



**HAL**  
open science

# Caractérisation des propriétés mécaniques de la plaque d'athérome à partir de données échographiques endovasculaires : la technique de palpographie revisitée

Flavien Deléaval

## ► To cite this version:

Flavien Deléaval. Caractérisation des propriétés mécaniques de la plaque d'athérome à partir de données échographiques endovasculaires : la technique de palpographie revisitée. Médecine humaine et pathologie. Université de Grenoble, 2013. Français. NNT : 2013GRENS016 . tel-00949099

**HAL Id: tel-00949099**

**<https://theses.hal.science/tel-00949099>**

Submitted on 19 Feb 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

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE**

Spécialité : **Biotechnologie, Instrumentation, Signal et Imagerie pour la Biologie, la Médecine et l'Environnement**

Arrêté ministériel : 07 août 2006

Présentée par

**Deléaval Flavien**

Thèse dirigée par le **Professeur Ohayon Jacques**  
et codirigée par le **Directeur de recherche Clarysse Patrick**

préparée au sein du laboratoire **TIMC-IMAG**, équipe **DyCTiM**  
et de l'**EDISCE**

**Caractérisation des propriétés mécaniques  
de la plaque d'athérome à partir de données  
échographiques endovasculaires :  
La technique de palpographie revisitée**

Thèse soutenue publiquement le **14 octobre 2013**,  
devant le jury composé de :

**Monsieur, Guy CLOUTIER**

Professeur, Université de Montréal, Montréal, Canada, Président

**Monsieur, Stéphane AVRIL**

Professeur, ENSMSE, Saint-Étienne, France, Rapporteur

**Monsieur, Gérard FINET**

Professeur, Université de Lyon 1, Lyon, France, Rapporteur

**Monsieur, Marvin DOYLEY**

Professeur, University of Rochester, NY, USA, Examineur

**Monsieur, Roderic PETTIGREW**

Ph.D., M.D., National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, Examineur

**Monsieur, Laurent RIOU**

Chargé de recherche, Université de Grenoble, Grenoble, France, Examineur

**Monsieur, Jacques OHAYON**

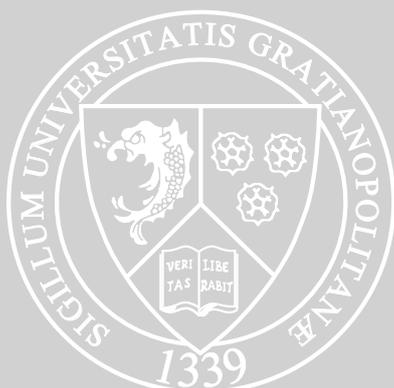
Professeur, Université de Savoie, Le Bourget du Lac, France, Directeur de thèse

**Monsieur, Patrick CLARYSSE**

Directeur de recherche, CNRS, Lyon, France, Co-Directeur de thèse

**Monsieur, Simon LE FLOC'H**

Maitre de Conférences, Université de Montpellier 2, Montpellier, France, Invité





# Remerciements

Les travaux de recherches, présentés dans ce manuscrit de thèse, ont été réalisés entre octobre 2010 et octobre 2013 au laboratoire TIMC-IMAG au sein de l'équipe DyCTiM. Ces travaux ont été possibles grâce à une allocation de recherche de la Région Rhône Alpes, qui est ici vivement remerciée.

Les prochaines lignes ont pour objectif de témoigner ma reconnaissance aux personnes ayant contribué à la réalisation de ce projet.

Tout d'abord je souhaite remercier mes deux directeurs, les professeurs Jacques Ohayon et Patrick Clarysse, qui m'ont permis de m'ouvrir à la recherche, et aux problématiques médicales sur des sujets diversifiés et toujours passionnants. J'ai pris grand plaisir à travailler à vos côtés

Merci à mes rapporteurs Gérard Finet et Stéphane Avril d'avoir pris le temps d'examiner mes travaux. Merci Gérard pour toutes ses discussions, toujours passionnantes, et les nombreuses questions soulevées qui permettent de ramener les recherches aux questions cliniques fondamentales.

Je remercie chaleureusement les membres du Jury : Marvin Doyley, Roderic Pettigrew, Guy Cloutier, Laurent Riou et Simon Le Floc'h d'avoir eu un grand intérêt pour mes travaux. Leurs questions et suggestions ont enrichi mon travail de thèse qui en ressort plus mature et solide.

Malgré la distance physique, la collaboration avec le laboratoire LBUM (Laboratory of Biorheology and Medical Ultrasonics) dirigé par Guy Cloutier, a toujours été très forte et constructive. Je tenais à remercier toutes les personnes de ce laboratoire, sans qui ces travaux n'auraient pas pu être aussi avancés.

Un grand merci à Laurent Riou, Alexis Broisat et Jakub Toczek, pour les longues heures de discussions sur les protocoles expérimentaux, qui ont permises d'obtenir un formidable jeu de données ex-vivo sur les lapins. Merci d'avoir pris le temps de me parler d'histologie et de colorations.

Un grand merci à tous les membres de l'équipe DyCTiM dans laquelle j'ai passé ces trois ans. Les discussions scientifiques ont été très enrichissantes et l'ambiance de travail a toujours été exceptionnelle. Pour toutes ses raisons un grand merci à Philippe, Yves, Jacques, Françoise, Angélique, Pierre-Simon, Arnaud, Marie-Paule, Gabrielle, Malika, Arnold, Redha, Anne-Cécile, Paul-Audain, Hedi, Flavien. Un grand merci également à la personne de l'ombre, Paulette, sans qui, tous les problèmes administratifs ne pourraient pas être réglés si « facilement ».

Merci à Angélique et Caroline, pour leur gentillesse, leur disponibilité et leur aide administrative et logistique. Les « poussin jaune » vont me manquer.

Un grand merci également à toute l'équipe système, qui se défonce tous les jours et nous permet de travailler dans les meilleures conditions. J'ai toujours apprécié votre réactivité ainsi que votre efficacité, et je tenais à le souligner ici. D'une façon plus générale, je remercie toutes les personnes du laboratoire TIMC-IMAG, ainsi que la direction, pour ces trois ans passés dans un environnement de travail des plus sain et productif.

Un grand merci aux membres permanents du bureau B57, ainsi que les membres non-permanents mais toujours présents, pour ces séances de « psychologie » de groupe, et la bonne humeur, que ce soit au sein du laboratoire ou non. Je suis certain que ces travaux n'auraient pas été aussi avancés sans vous. Pour cela, merci Adeline, Baptiste (et oui...), Adeline (A2), Jean-Didier, Hà, Céline, Yann, Nicolas, Kirsten.

Pour finir, un énorme merci à ma famille et ma belle-famille, qui m'ont soutenu et encouragé tout au long de ces trois ans. Un grand merci à ma femme, Julie, pour son soutien quotidien indéfectible.

# Résumé/Abstract

## Resumé

Ce travail de thèse a pour ambitions de créer des outils issus de la théorie de la mécanique des milieux continus dans le but de détecter et de caractériser les propriétés mécaniques des plaques d'athéromes vulnérables.

Une première partie du travail a consisté à reformuler et à corriger une approche de palpographie permettant de détecter rapidement la présence de corps lipidiques au sein de la paroi vasculaire pathologique. Cette nouvelle technique, qui estime la compliance vasculaire, a été validée avec succès sur des données simulées ainsi que sur des images IVUS de modèles d'artère réalisés en PVA-c. Notons que cette technique a été brevetée.

Le développement des nouvelles modalités d'imagerie telles que l'OCT, l'IVUS-HD ne permettent pas de mesurer les déformations sur la totalité d'une section d'artère. En effet, pour de telles techniques d'imagerie, le signal ne pénètre pas toute la paroi artérielle, mais simplement la couche endoluminale (appelée aussi domaine de palpographie). C'est pourquoi, dans la deuxième partie de mon travail, j'ai proposé une nouvelle approche - s'inspirant de travaux déjà effectués au laboratoire - permettant de reconstruire la cartographie du module d'Young du domaine de palpographie.

De nombreux algorithmes tentent de déterminer les géométries ainsi que les propriétés mécaniques des plaques d'athéromes. Cependant, il reste difficile de valider les codes de calculs car il est rare de disposer à la fois : des images IVUS, des coupes anatomiques et des mesures de rigidité des différents constituants de la plaque. Afin d'obtenir ces jeux complets de données, j'ai créé un banc expérimental permettant la réalisation de mesures IVUS, AFM et histologiques *ex-vivo*. Les deux dernières parties de ce travail mettent en avant le nombre important de résultats expérimentaux obtenus sur des artères réalisées en PVA-c ainsi que sur des aortes pathologiques et saines de lapins Watanabe. La validation de mes deux techniques précédentes de caractérisation ont été effectuées à l'aide de ce banc expérimental mis en place en collaboration avec l'université de Montréal.

## Abstract

The main aim of my works was to develop and propose biomechanical tools based on intravascular sequences to detect and characterize vulnerable coronary atherosclerosis plaques.

In the first part of my PhD thesis, I revisited the palpography technique proposed by Céspedes et al. [2000]. Céspedes et al. developed the elasticity-palpography approach which allows a fast wall stiffness quantification based on the arterial strain and blood pressure measurements. However, this technique suffers of major limitations since it has been developed for homogeneous, isotropic, quasi incompressible, circular and concentric atherosclerotic plaques, only. Therefore in the current study, the native palpography technique was successfully revisited and improved to account for complex plaque and arbitrary palpography domain geometries. The revisited elasticity-palpography technique was successfully applied to six coronary lesions of patients imaged *in-vivo* with intravascular ultrasound (IVUS). Validation of this method was conducted on simulated data and on IVUS sequences performed on PVA-c phantoms. This new technique, which successfully estimates the vessel compliance, has been patented.

One major limitation of the elasticity reconstruction method proposed recently by our collaborative laboratories [Le Floc'h et al., 2012] is the need to quantify accurately the strain field in the entire lesion. Such global strain-elastogram may be often difficult to extract when using intravascular imaging techniques (as OCT or HD-IVUS) with limited depth penetration signals or due to the fact that the amplitude of the original signal becomes attenuated as the depth of penetration increases. Therefore, in the second part of my PhD manuscript I revisited and improved our previous approach to reconstruct the Young's modulus map (i.e. modulogram) from strain-elastogram estimated in the limited endoluminal plaque region. This improved approach was successfully tested on IVUS sequences obtained in patients with stable angina and scheduled to undergo percutaneous coronary intervention at the Hôpital Cardiologique et Pneumologique of Lyon. The robustness and performance of the new approach was investigated with regard to noise which may affect prediction of plaque morphology and elasticity. This study demonstrates the potential of the new IVUS modulography technique based on the proposed elasticity reconstruction method to detect vulnerable plaques *in-vivo*.

In the last part of my PhD thesis I described the animal protocol developed in our laboratory to analyze the performance of the proposed new morphology and elasticity IVUS reconstruction techniques. A complete set of data was acquired *ex-vivo* using atherosclerotic aorta of Watanabe rabbits. Several IVUS, histology, AFM and microacoustic measurements were performed on such artery sections. This protocol is detailed and the preliminary data and elasticity reconstruction maps are presented.

# Table des matières

<b>Remerciements</b>	<b>iii</b>
<b>Résumé/Abstract</b>	<b>v</b>
<b>Abréviations</b>	<b>5</b>
<b>Introduction</b>	<b>7</b>
<b>1 Athérosclérose et médecine</b>	<b>11</b>
1.1 Présentation de la maladie . . . . .	12
1.1.1 Les maladies cardiovasculaires dans le monde . . . . .	12
1.1.2 Les effets de l'athérosclérose . . . . .	13
1.2 La paroi artérielle . . . . .	14
1.3 Le développement des plaques d'athérome . . . . .	16
1.3.1 Inflammation de la paroi artérielle . . . . .	16
1.3.2 Naissance de la plaque d'athérome . . . . .	16
1.3.3 Emballement du processus et évolution de la plaque . . . . .	17
1.4 Plaques dites vulnérables . . . . .	18
1.5 L'athérosclérose : Une maladie évolutive . . . . .	19
1.6 Biomécanique et rupture de la plaque . . . . .	22
1.7 Les moyens de visualisation et de détection des plaques . . . . .	24
1.7.1 Récapitulatifs des techniques d'imagerie . . . . .	24
1.7.2 Principales techniques médicales d'interventions . . . . .	29
1.8 Conclusions du chapitre . . . . .	30
<b>2 Athérosclérose et biomécanique</b>	<b>31</b>
2.1 Les modèles mécaniques de la paroi artérielle en statique . . . . .	32
2.1.1 Généralité sur la paroi saine . . . . .	32
2.1.2 Généralité sur la plaque d'athérome . . . . .	32
2.2 Algorithmes d'aides à la détection des plaques d'athéromes . . . . .	34
2.2.1 L'élastographie . . . . .	35
2.2.2 Algorithmes de morpho-rhéologies . . . . .	39
2.2.3 Inversions de systèmes linéaires . . . . .	43

2.3	Les moyens de validation . . . . .	44
2.3.1	La microscopie acoustique : Principe . . . . .	44
2.3.2	La microscopie à force atomique . . . . .	47
2.4	Conclusions du chapitre . . . . .	52
<b>3</b>	<b>Un nouveau modèle de palpographie endovasculaire</b>	<b>53</b>
3.1	La palpographie selon Céspedes et al. (2000) . . . . .	54
3.1.1	Présentation de la palpographie . . . . .	54
3.1.2	Palpographie : la théorie . . . . .	54
3.1.3	Conclusions sur la palpographie . . . . .	59
3.2	La palpographie revisitée . . . . .	62
3.2.1	Nouvelle théorie de palpographie . . . . .	62
3.2.2	Résultats et comparaisons des modules de palpographie . . . . .	64
3.2.3	Etude de bruit . . . . .	73
3.2.4	Conclusions : Palpographie revisitée . . . . .	74
3.3	Article : The intravascular ultrasound elasticity-palpography technique revisited : a reliable tool for the <i>in-vivo</i> detection of vulnerable coronary atherosclerotic plaques . . . . .	76
<b>4</b>	<b>La modulographie localisée</b>	<b>91</b>
4.1	La modulographie selon Le Floc'h et al. (2009) : <i>iMOD</i> . . . . .	92
4.1.1	La philosophie de l'algorithme <i>iMOD</i> . . . . .	92
4.1.2	Le critère de segmentation . . . . .	93
4.1.3	Les limitations . . . . .	94
4.2	Un nouvel outil de modulographie localisée . . . . .	95
4.2.1	Application des conditions aux limites . . . . .	96
4.2.2	Nouveau principe de segmentation . . . . .	96
4.2.3	Résultats de la modulographie localisée . . . . .	97
4.2.4	Conclusions sur la modulographie localisée . . . . .	103
<b>5</b>	<b>Expérimentation sur les modèles PVA-c</b>	<b>105</b>
5.1	Introduction . . . . .	106
5.2	Banc de maintien des artères . . . . .	106
5.3	Appareillage . . . . .	108
5.4	Fabrications d'artères en PVA-c . . . . .	109
5.5	Applications des algorithmes sur les données PVA-c . . . . .	111
5.5.1	Applications de la palpographie selon Deléaval et al. (2013) . . . . .	111
5.6	Conclusions du chapitre . . . . .	113

---

<b>6</b>	<b>Expérimentation sur les artères de lapins</b>	<b>115</b>
6.1	Introduction . . . . .	116
6.2	Protocoles expérimentaux . . . . .	116
6.2.1	Protocole de dissection des artères. . . . .	116
6.2.2	Protocole d'imagerie intravasculaire des artères . . . . .	117
6.2.3	Protocole de découpe et histologie . . . . .	120
6.2.4	Microscopie acoustique . . . . .	121
6.2.5	Microscopie à force atomique AFM . . . . .	121
6.2.6	Modulographie sur des données <i>ex-vivo</i> . . . . .	122
6.3	Résultats sur les artères de lapin . . . . .	123
6.3.1	Lapins sains . . . . .	123
6.3.2	Lapins pathologiques . . . . .	124
6.4	Conclusions de l'expérimentation . . . . .	130
<b>7</b>	<b>Conclusion générale et perspectives</b>	<b>133</b>
	<b>Annexes</b>	<b>137</b>
<b>A</b>	<b>Articles</b>	<b>139</b>
<b>B</b>	<b>Calcul du SNR</b>	<b>155</b>
<b>C</b>	<b>Plan et assemblages des pièces constituant le banc expérimental</b>	<b>157</b>
<b>D</b>	<b>Résumé des tests effectués sur les artères de lapin</b>	<b>167</b>
D.1	Artères pour l'étude de l'effet de la congélation . . . . .	168
D.2	Artères pour la validation des codes de problèmes inverses . . . . .	168
	<b>Bibliographie</b>	<b>173</b>



# Abréviations

**AFM** *Atomic Force Microscopy*

**AVC** Accidents Vasculaires Cérébraux

**CT** *Computed Tomography*

**CTh** *Cap Thickness / l'épaisseur de la chape fibreuse*

**DMA** *Dynamic Mechanical Analysis*

**EVUS** *ExtraVascular UltraSound*

**HDL** *High Density Lipoproteins*

**IRM** Imagerie par Résonance Magnétique

**IVUS** *IntraVascular UltraSound*

**LBUM** Laboratoire de Biorhéologie et d'Ultrasonographie Médicale

**LDL** *Low Density Lipoproteins*

**LSME** *Lagrangian Speckle Model Estimator*

**MEF** Méthode des Eléments Finis

**MST** *Modified Sumi Transform*

**OCT** *Optical Coherence Tomography*

**OMS** Organisation Mondiale de la Santé

**POM** polyoxyméthylène

**PVA-c** Polymère Polyvinyl Alcohol cryogel

**RF** Radio Fréquence

**ROI** *Region Of Interest*

**RX** Rayons X

**SNR** Signal to Noise Ratio

**S-SM** *Stress-Strain Modulus*

# Introduction

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité sur l'ensemble du globe : angines de poitrine, infarctus du myocarde, accidents vasculaires, morts subites. En plus d'avoir un taux de mortalité élevé, la morbidité est également très forte. En effet, les conséquences psychologiques, physiques, sociales, etc. sont très importantes chez les patients touchés par ces troubles. Un suivi médical devient indispensable et le rythme de vie du patient peut changer radicalement.

Ces maladies ont un impact fort sur les patients, mais également sur la société. En effet, les dépenses liées à ces maladies sont très importantes, que l'on se place d'un point de vue patient ou sociétal. Il est donc important, pour le bien commun, de comprendre ces maladies, leur apparition, leur évolution, et anticiper les risques.

Les maladies cardiovasculaires ont comme principale origine l'athérosclérose, maladie provoquant la diminution du diamètre des vaisseaux sanguins à cause de plaques dites d'athéromes. Énormément d'études ont été menées, et le sont encore actuellement, afin de répondre d'un point de vue biologique, ou mécanique (au sens large) aux questions :

- (i) Pourquoi les plaques se forment-elles ?
- (ii) Comment évolue la plaque ?
- (iii) Comment la détecter ?
- (iv) Peut-elle être létale pour le patient ?
- (v) Quand deviendra-t-elle dangereuse ?
- (vi) Comment doit intervenir le cardiologue ?
- (vii) Comment soigner l'artère lésée ?
- (viii) Comment éviter l'apparition des plaques ?

Toutes ces questions sont primordiales pour mieux comprendre et gérer cette maladie importante aux conséquences graves. Les recherches dans ce domaine influence la vie quotidienne de tous, on peut donner comme exemple la (trop ?) forte sensibilisation des personnes face au cholestérol.

Les travaux de ma thèse, résumés dans ce manuscrit, tentent de répondre à certaines de ces questions. Ce travail traite principalement des problèmes mécaniques induits par

les plaques, en s'appuyant sur des problématiques cliniques.

Le chapitre 1 résume les travaux existant qui permettent de comprendre la constitution des artères et d'expliquer, d'un point de vue médical et biologique, comment se développe l'athérosclérose. Nous expliquerons quels sont les critères morphologiques, utilisés à l'heure actuelle en clinique, permettant de définir les risques encourus par les patients, puis l'importance des contraintes dans le processus de rupture des plaques vulnérables. Pour finir, nous développerons les moyens de visualisation et de détection, les plus utilisés en routine clinique, nous permettant d'extraire de l'information.

Le chapitre 2 dresse un état de l'art des modèles mécaniques permettant de représenter, plus ou moins finement, le comportement des artères face à des sollicitations extérieures. Nous présenterons également quelques algorithmes existants, permettant de réaliser la détection et/ou caractérisation de plaques, en fonction d'images issues de routines cliniques. Nous terminerons ce chapitre en expliquant deux méthodes *ex-vivo*, utilisées durant cette thèse, permettant de caractériser les artères.

Je développe dans le chapitre 3, une nouvelle méthode de palpographie pour la détection de plaques vulnérables. Cette approche s'appuie sur l'étude de [Céspedes et al. \[2000\]](#) qui ne permet la détection d'inclusions uniquement sur des artères concentriques. J'ai donc revisité cette approche afin de pouvoir appliquer la palpographie sur n'importe quelle géométrie d'artère. De plus, cette nouvelle méthode permet de retrouver, dans les zones homogènes, le vrai module, ce qui n'était pas possible. Ce chapitre sera donc composé en deux grandes parties. La première expliquera la technique de palpographie développée par [Céspedes et al. \[2000\]](#). Puis, dans une deuxième partie, nous développerons notre nouvelle méthode et comparerons les résultats obtenus par les deux techniques.

La détection seule des plaques vulnérables n'étant pas suffisante dans la quantification du risque de rupture, le chapitre 4 met en avant les travaux de [Le Floc'h et al. \[2009\]](#), sur la reconstruction morphologique et rhéologique des plaques d'athérome à partir d'images ultrasonores. Nous mettrons en avant une limitation importante liée aux améliorations des procédés d'imagerie qui sont de plus en plus précis mais perdent en profondeur de champs. Nous proposerons donc une solution permettant de reconstruire la morphologie ainsi que la rhéologie d'une artère en ne connaissant le champ de déformation que sur une zone limitée.

Les chapitres 5 et 6 mettent en avant un travail important, consistant à réaliser l'acquisition de données sur des modèles d'artères en PVA-c ainsi que sur des aortes de lapins. Le but est de valider les différents algorithmes dans des conditions d'imagerie se rapprochant de l'*in-vivo*. Nous expliquerons la mise en place d'un banc expérimental

ainsi que les différents protocoles utilisés.

Ce manuscrit s'achèvera sur la conclusion des différents travaux réalisés ainsi que les perspectives.



# Chapitre 1

## Athérosclérose et médecine

### Sommaire du chapitre

---

<b>1.1</b>	<b>Présentation de la maladie . . . . .</b>	<b>12</b>
1.1.1	Les maladies cardiovasculaires dans le monde . . . . .	12
1.1.2	Les effets de l'athérosclérose . . . . .	13
<b>1.2</b>	<b>La paroi artérielle . . . . .</b>	<b>14</b>
<b>1.3</b>	<b>Le développement des plaques d'athérome . . . . .</b>	<b>16</b>
1.3.1	Inflammation de la paroi artérielle . . . . .	16
1.3.2	Naissance de la plaque d'athérome . . . . .	16
1.3.3	Emballement du processus et évolution de la plaque . . . . .	17
<b>1.4</b>	<b>Plaques dites vulnérables . . . . .</b>	<b>18</b>
<b>1.5</b>	<b>L'athérosclérose : Une maladie évolutive . . . . .</b>	<b>19</b>
<b>1.6</b>	<b>Biomécanique et rupture de la plaque . . . . .</b>	<b>22</b>
<b>1.7</b>	<b>Les moyens de visualisation et de détection des plaques . .</b>	<b>24</b>
1.7.1	Récapitulatifs des techniques d'imagerie . . . . .	24
1.7.1.1	L'échographie vasculaire . . . . .	24
1.7.1.2	La tomographie par cohérence optique . . . . .	25
1.7.1.3	L'imagerie par résonance magnétique . . . . .	26
1.7.1.4	Le scanner . . . . .	27
1.7.2	Principales techniques médicales d'interventions . . . . .	29
<b>1.8</b>	<b>Conclusions du chapitre . . . . .</b>	<b>30</b>

---

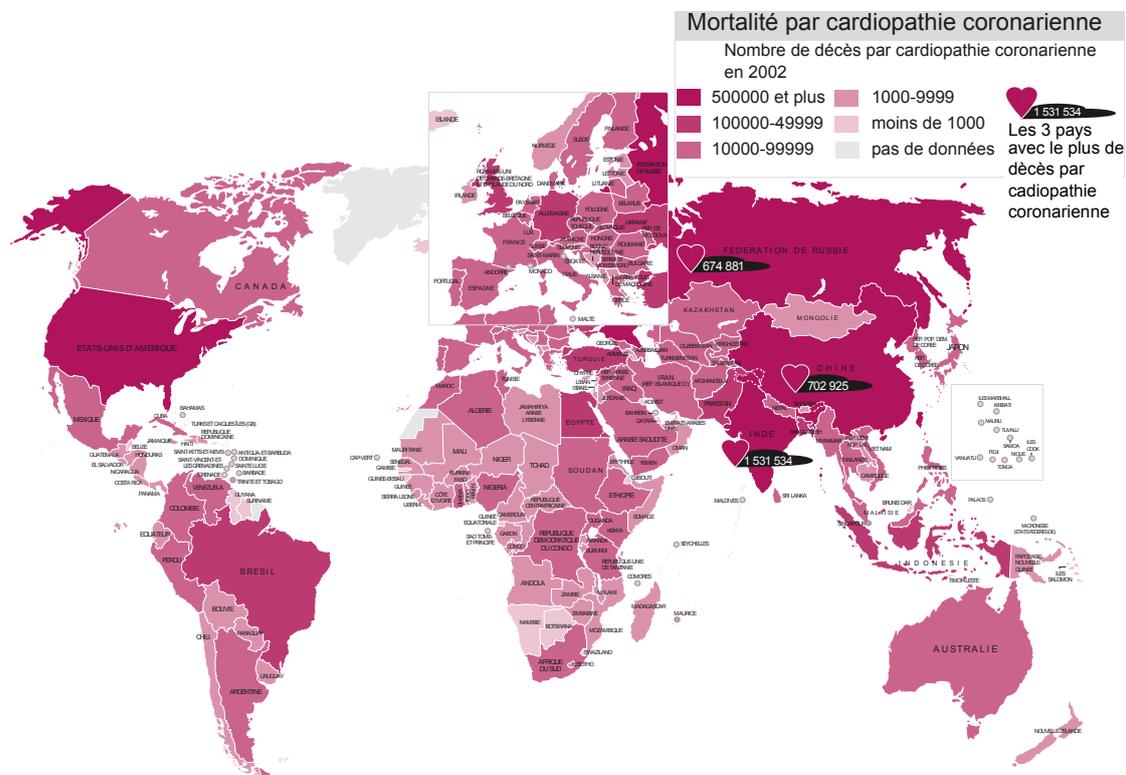
## 1.1 Présentation de la maladie

### 1.1.1 Les maladies cardiovasculaires dans le monde

Les maladies cardiovasculaires sont aujourd’hui la première cause mondiale de mortalité. En effet, d’après l’Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (statistiques de 2004), 17,1 millions de décès, soit environ 29% de la mortalité mondiale totale, sont dus aux maladies cardiovasculaires. Celles-ci touchent aussi bien les hommes que les femmes. Les médecins estiment que d’ici 2030, le nombre de décès dû aux maladies cardiovasculaires sera d’environ 23,6 millions de personnes. Les causes sont généralement le peu de dépense physique, le tabagisme, ainsi que l’absorption trop importante de graisses, sucres... [Zieske et al., 2002; Burke et al., 2005; Hujova and Lesniakova, 2011; Hosseini and Asgary, 2012].

En plus d’entraîner un taux de mortalité élevé, il est important de noter l’effet dévastateur qu’ont les maladies cardiovasculaires sur les patients. En effet, la morbidité est également un facteur important à prendre en compte. Les troubles cardiovasculaires peuvent avoir de lourdes conséquences que cela soit d’un point de vue mental, physique, social et financier [Allender et al., 2008].

Les maladies cardiovasculaires peuvent se présenter sous différentes formes, mais restent principalement les crises cardiaques et les Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC).

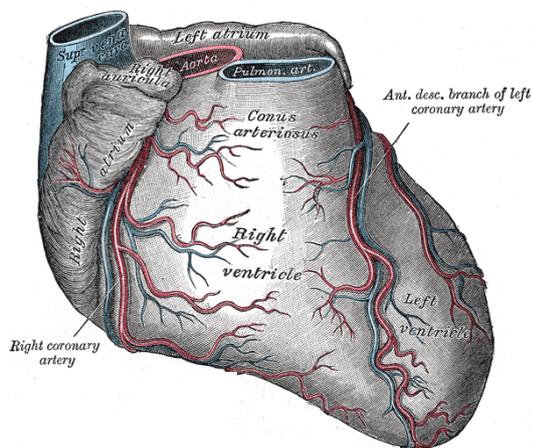


**Figure 1.1** – Mortalité par cardiopathie coronarienne. *Figure tirée de : Comment éviter une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral, OMS.*

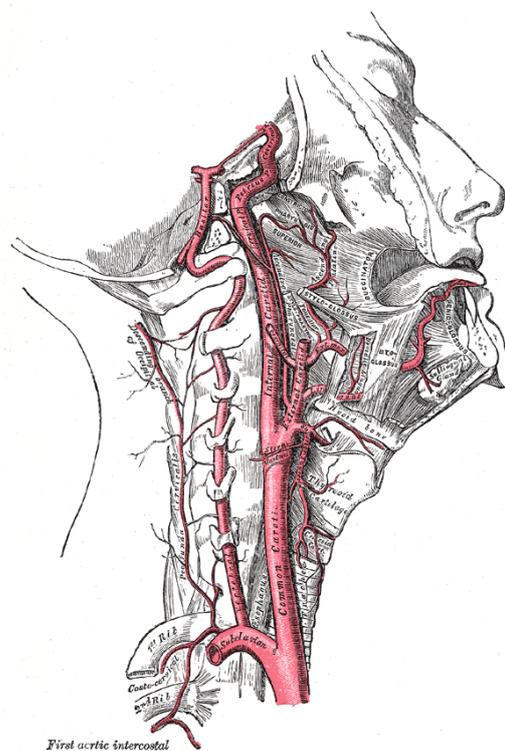
### 1.1.2 Les effets de l'athérosclérose

La grande majorité des troubles cardiovasculaires proviennent de l'athérosclérose. Cette maladie cause l'apparition d'une plaque d'athérome à l'intérieur des vaisseaux sanguins pouvant entraîner plusieurs complications. En effet, ces plaques peuvent grossir et obstruer les vaisseaux (sténose). Cette obstruction empêche le sang d'alimenter les organes en oxygène provoquant des troubles ischémiques (organe manquant d'oxygène). Si l'ischémie perdure, les cellules de l'organe se nécrosent, pouvant provoquer la perte de l'organe.

Il est donc évident que les effets des plaques d'athéromes dépendent de leurs emplacements. Elles peuvent provoquer des amputations lorsque l'ischémie touche un membre, mais les deux cas les plus fréquents restent la présence de plaques au sein des coronaires et des carotides.



(a) Représentation d'un coeur avec les coronaires.



(b) Représentation de carotides.

**Figure 1.2** – Figures tirées de Henry Gray's *Anatomy of the Human Body* [Gray, 1918]

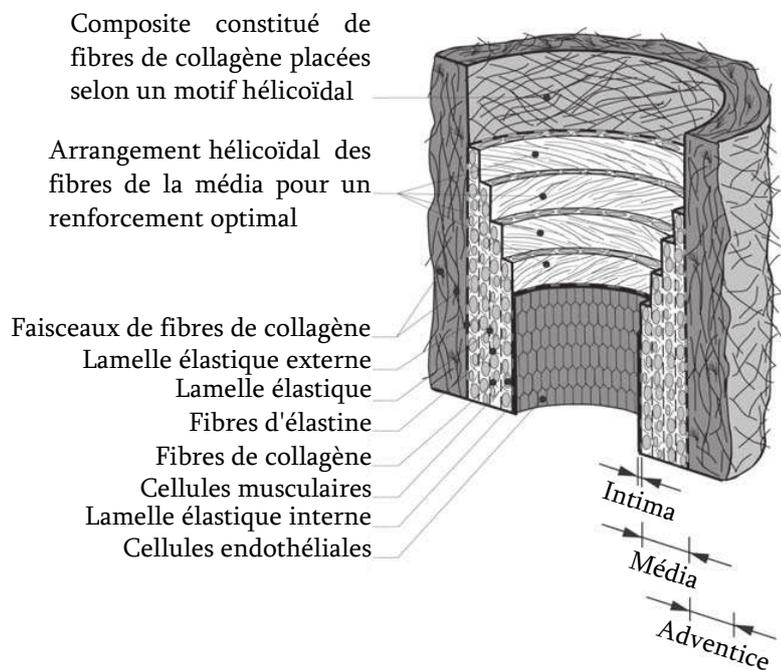
Les coronaires (figure 1.2(a)) sont les artères permettant d'alimenter le cœur en oxygène. Il est donc évident que si celles-ci sont occluses, les cellules du cœur se nécrosent produisant un infarctus du myocarde et une crise cardiaque. Il est à noter qu'une fois que les cellules du cœur se sont nécrosées, elles ne seront pas remplacées. Le cœur sera

donc affaibli pour le restant de la vie de la personne. Cela implique qu'un patient ayant subi une attaque doit être régulièrement surveillé et faire attention à ses activités.

Les carotides (Figure 1.2(b)) sont les artères alimentant le cerveau. Leur diamètre étant relativement important, elles ne peuvent pas se boucher par sténose. Cependant, les plaques vulnérables (voir définition paragraphe 1.4) sont critiques car, lorsqu'elles se rompent, les débris sont directement transportés dans la micro-circulation cérébrale qui va être bouchée. Des parties du cerveau ne sont donc plus alimentées en oxygène, causant un AVC.

## 1.2 La paroi artérielle

Afin de comprendre plus en détails l'athérosclérose, il est important de s'intéresser à l'histologie d'une paroi artérielle. L'enveloppe des vaisseaux sanguins peut être vue comme un empilement de différentes couches de matériaux composites fibreux. Cela implique que le comportement mécanique des artères est complexe, puisqu'il dépend de nombreux paramètres comme l'épaisseur des couches, leur composition, les angles des fibres, etc. De plus, ces paramètres dépendent de chaque patient et de la distance entre le tronçon observé et le cœur.



**Figure 1.3** – Schéma des trois principales couches composant les parois artérielles (Figure tirée de l'article [Holzapfel et al., 2000])

D'une façon schématique, la paroi d'un vaisseau sanguin peut être vue comme un empilement de trois couches principales qui sont l'intima, la média et l'adventice.

**L'intima** est la couche au contact du sang et des éléments qu'il transporte. Cette couche fine qui est généralement identique tout au long de l'arbre artériel, est constituée d'une monocouche de cellules endothéliales reposant sur une membrane conjonctive. Il est communément admis, de par son épaisseur généralement très fine et ses propriétés mécaniques, que l'intima ne procure aucune résistance mécanique à l'artère. Cependant, son rôle est très important car c'est elle qui contrôle le passage des hormones, protéines, lipides et globules blancs du sang vers la paroi et donc les organes environnants. Les cellules endothéliales, permettant le transfert des éléments du sang vers la paroi, sont de forme polygonale allongée, de type losange, avec leur grand axe dirigé dans le sens de l'écoulement sanguin. Les recherches montreraient que l'apparition et la croissance de l'athérosclérose seraient principalement dues aux perturbations de ces cellules endothéliales. Cependant, les origines des perturbations sont encore incertaines. En effet, plusieurs pistes de recherches sont étudiées, comme la perturbation des cellules par certains composés et/ou les contraintes de cisaillement créées par le sang sur la paroi luminale [Laughlin et al., 2008; Rouleau et al., 2010].

**La média** est la couche la plus importante d'un point de vue mécanique. Se situant entre *l'intima* et *l'adventice*, elle est constituée principalement de cellules musculaires lisses, de fibrilles d'élastine et de fibrilles de collagène. A la différence de l'intima, la composition ainsi que l'organisation de la média varient le long de l'arbre artériel.

En effet, dans le cas d'artères élastiques, souvent proches du cœur ou d'artères importantes (aorte, carotides, iliaques), la média est très organisée et constituée d'un empilement de cellules musculaires lisses entourées de lames élastiques concentriques. Le nombre d'empilement est proportionnel au diamètre du vaisseau.

Dans le cas des artères musculaires (généralement plus éloignées du cœur) l'organisation est plus sommaire, puisque la média est simplement composée d'une couche homogène de cellules musculaires lisses empilées les unes sur les autres.

**L'adventice ou adventitia** est la couche la plus externe des vaisseaux. Sa composition et son arrangement est pratiquement identique tout au long de l'arbre artériel mais son épaisseur varie. Elle est constituée de fibres détendues de collagène et d'élastine noyées dans une matrice. Il y a également des fibroblastes, cellules capables de synthétiser les scléroprotéines, ainsi que des nerfs permettant de transmettre les impulsions aux cellules musculaires lisses. Il se trouve un réseau important de petits vaisseaux sanguins (*Vaso vasorum*) qui apportent l'oxygène et les métabolites aux tissus de la paroi.

D'un point de vue mécanique, l'adventice possède des propriétés plus faibles que la média. Cependant, il est supposé que le rôle de l'adventice, de par la présence de fibres détendues, permet d'éviter la détérioration et le déchirement de l'artère lorsque les contraintes ou les déformations deviennent trop importantes.

## 1.3 Le développement des plaques d'athérome

L'athérosclérose est une maladie touchant un nombre important de personnes depuis la fin de la révolution industrielle. En effet, les modes de vie ont extrêmement évolués, et aujourd'hui, tout est pensé afin de simplifier les tâches et limiter les efforts. Les êtres humains initialement adaptés pour la chasse et les efforts physiques, se retrouvent de nos jours sans « aucune » activité mais, toujours avec une alimentation énergétique importante. Ces changements ont un rôle très important dans l'apparition des troubles cardiovasculaires et notamment l'athérosclérose.

L'athérosclérose se développe en plusieurs étapes qui vont être développées ci-dessous :

### 1.3.1 Inflammation de la paroi artérielle

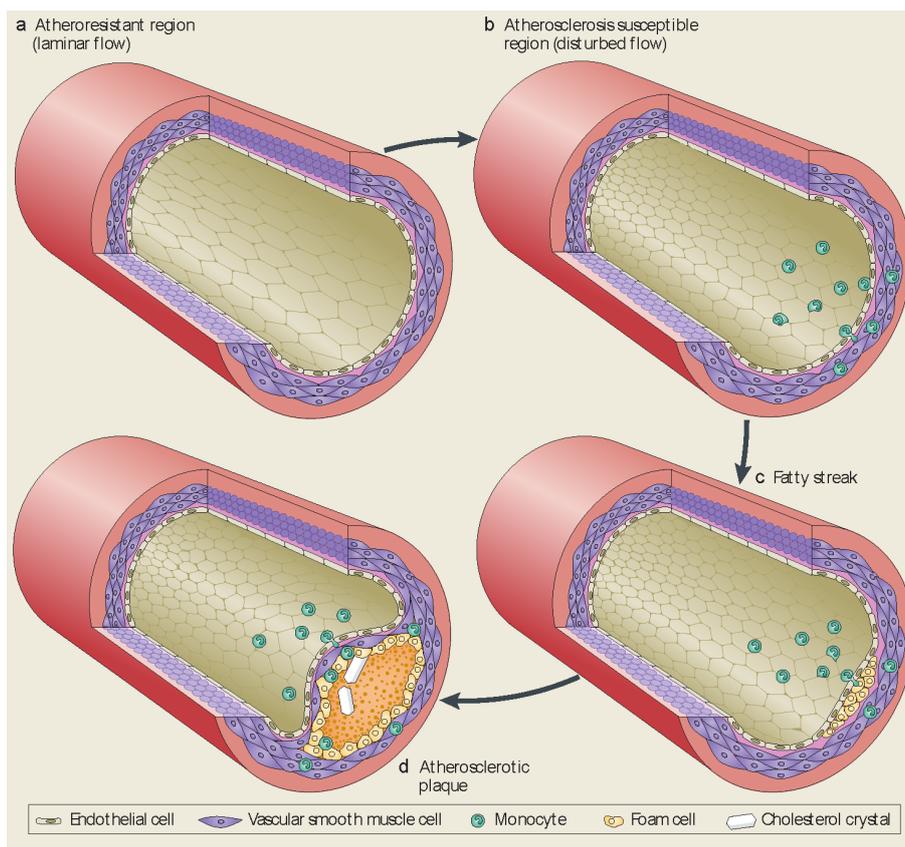
Il est avéré aujourd'hui que l'athérosclérose est la conséquence d'une inflammation de la paroi artérielle. Cependant, celle-ci n'est pas synonyme de l'apparition des plaques. L'inflammation se produit au niveau de l'intima [Libby, 2001; Sanz and Fayad, 2008], et peut être due à des agressions de natures très variées (virale, mécanique, biologique, etc). Actuellement, beaucoup d'énergie est développé dans la détermination du rôle des contraintes de cisaillement et des recirculations du sang sur la paroi, dans le développement des plaques d'athérome [Howarth et al., 2007; Humphrey, 2008; Hahn and Schwartz, 2009; Hahn et al., 2009; Suh et al., 2011].

L'inflammation est un processus naturel permettant d'aider le corps humain à se défendre contre une agression extérieure au système. Cependant, dans le cas l'athérosclérose, le processus immunitaire s'emballe et conduit à la formation d'une excroissance à l'intérieur du vaisseau sanguin.

### 1.3.2 Naissance de la plaque d'athérome

Lorsque l'artère n'est pas pathologique ( a. Figure 1.4), les cellules endothéliales sont bien alignées dans le sens de l'écoulement sanguin. Dans cette configuration, elles restent dans un état quiescent avec un faible taux de prolifération et de mort cellulaire. De plus, elles n'expriment que très peu de cytokines et de récepteurs d'adhésion qui attirent les leucocytes (globules blancs).

Cependant, dans des zones inflammatoires, les cellules endothéliales ne sont plus aussi bien alignées (l'axe correspondant à l'écoulement du sang n'est plus privilégié). Cela provoque leur activation et leur sécrétion d'un nombre important de récepteurs d'adhésion (*E-selectin*, *cytokines*, *VCAM1*...). La conséquence est qu'un nombre important de leucocytes, notamment des monocytes, traversent la monocouche endothéliale pour se placer dans la paroi du vaisseau. Ce processus est normal et permet de combattre l'agression



**Figure 1.4** – Schéma représentant l'apparition d'une plaque suite à une inflammation (Figure tirée de l'article [Hahn and Schwartz, 2009])

que subit le vaisseau (b. Figure 1.4).

Le sang permet de véhiculer l'oxygène vers les organes, mais il est également le vecteur d'un nombre important d'autres molécules, notamment les lipoprotéines. Ces molécules permettent de transporter les lipides (graisses), qui sont indispensables pour notre santé, dans les différents organes. Deux types de lipoprotéines peuvent être différenciées : les HDL (*High Density Lipoproteins*) qui permettent d'enlever les lipides des cellules pour les transférer ailleurs, et les LDL (*Low Density Lipoproteins*) qui ont un effet inverse puisqu'elles permettent de transférer les lipides dans les cellules. Les LDL sont communément appelées le « mauvais cholestérol ».

### 1.3.3 Emballément du processus et évolution de la plaque

Le processus décrit précédemment est donc tout à fait normal. Cependant, le fait de manger trop gras apporte un excédant de cholestérol dans le sang. Or, lorsque les cellules endothéliales sont mal placées, les LDL traversent la paroi sanguine, tout comme les monocytes, qui se transforment en phagocytes (ou macrophages) en présence de ces molécules. Ces cellules vont donc absorber le lipide qui n'est pas naturellement présent dans la paroi vasculaire. Cependant, ce processus s'emballe car de plus en plus de LDL

pénètrent la paroi, les phagocytes saturent et finissent par se nécroser (mort non programmée de la cellule). Dès cet instant, de plus en plus de monocytes vont pénétrer la paroi pour nettoyer l'inflammation, et vont finir par saturer à leur tour et mourir. Un amas de cellules spumeuses va donc se créer dans la paroi artérielle et former le prémisses d'une plaque d'athérome ( c. Figure 1.4).

Lors de ce processus, des enzymes sont libérées en grande quantité, afin d'attirer de plus en plus de leucocytes. Certaines de ces enzymes activent la migration des cellules musculaires lisses qui vont venir se placer entre les cellules endothéliales et la zone inflammée (d. Figure 1.4). Il y a donc apparition de ce que l'on appelle une chape fibreuse.

## 1.4 Plaques dites vulnérables

Les plaques d'athéromes peuvent évoluer de différentes manières, mais les médecins s'intéressent particulièrement aux plaques dites « vulnérables ». Au sein même d'une plaque peuvent se retrouver des calcifications (agrégation de calcium) possédant une rigidité très élevée, des zones lipidiques qui au contraire possèdent des rigidités très faibles, et des zones cellulaires et hypocellulaires possédant des rigidités intermédiaires.

Certaines plaques ne possèdent pas de zone lipidique. Elles ne sont généralement pas problématiques car lorsqu'elles évoluent, elles obstruent petit à petit les vaisseaux. Lorsque la lumière (jour où circule le sang) devient trop petite, le patient ressent des troubles qui peuvent être vite identifiés. Le cardiologue réalise alors une intervention qui est soit le retrait de la plaque, soit la mise en place d'un stent (sorte de ressort permettant d'écarter les parois de l'artère afin d'augmenter le diamètre de la lumière).

Les plaques vulnérables sont quant à elles très dangereuses. En effet, une plaque est dite vulnérable lorsqu'elle est constituée d'au moins une zone lipidique séparée de la lumière par une fine chape fibreuse (d. Figure 1.4). Ces plaques sont dangereuses pour le patient car elles évoluent au sein des artères sans que le patient ne s'en rende compte (elles ne bouchent pas assez la lumière pour perturber suffisamment le flux sanguin). Puis, à cause des contraintes appliquées sur la plaque, la chape fibreuse se rompt et libère toute la zone lipidique dans le sang. En réaction, le sang coagule instantanément et crée un thrombus (caillot de sang) qui bouche l'artère. Si cette artère est une coronaire il survient donc un infarctus, s'il s'agit d'une carotide le patient encourt un risque d'AVC.

La dangerosité des plaques vulnérables réside principalement dans le fait qu'il n'y a aucun symptôme précurseur indiquant sa présence, la non-prévisibilité de la rupture de la chape fibreuse, la brutalité avec laquelle les accidents cardiovasculaires surviennent. . .

Afin de mieux anticiper les risques, les chercheurs et les cardiologues ont cherché à déterminer des critères permettant de déterminer la dangerosité d'une plaque vulnérable.

## 1.5 L'athérosclérose : Une maladie évolutive

Comme nous l'avons vu précédemment (sections 1.3 et 1.4) l'athérosclérose est une maladie évolutive. Cependant, son évolution est très dépendante du patient, notamment de son âge. La société américaine de cardiologie a donc décidé, suite à différentes études anatomopathologiques et épidémiologiques [Stary et al., 1994, 1995], de classer les plaques d'athérome en six stades. Les trois premiers stades, nommés lésions précoces, sont cliniquement silencieux (aucun effet symptomatique sur le patient). Les autres, nommés lésions évoluées, provoquent la sténose de l'artère et son susceptible d'engendrer des troubles ischémiques. On peut noter que Glagov et al. [1987] avaient également montré que dans un premier temps, l'athérosclérose n'influçait pas le diamètre de la lumière puisque le remodelage s'effectuait vers l'extérieur de l'artère. Puis, lors de stades plus avancés, le remodelage ne pouvant plus s'effectuer vers l'extérieur, la plaque obstrue petit à petit la lumière.

**Lésions de type I** : Aussi **lésions initiales** sont définies comme l'infiltration dans l'intima de cellules spumeuses d'origine macrophage. Celles-ci sont isolées dans la paroi, et seul un examen microscopique de l'artère permet de les détecter. Ce type de lésion se retrouve principalement chez les enfants et adolescents ainsi que chez certains adultes ayant une résistance à l'athérosclérose.

