complètement l'écoulement sanguin ou encore se détacher, être emportés dans l'écoulement et conduire à une embolie.

L'athérosclérose est aussi favorisée par une faible contrainte de cisaillement à la paroi (*wall shear stress* en anglais) [Steinman et al., 2003], définie comme étant la force tangentielle exercée sur la paroi artérielle à chaque battement cardiaque par le flux pulsé, normalisée par la surface artérielle latérale, parallèle à cette force. Ce résultat a été retrouvé dans la bifurcation carotidienne avec un modèle numérique 3D basé sur une géométrie reconstruite à partir de données d'angiographie IRM [Zhao et al., 2002]. Des modèles 2D basés sur des données d'IRM ont également permis de mettre en évidence une augmentation significative de la contrainte mécanique sur les segments carotidiens pathologiques par rapport aux segments sains de 15 sujets asymptomatiques et 15 sujets symptomatiques ayant une plaque carotidienne [Li et al., 2007].

Par ailleurs, une étude [Birchall et al., 2006] s'est intéressée aux variations progressives du profil de vitesse et de la contrainte de cisaillement avec la sévérité de la sténose, sur 8 carotides avec de l'athérosclérose présentant des degrés de sténose différents et une carotide contrôle saine. Pour chaque cas, un modèle en 3D personnalisé de la bifurcation carotidienne a été reconstruit à partir de données d'angiographie IRM et de vitesses mesurées par ultrasons. Ainsi, ont été observés, avec la sévérité de la sténose, une élévation des vitesses du jet dans le rétrécissement et des flux tourbillonnants après la sténose. Ces modifications hémodynamiques étaient accompagnées d'une augmentation de la contrainte de cisaillement dans la sténose, et une diminution de celle-ci ailleurs dans la bifurcation (Figure 1.7).

Bien que la bifurcation carotidienne ait été la plus étudiée dans le cadre de l'athérosclérose, d'autres études se sont focalisées sur les artères coronaires. Ainsi, une étude longitudinale incluant 12 coronaires obstruées dont 6 avec un stent, dispositif permettant de maintenir l'artère ouverte, avec un suivi à 6 mois après le recrutement de 8 patients, a utilisé un modèle en 3D reconstruit à partir de données d'ultrasons intracoronaires, d'angiographie et de mesure du flux coronaire [Stone et al., 2003]. Sur les coronaires sans stent, les régions présentant une faible contrainte de cisaillement à l'inclusion présentaient à 6 mois un épaissement significatif de la paroi et un élargissement de la paroi extérieure, sans variation du diamètre de la lumière artérielle. Ces variations traduisent un remodelage extérieur, indi-

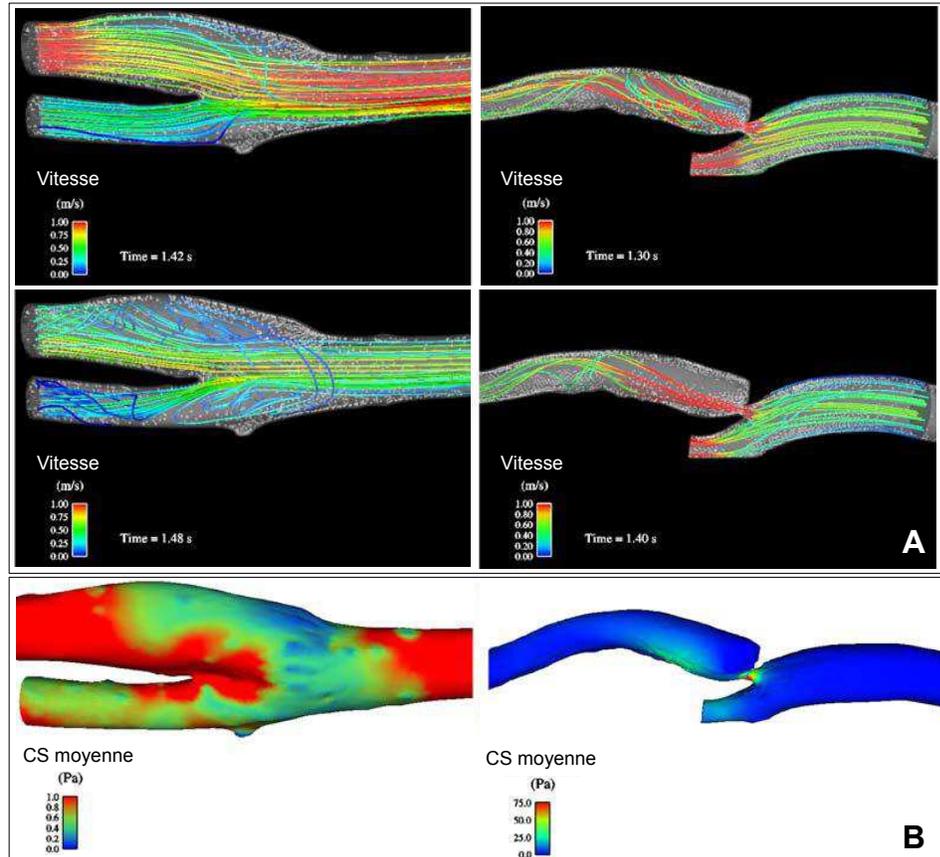


FIGURE 1.7 – Évolutions des vitesses à deux phases systoliques successives (A) et de la contrainte de cisaillement (CS) moyennée dans le temps (B) entre une carotide saine (gauche) et une sténosée (droite). Le sang s'écoule de droite à gauche et l'échelle est différente pour les contraintes de cisaillement. Cette figure est extraite de [Birchall et al., 2006].

quant une progression de l'athérosclérose. Les régions présentant à l'inclusion une contrainte de cisaillement dans les valeurs physiologiques ne présentaient pas de changement vasculaire à 6 mois. Enfin, les régions présentant une contrainte de cisaillement élevée à l'inclusion présentaient au suivi un remodelage extérieur accompagné d'une augmentation du diamètre de la lumière artérielle, et ainsi une normalisation (diminution) de la contrainte de cisaillement, traduisant probablement une redistribution du volume de la plaque. Sur les portions avec un stent, quel que soit le niveau de contrainte de cisaillement à l'inclusion, l'épaisseur était augmentée, le diamètre de la lumière était diminué, et ainsi la contrainte de cisaillement était augmentée à 6 mois.

### 1.4.2 Anévrismes

L'anévrisme artériel est une poche locale, asymétrique, formée à la suite d'une dilatation locale de la paroi, souvent à cause de l'élévation de la pression artérielle et de la fragilité locale constitutionnelle de la paroi. Contrairement à l'athérosclérose, l'anévrisme est causé par une destruction de la media et de l'adventice artérielles. En plus des anévrismes dans les artères cérébrales, pouvant provoquer un accident vasculaire cérébral (AVC), un des sites artériels les plus touchés par les anévrismes est l'aorte abdominale infrarénale. L'anévrisme de l'aorte abdominale touche 5 à 10 % des hommes de 65 à 80 ans, et cette prévalence est 6 fois plus élevée que chez les femmes. Les facteurs de risque principaux sont le sexe, l'âge, le tabagisme, l'hypertension artérielle, mais aussi notamment l'athérosclérose. La rupture d'anévrisme intervient lorsque la contrainte mécanique imposée sur la paroi est trop importante et provoque une hémorragie interne, potentiellement une embolie et engendre un risque de décès rapide. La dilatation serait initiée par la perte de fibres élastiques, la synthèse et la dégradation de collagène seraient associées à l'élargissement sous-jacent alors que la rupture serait engendrée par la dégradation de ce dernier [Humphrey and Holzapfel, 2012]. En clinique, le risque de rupture et donc la planification chirurgicale sont basés sur des mesures géométriques de l'anévrisme, alors que les petites lésions peuvent rompre et que les plus grosses peuvent ne pas évoluer durant de longues périodes. Ainsi, il est nécessaire de comprendre les mécanismes physiopathologiques intervenant dans l'apparition et l'évolution des anévrismes et à terme d'identifier les paramètres hémodynamiques qui permettraient de mieux prédire le risque de rupture.

Les premières études de simulations numériques portaient surtout sur la géométrie de l'anévrisme. Ainsi, une étude incluant une géométrie idéalisée

symétrique d'anévrisme a montré que la contrainte mécanique résultant des forces internes appliquées sur la paroi est généralement maximale dans la région de diamètre maximal [Mower et al., 1993]. Cependant, une étude ultérieure numérique a permis de mettre en évidence que l'épaisseur de la paroi ainsi que l'asymétrie de l'anévrisme avaient elles aussi un effet sur les pressions et les vitesses de l'écoulement ainsi que sur la distension de la paroi et la distribution de la contrainte mécanique en résultant [Scotti et al., 2005]. En effet, cette étude basée sur un modèle 3D d'interaction fluide-structure a simulé 10 modèles d'anévrisme avec des symétries variables et une épaisseur de paroi uniforme ou non. Dans les modèles avec une épaisseur uniforme, les anévrysmes asymétriques présentaient des vitesses rétrogrades et des vortex plus importants et persistants que ceux observés dans l'anévrisme symétrique. De plus, alors que dans l'anévrisme symétrique la distension de la paroi et la contrainte mécanique étaient uniformément maximales aux points de variation de la courbure, dans les anévrysmes asymétriques, elles étaient augmentées et la distension était maximale sur la paroi présentant la plus grande courbure mais la contrainte était maximale sur la paroi présentant la plus faible courbure, où les vitesses étaient maximales (Figure 1.8). Par ailleurs, dans les modèles d'anévrisme symétrique, l'épaisseur variable entraînait des vitesses rétrogrades et des vortex ainsi qu'une contrainte mécanique dans l'anévrisme plus importants que ceux observés avec une épaisseur uniforme. Enfin, la contrainte était maximale à l'endroit d'épaisseur minimale.

Il existe aussi des modèles plus réalistes et avec une géométrie personnalisée. Ainsi, un modèle en 3D reconstruit à partir de données de scanner acquises chez 70 patients avec un anévrisme de l'aorte abdominale infrarénale, dont 30 aigus, a retrouvé une contrainte mécanique maximale, estimée à partir de la distension de la paroi, significativement plus élevée dans les anévrysmes aigus malgré des diamètres maximaux similaires [Heng et al., 2008].

### 1.4.3 Validation des modèles existants

Les modèles numériques artériels précédemment décrits dans la littérature ont été validés avec des modèles *in vitro* (Table 1.1) ou *in vivo* (Table 1.2), à partir de données de la littérature, de modèles animaux ou chez l'homme. Ces validations, démontrant un bon accord entre les données simulées et expérimentales, sont listées de la manière la plus exhaustive possible.

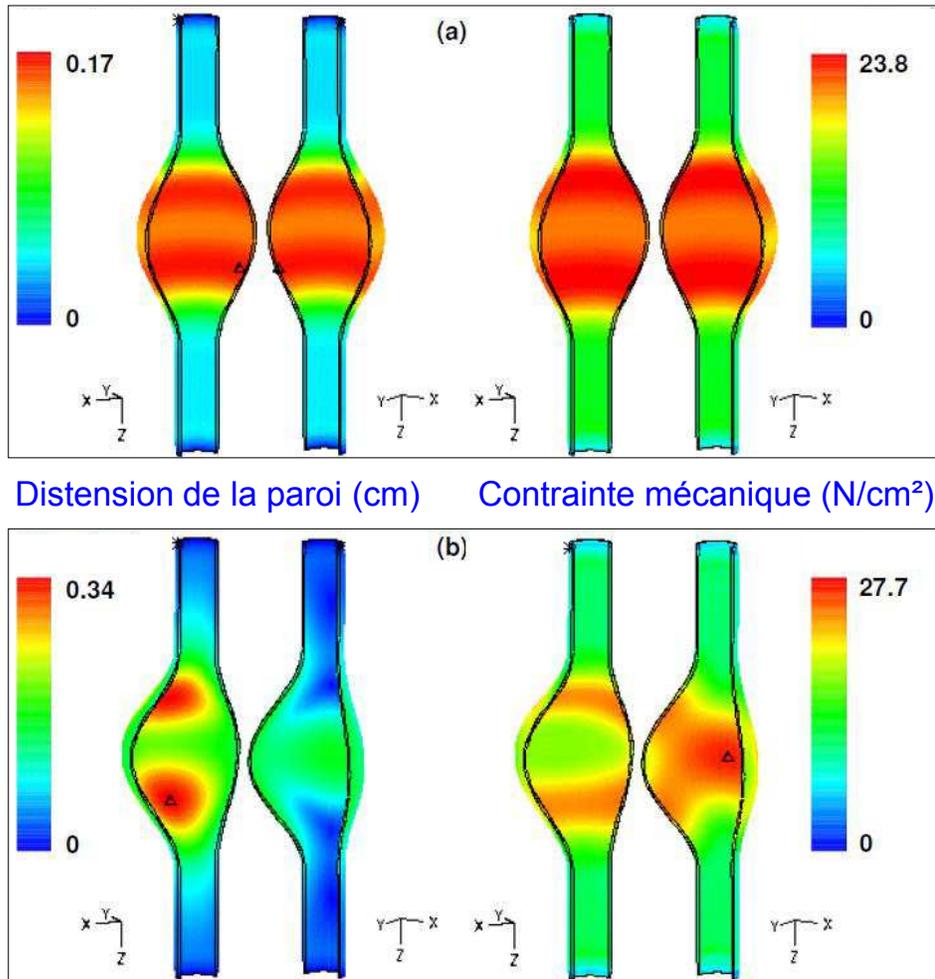


FIGURE 1.8 – Distension de la paroi aortique (à gauche) et contrainte mécanique (à droite) dans des anévrysmes avec une épaisseur uniforme et une géométrie symétrique (a) ou asymétrique (b), sur deux orientations, obtenues avec un modèle d'interaction fluide-structure 3D. Les pics sont signalés par le symbole  $\Delta$ . Cette figure est extraite de [Scotti et al., 2005].

Étude	Artère étudiée	Données expérimentales	Complexité numérique	Critères de validation
[Perktold et al., 1998]	Bifurcation entre l'artère coronaire gauche antérieure et sa première diagonale	Vélocimétrie laser Doppler sur fantôme	3D basé sur la géométrie et la vitesse du fantôme aux limites	Qualitatifs sur les profils de vitesse
[Botnar et al., 2000]	Bifurcation carotidienne	IRM 2D de vitesse sur fantôme basé sur la géométrie d'une bifurcation carotidienne post-mortem	3D basé sur la géométrie et la vitesse d'IRM en entrée	Qualitatifs et quantitatifs sur profils et pics de vitesse et débit
[Long et al., 2002]	Bifurcation carotidienne	IRM 3D de vitesse sur fantôme	3D basé sur la géométrie d'IRM	Quantitatifs sur les profils de vitesse
[Marshall et al., 2004]	Bifurcation carotidienne avec et sans sténose	IRM 3D de vitesse sur fantôme	3D basé sur la géométrie et la vitesse d'IRM aux limites	Qualitatifs sur la vitesse et la contrainte de cisaillement
[Ku et al., 2005]	Grosse artère centrale sténosée avec un pontage	IRM sur fantôme	3D basé sur la géométrie et la vitesse d'IRM en entrée	Qualitatifs et quantitatifs sur profils de débit et vitesse
[Hoi et al., 2006]	Artère cérébrale avec un anévrisme	Vélocimétrie par image de particules sur fantôme	3D basé sur la géométrie du fantôme	Qualitatifs et quantitatifs sur profils et vortex de vitesse
[Matthys et al., 2007]	Gros troncs artériels systémiques	Capteurs sur fantôme	1D basé sur la géométrie, rigidité et conditions aux limites sur fantôme	Qualitatifs et quantitatifs sur le débit et la pression
[Bessemers et al., 2008]	Artère quelconque	Capteurs sur fantôme	1D basé sur la géométrie, rigidité et conditions aux limites sur fantôme	Qualitatifs sur le débit et la pression
[Ford et al., 2008]	Artère carotide interne et tronc basilaire avec un anévrisme	Vélocimétrie par image de particules sur fantôme	3D basé sur la géométrie et le débit du fantôme	Qualitatifs sur la vitesse

1.4. SYSTÈME ARTÉRIEL : APPORT DES SIMULATIONS NUMÉRIQUES 25

			aux limites	
	Aorte et artères	Ultrasons	1D basé sur	Qualitatifs
	dans le	sur fantôme	la géométrie	sur la
[Huberts et al., 2012]	bras avant		et l'élasticité	pression et
	et après		du fantôme	le débit
	fistule			moyens
	artérioveineuse			

TABLE 1.1: Modèles numériques artériels validés à partir de données *in vitro*.

Étude	Artère étudiée	Données expérimentales	Complexité numérique	Critères de validation
[Stettler et al., 1981]	Chemin artériel du cœur au pied	Pression et échographie Doppler (littérature)	1D	Qualitatifs sur le débit et la pression
[Stergiopoulos et al., 1992]	Arbre artériel	Littérature	1D	Qualitatifs
[Olufsen, 1999]	Arbre artériel	Littérature	1D	Qualitatifs
[Ku et al., 2002]	Aorte thoracique avec un pontage	IRM 2D de vitesse chez 8 porcs	3D basé sur la géométrie et le débit d'IRM en entrée	Qualitatifs et quantitatifs sur l'amplitude et la forme du débit
[Steele et al., 2003]	Aorte thoracique avec un pontage	IRM 2D de vitesse chez 8 porcs	1D basé sur la géométrie et le débit d'IRM en entrée	Qualitatifs sur le débit
[Olufsen et al., 2000]	Gros troncs artériels systémiques	IRM 2D de vitesse et tensiomètre chez 1 sujet	1D générique	Qualitatifs sur le débit et la pression
[Reymond et al., 2009]	Arbre artériel	IRM 2D de vitesse chez 6 sujets, échographie Doppler chez 8 sujets et tonométrie chez 5 sujets	1D générique	Qualitatifs et quantitatifs sur le débit et la pression
[Reymond et al., 2011]	Arbre artériel	IRM 2D de vitesse, échographie Doppler, et tonométrie chez 1 sujet	1D basé sur la géométrie et le débit d'IRM en entrée	Qualitatifs et quantitatifs sur le débit et la pression
[Kyriakou et al., 2012]	Grosses artères	IRM 4D de vitesse chez 1 sujet	3D basé sur la géométrie et la vitesse d'IRM en entrée	Qualitatifs et quantitatifs sur le débit et la vitesse
[Midulla et al., 2012]	Aorte thoracique	IRM 2D de vitesse chez 20 patients avec une réparation endovasculaire	3D basé sur la géométrie d'IRM	Qualitatifs sur la vitesse et la contrainte de cisaillement

TABLE 1.2 – Modèles numériques artériels validés à partir de données *in vivo* issues de la littérature, acquises chez l'animal ou chez l'homme.

#### 1.4.4 Conclusions

Nous avons mis en évidence dans cette section l'utilité des simulations numériques dans l'étude des propriétés artérielles hémodynamiques et mécaniques, sur deux conditions pathologiques que sont l'athérosclérose et les anévrismes. Il existe plusieurs types de modèles artériels, qui peuvent être plus ou moins complexes, selon les hypothèses du modèle, le nombre de segments simulés et la précision. Les modèles en 3D de l'arbre artériel ont l'avantage d'être complets et sont nécessaires pour simuler les géométries complexes présentes dans les pathologies présentées ici. Nous nous intéressons dans ce travail au vieillissement de l'aorte proximale, en termes de rigidité et de diamètre notamment. Ainsi, nous nous sommes dirigés dans un premier temps vers une modélisation en 1D de la portion droite de l'aorte descendante qui soit simple, fournisse des simulations quasiment « en temps réel » et permette une personnalisation à partir de données d'IRM de vitesse, en termes de géométrie, élasticité et conditions aux limites proximale et distale.

## Bibliographie

- D. Bessems, C. G. Giannopapa, M. C. Rutten, and F. N. van de Vosse. Experimental validation of a time-domain-based wave propagation model of blood flow in viscoelastic vessels. *J Biomech*, 41(2) :284–91, 2008.
- D. Birchall, A. Zaman, J. Hacker, G. Davies, and D. Mendelow. Analysis of haemodynamic disturbance in the atherosclerotic carotid artery using computational fluid dynamics. *Eur Radiol*, 16(5) :1074–83, 2006.
- R. Botnar, G. Rappitsch, M. B. Scheidegger, D. Liepsch, K. Perktold, and P. Boesiger. Hemodynamics in the carotid artery bifurcation : a comparison between numerical simulations and in vitro MRI measurements. *J Biomech*, 33(2) :137–44, 2000.
- M. D. Ford, H. N. Nikolov, J. S. Milner, S. P. Lownie, E. M. Demont, W. Kalata, F. Loth, D. W. Holdsworth, and D. A. Steinman. PIV-measured versus CFD-predicted flow dynamics in anatomically realistic cerebral aneurysm models. *J Biomech Eng*, 130(2) :021015, 2008.
- M. S. Heng, M. J. Fagan, J. W. Collier, G. Desai, P. T. McCollum, and I. C. Chetter. Peak wall stress measurement in elective and acute abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*, 47(1) :17–22, 2008.
- Y. Hoi, S. H. Woodward, M. Kim, D. B. Taulbee, and H. Meng. Validation of CFD simulations of cerebral aneurysms with implication of geometric variations. *J Biomech Eng*, 128(6) :844–51, 2006.
- W. Huberts, K. Van Canneyt, P. Segers, S. Eloot, J. H. M. Tordoir, P. Verdonck, F. N. van de Vosse, and E. M. H. Bosboom. Experimental validation of a pulse wave propagation model for predicting hemodynamics after vascular access surgery. *J Biomech*, 45(9) :1684–1691, 2012.
- J. D. Humphrey and G. A. Holzapfel. Mechanics, mechanobiology, and modeling of human abdominal aorta and aneurysms. *J Biomech*, 45(5) :805–14, 2012.
- J. P. Ku, M. T. Draney, F. R. Arko, W. A. Lee, F. P. Chan, N. J. Pelc, C. K. Zarins, and C. A. Taylor. In vivo validation of numerical prediction of blood flow in arterial bypass grafts. *Ann Biomed Eng*, 30(6) :743–52, 2002.

- J. P. Ku, C. J. Elkins, and C. A. Taylor. Comparison of CFD and MRI flow and velocities in an in vitro large artery bypass graft model. *Ann Biomed Eng*, 33(3) :257–69, 2005.
- A. Kyriakou, E. Neufeld, D. Szczerba, W. Kainz, R. Luechinger, S. Kozerke, R. McGregor, and N. Kuster. Patient-specific simulations and measurements of the magneto-hemodynamic effect in human primary vessels. *Physiol Meas*, 33(2) :117–30, 2012.
- Z. Y. Li, S. P. Howarth, T. Tang, M. J. Graves, U. King-Im J, R. A. Trivedi, P. J. Kirkpatrick, and J. H. Gillard. Structural analysis and magnetic resonance imaging predict plaque vulnerability : a study comparing symptomatic and asymptomatic individuals. *J Vasc Surg*, 45(4) :768–75, 2007.
- Q. Long, X. Y. Xu, U. Kohler, M. B. Robertson, I. Marshall, and P. Hoskins. Quantitative comparison of CFD predicted and MRI measured velocity fields in a carotid bifurcation phantom. *Biorheology*, 39(3-4) :467–74, 2002.
- I. Marshall, S. Zhao, P. Papathanasopoulou, P. Hoskins, and Y. Xu. MRI and CFD studies of pulsatile flow in healthy and stenosed carotid bifurcation models. *J Biomech*, 37(5) :679–87, 2004.
- K. S. Matthys, J. Alastruey, J. Peiro, A. W. Khir, P. Segers, P. R. Verdonck, K. H. Parker, and S. J. Sherwin. Pulse wave propagation in a model human arterial network : assessment of 1-D numerical simulations against in vitro measurements. *J Biomech*, 40(15) :3476–86, 2007.
- M. Midulla, R. Moreno, A. Baali, M. Chau, A. Negre-Salvayre, F. Nicoud, J. P. Pruvo, S. Haulon, and H. Rousseau. Haemodynamic imaging of thoracic stent-grafts by computational fluid dynamics (CFD) : presentation of a patient-specific method combining magnetic resonance imaging and numerical simulations. *Eur Radiol*, 22(10) :2094–102, 2012.
- W. R. Mower, L. J. Baraff, and J. Sneyd. Stress distributions in vascular aneurysms : factors affecting risk of aneurysm rupture. *J Surg Res*, 55(2) :155–61, 1993.
- M. S. Olufsen. Structured tree outflow condition for blood flow in larger systemic arteries. *Am J Physiol*, 276(1 Pt 2) :H257–68, 1999.
- M. S. Olufsen, C. S. Peskin, W. Y. Kim, E. M. Pedersen, A. Nadim, and J. Larsen. Numerical simulation and experimental validation of blood flow

- in arteries with structured-tree outflow conditions. *Ann Biomed Eng*, 28 (11) :1281–99, 2000.
- K. Perktold, M. Hofer, G. Rappitsch, M. Loew, B. D. Kuban, and M. H. Friedman. Validated computation of physiologic flow in a realistic coronary artery branch. *J Biomech*, 31(3) :217–28, 1998.
- P. Reymond, F. Merenda, F. Perren, D. Rufenacht, and N. Stergiopoulos. Validation of a one-dimensional model of the systemic arterial tree. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 297(1) :H208–22, 2009.
- P. Reymond, Y. Bohraus, F. Perren, F. Lazeyras, and N. Stergiopoulos. Validation of a patient-specific one-dimensional model of the systemic arterial tree. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 301(3) :H1173–82, 2011.
- C. M. Scotti, A. D. Shkolnik, S. C. Muluk, and E. A. Finol. Fluid-structure interaction in abdominal aortic aneurysms : effects of asymmetry and wall thickness. *Biomed Eng Online*, 4 :64, 2005.
- B. N. Steele, J. Wan, J. P. Ku, T. J. Hughes, and C. A. Taylor. In vivo validation of a one-dimensional finite-element method for predicting blood flow in cardiovascular bypass grafts. *IEEE Trans Biomed Eng*, 50(6) :649–56, 2003.
- D. A. Steinman, D. A. Vorp, and C. R. Ethier. Computational modeling of arterial biomechanics : insights into pathogenesis and treatment of vascular disease. *J Vasc Surg*, 37(5) :1118–28, 2003.
- N. Stergiopoulos, D. F. Young, and T. R. Rogge. Computer simulation of arterial flow with applications to arterial and aortic stenoses. *J Biomech*, 25(12) :1477–88, 1992.
- J. C. Stettler, P. Niederer, M. Anliker, and M. Casty. Theoretical analysis of arterial hemodynamics including the influence of bifurcations. Part II : critical evaluation of theoretical model and comparison with noninvasive measurements of flow patterns in normal and pathological cases. *Ann Biomed Eng*, 9(2) :165–75, 1981.
- P. H. Stone, A. U. Coskun, S. Kinlay, M. E. Clark, M. Sonka, A. Wahle, O. J. Ilegbusi, Y. Yeghiazarians, J. J. Popma, J. Orav, R. E. Kuntz, and C. L. Feldman. Effect of endothelial shear stress on the progression of coronary artery disease, vascular remodeling, and in-stent restenosis in humans : in vivo 6-month follow-up study. *Circulation*, 108(4) :438–44, 2003.

S. Z. Zhao, B. Ariff, Q. Long, A. D. Hughes, S. A. Thom, A. V. Stanton, and X. Y. Xu. Inter-individual variations in wall shear stress and mechanical stress distributions at the carotid artery bifurcation of healthy humans. *J Biomech*, 35(10) :1367–77, 2002.

## 1.5 Evaluation clinique non-invasive des propriétés artérielles

Dans cette partie, nous ne détaillerons que l'état de l'art sur l'évaluation non-invasive des propriétés artérielles, en particulier de l'aorte. Un état de l'art sur l'évaluation non-invasive de la sténose valvulaire aortique sera fourni dans la section 2.3.2.1.

Nous avons souligné la contribution de la rigidité artérielle à l'augmentation des pressions centrales systolique et pulsée (section 1.3.2.1). Ainsi, elle est un prédicteur important d'évènements cardiovasculaires [Vlachopoulos et al., 2010]. La rigidité d'une artère donnée peut être évaluée à partir du lien entre les variations simultanées de diamètre, lumière de l'artère, volume ou débit, et de pression mesurés localement à cet endroit. Or, la seule mesure directe, locale et précise de la pression artérielle est le cathétérisme, geste invasif et pouvant être à risque pour les patients. Aujourd'hui, la pression artérielle est donc communément mesurée avec un sphygmomanomètre sur l'artère brachiale. Or, la pression pulsée brachiale est amplifiée par rapport à la pression centrale, en particulier chez les sujets jeunes (Figure 1.5). Ainsi, la pression carotidienne mesurée *non-invasivement* par tonométrie d'applanation s'est imposée comme un substitut fiable de la pression aortique. Une autre méthode d'estimation non-invasive de la pression aortique est l'application d'une fonction de transfert à la pression radiale mesurée par tonométrie [Chen et al., 1997].

Différentes modalités non-invasives ont également été utilisées pour l'évaluation des propriétés artérielles, telles que les ultrasons (Doppler [Gungor et al., 2013] ou l'echotracking [Beaussier et al., 2008]), les techniques de bioimpédance [Collette et al., 2011] et l'IRM. Nous allons nous focaliser sur la tonométrie d'applanation, qui est la méthode de référence, et l'IRM, qui fait l'objet de nos développements méthodologiques.

### 1.5.1 La tonométrie d'applanation

#### Principe de la technique

Le tonomètre se présente sous la forme d'un stylo à appliquer sur la surface du corps (Figure 1.9.A <sup>6</sup>). Le capteur intégré dans ce stylo enregistre les variations de pression interne à une artère située en superficie « aplatie » en

---

6. PulsePen <http://www.diatecne.com/pressure-waveform-analysis.html>

## 1.5. EVALUATION CLINIQUE NON-INVASIVE DES PROPRIÉTÉS ARTÉRIELLES 33

appuyant légèrement l'appareil sur la peau [Laurent and Cockroft, 2008]. Ainsi, cette technique ne peut être utilisée qu'en présence d'une structure rigide (os ou tissu dur) derrière l'artère pour aplatir celle-ci (Figure 1.9.B) ainsi qu'une peau fine pour ne pas comprimer l'artère [Laurent and Cockroft, 2008].

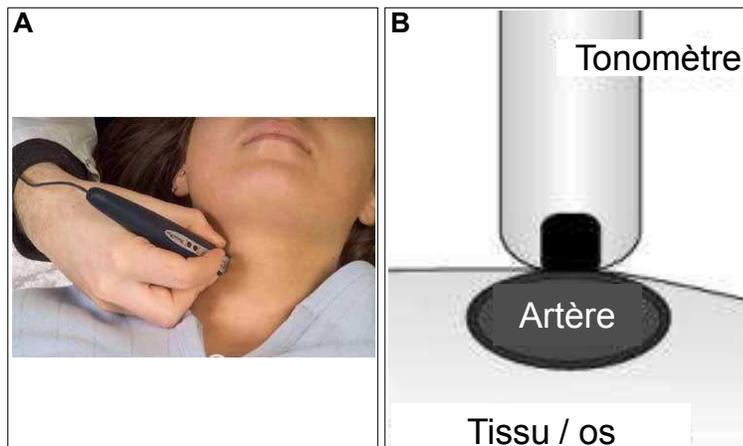


FIGURE 1.9 – A. Illustration de l'utilisation du tonomètre pour la mesure de la pression carotidienne. B. Schéma représentant le principe de la technique. Cette figure est extraite de [Cheung, 2010].

La tonométrie d'aplanation, qui est donc facile d'accès et peu coûteuse, est la référence pour la mesure non-invasive de la pression artérielle centrale. Cette mesure réalisée sur l'artère carotidienne nécessite la calibration de la courbe à l'aide des pressions brachiales moyenne et diastolique obtenues par sphygmomanomètre, en faisant l'hypothèse que la pression moyenne est constante le long de l'arbre artériel et que la pression diastolique ne change pas significativement [Nichols et al., 2011].

### Indices tonométriques

La mesure de référence pour l'évaluation non-invasive de la rigidité aortique par tonométrie d'aplanation est la vitesse de l'onde de pouls (VOP). Cette mesure caractérise la rigidité de la paroi artérielle car :

1. elle est liée au module de Young ( $E$ ) via l'équation de Moens-Korteweg,

sous les hypothèses que la paroi artérielle est fine et le sang est incompressible et non-visqueux,

2. elle est inversement liée à la distensibilité (Dist), i.e. à l'élasticité de la paroi, via l'équation de Bramwell et Hill qui en découle [Franck, 1920, Bramwell and Hill, 1922] :

$$\text{VOP} = \sqrt{\frac{Eh}{2R\rho}}, \quad \text{VOP} = \sqrt{\frac{1}{\rho\text{Dist}}}, \quad (1.1)$$

où  $h$  est l'épaisseur de la paroi,  $R$  est le rayon et  $\rho$  est la densité sanguine.

La VOP est estimée régionalement en clinique comme étant la distance entre deux sites artériels divisée par le temps de transit mis par l'onde de pression pour parcourir cette distance, la méthode de référence considérant le segment artériel entre la carotide et la fémorale (Figure 1.10) [Laurent et al., 2006]. Ainsi cette mesure est la plus simple, robuste et reproductible pour caractériser la rigidité [Laurent et al., 2006]. Il a été montré dans diverses populations que la VOP aortique est un prédicteur indépendant d'évènements cardiovasculaires [Blacher et al., 1999, Boutouyrie et al., 2002, Cruickshank et al., 2002, Mattace-Raso et al., 2006, Willum-Hansen et al., 2006] et de la mortalité [Vlachopoulos et al., 2010].

La distance entre les sites artériels est mesurée avec un mètre ruban sur la surface corporelle et il existe plusieurs approches pour la prise en compte de la distance dans le calcul de la VOP (Figure 1.10, à gauche) [Laurent et al., 2006] :

1. considérer directement la distance totale entre les sites de mesure dans la carotide et la fémorale ( $D$ ),
2. soustraire, à la distance totale, la distance entre l'incisure jugulaire et la carotide ( $D - D_1$ ),
3. soustraire, à la distance entre l'incisure jugulaire et la fémorale, la distance entre l'incisure jugulaire et la carotide ( $D_2 - D_1$ ), afin de prendre en compte le fait que lorsque l'onde pulsée « monte » dans la carotide, elle se propage simultanément dans l'aorte thoracique.

Le temps de transit est quant à lui le plus souvent estimé en utilisant le délai pied-à-pied en début de systole entre les deux courbes de pression obtenues par tonométrie dans la carotide et la fémorale (Figure 1.10, à droite)

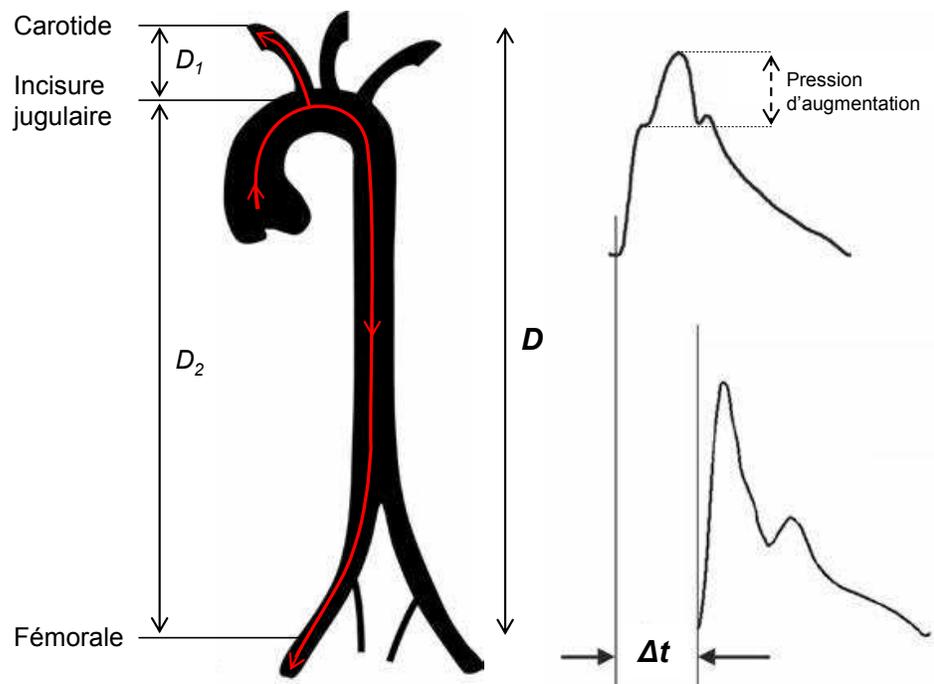


FIGURE 1.10 – Calcul de la VOP carotido-fémorale comme étant la distance entre les sites artériels de mesure ( $D$  à gauche) divisée par le temps de transit mis par l'onde pour parcourir cette distance calculé sur les courbes de pression obtenues par tonométrie d'appplanation ( $\Delta t$  à droite). La pression d'augmentation est par ailleurs illustrée sur la courbe de pression carotidienne (en haut à droite). Cette figure est inspirée de [Laurent et al., 2006].

[Laurent et al., 2006].

Enfin, la tonométrie d'aplanation permet aussi de mesurer des indices liés aux réflexions. Le plus utilisé est l'indice d'augmentation carotidien :

$$IA = \frac{P_2 - P_1}{PP}, \quad (1.2)$$

où  $P_2 - P_1$  est la pression d'augmentation, définie comme la différence entre le premier et le deuxième pics systoliques (Figure 1.10 en haut à droite), et  $PP$  est la pression pulsée. Un avantage de cet indice est qu'il ne nécessite pas d'avoir la pression absolue. En revanche, IA dépend notamment de la fréquence cardiaque.

### Limites

La tonométrie d'aplanation, qui est donc considérée comme la méthode de référence pour l'évaluation non-invasive de la rigidité artérielle, présente plusieurs limites :

1. elle présente un risque pour les patients avec des plaques athérosclérotiques ou des calcifications qui peuvent rompre ou se détacher à l'application du tonomètre sur l'artère, induisant un thrombus ou une embolie,
2. elle ne donne pas accès à des indices locaux de la rigidité,
3. elle fait l'hypothèse que la VOP est homogène sur le segment artériel considéré,
4. elle requiert la mesure précise de la distance entre les sites artériels, qui peut être surestimée en utilisant un mètre ruban, chez les patients obèses notamment,
5. le temps de transit peut être surestimé en cas de sténose artérielle ou erroné lorsque les acquisitions des courbes sur les deux sites artériels ne sont pas simultanées car il est alors nécessaire de les recalculer par rapport au signal ECG et la fréquence cardiaque.

## 1.5.2 L'Imagerie par Résonance Magnétique

### Brefs rappels techniques

L'IRM repose sur la variation du moment magnétique du proton dans les atomes d'hydrogène, qui sont très présents dans les tissus humains. Cette technique mesure le signal de résonance magnétique engendré par le mouvement de précession des atomes, créé par l'application d'un fort champ

### 1.5. EVALUATION CLINIQUE NON-INVASIVE DES PROPRIÉTÉS ARTÉRIELLES 37

magnétique uniforme, alignant les moments magnétiques, et de champs radiofréquence variables (« gradients »), modifiant ces moments magnétiques. Plus précisément, trois gradients linéaires dans des directions perpendiculaires permettent la localisation spatiale du signal : un premier gradient permet la sélection du plan de coupe, un deuxième gradient permet le codage des lignes dans ce plan de coupe selon les différences de phase et un troisième gradient permet le codage des colonnes selon les différences de fréquence, la combinaison gradient de phase - gradient de fréquence étant répétée autant de fois que le nombre de lignes désiré. Enfin, une bobine de réception récupère la somme des contributions de chaque pixel dans le plan de coupe, chacun spécifié par un déphasage et une fréquence dépendant de sa position. L'extraction de l'information en phase et en fréquence, à partir du signal capté, est réalisée au moyen d'une transformée de Fourier dans les deux directions du plan et l'image est par la suite reconstruite en effectuant une transformée inverse.

En plus des séquences dites « anatomo-fonctionnelles » qui donnent accès à l'anatomie, l'IRM dispose de séquences récentes de contraste de phase, en  $1D+t$ ,  $2D+t$  ou  $3D+t$ . Ces séquences permettent l'encodage des vitesses du flux sanguin, à travers (1D) ou dans le plan (2D) de coupe ou encore dans l'espace (3D). La technique utilisée dans ce travail concerne l'encodage des vitesses dans le plan, au moyen de deux gradients bipolaires (chacun composé d'un lobe positif et d'un lobe négatif consécutifs, de même amplitude et de même durée) opposés, appliqués dans la direction du gradient de sélection de coupe : le premier a un premier lobe positif puis un deuxième négatif, tandis que le deuxième possède un premier lobe négatif puis un deuxième positif. En soustrayant la phase des deux signaux obtenus après chaque gradient, le déphasage dû au champ magnétique est supprimé et le déphasage dû à la vitesse est conservé.

Notons que pour les données d'IRM cardiaques ou aortiques utilisées dans les travaux présentés dans cette thèse, il a été nécessaire d'acquérir des séries dynamiques contenant plusieurs phases au cours du cycle cardiaque ; dans ce cas, chaque image est reconstruite à partir des lignes dans le plan de Fourier acquises sur plusieurs cycles cardiaques. De plus, les acquisitions pouvaient être réalisées en apnée du patient (15-20 secondes) pour éviter les artefacts de mouvement respiratoire, ou en respiration libre dans le cas d'impossibilité de tenir l'apnée. Dans un futur proche, certaines équipes envisagent d'utiliser des séquences d'acquisition en temps réel.

### Rigidité aortique en IRM

Grâce à l'excellente couverture anatomique de l'IRM, de plus en plus d'études durant les dernières années se sont penchées sur l'utilisation de l'IRM pour l'étude de la rigidité de l'aorte qui, comme évoqué précédemment (section 1.3.1.2), joue un rôle crucial du fait de sa position proximale vis-à-vis du ventricule gauche et de sa fonction compliante majeure. En effet, l'IRM permet une exploration non-invasive complète de l'aorte et sa caractérisation à la fois globale et locale. À titre d'exemple, contrairement à la tonométrie d'aplanation, l'IRM donne directement et précisément accès aux longueurs artérielles.

La Table 1.3 résume la littérature IRM portant sur les indices aortiques les plus utilisés tels que la VOP, estimée régionalement ou localement, ainsi que la distensibilité / compliance locales. Les méthodes directes pour les estimer, ainsi que les méthodes basées sur des modèles théoriques, seront présentées par la suite. Étant donné le grand nombre d'études publiées sur ce sujet, la liste présentée ci-dessous se veut complète en termes de méthodologie mais non-exhaustive.

Étude	Données	Indices
[Mohiaddin et al., 1993] 20 sujets sains (16-59 ans)	IRM 0,5 T anatomiques et vitesses à travers le plan (1D) (RS = $1,6 \times 1,6 \times 10 \text{ mm}^3$ , RT = 10 ms) et pressions brachiales	VOP arche régionale et compliance aorte ascendante
[Urchuk and Plewes, 1995] Fantôme avec simulateur de flux pulsatile	IRM 1,5 T anatomiques (RS = $0,3 \times 0,3 \times 3 \text{ mm}^3$ ) et vitesses à travers le plan (1D) (RS = $1,25 \times 0,6 \times 10 \text{ mm}^3$ , RT = 20 ms, Venc = 75-100 cm/s) et pressions par cathéter	VOP et compliance
[Groenink et al., 1998] 6 patients atteints de la maladie de Marfan ( $34 \pm 7$ ans) et 6 sujets sains ( $26 \pm 5$ ans)	IRM 1,5 T vitesses à travers le plan (1D) (RS = $1,17 \times 1,17 \times 8 \text{ mm}^3$ , RT = 25 ms)	VOP globale et distensibilité sur 4 sites le long de l'aorte
[Rogers et al., 2001] 24 sujets sains ( $54 \pm 15$ (21-72) ans)	IRM 1,5 T vitesses dans le plan (1D) (EP = 6 mm, Venc = 150 cm/s), pressions brachiales et tonométrie carotido-fémorale	VOP régionale sur 3 sites aortiques

### 1.5. EVALUATION CLINIQUE NON-INVASIVE DES PROPRIÉTÉS ARTÉRIELLES 39

[Vulliemoz et al., 2002] 13 sujets sains (âge moyen : 34 (26-48) ans)	IRM 1,5 T anatomiques (RS = $2 \times 1 \times 6 \text{ mm}^3$ , RT = 8 ms) et vitesses à travers le plan (1D) (RS = $1 \times 1 \times 6 \text{ mm}^3$ , RT = 8 ms, Venc = 250 cm/s) et pressions brachiales simultanées	VOP arche régionale et aorte ascendante locale et distensibilité aorte ascendante
[Fielden et al., 2008] 13 sujets sains ( $29 \pm 7$ ans)	IRM 1,5 T vitesses à travers (1D) et dans le plan (2D) (RS = $1,37 \times 1,37 \times 10 \text{ mm}^3$ , RT = 7,6 ms, Venc = 200 cm/s)	VOP aortique globale
[Lalande et al., 2008] 29 sujets sans syndrome cardiovasculaire ( $25 \pm 5$ (18-35) ans)	IRM 1,5 T anatomiques (respiration libre, RS = $1,8 \times 0,7 \times 7 \text{ mm}^3$ ), vitesses à travers le plan (1D) (respiration libre, RS = $1,7 \times 1,3 \times 10 \text{ mm}^3$ , Venc = 150 cm/s) et pressions brachiales simultanées	VOP arche, compliance et distensibilité aorte ascendante
[Grotenhuis et al., 2009] 13 patients avec suspicion de cardiopathie coronarienne ( $59 \pm 10$ ans) et 10 sujets sains ( $29 \pm 8$ ans)	IRM 1,5 T vitesses à travers le plan (1D) (respiration libre, RS = $1,17 \times 1,17 \times 8 \text{ mm}^3$ , RT = 6-10 ms, Venc = 200 cm/s) et pressions par cathéter	VOP arche et aorte descendante régionales et globale
[Hickson et al., 2010] 157 sujets sains ( $49 \pm 17$ (18-77) ans)	IRM 1,5 T vitesses à travers le plan (1D) (RS = $1,1 \times 1,1 \times 5 \text{ mm}^3$ , RT = 13,4 ms, Venc = 150 cm/s), Vicorder simultané et tonométrie carotido-fémorale	VOP globale et régionales sur 4 sites le long de l'aorte
[Ibrahim el et al., 2010] 50 patients cardiaques ( $55 \pm 17$ ans) et 6 sujets sains	IRM 3 T vitesses à travers (1D) et dans le plan (1D) (respiration lente, RS = $1,17 \times 1,17 \times 8 \text{ mm}^3$ , RT = 13 ms, Venc = 150 cm/s)	VOP aorte descendante régionale
[Markl et al., 2010] 25 patients avec de l'athérosclérose aortique ( $66 \pm 8$ ans), 9 sujets sains matchés à l'âge ( $64 \pm 8$ ans) et 12 sujets sains jeunes ( $25 \pm 3$ ans)	IRM 3 T vitesses dans un volume (3D) (RS = $1,7 \times 2,0 \times 2,2 \text{ mm}^3$ , RT = 40,8 ms, Venc = 150 cm/s)	VOP arche aortique régionale et globale
[Redheuil et al., 2010] 57 sujets sains et 54 sujets avec	IRM 3 T anatomiques (apnée, EP = 6 mm, RT = 20 ms) et vitesses	VOP arche régionale, distensibilité

au moins un facteur de risque cardiovasculaire (47 ± 17 (20-84) ans)	à travers le plan (1D) (apnée, EP = 6 mm, RT = 20 ms, Venc = 150 cm/s) et tonométrie carotido-fémorale	et VOP locales aorte ascendante et descendante
[Rose et al., 2010] 26 sujets sains (38 ± 8 (23-61) ans)	IRM 1,5 T anatomiques (apnée, RS = 1,4×1,8×5 mm <sup>3</sup> , RT = 32 images/cycle) et pressions brachiales	Distensibilité aorte ascendante et descendante
[Taviani et al., 2010] Fantôme avec simulateur de flux et 20 sujets sains (âge moyen : 37 (24–57) ans)	IRM 1,5 T vitesses à travers le plan (1D) (EP = 5 mm, RT = 13,4 ms, Venc = 150 cm/s)	VOP régionale aorte descendante
[Westenberg et al., 2010] 18 patients avec suspicion de cardiopathie coronarienne (59 ± 10 ans) et 15 sujets sains (40 ± 13 ans)	IRM 1,5 T vitesses à travers (1D) (respiration libre, RS = 2,3×2,1×8 mm <sup>3</sup> , RT = 6-10 ms, Venc = 100-150 cm/s) et dans le plan (2D) (respiration libre RS = 3,5×2,1×10 mm <sup>3</sup> , RT = 6-10 ms, Venc = 150 cm/s) et pressions par cathéter	VOP aorte proximale et distale régionales et globale
[Dogui et al., 2011a] 46 sujets sains (39 ± 15 ans)	IRM 1,5 T anatomiques (RS = 1,64×1,92×8 mm <sup>3</sup> , RT = 33 ms) et vitesses à travers le plan (1D) (apnée, RS = 1,58×1,58×8 mm <sup>3</sup> RT = 18 ms, Venc = 200 cm/s), pressions brachiales simultanées et tonométrie carotido-fémorale	VOP arche aortique régionale et aorte ascendante locale
[Dogui et al., 2011b] 50 sujets sains (40 ± 15 ans)	IRM 1,5 T anatomiques (RS = 1,65×1,92×8 mm <sup>3</sup> , RT = 33 ms) et vitesses à travers le plan (1D) (apnée, RS = 1,58×1,58×8 mm <sup>3</sup> RT = 16 ms, Venc = 200 cm/s) et tonométrie carotido-fémorale	VOP arche aortique régionale et distensibilité aorte ascendante
[Markl et al., 2012] 86 patients avec de l'athérosclérose aortique avancée (68 ± 9 ans) et 12 sujets	IRM 3 T vitesses dans un volume (3D) (RS = 1,7×2,0×2,2 mm <sup>3</sup> , RT = 40,8 ms,	VOP aortique globale

## 1.5. EVALUATION CLINIQUE NON-INVASIVE DES PROPRIÉTÉS ARTÉRIELLES 41

sains ( $24 \pm 3$ ans)	Venc = 150 cm/s)	
[Suever et al., 2012]	IRM 1,5 T	VOP
13 sujets sains	vitesse dans	aorte
( $33 \pm 8$ ans)	le plan (1D)	descendante
et 9 patients	(RS = $1,37 \times 1,37 \times 8-$	régionale
asymptomatiques	$2,5 \times 2,5 \times 12$ mm <sup>3</sup> ,	
avec un score	Venc = 200 cm/s)	
calcique élevé	et tonométrie	
( $62 \pm 4$ ans)	carotido-fémorale	
[Westenberg et al., 2012]	IRM 1,5 T	VOP arche
17 patients avec	vitesse à travers (1D)	régionale
suspicion de	(respiration libre,	et aorte
cardiopathie	RS = $2,3 \times 2,1 \times 8$ mm <sup>3</sup> ,	descendante
coronarienne	RT = 6-10 ms, Venc = 100-150 cm/s)	proximale
( $57 \pm 9$ ans)	et dans le plan (2D)	régionale
	(respiration libre	et locale et
	RS = $3,5 \times 2,1 \times 10$ mm <sup>3</sup> ,	distensibilité
	RT = 6-10 ms, Venc = 150 cm/s),	aorte
	pressions brachiales	descendante
	et par cathéter	proximale
[Wentland et al., 2013]	IRM 3 T	VOP
18 sujets sains	vitesse à travers le plan (1D)	aortique
( $38 \pm 15$	(RS = $1,6 \times 1,6 \times 7$ mm <sup>3</sup> ,	globale
(22-60) ans)	RT = $54 \pm 21$ images/cycle,	
	Venc = 150 cm/s)	
	et dans un volume (3D)	
	(RS = $1,25 \times 1,25$ mm <sup>2</sup> ,	
	RT = $30 \pm 4$ images/cycle,	
	Venc = 150 cm/s)	

TABLE 1.3: Littérature IRM sur l'estimation de la distensibilité / compliance locales et de la VOP, régionale ou locale, aortiques. Les paramètres d'acquisition pour les données d'IRM sont donnés lorsque disponibles. EP est l'épaisseur de coupe, RS est la résolution spatiale, RT est la résolution temporelle et Venc est la vitesse d'encodage.

### 1.5.2.1 Vitesse de l'onde de pouls

Il existe différentes méthodologies mises en œuvre pour calculer *in vivo* la VOP aortique en IRM. La mesure directe, qui est la plus communément utilisée, est basée sur la définition de la VOP, comme en tonométrie d'ap-

planation :

$$\text{VOP} = \frac{D}{\Delta t}, \quad (1.3)$$

où  $D$  est la distance entre deux sites aortiques, où l'on dispose des courbes de vitesse ou de débit, et  $\Delta t$  est le temps de transit mis par l'onde pour parcourir cette distance. La VOP en IRM est le plus généralement calculée dans l'arche aortique ou dans l'aorte descendante.

La distance aortique est le plus souvent estimée par un tracé manuel de la ligne centrale sur une coupe d'IRM sagittale oblique, excepté dans quelques études [Dogui et al., 2011a,b, Lalande et al., 2008] dans lesquelles la longueur et la tortuosité 3D de l'arche aortique ont été prises en compte. Plus spécifiquement dans les deux études du LIF [Dogui et al., 2011a,b], le centre de la lumière aortique était défini sur des coupes d'IRM à la fois axiales (6 à 8 points) dans l'aorte ascendante et descendante, et coronales (3 points) dans l'arche aortique. Les coordonnées spatiales 3D de ces points étaient par la suite calculées à partir des données DICOM des images, puis interpolées avec une courbe de Bézier 3D (Figure 1.11.A). Il a également été proposé par le groupe de recherche au Leiden University Medical Center de considérer trois plans sagittaux plutôt qu'un seul pour prendre en compte la géométrie 3D de l'aorte [Westenberg et al., 2010, 2012].

Pour l'estimation du temps de transit, il existe plusieurs méthodes mises au point. Elles ont été le plus souvent utilisées entre deux sites (arche aortique ou aorte descendante) à partir de données de vitesses encodées *à travers* le plan d'acquisition. Ces méthodes prennent en compte soit :

1. le délai entre les valeurs maximales des courbes de débit [Wentland et al., 2013],
2. le délai entre les courbes de vitesse moyenne à 50 % de leur valeur maximale [Groenink et al., 1998, Dogui et al., 2011b] (Figure 1.11.B.a),
3. le délai entre les courbes de débit à 10 % de leur valeur maximale [Hickson et al., 2010],
4. le délai entre les valeurs maximales des courbes de vitesse dérivées temporellement [Taviani et al., 2010],
5. le délai entre les valeurs maximales des courbes de vitesse dérivées secondes en temps [Taviani et al., 2010, Wentland et al., 2013],
6. le délai pied-à-pied entre les courbes de débit ou vitesse interpolées en début de systole [Mohiaddin et al., 1993, Vulliemoz et al., 2002], entre

## 1.5. EVALUATION CLINIQUE NON-INVASIVE DES PROPRIÉTÉS ARTÉRIELLES43

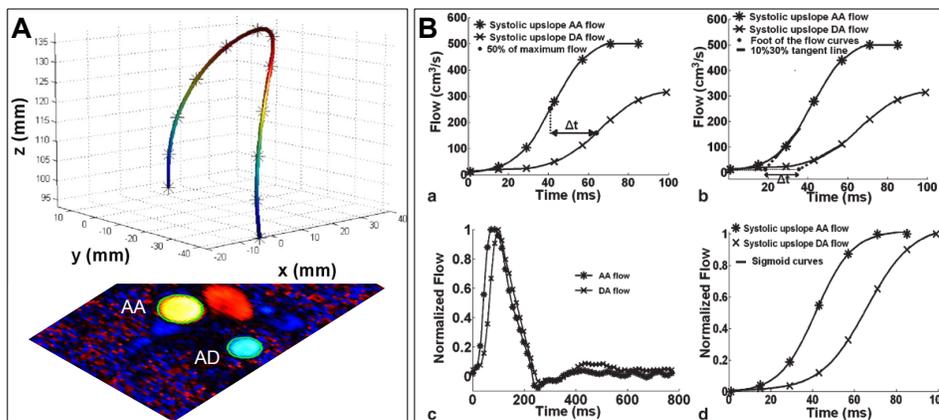


FIGURE 1.11 – Calcul de la VOP dans l’arche aortique à partir de données d’IRM de vitesses encodées à travers le plan. A. Image aortique axiale d’IRM encodée en vitesse à travers le plan (en bas) et calcul 3D (en haut) de la longueur de l’arche entre l’aorte ascendante (AA) et l’aorte descendante (AD) à partir de coupes axiales et coronales. B. Illustration de différentes méthodes d’estimation du temps de transit entre les sites de mesure. Ces figures sont extraites de [Dogui et al., 2011a,b].

20 et 80 % [Fielden et al., 2008, Grotenhuis et al., 2009, Ibrahim et al., 2010, Westenberg et al., 2010, 2012, Wentland et al., 2013], 20 et 40 % [Taviani et al., 2010] ou 10 et 30 % [Dogui et al., 2011b] (Figure 1.11.B.b) de leur valeur maximale,

7. le délai correspondant au décalage maximisant la corrélation croisée entre les courbes entières de vitesse moyenne [Taviani et al., 2010, Wentland et al., 2013] ou de débit normalisées [Dogui et al., 2011b] (Figure 1.11.B.c),
8. le délai correspondant à la différence aux moindres carrés minimale entre les fronts systoliques ascendants des courbes de débit normalisées [Lalande et al., 2008, Redheuil et al., 2010, Dogui et al., 2011a,b] (Figure 1.11.B.d).

Certaines études ont testé plusieurs de ces méthodes. Il a été conclu que la méthode 4 était supérieure aux méthodes 6, basée sur l'interpolation entre 20 et 40 % du pic de débit, 5 et 7 en les testant sur un fantôme de VOP connue [Taviani et al., 2010], et que la méthode 8 était supérieure aux méthodes 6, basée sur l'interpolation entre 10 et 30 % du pic de débit, 2 et 7, en termes de lien avec l'âge et la distensibilité [Dogui et al., 2011b].

La plupart de ces méthodes s'appuie sur le début de systole, où les réflexions, pouvant déformer les courbes de vitesse ou de débit, et ainsi entraîner des erreurs de mesure du temps de transit, sont minimales. La Table 1.4 indique les validations de ces différentes méthodes d'estimation du temps de transit pour le calcul de la VOP, appliquées à des données d'IRM avec encodage des vitesses à *travers* le plan d'acquisition. Les mesures de VOP obtenues étaient reproductibles et en accord avec les méthodes de référence utilisées. Toutefois, la VOP aortique calculée en IRM sous-estimait la VOP calculée avec les pressions invasives dans l'aorte ou avec la tonométrie entre la carotide et la fémorale [Grotenhuis et al., 2009, Hickson et al., 2010]. Cependant sur la VOP globale, l'écart était réduit lorsque l'arche aortique, qui est un segment souple et donc avec une VOP plus basse, était exclue dans le calcul [Hickson et al., 2010]. Cette supériorité des valeurs carotido-fémorales peut être expliquée par une sur-estimation de la longueur artérielle, estimée sur la surface corporelle externe, ou directement de la VOP aortique réelle, puisque cette mesure inclut les segments carotidien, iliaque et fémoral qui sont plus rigides que l'aorte proximale.

De manière générale, les méthodes d'estimation du temps de transit entre

1.5. EVALUATION CLINIQUE NON-INVASIVE DES PROPRIÉTÉS ARTÉRIELLES 45

Étude	Méthodes	Résultats
<b>IRM avec encodage des vitesses à travers le plan d'acquisition</b>		
[Grotenhuis et al., 2009]	6 (20-80 %)	Bonne reproductibilité inter-protocoles Bon accord avec la VOP estimée avec les pressions invasives
[Hickson et al., 2010]	3	Bonne reproductibilité inter-examens Bon accord avec la VOP carotido-fémorale estimée par tonométrie d'applanation et par Vicorder
[Ibrahim el et al., 2010]	6 (20-80 %)	Bonne reproductibilité intra-opérateur, inter-opérateurs et inter-protocoles
[Taviani et al., 2010]	4 5 6 (20-40 %)	Bonne reproductibilité inter-protocoles et inter-examens Bon accord sur un fantôme de VOP connue
[Dogui et al., 2011b]	2 6 (10-30 %) 7 8	Bonne reproductibilité inter-opérateurs Bon accord avec la VOP carotido-fémorale estimée par tonométrie d'applanation et la distensibilité
<b>IRM avec encodage des vitesses dans le plan d'acquisition</b>		
[Rogers et al., 2001]	6 (20-40 %)	Bonne reproductibilité inter-protocoles
[Ibrahim el et al., 2010]	7	Bonne reproductibilité intra-opérateur, inter-opérateurs et inter-protocoles
[Westenberg et al., 2010]	6 (20-80 %)	Bonne reproductibilité inter-protocoles Bon accord avec la VOP estimée avec les pressions invasives
[Suever et al., 2012]	7	Bonne reproductibilité inter-examens, meilleure que celle obtenue pour la VOP carotido-fémorale estimée par tonométrie d'applanation
<b>IRM avec encodage des vitesses en 3D</b>		
[Markl et al., 2010]	1 6 (20-80 %) 7	Méthode 6 moins variable que les méthodes 1 et 7
[Wentland et al., 2013]	1 5 6 (20-80 %) 7	Bonnes reproductibilités inter-protocoles et intra-protocole Accord avec les VOP estimées avec les données d'IRM de vitesses à travers le plan d'acquisition

TABLE 1.4 – Validations des méthodes d'estimation du temps de transit pour l'estimation de la VOP appliquées à des données d'IRM avec encodage des vitesses à travers le plan d'acquisition, dans le plan ou encore dans les trois directions.

deux sites aortiques basées sur un seul point sur les courbes (méthodes de 1 à 5) sont sensibles au bruit, en particulier celles utilisant les valeurs de vitesse faibles en début de systole dont la mesure en IRM est moins précise que celle des vitesses proches de la vitesse d'encodage. En contrepartie, la méthode 7, sur tout le cycle cardiaque, prend en compte les variations de forme de l'onde de débit ou vitesse dues au flux rétrograde, qui de plus affectent différemment les courbes mesurées sur une position proximale ou distale.

Le temps de transit a par ailleurs été estimé avec des séquences d'IRM aortique avec encodage de la vitesse *dans* le plan d'acquisition [Rogers et al., 2001, Fielden et al., 2008, Ibrahim el et al., 2010, Westenberg et al., 2010, 2012, Suever et al., 2012] (Table 1.4). Le principe est de calculer la VOP comme étant la pente de la régression linéaire exprimant la distance des sites de mesure par rapport à un point de référence en fonction du temps de transit estimé en chacun de ces sites (Figure 1.12). Cette méthode, à partir de plusieurs sites aortiques, a l'avantage d'être plus robuste que la méthode entre deux plans et de permettre, lorsqu'elle est utilisée avec des données de résolution temporelle élevée, un calcul local de la VOP.

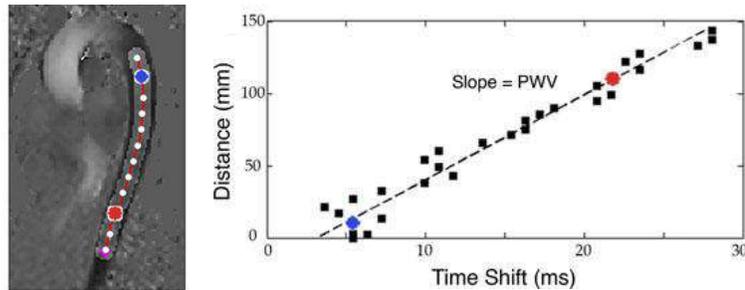


FIGURE 1.12 – Calcul de la VOP dans l'aorte descendante à partir d'images d'IRM de vitesses encodées dans le plan (à gauche) comme étant la pente de la régression linéaire exprimant la distance des sites de mesure par rapport à un point de référence en fonction du temps de transit estimé en chacun de ces sites (à droite). Cette figure est extraite de [Suever et al., 2012].

Enfin, la VOP aortique a été estimée avec la méthode du temps de transit en utilisant des données d'IRM de vitesses encodées *dans les trois directions*

[Markl et al., 2010, Wentland et al., 2013] (Table 1.4). Une autre méthode propre aux acquisitions  $3D+t$ , dont le principe est proche de celui du temps de transit, est illustrée dans la Figure 1.13 [Markl et al., 2012]. Tout d’abord, des plans d’analyse équidistants de 10 mm sont positionnés et orientés le long de l’aorte, reconstruite à partir des données 3D (Figure 1.13.a). En chacun de ces plans d’analyse et pour chaque phase, les contours aortiques sont tracés manuellement, fournissant les courbes de débit au cours du cycle cardiaque (Figure 1.13.b). Pour chaque plan d’analyse, la phase systolique ascendante, définie sur l’intervalle entre le début du cycle cardiaque et le pic de débit, est considérée : l’ensemble de ces phases systoliques est ajusté par un plan, en utilisant la méthode des moindres carrés, et la VOP globale aortique est égale à la pente de ce plan en fonction de la position des plans d’analyse (Figure 1.13.c). Il a été montré que cette méthode était reproductible entre deux analyses, en termes de variation intra- et inter-opérateurs ainsi que de variation inter-protocoles [Markl et al., 2012]. L’avantage d’une telle séquence est la prise en compte des vitesses dans les trois directions, sur un volume comprenant l’aorte entière.

L’IRM permet donc l’estimation reproductible et fiable de la VOP aortique. Ainsi, une étude sur un large groupe incluant 157 sujets sains a établi les valeurs normales pour la VOP le long de l’aorte mesurée en IRM, sur 4 segments aortiques (R1 à R4) délimités par les 5 plans pour des acquisitions axiales d’IRM de contraste de phase, perpendiculaires à l’axe aortique (Figure 1.14) positionnés aux localisations suivantes [Hickson et al., 2010] :

- L1 situé 1 cm au-dessus de la valve aortique,
- L2 dans l’aorte descendante sur le même plan que L1,
- L3 au niveau du diaphragme,
- L5 situé 3 cm au-dessus de la bifurcation iliaque,
- L4 situé au milieu entre L3 et L5.

Ces valeurs sont résumées dans la Table 1.5.

### 1.5.2.2 Distensibilité

Une autre mesure de l’élasticité de la paroi artérielle est la distensibilité, qui décrit la capacité d’une artère à se distendre au passage de l’onde pulsée éjectée à chaque contraction cardiaque. La distensibilité (Dist) est définie par

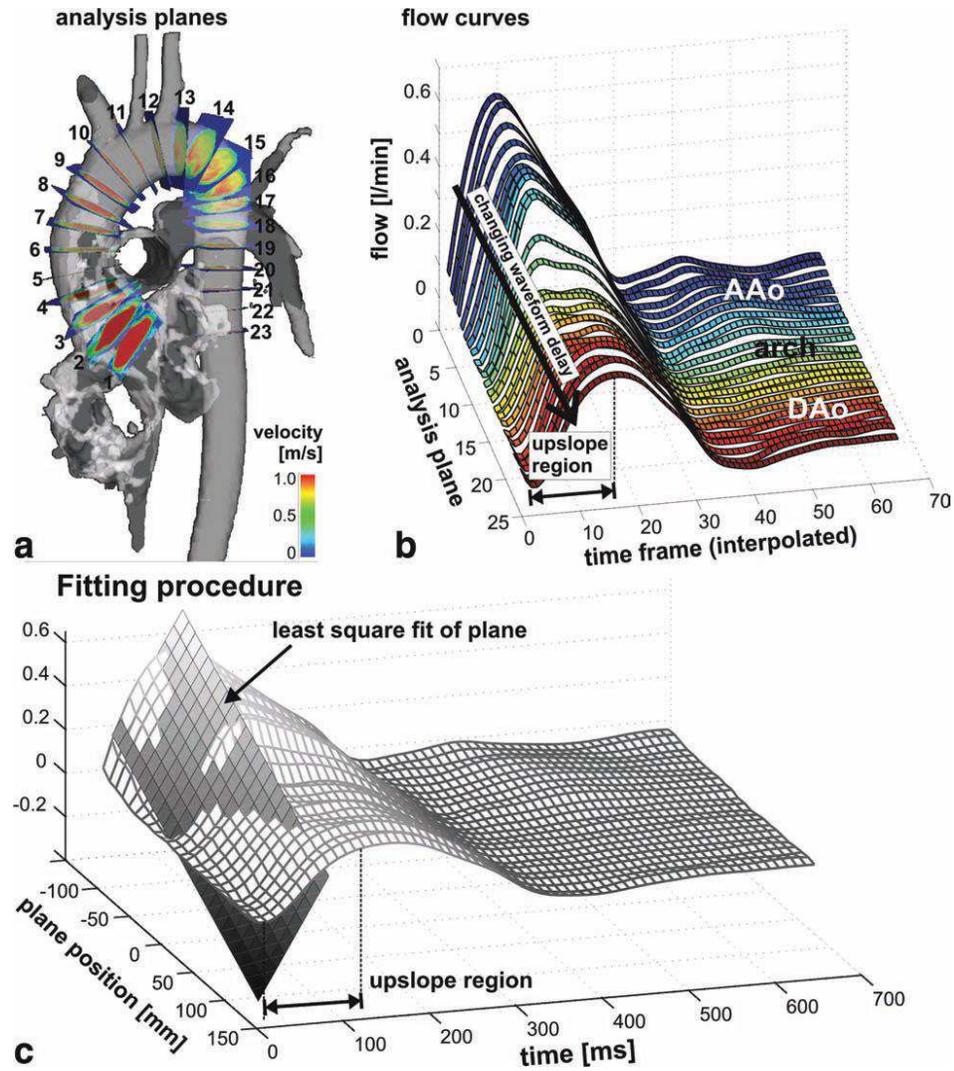


FIGURE 1.13 – Calcul de la VOP aortique à partir de données d'IRM de vitesses encodées en 3D. a. Positionnement des plans d'analyse équidistants le long de l'aorte. b. Courbes de débit au cours du cycle cardiaque estimées pour chaque plan d'analyse. c. Ajustement par un plan de l'ensemble des portions systoliques ascendantes. La VOP globale aortique est égale à la pente de ce plan en fonction de la position des plans d'analyse. Cette figure est extraite de [Markl et al., 2012].

## 1.5. EVALUATION CLINIQUE NON-INVASIVE DES PROPRIÉTÉS ARTÉRIELLES 49



FIGURE 1.14 – Image d'IRM aortique sagittale illustrant la position des plans d'acquisition axiaux pour la mesure des valeurs normales de la VOP aortique. Cette figure est extraite de [Hickson et al., 2010].

Age (années)	$49 \pm 17$
Sexe (hommes/femmes)	71/86
VOP R1 (m/s)	$4,6 \pm 1,5$
VOP R2 (m/s)	$5,5 \pm 2,0$
VOP R3 (m/s)	$5,7 \pm 2,3$
VOP R4 (m/s)	$6,1 \pm 2,9$

TABLE 1.5 – Valeurs normales de la VOP aortique estimée en IRM [Hickson et al., 2010].

la variation relative de la section artérielle pour une variation de pression donnée. Elle est généralement estimée en considérant les variations extrêmes de ces grandeurs, entre la systole et la diastole :

$$\text{Dist} = \frac{A_s - A_d}{A_d \times PP}, \quad (1.4)$$

où  $A_s$  et  $A_d$  sont les surfaces systolique et diastolique, respectivement, et  $PP$  est la pression pulsée. La distensibilité est mesurée localement. Elle a été largement étudiée sur l'aorte en IRM (Table 1.3), grâce aux séquences anatomiques « steady-state free precession » (SSFP) qui possèdent de très bonnes résolutions spatiale et temporelle et permettent ainsi, combinées avec une segmentation fiable des contours aortiques [Herment et al., 2010, Duquette et al., 2012], une mesure précise des variations de la surface tout au long du cycle cardiaque. Ces données d'IRM sont couplées aux pressions, mesurées de préférence dans la carotide plutôt que dans l'artère brachiale.

Le sens physiologique de la distensibilité semble être complémentaire à celui de la vitesse de l'onde de pouls. En effet, les variations avec l'âge de ces deux indices de la rigidité aortique diffèrent : les deux tendances sont non-linéaires et la distensibilité s'effondre nettement avant 50 ans alors que la VOP est plus discriminante vis-à-vis de l'âge après 50 ans [Redheuil et al., 2010] (Figure 1.15).

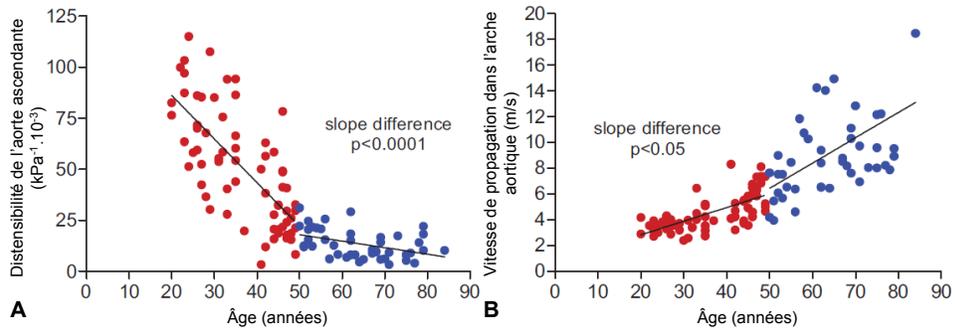


FIGURE 1.15 – Variations avec l'âge de la distensibilité dans l'aorte ascendante (A) et de la vitesse de propagation de l'onde de pouls dans l'arche aortique (B). Cette figure est extraite de [Redheuil et al., 2010].

### 1.5.2.3 Modèles théoriques

Enfin, différents modèles théoriques ont été utilisés pour estimer ces indices de rigidité aortique en IRM. Ces modèles sont basés sur l'équation de Bramwell-Hill, sur le débit et la surface ainsi que sur les dérivées secondes de la vitesse.

**Équation de Bramwell-Hill** La VOP aortique peut être calculée à partir de la distensibilité (Dist) [Urchuk and Plewes, 1995, Redheuil et al., 2010] via l'équation de Bramwell-Hill (1.1) :

$$\text{VOP} = \frac{1}{\sqrt{\rho \text{Dist}}}, \quad (1.5)$$

où  $\rho$  est la densité du sang. Cette méthode a été validée à la fois dans l'aorte ascendante en comparaison à la VOP estimée à partir de données d'IRM de vitesses encodées à travers le plan dans l'arche aortique [Dogui et al., 2011a] et dans l'aorte descendante en comparaison à la VOP estimée à partir de données de pression invasives [Westenberg et al., 2012].

**Débit et surface** Une autre méthode pour l'estimation de la rigidité artérielle est basée sur un modèle théorique, à partir de la définition de l'impédance caractéristique ( $Z_c$ ) et de l'équation de water hammer, respectivement :

$$Z_c = \frac{\Delta P}{\Delta Q}, \quad Z_c = \frac{1}{A_d} \sqrt{\frac{\rho}{\text{Dist}}}, \quad (1.6)$$

où  $\Delta P$  et  $\Delta Q$  sont les variations de pression et de débit, respectivement, en début de systole en l'absence de réflexions,  $\rho$  est la densité du sang, Dist est la distensibilité et  $A_d$  est la surface diastolique. En utilisant la définition de la distensibilité (1.4) et en éliminant  $PP = \Delta P$  à partir de (1.6), il vient :

$$\text{Dist} = \frac{1}{\rho} \left( \frac{\Delta A}{\Delta Q} \right)^2. \quad (1.7)$$

La VOP obtenue dans l'aorte ascendante en combinant cette équation avec le modèle de Bramwell-Hill (1.5), et en considérant la pente de la régression linéaire en début de systole entre le débit et la surface estimés pour chaque phase cardiaque à partir de données d'IRM de vitesses encodées à travers le plan d'acquisition, a été validée en comparaison avec la VOP obtenue dans l'arche aortique [Vulliemoz et al., 2002]. Une autre étude a obtenu une bonne reproductibilité intra- et inter-opérateurs ainsi qu'une bonne reproductibilité inter-protocoles pour l'estimation de la VOP avec cette même

méthode [Ibrahim el et al., 2010]. En revanche, cette reproductibilité était moins bonne et le temps de traitement des données était plus long que ceux obtenus pour l'estimation de la VOP avec les méthodes directes basées sur le temps de transit.

**Dérivées secondes de la vitesse** Enfin, une dernière méthode précédemment décrite en IRM pour l'estimation de la VOP aortique est basée sur les dérivées temporelle et spatiale secondes de la vitesse. Cette méthode, basée sur les lois de conservation de la masse et du moment, permet de définir la distensibilité à partir des dérivées spatiale et temporelle secondes de la vitesse  $u$  et débouche, avec l'équation de Bramwell-Hill (1.5), sur :

$$\text{VOP} = \sqrt{\frac{\frac{\partial^2 u}{\partial t^2}}{\frac{\partial^2 u}{\partial x^2}}}. \quad (1.8)$$

Cette méthode était reproductible, entre deux protocoles ainsi qu'entre deux examens, dans une étude basée sur des données d'IRM aortiques de vitesses encodées à travers le plan d'acquisition [Taviani et al., 2010]. En revanche, les tests effectués sur un fantôme de VOP connue ont révélé que la VOP obtenue avec cette méthode était moins précise que celle obtenue avec les méthodes directe basées sur le temps de transit.

#### 1.5.2.4 Autres indices artériels

La Table 1.6 résume d'autres indices de la rigidité aortique locale, qui ont peu voire jamais été estimés en IRM. Notamment, une des difficultés en IRM pour estimer le module de Young est d'avoir une mesure de l'épaisseur de la paroi  $h$ .

Nous noterons enfin que des indices décrivant le système artériel dans sa globalité ont également été proposés. Il s'agit de la résistance  $R_t$  et de la compliance  $C_t$  artérielles totales.

1.  $R_t$  est communément estimée comme étant la pression aortique moyenne  $P_{\text{moy}}$  divisée par le débit aortique moyen  $Q_{\text{moy}}$  [Julius et al., 1967] :

$$R_t = \frac{P_{\text{moy}}}{Q_{\text{moy}}}. \quad (1.9)$$

## 1.5. EVALUATION CLINIQUE NON-INVASIVE DES PROPRIÉTÉS ARTÉRIELLES 53

Indice de rigidité	Définition	
Module de Young	Variation de pression par unité de surface nécessaire pour étirer l'artère de 100 %	$E = \frac{\Delta P \times A_d}{h(A_s - A_d)}$
Impédance caractéristique	Variation de pression pour une variation de débit donnée en l'absence de réflexions	$Z_c = \frac{\Delta P}{\Delta Q}$
Indice de rigidité $\beta$	Logarithme du rapport de pressions maximale / minimale sur la variation relative de surface	$\beta = \frac{\ln \frac{P_s}{P_d}}{\frac{A_s - A_d}{A_d}}$
Amplitude de la réflexion	Rapport de pressions réfléchie et incidente après séparation de l'onde de pression	$AR = \frac{ P_r }{ P_i }$

TABLE 1.6 – Autres indices de rigidité artérielle locale.  $A_s$  est la surface systolique,  $A_d$  est la surface diastolique,  $\Delta P = P_s - P_d$  est la pression pulsée,  $P_s$  est la pression systolique,  $P_d$  est la pression diastolique,  $|P_i|$  est l'amplitude de la pression incidente,  $|P_r|$  est l'amplitude de la pression réfléchie,  $h$  est l'épaisseur de la paroi,  $Q$  est le débit.

2.  $C_t$  peut être estimée à partir simplement du volume d'éjection cardiaque VE et de la pression pulsée  $PP$  comme étant  $\frac{VE}{PP}$  [Remington et al., 1948] ou à partir de la « méthode des aires » [Liu et al., 1986], qui nécessite d'avoir la courbe de pression au cours du cycle cardiaque :

$$C_t = \frac{a_d}{R_t(P_{ts} - P_d)}, \quad (1.10)$$

où  $a_d$  est l'aire sous la courbe de pression aortique en diastole,  $P_{ts}$  et  $P_d$  sont les pressions télésystolique et diastolique, respectivement. Enfin, il est possible de modéliser la portion diastolique de la courbe de pression aortique par une exponentielle : sa constante de décroissance est égale au produit  $R_t \times C_t$  et en estimant  $R_t$ , nous pouvons en déduire la valeur de  $C_t$ .

### Limites de l'IRM

Il est important de souligner quelques limites de l'IRM :

1. la sous-estimation de la longueur aortique avec les données d'IRM en 2D, en particulier en cas de tortuosité,

2. la vitesse d'encodage pour les séquences 2D avec encodage des vitesses dans le plan est la même dans les deux directions, alors que la composante « devant-derrrière » est négligeable par rapport à la composante « haut-bas » ; ainsi, le choix d'une vitesse d'encodage élevée réduira la précision de mesure sur la première composante alors que le choix d'une vitesse d'encodage faible créera du repliement de phase ou aliasing sur la deuxième,
3. les séquences 3D ou 2D avec encodage des vitesses dans le plan souffrent d'un temps d'acquisition long (de 15 à 20 minutes pour le 3D [Markl et al., 2012], plus de 15 minutes pour le 2D [Westenberg et al., 2010][Westenberg et al., 2012]) et ne peuvent être utilisées qu'en respiration libre ce qui peut engendrer des artefacts de mouvement à l'acquisition,
4. les séquences 3D ou 2D avec encodage des vitesses dans le plan ne permettent pas d'estimer la VOP localement, en raison de leur résolution temporelle limitée (plus de 40 ms pour le 3D [Markl et al., 2012], voir Figure 1.16 pour le 2D),
5. le post-traitement des données d'IRM 3D est long [Markl et al., 2010] et repose sur de nombreuses interventions manuelles.

Au passage, la limitation 2 n'est plus vraie avec les nouvelles avancées. En effet il devient possible sur certaines machines de choisir des vitesses d'encodage différentes pour chaque direction. Cependant, la même vitesse d'encodage était utilisée dans les études précédentes citées ici.

### 1.5.3 Conclusions

L'IRM permet de fournir, en plus des indices anatomiques précis, des indices non-invasifs régionaux et locaux de la rigidité centrale aortique. En vue des limites citées ci-dessus, dans nos travaux, nous avons choisi d'utiliser des données d'IRM 2D+t de vitesses encodées à travers le plan, qui présentent une bonne résolution temporelle, dont l'acquisition est peu contraignante pour le patient et le post-traitement est rapide et reproductible. Nous avons également pris en compte la géométrie 3D de l'aorte [Dogui et al., 2011a,b]. Ce choix des séquences de vitesses encodées à travers le plan se justifie également par le fait qu'elles permettent une estimation de différents indices à partir d'une seule acquisition : la VOP dans l'arche, mais aussi la VOP locale dans l'aorte ascendante ou descendante, ainsi que la distensibilité / compliance en prenant en compte les pressions centrales.

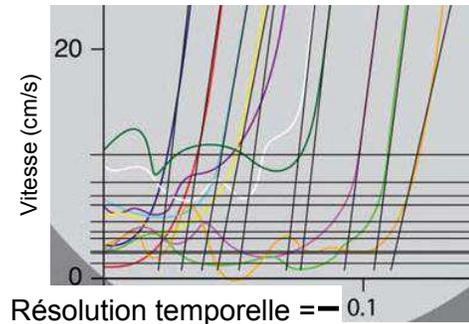


FIGURE 1.16 – Pieds des courbes de vitesses obtenues le long de l’aorte avec des données d’IRM 2D avec encodage des vitesses dans le plan et utilisées pour l’estimation du temps de transit, et illustration de la résolution temporelle, indiquant qu’elle n’est pas suffisante pour une mesure locale de la VOP aortique. Cette figure est extraite de [Westenberg et al., 2010].

## Bibliographie

- H. Beaussier, I. Masson, C. Collin, E. Bozec, B. Laloux, D. Calvet, M. Zidi, P. Boutouyrie, and S. Laurent. Carotid plaque, arterial stiffness gradient, and remodeling in hypertension. *Hypertension*, 52(4) :729–36, 2008.
- J. Blacher, A. P. Guerin, B. Pannier, S. J. Marchais, M. E. Safar, and G. M. London. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*, 99(18) :2434–9, 1999.
- P. Boutouyrie, A. I. Tropeano, R. Asmar, I. Gautier, A. Benetos, P. Lacolley, and S. Laurent. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients : a longitudinal study. *Hypertension*, 39(1) :10–5, 2002.
- J.C. Bramwell and A.V. Hill. The velocity of the pulse wave in man. *Proc Soc Lond (Biol)*, 93 :298–306, 1922.
- C. H. Chen, E. Nevo, B. Fetics, P. H. Pak, F. C. Yin, W. L. Maughan, and D. A. Kass. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. validation of generalized transfer function. *Circulation*, 95(7) :1827–36, 1997.
- Y. F. Cheung. Arterial stiffness in the young : assessment, determinants, and implications. *Korean Circ J*, 40(4) :153–62, 2010.

- M. Collette, A. Lalande, S. Willoteaux, G. Leftheriotis, and A. Humeau. Measurement of the local aortic stiffness by a non-invasive bioelectrical impedance technique. *Med Biol Eng Comput*, 49(4) :431–9, 2011.
- K. Cruickshank, L. Riste, S. G. Anderson, J. S. Wright, G. Dunn, and R. G. Gosling. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance : an integrated index of vascular function? *Circulation*, 106(16) :2085–90, 2002.
- A. Dogui, N. Kachenoura, F. Frouin, M. Lefort, A. De Cesare, E. Mousseaux, and A. Herment. Consistency of aortic distensibility and pulse wave velocity estimates with respect to the Bramwell-Hill theoretical model : a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*, 13 : 11, 2011a.
- A. Dogui, A. Redheuil, M. Lefort, A. DeCesare, N. Kachenoura, A. Herment, and E. Mousseaux. Measurement of aortic arch pulse wave velocity in cardiovascular MR : comparison of transit time estimators and description of a new approach. *J Magn Reson Imaging*, 33(6) :1321–9, 2011b.
- A. A. Duquette, P. M. Jodoin, O. Bouchot, and A. Lalande. 3D segmentation of abdominal aorta from CT-scan and MR images. *Comput Med Imaging Graph*, 36(4) :294–303, 2012.
- S. W. Fielden, B. K. Fornwalt, M. Jerosch-Herold, R. L. Eisner, A. E. Stillman, and J. N. Oshinski. A new method for the determination of aortic pulse wave velocity using cross-correlation on 2D PCMR velocity data. *J Magn Reson Imaging*, 27(6) :1382–7, 2008.
- O. Franck. Die Elasticitat des Blutegefasse. *Z Biol*, 46 :255–72, 1920.
- M. Groenink, A. de Roos, B. J. Mulder, J. A. Spaan, and E. E. van der Wall. Changes in aortic distensibility and pulse wave velocity assessed with magnetic resonance imaging following beta-blocker therapy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*, 82(2) :203–8, 1998.
- H. B. Grotenhuis, J. J. Westenberg, P. Steendijk, R. J. van der Geest, J. Ottenkamp, J. J. Bax, J. W. Jukema, and A. de Roos. Validation and reproducibility of aortic pulse wave velocity as assessed with velocity-encoded MRI. *J Magn Reson Imaging*, 30(3) :521–6, 2009.
- B. Gungor, H. Yilmaz, A. Ekmekci, K. S. Ozcan, M. Tijani, D. Osmonov, B. Karatas, A. Taha Alper, F. O. Mutluer, U. Gurkan, and O. Bolca.

- Aortic stiffness is increased in patients with premature coronary artery disease : A tissue Doppler imaging study. *J Cardiol*, 2013.
- A. Herment, N. Kachenoura, M. Lefort, M. Bensalah, A. Dogui, F. Frouin, E. Mousseaux, and A. De Cesare. Automated segmentation of the aorta from phase contrast MR images : validation against expert tracing in healthy volunteers and in patients with a dilated aorta. *J Magn Reson Imaging*, 31(4) :881–8, 2010.
- S. S. Hickson, M. Butlin, M. Graves, V. Taviani, A. P. Avolio, C. M. McEniery, and I. B. Wilkinson. The relationship of age with regional aortic stiffness and diameter. *JACC Cardiovasc Imaging*, 3(12) :1247–55, 2010.
- S. H. Ibrahim el, K. R. Johnson, A. B. Miller, J. M. Shaffer, and R. D. White. Measuring aortic pulse wave velocity using high-field cardiovascular magnetic resonance : comparison of techniques. *J Cardiovasc Magn Reson*, 12(1) :26, 2010.
- S. Julius, A. Amery, L. S. Whitlock, and J. Conway. Influence of age on the hemodynamic response to exercise. *Circulation*, 36(2) :222–30, 1967.
- A. Lalande, P. Khau Van Kien, P. M. Walker, L. Zhu, L. Legrand, M. Claustres, X. Jeunemaitre, F. Brunotte, and J. E. Wolf. Compliance and pulse wave velocity assessed by MRI detect early aortic impairment in young patients with mutation of the smooth muscle myosin heavy chain. *J Magn Reson Imaging*, 28(5) :1180–7, 2008.
- S. Laurent and J. Cockcroft. Central aortic blood pressure. *Elsevier*, pages 35–8, 2008.
- S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel, P. Boutouyrie, C. Giannattasio, D. Hayoz, B. Pannier, C. Vlachopoulos, I. Wilkinson, and H. Struijker-Boudier. Expert consensus document on arterial stiffness : methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*, 27(21) :2588–605, 2006.
- Z. R. Liu, K. P. Brin, and F. C. P. Yin. Estimation of total arterial compliance - an improved method and evaluation of current methods. *Am J Physiol*, 251(3) :H588–H600, 1986.
- M. Markl, W. Wallis, S. Brendecke, J. Simon, A. Frydrychowicz, and A. Harloff. Estimation of global aortic pulse wave velocity by flow-sensitive 4D MRI. *Magn Reson Med*, 63(6) :1575–82, 2010.

- M. Markl, W. Wallis, C. Strecker, B. P. Gladstone, W. Vach, and A. Harloff. Analysis of pulse wave velocity in the thoracic aorta by flow-sensitive four-dimensional MRI : reproducibility and correlation with characteristics in patients with aortic atherosclerosis. *J Magn Reson Imaging*, 35(5) :1162–8, 2012.
- F. U. Mattace-Raso, T. J. van der Cammen, A. Hofman, N. M. van Popele, M. L. Bos, M. A. Schalekamp, R. Asmar, R. S. Reneman, A. P. Hoeks, M. M. Breteler, and J. C. Witteman. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke : the Rotterdam Study. *Circulation*, 113(5) :657–63, 2006.
- R. H. Mohiaddin, D. N. Firmin, and D. B. Longmore. Age-related changes of human aortic flow wave velocity measured noninvasively by magnetic resonance imaging. *J Appl Physiol*, 74(1) :492–7, 1993.
- W. W. Nichols, M. F. O'Rourke, and C. Vlachopoulos. McDonald's Blood Flow in Arteries. Theoretical, Experimental and Clinical Principles (6th ed.). London : Edward Arnold, 2011.
- A. Redheuil, W. C. Yu, C. O. Wu, E. Mousseaux, A. de Cesare, R. Yan, N. Kachenoura, D. Bluemke, and J. A. Lima. Reduced ascending aortic strain and distensibility : earliest manifestations of vascular aging in humans. *Hypertension*, 55(2) :319–26, 2010.
- J. W. Remington, C. R. Noback, W. F. Hamilton, and J. J. Gold. Volume elasticity characteristics of the human aorta and prediction of the stroke volume from the pressure pulse. *Am J Physiol*, 153(2) :298–308, 1948.
- W. J. Rogers, Y. L. Hu, D. Coast, D. A. Vido, C. M. Kramer, R. E. Pyeritz, and N. Reichek. Age-associated changes in regional aortic pulse wave velocity. *J Am Coll Cardiol*, 38(4) :1123–9, 2001.
- J. L. Rose, A. Lalande, O. Bouchot, B. Bourennane el, P. M. Walker, P. Ugo lini, C. Revol-Muller, R. Cartier, and F. Brunotte. Influence of age and sex on aortic distensibility assessed by MRI in healthy subjects. *Magn Reson Imaging*, 28(2) :255–63, 2010.
- J. D. Suever, J. Oshinski, E. Rojas-Campos, D. Huneycutt, F. Cardarelli, A. E. Stillman, and P. Raggi. Reproducibility of pulse wave velocity measurements with phase contrast magnetic resonance and applanation tonometry. *Int J Cardiovasc Imaging*, 28(5) :1141–6, 2012.

- V. Taviani, A. J. Patterson, M. J. Graves, C. J. Hardy, P. Worters, M. P. Sutcliffe, and J. H. Gillard. Accuracy and repeatability of fourier velocity encoded M-mode and two-dimensional cine phase contrast for pulse wave velocity measurement in the descending aorta. *J Magn Reson Imaging*, 31(5) :1185–94, 2010.
- S. N. Urchuk and D. B. Plewes. A velocity correlation method for measuring vascular compliance using MR imaging. *J Magn Reson Imaging*, 5(6) : 628–34, 1995.
- C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, and C. Stefanadis. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness : a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 55(13) :1318–27, 2010.
- S. Vulliemoz, N. Stergiopoulos, and R. Meuli. Estimation of local aortic elastic properties with MRI. *Magn Reson Med*, 47(4) :649–54, 2002.
- A. L. Wentland, O. Wieben, C. J. Francois, C. Boncyk, A. Munoz Del Rio, K. M. Johnson, T. M. Grist, and A. Frydrychowicz. Aortic pulse wave velocity measurements with undersampled 4D flow-sensitive MRI : comparison with 2D and algorithm determination. *J Magn Reson Imaging*, 37(4) :853–9, 2013.
- J. J. Westenberg, A. de Roos, H. B. Grotenhuis, P. Steendijk, D. Hendriksen, P. J. van den Boogaard, R. J. van der Geest, J. J. Bax, J. W. Jukema, and J. H. Reiber. Improved aortic pulse wave velocity assessment from multislice two-directional in-plane velocity-encoded magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*, 32(5) :1086–94, 2010.
- J. J. Westenberg, E. P. van Poelgeest, P. Steendijk, H. B. Grotenhuis, J. W. Jukema, and A. de Roos. Bramwell-Hill modeling for local aortic pulse wave velocity estimation : a validation study with velocity-encoded cardiovascular magnetic resonance and invasive pressure assessment. *J Cardiovasc Magn Reson*, 14 :2, 2012.
- T. Willum-Hansen, J. A. Staessen, C. Torp-Pedersen, S. Rasmussen, L. Thijs, H. Ibsen, and J. Jeppesen. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*, 113(5) :664–70, 2006.

## 1.6 Objectifs de la thèse

L'objectif global de ma thèse est de proposer de nouveaux indices d'IRM simples, rapides et complémentaires aux indices de rigidité déjà bien établis, permettant de caractériser la biomécanique et l'hémodynamique aortiques localement et de manière non-invasive, selon deux axes :

1. Combiner des données d'IRM avec des simulations numériques, afin de modéliser en 1D l'aorte descendante spécifiquement à un sujet donné. Ce modèle sera validé en comparaison aux connaissances physiologiques établies et des données *in vivo*, et permettra à termes d'estimer les ondes incidentes et réfléchies locales de vitesse et de pression ou encore leur vitesse locale.
2. Revisiter en IRM de vitesses et tonométrie d'aplanation des concepts hémodynamiques cardiovasculaires précédemment étudiés avec des données invasives ou en échocardiographie, à savoir l'étude du caractère pulsatile de l'écoulement aortique proximal et de sa composante rétrograde ainsi que l'évaluation de l'hémodynamique dans le rétrécissement valvulaire aortique.

## 1.7 Plan du manuscrit

Les trois parties suivantes sont organisées de cette manière :

- Méthodes : tous les aspects méthodologiques relatifs au modèle numérique 1D de l'aorte descendante (section 2.2) et aux différentes études IRM sur la pulsativité (2.3.1.2) et la composante rétrograde (2.3.1.3) du flux dans l'aorte proximale ainsi que sur l'hémodynamique dans la sténose valvulaire aortique (2.3.2), seront détaillés. Le traitement des images d'IRM aortiques avec le logiciel ArtFun et les méthodes conventionnelles utilisées pour estimer la surface valvulaire aortique seront décrits en Annexes.
- Résultats et discussions : de même, les résultats et leurs discussions seront présentés respectivement pour chaque partie (section 3.1 pour les données simulées, sections 3.2.1.1 sur l'estimation de l'impédance caractéristique et 3.2.1.2 sur la quantification du flux rétrograde dans l'aorte proximale et 3.2.2 sur l'évaluation hémodynamique de la sténose valvulaire aortique, pour les données d'IRM).
- Conclusions et perspectives globales.

# Chapitre 2

# Méthodes

## 2.1 Organigramme méthodologique

La Figure 2.1 illustre l'organisation méthodologique de cette thèse articulée autour de deux axes, combinés aux données cliniques, qui seront détaillés dans cette partie, à savoir :

- un modèle 1D fluide-structure réduit de l'aorte descendante,
- l'étude de l'hémodynamique dans l'aorte à partir de données d'IRM, à travers l'évaluation de la pulsativité et du flux rétrograde dans l'aorte proximale ainsi que de l'hémodynamique dans la sténose valvulaire aortique.

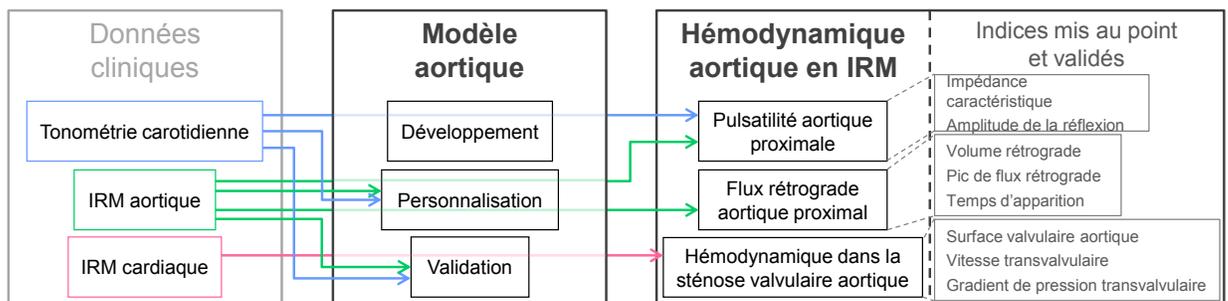


FIGURE 2.1 – Organigramme méthodologique.

## 2.2 Modélisation 1D de l'aorte descendante

Dans cette section, nous allons décrire le contexte spécifique aux modèles 1D, nous détaillerons les hypothèses sous-jacentes à notre modèle 1D de l'aorte descendante, les équations qui régissent l'écoulement et l'interaction fluide-structure, ainsi que la manière dont nous les résolvons. Enfin, nous décrirons les données cliniques utilisées dans cette partie et nous nous attarderons sur une étape cruciale de l'application de ce modèle à des données *in vivo*, qui est l'estimation des paramètres spécifiques à chaque sujet.

### 2.2.1 Contexte

Nous avons illustré dans la section 1.4 la potentielle utilité des simulations numériques dans l'étude de l'écoulement du flux sanguin dans les artères, sur deux conditions pathologiques que sont l'athérosclérose et les anévrismes. En effet, cet écoulement sanguin a été largement étudié avec des modèles numériques, permettant une exploration des phénomènes de propagation et de réflexion des ondes de pression et de vitesse et ainsi une bonne caractérisation du système artériel ainsi que de son interaction avec les organes cibles. Il s'agit de modèles simulant le système artériel entier ou en partie, principalement en une dimension (1D) [Stettler et al., 1981, Stergiopoulos et al., 1992, Olufsen, 1999, Olufsen et al., 2000, Segers and Verdonck, 2000, Formaggia et al., 2001, Xiao et al., 2002, Sherwin et al., 2003a,b, Steele et al., 2003, Wang and Parker, 2004, Bessems et al., 2007, Matthys et al., 2007, Xiu and Sherwin, 2007, Alastruey et al., 2008, Bessems et al., 2008, Dumas, 2008, Alastruey et al., 2009, Reymond et al., 2009, Feng and Khir, 2010, Leguy et al., 2010, Alastruey, 2011, Raghu et al., 2011, Reymond et al., 2011a,b, Blanco and Feijoo, 2012, Huberts et al., 2012, Reymond et al., 2012b,a, Westerhof and Westerhof, 2012, Al-Jumaily and Lowe, 2013] ou trois dimensions (3D) [Moore et al., 1999, Canstein et al., 2008, Liu et al., 2009, Brown et al., 2012, Gallo et al., 2012, Kyriakou et al., 2012, Lantz and Karlsson, 2012, Midulla et al., 2012, Reymond et al., 2012b,a, Tse et al., 2012, Morbiducci et al., 2013].

Les difficultés à modéliser le système artériel proviennent notamment du comportement de la paroi et des conditions aux limites. En effet, une étude a comparé, sur trois exemples, des modèles 1D incluant différentes formulations pour la loi mécanique de la paroi [Raghu et al., 2011] : un modèle de paroi élastique, et deux modèles de paroi viscoélastique qui sont censés être plus réalistes pour les vaisseaux [Bergel, 1961].

1. Le premier exemple était une artère idéalisée de 80 cm de long sans réflexions imposées en sortie : des différences significatives ont été obtenues pour l'amplitude et les temps du débit et de la pression entre les trois modèles de paroi.
2. Deuxièmement, les simulations réalisées sur une artère carotide plus réaliste avec un débit non-périodique imposé en entrée et un modèle en 0D RCR, simulant les résistances et la compliance artérielles périphériques, imposé en sortie n'ont révélé aucune différence significative entre les trois modèles pour la pression en entrée. En revanche, l'amplitude de la surface en entrée était jusqu'à 16 % plus faible avec les modèles viscoélastiques par rapport au modèle élastique.
3. Enfin, le dernier exemple était un modèle de l'aorte abdominale basé sur les données spécifiques d'un sujet avec un débit imposé en entrée et un modèle RCR imposé en sortie. Encore une fois, alors que les oscillations de la surface en entrée dans l'aorte et en sortie dans l'artère iliaque étaient jusqu'à 10 % plus faibles pour les modèles viscoélastiques, aucune différence n'a été observée entre les modèles pour l'amplitude du débit et de la pression à différents endroits en entrée, en sortie et à l'intérieur du domaine artériel.

Le comportement viscoélastique des vaisseaux est dû aux cellules musculaires lisses, dont la proportion est plus importante dans les vaisseaux périphériques [Bergel, 1961]. De plus, l'effet de la viscoélasticité sur le débit et la pression, qui était plus significatif dans l'artère iliaque ou dans les artères cérébrales que dans l'aorte thoracique simulées dans un modèle 1D [Reymond et al., 2009], confirme cette hypothèse. Ainsi, un modèle élastique peut être suffisamment représentatif de la paroi de l'aorte thoracique.

Concernant les conditions aux limites, l'effet de la forme du profil de vitesse imposé à l'entrée d'un modèle de l'aorte thoracique en 3D à partir de données acquises chez un sujet sain en IRM 3D+t, a été récemment étudié [Morbiducci et al., 2013]. Quatre profils ont été testés, dont :

- des profils en 3D basés sur les trois composantes des vitesses d'IRM dans l'aorte ascendante,
- un profil en 1D ne prenant en compte que la composante axiale des vitesses,
- un profil plat obtenu en intégrant ces vitesses sur la section aortique, i.e. un débit.

Les auteurs ont observé que la surface aortique exposée à une contrainte de cisaillement variable et les flux hélicoïdaux étaient réduits avec le profil

de vitesse plat par rapport au profil en 3D, reflétant l'importance des vitesses radiales. En revanche, ces phénomènes de contrainte de cisaillement variable et de flux hélicoïdaux peuvent être amplifiés par la géométrie locale dans l'aorte ascendante, telle que la courbure et la torsion de l'arche, et devraient être moins importants dans un segment droit de l'aorte descendante. De plus, l'aorte descendante présente une vitesse radiale de l'écoulement sanguin négligeable par rapport à sa composante axiale [Grinberg et al., 2009] et ne nécessite donc pas forcément d'être modélisée en 3D.

En outre, malgré leurs approximations, les modèles 1D restent attractifs car moins coûteux en calculs et plus rapides par rapport aux modèles 3D, qui sont par ailleurs plus difficiles à personnaliser entièrement. En effet, les modèles 1D permettent de fournir, à moindre coût et en « temps réel » :

1. une analyse des phénomènes physiologiques artériels,
2. des conditions aux limites pour des modèles artériels en 3D plus précis [Formaggia et al., 2001],
3. des informations sur les propriétés artérielles en utilisant les méthodes de problèmes inverses [Martin et al., 2005, Dumas, 2008].

Parmi les applications originales précédemment réalisées avec des modèles artériels 1D, nous pouvons citer l'étude des mécanismes de réflexion des ondes de pression et de débit [Alastruey et al., 2009]. Pour ce faire, les auteurs ont développé un algorithme permettant l'identification et le suivi, à un certain endroit du réseau artériel simulé, des composantes qui ont été réfléchies aux différentes bifurcations et qui contribuent à l'onde mesurée à cet endroit. Une autre étude s'est basée sur l'écoulement du flux dans un tube flexible modélisé en 1D pour la détermination théorique de la vitesse de propagation de l'onde de pouls artérielle, à partir de la vitesse et du diamètre, et son application à des données *in vitro* et *in vivo*, acquises chez l'animal et chez un sujet avec l'échographie Doppler [Feng and Khir, 2010]. Plus récemment, une étude a utilisé un modèle en 1D composé des 55 artères systémiques les plus importantes pour comparer différentes méthodes d'estimation de la vitesse de l'onde de pouls, par rapport à la valeur théorique [Alastruey, 2011].

Lorsqu'elle a été faite, la validation des modèles 1D incluant l'aorte était réalisée en comparaison à des données *in vitro* (Table 1.1) ou *in vivo* (Table 1.2). Cependant, parmi les études 1D *in vivo*, cette validation était pour la plupart des travaux basée soit sur des modèles animaux [Steele et al., 2003], soit sur l'homme à partir d'observations cliniques (données invasives,

échographie Doppler) précédemment décrites [Stettler et al., 1981, Stergiopulos et al., 1992, Olufsen, 1999] ainsi qu'à partir de comparaisons qualitatives du débit avec des données d'IRM [Olufsen et al., 2000]. De plus, dans le reste des modèles 1D comprenant l'aorte qui ont été validés quantitativement en comparaison à des données cliniques chez l'homme [Reymond et al., 2009, 2011a], à notre connaissance, une seule étude avait pris en compte la personnalisation à chaque sujet de la géométrie et du débit en entrée, à partir de l'IRM [Reymond et al., 2011a]. Cependant, dans cette étude, les compliances périphériques en sortie étaient basées sur des valeurs génériques tirées de la littérature, et les résistances périphériques ainsi que la rigidité des segments artériels étaient optimisées *a priori* pour obtenir la meilleure concordance entre les simulations et les mesures expérimentales. De plus, les simulations étaient comparées au débit et à la pression mesurés en IRM de contraste de phase et tonométrie d'aplanation, respectivement, chez un seul sujet sain [Reymond et al., 2011a].

Ainsi, nos objectifs dans cette étude étaient de :

1. développer un modèle réduit 1D avec une géométrie simple, entièrement personnalisé de l'aorte, en termes de propriétés aortiques géométriques et élastiques ainsi que de conditions aux limites proximales et distales, combiné à une méthode de Galerkin discontinue robuste pour la résolution numérique,
2. valider ce modèle quantitativement en comparaison à des données d'IRM anatomiques et vélocimétriques ainsi que des données de tonométrie d'aplanation acquises chez 7 sujets sains, en termes de surface, vitesse, débit et pression aortiques.

Ce modèle avait été précédemment développé par Pierre Recho et Didier Lucor à l'Institut Jean le Rond d'Alembert. Les améliorations que j'ai implémentées dans ce modèle déjà existant pour l'appliquer à l'aorte descendante concernent l'optimisation du code pour minimiser le temps de calcul, la séparation des ondes de vitesse et pression en leurs composantes incidentes et réfléchies (section 2.2.5), la résolution exacte du problème de Riemann (section 2.2.6.1), les conditions aux limites (section 2.2.7) et enfin la prise en compte de la variation spatiale de la surface et de l'élasticité aortiques au repos, plutôt que de considérer l'aorte comme un tube droit de rigidité uniforme.

### 2.2.2 Hypothèses de notre modèle

Nous considérons un segment artériel de coordonnée curviligne  $s$ , de coordonnée axiale le long de la ligne centrale  $x$ , de section  $S$  (d'élément de surface élémentaire  $d\sigma$ ) et de longueur  $L$  (Figure 2.2). Nous supposons que ce segment est droit. Nous définissons la surface de la section à la position

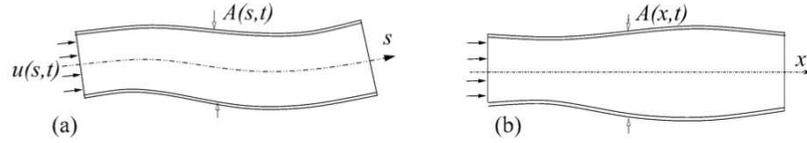


FIGURE 2.2 – Schéma 1D de l'artère. Nous considérons un segment dont la courbure est faible et la coordonnée curviligne  $s$  (a) est approximée par la coordonnée axiale  $x$  (b).

$x$  et au temps  $t$  comme étant  $A(x, t)$  :

$$A(x, t) = \int_S d\sigma. \quad (2.1)$$

Nous faisons l'hypothèse que cette surface de la lumière artérielle est circulaire. Nous définissons la vitesse *moyenne*  $u(x, t)$  dans la section  $S$  comme :

$$u(x, t) = \frac{1}{A} \int_S \hat{u}(x, \sigma, t) d\sigma, \quad (2.2)$$

où  $\hat{u}(x, \sigma, t)$  est la vitesse axiale de chaque particule de fluide dans la section. Nous supposons que cette vitesse est axisymétrique, ainsi en introduisant le profil de vitesse  $v$  nous avons :

$$u(x, t) = \frac{1}{A} \int_0^R \int_0^{2\pi} v(r, \theta, t) r dr d\theta = \frac{2}{R^2} \int_0^R v(r, t) r dr, \quad (2.3)$$

avec  $r$  la coordonnée radiale, l'angle  $\theta$  la seconde coordonnée polaire et  $R$  le rayon de la lumière artérielle.

De même, la pression interne moyenne  $p(x, t)$  dans la section  $S$  est définie comme :

$$p(x, t) = \frac{1}{A} \int_S \hat{p}(x, \sigma, t) d\sigma. \quad (2.4)$$

Enfin, le débit dans la section  $S$  est défini par :

$$Q(x, t) = A(x, t) \times u(x, t) = \int_S \hat{u} d\sigma. \quad (2.5)$$

Par ailleurs, nous faisons l'hypothèse que la paroi de l'artère est mince, déformable et imperméable, et nous considérons le sang comme un fluide incompressible et Newtonien [Sherwin et al., 2003b], c'est-à-dire que sa densité  $\rho$  et sa viscosité dynamique  $\mu$  sont constantes. Nous supposons de plus que le profil de vitesse dans chaque section est constant et plat [Smith et al., 2002], et nous négligeons les termes d'inertie convective.

La Table 2.1 résume les hypothèses sur lesquelles s'appuie notre modèle.

Géométrie	Segment droit Section circulaire Paroi mince, déformable et imperméable
Fluide	Incompressible Newtonien
Écoulement	Vitesse axisymétrique Profil de vitesse plat et constant le long de l'axe Forces d'inertie négligées

TABLE 2.1 – Hypothèses de notre modèle sur la géométrie, le sang et son écoulement dans l'aorte descendante.

Il est possible de construire un modèle basé sur le triplet  $(Q, A, p)$ , sachant que  $Q$  et  $A$  sont des grandeurs intégrales, ou par exemple  $(u, A, p)$ , mais il nous faut dans tous les cas trois équations étant donné que nous avons trois inconnues. Dans la suite, nous allons travailler sur  $(u, A, p)$  mais cela ne changera rien à la généralité du cadre mis en place.

### 2.2.3 Équations

La formulation en temps est basée sur les lois de conservation de la masse et de la quantité de mouvement ainsi que sur l'équation de Young-Laplace reliant la pression interne et la surface [Pedley, 2003, Sherwin et al., 2003a].

### 2.2.3.1 Conservation de la masse

La conservation de la masse s'écrit de la manière suivante :

$$\rho \frac{dV(t)}{dt} + \rho Q(L, t) - \rho Q(0, t) = 0, \quad (2.6)$$

où  $V(t) = \int_0^L A(x, t) dx$  est le volume de contrôle élémentaire considéré. En injectant l'intégrale du volume dans (2.6), nous obtenons :

$$\rho \frac{d}{dt} \int_0^L A(x, t) dx + \rho \int_0^L \frac{\partial Q}{\partial x} dx = 0, \quad (2.7)$$

et en supposant que la longueur  $L$  ne dépend pas du temps :

$$\rho \int_0^L \left( \frac{\partial A}{\partial t} + \frac{\partial Q}{\partial x} \right) dx = 0. \quad (2.8)$$

Cette relation doit être vérifiée quel que soit le choix de  $L$ , donc la seule solution est :

$$\begin{aligned} \frac{\partial A}{\partial t} + \frac{\partial Q}{\partial x} &= 0, \quad \text{ou} \\ \frac{\partial A}{\partial t} + \frac{\partial uA}{\partial x} &= 0 \quad \text{pour la formulation } (u, A, p). \end{aligned} \quad (2.9)$$

### 2.2.3.2 Conservation de la quantité de mouvement

Considérons à nouveau un volume de contrôle  $V(t)$ . Le taux de change de la quantité de mouvement dans  $V$  plus le débit net de quantité de mouvement sortant du volume est égal à la somme des forces qui s'appliquent à  $V$ . Ceci nous donne :

$$\frac{d}{dt} \int_0^L \rho Q(x, t) dx + (\alpha \rho Q u)_{x=L} - (\alpha \rho Q u)_{x=0} = F, \quad (2.10)$$

avec le coefficient de correction du moment  $\alpha$ , parfois appelé coefficient de Coriolis :

$$\alpha(x, t) = \frac{\int_S \hat{u}^2(x, \sigma, t) d\sigma}{A(x, t) u^2(x, t)}. \quad (2.11)$$

Ce coefficient est une correction qui vient de la non-linéarité intervenant dans l'intégrale portant sur  $\hat{u}$  et prise sur la section  $S$ . Nous avons :

$$\int_S \rho \hat{u}^2 d\sigma = \alpha \rho u^2 A = \alpha \rho Q u. \quad (2.12)$$

C'est par l'intermédiaire de ce coefficient que le modèle tient compte du profil de vitesse de l'écoulement sur la section. En revanche, il ne garde pas mémoire de la forme exacte.

Dans notre cas, nous avons choisi un profil de vitesse tel que la valeur de  $\alpha$  puisse être reliée à la constante  $\gamma > 0$  des profils classiques de Womersley [Smith et al., 2002] ainsi :

$$v(r) = u \frac{\gamma + 2}{\gamma} \left(1 - \left(\frac{r}{R}\right)^\gamma\right). \quad (2.13)$$

Ce profil satisfait la condition de vitesse nulle à la paroi ( $v|_{r=R} = 0$ ), suppose un flux axisymétrique ( $\partial v / \partial r|_{r=0} = 0$ ) et satisfait l'expression de  $u$  (2.3). La substitution de (2.13) dans (2.11) implique  $\gamma = \frac{2-\alpha}{\alpha-1}$  et ainsi, le profil de vitesse peut être exprimé en fonction de  $\alpha$  :

$$v(r) = u \frac{\alpha}{2-\alpha} \left(1 - \left(\frac{r}{R}\right)^{\frac{2-\alpha}{\alpha-1}}\right). \quad (2.14)$$

Dans notre cas,  $\alpha$  est pris constant le long de l'axe. Une amélioration consisterait à s'autoriser un changement de profil de vitesse le long de l'axe [Azer and Peskin, 2007, Bessems et al., 2007]. La Figure 2.3 illustre la forme des profils de vitesse selon la valeur de  $\alpha$ , le cas  $\alpha = 1$  correspondant à un profil de vitesse plat. Bien que ce ne soit pas complètement physique dans le sens où la vitesse de l'écoulement n'est pas nulle à la paroi, un profil plat est proche de ce qui est observé expérimentalement dans l'aorte thoracique [Nichols et al., 2011].

La force  $F$  représente la somme des forces de pression et des forces visqueuses dans la direction  $x$ , c'est-à-dire :

$$F = (pA)_{x=0} - (pA)_{x=L} + \int_0^L \int_{\partial S} \hat{p} n_x d\sigma dx + \int_0^L f dx, \quad (2.15)$$

où  $f$  est la force de frottement par unité de longueur. Dans notre cas,  $p$  est constante dans la section (ce qui ne sera par exemple plus le cas pour une artère courbe où la distribution de pression serait linéaire) et l'artère est axisymétrique, alors :

$$\int_0^L \int_{\partial S} \hat{p} n_x d\sigma dx = \int_0^L p \frac{\partial A}{\partial x} dx. \quad (2.16)$$

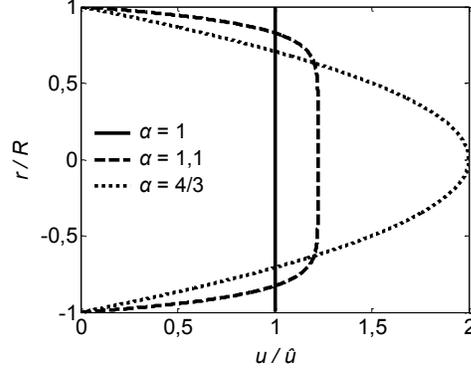


FIGURE 2.3 – Profils de vitesse obtenus pour différentes valeurs de  $\alpha$ . Le cas  $\alpha = 4/3$  correspond à un écoulement de Poiseuille.

Nous injectons cette relation dans (2.10), pour obtenir :

$$\begin{aligned} & \frac{d}{dt} \int_0^L \rho Q(x, t) dx + (\alpha \rho Q u)_{x=L} - (\alpha \rho Q u)_{x=0} \\ &= (p A)_{x=0} - (p A)_{x=L} + \int_0^L p \frac{\partial A}{\partial x} dx + \int_0^L f dx, \end{aligned} \quad (2.17)$$

que nous pouvons écrire plus simplement comme :

$$\rho \int_0^L \left\{ \frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{\partial(\alpha Q u)}{\partial x} \right\} dx = \int_0^L \left\{ -\frac{\partial(pA)}{\partial x} + p \frac{\partial A}{\partial x} + f \right\} dx. \quad (2.18)$$

Cette relation doit être vérifiée quel que soit le choix de  $L$ , la seule solution est donc :

$$\frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{\partial(\alpha Q u)}{\partial x} = -\frac{A}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x} + \frac{f}{\rho}. \quad (2.19)$$

Au passage, l'intégration des équations de Navier-Stokes incompressibles en 3D fournit l'expression suivante de  $f(x, t)$  [Smith et al., 2002] :

$$f = 2\mu \frac{A}{R} \left( \frac{\partial v}{\partial r} \right)_{r=R}. \quad (2.20)$$

En substituant (2.14) dans (2.20), nous obtenons en considérant  $\alpha = 1, 1$  par exemple, qui correspond à l'hypothèse d'un profil de vitesse quasiment plat (Figure 2.3) :

$$f = -2\mu\pi \frac{\alpha}{\alpha - 1} u = -22\mu\pi u. \quad (2.21)$$

### 2.2.3.3 Relation mécanique entre la pression et la surface

Pour fermer le système, il est nécessaire de fournir un modèle mécanique reliant le comportement de la surface  $A$  dans la section  $S$  à la pression interne  $p$  du fluide qui est exercée.

La loi de Young-Laplace nous donne, sous l'hypothèse d'un équilibre statique dans la direction radiale [Sherwin et al., 2003a,b] :

$$p(x, t) = p_0 + \beta(\sqrt{A(x, t)} - \sqrt{A_0(x)}). \quad (2.22)$$

La notation  $_0$  réfère à l'état au repos, avec  $p_0$  la pression externe au segment artériel. Le paramètre  $\beta$  est une mesure de la rigidité du segment artériel, il est lié aux propriétés mécaniques de sa paroi :

$$\beta = \frac{\sqrt{\pi} h_0 E}{(1 - \nu^2) A_0}, \quad (2.23)$$

où  $h_0$  est l'épaisseur de la paroi artérielle au repos,  $E$  est le module de Young et  $\nu$  est le coefficient de Poisson. Une autre forme de l'équation (2.22) existe dans la littérature, dans laquelle  $A_0$  apparaît au dénominateur de  $\beta$ , qui ne dépend plus de la surface [Alastruey et al., 2008, 2009].

$\beta$  est également lié à la distensibilité  $D(x, t) = \frac{1}{A} \frac{dA}{dp}$  et la vitesse de l'onde de pouls  $c(x, t) = \frac{1}{\sqrt{\rho D}}$  locales via les équations de Bramwell-Hill et Moens-Korteweg (1.1) :

$$\beta = \frac{2}{D\sqrt{A}} = 2\rho \frac{c^2}{\sqrt{A}}. \quad (2.24)$$

Les équations (2.9), (2.19) et (2.22) sont donc les équations générales à résoudre. Nous pouvons aussi écrire le système d'équations avec le profil de vitesse plat ( $\alpha = 1$ ) pour les variables  $(u, A, p)$  :

$$\begin{aligned} \frac{\partial A}{\partial t} + \frac{\partial Au}{\partial x} &= 0 \\ \frac{\partial u}{\partial t} + u \frac{\partial u}{\partial x} &= -\frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x} + \frac{f}{\rho A} \\ p &= p_0 + \beta(\sqrt{A} - \sqrt{A_0}). \end{aligned} \quad (2.25)$$

Dans ce cas, nous pouvons dire que la vitesse  $u$  est « transportée » sous l'effet du forçage dû au gradient de pression et aux forces de frottement (deuxième équation) et que l'aire  $A$  est « transportée » à la vitesse  $u$  (première équation). En fait, la déformation de la paroi suit la variation temporelle de la vitesse (ou le gradient de pression et les forces de frottement). Le terme non-linéaire est d'un ordre de grandeur inférieur au gradient de pression.

Il a été précédemment montré que  $f$  n'avait pas un effet majeur [Alastruey, 2006] et c'est ce que nous avons retrouvé dans nos résultats (section 3.1.1.4), nous le négligeons donc ici, ce qui est équivalent à considérer un fluide non-visqueux avec un profil de vitesse plat.