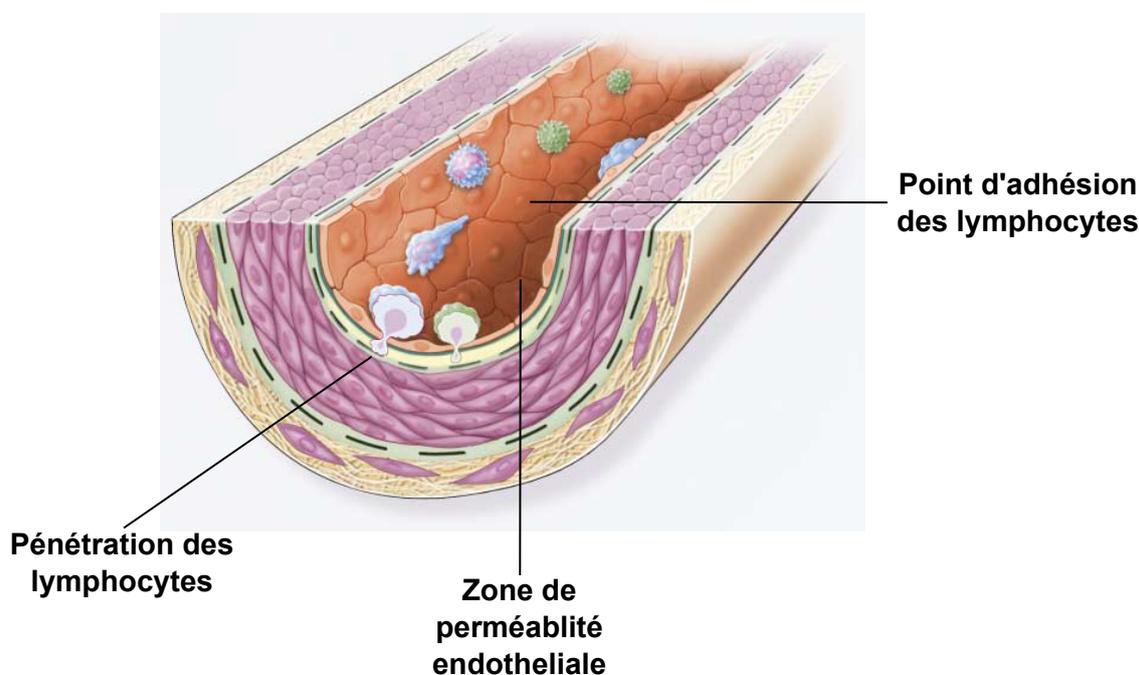


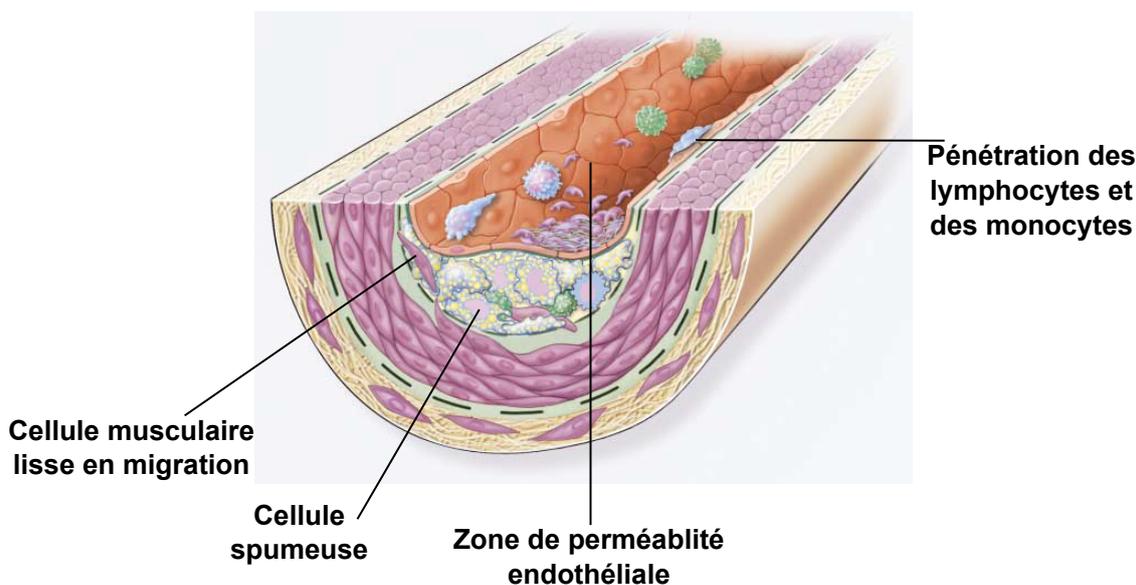
Figure 1.5 – Illustration des lésions de stade I (Figure tirée de Ross [1999])

**Lésions de type II** appelées également **stries lipidiques** sont l'évolution du stade I. Le stade II est caractérisé par l'accumulation, dans la couche sous-endothéliale de

l'intima, de petits amas de macrophages spumeux. Ces amas rendent la lésion visible macroscopiquement (en utilisant les procédés adéquates), et se caractérisent pas l'apparition de stries lipidiques.

Ces lésions sont également caractérisées par l'absence quasiment complète de lipides extra-cellulaires. En effet, les lipides (cholestérols, esters de cholestérol et phospholipides) sont principalement concentrés au sein des cellules. Le passage au stade III dépend de différentes choses : le nombre et la disposition des cellules musculaires lisses, le taux de lipoprotéines dans le sang et la pression sanguine.

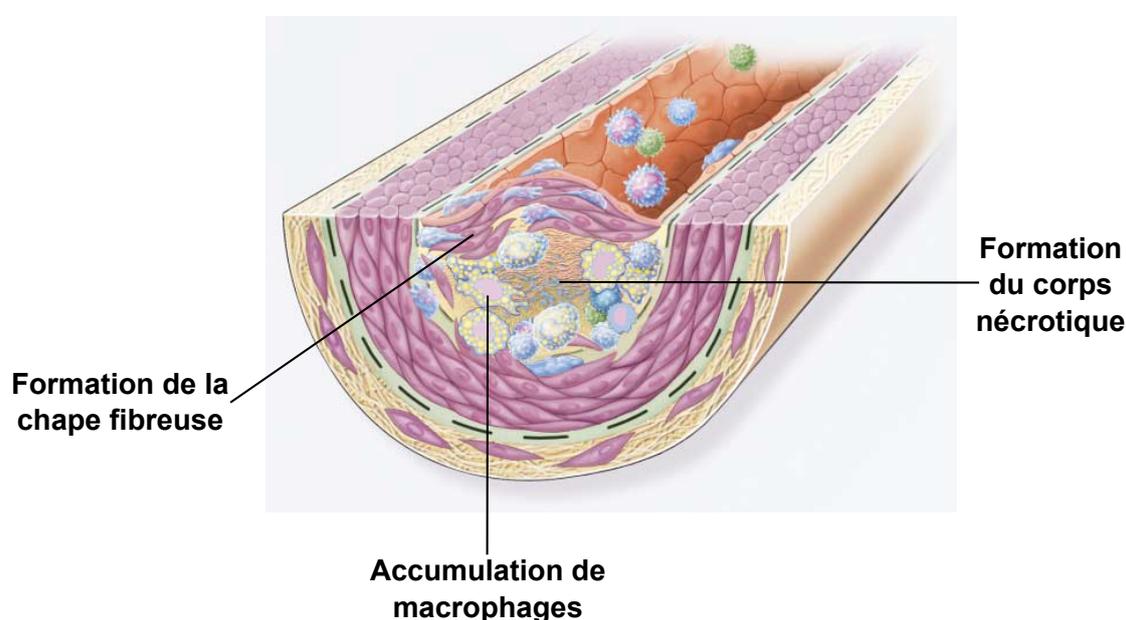
**Le stade III ou lésions pré-athéromateuses**, se retrouvent chez les personnes âgées entre 10 et 20 ans. Ces lésions sont irréversibles, et sont caractérisées par une accumulation de lipides extra-cellulaires repoussant les cellules musculaires vers les cellules endothéliales. Il y a donc initiation d'une poche lipidique séparée du flux sanguin par une chape cellulaire. Les observations microscopiques montrent que cette poche est un amas de gouttelettes extra-cellulaires. Tout comme le stade II, les cellules musculaires et endothéliales contiennent des lipides mais leur nombre est plus important.



**Figure 1.6** – Illustration des lésions de type II et III (Figure tirée de [Ross \[1999\]](#))

**Les lésions de type IV ou athéromateuses** se définissent comme une augmentation des gouttelettes extra-cellulaires qui finissent par fusionner et ne créent qu'un cœur lipidique. Celui-ci ne possède pratiquement aucune cellule et désorganise profondément la structure de l'intima. Il est également possible de voir apparaître des dépôts calciques. Les lésions de type IV se rencontrent généralement chez les personnes âgées entre 20 et 30 ans.

Les lésions de type V ou **fibroathéromateuse** correspondent à la définition de l'athérosclérose faite par l'OMS en 1954, c'est-à-dire *un remaniement de l'intima [...], consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires; le tout s'accompagnant de modifications de la média*. Ce type de lésions apparaît après 40 ans. Il est important de noter que le type V ne définit pas si une plaque est vulnérable. En effet, la définition des plaques fibroathéromateuses peuvent se diviser en trois variantes : plaque possédant un ou plusieurs corps lipidiques entourés d'une épaisse chape fibreuse; plaques essentiellement fibreuses qui se produisent lorsque les réactions fibrotiques sont prépondérantes et que les cellules inflammatoires et les lipides disparaissent (plaques ne provoquant que des sténoses); plaques constituées de poches lipidiques entourées de fines chapes fibreuses.



**Figure 1.7** – Illustration des lésions de type IV et V (Figure tirée de [Ross, 1999])

Les **lésions compliquées** ou de **type VI** surviennent également après 40 ans et sont responsables de la majorité des événements aigus. Ceux-ci sont les conséquences de multiples causes : perte de la couche endothéliale, fissurations superficielles ou jusqu'au corps lipidique, décollement total de la plaque...

Ce classement réalisé par la société américaine de cardiologie montre que l'athérosclérose ne peut pas être définie par une unique définition/vision. Il montre également qu'il existe un grand nombre de variétés de plaques différentes. Cependant, il ne permet en aucun cas de définir un critère de risque. De plus, certaines définitions sont issues d'observations microscopiques, histologiques qui ne peuvent pas être observées par les cardiologues en routines cliniques. En effet, les procédés d'imagerie ne permettent pas

de connaître avec exactitude les constituants. Il n'est par exemple pas possible actuellement, de différencier *in-vivo* des cellules comportant des lipides en leur sein de cellules entourées de lipides extra-cellulaires.

Malgré le fait que ce classement ait été réalisé par des cardiologues, il ne permet pas en routine clinique de réaliser des études de risques patient.

## 1.6 Biomécanique et rupture de la plaque

Les sections 1.3, 1.4 et 1.5, mettent en évidence que la rupture spontanée des plaques vulnérables est issue d'une cascade d'évènements liée au remodelage [Glagov et al., 1987; Ohayon et al., 2008], aux dégradations et modifications tissulaires [Stary et al., 1994, 1995; Libby, 2001] aux contraintes appliquées sur l'artère...

Afin de déterminer les dangers potentiels que courent les patients possédant des plaques d'athérome, les médecins ont cherché à déterminer des critères de risques. Dans un premier temps, ils se sont intéressés aux critères morphologiques, qui étaient les premières informations disponibles, tels que la taille de la poche lipidique, la surface de la plaque, l'épaisseur de la chape fibreuse... [Virmani et al., 2000; Naghavi et al., 2003; Fuster et al., 2005; Finn et al., 2010]. Cela a permis de créer des catégories de plaques susceptibles d'être dangereuses ou non. On peut donner par exemple le seuil de  $65\mu\text{m}$  sur l'épaisseur de la chape fibreuse qui permet de classer une plaque comme fortement à risque.

De nombreuses études ont montré qu'il y avait un lien étroit entre le site de rupture de la plaque et les contraintes mécaniques internes [Richardson et al., 1989; Loree et al., 1992; Cheng et al., 1993; Lee et al., 1993; Ohayon et al., 2001]. Ces études numériques, complétées par des tests mécaniques sur des échantillons de plaques d'aorte ou de carotides humaines, ont permis de montrer que le seuil de rupture de la chape fibreuse est d'environ  $300\text{kPa}$  [Lendon et al., 1993; Holzapfel et al., 2004, 2005; Lawlor et al., 2011].

Après avoir montré que la mécanique était capable de prédire les sites préférentiels de rupture, Ohayon et al. [2008] puis Akyildiz et al. [2011] montrent que les critères morphologiques les plus importants dans la répartition des contraintes sont l'épaisseur de la chape fibreuse ainsi que l'épaisseur du corps nécrotique. Ils mettent donc en avant que les facteurs souvent pris en compte en routine clinique, tels que l'aire du corps nécrotique et la taille circonférentielle de celui-ci sont moins influents.

Cependant, il a été montré que la connaissance de la morphologie d'une plaque ne suffit pas à déterminer le risque de rupture [Finet et al., 2004]. En effet, les constituants de la plaque et notamment leur rigidité jouent un rôle aussi important que la morphologie. Ohayon et al. [2012] mettent en avant que la différence de comportement de rupture entre une plaque d'athérome de souris et humaine est principalement due aux propriétés

mécaniques très différentes. La paroi artérielle des souris étant moins rigide que celle des humains, les contraintes au niveau des chapes fibreuses, pour une même géométrie, se retrouvent divisées par un facteur d'environ 20.

La mécanique peut donc jouer un rôle important dans la détection et la caractérisation de plaques d'athérome. En effet, les études précédemment citées dans cette section 1.6, mettent en avant l'importance de la géométrie et des constituants (loi de comportement, propriétés mécaniques...). Cependant, un troisième paramètre important, lors d'études mécaniques, est l'application des conditions limites. La répartition des contraintes au sein des artères est influencée par les tissus environnants [Liu et al., 2007]. Ce phénomène est d'autant plus complexe à prendre en compte lorsque les tissus en contact avec l'artère sont en mouvement ou actifs tel que le cœur [Choi et al., 2009].

Ohayon et al. [2007] puis Broisat et al. [2011] montrent également l'importance des contraintes résiduelles sur l'estimation des contraintes au sein de la chape fibreuse. En effet, la prise en compte des contraintes résiduelles divise les contraintes dans la chape fibreuse par 4 (dans le cas des plaques de souris). Il est donc à noter que la non prise en compte de ces contraintes est sécuritaire pour le patient puisque le risque sera surestimé.

La mécanique a donc permis de déterminer les critères morphologiques importants à vérifier lors de routines cliniques. Cependant, ces critères restent très subjectifs et ne sont pas fiables dans 100% des cas traités. Les mécaniciens ont donc cherché un critère plus sûr et qui ne puisse pas être sujet à interprétations. Ainsi, dans le cas des plaques dites vulnérables, l'intensité des contraintes au sein de la chape fibreuse est un bon indicateur, avec un seuil de  $300kPa$ . Cependant, lorsque l'on parle de calculs de contraintes, cela impose de connaître trois éléments importants :

- La géométrie.
- Les lois de comportement des matériaux.
- Les conditions aux limites/de chargements.

La géométrie, notamment son degré de précision, dépend essentiellement du procédé d'imagerie et du principe de segmentation utilisés. Au niveau des lois de comportement, de plus en plus de modèles, plus ou moins complexes et compliqués, existent (élastiques, hyperélastiques, isotropes, anisotropes, viscoélastiques...). Il est cependant important de garder à l'esprit que plus la loi de comportement est complexe, plus le nombre de paramètres (et donc de mesures) permettant de définir un matériau est important. Au sujet des conditions aux limites, il est généralement difficile de mesurer les vrais chargements *in-vivo*. En effet, il n'est pas évident de mesurer la pression sanguine au niveau des plaques, ou les efforts exercés par les tissus environnants. Les grandeurs mécaniques sont donc toujours associées à des hypothèses, parfois très fortes, et ce, que ce soit au sujet de la géométrie, des lois de comportement et des conditions de chargement.

A l'heure actuelle, les efforts scientifiques sur la mécanique de la plaque d'athérome, sont réalisés dans le but de caractériser au mieux les risques de rupture de la plaque vulnérable. C'est dans ce cadre que ces travaux de thèse ont été réalisés.

## 1.7 Les moyens de visualisation et de détection des plaques

### 1.7.1 Récapitulatifs des techniques d'imagerie

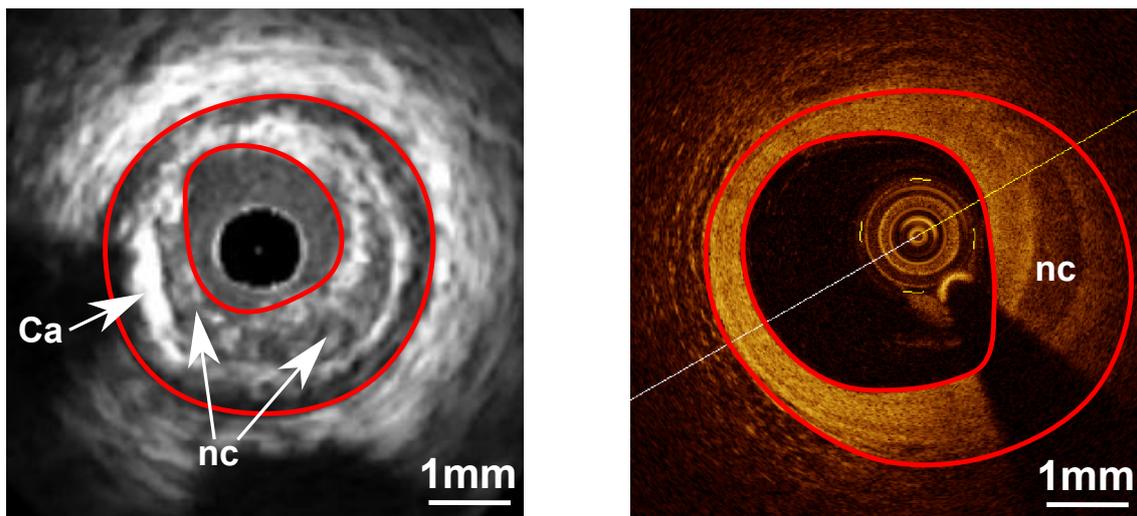
Nous avons vu précédemment que la géométrie des plaques d'athérome à une grande importance dans le degré de stabilité des plaques vulnérables. Cette partie a pour but de présenter différentes méthodes permettant d'imager et donc d'extraire la géométrie des plaques d'athérome. Ces méthodes possèdent toutes des avantages importants et des inconvénients que les chercheurs tentent de surmonter.

#### 1.7.1.1 L'échographie vasculaire

Les techniques les plus utilisées en clinique utilisent les ultrasons [Leighton, 2007]. Un nombre important de méthodes existent telles que, l'IVUS (*IntraVascular UltraSound*) ou l'EVUS (*ExtraVascular UltraSound*). L'avantage est que les ultrasons (pour les puissances utilisées en clinique) ne sont pas nocifs pour la santé. Cependant, afin d'observer l'artère dans son ensemble ou pour des artères qui ne sont pas à la surface du corps humain, les médecins sont obligés d'utiliser l'IVUS qui est une méthode invasive. Bien que cette dernière soit la technique la plus utilisée, il est important de faire attention lors de l'interprétation des constituants des plaques [Chopard et al., 2010].

Le principe de fonctionnement des ultrasons (dans le cadre de la visualisation des plaques d'athérome) est relativement simple. Cela revient à réaliser une échographie de l'artère. De façon très schématique, la sonde envoie un pulse Radio Fréquence dans une direction, puis cette même sonde « écoute » les échos. Chaque écho correspond donc à un point dans l'artère.

Les évolutions technologiques sont en train de faire évoluer les échographes de façon importante. En effet, la majorité des échographes utilisés en routines cliniques ont des fréquences d'émissions de 30 – 40MHz. Or, aujourd'hui de nouveaux appareils sont capables de travailler à des fréquences de 60MHz. Ces nouveaux HD-IVUS ont une résolution améliorée d'un facteur 3. Cependant, en contre-partie, la pénétration des ondes échographiques est diminuée, si bien qu'il n'est plus possible d'imager des artères épaisses dans leur ensemble.



(a) Image IVUS d'une artère pathologique humaine

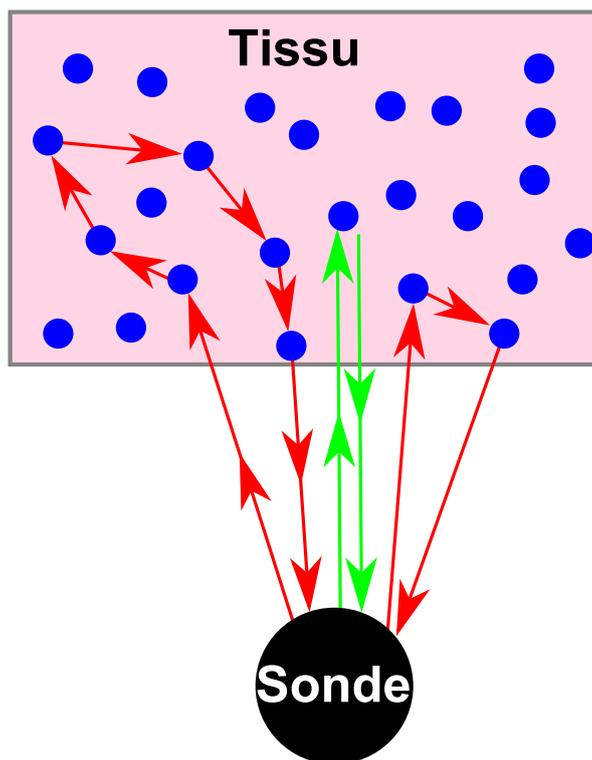
(b) Image OCT d'une artère pathologique humaine

**Figure 1.8** – Exemple de deux artères pathologiques humaines. (a) Image IVUS d'une plaque d'athérome composée de deux corps nécrotiques (*nc*) plus sombres, et d'un corps calcique (*Ca*), zone échogène. (b) Image OCT d'une plaque d'athérome comportant un corps lipidique (*nc*).

### 1.7.1.2 La tomographie par cohérence optique

Un second moyen utilisé avec le même principe que l'IVUS est l'OCT (*Optical Coherence Tomography*). La seule différence est que les ultrasons sont remplacés par de la lumière. L'avantage est la précision des images avec une résolution d'une dizaine de micro-mètres (contre une centaine de microns pour les ultrasons). Le principal inconvénient est la profondeur de pénétration du faisceau lumineux. En effet, l'OCT ne donne une image exploitable que sur les 500 premiers microns de la paroi vasculaire alors que les ultrasons donnent des images sur environ 5 millimètres de profondeur. Cependant, l'OCT semble être un procédé plein d'avenir dans le domaine cardiovasculaire [Diletti et al., 2011]. La figure 1.8 permet de comparer la précision entre les deux procédés d'imagerie, IVUS et OCT.

Le principe de fonctionnement de l'OCT est relativement identique aux ultrasons. Les deux principales différences sont que le pulse RF des ultrasons est remplacé par des photons. La deuxième différence importante est que seuls les photons dits cohérents sont détectés. Un photon est dit cohérent lorsqu'il se déplace en ligne droite. Or, les tissus humains sont très diffusifs. Cela implique que lorsqu'un photon rencontre des tissus, il a de grandes chances d'être envoyé dans n'importe quelle direction. En se référant à la Figure 1.9, il est relativement facile de comprendre que la pénétration de la lumière dans le milieu est limitée.



**Figure 1.9** – Schéma représentant le principe de fonctionnement de l'OCT et la différence entre les photons cohérents et diffusés. Les points bleus sont des éléments du tissu entrant en interactions avec les photons. Les flèches rouges montrent deux exemples de photons diffusés dans la matière. Le chemin vert est l'exemple d'un photon « simplement réfléchi » dit cohérent.

### 1.7.1.3 L'imagerie par résonance magnétique

L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) est de plus en plus utilisée pour l'étude des plaques d'athérome ou du flux sanguin. Ce procédé a longtemps été écarté à cause de sa mauvaise résolution (entre  $500\mu m$  et  $1mm$ ). Cependant, les progrès scientifiques et technologiques permettent d'affiner la taille des pixels/voxels. L'IRM a l'avantage d'être non invasive même pour étudier des vaisseaux internes profonds. De plus, les risques pour le patient sont très faibles [de Kerviler et al., 2005] et sont souvent dus soit à une mauvaise manipulation pouvant provoquer des brûlures [Eising et al., 2010] soit à des allergies aux produits de contrastes qui doivent être utilisés dans certains cas.

Il existe un nombre important de protocoles liés à l'Imagerie par Résonance Magnétique en fonction des organes imagés ainsi que des informations que l'on souhaite obtenir. Cependant le principe de fonctionnement reste le même. Il se base sur l'orientation et la rotation des atomes d'hydrogène présents dans toute matière organique. Il est possible de simplifier le principe de l'IRM par quatre étapes (cf. Figure 1.10). La première étape représente la matière au repos où l'orientation des atomes d'hydrogènes est aléatoire. De plus, leur rotation n'est pas synchronisée. La deuxième étape est une phase d'aimantation. La conséquence du champ magnétique principal est d'orienter les

atomes dans une direction. Il est important de noter que les atomes peuvent s'orienter selon deux sens, et que la répartition n'est pas de 50/50 (Figure 1.10(b)). La troisième phase est une excitation qui va répartir de façon égale le sens d'orientation des atomes et synchroniser leur rotation. La dernière étape consiste à stopper l'excitation (mais garder le champ magnétique principal) et à mesurer les temps nécessaires aux atomes pour qu'ils retrouvent leur configuration précédente. Ces temps dépendent de l'environnement des atomes d'hydrogène et sont donc différents suivant les tissus (muscles, graisses...). Il est courant de parler du temps de relaxation  $T1$  qui représente le temps nécessaire aux atomes pour changer de sens, et le temps de relaxation  $T2$  représentant le temps nécessaire à la désynchronisation des rotations.

Il est évident que cette vision de l'Imagerie par Résonance Magnétique est très simple, mais elle permet de comprendre son fonctionnement.

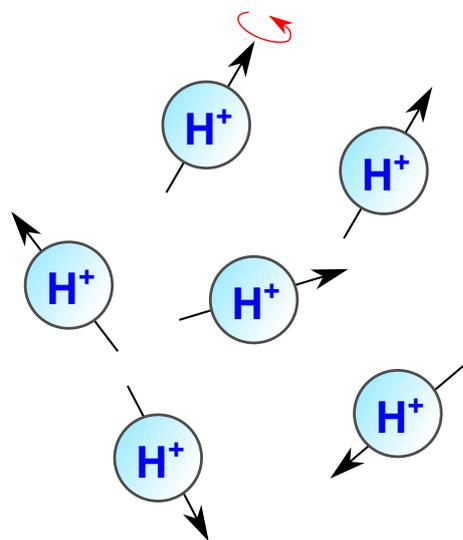
A l'heure actuelle, l'IRM ne permet pas de réaliser des calculs précis sur de petites artères comme les coronaires. Cependant, dans le domaine cardiovasculaire, cet outil puissant permet d'obtenir de très bons résultats sur le cœur [Abd-Elmoniem et al., 2008; Arts et al., 2010; Lebenberg et al., 2011; Soleimanifard et al., 2012; Lebenberg et al., 2012; Miller et al., 2012], mais également sur des vaisseaux de diamètres importants comme l'aorte ou les carotides [Franquet et al., 2012, 2013]. Cela ouvre de très bonnes perspectives cliniques pour ce moyen d'imagerie.

#### 1.7.1.4 Le scanner

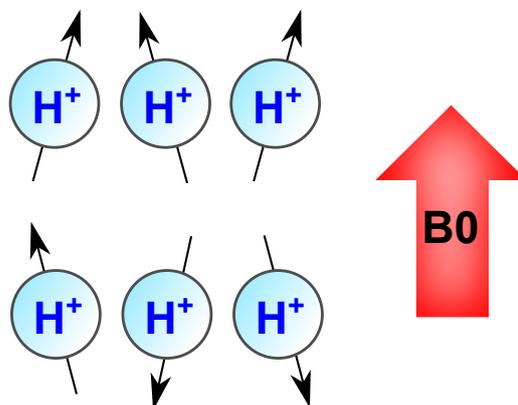
Une autre méthode non invasive souvent utilisée est le CT (*Computed Tomography*) communément appelée scanner. Alors que l'IRM s'appuie sur l'évolution du champ magnétique pour créer des images, le CT image grâce aux Rayons X (RX). L'avantage de ces rayons est qu'ils traversent facilement le corps humain, mais des expositions trop prolongées ou répétées sont nocives pour la santé [Frush et al., 2003; de González and Darby, 2004].

Le principe de fonctionnement peut être vu relativement simplement. Les RX sont envoyés sur la zone à imager, traversent le corps humain et viennent marquer un capteur sensible aux rayons. Étant donné que les rayons sont plus ou moins absorbés suivant la densité de la matière, il est possible de différencier les tissus. Afin de réaliser une reconstruction tri-dimensionnelle, les RX traversent le corps sous différents angles puis les images sont reconstruites grâce à des calculs mathématiques qui ne seront pas développés ici. L'invention du scanner permis à Godfrey Newbold Hounsfield ainsi qu'à Allan McLeod Cormack d'obtenir le prix Nobel de physique de 1979 [Raju, 1999].

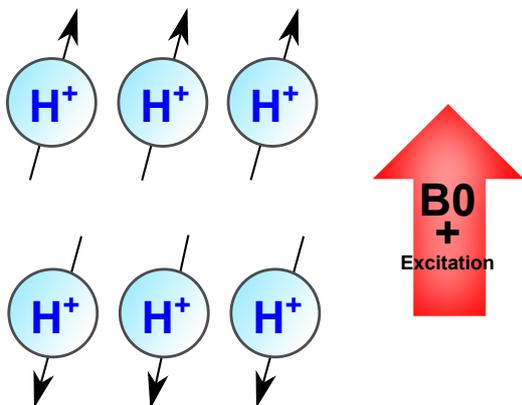
Donnelly et al. [2010] présentent dans leur article des images de mêmes sections d'artères vues avec différents procédés d'imagerie présenté ci-dessus (ou variantes).



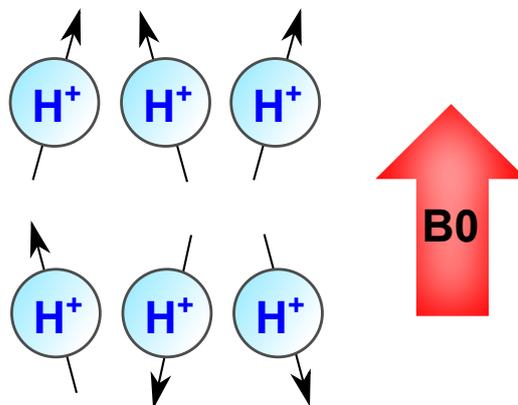
(a) Etat de la matière (tissu biologique) sans excitation



(b) Effet d'un champ magnétique fort sur les atomes d'hydrogène



(c) Etat de la matière après l'application d'une excitation



(d) Retour à l'équilibre (sous champ magnétique)

**Figure 1.10** – Représentation du principe de fonctionnement d'une IRM. (a) montre que la rotation des atomes (spin) crée des dipôles magnétiques aléatoirement orientés dans la matière. (b) Un champ magnétique fort ( $\vec{B}_0$ ) provoque l'orientation des atomes selon une direction. (c) Une excitation supplémentaire provoque la réorientation de certains atomes et la synchronisation des spins. (d) Après avoir arrêté l'excitation, les temps de retour à l'équilibre sont mesurés (Temps de réorientation  $T_1$  et temps de désynchronisation  $T_2$ )

## 1.7.2 Principales techniques médicales d'interventions

A l'heure actuelle, plusieurs techniques existent permettant de limiter la sténose (rétrécissement de la lumière) de l'artère. Le descriptif ci-dessous ne se veut pas exhaustif mais permet d'appréhender les principales techniques utilisées par les médecins sans entrer dans les détails :

- **L'athérectomie** consiste à enlever directement la plaque d'athérome de la paroi artérielle. Pour ce faire des cathéters spéciaux de types fraises, pinces ou rasoirs sont utilisés. Les débris de la plaque sont récupérés soit par aspiration soit par des cathéters qui peuvent déployer de petits filets. Cependant la cicatrisation reste critique et le patient doit subir plusieurs visites de contrôle post-opératoires.
- **L'angioplastie** n'enlève pas la plaque d'athérome. Le principe est relativement simple : le cardiologue place un cathéter, sur lequel est monté un ballon, au niveau de la plaque. Puis il gonfle le ballon. Cela a pour effet d'écraser la plaque et d'agrandir la lumière du vaisseau. Cependant, ce procédé est de moins en moins utilisé, car les médecins ont remarqué que la plaque obstruait de nouveau le vaisseau après quelques temps.
- **Le stenting** [Aoki et al., 2005], est le procédé le plus utilisé aujourd'hui. Il est l'évolution naturelle de l'angioplastie. En effet, afin de contrer la remise en place de la plaque, les médecins placent sur le ballon un stent (sorte de ressort ou tube grillagé). Le stent est dans un premier temps serré sur le ballon afin que le médecin puisse placer le cathéter au niveau de la plaque. Puis il gonfle le ballon augmentant également le diamètre du stent jusqu'à le plastifier (dépend du type de stents). Lorsque le cardiologue dégonfle le ballon, le stent reste en place et évite que la plaque ne revienne en place. Ce procédé a longtemps été considéré comme la solution permettant d'éviter l'obstruction des vaisseaux, mais il s'avère que l'artère re-sténose autour des mailles du stent. Cette re-sténose reste actuellement un enjeu majeur de recherche et de nombreux travaux tentent de résoudre ce problème grâce à de nouvelles formes de stents [Moore and Berry, 2002; Jiménez and Davies, 2009; Mejia et al., 2009; Kolandaivelu et al., 2011], dans l'utilisation de matériaux résorbables et bio-assimilables [Meredith et al., 2012; Hermawan and Mantovani, 2013; Bowen et al., 2013; Zhang et al., 2013; Muramatsu et al., 2013] ou en travaillant sur des coatings actifs [Zunino et al., 2009; Abizaid and Costa, 2010; Kolandaivelu et al., 2011; Meredith et al., 2012; Martinet et al., 2012, 2013].
- **La Cryoplastie** est une des voies de recherches pouvant éviter ou limiter la re-sténose. Elle reprend le principe de l'angioplastie sauf que le ballon est gonflé avec

un fluide froid ( $-10^{\circ}\text{C}$ ) qui va geler la plaque et notamment les petits vaisseaux sanguins. Actuellement peu d'études existent sur ce procédé, mais il semblerait que le gel du réseau micro-circulatoire limite la re-sténose de l'artère [Silva et al., 2011; Banerjee et al., 2012; Schob et al., 2013; Shin et al., 2013].

## 1.8 Conclusions du chapitre

Ce chapitre a mis en avant que la compréhension de l'athérosclérose est un enjeu majeur au vu du grand nombre de personnes touchées. Nous avons vu que les plaques d'athérome évoluent dans le temps, et qu'il est primordial de pouvoir suivre les patients atteints par cette maladie. Pour ce faire, différentes techniques d'imagerie existent et peuvent être utilisées afin de caractériser le degré de sténose des artères ainsi que la morphologie des plaques. Cependant, nous avons mis en avant un nombre important d'études qui indiquent que les paramètres géométriques d'une plaque vulnérable, ne sont pas suffisants pour définir les risques encourus par un patient. En effet, seule l'étude des contraintes au sein de la chape fibreuse semble être un bon indicateur de stabilité des plaques vulnérables. Cependant, le calcul des contraintes nécessite une bonne caractérisation des artères que cela soit les efforts appliqués, les constituants et leur rigidité ou la morphologie.

Dans le but de créer des outils d'estimations des risques de rupture des chapes fibreuses, plusieurs algorithmes ont été développés. Nous présenterons certains d'entre eux, ainsi que leurs hypothèses de base dans le chapitre suivant.

# Chapitre 2

## Athérosclérose et biomécanique

### Sommaire du chapitre

---

<b>2.1</b>	<b>Les modèles mécaniques de la paroi artérielle en statique .</b>	<b>32</b>
2.1.1	Généralité sur la paroi saine . . . . .	32
2.1.2	Généralité sur la plaque d'athérome . . . . .	32
<b>2.2</b>	<b>Algorithmes d'aides à la détection des plaques d'athéromes</b>	<b>34</b>
2.2.1	L'élastographie . . . . .	35
2.2.1.1	Méthodes différentielles ou flot optique . . . . .	35
2.2.1.2	Compensation du mouvement par mise en correspondance de blocs . . . . .	38
2.2.1.3	Principes de fonctionnement du LSME . . . . .	39
2.2.2	Algorithmes de morpho-rhéologies . . . . .	39
2.2.2.1	La palpographie . . . . .	40
2.2.2.2	Algorithmes de modulographie . . . . .	40
2.2.3	Inversions de systèmes linéaires . . . . .	43
<b>2.3</b>	<b>Les moyens de validation . . . . .</b>	<b>44</b>
2.3.1	La microscopie acoustique : Principe . . . . .	44
2.3.1.1	La micro-échographie acoustique . . . . .	44
2.3.1.2	La micro-interférométrie acoustique . . . . .	45
2.3.2	La microscopie à force atomique . . . . .	47
2.3.2.1	Principes de fonctionnement d'un microscope à force atomique . . . . .	49
2.3.2.2	AFM : mode imagerie classique . . . . .	49
2.3.2.3	AFM : mode imagerie par tapping . . . . .	50
2.3.2.4	AFM : Indentation/mesure de rigidité . . . . .	51
2.3.2.5	AFM : Indentation temporelle/mesure des paramètres viscoélastiques . . . . .	51
<b>2.4</b>	<b>Conclusions du chapitre . . . . .</b>	<b>52</b>

---

## 2.1 Les modèles mécaniques de la paroi artérielle en statique

Lorsque l'on souhaite parler de biomécanique, il est important de garder à l'esprit que tous paramètres matériaux sont liés à des hypothèses sur le comportement de ces derniers. Cela se modélise grâce à des lois de comportement. Il est donc relativement évident que si le modèle utilisé comporte des hypothèses aberrantes, il sera impossible de calculer des paramètres mécaniques représentant le comportement des matériaux.

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées afin de définir une loi de comportement, en réalisant des essais mécaniques *ex-vivo*, en observant les déformations (par IVUS, OCT, . . .) *in-vivo* en fonction des contraintes, ou encore par des études de microstructures.

Cette section a pour but de présenter différents résultats que l'on peut trouver dans la littérature afin d'avoir une bonne idée des paramètres mécaniques que l'on souhaite déterminer dans les prochains chapitres.

### 2.1.1 Généralité sur la paroi saine

De nombreuses études traitent des lois de comportement de la paroi saine des artères, on peut citer par exemple : [Kalita and Schaefer, 2008; Holzapfel et al., 2004, 2005; Vito and Dixon, 2003; Williamson et al., 2003]. Il en résulte que les artères sont hétérogènes quelque soit l'échelle d'observation. Elles se composent notamment d'un empilement de plusieurs couches composites anisotropes. Les artères possédant une grande proportion d'eau, elles sont généralement supposées incompressibles. Cependant, dans certains cas de sollicitations relativement lentes, il peut être nécessaire de prendre en compte le comportement poreux, ce qui biaise l'hypothèse d'incompressibilité. D'autres études mettent également en avant le comportement viscoélastique des artères [Lee et al., 1991; Loree et al., 1994a; Valdez-Jasso et al., 2011; Zou and Zhang, 2011]. Il peut être également important de prendre en compte l'activité des cellules. En effet, les artères distales (éloignées du cœur) ont un comportement plus actif que les artères proximales. Holzapfel [2002] fait notamment la distinction en parlant d'artères dites « musculaires » et « élastiques ».

### 2.1.2 Généralité sur la plaque d'athérome

Plusieurs équipes de recherches ont tenté de réaliser des tests mécaniques sur des plaques pathologiques, afin de déterminer s'il existe des relations entre la rupture d'une plaque et ses propriétés mécaniques.

Dans un premier temps, Lendon et al. [1988] ont réalisé des essais de traction uniaxiale sur des échantillons de chape fibreuse d'aorte thoracique humaine. Afin de comprendre les mécanismes de rupture, ils ont testé des chapes qui avaient préalablement

rompues et d'autres non. Ils montrent que les contraintes à rupture sont très variées et fluctuent entre  $12kPa$  et  $1938kPa$ . [Lendon et al. \[1991\]](#) complètent leur précédente étude en montrant que la présence de macrophages au sein de la paroi, augmente l'allongement à la rupture mais diminue la contrainte à la rupture. Ils publient également des relations de contraintes-déformations non linéaires pour des chapes fibreuses rompues et non rompues [[Lendon et al., 1993](#)].

Dans le but de simuler la déformation radiale lors des cycles de pression artérielle, [Lee et al. \[1991\]](#) appliquent sur la chape fibreuse d'aortes abdominales humaines, une charge dynamique de compression normale. Malgré la non prise en compte de l'anisotropie et de la non-linéarité, ils identifient, grâce à des analyses histologiques, trois types de tissus différents : les tissus riches en cellules musculaires lisses avec une rigidité apparentes de  $510 \pm 220kPa$ , les tissus fibreux avec un module apparent de  $900 \pm 220kPa$ , et les tissus calciques plus rigides ( $2190 \pm 990kPa$ ). Ils mettent également en avant que les trois vitesses de déformations physiologiques testées ( $0.5Hz$ ,  $1Hz$ ,  $2Hz$ ) influencent peu les résultats. Il est à noter que [Topoleski et al. \[1997\]](#) utilisent également une compression radiale en grandes déformations (cette fois-ci) sur des plaques d'aortes iliaques humaines, leurs permettant de mettre en avant des phénomènes d'hystérésis et de relaxations différents suivant les types de tissus. Ils notent également un potentiel effet de la porosité des tissus pour des essais relativement longs.

[Loree et al. \[1994b\]](#), quant à eux, s'intéressent aux modules de rigidité de la chape fibreuse aortique humaine, dans la direction circonférentielle, en réalisant des essais de traction uni-axiale. Ils montrent que les modules statiques circonférentiels des tissus fibreux et calcifiés sont relativement équivalents,  $2312 \pm 2180kPa$  et  $1466 \pm 1284$  respectivement. Il est cependant possible d'identifier les tissus non fibreux qui possèdent un module d'Young de  $927 \pm 468kPa$ . La contrainte à rupture dans la direction circonférentielle est estimée à  $484 \pm 216kPa$ .

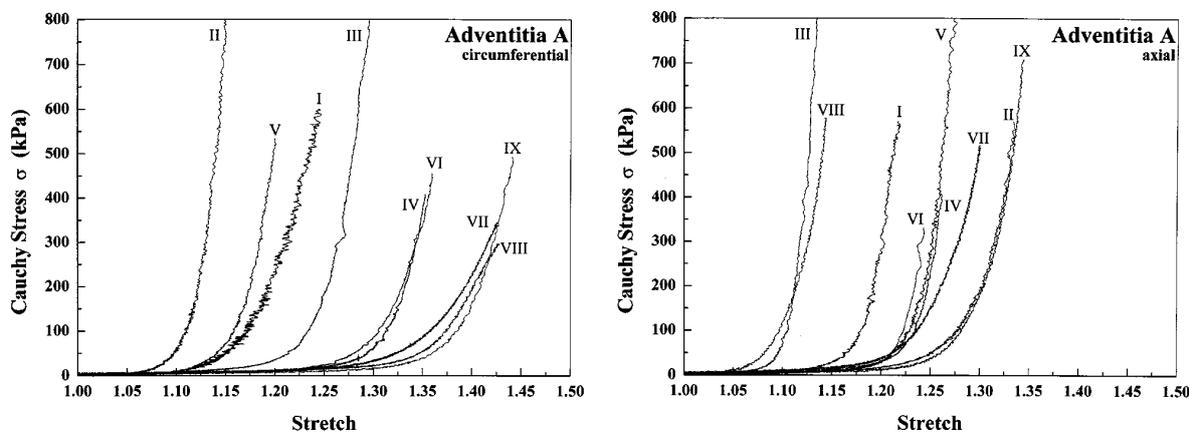
[Loree et al. \[1994a\]](#) ont testé l'influence de la composition du corps lipidique sur les propriétés mécaniques. Pour ce faire, ils réalisent des mélanges de triglycérides, de phospholipides et de monohydrates de cholestérol à différentes concentrations. Ils montrent, avec un rhéomètre de torsion, que le module apparent dynamique est d'environ  $0.2kPa$  pour des fréquences de sollicitation de l'ordre de  $1Hz$ . Bien que ces essais aient été réalisés sur des corps lipidiques « synthétiques », les ordres de grandeurs ont été validés par l'étude [[Holzapfel et al., 2004](#)].

Afin de se rapprocher des conditions de sollicitations *in-vivo*, [Beattie et al. \[1998\]](#) placent un anneau artériel sur un ballon qu'ils pressurisent. Le champs des déformations est mesuré par une caméra, puis les propriétés mécaniques sont optimisées grâce à la Méthode des Eléments Finis, avec des hypothèses de contraintes planes et des lois de comportement bilinéaires. Ils trouvent des rigidités de  $39kPa$ ,  $245kPa$ ,  $1820kPa$ , et  $10.7MPa$  pour les tissus lipidiques, non fibreux, fibreux et calciques. On peut également citer plus récemment les travaux de [Labrosse et al. \[2013\]](#) qui réalisent les mêmes tests

sur l'aorte humaine mais en utilisant une loi de comportement plus compliquée donnée par [Humphrey \[2002\]](#), et où ils calculent également les contraintes résiduelles en fonction du type de tissu.

[Holzapfel et al. \[2004\]](#) s'intéressent aux relations contraintes déformations en quasi-statique en utilisant des tests uni-axiaux dans les directions circonférentielles et longitudinales (figure 2.1). Cette étude a l'avantage de réaliser les essais sur les différentes couches des artères iliaques séparément. Ils montrent, par exemple, que les tissus calcifiés ont un comportement élastique linéaire isotrope avec un module d'Young de  $12.6MPa \pm 4.7kPa$ . Ils s'intéressent plus particulièrement aux contraintes à la rupture dans la direction circonférentielle, et montrent qu'elles sont plus faibles pour une intima pathologique que pour une intima saine ( $255kPa \pm 80kPa$  contre  $489kPa \pm 186kPa$ ).

L'identification de la rigidité des constituants des plaques d'athérome est en plein essor notamment grâce aux microscopes à force atomique et aux mesures par micropipette. Ce chapitre est loin d'être exhaustif mais dans ce domaine, on pourra citer [\[Matsumoto et al., 2002, 2004\]](#). On peut également noter l'étude de [Chai et al. \[2013\]](#) sur la mesure de la rigidité des constituant des plaques de carotides humaines par indentation et la comparaison avec différentes publications qui pourrait résumer cette section, ainsi que [Heiland et al. \[2013\]](#) qui résumant différents modèles pour des artères humaines, de souris et de porc.



**Figure 2.1** – Graphiques tirés de [\[Holzapfel et al., 2004\]](#) montrant le comportement complexe des tissus artériels avec les relations contraintes/déformations de l'adventice d'artères iliaques. Ces deux graphiques mettent en avant des comportements non-linéaires, anisotropes, hyperélastiques.

## 2.2 Algorithmes d'aides à la détection des plaques d'athéromes

Aujourd'hui les cardiologues ont besoin d'outils permettant de les aider dans la détection des plaques d'athérome ainsi que dans l'aide aux diagnostics. Plusieurs pistes de

recherches existent, nous allons donc dans cette partie donner les grands principes.

### 2.2.1 L'élastographie

Les premières idées intuitives ont été d'utiliser les données que possédaient les cardiologues afin de pouvoir en tirer de l'information. Il a donc été naturel d'utiliser les images (IVUS, OCT, IRM. . .) afin de déterminer la morphologie et la rhéologie des plaques.

L'élastographie est une méthode permettant de mesurer les déplacements et les déformations à partir des signaux. L'estimation du mouvement à partir de plusieurs images a été introduite depuis longtemps et différents principes sont décrits dans [Stiller et al., 1999].

Plusieurs méthodes d'élastographie existent en fonction du type d'images traitées, des équations utilisées, et des méthodes de calculs [Horn and Schunck, 1981; Gorce et al., 1997; Talhami et al., 1994; Schmitt, 1998; Rogowska et al., 2004; Maurice et al., 2004, 2007; van Soest et al., 2007; Sun et al., 2011; Majdouline et al., 2011; McCormick et al., 2012]. Le principe de base est relativement simple et consiste à retrouver un point entre deux images prises à des temps différents mais proches. Il est alors possible de remonter aux déplacements ainsi qu'aux déformations.

Dans nos différents travaux, les déplacements ainsi que les déformations sont estimés grâce à l'algorithme développé par le laboratoire LBUM [Maurice and Bertrand, 1999; Maurice et al., 2004, 2007; Majdouline et al., 2011]. Cet algorithme a pour avantage de ne pas dériver directement les déformations par rapport au champ de déplacements. En effet, les déplacements sont principalement calculés par la méthode de mise en correspondance de blocs (block matching) [Hein and O'Brien, 1993] utilisée, par exemple, par Danilouchkine et al. [2008] dans une méthode de palpographie. Les déformations, quant à elles, sont déterminées par méthodes différentielles aussi nommées flot optique [Horn and Schunck, 1981]. Cette technique suppose qu'entre deux pas de temps, un point de matière conserve la même intensité lumineuse. En comparant les distorsions qui se sont produites entre différents points il est possible de remonter aux déformations dans une zone. Cet algorithme nommé LSME (*Lagrangian Speckle Model Estimator*) a été validé avec succès sur des données simulées, *ex-vivo* ainsi qu'*in-vivo* [Maurice et al., 2004, 2005, 2007].

#### 2.2.1.1 Méthodes différentielles ou flot optique

D'un point de vue plus mathématique, la méthode du flot optique suppose que l'intensité du signal  $I$ , (en un point P) ne varie pas dans le temps, soit :

$$\frac{DI}{Dt} = 0 \quad (2.1)$$

D'un point de vue eulérien, cela peut donc s'écrire :

$$\frac{\partial I}{\partial t}(P_i, t) + \vec{v}(P_i, t) \cdot \nabla I(P_i, t) = 0 \quad (2.2)$$

Avec  $P_i$  le point étudié,  $\vec{v}$  la vitesse de déplacement du point et l'opérateur  $\nabla$  permettant de définir le gradient spatial de l'intensité.

En faisant l'hypothèse que les déplacements entre deux images sont faibles, il est alors possible d'approximer sans trop d'erreurs la vitesse du point  $P_i$ , voisin de  $M_0$ , par la décomposition de Taylor au premier ordre :

$$\vec{v}(P_i, t) = \vec{v}(M_0, t) + [\nabla \vec{v}(M_0, t)] \cdot \overrightarrow{M_0 P_i} \quad (2.3)$$

$M_0$  un point quelconque, et  $[\nabla \vec{v}(M_0, t)]$  le gradient de la vitesse du point  $M_0$ .

Les équations 2.2 et 2.3 nous permettent donc d'écrire l'équation de flot optique au premier ordre suivante :

$$\frac{\partial I}{\partial t}(P_i, t) + \left( \vec{v}(M_0, t) + [\nabla \vec{v}(M_0, t)] \cdot \overrightarrow{M_0 P_i} \right) \cdot \nabla I(P_i, t) = 0 \quad (2.4)$$

Étant donné que nous traitons majoritairement des images IVUS, il est commode d'exprimer les termes de l'équation 2.4 en coordonnées polaires. En définissant un repère de référence  $\{O, \vec{e}_r, \vec{e}_\theta\}$  avec  $O$  le centre du cathéter ultrasonore (figure 2.2) on peut écrire les équations suivantes :

$$\overrightarrow{M_0 P_i} = [r_i \cos(\theta_i - \theta_0) - r_0] \vec{e}_r(M_0) + [r_i \sin(\theta_i - \theta_0)] \vec{e}_\theta(M_0) \quad (2.5)$$

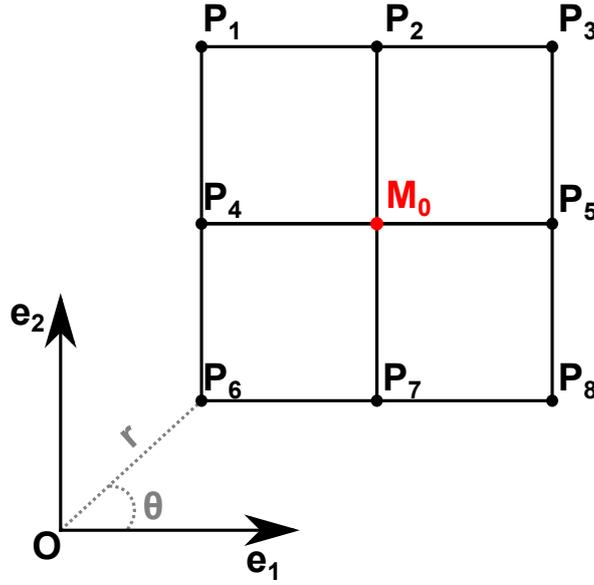
$r_i$  et  $\theta_i$  les composantes polaires d'un point  $P_i$ , voisin du point  $M_0$  de coordonnées  $r_0$  et  $\theta_0$ .

$$\vec{v}(M_0, t) = v_r^0 \vec{e}_r(M_0) + v_\theta^0 \vec{e}_\theta(M_0) \quad (2.6)$$

Le gradient de vitesse du point  $M_0$  s'écrit donc en polaire sous la forme suivante :

$$[\nabla \vec{v}(M_0, t)] = \left[ \begin{array}{cc} \frac{\partial v_r}{\partial r} & \frac{1}{r} \left( \frac{\partial v_r}{\partial \theta} - v_\theta \right) \\ \frac{\partial v_\theta}{\partial r} & \frac{1}{r} \left( \frac{\partial v_\theta}{\partial \theta} + v_r \right) \end{array} \right]_{(r_0, \theta_0)} \quad (2.7)$$

De la même façon, il est possible d'écrire le gradient de l'intensité en coordonnées polaires :



**Figure 2.2** – Schéma représentant le principe de décomposition d'une image afin de réaliser l'optimisation du système d'équations du flot optique.  $M_0$  est le point sur lequel est réalisé les calculs. Les points  $P_i$  (avec ici  $i = 8$ ) sont voisins de  $M_0$  et permettent la construction du système d'équation.

$$\begin{aligned}
 \nabla I(P_i, t) &= \frac{\partial I}{\partial r}(r_i, \theta_i, t) \vec{e}_r(P_i) + \frac{1}{r_i} \frac{\partial I}{\partial \theta}(r_i, \theta_i, t) \vec{e}_\theta(P_i) \\
 &= \left[ \cos(\theta_i - \theta_0) \frac{\partial I}{\partial r}(r_i, \theta_i, t) - \sin(\theta_i - \theta_0) \frac{1}{r_i} \frac{\partial I}{\partial \theta}(r_i, \theta_i, t) \right] \vec{e}_r(M_0) \\
 &+ \left[ \sin(\theta_i - \theta_0) \frac{\partial I}{\partial r}(r_i, \theta_i, t) + \cos(\theta_i - \theta_0) \frac{1}{r_i} \frac{\partial I}{\partial \theta}(r_i, \theta_i, t) \right] \vec{e}_\theta(M_0)
 \end{aligned} \tag{2.8}$$

Nous avons donc en remplaçant les équations 2.5, 2.6, 2.7 et 2.8 dans l'équation 2.4 le champ au premier ordre du flot optique des points  $P_i$  entourant le point  $M_0$ .

La variation temporelle de l'intensité est liée à six inconnues :  $v_r^0$ ,  $v_\theta^0$ ,  $\frac{\partial v_r}{\partial r}$ ,  $\frac{\partial v_\theta}{\partial \theta}$ ,  $\frac{\partial v_r}{\partial \theta}$ , ainsi que  $\frac{\partial v_\theta}{\partial r}$ .

Il est important de rappeler que la donnée connue est l'intensité des images IVUS, et que nous cherchons à trouver les six inconnues définies précédemment. Notre problème est donc indéterminé. Pour le contourner, il est possible de diviser une image en petites régions d'intérêt (ROI). Celles-ci peuvent se chevaucher mais chaque région est définie par un centre  $M_0$  différent et unique. Ensuite, dans chaque ROI, l'équation 2.4 écrite en polaire est calculée sur un nombre de point  $P_i$  avec  $i = 1, 2, \dots, n$  et  $n \geq 6$ .

Le système d'équations, à 6 inconnues et  $n$  équations, peut donc être résolu au sens des moindres carrés. Il est possible d'écrire les termes composant le tenseur des déformations à partir des six inconnues précédemment définies ainsi qu'en connaissant l'intervalle de temps entre deux images (noté  $\Delta t$ ) :

$$\varepsilon_{rr} = \frac{\partial v_r}{\partial r} \Delta t; \quad \varepsilon_{\theta\theta} = \frac{\Delta t}{r} \left( \frac{\partial v_\theta}{\partial \theta} + v_r \right); \quad \varepsilon_{r\theta} = \frac{\Delta t}{2r} \left( \frac{\partial v_r}{\partial \theta} + r \frac{\partial v_\theta}{\partial r} - v_\theta \right) \quad (2.9)$$

La méthode présentée ci-dessus est utilisée par le LSME. Il existe d'autres méthodes de résolution telles que le fait d'ajouter des contraintes supplémentaires à l'équation 2.2. Le but étant de limiter le domaine de définition des solutions. [Horn and Schunck \[1981\]](#) proposent d'ajouter, en deux dimensions, une contrainte de lissage grâce à un terme  $\alpha$  (terme de lissage) ce qui revient à minimiser l'équation suivante sur l'ensemble du domaine :

$$\int_{\Omega} \left( \frac{\partial I}{\partial t}(P_i, t) + \nabla I(P_i, t) \cdot \vec{v} \Delta t \right)^2 dP_i + \alpha \|\nabla \vec{v} \Delta t\|^2 = 0 \quad (2.10)$$

[Gorce et al. \[1997\]](#) proposent d'ajouter, en plus, la contrainte de divergence nulle afin de pouvoir réaliser une résolution tridimensionnelle. Ces deux dernières méthodes ne seront pas plus développées ici, puisque nous ne les utiliserons pas.

L'inconvénient des techniques basées sur les méthodes différentielles est que les déplacements doivent être faibles. Dans le cas de déplacements importants, il est indispensable de recourir à des stratégies multi-résolutions.

Les déplacements des parois artérielles étant très importants, la stratégie du LSME, n'est pas uniquement basée sur le flot optique. En effet, la méthode différentielle n'est pas appliquée directement sur deux images ( $t$  et  $t + \Delta t$ ) mais sur une image recalée de l'image à l'instant  $t + \Delta t$  (nommée  $I_{Lag}$ ) sur l'image à l'instant  $t$ . Le recalage est effectué par la méthode de mise en correspondance de blocs décrite ci-dessous.

### 2.2.1.2 Compensation du mouvement par mise en correspondance de blocs

Les techniques de mise en correspondance de blocs consistent à découper l'image à l'instant  $t$  (c'est-à-dire  $I(P_i, t)$ ) en blocs de pixels. Pour chaque bloc, on essaie de retrouver dans l'image à l'instant  $t + \Delta t$  (c'est-à-dire  $I(P_i, t + \Delta t)$ ) le bloc qui lui ressemble le plus, en associant un modèle de déplacement (généralement la translation). Il est évident qu'il existe un nombre important de critères permettant de définir la corrélation entre deux blocs [[Anandan, 1989](#)]. Ces techniques ont notamment été utilisées au sein de notre équipe dans le but d'évaluer la cinématique de cardiomyocytes lors de leur contraction [[Kamgoué et al., 2009](#)].

### 2.2.1.3 Principes de fonctionnement du LSME

Nos différentes études sont souvent basées sur les données issues du LSME (*Lagrangian Speckle Model Estimator*) introduit par Maurice and Bertrand [1999]. C'est pour cette raison que nous développons le principe de fonctionnement de cet algorithme. Celui-ci est basé sur une stratégie multi-résolution, et peut être décomposé en deux grandes étapes. Pour deux images aux instants  $t$  et  $t + \Delta t$  qui ont des intensités  $I(P_i, t)$  et  $I(P_i, t + \Delta t)$ , la première étape consiste à recalibrer l'image  $I(P_i, t + \Delta t)$  sur  $I(P_i, t)$  grâce à la compensation de mouvement par mise en correspondance de blocs (cf. Section 2.2.1.2). Cette étape permet de déterminer les déplacements de matières et d'obtenir une image nommée  $I_{Lag}$  recalibrée. Ensuite, la seconde étape consiste à calculer les déformations entre les images  $I(P_i, t)$  et  $I_{Lag}$  par la méthode différentielle décrite dans la section 2.2.1.1.

L'avantage de cette méthode est que les déformations sont estimées directement, sans avoir besoin de calculer le gradient du champ de déplacements. Cela permet d'avoir une très bonne robustesse face aux bruits. Le LSME a d'ailleurs montré son efficacité sur des données simulées [Maurice and Bertrand, 1999; Maurice et al., 2004; Le Floc'h et al., 2009], sur fantômes [Fromageau et al., 2007; Le Floc'h et al., 2010], *ex-vivo* [Maurice et al., 2005] ainsi qu'*in-vivo* [Maurice et al., 2007; Fromageau et al., 2008].

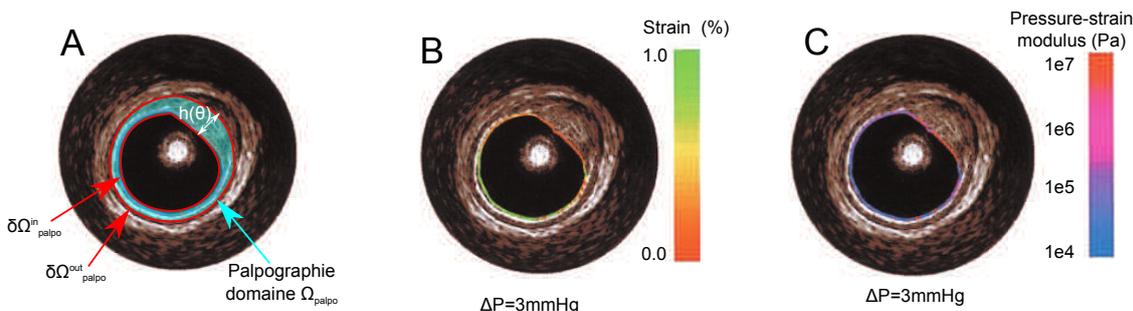
## 2.2.2 Algorithmes de morpho-rhéologies

Malgré le fait, que l'élastographie permet de donner plus d'informations que les simples images ultrasonores, les déformations ne sont pas suffisantes pour déterminer le degré d'instabilité d'une plaque d'athérome vulnérable. En effet, actuellement le seul critère de vulnérabilité considéré comme fiable est la contrainte au sein de la chape fibreuse. Il a été déterminé que si les contraintes dépassent  $300kPa$  le risque de rupture de la plaque est très élevé [Finet et al., 2004; Holzapfel et al., 2004, 2005; Ohayon et al., 2007, 2008; Akyildiz et al., 2011]. Or, il n'est pas possible de mesurer les contraintes au sein de l'artère. Cependant, les contraintes et les déformations sont intimement liées. Il est possible en fonction des déformations, de calculer les efforts dans une artère à condition de connaître la géométrie, les conditions aux limites, les constituants ainsi que leur loi de comportement.

L'un des enjeux est donc à partir d'images (quelque soit le procédé d'imagerie), de remonter à la morphologie ainsi qu'à la rhéologie d'une plaque d'athérome. Pour ce faire, plusieurs algorithmes ont été créés et vont être présentés rapidement dans cette partie. Ils sont tous basés sur la résolution de problèmes dits inverses. C'est-à-dire qu'à partir des déformations mesurées, ils cherchent à retrouver la rhéologie du milieu.

### 2.2.2.1 La palpographie

La palpographie développée par Céspedes et al. [1997, 2000], puis améliorée [Schaar et al., 2006; Danilouchkine et al., 2008, 2009], a pour but de remonter à la rigidité dans une zone définie sur l'artère. On peut remonter ainsi à une représentation de la rigidité dans une zone en fonction de l'angle.



**Figure 2.3** – A) Illustration du domaine de palpographie  $\Omega_{palpo}$  et ses contours intérieur et extérieur  $\partial\Omega_{palpo}^{in}$ ,  $\partial\Omega_{palpo}^{out}$ . B) Le strain-palpogram qui représente les déformations moyennes (suivant le rayon) dans la zone de palpographie pour un angle donné. C) Pressure-strain palpogramme donnant une représentation de la rigidité toujours dans la zone de palpographie. Figure adaptée de [Céspedes et al., 2000]

L'algorithme de palpographie sera plus amplement développé dans le chapitre 3, où nous expliquons sa philosophie et où nous proposons une amélioration.

Nous pouvons cependant noter que la palpographie ne donne ni la morphologie ni la rhéologie précise de la plaque.

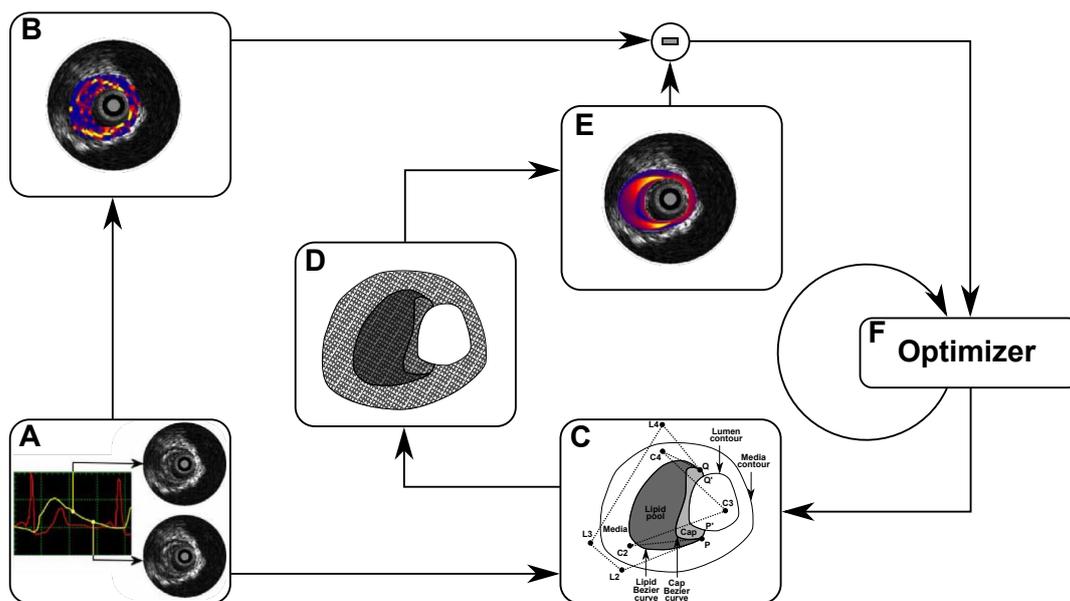
### 2.2.2.2 Algorithmes de modulographie

Dans le but de définir à la fois la morphologie et la rigidité des plaques d'athéromes à partir d'images intravasculaires, différentes équipes ont choisi de résoudre des problèmes inverses sur l'ensemble de la plaque. On parle de problèmes inverses lorsque que l'on cherche à retrouver la rhéologie d'un milieu en connaissant sa déformation et les forces qui s'y appliquent. L'expression « problème inverse », découle du fait qu'en ingénierie plus classique, les calculs ont pour but de prédire comment se déformera le milieu en connaissant les matériaux et les efforts extérieurs. Nous présenterons ici quelques exemples d'algorithmes permettant de remonter aux propriétés mécaniques, on peut cependant noter l'étude [Doyley, 2012], qui résume différentes méthodes appliquées sur des domaines variés.

Grédiac et al. [2002a,b, 2003], se basant sur la méthode des champs virtuels, ouvrent le chemin dans l'optimisation des propriétés mécaniques à partir des déplacements. Ces méthodes, qui ont été validées [Avril et al., 2008a,b], ne permettent pas d'obtenir de

contours précis des inclusions. De plus, ces algorithmes, très sensibles au bruit, ont besoin de toutes les composantes des déformations. Ces dernières limitations ne permettent pas, actuellement, de les utiliser en routine clinique.

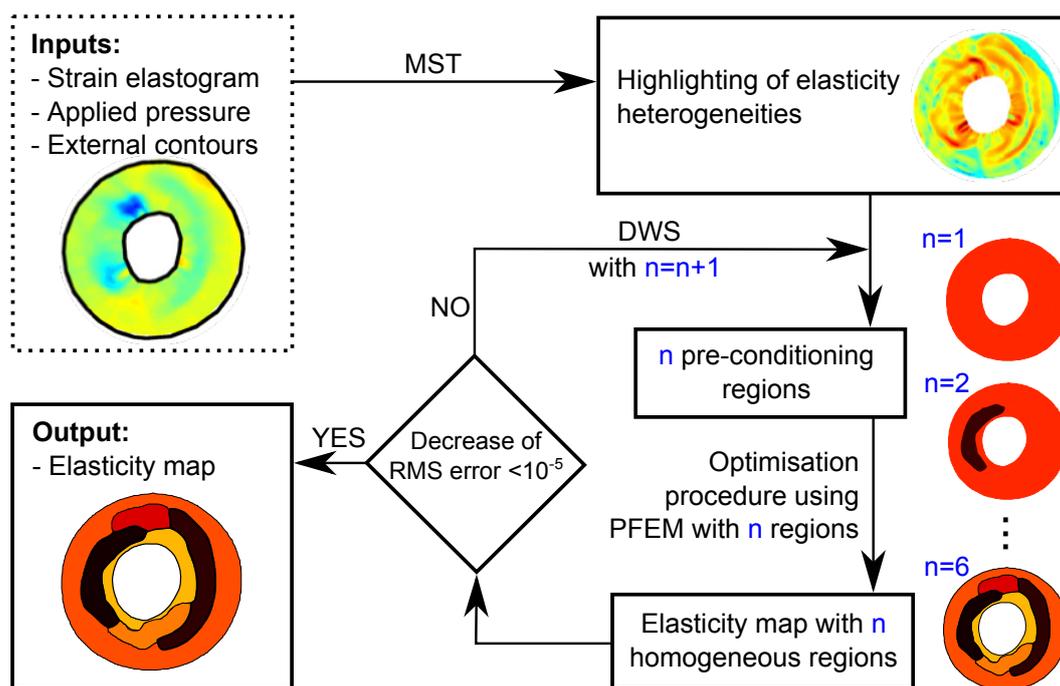
Dans un deuxième temps, [Baldewsing et al. \[2005, 2008\]](#) ont choisi de définir une artère paramétrique. Celle-ci est constituée d'inclusions dont les géométries ainsi que leur rigidité peuvent être optimisées. Cet algorithme possède plusieurs limitations. La première, est que le cardiologue doit donner un *a-priori* sur les contours. En effet, même si leur forme est optimisée, leurs nombres restent dépendant d'un avis humain. De plus, l'optimisation sur la rhéologie est fortement dépendante de la géométrie. Cela implique qu'une erreur humaine peut avoir de fortes influences sur le résultat de l'algorithme et entraîner un mauvais diagnostic. De plus, [Barbone and Gokhale \[2004\]](#) montrent que les problèmes inverses en élasticité, ne possèdent que très rarement de solutions uniques. Le fait d'augmenter le nombre d'inconnues avec les paramètres géométriques des inclusions, augmente le risque de trouver, lors de l'optimisation, une solution qui n'est pas représentative de la réalité.



**Figure 2.4** – Reconstruction d'une plaque vulnérable avec l'algorithme défini par [Baldewsing et al. \[2005, 2008\]](#). A) Imagerie de deux échogrammes et mesure des pressions. B) Mesure du champ de déformations à partir des deux échogrammes. C) Définition d'une géométrie d'initialisation avec des courbes de Bézier. Les points  $L_i$  et  $C_i$  représentent les points de contrôle des courbes de Bézier respectivement pour le corps lipidique et la chape fibreuse. D) Maillage de la géométrie obtenue à l'étape C). E) Calcul de l'élastogramme obtenu grâce à la géométrie créée à l'étape C). F) Optimisation des données d'entrée du problème (points de contrôle des courbes de Bézier, modules de rigidité de chaque zone). La fonction d'optimisation représente la similarité entre l'élastogramme simulé et l'élastogramme réel. Figure adaptée de [\[Baldewsing et al., 2008\]](#)

Dans le but d'améliorer la philosophie de l'algorithme précédent, [Le Floc'h et al.](#)

[2009] décident de n'optimiser que les paramètres de rigidité des inclusions. Pour ce faire, un nouveau critère mécanique (Modified Sumi's transform (MST)) est utilisé afin de pouvoir segmenter les différentes inclusions. Dans ce cas la géométrie est donc imposée, et aucun *a-priori* humain n'est nécessaire en entrée de l'algorithme. Celui-ci, nommé *iMOD* (pour imaging modulography), a été validé sur des données simulées [Le Floc'h et al., 2009] ainsi que sur des images réalisées sur des fantômes de PVA-c (Polymère Polyvinyl Alcohol cryogel) [Le Floc'h et al., 2010] puis des images *in-vivo* [Le Floc'h et al., 2012].



**Figure 2.5** – Description des étapes de l'algorithme *iMOD*. En entrée les contours de l'artère ainsi que les déformations en fonction de la pression sont nécessaires. Le calcul du critère (Modified Sumi's transform (MST)) est réalisé sur les déformations afin de mettre en évidence le contour des inclusions. Il est alors possible de créer les différentes inclusions en réalisant une segmentation par la méthode de lignes de partage des eaux (DWS) [Meyer, 1994]. La géométrie créée est ensuite maillée, et une optimisation des modules est faite. L'optimisation se termine lorsque l'erreur quadratique moyenne (RMS) atteint un seuil prédéfini. Un bouclage sur le nombre d'inclusions est également réalisé afin d'obtenir la cartographie finale des rigidités. Figure adaptée de [Le Floc'h et al., 2010]

Le critère de segmentation (MST), présenté par Le Floc'h et al. [2009], sera développé plus amplement dans le chapitre 4, où l'on propose de modifier l'algorithme dans le but de prendre en compte des champs de déformations non complets.

Les deux algorithmes présentés dans cette section 2.2.2.2 donnent de bons résultats sur des cas simulés [Baldewsing et al., 2005; Le Floc'h et al., 2009], ainsi que sur des cas PVA-c [Le Floc'h et al., 2010], et *in-vivo* [Baldewsing et al., 2008; Le Floc'h et al., 2012].

Cependant, ils restent très coûteux en temps de calculs, et des approximations fortes sont faites au niveaux des conditions aux limites. Nous présenterons dans le chapitre 4, une méthode basée sur l'algorithme *iMOD* permettant de mieux prendre en compte les vraies conditions aux limites et permettant également de réduire les temps de calculs.

### 2.2.3 Inversions de systèmes linéaires

Un système linéaire peut être défini comme un ensemble d'équations que l'on peut écrire sous la forme suivante :

$$\begin{cases} a_{11}x_1 + a_{12}x_2 + \cdots + a_{1p}x_p = b_1 \\ a_{21}x_1 + a_{22}x_2 + \cdots + a_{2p}x_p = b_2 \\ \vdots \\ a_{n1}x_1 + a_{n2}x_2 + \cdots + a_{np}x_p = b_n \end{cases} \quad (2.11)$$

Où les termes  $a_{ij}$  et  $b_i$  sont des réels et où l'on recherche les valeurs de  $x_i$  telles que toutes les équations soient vérifiées. Dans l'exemple ci-dessus, nous parlons d'un système de  $n$  équations et  $p$  inconnues. Il est commode de noter ce type de système sous forme matricielle :

$$[A] \cdot \{X\} = \{B\} \quad (2.12)$$

La Méthode des Eléments Finis (MEF) est un système linéaire qui s'écrit, lorsque l'on traite des cas d'élasticité linéaire en petites déformations et petits déplacements, sous la forme suivante :

$$[K(E, \nu)] \cdot \{U\} = \{F\} \quad (2.13)$$

Avec  $[K]$  la matrice de rigidité dépendant des paramètres matériaux (module d'Young  $E$  et coefficient de Poisson  $\nu$ ),  $\{U\}$  la matrice des déplacements, et  $\{F\}$  la matrice des efforts extérieurs. En MEF classiques, les paramètres matériaux et géométriques ainsi que les efforts appliqués sont connus. Seuls les déplacements doivent être retrouvés. La résolution du système s'écrit donc :

$$\{U\} = [K(E, \nu)]^{-1} \cdot \{F\} \quad (2.14)$$

Dans le cadre de la détection et la caractérisation des plaques d'athérome, des équipes [Zhu et al., 2003; Guo et al., 2008] ainsi que Bouvier et al., (Ph.D. 2013) ont décidé d'inverser l'expression de la Méthode des Eléments Finis afin de remonter aux modules de rigidité de la plaque. Pour cela, les efforts extérieurs sont supposés connus et les déplacements sont déduits de l'imagerie (élastographie par exemple). Guo et al. [2008]

donnent une méthode originale d'inversion, permettant de remonter à la rigidité des milieux. Cette méthode peut être écrite sur les éléments par l'équation 2.15 :

$$\{F^e\} = [K^e(E^e)]\{U^e\} = E^e[\bar{K}^e]\{U^e\} = E^e\{\bar{F}^e\} \quad (2.15)$$

Avec  $E^e$  le module de rigidité de l'élément,  $[K^e(E^e)]$ , la matrice de rigidité d'un élément,  $\{U^e\}$  et  $\{F^e\}$  les vecteurs des déplacements et des efforts extérieurs aux nœuds de l'élément. Pour finir, les matrices  $[\bar{K}^e]$  et  $\{\bar{F}^e\}$  définissent une matrice de rigidité et un vecteur des efforts extérieurs avec des unités associées au module de Young de l'élément. Le passage de la matrice  $[K^e(E^e)]$  à la matrice  $[\bar{K}^e]$  ne sera pas expliqué ici.

L'équation 2.15 n'est qu'un exemple d'inversion de système linéaire. On peut également citer les méthodes décrites dans [Grédiac et al., 2002a,b, 2003; Zhu et al., 2003; Guo et al., 2008], Bouvier et al., (Ph.D. 2013).

L'avantage de la résolution des problèmes inverses par inversion de systèmes linéaires est la rapidité des calculs, puisqu'il « suffit » de construire les matrices et les multiplier. Cependant, la robustesse aux bruits est très faible, à tel point qu'il est impossible de trouver une solution réaliste avec les niveaux de bruits actuels des procédés d'imagerie.

## 2.3 Les moyens de validation

Les propriétés mécaniques des différents constituants des plaques d'athéromes vulnérables ont un rôle très important dans leur stabilité [Finet et al., 2004; Holzapfel et al., 2004, 2005; Ohayon et al., 2007, 2008; Akyildiz et al., 2011]. La section 2.2 met en avant le nombre croissant de méthodes et d'algorithmes permettant de remonter aux propriétés mécaniques des tissus. Cependant, il est important de pouvoir les valider, il est donc nécessaire de réaliser des mesures *ex-vivo* afin de déterminer les caractéristiques des matériaux.

Lors de cette thèse, deux techniques particulières ont été utilisées : la microscopie acoustique et la microscopie à force atomique. Ces deux méthodes se démocratisent de plus en plus, mais il semblait important de présenter rapidement leur principe de fonctionnement.

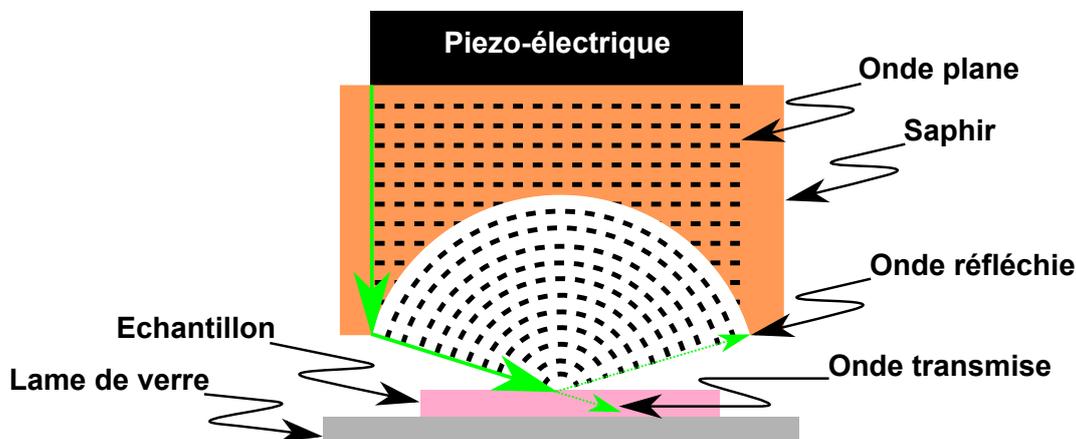
### 2.3.1 La microscopie acoustique : Principe

#### 2.3.1.1 La micro-échographie acoustique

La technique de microscopie acoustique appelée micro-échographie acoustique, est en fait une échographie sur une épaisseur d'environ  $10\mu m$ . Le principe d'un microscope acoustique est de focaliser une onde ultrasonore sur un point (celui que l'on veut observer). Une onde plane est créée grâce à un matériau piézoélectrique puis elle est focalisée

en un point par une lentille. A partir de cet instant il est possible de travailler soit avec le signal transmis (en transmission) soit avec le signal réfléchi (en réflexion).

Dans un premier temps, la microscopie acoustique a été utilisée comme un microscope optique conventionnel, c'est-à-dire que l'on considère que l'onde incidente est divisée en une onde réfléchie et une onde transmise comme représentées sur la Figure 2.6.



**Figure 2.6** – Principe de fonctionnement d'un microscope acoustique en micro-échographie. Un piézoélectrique sous l'effet d'une tension électrique crée une onde plane traversant un saphir. Ce dernier focalise les ondes sur la zone à visualiser. En entrant en interaction avec la matière, l'onde incidente se divise en une onde transmise et une onde réfléchie. Il est donc possible de travailler soit en réflexion, soit en transmission (en utilisant un second transducteur). L'échantillon et le saphir baignent dans un liquide de couplage non représenté sur ce schéma.

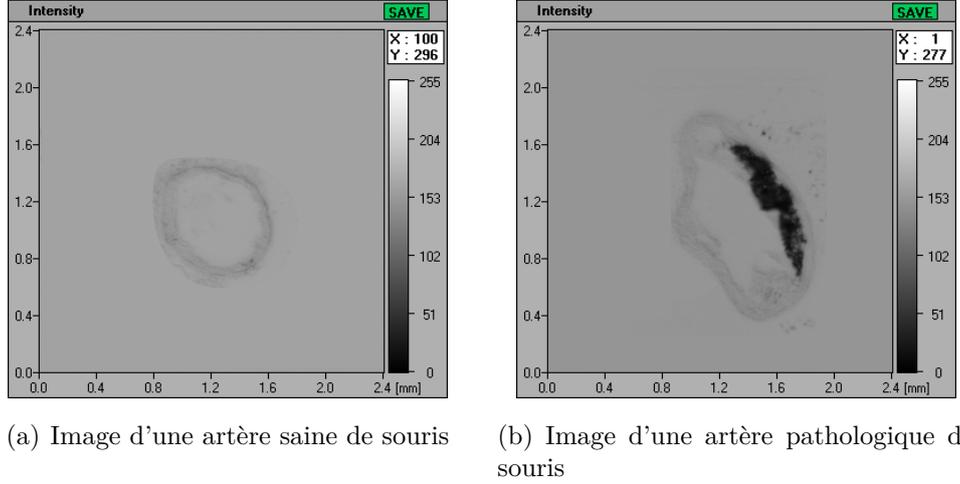
Cette technique permet d'obtenir des images données sur la figure 2.7

### 2.3.1.2 La micro-interférométrie acoustique

Il est à noter qu'il est également possible de réaliser de la micro-interférométrie acoustique. Cette technique consiste à utiliser les ondes de surface (ou ondes de Rayleigh) se propageant à l'interface liquide de couplage et échantillon. Ces ondes pseudo-périodiques amorties rencontrent les ondes réfléchies issues des ondes arrivées en incidence normale par rapport à l'échantillon et cette combinaison d'ondes permet d'obtenir un signal caractéristique, souvent appelé signature acoustique (Figure 2.8). En déplaçant l'échantillon suivant l'axe Z, le trajet des différents types d'ondes change. Le trajet des ondes de surface étant lié aux constantes élastiques du matériau (au point imagé), le signal obtenu par l'interaction des deux types d'ondes permet de remonter aux propriétés élastiques de l'échantillon.

**Remarque 1** *Nous ne rentrerons pas plus dans les détails ici. Cependant, il est important de noter que les ondes de surface ne sont produites que sous certaines conditions.*

Il est donc possible, à partir des expériences acoustiques de remonter aux propriétés mécaniques des matériaux. En effet, la vitesse des ondes acoustiques peut s'écrire suivant les trois relations suivantes :



**Figure 2.7** – Deux exemples d'images obtenues par microscopie acoustique. Les axes  $X$  et  $Y$  représentent les dimensions de la fenêtre de visualisation. Les nuances de gris correspondent à la valeur de l'intensité du signal. Images obtenues par réflexion, en collaboration avec HONDA ELECTRONICS CO.,LTD. et [Saijo et al., 2006].

$$V_L = \sqrt{\frac{E(1-\nu)}{\rho(1+\nu)(1-2\nu)}} \quad (2.16)$$

$$V_T = \sqrt{\frac{E}{2\rho(1+\nu)}} \quad (2.17)$$

$$V_R = 0.9V_T \quad (2.18)$$

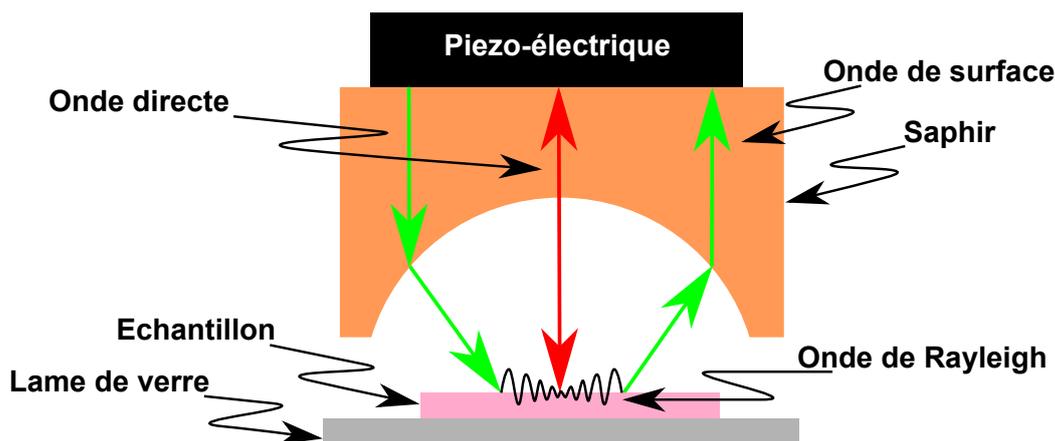
Avec  $E$  le module de rigidité,  $\nu$  le coefficient de Poisson,  $V_L$ ,  $V_T$  et  $V_R$  sont les vitesses des ondes longitudinales, transversales et de Rayleigh. En réarrangeant les équations 2.16, 2.17 et 2.18, on peut écrire les deux équations suivantes :

$$E = \rho \frac{V_T(3V_L^2 - 4V_T^2)}{(V_L^2 - V_T^2)} \quad (2.19)$$

$$\nu = \frac{1}{2} \frac{V_L^2 - 2V_T^2}{V_L^2 - V_T^2} \quad (2.20)$$

Ces formules sont simples d'utilisation et sont souvent employées dans les contrôles non destructifs des métaux par exemple. Cependant, dans le cas de tissus biologiques qui ont un coefficient de Poisson  $\nu = 0.5$ , à cause de leur incompressibilité, le dénominateur de l'équation 2.16 est nul. Cela implique que les modules de rigidité calculés sont infinis.

En pratique, il est possible de supposer que les tissus sont quasi-incompressibles  $\nu \approx 0.49$ . Mais même dans ce cas de figure, les modules calculés sont très/trop élevés, et la moindre erreur sur la mesure de la célérité du son provoque de fortes variations du



**Figure 2.8** – Principe de fonctionnement d'un microscope acoustique en micro-interférométrie. Une onde provenant du transducteur (flèches vertes), crée une onde de surface (appelée également onde de Rayleigh) entrant en interaction avec l'onde d'incidence normale (flèches rouges). Le signal total de retour est caractéristique des propriétés élastiques de la zone étudiée.

module (plusieurs ordres de grandeur).

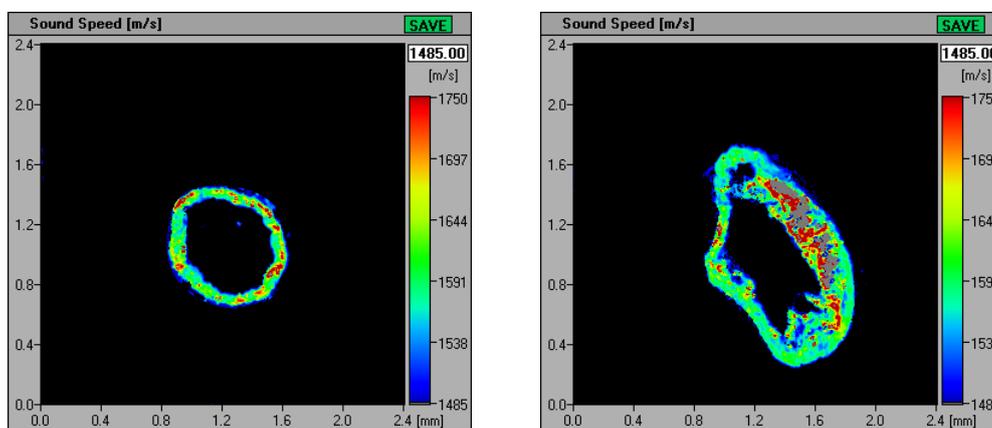
A l'heure actuelle, il n'est pas possible de mesurer simplement les modules d'Young de matériaux incompressibles par cette technique. Il est donc plus commode, lors de ce type de visualisation, de représenter la vitesse du son dans le milieu ainsi que l'atténuation du signal (Figure 2.9).

### 2.3.2 La microscopie à force atomique

Lors de nos différents travaux, nous avons travaillé avec un microscope à force atomique souvent appelé AFM pour *Atomic Force Microscopy*. Nous allons donc dans cette partie développer rapidement son principe de fonctionnement.

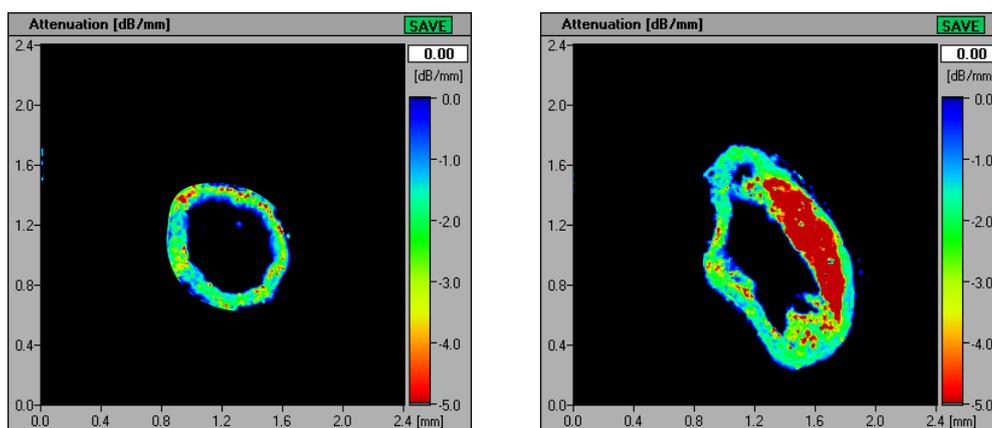
Les AFM sont basés sur un principe très simple qui est de toucher la matière afin de la caractériser, soit d'un point de vue topologique, soit d'un point de vue mécanique. Dans la pratique, l'utilisation d'un AFM peut devenir rapidement complexe car il peut être utilisé dans de nombreux contextes tels que la visualisation, l'indentation, la caractérisation viscoélastique, la quantification de forces d'adhésions cellulaires, . . . Chaque type d'utilisation nécessite des connaissances et une pratique particulières. De plus, les dimensions de travail ont des ordres de grandeurs compris entre le nanomètre ( $nm$ ) et le micromètre ( $\mu m$ ) pour les longueurs et entre le nano-Newton ( $nN$ ) et le micro-Newton ( $\mu N$ ) pour les forces.

Nous ne développerons donc ici que quelques points dans l'utilisation d'un microscope à force atomique.



(a) Vitesse du son dans une artère saine de souris (en  $m.s^{-1}$ )

(b) Vitesse du son dans une artère pathologique de souris (en  $m.s^{-1}$ )



(c) Atténuation du signal pour une artère saine de souris (en  $dB.mm^{-1}$ )

(d) Atténuation du signal pour une artère pathologique de souris (en  $dB.mm^{-1}$ )

**Figure 2.9** – Représentation de la vitesse du son et de l'atténuation du signal pour les deux artères présentées dans la figure 2.7. (a) Vitesse du son dans l'artère saine. (b) Vitesse du son dans l'artère pathologique. (c) Atténuation du signal dans le cas de l'artère saine. (d) Atténuation du signal dans le cas de l'artère pathologique. Les zones grises représentent des zones où les conditions de mesures ne sont pas assez optimales pour assurer les résultats. Images obtenues en collaboration avec HONDA ELECTRONICS CO.,LTD. et [Saijo et al., 2006].

### 2.3.2.1 Principes de fonctionnement d'un microscope à force atomique

Comme expliqué ci-dessus le principe de fonctionnement d'un AFM est très simple : toucher le matériau pour le caractériser. L'une des pièces les plus importantes est donc le palpeur nommé indenteur. Il existe un nombre incalculable d'indenteurs qui se différencient par la forme de leur pointe (cône, pyramide, sphère, cylindre, . . .), les matériaux, leurs revêtements, leurs propriétés mécaniques (rigidité, fréquences de résonance). Cependant, ils sont tous basés sur le principe schématisé sur la Figure 2.10.



**Figure 2.10** – Schéma représentant la configuration de tous types d'indenteurs destinés aux AFM.

Le bloc permet le maintien de l'indenteur sur le microscope. Le cantilever (ou bras de levier) est un élément très important. En effet, c'est lui, notamment par sa rigidité, qui influence les ordres de grandeur des forces appliquées et donc la précision des mesures. L'indenteur, quant à lui, joue sur la résolution des images. De plus, lors de mesures de rigidité, sa géométrie et ses dimensions modifient les équations d'indentations qu'il est nécessaire d'utiliser afin de remonter aux modules de rigidité.

Quelque soit la technique utilisée, les données mesurées ainsi que le principe de mesure restent inchangés et sont représentés par la figure 2.11.

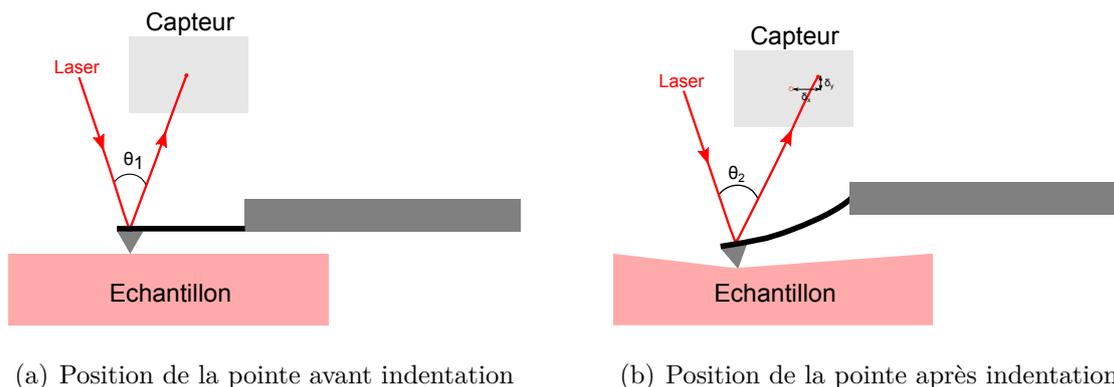
Un faisceau laser se réfléchit sur la base de la pointe et frappe un capteur. Après avoir réglé une position de référence, chaque mouvement réel de la pointe peut être recalculé en fonction des déplacements du laser sur le capteur.

### 2.3.2.2 AFM : mode imagerie classique

Le premier but d'un microscope étant d'imager un objet, nous allons donc rapidement présenter le mode d'imagerie classique utilisé par les microscopes à force atomique.

Ce mode d'imagerie, le plus simple, consiste à mettre l'indenteur en contact avec la surface de l'échantillon à imager. Puis, l'indenteur est déplacé sur toute la zone afin d'obtenir un relevé topologique. L'indenteur est donc complètement passif et subit uniquement des efforts dus à la surface de l'échantillon.

Cette méthode impose que l'échantillon imagé soit bien fixé sur un support afin qu'il ne bouge pas lors du déplacement de la pointe.



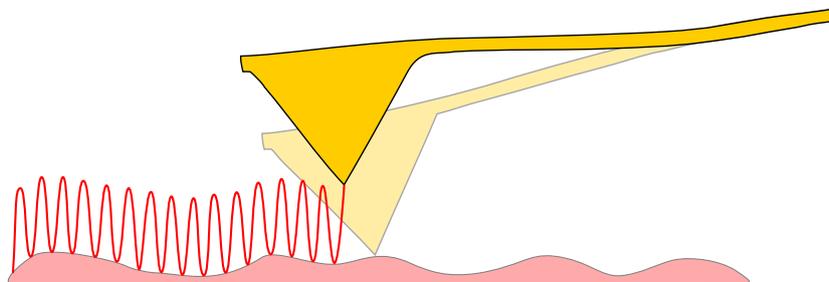
**Figure 2.11** – Schématisation du principe de mesures lors de l'utilisation d'un AFM dans le cas d'une indentation. Ce principe est valable quelque soit le mode de mesures utilisé. Le laser se réfléchit sur l'indenteur et vient ensuite frapper un capteur. En comparant la position initiale de référence du laser sur le capteur (a), à la position actuelle (b), il est possible de remonter aux déplacements de la pointe de l'indenteur.