#### 2.2.4 Système aux caractéristiques

Le système d'équations hyperbolique (2.25) à trois inconnues,  $(u, A, p)$ , s'écrit dans sa forme conservative :

$$\frac{\partial \mathbf{U}}{\partial t} + \frac{\partial \mathbf{F}}{\partial x} = \begin{bmatrix} A \\ u \end{bmatrix}_t + \begin{bmatrix} Au \\ \frac{u^2}{2} + \frac{p}{\rho} \end{bmatrix}_x = \mathbf{0}. \quad (2.26)$$

$\mathbf{F}$  est le « flux », dont le second terme est la pression de Bernoulli.

Si nous considérons que  $\beta \equiv \beta(x)$  et  $A_0 \equiv A_0(x)$ , nous avons

$$\frac{\partial p}{\partial x} = \frac{\partial p}{\partial A} \frac{\partial A}{\partial x} + \frac{\partial p}{\partial A_0} \frac{dA_0}{dx} + \frac{\partial p}{\partial \beta} \frac{d\beta}{dx} \quad (2.27)$$

et ce système peut également être exprimé dans sa forme quasi-linéaire :

$$\frac{\partial \mathbf{U}}{\partial t} + \mathbf{H}(\mathbf{U}) \frac{\partial \mathbf{U}}{\partial x} = \begin{bmatrix} A \\ u \end{bmatrix}_t + \begin{bmatrix} u & A \\ c^2/A & u \end{bmatrix} \begin{bmatrix} A \\ u \end{bmatrix}_x = \mathbf{S}, \quad (2.28)$$

où  $\mathbf{S}$  est le terme source :

$$\mathbf{S} = \begin{bmatrix} 0 \\ -\frac{1}{\rho} \left( \frac{\partial p}{\partial A_0} \frac{dA_0}{dx} + \frac{\partial p}{\partial \beta} \frac{d\beta}{dx} \right) \end{bmatrix}. \quad (2.29)$$

En fait, le terme  $\mathbf{H}$  apparaissant dans la forme quasi-linéaire du système (2.28) est la matrice jacobienne de  $\mathbf{F}$  apparaissant dans sa forme conservative (2.26) :  $\mathbf{H} = \frac{\partial \mathbf{F}}{\partial \mathbf{U}}$ .

Les valeurs propres  $\lambda$  de ce système sont les racines du « polynôme caractéristique », i.e. solutions de  $\det(\mathbf{H} - \lambda\mathbf{I}) = 0$ , où  $\mathbf{I}$  est la matrice unité. Comme  $A > 0$  et pour des valeurs physiologiques des paramètres d'élasticité artérielle,  $\mathbf{H}$  a deux valeurs propres réelles

$$\lambda_1 = \lambda_r = u - c \quad \text{et} \quad \lambda_2 = \lambda_i = u + c, \quad (2.30)$$

respectivement négative et positive étant donné que  $c \gg u$ . Les indices  $r$  et  $i$  réfèrent aux sens respectivement réfléchi et incident des ondes.

Un vecteur propre droit  $\mathbf{D}_j = \begin{bmatrix} d_1 \\ d_2 \end{bmatrix}$ ,  $j = \{1, 2\}$ , de  $\mathbf{H}$  correspondant à la valeur propre  $\lambda$ ,  $\lambda = \{\lambda_1, \lambda_2\}$ , est tel que  $\mathbf{H}\mathbf{D}_j = \lambda\mathbf{D}_j$ . Nous avons donc :

$$\begin{aligned} ud_1 + Ad_2 &= \lambda d_1, \\ \frac{c^2}{A}d_1 + ud_2 &= \lambda d_2. \end{aligned} \quad (2.31)$$

Ces équations n'étant pas indépendantes, nous choisissons d'utiliser la première :

$d_2 = \frac{\lambda - u}{A}d_1$ . Pour  $\lambda_1 = u - c$  et en posant  $d_1 = \alpha_1$ , nous obtenons le vecteur propre droit  $\mathbf{D}_1 = \alpha_1 \begin{bmatrix} 1 \\ -\frac{c}{A} \end{bmatrix}$ . Pour  $\lambda_2 = u + c$  et en posant  $d_1 = \alpha_2$ , nous

obtenons le vecteur propre droit  $\mathbf{D}_2 = \alpha_2 \begin{bmatrix} 1 \\ \frac{c}{A} \end{bmatrix}$ .  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  sont des facteurs d'échelle arbitraires. Ces vecteurs étant linéairement indépendants, notre système est hyperbolique. Il est même strictement hyperbolique puisque  $\lambda_1$  et  $\lambda_2$  sont distinctes [Toro, 2009]. Nous pouvons donc écrire :

$$\mathbf{H} = \mathbf{D}\mathbf{\Delta}\mathbf{D}^{-1}, \quad (2.32)$$

où  $\mathbf{D} = [\mathbf{D}_1 \mathbf{D}_2]$  est la matrice dont les colonnes sont composées des vecteurs propres droits et  $\mathbf{\Delta}$  est la matrice diagonale des valeurs propres :

$$\mathbf{\Delta} = \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 \\ 0 & \lambda_2 \end{bmatrix}. \quad (2.33)$$

Nous avons par ailleurs, à partir de (2.28) :

$$\mathbf{D}^{-1} \frac{\partial \mathbf{U}}{\partial t} + \mathbf{\Delta} \mathbf{D}^{-1} \frac{\partial \mathbf{U}}{\partial x} = \mathbf{D}^{-1} \mathbf{S}. \quad (2.34)$$

Nous introduisons le vecteur de « variables caractéristiques » ou invariants de Riemann, qui portent l'information sur les variations de vitesse et de surface dans le système,  $\mathbf{W} = [W_i, W_r]^T$ , tel que

$$\frac{\partial \mathbf{W}}{\partial \mathbf{U}} = \mathbf{D}^{-1}. \quad (2.35)$$

En substituant ces expressions dans (2.34), nous avons :

$$\frac{\partial \mathbf{W}}{\partial t} + \mathbf{\Delta} \frac{\partial \mathbf{W}}{\partial x} = \mathbf{D}^{-1} \mathbf{S}. \quad (2.36)$$

De même, nous pouvons définir les vecteurs propres gauches  $\mathbf{G}_j$ ,  $j = \{1, 2\}$ , tels que  $\mathbf{G}_j \mathbf{H} = \lambda \mathbf{G}_j$  :  $\mathbf{G}_1 = \beta_1 \left[ -\frac{c}{A}, 1 \right]$  et  $\mathbf{G}_2 = \beta_2 \left[ \frac{c}{A}, 1 \right]$ , où  $\beta_1$  et  $\beta_2$  sont des facteurs d'échelle à définir. Nous avons notamment

$$\frac{\partial \mathbf{W}}{\partial \mathbf{U}} = \mathbf{G}, \quad (2.37)$$

où  $\mathbf{G}$  est la matrice dont les lignes sont composées de  $\mathbf{G}_1$  et  $\mathbf{G}_2$ . En prenant  $\beta_1 = \beta_2 = -1$ , nous pouvons définir les variables caractéristiques à partir de la vitesse du sang  $u_0$  et de la vitesse d'onde de pouls  $c_0 = \sqrt{\frac{\beta}{2\rho}} A_0^{1/4}$  au repos :

$$W_{i,r} = (u - u_0) \pm 4(c - c_0). \quad (2.38)$$

Enfin, lorsque  $\beta$  et  $A_0$  ne dépendent pas de  $x$  alors le membre de droite dans l'équation (2.36) est nul et nous obtenons un système d'équations scalaires découplées de vitesses caractéristiques  $\lambda_i$  et  $\lambda_r$  :

$$\begin{aligned} \frac{\partial W_i}{\partial t} + \lambda_i \frac{\partial W_i}{\partial x} &= 0, \\ \frac{\partial W_r}{\partial t} + \lambda_r \frac{\partial W_r}{\partial x} &= 0. \end{aligned} \quad (2.39)$$

Considérons le demi-plan  $x - t$ . Pour chaque point  $(\hat{x}, \hat{t})$  de ce demi-plan, il existe deux « courbes caractéristiques »  $x_r(t)$  et  $x_i(t)$  passant en ce point et satisfaisant les équations différentielles ordinaires  $\frac{dx_r}{dt} = \lambda_r = u - c$  et  $\frac{dx_i}{dt} = \lambda_i = u + c$  (Figure 2.4). En fait, la variable incidente  $W_i$  est propagée axialement à la vitesse  $\lambda_i > 0$  dans le sens des  $x$  positifs, c'est-à-dire dans la direction de la périphérie, alors que la variable rétrograde  $W_r$  est propagée axialement à la vitesse  $\lambda_r < 0$  dans le sens des  $x$  négatifs, c'est-à-dire en provenance de la périphérie.

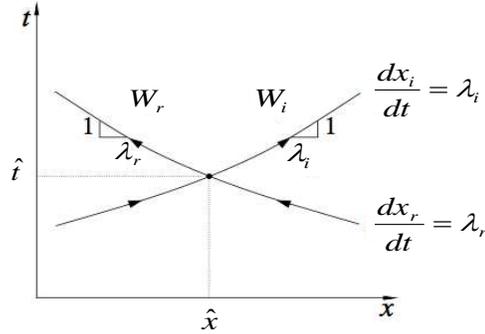


FIGURE 2.4 – Courbes caractéristiques  $x_r$  et  $x_i$  passant au point  $(\hat{x}, \hat{t})$  dans le demi-plan  $x - t$ , le long desquelles se propagent  $W_r$  et  $W_i$  aux vitesses  $\lambda_r$  et  $\lambda_i$ , respectivement.

### 2.2.5 Séparation des ondes

Un aspect intéressant de l'analyse des ondes de vitesse et de pression est leur séparation en ondes incidente et réfléchie. En pratique, il est très difficile de traquer toutes les réflexions dans un réseau. Cependant, la méthode des caractéristiques permet de séparer les composantes globales en contributions incidente et réfléchie [Parker and Jones, 1990].

Par définition, selon le changement de variable et la relation entre la vitesse de l'onde de pouls et la distensibilité (2.24), respectivement, nous avons  $d\mathbf{W} = \mathbf{G}d\mathbf{U}$  et en considérant  $\beta$  et  $A_0$  constants dans un voisinage de mesure suffisamment éloigné de la sortie ou des bifurcations présentes dans le domaine,  $\frac{c}{A}dA = \frac{dp}{\rho c}$ , de telle manière que :

$$dW_{i,r} = du \pm \frac{dp}{\rho c}, \quad (2.40)$$

ou

$$\begin{aligned} dp &= \rho c \frac{dW_i - dW_r}{2}, \\ du &= \frac{dW_i + dW_r}{2}. \end{aligned} \quad (2.41)$$

Tout comme  $W_i$  et  $W_r$ , nous définissons les contributions respectivement incidente et réfléchie de la pression  $dp_i$  et  $dp_r$  ainsi que de la vitesse  $du_i$  et

$du_r$  :

$$\begin{aligned} dp_i &= \rho c \frac{dW_i}{2}, & dp_r &= -\rho c \frac{dW_r}{2}, \\ du_i &= \frac{dW_i}{2}, & du_r &= \frac{dW_r}{2}. \end{aligned} \quad (2.42)$$

Puis, en substituant (2.40) dans (2.42), nous obtenons :

$$\begin{aligned} dp_{i,r} &= \frac{1}{2}(dp \pm \rho c du), \\ du_{i,r} &= \frac{1}{2} \left( du \pm \frac{dp}{\rho c} \right). \end{aligned} \quad (2.43)$$

Enfin, nous pouvons extraire les contributions incidente, réfléchie de la pression et de la vitesse,  $p_{i,r}$  et  $u_{i,r}$  pour chaque position du segment artériel et pour chaque instant  $t$ , en intégrant en temps les variations incidente, réfléchie, à partir de la pression et de la vitesse calculées :

$$\begin{aligned} p_i(t) &= \frac{1}{2} \left( p(t) - p_0 + \rho \int_0^t c(t) \nabla u dt \right), & p_r(t) &= \frac{1}{2} \left( p(t) - p_0 - \rho \int_0^t c(t) \nabla u dt \right), \\ u_i(t) &= \frac{1}{2} \left( u(t) - u_0 + \frac{1}{\rho} \int_0^t \frac{\nabla p}{c(t)} dt \right), & u_r(t) &= \frac{1}{2} \left( u(t) - u_0 - \frac{1}{\rho} \int_0^t \frac{\nabla p}{c(t)} dt \right) \end{aligned} \quad (2.44)$$

où  $\nabla$  désigne le gradient temporel. Nous avons réalisé l'intégration numérique avec la méthode des trapèzes. Nous pouvons remarquer que nous avons besoin de la valeur instantanée de la vitesse de propagation des ondes,  $c(t)$ .

Avec cette approche simple, le caractère non-linéaire de l'écoulement est conservé.

### 2.2.6 Résolution numérique : méthode de Galerkin discontinue

Nous avons opté, pour la résolution de notre système non-linéaire, pour la méthode de Galerkin discontinue [Sherwin et al., 2003b, Karniadakis and Sherwin, 2005] avec une discrétisation spatiale spectrale  $/hp$ . En effet, cette méthode est très efficace pour la discrétisation d'ordre supérieur des problèmes avec un écoulement à convection dominante, tel que l'écoulement sanguin dans les gros troncs artériels. Ce schéma numérique permet une propagation des ondes à différentes fréquences sur de nombreuses périodes avec une convergence rapide sans souffrir de dispersion excessive, qui induirait des oscillations dans les profils calculés, ni de diffusion excessive, qui

induirait un lissage important des profils calculés. En outre, cette formulation autorise une approximation numérique discontinue dans l'espace, ce qui est utile en cas de variations géométriques abruptes causées par la présence d'une bifurcation, d'un stent ou par une pathologie artérielle telle qu'une sténose ou un anévrisme.

Le domaine artériel  $\Omega = [0, L]$  est divisé en  $N_{el}$  éléments qui ne se recouvrent pas  $\Omega_e = [x_e^g, x_e^d]$  tels que  $(x_e^d = x_{e+1}^g)_{e=1, \dots, N_{el}-1}$  et  $\bigcup_{e=1}^{N_{el}} \Omega_e = \Omega$  (Figure 2.5). Les indices  $g$  et  $d$  réfèrent aux limites gauche et droite de chaque élément, respectivement.

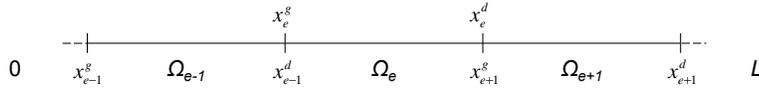


FIGURE 2.5 – Illustration de la décomposition du domaine en éléments et définition de leurs bornes

Nous projetons dans un premier temps notre système d'équations (2.26) sur un espace de fonctions tests polynomiales  $\phi^\delta$  :

$$\left( \frac{\partial \mathbf{U}}{\partial t}, \phi \right)_\Omega + \left( \frac{\partial \mathbf{F}}{\partial x}, \phi \right)_\Omega = \mathbf{0}, \quad (2.45)$$

ou, au sein de chaque élément :

$$\sum_{e=1}^{N_{el}} \left[ \left( \frac{\partial \mathbf{U}}{\partial t}, \phi \right)_{\Omega_e} + \left( \frac{\partial \mathbf{F}}{\partial x}, \phi \right)_{\Omega_e} \right] = \mathbf{0}. \quad (2.46)$$

Après deux intégrations par partie en suivant l'approche précédemment décrite [Sherwin et al., 2003a], la forme faible de notre système est définie par :

$$\sum_{e=1}^{N_{el}} \left[ \left( \frac{\partial \mathbf{U}^\delta}{\partial t}, \phi^\delta \right)_{\Omega_e} + \left( \frac{\partial \mathbf{F}(\mathbf{U}^\delta)}{\partial x}, \phi^\delta \right)_{\Omega_e} + [\phi^\delta \cdot \{ \mathbf{F}^* - \mathbf{F}(\mathbf{U}^\delta) \}]_{x_e^g}^{x_e^d} \right] = \mathbf{0} \quad (2.47)$$

avec pour deux fonctions arbitraires données  $g_1$  et  $g_2$ ,  $(g_1(x), g_2(x))_\Omega = \int_\Omega g_1(x)g_2(x) dx$  qui est la définition du produit interne  $(\cdot, \cdot)_\Omega$  que nous nous

donnons.  $\mathbf{U}^\delta$  est l'approximation discrète de  $\mathbf{U}$  qui peut être discontinue à travers l'interface entre deux éléments adjacents. En fait, l'information est propagée entre deux éléments adjacents via la différence entre le flux « up-wind » intermédiaire  $\mathbf{F}^*$  et le flux local  $\mathbf{F}$ .

Nous avons choisi l'espace des polynômes de Legendre  $\phi^\delta = L_p$  d'ordre  $p$ , qui sont orthogonaux au sens du produit interne, comme une base approximée de la fonction test pour la représentation de notre solution numérique au sein de chaque élément et nous appliquons une transformation affine pour se ramener à un élément de référence  $\{-1 \leq \xi \leq 1\}$ , où  $x_e(\xi) = x_e^g \frac{1-\xi}{2} + x_e^d \frac{1+\xi}{2}$  pour  $e = \{1, \dots, N_{el}\}$  :

$$\mathbf{U}_e(x_e, t) \approx \mathbf{U}^\delta(x_e(\xi), t) = \mathbf{U}_e^\delta = \sum_{p=0}^P \hat{\mathbf{U}}_e^p(t) L_p(x_e), \quad (2.48)$$

où  $P$  est l'ordre maximal de l'approximation. Enfin, la substitution de (2.48) dans (2.47) avec les propriétés orthogonales de la base polynomiale mène à la résolution du système d'équations suivant au sein de chaque élément :

$$\begin{aligned} \frac{d\hat{\mathbf{U}}_{i,e}^p(t)}{dt} &= \mathcal{F}(\mathbf{U}_e^\delta), \quad \text{avec} \\ \mathcal{F}(\mathbf{U}_e^\delta) &= -\frac{1}{J_e} \left( \left( \frac{\partial F_i(\mathbf{U}_e^\delta)}{\partial x}, L_p \right)_{\Omega_e} + \left[ L_p \{F_i^* - F_i(\mathbf{U}_e^\delta)\} \right]_{x_e^g}^{x_e^d} \right) \end{aligned} \quad (2.49)$$

pour  $p = \{0, \dots, P\}$ ,  $i = \{1, 2\}$  et  $e = \{1, \dots, N_{el}\}$ , où  $\hat{\mathbf{U}}_{i,e}^p$  et  $F_i$ ,  $i = \{1, 2\}$  sont les deux composantes de  $\hat{\mathbf{U}}_e^p$  et  $\mathbf{F}$ , respectivement, et  $J_e = \frac{(x_e^d - x_e^g)}{2}$  représente le jacobien provenant de la transformation affine sur chaque élément.

Par ailleurs, les produits internes sont évalués grâce à une intégration numérique et nous avons utilisé un schéma explicite d'Adams-Bashforth du second ordre pour l'intégration en temps [Sherwin et al., 2003b, Karniadakis and Sherwin, 2005] :

$$\left( \hat{\mathbf{U}}_{i,e}^p \right)^{t^{n+1}} = \left( \hat{\mathbf{U}}_{i,e}^p \right)^{t^n} + \Delta t \left( \frac{3}{2} \mathcal{F}((\mathbf{U}_e^\delta)^{t^n}) - \frac{1}{2} \mathcal{F}((\mathbf{U}_e^\delta)^{t^{n-1}}) \right), \quad (2.50)$$

pour  $p = \{0, \dots, P\}$ ,  $i = \{1, 2\}$ ,  $e = \{1, \dots, N_{el}\}$ , au temps  $t^{n+1}$  à partir des deux instants précédents,  $t^n$  et  $t^{n-1}$ , avec un pas temporel  $\Delta t$ .

Le choix du pas temporel  $dt$  est dicté par la condition CFL de la manière suivante :

$$dt = \text{CFL} \frac{\Delta x_{\min}}{\lambda_{\max}}, \quad (2.51)$$

où  $\Delta x_{\min}$  est la distance minimale entre deux points de quadrature du domaine et  $\lambda_{\max}$  est la valeur propre correspondant à la vitesse d'onde la plus rapide du système à l'instant initial. Une autre approche consisterait à calculer  $\lambda_{\max}$  à chaque instant du calcul et à ainsi choisir un pas temporel variable au cours du temps.

Par ailleurs, le nombre de Gauss-Legendre suit une règle de sur-intégration 3/2 [Karniadakis and Sherwin, 2005].

Une étape très importante dans la résolution numérique est le calcul précis des flux « upwind » intermédiaires  $\mathbf{F}^*$  aux interfaces inter-éléments à l'intérieur du domaine modélisé. Plusieurs méthodes existent pour résoudre le problème de Riemann aux interfaces [Toro, 2009]. Nous en avons testé deux : la résolution exacte [Toro, 2009] et le solveur de Roe [Roe, 1981, Toro, 2009].

### 2.2.6.1 Résolution exacte du problème de Riemann

Pour les conditions en entrée et en sortie ainsi qu'à la frontière entre deux éléments, nous faisons face à un problème de Riemann. Nous centrons le problème spatialement en  $x = 0$  et temporellement en  $t = 0$  et nous supposons que  $A_0$  et  $\beta$  sont constants dans le voisinage considéré. Le problème de Riemann à résoudre est le suivant :

$$\begin{cases} \frac{\partial \mathbf{U}}{\partial t} + \frac{\partial \mathbf{F}}{\partial x} = \mathbf{0}, & -\infty < x < \infty, \quad t > 0 \\ \mathbf{U}(x, 0) = \begin{cases} \mathbf{U}_g & \text{si } x < 0, \\ \mathbf{U}_d & \text{si } x > 0 \end{cases} \quad (\text{condition initiale (Figure 2.6)}). \end{cases} \quad (2.52)$$

$\mathbf{U}_g = \begin{bmatrix} A_g \\ u_g \end{bmatrix}$  et  $\mathbf{U}_d = \begin{bmatrix} A_d \\ u_d \end{bmatrix}$  définissent les états initiaux à gauche et à droite de l'interface, respectivement. En fait, les ondes de vitesses caractéristiques  $\lambda_1$  et  $\lambda_2$  définissent trois régions (Figure 2.7). Il nous faut trouver  $\mathbf{U}^*$ , composé de  $u^*$  et  $A^*$ , dans la région  $\mathfrak{R}_1$ .

Nous rappelons les définitions des vitesses caractéristiques de notre système :  $\lambda_1 = u - c$  et  $\lambda_2 = u + c$  et des vecteurs droits propres correspondants :

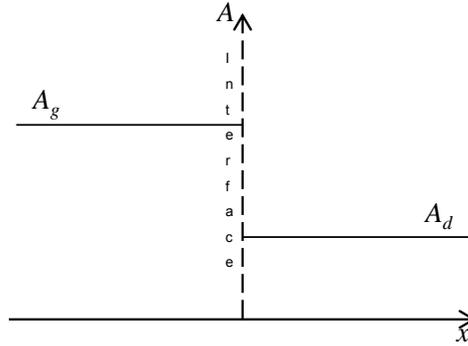


FIGURE 2.6 – Illustration de la condition initiale sur la surface  $A$  pour le problème de Riemann.

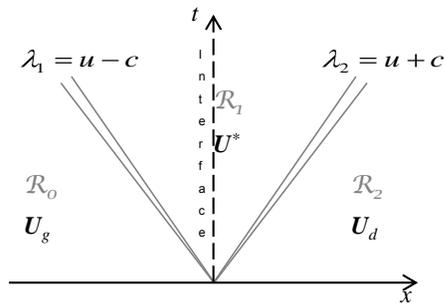


FIGURE 2.7 – Structure du problème de Riemann.

$\mathbf{D}_1 = \begin{bmatrix} 1 \\ -\frac{c}{A} \end{bmatrix}$  et  $\mathbf{D}_2 = \begin{bmatrix} 1 \\ \frac{c}{A} \end{bmatrix}$ , en prenant  $\alpha_1 = \alpha_2 = 1$ . Tout d'abord, nous calculons pour chacune des vitesses caractéristiques le produit suivant  $\nabla\lambda(\mathbf{U}) \cdot \mathbf{D}_j(\mathbf{U})$ , où le gradient de la vitesse caractéristique  $\lambda = \{\lambda_1, \lambda_2\}$  est égal à  $\nabla\lambda(\mathbf{U}) = \begin{bmatrix} \frac{\partial\lambda}{\partial A} & \frac{\partial\lambda}{\partial u} \end{bmatrix}$ . Nous trouvons :

$$\begin{aligned} \nabla\lambda_1(\mathbf{U}) \cdot \mathbf{D}_1(\mathbf{U}) &= -\frac{5}{4} \sqrt{\frac{\beta}{2\rho}} A^{-\frac{3}{4}}, \\ \nabla\lambda_2(\mathbf{U}) \cdot \mathbf{D}_2(\mathbf{U}) &= \frac{5}{4} \sqrt{\frac{\beta}{2\rho}} A^{-\frac{3}{4}}. \end{aligned} \quad (2.53)$$

Ces produits étant physiologiquement non nuls, nous faisons face soit à des ondes de choc, auquel cas une variable caractéristique arrive vers l'interface, soit à des ondes de détente, auquel cas une variable caractéristique part de l'interface. Pour la résolution, nous allons utiliser différentes propriétés :

1. les invariants de Riemann généralisés, pour un système de vecteur conservatif  $\mathbf{U} = \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \end{bmatrix}$  et pour la vitesse caractéristique  $\lambda$  associée au vecteur droit propre  $\mathbf{D} = \begin{bmatrix} d_1 \\ d_2 \end{bmatrix}$ , relie les différentielles  $du_i$  au terme respectif  $d_i$ ,  $i = \{1, 2\}$  :

$$\frac{du_1}{d_1} = \frac{du_2}{d_2}, \quad (2.54)$$

2. l'équation de Rankine-Hugoniot relie les variations de  $\mathbf{U}$  et  $\mathbf{F}$  entre des états gauche et droit avec la vitesse  $V_c$  de l'onde de *choc* à la discontinuité :  $\mathbf{F}(\mathbf{U}_d) - \mathbf{F}(\mathbf{U}_g) = V_c(\mathbf{U}_d - \mathbf{U}_g)$ ,
3. la condition d'entropie de Lax établit que cette vitesse  $V_c$  de l'onde de choc à la discontinuité satisfait l'ordre suivant :  $\lambda(\mathbf{U}_g) > V_c > \lambda(\mathbf{U}_d)$ .

Il nous faut à présent distinguer les différents cas de figure (détente ou choc) pour l'interface  $\mathfrak{R}_0 - \mathfrak{R}_1$  (à travers  $\lambda_1$  à gauche) et l'interface  $\mathfrak{R}_1 - \mathfrak{R}_2$  (à travers  $\lambda_2$  à droite).

**Détente à gauche** ( $A^* \leq A_g$ ) : nous appliquons les invariants de Riemann généralisés avec  $\mathbf{D}_1$  :

$$\frac{dA}{1} = \frac{du}{-c/A} \quad (2.55)$$

ou, en utilisant la définition de  $c$  (2.24)  $du = -\sqrt{\frac{\beta}{2\rho}}A^{-\frac{3}{4}}dA$ . Enfin, nous obtenons entre les états  $\mathbf{U}_g$  et  $\mathbf{U}^*$  :

$$u^* = u_g - 4\sqrt{\frac{\beta}{2\rho}}\left(A^{*\frac{1}{4}} - A_g^{\frac{1}{4}}\right). \quad (2.56)$$

**Détente à droite** ( $A^* \leq A_d$ ) : nous appliquons encore les invariants de Riemann généralisés avec  $\mathbf{D}_2$  cette fois :

$$du = \sqrt{\frac{\beta}{2\rho}}A^{-\frac{3}{4}}dA, \quad (2.57)$$

ou, entre les états  $\mathbf{U}^*$  et  $\mathbf{U}_d$  :

$$u^* = u_d - 4\sqrt{\frac{\beta}{2\rho}}\left(A_d^{\frac{1}{4}} - A^{*\frac{1}{4}}\right). \quad (2.58)$$

**Choc à gauche** ( $A^* > A_g$ ) : nous avons, respectivement avec l'équation de Rankine-Hugoniot et la condition d'entropie de Lax entre les états  $\mathbf{U}_g$  et  $\mathbf{U}^*$  :

$$\mathbf{F}(\mathbf{U}^*) - \mathbf{F}(\mathbf{U}_g) = V_c^g(\mathbf{U}^* - \mathbf{U}_g) \quad \text{et} \quad \lambda(\mathbf{U}_g) > V_c^g > \lambda(\mathbf{U}^*). \quad (2.59)$$

Nous posons la transformation suivante :  $\hat{u}_g = u_g - V_c^g$ ,  $\hat{u}^* = u^* - V_c^g$ . Dans ce nouveau repère, la vitesse de l'onde de choc à la discontinuité est nulle et nous écrivons donc l'égalité des flux entre les deux états :  $\mathbf{F}(\hat{\mathbf{U}}_g) = \mathbf{F}(\hat{\mathbf{U}}^*)$ , ou :

$$\begin{cases} \hat{u}_g A_g = \hat{u}^* A^* \\ \frac{\hat{u}_g^2}{2} + \frac{\beta}{\rho} \sqrt{A_g} = \frac{\hat{u}^{*2}}{2} + \frac{\beta}{\rho} \sqrt{A^*}. \end{cases} \quad (2.60)$$

Enfin, avec le changement de variable, il vient :

$$u^* = u_g - \sqrt{\frac{2\beta}{\rho} \frac{(\sqrt{A^*} - \sqrt{A_g})(A^* - A_g)}{A_g + A^*}}. \quad (2.61)$$

**Choc à droite** ( $A^* > A_d$ ) : nous appliquons à nouveau l'équation de Rankine-Hugoniot et la condition d'entropie de Lax entre les états  $\mathbf{U}^*$  et  $\mathbf{U}_d$ , avec la transformation  $\hat{u}^* = u^* - V_c^d$ ,  $\hat{u}_d = u_d - V_c^d$  :

$$u^* = u_d + \sqrt{\frac{2\beta}{\rho} \frac{(\sqrt{A_d} - \sqrt{A^*})(A_d - A^*)}{A^* + A_d}}. \quad (2.62)$$

Ainsi, la solution pour la surface  $A^*$  du problème de Riemann est racine de  $f_g(A, A_g) + f_d(A, A_d) + u_d - u_g = 0$ , où :

$$f_g(A, A_g) = \begin{cases} 4\sqrt{\frac{\beta}{2\rho}} \left( A^{\frac{1}{4}} - A_g^{\frac{1}{4}} \right) & \text{si } A \leq A_g \quad (\text{cas détente à gauche}), \\ \sqrt{\frac{2\beta}{\rho} \frac{(\sqrt{A} - \sqrt{A_g})(A - A_g)}{A_g + A}} & \text{si } A > A_g \quad (\text{cas choc à gauche}), \end{cases}$$

$$f_d(A, A_d) = \begin{cases} 4\sqrt{\frac{\beta}{2\rho}} \left( A^{\frac{1}{4}} - A_d^{\frac{1}{4}} \right) & \text{si } A \leq A_d \quad (\text{cas détente à droite}), \\ \sqrt{\frac{2\beta}{\rho} \frac{(\sqrt{A_d} - \sqrt{A})(A_d - A)}{A + A_d}} & \text{si } A > A_d \quad (\text{cas choc à droite}). \end{cases} \quad (2.63)$$

Nous résolvons cette équation en  $A$  avec l'algorithme itératif à régions de confiance dogleg [Powell, 1970], en imposant la valeur initiale

$$A^* = \left( \frac{1}{2} \left( \frac{1}{4} \sqrt{\frac{2\rho}{\beta}} (u_g - u_d) + A_g^{\frac{1}{4}} + A_d^{\frac{1}{4}} \right) \right)^4. \quad (2.64)$$

Enfin, la solution pour la vitesse du problème de Riemann est

$$u^* = \frac{1}{2}(u_g + u_d) + \frac{1}{2}(f_d(A^*, A_d) - f_g(A^*, A_g)), \quad (2.65)$$

puis  $\mathbf{F}^*$  est calculé en utilisant la loi de conservation de la masse et de la continuité de la pression totale à partir de  $A^*$  et  $u^*$ .

### 2.2.6.2 Le solveur de Roe

L'approche de Roe consiste à remplacer, à l'interface entre deux éléments adjacents séparant les deux états  $\mathbf{U}_g = \begin{bmatrix} A_g \\ u_g \end{bmatrix}$  à gauche et  $\mathbf{U}_d = \begin{bmatrix} A_d \\ u_d \end{bmatrix}$  à droite, la matrice jacobienne  $\mathbf{H}$  de notre système (2.28) par une matrice constante  $\overline{\mathbf{H}}(\mathbf{U}_g, \mathbf{U}_d)$  [Toro, 2009]. Ceci revient à linéariser le problème de Riemann et à écrire le flux comme :

$$\mathbf{F}^*(\mathbf{U}_g, \mathbf{U}_d) = \frac{1}{2} \left( \mathbf{F}(\mathbf{U}_g) + \mathbf{F}(\mathbf{U}_d) - |\overline{\mathbf{H}}(\mathbf{U}_g, \mathbf{U}_d)| (\mathbf{U}_d - \mathbf{U}_g) \right). \quad (2.66)$$

Cette matrice de Roe doit satisfaire 3 conditions :

1. le système  $\frac{\partial \mathbf{U}}{\partial t} + \overline{\mathbf{H}}(\mathbf{U}) \frac{\partial \mathbf{U}}{\partial x}$  doit être hyperbolique ;
2. condition de consistence avec la jacobienne exacte :  $\overline{\mathbf{H}}(\mathbf{U}, \mathbf{U}) = \mathbf{H}(\mathbf{U})$  ;
3. conservation à l'interface :  $\mathbf{F}(\mathbf{U}_d) - \mathbf{F}(\mathbf{U}_g) = \overline{\mathbf{H}}(\mathbf{U}_d - \mathbf{U}_g)$ .

Nous supposons toujours que  $A_0$  et  $\beta$  sont constants dans le voisinage considéré. La matrice suivante est bien une matrice de Roe de notre problème :

$$\overline{\mathbf{H}} = \begin{bmatrix} \bar{u} & \bar{A} \\ \frac{c^2(\tilde{A})}{\tilde{A}} & \bar{u} \end{bmatrix}, \quad (2.67)$$

$$\text{où } \bar{U} = \frac{U_g + U_d}{2} \text{ et } \tilde{A} = \left( \frac{\sqrt{A_g} + \sqrt{A_d}}{2} \right)^2.$$

Pour calculer  $\mathbf{F}^*$ , nous diagonalisons d'abord  $\overline{\mathbf{H}}$  :

$$|\overline{\mathbf{H}}(U_g, U_d)| = \frac{\bar{A}}{2c_q} \begin{bmatrix} 1 & 1 \\ -\frac{c_q}{\bar{A}} & \frac{c_q}{\bar{A}} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} |\bar{u} - c_q| & 0 \\ 0 & |\bar{u} + c_q| \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \frac{c_q}{\bar{A}} & -1 \\ \frac{c_q}{\bar{A}} & 1 \end{bmatrix}, \quad (2.68)$$

$$\text{où } c_q = \sqrt{\frac{\bar{A}}{\tilde{A}}} c(\tilde{A}).$$

$$\text{Puis, nous avons en notant } U_\Delta = U_d - U_g, \theta = \frac{|\bar{u} + c_q| + |\bar{u} - c_q|}{2} \text{ et } \gamma = \frac{|\bar{u} + c_q| - |\bar{u} - c_q|}{2} :$$

$$|\overline{\mathbf{H}}(U_g, U_d)|(U_d - U_g) = \begin{bmatrix} \theta A_\Delta + \gamma \frac{\bar{A}}{c_q} u_\Delta \\ \theta u_\Delta + \gamma \frac{c_q}{\bar{A}} A_\Delta \end{bmatrix}. \quad (2.69)$$

Enfin, l'expression finale du flux « upwind » s'écrit :

$$\mathbf{F}^*(U_g, U_d) = \frac{1}{2} \left[ \mathbf{F}(U_g) + \mathbf{F}(U_d) - \begin{pmatrix} \theta A_\Delta + \gamma \frac{\bar{A}}{c_q} u_\Delta \\ \theta u_\Delta + \gamma \frac{c_q}{\bar{A}} A_\Delta \end{pmatrix} \right]. \quad (2.70)$$

### 2.2.6.3 Comparaison entre la résolution exacte et le solveur de Roe pour le problème de Riemann

J'ai testé sur le modèle d'aorte descendante « générique », dont les paramètres sont définis dans la section 3.1.1, les deux méthodes que j'ai développées pour la résolution du problème de Riemann et le calcul du flux aux interfaces entre les éléments, à savoir la résolution exacte et l'approximation par l'approche de Roe. Il n'y a pas de différence significative sur les résultats lorsque nous utilisons l'une ou l'autre méthode. En effet, nous avons obtenu des différences absolues maximales sur le cycle cardiaque entre l'entrée, le milieu et la sortie de l'aorte égales à  $3,4 \cdot 10^{-8} \text{ cm}^2$  pour la surface transverse,  $6,2 \cdot 10^{-6} \text{ cm/s}$  pour la vitesse moyenne et  $2,8 \cdot 10^{-6} \text{ mmHg}$

pour la pression interne moyenne. En revanche, le solveur de Roe était numériquement plus efficace, permettant un calcul sept fois plus rapide que la méthode de résolution exacte. Nous l'avons donc choisi pour les résultats que nous présenterons.

### 2.2.7 Conditions aux limites

Nous devons spécifier des conditions aux limites en entrée et en sortie du segment artériel modélisé. Étant donné l'analyse caractéristique et le fait que dans des conditions physiologiques, l'écoulement est sous-critique, une seule condition aux limites de chaque côté du domaine est nécessaire. Dans chaque cas, nous faisons face à un problème de Riemann à l'interface entre le début (la fin) du segment artériel et une position virtuelle située à l'entrée (la sortie) à l'extérieur du segment artériel modélisé, dans laquelle nous supposons que  $A_0$  et  $\beta$  sont les mêmes que dans la région voisine du domaine. Au temps  $t$ , une interface sépare deux états  $(A_g, u_g)$  à gauche et  $(A_d, u_d)$  à droite, résultant à  $t + \Delta t$  en deux états « upwind »  $(A_g^*, u_g^*)$  et  $(A_d^*, u_d^*)$  (Figure 2.8), avec  $A_g^* = A_d^* = A^*$  et  $u_g^* = u_d^* = u^*$ . En supposant des

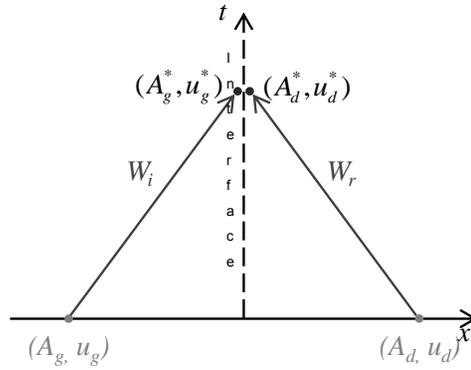


FIGURE 2.8 – Illustration du problème de Riemann pour les conditions aux limites. Pour les conditions en entrée, l'état de droite sera le début du segment artériel modélisé et pour les conditions en sortie, l'état de gauche sera la fin du segment artériel modélisé.

ondes de détente, les variables caractéristiques sont constantes entre l'état initial et l'état « upwind » :

$$W_i(A_g, u_g) = W_i(A_g^*, u_g^*) \text{ et } W_r(A_d, u_d) = W_r(A_d^*, u_d^*), \quad (2.71)$$

ou, avec la définition des variables caractéristiques (2.38) :

$$\begin{aligned} u_g - u_0 + 4(c_g - c_0) &= u^* - u_0 + 4(c^* - c_0), \\ u_d - u_0 - 4(c_d - c_0) &= u^* - u_0 - 4(c^* - c_0). \end{aligned} \quad (2.72)$$

Enfin, avec la définition de  $c$  (2.24) nous trouvons :

$$\begin{aligned} A^* &= \left( \frac{u_g - u_d}{8} \sqrt{\frac{2\rho}{\beta}} + \frac{A_g^{1/4} + A_d^{1/4}}{2} \right)^4, \\ u^* &= \frac{u_g + u_d}{2} + 2\sqrt{\frac{\beta}{2\rho}} (A_g^{1/4} - A_d^{1/4}). \end{aligned} \quad (2.73)$$

### 2.2.7.1 Conditions en entrée

Nous avons choisi d'imposer un débit  $Q_{CL}(t)$  en entrée tel que  $Q_{CL} = u_e^* A^d$ , ce qui nous permettra d'utiliser les données d'IRM acquises à ce niveau. Pour ce faire, nous supposons que  $A_g = A_d$ . Selon (2.73) :

$$\begin{aligned} u_g &= 2\frac{Q_{CL}}{A_d} - u_d, \\ A_e^* &= \left[ \frac{\frac{Q_{CL}}{A_d} - u_d}{4} \sqrt{\frac{2\rho}{\beta}} + (A_d)^{1/4} \right]^4. \end{aligned} \quad (2.74)$$

La dérivation des conditions aux limites pour imposer une vitesse ou une surface en entrée est similaire.

### 2.2.7.2 Conditions en sortie

Nous avons implémenté un premier modèle de réflexion terminale simple en sortie, que nous avons utilisé pour simuler un segment artériel infiniment long, en imposant une condition absorbante en sortie i.e. ne générant pas de réflexions, afin d'étudier le rôle de la réduction spatiale de la surface (« tapering ») dans l'apparition des ondes de réflexion locales. Cela revient à imposer une certaine relation entre l'information incidente  $W_i$  vers la sortie du domaine artériel et l'information réfléchie  $W_r$  par le modèle terminal, à travers  $W_r = -R_t W_i$  où  $-1 \leq R_t \leq 1$  est le coefficient de réflexion terminale. La valeur  $R_t = -1$  correspond à un tube ouvert,  $R_t = 0$  correspond à un tube avec une condition totalement absorbante en sortie alors que  $R_t = 1$

correspond à un tube fermé [Alastruey et al., 2008]. Nous imposons donc une condition en sortie de type (2.74) avec  $u_s = u^*$  en supposant que  $A_g = A_d$  :

$$\begin{aligned} u_s &= \frac{1 - R_t}{2} W_i + u_0 = \frac{1 - R_t}{2} (u_g - u_0 + 4(c_g - c_0)) + u_0 \\ A^* &= \left[ \frac{u_g - u_s}{4} \sqrt{\frac{2\rho}{\beta}} + (A_g)^{1/4} \right]^4. \end{aligned} \quad (2.75)$$

Notons que pour l'application au cône, nous faisons l'hypothèse que la région virtuelle en sortie possède les mêmes  $A_0$  et  $\beta$  que ceux de l'artère à son extrémité droite.

En revanche pour simuler des segments aortiques réalistes, nous avons implémenté un modèle plus élaboré, représentant le domaine artériel manquant situé au-delà du segment simulé [Westerhof et al., 2009]. En effet, il a précédemment été montré que les modèles 0D de Windkessel, en particulier le modèle RCR, sont un bon compromis entre efficacité et précision [Alastruey et al., 2008]. Ce modèle RCR permet de tenir compte de la compliance et de la résistance des artères distales non modélisées.

Nous considérons la forme linéaire de notre système (2.25), avec  $A'$ ,  $u'$  et  $p'$  des petites perturbations sur la surface, la vitesse et la pression, respectivement, autour de l'état de référence ( $A = A_0, u = 0, p = 0$ ) telles que  $A = A_0 + A'$ ,  $u = u'$  et  $p = p'$ . Pour les artères distales, il existe un terme de frottement, gouverné par la loi de Poiseuille qui est une meilleure approximation que le profil de vitesse plat utilisé dans les grosses artères [Olufsen et al., 2000] (équation (2.21)). Nous posons  $\alpha = 4/3$ , correspondant à un profil de vitesse parabolique (Figure 2.3), ce qui est plus représentatif des petites artères [Olufsen et al., 2000], et nous supposons que  $A_0$  et  $\beta$  sont constants dans tout le domaine artériel et égaux à  $A_0$  et  $\beta$  à la fin voisine du segment artériel modélisé. Nous avons :

$$\begin{aligned} \frac{\partial A'}{\partial t} + A_0 \frac{\partial u'}{\partial x} &= 0 \\ \frac{\partial u'}{\partial t} + \frac{1}{\rho} \frac{\partial p'}{\partial x} &= -\frac{8\pi\mu u'}{\rho A_0}. \end{aligned} \quad (2.76)$$

Nous exprimons le système en termes de petites perturbations du débit

$Q' = A_0 u'$  et nous intégrons sur la longueur  $l$  du domaine artériel :

$$\begin{aligned} C \frac{d\hat{p}}{dt} + Q_s - Q_e &= 0 \\ L \frac{d\hat{Q}}{dt} + R\hat{Q} + p_v - p_e &= 0, \end{aligned} \quad (2.77)$$

où  $\hat{p}(t) = \frac{1}{l} \int_0^l p' dx$  et  $\hat{Q}(t) = \frac{1}{l} \int_0^l Q' dx$  sont la pression et le débit moyens sur tout le domaine artériel, respectivement,

$$Q_e = Q'(0, t), Q_s = Q'(l, t), p_e = p'(0, t) \text{ et } p_v = p'(l, t). \quad (2.78)$$

$$R = \frac{8\pi\mu l}{A_0^2}, L = \frac{\rho l}{A_0} \text{ et } C = \frac{A_0 l}{\rho c_0^2} \quad (2.79)$$

sont respectivement la résistance, l'inertie et la compliance artérielles.  $Q_e$  est donné en sortie du modèle 1D du segment artériel simulé et  $p_v$  est la pression veineuse, constante. Enfin, nous supposons que  $\hat{p} = p_e$  est une approximation de la pression artérielle moyenne et que  $\hat{Q} = Q_s$  [Alastruey et al., 2008], de telle sorte que notre système ait deux inconnues,  $p_e$  et  $Q_s$  :

$$\begin{aligned} C \frac{dp_e}{dt} + Q_s - Q_e &= 0 \\ L \frac{dQ_s}{dt} + RQ_s + p_v - p_e &= 0. \end{aligned} \quad (2.80)$$

Ces équations sont équivalentes à celles des lignes de transmission en électricité, dans lesquelles le débit et la pression sanguins jouent les rôles du courant et du potentiel électriques, respectivement.  $R$ ,  $L$  et  $C$  représentent la résistance, l'inductance et la capacité électriques, respectivement.

Il existe plusieurs types de modèles de Windkessel, chacun d'eux étant plus ou moins simple ou plus ou moins précis : R, RC, RCR, RCLR, etc. Nous avons choisi le modèle RCR qui est réaliste et a déjà été utilisé dans plusieurs études [Alastruey et al., 2008, Reymond et al., 2009].

Ce modèle à trois éléments, que nous appellerons modèle  $R_1CR_2$ , est composé d'une résistance seule couplée à un modèle  $R_2C$ . La figure 2.9 représente l'analogie avec un circuit électrique. La première résistance  $R_1$  est ajoutée pour éliminer les oscillations non-physiologiques causées par les

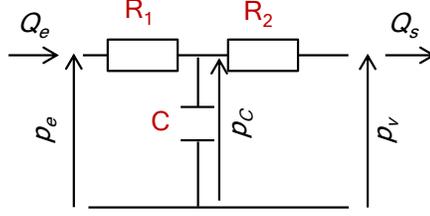


FIGURE 2.9 – Modèle 0D de Windkessel RCR utilisé en sortie de l'aorte modélisée.

ondes réfléchies [Alastruey et al., 2008] et est gouvernée par (2.80) avec  $C = L = 0$ , ce qui nous donne :

$$Q_e = \frac{p_e - p_C}{R_1}, \quad (2.81)$$

où  $p_C$  est la pression à travers  $C$  et  $R_1$  est prise comme étant égale à l'impédance caractéristique du segment artériel simulé :

$$R_1 = \frac{\rho c_0}{A_0}. \quad (2.82)$$

Le modèle  $R_2C$  est gouverné par (2.80) avec  $L = 0$ , ce qui nous donne :

$$\begin{aligned} C \frac{dp_C}{dt} + Q_s - Q_e &= 0 \\ R_2 Q_s + p_v - p_C &= 0. \end{aligned} \quad (2.83)$$

Le modèle 0D RCR est enfin couplé au segment artériel 1D simulé via :

$$Q^* = A^* u^* = \frac{p(A^*) - p_C}{R_1}, \quad (2.84)$$

ce qui, en utilisant l'invariance des variables caractéristiques entre la fin du segment artériel et le début du modèle 0D,  $W_i(A_g, u_g) = W_i(A^*, u^*)$ , et la définition de  $p(A)$  (2.25), mène à l'équation non-linéaire en  $A^*$  suivante :

$$\begin{aligned} R_1 \left( u_g + 4 \sqrt{\frac{\beta}{2\rho}} A_g^{1/4} \right) A^* - 4R_1 \sqrt{\frac{\beta}{2\rho}} (A^*)^{5/4} - \beta \left( (A^*)^{1/2} - A_0^{1/2} \right) \\ - p_0 + p_v = 0. \end{aligned} \quad (2.85)$$

La résolution numérique de cette équation est menée grâce à la méthode de Newton-Raphson avec  $A^* = A_g$  comme solution initiale. Puis,  $u^*$  est obtenue

à partir de (2.84), pour imposer la condition aux limites sur la vitesse  $u_d$  en supposant  $A_g = A_d$ , de telle sorte que :

$$u_d = 2u^* - u_g. \quad (2.86)$$

$p_C$  est déterminée au temps  $t^n$  en résolvant la loi de conservation de la masse avec une discrétisation en temps du premier ordre :

$$p_C^n = p_C^{n-1} + \frac{\Delta t}{C} (Q_e^{n-1} - Q_s^{n-1}), \quad (2.87)$$

avec  $Q_e^{n-1} = (A^*)^{n-1} (u^*)^{n-1}$ ,  $Q_s^{n-1} = \frac{p_C^{n-1} - p_v}{R_2}$  (2.83) et  $p_C^0 = 0$ .

Enfin le terme de flux « upwind » en entrée  $\mathbf{F}_e^*$  et en sortie  $\mathbf{F}_s^*$  du segment artériel est calculé à partir de la loi de conservation de la masse et de la continuité de la pression totale :

$$\mathbf{F}_{e,s}^* = \left[ \begin{array}{c} A_{e,s}^* u_{e,s}^* \\ \frac{(u_{e,s}^*)^2}{2} + \frac{p(A_{e,s}^*)}{\rho} \end{array} \right]. \quad (2.88)$$

## 2.2.8 Récapitulatif de l'algorithme

Pour récapituler, voici les étapes principales du cœur de l'algorithme (Figure 2.10) :

1. les deux solutions physiques  $\mathcal{F}((\mathbf{U}_e^\delta)^{t^{n-1}})$  à  $t = t^{n-1}$  et  $(u, A, p)^{t^n}$  à  $t = t^n$  sont calculées aux  $N_q$  points de quadrature à l'intérieur de chaque élément ;
2.  $F_i(\mathbf{U}_e^\delta)$  est calculé à partir de  $(u, A)^{t^n}$  à  $t = t^n$  ;
3.  $\frac{\partial F_i(\mathbf{U}_e^\delta)}{\partial x}$  dans (2.49) est calculé grâce à une matrice de différentiation dans tous les éléments du maillage et passé dans l'espace modal ;
4. le flux  $\mathbf{F}^*$  est calculé en résolvant le problème de Riemann de manière exacte ou approximée ;
5. nous en déduisons  $\mathcal{F}((\mathbf{U}_e^\delta)^{t^n})$  à partir de l'équation (2.49) ;
6. ce terme est repassé dans l'espace physique aux  $N_q$  points de quadrature ;
7. la solution physique est avancée au pas de temps suivant, i.e.  $(u, A, p)^{t^{n+1}}$ , en utilisant  $(u, A, p)^{t^n}$ ,  $\mathcal{F}((\mathbf{U}_e^\delta)^{t^{n-1}})$  et  $\mathcal{F}((\mathbf{U}_e^\delta)^{t^n})$  avec le schéma explicite d'intégration en temps du second ordre (Adams-Bashforth).

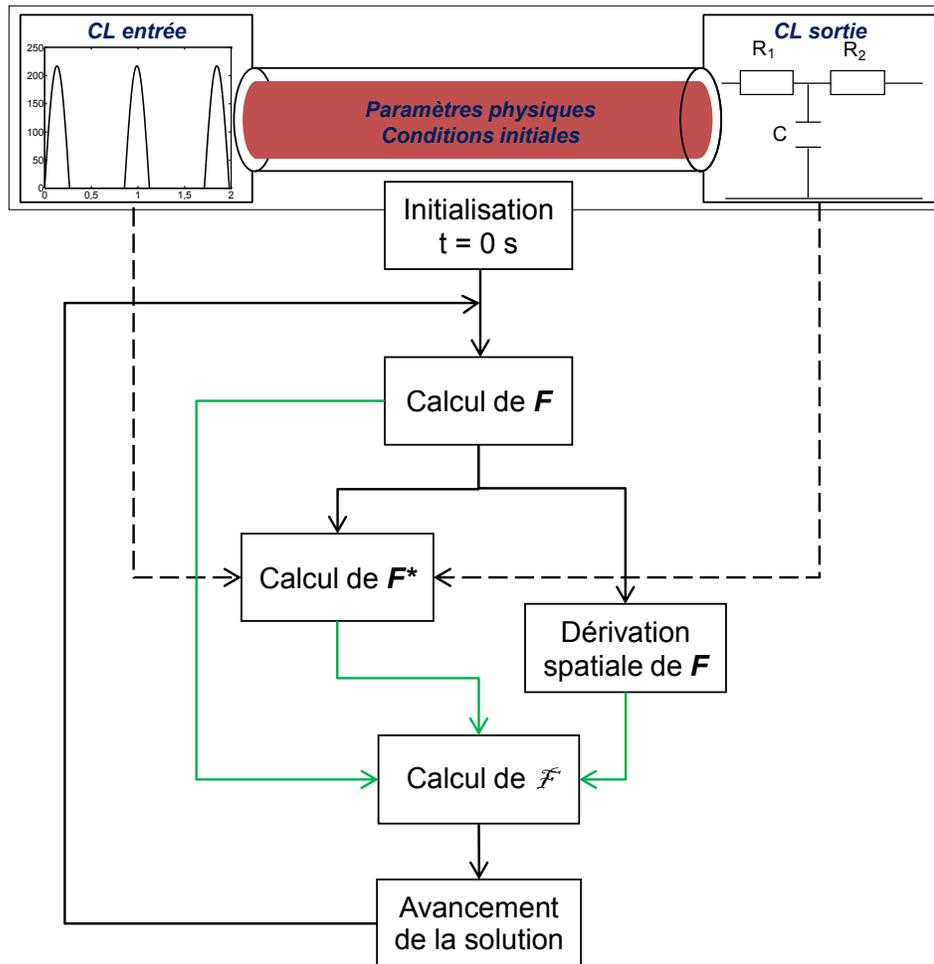


FIGURE 2.10 – Diagramme décrivant l'algorithme pour la modélisation aortique en 1D. Les flèches noires indiquent les calculs dans l'espace physique alors que les flèches vertes indiquent le passage dans l'espace modal via la projection sur la base des polynômes de Legendre. Pour rappel,

$$\mathbf{F} = \begin{bmatrix} Q \\ \frac{u^2}{2} + \frac{p}{\rho} \end{bmatrix}, \text{ où } Q \text{ est le débit, } u \text{ est la vitesse et } p \text{ est la pression.}$$

### 2.2.9 Paramètres numériques

Nous avons utilisé, pour toutes les simulations, les paramètres numériques suivants : 15 éléments avec 14 points de quadrature par élément, un ordre de 9 pour les polynômes de Legendre dans tous les éléments, CFL = 0,5 et une résolution temporelle de sauvegarde de la solution de 1,5 ms. Au passage, notre méthode est robuste pour des ordres polynomiaux plus bas.

### 2.2.10 Données cliniques

Nous avons utilisé dans cette partie des données cliniques issues de deux examens :

1. une IRM, fournissant des informations sur l'anatomie des structures et sur les vitesses de l'écoulement sanguin dans l'aorte descendante,
2. une tonométrie d'aplanation, fournissant les pressions dans la carotide.

#### 2.2.10.1 Acquisitions d'IRM

Les données d'IRM aortiques anatomo-fonctionnelles et encodées en vitesse, ont été acquises sur une machine General Electric à 1,5 Tesla (Signa, General Electric Healthcare, Waukesha, Wisconsin, États-Unis) avec une antenne cardiaque en réseau phasé à 8 canaux. Toutes les données ont été acquises alors que le sujet était en apnée et toutes les acquisitions étaient synchronisées à l'électrocardiogramme. De plus, afin que la durée d'acquisition soit compatible avec l'apnée et afin de minimiser les erreurs d'offset dans les images de vitesse, un champ de vue rectangulaire de 50 % a été utilisé et l'aorte descendante imagée était positionnée au centre de l'image acquise, loin des erreurs d'encodage de phase.

Tout d'abord des données anatomiques cine de l'aorte thoracique ont été acquises en utilisant une séquence « steady-state free precession » (SSFP) d'écho de gradient rapide, dans le plan sagittal, afin de positionner trois plans d'acquisitions axiaux sur un segment quasiment droit de l'aorte descendante (Figure 2.11). Le premier plan d'acquisition était situé dans l'aorte descendante proximale après l'arche courbée, le troisième plan était situé juste au-dessus du diaphragme et des bifurcations avec les artères rénales, et le deuxième plan était positionné entre les deux. À chaque niveau, des données cine anatomiques et encodées en vitesse à travers le plan ont été acquises, perpendiculairement à l'axe aortique. Les images cine anatomiques ont été

acquises en utilisant une séquence SSFP d'écho de gradient rapide avec les paramètres d'acquisition moyens suivants : temps de répétition (TR) = 3,4 ms, temps d'écho (TE) = 1,4 ms, angle de bascule =  $50^\circ$ , vues par segment = 6, épaisseur de coupe = 6 mm, taille des pixels =  $0,76 \times 0,76 \text{ mm}^2$ , matrice d'acquisition =  $224 \times 192$  et résolution temporelle = 10 ms. Les images cine de vitesse à travers le plan ont été acquises en utilisant une séquence de contraste de phase en 2D avec les paramètres d'acquisition moyens suivants : TR = 7,4 ms, TE = 3,0 ms, angle de bascule =  $20^\circ$ , nombre d'excitations = 1, épaisseur de coupe = 8 mm, taille des pixels =  $1,64 \times 1,64 \text{ mm}^2$ , matrice d'acquisition =  $256 \times 128$ , vues par segment = 2, résolution temporelle effective = 15 ms, vitesse d'encodage = 200 cm/s.

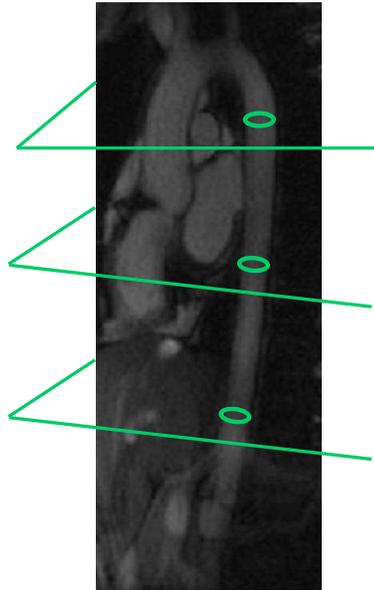


FIGURE 2.11 – Positionnement sur une image d'IRM aortique sagittale des trois niveaux pour les acquisitions axiales dans l'aorte descendante (de haut en bas) : 1) aorte descendante proximale, 2) aorte descendante mi-distale, 3) aorte descendante diaphragmatique.

Par ailleurs, les pressions artérielles ont été mesurées dans l'artère brachiale avec un sphygmomanomètre (Vital Signs Monitor, Welch Allyn Inc, États-Unis) dans l'aimant pendant les acquisitions d'IRM. Trois mesures ont

été menées et la mesure moyenne a été prise en compte.

### 2.2.10.2 Acquisitions de tonométrie d'aplanation

Les pressions artérielles ont été mesurées dans l'artère carotide droite et dans l'artère fémorale immédiatement après les acquisitions d'IRM avec un appareil de tonométrie d'aplanation (Pulse Pen, Diatecne, Milano, Italie) [Salvi et al., 2004]. À chaque site artériel, deux acquisitions ont été réalisées et la moins bruitée a été prise en compte. Au moins dix cycles de pression consécutifs ont été acquis, avec une résolution temporelle de 2 ms. Les pressions carotidiennes ont été calculées après remise à l'échelle des mesures de tonométrie par rapport aux pressions brachiales moyenne et diastolique acquises durant les acquisitions d'IRM [Laurent et al., 2006], pour prendre en compte l'éventuelle variation des conditions artérielles du sujet entre les examens d'IRM et de tonométrie.

### 2.2.11 Estimation des paramètres spécifiques à chaque sujet

Pour tous les sujets, nous avons défini  $u_0 = 0$  cm/s,  $\rho = 1050$  kg.m<sup>-3</sup> [Matthys et al., 2007, Reymond et al., 2009] et  $p_v = 1333$  Pa [Alastruey et al., 2008]. Nous avons simulé l'aorte descendante jusqu'à la bifurcation avec les artères iliaques, afin que le domaine soit suffisamment long pour obtenir un phasage correct des phénomènes de propagation et de réflexion des ondes. Ainsi, nous avons choisi une longueur  $L = 0,304$  m, précédemment estimée chez 157 sujets sains [Hickson et al., 2010]. Enfin, les simulations fournissent la valeur de la pression relative par rapport à l'état au repos, via la différence  $\Delta p = p - p_0$  avec  $\Delta p = 0$  Pa au repos.