### 2.3.2.3 AFM : mode imagerie par tapping

Dans la section précédente, le procédé d'imagerie permettait uniquement de visionner un échantillon fixé. Dans certain cas, l'échantillon ne peut pas être fixé (imagerie d'une cellule vivante) ou peut être très fragile (imagerie de brin d'ADN). Dans cette partie, nous allons rapidement traiter le mode d'imagerie par tapping permettant de réaliser des images dans ces conditions.

Il est à noter que ce mode est un mode bien plus complexe et qu'il met en jeu la rigidité et les fréquences de vibration de l'indenteur. Cela implique que la calibration de l'appareillage est plus compliquée.

Le principe de l'imagerie par tapping est relativement simple. Comme précédemment l'indenteur balaye la surface d'intérêt, sauf que cette fois-ci, l'indenteur est actif et n'est pas mis en contact avec la surface. Il est donc mis en vibration, et image la surface en la survolant (Figure 2.12).



**Figure 2.12** – Schéma représentant le mode d'imagerie par tapping

Pour les deux protocoles d'imagerie présentés dans les sections 2.3.2.2 et 2.3.2.3, les

indenteurs utilisés sont généralement de type pointe.

#### 2.3.2.4 AFM : Indentation/mesure de rigidité

Ces travaux de thèse ont principalement fait appel à ce mode d'utilisation du microscope à force atomique. Le but de ces mesures n'est plus de visualiser la topologie d'un échantillon mais de mesurer sa rigidité en un point.

Le principe est là aussi relativement simple, et consiste à réaliser une indentation en un point de l'échantillon comme illustré sur la figure 2.11. La force appliquée sur l'indenteur ainsi que la profondeur de pénétration dans l'échantillon sont mesurées. Ensuite, en fonction des dimensions et de la géométrie de l'indenteur, la théorie de Hertz [Hertz, 1896] permet de remonter à la rigidité du milieu au point de mesure.

Afin de ne solliciter que la composante élastique du milieu, il est nécessaire que l'indentation soit suffisamment lente (solicitation quasi-statique) afin d'éviter de potentielles dissipations thermiques.

**Remarque 2** *Il est important de noter que la théorie de Hertz n'est valable que si l'épaisseur de l'échantillon est suffisamment importante au regard des dimensions de l'indenteur. Dans le cas contraire, il est obligatoire de travailler avec des théories de Hertz modifiées [Dimitriadis et al., 2002].*

**Remarque 3** *La théorie de Hertz [Hertz, 1896] donne une relation entre la rigidité de l'indenteur, celle de l'échantillon, la force appliquée et la profondeur d'indentation. Afin de déterminer le module d'Young du matériau, il est important que l'indenteur soit infiniment rigide par rapport au milieu. Il est donc nécessaire de connaître les ordres de grandeur de la rigidité des échantillons afin d'utiliser des indenteurs bien plus rigides.*

Dans ce cadre, les indenteurs classiquement utilisés sont de types sphérique ou cylindrique.

#### 2.3.2.5 AFM : Indentation temporelle/mesure des paramètres viscoélastiques

Afin de solliciter les composantes viscoélastiques d'un milieu avec un AFM, il est possible de réaliser des indentations dynamiques. Le principe est identique à la mesure de la rigidité sauf que le déplacement appliqué sur l'indenteur est sinusoïdale. En comparant les déplacements de la pointe et les efforts exercés en fonction du temps, il est possible de calculer les paramètres viscoélastiques d'un milieu. Les fréquences de sollicitation peuvent être très variées, par exemple avec le système d'AFM *NanoWizard*<sup>®</sup> les fréquences peuvent varier entre  $1Hz$  et  $1.2kHz$ . Cela représente une très large gamme de fréquences qu'il est difficile d'atteindre par d'autres moyens que l'AFM.

## 2.4 Conclusions du chapitre

Ce chapitre a permis de mettre en évidence les différents modèles mécaniques permettant de représenter les comportements mécaniques des artères. Les modèles peuvent être plus ou moins complexes mais sont toujours à la base des algorithmes permettant de détecter et/ou de caractériser les plaques.

Les algorithmes présentés ont plusieurs objectifs. Le premier est de définir si une plaque vulnérable est sur le point de rompre, et donc d'aider les cardiologues dans leurs prises de décisions : Faut-il intervenir ? Quelle(s) méthode(s) d'intervention utiliser ? Etc. Le deuxième objectif des algorithmes est de réaliser un suivi des patients. On pourrait, par exemple, voir les effets sur les morphologies, les rigidités des plaques en fonction des traitements médicamenteux prescrits. A l'heure actuelle, de grosses controverses existent sur les effets et les bénéfices des statines. Ces algorithmes permettraient de vérifier que ces molécules ont (ou non) des effets sur les propriétés mécaniques des tissus.

Cette thèse s'inscrit dans cette philosophie et tente de proposer des solutions afin d'améliorer l'efficacité des algorithmes en proposant des idées originales.

# Chapitre 3

## Un nouveau modèle de palpographie endovasculaire

### Sommaire du chapitre

---

<b>3.1</b>	<b>La palpographie selon Céspedes et al. (2000)</b> . . . . .	<b>54</b>
3.1.1	Présentation de la palpographie . . . . .	54
3.1.2	Palpographie : la théorie . . . . .	54
3.1.2.1	Introduction à l'élastographie de déformation . . . . .	54
3.1.2.2	Le modèle de palpographie de Céspedes et al. (2000) .	55
3.1.3	Conclusions sur la palpographie . . . . .	59
<b>3.2</b>	<b>La palpographie revisitée</b> . . . . .	<b>62</b>
3.2.1	Nouvelle théorie de palpographie . . . . .	62
3.2.2	Résultats et comparaisons des modules de palpographie . . . . .	64
3.2.3	Etude de bruit . . . . .	73
3.2.4	Conclusions : Palpographie revisitée . . . . .	74
<b>3.3</b>	<b>Article : The intravascular ultrasound elasticity-palpography technique revisited : a reliable tool for the <i>in-vivo</i> detection of vulnerable coronary atherosclerotic plaques</b> . . . . .	<b>76</b>

---

## 3.1 La palpographie selon Céspedes et al. (2000)

### 3.1.1 Présentation de la palpographie

Différentes méthodes ont été développées dans le but de créer des outils permettant d'aider les cardiologues dans l'analyse des informations provenant de l'imagerie. Cependant, les méthodes servant à obtenir une morphologie et une rhéologie complètes des plaques [Baldewsing et al., 2005; Le Floc'h et al., 2009], sont trop coûteuses en temps de calculs pour être utilisées en routine clinique.

Les algorithmes permettant de réaliser des calculs en temps réel, tels que la résolution de problèmes inverses par inversion de systèmes linéaires, ne sont pas assez robustes pour permettre l'exploitation des données *in-vivo*, [Zhu et al., 2003; Guo et al., 2008] [Bouvier et al., (Ph.D. 2013)].

Certaines équipes de recherches ont donc travaillé sur un moyen de donner de l'information rapidement calculable et pertinente pour les médecins. Céspedes et al. [1993, 1997, 2000], s'appuyant sur les travaux de Ophir et al. [1991], décident de ne plus faire de calculs sur l'artère entière mais de se focaliser sur une zone autour de la lumière. Cette réflexion part du principe qu'en présence d'une plaque vulnérable, il est préférable de donner des informations au niveau de la chape fibreuse, car elle peut engendrer des complications graves en cas de rupture. De plus, de par le principe de l'imagerie intravasculaire et de l'élastographie, il est reconnu que la résolution sur les déformations est meilleure proche de la lumière [Alam et al., 2000; Righetti et al., 2002, 2003; Liu et al., 2004; Thitaikumar et al., 2006]. Il est donc préférable de concentrer les calculs sur une zone proche de la lumière du vaisseau.

Dans cette optique, il a été créé un outil de palpographie permettant de donner une « rigidité » moyenne de la zone étudiée. Cette méthode nommée *palpographie* a été développée par Céspedes et al. [1997, 2000], et validée sur des cas cliniques [Doyley et al., 2001].

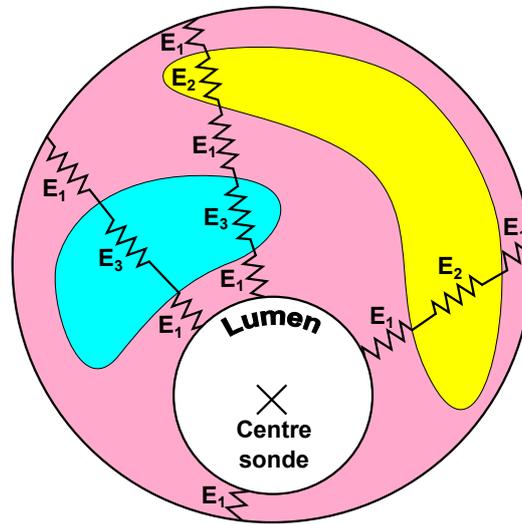
### 3.1.2 Palpographie : la théorie

Cette partie a pour but de présenter plus en détail la théorie de la palpographie, afin de mieux comprendre les modifications que notre équipe a apportées et qui sont présentées dans la section 3.2.

#### 3.1.2.1 Introduction à l'élastographie de déformation

Ophir et al. [1991] puis Céspedes et al. [1993], expliquent qu'en petites déformations et dans une direction, il est possible de considérer un tissu hétérogène comme une série

de petits ressorts. Cela implique que les différents matériaux sont supposés élastiques. Par la suite, une hypothèse plus restrictive sera utilisée, puisque tous les matériaux seront supposés élastiques linéaires. Dans le cas de l'imagerie intravasculaire ultrasonore, il est donc possible, avec ces hypothèses, de modéliser la paroi vasculaire par la figure 3.1.



**Figure 3.1** – Schéma indiquant les hypothèses sur les rigidités utilisées dans la palpographie

Ce modèle implique évidemment que seules les déformations radiales sont prises en compte.

### 3.1.2.2 Le modèle de palpographie de Céspedes et al. (2000)

Céspedes et al. [2000] introduisent un concept de S-SM (*Stress-Strain Modulus*) palpogramme, noté dans la suite  $E_{palpo}(\theta)$ . Ce paramètre, calculé sur une zone et selon l'axe radial, s'exprime suivant l'équation suivante :

$$E_{palpo}(\theta) = \frac{\overline{\sigma_{rr}}(\theta)}{\varepsilon(\theta)} \quad (3.1)$$

Avec

$$\overline{\sigma_{rr}}(\theta) = \frac{1}{R_p - R_i} \cdot \left| \int_{R_i(\theta)}^{R_p(\theta)} \sigma_{rr}(r, \theta) dr \right| \quad (3.2)$$

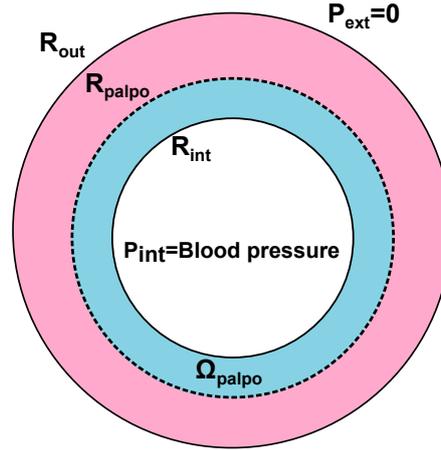
et

$$\varepsilon(\theta) = \frac{1}{R_p - R_i} \cdot \left| \int_{R_i(\theta)}^{R_p(\theta)} \varepsilon_{rr}(r, \theta) dr \right| \quad (3.3)$$

Le terme  $\varepsilon(\theta)$  représente la moyenne des déformations selon un tir radial.  $\sigma_{rr}(r, \theta)$  est la composante des contraintes radiales,  $R_i(\theta)$  et  $R_p(\theta)$  les contours intérieur et extérieur de la zone de palpographie étudiée (notée  $\Omega_{palpo}$ ).

Il est possible *in-vivo* de mesurer les déformations d'une artère afin de remonter au terme  $\varepsilon(\theta)$ . Cependant, les contraintes sont inquantifiables expérimentalement, il est donc impossible de calculer le terme dépendant de  $\sigma_{rr}(r, \theta)$  dans l'équation 3.1.

Afin de pallier ce problème Céspedes et al. [2000] décident de considérer une artère comme étant un cylindre concentrique, isotrope, homogène et incompressible.



**Figure 3.2** – Schéma indiquant les hypothèses faites dans les études [Céspedes et al., 2000; Doyley et al., 2001].

En faisant l'hypothèse de déformation plane, et en utilisant les conditions aux limites définies dans la figure 3.2, il est possible d'écrire :

$$U_r(R) = \frac{\mathcal{A}}{R} \quad (3.4)$$

$$\varepsilon_{rr}(R) = -\frac{\mathcal{A}}{R^2} \quad (3.5)$$

$$\varepsilon_{\theta\theta}(R) = \frac{U_r}{R} = \frac{\mathcal{A}}{R^2} \quad (3.6)$$

Les équations 3.4, 3.5 et 3.6 ne sont valables que dans le cas d'un cylindre concentrique, homogène, isotrope et incompressible ( $div(\vec{u}) = 0$ ), en déformations planes. Avec  $U_r(R)$  les déplacements radiaux en fonction du rayon  $R$ ,  $\varepsilon_{rr}(R)$  et  $\varepsilon_{\theta\theta}(R)$  les déformations radiales et circonférentielles en fonction du rayon. La variable  $\mathcal{A}$  est une constante à déterminer.

Au niveau des contraintes, il est possible d'écrire avec  $[\sigma]$ ,  $[\varepsilon]$ ,  $[Id]$  respectivement les tenseurs des contraintes, des déformations et identité,  $E$  le module d'Young et  $\mathcal{P}$  le multiplicateur de Lagrange résultant de l'incompressibilité :

$$[\sigma] = -\mathcal{P} \cdot [Id] + \frac{2E}{3} \cdot [\varepsilon] \quad (3.7)$$

En se plaçant aux conditions limites de la zone de palpographie, l'équation 3.7 peut s'écrire comme un système de deux équations :

$$\begin{cases} [\sigma]_{R=R_{int}} \cdot (-\vec{e}_r) = -P_{int} \cdot (-\vec{e}_r) \\ [\sigma]_{R=R_{out}} \cdot (\vec{e}_r) = -P_{ext} \cdot (\vec{e}_r) \end{cases} \quad (3.8)$$

En combinant les précédentes équations, 3.8 devient :

$$\begin{cases} \mathcal{P} + \frac{2E}{3} \cdot \frac{\mathcal{A}}{R_{int}^2} = P_{int} \\ \mathcal{P} + \frac{2E}{3} \cdot \frac{\mathcal{A}}{R_{out}^2} = P_{ext} \end{cases} \quad (3.9)$$

Par déduction et en posant  $\Delta P = P_{int} - P_{ext}$  il est possible de remonter aux termes  $\mathcal{P}$  et  $\mathcal{A}$  :

$$\mathcal{A} = \frac{3\Delta P}{2E} \cdot \frac{(R_{int}R_{out})^2}{R_{out}^2 - R_{int}^2} \quad (3.10)$$

$$\mathcal{P} = P_{int} - \frac{R_{out}^2 \Delta P}{R_{out}^2 - R_{int}^2} \quad (3.11)$$

En reprenant les équations 3.7, 3.10 et 3.11 et en faisant l'hypothèse que  $P_{ext} = 0$  impliquant  $\Delta P = P_{int}$ , l'intégrale de  $\sigma_{rr}$  en fonction de rayon s'écrit :

$$\int_{R_{int}(\theta)}^{R_{palpo}(\theta)} \sigma_{rr}(r, \theta) dr = \int_{R_{int}(\theta)}^{R_{palpo}(\theta)} \left( -\mathcal{P} - \frac{2E\mathcal{A}}{3R^2} \right) dr \quad (3.12)$$

Dans la suite de ce chapitre et pour des questions de lisibilité, nous ne noterons plus la dépendance en  $\theta$  des bornes de l'intégrale et des différentes variables.

$$\int_{R_{int}}^{R_{palpo}} \sigma_{rr}(r) dr = -\mathcal{P} \cdot (R_{palpo} - R_{int}) + \frac{2E\mathcal{A}}{3} \cdot \left( \frac{R_{int} - R_{palpo}}{R_{palpo}R_{int}} \right) \quad (3.13)$$

$$\int_{R_{int}}^{R_{palpo}} \sigma_{rr}(r) dr = P_{int} (R_{palpo} - R_{int}) \cdot \left( -1 + \frac{R_{out}^2}{R_{out}^2 - R_{int}^2} - \frac{(R_{out}R_{int})^2}{R_{palpo}R_{int}(R_{out}^2 - R_{int}^2)} \right) \quad (3.14)$$

En notant  $\alpha_o = \frac{R_{out}}{R_{int}}$  et  $\alpha_p = \frac{R_{palpo}}{R_{int}}$  l'équation précédente (3.14) devient :

$$\int_{R_{int}}^{R_{palpo}} \sigma_{rr}(r) dr = P_{int} (R_{palpo} - R_{int}) \cdot \frac{\alpha_p - \alpha_o^2}{\alpha_p(\alpha_o^2 - 1)} \quad (3.15)$$

En combinant cette dernière expression avec l'équation 3.2 il est possible d'écrire :

$$\overline{\sigma_{rr}}(\theta) = P_{int} \cdot \frac{\alpha_o^2 - \alpha_p}{\alpha_p(\alpha_o^2 - 1)} \quad (3.16)$$

Le numérateur de l'équation 3.1 a donc été défini analytiquement dans le cas où une artère peut être considérée comme un cylindre concentrique, homogène, isotrope et incompressible, en déformations planes, avec des conditions de pressions particulières au niveau des conditions aux limites de la zone étudiée. (Figure 3.2)

En utilisant la même démarche pour le dénominateur de l'équation 3.1, il est aisé de montrer que :

$$\varepsilon(\theta) = \frac{3P_{int}}{2E} \cdot \frac{\alpha_o^2}{\alpha_p(\alpha_o^2 - 1)} \quad (3.17)$$

Cependant, Céspedes et al. [2000] supposent que :

$$\overline{\sigma_{rr}}(\theta) = \frac{\Delta P}{2} = \frac{P_{int}}{2} \quad \text{en prenant } P_{ext} = 0 \quad (3.18)$$

Il est donc important de comprendre quelles sont les implications d'une telle simplification dans l'interprétation de la palpographie. En reprenant les équations 3.16 et 3.18 on peut écrire que :

$$\frac{\alpha_o^2 - \alpha_p}{\alpha_p(\alpha_o^2 - 1)} = \frac{1}{2} \quad (3.19)$$

Cela implique que :

$$\alpha_o^2 = \frac{\alpha_p}{2 - \alpha_p} \quad (3.20)$$

Cette dernière équation est très importante car elle implique que  $1 < \alpha_p < 2$ .

On peut également écrire les deux relations importantes suivantes :

$$\alpha_p = \frac{2\alpha_o^2}{\alpha_o^2 + 1} \quad (3.21)$$

Impliquant

$$R_{palpo} = \frac{2\alpha_o^2}{\alpha_o^2 + 1} R_{int} \quad (3.22)$$

En réécrivant l'équation 3.1 grâce aux équations 3.17, 3.18 et 3.21, les valeurs données par la palpographie peuvent être définies exactement :

$$E_{palpo}(\theta) = \frac{\overline{\sigma_{rr}}(\theta)}{\varepsilon(\theta)} = \frac{2E}{3} \left(1 - \frac{\alpha_p}{\alpha_o^2}\right) = \frac{2E}{3} \cdot (\alpha_p - 1) \quad \text{avec } 1 < \alpha_p < 2 \quad (3.23)$$

L'équation 3.23 montre que le module de palpographie,  $E_{palpo}(\theta)$ , sous-estimera toujours le module réel des artères. Cependant, nous avons mis en avant un facteur correcteur  $\left(\frac{3\alpha_o^2}{2(\alpha_o^2 - \alpha_p)}\right)$  permettant de calculer le module moyen réel dans le cas d'une artère homogène concentrique.

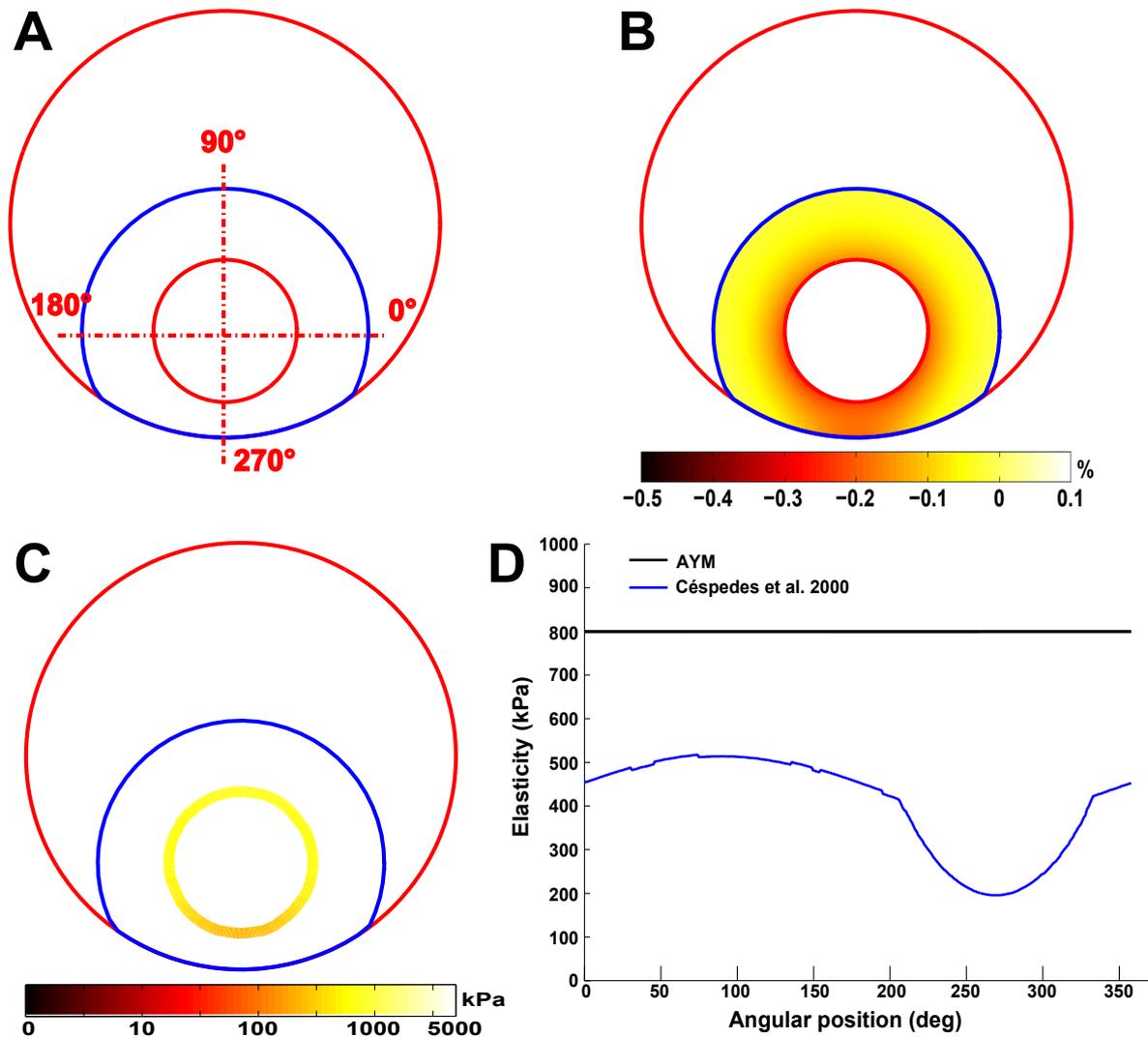
### 3.1.3 Conclusions sur la palpographie

Il a donc été démontré que la palpographie définie par Céspedes et al. [1993, 1997, 2000], permet d'obtenir un rapport de module d'Young dépendant des rayons intérieur, extérieur et de palpographie (équation 3.23). Cependant, ces calculs ne sont valables que pour des hypothèses très restrictives, puisque l'on suppose que les artères sont des cylindres concentriques. Or, les plaques d'athérome forment des plaques excentrées [Glagov et al., 1987; Ohayon et al., 2008]. En appliquant, la palpographie sur une artère homogène mais excentrée, le critère de palpographie montre rapidement des limites (Figure 3.3). En effet, en comparant le module de palpographie, au module moyen réel (noté AYM), calculés dans la zone de palpographie, on remarque que les effets géométriques ne sont pas pris en compte, ce qui implique que les zones moins épaisses semblent avoir des modules d'Young plus faibles alors que cela n'est pas vrai.

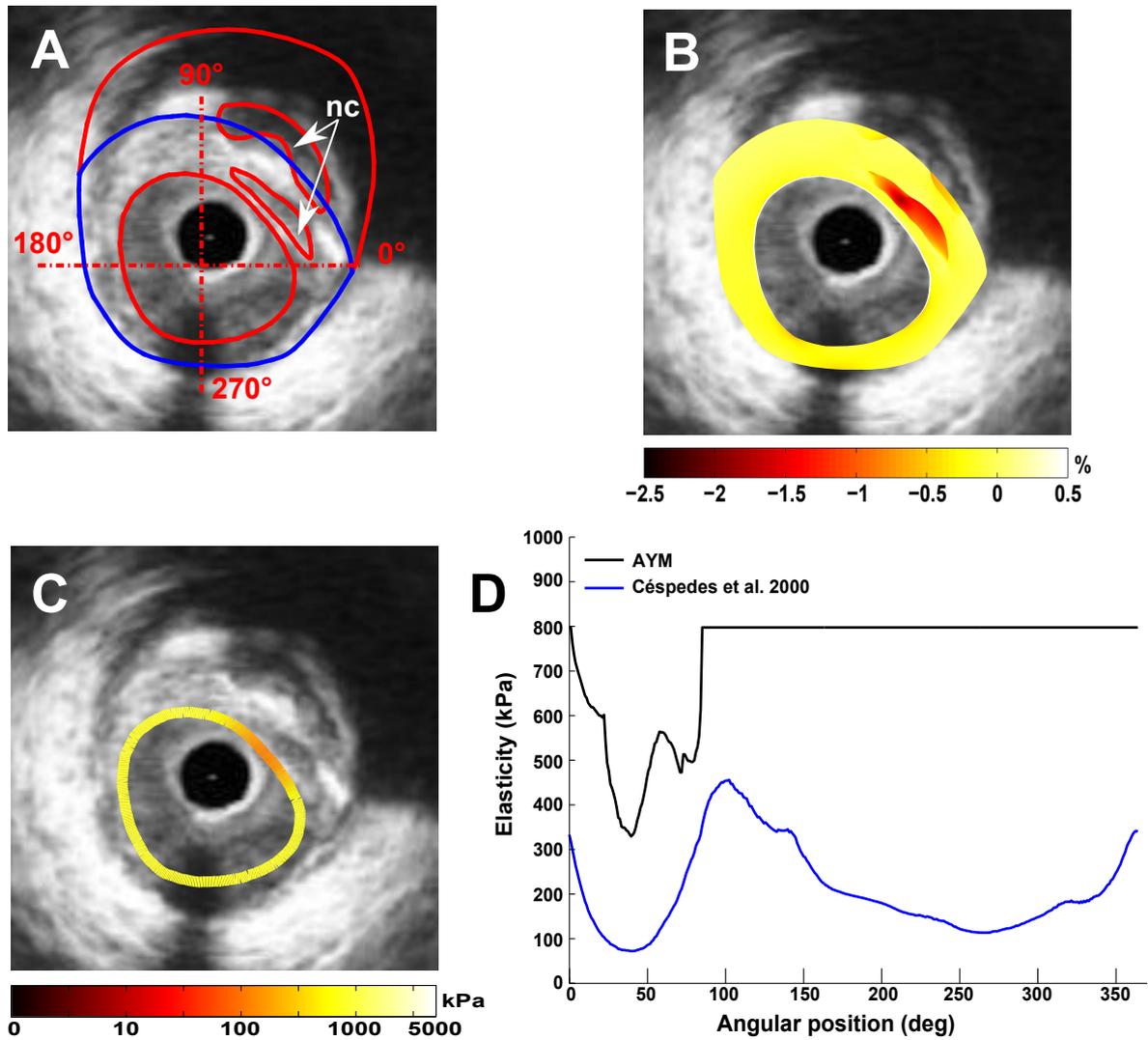
L'application de la palpographie sur des plaques plus réalistes (Figure 3.4) montre qu'il est difficile d'interpréter un palpogramme. En effet, dus aux effets géométriques couplés à l'influence des différents constituants, la palpographie semble être un outil qui n'est ni quantitatif ni qualitatif.

Les importantes limitations, notamment dues aux hypothèses, entraînent que l'outil de palpographie ne représente pas assez le milieu étudié et donne des informations difficilement exploitables en clinique.

Cependant, la philosophie de la palpographie est très intéressante, car elle permet de réaliser un calcul très rapide qui pourrait donner une information supplémentaire permettant une meilleure prise de décision lors des examens cardiologiques. Dans ce but, nous avons décidé de revoir, dans la section 3.2, la théorie de la palpographie afin de donner une information facilement exploitable par les médecins.



**Figure 3.3** – Application de la palpographie [Céspedes et al., 2000] sur une artère homogène excentrée, mettant en évidence les limitations de cette technique. Le module de l'artère étant de  $800\text{kPa}$ . **A)** représente la géométrie étudiée. La ligne bleue indique la zone de palpographie définie pour l'étude. **B)** sont les déformations au sein de la zone de palpographie. **C)** est le palpogramme, c'est-à-dire la rigidité obtenue grâce au critère de palpographie. **D)** représente le module réel moyen dans la zone de palpographie (ligne noire), et le module de palpographie (ligne bleue) en fonction de l'angle  $\theta$ .



**Figure 3.4** – Application de la palpographie [Céspedes et al., 2000] sur une géométrie *in-vivo*. Les modules de l'artère sont de  $5\text{kPa}$  pour les inclusions lipidiques (nc) et  $800\text{kPa}$  pour le reste de l'artère (fibrose). **A)** représente la géométrie étudiée extraite d'images IVUS. La ligne bleue indique la zone de palpographie définie pour l'étude. **B)** sont les déformations au sein de la zone de palpographie. **C)** est le palpogramme, c'est-à-dire la rigidité obtenue grâce au critère de palpographie. **D)** représente le module réel moyen dans la zone de palpographie (ligne noire), et le module de palpographie (ligne bleue) en fonction de l'angle  $\theta$ .

## 3.2 La palpographie revisitée

Comme expliqué dans la partie précédente, la palpographie est un outil à fort potentiel. En effet, les calculs étant relativement simples, il est possible de réaliser des simulations en temps réel [Doyley et al., 2001]. La palpographie n'est pas capable de donner le degré de stabilité d'une plaque d'athérome, mais elle peut conforter le médecin dans ses observations.

La palpographie possède de gros défauts ce qui ne permet pas de l'utiliser en routine clinique. Il a été montré dans la partie précédente que les informations fournies sont difficilement exploitables (Figure 3.4). Afin, de remédier à un certain nombre de problèmes, nous avons décidé de retravailler sur la théorie de la palpographie dans le but de créer un outil rapide, donnant des informations facilement exploitables.

### 3.2.1 Nouvelle théorie de palpographie

En se basant sur les équations 3.1, 3.2 et 3.3, il est possible de définir un nouveau module de palpographie :

$$E_{palpo}^{new}(\theta) = \frac{3}{2} \cdot \frac{\overline{\sigma_{rr}^{dev}}}{\varepsilon(\theta)} \quad (3.24)$$

$\varepsilon(\theta)$  est identique à l'équation 3.3 utilisée par Céspedes et al. [2000]. Nous rappelons la formule :

$$\varepsilon(\theta) = \frac{1}{R_p - R_i} \cdot \left| \int_{R_i(\theta)}^{R_p(\theta)} \varepsilon_{rr}(r, \theta) dr \right| \quad (3.25)$$

$\overline{\sigma_{rr}^{dev}}$  représente les contraintes déviatoriques radiales moyennes calculées sur la zone de palpographie et sont calculées par la formule suivante :

$$\overline{\sigma_{rr}^{dev}} = \frac{1}{R_p - R_i} \cdot \left| \int_{R_i(\theta)}^{R_p(\theta)} \sigma_{rr}^{dev}(r, \theta) dr \right| \quad (3.26)$$

$\sigma_{rr}^{dev}(r, \theta)$  est la composante des contraintes déviatoriques radiales,  $R_i(\theta)$  et  $R_p(\theta)$  sont les contours intérieur et extérieur de la zone de palpographie étudiée.

Les contraintes déviatoriques du tenseur des contraintes Cauchy peuvent être définies suivant :

$$[\sigma^{dev}] = [\sigma^{Cauchy}] - p \cdot [I] \quad \text{avec } p = \frac{1}{3} \cdot \text{Trace} [\sigma^{Cauchy}] \quad (3.27)$$

$[\sigma^{dev}]$  étant le tenseur des contraintes déviatoriques,  $[\sigma^{Cauchy}]$  le tenseur des contraintes de Cauchy et  $[I]$  le tenseur identité. Le terme  $p \cdot [I]$  est souvent décrit comme étant la

partie isotrope des contraintes.

Il est évident qu'il est impossible de mesurer *in-vivo* les contraintes quelles soient déviatoriques ou non. Cependant, en reprenant le même modèle de Ophir et al. [1991]; Céspedes et al. [1993] (Figure 3.1), considèrent le milieu comme hétérogène, isotrope, incompressible et élastique linéaire. Il est possible d'écrire que les contraintes déviatoriques radiales sont proportionnelles aux déformations radiales [Timoshenko and Goodier, 1970] :

$$\sigma_{rr}^{dev}(r, \theta) = \frac{2}{3} E(r, \theta) \varepsilon_{rr}(r, \theta) \quad (3.28)$$

De plus, dans le cas d'un tube sous pression, les déformations radiales sont proportionnelles à la pression et inversement proportionnelles aux modules d'Young. Cela implique l'équation suivante :

$$\varepsilon_{rr}(r, \theta) = \frac{2}{3} \frac{\Delta P}{E(r, \theta)} \mathcal{H}(r, \theta) \quad (3.29)$$

Dans les deux précédentes équations,  $\sigma_{rr}^{dev}(r, \theta)$  est la composante radiale des contraintes déviatoriques,  $\varepsilon_{rr}(r, \theta)$  les déformations radiales et  $E(r, \theta)$  le module d'Young. Ces trois paramètres dépendent naturellement des paramètres géométriques  $r$  et  $\theta$ .

Dans le cas de l'équations 3.29,  $\mathcal{H}(r, \theta)$  est une fonction de correction permettant de prendre en compte les variations de géométrie. Cette fonction, dite fonction forme, permet de ne plus être limité à la géométrie d'un cylindre concentrique. Cette équation est donc vrai pour des géométries de tubes quelconques. Le terme  $\frac{2}{3}$  est extrait de la fonction forme dans le but de simplifier l'écriture du nouveau module de palpographie (équation 3.31).

En combinant les équations 3.28 et 3.29, les contraintes déviatoriques radiales peuvent s'écrire :

$$\sigma_{rr}^{dev}(r, \theta) = \Delta P \cdot \mathcal{H}(r, \theta) \quad (3.30)$$

En reprenant l'équation 3.24, le nouveau module de palpographie se définit comme :

$$E_{palpo}^{new}(\theta) = \frac{\Delta P}{R_p - R_i} \left| \int_{R_i(\theta)}^{R_p(\theta)} \mathcal{H}(r, \theta) dr \right| \varepsilon(\theta) \quad (3.31)$$

Le module de palpographie a donc été défini, pour des tubes de géométries et de constituants quelconques (mais élastiques linéaires). Cependant, la fonction de forme  $\mathcal{H}(r, \theta)$  n'est pas identifiable *in-vivo*. Pour remédier à ce problème, il a été supposé que celle-ci ne dépend principalement que de la géométrie.

Nous avons donc approché  $\mathcal{H}(r, \theta)$ , par une seconde fonction forme notée  $\mathcal{H}^*(r, \theta)$

calculée par la Méthode des Eléments Finis (MEF) sur la géométrie *in-vivo* mais en supposant l'artère comme étant homogène de module d'Young  $E^*$  :

$$\mathcal{H}^*(r, \theta) = \frac{3 E^* \varepsilon_{rr}^*(r, \theta)}{2 \Delta P} \quad (3.32)$$

$\varepsilon_{rr}^*(r, \theta)$  étant les déformations radiales obtenues lors de la simulation MEF homogène.

Nous avons donc défini un module de palpographie revisité s'écrivant sous la forme suivante :

$$E_{palpo}^{revisited}(\theta) = \frac{\Delta P}{R_p - R_i} \frac{\left| \int_{R_i(\theta)}^{R_p(\theta)} \mathcal{H}^*(r, \theta) dr \right|}{\varepsilon(\theta)} \quad (3.33)$$

$$E_{palpo}^{revisited}(\theta) = \Delta P \cdot \frac{\left| \int_{R_i(\theta)}^{R_p(\theta)} \mathcal{H}^*(r, \theta) dr \right|}{\left| \int_{R_i(\theta)}^{R_p(\theta)} \varepsilon_{rr}(r, \theta) dr \right|} \quad (3.34)$$

Plusieurs remarques peuvent être faites. En effet, dans un premier temps, le critère ne dépend plus de la géométrie étudiée. Dans le cas d'une artère homogène de géométrie quelconque (notamment excentrée),  $\mathcal{H}^*(r, \theta) = \mathcal{H}(r, \theta)$  entraînant que  $E_{palpo}^{revisited}(\theta) = E^{vrai}$ , et ce, quelque soit le domaine de palpographie (Figure 3.5).

Par rapport au critère de palpographie développé par Céspedes et al. [2000], celui-ci a besoin de réaliser un calcul par la Méthode des Eléments Finis, plus long à calculer. Cependant, un calcul MEF homogène sur des géométries d'artères en deux dimensions est très peu gourmand en temps (de l'ordre de la dizaine de secondes). Cela implique, qu'il est toujours possible de réaliser des calculs en temps réel ou quasi temps réel.

Une limitation mathématique est à noter, par rapport à l'équation 3.34. En effet, le dénominateur peut être nul, impliquant que le module  $E_{palpo}^{revisited}(\theta)$  peut tendre vers l'infini. Pour éviter ce phénomène d'instabilité, cette dernière équation sera réécrite suivant 3.35.

$$E_{palpo}^{revisited}(\theta) = \Delta P \cdot \frac{\left| \int_{R_i(\theta)}^{R_p(\theta)} \mathcal{H}^*(r, \theta) dr \right|}{\int_{R_i(\theta)}^{R_p(\theta)} |\varepsilon_{rr}(r, \theta)| dr} \quad (3.35)$$

Il est cependant important de garder à l'esprit l'inégalité suivante :

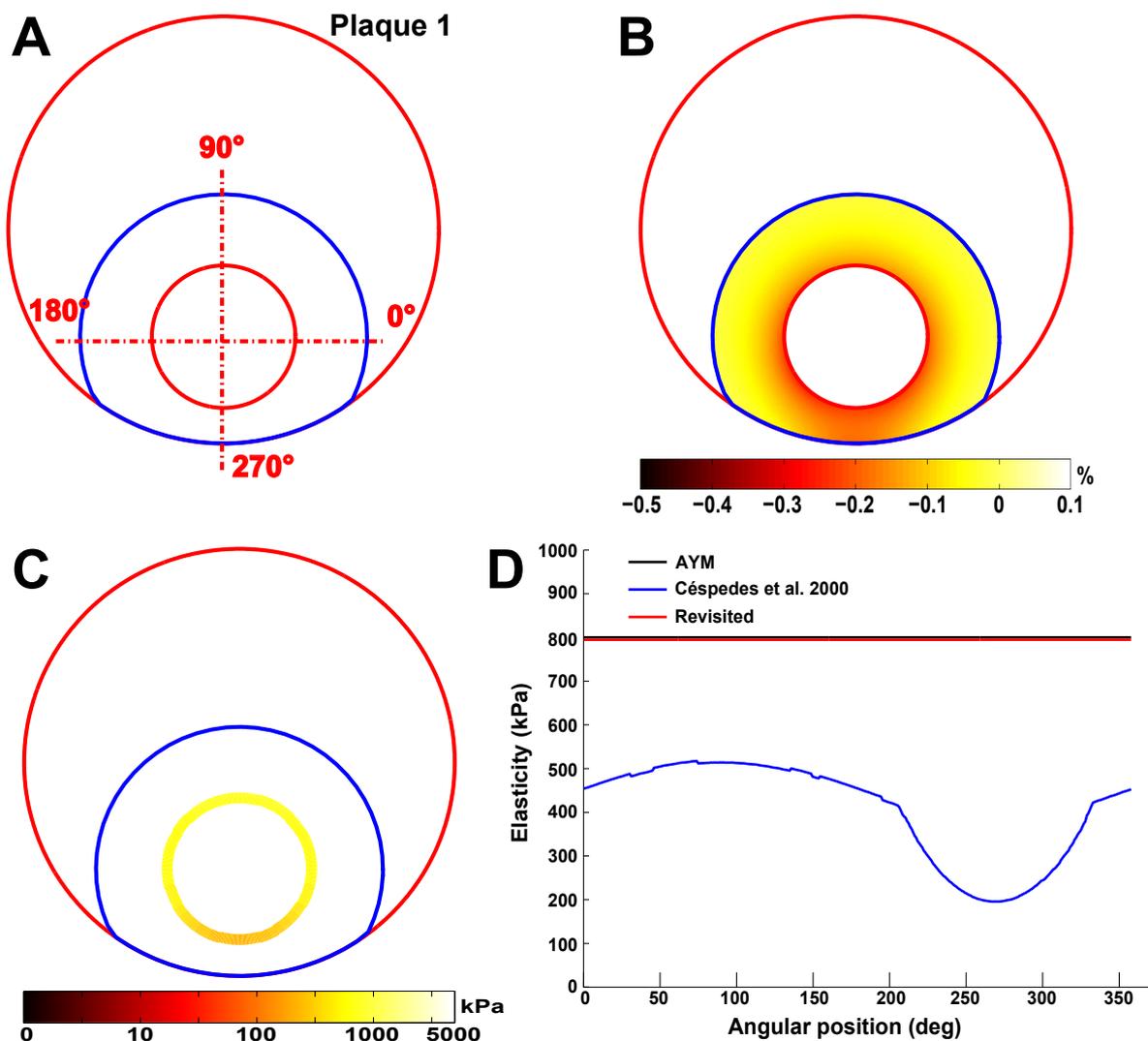
$$\int_{R_i(\theta)}^{R_p(\theta)} |\varepsilon_{rr}(r, \theta)| dr \geq \left| \int_{R_i(\theta)}^{R_p(\theta)} \varepsilon_{rr}(r, \theta) dr \right| \quad (3.36)$$

### 3.2.2 Résultats et comparaisons des modules de palpographie

Dans cette section, seront comparés les deux modules de palpographie définis dans les sections 3.1.1 pour le critère décrit par Céspedes et al. [2000] et 3.2 pour le critère revisité.

Nous tracerons également le module réel moyen dans la zone de palpographie noté AYM.

En reprenant, le cas d'une artère cylindrique excentrée homogène, il est rapidement observable que le nouveau module de palpographie n'est plus sensible ni à la géométrie de l'artère ni à la géométrie de la zone de palpographie (Figure 3.5).



**Figure 3.5** – Application des deux critères de palpographie sur une artère homogène excentrée idéalisée. Le module de l'artère étant de  $800\text{kPa}$ . **A)** représente la géométrie étudiée. La ligne bleue indique la zone de palpographie définie pour l'étude. **B)** sont les déformations au sein de la zone de palpographie. **C)** est le palpogramme suivant Céspedes et al. [2000], c'est-à-dire la rigidité obtenue grâce au critère de palpographie. **D)** représente le module réel moyen dans la zone de palpographie (ligne noire), le module de palpographie de Céspedes et al. [2000] (ligne bleue) et le nouveau module  $E_{palpo}^{revisited}$  (ligne rouge) en fonction de l'angle  $\theta$ .

Dans le but de déterminer la pertinence des deux critères de palpographie, ceux-ci ont été testés sur des géométries d'artères réelles. Cependant, afin de maîtriser parfaitement les données d'entrées, ces dernières sont issues de simulations. Les paramètres géométriques des plaques sont résumés dans le tableau 3.1.

Plaque (Figure)	épaisseur chape fibreuse (mm <sup>2</sup> )	aire du corps nécrotique (mm <sup>2</sup> )	aire des zones calcifiées (mm <sup>2</sup> )	aire de la plaque (mm <sup>2</sup> )	aire de la lumière (mm <sup>2</sup> )	degré de sténose (%)
1 (fig. 3.5)	-	-	-	25.13	3.14	89
2 (fig. 3.6)	93	1.36	-	8.74	2.79	76
3 (fig. 3.7)	100	5.39	-	16.70	3.24	84
4 (fig. 3.8)	162	1.20/0.51	-	17.85	6.75	73
5 (fig. 3.9)	193	2.11	0.40	17.53	3.60	83
6 (fig. 3.10)	62	5.54	1.60	15.64	4.52	78
7 (fig. 3.11)	220	2.15/0.70	0.89	16.88	3.62	82

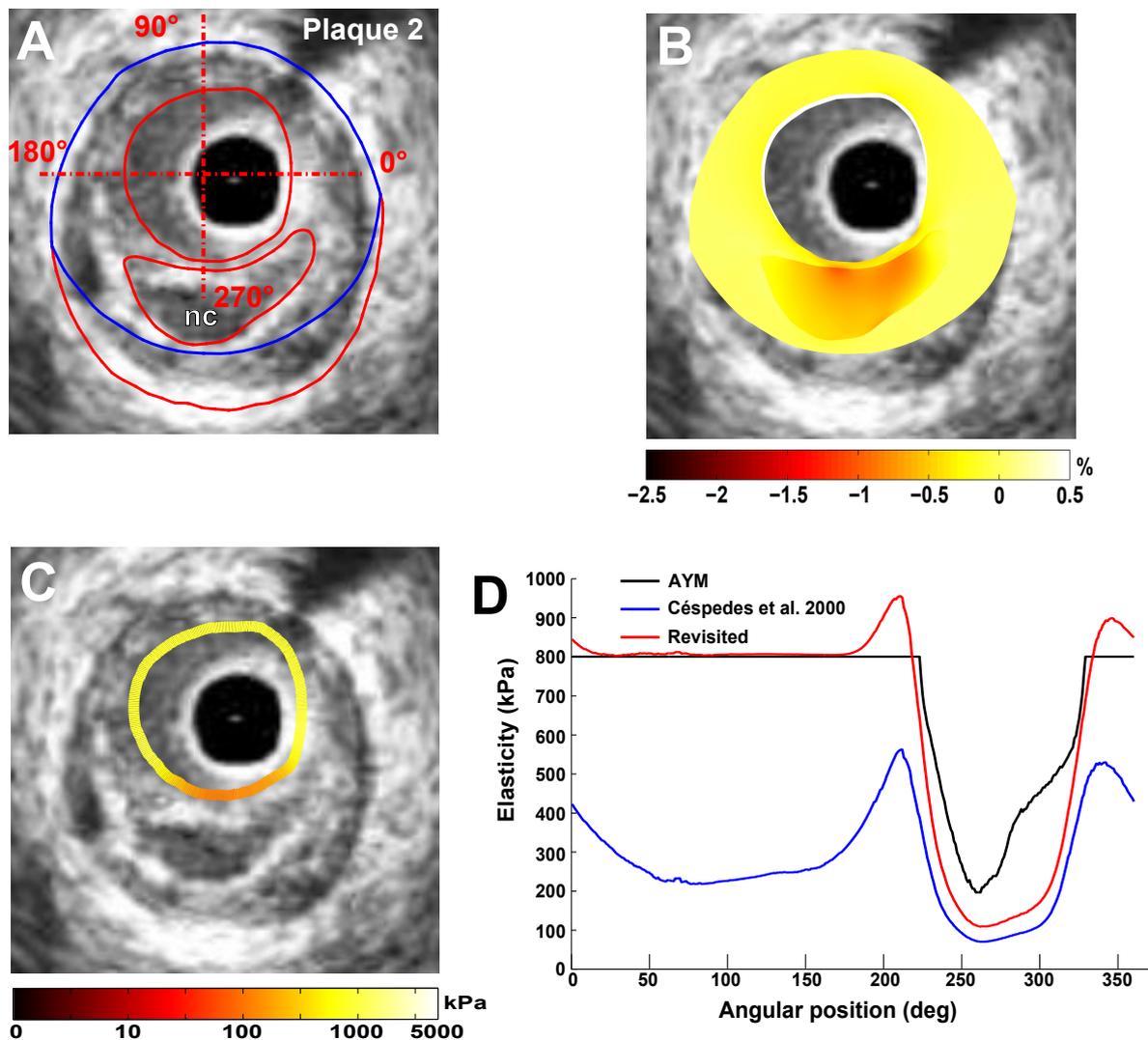
**Tableau 3.1** – Tableau récapitulatif des caractéristiques géométriques mesurées *in-vivo* sur les plaques vulnérables sélectionnées.

Les trois premières figures (3.6, 3.7, 3.8) montrent plusieurs exemples de plaques d'athérome possédant uniquement des poches lipidiques. Il est rapidement observable que le nouveau critère détecte très bien les zones de faible rigidité. De plus, au niveau des zones homogènes ce nouveau critère donne la vraie valeur du module d'Young. Le critère proposé par Céspedes et al. [2000] semble être sensible aux variations de rigidité, mais reste difficilement exploitable.

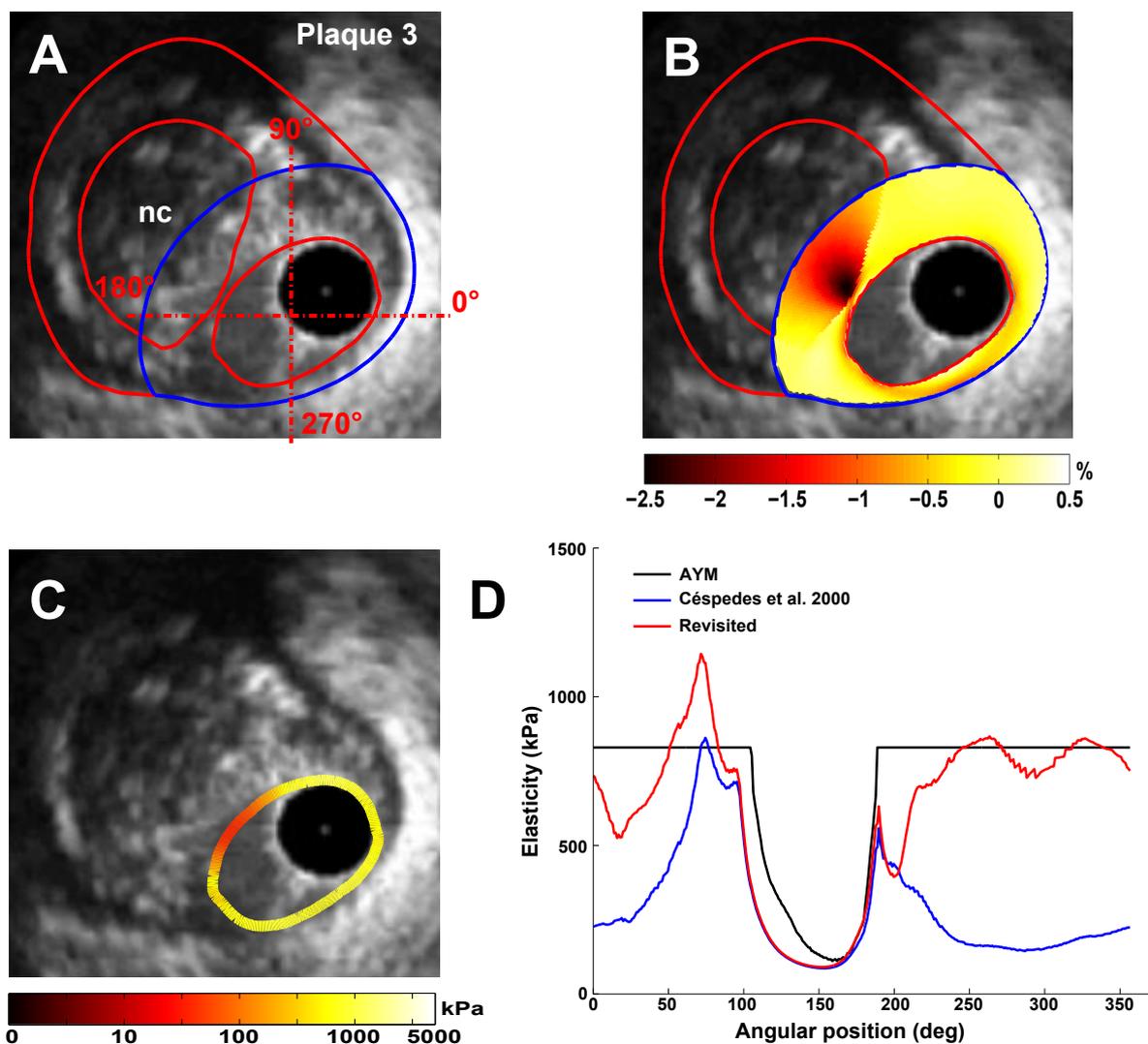
Les figures 3.9 et 3.10 présentent des plaques possédant des poches lipidiques ainsi que des corps calciques très rigides. Les deux critères de palpographie semblent tous deux ressentir une forte rigidité même si le corps calcique est proche d'une poche lipidique. Cependant, comme dans les exemples précédents, le nouveau critère semble plus facilement exploitable et le module est exacte dans les parties homogènes de l'artère.

La figure 3.11 représente un cas un peu particulier et très intéressant, reflétant bien le principe de la palpographie. En effet, cette plaque possède un corps calcique (rigide) juste derrière un corps lipidique (« mou »). En observant la courbe représentant la rigidité moyenne dans la zone de palpographie (courbe noire) au niveau de ce chevauchement de milieu, la rigidité est très élevée. Or, les deux critères de palpographie trouvent une rigidité plus faible que la fibrose.

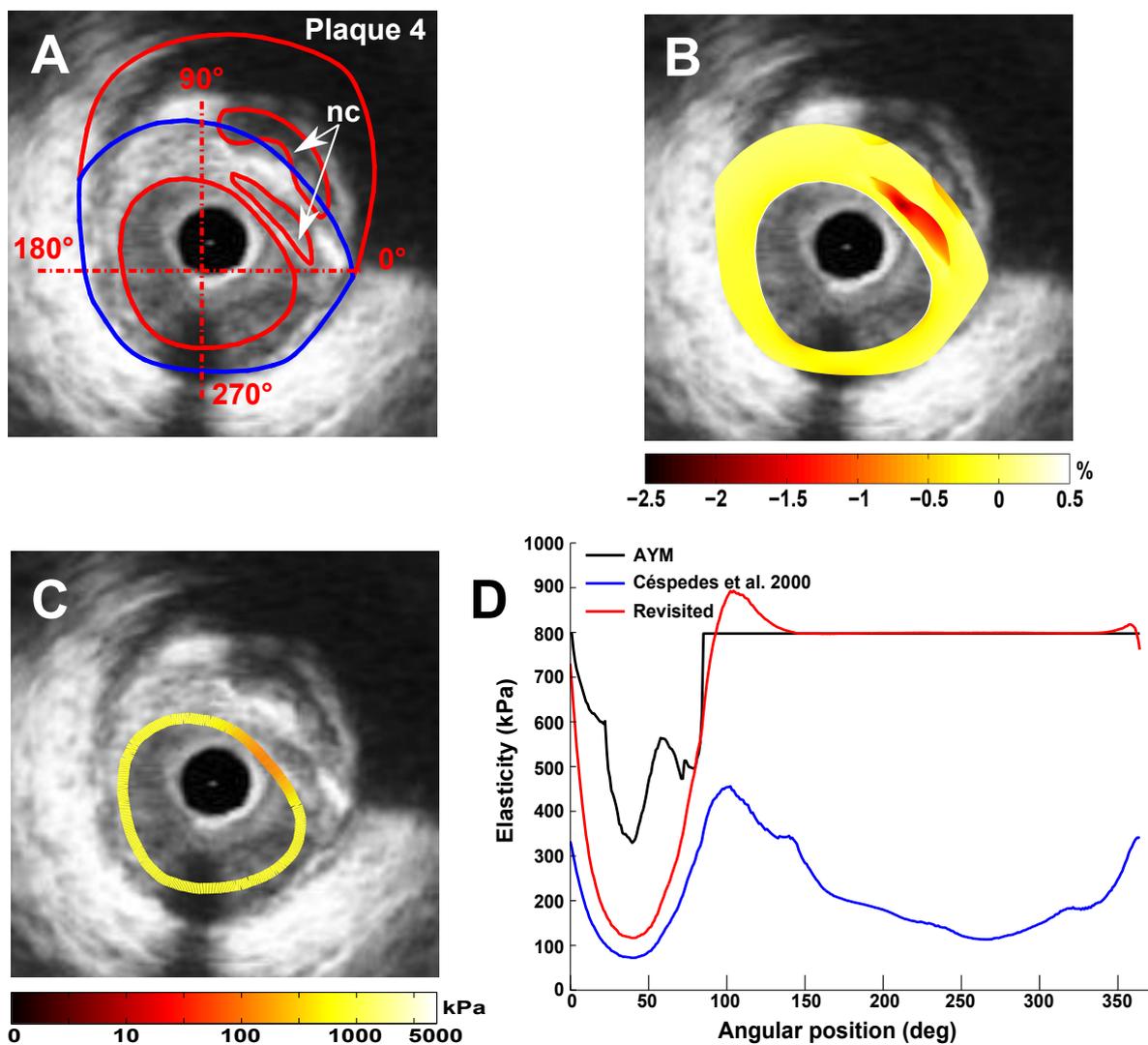
La palpographie peut être vue comme un outil, placé au niveau de la lumière, palpant la paroi vasculaire (d'où le nom de palpographie). En effet, il est facile de s'imaginer en train d'appuyer sur la paroi artérielle pour savoir si elle est plus ou moins rigide. Lorsque l'on est confronté à une succession de matériaux, nous aurons tendance à ressentir les caractéristiques mécaniques du premier matériau.



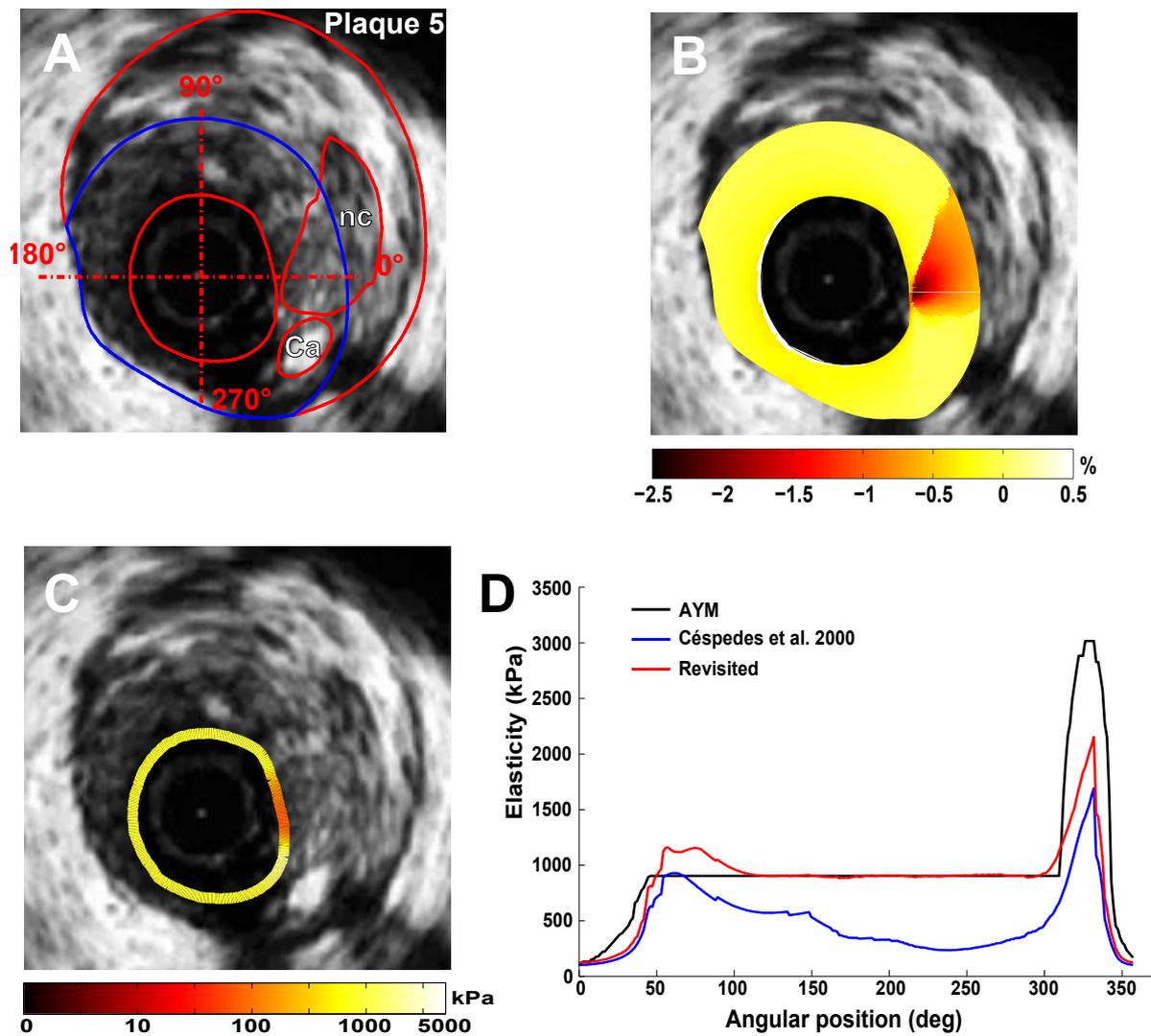
**Figure 3.6** – Application des deux critères de palpographie sur une géométrie *in-vivo*. Les modules de l'artère sont de  $5\text{kPa}$  pour l'inclusion lipidique (nc) et  $800\text{kPa}$  pour le reste de l'artère (fibrose). **A)** représente la géométrie étudiée. La ligne bleue indique la zone de palpographie définie pour l'étude. **B)** sont les déformations au sein de la zone de palpographie. **C)** est le palpogramme suivant  $E_{palpo}^{revisited}$ , c'est-à-dire la rigidité obtenue grâce au critère de palpographie. **D)** représente le module réel moyen dans la zone de palpographie (ligne noire), le module de palpographie de Céspedes et al. [2000] (ligne bleue) et le nouveau module  $E_{palpo}^{revisited}$  (ligne rouge) en fonction de l'angle  $\theta$ .



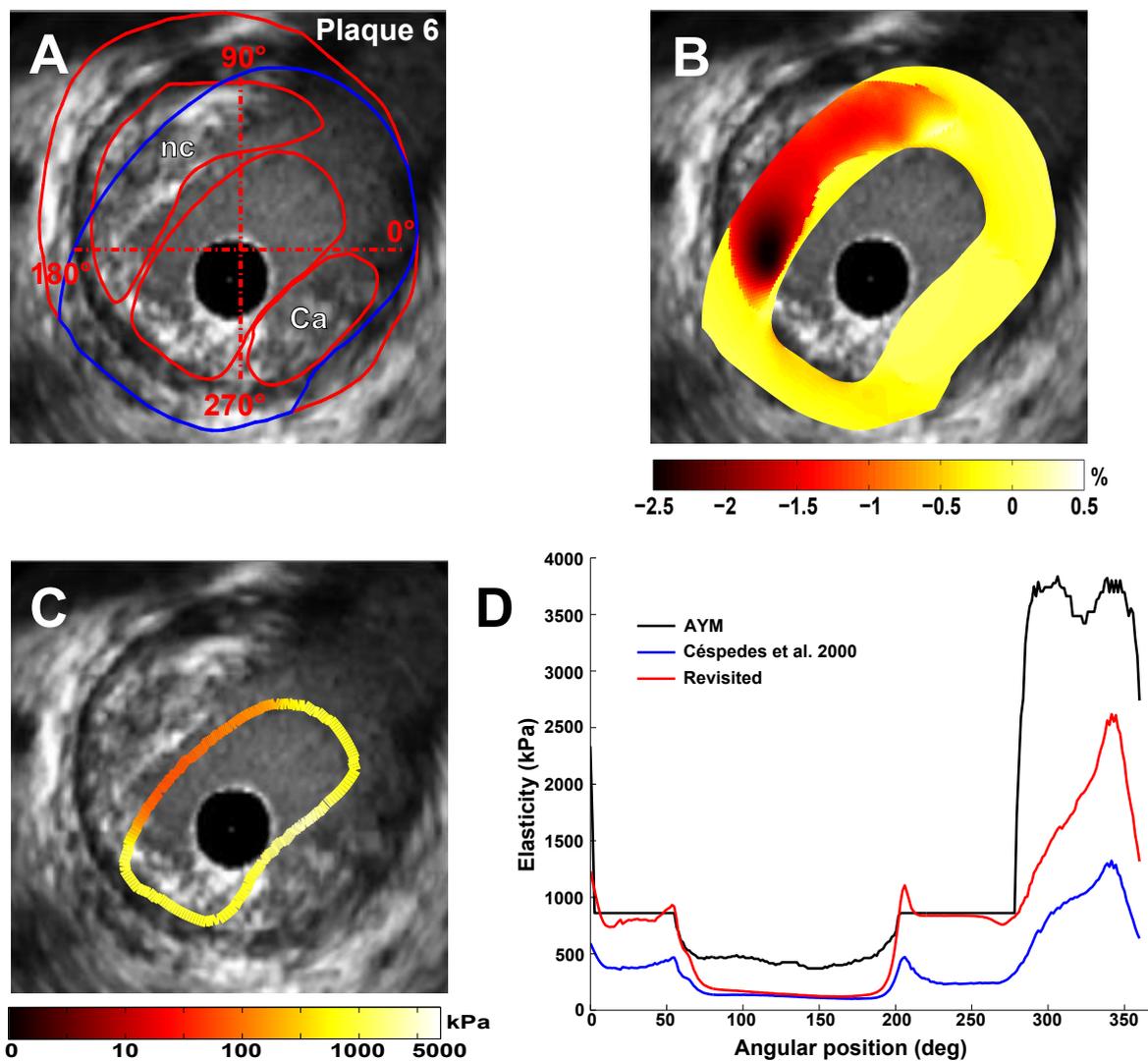
**Figure 3.7** – Application des deux critères de palpographie sur une géométrie *in-vivo*. Les modules de l'artère sont de  $5kPa$  pour l'inclusion lipidique (nc) et  $800kPa$  pour le reste de l'artère (fibrose). **A)** représente la géométrie étudiée. La ligne bleue indique la zone de palpographie définie pour l'étude. **B)** sont les déformations au sein de la zone de palpographie. **C)** est le palpogramme suivant  $E_{palpo}^{revisited}$ , c'est-à-dire la rigidité obtenue grâce au critère de palpographie. **D)** représente le module réel moyen dans la zone de palpographie (ligne noire), le module de palpographie de Céspedes et al. [2000] (ligne bleue) et le nouveau module  $E_{palpo}^{revisited}$  (ligne rouge) en fonction de l'angle  $\theta$ .



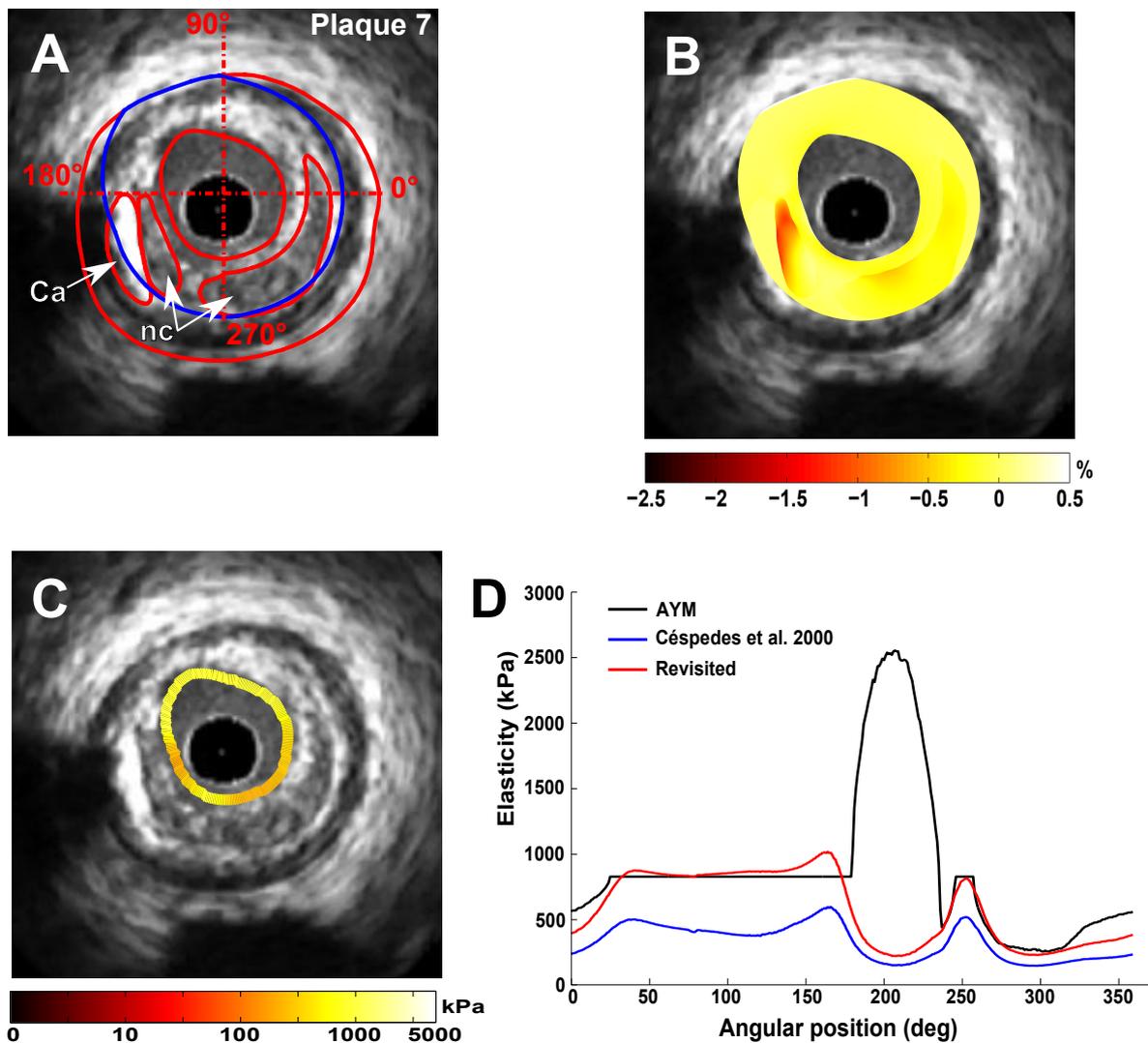
**Figure 3.8** – Application des deux critères de palpographie sur une géométrie *in-vivo*. Les modules de l'artère sont de  $5\text{kPa}$  pour les inclusions lipidiques (nc) et  $800\text{kPa}$  pour le reste de l'artère (fibrose). **A**) représente la géométrie étudiée. La ligne bleue indique la zone de palpographie définie pour l'étude. **B**) sont les déformations au sein de la zone de palpographie. **C**) est le palpogramme suivant  $E_{palpo}^{revisited}$ , c'est-à-dire la rigidité obtenue grâce au critère de palpographie. **D**) représente le module réel moyen dans la zone de palpographie (ligne noire), le module de palpographie de Céspedes et al. [2000] (ligne bleue) et le nouveau module  $E_{palpo}^{revisited}$  (ligne rouge) en fonction de l'angle  $\theta$ .



**Figure 3.9** – Application des deux critères de palpographie sur une géométrie *in-vivo*. Les modules de l'artère sont de  $5\text{kPa}$  pour l'inclusion lipidique (nc),  $5000\text{kPa}$  pour l'inclusion calcique (Ca) et  $800\text{kPa}$  pour le reste de l'artère (fibrose). **A**) représente la géométrie étudiée. La ligne bleue indique la zone de palpographie définie pour l'étude. **B**) sont les déformations au sein de la zone de palpographie. **C**) est le palpogramme suivant  $E_{palpo}^{revisited}$ , c'est-à-dire la rigidité obtenue grâce au critère de palpographie. **D**) représente le module réel moyen dans la zone de palpographie (ligne noire), le module de palpographie de Céspedes et al. [2000] (ligne bleue) et le nouveau module  $E_{palpo}^{revisited}$  (ligne rouge) en fonction de l'angle  $\theta$ .



**Figure 3.10** – Application des deux critères de palpographie sur une géométrie *in-vivo*. Les modules de l'artère sont de  $5\text{kPa}$  pour l'inclusion lipidique (nc),  $5000\text{kPa}$  pour l'inclusion calcique (Ca) et  $800\text{kPa}$  pour le reste de l'artère (fibrose). **A**) représente la géométrie étudiée. La ligne bleue indique la zone de palpographie définie pour l'étude. **B**) sont les déformations au sein de la zone de palpographie. **C**) est le palpogramme suivant  $E_{palpo}^{revisited}$ , c'est-à-dire la rigidité obtenue grâce au critère de palpographie. **D**) représente le module réel moyen dans la zone de palpographie (ligne noire), le module de palpographie de Céspedes et al. [2000] (ligne bleue) et le nouveau module  $E_{palpo}^{revisited}$  (ligne rouge) en fonction de l'angle  $\theta$ .



**Figure 3.11** – Application des deux critères de palpographie sur une géométrie *in-vivo*. Les modules de l'artère sont de  $5kPa$  pour les inclusions lipidiques (nc),  $5000kPa$  pour l'inclusion calcique (Ca) et  $800kPa$  pour le reste de l'artère (fibrose). **A**) représente la géométrie étudiée. La ligne bleue indique la zone de palpographie définie pour l'étude. **B**) sont les déformations au sein de la zone de palpographie. **C**) est le palpogramme suivant  $E_{palpo}^{revisited}$ , c'est-à-dire la rigidité obtenue grâce au critère de palpographie. **D**) représente le module réel moyen dans la zone de palpographie (ligne noire), le module de palpographie de Céspedes et al. [2000] (ligne bleue) et le nouveau module  $E_{palpo}^{revisited}$  (ligne rouge) en fonction de l'angle  $\theta$ .

### 3.2.3 Etude de bruit

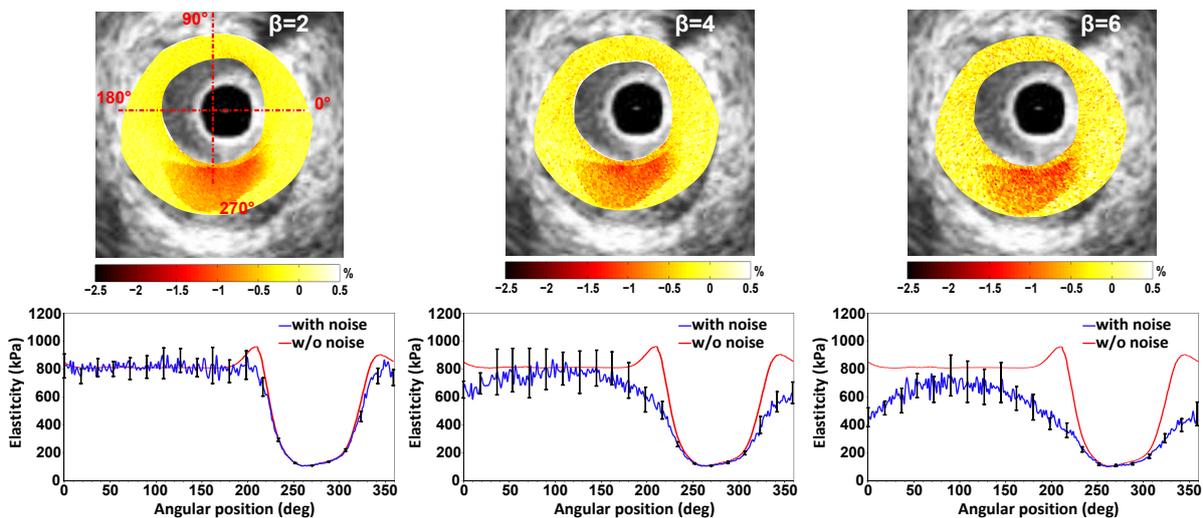
La nouvelle méthode de palpographie a été testée face au bruit. Pour ce faire un bruit blanc, notamment utilisé par Baldewsing et al. [2005]; Le Floc’h et al. [2009], est appliqué sur le champ de déformation. Il suit une distribution statistique gaussienne de moyenne 0 (ou centrée sur 0), et dont l’écart type  $\sigma(x)$ , est décrit par l’équation 3.37.

$$\sigma(x) = \beta \left( a\varepsilon_{rr}^{simu} + b \right) \quad (3.37)$$

Les paramètres  $a$  et  $b$  sont respectivement fixés à 0.2% et  $b = 0.04\%$ .  $\beta$ , quant à lui, permet de contrôler l’importance du bruit et dégrade donc plus ou moins le signal. Il est préférable, lorsque l’on étudie la robustesse d’un algorithme, de parler du Signal to Noise Ratio (SNR), qui est un critère universel. Le tableau 3.2 donne la correspondance entre  $\beta$  et le SNR. Le calcul du SNR est détaillé en annexe B.

La palpographie revisitée a été testée pour différents niveaux de bruit ( $\beta = 2, 4, 6$ ) sur la plaque définie figure 3.6. Les statistiques ont été menées sur 10 simulations pour chaque niveau de bruit.

La figure 3.12 montre que malgré un niveau de bruit très élevé, la palpographie présentée dans cette partie est capable de détecter la présence d’une poche lipidique souple. Le tableau 3.2 donne les erreurs relatives entre les résultats non bruités et bruités.



**Figure 3.12** – Effets du bruit sur les résultats de la palpographie. La première ligne représente l’influence du bruit sur les champs de déformations. La seconde ligne représente les résultats de palpographie en fonction de l’angle  $\theta$ . Les lignes rouges sont les résultats de la palpographie revisitée sans bruit. Les lignes bleues sont les moyennes des résultats de 10 simulations.

$\beta$	SNR (dB)	Erreur $\pm$ Std (%)
2	13	4.7 $\pm$ 4.09
4	7	14.52 $\pm$ 12.46
6	3.4	26.18 $\pm$ 16.24

**Tableau 3.2** – Tableau répertoriant l’erreur relative moyenne entre la solution sans bruit et la solution obtenue et utilisant les données bruitées pour chaque valeurs de  $\beta$  testées. On a noté en parallèle la valeur de SNR pour chaque coefficient  $\beta$ .

### 3.2.4 Conclusions : Palpographie revisitée

La méthode de palpographie introduite par Céspedes et al. [1993, 1997, 2000], et utilisée en clinique par Doyley et al. [2001] est très intéressante dans le sens où elle permet très simplement et rapidement de déterminer une rigidité moyenne dans une zone préalablement définie. Elle permet donc de conforter le cardiologue dans son interprétation des images IVUS. Cependant, nous avons montré que l’utilisation de cette technique est très limitée puisque qu’elle ne peut être appliquée que sur des artères concentriques, ce qui est relativement peu fréquent dans le cas de vaisseaux pathologiques. De plus, il a été montré que pour des d’artères concentriques, les rigidités calculées ne sont qu’une portion des modules réels et que les résultats, même dans le cas d’une artère homogène, dépendent fortement de la zone de palpographie.

Malgré ces limitations, la philosophie de la palpographie est très intéressante. Nous avons donc repris le principe dans le but de l’améliorer. Le nouvel algorithme proposé permet donc de limiter les effets purement géométriques, et de donner une valeur plus physique aux rigidités calculées. En effet, tous types de géométrie peuvent être étudiées, de plus, dans les parties homogènes de l’artère, le nouveau module de palpographie représente le module d’Young réel. La robustesse au bruit montre également que la palpographie a le potentiel pour être utilisée avec les données provenant des routines cliniques lors des examens intravasculaire (IVUS, OCT).

Les cardiologues ont donc la possibilité de s’appuyer sur un outil pouvant les conforter ou non dans leurs interprétations des images IVUS. Cependant, une étude sur un grand nombre de cas est nécessaire afin de pouvoir discuter de la pertinence de l’algorithme. De plus, cet outil est loin d’être complet puisqu’il ne permet absolument pas de déterminer le degré de stabilité d’une plaque athéromateuse, qui est l’information ultime que l’on souhaite apporter aux médecins.

Plusieurs évolutions sont possibles pour les algorithmes de palpographie. En effet, la rapidité des calculs pourrait permettre de réaliser une palpographie par bandes, et donc de calculer très rapidement un modulogramme qui serait un empilement de bande de palpographie. Cette méthode serait relativement simple à réaliser et serait beaucoup

plus rapide que les algorithmes permettant la reconstruction complète des plaques. La précision des résultats serait cependant limitée par les dimensions des zones de palpographie.

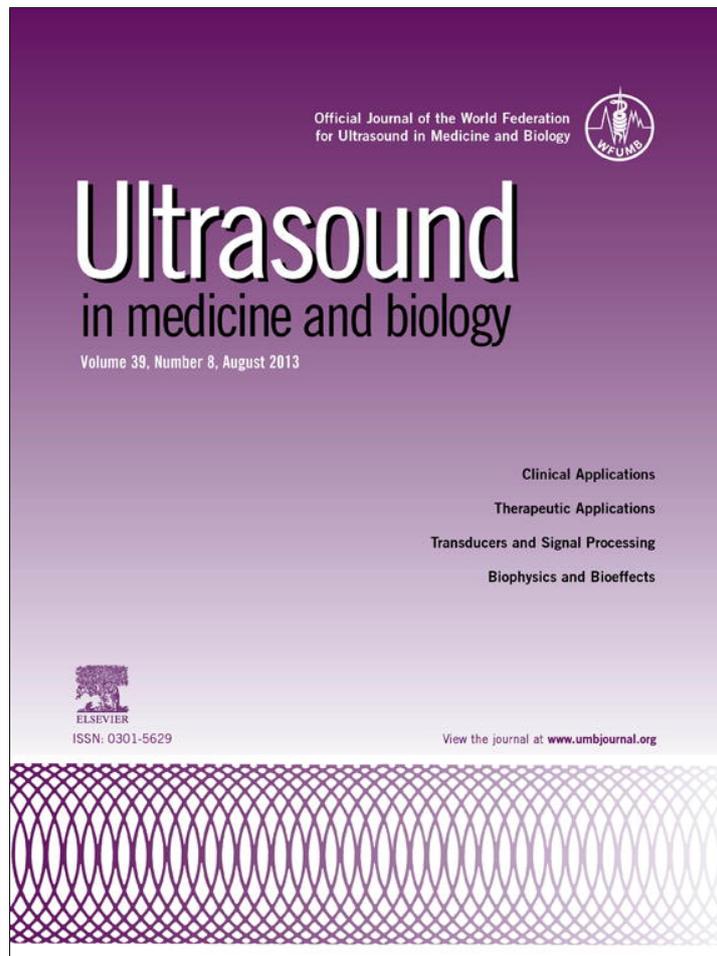
Une seconde évolution serait possible grâce à l'évolution des procédés d'imagerie. En effet, dans un futur relativement proche, toutes les composantes du tenseur des déformations seront accessibles. La palpographie pourrait donc toutes les utiliser, en travaillant par exemple, sur les contraintes et déformations de Von Mises, pour donner des résultats plus représentatifs et fiables.

Une combinaison de ces deux évolutions possibles, pourrait permettre la réalisation de modulogrammes rapides.

En dehors des procédés de palpographie, les fonctions  $\mathcal{H}^*(r, \theta)$  peuvent avoir un intérêt dans la segmentation des images d'élastographie. En effet, leur calcul est relativement simple et peut permettre de donner un *a-priori* sur les zones de modules différents.

### **3.3 Article : The intravascular ultrasound elasticity-palpography technique revisited : a reliable tool for the *in-vivo* detection of vulnerable coronary atherosclerotic plaques**

Provided for non-commercial research and education use.  
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/authorsrights>



ELSEVIER

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2013.03.001>

● *Original Contribution*

**THE INTRAVASCULAR ULTRASOUND ELASTICITY-PALPOGRAPHY  
 TECHNIQUE REVISITED: A RELIABLE TOOL FOR THE *IN VIVO* DETECTION  
 OF VULNERABLE CORONARY ATHEROSCLEROTIC PLAQUES**

FLAVIEN DELEVAL,\* ADELIN BOUVIER,\* GÉRARD FINET,<sup>†</sup> GUY CLOUTIER,<sup>‡</sup> SAAMI K. YAZDANI,<sup>§</sup>  
 SIMON LE FLOC'H,<sup>¶</sup> PATRICK CLARYSSE,<sup>||</sup> RODERIC I. PETTIGREW,<sup>#</sup> and JACQUES OHAYON\*<sup>§</sup>

\*Laboratory TIMC-IMAG/DyCTiM, UJF, CNRS UMR 5525, In<sup>3</sup>S, Grenoble, France; <sup>†</sup>Department of Hemodynamics and Interventional Cardiology, Hospices Civils de Lyon and Claude Bernard University Lyon1, INSERM Unit 886, Lyon, France; <sup>‡</sup>Laboratory of Biorheology and Medical Ultrasonics, University of Montreal Hospital Research Center (CRCHUM), Montréal, QC, Canada; <sup>§</sup>Department of Mechanical Engineering, University of South Alabama, Mobile, AL 36688, USA; <sup>¶</sup>Laboratory LMGC, CNRS UMR 5508, Université Montpellier II, Montpellier, France; <sup>||</sup>Laboratory CREATIS, CNRS UMR 5220, INSERM Unit 1044, Lyon, France; <sup>#</sup>Laboratory of Integrative Cardiovascular Imaging Science, National Institute of Diabetes Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, USA; and <sup>§</sup>University of Savoie, Polytech Annecy-Chambéry, Le Bourget du Lac, France

(Received 3 October 2012; revised 28 February 2013; in final form 2 March 2013)

**Abstract**—Critical to the detection of vulnerable plaques (VPs) is quantification of their mechanical properties. On the basis of intravascular ultrasound (IVUS) echograms and strain images, E. I. Céspedes, C. L. de Korte CL and A. F. van der Steen (Ultrasound Med Biol 2000;26:385–396) proposed an elasticity-palpography technique (E-PT) to estimate the apparent stress-strain modulus palpogram of the thick endoluminal layer of the arterial wall. However, this approach suffers from major limitations because it was developed for homogeneous, circular and concentric VPs. The present study was therefore designed to improve the E-PT by considering the anatomic shape of the VP. This improved E-PT was successfully applied to six coronary lesions of patients imaged *in vivo* with IVUS. Our results indicate that the mean relative error of the stress-strain modulus decreased from  $61.02 \pm 9.01\%$  to  $15.12 \pm 12.57\%$  when the IE-PT was used instead of the E-PT. The accuracy of the stress-strain modulus palpograms computed using the improved theoretical framework was also investigated with respect to noise, which may affect prediction of plaque vulnerability. (E-mail: [jacques.ohayon@imag.fr](mailto:jacques.ohayon@imag.fr)) © 2013 World Federation for Ultrasound in Medicine & Biology.

**Key Words:** Atherosclerosis, Vulnerable plaques, Elastography, Coronary disease, Inverse problem.

**INTRODUCTION**

Vulnerable atherosclerotic plaque (VP) rupture is the leading cause of acute coronary syndrome, myocardial infarction and stroke in the Western world (Lloyd-Jones et al. 2010). Morphologically, an unstable vulnerable coronary lesion consists of a relatively large extracellular necrotic core with a thin fibrous cap ( $<65 \mu\text{m}$ ) infiltrated by macrophages (Virmani et al. 2000). The thin-cap fibroatheroma is the precursor lesion, which, once ruptured, may lead to the formation of a thrombus causing an acute syndrome and possibly death (Virmani et al.

2006). Several intravascular (IV) techniques are used to detect coronary VPs in clinics (Vancraeynest et al. 2011), including ultrasound (IVUS) (Carlier and Tanaka 2006; Rioufol et al. 2002), optical coherence tomography (OCT) (Jang et al. 2002; Tearney et al. 2008) and magnetic resonance imaging (IVMRI) (Briley-Saebo et al. 2007; Larose et al. 2005). Diagnosing unstable VPs, on the other hand, is still imprecise, as the thickness of the fibrous cap alone is not a sufficient predictor of plaque stability (Fleg et al. 2012; Maldonado et al. 2012; Ohayon et al. 2008; Virmani et al. 2000). Biomechanical studies have identified peak cap stress amplitude as an additional key predictor of vulnerability to rupture (Finet et al. 2004; Loree et al. 1992; Ohayon et al. 2001).

Quantifying intraplaque stress distribution, to predict plaque rupture, has been a challenge. To overcome this hurdle, the local deformation (strain) of a tissue can be

Address correspondence to: Jacques Ohayon, Laboratory TIMC-IMAG/DyCTiM, UJF, CNRS UMR 5525, In<sup>3</sup>S, Grenoble, France. E-mail: [jacques.ohayon@imag.fr](mailto:jacques.ohayon@imag.fr)

Conflicts of Interest: The authors have indicated that they have no conflicts of interest regarding the content of this article.

calculated and can then be directly related to the intraplaque stress and its mechanical properties. Ophir and colleagues (Ophir et al. 1991; Céspedes et al. 1993) were the pioneers in developing imaging techniques based on the strain field. On the basis of their work, several elegant IVUS methods were developed to highlight spatial strain distribution (*i.e.*, strain elastogram) over the entire vessel wall (Maurice et al. 2007) or over a restricted thick endoluminal region (de Korte et al. 2002; Doyley et al. 2001). Such IVUS techniques based on optical flow (Maurice et al. 2004) or time-delay correlation estimation (de Korte et al. 2002) allowed calculations of intraplaque strain images during the cardiac cycle.

These methods did not, however, overcome a main limitation related to the complex geometries of atherosclerotic plaques, which alter intraplaque strain fields and inhibit direct translation into plaque mechanical properties. Therefore, to complement the characterization of an atherosclerotic lesion from an IVUS echogram and strain images, Céspedes et al. (2000) developed an elegant one-dimensional elasticity-palpography technique (E-PT) to estimate and display an apparent local stiffness (called the *stress-strain modulus* [S-SM] *palpogram*) of the thick endoluminal layer of the arterial wall (called the *palpography domain*). Although such work presents promising concepts for the identification of atherosclerotic lesions, current E-PT suffers from major limitations. First, the mechanical solution used to extract the S-SM palpogram was obtained by assuming a cylindrical concentric arterial wall made of a homogeneous isotropic incompressible medium and submitted to a uniform outer radial stress distribution (Timoshenko and Goodier 1987). Second, with such a simplified model, it is difficult to correlate the resulting S-SM to the real Young's modulus distribution in the palpography domain. Such a solution is too restrictive and must be used with caution in atherosclerotic lesions with high eccentricity and non-uniform wall thickness.

The present biomechanical study was designed to improve the theoretical framework of the E-PT by considering the anatomic shape of the atherosclerotic coronary artery. This improved elasticity-palpography technique (IE-PT), based on the continuum mechanics theory prescribing the strain field in the palpography region, was successfully applied to six coronary lesions of patients imaged *in vivo* with IVUS. The robustness and performance of the new IE-PT were investigated with respect to noise, which may affect prediction of plaque vulnerability.

## METHODS

Six patients underwent coronary IVUS, and the extracted plaque geometries were used to simulate strain

fields for which the performance of the improved elasticity-palpography technique was tested. Moreover, one idealized eccentric and circular non-vulnerable plaque geometry with a homogeneous lesion was designed to highlight the main limitations of the original E-PT.

### *Intravascular ultrasound study and plaque geometries*

*Patient population.* Arteries of patients referred for percutaneous coronary intervention at the Lyon Cardiology Hospital (Hôpital Cardiologique et Pneumologique de Lyon, France) after a first acute coronary syndrome with troponin I elevation were explored. Investigations were approved by the institutional board of the hospital's cardiology department, and consent was obtained from the patients.

*IVUS imaging.* Non-ruptured VP geometries were obtained from IVUS scans of the coronary arteries using the protocol described by Rioufol et al. (2002). To avoid vasospasms, IVUS exploration was performed after intracoronary administration of 200  $\mu\text{g}$  of nitroglycerine. The acquired cross-sectional IVUS image of the VP corresponded to the site exhibiting the thinner fibroatheroma cap. IVUS scans were performed with the iLab platform (Boston Scientific, Watertown, MA, USA) equipped with 40-MHz catheters (Atlantis SR Pro 3.6F, Boston Scientific). The spatial resolution of the ultrasound images acquired with the IVUS system was approximately 90  $\mu\text{m}$  in the radial direction (Chopard et al. 2010).

*IVUS image analysis.* IVUS echogenicity aspects were used to characterize VP components: (i) highly hypoechogenic components (or anechogenic zones), suggestive of quasi-cellular tissues (lipid or cellular deposition); (ii) homogeneous reflective components, suggestive of organized or disorganized fibrosis; or (iii) hyperechogenic components (or bright zones), suggestive of calcified regions (Di Mario et al. 1998). A manual segmentation procedure using ImageJ software (ImageJ, NIH, Bethesda, MD, USA) was performed by a cardiologist to extract the contours of each plaque component.

*IVUS measurements and definitions.* Each cross-sectional IVUS image of a lesion was quantitatively analyzed. Plaque area ( $\text{Pla}_{\text{area}}$ ,  $\text{mm}^2$ ); lumen area ( $\text{Lu}_{\text{area}}$ ,  $\text{mm}^2$ ); necrotic core area ( $\text{Core}_{\text{area}}$ ,  $\text{mm}^2$ ); calcified area ( $\text{Cal}_{\text{area}}$ ,  $\text{mm}^2$ ); degree of stenosis ( $\text{Stenos}_{\text{deg}}$ , %), which is  $100 \times \text{Pla}_{\text{area}} / (\text{Pla}_{\text{area}} + \text{Lu}_{\text{area}})$ ; and cap thickness ( $\text{Cap}_{\text{thick}}$ , mm), which is defined as the shortest distance between the lumen and the necrotic core, were measured.

### *Forward problem: Strain field distributions*

The files of the digitized contours obtained with ImageJ were imported into MATLAB and then transferred in Comsol (Structural Mechanics Module, Version 3.5,

Comsol, France) *via* the LiveLink MATLAB/Comsol toolbox. Radial strain elastograms were obtained by performing static finite-element (FE) computations on all VP geometries using Comsol software. Entire plaque geometries were meshed with approximately 15,000 six-node triangular elements. The center of gravity of the lumen, which was numerically determined as the barycenter (*i.e.*, the center of mass) of the lumen area, was used as the origin of the cylindrical coordinate system  $(r, \theta)$ . The strain fields were interpolated on a regular polar mesh with a given radial step resolution of 36  $\mu\text{m}$  and an angular step resolution corresponding to 256 radial directions, which is the resolution that can be expected from endovascular elastography (Maurice *et al.* 2007).

*Boundary conditions and material properties.* The FE simulations were conducted under the assumption of plane strain. Because instantaneous pressure was not recorded during IVUS scans of the coronary arteries, we assumed a blood pressure differential,  $\Delta P$ , of 1 kPa (or 7.5 mm Hg), which corresponds to a realistic pressure gradient occurring between two successive IVUS images recorded during the cardiac cycle. Free boundary condition was assumed at the external diameter of the artery. The mechanical properties of the fibrosis, calcified area and soft necrotic core were modeled as isotropic and quasi-incompressible media (Poisson ratio  $\nu = 0.49$ ) with Young's moduli  $E_{\text{fibrosis}} = 800$  kPa,  $E_{\text{calcified}} = 5000$  kPa and  $E_{\text{core}} = 5$  kPa, respectively (Finet *et al.* 2004).

*Sensitivity study of effect of noise on input radial strain data.* To investigate the influence of noise on the performance of the improved elasticity-palpography technique, white noise was added to each FE simulated radial strain field used as input. For the noise model, we used a normal distribution of noise with zero mean and a standard deviation of  $(a\varepsilon_{\text{rr}} + b)\beta$ , where  $a = 0.2\%$ ,  $b = 0.04\%$  and  $\varepsilon_{\text{rr}}$  is the local value of the radial strain (Baldewsing *et al.* 2005; Le Floc'h *et al.* 2009). The noise field was significantly amplified by increasing  $\beta$  from 1 to 6. For each level of noise  $\beta$ , 10 computations in which the noise was spatially randomly distributed were performed, and the averaged Young's modulus of each plaque constituent ( $\pm$  standard deviation) was presented.

#### *Inverse problem: Stress-strain modulus palpogram*

*Stress-strain modulus palpogram of Céspedes et al. (2000).* The S-SM (called  $E_{\text{palpo}}$ ) was defined by Céspedes *et al.* (2000) as the local radial stiffness of the thick endoluminal layer of the arterial wall (*i.e.*, of the palpography domain). Inspired by the expression of the S-SM obtained for a thick-walled isotropic cylindrical vessel with a specific concentric cylindrical

palpography domain, Céspedes *et al.* (2000) proposed the S-SM approximation (all details are presented in Appendix I)

$$E_{\text{palpo}}^{\text{Céspedes}}(\theta) = \frac{\Delta P/2}{\varepsilon(\theta)} \quad (1a)$$

$$\varepsilon(\theta) = \left| \int_{R_i(\theta)}^{R_p(\theta)} \varepsilon_{\text{rr}}(r, \theta) dr \right| \quad (1b)$$

where  $R_i(\theta)$  and  $R_p(\theta)$  are the inner and outer radii of the palpography domain, respectively.