D'autre part, les paramètres suivants doivent être personnalisés pour obtenir un modèle spécifique à chaque sujet :

1. les paramètres géométriques et élastiques aortiques tels que la surface  $A_0$  et la rigidité  $\beta_0 = 2\rho c_0^2/\sqrt{A_0}$  au repos que nous avons supposés constants à l'intérieur du domaine de calcul dans cette première étude,
2. le débit  $Q$  imposé en entrée,
3. la résistance totale  $R_t = R_1 + R_2$  et la compliance  $C$  artérielles du modèle 0D de type R<sub>1</sub>CR<sub>2</sub> imposé en sortie du segment artériel.

Pour chaque sujet, les images d'IRM anatomiques et de vitesses pour chacun des trois niveaux de l'aorte descendante ont été analysées avec le logiciel ArtFun (Annexe 5.1). Tout d'abord, nous avons estimé la vitesse d'onde de

pouls en utilisant le modèle de Bramwell-Hill (1.1), basé sur la distensibilité, qui a déjà été utilisé en IRM dans l'aorte [Dogui et al., 2011, Westenberg et al., 2012] :

$$c_0 = \sqrt{\frac{A_d P P^c}{\rho \Delta A}}, \quad (2.89)$$

où  $PP^c$  est la pression pulsée carotidienne mesurée par tonométrie,  $\Delta A = A_s - A_d$ , et  $A_s$ ,  $A_d$  sont les surfaces systolique, diastolique, respectivement, calculées en IRM SSFP dans l'aorte descendante proximale.

Puis, la surface au repos  $A_0$  a été approximée pour chaque niveau de l'aorte descendante à partir de la loi de pression de notre système (2.22) écrite à l'état diastolique avec  $\beta = \beta_0$ ,  $A = A_d$  estimée en IRM SSFP et  $\Delta p$  égale à la pression brachiale diastolique mesurée avec le brassard dans l'IRM,  $p_d^b$  :

$$A_0 = \frac{1}{(1 + p_d^b / 2\rho c_0^2)^2} A_d, \quad (2.90)$$

et la valeur finale utilisée dans le modèle est la surface  $A_0$  moyennée sur les trois niveaux de l'aorte descendante.

Le débit imposé en entrée a été directement approximé par un demi-sinus en systole ajusté au pic, au débit cardiaque et au déphasage du débit estimé en IRM de contraste de phase dans le premier plan d'acquisition de l'aorte descendante, et considéré comme étant nul en diastole (Figure 2.12).

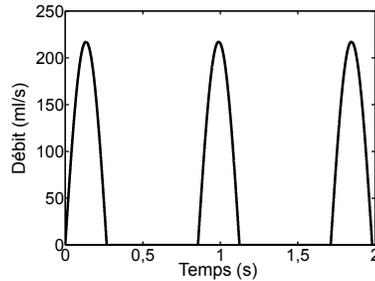


FIGURE 2.12 – Forme du débit imposé à l'entrée de notre modèle : demi-sinus en systole et nul en diastole.

Enfin,  $R_t$  et  $C$  ont été estimées en utilisant des méthodes précédemment décrites (section 1.5.2.4) [Julius et al., 1967, Remington et al., 1948] :

$$R_t = \frac{p_\mu^b}{VE/T} \quad \text{et} \quad C = \frac{VE}{PP^b}, \quad (2.91)$$

où  $p_\mu^b$  et  $PP^b$  sont les pressions brachiales moyenne et pulsée, respectivement, mesurées avec le brassard dans l'IRM, VE et  $T$  sont le volume d'éjection systolique et la durée du cycle cardiaque, respectivement, estimés à partir des courbes de débit d'IRM de vitesses dans l'aorte descendante proximale. Par la suite,  $R_1 = \frac{\rho c_0}{A_0}$  (2.82) et  $R_2 = R_t - R_1$  ont été calculées.

La Table 2.2 récapitule les valeurs des paramètres génériques et les méthodes d'estimation des paramètres spécifiques à chaque sujet.

<b>Paramètres génériques</b>	
Densité du sang	$\rho = 1050 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3}$
Longueur aortique	$L = 0,304 \text{ m}$
Vitesse au repos	$u_0 = 0 \text{ cm/s}$
Pression au repos	$\Delta p = 0 \text{ Pa}$
Pression veineuse	$p_v = 1333 \text{ Pa}$
<b>Paramètres spécifiques</b>	
Élasticité aortique au repos	$c_0 = \sqrt{\frac{A_d PP^c}{\rho \Delta A}}$
Surface aortique au repos	$A_0 = \frac{A_d}{(1 + p_d^b/2\rho c_0^2)^2}$
Débit imposé en entrée	Mesure d'IRM
Résistance artérielle périphérique	$R_t = \frac{p_\mu^b}{VE/T}$
Compliance artérielle périphérique	$C = \frac{VE}{PP^b}$

TABLE 2.2 – Valeurs des paramètres génériques et méthodes d'estimation à partir des données cliniques des paramètres spécifiques à chaque sujet pour la modélisation de l'aorte descendante. Les grandeurs  $A_d$ ,  $\Delta A$ , VE et  $T$  sont mesurées en IRM,  $PP^c$  est mesurée en tonométrie alors que  $p_d^b$ ,  $p_\mu^b$  et  $PP^b$  sont mesurées par brassard.

## Bibliographie

- A. Al-Jumaily and A. Lowe. Accuracy of the wave equation in predicting arterial pulse propagation. *Math Comput Model*, 57(3-4) :460–468, 2013.
- J. Alastruey. Numerical modelling of pulse wave propagation in the cardiovascular system : development, validation and clinical applications. *PhD thesis, Departments of Aeronautics & Bioengineering, Imperial College London*, 2006.
- J. Alastruey. Numerical assessment of time-domain methods for the estimation of local arterial pulse wave speed. *J Biomech*, 44(5) :885–91, 2011.
- J. Alastruey, K. H. Parker, J. Peiro, and S. J. Sherwin. Lumped parameter outflow models for 1-D blood flow simulations : Effect on pulse waves and parameter estimation. *Commun in Comput Phys*, 4(2) :317–336, 2008.
- J. Alastruey, K. H. Parker, J. Peiro, and S. J. Sherwin. Analysing the pattern of pulse waves in arterial networks : a time-domain study. *J Eng Math*, 64(4) :331–351, 2009.
- K. Azer and C. S. Peskin. A one-dimensional model of blood flow in arteries with friction and convection based on the Womersley velocity profile. *Cardiovasc Eng*, 7(2) :51–73, 2007.
- D. H. Bergel. Dynamic elastic properties of arterial wall. *J of Physiol-London*, 156(3) :458–69, 1961.
- D. Bessems, M. Rutten, and F. Van De Vosse. A wave propagation model of blood flow in large vessels using an approximate velocity profile function. *J Fluid Mech*, 580 :145–168, 2007.
- D. Bessems, C. G. Giannopapa, M. C. Rutten, and F. N. van de Vosse. Experimental validation of a time-domain-based wave propagation model of blood flow in viscoelastic vessels. *J Biomech*, 41(2) :284–91, 2008.
- P. J. Blanco and R. A. Feijoo. A dimensionally-heterogeneous closed-loop model for the cardiovascular system and its applications. *Med Eng Phys*, 2012.
- A. G. Brown, Y. B. Shi, A. Marzo, C. Staicu, I. Valverde, P. Beerbaum, P. V. Lawford, and D. R. Hose. Accuracy vs. computational time : Translating aortic simulations to the clinic. *J Biomech*, 45(3) :516–523, 2012.

- C. Canstein, P. Cachot, A. Faust, A. F. Stalder, J. Bock, A. Frydrychowicz, J. Kuffer, J. Hennig, and M. Markl. 3D MR flow analysis in realistic rapid-prototyping model systems of the thoracic aorta : Comparison with in vivo data and computational fluid dynamics in identical vessel geometries. *Magn Reson Med*, 59(3) :535–546, 2008.
- A. Dogui, N. Kachenoura, F. Frouin, M. Lefort, A. De Cesare, E. Mousseaux, and A. Herment. Consistency of aortic distensibility and pulse wave velocity estimates with respect to the Bramwell-Hill theoretical model : a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*, 13 : 11, 2011.
- L. Dumas. Inverse problems for blood flow simulation. *Int Conf Eng Opt*, 2008.
- J. Feng and A. W. Khir. Determination of wave speed and wave separation in the arteries using diameter and velocity. *J Biomech*, 43(3) :455–462, 2010.
- L. Formaggia, J. F. Gerbeau, F. Nobile, and A. Quarteroni. On the coupling of 3D and 1D Navier-Stokes equations for flow problems in compliant vessels. *Comp Meth Appl Mech Eng*, 191(6-7) :561–582, 2001.
- D. Gallo, G. De Santis, F. Negri, D. Tresoldi, R. Ponzini, D. Massai, M. A. Deriu, P. Segers, B. Verhegghe, G. Rizzo, and U. Morbiducci. On the use of in vivo measured flow rates as boundary conditions for image-based hemodynamic models of the human aorta : implications for indicators of abnormal flow. *Ann Biomed Eng*, 40(3) :729–41, 2012.
- L. Grinberg, T. Anor, J. R. Madsen, A. Yakhot, and G. E. Karniadakis. Large-scale simulation of the human arterial tree. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 36(2) :194–205, 2009.
- S. S. Hickson, M. Butlin, M. Graves, V. Taviani, A. P. Avolio, C. M. McEniery, and I. B. Wilkinson. The relationship of age with regional aortic stiffness and diameter. *JACC Cardiovasc Imaging*, 3(12) :1247–55, 2010.
- W. Huberts, K. Van Canneyt, P. Segers, S. Eloot, J. H. M. Tordoir, P. Verdonck, F. N. van de Vosse, and E. M. H. Bosboom. Experimental validation of a pulse wave propagation model for predicting hemodynamics after vascular access surgery. *J Biomech*, 45(9) :1684–1691, 2012.
- S. Julius, A. Amery, L. S. Whitlock, and J. Conway. Influence of age on the hemodynamic response to exercise. *Circulation*, 36(2) :222–30, 1967.

- G. E. Karniadakis and S. J. Sherwin. Spectral/hp element methods for CFD. *Oxford University Press, New York*, 2005.
- A. Kyriakou, E. Neufeld, D. Szczerba, W. Kainz, R. Luechinger, S. Kozerke, R. McGregor, and N. Kuster. Patient-specific simulations and measurements of the magneto-hemodynamic effect in human primary vessels. *Physiol Meas*, 33(2) :117–30, 2012.
- J. Lantz and M. Karlsson. Large eddy simulation of LDL surface concentration in a subject specific human aorta. *J Biomech*, 45(3) :537–542, 2012.
- S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel, P. Boutouyrie, C. Giannattasio, D. Hayoz, B. Pannier, C. Vlachopoulos, I. Wilkinson, and H. Struijker-Boudier. Expert consensus document on arterial stiffness : methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*, 27(21) :2588–605, 2006.
- C. A. Leguy, E. M. Bosboom, H. Gelderblom, A. P. Hoeks, and F. N. van de Vosse. Estimation of distributed arterial mechanical properties using a wave propagation model in a reverse way. *Med Eng Phys*, 32(9) :957–67, 2010.
- X. Liu, F. Pu, Y. Fan, X. Deng, D. Li, and S. Li. A numerical study on the flow of blood and the transport of LDL in the human aorta : the physiological significance of the helical flow in the aortic arch. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 297(1) :H163–70, 2009.
- V. Martin, F. Clement, A. Decoene, and J. F. Gerbeau. Parameter identification for a one-dimensional blood flow model. *ESAIM : Proceedings*, 14 :174–200, 2005.
- K. S. Matthys, J. Alastruey, J. Peiro, A. W. Khir, P. Segers, P. R. Verdonck, K. H. Parker, and S. J. Sherwin. Pulse wave propagation in a model human arterial network : assessment of 1-D numerical simulations against in vitro measurements. *J Biomech*, 40(15) :3476–86, 2007.
- M. Midulla, R. Moreno, A. Baali, M. Chau, A. Negre-Salvayre, F. Nicoud, J. P. Pruvo, S. Haulon, and H. Rousseau. Haemodynamic imaging of thoracic stent-grafts by computational fluid dynamics (CFD) : presentation of a patient-specific method combining magnetic resonance imaging and numerical simulations. *Eur Radiol*, 22(10) :2094–102, 2012.

- J. A. Moore, D. A. Steinman, D. W. Holdsworth, and C. R. Ethier. Accuracy of computational hemodynamics in complex arterial geometries reconstructed from magnetic resonance imaging. *Ann Biomed Eng*, 27(1) :32–41, 1999.
- U. Morbiducci, R. Ponzini, D. Gallo, C. Bignardi, and G. Rizzo. Inflow boundary conditions for image-based computational hemodynamics : Impact of idealized versus measured velocity profiles in the human aorta. *J Biomech*, 46(1) :102–109, 2013.
- W. W. Nichols, M. F. O'Rourke, and C. Vlachopoulos. McDonald's Blood Flow in Arteries. Theoretical, Experimental and Clinical Principles (6th ed.). *London : Edward Arnold*, 2011.
- M. S. Olufsen. Structured tree outflow condition for blood flow in larger systemic arteries. *Am J Physiol*, 276(1 Pt 2) :H257–68, 1999.
- M. S. Olufsen, C. S. Peskin, W. Y. Kim, E. M. Pedersen, A. Nadim, and J. Larsen. Numerical simulation and experimental validation of blood flow in arteries with structured-tree outflow conditions. *Ann Biomed Eng*, 28(11) :1281–99, 2000.
- K. H. Parker and C. J. Jones. Forward and backward running waves in the arteries : analysis using the method of characteristics. *J Biomech Eng*, 112(3) :322–6, 1990.
- T. J. Pedley. Mathematical modelling of arterial fluid dynamics. *J Eng Math*, 47(3-4) :419–444, 2003.
- M. J. D. Powell. A hybrid method for nonlinear equations. *Numerical methods for nonlinear algebraic equations*, 1970.
- R. Raghu, I. E. Vignon-Clementel, C. A. Figueroa, and C. A. Taylor. Comparative study of viscoelastic arterial wall models in nonlinear one-dimensional finite element simulations of blood flow. *J Biomech Eng*, 133(8) :081003, 2011.
- J. W. Remington, C. R. Noback, W. F. Hamilton, and J. J. Gold. Volume elasticity characteristics of the human aorta and prediction of the stroke volume from the pressure pulse. *Am J Physiol*, 153(2) :298–308, 1948.
- P. Reymond, F. Merenda, F. Perren, D. Rufenacht, and N. Stergiopoulos. Validation of a one-dimensional model of the systemic arterial tree. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 297(1) :H208–22, 2009.

- P. Reymond, Y. Bohraus, F. Perren, F. Lazeyras, and N. Stergiopulos. Validation of a patient-specific one-dimensional model of the systemic arterial tree. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 301(3) :H1173–82, 2011a.
- P. Reymond, N. Westerhof, and N. Stergiopulos. Systolic hypertension mechanisms : effect of global and local proximal aorta stiffening on pulse pressure. *Ann Biomed Eng*, 40(3) :742–9, 2011b.
- P. Reymond, P. Crosetto, S. Deparis, A. Quarteroni, and N. Stergiopulos. Physiological simulation of blood flow in the aorta : Comparison of hemodynamic indices as predicted by 3-D FSI, 3-D rigid wall and 1-D models. *Med Eng Phys*, 2012a.
- P. Reymond, F. Perren, F. Lazeyras, and N. Stergiopulos. Patient-specific mean pressure drop in the systemic arterial tree, a comparison between 1-D and 3-D models. *J Biomech*, 45(15) :2499–2505, 2012b.
- P. L. Roe. Approximate Riemann solvers, parameter vectors, and difference-schemes. *J Comput Phys*, 43(2) :357–372, 1981.
- P. Salvi, G. Lio, C. Labat, E. Ricci, B. Pannier, and A. Benetos. Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity : the PulsePen device. *J Hypertens*, 22(12) : 2285–93, 2004.
- P. Segers and P. Verdonck. Role of tapering in aortic wave reflection : hydraulic and mathematical model study. *J Biomech*, 33(3) :299–306, 2000.
- S. J. Sherwin, L. Formaggia, J. Peiro, and V. Franke. Computational modelling of 1D blood flow with variable mechanical properties and its application to the simulation of wave propagation in the human arterial system. *Int J Numer Meth Fluids*, 43(6-7) :673–700, 2003a.
- S. J. Sherwin, V. Franke, J. Peiro, and K. Parker. One-dimensional modelling of a vascular network in space-time variables. *J Eng Math*, 47(3-4) :217–250, 2003b.
- N. P. Smith, A. J. Pullan, and P. J. Hunter. An anatomically based model of transient coronary blood flow in the heart. *Siam J Appl Math*, 62(3) : 990–1018, 2002.

- B. N. Steele, J. Wan, J. P. Ku, T. J. Hughes, and C. A. Taylor. In vivo validation of a one-dimensional finite-element method for predicting blood flow in cardiovascular bypass grafts. *IEEE Trans Biomed Eng*, 50(6) :649–56, 2003.
- N. Stergiopoulos, D. F. Young, and T. R. Rogge. Computer simulation of arterial flow with applications to arterial and aortic stenoses. *J Biomech*, 25(12) :1477–88, 1992.
- J. C. Stettler, P. Niederer, M. Anliker, and M. Casty. Theoretical analysis of arterial hemodynamics including the influence of bifurcations. Part II : critical evaluation of theoretical model and comparison with noninvasive measurements of flow patterns in normal and pathological cases. *Ann Biomed Eng*, 9(2) :165–75, 1981.
- E. F. Toro. Riemann solvers and numerical methods for fluid dynamics. A practical introduction (3rd ed.). *Springer*, 2009.
- K. M. Tse, R. Chang, H. P. Lee, S. P. Lim, S. K. Venkatesh, and P. Ho. A computational fluid dynamics study on geometrical influence of the aorta on haemodynamics. *Eur J Cardiothorac Surg*, 43(4) :829–38, 2012.
- J.J. Wang and K.H. Parker. Wave propagation in a model of the arterial circulation. *J Biomech*, 37(4) :457 – 470, 2004.
- J. J. Westenberg, E. P. van Poelgeest, P. Steendijk, H. B. Grotenhuis, J. W. Jukema, and A. de Roos. Bramwell-Hill modeling for local aortic pulse wave velocity estimation : a validation study with velocity-encoded cardiovascular magnetic resonance and invasive pressure assessment. *J Cardiovasc Magn Reson*, 14 :2, 2012.
- B. E. Westerhof and N. Westerhof. Magnitude and return time of the reflected wave : the effects of large artery stiffness and aortic geometry. *J Hypertens*, 30(5) :932–9, 2012.
- N. Westerhof, J. W. Lankhaar, and B. E. Westerhof. The arterial Windkessel. *Med Biol Eng Comput*, 47(2) :131–41, 2009.
- X. Xiao, E. T. Ozawa, Y. Huang, and R. D. Kamm. Model-based assessment of cardiovascular health from noninvasive measurements. *Ann Biomed Eng*, 30(5) :612–23, 2002.

- D. B. Xiu and S. J. Sherwin. Parametric uncertainty analysis of pulse wave propagation in a model of a human arterial network. *J Comput Phys*, 226 (2) :1385–1407, 2007.

## 2.3 Estimation d'indices hémodynamiques de vieillissement aortique à partir de données d'IRM

Dans cette section, nous détaillerons les méthodes développées pour les trois études dédiées à la biomécanique et l'hémodynamique aortiques à partir de données d'IRM et de tonométrie d'aplanation qui concernent :

1. l'analyse du flux dans l'aorte ascendante proximale, à travers l'évaluation de la pulsativité aortique via l'impédance caractéristique et l'évaluation du flux rétrograde aortique ; ce dernier travail a été réalisé en collaboration avec mon collègue radiologue le Dr Mourad Bensalah.
2. L'évaluation de la sténose valvulaire aortique ; ce travail a été réalisé en collaboration avec ma collègue cardiologue le Dr Carine Defrance.

### 2.3.1 Analyse des courbes de flux dans l'aorte ascendante proximale

Tout d'abord, nous décrirons les protocoles d'acquisition des données qui ont été utilisées dans ces travaux, puis nous détaillerons les deux études sur l'estimation de l'impédance caractéristique aortique et la quantification du flux rétrograde aortique.

#### 2.3.1.1 Acquisition des données d'IRM

Les données d'IRM aortiques, anatomo-fonctionnelles et de vitesses encodées à travers le plan, ont été acquises sur une machine General Electric à 1,5 Tesla (Signa, General Electric Healthcare, Waukesha, Wisconsin, États-Unis) avec une antenne cardiaque en réseau phasé à 8 canaux. Toutes les données ont été acquises alors que le sujet était en apnée et toutes les acquisitions étaient synchronisées à l'électrocardiogramme. De plus, afin que la durée d'acquisition soit compatible avec l'apnée et afin de minimiser les erreurs d'offset dans les images de vitesse, un champ de vue rectangulaire de 50 % a été utilisé et l'aorte était positionnée au centre de l'image acquise, loin des erreurs d'encodage de phase.

Tout d'abord une séquence cine SSFP a été utilisée pour acquérir des plans axiaux et obliques sagittaux pour couvrir l'aorte thoracique (trois niveaux par apnée). Une acquisition cine SSFP supplémentaire a été réalisée dans le plan axial au milieu de l'aorte ascendante perpendiculairement à l'aorte au niveau du centre de l'artère pulmonaire droite, à partir d'une séquence d'écho de gradient rapide avec une meilleure résolution temporelle

### 2.3. ESTIMATION D'INDICES HÉMODYNAMIQUES DE VIEILLISSEMENT AORTIQUE À PARTIR DE

en utilisant les paramètres suivants : temps de répétition (TR) = 3,4 ms, temps d'écho (TE) = 1,4 ms, angle de bascule = 50°, épaisseur de coupe = 8 mm, matrice d'acquisition = 224 × 192, taille des pixels = 0,76 × 0,76 mm<sup>2</sup>, vues par segment = 6, conduisant à une résolution temporelle de 8 ms après l'application d'une technique de partage des vues. Des images de contraste de phase ont également été acquises à cette dernière position en utilisant une séquence encodée en vitesse en 2D à travers le plan, permettant de mesurer la vitesse du flux sanguin à la fois dans l'aorte ascendante et descendante. Les paramètres d'acquisition des données de contraste de phase étaient les suivants : TR = 7,4 ms, TE = 3,0 ms, angle de bascule = 20°, nombre d'excitation = 1, épaisseur de coupe = 8 mm, matrice d'acquisition = 256 × 128, vues par segment = 2, taille des pixels = 1,64 × 1,64 mm<sup>2</sup>. À nouveau, un partage des vues a été utilisé, ce qui a réduit la résolution temporelle à 15 ms. Enfin, la vitesse d'encodage a été fixée à 200 cm/s et en cas d'aliasing, l'acquisition a été répétée avec une vitesse d'encodage de 250 cm/s.

Par ailleurs, les pressions artérielles ont été mesurées dans l'artère brachiale avec un sphygmomanomètre (Vital Signs Monitor, Welch Allyn Inc, États-Unis) dans l'aimant pendant les acquisitions d'IRM. Trois mesures ont été menées et la mesure moyenne a été prise en compte.

Enfin, une tonométrie d'applanation de la carotide et de la fémorale a été réalisée selon le protocole décrit dans la section 2.2.10.2.

#### 2.3.1.2 Estimation de l'impédance caractéristique aortique

**2.3.1.2.1 Contexte** Du point de vue électrique, dans lequel le débit cardiaque (pulsatile) est équivalent au courant alternatif et la pression artérielle à la tension, l'impédance mesure l'opposition d'un circuit au passage d'un courant alternatif sinusoïdal. Ainsi, dans une artère, l'impédance caractéristique est un indicateur de la pression générée par une onde de débit donnée, en l'absence de réflexions (Table 1.6) [Nichols et al., 2011] :

$$Z_c = \frac{\Delta P}{\Delta Q}, \quad (2.92)$$

où  $P$  et  $Q$  sont respectivement la pression et le débit incidents mesurés au même endroit. L'impédance caractéristique est liée à la vitesse de propagation de l'onde de pouls (VOP) et inversement à la surface de l'artère ( $A$ ) via

le modèle théorique de water hammer (équation 1.6) :

$$Z_c = \frac{\rho VOP}{A}. \quad (2.93)$$

En fait, elle est équivalente à la résistance artérielle, mais en réponse à un flux pulsatile. Lorsqu'elle est mesurée dans l'aorte proximale, elle représente la composante pulsatile de la charge artérielle imposée sur le ventricule gauche (VG) durant son éjection.

Plusieurs études se sont précédemment intéressées à l'impédance caractéristique de l'aorte ascendante. Elle a été usuellement estimée dans le domaine fréquentiel, en moyennant dans les hautes fréquences le module de l'impédance d'entrée, défini pour chaque fréquence comme le rapport des harmoniques de pression et de débit [O'Rourke and Taylor, 1966]. Cette méthode, dont l'hypothèse sous-jacente est que l'effet des réflexions est minimal dans les hautes fréquences, a été appliquée à des données invasives [Nichols et al., 1977, Pepine et al., 1978, Murgu et al., 1980, Gundel et al., 1981, Murgu et al., 1981, Merillon et al., 1984, Laskey et al., 1985, Nichols et al., 1985, Ting et al., 1986, Lucas et al., 1988, Binkley et al., 1990, Kelly and Fitchett, 1992, Kromer et al., 1992] et non-invasives [Kelly and Fitchett, 1992, Cholley et al., 1995, Mitchell et al., 2001, Segers et al., 2007]. Plus récemment, l'impédance caractéristique aortique a été estimée de manière plus directe et simple dans le domaine temporel, en considérant le début de la systole sur les courbes de pression et de débit sous l'hypothèse que les ondes réfléchies y sont minimales, voire absentes (Figure 2.13) [Nichols et al., 2011] :

$$Z_c = \frac{\Delta P_Q}{\Delta Q} = \frac{P_i - P_d}{Q_{\max}}, \quad (2.94)$$

où  $P_i$  est la pression au point d'inflexion marquant l'arrivée de l'onde de pression réfléchie,  $P_d$  est la pression diastolique et  $Q_{\max}$  est le pic de débit systolique.

Les études précédentes ayant estimé l'impédance caractéristique aortique dans le domaine temporel étaient basées sur des données invasives acquises chez l'animal [Dujardin and Stone, 1981, Li, 1986, Levy et al., 1988, Shim et al., 1994] ou chez l'homme [Lucas et al., 1988], ou, chez l'homme, sur des données de pression acquises par tonométrie d'applanation dans la carotide combinées à des données d'échocardiographie Doppler acquises dans la chambre de chasse du VG [Mitchell et al., 2001, 2002, 2003, Segers et al.,

### 2.3. ESTIMATION D'INDICES HÉMODYNAMIQUES DE VIEILLISSEMENT AORTIQUE À PARTIR DE

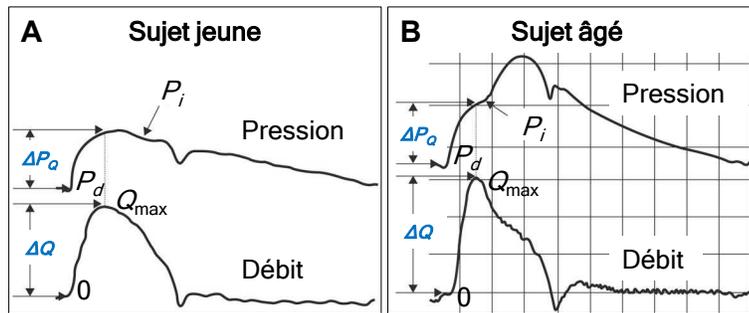


FIGURE 2.13 – Estimation de l'impédance caractéristique aortique dans le domaine temporel à partir des courbes de pression et de débit en début de systole chez un sujet jeune (A) et âgé (B). Cette figure est extraite de [Nichols et al., 2011].

2007, Sweitzer et al., 2007, Mitchell et al., 2008, Chirinos et al., 2009, Mitchell et al., 2011]. Certaines de ces études ont montré un bon accord entre l'impédance caractéristique aortique estimée dans le domaine temporel et celle estimée dans le domaine fréquentiel [Lucas et al., 1988, Segers et al., 2007]. Enfin, notons qu'il existe plusieurs approches pour l'estimation de l'impédance caractéristique dans le domaine temporel.

La plupart des études récentes se sont concentrées sur la variation de l'impédance caractéristique aortique dans certaines pathologies. Ainsi, il a été montré, en utilisant une méthode temporelle, qu'elle était augmentée chez des patients avec une insuffisance cardiaque [Mitchell et al., 2001] ainsi que chez des patients avec une hypertension systolique [Mitchell et al., 2003], en comparaison à des sujets sains. Par ailleurs, une étude a démontré que l'impédance caractéristique aortique était un prédicteur indépendant de la masse du VG dans l'hypertension artérielle [Chirinos et al., 2009].

Enfin, l'IRM est déjà utilisée en routine clinique comme méthode de référence pour l'évaluation de la fonction globale et systolique du VG et de nombreuses études ont aussi démontré son utilité dans l'estimation non-invasive d'indices de la rigidité aortique (section 1.5.2). Cependant, malgré la précision des mesures de vitesse du flux sanguin avec les séquences d'IRM de contraste de phase, ayant une résolution temporelle élevée, à notre connaissance, une seule étude s'est intéressée aux données d'IRM pour calculer l'impédance caractéristique aortique [Segers et al., 2006]. Toutefois, la méthode

était basée sur les surfaces aortiques obtenues avec des données d'IRM SSFP anatomiques et non sur les débits aortiques [Segers et al., 2006]. Ainsi, nos objectifs dans cette étude étaient les suivants :

1. implémenter 7 méthodes précédemment décrites dans la littérature pour l'estimation non-invasive de l'impédance caractéristique de l'aorte ascendante dans le domaine temporel, en utilisant une méthode d'analyse semi-automatique des courbes de débit obtenues en IRM et de pression obtenues en tonométrie d'applanation,
2. comparer, chez des sujets sains âgés de 19 à 79 ans, ces estimées à la mesure de référence calculée dans le domaine fréquentiel, à la mesure théorique calculée avec le modèle théorique de water hammer ainsi qu'à la pression pulsée centrale.

**2.3.1.2.2 Mises au point méthodologiques** Pour chaque sujet, les images d'IRM anatomiques et de vitesses dans l'aorte ascendante ont été analysées avec le logiciel ArtFun (Annexe 5.1). Grâce à la segmentation automatique pour chaque phase du cycle cardiaque, les variations de la surface et du débit aortiques au cours du temps ont été obtenues, à partir des données SSFP et de contraste de phase, respectivement.

J'ai mis au point, pour estimer l'impédance caractéristique, un logiciel intégré dans une interface développée sous Matlab (Mathworks, Natick, MA, USA) qui permet une lecture des données d'IRM et de tonométrie et une superposition des courbes de débit aortique et de pression carotidienne (Figure 2.14). Au préalable, les ondes de pression carotidienne étaient moyennées pour chaque sujet sur plusieurs cycles cardiaques en excluant visuellement les cycles irréguliers, avec un décalage de la pression entre le début et la fin du cycle. En moyenne, 7 (de 3 à 11) cycles cardiaques ont été pris en compte pour calculer les courbes de pression. Puis, les courbes de débit d'IRM et de pression de tonométrie ainsi obtenues ont été suréchantillonnées avec un pas temporel de 1 ms. Nous avons ensuite appliqué deux étapes de « pré-traitement » aux deux courbes :

- le début de la systole, défini par le pied de la droite d'interpolation linéaire du front ascendant des deux courbes, a été positionné à  $t = 0$  ms, afin de prendre en compte le décalage temporel lié à la distance entre les sites de mesure aortique et carotidien [Dujardin and Stone, 1981, Segers et al., 2007, Chirinos et al., 2009],
- les phases systoliques et diastoliques ont été temporellement redimen-

### 2.3. ESTIMATION D'INDICES HÉMODYNAMIQUES DE VIEILLISSEMENT AORTIQUE À PARTIR DE

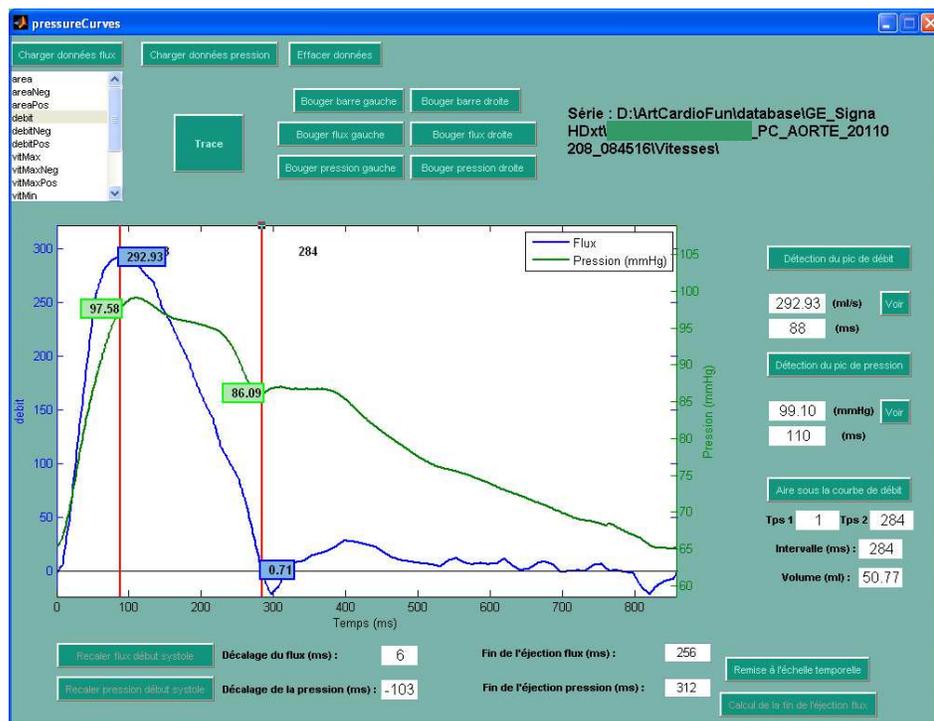


FIGURE 2.14 – Interface développée pour l'estimation de l'impédance caractéristique aortique dans le domaine temporel à partir de données d'IRM et de tonométrie.

sionnées à la durée respective moyenne entre les deux courbes, afin de prendre en compte l'éventuel changement de fréquence cardiaque entre les examens d'IRM et de tonométrie. La fin de la systole a été définie manuellement sur la pression comme étant l'incisure séparant l'onde dicrote de l'onde systolique et pour le débit comme étant le premier passage à zéro. Nous avons traité séparément la systole et la diastole car c'est la longueur de la durée diastolique qui varie lorsque la fréquence cardiaque change.

Enfin, une interpolation des fronts ascendants ou descendants, une détection automatique des pics, des valeurs à 95 % du pic ainsi que des minima, et un calcul automatique des aires sous courbes ainsi que des dérivées temporelles, intégrés dans cette interface, ont permis l'estimation de l'impédance caractéristique en utilisant 7 méthodes précédemment décrites (Figure 2.15) :

1. à partir du pic de débit ( $Q_{\max}$ ), de la valeur de la pression au pic de débit ( $P_{Q_{\max}}$ ) et de la pression diastolique ( $P_d$ ) [Lucas et al., 1988] :

$$Z_{cQ_{\max}} = \frac{P_{Q_{\max}} - P_d}{Q_{\max}} \quad (2.95)$$

2. à partir du débit à 95 % de son pic ( $Q_{95\%_{\max}}$ ), de la valeur de la pression à 95 % du pic de débit ( $P_{Q_{95\%_{\max}}}$ ) et du débit diastolique ( $Q_{\min}$ ) [Mitchell et al., 2001] :

$$Z_{cQ_{95\%_{\max}}} = \frac{P_{Q_{95\%_{\max}}} - P_d}{Q_{95\%_{\max}} - Q_{\min}} \quad (2.96)$$

3. à partir de la pression au point d'inflexion ( $P_i$ ), correspondant à l'arrivée de l'onde réfléchie [Nichols et al., 2011] :

$$Z_{cP_i} = \frac{P_i - P_d}{Q_{\max}} \quad (2.97)$$

4. à partir du volume d'éjection (VE) et du temps de fin de la systole ( $f_S$ ) [Chemla et al., 2008] :

$$Z_{cVE} = f_S \frac{P_i - P_d}{2VE} \quad (2.98)$$

5. à partir des pentes des fronts ascendants en début de systole de la pression ( $P_{\text{pente}}$ ) et du débit ( $Q_{\text{pente}}$ ) [Lucas et al., 1988] :

$$Z_{cPentes} = \frac{P_{\text{pente}}}{Q_{\text{pente}}} \quad (2.99)$$

### 2.3. ESTIMATION D'INDICES HÉMODYNAMIQUES DE VIEILLISSEMENT AORTIQUE À PARTIR DE

6. à partir des pics des dérivées temporelles de la pression ( $P'_{\max}$ ) et du débit ( $Q'_{\max}$ ) [Lucas et al., 1988] :

$$Z_{c\text{Deriv}} = \frac{P'_{\max}}{Q'_{\max}} \quad (2.100)$$

7. à partir de la pente en début de systole de la boucle pression-débit  $Z_{c\text{Boucle}}$  [Lucas et al., 1988].

On notera que les méthodes 5 et 6, ne nécessitant pas les pré-traitement sur les courbes, ont été appliquées aux courbes originales, avant les pré-traitements de décalage et redimensionnement temporels.

Enfin, en utilisant chaque estimée temporelle  $Z_c$  de l'impédance caractéristique, nous avons séparé la pression en ondes incidente ( $P_i$ ) et réfléchie ( $P_r$ ) à partir des variations de pression ( $P$ ) et de débit ( $Q$ ) au cours du cycle cardiaque selon les équations précédemment décrites [Westerhof et al., 1972] (Figure 2.16) :

$$P_i = \frac{P + Z_c Q}{2}, \quad P_r = \frac{P - Z_c Q}{2}. \quad (2.101)$$

Puis, l'amplitude de la réflexion (AR) basée sur le ratio des amplitudes de pressions réfléchie et incidente a été calculée :

$$\text{AR} = \frac{|P_r|}{|P_i|}. \quad (2.102)$$

**2.3.1.2.3 Méthodes de référence** Tout d'abord, nous avons calculé la vitesse de propagation de l'onde de pouls locale ( $\text{VOP}_{\text{Ao}}$ ) à partir de la distensibilité (Dist) mesurée dans l'aorte ascendante, en utilisant le modèle de Bramwell-Hill (1.1) [Dogui et al., 2011, Westenberg et al., 2012] :

$$\text{VOP}_{\text{Ao}} = \sqrt{\frac{1}{\rho \text{Dist}}}, \quad (2.103)$$

où  $\rho = 1050 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3}$  est la densité sanguine. Pour rappel, la distensibilité a été estimée à partir des surfaces systolique ( $A_s$ ) et diastolique ( $A_d$ ) et de la pression pulsée carotidienne mesurée par tonométrie ( $PP^c$ ) comme étant la différence entre les pressions systolique et diastolique :  $\text{Dist} = \frac{A_s - A_d}{A_d \times PP^c}$

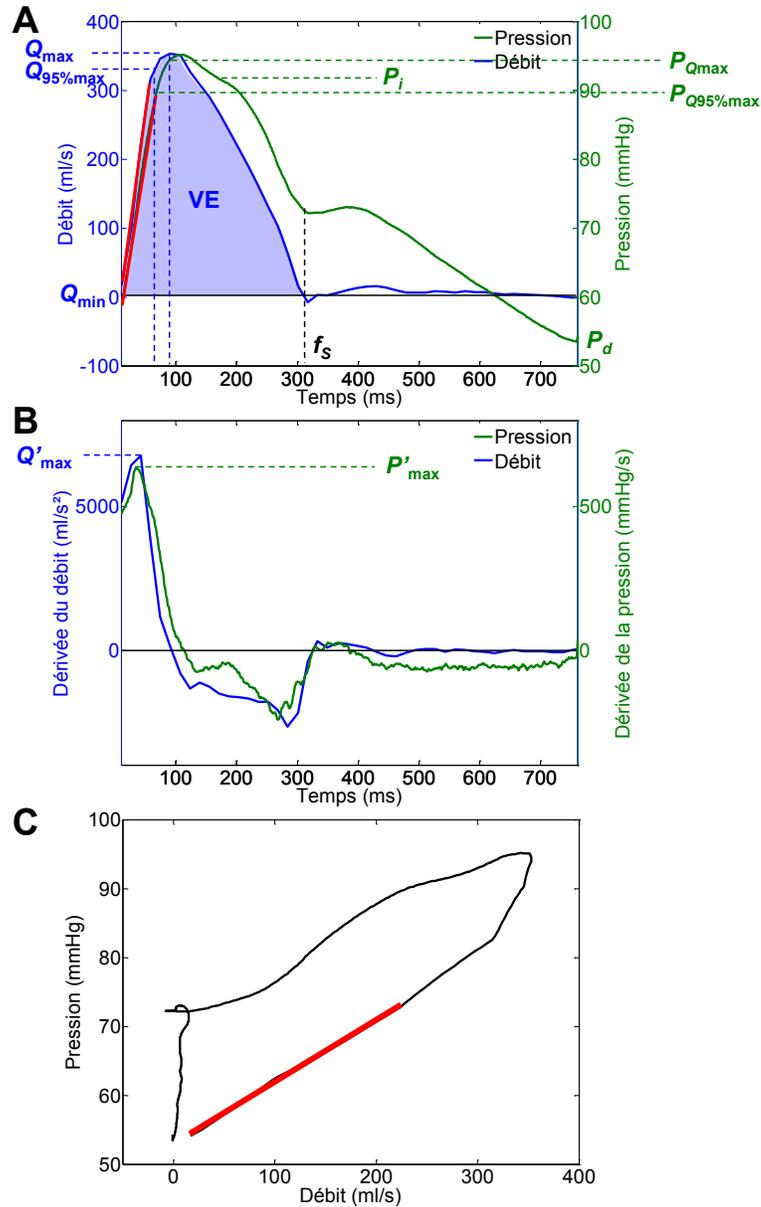


FIGURE 2.15 – Méthodes semi-automatiques d’estimation de l’impédance caractéristique aortique dans le domaine temporel à partir de données d’IRM et de tonométrie. A. Courbes de pression carotidienne et de débit aortique dont les valeurs spécifiques sont utilisées pour les méthodes 1 à 4. Les interpolations linéaires des fronts ascendants systoliques utilisées pour la méthode 5 sont également illustrées (lignes rouges). B. Pics des dérivées temporelles de la pression et du débit (méthode 6). C. Interpolation en début de systole de la boucle pression-débit (ligne rouge, méthode 7).

### 2.3. ESTIMATION D'INDICES HÉMODYNAMIQUES DE VIEILLISSEMENT AORTIQUE À PARTIR DE

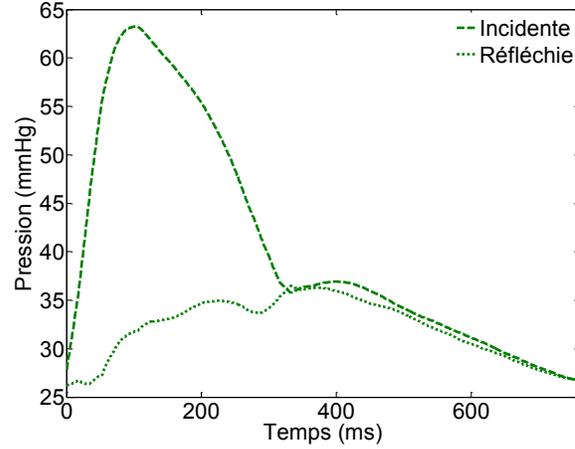


FIGURE 2.16 – Courbes de pressions incidente ( $P_i$ , en tirets) et réfléchie ( $P_r$ , en pointillés) aortiques estimées avec l'impédance caractéristique.

(section 1.5.2.2).

Pour la comparaison entre les 7 méthodes d'estimation de l'impédance aortique dans le domaine temporel, les courbes de pression et de débit ont aussi été utilisées pour estimer l'impédance d'entrée aortique dans le domaine fréquentiel selon la méthode de référence : son amplitude a été calculée pour chaque harmonique comme le rapport entre les modules obtenus par transformée de Fourier rapide de la pression et du débit. Puis, les valeurs de référence pour l'impédance caractéristique aortique ( $Z_{cF}$ ) ont été calculées en moyennant l'impédance d'entrée entre la fréquence correspondant à son premier minimum local et 15 Hz [Mitchell et al., 1994], tout en excluant les amplitudes bruitées situées en-dehors de l'intervalle défini par l'amplitude moyenne de l'impédance d'entrée  $\pm 2 \times$  son écart-type sur l'ensemble de ces fréquences. Ces données sont issues du travail réalisé par Ioannis Bargiotas qui est doctorant en deuxième année au LIF et dont une partie de la thèse concerne l'estimation des indices extraits, dans le domaine fréquentiel, du spectre de l'impédance aortique à partir de données d'IRM de contraste de phase et de tonométrie d'aplanation. Enfin, les valeurs théoriques de l'impédance caractéristique ( $Z_{cWH}$ ) ont été estimées en utilisant le modèle de water hammer combinant la vitesse de l'onde de pouls  $VOP_{Ao}$  et la surface diastolique de l'aorte ascendante (équation 2.93) [Merillon et al., 1982].

#### 2.3.1.2.4 Comparaison entre les méthodes d'estimation de l'impédance caractéristique dans le domaine temporel

Nous avons comparé les estimées temporelles de l'impédance caractéristique aortique avec les valeurs de référence estimés dans le domaine fréquentiel et en utilisant le modèle théorique de water hammer, ainsi qu'avec la pression pulsée carotidienne. De plus, nous avons évalué la significativité statistique des différences entre les corrélations obtenues, en prenant en compte le fait qu'elles soient dépendantes, en utilisant le test de Hotelling-Steiger [Sheskin, 2003]. Pour résumer, étant données 3 variables  $X_1$ ,  $X_2$  et  $X_3$  et  $r_{ij}$  le coefficient de corrélation obtenu pour la comparaison entre  $X_i$  et  $X_j$ , le test statistique de Hotelling-Steiger se calcule ainsi :

$$t = (r_{12} - r_{13}) \sqrt{\frac{(n-1)(1+r_{23})}{2\frac{n-1}{n-3}|R| + \frac{(r_{12}+r_{13})^2}{4}(1-r_{23})^3}}, \quad (2.104)$$

où  $n = 70$  est la taille de l'échantillon et  $|R| = 1 - r_{12}^2 - r_{13}^2 - r_{23}^2 + 2r_{12}r_{13}r_{23}$ . En testant l'hypothèse  $\rho_{12} = \rho_{13}$ , cette statistique suit une loi de Student à  $n - 3$  degrés de liberté. Dans notre cas,  $X_1$  sera l'impédance caractéristique estimée dans le domaine fréquentiel  $Z_{cF}$ , par le modèle de water hammer  $Z_{cWH}$  ou la pression pulsée carotidienne, et  $X_2$  et  $X_3$  seront les estimées de l'impédance selon les deux méthodes dans le domaine temporel que nous souhaitons comparer.

## Bibliographie

- P. F. Binkley, D. B. Van Fossen, E. Nunziata, D. V. Unverferth, and C. V. Leier. Influence of positive inotropic therapy on pulsatile hydraulic load and ventricular-vascular coupling in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 15(5) :1127–35, 1990.
- D. Chemla, K. Plamann, and A. Nitenberg. Towards new indices of arterial stiffness using systolic pulse contour analysis : a theoretical point of view. *J Cardiovasc Pharmacol*, 51(2) :111–7, 2008.
- J. A. Chirinos, P. Segers, A. Raina, H. Saif, A. Swillens, A. K. Gupta, R. Townsend, Jr. Emmi, A. G., J. N. Kirkpatrick, M. G. Keane, V. A. Ferrari, S. E. Wieggers, and M. G. St John Sutton. Arterial pulsatile hemodynamic load induced by isometric exercise strongly predicts left ventricular mass in hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 298(2) :H320–30, 2009.
- B. P. Cholley, S. G. Shroff, J. Sandelski, C. Korcarz, B. A. Balasia, S. Jain, D. S. Berger, M. B. Murphy, R. H. Marcus, and R. M. Lang. Differential effects of chronic oral antihypertensive therapies on systemic arterial circulation and ventricular energetics in African-American patients. *Circulation*, 91(4) :1052–62, 1995.
- A. Dogui, N. Kachenoura, F. Frouin, M. Lefort, A. De Cesare, E. Mousseaux, and A. Herment. Consistency of aortic distensibility and pulse wave velocity estimates with respect to the Bramwell-Hill theoretical model : a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*, 13 : 11, 2011.
- J. P. Dujardin and D. N. Stone. Characteristic impedance of the proximal aorta determined in the time and frequency domain : a comparison. *Med Biol Eng Comput*, 19(5) :565–8, 1981.
- W. Gundel, G. Cherry, B. Rajagopalan, L. B. Tan, G. Lee, and D. Schultz. Aortic input impedance in man : acute response to vasodilator drugs. *Circulation*, 63(6) :1305–14, 1981.
- R. Kelly and D. Fitchett. Noninvasive determination of aortic input impedance and external left ventricular power output : a validation and repeatability study of a new technique. *J Am Coll Cardiol*, 20(4) :952–63, 1992.

- E. P. Kromer, D. Elsner, S. R. Holmer, A. Muntze, and G. A. Riegger. Aortic input impedance and neurohormonal activation in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure. *Cardiovasc Res*, 26(3) :265–72, 1992.
- W. K. Laskey, W. G. Kussmaul, J. L. Martin, J. P. Kleaveland, Jr. Hirshfeld, J. W., and S. Shroff. Characteristics of vascular hydraulic load in patients with heart failure. *Circulation*, 72(1) :61–71, 1985.
- B. I. Levy, D. Babalis, P. Lacolley, P. Poitevin, and M. E. Safar. Cardiac hypertrophy and characteristic impedance in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens Suppl*, 6(4) :S110–1, 1988.
- J. K. Li. Time domain resolution of forward and reflected waves in the aorta. *IEEE Trans Biomed Eng*, 33(8) :783–5, 1986.
- C. L. Lucas, B. R. Wilcox, B. Ha, and G. W. Henry. Comparison of time domain algorithms for estimating aortic characteristic impedance in humans. *IEEE Trans Biomed Eng*, 35(1) :62–8, 1988.
- J. P. Merillon, G. Motte, C. Masquet, I. Azancot, A. Guiomard, and R. Gourgon. Relationship between physical properties of the arterial system and left ventricular performance in the course of aging and arterial hypertension. *Eur Heart J*, 3 Suppl A :95–102, 1982.
- J. P. Merillon, G. Fontenier, J. F. Lerallut, M. Y. Jaffrin, J. Chastre, P. Assayag, G. Motte, and R. Gourgon. Aortic input impedance in heart failure : comparison with normal subjects and its changes during vasodilator therapy. *Eur Heart J*, 5(6) :447–55, 1984.
- G. F. Mitchell, M. A. Pfeffer, N. Westerhof, and J. M. Pfeffer. Measurement of aortic input impedance in rats. *Am J Physiol*, 267(5 Pt 2) :H1907–15, 1994.
- G. F. Mitchell, J. C. Tardif, J. M. Arnold, G. Marchiori, T. X. O'Brien, M. E. Dunlap, and M. A. Pfeffer. Pulsatile hemodynamics in congestive heart failure. *Hypertension*, 38(6) :1433–9, 2001.
- G. F. Mitchell, Jr. Izzo, J. L., Y. Lacourciere, J. P. Ouellet, J. Neutel, C. Qian, L. J. Kerwin, A. J. Block, and M. A. Pfeffer. Omapatrilat reduces pulse pressure and proximal aortic stiffness in patients with systolic hypertension : results of the conduit hemodynamics of omapatrilat international research study. *Circulation*, 105(25) :2955–61, 2002.

- G. F. Mitchell, Y. Lacourciere, J. P. Ouellet, Jr. Izzo, J. L., J. Neutel, L. J. Kerwin, A. J. Block, and M. A. Pfeffer. Determinants of elevated pulse pressure in middle-aged and older subjects with uncomplicated systolic hypertension : the role of proximal aortic diameter and the aortic pressure-flow relationship. *Circulation*, 108(13) :1592–8, 2003.
- G. F. Mitchell, V. Gudnason, L. J. Launer, T. Aspelund, and T. B. Harris. Hemodynamics of increased pulse pressure in older women in the community-based Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study. *Hypertension*, 51(4) :1123–8, 2008.
- G. F. Mitchell, M. A. van Buchem, S. Sigurdsson, J. D. Gotal, M. K. Jonsdottir, O. Kjartansson, M. Garcia, T. Aspelund, T. B. Harris, V. Gudnason, and L. J. Launer. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function : the Age, Gene/Environment Susceptibility–Reykjavik study. *Brain*, 134(Pt 11) :3398–407, 2011.
- J. P. Murgu, N. Westerhof, J. P. Giolma, and S. A. Altobelli. Aortic input impedance in normal man : relationship to pressure wave forms. *Circulation*, 62(1) :105–16, 1980.
- J. P. Murgu, N. Westerhof, J. P. Giolma, and S. A. Altobelli. Effects of exercise on aortic input impedance and pressure wave forms in normal humans. *Circ Res*, 48(3) :334–43, 1981.
- W. W. Nichols, C. R. Conti, W. E. Walker, and W. R. Milnor. Input impedance of the systemic circulation in man. *Circ Res*, 40(5) :451–8, 1977.
- W. W. Nichols, M. F. O’Rourke, A. P. Avolio, T. Yaginuma, J. P. Murgu, C. J. Pepine, and C. R. Conti. Effects of age on ventricular-vascular coupling. *Am J Cardiol*, 55(9) :1179–84, 1985.
- W. W. Nichols, M. F. O’Rourke, and C. Vlachopoulos. McDonald’s Blood Flow in Arteries. Theoretical, Experimental and Clinical Principles (6th ed.). *London : Edward Arnold*, 2011.
- M. F. O’Rourke and M. G. Taylor. Vascular impedance of the femoral bed. *Circ Res*, 18 :126–39, 1966.
- C. J. Pepine, W. W. Nichols, and C. R. Conti. Aortic input impedance in heart failure. *Circulation*, 58(3 Pt 1) :460–5, 1978.

- P. Segers, J. De Backer, D. Devos, S. I. Rabben, T. C. Gillebert, L. M. Van Bortel, J. De Sutter, A. De Paepe, and P. R. Verdonck. Aortic reflection coefficients and their association with global indexes of wave reflection in healthy controls and patients with Marfan's syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 290(6) :H2385–92, 2006.
- P. Segers, E. R. Rietzschel, M. L. De Buyzere, S. J. Vermeersch, D. De Bacquer, L. M. Van Bortel, G. De Backer, T. C. Gillebert, and P. R. Verdonck. Noninvasive (input) impedance, pulse wave velocity, and wave reflection in healthy middle-aged men and women. *Hypertension*, 49(6) :1248–55, 2007.
- D. J. Sheskin. Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures : Third Edition. *Chapman and Hall/CRC*, pages 973–974, 2003.
- Y. Shim, A. Pasipoularides, C. A. Straley, T. G. Hampton, P. F. Soto, C. H. Owen, J. W. Davis, and D. D. Glower. Arterial windkessel parameter estimation : a new time-domain method. *Ann Biomed Eng*, 22(1) :66–77, 1994.
- N. K. Sweitzer, M. Shenoy, J. H. Stein, S. Keles, M. Palta, T. LeCaire, and G. F. Mitchell. Increases in central aortic impedance precede alterations in arterial stiffness measures in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 30(11) : 2886–91, 2007.
- C. T. Ting, K. P. Brin, S. J. Lin, S. P. Wang, M. S. Chang, B. N. Chiang, and F. C. Yin. Arterial hemodynamics in human hypertension. *J Clin Invest*, 78(6) :1462–71, 1986.
- J. J. Westenberg, E. P. van Poelgeest, P. Steendijk, H. B. Grotenhuis, J. W. Jukema, and A. de Roos. Bramwell-Hill modeling for local aortic pulse wave velocity estimation : a validation study with velocity-encoded cardiovascular magnetic resonance and invasive pressure assessment. *J Cardiovasc Magn Reson*, 14 :2, 2012.
- N. Westerhof, P. Sipkema, G. C. van den Bos, and G. Elzinga. Forward and backward waves in the arterial system. *Cardiovasc Res*, 6(6) :648–56, 1972.

### 2.3.1.3 Quantification du flux rétrograde aortique et identification de ses déterminants

**2.3.1.3.1 Contexte** Le vieillissement et la rigidité aortique sont des facteurs de risque cardiovasculaire majeurs (section 1.3.3) [Laurent et al., 2006, Mitchell et al., 2010, Adji et al., 2011]. La vitesse de propagation de l'onde de pouls carotido-fémorale [Laurent et al., 2006], la pression pulsée centrale ainsi que les indices de réflexion tels que l'indice d'augmentation [Wojciechowska et al., 2006] et le temps de retour de l'onde réfléchie [O'Rourke et al., 2002] obtenus par tonométrie d'appplanation sont les paramètres les plus utilisés pour décrire l'hémodynamique du système artériel (section 1.5.1). Plus récemment, l'IRM cardiovasculaire a émergé comme méthode unique pour l'étude précise et non-invasive des flux aortiques [Firmin et al., 1990, Gatehouse et al., 2005] ainsi que l'estimation des paramètres de la rigidité centrale aortique tels que la distensibilité et la vitesse de l'onde de pouls [Grotenhuis et al., 2007, Redheuil et al., 2010, 2011, Dogui et al., 2011a,b], en plus des indices de géométrie aortique tels que les diamètres ou la longueur de l'arche [Sugawara et al., 2008, Redheuil et al., 2011] (section 1.5.2).

Les flux aortiques ont été étudiés en premier en 1968 [Bellhouse and Bellhouse, 1968] et la présence d'un flux rétrograde en télésystole et en diastole dans l'aorte ascendante chez des sujets sains a été décrite en premier en utilisant l'IRM de contraste de phase en 1987 [Klipstein et al., 1987]. Puis, ce flux rétrograde dans l'aorte ascendante a été quantifié en termes de vitesse, débit, volume et temps d'apparition en utilisant des données d'IRM de contraste de phase 2D chez des sujets sains [Bogren et al., 1989a] et les auteurs ont émis l'hypothèse qu'il y aurait un lien entre le flux rétrograde et la compliance aortique. Dans une étude ultérieure, ces mêmes auteurs ont observé, chez des patients avec une cardiopathie ischémique, à la fois une baisse de la compliance aortique et des modifications dans les flux aortiques, à partir de données d'angiographie et d'IRM de contraste de phase 2D [Bogren et al., 1989b]. Plus récemment, des études qualitatives et quantitatives basées sur des données d'IRM de contraste de phase 2D [Bogren and Buonocore, 1993], 3D [Kilner et al., 1993, Bogren et al., 1997, Markl et al., 2005, Harloff et al., 2009, 2010] ou 4D [Bogren and Buonocore, 1999, Bogren et al., 2004, Hope et al., 2007] ont confirmé la présence du flux rétrograde aortique chez des sujets à la fois pathologiques et sains. Quelques études se sont également intéressées à l'effet de l'âge sur les flux aortiques [Bogren et al., 1997, Bogren and Buonocore, 1999, Bogren et al., 2004] et il a même été démontré que l'âge et l'athérosclérose auraient les mêmes effets sur les

flux aortiques, engendrant des flux irréguliers et chaotiques [Bogren et al., 2004]. Cependant, à notre connaissance, les associations entre des indices quantitatifs du flux incident et du flux rétrograde dans l'aorte ascendante et la rigidité, les réflexions ainsi que la géométrie aortiques n'ont jamais été établies.

Notre hypothèse est que les paramètres liés au flux rétrograde pourraient être des marqueurs pertinents du vieillissement artériel. Ainsi, nous avons étudié dans l'aorte ascendante les liens entre le flux incident ainsi que le flux rétrograde et l'âge, les indices de rigidité artérielle incluant les indices de réflexion, ainsi que les indices géométriques de l'arche aortique, sur une large population de 96 sujets sains.

**2.3.1.3.2 Estimation des paramètres quantitatifs de géométrie et rigidité** Pour chaque sujet, les images d'IRM SSFP anatomiques de l'aorte ascendante ont été analysées avec le logiciel ArtFun (Annexe 5.1), fournissant les variations de la surface et du diamètre au cours du cycle cardiaque. Les images de contraste de phase ont également été traitées pour estimer le débit dans l'aorte ascendante et descendante.

Les paramètres suivants ont été estimés :

1. la distensibilité de l'aorte ascendante (section 1.5.2.2) :  $\frac{A_s - A_d}{A_d \times PP^c}$  [Redheuil et al., 2010, Dogui et al., 2011a], où  $A_s$  et  $A_d$  sont les surfaces de l'aorte ascendante d'IRM SSFP systolique et diastolique, respectivement, et  $PP^c$  est la pression pulsée mesurée dans la carotide par tonométrie ;
2. la longueur de l'arche aortique a été estimée à partir des acquisitions d'IRM SSFP de l'aorte thoracique comme la distance entre l'aorte ascendante et l'aorte descendante proximale, sites de mesure pour les acquisitions d'IRM de contraste de phase [Dogui et al., 2011a,b] (Figure 1.11) ;
3. la vitesse de propagation de l'onde de pouls dans l'arche aortique ( $VOP_{Ao}$ ) a été estimée comme le rapport entre la longueur de l'arche et le temps de transit, qui a été calculé comme étant le délai correspondant à la différence aux moindres carrés minimale entre les fronts systoliques ascendants des courbes de débit normalisées d'IRM de contraste de phase dans l'aorte ascendante et descendante [Redheuil et al., 2010, Dogui et al., 2011a,b] (section 1.5.2.1).