*Stress-strain modulus palpogram revisited.* We revisited the S-SM formulation of Céspedes *et al.* (2000) to account for both the anatomic shapes of the atherosclerosis plaque and the palpography domain. On the basis of the relationship between the deviatoric radial stress  $\sigma_{\text{rr}}^{\text{dev}}(r, \theta)$ , the Young's modulus  $E(r, \theta)$  and the radial strain component  $\varepsilon_{\text{rr}}(r, \theta)$  for a heterogeneous, isotropic, incompressible and linear elastic continuum medium (Timoshenko and Goodier 1987),

$$\sigma_{\text{rr}}^{\text{dev}}(r, \theta) = \frac{2}{3} E(r, \theta) \varepsilon_{\text{rr}}(r, \theta) \quad (2)$$

we redefined the S-SM as the ratio of the average deviatoric radial stress to the average radial strain along the radial axis

$$E_{\text{palpo}}^{\text{new}}(\theta) = \frac{3}{2} \frac{\left| \int_{R_i(\theta)}^{R_p(\theta)} \sigma_{\text{rr}}^{\text{dev}}(r, \theta) dr \right|}{\varepsilon(\theta)} \quad (3)$$

where  $\varepsilon(\theta)$  is given by Eq. (1b).

Moreover, knowing that the radial strain  $\varepsilon_{\text{rr}}(r, \theta)$  is proportional to the imposed change in pressure,  $\Delta P$ , and inversely proportional to the amplitude of the Young's modulus,  $E(r, \theta)$ ,

$$\varepsilon_{\text{rr}}(r, \theta) = \frac{3}{2} \frac{\Delta P}{E(r, \theta)} h(r, \theta) \quad (4)$$

(where the constant 3/2 is introduced for mathematical convenience only), the expression of the deviatoric radial stress given by Eq. (2) can be rewritten as

$$\sigma_{\text{rr}}^{\text{dev}}(r, \theta) = \Delta P h(r, \theta) \quad (5)$$

where  $h(r, \theta)$  is a new correcting shape function that accounts for the entire plaque morphology, including the geometries of all plaque heterogeneities. Taking advantage of such an expression for the deviatoric radial stress, the new S-SM (Eq. [3]) becomes

Table 1. IVUS-detected and modeled atherosclerotic plaque characteristics

Plaque no.	Origin of geometry	Cap thickness ( $\mu\text{m}$ )	Area ( $\text{mm}^2$ )			Stenosis (%)	
			Necrotic core	Calcium	Plaque		
1	Model	—	—	—	25.13	3.14	89
2	IVUS	93	1.36	—	8.74	2.789	76
3	IVUS	100	5.39	—	16.70	3.24	84
4	IVUS	162	1.20/0.51	—	17.85	6.75	73
5	IVUS	193	2.11	0.40	17.53	3.60	83
6	IVUS	62	3.54	1.60	15.64	4.52	78
7	IVUS	220	2.15/0.70	0.89	16.88	3.62	82

IVUS = intravascular ultrasound.

$$E_{\text{palpo}}^{\text{new}}(\theta) = \frac{\Delta P \left| \int_{R_i(\theta)}^{R_p(\theta)} h(r, \theta) dr \right|}{\varepsilon(\theta)} \quad (6)$$

Because  $h(r, \theta)$ , is an unknown function that escapes to direct measurements, we computed an approximated correcting shape function,  $h^*(r, \theta)$ , that accounts for anatomic cross-sectional plaque geometry.

Such an approximated correcting function was obtained by using a FE analysis and by assuming the plaque homogeneous, isotropic and quasi incompressible with the Young's modulus  $E$ . This FE simulation was performed in linear elasticity with a loading blood pressure amplitude  $\Delta P$ . From Eq. (4) and with the knowledge of the spatial radial strain distribution, we extracted the approximated shape function,  $h^*(r, \theta)$ , which was used to revisit the S-SM formulation for complex plaque geometries:

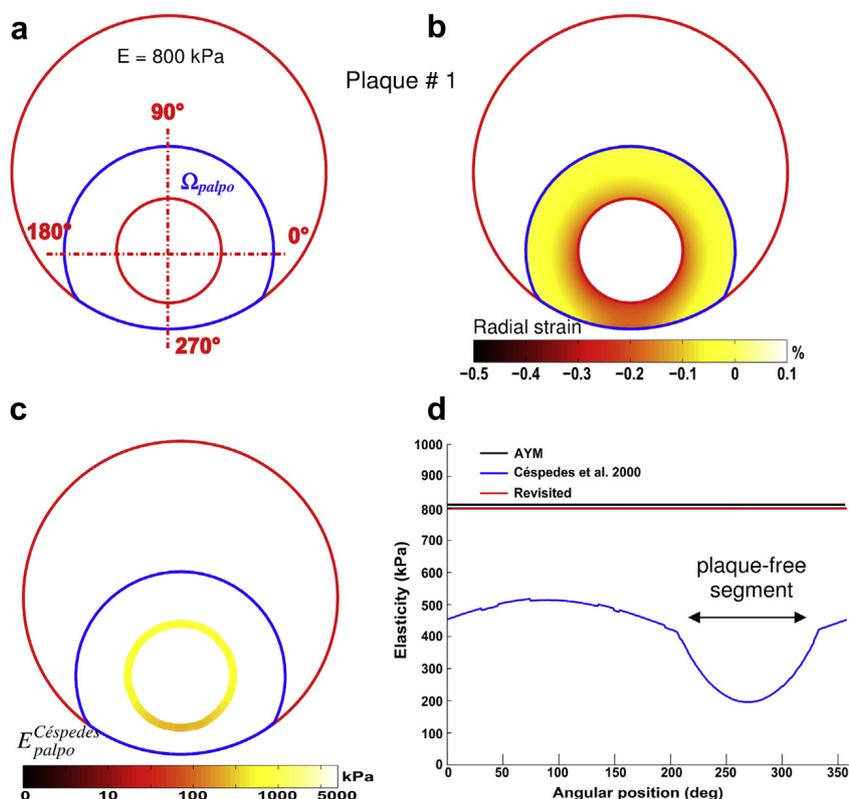


Fig. 1. Performance of the improved elasticity-palpography technique. (a) Contours (in red) of an idealized eccentric and circular plaque model (called plaque 1) in which the lesion is homogeneous. The palpography domain,  $\Omega_{\text{palpo}}$ , is also given (blue contours). (b) Radial strain elastogram computed in the palpography domain. (c) Computed original (Céspedes et al. 2000) stress-strain modulus (S-SM) palpogram. (d) Comparisons between original S-SM, improved (Revisited) S-SM and averaged Young's modulus (AYM) palpograms.

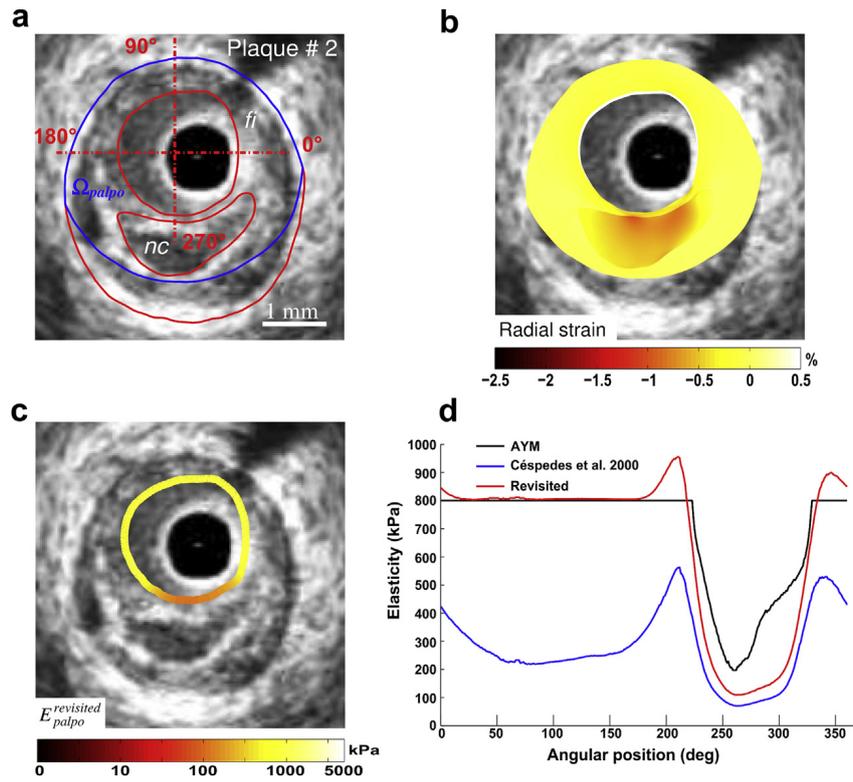


Fig. 2. Performance of the improved elasticity-palpography technique in detecting a vulnerable plaque when the whole necrotic core is included in the palpography domain. (a) Intravascular ultrasound image of plaque 2 with plaque constituents (red contours). The boundaries of the palpography domain,  $\Omega_{palpo}$ , are also given (blue contours). (b) Radial strain elastogram in the palpography domain. (c) Computed improved (Revisited) stress-strain modulus (S-SM) palpogram. (d) Comparisons between original S-SM (Céspedes *et al.* 2000), improved (Revisited) S-SM and averaged Young's modulus (AYM) palpograms. nc = necrotic core, fi = fibrous region.

$$E_{palpo}^{revisited}(\theta) = \frac{\Delta P \left| \int_{R_i(\theta)}^{R_p(\theta)} h^*(r, \theta) dr \right|}{\varepsilon(\theta)} \quad (7)$$

Interestingly, this original revisited S-SM formulation (Eq. [7]) allows us to find the real Young's modulus amplitude  $E$  when considering a homogeneous isotropic plaque (*i.e.*,  $E_{palpo}^{revisited}(\theta) = E$ ), whatever their geometries and the palpography domains considered  $\Omega_{palpo}$ , where  $R_i(\theta) \leq r \leq R_p(\theta)$ .

*The Young's modulus palpogram.* To discuss the physical meaning of the original and revisited S-SM formulations given by Eqs. (1) and (7), respectively, we compared them with the circumferential distribution of the averaged Young's modulus along the radial axis (AYM):

$$AYM(\theta) = \frac{1}{R_p(\theta) - R_i(\theta)} \int_{R_i(\theta)}^{R_p(\theta)} E(r, \theta) dr \quad (8)$$

where  $E(r, \theta)$  is the spatial distribution of the Young's modulus.

Moreover, to quantify the accuracy of the reconstructed S-SM palpograms we computed the mean relative stress-strain modulus error ( $MR_{error}$ ):

$$MR_{error} = 100 \int_0^{2\pi} \frac{E_{palpo}(\theta) - AYM(\theta)}{AYM(\theta)} d\theta \quad (9)$$

## RESULTS

### Intravascular ultrasound study

Six non-ruptured VPs with necrotic cores and calcified areas were identified after extensive IVUS scanning. The geometric characteristics of the six non-ruptured VPs scanned *in vivo* (plaques 2–7) and the eccentric circular idealized homogeneous plaque (plaque 1) are summarized in Table 1. All results presented in our figures were obtained from simulations performed without white noise (*i.e.*,  $\beta = 0$ ) and with a blood pressure differential,  $\Delta P$ , of 1 kPa, unless otherwise stated.

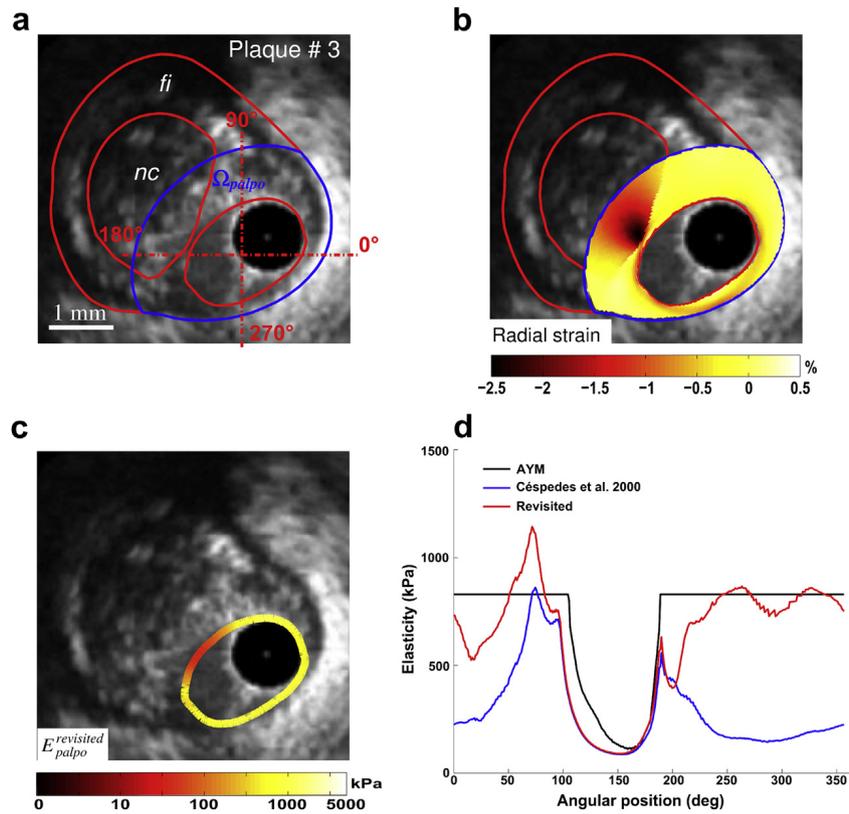


Fig. 3. Performance of the improved elasticity-palpography technique in detecting a vulnerable plaque when only a part of the large necrotic core is included in the palpography domain. (a) Intravascular ultrasound image. (b) Radial strain. (c) Improved (Revisited) stress-strain modulus (S-SM) palpogram. (d) Comparisons between S-SM palpograms.

*Performance of improved elasticity-palpography technique*

*Importance of considering the correcting stress function.* To highlight the importance of using the revisited S-SM formulation for non-concentric lesions with arbitrary palpography domains, we first conducted our simulations on the idealized eccentric plaque geometry (see plaque 1, Fig. 1). This idealized homogeneous plaque was assumed to be isotropic ( $E = 800$  kPa) and quasi-incompressible (Poisson ratio  $\nu = 0.49$ ). The improved S-SM palpogram appears to be less sensitive to the geometries of the arterial plaque and palpography domain than that derived with the E-PT. The S-SM palpogram computed with the IE-PT remains almost constant and close to 800 kPa—which is also the value of the real averaged Young’s modulus—even in the free-plaque arc length, which is the thinnest region of the palpography domain (Fig. 1d).

*Detection of soft inclusions.* Improved S-SM palpograms obtained for VPs with one (plaques 2 and 3, Figs. 2 and 3) and two (plaque 4, Fig. 4) necrotic cores are illustrated. Necrotic core sites were accurately detected using the IE-PT. The amplitude of the revisited S-SM was found to be close to the Young’s modulus of the fibrosis

(i.e., close to 800 kPa) excepted at a soft inclusion locations, for which the S-SM amplitudes were found to be lower. Compared with the AYM, the S-SM values at the necrotic core locations were underestimated.

*Detection of vulnerable plaques with calcified inclusions.* For two VP morphologies (plaques 5 and 6) with isolated necrotic cores and calcified inclusions (Figs. 5 and 6), the IE-PT detected and differentiated the soft and hard inclusions. Compared with the AYM, the S-SM amplitudes at the calcified inclusion locations were underestimated by almost a factor of 2. Figure 7 illustrates the abilities of the proposed IE-PT to detect a complex VP (plaque 7) with adjacent soft and hard inclusions located between 7 and 9 o’clock and one isolated large necrotic core located between 2 and 6 o’clock. The IE-PT successfully detected the isolated soft inclusion adjacent to the calcified area.

*Comparison between original and improved elasticity-palpography techniques.* Our quantitative results indicated that the mean relative error of the stress-strain modulus decreased from  $61.02 \pm 9.01\%$  to  $15.12 \pm 12.57\%$  when using the improved rather than the original elasticity-palpography technique (see

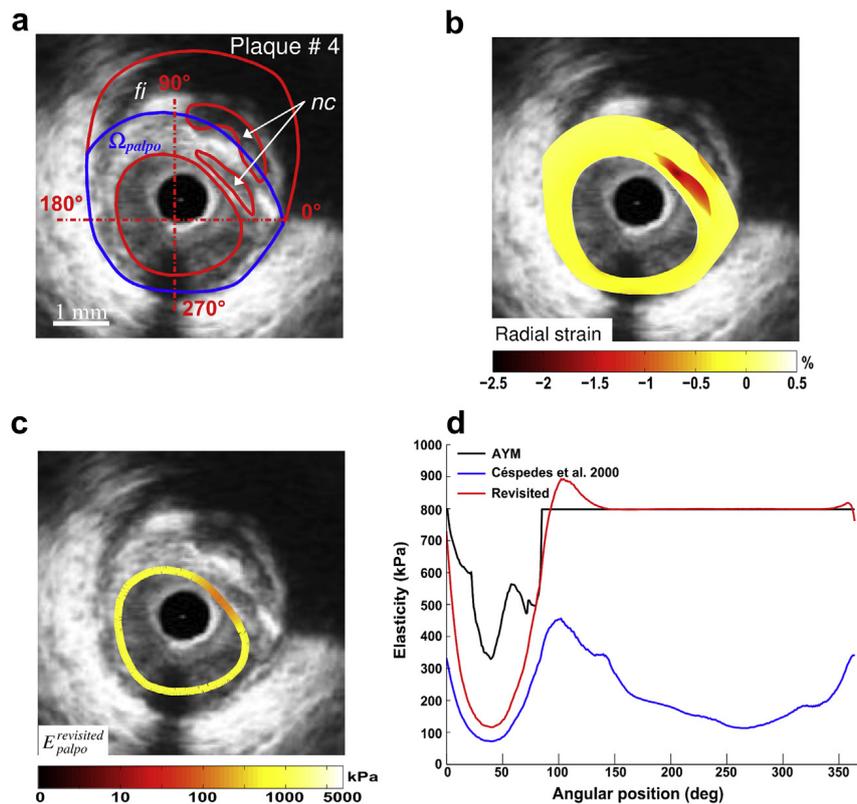


Fig. 4. Performance of the improved elasticity-palpography technique in detecting a vulnerable plaque with two necrotic cores. (a) Intravascular ultrasound image. (b) Radial strain. (c) Improved (Revisited) stress-strain modulus (S-SM) palpogram. (d) Comparisons between S-SM palpograms.

Table 2). Simulations performed on plaque 4 (Fig. 4) using the original palpography approach did not differentiate the geometric effects induced by the shape of the VP from those generated by the mechanical properties of heterogeneous plaque (Fig. 4d). When the E-PT of Céspedes *et al.* (2000) was used, the S-SM amplitudes computed along the plaque-free segment (*i.e.*, between angular positions  $180^\circ$  and  $300^\circ$ , Fig. 4a, d) were found to be similar to those computed at the plaque segment with necrotic cores (*i.e.*, between  $0^\circ$  and  $90^\circ$ , Fig. 4a, d). The IE-PT corrected for such geometric effects because the improved S-SM palpogram highlighted the soft inclusion site only. Similar results were found for all VPs considered in this study (see Figs. 2, 3 and 5).

*Influence of white noise on stress-strain modulus palpogram.* The influence of noise was studied on vulnerable plaque 2 (Fig. 8 and Table 2). Based on the definition of the signal-to-noise ratio, we converted our white noise amplitude on the decibel scale (see Appendix II). By applying such an approach to plaque 2, we found that  $\beta = 2, 4$  and  $6$  corresponds to noise levels of 13, 7 and 3.4 dB, respectively. The robustness of the IE-PT with increasing white noise level is illustrated in Figure 8. According to the simulations performed, even on introduc-

tion of significant white noise ( $\beta = 6$ ), the IE-PT was still able to detect the soft inclusion site (Fig. 8c). We found that the mean relative error of the stress-strain modulus  $MR_{\text{error}}$  increased from  $4.70 \pm 4.90\%$  at a white noise level of  $\beta = 2$  to  $26.18 \pm 16.24\%$  at triple the white noise ( $\beta = 6$ ) (Table 2).

## DISCUSSION

Critical to the detection of VPs is accurate quantification of both the morphology and the mechanical properties of the diseased arteries (Cheng *et al.* 1993; Finet *et al.* 2004). Such knowledge could lead to development of a specific therapy for prevention of acute thrombotic events (Libby 2001). Although several endovascular approaches have been implemented to approximate mechanical strain *in vivo* (de Korte *et al.* 2002; Doyley 2012; Kim *et al.* 2004; Maurice *et al.* 2007; Wan *et al.* 2001), the spatial plaque Young's modulus has not yet been determined for "real-time" clinical use. Such an elasticity map remains difficult to assess because the full inverse problem needs to be solved in continuum mechanics using sophisticated non-linear mathematical optimization tools and complex procedures (Doyley

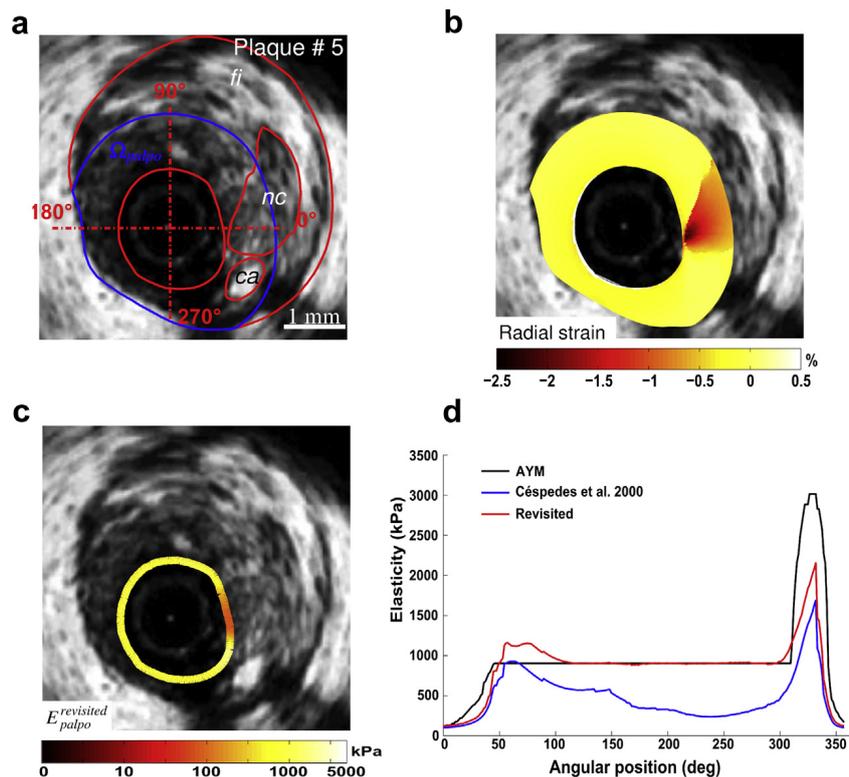


Fig. 5. Performance of the improved elasticity-palpography technique in detecting a vulnerable plaque with a small calcified inclusion. (a) Intravascular ultrasound image. (b) Radial strain. (c) Improved (Revisited) stress-strain modulus (S-SM) palpogram. (d) Comparisons between S-SM palpograms.

2012; Le Floc'h et al. 2009, 2010, 2012; Richards and Doyley 2011;).

Céspedes et al. (2000) proposed the E-PT, which allows rapid quantification of wall stiffness on the basis of arterial strain and blood pressure measurements. However, this technique suffers from major limitations because it was developed for homogeneous, isotropic, quasi incompressible, circular and concentric atherosclerotic plaques only. Therefore, in the present study, the original palpography technique was successfully revisited and improved to account for complex plaque and arbitrary palpography domain geometries.

Our results clearly indicate that the performance of the revisited S-SM formulation not only significantly improved the accuracy of the original S-SM palpogram, but, more importantly, gave physical meaning to the amplitude of the improved S-SM palpogram.

#### *Has the revisited stress-strain modulus formulation significantly improved the palpography technique?*

The original S-SM palpogram neglected the geometric effects induced by the anatomic shape of the atherosclerotic plaque and was derived on the assumption of a circular palpography domain. When the E-PT was used, the resulting S-SM values along the plaque-free segment of the atherosclerotic coronary artery were

found to be lower than the averaged Young's modulus amplitudes of the arterial wall. The original S-SM palpogram of plaque 2 (Fig. 2d) shows such sites with low S-SM amplitudes located between angular positions 50° and 150° (Fig. 2a and c). The IE-PT corrects for this limitation as it accounts for real plaque and palpography domain geometries. Moreover, simulations performed on the idealized homogeneous lesion (plaque 1) (Fig. 1) clearly illustrate the advantage of considering the new approach. Indeed, the exact solution was reached when using the revisited technique, whereas the mean relative error was close to 49% when the original technique was used (Table 2). The IE-PT is less sensitive to geometric effects and can differentiate between plaque elasticity and apparent stiffness, which is dependent on arterial wall thickness (Fig. 1).

#### *Is the stress-strain modulus palpogram sufficient to detect vulnerable plaques?*

The IE-PT is sufficient to detect and identify all VPs without calcified inclusions (see Figs. 2, 3 and 4). More interestingly, the IE-PT appears to be reliable enough to detect complex VPs with calcified inclusions (Figs. 5, 6 and 7). Let us point out that although both S-SM palpograms for plaque 7 (Fig. 7c), correctly identified the presence of the necrotic core, even though a soft

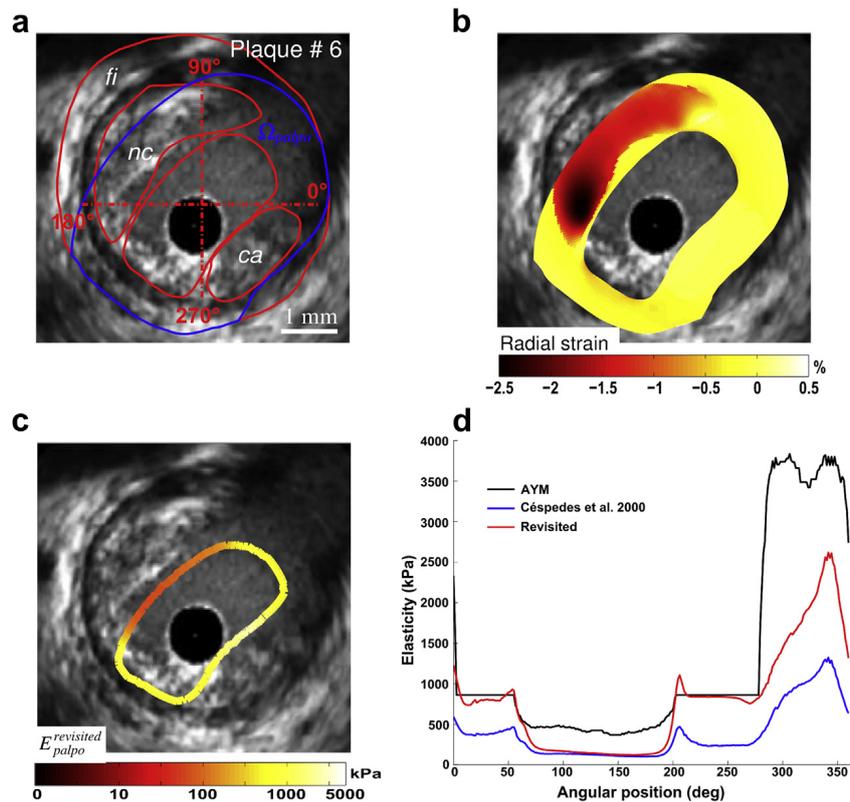


Fig. 6. Performance of the improved elasticity-palpography technique in detecting vulnerable plaque with a large calcified area. (a) Intravascular ultrasound image. (b) Radial strain. (c) Improved (Revisited) stress-strain modulus (S-SM) palpogram. (d) Comparisons between S-SM palpograms.

inclusion was adjacent to the calcified inclusion and increased the amplitude of the AYM at this site (*i.e.*, between angular positions  $180^\circ$  and  $240^\circ$ ) (Figs. 7a, d), only the IE-PT was able to correct for the elasticity amplitudes at the plaque-free segment (*i.e.*, between angular positions  $30^\circ$  and  $180^\circ$ ) (Fig. 7a, d).

*Is the revisited stress-strain modulus palpogram sufficient to diagnose the degree of stability of vulnerable plaques?*

Fibrous cap thickness is often used by interventional cardiologists to diagnose the degree of VP instability. Recent studies (Cilla *et al.* 2012; Ohayon *et al.* 2008) have shown that other emergent biomechanical factors such as necrotic core thickness (rather than necrotic core area) and arterial remodeling index are also critical in determining plaque instability. The palpography technique does not permit direct measurements of such key morphologic determinants. Therefore, although the IE-PT is reliable in detecting VPs, this approach is not sufficient to diagnose the degree of stability of VPs.

*Is there an optimal size for the palpography domain?*

As mentioned previously, the main limitation of the palpography technique is that an optimal circular palpog-

raphy domain is necessary to obtain accurate and reliable S-SM palpograms. Thus, the original S-SM appears to be more adaptable to the detection of vulnerable concentric atherosclerotic lesions, because its formulation was based on the assumption of a cylindrical concentric plaque. The IE-PT may be viewed as an extension of the original formulation allowing the detection of eccentric VPs, which are very common (Glagov *et al.* 1987). Furthermore, the cardiologist has the flexibility to choose any arbitrary endoluminal thick layer size and shape as the palpography domain.

*Study limitations*

A major limitation of this study was that our analysis was performed in the absence of residual strain. The effects of such residual strain have been investigated in an *ex vivo* study performed by Ohayon *et al.* (2007) with several human vulnerable coronary plaque samples. We found that residual strain was not negligible and affects mainly the peak cap stress amplitude in the thin fibrous cap. Therefore, on the basis of our previous findings, the absence of residual strain should not alter the characterization of the mechanical properties presented in this study, which was the ultimate goal.

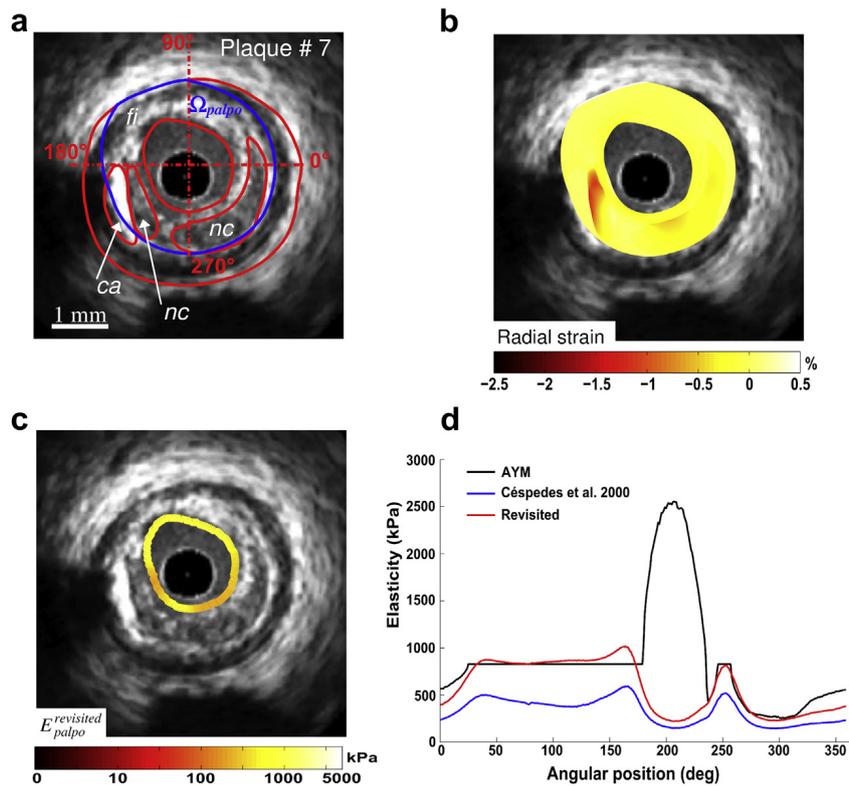


Fig. 7. Performance of the improved elasticity-palpography technique in detecting a vulnerable plaque with a small calcified inclusion adjacent to a necrotic core. (a) Intravascular ultrasound image. (b) Radial strain. (c) Improved (Revisited) stress-strain modulus (S-SM) palpogram. (d) Comparisons between S-SM palpograms.

A second study limitation was that our study was performed on a relatively small number of cases ( $n = 7$ ). Such atherosclerotic lesions were chosen to be representative of a larger population. Indeed, different necrotic core and calcified inclusion shapes were used to take into account a large variety of clinical cases. Nevertheless, further studies are needed to extend and strengthen the present findings.

*Potential clinical implication*

Stabilization of vulnerable plaque remains a significant clinical problem (Abela et al. 2011; Ylä-Herttuala et al. 2011). Studies conducted to analyze the structural variation in the fibrous cap and necrotic core with specific drug treatments (e.g., all statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors) revealed an enhancement of plaque stability (Libby et al. 2002; Nozue et al. 2012). As shown

Table 2. Mean relative errors ( $MR_{error}$ ) obtained from palpograms when using either the original or improved elasticity-palpography technique\*

Plaque no.	Original $MR_{error}$ (%) without noise	Improved (revisited) $MR_{error}$ (%)			
		Without noise ( $\beta = 0$ )	With noise		
			$\beta = 2$	$\beta = 4$	$\beta = 6$
1	48.97	0.00	—	—	—
2	60.82	11.43	4.70 ± 4.90	14.52 ± 12.46	26.18 ± 16.24
3	61.70	17.30	—	—	—
4	71.26	10.89	—	—	—
5	55.49	8.21	—	—	—
6	73.97	40.18	—	—	—
7	54.89	17.85	—	—	—
	61.02 ± 9.01	15.12 ± 12.57	—	—	—

\* The influence of white noise was studied using vulnerable plaque 2.

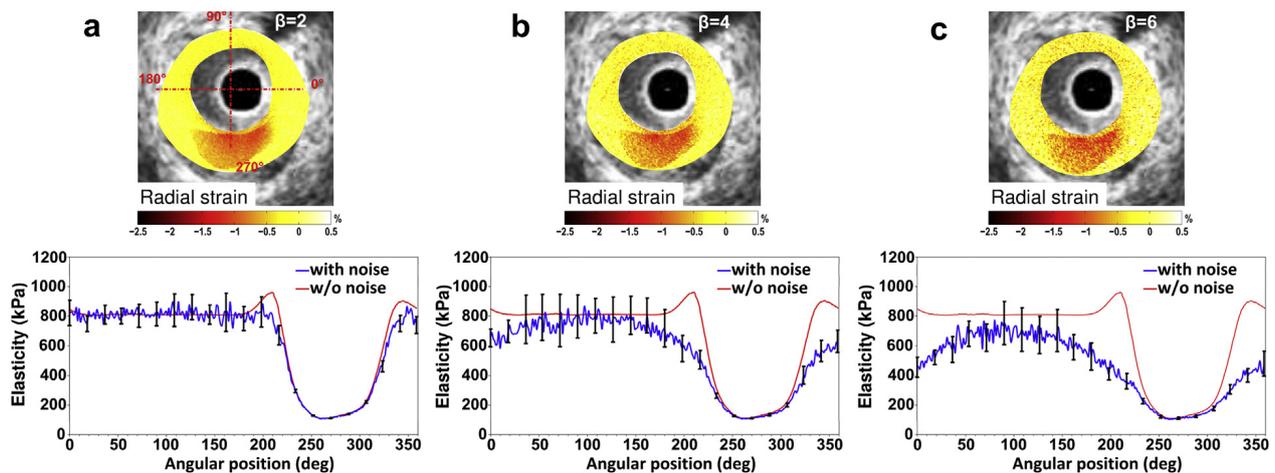


Fig. 8. Results of the sensitivity analysis performed to investigate the influence of white noise added to the strain field on the reconstructed improved stress-strain modulus (S-SM) palpogram. Plaque 2 was used for this study. Row 1: Input radial strain fields obtained with different levels of white noise ( $\beta = 2, 4$  and  $6$ ). Row 2: S-SM palpograms obtained with the improved elasticity-palpography technique.

in one of our previous studies (Finet *et al.* 2004), a very slight increase in the mechanical properties of plaque constituents, namely, hardening of the lipidic necrotic core, can tilt a VP from instability to stability. The proposed improved elasticity-palpography imaging technique is promising because it provides a non-invasive approach to analyze the evolution of the mechanical properties of atherosclerotic plaques during drug therapies.

**Acknowledgments**—Grant support was provided by the Agence Nationale de la Recherche (ANR), France (ATHEBIOMECH project), and by the collaborative health research joint program of the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC 323405-06) and the Canadian Institutes of Health Research (CIHR CPG-80085). This research is now supported by a joint international program of the ANR (MELANII Project 09-BLANC-0423) and NSERC Strategic Grant STPGP-381136-09. Flavien Deleaval held a doctoral fellowship from la Région Rhône-Alpes, France (2010–2013).

## REFERENCES

- Abela GS, Vedre A, Janoudi A, Huang R, Durga S, Tamhane U. Effect of statins on cholesterol crystallization and atherosclerotic plaque stabilization. *Am J Cardiol* 2011;107:1710–1717.
- Baldewing RA, Mastik F, Schaar JA, Serruys PW, van der Steen AF. Robustness of reconstructing the Young's modulus distribution of vulnerable atherosclerotic plaques using a parametric plaque model. *Ultrasound Med Biol* 2005;31:1631–1645.
- Briley-Saebo KC, Mulder WJ, Mani V, Hyafil F, Amirbekian V, Aguinaldo JG, Fisher EA, Fayad ZA. Magnetic resonance imaging of vulnerable atherosclerotic plaques: Current imaging strategies and molecular imaging probes. *J Magn Reson Imaging* 2007;26:460–479.
- Carlier SG, Tanaka K. Studying coronary plaque regression with IVUS: A critical review of recent studies. *J Interv Cardiol* 2006;19:11–15.
- Cespedes EI, de Korte CL, van der Steen AF. Intraluminal ultrasonic palpation: Assessment of local and cross-sectional tissue stiffness. *Ultrasound Med Biol* 2000;26:385–396.
- Cespedes I, Ophir J, Ponnekanti H, Maklad N. Elastography: Elasticity imaging using ultrasound with application to muscle and breast in vivo. *Ultrasound Imaging* 1993;15:73–88.
- Cheng GC, Loree HM, Kamm RD, Fishbein MC, Lee RT. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions: A structural analysis with histopathological correlation. *Circulation* 1993;87:1179–1187.
- Chopard R, Bussel L, Motreff P, Rioufol G, Tabib A, Douek P, Meyronet D, Revel D, Finet G. How reliable are 40 MHz IVUS and 64-slice MDCT in characterizing coronary plaque composition? An ex vivo study with histopathological comparison. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010;26:373–383.
- Cilla M, Pena E, Martinez MA. 3D computational parametric analysis of eccentric atheroma plaque: Influence of axial and circumferential residual stresses. *Biomech Model Mechanobiol* 2012;11:1001–1013.
- De Korte CL, Carlier SG, Mastik F, Doyle MM, van der Steen AF, Serruys PW, Bom N. Morphological and mechanical information of coronary arteries obtained with intravascular elastography: Feasibility study in vivo. *Eur Heart J* 2002;23:405–413.
- Di Mario C, Gorge G, Peters R, Kearney P, Pinto F, Hausmann D, von Birgelen C, Colombo A, Mudra H, Roelandt J, Erbel R. Clinical application and image interpretation in intracoronary ultrasound. Study Group on Intracoronary Imaging of the Working Group of Coronary Circulation and of the Subgroup on Intravascular Ultrasound of the Working Group of Echocardiography of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1998;19:207–229.
- Doyle MM. Model-based elastography: A survey of approaches to the inverse elasticity problem. *Phys Med Biol* 2012;57:R35–R73.
- Doyle MM, Mastik F, de Korte CL, Carlier SG, Cespedes EI, Serruys PW, Bom N, van der Steen AFW. Advancing intravascular ultrasonic palpation toward clinical applications. *Ultrasound Med Biol* 2001;27:1471–1480.
- Finet G, Ohayon J, Rioufol G. Biomechanical interaction between cap thickness, lipid core composition and blood pressure in vulnerable coronary plaque: Impact on stability or instability. *Coron Artery Dis* 2004;15:13–20.
- Fleg JL, Stone GW, Fayad ZA, Granada JF, Hatsukami TS, Kolodgie FD, Ohayon J, Pettigrew RI, Sabatine MS, Tearney GJ, Waxman S, Domanski MJ, Srinivas PR, Narula J. Detection of High-Risk Atherosclerotic Plaque: Report of the NHLBI Working Group on Current Status and Future Directions. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:941–955.
- Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371–1375.

- Jang IK, Bouma BE, Kang DH, Park SJ, Park SW, Seung KB, Choi KB, Shishkov M, Schlendorf K, Pomerantsev E, Houser SL, Aretz HT, Tearney GJ. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: Comparison with intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:604–609.
- Kim K, Weitzel WF, Rubin JM, Xie H, Chen X, O'Donnell M. Vascular intramural strain imaging using arterial pressure equalization. *Ultrasound Med Biol* 2004;30:761–771.
- Larose E, Yeghiazarians Y, Libby P, Yucel EK, Aikawa M, Kacher DF, Aikawa E, Kinlay S, Schoen FJ, Selwyn AP, Ganz P. Characterization of human atherosclerotic plaques by intravascular magnetic resonance imaging. *Circulation* 2005;112:2324–2331.
- Le Floc'h S, Cloutier G, Finet G, Tracqui P, Pettigrew RI, Ohayon J. On the potential of a new IVUS elasticity modulus imaging approach for detecting vulnerable atherosclerotic coronary plaques: In vitro vessel phantom study. *Phys Med Biol* 2010;55:5701–5721.
- Le Floc'h S, Cloutier G, Saijo Y, Finet G, Yazdani SK, Deleaval F, Rioufol G, Pettigrew RI, Ohayon J. A four-criterion selection procedure for atherosclerotic plaque elasticity reconstruction based on in vivo coronary intravascular radial strain sequences. *Ultrasound Med Biol* 2012;38:2084–2097.
- Le Floc'h S, Ohayon J, Tracqui P, Finet G, Gharib AM, Maurice RL, Cloutier G, Pettigrew RI. Vulnerable atherosclerotic plaque elasticity reconstruction based on a segmentation-driven optimization procedure using strain measurements: Theoretical framework. *IEEE Trans Med Imaging* 2009;28:1126–1137.
- Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365–372.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135–1143.
- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott MM, Meigs J, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Roger VL, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Stafford R, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong ND, Wylie-Rosett J. Executive summary: Heart disease and stroke statistics—2010 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:948–954.
- Loree HM, Kamm RD, Stringfellow RG, Lee RT. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ Res* 1992;71:850–858.
- Maldonado N, Kelly-Arnold A, Vengrenyuk Y, Laudier D, Fallon JT, Virmani R, Cardoso L, Weinbaum S. A mechanistic analysis of the role of microcalcifications in atherosclerotic plaque stability: Potential implications for plaque rupture. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;303:H619–H628.
- Maurice RL, Fromageau J, Brusseau E, Finet G, Rioufol G, Cloutier G. On the potential of the lagrangian estimator for endovascular ultrasound elastography: In vivo human coronary artery study. *Ultrasound Med Biol* 2007;33:1199–1205.
- Maurice RL, Ohayon J, Finet G, Cloutier G. Adapting the Lagrangian speckle model estimator for endovascular elastography: Theory and validation with simulated radio-frequency data. *J Acoust Soc Am* 2004;116:1276–1286.
- Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, Umezawa S, Kunishima T, Sato A, Miyake S, Takeyama Y, Morino Y, Yamauchi T, Muramatsu T, Hibi K, Sozu T, Terashima M, Michishita I. Statin treatment for coronary artery plaque composition based on intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Am Heart J* 2012;163:191–199.e1.
- Ohayon J, Dubreuil O, Tracqui P, Le Floc'h S, Rioufol G, Chababreysse L, Thivolet F, Pettigrew RI, Finet G. Influence of residual stress/strain on the biomechanical stability of vulnerable coronary plaques: Potential impact for evaluating the risk of plaque rupture. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H1987–H1996.
- Ohayon J, Finet G, Gharib AM, Herzka DA, Tracqui P, Heroux J, Rioufol G, Kotys MS, Elagha A, Pettigrew RI. Necrotic core thickness and positive arterial remodeling index: Emergent biomechanical factors for evaluating the risk of plaque rupture. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:H717–H727.
- Ohayon J, Teppaz P, Finet G, Rioufol G. In-vivo prediction of human coronary plaque rupture location using intravascular ultrasound and the finite element method. *Coron Artery Dis* 2001;12:655–663.
- Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: A quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasound Imaging* 1991;13:111–134.
- Richards MS, Doyley MM. Investigating the impact of spatial priors on the performance of model-based IVUS elastography. *Phys Med Biol* 2011;56:7223–7246.
- Rioufol G, Finet G, Ginon I, Andre-Fouet X, Rossi R, Vialle E, Desjoyaux E, Convert G, Huret JF, Tabib A. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: A three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002;106:804–808.
- Tearney GJ, Waxman S, Shishkov M, Vakoc BJ, Suter MJ, Freilich MI, Desjardins AE, Oh WY, Bartlett LA, Rosenberg M, Bouma BE. Three-dimensional coronary artery microscopy by intracoronary optical frequency domain imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:752–761.
- Timoshenko SP, Goodier JN. Theory of elasticity. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1987:13–14, 68–71.
- Vancreynest D, Pasquet A, Roelants V, Gerber BL, Vanoverschelde JL. Imaging the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1961–1979.
- Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C13–C18.
- Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262–1275.
- Wan M, Li Y, Li J, Cui Y, Zhou X. Strain imaging and elasticity reconstruction of arteries based on intravascular ultrasound video images. *IEEE Trans Biomed Eng* 2001;48:116–120.
- Ylä-Herttuala S, Bentzon JF, Daemen M, Falk E, Garcia-Garcia HM, Herrmann J, Hoefler I, Jukema JW, Krams R, Kwak BR, Marx N, Naruszewicz M, Newby A, Pasterkamp G, Serruys PW, Waltenberger J, Weber C, Tokgozoglul. Stabilisation of atherosclerotic plaques: Position paper of the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology. *Thromb Haemost* 2011;106:1–19.

## APPENDIX I

### FORMULATION OF THE ORIGINAL STRESS-STRAIN MODULUS PALPOGRAM

Céspedes et al. (2000) defined the S-SM modulus as the ratio of the average radial stress to the average radial strain along the radial axis

$$E_{\text{palpo}}(\theta) = \frac{\int_{R_i(\theta)}^{R_p(\theta)} \sigma_{rr}(r, \theta) dr}{\varepsilon(\theta)} \quad (\text{A1})$$

where  $\varepsilon(\theta)$  is the average radial strain (given by Eq. [1b]);  $\sigma_{rr}(r, \theta)$  is the radial stress component; and  $R_i(\theta)$  and  $R_p(\theta)$  are the non-constant inner and outer radii of the palpography domain ( $\Omega_{\text{palpo}}$ ), respectively.

Let us assume that the artery is a thick-walled cylinder (with inner and outer radii  $R_i$  and  $R_o$ , respectively), isotropic, homogeneous, incompressible, linearly elastic (with Young's modulus  $E$ ), submitted to uniform pressure ( $\Delta P$ ) on the inner boundary  $r = R_i$  and zero pressure on the outer boundary  $r = R_o$ . By assuming plane strain condition and by considering a concentric circular palpography domain  $\Omega_{\text{palpo}}$  (with  $R_i \leq r \leq R_p$ ), the spatial distribution of the local S-SM (given by Eq. [A1]) becomes constant through  $\Omega_{\text{palpo}}$  and equal to

$$E_{\text{palpo}}^{\text{cylinder}} = \frac{\Delta P \left| \int_{R_i}^{R_p} g(r) dr \right|}{\varepsilon} \quad (\text{A2})$$

with

$$\varepsilon = \frac{3}{2E} \frac{\alpha_o^2}{\alpha_p(\alpha_o^2 - 1)} \Delta P \quad (\text{A3a})$$

$$\int_{R_i}^{R_p} g(r) dr = \frac{(\alpha_o^2 - \alpha_p)}{\alpha_p(\alpha_o^2 - 1)} \quad (\text{A3b})$$

where the constant  $\varepsilon$  is the absolute value of the compressive average radial strain (with amplitude given by Eq. [A3a]); and  $\alpha_o$  and  $\alpha_p$  are the relative thicknesses of the arterial wall and palpography domain  $\Omega_{\text{palpo}}$ , respectively ( $\alpha_o = R_o/R_i$  and  $\alpha_p = R_p/R_i$ ). The spatial function  $g(r)$  is a correcting shape function that accounts for the geometry of the thick-walled cylindrical artery. For a specific circular palpography domain only (*i.e.*, when  $R_p = [2\alpha_o^2/(\alpha_o^2 + 1)]R_i$ ), the amplitude of the uniform local S-SM becomes:

$$E_{\text{palpo}}^{\text{cylinder}^*} = \frac{\Delta P/2}{\varepsilon} \quad (\text{A4})$$

It is interesting to note that this S-SM (*i.e.*,  $E_{\text{palpo}}^{\text{cylinder}^*}$ ) is not the Young's modulus  $E$  of the isotropic concentric plaque, because by substituting Eq. (A3a) into Eq. (A4) we obtain the relationship

$$E_{\text{palpo}}^{\text{cylinder}^*} = \frac{1}{3} \frac{\alpha_p(\alpha_o^2 - 1)}{\alpha_o^2} E \quad (\text{A5})$$

An exact analytical S-SM formula is difficult to derive for heterogeneous, eccentric and complex plaque geometries. Céspedes *et al.*

(2000) were inspired by the simplified S-SM solution obtained for a thick-walled cylindrical vessel (Eq. [A4]) to propose their S-SM approximation given by Eq. (1a).

## APPENDIX II

### CONVERTING OUR WHITE NOISE INTO DECIBELS

To find correspondence between the imposed white noise and the signal-to-noise ratio (SNR, in dB), we used the relationship

$$\text{SNR} = 10 \log_{10} \left( \frac{A_{\text{signal}}^2}{A_{\text{noise}}^2} \right) \quad (\text{A6})$$

where  $A_{\text{signal}}$  and  $A_{\text{noise}}$  are the signal and noise amplitudes, respectively. We identified the signal amplitude  $A_{\text{signal}}$  to the mean spatial strain amplitude free of noise. Moreover, in our study, we used the following normal distribution of noise  $A_{\text{noise}}$  with zero mean and standard deviation  $\sigma(r, \theta) = (a\varepsilon_{\text{rr}}(r, \theta) + b)\beta$  where  $a = 0.2\%$ ,  $b = 0.04\%$  and  $\beta$  varies from 2 to 6 (Baldewsing *et al.* 2005; Le Floc'h *et al.* 2009):

$$A_{\text{noise}}(r, \theta) = \text{Normal}(0, \sigma(r, \theta)^2) \quad (\text{A7})$$

By considering these two expressions of  $A_{\text{signal}}$  and  $A_{\text{noise}}$ , we found that

$$\text{SNR} = 10 \log_{10} \left( \frac{\sum_{r, \theta} [\varepsilon_{\text{rr}}(r, \theta)]^2}{\sum_{r, \theta} [A_{\text{noise}}(r, \theta)]^2} \right) \quad (\text{A8})$$

# Chapitre 4

## La modulographie localisée

### Sommaire du chapitre

---

<b>4.1</b>	<b>La modulographie selon Le Floc’h et al. (2009) : <i>iMOD</i></b>	<b>92</b>
4.1.1	La philosophie de l’algorithme <i>iMOD</i>	92
4.1.2	Le critère de segmentation	93
4.1.3	Les limitations	94
<b>4.2</b>	<b>Un nouvel outil de modulographie localisée</b>	<b>95</b>
4.2.1	Application des conditions aux limites	96
4.2.2	Nouveau principe de segmentation	96
4.2.3	Résultats de la modulographie localisée	97
4.2.4	Conclusions sur la modulographie localisée	103

---

## 4.1 La modulographie selon Le Floc’h et al. (2009) : *iMOD*

Dans cette partie, nous traiterons de la résolution de problèmes inverses selon la méthode présentée par Le Floc’h et al. [2009, 2010]. Dans un premier temps, nous présenterons la philosophie de l’algorithme puis nous expliquerons les différentes modifications apportées dans le but de réaliser des calculs plus efficaces.

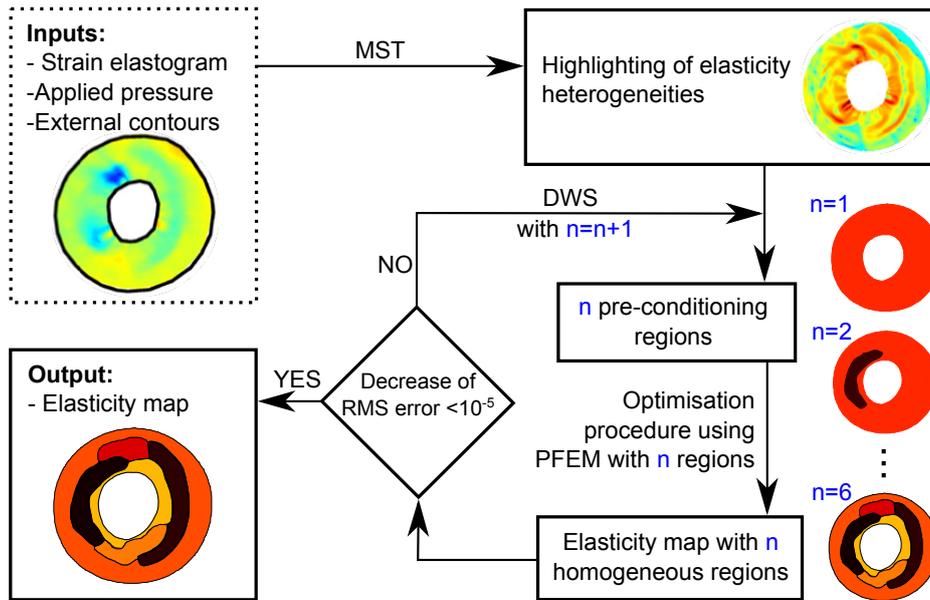
### 4.1.1 La philosophie de l’algorithme *iMOD*

Cette partie a pour objectifs de présenter rapidement l’algorithme *iMOD* ainsi que sa philosophie, afin de comprendre les modifications apportées. Pour entrer plus en profondeur dans la compréhension d’*iMOD*, il est conseillé au lecteur de se référer aux articles [Le Floc’h et al., 2009, 2010] ainsi qu’à la thèse [Le Floc’h, 2009].

Le but de la modulographie, et donc de l’algorithme *iMOD*, est de définir la morphologie ainsi que la rhéologie d’une plaque d’athérome à partir de séquences d’images IVUS. Connaissant ces deux éléments, il est alors possible de calculer les contraintes au sein de l’artère et de définir un degré de stabilité basé sur les efforts mécaniques internes [Richardson et al., 1989; Loree et al., 1992; Cheng et al., 1993; Lee et al., 1993; Ohayon et al., 2001].

Pour ce faire, les déformations ainsi que les contours lumineux et extérieurs de l’artère sont préalablement calculées à partir d’une séquence d’images, afin d’être utilisés comme données d’entrées d’*iMOD*. A partir de ces dernières, trois grandes étapes peuvent résumer le fonctionnement de l’algorithme. Dans un premier temps, un critère de segmentation nommé *Modified Sumi Transform* (MST), [Le Floc’h et al., 2009], est appliqué sur les déformations afin de mettre en évidence les zones à fort gradient d’élasticité. Ce critère permet de mettre en évidence les frontières des inclusions. Dans un deuxième temps, une segmentation par lignes de partage des eaux, [Meyer, 1994], est appliquée sur le MST afin de définir la morphologie des différentes inclusions de l’artère. Pour finir, une optimisation est réalisée sur le nombre d’inclusions de l’artère, ainsi que sur chaque module de rigidité de celle-ci. La figure 4.1 résume les différentes étapes.

Dans ce type de configuration, des hypothèses mécaniques sont faites. Les matériaux sont supposés être incompressibles, isotropes, et élastiques linéaires. Les simulations sont réalisées en deux dimensions en faisant les hypothèses de déformations planes en petits déplacements et petites déformations. De plus, le contour extérieur est supposé libre, c’est-à-dire qu’aucune contrainte n’est appliquée.



**Figure 4.1** – Représentation des différentes étapes décrivant le fonctionnement de l’algorithme *iMOD* développé par Le Floch et al. [2009]

Malgré les différentes hypothèses, l’algorithme *iMOD* est robuste et permet bien de trouver les inclusions et les ordres de grandeur des rigidités [Le Floch et al., 2009, 2010]. Bien entendu, les résultats sont d’autant meilleurs que les données d’entrées respectent les hypothèses de validité de l’algorithme [Le Floch et al., 2012].

### 4.1.2 Le critère de segmentation

Ce paragraphe a pour but d’expliquer rapidement l’origine du critère de segmentation utilisé par *iMOD*, nommé MST (*Modified Sumi Transform*). Développer mathématiquement le critère est permet de mettre en équations les hypothèses mécaniques sur lesquels est construit *iMOD*.

Pour rappel, *iMOD* présume que les déplacements et les déformations entre deux images sont petits, cela implique :

$$[\varepsilon] = \frac{1}{2} \left( \text{Grad}(\vec{u}) + \text{Grad}(\vec{u})^T \right) \quad (4.1)$$

Avec  $\vec{u}$  le vecteur déplacement et  $[\varepsilon]$  le tenseur des déformations. L’algorithme *iMOD* suppose également que les matériaux sont élastiques linéaires incompressibles. Il en découle donc l’équation de loi de comportement suivante :

$$[\sigma] = -P \cdot [Id] + \frac{2}{3} \cdot E(x) \cdot [\varepsilon] \quad (4.2)$$

Avec  $[\sigma]$  et  $[Id]$  respectivement les tenseurs des contraintes et identité.  $E(x)$  le module

d'Young au point de coordonnées  $x$  et  $P$  le Lagrangien issu de l'hypothèse d'incompressibilité.

De plus, tout système mécanique doit respecter l'équation d'équilibre suivante :

$$\operatorname{div}[\sigma] = \rho \vec{\gamma} \quad (4.3)$$

Avec  $\rho$  et  $\vec{\gamma}$  la masse volumique et l'accélération du milieu. Or, du fait que les artères sont imagées à des fréquences importantes, les transformations ont été supposées quasi-statiques, c'est-à-dire que  $\rho \vec{\gamma} = \vec{0}$ . En combinant les équations 4.2 et 4.3, nous obtenons :

$$-\operatorname{Grad}(P) + \frac{2}{3} \cdot E \cdot \left[ \frac{\operatorname{Grad}(E)}{E} \cdot [\varepsilon] + \operatorname{div}[\varepsilon] \right] = \vec{0} \quad (4.4)$$

En remaniant les termes de l'équation précédente, il est possible d'écrire :

$$\frac{\operatorname{Grad}(E)}{E} = \frac{3}{2} \frac{\operatorname{Grad}(P)}{E} [\varepsilon]^{-1} - \operatorname{div}[\varepsilon] \cdot [\varepsilon]^{-1} \quad (4.5)$$

L'équation 4.5 montre que le rapport du gradient du module sur le module d'Young peut être vu comme la somme de deux termes. Le premier terme n'est pas mesurable et ne peut être obtenu qu'*a posteriori* de simulations. Il n'est donc pas possible de calculer le terme  $\frac{\operatorname{Grad}(E)}{E}$  à partir des images. Cependant, [Le Floc'h et al. \[2009\]](#) montrent que la seconde partie du terme est suffisamment sensible pour détecter les variations dans le gradient d'élasticité. Il est donc possible de détecter les variations de rigidité à partir des déformations.

Le terme  $\operatorname{div}[\varepsilon] \cdot [\varepsilon]^{-1}$  est donc appelé le critère *Modified Sumi Transform* (MST).

### 4.1.3 Les limitations

Le principal inconvénient, de ces méthodes de résolution de problèmes inverses par optimisation, est le temps de calcul. En effet, le calcul pour deux images IVUS successives peut prendre plusieurs minutes. Il est donc évident que pour une séquence plus importante d'images, le temps de calcul se compte en heures. Actuellement, il n'est pas concevable de demander aux médecins et aux patients d'attendre plusieurs heures afin d'obtenir un résultat.

Pour pallier ce problème, plusieurs pistes de recherche sont envisageables. Il est possible de travailler directement sur la partie langage de programmation, en utilisant des outils plus efficaces. Il est également possible de développer la partie matériel en réalisant des calculs en parallèle sur des cartes graphiques...

De plus, les nouveaux appareils d'imagerie intravasculaire de type OCT ou IVUS-HD [[Waters et al., 2011](#)] ne permettent plus d'imager les artères dans toute leur épaisseur. Or, l'algorithme *iMOD* ne peut pas réaliser d'optimisation s'il n'a pas le contour extérieur de

l'artère. Il n'est donc plus possible d'utiliser cet algorithme avec ces nouveaux procédés d'imagerie.

Afin de pallier ces deux problèmes, nous avons souhaité travailler sur la partie programmation en limitant la zone de calcul, afin réduire les temps de calcul, de fiabiliser l'algorithme et de pouvoir travailler sur des champs de déformation non complets. Cette démarche est expliquée dans la section suivante.

## 4.2 Un nouvel outil de modulographie localisée

Le but de ce travail est d'améliorer l'algorithme *iMOD* sur différents points :

- Comment appliquer des conditions aux limites plus réalistes ?
- Comment limiter les temps de calcul ?
- Est-il utile d'avoir des informations sur toute la plaque d'athérome ?

A propos des conditions aux limites, l'algorithme d'origine supposait que les bords extérieurs de l'artère étaient libres de toutes contraintes. Or, les artères sont toujours en contact avec d'autres tissus environnants exerçant des efforts. Mécaniquement et lors de simulations par la Méthode des Eléments Finis, les efforts extérieurs peuvent être pris en compte de deux manières différentes : soit en imposant directement les forces mesurées, soit en appliquant les déplacements mesurés. Etant donné que l'élastographie est capable de fournir les déformations et les déplacements de points matériels entre deux images [Maurice and Bertrand, 1999; Maurice et al., 2004], il est donc possible d'appliquer les déplacements réels au niveau des contours extérieurs.

Céspedes et al. [1997, 2000]; Deléaval et al. [2013] , montrent qu'il est possible de retrouver des paramètres mécaniques en ne travaillant que sur une zone restreinte de l'artère, qu'ils définissent comme la zone de palpographie (Section 3.1). En reprenant le principe de réaliser les simulations mécaniques sur une zone limitée, les temps de calcul seront potentiellement réduits.

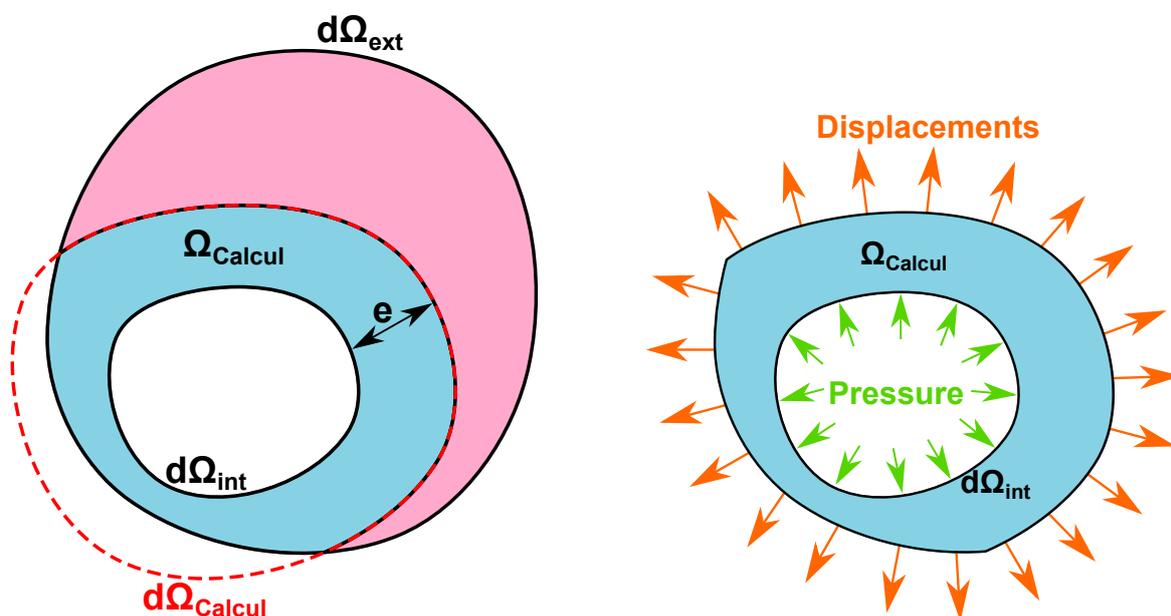
De plus, dans le cas de la quantification du risque de rupture d'une plaque grâce à l'estimation des contraintes, il n'est pas nécessaire d'avoir les contraintes sur la totalité de la plaque, mais uniquement au niveau de la chape fibreuse couvrant la poche lipidique.

A noter que les nouveaux procédés de visualisation utilisés en clinique, de type OCT ou IVUS hautes fréquences, fournissent des images bien plus définies que l'imagerie IVUS traditionnelle. Cependant, en contrepartie d'une résolution accrue, ces dernières technologies ne permettent plus d'imager les artères dans leur ensemble. Il n'est donc plus possible de définir le contour extérieur des artères, nécessaire à l'algorithme *iMOD*.

### 4.2.1 Application des conditions aux limites

Le programme *iMOD* a donc été modifié dans le but d'avoir la possibilité de déterminer une zone de calcul. Celle-ci est définie par rapport aux contours intérieur ( $d\Omega_{int}$ ), extérieur ( $d\Omega_{ext}$ ) de l'artère ainsi qu'à une épaisseur ( $e$ ). Le contour délimitant la zone de travail  $d\Omega_{calcul}$  est défini comme la dilatation de  $d\Omega_{int}$  de telle sorte que la distance entre  $d\Omega_{int}$  et  $d\Omega_{calcul}$  soit égale à  $e$ .

La zone de travail ( $\Omega_{calcul}$ ) est donc définie par l'intersection de deux surfaces, la première engendrée par les contours  $d\Omega_{int}$  et  $d\Omega_{ext}$  et la seconde par  $d\Omega_{int}$  et  $d\Omega_{calcul}$  (Figure 4.2(a)).



(a) Définition de la zone  $\Omega_{calcul}$  sur laquelle seront effectuées les simulations.

(b) Définitions des conditions aux limites appliquées sur  $\Omega_{calcul}$ .

**Figure 4.2** – Schémas représentant le domaine ainsi que les conditions aux limites utilisés dans la version améliorée d'*iMOD*.

Les conditions aux limites appliquées aux frontières de la surface  $\Omega_{calcul}$  sont, d'une part la pression sanguine mesurée durant l'acquisition, d'autre part les déplacements  $U_r$  et  $U_\theta$  mesurés aux niveaux du contour extérieur du domaine (Figure 4.2(b)).

### 4.2.2 Nouveau principe de segmentation

Malgré l'aspect assez technique de cette partie, il semblait important d'aborder les modifications réalisées sur la segmentation, qui joue un rôle essentiel sur la qualité des résultats.

Une des limitations rencontrées durant le développement de la nouvelle version de

l'algorithme *iMOD*, a été le principe de segmentation. En effet, la segmentation par ligne de partage des eaux est très efficace mais la mise en place du critère MST ne permettait pas de réaliser une segmentation sur une zone précise.

La Figure 4.3(b) schématise le problème. L'algorithme de segmentation utilisé par [Le Floc'h et al. \[2009\]](#) ne permettait pas d'avoir des inclusions coupant les contours intérieur et extérieur de la zone de calcul. Ce principe n'est pas limitant lorsque les simulations sont réalisées sur la totalité de l'artère, puisque les inclusions ne peuvent pas sortir de l'artère et donc du domaine de calcul. Il pourrait cependant influencer la mesure de l'épaisseur de la chape fibreuse, notée CTh, puisqu'une zone est créée autour du contour luminal. Il est important de relativiser cette erreur, puisque actuellement, l'imprécision sur la mesure du CTh est principalement due à la précision des images IVUS.

Cependant, lorsque que la zone de calcul ne représente plus la totalité de l'artère, ce principe de segmentation est trop limitant notamment lorsqu'elle coupe des inclusions (Figure 4.3).

La géométrie segmentée, représentée par la Figure 4.3(b) implique que lors de la détermination des modules d'Young, notamment du domaine numéro 2, une partie des déformations n'appartenant pas à la vraie inclusion, sont prises en compte et vont perturber les résultats. En effet, en fonction des proportions  $\frac{\text{Surface vraie de l'inclusion}}{\text{Surface segmentée de l'inclusion}}$ , les résultats sur les rigidités peuvent être complètement faux.

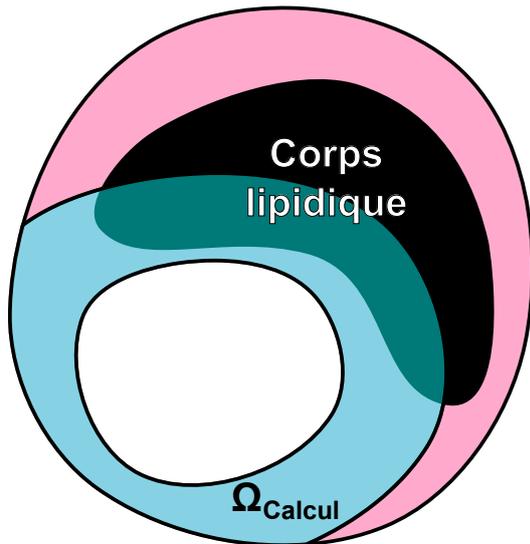
Afin de pallier ce problème, l'algorithme a été légèrement modifié pour permettre aux inclusions de couper les contours extérieur et intérieur comme illustré sur la Figure 4.3(c).

### 4.2.3 Résultats de la modulographie localisée

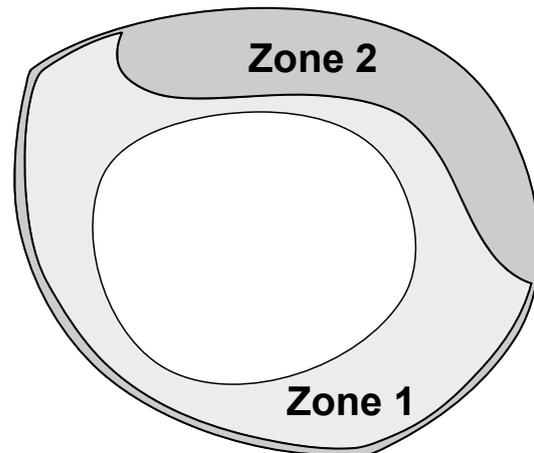
L'algorithme a donc été appliqué sur plusieurs géométries extraites de données *in-vivo*. Dans le but de valider la méthode, et donc de contrôler parfaitement les données d'entrées, les déformations ainsi que les déplacements radiales et circonférentiels ont été simulés. Les résultats présentés ici supposent que la résolution des données est de  $36\mu\text{m}$  suivant les tirs radiaux et de  $1.4\text{deg}$  suivant l'axe circonférentiel. Ces résolutions peuvent représenter des images obtenues avec des échographes IVUS.

Les résultats présentés ici ont été obtenus avec un bruit  $\beta = 1$  en reprenant le modèle de bruit utilisé par [Baldewsing et al. \[2005\]](#); [Le Floc'h et al. \[2009\]](#). Les rigidités utilisées dans les modèles sont de  $5\text{kPa}$  pour les inclusions lipidiques (*nc*),  $800\text{kPa}$  dans le cas de la fibrose (notée *fi*) et  $5000\text{kPa}$  pour les corps calciques (*Ca*).

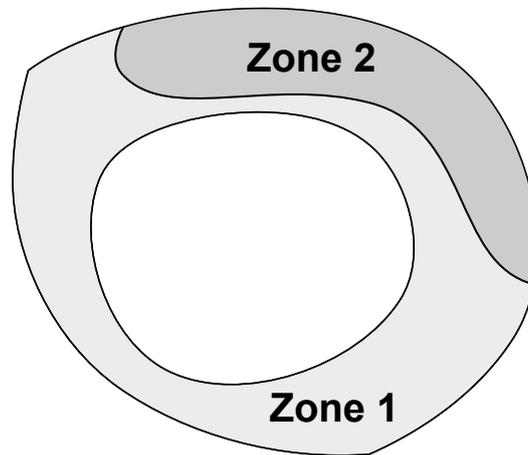
Il est à noter, d'après les Figures 4.4, 4.5 et 4.6 que l'algorithme est très efficace dans la détection et l'optimisation des zones de rigidité faible. Néanmoins, dans le cas des



(a) Exemple d'artère avec une inclusion lipidique.



(b) Segmentation en deux domaines de la zone de calcul avec l'algorithme originel.

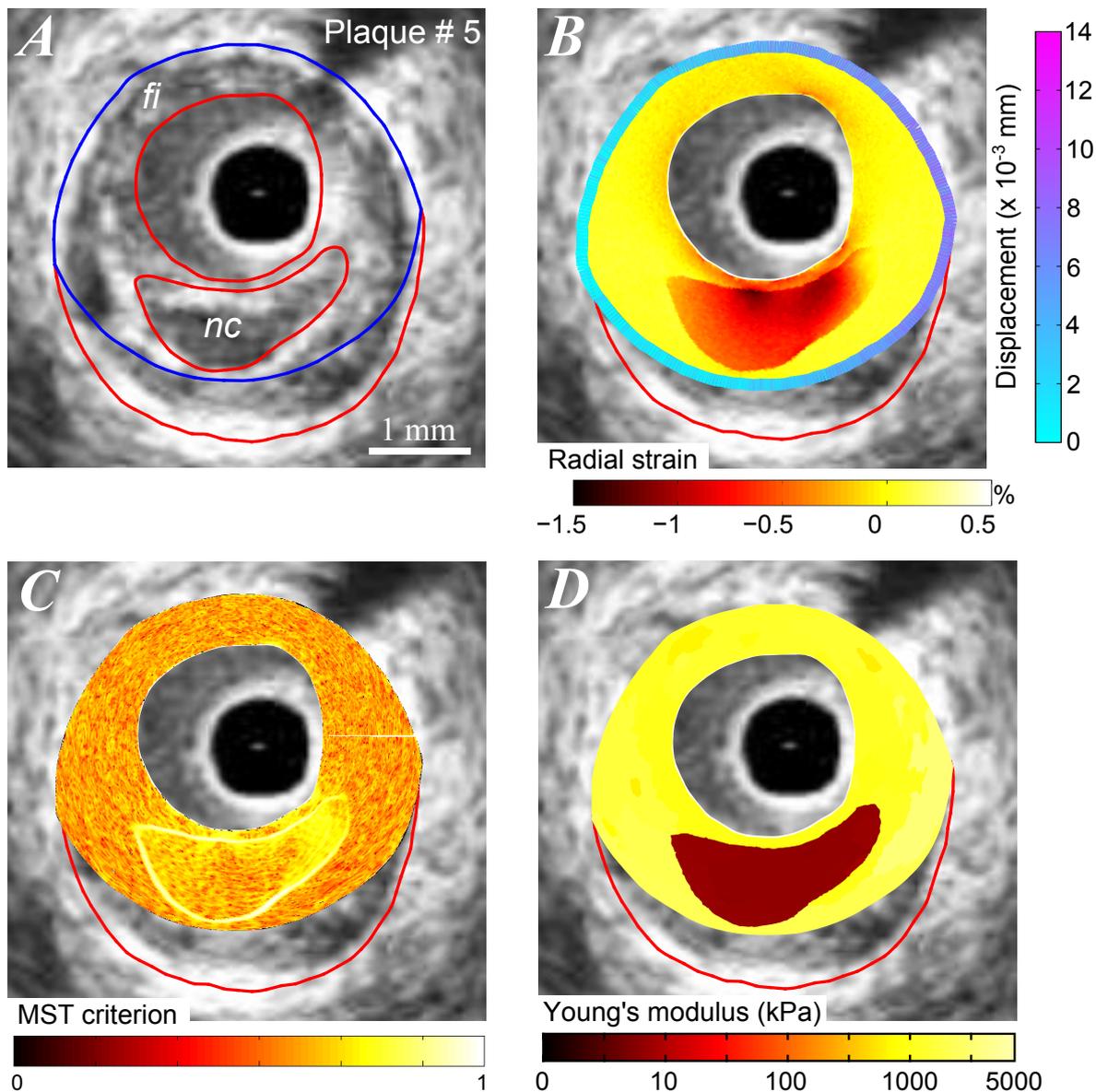


(c) Segmentation en deux domaines de la zone de calcul avec le nouvel algorithme.

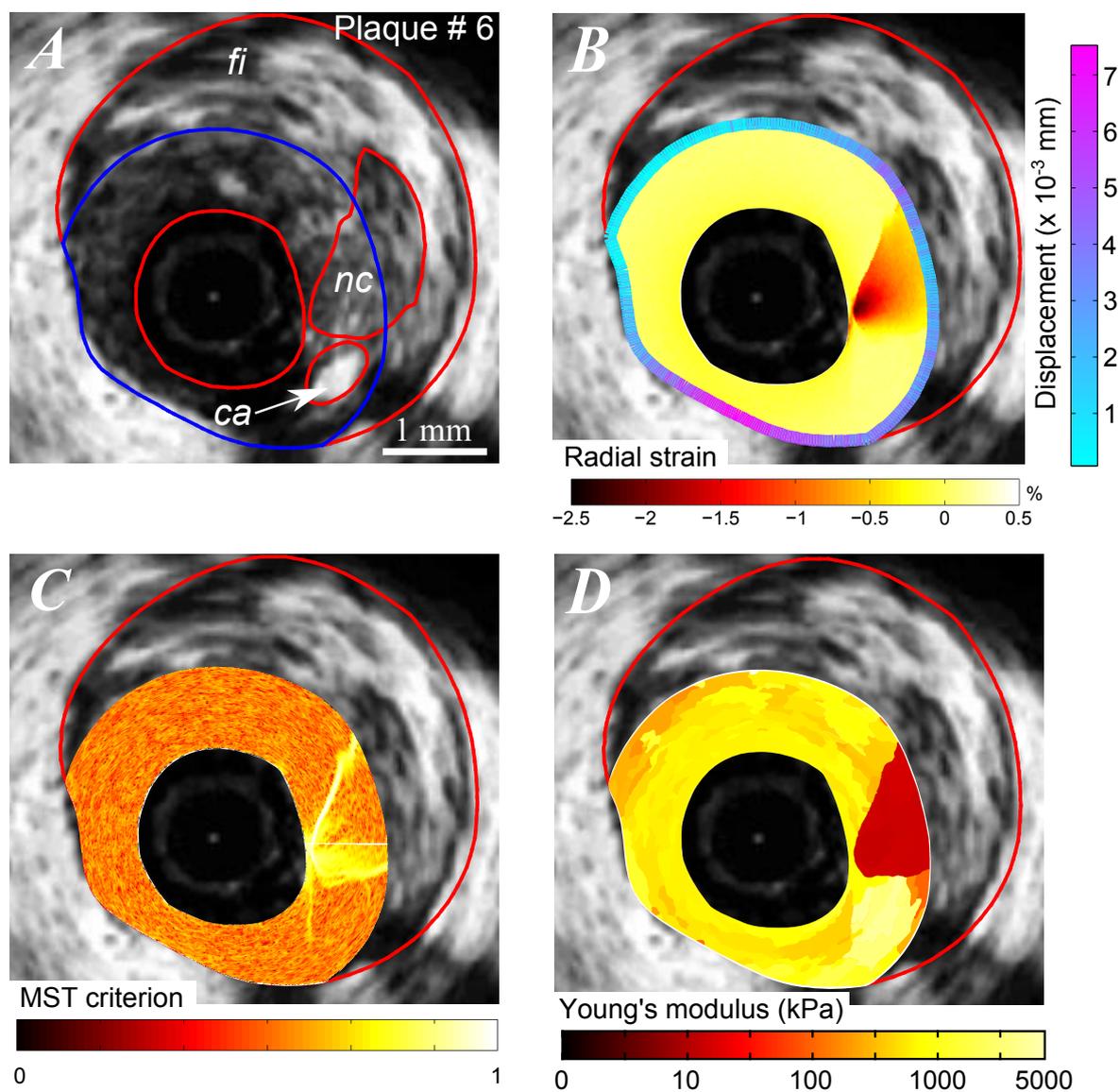
**Figure 4.3** – Schémas représentant les deux principes de segmentation.

corps calciques (Figures 4.5 et 4.6), le bruit perturbe rapidement les résultats au niveau de ces zones. Cette limitation a déjà été notée par [Le Floc'h et al. \[2009\]](#). En effet, cela provient du fait que les déformations au niveau des corps rigides sont très faibles. Elles sont donc très rapidement affectées par le bruit. Cependant, l'échogénéité des corps calciques est très importante ce qui rend leurs détections aisées. Il n'est donc pas forcément nécessaire d'avoir un outil efficace pour leur détection.

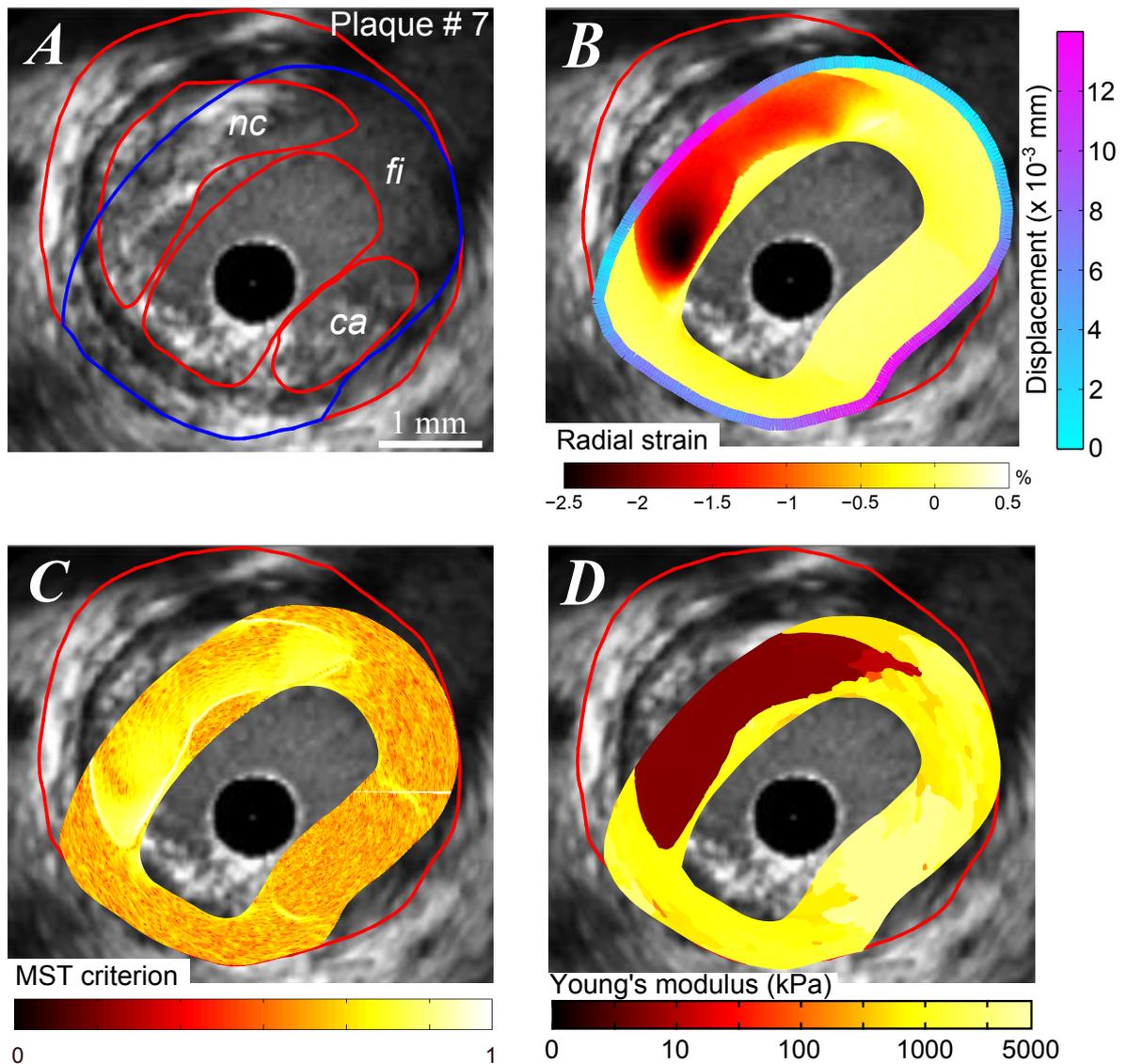
Dans le but d'avoir une idée de la robustesse face au bruit de l'algorithme, une étude de sensibilité a été réalisée sur la géométrie présentée par la Figure 4.4. Cela a consisté à tester l'effet du bruit lorsqu'il est appliqué uniquement sur les déplacements, puis uniquement sur les déformations et pour finir lorsque le bruit affecte les deux données



**Figure 4.4** – Résultats de la nouvelle version de l'algorithme dans le cas d'une plaque possédant une poche lipidique (nc) entourée de fibrose (fi). **A**) représente la géométrie de l'artère (ligne rouge) ainsi que la zone de calcul (ligne bleue). **B**) est le champ de déplacement appliqué comme conditions aux limites ainsi que le champ de déformation utilisé dans l'étape d'optimisation. **C**) le critère de segmentation développé par *Le Floc'h et al. [2009]*. **D**) la cartographie des modules d'Young après optimisation.

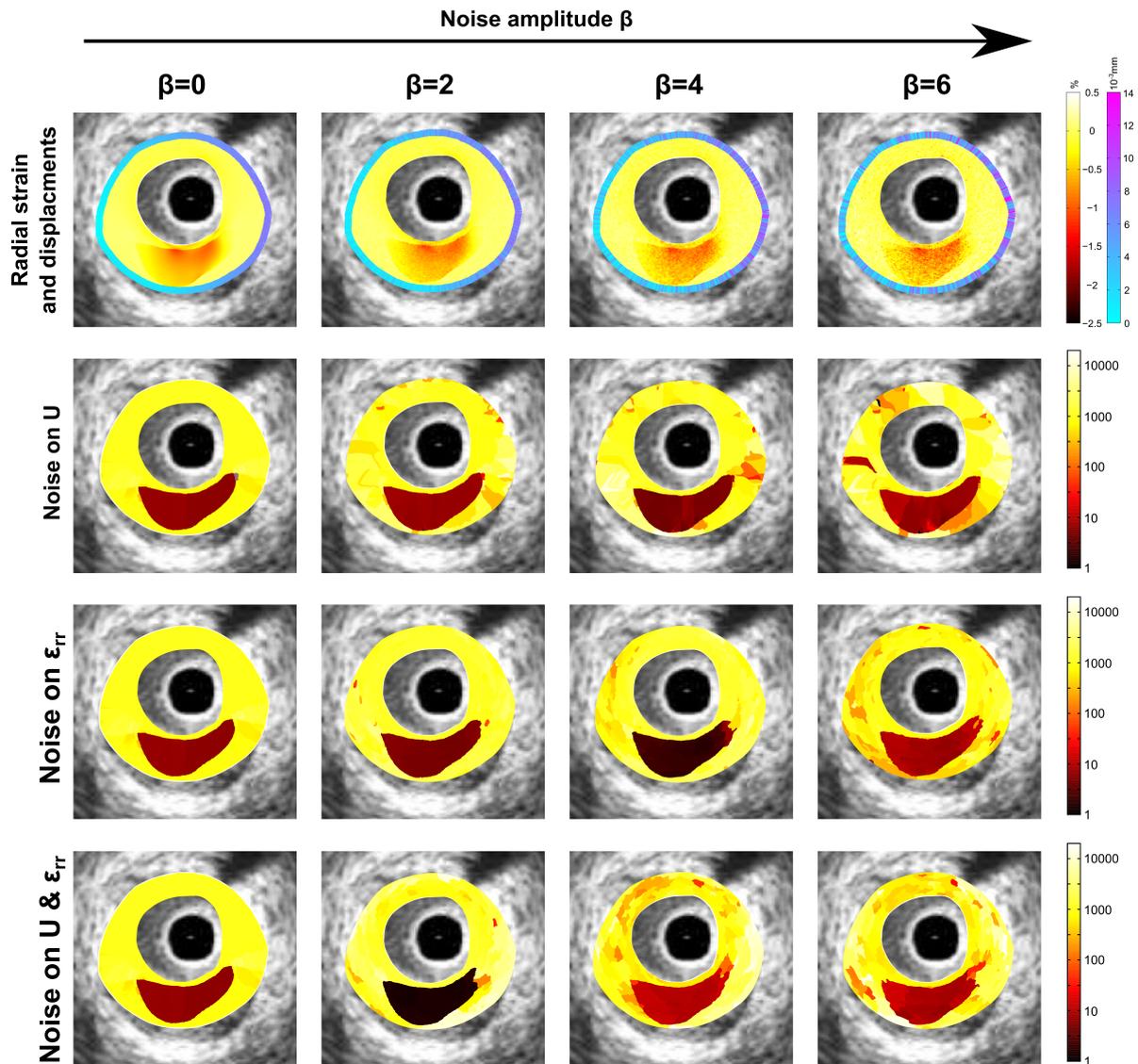


**Figure 4.5** – Résultats de l’algorithme dans le cas de deux plaques possédant une poche lipidique (*nc*) ainsi qu’un corps calcifique (*Ca*). **A)** représente la géométrie de l’artère avec les différentes inclusions (ligne rouge) ainsi que la zone de calcul (ligne bleue). **B)** est le champ de déplacement appliqué comme conditions aux limites ainsi que le champ de déformation utilisé dans l’étape d’optimisation. **C)** le critère de segmentation développé par *Le Floc’h et al. [2009]*. **D)** la cartographie des modules d’Young après optimisation.



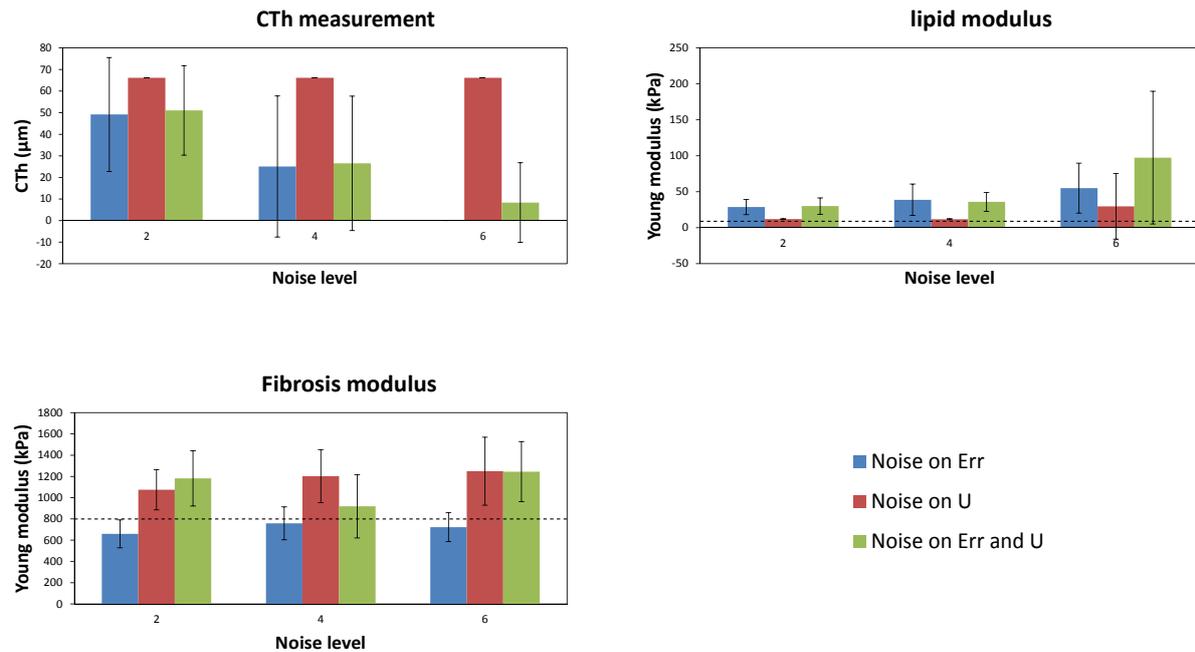
**Figure 4.6** – Résultats de l'algorithme dans le cas de deux plaques possédant une poche lipidique (*nc*) ainsi qu'un corps calcifique (*Ca*). **A)** représente la géométrie de l'artère avec les différentes inclusions (ligne rouge) ainsi que la zone de calcul (ligne bleue). **B)** est le champ de déplacement appliqué comme conditions aux limites ainsi que le champ de déformation utilisé dans l'étape d'optimisation. **C)** le critère de segmentation développé par [Le Floc'h et al. \[2009\]](#). **D)** la cartographie des modules d'Young après optimisation.

d'entrées. Les optimisations ont été faites pour des niveaux de bruit de  $\beta = 2, 4$  et  $6$ , correspondant à un rapport signal sur bruit de  $13dB, 7dB$  et  $3.4dB$ , respectivement (Le calcul du SNR est détaillé en annexe B). La formule de bruit utilisée est identique aux études [Baldewsing et al., 2005; Le Floch et al., 2009] et est détaillée dans la partie 3.2.3. Les statistiques ont été réalisées sur dix simulations différentes pour chaque valeur de  $\beta$ .



**Figure 4.7** – Illustration des effets du bruit. La première ligne montre la dégradation des déformations et des déplacements due aux différents niveaux de bruit. La deuxième ligne donne les cartographies de rigidité lorsque les déplacements (seuls) sont bruités. La troisième ligne représente les cartographies de rigidité lorsque les déformations (seules) sont bruitées. La dernière ligne illustre la robustesse de l'algorithme lorsque les déplacements et les déformations sont bruités.

Les Figures 4.7 et 4.8 montrent que l'algorithme est relativement robuste face au bruit. L'erreur sur le CTh est principalement contrôlée par la résolution des données d'entrées. En effet, Le Floch et al. [2009, 2010] indiquent que l'imprécision sur les mesures de l'épaisseur de la chape fibreuse est d'environ  $100\mu m$ . Cette valeur correspond à la



**Figure 4.8** – Erreurs faites sur l'épaisseur de la chape fibreuse ( $CTh$ ) ainsi que la rigidité des constituants en fonction du bruit appliqué.

résolution des données suivant les tirs radiaux lorsque les images sont réalisées par IVUS classique.

#### 4.2.4 Conclusions sur la modulographie localisée

L'efficacité de l'algorithme *iMOD* n'est plus à montrer [Le Floc'h et al., 2009, 2010, 2012]. Certains points ont pu être améliorés au cours de ces travaux de thèse. Les modifications ont principalement fait évoluer trois points :

- Amélioration de la segmentation.
- Limitation de la zone de calcul.
- Application de conditions aux limites plus réalistes.

Ces évolutions ont donc permis de rendre l'algorithme *iMOD* plus rapide, puisqu'en réduisant le domaine d'étude, le nombre de calculs diminue, et par conséquent, le programme devient plus rapide. Nous avons également supprimé une hypothèse trop restrictive supposant les bords extérieurs de l'artère libres de contraintes. L'application des vrais déplacements permet de mieux simuler les conditions réelles de sollicitations des vaisseaux. La nouvelle méthode de segmentation est également moins restrictive, puisque les inclusions peuvent être fermées par les contours luminal et extérieur. Avec la version précédente d'*iMOD*, les inclusions devaient être distinctes des contours donnés en entrée.

Ces évolutions ont donc permis de rendre le code plus rapide et plus représentatif de la réalité. Cependant, les temps de calcul sont toujours trop longs pour pouvoir utiliser

l'algorithme en temps réel, en routine clinique. Plusieurs autres pistes pourraient être envisagées comme la parallélisation du code de calcul. En effet, il peut être relativement simple de calculer différents pas de pression sur plusieurs processeurs. De plus, l'utilisation d'un langage compilé plutôt qu'interprété pourrait diminuer les temps de calcul d'un facteur non-négligeable. Il est donc important lors d'un changement de langage de programmation de penser à la parallélisation.

Au niveau de la robustesse des résultats, *iMOD* semble principalement dépendant des données d'entrée. En effet, actuellement, seules les déformations radiales peuvent être utilisées. Cette limitation ne permet pas de prendre en compte les effets des cisaillements. Ces derniers peuvent pourtant être importants et se manifestent, par exemple, par la rigidification de certaines zones autour des inclusions lipidiques. Cette rigidification n'est pas matérielle mais vient du fait que les déformations radiales ne permettent pas de représenter entièrement le comportement de l'artère. Cependant les évolutions conjointes du LSME et de *iMOD* vont permettre, dans un futur relativement proche, de prendre en compte toutes les composantes du tenseur des déformations. Il est à noter que la précision de ces deux algorithmes est en train d'évoluer fortement grâce à l'arrivée sur le marché de nouveaux procédés de visualisation tels que IVUS-HD [Waters et al., 2011].

# Chapitre 5

## Expérimentation sur les modèles PVA-c

### Sommaire du chapitre

---

5.1	Introduction . . . . .	106
5.2	Banc de maintien des artères . . . . .	106
5.3	Appareillage . . . . .	108
5.4	Fabrications d'artères en PVA-c . . . . .	109
5.5	Applications des algorithmes sur les données PVA-c . . . .	111
5.5.1	Applications de la palpographie selon Deléaval et al. (2013) . .	111
5.6	Conclusions du chapitre . . . . .	113

---

## 5.1 Introduction

Aujourd'hui, il existe un nombre important de modèles physiques permettant de se rapprocher du comportement des tissus vivants. Tous les algorithmes permettant d'extraire des informations de données *ex-vivo* ou *in-vivo* sont basés sur des modèles qui simplifient plus ou moins le comportement réel des matériaux. Dans le cas des tissus vivants, qui plus est des tissus pathologiques, il est quasiment impossible de valider un modèle qui permet de reproduire parfaitement le comportement qui peut évoluer dans le temps.