### 2.3.1.3.3 Estimation des paramètres quantitatifs de flux rétrograde

En outre, le flux de l'aorte ascendante a été séparé en composantes incidente et rétrograde, à partir de la sélection automatique des pixels avec le même signe de vitesse à travers le plan, au sein de chaque section aortique sur les images de contraste de phase de vitesses, puis les courbes de débit au cours du cycle cardiaque ont été générées (Figure 2.17). Enfin, des méthodes automatiques de détection de pics, de calcul d'aire sous courbe et d'interpolation de pentes ont été utilisées pour estimer (Figure 2.18) :

1. le volume global ( $V_G$ ) et de régurgitation ( $V_{Reg}$ ) ainsi que le temps de fin d'éjection ;
2. le pic ( $Q_{I_{max}}$ ) et le volume au cours du cycle cardiaque ( $V_I$ ) du flux incident, ainsi que le temps du pic ;
3. le temps d'apparition ( $t_R$ ), le pic ( $Q_{R_{max}}$ ) et le volume au cours du cycle cardiaque ( $V_R$ ) du flux rétrograde, ainsi que le temps du pic.

Enfin, la fraction de régurgitation ( $V_{Reg}/V_G$ ) ainsi que le rapport  $Q_{R_{max}}/Q_{I_{max}}$  ont été calculés.

**2.3.1.3.4 Paramètres tonométriques** Par ailleurs, les pressions systolique (PSc) et diastolique dans la carotide, ainsi que la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale ( $VOP_{CF}$ ) ont été mesurées avec les données de tonométrie d'applanation.  $VOP_{CF}$  a été calculée comme étant la distance entre les sites artériels [Laurent et al., 2006] divisée par le temps de transit de l'onde pulsée, égal à l'intervalle pied-à-pied entre les courbes de pression dans la carotide et la fémorale (section 1.5.1). L'indice d'augmentation (IA) et le temps de retour de l'onde de pression réfléchie ( $T_i$ ) correspondant à la pression au point d'inflexion ont été estimés à partir de la courbe de pression carotidienne [Nichols and Singh, 2002] (section 1.5.1).

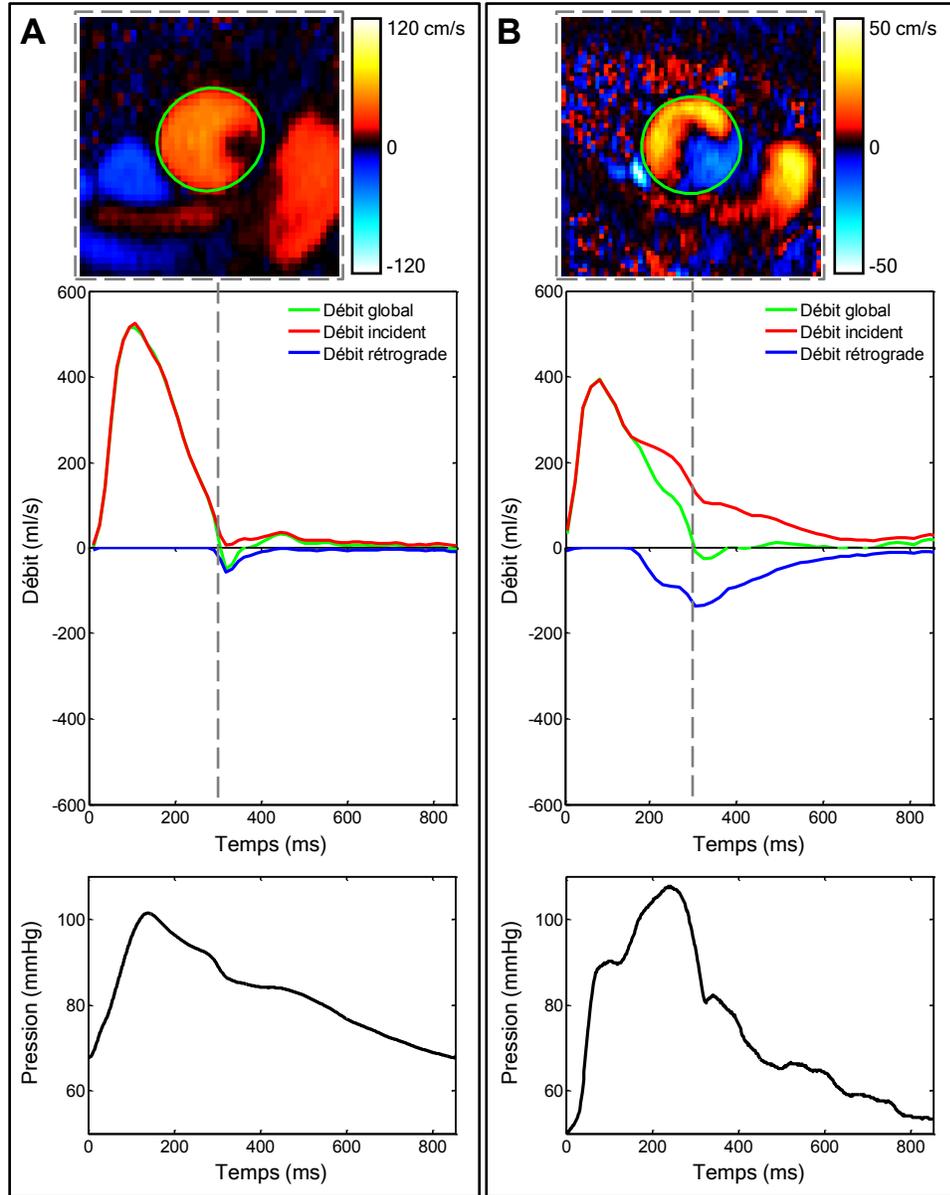


FIGURE 2.17 – Données de flux acquises par IRM de vitesses dans l'aorte ascendante et de pression acquises par tonométrie d'aplanation dans la carotide, chez un sujet de 22 ans (A) et un sujet de 57 ans (B) : images d'IRM de vitesses sur une phase en fin de systole, indiquée par la ligne verticale en pointillés (en haut), courbes de débit global, incident et rétrograde et courbes de pression (en bas).

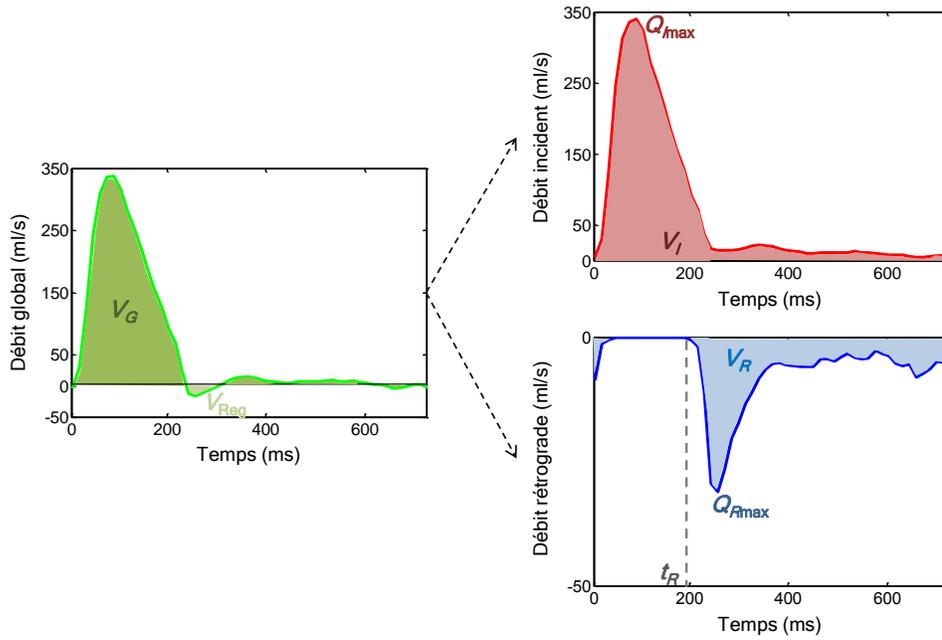


FIGURE 2.18 – Estimation automatique des paramètres liés aux flux aortiques incident et rétrograde. Les pics ( $Q_{I\max}$  et  $Q_{R\max}$ , respectivement) et volumes ( $V_I$  et  $V_R$ , respectivement), ainsi que le temps d'apparition du flux rétrograde ( $t_R$ ) ont été estimés. Le volume du flux global ( $V_G$ ) et le volume de régurgitation ( $V_{Reg}$ ) ont également été estimés.

## Bibliographie

- A. Adji, M. F. O'Rourke, and M. Namasivayam. Arterial stiffness, its assessment, prognostic value, and implications for treatment. *Am J Hypertens*, 24(1) :5–17, 2011.
- B. J. Bellhouse and F. H. Bellhouse. Mechanism of closure of the aortic valve. *Nature*, 217(5123) :86–7, 1968.
- H. G. Bogren and M. H. Buonocore. Measurement of coronary artery flow reserve by magnetic resonance velocity mapping in the aorta. *Lancet*, 342(8876) :899–900, 1993.
- H. G. Bogren and M. H. Buonocore. 4D magnetic resonance velocity mapping of blood flow patterns in the aorta in young vs. elderly normal subjects. *J Magn Reson Imaging*, 10(5) :861–9, 1999.
- H. G. Bogren, R. H. Klipstein, D. N. Firmin, R. H. Mohiaddin, S. R. Underwood, R. S. Rees, and D. B. Longmore. Quantitation of antegrade and retrograde blood flow in the human aorta by magnetic resonance velocity mapping. *Am Heart J*, 117(6) :1214–22, 1989a.
- H. G. Bogren, R. H. Mohiaddin, R. K. Klipstein, D. N. Firmin, R. S. Underwood, S. R. Rees, and D. B. Longmore. The function of the aorta in ischemic heart disease : a magnetic resonance and angiographic study of aortic compliance and blood flow patterns. *Am Heart J*, 118(2) :234–47, 1989b.
- H. G. Bogren, R. H. Mohiaddin, P. J. Kilner, L. J. Jimenez-Borreguero, G. Z. Yang, and D. N. Firmin. Blood flow patterns in the thoracic aorta studied with three-directional MR velocity mapping : the effects of age and coronary artery disease. *J Magn Reson Imaging*, 7(5) :784–93, 1997.
- H. G. Bogren, M. H. Buonocore, and R. J. Valente. Four-dimensional magnetic resonance velocity mapping of blood flow patterns in the aorta in patients with atherosclerotic coronary artery disease compared to age-matched normal subjects. *J Magn Reson Imaging*, 19(4) :417–27, 2004.
- A. Dogui, N. Kachenoura, F. Frouin, M. Lefort, A. De Cesare, E. Mousseaux, and A. Herment. Consistency of aortic distensibility and pulse wave velocity estimates with respect to the Bramwell-Hill theoretical model : a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*, 13 : 11, 2011a.

- A. Dogui, A. Redheuil, M. Lefort, A. DeCesare, N. Kachenoura, A. Herment, and E. Mousseaux. Measurement of aortic arch pulse wave velocity in cardiovascular MR : comparison of transit time estimators and description of a new approach. *J Magn Reson Imaging*, 33(6) :1321–9, 2011b.
- D. N. Firmin, G. L. Nayler, P. J. Kilner, and D. B. Longmore. The application of phase shifts in NMR for flow measurement. *Magn Reson Med*, 14(2) :230–41, 1990.
- P. D. Gatehouse, J. Keegan, L. A. Crowe, S. Masood, R. H. Mohiaddin, K. F. Kreitner, and D. N. Firmin. Applications of phase-contrast flow and velocity imaging in cardiovascular MRI. *Eur Radiol*, 15(10) :2172–84, 2005.
- H. B. Grotenhuis, J. Ottenkamp, J. J. Westenberg, J. J. Bax, L. J. Kroft, and A. de Roos. Reduced aortic elasticity and dilatation are associated with aortic regurgitation and left ventricular hypertrophy in nonstenotic bicuspid aortic valve patients. *J Am Coll Cardiol*, 49(15) :1660–5, 2007.
- A. Harloff, C. Strecker, P. Dudler, A. Nussbaumer, A. Frydrychowicz, M. Olschewski, J. Bock, A. F. Stalder, A. L. Stroh, C. Weiller, J. Hennig, and M. Markl. Retrograde embolism from the descending aorta : visualization by multidirectional 3D velocity mapping in cryptogenic stroke. *Stroke*, 40(4) :1505–8, 2009.
- A. Harloff, J. Simon, S. Brendecke, D. Assefa, T. Helbing, A. Frydrychowicz, J. Weber, M. Olschewski, C. Strecker, J. Hennig, C. Weiller, and M. Markl. Complex plaques in the proximal descending aorta : an underestimated embolic source of stroke. *Stroke*, 41(6) :1145–50, 2010.
- T. A. Hope, M. Markl, L. Wigstrom, M. T. Alley, D. C. Miller, and R. J. Herfkens. Comparison of flow patterns in ascending aortic aneurysms and volunteers using four-dimensional magnetic resonance velocity mapping. *J Magn Reson Imaging*, 26(6) :1471–9, 2007.
- P. J. Kilner, G. Z. Yang, R. H. Mohiaddin, D. N. Firmin, and D. B. Longmore. Helical and retrograde secondary flow patterns in the aortic arch studied by three-directional magnetic resonance velocity mapping. *Circulation*, 88(5 Pt 1) :2235–47, 1993.
- R. H. Klipstein, D. N. Firmin, S. R. Underwood, R. S. Rees, and D. B. Longmore. Blood flow patterns in the human aorta studied by magnetic resonance. *Br Heart J*, 58(4) :316–23, 1987.

- S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel, P. Boutouyrie, C. Giannattasio, D. Hayoz, B. Pannier, C. Vlachopoulos, I. Wilkinson, and H. Struijker-Boudier. Expert consensus document on arterial stiffness : methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*, 27(21) :2588–605, 2006.
- M. Markl, M. T. Draney, D. C. Miller, J. M. Levin, E. E. Williamson, N. J. Pelc, D. H. Liang, and R. J. Herfkens. Time-resolved three-dimensional magnetic resonance velocity mapping of aortic flow in healthy volunteers and patients after valve-sparing aortic root replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 130(2) :456–63, 2005.
- G. F. Mitchell, S. J. Hwang, R. S. Vasan, M. G. Larson, M. J. Pencina, N. M. Hamburg, J. A. Vita, D. Levy, and E. J. Benjamin. Arterial stiffness and cardiovascular events : the Framingham Heart Study. *Circulation*, 121(4) :505–11, 2010.
- W. W. Nichols and B. M. Singh. Augmentation index as a measure of peripheral vascular disease state. *Curr Opin Cardiol*, 17(5) :543–51, 2002.
- M. F. O’Rourke, J. A. Staessen, C. Vlachopoulos, D. Duprez, and G. E. Plante. Clinical applications of arterial stiffness ; definitions and reference values. *Am J Hypertens*, 15(5) :426–44, 2002.
- A. Redheuil, W. C. Yu, C. O. Wu, E. Mousseaux, A. de Cesare, R. Yan, N. Kachenoura, D. Bluemke, and J. A. Lima. Reduced ascending aortic strain and distensibility : earliest manifestations of vascular aging in humans. *Hypertension*, 55(2) :319–26, 2010.
- A. Redheuil, W. C. Yu, E. Mousseaux, A. A. Harouni, N. Kachenoura, C. O. Wu, D. Bluemke, and J. A. Lima. Age-related changes in aortic arch geometry : relationship with proximal aortic function and left ventricular mass and remodeling. *J Am Coll Cardiol*, 58(12) :1262–70, 2011.
- J. Sugawara, K. Hayashi, T. Yokoi, and H. Tanaka. Age-associated elongation of the ascending aorta in adults. *JACC Cardiovasc Imaging*, 1(6) :739–48, 2008.
- W. Wojciechowska, J. A. Staessen, T. Nawrot, M. Cwynar, J. Seidlerova, K. Stolarz, J. Gasowski, M. Ticha, T. Richart, L. Thijs, T. Grodzicki, K. Kawecka-Jaszcz, and J. Filipovsky. Reference values in white Europeans for the arterial pulse wave recorded by means of the SphygmoCor device. *Hypertens Res*, 29(7) :475–83, 2006.

## 2.3.2 Quantification hémodynamique de la sténose valvulaire aortique

### 2.3.2.1 Contexte

Selon les recommandations actuelles de l’American College of Cardiology / American Heart Association / European Society of Cardiology [Bonow et al., 2006, Vahanian et al., 2007], la sévérité de la sténose valvulaire aortique est communément évaluée en estimant la surface valvulaire aortique (SVA). En effet, une réduction significative de la SVA induit graduellement des variations hémodynamiques qui ont des effets délétères sur la fonction du ventricule gauche (VG) et qui sont associées à des évènements cardiovasculaires défavorables [Otto et al., 1999] (sections 1.3.2.2 et 1.3.3).

L’échocardiographie Doppler transthoracique (ETT) est communément utilisée en routine clinique pour l’évaluation de la SVA et des modifications hémodynamiques associées, à travers l’estimation des vitesses et des gradients de pression transvalvulaires aortiques. Plus récemment, l’IRM cardiovasculaire a émergé comme un nouvel outil complémentaire pour l’évaluation non-invasive de la sténose valvulaire aortique : en effet, plusieurs études ont démontré son utilité dans l’estimation de la SVA. Ces études étaient basées soit sur l’analyse planimétrique des images anatomiques [Pouleur et al., 2007, Tanaka et al., 2007], soit sur l’analyse des images de contraste de phase encodées en vitesses en utilisant l’équation de continuité [Caruthers et al., 2003, Burgstahler et al., 2006, Pouleur et al., 2007, Tanaka et al., 2007, Yap et al., 2007, Garcia et al., 2011] ou la formule de Hakki dérivée de l’équation de Gorlin [Burgstahler et al., 2006, Puymirat et al., 2010]. Les détails sur l’équation de continuité et la formule de Hakki sont donnés dans l’Annexe 5.2.

Les méthodes d’IRM basées sur la planimétrie directe de la valve aortique sténosée sont sujettes aux erreurs de mesure, particulièrement dans le cas de sténoses sévères ou très calcifiées, à cause de la taille des voxels par rapport à la surface réelle, du faible signal dans les calcifications ainsi qu’au sein des turbulences proches des bords des feuillets de la valve, et de l’irrégularité de la forme de l’orifice sténosé. D’autre part, les études d’IRM de contraste de phase ont démontré la capacité de cette technique à caractériser la sténose valvulaire aortique en estimant non seulement la SVA, mais aussi les paramètres hémodynamiques aortiques tels que le pic de vitesse transvalvulaire [Kilner et al., 1993]. Cependant, la plupart des études

d'IRM sus-citées était basée sur une délimitation manuelle de la valve aortique et de la chambre de chasse du ventricule gauche (CCVG) [Caruthers et al., 2003, Burgstahler et al., 2006, Pouleur et al., 2007, Tanaka et al., 2007, Yap et al., 2007, Puymirat et al., 2010], qui est subjective et chronophage et rend ainsi limitée l'utilisation de l'IRM en routine clinique pour l'évaluation de la sténose valvulaire aortique. En outre, parmi ces études, certaines estimaient la surface de la CCVG à partir de son diamètre [Caruthers et al., 2003, Burgstahler et al., 2006, Pouleur et al., 2007, Tanaka et al., 2007]. Bien que cette stratégie soit conforme avec les mesures faites en ETT, elle ne tire pas profit des avantages des données d'IRM de contraste de phase. En effet, leur combinaison à une segmentation précise permettrait une estimation directe du volume d'éjection systolique dans la CCVG tout en prenant en compte la forme réelle de la chambre de chasse.

Ainsi, le premier objectif de cette étude était de mettre au point une analyse semi-automatique des données d'IRM de contraste de phase de la CCVG et de la valve aortique pour évaluer précisément la SVA, les vitesses transvalvulaires aortiques moyenne et maximale et le gradient de pression transvalvulaire. Notre second objectif était d'évaluer l'apport clinique de notre méthode en testant sa capacité à détecter les sténoses valvulaires aortiques et leur sévérité en comparaison avec l'ETT, en utilisant trois estimées différentes de SVA en IRM de contraste de phase.

### 2.3.2.2 Acquisitions

**2.3.2.2.1 IRM** Les données d'IRM cardiaques encodées en vitesses ont été acquises sur une machine General Electric à 1,5 Tesla (Signa, General Electric Healthcare, Waukesha, Wisconsin, États-Unis) avec une antenne cardiaque en réseau phasé à 8 canaux. Toutes les données ont été acquises alors que le sujet était en apnée et toutes les acquisitions étaient synchronisées à l'électrocardiogramme. De plus, afin que la durée d'acquisition soit compatible avec l'apnée et afin de minimiser les erreurs d'offset dans les images de vitesse, un champ de vue rectangulaire de 50 % a été utilisé et la structure imagée était positionnée au centre de l'image acquise, loin des erreurs d'encodage de phase.

Des images anatomiques cine ont d'abord été acquises dans la CCVG en utilisant une séquence SSFP dans deux plans orthogonaux (oblique sagittal et oblique coronal) avec les paramètres d'acquisition suivants : temps de répétition (TR) = 3,2 ms, temps d'écho (TE) = 1,4 ms, angle de bascule

=  $50^\circ$ , épaisseur de coupe = 8 mm, taille des pixels =  $0,74 \times 0,74 \text{ mm}^2$ , résolution temporelle = 33 ms. Ces images SSFP ont permis de visualiser le jet systolique à travers la valve aortique sténosée pour optimiser le positionnement des plans valvulaires pour les acquisitions de contraste de phase (Figure 2.19), qui ont été réalisées sur des plans axiaux perpendiculaires au jet au niveau de la CCVG juste en-dessous de l'anneau aortique et à trois niveaux dans la valve aortique : un plan de référence à l'extrémité des feuillets de la valve ouverte (0 mm) et à 5 et 10 mm au-dessus de ce plan de référence (Figure 2.19). Les paramètres d'acquisition moyens étaient les suivants : TR = 4,3 ms, TE = 2,1 ms, angle de bascule =  $20^\circ$ , nombre d'excitation = 1, épaisseur de coupe = 8 mm, taille des pixels =  $1,90 \times 1,90 \text{ mm}^2$ , matrice d'acquisition =  $256 \times 128$ , vues par segment = 2, résolution temporelle effective = 17 ms. La vitesse d'encodage était fixée à 2 m/s pour les acquisitions dans la CCVG ainsi que dans la valve aortique pour les sujets sains, et à 5 m/s pour les acquisitions dans la valve aortique en cas de suspicion de sténose. L'acquisition était répétée avec une vitesse d'encodage plus élevée en cas d'aliasing.

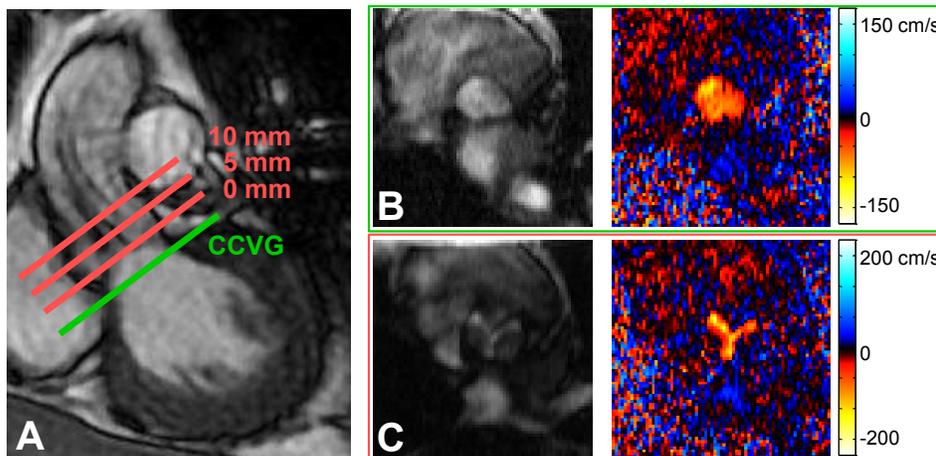


FIGURE 2.19 – A. Positionnement sur une image d'IRM ventriculaire gauche des quatre niveaux pour les acquisitions axiales 1) dans la chambre de chasse ventriculaire gauche (CCVG), 2) à 0, 5 et 10 mm de la valve aortique. Images axiales d'IRM de contraste de phase de module (à gauche) et de vitesse (à droite) dans la CCVG (B) et dans la valve aortique (C).

**2.3.2.2.2 Échocardiographie transthoracique** L'ETT a été réalisée par un échocardiographe expérimenté en utilisant un appareil General Electric Medical System Vivid7, en aveugle par rapport aux données d'IRM. L'enveloppe optimale de vitesse et la vitesse transvalvulaire aortique maximale ( $V_{\max_{AO}}$ ) ont été obtenues en utilisant du Doppler continu à partir de plusieurs vues (apicale, parasternale droite et suprasternale). Le profil de vitesse dans la CCVG a été obtenu en utilisant une vue apicale 5 cavités en plaçant soigneusement le volume pour utiliser du Doppler pulsé dans la CCVG juste en-dessous de la valve aortique.

Le diamètre ( $D$ ) de la CCVG a été mesuré en utilisant une vue grand axe parasternale, pour calculer la surface de la CCVG ( $S_{CCVG}$ ) en faisant l'hypothèse que celle-ci est circulaire :  $S_{CCVG} = \pi \frac{D^2}{4}$ . Puis, les intégrales temps-vitesse du flux sanguin ont été calculées pour la CCVG ( $ITV_{CCVG}$ ) et la valve aortique ( $ITV_{AO}$ ). Les gradients transvalvulaires aortiques maximal et moyen ont par la suite été calculés en utilisant l'équation de Bernoulli modifiée à partir de la vitesse  $v$  :  $\Delta P = 4v^2$ . Enfin, l'équation de continuité [Otto et al., 1986, Zoghbi et al., 1986] combinant  $ITV_{CCVG}$  et  $ITV_{AO}$  avec  $S_{CCVG}$ , a été utilisée pour estimer la SVA ( $SVA_{ETT}$ ) :

$$SVA_{ETT} = \frac{S_{CCVG} \times ITV_{CCVG}}{ITV_{AO}}. \quad (2.105)$$

Par ailleurs, la masse du VG a été calculée en utilisant la méthode préconisée par l'American Society of Echocardiography et a été indexée à la surface corporelle ( $MVG_i$ ). La fraction d'éjection (FEVG) a également été calculée en utilisant la méthode de Simpson.

### 2.3.2.3 Mises au point méthodologiques

L'analyse des données d'IRM a été réalisée en aveugle par rapport aux données cliniques et d'ETT. Les mises au point méthodologiques incluent une segmentation semi-automatique des flux et un traitement automatique des courbes de vitesse et de débit. La méthode de segmentation avait été précédemment mise au point durant mon stage de master au LIF sous la supervision de Nadja Kachenoura et avait été déposée auprès de l'Agence de protection des logiciels de l'UPMC. Ce logiciel avait été utilisé pour l'évaluation de la fonction diastolique du ventricule gauche à partir de données d'IRM de vitesses du flux transmitral [Bollache et al., 2010] et a été adapté dans cette étude pour l'analyse des données valvulaires aortiques.

La segmentation incluse dans ce logiciel est réalisée sur les images de vitesse plutôt que sur les images de module, en raison du faible contraste dû au flux sanguin dans ces dernières (voir Figure 2.19). Cette segmentation est basée sur la connectivité des pixels, en termes du signe de la vitesse, défini par la direction locale du flux sanguin à travers le plan. Tout d'abord, une région d'intérêt initiale est tracée manuellement sur une seule phase autour du flux aortique d'intérêt (Figure 2.20). La courbe de vitesse moyenne au cours du cycle cardiaque dans cette région d'intérêt est alors calculée et la phase cardiaque correspondant à sa valeur absolue maximale est détectée. Dans un deuxième temps, l'algorithme de segmentation est initialisé sur cette phase cardiaque, par une détection automatique de la plus grosse région connexe à l'intérieur de la région d'intérêt initiale, au sens du signe de la vitesse (Figure 2.20). Le barycentre de cette région connexe aortique est ensuite calculé et reporté sur les phases voisines (Figure 2.20). Enfin, les plus grosses régions connexes aortiques contenant ce barycentre sont automatiquement détectées sur ces phases voisines (Figure 2.20), puis leur barycentre est utilisé pour répéter le processus jusqu'au début et jusqu'à la fin de la période systolique. La propagation du barycentre d'une phase à l'autre permet à la segmentation de suivre correctement le flux aortique. Ce processus a été appliqué aux images d'IRM de contraste de phase acquises dans la CCVG et dans les trois niveaux de la valve aortique. En cas de sténose valvulaire sévère ou calcifiée, plusieurs orifices peuvent être observés dans les images aortiques de vitesses (Figure 2.21). Ainsi, j'ai adapté l'algorithme de segmentation à cette application spécifique, en permettant à l'utilisateur de lancer le processus de recherche de zones connexes tout en spécifiant le nombre d'orifices recherchés.

La segmentation des images de vitesse a fourni les courbes des vitesses maximale et moyenne ainsi que de débit au cours du cycle cardiaque. Afin de réduire l'effet du bruit sur les vitesses maximales, celle-ci est calculée pour chaque phase comme étant la moyenne des valeurs de vitesse supérieures à 95 % de la valeur maximale au sein de la région d'intérêt segmentée, tout en excluant les pixels de bord.

Ensuite, les pics systoliques de vitesse et de débit ainsi que la fin de l'éjection ont été automatiquement estimés en utilisant une détection automatique des maxima ainsi que l'interpolation linéaire automatique des fronts

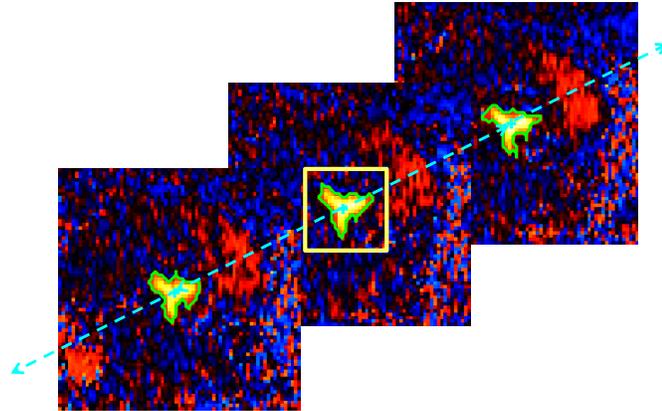


FIGURE 2.20 – Segmentation semi-automatique du flux valvulaire aortique (représenté en orange) dans les images d’IRM de contraste de phase de vitesse. Illustration sur trois phases systoliques consécutives : tracé manuel d’une région d’intérêt sur une seule phase (au milieu, en jaune), détection automatique du flux aortique (en vert) avec propagation du barycentre d’une phase à l’autre (en bleu).

descendants. L’intégrale temps-vitesse aortique ( $ITV_{AO}$ ) a été calculée en intégrant la courbe de vitesse aortique maximale sur la phase systolique. L’analyse automatique a été réalisée sur les trois plans d’acquisition aortiques et le plan fournissant la vitesse aortique maximale a été utilisé pour estimer  $ITV_{AO}$  ainsi que le pic de vitesse aortique,  $V_{max_{AO}}$ . Le volume d’éjection systolique dans la CCVG ( $VES_{CCVG}$ ) a également été calculé en intégrant la courbe de débit dans la CCVG sur la phase systolique, et a été multiplié par la fréquence cardiaque pour obtenir le débit cardiaque ( $Q_{CCVG}$ ). Enfin, les gradients de pression transvalvulaires aortiques systoliques moyen et maximal ( $\Delta P_{max_{AO}}$ ) ont été calculés avec l’équation de Bernoulli simplifiée.

Après avoir estimé ces paramètres à partir des images d’IRM de contraste de phase de vitesses dans la CCVG et dans la valve aortique (Figure 2.22), la SVA a été estimée selon trois méthodes :

1. la première méthode était basée sur la formule de Hakki, qui est une simplification de la formule de Gorlin [Gorlin and Gorlin, 1951, Park et al., 1996], précédemment appliquée à des données d’IRM de

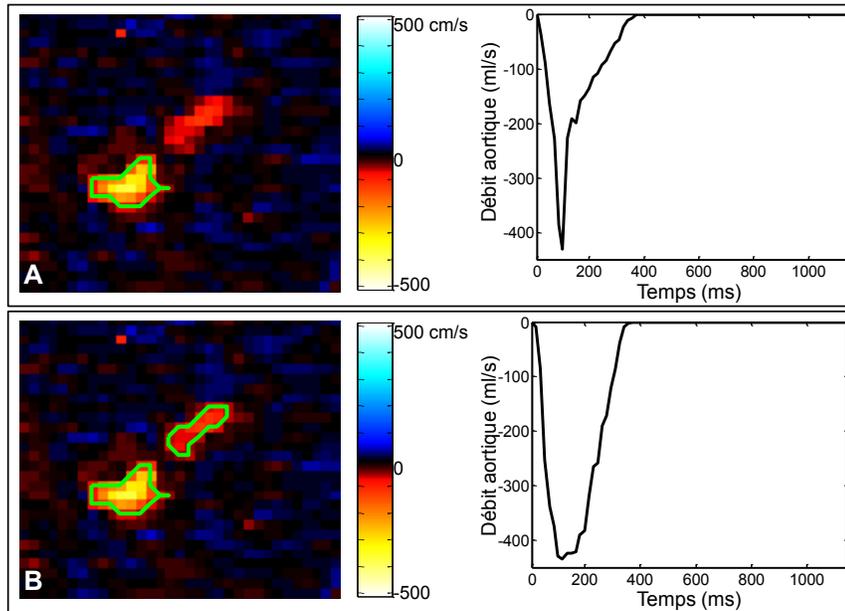


FIGURE 2.21 – Segmentation semi-automatique des images d’IRM de contraste de phase de vitesses (à gauche) et courbes de débit aortique associées (à droite) lorsqu’un seul orifice est pris en compte (A) et avec l’amélioration de la segmentation prenant en compte les deux orifices (B).

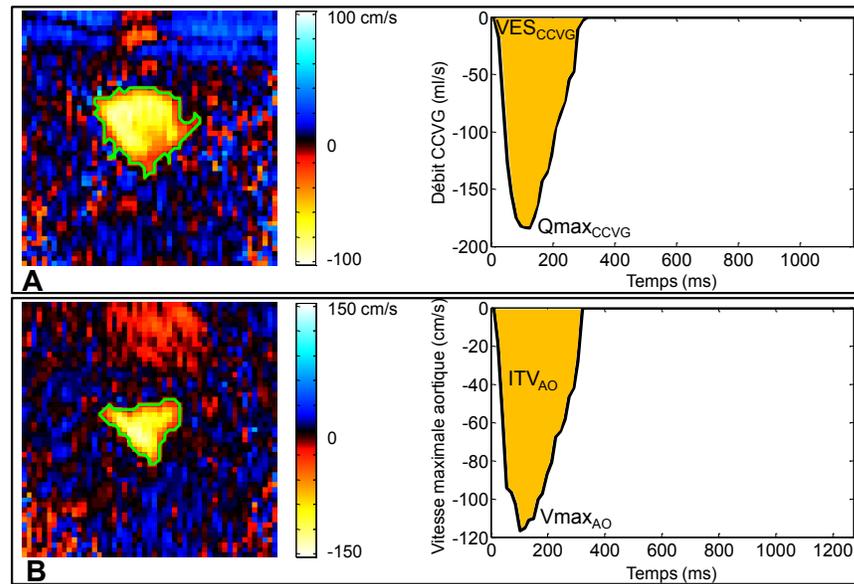


FIGURE 2.22 – Estimation automatique des paramètres dans la chambre de chasse ventriculaire gauche (CCVG) et dans la valve aortique à partir des données d'IRM. A. Segmentation de la CCVG et courbe de débit associée utilisée pour l'estimation du volume d'éjection ( $VES_{CCVG}$ ) et du pic de débit ( $Q_{max_{CCVG}}$ ) dans la CCVG. B. Segmentation de la valve aortique et courbe de vitesse maximale associée utilisée pour l'estimation de l'intégrale systolique temps-vitesse ( $ITV_{AO}$ ) et du pic de vitesse ( $V_{max_{AO}}$ ) aortiques.

contraste de phase [Hakki et al., 1981, Gorlin and Gorlin, 1951, Puy-mirat et al., 2010] :

$$SVA_{IRM1} = \frac{Q_{CCVG}}{\sqrt{\Delta P_{\max AO}}},$$

- la deuxième méthode était basée sur l'équation de continuité, communément utilisée en échocardiographie mais également dans des études d'IRM [Baumgartner et al., 1990, Yap et al., 2007, O'Brien et al., 2009] :

$$SVA_{IRM2} = \frac{VES_{CCVG}}{ITV_{AO}},$$

- la troisième approche, déjà été décrite en échocardiographie [Come et al., 1988, Oh et al., 1988], était également basée sur l'équation de continuité. SVA est exprimée en utilisant les pics de vitesse et de débit plutôt que leurs intégrales :

$$SVA_{IRM3} = \frac{Q_{\max CCVG}}{V_{\max AO}}.$$

Notre hypothèse est que l'utilisation d'une seule phase cardiaque introduirait moins d'erreurs de mesure que l'intégrale sur toute la systole, étant donné que le rapport vitesse sur bruit de l'image au pic de vitesse est plus élevé que lors des phases systoliques précoce et tardive, puisque les vitesses proches de la vitesse d'encodage sont mesurées plus précisément que les vitesses proches de zéro.

Tous les développements méthodologiques ont été intégrés dans une interface développée sous Matlab (Mathworks, Natick, MA, États-Unis), qui a été utilisée pour analyser les données d'IRM de contraste de phase de 53 patients avec une sténose valvulaire aortique et 21 sujets sains. Pour chaque sujet, le temps de traitement des données des trois niveaux aortiques et du niveau dans la CCVG était de moins de 5 minutes sur un ordinateur personnel. Ce temps est équivalent voire légèrement supérieur au temps nécessaire pour la planimétrie directe des images d'IRM SSFP, mais bien inférieur au temps nécessaire pour la délimitation manuelle de l'ensemble du cycle cardiaque, qui a été estimé à 20 minutes pour un niveau d'acquisition.

#### 2.3.2.4 Variabilité inter-opérateurs

Étant donné que la segmentation du flux aortique dans les images d'IRM de vitesses nécessite une initialisation manuelle sur une phase, la variabilité

inter-opérateurs de notre analyse, en termes d'estimation des paramètres fonctionnels de vitesse et de débit ainsi que de la SVA obtenue avec nos trois méthodes, a été évaluée : l'analyse des données d'IRM de contraste de phase dans la CCVG et dans la valve aortique a été réalisée par deux opérateurs indépendants sur un sous-groupe de 21 sujets incluant 16 patients et 5 sujets sains. Ainsi, la variabilité a été calculée pour chaque sujet comme la différence absolue entre les deux mesures, en pourcentage de leur moyenne. Ces pourcentages sont moyennés sur l'ensemble du sous-groupe.

## Bibliographie

- H. Baumgartner, H. Kratzer, G. Helmreich, and P. Kuehn. Determination of aortic valve area by Doppler echocardiography using the continuity equation : a critical evaluation. *Cardiology*, 77 :101–11, 1990.
- E. Bollache, A. Redheuil, S. Clement-Guinaudeau, C. Defrance, L. Perdrix, M. Ladouceur, M. Lefort, A. De Cesare, A. Herment, B. Diebold, E. Mousseaux, and N. Kachenoura. Automated left ventricular diastolic function evaluation from phase-contrast cardiovascular magnetic resonance and comparison with Doppler echocardiography. *J Cardiovasc Magn Reson*, 12 :63, 2010.
- R. O. Bonow, B. A. Carabello, C. Kanu, Jr. de Leon, A. C., D. P. Faxon, M. D. Freed, W. H. Gaasch, B. W. Lytle, R. A. Nishimura, P. T. O’Gara, R. A. O’Rourke, C. M. Otto, P. M. Shah, J. S. Shanewise, Jr. Smith, S. C., A. K. Jacobs, C. D. Adams, J. L. Anderson, E. M. Antman, V. Fuster, J. L. Halperin, L. F. Hiratzka, S. A. Hunt, R. Nishimura, R. L. Page, and B. Riegel. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease) : developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists : endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*, 114 :e84–231, 2006.
- C. Burgstahler, M. Kunze, C. Loffler, M. P. Gawaz, V. Hombach, and N. Merkle. Assessment of left ventricular outflow tract geometry in non-stenotic and stenotic aortic valves by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*, 8 :825–9, 2006.
- S. D. Caruthers, S. J. Lin, P. Brown, M. P. Watkins, T. A. Williams, K. A. Lehr, and S. A. Wickline. Practical value of cardiac magnetic resonance imaging for clinical quantification of aortic valve stenosis : comparison with echocardiography. *Circulation*, 108 :2236–43, 2003.
- P. C. Come, M. F. Riley, J. F. Ferguson, J. P. Morgan, and R. G. McKay. Prediction of severity of aortic stenosis : accuracy of multiple noninvasive parameters. *Am J Med*, 85 :29–37, 1988.
- J. Garcia, L. Kadem, E. Larose, M. A. Clavel, and P. Pibarot. Comparison between cardiovascular magnetic resonance and transthoracic Doppler

- echocardiography for the estimation of effective orifice area in aortic stenosis. *J Cardiovasc Magn Reson*, 13 :25, 2011.
- R. Gorlin and S. G. Gorlin. Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts. I. *Am Heart J*, 41 :1–29, 1951.
- A. H. Hakki, A. S. Iskandrian, C. E. Bemis, D. Kimbiris, G. S. Mintz, B. L. Segal, and C. Brice. A simplified valve formula for the calculation of stenotic cardiac valve areas. *Circulation*, 63 :1050–5, 1981.
- P. J. Kilner, C. C. Manzara, R. H. Mohiaddin, D. J. Pennell, M. G. Sutton, D. N. Firmin, S. R. Underwood, and D. B. Longmore. Magnetic resonance jet velocity mapping in mitral and aortic valve stenosis. *Circulation*, 87 : 1239–48, 1993.
- K. R. O'Brien, R. S. Gabriel, A. Greiser, B. R. Cowan, A. A. Young, and A. J. Kerr. Aortic valve stenotic area calculation from phase contrast cardiovascular magnetic resonance : the importance of short echo time. *J Cardiovasc Magn Reson*, 11 :49, 2009.
- J. K. Oh, C. P. Taliercio, Jr. Holmes, D. R., G. S. Reeder, K. R. Bailey, J. B. Seward, and A. J. Tajik. Prediction of the severity of aortic stenosis by Doppler aortic valve area determination : prospective Doppler-catheterization correlation in 100 patients. *J Am Coll Cardiol*, 11 :1227–34, 1988.
- C. M. Otto, A. S. Pearlman, K. A. Comess, R. P. Reamer, C. L. Janko, and L. L. Huntsman. Determination of the stenotic aortic valve area in adults using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 7 :509–17, 1986.
- C. M. Otto, B. K. Lind, D. W. Kitzman, B. J. Gersh, and D. S. Siscovick. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med*, 341 :142–7, 1999.
- S. H. Park, C. Shub, T. P. Nobrega, K. R. Bailey, and J. B. Seward. Two-dimensional echocardiographic calculation of left ventricular mass as recommended by the American Society of Echocardiography : correlation with autopsy and M-mode echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 9 : 119–28, 1996.
- A. C. Pouleur, J. B. le Polain de Waroux, A. Pasquet, D. Vancraeynest, J. L. Vanovershelde, and B. L. Gerber. Planimetric and continuity equation

- assessment of aortic valve area : Head to head comparison between cardiac magnetic resonance and echocardiography. *J Magn Reson Imaging*, 26 : 1436–43, 2007.
- E. Puymirat, S. Chassaing, L. Trinquart, C. Barbey, A. Chaudeurge, O. Bar, and D. Blanchard. Hakki's formula for measurement of aortic valve area by magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*, 106 :249–54, 2010.
- K. Tanaka, A. N. Makaryus, and S. D. Wolff. Correlation of aortic valve area obtained by the velocity-encoded phase contrast continuity method to direct planimetry using cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*, 9 :799–805, 2007.
- A. Vahanian, H. Baumgartner, J. Bax, E. Butchart, R. Dion, G. Filippatos, F. Flachskampf, R. Hall, B. Iung, J. Kasprzak, P. Nataf, P. Tornos, L. Torracca, and A. Wenink. Guidelines on the management of valvular heart disease : The task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 28 :230–68, 2007.
- S. C. Yap, R. J. van Geuns, F. J. Meijboom, S. W. Kirschbaum, J. S. McGhie, M. L. Simoons, P. J. Kilner, and J. W. Roos-Hesselink. A simplified continuity equation approach to the quantification of stenotic bicuspid aortic valves using velocity-encoded cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*, 9 :899–906, 2007.
- W. A. Zoghbi, K. L. Farmer, J. G. Soto, J. G. Nelson, and M. A. Quinones. Accurate noninvasive quantification of stenotic aortic valve area by Doppler echocardiography. *Circulation*, 73 :452–9, 1986.



## Chapitre 3

# Résultats et discussions

### 3.1 Données simulées

Nous avons validé notre modèle 1D de l'aorte descendante avec deux analyses :

1. l'analyse sur une aorte « idéalisée » de la sensibilité du modèle à des altérations artérielles locales, périphériques, ainsi que de la fréquence cardiaque pouvant survenir avec le vieillissement notamment mais aussi avec certaines pathologies,
2. la comparaison entre les résultats obtenus avec les modèles d'aortes « personnalisés » et les données cliniques d'IRM et de tonométrie d'applanation acquises chez six sujets sains de moins de 32 ans et un sujet sain de 59 ans.

Des résultats préliminaires de cette étude ont été publiés en décembre 2012 dans le journal français *IRBM*, puis les résultats finaux présentés ici ont été publiés en novembre 2013 dans *Journal of Biomechanics* (section 5.3).

#### 3.1.1 Cas idéalisé : simulation des effets du vieillissement

La première étude de sensibilité du modèle a donc été menée sur une aorte descendante générique caractérisée par les paramètres génériques (Table 2.2) et les paramètres résumés dans la Table 3.1, obtenus en moyennant les caractéristiques des six sujets les plus jeunes inclus dans la deuxième étude.

Les simulations obtenues sur l'aorte descendante idéalisée sont illustrées dans la Figure 3.1, en termes de surface (A), vitesse (B) et pression (C) en

Élasticité aortique au repos	$c_0 = 4,2 \text{ m/s}$
Surface aortique au repos	$A_0 = 1,3 \text{ cm}^2$
Pic de débit en entrée	217 ml/s
Durée d'éjection cardiaque	268 ms
Période cardiaque	857 ms
Résistance artérielle périphérique	$R_t = 2,51 \cdot 10^8 \text{ Pa.s.m}^{-3}$
Compliance artérielle périphérique	$C = 6,81 \cdot 10^{-9} \text{ m}^3.\text{Pa}^{-1}$

TABLE 3.1 – Valeurs des paramètres utilisés pour la modélisation de l'aorte descendante idéalisée.

entrée (tirets), au milieu (traits pleins) et en sortie (pointillés) de l'aorte. La

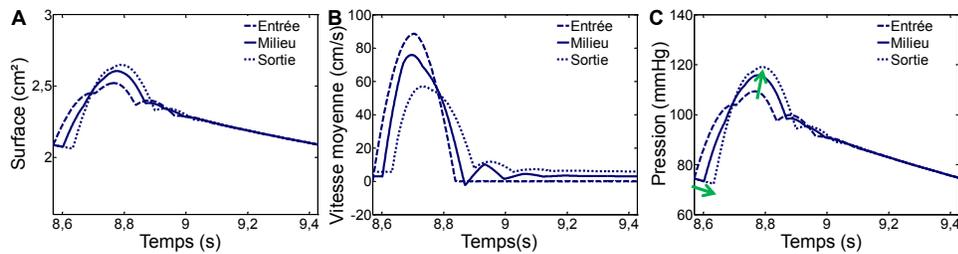


FIGURE 3.1 – Résultats de la simulation sur une aorte descendante « générique » : courbes sur un cycle cardiaque de surface transverse (A), vitesse moyenne (B) et pression interne moyenne (C) en entrée (tirets), au milieu (trait pleins) et en sortie (pointillés) de l'aorte.

pression représente bien les détails observés *in vivo*, telles que l'augmentation de la pression systolique et la légère diminution de la pression diastolique, ainsi que le raidissement du front ascendant systolique, de l'aorte proximale vers la périphérie [Nichols et al., 2011].

Nous avons par la suite simulé l'effet, sur les variations locales de pressions, surfaces et vitesses, des altérations physiopathologiques du vieillissement ou de l'hypertension en augmentant ou diminuant de 30 % sur des plages physiologiques les valeurs des paramètres artériels locaux ( $c_0$ ,  $A_0$ ) et périphériques ( $R_2$ ,  $C$ ) ainsi que de la fréquence cardiaque imposée en entrée du modèle. Les résultats obtenus avec ces simulations ont par la suite été confrontés qualitativement aux données physiologiques établies décrites

dans la littérature. Afin de fournir une analyse plus complète de la sensibilité du modèle, nous avons enfin étudié l'effet de la longueur aortique et de la friction.

### 3.1.1.1 Sensibilité du modèle aux paramètres locaux

Tout d'abord, nous avons simulé l'effet de la rigidification aortique survenant avec l'âge ou certaines pathologies [Nichols et al., 2011], en augmentant  $c_0$  de 30 %, i.e.  $c_0 = 5,5$  m/s, en conservant les mêmes valeurs que l'aorte descendante idéalisée pour les autres paramètres (Figure 3.2). En comparaison à l'aorte compliant, nous avons obtenu dans l'aorte rigide

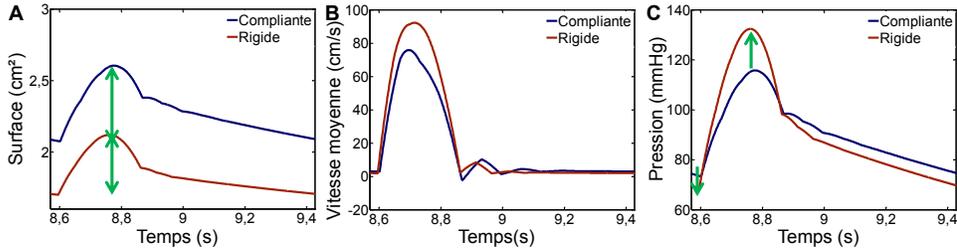


FIGURE 3.2 – Effet de la rigidité aortique sur les simulations : résultats au milieu de l'aorte descendante générique saine (en bleu) et de l'aorte rigide (en rouge) sur les courbes de surface (A), vitesse (B) et pression (C) centrales.

une augmentation de la pression systolique ainsi qu'une diminution de la pression diastolique, induisant une augmentation de la pression pulsée centrale, ce qui avait été précédemment décrit dans la littérature [Lakatta and Levy, 2003]. Nous pouvons également remarquer que la variation de surface est réduite dans l'aorte rigide, reflétant l'altération de son élasticité. Nous pouvons par ailleurs étudier l'effet de cette rigidité aortique sur l'onde de pression réfléchie obtenue en utilisant la méthode de séparation des ondes (Figure 3.3) : l'onde réfléchie centrale apparaît plus précocement dans le cycle cardiaque pour l'aorte rigide que pour l'aorte compliant.

Nous avons par la suite simulé, sur cette aorte descendante rigide, la dilatation aortique qui survient avec l'âge [Agmon et al., 2003] et accompagne la rigidité aortique, en augmentant à la fois  $c_0$  et  $A_0$  de 30 %, i.e.  $A_0 = 1,7$  cm<sup>2</sup> (Figure 3.4). L'onde de pression centrale est plus amortie dans l'aorte

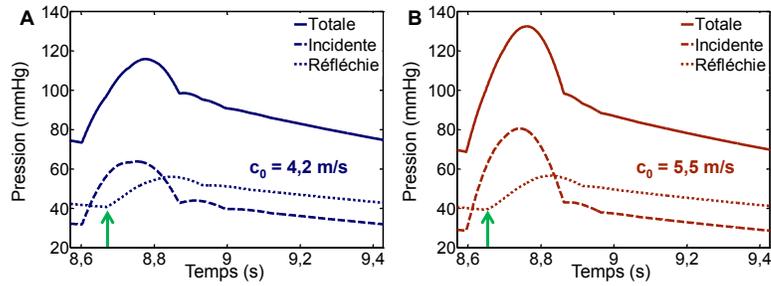


FIGURE 3.3 – Effet de la rigidité aortique sur la pression centrale simulée au milieu de l’aorte descendante saine (A) et de l’aorte rigide (B) : totale (traits pleins), incidente (tirets) et réfléchie (pointillés).

rigide dilatée que dans l’aorte rigide avec une surface « normale » : en effet, la pression systolique est réduite alors que la pression diastolique est plus élevée. Un tel mécanisme de dilatation pourrait correspondre à une adaptation à l’augmentation des pressions artérielles survenant avec la rigidité (phénomène de remodelage).

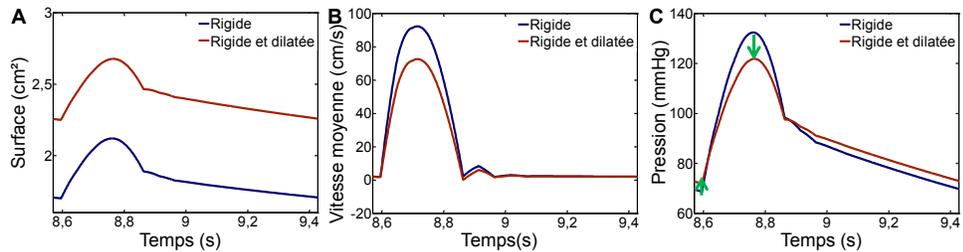


FIGURE 3.4 – Effet de la surface aortique sur les simulations : résultats au milieu de l’aorte descendante rigide avec une surface normale (en bleu) et de l’aorte rigide dilatée (en rouge) sur les courbes de surface (A), vitesse (B) et pression (C) centrales.

### 3.1.1.2 Sensibilité du modèle aux paramètres périphériques

Nous avons également simulé l’augmentation des résistances artérielles périphériques et la diminution de la compliance artérielle totale liées à l’âge

ou certaines pathologies.

Tout d'abord, l'augmentation des résistances artérielles périphériques, simulée par une augmentation de  $R_2$  de 30 % en conservant les mêmes valeurs que l'aorte descendante « générique » pour les autres paramètres, était associée à l'augmentation globale précédemment décrite [Elzinga and Westerhof, 1973] des pressions centrales systolique, diastolique et moyenne (Figure 3.5).

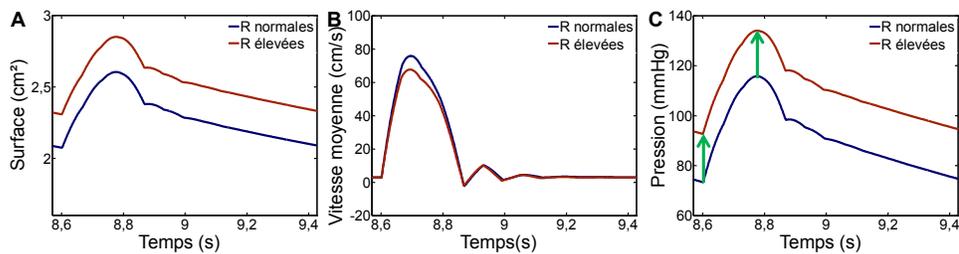


FIGURE 3.5 – Effet des résistances artérielles périphériques sur les simulations : résultats au milieu de l'aorte descendante générique avec des résistances normales (en bleu) et de l'aorte avec des résistances élevées (en rouge) sur les courbes de surface (A), vitesse (B) et pression (C) centrales.

Puis, lorsque nous avons simulé la baisse de la compli-  
 ance artérielle totale, en diminuant  $C$  de 30 %, nous avons retrouvé l'augmentation connue de la pression pulsée centrale [Randall et al., 1984], due particulièrement à une réduction de la pression diastolique [Elzinga and Westerhof, 1973] (Figure 3.6). Nous pouvons aussi noter que, dans le cas de la compli-  
 ance totale normale, le déclin de la pression en diastole est plus doux et ainsi, la pression diastolique est maintenue pour favoriser la perfusion myocardique lors de cette période.

### 3.1.1.3 Sensibilité du modèle à la fréquence cardiaque

Par ailleurs, nous avons simulé une augmentation de 30 % de la fréquence cardiaque, soit de 70 à 91 battements par minute, i.e. avec un cycle cardiaque de 659 ms (Figure 3.7). Lorsque la fréquence cardiaque était augmentée, la pression centrale moyenne était plus élevée et la pression pulsée était

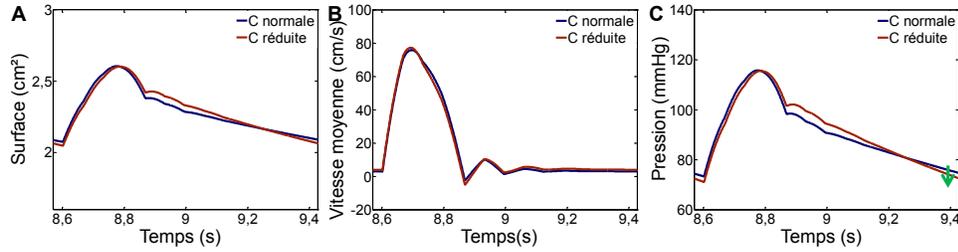


FIGURE 3.6 – Effet de la compliance artérielle périphérique sur les simulations : résultats au milieu de l’aorte descendante générique avec une compliance totale normale (en bleu) et de l’aorte avec une compliance totale abaissée (en rouge) sur les courbes de surface (A), vitesse (B) et pression (C) centrales.

légèrement diminuée, principalement par une augmentation de la pression diastolique, en accord avec ce qui avait été précédemment décrit [Albaladejo et al., 2001].

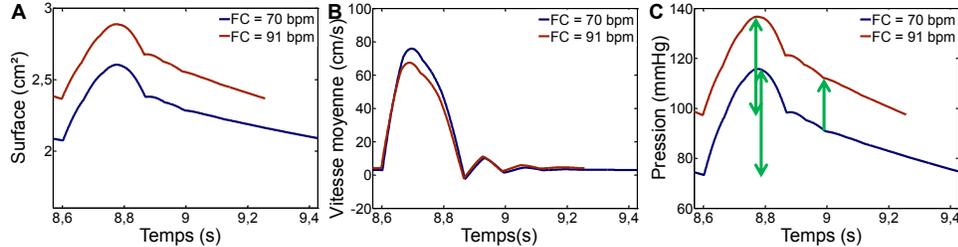


FIGURE 3.7 – Effet de la fréquence cardiaque sur les simulations : résultats au milieu de l’aorte descendante générique avec une fréquence cardiaque de 70 bpm (en bleu) et de l’aorte avec une fréquence cardiaque de 91 bpm (en rouge) sur les courbes de surface (A), vitesse (B) et pression (C) centrales. FC est la fréquence cardiaque.

### 3.1.1.4 Sensibilité du modèle aux autres paramètres

Enfin, nous avons étudié la sensibilité du modèle envers d’autres paramètres globalement moins influents que ceux décrits ci-dessus, tels que la longueur aortique et la présence ou non du terme  $f$  des forces de friction.

L'augmentation de 30 % de la longueur aortique, i.e.  $L = 0,395$  m, a provoqué une légère diminution de la pression systolique et une légère élévation de la vitesse systolique, mais ces modifications sont secondaires pour des élongations physiologiques modérées de l'aorte descendante (Figure 3.8). Ces résultats sont en accord avec ceux précédemment décrits en utilisant un modèle 1D [Alastruey, 2006]. De même, comme il avait été montré [Alastruey, 2006], des différences négligeables ont été trouvées entre les simulations avec les forces de friction, en considérant un coefficient de correction du moment  $\alpha = 1,1$  comme suggéré dans la littérature [Smith et al., 2002], ou sans (Figure 3.9).

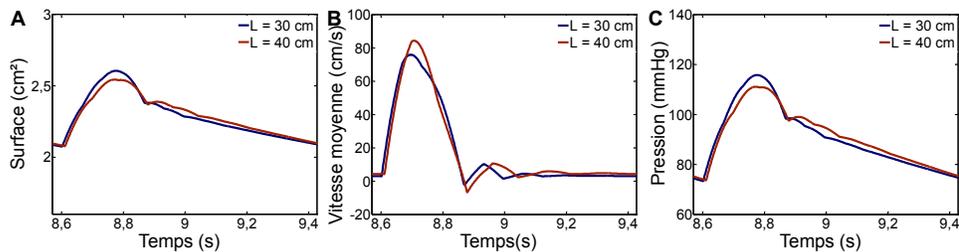


FIGURE 3.8 – Effet de la longueur aortique sur les simulations : résultats au milieu de l'aorte descendante générique avec une longueur de 30,4 cm (en bleu) et de l'aorte avec une longueur de 39,5 cm (en rouge) sur les courbes de surface (A), vitesse (B) et pression (C) centrales.

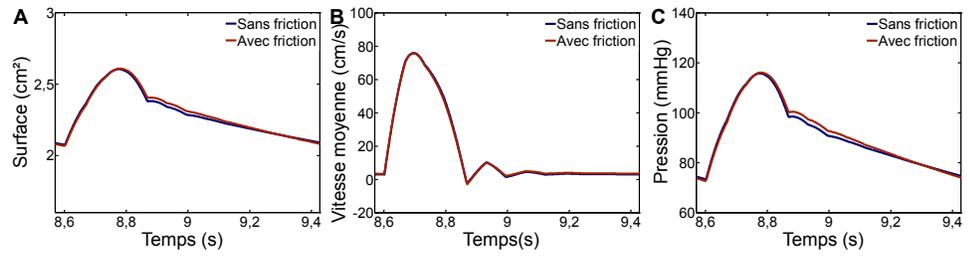


FIGURE 3.9 – Effet de la friction sur les simulations : résultats au milieu de l'aorte descendante générique sans friction (en bleu) et de l'aorte avec friction (en rouge) sur les courbes de surface (A), vitesse (B) et pression (C) centrales.

### 3.1.2 Application à des données *in vivo*

La deuxième étude, plus quantitative, a inclus sept sujets sains qui ont eu chacun un examen d'IRM de l'aorte descendante (section 2.2.10.1) et une tonométrie d'applanation dans la carotide (section 2.2.10.2). Pour chaque sujet, nous avons modélisé l'aorte descendante en estimant les paramètres spécifiques selon les méthodes décrites dans la Table 2.2. Pour chaque sujet, nous avons calculé la pression simulée absolue en fixant sa valeur diastolique égale à la pression artérielle diastolique clinique, et, lorsque la fréquence cardiaque était différente entre les six acquisitions d'IRM et l'examen de tonométrie, nous avons choisi d'imposer pour les simulations la valeur médiane.

#### 3.1.2.1 Population

Dans cette étude, sept sujets sains, sans pathologie cardiovasculaire apparente, ont été inclus. Les caractéristiques des sujets ainsi que les paramètres du modèle estimés pour chacun d'eux sont résumés dans la Table 3.2.

#### 3.1.2.2 Estimation du nombre de Reynolds

Tout d'abord, afin de vérifier que notre modèle, qui n'inclut pas de turbulences, peut bien être appliqué *in vivo*, nous avons calculé dans les trois niveaux aortiques chez les sujets les valeurs du nombre de Reynolds local ( $Re$ ) :

$$Re = \frac{\rho u D}{\mu}, \quad (3.1)$$

où  $\rho$  est la densité,  $\mu$  est la viscosité dynamique et  $u$ ,  $D$  sont respectivement la vitesse moyenne, le diamètre dans la section aortique considérée. Nous avons utilisé des valeurs constantes  $\rho = 1050 \text{ kg.m}^{-3}$  et  $\mu = 4,6 \text{ mPa.s}$  et nous avons estimé les vitesses moyennes à partir des données d'IRM de vitesses et les diamètres à partir des données d'IRM SSFP. Nous avons ensuite calculé les nombres de Reynolds maximal ( $Re_{\max}$ ) et moyen ( $Re_{\text{moy}}$ ) respectifs basés sur les vitesses et diamètres à la phase systolique ( $u_s$  et  $D_s$ , respectivement) et moyennés sur le cycle cardiaque ( $u_{\text{moy}}$  et  $D_{\text{moy}}$ , respectivement). En outre, nous avons estimé les nombres de Womersley ( $\alpha$ ) et de Strouhal ( $St$ ) :

$$\alpha = \frac{D_{\text{moy}}}{2} \sqrt{\frac{2\pi\rho}{\mu T}} \quad \text{et} \quad St = \frac{D_{\text{moy}}}{2T(u_s - u_{\text{moy}})}, \quad (3.2)$$

<b>Sujet</b>	<b>S1</b>	<b>S2</b>	<b>S3</b>	<b>S4</b>	<b>S5</b>	<b>S6</b>	<b>S7</b>
Sexe	F	M	F	F	F	F	F
Age (années)	27	31	27	21	27	30	59
Taille (cm)	173	184	160	165	164	170	170
Poids (kg)	52	76	52	55	53	57	70
SC (m <sup>2</sup> )	1,62	1,99	1,53	1,60	1,57	1,66	1,81
$c_0$ (m/s)	4,07	5,02	4,60	4,08	3,51	3,92	6,76
$A_0$ (cm <sup>2</sup> )	1,16	2,20	1,49	0,96	1,14	1,14	2,75
$R_t$ (10 <sup>8</sup> Pa.s.m <sup>-3</sup> )	2,77	2,04	2,26	2,84	2,55	2,58	2,52
$C$ (10 <sup>-9</sup> m <sup>3</sup> .Pa <sup>-1</sup> )	4,65	8,97	6,49	4,78	7,50	8,47	6,17
Période cardiaque (ms)	799	905	896	936	883	725	787
Pic de débit (ml/s)	183	267	248	176	239	186	189
Période d'éjection (ms)	267	295	259	283	247	257	272
Décalage temporel du débit (ms)	0	23	30	42	41	0	74
Position du deuxième plan d'IRM (cm)	4,4	6,5	4,2	5,3	4,4	4,1	4,9
Position du troisième plan d'IRM (cm)	12,3	12,7	8,1	10,8	9,8	10,2	12,1

TABLE 3.2 – Caractéristiques et paramètres du modèle estimés pour chaque sujet. SC est la surface corporelle.

où  $T$  est la période cardiaque. Enfin, nous avons calculé le nombre de Reynolds critique, qui a été précédemment déterminé pour un écoulement pulsatile dans un tube droit ainsi [Peacock et al., 1998] :

$$Re_{\text{crit}} = 169\alpha^{0,83}St^{-0,27}. \quad (3.3)$$

Les valeurs de ces paramètres moyennées sur les 7 sujets sains inclus dans cette étude sont données dans la Table 3.3. Nous avons retrouvé des va-

	Premier niveau	Deuxième niveau	Troisième niveau
$\alpha$	$12,3 \pm 1,7$	$11,4 \pm 1,7$	$10,8 \pm 1,7$
$St$	$0,020 \pm 0,009$	$0,017 \pm 0,009$	$0,016 \pm 0,010$
$Re_{\text{moy}}$	$775 \pm 101$	$819 \pm 201$	$902 \pm 173$
$Re_{\text{max}}$	$3509 \pm 587$	$3700 \pm 702$	$3854 \pm 750$
$Re_{\text{crit}}$	$3955 \pm 161$	$3909 \pm 150$	$3830 \pm 245$

TABLE 3.3 – Nombres de Womersley, Strouhal et Reynolds estimés à partir des données *in vivo* et moyennés sur les 7 sujets sains pour chaque niveau de l'aorte descendante. Les valeurs sont données sous la forme moyenne  $\pm$  écart-type.

leurs qui sont du même ordre de grandeur que celles précédemment estimées chez des sujets sains avec des données d'IRM de vitesses aortiques [Stalder et al., 2011], avec une diminution des nombres de Womersley (due à la réduction du diamètre aortique) et de Strouhal et une augmentation des nombres de Reynolds, des sites aortiques proximaux aux sites distaux. Surtout, tous les nombres de Reynolds moyens sont en-dessous des seuils définis par les nombres de Reynolds critiques, indiquant que dans l'ensemble l'écoulement est laminaire. Les nombres de Reynolds maximaux sont également en-dessous des seuils critiques pour les premier et deuxième niveaux aortiques, mais pas pour le troisième niveau. Cependant, la différence entre les nombres de Reynolds maximaux et critiques, en pourcentage du nombre de Reynolds critique, qui est dans ce cas un bon marqueur de la transition vers la turbulence [Lodahl et al., 1998], n'excédait pas 15 %, obtenue pour un seul sujet. Ainsi, nous avons supposé dans notre étude que l'écoulement dans l'aorte descendante n'était pas turbulent, y compris dans les sites distaux et au pic de systole.

### 3.1.2.3 Comparaison entre les simulations et les données cliniques

Pour chaque sujet, le temps moyen de calcul pour la simulation d'un cycle cardiaque était de moins de 10 secondes sur un ordinateur personnel. De par notre choix d'une condition en sortie de type RCR, la stabilité et la reproductibilité des courbes simulées ont été atteintes au dixième cycle cardiaque, qui a été pris en compte pour la comparaison aux données cliniques.

La comparaison entre les simulations et les données cliniques pour la surface, la vitesse et la pression est illustrée pour tous les sujets dans la Figure 3.10 pour le premier niveau aortique, dans la Figure 3.11 pour le deuxième niveau aortique et dans la Figure 3.12 pour le troisième niveau aortique. Nous avons globalement obtenu un bon accord entre simulations et données cliniques, avec toutefois une sous-estimation systématique de la surface simulée dans le premier niveau ainsi qu'une surestimation de la vitesse simulée dans le troisième niveau.

Pour la comparaison quantitative entre les simulations et les données cliniques, nous avons estimé différentes mesures d'erreurs :

1. la racine carrée de l'erreur quadratique moyenne, mesure globale entre les simulations et les données cliniques, exprimée en pourcentage de la valeur clinique maximale, pour les courbes tout au long du cycle cardiaque de la surface ( $A_{\text{rms}}$ ), de la vitesse ( $u_{\text{rms}}$ ) et du débit ( $Q_{\text{rms}}$ );
2. les erreurs locales définies comme la différence absolue entre les valeurs simulée et clinique en pourcentage de la valeur clinique, pour les surfaces ( $A_{\text{max}}$  et  $A_{\text{moy}}$ ), vitesses ( $u_{\text{max}}$  et  $u_{\text{moy}}$ ) et débits ( $Q_{\text{max}}$  et  $Q_{\text{moy}}$ ) systoliques et moyens, respectivement, ainsi que le temps du pic pour la surface ( $t_{A_{\text{max}}}$ ), la vitesse ( $t_{u_{\text{max}}}$ ) et le débit ( $t_{Q_{\text{max}}}$ ).

Tous ces indices d'erreurs globales et locales ont été calculés pour chacun des trois niveaux aortiques. Enfin, nous avons comparé la pression mesurée par tonométrie dans la carotide et la pression simulée dans le site le plus proche, c'est-à-dire le niveau proximal de l'aorte descendante. Les mêmes indices que pour la surface, la vitesse ou le débit, à savoir  $p_{\text{rms}}$ ,  $p_{\text{max}}$ ,  $p_{\text{moy}}$  et  $t_{p_{\text{max}}}$ , ont été estimés pour chaque sujet et la valeur moyennée sur l'ensemble du groupe est donnée.

Les indices d'erreur moyennés sur l'ensemble du groupe et sur les trois

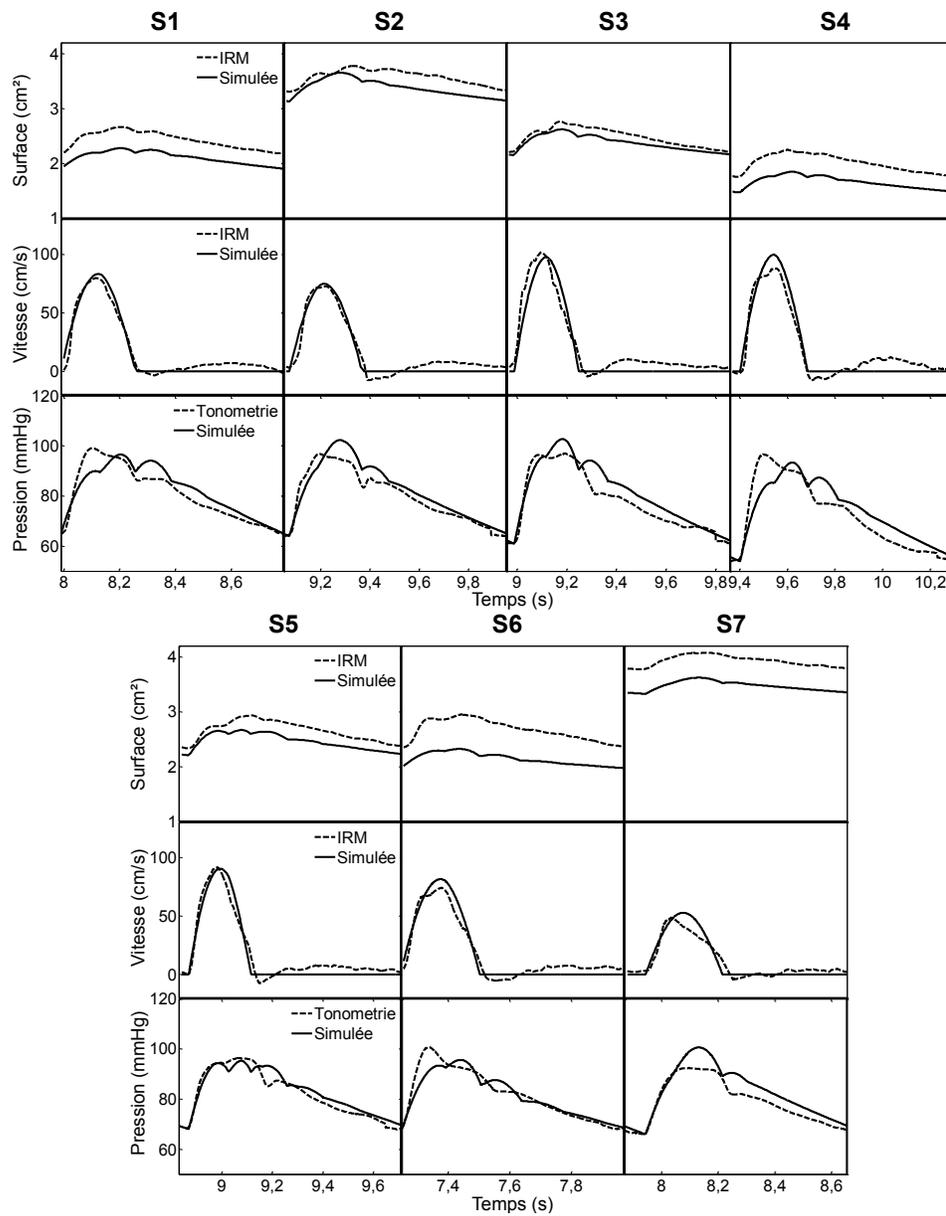


FIGURE 3.10 – Comparison pour les sept sujets dans le premier niveau de l'aorte descendante entre les simulations et la surface transverse (en haut) mesurée en IRM SSFP, la vitesse moyenne (au milieu) mesurée en IRM de contraste de phase et la pression (en bas) mesurée en tonométrie d'aplantation.

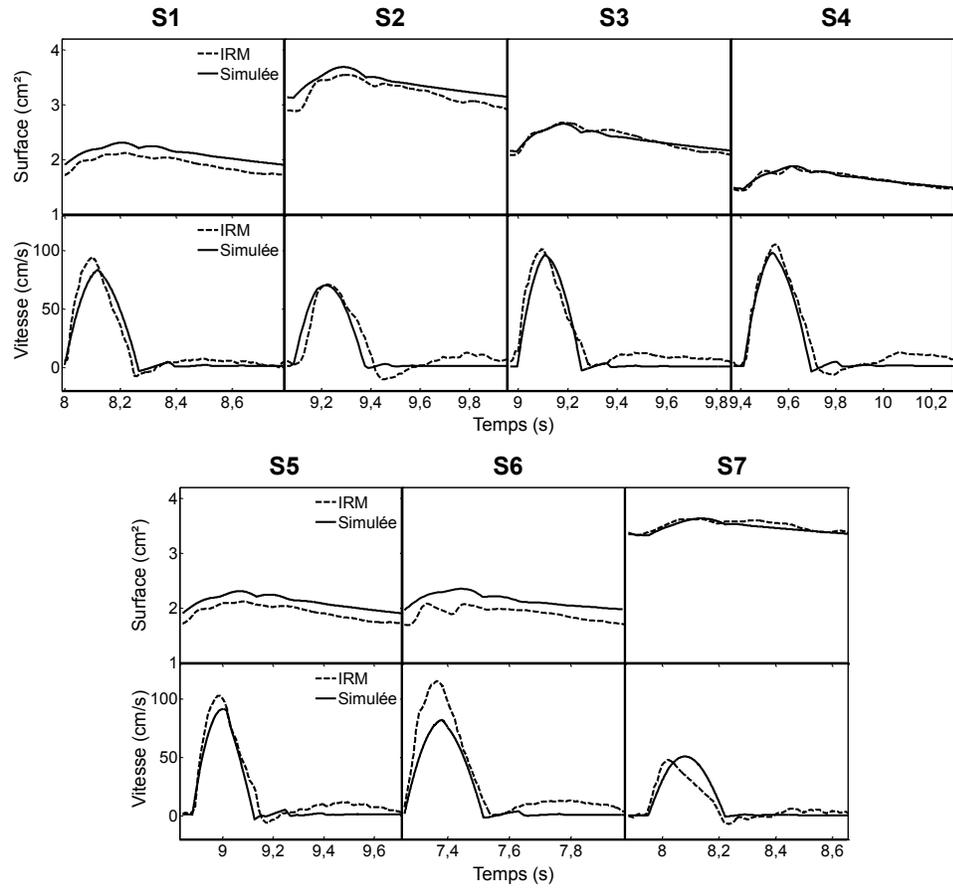


FIGURE 3.11 – Comparison pour les sept sujets dans le deuxième niveau de l'aorte descendante entre les simulations et la surface transverse (en haut) mesurée en IRM SSFP, la vitesse moyenne (au milieu) mesurée en IRM de contraste de phase et la pression (en bas) mesurée en tonométrie d'applanation.

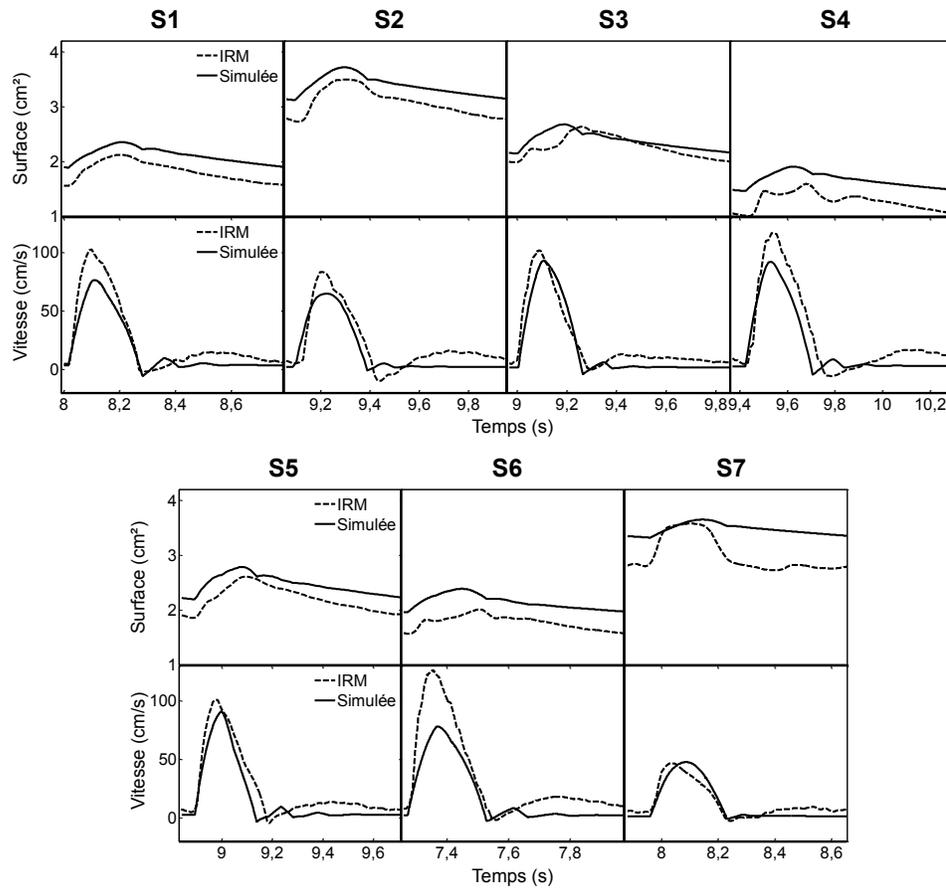


FIGURE 3.12 – Comparison pour les sept sujets dans le troisième niveau de l'aorte descendante entre les simulations et la surface transverse (en haut) mesurée en IRM SSFP, la vitesse moyenne (au milieu) mesurée en IRM de contraste de phase et la pression (en bas) mesurée en tonométrie d'applanation.

niveaux aortiques ainsi que pour chaque niveau sont présentés dans la Table 3.4.

	Mesure d'erreur (%)	Tous les niveaux	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
Surface	$A_{\text{rms}}$	$10 \pm 6$	$11 \pm 5$	$5 \pm 4$	$14 \pm 6$
	$A_{\text{moy}}$	$10 \pm 8$	$11 \pm 6$	$4 \pm 5$	$15 \pm 8$
	$A_{\text{max}}$	$8 \pm 7$	$12 \pm 7$	$4 \pm 5$	$9 \pm 7$
	$t_{A_{\text{max}}}$	$0,4 \pm 0,4$	$0,3 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,5$	$0,4 \pm 0,3$
Vitesse	$u_{\text{rms}}$	$11 \pm 3$	$8 \pm 1$	$11 \pm 4$	$12 \pm 2$
	$u_{\text{moy}}$	$19 \pm 13$	$7 \pm 7$	$21 \pm 11$	$29 \pm 10$
	$u_{\text{max}}$	$12 \pm 10$	$6 \pm 4$	$10 \pm 9$	$18 \pm 12$
	$t_{u_{\text{max}}}$	$0,2 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,2$
Débit	$Q_{\text{rms}}$	$9 \pm 3$	$8 \pm 1$	$10 \pm 4$	$9 \pm 2$
	$Q_{\text{moy}}$	$13 \pm 8$	$11 \pm 2$	$16 \pm 11$	$12 \pm 9$
	$Q_{\text{max}}$	$7 \pm 6$	-	$6 \pm 7$	$8 \pm 6$
	$t_{Q_{\text{max}}}$	$0,2 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,2$	$0,3 \pm 0,2$
Pression	$p_{\text{rms}}$	-	$5 \pm 2$	-	-
	$p_{\text{moy}}$	-	$2 \pm 1$	-	-
	$p_{\text{max}}$	-	$5 \pm 3$	-	-
	$t_{p_{\text{max}}}$	-	$0,9 \pm 0,5$	-	-

TABLE 3.4 – Indices d'erreur moyennés sur l'ensemble du groupe exprimés comme moyenne  $\pm$  écart-type. Les valeurs de rms sont calculées en pourcentage de la valeur clinique maximale; tous les autres indices sont définis comme étant la différence entre les valeurs simulée et clinique en pourcentage de la valeur clinique.

### 3.1.3 Conclusions et discussion

Dans cette étude, nous avons implémenté un modèle 1D simple et en « temps réel » de l'aorte descendante, qui répondait avec cohérence aux altérations cardiaques et artérielles proximales et périphériques, en simulant les variations centrales attendues. Ce modèle peut être personnalisé à un sujet spécifique à partir de ses données cliniques, en termes de géométrie et élasticité aortiques locales ainsi que de résistance et compliance artérielles périphériques. Dans notre étude, les paramètres du modèle estimés spécifiquement pour chacun des sept sujets à partir de données d'IRM et de tonométrie

d'aplanation étaient fiables, comme le reflètent :

1. les valeurs de vitesse de propagation de l'onde de pouls dans l'aorte descendante, qui étaient bien dans les ordres de grandeurs physiologiques, avec une valeur plus élevée pour le sujet le plus âgé, par rapport aux autres sujets plus jeunes (Table 1.5) [Hickson et al., 2010],
2. les valeurs de surface diastolique de l'aorte descendante, qui étaient bien dans les ordres de grandeurs physiologiques précédemment établis chez 3431 sujets sains en CT-scan selon les groupes d'âge, sexe et surface corporelle, avec des valeurs plus élevées pour le sujet le plus âgé par rapport aux autres sujets plus jeunes ainsi que pour l'homme par rapport aux femmes « jeunes » [Rogers et al., 2013],
3. les valeurs de résistance et compliance artérielles périphériques, qui étaient similaires à celles précédemment estimées chez des sujets sains [Mitchell et al., 2001].

Ces paramètres ont ensuite été utilisés pour obtenir des modèles personnalisés de l'aorte descendante pour chacun des sept sujets, et les résultats des simulations ont été quantitativement validés en comparaison avec les données *in vivo* d'IRM et de tonométrie d'aplanation, démontrant un bon accord (Table 3.4). En effet, les erreurs quadratiques moyennes pour les surfaces, les vitesses et les débits étaient proches de 10 % et nous avons obtenu les meilleurs résultats pour le débit. Les erreurs sur les valeurs moyennes étaient similaires, excepté pour la vitesse (19 %) mais les écarts-types étaient plus grands. Une étude plus locale des statistiques a montré que les meilleurs résultats étaient obtenus dans le deuxième niveau aortique pour les surfaces ( $\leq 5$  %) et dans le premier niveau aortique pour les vitesses ( $\leq 8$  %) et les débits ( $\leq 11$  %). Les résultats étaient moins bons pour la vitesse dans les niveaux aortiques plus distaux (erreurs jusque 29 %). Enfin, les erreurs quadratiques et locales entre les pressions proximales simulées et mesurées étaient faibles ( $\leq 5$  %).

Nous avons comparé notre étude aux modèles 1D incluant l'aorte précédemment rapportés et validés quantitativement chez l'homme avec des données cliniques [Reymond et al., 2009, 2011]. Nous avons obtenu de meilleurs résultats en termes d'erreurs locales sur le débit systolique ainsi que sur les pressions systolique et moyenne que ceux obtenus en utilisant un modèle générique chez six sujets sains ( $Q_{\max} \sim 22$  %,  $p_{\max} \sim 14$  %,  $p_{\text{moy}} \sim 14$  %) [Reymond et al., 2009], mais nos erreurs sur le débit moyen étaient plus élevées que celles estimées dans cette dernière étude ( $Q_{\text{moy}} \sim 4$  %). Cependant, à notre connaissance, une seule étude utilisait un modèle 1D personnalisé avec des

données d'IRM [Reymond et al., 2011]. Ce modèle de l'arbre artériel entier était plus complexe que le nôtre, cependant nos indices d'erreurs globales pour le débit et la pression étaient équivalents à ceux obtenus respectivement dans l'aorte thoracique et la carotide en utilisant ce dernier modèle sur un seul sujet ( $Q_{\text{rms}} \sim 5 \%$ ,  $p_{\text{rms}} \sim 6 \%$ ). L'originalité de notre approche réside dans le fait qu'à la fois la surface et la vitesse de l'onde de pouls aortiques, le débit en entrée ainsi que la résistance et la compliance artérielles périphériques en sortie ont été estimés à partir de données cliniques spécifiquement à chaque sujet, de manière objective, directe et à l'aveugle par rapport aux simulations. Au contraire, dans l'étude de Reymond et al. [Reymond et al., 2011], l'élasticité artérielle et les résistances périphériques étaient ajustées pour minimiser la différence entre les données simulées et mesurées. De plus, dans notre étude, nous avons effectué une comparaison systématique et exhaustive entre les pressions, les surfaces, les vitesses et les débits aortiques simulés et mesurés.

Les différences observées entre les simulations et les mesures cliniques peuvent provenir à la fois des hypothèses et simplifications sous-jacentes au modèle 1D et des mesures *in vivo*. En effet, tout d'abord, nous n'avons pas pris en compte les éventuelles erreurs des mesures d'IRM et de tonométrie, ni dans l'estimation des paramètres du modèle, ni dans la comparaison avec les données simulées. Toutefois, ces modalités ont déjà été largement validées indiquant un très bon accord avec les mesures de référence.

- Les surfaces transverses obtenues avec des données d'IRM SSFP ont été validées sur un fantôme, indiquant des variations avec la photographie haute résolution de 0,4 % et 0,5 % sur les surfaces systolique et diastolique, respectivement [Herment et al., 2011].
- Le débit obtenu avec des données d'IRM de contraste de phase a été validé sur un fantôme, indiquant une variation avec les paramètres de la pompe de 0,5 % [Lotz et al., 2005].
- Les pressions aortiques obtenues avec la tonométrie d'applanation carotidienne ont été validées sur 18 patients, indiquant des variations avec les mesures invasives de 0,8 % et 7 % sur les pression systolique et diastolique, respectivement [Kelly and Fitchett, 1992].

Par ailleurs, les données d'IRM et de tonométrie ont été acquises pour chaque sujet à des instants et sur des sites anatomiques différents. Notamment, des variations cardiaques (fréquence cardiaque) et artérielles (pression et ainsi résistance et compliance) ont pu se produire entre les deux examens. Toutefois, nous avons calibré les courbes tonométriques avec les pressions brachiales acquises lors de l'examen d'IRM, afin de minimiser une telle variation

potentielle des conditions artérielles. En outre, il a déjà été montré que la pression carotidienne mesurée par tonométrie est bien représentative de la pression aortique centrale [Van Bortel et al., 2001]. Une originalité de notre méthode est que l'estimation des paramètres du modèle est basée sur les données d'IRM aortiques et les pressions brachiales, permettant, en combinant de telles données avec le modèle, une estimation non-invasive et locale de la pression aortique centrale. Seule la pression pulsée carotidienne a été utilisée pour estimer la vitesse de propagation de l'onde de pouls aortique, puisque la pression pulsée brachiale est bien plus élevée ; alternativement, la vitesse de l'onde de pouls locale aurait pu être calculée avec une séquence d'IRM de vitesses encodées dans le plan de l'aorte descendante (section 1.5.2). Enfin, nous avons utilisé une longueur de l'aorte descendante proximale à la bifurcation avec les artères iliaques identique pour tous les sujets ; alternativement, cette longueur pourrait être personnalisée à chaque sujet à partir de données d'IRM SSFP.

Plusieurs limitations liées au modèle numérique peuvent également avoir une influence substantielle sur les résultats. Tout d'abord, la géométrie aortique est réduite à un tube droit et la réduction spatiale de la surface ainsi que de l'élasticité aortiques des sites proximaux à la périphérie chez l'homme n'est pas prise en compte. Nous pensons que son effet est significatif, étant donné que le modèle prédit une réduction de la vitesse systolique vers la périphérie, alors que les mesures d'IRM indiquent le contraire. En fait, les variations spatiales de la surface et de l'élasticité aortiques peuvent être facilement intégrées à notre modèle, et elles l'ont été depuis cette étude (voir section 4.1), grâce à la méthode de Galerkin discontinue. Par ailleurs, notre modèle ne prend pas en compte les bifurcations avec les petites artères le long de l'aorte descendante après le diaphragme, incluant leurs effets dans le seul modèle 0D RCR en sortie du segment simulé. Malgré tout, les résistances et compliance comprises dans le modèle RCR ont été personnalisées pour chaque sujet. D'ailleurs, il serait plus complexe de personnaliser plusieurs modèles en sortie de chaque bifurcation. Un autre inconvénient de notre modèle est la relation linéaire entre les variations de pression et de surface aortiques, basée sur l'hypothèse d'un équilibre statique dans la direction radiale. Ceci pourrait expliquer pourquoi le déclin diastolique de la surface simulée est plus faible que celui observé avec les mesures (Figures 3.10, 3.11 et 3.12). Une perspective serait d'établir des modèles plus élaborés de cette relation pression-surface à partir des données *in vivo* afin de mieux décrire le comportement physiologique non-linéaire de la paroi artérielle. Enfin, les conditions aux limites pourraient être améliorées [Alastruey et al., 2008],

en ajoutant les flux aortiques secondaires durant la diastole en entrée ou des résistances variant dans le temps en sortie [Grinberg and Karniadakis, 2008], afin de prendre en compte l'auto-régulation des artères périphériques par leur vasodilatation et vasoconstriction. En perspectives, une autre étude relative à ce travail et en particulier à la détermination des paramètres du modèle spécifiques à chaque sujet, qui est une étape cruciale pour obtenir des prédictions précises d'autant plus que l'éventail est large pour de tels paramètres en raison des variabilités physiologiques, pourrait être la quantification des incertitudes paramétriques [Xiu and Sherwin, 2007].

En conclusion, le modèle simple en temps réel de l'aorte descendante que nous proposons est robuste et montre un bon accord avec les connaissances physiologiques établies relatives aux variations de la pression aortique en réponse aux altérations artérielles centrales et périphériques, ainsi qu'avec les données *in vivo* d'IRM et de tonométrie d'aplanation acquises chez sept sujets sains. Ce modèle réduit, basé sur une estimation personnalisée des propriétés locales géométriques, élastiques et des résistances et compliance artérielles périphériques, combiné aux améliorations sus-citées, pourrait être appliqué sur des populations plus importantes, comprenant des sujets à la fois jeunes et âgés, et fournir une évaluation locale et non-invasive de la pression centrale.

## Bibliographie

- Y. Agmon, B. K. Khandheria, I. Meissner, G. L. Schwartz, J. D. Sicks, A. J. Fought, W. M. O'Fallon, D. O. Wiebers, and A. J. Tajik. Is aortic dilatation an atherosclerosis-related process? Clinical, laboratory, and transesophageal echocardiographic correlates of thoracic aortic dimensions in the population with implications for thoracic aortic aneurysm formation. *J Am Coll Cardiol*, 42(6) :1076–83, 2003.
- J. Alastruey. Numerical modelling of pulse wave propagation in the cardiovascular system : development, validation and clinical applications. *PhD thesis, Departments of Aeronautics & Bioengineering, Imperial College London*, 2006.
- J. Alastruey, K. H. Parker, J. Peiro, and S. J. Sherwin. Lumped parameter outflow models for 1-D blood flow simulations : Effect on pulse waves and parameter estimation. *Commun in Comput Phys*, 4(2) :317–336, 2008.
- P. Albaladejo, X. Copie, P. Boutouyrie, B. Laloux, A. D. Declere, H. Smulyan, and A. Benetos. Heart rate, arterial stiffness, and wave reflections in paced patients. *Hypertension*, 38(4) :949–52, 2001.
- G. Elzinga and N. Westerhof. Pressure and flow generated by the left ventricle against different impedances. *Circ Res*, 32(2) :178–86, 1973.
- L. Grinberg and G. E. Karniadakis. Outflow boundary conditions for arterial networks with multiple outlets. *Ann Biomed Eng*, 36(9) :1496–1514, 2008.
- A. Herment, M. Lefort, N. Kachenoura, A. De Cesare, V. Taviani, M. J. Graves, C. Pellot-Barakat, F. Frouin, and E. Mousseaux. Automated estimation of aortic strain from steady-state free-precession and phase contrast MR images. *Magn Reson Med*, 65(4) :986–93, 2011.
- S. S. Hickson, M. Butlin, M. Graves, V. Taviani, A. P. Avolio, C. M. McEniery, and I. B. Wilkinson. The relationship of age with regional aortic stiffness and diameter. *JACC Cardiovasc Imaging*, 3(12) :1247–55, 2010.
- R. Kelly and D. Fitchett. Noninvasive determination of aortic input impedance and external left ventricular power output : a validation and repeatability study of a new technique. *J Am Coll Cardiol*, 20(4) :952–63, 1992.

- E. G. Lakatta and D. Levy. Arterial and cardiac aging : major shareholders in cardiovascular disease enterprises : Part I : aging arteries : a "set up" for vascular disease. *Circulation*, 107(1) :139–46, 2003.
- C. R. Lodahl, B. M. Sumer, and J. Fredsoe. Turbulent combined oscillatory flow and current in a pipe. *J Fluid Mech*, 373 :313–348, 1998.
- J. Lotz, R. Doker, R. Noeske, M. Schuttert, R. Felix, M. Galanski, M. Gutberlet, and G. P. Meyer. In vitro validation of phase-contrast flow measurements at 3 T in comparison to 1.5 T : precision, accuracy, and signal-to-noise ratios. *J Magn Reson Imaging*, 21(5) :604–10, 2005.
- G. F. Mitchell, J. C. Tardif, J. M. Arnold, G. Marchiori, T. X. O'Brien, M. E. Dunlap, and M. A. Pfeffer. Pulsatile hemodynamics in congestive heart failure. *Hypertension*, 38(6) :1433–9, 2001.
- W. W. Nichols, M. F. O'Rourke, and C. Vlachopoulos. McDonald's Blood Flow in Arteries. Theoretical, Experimental and Clinical Principles (6th ed.). London : Edward Arnold, 2011.
- J. Peacock, T. Jones, C. Tock, and R. Lutz. The onset of turbulence in physiological pulsatile flow in a straight tube. *Exp Fluids*, 24 :1–9, 1998.
- O. S. Randall, G. C. van den Bos, and N. Westerhof. Systemic compliance : does it play a role in the genesis of essential hypertension? *Cardiovasc Res*, 18(8) :455–62, 1984.
- P. Reymond, F. Merenda, F. Perren, D. Rufenacht, and N. Stergiopoulos. Validation of a one-dimensional model of the systemic arterial tree. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 297(1) :H208–22, 2009.
- P. Reymond, Y. Bohraus, F. Perren, F. Lazeyras, and N. Stergiopoulos. Validation of a patient-specific one-dimensional model of the systemic arterial tree. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 301(3) :H1173–82, 2011.
- I. S. Rogers, J. M. Massaro, Q. A. Truong, A. A. Mahabadi, M. F. Kriegel, C. S. Fox, G. Thanassoulis, E. M. Isselbacher, U. Hoffmann, and C. J. O'Donnell. Distribution, determinants, and normal reference values of thoracic and abdominal aortic diameters by Computed Tomography (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*, 111 :1510–6, 2013.
- N. P. Smith, A. J. Pullan, and P. J. Hunter. An anatomically based model of transient coronary blood flow in the heart. *Siam J Appl Math*, 62(3) : 990–1018, 2002.

- A. F. Stalder, A. Frydrychowicz, M. F. Russe, J. G. Korvink, J. Hennig, K. Li, and M. Markl. Assessment of flow instabilities in the healthy aorta using flow-sensitive MRI. *J Magn Reson Imaging*, 33(4) :839–46, 2011.
- L. M. Van Bortel, E. J. Balkestein, J. J. van der Heijden-Spek, F. H. Vanmolkot, J. A. Staessen, J. A. Kragten, J. W. Vredeveld, M. E. Safar, H. A. Struijker Boudier, and A. P. Hoeks. Non-invasive assessment of local arterial pulse pressure : comparison of applanation tonometry and echo-tracking. *J Hypertens*, 19(6) :1037–44, 2001.
- D. B. Xiu and S. J. Sherwin. Parametric uncertainty analysis of pulse wave propagation in a model of a human arterial network. *J Comput Phys*, 226(2) :1385–1407, 2007.

## 3.2 Données d'IRM et de tonométrie d'applanation

Dans cette section, nous détaillerons les résultats obtenus pour les trois études dédiées à l'hémodynamique aortique à partir de données d'IRM et de tonométrie d'applanation qui concernent pour rappel :

1. l'évaluation de la pulsatilité aortique,
2. l'évaluation de l'écoulement rétrograde aortique,
3. l'évaluation de la sténose valvulaire aortique.

### 3.2.1 Analyse des courbes de flux dans l'aorte ascendante proximale

#### 3.2.1.1 Estimation de l'impédance caractéristique aortique dans le domaine temporel

Les résultats détaillés ici ont été présentés au colloque français *RITS* (*Recherche en Imagerie et Technologies pour la Santé*) en avril 2013 à Bordeaux ainsi qu'au congrès international *Artery* en octobre 2013 à Londres, ce qui m'a permis d'y obtenir le second prix du « Young Investigator Award ». Enfin, un article sur ces travaux a été soumis dans *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* (section 5.3).

**3.2.1.1.1 Population** Nous avons inclus pour cette étude 70 volontaires sains âgés de 19 à 79 ans, sans pathologies cardiovasculaires, qui ont eu consécutivement des examens d'IRM aortique (section 2.3.1.1) et de tonométrie d'applanation carotidienne (section 2.2.10.2). Leurs caractéristiques, pressions artérielles ainsi que diamètre, vitesse de l'onde de pouls et impédance caractéristique aortiques estimée dans le domaine fréquentiel, en utilisant le modèle théorique de water hammer et dans le domaine temporel à partir des 7 méthodes testées, sont résumés dans la Table 3.5. Tous les sujets avaient un indice de masse corporelle inférieur à  $30 \text{ kg/m}^2$  et les pressions artérielles centrales étaient normales.

**3.2.1.1.2 Comparaison avec la méthode de référence** Toutes les estimées de l'impédance caractéristique aortique dans le domaine temporel étaient significativement corrélées à la pression pulsée carotidienne  $PP^c$ , avec un coefficient de corrélation de Pearson légèrement supérieur pour la

<b>Paramètres</b>	<b>Groupe (n = 70)</b>
Âge (années)	42 ± 15
Sexe (hommes/femmes)	39/31
Poids (kg)	69 ± 11
Taille (cm)	172 ± 9
Surface corporelle (m <sup>2</sup> )	1,81 ± 0,18
Indice de masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> )	23,3 ± 2,8
Fréquence cardiaque (bpm)	65 ± 10
Pression systolique carotidienne (mmHg)	103 ± 13
Pression diastolique carotidienne (mmHg)	68 ± 11
Pression pulsée carotidienne (mmHg)	35 ± 9
Diamètre diastolique IRM de l'aorte ascendante (mm)	27,7 ± 4,1
Vitesse de l'onde de pouls IRM de l'aorte ascendante (m/s)	5,5 ± 2,1
$Z_{cF}$ (dyn.s/cm <sup>5</sup> )	126 ± 51
$Z_{cWH}$ (dyn.s/cm <sup>5</sup> )	93 ± 24
1. $Z_{cQ_{max}}$ (dyn.s/cm <sup>5</sup> )	117 ± 33
2. $Z_{cQ_{95\%max}}$ (dyn.s/cm <sup>5</sup> )	108 ± 32
3. $Z_{cP_i}$ (dyn.s/cm <sup>5</sup> )	115 ± 36
4. $Z_{cVE}$ (dyn.s/cm <sup>5</sup> )	96 ± 31
5. $Z_{cPentes}$ (dyn.s/cm <sup>5</sup> )	101 ± 37
6. $Z_{cDeriv}$ (dyn.s/cm <sup>5</sup> )	121 ± 49
7. $Z_{cBoucle}$ (dyn.s/cm <sup>5</sup> )	109 ± 43

TABLE 3.5 – Caractéristiques, pressions ainsi que diamètre, vitesse de l'onde de pouls et impédance caractéristique aortiques. Pour cette dernière, les estimées fréquentielle de référence, théorique et obtenues en utilisant les 7 méthodes du domaine temporel sont données. Ces indices sont fournis sous la forme moyenne ± écart-type.

méthode 5 basée sur le rapport des pentes des fronts ascendants en début de systole de la pression et du débit,  $Z_{cPentes}$  (Table 3.6). Cependant, cette

	$PP^c$		$Z_{cF}$	$Z_{cWH}$
	r	r	Biais	r
1. $Z_{cQ_{max}}$	0,49*	0,73*	-9 [-77 ; 60]	0,54*
2. $Z_{cQ_{95\%max}}$	0,54*	0,86*	-18 [-74 ; 38]	0,54*
3. $Z_{cP_i}$	0,49*	0,69*	-11 [-83 ; 61]	0,60*
4. $Z_{cVE}$	0,48*	0,70*	-29 [-101 ; 42]	0,62*
5. $Z_{cPentes}$	0,60*	0,90*	-25 [-72 ; 22]	0,56*
6. $Z_{cDeriv}$	0,56*	0,87*	-4 [-54 ; 46]	0,59*
7. $Z_{cBoucle}$	0,51*	0,84*	-17 [-71 ; 37]	0,39 <sup>†</sup>

TABLE 3.6 – Comparaison des estimées de l'impédance caractéristique aortique dans le domaine temporel avec la pression pulsée ( $PP^c$ ) ainsi que les estimées fréquentielles ( $Z_{cF}$ ) et théoriques ( $Z_{cWH}$ ). Les coefficients de corrélation de Pearson (r) ainsi que les biais moyens (définis comme étant la différence valeur temporelle - valeur fréquentielle) et les intervalle de confiance (définis comme étant [biais moyen -  $1,96 \times ET$ ; biais moyen +  $1,96 \times ET$ ] où ET désigne l'écart-type) de Bland-Altman sont fournis. \* indique  $p < 0,0001$  et <sup>†</sup> indique  $p < 0,005$ .

supériorité n'était pas significative.

Les résultats de la comparaison entre les 7 valeurs temporelles de l'impédance caractéristique et l'estimée fréquentielle  $Z_{cF}$  de référence sont donnés dans la Table 3.6 : toutes les corrélations étaient hautement significatives avec dans l'ensemble une légère supériorité, en termes de coefficient de corrélation, à nouveau pour la méthode basée sur les pentes systoliques. L'association entre l'estimée temporelle obtenue avec cette méthode 5 des pentes et l'estimée fréquentielle était significativement supérieure aux associations obtenues avec les méthodes 1, 3, 4 et 7 ( $Z_{cQ_{max}}$  :  $p < 0,0001$  ;  $Z_{cP_i}$  :  $p < 0,0001$  ;  $Z_{cVE}$  :  $p < 0,0001$  ;  $Z_{cBoucle}$  :  $p = 0,03$ , respectivement), alors qu'elle était équivalente aux associations obtenues avec la méthode 2 basée sur le débit à 95 % de son pic et la méthode 6 basée sur le rapport des pics de dérivées temporelles de la pression et du débit. D'autre part, l'analyse de Bland-Altman a révélé une sous-estimation globale des méthodes temporelles par rapport à la référence fréquentielle, mais cette sous-estimation était réduite en termes de biais moyen en utilisant la méthode 1 basée sur le pic de débit

et la méthode 6 basée sur les dérivées.

Enfin, les comparaisons avec l'estimée théorique  $Z_{cWH}$  obtenue avec le modèle de water hammer sont résumées dans la Table 3.6. Une fois encore, toutes les associations étaient significatives, avec une infériorité significative ( $p = 0,01$ ) pour la méthode 7 basée sur la pente en début de systole de la boucle pression-débit. Les associations entre  $Z_{cWH}$  et les autres estimées temporelles étaient statistiquement équivalentes.

**3.2.1.1.3 Amplitude de la réflexion** L'amplitude de la réflexion AR obtenue avec l'impédance caractéristique aortique en utilisant chacune des 7 méthodes était significativement et hautement liée à l'âge ( $r > 0,64$ ,  $p < 0,0001$ ), avec une légère supériorité en utilisant l'estimée obtenue avec la méthode 6 basée sur le rapport des pics de dérivées temporelles de la pression et du débit ( $r = 0,69$ ,  $p < 0,0001$ ) (Figure 3.13).

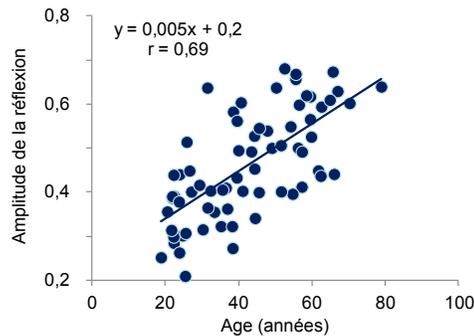


FIGURE 3.13 – Variation de l'amplitude de la réflexion aortique, en utilisant la méthode 6 basée sur les dérivées pour l'estimation temporelle de l'impédance caractéristique, avec l'âge.

**3.2.1.1.4 Conclusions et discussion** L'impédance caractéristique aortique est définie comme étant le rapport entre la variation de pression artérielle et la variation correspondante de débit, en l'absence d'ondes de réflexion [Nichols et al., 2011]. Ainsi, elle représente la composante pulsatile de la charge imposée sur le ventricule gauche (VG) durant son éjection, qui est un déterminant important de l'hypertrophie ventriculaire [Chirinos et al., 2009]. La plupart des études précédentes ont estimé l'impédance caractéristique aortique dans le domaine fréquentiel [Nichols et al., 1977, Pepine et al., 1978, Murgo et al., 1980, Gundel et al., 1981, Murgo et al., 1981a, Merillon et al., 1984, Laskey et al., 1985, Nichols et al., 1985, Ting et al., 1986, Lucas et al., 1988, Binkley et al., 1990, Kelly and Fitchett, 1992, Kromer et al., 1992, Cholley et al., 1995, Mitchell et al., 2001, Segers et al., 2007], ce qui est considéré comme la méthode de référence.

D'autres études ont estimé l'impédance caractéristique aortique chez l'homme dans le domaine temporel en considérant le début de systole sur les ondes de pression et de débit, avant l'arrivée des réflexions, à partir de données invasives [Lucas et al., 1988] ou de données de pression carotidienne acquises par tonométrie d'aplanation combinées au débit mesuré en échocardiographie Doppler dans la chambre de chasse du ventricule gauche [Mitchell et al., 2001, 2002, 2003, Segers et al., 2007, Sweitzer et al., 2007, Mitchell et al., 2008, Chirinos et al., 2009, Mitchell et al., 2011]. Cependant, dans la majorité de ces études non-invasives basées sur l'échocardiographie Doppler, le débit a été calculé comme le produit des vitesses maximales dans la chambre de chasse du VG par la surface de celle-ci [Mitchell et al., 2001, 2002, 2003, Segers et al., 2007, Sweitzer et al., 2007, Chirinos et al., 2009] ou par la surface de l'aorte [Mitchell et al., 2008, 2011], mesurée sur une seule phase du cycle cardiaque en supposant qu'elle est constante, et ce débit a été utilisé comme substitut du débit aortique. De plus, la surface de la chambre de chasse était mesurée à partir de son diamètre sans prendre en compte sa géométrie non-circulaire [Garcia et al., 2011]. En outre, l'utilisation du débit ventriculaire dans le calcul de l'impédance aortique suppose que ce dernier est équivalent au débit aortique au moins en début de systole, malgré les différences géométriques et élastiques entre ces deux sites. Effectivement, la comparaison entre les débits dans la chambre de chasse du VG et l'aorte n'a jamais été établie, et les quelques études d'IRM illustrant des profils de vitesse calculés à ces deux endroits exhibent des différences évidentes que ce soit en fin ou en début de systole [Garcia et al., 2011].

L'IRM, grâce à ses séquences encodées en vitesse, est déjà considérée

comme méthode de référence pour l'évaluation des volumes du VG, y compris le volume d'éjection systolique, de la masse myocardique et ainsi de la fonction systolique globale. Par ailleurs, cette modalité a été utilisée pour estimer des indices de rigidité aortique (section 1.5.2), fournissant une mesure directe de l'élasticité aortique locale ainsi que les variations au cours du temps du débit aortique. Ainsi, notre hypothèse était que la combinaison entre des données de pression carotidienne obtenues par tonométrie et de telles données de débit aortique en IRM permettrait une estimation précise de l'impédance caractéristique aortique, et d'apporter des informations supplémentaires sur la charge artérielle imposée sur le VG.

À notre connaissance, il s'agit de la première étude rapportant l'estimation de l'impédance aortique à partir de données d'IRM de contraste de phase aortiques et de données de tonométrie d'applanation carotidiennes. Un autre aspect original de ce travail est l'utilisation, sur un groupe de 70 sujets sains, de sept méthodes précédemment décrites pour l'estimation de l'impédance caractéristique aortique dans le domaine temporel [Lucas et al., 1988, Mitchell et al., 2001, Nichols et al., 2011, Chemla et al., 2008], qui pourraient facilement être intégrées à un workflow clinique. De plus, les valeurs de référence calculées dans le domaine fréquentiel et les estimées théoriques obtenues avec le modèle de water hammer ont été utilisées pour comparer et évaluer la fiabilité de ces méthodes temporelles testées. Ces méthodes temporelles étaient basées sur soit

1. le pic du débit [Lucas et al., 1988],
2. le débit à 95 % de son pic [Mitchell et al., 2001],
3. la pression au point d'inflexion [Nichols et al., 2011],
4. le volume d'éjection [Chemla et al., 2008],
5. les pentes des fronts ascendants en début de systole de la pression et du débit [Lucas et al., 1988],
6. les pics des dérivées temporelles de la pression et du débit [Lucas et al., 1988],
7. la pente en début de systole de la boucle pression-débit [Lucas et al., 1988].

Pour chaque méthode, les valeurs d'impédance caractéristique obtenues étaient dans les ordres de grandeur physiologiques représentatifs d'une telle population. En effet, parmi les études ayant inclus des sujets sains d'âge similaire, des valeurs moyennes de  $101 \pm 21$  dyn.s/cm<sup>5</sup> chez 28 sujets sains d'âge

moyen de  $42 \pm 15$  ans [Merillon et al., 1982] et de  $112 \text{ dyn.s/cm}^5$  chez 8 sujets sains d'âge moyen de  $42 \pm 8$  ans [Ting et al., 1986] ont été rapportées, en utilisant des données invasives.

Par ailleurs, toutes les estimées temporelles étaient significativement corrélées à la pression pulsée centrale, indiquant le caractère pulsatile de l'impédance caractéristique, à la référence fréquentielle ainsi qu'à la valeur théorique de water hammer. En revanche, malgré les bonnes corrélations obtenues, les méthodes dans le domaine temporel fournissaient des valeurs sous-estimées par rapport à la méthode dans le domaine fréquentiel [Nichols et al., 2011]. Ces différences peuvent s'expliquer par le fait que l'impédance dans le domaine fréquentiel inclut des réflexions, alors que les méthodes temporelles étaient centrées sur le début de la systole des courbes de pression et de débit où les réflexions sont censées être négligeables. En effet, le spectre de l'impédance d'entrée présente dans les hautes fréquences des oscillations de son module autour de l'impédance caractéristique, qui ont été associées aux réflexions artérielles [Murgo et al., 1981b].

Les associations entre l'impédance fréquentielle et celle obtenue avec les méthodes temporelles basées sur le débit à 95 % de son pic (2), les pentes des fronts ascendants en début de systole (5) et les pics des dérivées temporelles (6) de la pression et du débit étaient très légèrement moins bonnes que celles précédemment rapportées ( $r = 0,96$  pour la méthode basée sur les dérivées et  $r = 0,94$  pour la méthode basée sur les pentes systoliques) dans une étude invasive [Lucas et al., 1988]. Cette petite différence peut être expliquée par le fait que les auteurs dans cette dernière étude ont inclus 134 patients âgés de 1 mois à 64 ans (âge moyen : 13,5 ans) avec une communication interventriculaire congénitale, observés avant et/ou après fermeture de celle-ci (262 jeux de données analysés), ce qui leur a fourni un large éventail de valeurs d'impédance caractéristique (de 20 à  $1600 \text{ dyn.s/cm}^5$ , environ). Toutefois, les corrélations obtenues pour les trois méthodes temporelles susmentionnées étaient équivalentes à l'association rapportée pour la comparaison entre l'impédance caractéristique estimée dans le domaine temporel avec la méthode 2 basée sur le débit à 95 % de son pic et l'impédance fréquentielle, à partir de données de tonométrie carotidienne et d'échocardiographie Doppler acquises dans la chambre de chasse du VG chez 2026 sujets sains d'âge moyen de 46 ans ( $r = 0,82$ ) [Segers et al., 2007]. L'équivalence des associations entre les méthodes temporelles présentées et la méthode de référence avec les études menées sur de larges populations et/ou avec un large éventail de valeurs pour l'impédance caractéristique suggère la précision de nos me-

sures d'IRM qui ont été réalisées sur un nombre relativement petit de sujets sans pathologies (impédance caractéristique fréquentielle variant de 40 à 310 dyn.s/cm<sup>5</sup>). En plus de leur légère supériorité en termes de corrélation pour leur comparaison avec la pression pulsée carotidienne ou les valeurs fréquentielles de référence, les méthodes basées sur les pentes systoliques et les dérivées ont l'avantage d'être appliquées aux courbes originales de pression et débit, avant décalage et redimensionnement temporels, ce qui minimise les erreurs potentiellement créées par le fait que les mesures aient été acquises sur des sites artériels différents et non simultanément. Enfin, bien que nous n'ayons pas dans cette étude évalué la reproductibilité de nos mesures d'IRM, nous nous attendons à une variabilité très faible pour ces deux méthodes directes basées sur une estimation automatique.

Une première limitation de cette étude est donc que la pression et le débit ont été mesurés sur des sites artériels et à des instants différents, ce qui serait nécessaire pour obtenir un calcul de l'impédance caractéristique le plus précis possible. Toutefois, de telles mesures simultanées ne peuvent être réalisées que de manière invasive, ce qui n'est pas possible sur des volontaires sains. Pour minimiser ces erreurs, nous avons considéré la pression dans l'artère carotide acquise par tonométrie d'applanation, qui est considérée comme un bon substitut de la pression centrale [Van Bortel et al., 2001] et a été largement utilisée pour dériver des paramètres pertinents fortement associés à des événements cardiovasculaires [Vlachopoulos et al., 2010]. De plus, la mesure de pression brachiale acquise simultanément à l'examen d'IRM aortique a été utilisée pour calibrer les mesures tonométriques, sous l'hypothèse que les pressions diastolique et moyenne demeurent constantes entre les artères centrales et périphériques [Borow and Newburger, 1982, Kelly and Fitchett, 1992]. Une autre limitation inhérente aux acquisitions d'IRM de contraste de phase est l'erreur de mesure sur la vitesse ou le débit liée à l'offset de phase. Ces erreurs ont été minimisées par l'utilisation d'un champ de vue rectangulaire de 50 % centré sur l'aorte et peuvent alternativement être corrigées en utilisant des techniques précédemment décrites [Chernobelsky et al., 2007, Gatehouse et al., 2010, Holland et al., 2010]. De plus, notre étude concerne la comparaison de méthodes pour l'estimation de l'impédance aortique testées sur les mêmes jeux de données, réduisant ainsi l'effet de ces erreurs sur nos résultats.

Pour conclure, l'impédance caractéristique aortique, estimée dans le domaine temporel à partir de données d'IRM de contraste de phase et de tonométrie d'applanation avec les méthodes simples et directes basées sur

les pentes systoliques et les pics des dérivées de la pression et du débit, pouvant être facilement intégrées à un workflow clinique, a montré un bon accord avec les valeurs de référence estimées dans le domaine fréquentiel, les valeurs théoriques estimées avec le modèle de water hammer ainsi qu'avec la pression pulsée carotidienne. Un tel indice traduisant la charge pulsatile subie par le ventricule gauche lors de son éjection pourrait être complémentaire aux indices d'IRM émergents de la rigidité et de la géométrie aortiques [Sugawara et al., 2008, Redheuil et al., 2011] pour caractériser le couplage aorto-ventriculaire, en particulier dans certaines pathologies telles que la sténose valvulaire aortique, l'hypertension ou chez des patients avec un ventricule droit systémique.

## Bibliographie

- P. F. Binkley, D. B. Van Fossen, E. Nunziata, D. V. Unverferth, and C. V. Leier. Influence of positive inotropic therapy on pulsatile hydraulic load and ventricular-vascular coupling in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 15(5) :1127–35, 1990.
- K. M. Borow and J. W. Newburger. Noninvasive estimation of central aortic pressure using the oscillometric method for analyzing systemic artery pulsatile blood flow : comparative study of indirect systolic, diastolic, and mean brachial artery pressure with simultaneous direct ascending aortic pressure measurements. *Am Heart J*, 103(5) :879–86, 1982.
- D. Chemla, K. Plamann, and A. Nitenberg. Towards new indices of arterial stiffness using systolic pulse contour analysis : a theoretical point of view. *J Cardiovasc Pharmacol*, 51(2) :111–7, 2008.
- A. Chernobelsky, O. Shubayev, C. R. Comeau, and S. D. Wolff. Baseline correction of phase contrast images improves quantification of blood flow in the great vessels. *J Cardiovasc Magn Reson*, 9 :681–5, 2007.
- J. A. Chirinos, P. Segers, A. Raina, H. Saif, A. Swillens, A. K. Gupta, R. Townsend, Jr. Emmi, A. G., J. N. Kirkpatrick, M. G. Keane, V. A. Ferrari, S. E. Wiegers, and M. G. St John Sutton. Arterial pulsatile hemodynamic load induced by isometric exercise strongly predicts left ventricular mass in hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 298(2) :H320–30, 2009.
- B. P. Cholley, S. G. Shroff, J. Sandelski, C. Korcarz, B. A. Balasia, S. Jain, D. S. Berger, M. B. Murphy, R. H. Marcus, and R. M. Lang. Differential effects of chronic oral antihypertensive therapies on systemic arterial circulation and ventricular energetics in African-American patients. *Circulation*, 91(4) :1052–62, 1995.
- J. Garcia, L. Kadem, E. Larose, M. A. Clavel, and P. Pibarot. Comparison between cardiovascular magnetic resonance and transthoracic Doppler echocardiography for the estimation of effective orifice area in aortic stenosis. *J Cardiovasc Magn Reson*, 13 :25, 2011.
- P. D. Gatehouse, M. P. Rolf, M. J. Graves, M. B. Hofman, J. Totman, B. Werner, R. A. Quest, Y. Liu, J. von Spiczak, M. Dieringer, D. N. Firmin, A. van Rossum, M. Lombardi, J. Schwitter, J. Schulz-Menger, and

- P. J. Kilner. Flow measurement by cardiovascular magnetic resonance : a multi-centre multi-vendor study of background phase offset errors that can compromise the accuracy of derived regurgitant or shunt flow measurements. *J Cardiovasc Magn Reson*, 12 :5, 2010.
- W. Gundel, G. Cherry, B. Rajagopalan, L. B. Tan, G. Lee, and D. Schultz. Aortic input impedance in man : acute response to vasodilator drugs. *Circulation*, 63(6) :1305–14, 1981.
- B. J. Holland, B. F. Printz, and W. W. Lai. Baseline correction of phase-contrast images in congenital cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*, 12 :11, 2010.
- R. Kelly and D. Fitchett. Noninvasive determination of aortic input impedance and external left ventricular power output : a validation and repeatability study of a new technique. *J Am Coll Cardiol*, 20(4) :952–63, 1992.
- E. P. Kromer, D. Elsner, S. R. Holmer, A. Muntze, and G. A. Riegger. Aortic input impedance and neurohormonal activation in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure. *Cardiovasc Res*, 26(3) :265–72, 1992.
- W. K. Laskey, W. G. Kussmaul, J. L. Martin, J. P. Kleaveland, Jr. Hirshfeld, J. W., and S. Shroff. Characteristics of vascular hydraulic load in patients with heart failure. *Circulation*, 72(1) :61–71, 1985.
- C. L. Lucas, B. R. Wilcox, B. Ha, and G. W. Henry. Comparison of time domain algorithms for estimating aortic characteristic impedance in humans. *IEEE Trans Biomed Eng*, 35(1) :62–8, 1988.
- J. P. Merillon, G. Motte, C. Masquet, I. Azancot, A. Guiomard, and R. Gourgon. Relationship between physical properties of the arterial system and left ventricular performance in the course of aging and arterial hypertension. *Eur Heart J*, 3 Suppl A :95–102, 1982.
- J. P. Merillon, G. Fontenier, J. F. Lerallut, M. Y. Jaffrin, J. Chastre, P. Assayag, G. Motte, and R. Gourgon. Aortic input impedance in heart failure : comparison with normal subjects and its changes during vasodilator therapy. *Eur Heart J*, 5(6) :447–55, 1984.
- G. F. Mitchell, J. C. Tardif, J. M. Arnold, G. Marchiori, T. X. O'Brien, M. E. Dunlap, and M. A. Pfeffer. Pulsatile hemodynamics in congestive heart failure. *Hypertension*, 38(6) :1433–9, 2001.

- G. F. Mitchell, Jr. Izzo, J. L., Y. Lacourciere, J. P. Ouellet, J. Neutel, C. Qian, L. J. Kerwin, A. J. Block, and M. A. Pfeffer. Omapatrilat reduces pulse pressure and proximal aortic stiffness in patients with systolic hypertension : results of the conduit hemodynamics of omapatrilat international research study. *Circulation*, 105(25) :2955–61, 2002.
- G. F. Mitchell, Y. Lacourciere, J. P. Ouellet, Jr. Izzo, J. L., J. Neutel, L. J. Kerwin, A. J. Block, and M. A. Pfeffer. Determinants of elevated pulse pressure in middle-aged and older subjects with uncomplicated systolic hypertension : the role of proximal aortic diameter and the aortic pressure-flow relationship. *Circulation*, 108(13) :1592–8, 2003.
- G. F. Mitchell, V. Gudnason, L. J. Launer, T. Aspelund, and T. B. Harris. Hemodynamics of increased pulse pressure in older women in the community-based Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study. *Hypertension*, 51(4) :1123–8, 2008.
- G. F. Mitchell, M. A. van Buchem, S. Sigurdsson, J. D. Gotlib, M. K. Jonsdottir, O. Kjartansson, M. Garcia, T. Aspelund, T. B. Harris, V. Gudnason, and L. J. Launer. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function : the Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik study. *Brain*, 134(Pt 11) :3398–407, 2011.
- J. P. Murgu, N. Westerhof, J. P. Giolma, and S. A. Altobelli. Aortic input impedance in normal man : relationship to pressure wave forms. *Circulation*, 62(1) :105–16, 1980.
- J. P. Murgu, N. Westerhof, J. P. Giolma, and S. A. Altobelli. Effects of exercise on aortic input impedance and pressure wave forms in normal humans. *Circ Res*, 48(3) :334–43, 1981a.
- J. P. Murgu, N. Westerhof, J. P. Giolma, and S. A. Altobelli. Manipulation of ascending aortic pressure and flow wave reflections with the valsalva maneuver : relationship to input impedance. *Circulation*, 63(1) :122–32, 1981b.
- W. W. Nichols, C. R. Conti, W. E. Walker, and W. R. Milnor. Input impedance of the systemic circulation in man. *Circ Res*, 40(5) :451–8, 1977.
- W. W. Nichols, M. F. O'Rourke, A. P. Avolio, T. Yaginuma, J. P. Murgu, C. J. Pepine, and C. R. Conti. Effects of age on ventricular-vascular coupling. *Am J Cardiol*, 55(9) :1179–84, 1985.

- W. W. Nichols, M. F. O'Rourke, and C. Vlachopoulos. McDonald's Blood Flow in Arteries. Theoretical, Experimental and Clinical Principles (6th ed.). London : Edward Arnold, 2011.
- C. J. Pepine, W. W. Nichols, and C. R. Conti. Aortic input impedance in heart failure. *Circulation*, 58(3 Pt 1) :460–5, 1978.
- A. Redheuil, W. C. Yu, E. Mousseaux, A. A. Harouni, N. Kachenoura, C. O. Wu, D. Bluemke, and J. A. Lima. Age-related changes in aortic arch geometry : relationship with proximal aortic function and left ventricular mass and remodeling. *J Am Coll Cardiol*, 58(12) :1262–70, 2011.
- P. Segers, E. R. Rietzschel, M. L. De Buyzere, S. J. Vermeersch, D. De Bacquer, L. M. Van Bortel, G. De Backer, T. C. Gillebert, and P. R. Verdonck. Noninvasive (input) impedance, pulse wave velocity, and wave reflection in healthy middle-aged men and women. *Hypertension*, 49(6) :1248–55, 2007.
- J. Sugawara, K. Hayashi, T. Yokoi, and H. Tanaka. Age-associated elongation of the ascending aorta in adults. *JACC Cardiovasc Imaging*, 1(6) : 739–48, 2008.
- N. K. Sweitzer, M. Shenoy, J. H. Stein, S. Keles, M. Palta, T. LeCaire, and G. F. Mitchell. Increases in central aortic impedance precede alterations in arterial stiffness measures in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 30(11) : 2886–91, 2007.
- C. T. Ting, K. P. Brin, S. J. Lin, S. P. Wang, M. S. Chang, B. N. Chiang, and F. C. Yin. Arterial hemodynamics in human hypertension. *J Clin Invest*, 78(6) :1462–71, 1986.
- L. M. Van Bortel, E. J. Balkestein, J. J. van der Heijden-Spek, F. H. Vanmolkot, J. A. Staessen, J. A. Kragten, J. W. Vredeveld, M. E. Safar, H. A. Struijker Boudier, and A. P. Hoeks. Non-invasive assessment of local arterial pulse pressure : comparison of applanation tonometry and echo-tracking. *J Hypertens*, 19(6) :1037–44, 2001.
- C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, and C. Stefanadis. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness : a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 55(13) :1318–27, 2010.

### 3.2.1.2 Etude du flux rétrograde dans l'aorte ascendante

Les résultats détaillés ici ont été présentés au congrès international *Computing in Cardiology* en septembre 2012 à Cracovie et un article sur ces travaux est actuellement en révision dans *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* (section 5.3).

**3.2.1.2.1 Population** Cette étude prospective transversale a inclus 102 sujets sains asymptomatiques de plus de 18 ans sans pathologie cardiovasculaire déclarée ni antécédent médical significatif. De plus, nous avons ajouté les critères d'exclusion suivants : indice de masse corporelle  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, diabète mellitus, dyslipidémie, hypertension artérielle traitée ou non, insuffisance rénale, inflammation connue et antécédent de tumeur traitée médicalement ou par radiothérapie. Chaque sujet a eu une IRM de l'aorte thoracique proximale (section 2.3.1.1) et une tonométrie d'aplanation des artères carotide et fémorale (section 2.2.10.2).

Sur les 102 sujets recrutés, 6 ont été exclus pour des raisons techniques (mauvaise qualité des données d'IRM ou de tonométrie). Les caractéristiques des 96 sujets restants (19 à 79 ans) et leur distribution par groupe d'âge sont résumées dans la Table 3.7. Onze sujets étaient fumeurs. Aucun sujet n'avait de régurgitation aortique significative (fraction de régurgitation sur l'ensemble du groupe :  $1,01 \pm 0,90$  %). Les indices corporels étaient comparables entre les deux groupes d'âge. Tandis que les pressions pulsées périphérique et centrale ainsi que la fréquence cardiaque étaient similaires entre les deux groupes, les pressions systoliques, diastoliques et moyennes périphériques et centrales étaient significativement plus élevées dans le groupe de sujets plus âgés.

**3.2.1.2.2 Reproductibilité** Les coefficients de variation pour l'estimation des paramètres de flux aortique, définis comme différence absolue entre les mesures répétées par deux opérateurs indépendants en pourcentage de leur moyenne, calculés sur un sous-groupe de 30 sujets (15 dans chaque groupe d'âge), étaient les suivants :

- volume global :  $0,94 \pm 4,46$  %,
- volume incident :  $0,94 \pm 4,88$  %,
- volume rétrograde :  $1,63 \pm 8,41$  %,
- pic incident :  $0,13 \pm 0,19$  %,
- pic rétrograde :  $1,00 \pm 2,06$  %,

	<b>Groupe (n = 96)</b>	<b>&lt; 40 ans (n = 52)</b>	<b>≥ 40 ans (n = 44)</b>	<b>p</b>
Âge (années)	39 ± 15	27 ± 5,7	54 ± 9,2	< 0,0001
Sexe (hommes/femmes)	49/47	27/25	22/22	0,85
Poids (kg)	68 ± 12	67 ± 13	70 ± 11	0,28
Taille (cm)	171 ± 8,7	171 ± 8,9	171 ± 8,5	0,98
Surface corporelle (m <sup>2</sup> )	1,80 ± 0,19	1,78 ± 0,19	1,81 ± 0,18	0,43
Indice de masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> )	23,3 ± 3,05	22,8 ± 3,13	23,8 ± 2,90	0,13
Fréquence cardiaque (bpm)	66 ± 11	66 ± 11	65 ± 12	0,80
<b>Pressions artérielles périphériques (mmHg)</b>				
Systolique	109 ± 12	106 ± 8,3	113 ± 15	0,003
Diastolique	68 ± 10	63 ± 7,8	72 ± 10	< 0,0001
Pulsée	42 ± 8,4	42 ± 7,2	41 ± 9,6	0,38
Moyenne	82 ± 10	78 ± 7,3	86 ± 11	< 0,0001
<b>Pressions artérielles centrales (mmHg)</b>				
Systolique	101 ± 13	98 ± 8,6	105 ± 15	0,004
Diastolique	67 ± 10	63 ± 8,0	72 ± 11	< 0,0001
Pulsée	34 ± 8,7	35 ± 7,7	33 ± 9,8	0,41
<b>Géométrie aortique</b>				
Diamètre (mm)	27 ± 4,3	24 ± 2,6	30 ± 4,0	< 0,0001
Longueur de l'arche (mm)	115 ± 19	106 ± 14	127 ± 17	< 0,0001
<b>Rigidité aortique</b>				
IA (%)	0,9 ± 18	-8,6 ± 15	12 ± 16	< 0,0001
Ti (ms)	140 ± 43	160 ± 39	117 ± 36	< 0,0001
VOP <sub>CF</sub> (m/s)	6,9 ± 2,1	5,6 ± 0,9	8,4 ± 2,0	< 0,0001
VOP <sub>Ao</sub> (m/s)	5,3 ± 3,0	4,0 ± 0,9	6,8 ± 3,8	< 0,0001
Distensibilité (.10 <sup>-3</sup> kPa <sup>-1</sup> )	46 ± 25	61 ± 22	29 ± 14	< 0,0001
<b>Flux aortiques</b>				
Volume global (ml)	69 ± 24	71 ± 21	67 ± 27	0,52
Volume régurgitant (ml)	0,73 ± 0,63	0,62 ± 0,53	0,86 ± 0,72	0,07
Pic rétrograde (ml/s)	54 ± 26	45 ± 16	66 ± 31	0,0001
Volume rétrograde (ml)	12 ± 8,2	8,1 ± 3,4	16 ± 10	< 0,0001
Temps d'apparition du flux rétrograde (ms)	223 ± 55	242 ± 41	200 ± 62	0,0002
Temps du pic rétrograde (ms)	312 ± 44	305 ± 35	320 ± 52	0,10
Pic incident (ml/s)	391 ± 104	407 ± 99	373 ± 107	0,11
Volume incident (ml)	80 ± 28	77 ± 23	83 ± 32	0,25
Rapport $Q_{Rmax}/Q_{Imax}$ (%)	14 ± 6,3	11 ± 3,7	18 ± 7,0	< 0,0001
Rapport $V_R/V_I$ (%)	15 ± 10	12 ± 9,0	19 ± 10	0,0002

TABLE 3.7 – Caractéristiques, pressions ainsi qu'indices de géométrie, rigidité et flux aortiques selon le groupe d'âge pour l'étude du flux rétrograde (moyennes ± écarts-types). Pour l'analyse de la variation des paramètres avec l'âge, nous avons divisé les sujets en deux sous-groupes avec un seuil à 40 ans. Pour les variables avec une distribution asymétrique, confirmée par le test de Shapiro-Wilk, une transformation en logarithme népérien a été utilisée pour obtenir des distributions résiduelles homoscédastiques et approximativement normales. Les différences entre les deux groupes d'âge ont été testées avec un test  $t$  de Student (dernière colonne). Une valeur de  $p$  inférieure à 0,05 est considérée comme statistiquement significative.

– temps d'apparition du flux rétrograde :  $4,17 \pm 3,68$  %.

**3.2.1.2.3 Liens avec l'âge** Comme illustré par les exemples de courbes de débit dans la Figure 2.17, les sujets « jeunes » présentaient un flux incident confiné à la période systolique suivi d'un flux rétrograde abrupt en fin de systole / début de diastole et ces deux composantes restaient minimales pendant le reste de la diastole, tandis que les sujets « âgés » présentaient un flux incident plus plat en fin d'éjection et persistant jusqu'en milieu de diastole avec un flux rétrograde apparaissant précocement en systole et persistant durant tout le cycle cardiaque avec un volume plus important.

Quantitativement, en analyse univariée, le pic et le volume rétrograde augmentaient significativement avec l'âge (coefficients de corrélation univariée de Pearson  $r = 0,47$  et  $r = 0,62$  sur tout le groupe, respectivement,  $p < 0,0001$ , Figure 3.14.A et B). Au passage, les deux composantes systolique et diastolique du volume rétrograde augmentaient significativement avec l'âge (Figure 3.15). En outre, une forte corrélation avec l'âge a été obtenue

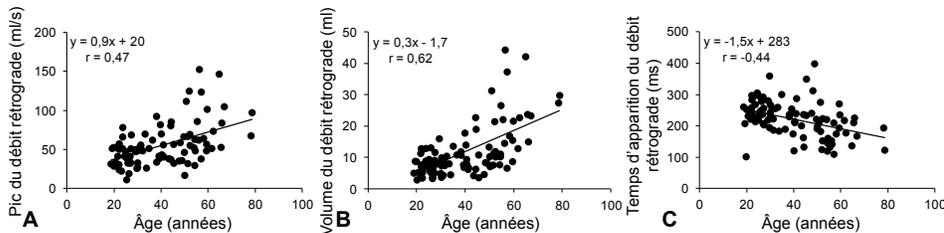


FIGURE 3.14 – Régressions linéaires entre les indices du flux rétrograde et l'âge : le pic de débit (A), le volume (B) et le temps d'apparition (C).

nue pour le rapport des pics de débit rétrograde à incident  $Q_{Rmax}/Q_{Imax}$  ( $r = 0,65$ ,  $p < 0,0001$ ). Le temps d'apparition du flux rétrograde était également significativement et négativement corrélé à l'âge ( $r = -0,44$ ,  $p < 0,0001$ , Figure 3.14.C).

La Figure 3.16 présente les indices temporels liés aux ondes incidentes et réfléchies selon le groupe d'âge. Le temps du pic de débit incident précédait le temps de retour de l'onde de pression réfléchie ( $T_i$ ) dans les deux groupes d'âge, mais cette différence temporelle diminuait dans le groupe des sujets

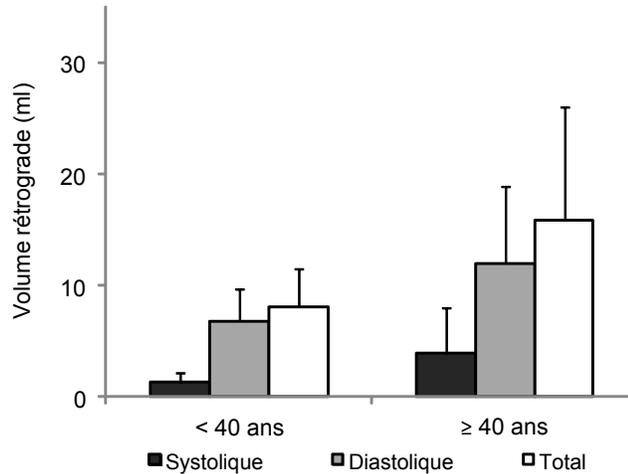


FIGURE 3.15 – Variations avec l'âge du volume rétrograde total, systolique et diastolique. \* indique  $p < 0,0001$  entre les deux groupes d'âge.

plus âgés. Par ailleurs, le temps d'apparition du flux rétrograde était toujours précédé par  $T_i$ .

Par ailleurs, les vitesses de l'onde de pouls carotido-fémorale et aortique ainsi que la distensibilité de l'aorte ascendante étaient très corrélées à l'âge ( $r = 0,76$ ,  $r = 0,74$  et  $r = -0,73$ , respectivement,  $p < 0,0001$ ). Le diamètre diastolique de l'aorte ascendante et la longueur de l'arche aortique étaient également significativement liés à l'âge ( $r = 0,74$  et  $r = 0,60$ , respectivement,  $p < 0,0001$ ). Enfin, l'indice d'augmentation et le temps de retour de l'onde de pression réfléchie variaient significativement avec l'âge ( $r = 0,63$  et  $r = -0,50$ , respectivement,  $p < 0,0001$ ).

**3.2.1.2.4 Déterminants du flux rétrograde** De plus, ont été étudiés avec des modèles de régression multivariée les liens des paramètres du flux rétrograde pour lesquels les associations avec l'âge étaient les plus élevées en analyse univariée,  $Q_{Rmax}/Q_{Imax}$  et  $V_R$ , avec l'âge, le sexe, le poids, la taille, la pression centrale systolique (PSc), la fréquence cardiaque (FC), le diamètre diastolique, la longueur de l'arche aortique, l'indice d'augmentation (IA), les vitesses de l'onde de pouls carotido-fémorale ( $VOP_{CF}$ ) et aortique

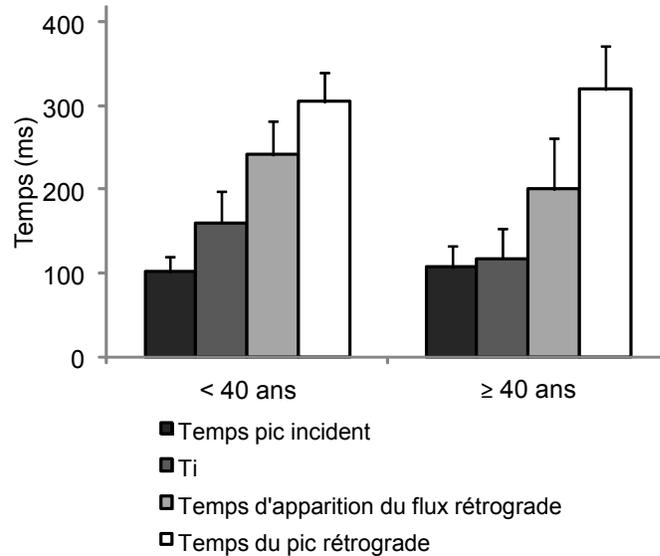


FIGURE 3.16 – Variations avec l'âge des temps liés au débit et à la pression aortiques. \* indique  $p < 0,0001$  entre les deux groupes d'âge.

( $VOP_{Ao}$ ) ainsi que la distensibilité de l'aorte ascendante. Les paramètres du flux rétrograde ont été retenus pour l'analyse multivariée. Dans l'ensemble, l'âge seul expliquait 39 et 42 % de la variation de  $V_R$  et  $Q_{Rmax}/Q_{Imax}$ , respectivement (Table 3.8, Modèle A). L'addition du sexe et des paramètres corporels augmentait modérément la valeur descriptive du modèle (Table 3.8, Modèle B) et l'addition supplémentaire de la pression systolique centrale (PSc) et de la fréquence cardiaque (FC) avait seulement un effet marginal (Table 3.8, Modèle C). Nous avons ensuite évalué un modèle incluant individuellement au modèle C les paramètres suivants : le diamètre diastolique de l'aorte ascendante, la longueur de l'arche aortique, l'indice d'augmentation (IA), la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale ( $VOP_{CF}$ ), la vitesse de l'onde de pouls aortique ( $VOP_{Ao}$ ) et la distensibilité de l'aorte ascendante (Table 3.8, Modèle D). Les indices de géométrie aortique, i.e. le diamètre diastolique aortique (Figure 3.17.A) et la longueur de l'arche, ainsi que l'indice d'augmentation (Figure 3.17.B) étaient des déterminants importants du flux rétrograde lorsqu'ils étaient testés individuellement, avec une association plus forte pour le diamètre. Dans l'ensemble, une augmentation de

	$V_R$			$Q_{Rmax}/Q_{Imax}$		
	$\beta$	$p$	$R^2$ total	$\beta$	$p$	$R^2$ total
<b>Modèle A</b>						
Âge	$0,02 \pm 0,003$	$< 0,0001$	$0,39^*$	$0,02 \pm 0,002$	$< 0,0001$	$0,42^*$
<b>Modèle B</b>						
Âge	$0,02 \pm 0,003$	$< 0,0001$	$0,42^*$	$0,02 \pm 0,002$	$< 0,0001$	$0,45^*$
Sexe	$0,04 \pm 0,13$	$0,76$		$0,05 \pm 0,09$	$0,60$	
Poids	$0,006 \pm 0,006$	$0,28$		$0,006 \pm 0,004$	$0,15$	
Taille	$-0,002 \pm 0,008$	$0,79$		$-0,01 \pm 0,006$	$0,07$	
<b>Modèle C</b>						
Âge	$0,02 \pm 0,003$	$< 0,0001$	$0,44^*$	$0,02 \pm 0,002$	$< 0,0001$	$0,45^*$
Sexe	$0,04 \pm 0,13$	$0,79$		$0,05 \pm 0,09$	$0,61$	
Poids	$0,004 \pm 0,006$	$0,45$		$0,006 \pm 0,004$	$0,13$	
Taille	$0,003 \pm 0,009$	$0,71$		$-0,01 \pm 0,006$	$0,08$	
PSc	$0,003 \pm 0,004$	$0,41$		$-0,001 \pm 0,003$	$0,80$	
FC	$-0,007 \pm 0,004$	$0,12$		$0,001 \pm 0,003$	$0,63$	
<b>Modèle D</b>						
Diamètre	$0,11 \pm 0,01$	$< 0,0001$	$0,67^*$	$0,07 \pm 0,01$	$< 0,0001$	$0,63^*$
Longueur de l'arche	$0,01 \pm 0,004$	$< 0,0001$	$0,52^*$	$0,009 \pm 0,003$	$0,001$	$0,51^*$
IA	$0,01 \pm 0,004$	$0,01$	$0,48^*$	$0,007 \pm 0,003$	$0,008$	$0,49^*$
$VOP_{CF}$	$0,33 \pm 0,30$	$0,27$	$0,44^*$	$0,37 \pm 0,20$	$0,07$	$0,47^*$
$VOP_{Ao}$	$0,11 \pm 0,19$	$0,56$	$0,44^*$	$0,17 \pm 0,13$	$0,20$	$0,46^*$
Distensibilité	$3,14 \pm 3,24$	$0,34$	$0,44^*$	$-1,16 \pm 2,28$	$0,61$	$0,45^*$

TABLE 3.8 – Déterminants du flux rétrograde. Modèles d'ajustement : Modèle A : âge; Modèle B : âge, sexe, poids et taille; Modèle C : modèle B avec l'addition de la pression systolique centrale (PSc) et de la fréquence cardiaque (FC); Modèle D : modèles individuels correspondant au modèle C avec l'addition séparée du diamètre diastolique de l'aorte ascendante, de la longueur de l'arche aortique, de l'indice d'augmentation (IA), de la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale ( $VOP_{CF}$ ), de la vitesse de l'onde de pouls aortique ( $VOP_{Ao}$ ) et de la distensibilité de l'aorte ascendante, respectivement. Le coefficient de la régression  $\beta$ , la valeur  $p$  individuelle ainsi que  $R^2$  total sont donnés. \* indique  $p < 0,0001$  pour le modèle total.

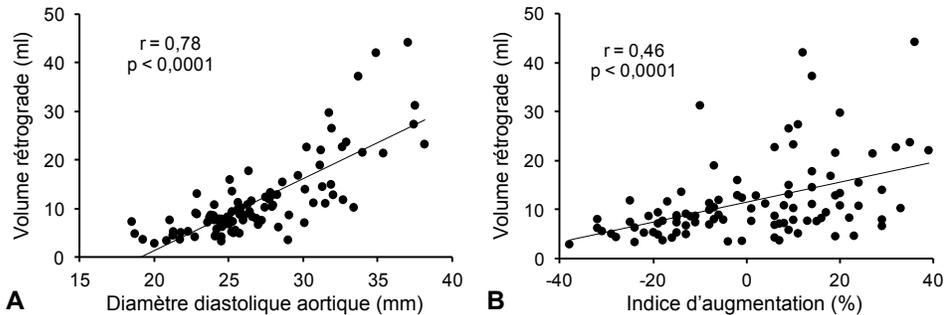


FIGURE 3.17 – Associations du volume rétrograde avec le diamètre diastolique de l'aorte ascendante (A) et l'indice d'augmentation (B) sur l'ensemble du groupe.

10 mm du diamètre et une augmentation de 50 mm de la longueur de l'arche étaient liées à une augmentation de 15 et 13 ml, respectivement, du volume rétrograde, calculées à partir des associations linéaires univariées entre ces indices. De plus, alors qu'en analyse univariée nous avons obtenu des liens significatifs pour la comparaison de  $V_R$  et  $Q_{Rmax}/Q_{Imax}$  avec la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale ( $r = 0,53$  et  $r = 0,59$ , respectivement,  $p < 0,0001$ ), la vitesse de l'onde de pouls aortique ( $r = 0,52$  et  $r = 0,56$ , respectivement,  $p < 0,0001$ ) et la distensibilité de l'aorte ascendante ( $r = -0,43$  et  $r = -0,52$ , respectivement,  $p < 0,0001$ ), ces associations n'étaient plus significatives après ajustement complet. Le temps d'apparition du flux rétrograde était également positivement et significativement lié au temps de retour de l'onde de pression réfléchie en analyse univariée ( $r = 0,36$ ,  $p = 0,0003$ ), mais cette association ne demeurait pas significative après ajustement pour l'âge.

En revanche, aucune corrélation significative avec l'âge n'a été obtenue pour les paramètres liés aux flux global et incident. Le volume et le pic incidents étaient indépendamment liés seulement à la fréquence cardiaque ( $p < 0,0001$  et  $p = 0,049$ , respectivement), à la pression systolique centrale ( $p = 0,001$  pour les deux) et au diamètre diastolique de l'aorte ascendante ( $p = 0,01$  et  $p = 0,002$ , respectivement). En outre, nous n'avons trouvé aucun lien significatif entre les paramètres incidents et les indices de rigidité aortique, sauf pour le pic incident qui était significativement corrélé à l'indice d'augmentation ( $r = -0,29$ ,  $p = 0,004$ ) bien que seulement en analyse

univariée.

**3.2.1.2.5 Conclusions et discussion** Les principales conclusions de cette étude sont les suivantes :

1. le volume et le pic du flux rétrograde ainsi que le rapport entre les pics du flux rétrograde et du flux incident dans l'aorte ascendante, estimés en IRM de vitesses, augmentent significativement avec l'âge,
2. le flux rétrograde apparaît plus tôt et s'étale plus longtemps sur le cycle cardiaque au fur et à mesure que l'âge augmente,
3. l'augmentation du flux rétrograde est indépendamment liée à l'âge, à l'augmentation du diamètre aortique, de la longueur de l'arche et des ondes de réflexion.

La décélération rapide du flux global en télésystole avait précédemment été décrite dans quelques études basées sur des données de Doppler et il avait été suggéré qu'elle était liée au flux rétrograde, aux réflexions de l'onde de pression et à la post-charge du ventricule gauche [Kitabatake et al., 1983, Miyashita et al., 1994, Nichols et al., 2011]. Toutefois, bien que le flux rétrograde puisse théoriquement être évalué en utilisant l'analyse spectrale Doppler, seul le flux global est usuellement détecté et quantifié avec cette technique, alors que l'IRM de contraste de phase, combinée avec une méthode de segmentation automatique du flux, est une méthode permettant de mesurer précisément les composantes incidente et rétrograde du flux à travers un plan.

Dans notre étude, nous avons observé un flux rétrograde dans l'aorte ascendante de tous les sujets au milieu ou en fin de systole et pendant la diastole, en accord avec ce qui avait été précédemment décrit [Klipstein et al., 1987, Bogren et al., 1989a,b, Bogren and Buonocore, 1993, Kilner et al., 1993, Bogren et al., 1997, Bogren and Buonocore, 1999, Bogren et al., 2004, Markl et al., 2005, Hope et al., 2007, Stalder et al., 2008]. Le volume du flux global aortique ne variait pas significativement avec l'âge dans notre étude. Cependant, l'addition des volumes incident et rétrograde totaux à travers la section de l'aorte ascendante augmentait significativement chez les sujets plus âgés. Les flux incident et rétrograde étaient présents simultanément chez les sujets plus âgés durant tout le cycle cardiaque, excepté en début de systole du début de l'éjection jusqu'au temps du pic incident, avant le retour de l'onde de pression réfléchie [Nichols et al., 2011]. Effectivement, les courbes du flux rétrograde étaient plus élargies chez les sujets plus âgés par rapport aux sujets jeunes, avec un temps d'apparition plus précoce en

systole, un volume et une durée augmentés ainsi qu'une persistance tout au long de la diastole. D'un point de vue quantitatif, nos résultats étaient du même ordre de grandeur que ceux précédemment présentés en utilisant des données d'IRM de contraste de phase 2D, en termes de pics incident et rétrograde et de volume rétrograde, bien qu'une comparaison directe ne soit pas possible à cause des différences dans les populations étudiées [Bogren et al., 1989a].

Des études précédentes avaient démontré des altérations de la géométrie aortique proximale avec l'âge, notamment une dilatation du diamètre et une élongation de l'arche, qui provoquaient un déroulement de l'arche aortique et avaient été associées à une dysfonction de l'aorte proximale [O'Rourke et al., 2002, Sugawara et al., 2008, Redheuil et al., 2011]. Par ailleurs, il avait été observé, en utilisant l'IRM de contraste de phase, que le flux rétrograde était augmenté et apparaissait plus précocement chez des patients avec un anévrisme de l'aorte ascendante, par rapport à des sujets sains [Hope et al., 2007]. Dans notre étude, nous avons montré que l'amplitude augmentée du flux rétrograde et son apparition précoce étaient fortement associées aux variations géométriques liées à l'âge, c'est-à-dire à la dilatation de l'aorte ascendante et à l'élongation de l'arche aortique. Ce résultat favorise l'hypothèse selon laquelle de telles variations géométriques jouent un rôle-clé dans l'amplification et l'apparition précoce du flux rétrograde, menant potentiellement à l'augmentation de flux secondaires hélicoïdaux et irréguliers précédemment décrite [Kilner et al., 1993]. Il a par ailleurs été observé chez des sujets jeunes après une chirurgie de la coarctation que le flux rétrograde était augmenté pour les arches aortiques angulées (gothiques) par rapport aux arches rondes (romanes) [Ou et al., 2008]. Effectivement, nous avons trouvé que le flux rétrograde commençait en télésystole le long de la paroi latérale de l'aorte ascendante et progressait en vortex évoluant dans le sens des aiguilles d'une montre en diastole. Étant donné que le flux est guidé par les gradients de pression spatiaux, le sang s'écoulant des régions de hautes aux régions de basses pressions, l'existence du flux rétrograde dans l'aorte ascendante suggère que les gradients de pression spatiaux aortiques s'inversent localement et temporellement. L'existence de telles inversions des gradients de pression dans l'aorte ont été confirmées en utilisant des données d'IRM de contraste de phase 4D [Meier et al., 2010] ou encodées en accélération [Tasu et al., 2000].

Les processus de vieillissement tels que la contrainte mécanique mènent à une augmentation de la rigidité et à une dilatation aortiques. Ainsi, lorsque

la distensibilité de l'aorte est fortement réduite comme chez les sujets âgés, l'augmentation du diamètre aortique devient une mesure alternative de l'altération vasculaire locale structurelle et fonctionnelle, alors que chez les sujets jeunes sains avec une élasticité aortique préservée, il s'agit simplement d'une mesure de l'anatomie constitutionnelle. Par ailleurs, le flux rétrograde augmente significativement après 40 ou 50 ans, lorsque la distensibilité est déjà sévèrement réduite (Figure 1.15) [Redheuil et al., 2010]. Ceci pourrait expliquer le fait que, dans notre étude, le diamètre aortique soit un déterminant du flux rétrograde local indépendamment de l'âge alors que la distensibilité ne demeure pas significative dans le modèle ajusté. Comme il a déjà été souligné dans de nombreuses études précédentes, les formes des ondes de pression et de flux sont très différentes à cause des réflexions. En effet, alors que les ondes de pression réfléchies s'additionnent aux ondes incidentes, les ondes de flux réfléchies se soustraient aux ondes incidentes [O'Rourke, 1982, Nichols and Edwards, 2001, Westerhof et al., 2010]. Dans notre étude, une association indépendante a été obtenue entre le flux rétrograde et l'indice d'augmentation, qui est un indice reconnu de pression réfléchie. De plus, nous avons observé que le temps d'apparition du flux rétrograde était toujours précédé par le temps de retour des ondes de pression réfléchies. Ainsi, ces résultats suggèrent que la présence des ondes de réflexion pourrait participer à la génération des flux rétrogrades et des inversions des gradients de pression dans l'aorte ascendante en télésystole et en diastole. Cependant, bien qu'elle y soit associée, la réflexion n'est pas le déterminant le plus fort du flux rétrograde, qui s'est avéré être la géométrie régionale de l'arche aortique. Alors que le volume global demeure constant au fur et à mesure que l'âge augmente, la présence du flux rétrograde mène à une augmentation du flux total chez les sujets plus âgés à cause des allers et retours multiples des ondes de flux dans la section aortique. Ainsi, l'addition des volumes incident et rétrograde à travers la section aortique au cours du cycle cardiaque pourrait être une mesure simple de la dispersion des flux et pourrait être associée à l'augmentation de la contrainte pariétale et de la fatigue structurelle aortiques.

L'IRM de contraste de phase 2D permet une mesure non-invasive des paramètres liés au flux sanguin avec de bonnes résolutions temporelle et spatiale [Firmin et al., 1990, Buonocore and Bogren, 1992]. Dans le futur, des acquisitions d'IRM de contraste de phase 3D ou 4D pourraient être utilisées sur toute l'aorte pour étudier les flux avec une précision plus élevée, bien que les résolutions temporelle et spatiale de telles techniques demeurent limitées et que l'acquisition ainsi que le traitement des données soient encore

longs et subjectifs [Markl et al., 2011].

Notre étude décrit la distribution du flux rétrograde chez des sujets sains sur un large intervalle d'âge, qui est nécessaire pour définir les valeurs attendues sur une population donnée. Cela devrait conduire à des études supplémentaires pour évaluer la valeur clinique potentielle de l'analyse du flux rétrograde dans les pathologies cardiovasculaires. Nous avons fourni une analyse qualitative et quantitative de la variation des flux sanguins dans l'aorte ascendante avec l'âge. L'aorte thoracique se dilate et devient plus rigide au cours du vieillissement, avec des altérations simultanées des flux sanguins. Le flux rétrograde augmente en termes de volume et de pic et apparaît plus tôt au cours du cycle cardiaque avec l'âge, et semble être fortement lié au remodelage local et régional de l'arche aortique ainsi qu'aux réflexions de l'onde de pression. Ces modifications du flux, qui pourraient conduire à une augmentation de la charge ventriculaire gauche et à une réduction de l'efficacité du système circulatoire, pourraient aider à mieux comprendre le vieillissement vasculaire et ses complications avec des applications cliniques potentielles dans le cadre des cardiopathies ischémiques, de l'hypertension artérielle ou de l'insuffisance cardiaque.

## Bibliographie

- H. G. Bogren and M. H. Buonocore. Measurement of coronary artery flow reserve by magnetic resonance velocity mapping in the aorta. *Lancet*, 342 (8876) :899–900, 1993.
- H. G. Bogren and M. H. Buonocore. 4D magnetic resonance velocity mapping of blood flow patterns in the aorta in young vs. elderly normal subjects. *J Magn Reson Imaging*, 10(5) :861–9, 1999.
- H. G. Bogren, R. H. Klipstein, D. N. Firmin, R. H. Mohiaddin, S. R. Underwood, R. S. Rees, and D. B. Longmore. Quantitation of antegrade and retrograde blood flow in the human aorta by magnetic resonance velocity mapping. *Am Heart J*, 117(6) :1214–22, 1989a.
- H. G. Bogren, R. H. Mohiaddin, R. K. Klipstein, D. N. Firmin, R. S. Underwood, S. R. Rees, and D. B. Longmore. The function of the aorta in ischemic heart disease : a magnetic resonance and angiographic study of aortic compliance and blood flow patterns. *Am Heart J*, 118(2) :234–47, 1989b.
- H. G. Bogren, R. H. Mohiaddin, P. J. Kilner, L. J. Jimenez-Borreguero, G. Z. Yang, and D. N. Firmin. Blood flow patterns in the thoracic aorta studied with three-directional MR velocity mapping : the effects of age and coronary artery disease. *J Magn Reson Imaging*, 7(5) :784–93, 1997.
- H. G. Bogren, M. H. Buonocore, and R. J. Valente. Four-dimensional magnetic resonance velocity mapping of blood flow patterns in the aorta in patients with atherosclerotic coronary artery disease compared to age-matched normal subjects. *J Magn Reson Imaging*, 19(4) :417–27, 2004.
- M. H. Buonocore and H. Bogren. Factors influencing the accuracy and precision of velocity-encoded phase imaging. *Magn Reson Med*, 26(1) :141–54, 1992.
- D. N. Firmin, G. L. Nayler, P. J. Kilner, and D. B. Longmore. The application of phase shifts in NMR for flow measurement. *Magn Reson Med*, 14(2) :230–41, 1990.
- T. A. Hope, M. Markl, L. Wigstrom, M. T. Alley, D. C. Miller, and R. J. Herfkens. Comparison of flow patterns in ascending aortic aneurysms and volunteers using four-dimensional magnetic resonance velocity mapping. *J Magn Reson Imaging*, 26(6) :1471–9, 2007.

- P. J. Kilner, G. Z. Yang, R. H. Mohiaddin, D. N. Firmin, and D. B. Longmore. Helical and retrograde secondary flow patterns in the aortic arch studied by three-directional magnetic resonance velocity mapping. *Circulation*, 88(5 Pt 1) :2235–47, 1993.
- A. Kitabatake, M. Inoue, M. Asao, T. Masuyama, J. Tanouchi, T. Morita, M. Mishima, M. Uematsu, T. Shimazu, M. Hori, and H. Abe. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. *Circulation*, 68(2) :302–9, 1983.
- R. H. Klipstein, D. N. Firmin, S. R. Underwood, R. S. Rees, and D. B. Longmore. Blood flow patterns in the human aorta studied by magnetic resonance. *Br Heart J*, 58(4) :316–23, 1987.
- M. Markl, M. T. Draney, D. C. Miller, J. M. Levin, E. E. Williamson, N. J. Pelc, D. H. Liang, and R. J. Herfkens. Time-resolved three-dimensional magnetic resonance velocity mapping of aortic flow in healthy volunteers and patients after valve-sparing aortic root replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 130(2) :456–63, 2005.
- M. Markl, P. J. Kilner, and T. Ebbers. Comprehensive 4D velocity mapping of the heart and great vessels by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*, 13 :7, 2011.
- S. Meier, A. Hennemuth, O. Friman, J. Bock, M. Markl, and T. Preusser. Non-invasive 4D blood flow and pressure quantification in central blood vessels via PC-MRI. *Comput Cardiol*, 37 :903–6, 2010.
- H. Miyashita, U. Ikeda, Y. Tsuruya, H. Sekiguchi, K. Shimada, and T. Yaginuma. Noninvasive evaluation of the influence of aortic wave reflection on left ventricular ejection during auxotonic contraction. *Heart Vessels*, 9 (1) :30–9, 1994.
- W. W. Nichols and D. G. Edwards. Arterial elastance and wave reflection augmentation of systolic blood pressure : deleterious effects and implications for therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 6(1) :5–21, 2001.
- W. W. Nichols, M. F. O’Rourke, and C. Vlachopoulos. McDonald’s Blood Flow in Arteries. Theoretical, Experimental and Clinical Principles (6th ed.). *London : Edward Arnold*, 2011.
- M. F. O’Rourke. Vascular impedance in studies of arterial and cardiac function. *Physiol Rev*, 62(2) :570–623, 1982.

- M. F. O'Rourke, J. A. Staessen, C. Vlachopoulos, D. Duprez, and G. E. Plante. Clinical applications of arterial stiffness ; definitions and reference values. *Am J Hypertens*, 15(5) :426–44, 2002.
- P. Ou, D. S. Celermajer, O. Raisky, O. Jolivet, F. Buyens, A. Herment, D. Sidi, D. Bonnet, and E. Mousseaux. Angular (Gothic) aortic arch leads to enhanced systolic wave reflection, central aortic stiffness, and increased left ventricular mass late after aortic coarctation repair : evaluation with magnetic resonance flow mapping. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 135(1) : 62–8, 2008.
- A. Redheuil, W. C. Yu, C. O. Wu, E. Mousseaux, A. de Cesare, R. Yan, N. Kachenoura, D. Bluemke, and J. A. Lima. Reduced ascending aortic strain and distensibility : earliest manifestations of vascular aging in humans. *Hypertension*, 55(2) :319–26, 2010.
- A. Redheuil, W. C. Yu, E. Mousseaux, A. A. Harouni, N. Kachenoura, C. O. Wu, D. Bluemke, and J. A. Lima. Age-related changes in aortic arch geometry : relationship with proximal aortic function and left ventricular mass and remodeling. *J Am Coll Cardiol*, 58(12) :1262–70, 2011.
- A. F. Stalder, M. F. Russe, A. Frydrychowicz, J. Bock, J. Hennig, and M. Markl. Quantitative 2D and 3D phase contrast MRI : optimized analysis of blood flow and vessel wall parameters. *Magn Reson Med*, 60(5) : 1218–31, 2008.
- J. Sugawara, K. Hayashi, T. Yokoi, and H. Tanaka. Age-associated elongation of the ascending aorta in adults. *JACC Cardiovasc Imaging*, 1(6) : 739–48, 2008.
- J. P. Tasu, E. Mousseaux, A. Delouche, C. Oddou, O. Jolivet, and J. Bittoun. Estimation of pressure gradients in pulsatile flow from magnetic resonance acceleration measurements. *Magn Reson Med*, 44(1) :66–72, 2000.
- N. Westerhof, N. Stergiopoulos, and M.I.M. Noble. Snapshots of hemodynamics. an aid for clinical research and graduate education (second Edition). *Springer*, 2010.

### 3.2.2 Evaluation de l'hémodynamique dans la sténose valvulaire aortique

Les résultats détaillés ici ont été présentés au congrès international *Computing in Cardiology* en septembre 2012 à Cracovie, ce qui m'a permis d'y obtenir le prix du « Rosanna Degani Young Investigator Award » et un article sur ces travaux a été publié en juillet 2012 dans *Circulation Cardiovascular Imaging* (section 5.3).

#### 3.2.2.1 Population

Cinquante-trois patients consécutifs (33 hommes, âge moyen :  $75 \pm 14$  ans [23-92 ans]) avec une sténose valvulaire aortique connue modérée à sévère et vingt-et-un sujets sains asymptomatiques (10 hommes, âge moyen :  $50 \pm 17$  ans) ont été étudiés. Chaque sujet a eu une IRM cardiaque et une échocardiographie Doppler transthoracique (ETT), dont les protocoles d'acquisition respectifs sont détaillés dans les sections 2.3.2.2.1 et 2.3.2.2.2. Les critères d'exclusion étaient les suivants : régurgitation mitrale ou aortique significative, faible qualité des images d'ETT ou contre-indications à l'IRM. Les patients avec une altération ventriculaire gauche (fraction d'éjection FEVG  $< 50$  %) ou une fibrillation auriculaire n'ont pas été exclus.

Les caractéristiques des patients et des sujets sains, les paramètres fonctionnels ventriculaires gauches ainsi que les paramètres hémodynamiques d'ETT et d'IRM sont donnés dans la Table 3.9. Les données d'ETT indiquaient que 81 % des patients avaient une sténose valvulaire aortique sévère. Au sixième mois après les examens d'imagerie, 8 patients étaient décédés. Sur les patients restants, 8 n'ont montré aucun symptôme, 29 ont eu une chirurgie et 8 ont eu un remplacement valvulaire percutané.

#### 3.2.2.2 Reproductibilité de l'IRM

La Table 3.10 résume les mesures moyennes de variabilité inter-opérateurs pour les paramètres hémodynamiques d'IRM, calculées sur un sous-groupe de 21 sujets incluant 16 patients et 5 sujets sains.

#### 3.2.2.3 Comparaison entre l'IRM et l'échocardiographie

La Figure 3.18 présente la régression linéaire pour la comparaison entre l'ETT et l'IRM pour les valeurs de vitesse aortique maximale, qui a donné

	<b>Groupe (n = 74)</b>	<b>Patients (n = 53)</b>	<b>Contrôles (n = 21)</b>	<i>p</i>
Âge (années)	73 [55-82]	79 [68-84]	52 [35-60]	< 0,0001
FEVG (%)	64 [57-69]	63 [55-68]	65 [63-69]	0,07
MVG <sub>i</sub> (g/m <sup>2</sup> )	100 [78-122]	110 [87-128]	71 [64-91]	< 0,0001
Valve aortique bicuspidé (n)	14	14	-	-
FEVG ≤ 50 % (n)	12	12	-	-
Fibrillation auriculaire (n)	7	7	-	-
Asymptomatiques (n)	16	16	-	-
<b>Paramètres hémodynamiques d'ETT</b>				
V <sub>max</sub> CCVG (cm/s)	94 [81-110]	93 [80-107]	96 [89-121]	0,15
V <sub>max</sub> AO (cm/s)	414 [153-460]	441 [399-484]	127 [105-142]	< 0,0001
Gradient max (mmHg)	69 [9,6-82]	77 [65-93]	6,5 [4,4-8,1]	< 0,0001
Gradient moy (mmHg)	39 [4,8-51]	45 [36-58]	3,4 [2,4-4,0]	< 0,0001
ITV <sub>CCVG</sub> (cm)	22 [18-25]	22 [18-26]	22 [18-24]	0,62
ITV <sub>AO</sub> (cm)	86 [35-108]	100 [74-115]	25 [22-30]	< 0,0001
SVA <sub>ETT</sub> (cm <sup>2</sup> )	0,93 [0,68-2,42]	0,76 [0,58-0,95]	2,97 [2,46-3,21]	< 0,0001
<b>Paramètres hémodynamiques d'IRM</b>				
V <sub>max</sub> AO (cm/s)	293 [142-433]	402 [281-471]	117 [108-137]	< 0,0001
Gradient max (mmHg)	34 [8,1-75]	65 [32-89]	5,5 [4,7-7,5]	< 0,0001
Gradient moy (mmHg)	14 [3,8-34]	29 [14-38]	2,7 [2,0-3,8]	< 0,0001
VES <sub>CCVG</sub> (ml)	66 [48-75]	66 [48-74]	67 [47-75]	0,7
ITV <sub>AO</sub> (cm)	52 [27-79]	70 [49-84]	23 [20-27]	< 0,0001
SVA <sub>IRM1</sub> (cm <sup>2</sup> )	0,72 [0,49-1,67]	0,58 [0,42-0,78]	2,06 [1,82-2,33]	< 0,0001
SVA <sub>IRM2</sub> (cm <sup>2</sup> )	1,00 [0,80-2,30]	0,84 [0,72-1,06]	2,74 [2,38-3,07]	< 0,0001
SVA <sub>IRM3</sub> (cm <sup>2</sup> )	1,00 [0,72-2,54]	0,80 [0,66-1,01]	2,98 [2,71-3,34]	< 0,0001

TABLE 3.9 – Caractéristiques ventriculaires gauches et hémodynamiques des patients avec une sténose valvulaire aortique et des sujets sains. Les médianes et écarts interquartiles des paramètres sont rapportés. Pour la comparaison des mesures d'ETT et d'IRM entre les sujets sains et les patients avec une sténose valvulaire aortique (dernière colonne), le test non-paramétrique de Mann-Whitney a été utilisé, après avoir testé la normalité de la distribution des variables continues avec le test de Shapiro-Wilk (les résultats sont considérés comme statistiquement significatifs pour des valeurs  $p < 0,05$ ).

	Variabilité inter-opérateurs (%)
VES <sub>CCVG</sub>	2,79 ± 4,62
ITV <sub>AO</sub>	2,93 ± 3,38
Q <sub>max</sub> <sub>CCVG</sub>	1,26 ± 2,13
V <sub>max</sub> <sub>AO</sub>	0,62 ± 0,87
SVA <sub>IRM1</sub>	2,96 ± 4,56
SVA <sub>IRM2</sub>	4,56 ± 4,40
SVA <sub>IRM3</sub>	1,80 ± 2,27

TABLE 3.10 – Variabilité inter-opérateur des paramètres hémodynamiques IRM de la sténose valvulaire aortique.

un coefficient de corrélation de Pearson élevé ( $r = 0,92$ ,  $p < 0,0001$ ). Le diagramme de Bland-Altman (Figure 3.18, à droite) indiquait une légère sous-estimation des vitesses en IRM (biais moyen =  $-29,5 \pm 62,2$  cm/s), qui était significative (test  $t$  pairé  $p < 0,0001$ ). Une comparaison similaire a été réalisée pour l'intégrale temps-vitesse aortique ITV<sub>AO</sub>, résultant en un coefficient de corrélation élevé ( $r = 0,86$ ,  $p < 0,0001$ ) et une sous-estimation de ITV<sub>AO</sub> en IRM (biais moyen de Bland-Altman =  $-19 \pm 21$  cm). La comparaison entre l'ETT et l'IRM a donné un pourcentage de variation plus bas pour les vitesses aortiques maximales ( $18 \pm 15$  %) que pour ITV<sub>AO</sub> ( $34 \pm 23$  %), ces pourcentages de variation ayant été calculés comme la différence absolue entre les mesures d'ETT et d'IRM en pourcentage de leur moyenne. La comparaison des vitesses aortiques maximales estimées sur chacun des trois plans aortiques d'IRM de contraste de phase (0 mm, 5 mm et 10 mm) avec l'ETT est détaillée dans la Table 3.11. Les résultats sont légèrement meilleurs, en termes de coefficient de corrélation et de biais moyen, en considérant le plan à 5 mm. La vitesse aortique maximale a été obtenue pour la majorité des sujets (53 %) dans le plan à 5 mm, alors qu'elle a été obtenue dans le plan à 0 mm pour 28 % des sujets et à 10 mm pour 19 % des sujets.

Bien que l'IRM sous-estimait le gradient transvalvulaire aortique moyen en comparaison avec l'ETT (biais moyen =  $-12 \pm 15$  mmHg), un coefficient de corrélation élevé a été obtenu entre les deux méthodes ( $r = 0,86$ ,  $p < 0,0001$ ). Ces résultats étaient légèrement améliorés lorsque les 7 patients avec une fibrillation auriculaire étaient exclus de l'analyse ( $r = 0,89$ ,  $p <$

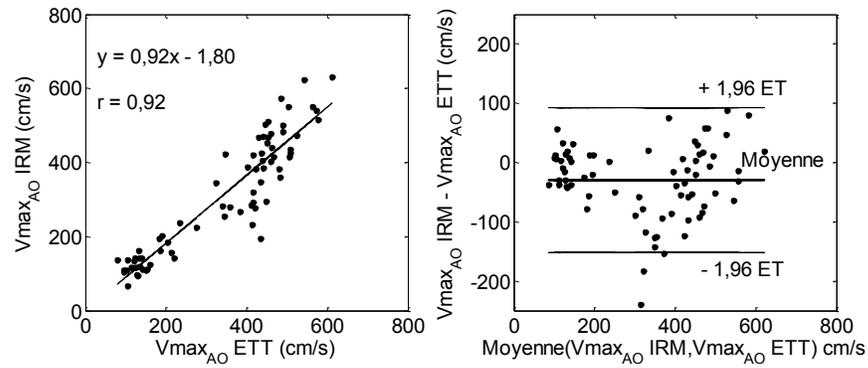


FIGURE 3.18 – Comparaison des vitesses aortiques maximales estimées en ETT et en IRM chez les patients avec une sténose valvulaire aortique et les sujets sains : régression linéaire (à gauche) et analyse de Bland-Altman (à droite). ET signifie écart-type.

	Coefficient de corrélation (r)	Biais moyen $\pm$ ET de Bland-Altman (cm/s)
<b>Vitesse transvalvulaire aortique maximale</b>		
Plan valvulaire optimal	0,92 $p < 0,0001$	-30 $\pm$ 62
0 mm	0,79 $p < 0,0001$	-77 $\pm$ 98
5 mm	0,87 $p < 0,0001$	-55 $\pm$ 80
10 mm	0,86 $p < 0,0001$	-67 $\pm$ 99

TABLE 3.11 – Comparaison entre l'ETT et l'IRM pour la vitesse transvalvulaire aortique maximale estimée sur chacun des trois plans d'IRM. ET signifie écart-type. Le plan valvulaire optimal est défini pour chaque sujet comme le niveau fournissant la vitesse aortique maximale la plus élevée.

0,0001, biais moyen =  $-12 \pm 15$  mmHg).

La Figure 3.19 présente les résultats de la comparaison entre les mesures de SVA réalisées en ETT et en IRM selon nos trois méthodes. Bien qu'un coefficient de corrélation élevé ( $r = 0,90$ ,  $p < 0,0001$ ) ait été obtenu pour  $SVA_{IRM1}$ , dérivée de la formule de Hakki, des différences significatives ont été trouvées avec l'ETT. Effectivement, le diagramme de Bland-Altman indiquait un biais moyen de  $-0,45 \pm 0,52$  cm<sup>2</sup>, qui était augmenté pour des valeurs élevées de SVA.  $SVA_{IRM2}$  et  $SVA_{IRM3}$ , dérivées respectivement de l'équation de continuité et de sa version modifiée, ont fourni des coefficients de corrélation plus élevés ( $r = 0,94$ ,  $p < 0,0001$  et  $r = 0,97$ ,  $p < 0,0001$ , respectivement). Les diagrammes de Bland-Altman correspondant à ces deux mesures de SVA ont révélé des biais moyens bas ( $0,01 \pm 0,38$  cm<sup>2</sup> et  $0,09 \pm 0,28$  cm<sup>2</sup>, respectivement). Bien que la pente des régressions linéaires globales aient été proches de 1 pour les comparaisons de  $SVA_{IRM2}$  (0,90) et  $SVA_{IRM3}$  (1,01) avec  $SVA_{ETT}$ , un test  $t$  pairé a indiqué que les différences entre les mesures d'ETT et d'IRM étaient statistiquement différentes.

Enfin, l'analyse « receiver operating characteristic » (ROC) a été réalisée sur l'ensemble du groupe, qui incluait 58 % de patients avec une sténose sévère, définie avec les seuils d'ETT ( $SVA_{ETT} < 1$  cm<sup>2</sup> ou gradient de pression moyen  $> 40$  mmHg) [Vahanian et al., 2007], pour évaluer la capacité des valeurs de SVA en IRM à détecter les sténoses sévères. La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positive et négative ainsi que la précision des mesures d'IRM ont été calculées en utilisant le seuil de discrimination donné par l'analyse ROC, maximisant la sensibilité et la spécificité. Cette analyse a donné des valeurs élevées pour la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positive et négative, la précision et l'aire sous la courbe ROC, qui sont résumées dans la Table 3.12.

### 3.2.2.4 Conclusions et discussion

L'évaluation précise de la sévérité hémodynamique de la sténose de la valve aortique est cruciale pour la prise en charge des patients atteints d'un rétrécissement aortique [Bonow et al., 2006, Vahanian et al., 2007]. Plusieurs indices tels que le pic de la vitesse et les gradients de pression transvalvulaires aortiques ainsi que la surface valvulaire aortique (SVA) ont été proposés pour évaluer la sévérité de la sténose aortique [Bonow et al., 2006, Vahanian

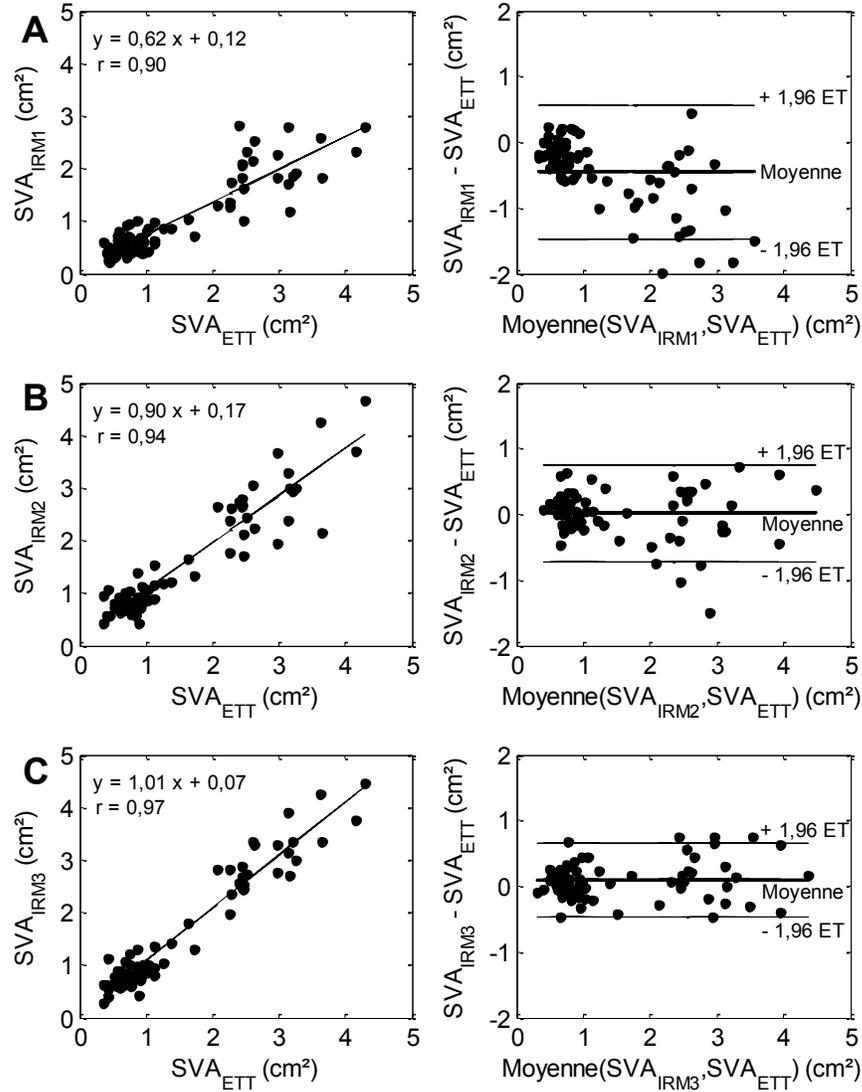


FIGURE 3.19 – Comparaison des surfaces valvulaires aortiques estimées en ETT et en IRM selon trois méthodes (A : Formule de Hakki, B et C : équation de continuité) chez les patients avec une sténose valvulaire aortique et les sujets sains : régression linéaire (à gauche) et analyse de Bland-Altman (à droite). ET signifie écart-type.

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)	Précision (%)	Aire	Seuil (cm <sup>2</sup> )
SVA <sub>IRM1</sub>	98	84	89	96	92	0,97	0,95
SVA <sub>IRM2</sub>	95	94	95	94	94	0,99	1,13
SVA <sub>IRM3</sub>	98	90	93	97	95	0,98	1,21

TABLE 3.12 – Résultats de l’analyse ROC reflétant la capacité des mesures IRM de SVA à détecter la sévérité de la sténose valvulaire, définie par l’ETT. VPP est la valeur prédictive positive et VPN est la valeur prédictive négative.

et al., 2007] en échocardiographie Doppler transthoracique (ETT). Cependant, cette méthode présente quelques limitations techniques telles que la faible qualité des images, une fenêtre acoustique inadéquate ou encore les imprécisions dans les mesures du diamètre de la chambre de chasse du ventricule gauche (CCVG) et le désalignement entre le faisceau d’ultrasons et l’orientation du jet. Dans notre étude, une segmentation semi-automatisée des flux sanguins dans la CCVG et dans la valve aortique à partir de données d’IRM de contraste de phase a été utilisée, en combinaison avec une méthode automatique d’analyse des courbes de vitesse et de débit. L’ensemble de cette méthodologie a été testée sur des sujets recrutés consécutivement, dont des patients avec une sténose valvulaire aortique modérée à sévère, fournissant les indices sus-mentionnés, qui étaient : 1) reproductibles, 2) très corrélés à ceux estimés en ETT, et 3) capables de détecter les sténoses sévères, définies avec les critères d’ETT.

Un aspect original de notre méthode réside dans le fait que la segmentation permet de détecter divers flux sanguins quelles que soient leur taille, leur forme et l’évolution temporelle de leur géométrie. Effectivement, grâce à l’étude locale de la connectivité des pixels en termes de signe de la vitesse, notre segmentation [Bollache et al., 2010] a été appliquée dans cette étude avec succès pour détecter les flux dans la CCVG et dans la valve aortique. D’ailleurs, pour les flux transvalvulaires aortiques, une version modifiée de notre algorithme de segmentation a été mise au point pour prendre en compte les orifices multiples (Figure 2.21). Cette situation se présentait dans notre cohorte à cause de la prévalence élevée de patients avec une sténose sévère. En outre, notre méthode était reproductible, comme le reflétait la faible variabilité inter-opérateurs. En effet, les coefficients de variabilité ob-

tenus pour nos trois méthodes d'estimation de la SVA étaient inférieurs à ceux précédemment rapportés ( $7 \pm 5\%$ ) [Garcia et al., 2011]. De plus, notre étude incluait une plus grosse proportion de patients avec une sténose sévère, et donc avec une morphologie de la valve aortique complexe, indiquant la robustesse de notre méthode. Enfin, la segmentation semi-automatisée de la CCVG permet une estimation directe du volume d'éjection, contrairement à la plupart des études d'IRM de contraste de phase dans lesquelles la surface de la CCVG était estimée à partir de son diamètre en supposant qu'elle est circulaire [Caruthers et al., 2003, Burgstahler et al., 2006, Pouleur et al., 2007, Tanaka et al., 2007]. Or, il a été démontré que cette hypothèse était fautive [Garcia et al., 2011].

Notre processus semi-automatisé d'analyse des données d'IRM de contraste de phase a permis d'estimer les pics de vitesse et les gradients moyens transvalvulaires aortiques ainsi que la SVA. De fortes corrélations pour les mesures de vitesse et de gradient ont été obtenues pour la comparaison avec l'ETT. Cependant, comme il avait été précédemment démontré [Kilner et al., 1993, Yap et al., 2007, O'Brien et al., 2009, Garcia et al., 2011], l'IRM sous-estimait les vitesses maximales. Ces différences entre les valeurs d'IRM et d'ETT sont sans doute principalement dues à une mauvaise orientation du plan d'acquisition d'IRM par rapport à la direction du jet transvalvulaire. En effet, il est difficile de positionner le plan d'acquisition de manière parfaitement perpendiculaire au jet, en particulier chez les patients avec une sténose sévère chez qui il a été précédemment démontré, par Doppler pulsé sur la paroi aortique durant la chirurgie, que la direction du jet aortique changeait au cours du cycle cardiaque [Mathison et al., 1988]. Ainsi, la mesure de la vitesse à travers le plan d'acquisition orthogonalement à l'une des directions du jet aortique définie sur les images d'IRM cine anatomiques peut mener à la sous-estimation de la vitesse maximale. L'encodage de la vitesse dans le plan dans les directions  $x$  et  $y$  ou les acquisitions en 3D [Brandts et al., 2011] offrent une alternative originale pour pallier ce problème. Bien que d'autres différences, telles que la résolution temporelle, existent entre les acquisitions d'IRM et d'ETT, leurs effets sont réduits pour l'estimation de la vitesse maximale transvalvulaire, par la durée ( $> 2 \times$  résolution temporelle d'IRM) de la période durant laquelle la vitesse maximale est atteinte. En outre, la présence d'erreurs de phase peut également conduire à des erreurs significatives dans la mesure des vitesses en IRM de contraste de phase. Ces erreurs de phase n'ont pas été corrigées dans notre étude mais étaient minimisées par l'utilisation d'un champ de vue rectangulaire de 50 % centré sur la CCVG ou la valve aortique. Alternativement, ces erreurs pourraient être

corrigées en utilisant des techniques présentées dans des études précédentes [Chernobelsky et al., 2007, Gatehouse et al., 2010, Holland et al., 2010].

Aussi, l'inclusion de patients avec une fibrillation auriculaire peut être une source potentielle de différence entre les mesures d'IRM et d'ETT. Effectivement, chez de tels patients avec un rythme cardiaque irrégulier, un faible rapport vitesse sur bruit peut être obtenu dans les images de contraste de phase, qui sont basées sur une moyenne des données acquises sur plusieurs cycles cardiaques. Cependant, pendant la reconstruction, les cycles cardiaques dont la durée était différente de 20 % par rapport à la durée du cycle cardiaque moyenne étaient exclus. De plus, la période systolique, qui nous intéresse dans cette étude, est moins affectée par l'irrégularité de la fréquence cardiaque que la période diastolique. Bien que le faible nombre de patients avec une fibrillation auriculaire ne permette pas une analyse exhaustive de l'effet de leur inclusion sur nos résultats, leur exclusion de notre base de données conduisait à des liens entre l'IRM et l'ETT légèrement plus forts.

Par ailleurs, les différences entre les mesures d'IRM et d'ETT pourraient être liées au fait de scanner un plan d'imagerie fixe, qui ne prend pas en compte le mouvement cardiaque à travers le plan. Ces différences peuvent être compensées en utilisant des acquisitions d'IRM en 3D [Brandts et al., 2011] ou minimisées, comme suggéré dans notre étude, en acquérant trois niveaux et en considérant le plan fournissant les vitesses transvalvulaires les plus élevées. Comme il avait été précédemment montré dans des études où la vitesse transvalvulaire aortique était obtenue 6 mm au-dessus de l'orifice aortique [Yap et al., 2007, Garcia et al., 2011], nous l'avons obtenue dans le plan situé à 5 mm au-dessus de la valve chez 53 % de nos sujets. En outre, la comparaison des valeurs de vitesse maximale calculées en IRM à partir des trois plans d'acquisition avec l'ETT a démontré que, malgré le fait que les résultats obtenus à 5 mm au-dessus de la valve soient légèrement meilleurs que ceux obtenus à 0 et 10 mm au-dessus de la valve, les meilleurs résultats étaient obtenus en considérant pour chaque sujet le plan fournissant la vitesse maximale la plus élevée. Ces différences peuvent être en partie expliquées par une prédominance de la perte du signal due aux turbulences de l'écoulement dans le niveau à 0 mm, i.e. dans la valve aortique.

Nous avons obtenu, pour les trois méthodes d'estimation de la SVA en IRM, de fortes corrélations avec l'ETT, avec une supériorité pour les méthodes basées sur l'équation de continuité. Cette supériorité était attendue. En effet :

1. comme en ETT,  $SVA_{IRM2}$  et  $SVA_{IRM3}$  étaient calculées à partir de l'équation de continuité,
2. la formule de Hakki inclut des simplifications induisant une sous-estimation, qui avait été précédemment décrite [Burwash et al., 2000, Burgstahler et al., 2006, Puymirat et al., 2010], de  $SVA_{IRM1}$ . Effectivement, la SVA calculée avec la formule de Hakki est inversement proportionnelle au gradient de pression transvalvulaire maximal, estimé en utilisant l'équation de Bernoulli simplifiée [Yoganathan et al., 1988]. Comme illustré par nos résultats (Figure 3.19.A), la formule de Hakki induit pour les sténoses sévères une très légère sous-estimation par rapport à l'ETT, alors que sa fiabilité est compromise pour les sujets avec une sténose moins sévère, car alors leur vitesse maximale sous-valvulaire n'est plus négligeable par rapport à la vitesse valvulaire. Or, c'est ce qui est supposé dans l'équation de Bernoulli simplifiée.

L'estimation de la SVA en utilisant l'équation de continuité ( $SVA_{IRM2}$ ) est la plus communément rapportée dans les quelques études d'IRM de contraste de phase précédentes. Ces études ont proposé diverses formulations de l'équation de continuité, qui peuvent être principalement distinguées par la méthodologie utilisée pour le calcul du volume d'éjection dans la CCVG. En effet, ce volume a été calculé à partir soit d'une seule mesure du diamètre de la CCVG, soit de la différence entre les volumes ventriculaires gauches télédiastolique et télésystolique, soit de données de flux d'IRM de contraste de phase, qui ont conduit aux meilleurs résultats [Yap et al., 2007, Garcia et al., 2011]. Dans notre étude, le volume d'éjection de la CCVG a été calculé semi-automatiquement à partir de données de flux d'IRM de contraste de phase, résultant en de hautes corrélations et faibles biais pour la SVA. Bien que la comparaison directe ne soit pas possible à cause des différences entre les bases de données, en comparaison avec ceux précédemment obtenus en utilisant des données d'IRM de contraste de phase [Yap et al., 2007, Garcia et al., 2011], nos résultats obtenus pour la SVA étaient légèrement meilleurs. En effet, ont été précédemment rapportés un coefficient de corrélation  $r = 0,86$  ainsi qu'un biais égal à  $0,02 \pm 0,23 \text{ cm}^2$  chez 20 patients avec une sténose valvulaire aortique [Yap et al., 2007], et un coefficient de corrélation  $r = 0,92$  ainsi qu'un biais égal à  $0,06 \pm 0,29 \text{ cm}^2$  chez 31 patients avec une sténose valvulaire aortique et 7 sujets sains [Garcia et al., 2011]. Une autre équation de continuité,  $SVA_{IRM3}$ , basée sur une seule phase systolique, a été testée dans notre étude et a donné le plus haut coefficient de corrélation, ainsi qu'un biais faible pour la comparaison avec la SVA estimée en ETT. Cette approche avait été précédemment utilisée en échocardiographie mais

a été utilisée en IRM de contraste de phase dans une seule étude, sans comparaison avec l'ETT [Tanaka et al., 2007]. La légère supériorité de cette dernière méthode pourrait être due au fait que les différences entre l'IRM de contraste de phase et l'ETT pour l'estimation des vitesses et des débits étaient moins significatives en considérant une seule phase au pic systolique qu'en calculant des intégrales dans le temps. En effet, les intégrales peuvent inclure des erreurs accumulées sur toute la phase systolique, particulièrement lorsque les vitesses sont éloignées de la vitesse d'encodage d'IRM. Ceci souligne l'importance du choix adéquat de la vitesse d'encodage dans les études d'IRM de contraste de phase : pour réduire au maximum le bruit, la vitesse d'encodage doit être fixée comme étant la plus proche possible de la vitesse mesurée.

Enfin, nous avons obtenu avec l'analyse « receiver operating characteristic », utilisée pour l'évaluation de la capacité des méthodes d'IRM à détecter les sténoses sévères, définies par l'ETT, les plus hautes valeurs de sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative et précision en considérant les mesures de SVA en IRM de contraste de phase basées sur l'équation de continuité (Table 3.12).

Notre étude manque d'une méthode de référence fiable, toutefois il n'existe pas de telle méthode pour l'estimation *in vivo* de la SVA. L'évaluation invasive de la SVA en appliquant la formule de Gorlin à des données obtenues par cathéter aurait pu être utilisée comme une alternative à l'ETT dans notre étude. Cependant, ces données n'ont pas été acquises sur nos patients, étant donné que cet examen n'a pas été validé par le Comité de protection des personnes local à cause de l'augmentation du risque associée chez les patients [Rodes-Cabau et al., 2011], en particulier ceux atteints d'une sténose très calcifiée. De plus, de telles mesures invasives peuvent être sujettes aux effets précédemment décrits de récupération de la pression dans la valve aortique [Niederberger et al., 1996]. Malgré les limitations techniques susmentionnées, des corrélations élevées ont été obtenues entre les paramètres d'IRM de contraste de phase et d'ETT et, surtout, les paramètres d'IRM de contraste de phase étaient capables de détecter précisément les sténoses sévères, définies par l'ETT. À partir de ces résultats encourageants, des études prospectives sur des bases de données plus larges seront nécessaires pour démontrer l'utilité de l'évaluation de la sténose aortique en IRM de contraste de phase pour la prise de décision clinique. Cependant, la SVA, la vitesse maximale et le gradient de pression moyen estimés en IRM de contraste de phase en utilisant des méthodes semi-automatisées pourraient

être utiles dans de telles études prospectives pour définir des seuils de sévérité de la sténose aortique propres à l'IRM. Enfin, l'évaluation de référence de la fonction myocardique [Pennell, 2010] et de la fibrose [Iles et al., 2008, Weidemann et al., 2009, Mewton et al., 2010, Herrmann et al., 2011] combinée avec une quantification fiable de l'hémodynamique transvalvulaire pourrait augmenter la valeur clinique de l'IRM.

En conclusion, notre méthode semi-automatisée était rapide, reproductible et a été utilisée avec succès sur des données d'IRM de contraste de phase acquises chez 74 sujets, y compris des patients avec une sténose modérée à sévère et des contrôles. Les pics de vitesse et gradients moyens transvalvulaires aortiques ainsi que la SVA estimés dans notre étude étaient fortement corrélés avec les mesures d'ETT. De plus, en comparaison avec l'approche basée sur la formule de Hakki, les méthodes d'IRM basées sur l'équation de continuité présentaient une supériorité en termes de corrélation et biais moyen avec l'ETT ainsi que de détection de la sévérité des sténoses.

## Bibliographie

- E. Bollache, A. Redheuil, S. Clement-Guinaudeau, C. Defrance, L. Perdrix, M. Ladouceur, M. Lefort, A. De Cesare, A. Herment, B. Diebold, E. Mousseaux, and N. Kachenoura. Automated left ventricular diastolic function evaluation from phase-contrast cardiovascular magnetic resonance and comparison with Doppler echocardiography. *J Cardiovasc Magn Reson*, 12 :63, 2010.
- R. O. Bonow, B. A. Carabello, C. Kanu, Jr. de Leon, A. C., D. P. Faxon, M. D. Freed, W. H. Gaasch, B. W. Lytle, R. A. Nishimura, P. T. O’Gara, R. A. O’Rourke, C. M. Otto, P. M. Shah, J. S. Shanewise, Jr. Smith, S. C., A. K. Jacobs, C. D. Adams, J. L. Anderson, E. M. Antman, V. Fuster, J. L. Halperin, L. F. Hiratzka, S. A. Hunt, R. Nishimura, R. L. Page, and B. Riegel. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease) : developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists : endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*, 114 :e84–231, 2006.
- A. Brandts, M. Bertini, E. J. van Dijk, V. Delgado, N. A. Marsan, R. J. van der Geest, H. M. Siebelink, A. de Roos, J. J. Bax, and J. J. Westenberg. Left ventricular diastolic function assessment from three-dimensional three-directional velocity-encoded MRI with retrospective valve tracking. *J Magn Reson Imaging*, 33 :312–9, 2011.
- C. Burgstahler, M. Kunze, C. Loffler, M. P. Gawaz, V. Hombach, and N. Merkle. Assessment of left ventricular outflow tract geometry in non-stenotic and stenotic aortic valves by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*, 8 :825–9, 2006.
- I. G. Burwash, A. Dickinson, R. J. Teskey, J. W. Tam, and K. L. Chan. Aortic valve area discrepancy by Gorlin equation and Doppler echocardiography continuity equation : relationship to flow in patients with valvular aortic stenosis. *Can J Cardiol*, 16 :985–92, 2000.
- S. D. Caruthers, S. J. Lin, P. Brown, M. P. Watkins, T. A. Williams, K. A. Lehr, and S. A. Wickline. Practical value of cardiac magnetic resonance

- imaging for clinical quantification of aortic valve stenosis : comparison with echocardiography. *Circulation*, 108 :2236–43, 2003.
- A. Chernobelsky, O. Shubayev, C. R. Comeau, and S. D. Wolff. Baseline correction of phase contrast images improves quantification of blood flow in the great vessels. *J Cardiovasc Magn Reson*, 9 :681–5, 2007.
- J. Garcia, L. Kadem, E. Larose, M. A. Clavel, and P. Pibarot. Comparison between cardiovascular magnetic resonance and transthoracic Doppler echocardiography for the estimation of effective orifice area in aortic stenosis. *J Cardiovasc Magn Reson*, 13 :25, 2011.
- P. D. Gatehouse, M. P. Rolf, M. J. Graves, M. B. Hofman, J. Totman, B. Werner, R. A. Quest, Y. Liu, J. von Spiczak, M. Dieringer, D. N. Firmin, A. van Rossum, M. Lombardi, J. Schwitter, J. Schulz-Menger, and P. J. Kilner. Flow measurement by cardiovascular magnetic resonance : a multi-centre multi-vendor study of background phase offset errors that can compromise the accuracy of derived regurgitant or shunt flow measurements. *J Cardiovasc Magn Reson*, 12 :5, 2010.
- S. Herrmann, S. Stork, M. Niemann, V. Lange, J. M. Strotmann, S. Frantz, M. Beer, S. Gattenlohner, W. Voelker, G. Ertl, and F. Weidemann. Low-gradient aortic valve stenosis myocardial fibrosis and its influence on function and outcome. *J Am Coll Cardiol*, 58 :402–12, 2011.
- B. J. Holland, B. F. Printz, and W. W. Lai. Baseline correction of phase-contrast images in congenital cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*, 12 :11, 2010.
- L. Iles, H. Pfluger, A. Phrommintikul, J. Cherayath, P. Aksit, S. N. Gupta, D. M. Kaye, and A. J. Taylor. Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping. *J Am Coll Cardiol*, 52 :1574–80, 2008.
- P. J. Kilner, C. C. Manzara, R. H. Mohiaddin, D. J. Pennell, M. G. Sutton, D. N. Firmin, S. R. Underwood, and D. B. Longmore. Magnetic resonance jet velocity mapping in mitral and aortic valve stenosis. *Circulation*, 87 :1239–48, 1993.
- M. Mathison, A. Furuse, and K. Asano. Doppler analysis of flow velocity profile at the aortic root. *J Am Coll Cardiol*, 12 :947–54, 1988.

- N. Mewton, C. Y. Liu, P. Croisille, D. Bluemke, and J. A. Lima. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*, 57 :891–903, 2010.
- J. Niederberger, H. Schima, G. Maurer, and H. Baumgartner. Importance of pressure recovery for the assessment of aortic stenosis by Doppler ultrasound. Role of aortic size, aortic valve area, and direction of the stenotic jet in vitro. *Circulation*, 94 :1934–40, 1996.
- K. R. O’Brien, R. S. Gabriel, A. Greiser, B. R. Cowan, A. A. Young, and A. J. Kerr. Aortic valve stenotic area calculation from phase contrast cardiovascular magnetic resonance : the importance of short echo time. *J Cardiovasc Magn Reson*, 11 :49, 2009.
- D. J. Pennell. Cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*, 121 :692–705, 2010.
- A. C. Pouleur, J. B. le Polain de Waroux, A. Pasquet, D. Vancraeynest, J. L. Vanoverschelde, and B. L. Gerber. Planimetric and continuity equation assessment of aortic valve area : Head to head comparison between cardiac magnetic resonance and echocardiography. *J Magn Reson Imaging*, 26 : 1436–43, 2007.
- E. Puymirat, S. Chassaing, L. Trinquart, C. Barbey, A. Chauderge, O. Bar, and D. Blanchard. Hakki’s formula for measurement of aortic valve area by magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*, 106 :249–54, 2010.
- J. Rodes-Cabau, E. Dumont, R. H. Boone, E. Larose, R. Bagur, R. Gurvitch, F. Bedard, D. Doyle, R. De Laroche, C. Jayasuria, J. Villeneuve, A. Marrero, M. Cote, P. Pibarot, and J. G. Webb. Cerebral embolism following transcatheter aortic valve implantation : comparison of transfemoral and transapical approaches. *J Am Coll Cardiol*, 57 :18–28, 2011.
- K. Tanaka, A. N. Makaryus, and S. D. Wolff. Correlation of aortic valve area obtained by the velocity-encoded phase contrast continuity method to direct planimetry using cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*, 9 :799–805, 2007.
- A. Vahanian, H. Baumgartner, J. Bax, E. Butchart, R. Dion, G. Filippatos, F. Flachskampf, R. Hall, B. Iung, J. Kasprzak, P. Nataf, P. Tornos, L. Torracca, and A. Wenink. Guidelines on the management of valvular heart disease : The task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 28 :230–68, 2007.

- F. Weidemann, S. Herrmann, S. Stork, M. Niemann, S. Frantz, V. Lange, M. Beer, S. Gattenlohner, W. Voelker, G. Ertl, and J. M. Strotmann. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation*, 120 :577–84, 2009.
- S. C. Yap, R. J. van Geuns, F. J. Meijboom, S. W. Kirschbaum, J. S. McGhie, M. L. Simoons, P. J. Kilner, and J. W. Roos-Hesselink. A simplified continuity equation approach to the quantification of stenotic bicuspid aortic valves using velocity-encoded cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*, 9 :899–906, 2007.
- A. P. Yoganathan, E. G. Cape, H. W. Sung, F. P. Williams, and A. Jimoh. Review of hydrodynamic principles for the cardiologist : applications to the study of blood flow and jets by imaging techniques. *J Am Coll Cardiol*, 12 :1344–53, 1988.

## Chapitre 4

# Conclusions et perspectives

Les altérations structurelles et hémodynamiques des gros troncs artériels, qui surviennent notamment avec l'âge, et qui conduisent à la rigidité artérielle, sont associées à la mortalité cardiovasculaire et globale. Ces altérations touchent précocement en particulier l'aorte, qui est située directement en sortie du ventricule gauche et qui est en charge de conduire le flux sanguin riche en oxygène aux organes périphériques, mais aussi de protéger ces derniers en amortissant l'onde de pression pulsée générée à chaque battement cardiaque. Ainsi, l'enjeu de cette thèse est majeur, tant elle vise à proposer de nouveaux indices, permettant de caractériser la biomécanique et l'hémodynamique aortiques localement et de manière non-invasive. Les approches adoptées sont simples, rapides et fournissent des indices complémentaires aux mesures de géométrie et de rigidité déjà bien établies.

Nous avons basé nos mises au point méthodologiques sur l'IRM, qui permet d'acquérir localement des informations anatomiques et fonctionnelles de l'aorte, ainsi que sur les modèles numériques 1D, qui permettent de simuler à moindre coût l'écoulement dans un segment droit de l'aorte avec une géométrie, une élasticité et des conditions aux limites spécifiques à un sujet donné. Ce travail a été favorisé par les expertises respectives en mécanique des fluides et en traitement d'images médicales de l'Institut Jean le Rond d'Alembert et du Laboratoire d'Imagerie Fonctionnelle, en collaboration avec le Département d'Imagerie Cardiovasculaire non-Invasive de l'Hôpital Européen Georges Pompidou qui a fourni toutes les données et l'expertise cliniques nécessaires.

Ainsi, nous avons présenté ici :

- un modèle 1D simulant l'écoulement dans l'aorte descendante proximale, que j'ai amélioré, personnalisé et validé à la fois qualitativement en s'appuyant sur des postulats physiologiques établis, et quantitativement en comparaison à des données *in vivo* d'IRM acquises chez 7 sujets sains,
- ainsi que trois études cliniques visant à estimer des indices non-invasifs de l'hémodynamique aortique à partir de données d'IRM, liés à :
- la pulsatilité de l'écoulement dans l'aorte ascendante proximale, à travers la comparaison sur 70 sujets sains de 7 méthodes semi-automatiques que j'ai implémentées dans une interface conviviale de superposition des courbes de débit et de pression, qui étaient en accord avec la méthode de référence ; ces indices représentent la charge artérielle imposée sur le ventricule gauche et pourraient être d'une utilité majeure pour l'étude du couplage aorto-ventriculaire,
  - le flux rétrograde dans l'aorte ascendante proximale ; les indices quantitatifs mis au point et testés sur 96 sujets sains étaient reproductibles, significativement liés à l'âge et étaient principalement déterminés par les altérations géométriques de l'aorte,
  - l'hémodynamique dans la sténose valvulaire aortique ; les indices obtenus sur 53 patients avec une sténose valvulaire et 21 sujets sains, à l'aide d'une méthode semi-automatique que j'ai mise au point étaient reproductibles, en accord avec l'échocardiographie Doppler de référence et permettaient une détection précise des sténoses sévères.

J'ai pu acquérir durant cette thèse, entourée par des spécialistes en mécanique des fluides et en traitement de l'image ainsi que des cardiologues et des radiologues, des connaissances solides sur plusieurs aspects :

- la physiologie artérielle,
- la mécanique des fluides artérielle et sa modélisation,
- le traitement d'images,
- le développement d'interfaces pouvant être utilisées par les cliniciens,
- les analyses statistiques.

Les méthodologies associées et les indices mis au point ont pu être testés sur des données cliniques issues des protocoles STARS et RACINE.

En effet, l'interface développée dans ma thèse pour l'estimation de l'impédance caractéristique à partir des données de flux IRM et de pression tonométrique est actuellement utilisée pour étudier cet indice dans ces cohortes. Les résultats préliminaires, obtenus par Jean-Philippe Lamarque durant son stage de master 1, sur 20 patients inclus dans STARS ont indiqué une augmentation significative de leur pression pulsée carotidienne, par rapport à un groupe de 20

sujets sains, accompagnée d'un effondrement significatif de leurs débits dans l'aorte ascendante, et ainsi une augmentation significative de leur impédance caractéristique aortique et des résistances artérielles. Cette impédance caractéristique et la résistance étaient également significativement associées à la fraction d'éjection du ventricule systémique sur l'ensemble du groupe (40 sujets). Par ailleurs, les résultats préliminaires, obtenus par le Dr Gilles Soulat durant son stage de master 2, sur 40 patients inclus dans RACINE ont indiqué une augmentation significative de l'impédance caractéristique dans la valve aortique chez les patients symptomatiques ( $n = 34$ ) par rapport aux patients asymptomatiques ( $n = 6$ ). En outre, sur l'ensemble du groupe, cette impédance caractéristique était significativement liée à un indice de dysfonction de la relaxation ventriculaire gauche, indépendamment de l'âge, des caractéristiques des sujets, de leurs pressions ainsi que de la fonction systolique ventriculaire gauche et de la surface valvulaire aortique.

## 4.1 Perspectives méthodologiques

Une perspective à court terme relative au modèle est de tester l'amélioration, sur nos résultats de comparaison à des données *in vivo*, apportée par la prise en compte de la variation spatiale de la surface et de l'élasticité le long de l'aorte.

Nous avons dans un premier temps étudié le rôle isolé, dans l'apparition des ondes de réflexion locales, de la réduction spatiale de la surface aortique (effilement, « tapering ») sur un segment artériel infiniment long, i.e. sans réflexion en sortie, et sans frottements. Pour ce faire, nous imposons une condition absorbante en sortie, à la fois à notre modèle d'aorte descendante générique droite, dont les paramètres sont définis dans la Table 3.1, et à une aorte conique de forme convergente possédant les mêmes propriétés, excepté sa surface qui varie linéairement de  $1,6 \text{ cm}^2$  en entrée à  $1 \text{ cm}^2$  en sortie (Figure 4.1). D'abord, nous avons validé avec succès notre méthode sur un cas-test précédemment décrit dans une étude numérique [Sherwin et al., 2003]. Puis, nous avons retrouvé ce qui est observé *in vivo*, à savoir une augmentation de la vitesse depuis les sites proximaux vers la périphérie pour l'aorte conique alors que la forme des ondes était inchangée pour l'aorte droite (Figure 4.2). Par ailleurs, la pression était augmentée pour l'aorte conique par rapport à l'aorte droite. Cette augmentation était due aux réflexions

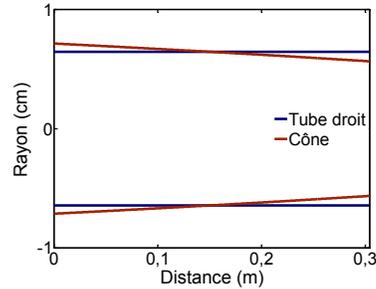


FIGURE 4.1 – Variation spatiale du rayon pour l'aorte conique.

présentes sur l'aorte conique. En effet, en décomposant la pression totale en pressions incidente et réfléchiée avec la méthode de séparation des ondes, sous l'hypothèse que  $A_0$  est constante autour du site de mesure, nous avons observé qu'il existait des réflexions sur l'aorte conique, alors que la condition aux limites imposée en sortie est totalement absorbante (Figure 4.3), suggérant le rôle prépondérant de la variation de la surface aortique dans la génération des réflexions. Ce résultat est en accord avec des observations obtenues avec un modèle *in vitro* [Segers and Verdonck, 2000].

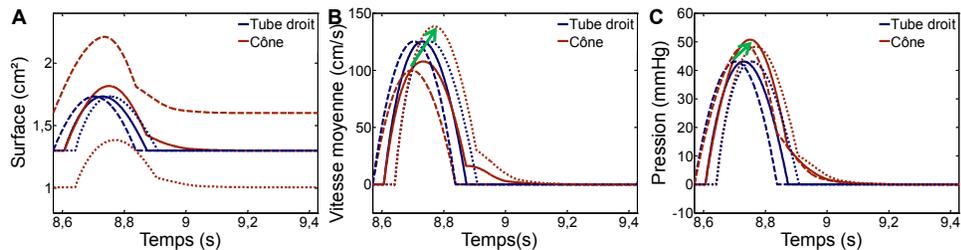


FIGURE 4.2 – Effet de la réduction spatiale de la surface sur les simulations : courbes sur un cycle cardiaque de la surface transverse (A), vitesse moyenne (B) et pression interne moyenne (C) en entrée (tirets), au milieu (trait pleins) et en sortie (pointillés) pour une aorte descendante droite (en bleu) et une aorte conique convergente (en rouge).

Un travail futur consistera à étudier les nouveaux résultats, en considérant cette géométrie conique, pour la comparaison entre les modèles personnalisés

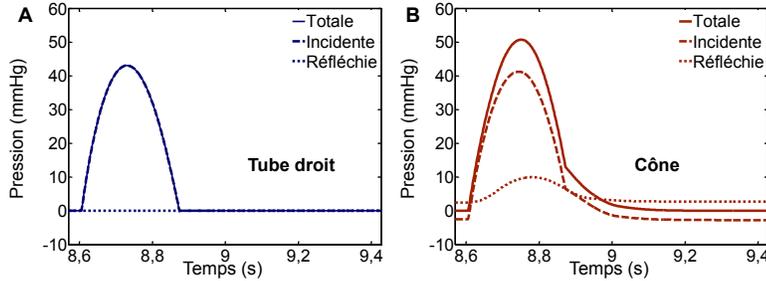


FIGURE 4.3 – Effet de la réduction spatiale de la surface sur la pression centrale simulée au milieu de l’aorte descendante droite (A) et l’aorte conique (B) : totale (traits pleins), incidente (tirets) et réfléchie (pointillés).

de l’aorte descendante et les données *in vivo* acquises chez les sept sujets sains inclus dans cette étude. Nous attendons des améliorations notamment pour le dernier niveau distal de l’aorte descendante, dans lequel globalement les erreurs les plus élevées ont été obtenues. Enfin, cette nouvelle version du modèle pourrait être utilisée pour étudier l’effet sur l’écoulement des sténoses ou des anévrismes, ainsi que la présence de stents en ajoutant la variation spatiale de l’élasticité aortique.

## 4.2 Perspectives cliniques

Le logiciel mis au point pour la superposition des courbes de pression et de débit peut aussi fournir des indices liés aux réflexions artérielles. Ainsi, nous avons estimé automatiquement les délais temporels entre le temps de retour de l’onde de pression réfléchie ( $T_i$ ), correspondant à la pression au point d’inflexion, et le temps du pic de débit ( $t_{Q_{\max}-T_i}$ ), ainsi qu’entre les pics de pression et de débit ( $t_{Q-P_{\max}}$ ), qui sont liés à la superposition entre les ondes de pression incidente et réfléchie.

En effet, le vieillissement est associé à un décalage temporel progressif vers le début de la systole du temps de retour dans l’aorte de l’onde de pression réfléchie ( $T_i$ ), ainsi qu’à une augmentation de l’intervalle temporel entre les pics de pression et de débit centraux : comme illustré dans la Figure 2.13 ainsi que chez deux sujets de notre base de données (Figure 4.4), alors que les deux pics surviennent simultanément chez les sujets jeunes, le pic de pression apparaît chez les sujets les plus âgés après le pic de débit.

Cependant, la détermination précise de  $Ti$ , communément utilisé comme un marqueur pertinent de vieillissement, demeure subjective et difficile à partir seulement de la courbe de pression dans certains cas.

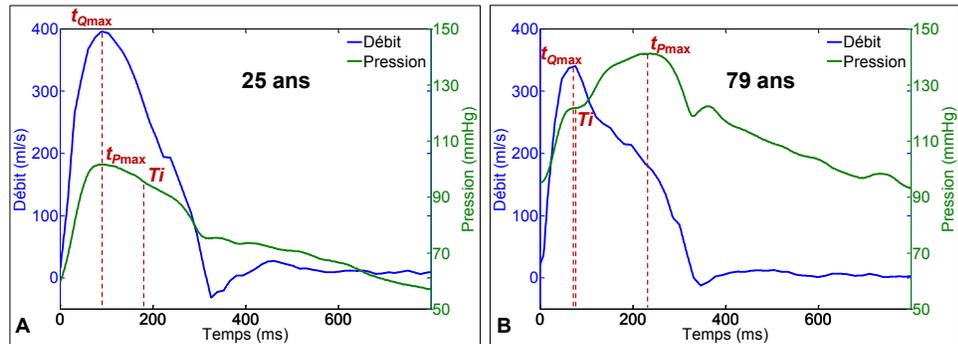


FIGURE 4.4 – Courbes centrales du débit estimé en IRM (en bleu) et de la pression estimée en tonométrie d’applanation (en vert) chez des sujets de 25 ans (A) et 79 ans (B) illustrant l’augmentation avec l’âge du délai temporel entre les pics de débit et de pression.

Les résultats de comparaison entre les indices temporels issus de la combinaison entre la pression et le débit centraux et l’âge, l’indice d’augmentation conventionnel (IA) et l’amplitude de la réflexion (AR) sont résumés dans la Table 4.1. Les coefficients de Pearson obtenus pour la comparaison avec l’âge, IA et AR, reconnu pour être un indice « pur » de réflexion, sont plus élevés pour  $t_{Q-Pmax}$  que pour l’indice conventionnel  $Ti$  ou encore le délai  $t_{Qmax-Ti}$ . La régression linéaire pour la variation du délai  $t_{Q-Pmax}$  entre les pics de pression et débit aortiques avec l’âge est illustrée dans la Figure 4.5.

Ainsi, la superposition des courbes de débit et de pression centraux pourrait permettre d’estimer des indices de réflexions simples, précis et reproductibles, qui pourraient être d’une utilité clinique majeure dans l’évaluation du remodelage ventriculaire gauche et dans les pathologies artérielles telles que l’hypertension.

r	$Ti$	$t_{Q\max-Ti}$	$t_{Q-P\max}$
Âge	-0,43 <sup>†</sup>	-0,44 <sup>†</sup>	0,68*
IA	-0,62*	-0,56*	0,71*
AR	-0,27 <sup>†</sup>	-0,41 <sup>†</sup>	0,80*

TABLE 4.1 – Comparaison entre les indices temporels issus de la combinaison entre la pression et le débit centraux et l'âge, l'indice d'augmentation conventionnel (IA) et l'amplitude de la réflexion (AR).  $t_{Q\max-Ti}$ ,  $t_{Q-P\max}$  représentent le délai entre le pic du débit et respectivement  $Ti$ , le pic de pression. \* indique  $p < 0,0001$  et <sup>†</sup> indique  $p < 0,005$ .

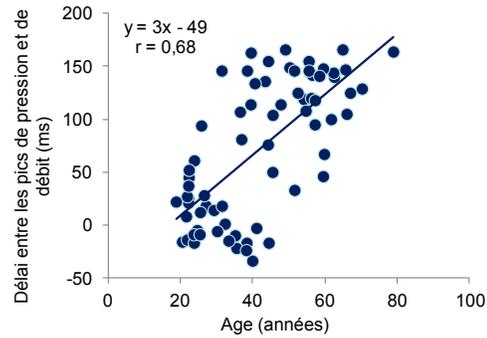


FIGURE 4.5 – Variation du délai entre les pics de débit et de pression aortiques avec l'âge.

### 4.3 Perspectives communes

En plus de ces perspectives méthodologiques et cliniques, une prochaine étape serait de faire la jonction entre les deux axes, en utilisant le modèle aortique dans l'objectif de renforcer les hypothèses hémodynamiques formulées dans les études cliniques à partir de données d'IRM. Ainsi, dans un premier temps nous pourrions, à partir de données simulées, conforter nos résultats obtenus à partir de données d'IRM sur l'étude du flux rétrograde dans l'aorte ascendante, à savoir que celui-ci est bien déterminé majoritairement par la géométrie locale, en simulant des aortes avec un large éventail de géométries.

D'autres travaux pourraient consister à comparer, avec le modèle, les 7 méthodes d'estimation dans le domaine temporel de l'impédance caractéristique dans l'aorte proximale, appliquées ici à des données d'IRM et de tonométrie d'aplanation. En effet, l'avantage des données simulées est de fournir les courbes de pression et de débit au même site aortique, avec la même fréquence cardiaque, ainsi que la décomposition de l'onde de pression en pressions incidente et réfléchie. Par conséquent, nous pourrions obtenir la mesure de référence de l'impédance caractéristique, en calculant le ratio de la variation de pression sur la variation de débit avant l'arrivée des réflexions, et comparer nos 7 méthodes à cette référence afin de déterminer la meilleure méthode sur plusieurs modèles aortiques en faisant varier la géométrie, la rigidité, etc.

À plus long terme, notre modèle pourrait répondre à des problématiques cliniques sur l'hémodynamique aortique, dans le cadre du vieillissement ou de l'hypertension artérielle. À titre d'exemple, des travaux ont déjà porté sur l'étude, à partir d'un modèle 1D, des rôles propres de la rigidité de l'aorte proximale seule et de la rigidité de l'ensemble du système artériel sur l'augmentation de la pression pulsée centrale telle qu'observée dans l'hypertension systolique [Reymond et al., 2011]. En effet, il a été montré que ces deux phénomènes avaient des effets distincts :

1. l'augmentation de la rigidité de l'aorte proximale due à l'augmentation associée de son impédance caractéristique induisait principalement une augmentation de la pression incidente centrale, alors que
2. l'augmentation de la rigidité de l'ensemble des artères induisait principalement une augmentation de la pression réfléchie par la distalité et son arrivée dans l'aorte proximale plus tôt en systole,

toutes deux induisant la même augmentation de la pression pulsée.

De même, nous pourrions notamment étudier l'effet de la géométrie aortique, dont nous avons démontré le rôle prépondérant dans l'apparition du flux rétrograde dans nos travaux. En suivant le même raisonnement méthodologique, nous pourrions distinguer les variations de la surface locale dans l'aorte proximale et celles de l'effilement le long de l'aorte.

Enfin, les indices quantitatifs liés à l'hémodynamique aortique mis au point dans cette thèse pourront être étudiés dans le cadre de diverses pathologies affectant les artères. Les applications potentielles sont multiples et pourront être réalisées grâce aux projets en cours :

- l'hypertension artérielle, dans le cadre du projet Eye-Art visant à étudier dans cette pathologie le lien entre le remodelage des artérioles rétiniennes obtenu par imagerie optique adaptative et la géométrie ainsi que la fonction aortiques et ventriculaires gauches obtenues par IRM (Dr David Rosenbaum, LIF - Pitié-Salpêtrière - Hôpital des Quinze-Vingts)
- la drépanocytose, dans le cadre d'un protocole clinique visant à évaluer dans cette pathologie les altérations ventriculaires gauches et aortiques par échocardiographie et IRM (Dr Amit Patel, Université de Chicago). Pour ce projet, une demande de financement pour un post-doctorat à l'Université de Chicago a été déposée auprès de la Fondation pour la Recherche Médicale.

## Bibliographie

- P. Reymond, N. Westerhof, and N. Stergiopulos. Systolic hypertension mechanisms : effect of global and local proximal aorta stiffening on pulse pressure. *Ann Biomed Eng*, 40(3) :742–9, 2011.
- P. Segers and P. Verdonck. Role of tapering in aortic wave reflection : hydraulic and mathematical model study. *J Biomech*, 33(3) :299–306, 2000.
- S. J. Sherwin, L. Formaggia, J. Peiro, and V. Franke. Computational modeling of 1D blood flow with variable mechanical properties and its application to the simulation of wave propagation in the human arterial system. *Int J Numer Meth Fluids*, 43(6-7) :673–700, 2003.

# Chapitre 5

## Annexes

### 5.1 Traitement des images d'IRM aortiques

Les contours de l'aorte ascendante et descendante ont été automatiquement détectés avec le logiciel ArtFun développé au Laboratoire d'Imagerie Fonctionnelle (Inserm U678 UPMC) [Herment et al., 2010], sur chaque phase du cycle cardiaque (Figure 5.1.A) :

1. sur les images d'IRM SSFP pour l'estimation de la surface aortique,
2. sur les images de module de contraste de phase, puis ces contours ont été superposés sur les images de vitesse de contraste de phase pour l'analyse du flux aortique.

Cette segmentation automatique des images d'IRM aortiques permet l'extraction des courbes de surface, de vitesse et du débit aortiques tout au long du cycle cardiaque pour chaque niveau aortique (Figure 5.1.B). Au passage, le débit est calculé comme le produit entre la surface segmentée et la vitesse moyennée sur tous les pixels à l'intérieur de cette surface pour chaque phase du cycle cardiaque. Le prix de l'innovation Inserm en 2012 a été décerné à Alain de Cesare, Ingénieur de Recherche au LIF, pour le logiciel ArtFun, qui a été validé et utilisé dans diverses études internationales pour l'évaluation de la rigidité aortique sur de larges populations [Redheuil et al., 2011, Cordeu et al., 2013].

Enfin, les distances le long de la ligne centrale aortique entre les plans d'acquisition ont été estimées en utilisant le logiciel Aorte-Geo développé au Laboratoire d'Imagerie Fonctionnelle (Inserm U678 UPMC).

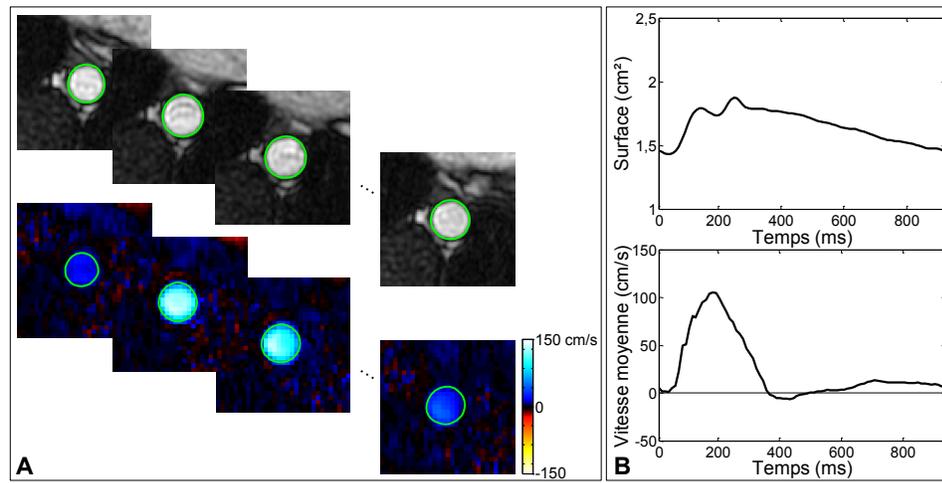


FIGURE 5.1 – A. Exemple de segmentation de l’aorte descendante proximale sur les images d’IRM SSFP (en haut) et de contraste de phase (en bas), sur plusieurs phases du cycle cardiaque. B. Exemple des courbes correspondantes de surface (en haut) et de vitesse moyenne (en bas) dans l’aorte descendante tout au long du cycle cardiaque.

## 5.2 Méthodes conventionnelles d'estimation de la surface valvulaire aortique

### 5.2.1 L'équation de continuité

L'équation de continuité est dérivée de la loi de conservation de la masse : en l'absence de shunt, le débit est constant en tout point du système et notamment entre la chambre de chasse du ventricule gauche (CCVG) et la valve aortique (VA). Nous avons (Figure 5.2) :

$$Q = S_1 \times v_1 = s_2 \times V_2 \quad \text{ou} \quad s_2 = \frac{S_1 \times v_1}{V_2},$$

où  $Q$  est le débit,  $S_1$  et  $s_2$  sont les surfaces respectives de la CCVG et de la VA et  $v_1$  et  $V_2$  sont les vitesses dans la CCVG et dans la VA, respectivement. En échocardiographie, méthode de référence pour l'évaluation de la sténose valvulaire aortique, la surface valvulaire aortique (SVA) est communément calculée à partir des intégrales temps-vitesse (ITV) :

$$SVA = S_{CCVG} \times \frac{ITV_{CCVG}}{ITV_{VA}},$$

où  $S_{CCVG}$  est la surface de la CCVG, généralement estimée à partir de son diamètre en supposant une surface circulaire, et  $ITV_{CCVG}$ ,  $ITV_{VA}$  sont les ITV calculées dans la CCVG et dans la VA, respectivement.

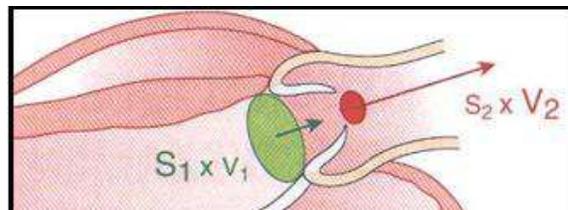


FIGURE 5.2 – L'équation de continuité.

### 5.2.2 Formule de Hakki

La formule de Hakki est obtenue par simplification de la formule de Gorlin. La formule de Gorlin affirme que la surface valvulaire aortique (SVA) est égale au débit à travers la valve que divise le produit de deux constantes

et de la racine carrée du gradient de pression ( $\Delta P$ ) à travers la valve. L'une des constantes est supposée égale à 1 pour la valve aortique, l'autre constante est 44,5. Le débit à travers la valve est égal au débit cardiaque ( $Q_c$ ) divisé par le produit de la fréquence cardiaque et de la période d'éjection systolique. La formule de Hakki fait une hypothèse supplémentaire par l'observation que le produit de la fréquence cardiaque par la période d'éjection systolique et la constante est souvent approximativement égal à 1000 d'où la formulation :

$$\text{SVA} = \frac{Q_c}{\sqrt{\Delta P}},$$

où  $Q_c$  est exprimé en l/min et  $\Delta P$ , en mmHg.

## Bibliographie

- B. Corden, N. G. Keenan, A. S. de Marvao, T. J. Dawes, A. Decesare, T. Diamond, G. Durighel, A. D. Hughes, S. A. Cook, and D. P. O'Regan. Body fat is associated with reduced aortic stiffness until middle age. *Hypertension*, 61(6) :1322–7, 2013.
- A. Herment, N. Kachenoura, M. Lefort, M. Bensalah, A. Dogui, F. Frouin, E. Mousseaux, and A. De Cesare. Automated segmentation of the aorta from phase contrast MR images : validation against expert tracing in healthy volunteers and in patients with a dilated aorta. *J Magn Reson Imaging*, 31(4) :881–8, 2010.
- A. Redheuil, W. C. Yu, E. Mousseaux, A. A. Harouni, N. Kachenoura, C. O. Wu, D. Bluemke, and J. A. Lima. Age-related changes in aortic arch geometry : relationship with proximal aortic function and left ventricular mass and remodeling. *J Am Coll Cardiol*, 58(12) :1262–70, 2011.

## 5.3 Publications

### 5.3.1 Articles de journal

1. Bollache E, Kachenoura N, Bargiotas I, Giron A, de Cesare A, Bensalah MZ, Lucor D, Redheuil A, Mousseaux E, How to estimate aortic characteristic impedance from magnetic resonance and applanation tonometry data? *J Cardiovasc Magn Reson*, 2013 (soumis).
2. Bensalah MZ, Bollache E, Kachenoura N, De Cesare A, Macron L, Lefort M, Redheuil A, Mousseaux E, Backward Flow in the Ascending Aorta Measured from Cardiovascular Magnetic Resonance : New Indices of Vascular Aging. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*, 2013 (révision).
3. Bollache E, Kachenoura N, Redheuil A, Frouin F, Mousseaux E, Recho P, Lucor D, Descending aorta subject-specific one-dimensional model validated against *in vivo* data. *J Biomech*, 2013 (sous presse).
4. Bollache E, Kachenoura N, Frouin F, Redheuil A, Mousseaux E, Lucor D, Numerical modeling of arterial pulse wave propagation to characterize aortic hemodynamic : validation using Magnetic Resonance data. *IRBM*, 2013, 34(1) :86-9.
5. Defrance C, Bollache E, Kachenoura N, Perdrix L, Hrynchyshyn N, Bruguière E, Redheuil A, Diebold B, Mousseaux E, Evaluation of Aortic Valve Stenosis using Cardiovascular Magnetic Resonance : Comparison of an Original Semi-automated Analysis of Phase-Contrast-CMR with Doppler Echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(5) :604-12.

### 5.3.2 Résumés dans des conférences nationales et internationales

1. Bollache E, Kachenoura N, Bargiotas I, De Cesare A, Bensalah MZ, Redheuil A, Mousseau E, Comparison of various methods for the estimation for aortic characteristic impedance in time domain from velocity-encoded magnetic resonance and applanation tonometry data. *Artery*, 2013, 7(3-4) :P161 (London, UK).
2. Bollache E, Kachenoura N, Redheuil A, Mousseau E, Aortic reflections-related time and magnitude indices estimated from the superimposition of central pressure and flow waveforms. *Artery*, 2013, 7(3-4) :P155 (London, UK).

3. Bensalah MZ, Bollache E, Kachenoura N, Redheuil A, Mousseaux E, Ascending Aorta Backward Flow Parameters Estimated from Phase-Contrast Cardiovascular Magnetic Resonance : New Indices of Vascular Aging. *SCMR*, 2013 (sous presse) (San Francisco, USA).
4. Bensalah MZ, Bollache E, Kachenoura N, De Cesare A, Redheuil A, Mousseaux E, Ascending aorta backward flow parameters estimated from phase-contrast cardiovascular magnetic resonance data : new indices of arterial aging. *SCMR*, 2012, 14(Suppl 1) :P128 (Orlando, USA).
5. Defrance C, Bollache E, Kachenoura N, Bruguière E, Redheuil A, Diebold B, Perdrix L, Mousseaux E, Evaluation of aortic valve stenosis from phase contrast magnetic resonance data using a new automated segmentation and analysis method : Comparison against Doppler echocardiography. *SCMR*, 2011, 13(Suppl 1) :P30 (Nice).
6. Bensalah MZ, Bollache E, Redheuil A, Kachenoura N, De Cesare A, Mousseaux E, The retrograde flow a novel parameter of aortic stiffness. *Artery*, 2011, 5(4) :P203 (Paris).

### 5.3.3 Invitations

1. Bollache E, Caractérisation hémodynamique de l'aorte en combinant des données d'IRM et des simulations numériques. Journées de recherche Centre de Recherche Cardiovasculaire Paris - HEGP, 2012 (Paris).
2. Bollache E, Simulations numériques pour la caractérisation hémodynamique aortique : validation par les données d'Imagerie par Résonance Magnétique. Assemblée Générale du GdR Stic-Santé, 2012 (Sainte Foy lès Lyon).

### 5.3.4 Proceedings

1. Bollache E, Kachenoura N, Bargiotas I, de Cesare A, Bensalah MZ, Redheuil A, Mousseaux E, Estimation of aortic characteristic impedance in the temporal domain using phase-contrast Magnetic Resonance and tonometry data : comparison of six methods. *Recherche en Imagerie et Technologies pour la Santé*, 2013 (sous presse) (Bordeaux).
2. Bollache E, Defrance C, Perdrix L, Redheuil A, Diebold B, Mousseaux E, Kachenoura N, Automated Evaluation of Aortic Valve Stenosis from Phase-Contrast Magnetic Resonance Data. *Computing in Cardiology*, 2012, 39 :1-4 (Cracovie, Pologne).

3. Bensalah MZ, Bollache E, Kachenoura N, De Cesare A, Lefort M, Redheuil A, Mousseaux E, Aortic Backward Flow Indices Estimated from Phase-Contrast Cardiovascular Magnetic Resonance Data. *Computing in Cardiology*, 2012, 39 :565-568 (Cracovie, Pologne).

### 5.3.5 Prix scientifiques

1. Prix « Rosanna Degani Young Investigator Award », *Computing in Cardiology*, 2012 (Cracovie, Pologne).
2. Second prix « Young Investigator Award », *Artery*, 2013 (London, UK).

### 5.3.6 Autres publications non associées à la thèse

#### 5.3.6.1 Articles

1. Bargiotas I, Bollache E, Mousseaux E, de Cesare A, Redheuil A, Kachenoura N, Aortic Impedance from Cardiovascular Magnetic Resonance and Applanation Tonometry : Association with Aging and Left Ventricular Remodeling. *J Magn Reson Imaging*, 2013 (soumis).
2. Adjji A, Kachenoura N, Bollache E, Avolio A, O'Rourke M, Mousseaux E, Magnetic Resonance and applanation tonometry for non-invasive determination of ascending aortic flow, pressure and impedance : emerging state-of-art ? *J Am Coll Cardiol*, 2013 (soumis).
3. Quinaglia T, Bensalah MZ, Bollache E, Kachenoura N, Macron L, Redheuil A, Boutouyrie P, Laurent S, Mousseaux E, Differential impact of local and regional aortic stiffness on left ventricular remodeling : a cardiovascular Magnetic Resonance study. 2013 (écrit).
4. Ashrafpoor G, Bollache E, Redheuil A, De Cesare A, Giron A, Defrance C, Azarine A, Perdrix L, Macron L, Diebold B, Mousseaux E, Kachenoura N, Age-related variations in left ventricular diastolic parameters assessed automatically from phase-contrast cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2013 (révision).
5. Bollache E, Redheuil A, Clément-Guinaudeau S, Defrance C, Perdrix L, Ladouceur M, Lefort M, De Cesare A, Herment A, Diebold B, Mousseaux E, Kachenoura N, Automated left ventricular diastolic function evaluation from phase-contrast cardiovascular magnetic resonance and comparison with Doppler echocardiography. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2010, 12 :63.

**5.3.6.2 Résumés**

1. Macron L, Bollache E, Kachenoura N, De Cesare A, Ashrafpoor G, Azarine A, Redheuil A, Mousseaux E, Intraventricular ejection pressure gradient derived from acceleration measurement by phase contrast CMR as a new marker of left ventricular contractility : feasibility study and preliminary results in dilated cardiomyopathy. *SCMR*, 2013 (sous presse) (San Francisco, USA).
2. Ashrafpoor G, Kachenoura N, Bollache E, Macron L, Azarine A, Bruguère E, Fontaine S, Desnos M, Hagège A, Mousseaux E, Redheuil A, Assessment of diastolic function from velocity-encoded cardiac magnetic resonance data in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *SCMR*, 2013 (sous presse) (San Francisco, USA).
3. Macron L, Redheuil A, Ashrafpoor G, Kachenoura N, Bollache E, Hagège A, Desnos M, Croisille P, Clarysse P, Mousseaux E, Global Circumferential Left Ventricular Strain impairment in Hypertrophic Cardiomyopathy : Comparison to Left Ventricular Hypertrophy and Late Gadolinium Enhancement. *SCMR*, 2013 (sous presse) (San Francisco, USA).
4. O'Rourke M, Adji A, Kachenoura N, Bollache E, Mousseaux E, Avolio A, Effects of Aging on Ascending Aortic Flow Waveform. *Pulse of Asia*, 2013, 1 :P44-45 (Seoul, Korea).
5. Redheuil A, Bollache E, Ashrafpoor G, Bruguère E, Azarine A, Perdrix L, Dreyfus J, Diebold B, Mousseaux E, Kachenoura N, Age-related variations in left ventricular diastolic parameters assessed automatically from phase-contrast cardiovascular magnetic resonance data : comparison against doppler echocardiography. *SCMR*, 2012, 14(Suppl 1) :P155 (Orlando, USA).
6. Ashrafpoor G, Kachenoura N, Bollache E, Macron L, Azarine A, Bruguère E, Desnos M, Hagege A, Mousseaux E, Comprehensive assessment of diastolic function from velocity-encoded cardiac magnetic resonance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal - Congress of the European-Society-of-Cardiology (ESC)*, 2012, 33(suppl1) :P812 (Munich, Allemagne).
7. Radojevic J, Ashrafpoor G, Van Aerschot I, Bollache E, Ladouceur M, Barre E, Coldea L, Redheuil A, Iserin L, Mousseaux E, Right ventricular diastolic dysfunction in patients with pulmonary atresia and intact ventricular septum. *European Heart Journal - Congress of*

- the European-Society-of-Cardiology (ESC)*, 2012, 33 (suppl1) :P260 (Munich, Allemagne).
8. Bollache E, Redheuil A, Defrance C, Perdrix L, Diebold B, Mousseaux E, Kachenoura N, The clinical value of phase-contrast CMR mitral inflow diastolic parameters : comparison with echocardiography. *SCMR*, 2011, 13(Suppl 1) :P32 (Nice).
  9. Clément-Guinaudeau S, Bollache E, Lefort M, Ladouceur M, Perdrix L, Redheuil A, Kachenoura N, Mousseaux E, Age-related changes in tricuspid inflow : comparison between phase contrast MR imaging and Doppler echocardiography. *SCMR*, 2011, 13(Suppl 1) :P350 (Nice).
  10. Kachenoura N, Sénési M, Defrance C, Bollache E, Perdrix L, Redheuil A, Mousseaux E, The 3D left ventricular geometry integrated in myocardial wall stress estimation is more sensitive than end diastolic mass/volume ratio to characterize afterload-related left ventricular remodeling. *SCMR*, 2011, 13(Suppl 1) :P8 (Nice).
  11. Ashrafpoor G, Bollache E, Redheuil A, Bruguiere E, Azarine A, Perdrix L, Diebold B, Dreyfus J, Mousseaux E, Kachenoura N, Age-related variations of diastolic parameters assessed by Doppler echocardiography and phase-contrast cardiovascular magnetic resonance in asymptomatic volunteers. *European Heart Journal - Congress of the European-Society-of-Cardiology (ESC)*, 2011 :P2281 (Paris).
  12. Bollache E, Clément-Guinaudeau S, Perdrix L, Ladouceur M, Lefort M, De Cesare A, Herment A, Diebold B, Mousseaux E, Kachenoura N, Automated evaluation of left ventricular diastolic function using velocity-encoded magnetic resonance imaging : conventional and new parameters. *Proceedings of the ISMRM-ESMRMB Joint Annual Meeting*, 2010 (Stockholm, Suède).

### 5.3.6.3 Proceedings

1. Bargiotas I, Bollache E, Mousseaux E, de Cesare A, Redheuil A, Kachenoura N, Frequency domain pulsatile aortic stiffness indices : association with aging and left ventricular remodeling. *Recherche en Imagerie et Technologies pour la Santé*, 2013 (sous presse) (Bordeaux).
2. Kachenoura N, Besson-Hajji L, Graves MJ, Reid S, Bollache E, De Cesare A, Hagege A, Redheuil A, Mousseaux E, Time-course of myocardial and LV blood post-contrast T1 : comparison between healthy subjects and patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Recherche en Imagerie et Technologies pour la Santé*, 2013 (sous presse) (Bordeaux).

3. Bollache E, Redheuil A, Clément-Guinaudeau S, Defrance C, Perdrix L, Ladouceur M, Lefort M, De Cesare A, Herment A, Diebold B, Mousseaux E, Kachenoura N, Automated Evaluation of Diastolic Function from Phase-Contrast MRI in Healthy Subjects and Patients. *Computing in Cardiology*, 2012, 39 :P681-684 (Cracovie, Pologne).
4. Sénési M, Bollache E, Defrance C, Perdrix L, Mousseaux E, Frouin F, Kachenoura N, The 3D left ventricular geometry integrated in myocardial wall stress estimation is more sensitive than end-diastolic mass/volume ratio to characterize after load related left ventricular remodeling. *Recherche en Imagerie et Technologies pour la Santé*, 2011 (Rennes).
5. Bollache E, Redheuil A, Clément-Guinaudeau S, Defrance C, Perdrix L, Ladouceur M, Lefort M, de Cesare A, Frouin F, Herment A, Diebold B, Mousseaux E, Kachenoura N, Reproducible Evaluation of Diastolic Function Using Phase-Contrast Magnetic Resonance Data. *Computing in Cardiology*, 2010, 37 :169-72 (Belfast, Irlande du Nord).
6. Bollache E, Clément-Guinaudeau S, Perdrix L, Ladouceur M, Lefort M, De Cesare A, Herment A, Diebold B, Mousseaux E, Kachenoura N, Automated evaluation of left ventricular diastolic function using velocity-encoded magnetic resonance imaging : conventional and new parameters. *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging : From Nano to Macro (ISBI)*, 2010, P500-3 (Rotterdam, Pays-Bas).

#### 5.3.6.4 Autres

Bollache E, Clément-Guinaudeau S, Perdrix L, Ladouceur M, Lefort M, De Cesare A, Herment A, Diebold B, Mousseaux E, Kachenoura N, Automated evaluation of left ventricular diastolic function using velocity-encoded magnetic resonance imaging : conventional and new parameters. *Journée scientifique annuelle de l'IFR14*, 2010 (Paris).