Cela implique qu'il est primordial d'avoir des données *ex-vivo* et/ou *in-vivo* permettant de tester la légitimité des hypothèses, la robustesse des algorithmes. . . Nous allons présenter dans cette partie les différents développements expérimentaux qui ont été réalisés dans le cadre de cette thèse. L'objectif est d'obtenir des données sur des tissus réels afin de pouvoir tester les algorithmes : palpographie, *iMOD*, . . .

Ce chapitre sera donc articulé en plusieurs parties. Dans un premier temps, nous traiterons de la création d'un banc expérimental afin d'imager des artères de type coronaires humaines. Puis nous expliquerons comment réaliser des artères en polymère afin de pouvoir tester les différents algorithmes sur des modèles parfaitement caractérisés.

## 5.2 Banc de maintien des artères

L'objectif était de créer un banc permettant de maintenir une artère en traction afin de pouvoir la pressuriser, introduire un cathéter IVUS ainsi qu'un cathéter de mesure de pression.

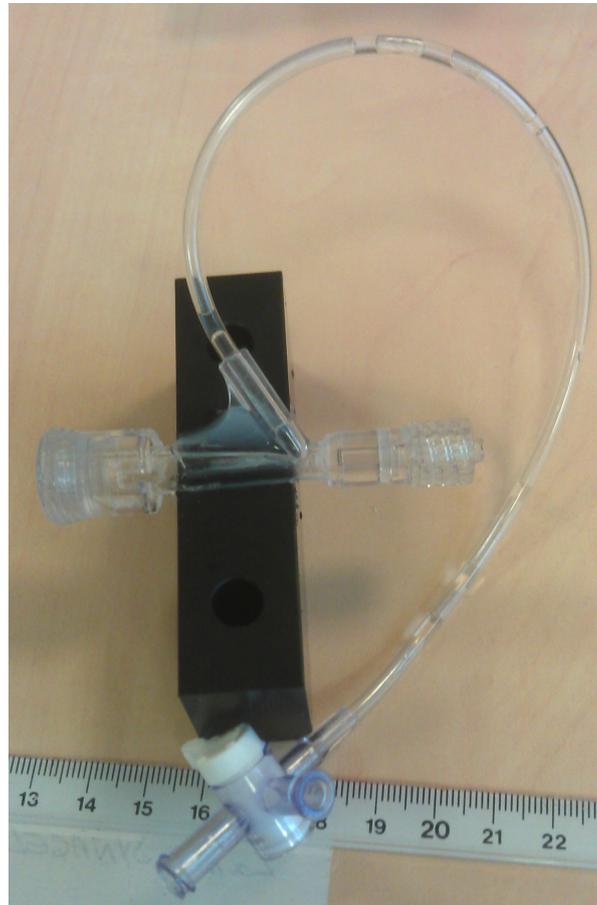
Au niveau des contraintes extérieures, le banc devait être facilement manipulable afin de perdre le moins de temps possible lors de la mise en place des artères. Étant donné le contact avec du matériel biologique le nettoyage doit être aisé. De plus, pour l'utiliser dans le plus grand nombre de situations possibles l'un des critères important était de pouvoir insérer le banc pour de l'imagerie IRM.

Afin de remplir tous les points du cahier des charges, le banc a été réalisé en matériau polymère POM (polyoxyméthylène). L'avantage est que ce matériau a de bonnes propriétés mécaniques, est insensible au champ magnétique (ne chauffe pas contrairement aux métaux), est léger et à la particularité d'être auto-lubrifiant. Ce dernier point est avantageux puisque le banc possède des pièces coulissantes les unes par rapport aux autres.

Les plans et les assemblages des différentes pièces constituant le banc sont données en annexe C.

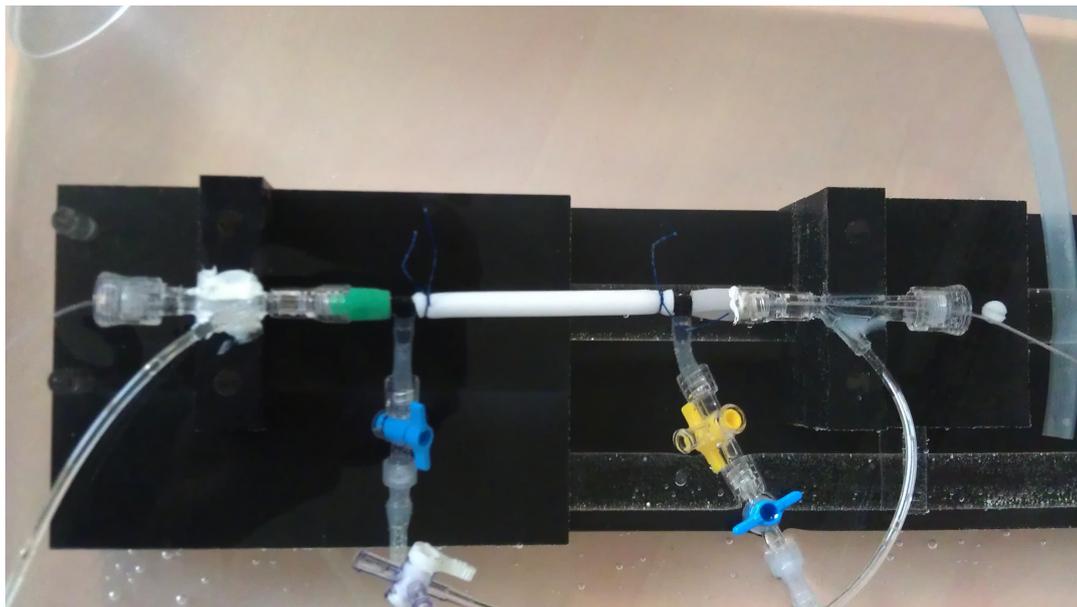
Afin d'avoir le maximum d'accès à la lumière de l'artère, des pièces standards (dites

en « Y ») utilisées en routine clinique pour l'introduction de cathéter ont été collées sur les supports (Voir Figure 5.1). Cela permet d'introduire les cathéters sans créer de fuite de pression.



**Figure 5.1** – Photographie du collage d'un support et d'une pièce en « Y »

Afin de garder les propriétés mécaniques des tissus après prélèvement, le banc est immergé dans un bac contenant du liquide physiologique (solution de Krebs :  $NaCl$ ,  $KCl$ ,  $CaCl_2$ ,  $NaHCO_3$ ,  $Mg_2SO_4$ ,  $KH_2PO_4$ , glucose). (Figure 5.2)



**Figure 5.2** – Photographie d'une artère montée sur le banc d'expérimentation. Le tout est immergé dans une solution de Krebs. Le cathéter de gauche permet la mesure de pression. Le cathéter de droite permet l'imagerie IVUS.

### 5.3 Appareillage

Afin de se rapprocher des conditions *in-vivo*, il est important de pouvoir reproduire la pulsation cardiaque et de mesurer la pression au niveau du cathéter IVUS. Pour ce faire plusieurs points ont été développés.

En effet, les codes de calculs comme *iMOD*, LSME... font comme hypothèse que les mouvements sont suffisamment lents entre deux images (quasi-statique). Les matériaux sont également supposés élastiques linéaires et sollicités en petits déplacements et petites déformations. Il est donc important de tester les tissus dans ces conditions afin de savoir si les algorithmes sont capables de retrouver des résultats corrects. Ensuite, il est intéressant de solliciter les tissus dans leurs « conditions *in-vivo* » et de vérifier que les algorithmes sont capables, dans ces conditions non adéquates par rapport aux hypothèses, de donner des informations importantes d'un point de vue médical et scientifique.

Dans ce but, le laboratoire a acquis une pompe pulsatile (Pulsatile Blood Pump Model 1405, société Harvard Apparatus), un capteur de pression 0 – 250mbar (ATM 1st, société Scaime) ainsi qu'une chambre climatique  $-20/ + 80^{\circ}C$  (Espec LU-113, société MB électronique). Une colonne d'eau à hauteur variable a également été construite afin de réaliser des mesures de déformation des artères en quasi-statique.

## 5.4 Fabrications d'artères en PVA-c

Les codes de calculs, présentés dans les chapitres précédents, cherchent tous à remonter aux propriétés mécaniques des artères. Afin, de valider ces algorithmes, il est important de travailler avec des artères dont on connaît parfaitement la géométrie ainsi que leurs propriétés mécaniques. Il est évident qu'il est impossible à l'heure actuelle de définir parfaitement une artère constituée de tissus vivants. Les codes de calculs vont donc, dans un premier temps, être validés sur des artères fantômes fabriquées en Polymère Polyvinyl Alcohol cryogel (PVA-c).

Dans cette partie, nous présenterons rapidement la phase de fabrication des artères en polymère.

Le PVA-c a pour avantage d'avoir des propriétés mécaniques proches des tissus mous humains [Fromageau et al., 2007]. En effet, sa rigidité peut évoluer du  $Pa$  jusqu'aux  $MPa$ . De plus, étant constitué à majorité d'eau, il est également incompressible.

La particularité de ce polymère est qu'il polymérise par congélation [Hassan and Peppas, 2000]. Il est très facile de jouer sur la rigidité finale du milieu. En effet, plusieurs paramètres peuvent faire évoluer les propriétés mécaniques : le nombre de cycles de congélation, la concentration en monomères, et la masse molaire de ces derniers. Plus le nombre de cycles de congélation est important plus le matériau final sera rigide. De façon analogue, plus la concentration en monomère est importante, plus le polymère sera rigide (pour le même nombre de cycles congélation). Pour finir, deux polymères avec le même nombre de congélations, la même concentration massique de monomères mais avec des masses molaires différentes n'auront pas le même module d'Young. En effet, celui avec la concentration molaire la plus importante sera plus rigide.

Il est relativement facile de jouer sur les trois paramètres précédents. Cependant, en pratique il est très courant de modifier le nombre de cycles de congélation. Un cycle correspond à un plateau à température ambiante ( $20^{\circ}C$ ), une descente (contrôlée) en température jusqu'à  $-20^{\circ}C$ , avec un plateau de quelques heures, puis une remontée (contrôlée) à température ambiante.

La fabrication d'un gel de PVA-c est également relativement simple. En effet, il suffit de diluer la poudre de monomère dans de l'eau chauffée à environ  $80^{\circ}C$ . Le mélange devient visqueux. La solution est terminée dès que la poudre est complètement diluée. Il n'est pas obligatoire d'utiliser la solution immédiatement, elle peut être stockée, quelque temps, à l'abri de la lumière et à température ambiante.

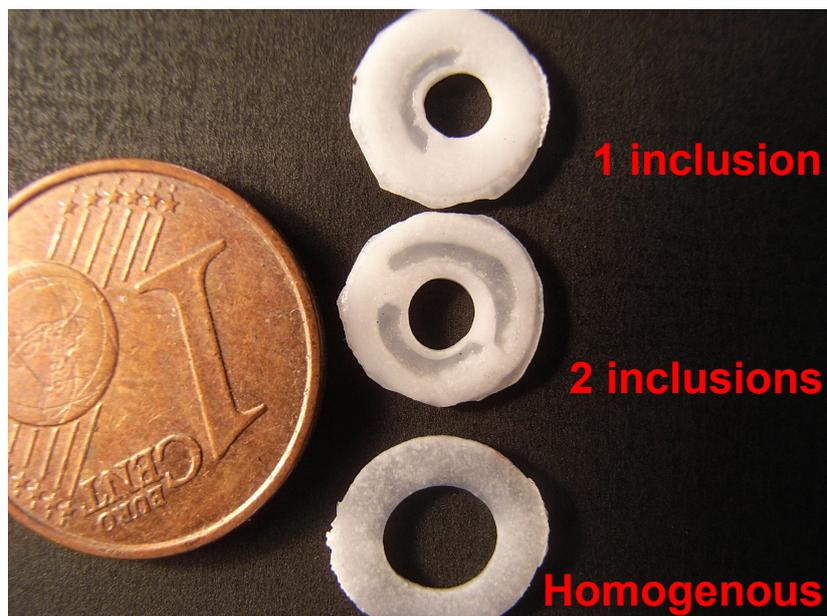
Le mélange visqueux peut être placé dans un moule afin de donner une forme particulière au matériau final. Il est donc facile de créer des géométries avec des inclusions de rigidité différente. Pour ce faire, il suffit de réaliser, un moule avec des pièces modulables et de remplir les inclusions de la solution, à différents cycles de congélation. On peut par

Modèle	Rayon intérieur (mm)	Rayon extérieur (mm)	Module de rigidité (kPa)			
			Milieu environnant		Inclusions	
			Micropipette	DMA	Micropipette	DMA
Homogène	2.95	5.21	23 ± 7	18 ± 4	–	–
1 inclusion	1.61	3.68	173 ± 73	145 ± 32	23 ± 7	18 ± 4
2 inclusions	1.66	4.28	173 ± 73	145 ± 32	23 ± 7	18 ± 4

**Tableau 5.1** – Récapitulatif des dimensions et des caractéristiques mécaniques mesurées par micropipette et DMA des trois artères en PVA-c présentées dans la figure 5.3

exemple créer des géométrie présentées sur la figure 5.3.

Il est cependant à noter, que le PVA-c est transparent aux ultrasons. Cela implique que les ultrasons n'interagissent pas avec la matière et qu'il n'est pas possible d'observer des échos ultrasonores. Il est donc important d'ajouter des particules, de type billes de cellulose, avant de couler le polymère dans les moules, afin d'obtenir des artères utilisables lors de l'imagerie IVUS.



**Figure 5.3** – Exemples de trois artères réalisées avec du PVA-c : une artère homogène, et deux autres avec une et deux inclusions plus souples

Les différentes caractéristiques des modèles PVA-c sont résumées dans le tableau 5.1. Les rigidités ont été déterminées par micro-pipette en suivant la méthode de [Boudou et al. \[2006b,a\]](#) ainsi que par DMA (Analyseur Mécanique Dynamique).

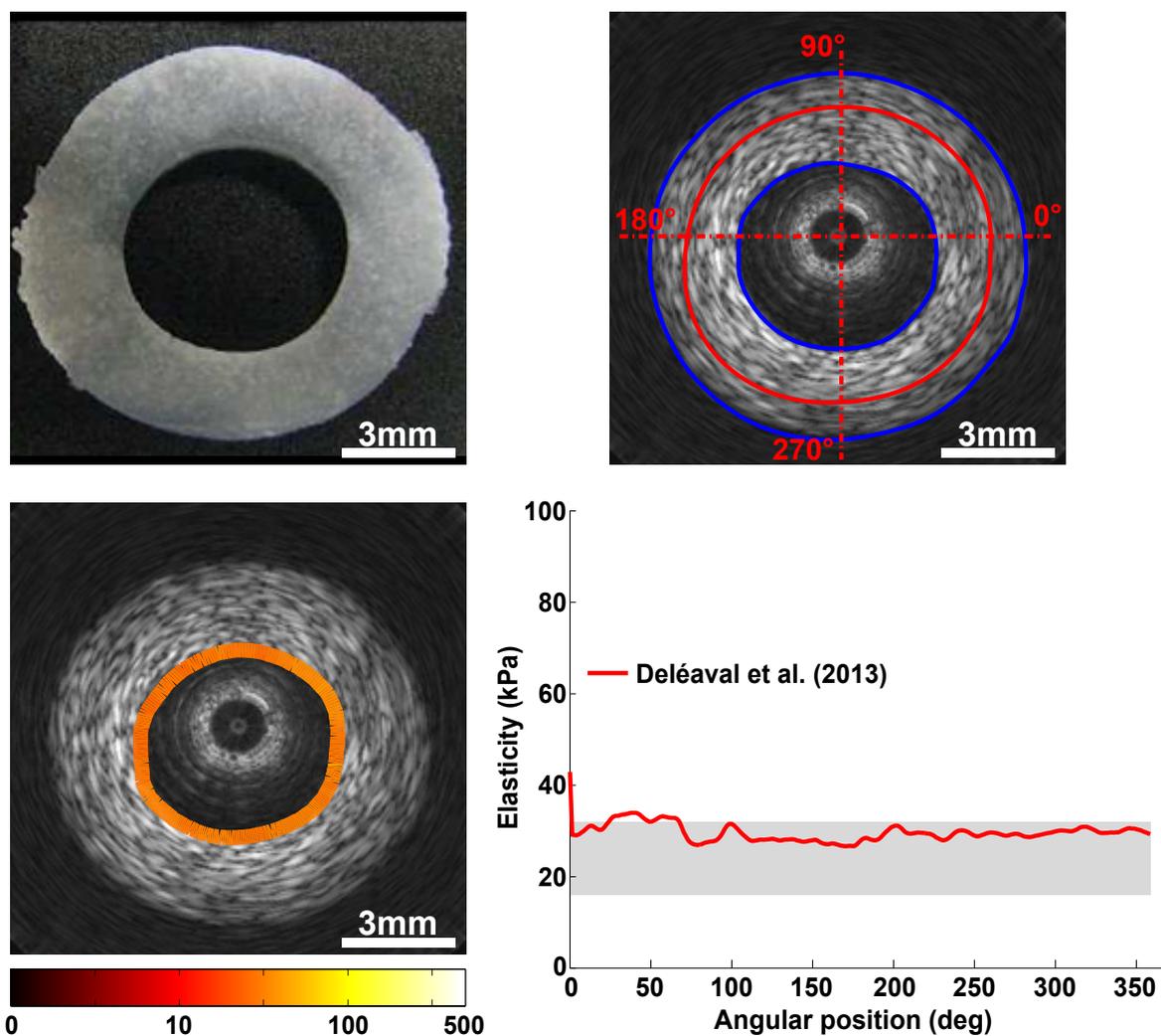
## 5.5 Applications des algorithmes sur les données PVA-c

### 5.5.1 Applications de la palpographie selon Deléaval et al. (2013)

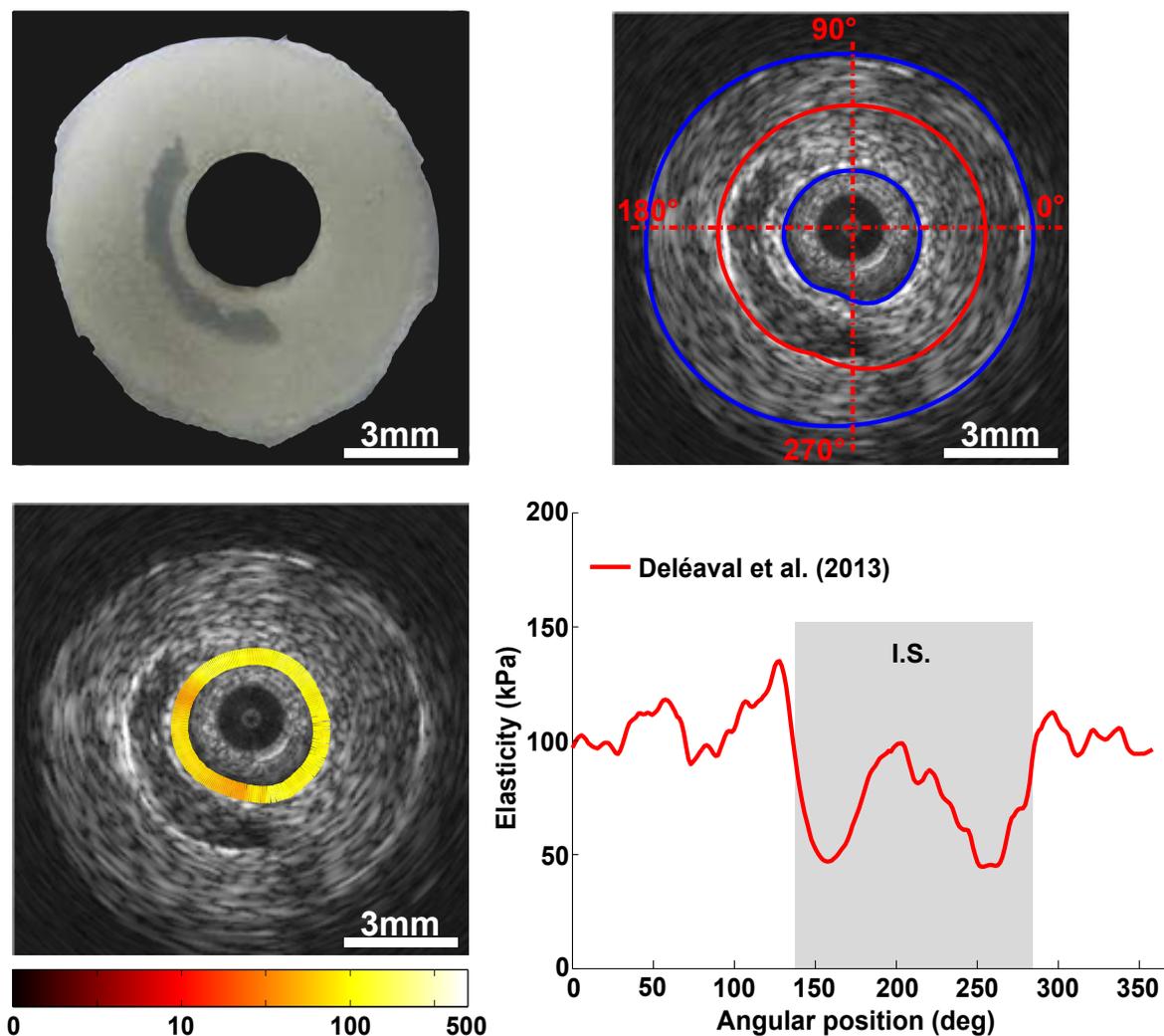
Les trois modèles d'artères en PVA-c ont été imagés grâce à une station IVUS (In-Vision Gold, Volcano Therapeutics, Rancho Cordova, CA, USA) équipée d'un cathéter  $20MHz$ . L'enregistrement des données RF a été réalisé à une fréquence d'échantillonnage de  $100MHz$ .

Le gradient de pression entre deux images traitées est de  $25mm$  de hauteur d'eau pour l'artère homogène et de  $50mm$  de hauteur d'eau pour les modèles avec inclusions.

Les résultats pour les trois modèles sont présentés figures 5.4, 5.5 et 5.6, avec un domaine de palpographie de  $1.5mm$  d'épaisseur. Les palpogrammes représentés sur ces figures sont les résultats moyens sur tous les pas de pression (14 pas de pression).



**Figure 5.4** – Résultats de l'algorithme de palpographie de [Deléaval et al. \[2013\]](#) développé dans le chapitre 3.2 pour le cas de l'artère homogène en PVA-c. La zone grisée représente l'étendu des mesures expérimentales ( $23 \pm 7kPa$ ).



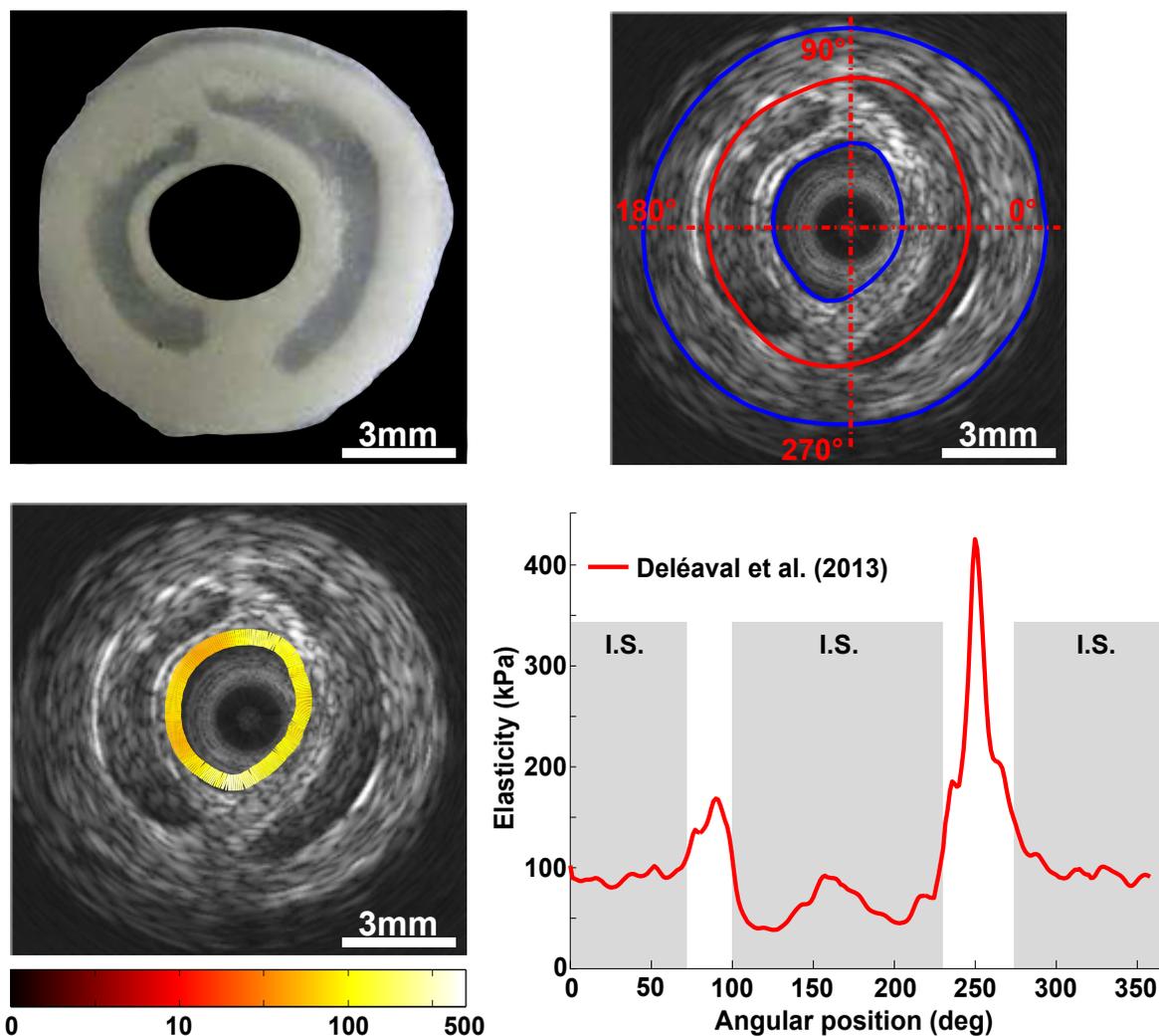
**Figure 5.5** – Résultats de l’algorithme de palpographie de [Deléaval et al. \[2013\]](#) développé dans le chapitre 3.2 pour le cas de l’artère en PVA-c avec une inclusion souple (I.S.). La zone grisée indique la position de la zone plus souple.

Les résultats montrent que pour le cas homogène (figure 5.4), le palpogramme donne bien un module constant suivant l’angle de tir  $\theta$ . De plus, l’ordre de grandeur du module d’Young correspond bien aux mesures expérimentales.

Dans le cas des modèles avec une et deux inclusions souples (figure 5.5 et 5.6), on peut également remarquer que la palpographie permet de détecter les inclusions et de donner des modules cohérents aux mesures expérimentales dans les zones de palpographie homogènes.

Il est cependant, important de noter que le palpogramme n’est pas suffisant pour déterminer s’il y a présence d’une inclusion. En effet, dans le cas de la figure 5.6, les deux inclusions font pratiquement le tour de la paroi. Dans ce cas, il est très difficile d’exploiter le palpogramme seul sans s’appuyer sur les images IVUS correspondantes.

Ces exemples montrent bien que la palpographie ne permet pas de déterminer le



**Figure 5.6** – Résultats de l’algorithme de palpographie de [Deléaval et al. \[2013\]](#) développé dans le chapitre 3.2 pour le cas de l’artère en PVA-c avec deux inclusions souples (I.S.). La zone grisée indique la position des zones plus souples.

degré de stabilité des plaques, mais il permet de confirmer les observations faites sur les images IVUS.

## 5.6 Conclusions du chapitre

Ce chapitre met en avant les développements expérimentaux réalisés durant ces travaux de thèse, avec la mise en place d’un banc expérimental et la création de modèles d’artères réalisés en PVA-c. Le but premier était de valider les différents algorithmes. En effet, la validation par données simulées n’est pas suffisante pour démontrer le potentiel clinique des méthodes numériques.

Pour ce faire et afin de maîtriser parfaitement les tissus étudiés (morphologie et rhéologie), nous avons réalisé des artères en polymère (PVA-c). Cette technique permet donc de maîtriser la morphologie en réalisant des moules d’artères adéquats, ainsi que

la rhéologie en contrôlant le nombre de cycles de congélation qui influence le degré de réticulation.

L'algorithme de palpographie de [Deléaval et al. \[2013\]](#) développé dans la section 3.2 a été testé sur les images IVUS des modèles en PVA-c. On montre que cet algorithme peut fournir une aide au diagnostic sur des données réelles (non simulées numériquement). Cependant, comme expliqué dans la section 3.2, les palpogrammes doivent toujours être utilisés avec les images IVUS correspondantes. Nous confirmons également que la palpographie n'est pas suffisante pour déterminer le degré de stabilité des plaques, mais peut être d'une aide précieuse pour confirmer les interprétations des images intravasculaires.

# Chapitre 6

## Expérimentation sur les artères de lapins

### Sommaire du chapitre

---

<b>6.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>116</b>
<b>6.2</b>	<b>Protocoles expérimentaux</b>	<b>116</b>
6.2.1	Protocole de dissection des artères.	116
6.2.2	Protocole d'imagerie intravasculaire des artères	117
6.2.2.1	Réglages du banc et des différents paramètres	117
6.2.2.2	Acquisition des données IVUS et pression	118
6.2.3	Protocole de découpe et histologie	120
6.2.4	Microscopie acoustique	121
6.2.5	Microscopie à force atomique AFM	121
6.2.6	Modulographie sur des données <i>ex-vivo</i>	122
<b>6.3</b>	<b>Résultats sur les artères de lapin</b>	<b>123</b>
6.3.1	Lapins sains	123
6.3.2	Lapins pathologiques	124
<b>6.4</b>	<b>Conclusions de l'expérimentation</b>	<b>130</b>

---

## 6.1 Introduction

Il est difficile de trouver des données *in-vivo* ou *ex-vivo* permettant de valider les codes de problèmes inverses remontant à la rigidité des constituants des plaques. En effet, il est plutôt aisé d'obtenir des images IVUS *in-vivo*. Cependant, il est très souvent impossible de prélever l'artère imagée afin réaliser des mesures de rigidité.

Des expérimentations ont été menées sur des artères de lapins afin d'obtenir, sur une même section, des données IVUS, histologiques et de rigidité.

Un protocole strict a été suivi afin que toutes les artères subissent le même traitement. De plus, le second but du protocole est d'éviter de dégrader les tissus afin que toutes les mesures soient effectuées sur les mêmes matériaux (éviter la rigidité cadavérique).

## 6.2 Protocoles expérimentaux

Les mesures ont été effectuées sur 7 lapins dont 2 lapins sains et 5 lapins Watanabe. Les lapins Watanabe sont considérés comme de bons modèles animaux de l'hypercholestérolémie familiale [Constantinides and Chakravarti, 1961; Abela et al., 1995]. En effet ils possèdent une mutation du gène codant les récepteurs LDL (cholestérol). Ces animaux ont donc naturellement un taux de cholestérol très élevé dans le sang et produisent naturellement des plaques d'athérosclérose.

Pour chaque lapin, l'aorte thoracique ainsi que l'aorte abdominale ont été prélevées. Différentes sections ont été imagées en IVUS et sont résumées dans l'annexe D. Cette annexe présente également les sections qui ont été étudiées par microscopie acoustique, AFM (*Atomic Force Microscopy*), par histologie et par modulographie.

### 6.2.1 Protocole de dissection des artères.

Toutes les étapes d'euthanasie, de dissection et d'histologies ont été réalisées par l'équipe du Docteur Laurent Riou au laboratoire de Radiopharmaceutiques Biocliniques de la faculté de médecine de Grenoble.

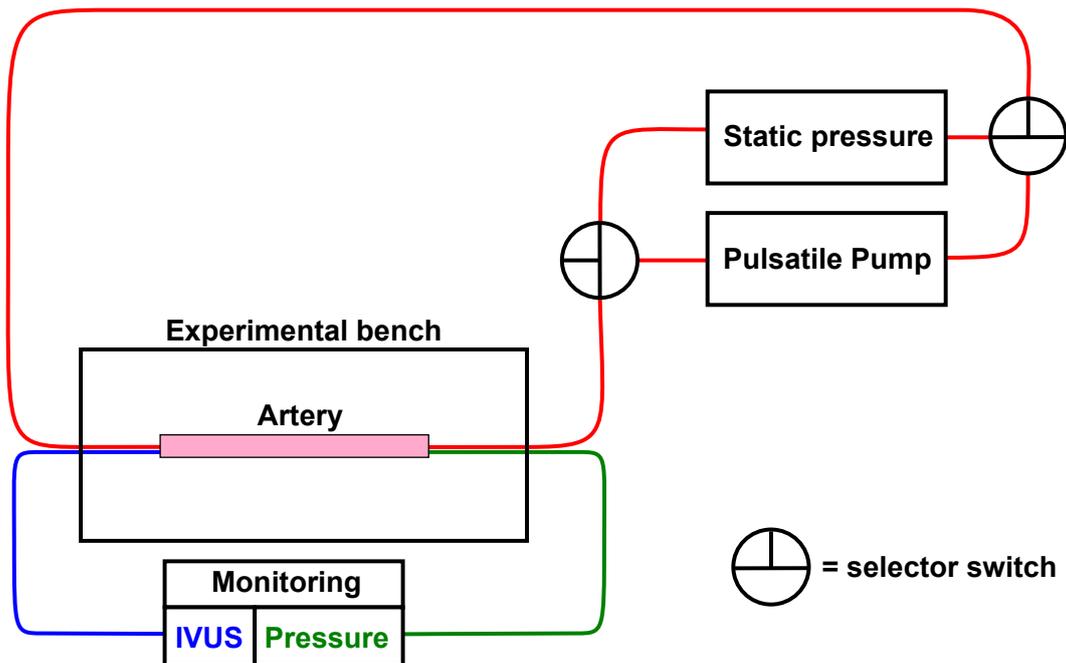
Les lapins ont été endormis puis euthanasiés. Ensuite, les artères thoracique et abdominale ont été prélevées. Ces deux artères ont été sélectionnées car leurs dimensions correspondent aux dimensions des artères coronaires humaines. Avant chaque prélèvement, la longueur des tronçons découpés a été mesurée à l'intérieur du lapin afin de pouvoir recréer sur le banc expérimental la tension longitudinale *in-vivo*. Après la dissection, les graisses entourant les vaisseaux ont été retirées, puis les bifurcations les plus importantes ont été suturées afin de limiter au maximum les fuites lors de l'application de la pression pendant l'imagerie IVUS. Les différentes manipulations se déroulent dans un bain d'une solution de Krebs afin de ne pas détériorer les propriétés des tissus.

## 6.2.2 Protocole d'imagerie intravasculaire des artères

### 6.2.2.1 Réglages du banc et des différents paramètres

Après dissection, les artères ont été installées sur le banc d'expérimentation présenté dans le chapitre 5 (cf. Figure 5.2). Elles sont maintenues en étant ligaturées sur des mors. Ceux-ci sont ensuite écartés l'un de l'autre afin de reproduire la tension longitudinale *in-vivo* mesurée précédemment.

Le principe du fonctionnement du banc et de mesures est montré sur le schéma 6.1.



**Figure 6.1** – Schéma indiquant la bonne mise en place des cathéters de mesures et le principe de fonctionnement du banc expérimental lors de l'imagerie intravasculaire ultrasonore. Les lignes rouges représentent les circuits (statique/dynamique) de mise sous pression de l'artère. Les lignes vertes et bleues indiquent respectivement les mesures de pression et RF.

Un cathéter de pression est également introduit afin de mesurer la pression au niveau du cathéter IVUS. Ce cathéter de pression permet de mesurer la pression réelle appliquée au niveau de la section étudiée sans se soucier des fuites éventuelles dues à des bifurcations non suturées. Le fait d'introduire des cathéters modifie les écoulements dans l'artère. Étant donné que les déformations mesurées sont la conséquence de la pression mesurée, cela ne pose aucun problème. A contrario, si la pression est mesurée au niveau d'un mors (par exemple), les déformations mesurées ne correspondraient plus à la pression car elle serait modifiée par les différentes pertes de charge. Dans notre cas, il est important d'avoir les pressions au niveau des sections étudiées afin de calculer les vrais modules de rigidité et de pouvoir les comparer aux mesures AFM.

L'enregistrement de la pression est réalisé grâce à une carte d'acquisition (AlazarTech ATS460, 14bits, 125MS/s).

L'acquisition des images IVUS est réalisée en récupérant le signal RF (Radio Fréquence) de la plateforme échographique GALAXY<sup>TM</sup>2 (Boston Scientific, Watertown, MA) équipée de cathéter 30MHz Atlantis<sup>TM</sup> SR Pro 3.6 F (Boston Scientific). L'enregistrement est réalisé grâce à une carte d'acquisition haute fréquence (AlazarTech ATS9350, 12bits, 500MS/s).

Toutes les acquisitions de données ont été effectuées avec les paramètres des cartes d'acquisition suivants :

- Fréquence d'échantillonnage des signaux RF : 250MHz
- Amplitude maximale des signaux RF enregistrable : 0.2V
- Fréquence d'échantillonnage de la pression : 10kHz
- Amplitude maximale des signaux de pression enregistrable : 10V  $\Rightarrow$  250mbar

**Remarque 1** *Notons que les données acquises (pression et signaux RF) grâce aux deux cartes d'acquisitions sont codées en binaire. Or, la carte ATS460 réalise ses enregistrements sur 14bits alors que l'ATS9350 code sur 12bits. Il est donc important de prendre en compte cette différence afin de bien convertir les enregistrements binaires en données exploitables.*

### 6.2.2.2 Acquisition des données IVUS et pression

#### Expériences en pression statique

Le protocole lors des acquisitions des données a été le suivant :

Après avoir mis en place l'artère avec la bonne extension longitudinale, une pression statique est appliquée afin de gonfler l'artère et de pouvoir introduire les deux cathéters (IVUS et pression) plus facilement.

L'artère est ensuite imagée sur toute sa longueur afin de détecter la présence ou non de plaques d'athéromes.

Après avoir sélectionné une section de travail sur l'artère, une première étude en pression statique est réalisée. Pour cela, une colonne d'eau a été mise en place avec différents pas de pression. La hauteur d'eau varie entre 0cm et 100cm par pas de 5cm. Ces hauteurs d'eau sont relatives. C'est-à-dire que 0cm ne représente pas forcément une pression réelle nulle au niveau de l'artère. Étant donné que la pression est mesurée au niveau de la section cela n'a pas d'importance.

Pour chaque pas de pression statique, après avoir attendu quelques secondes pour être sûr que le système soit stabilisé, la section de l'artère est imagée pendant environ 3 secondes (à raison de 30 images par seconde). Ce laps de temps permet d'avoir un

nombre suffisamment important d'images tout en limitant l'encombrement inutile de la mémoire des disques durs (environ 20Mo à 25Mo pour 3s d'acquisition).

### Expériences en pression dynamique

Pour les tests dynamiques différentes fréquences cardiaques ont été réalisées :

- 30 battements/minute petits déplacements,
- 60 battements/minute petits déplacements,
- 90 battements/minute petits déplacements,
- 120 battements/minute petits déplacements,
- 180 battements/minute petits déplacements,
- 60 battements/minute grands déplacements.

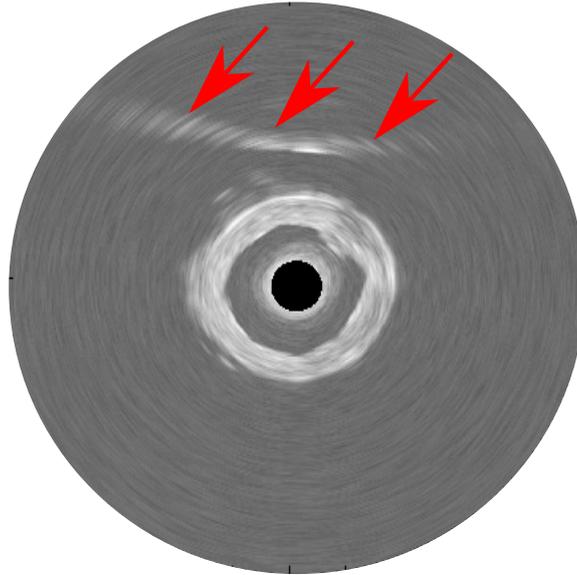
Dans les cinq premiers cas, les amplitudes de pression ont été choisies afin d'avoir des déplacements peu importants, dans le but de respecter le plus possible les hypothèses de petits déplacements et de petites déformations. Ceci ne représente pas les conditions *in-vivo*, mais permet de vérifier que les codes de calculs sont capables de retrouver la rigidité de tissus artériels lorsque les artères sont sollicitées dans le domaine de validité des différents algorithmes.

Le dernier cas de pression (60 battements/minute grands déplacements) représente quant à lui, des conditions très proches des conditions *in-vivo*. En effet, dans ce cas, les amplitudes de pression ont été choisies afin d'avoir de forts déplacements et de fortes déformations. Seule la fréquence de 60 battements par minute a été testée sous ces conditions pour des questions de temps de manipulation des artères.

Afin d'avoir un nombre de cycles de pression suffisant, les enregistrements de données ont duré 20s pour le cas 30 battements/minute et 10s pour tous les autres.

### Marquage des sections

Afin de pouvoir identifier, lors des coupes histologiques, les sections qui ont été imaged, il a été nécessaire de les localiser sur les artères. Pour ce faire, différentes techniques ont été testées (marqueurs, encre de chine, encre histologique. . .). L'un des inconvénients est que le marquage doit être réalisé sous l'eau. La seule méthode efficace a été de faire rouiller des aiguilles, et de les frotter au niveau de la section étudiée (sans percer l'artère). L'avantage de cette méthode, est que les aiguilles métalliques sont très facilement visible sur une image ultrasonore (figure 6.2). Il est donc aisé de se positionner correctement sur la section. De plus, la rouille reste très bien accrochée sur l'artère et se repère également lors des coupes histologiques. Cela permet d'être pratiquement sûr que les coupes histologiques, AFM, et IVUS sont les mêmes.



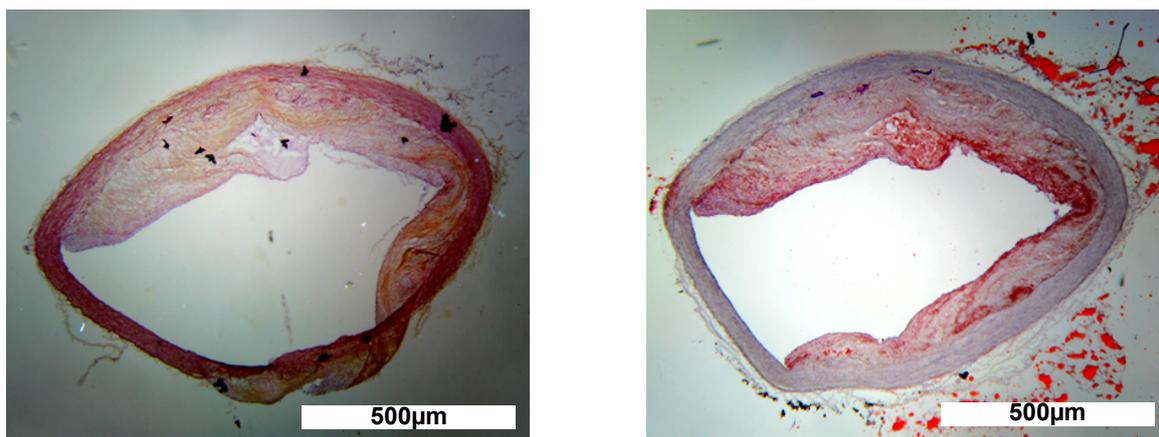
**Figure 6.2** – Exemple d'une image IVUS pendant le marquage d'une artère. Les flèches rouges indiquent les échos produits par une aiguille métallique se rapprochant de l'artère.

### 6.2.3 Protocole de découpe et histologie

Une fois l'artère imagée dans son ensemble et les sections repérées, elle a été découpée en tronçons d'environ  $5\text{mm}$  à  $10\text{mm}$  comportant en leur centre une section imagée. Ces tronçons sont ensuite congelés rapidement à  $-80^{\circ}\text{C}$  afin de ne pas détériorer leurs propriétés physiques [Venkatasubramanian et al., 2006; Stemper et al., 2007; Chow and Zhang, 2011; Hemmasizadeh et al., 2012]. Le seul inconvénient de la congélation basse température est que la manipulation des échantillons doit être délicate afin de ne pas les briser [Xu et al., 2008].

Chaque tronçon a été ensuite divisé en tranches de  $10\mu\text{m}$  et  $16\mu\text{m}$  grâce à un cryotome. Celles-ci sont soit utilisées pour la coloration histologique soit pour de la microscopie acoustique (coupes de  $10\mu\text{m}$ ) soit pour les mesures de rigidité par microscopie à force atomique (coupes de  $16\mu\text{m}$ ).

La caractérisation biologique des coupes artérielles a été réalisée, dans un premier temps, grâce à une coloration histologique trichromatique HES (Hématoxyline, Erythroisine, Safran). Cette solution permet de mettre en évidence les noyaux des cellules en bleu, le cytoplasme en rose ainsi que les fibres de collagène en orange (figure 6.3(a)). Une seconde coloration ORO (Oil Red O) avec une contre coloration à l'hématoxyline a également été utilisée afin de mettre en évidence les zones lipidiques (en rouge). L'hématoxyline colore les noyaux des cellules en bleu (figure 6.3(b)).



(a) Coloration HES (Hematoxyline, Erythrosine, Safran)

(b) Coloration ORO (Oil Red O)

**Figure 6.3** – Colorations d’une artère pathologique (artère P5 du tableau 6.2) de lapin avec les deux types de colorations.

#### 6.2.4 Microscopie acoustique

Certaines sections d’artères ont été étudiées grâce à un microscope acoustique HONDA ELECTRONICS CO.,LTD., avec l’aide des docteurs Kobayashi et Saijo venus spécialement du Japon pour réaliser ces expériences. Le but était de tester cette technique d’imagerie sur des tissus artériels afin de déterminer les informations potentielles qu’elle pouvait donner sur l’histologie et les rigidités.

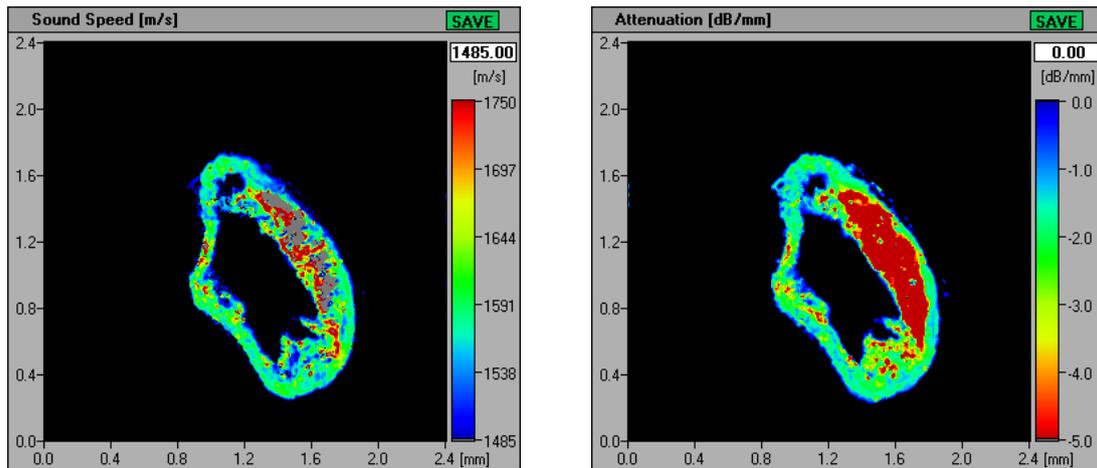
Malheureusement, il ne nous a pas été possible de remonter à la rigidité de matériaux incompressibles à partir des données acoustiques. Plusieurs pistes de réflexion ont été suivies, au sein de notre groupe, pour résoudre ce problème. Cependant, celui-ci est relativement complexe et le temps ne nous a pas permis d’explorer toutes les pistes.

A défaut de pouvoir remonter aux propriétés mécaniques de nos tissus avec la microscopie acoustique, celle-ci pourrait être très utile dans la mise en place d’une histologie rapide. Cependant, il est nécessaire de pouvoir déterminer le potentiel de cette méthode dans ce domaine, ce qui n’a pas pu être fait à l’heure actuelle, mais qui pourrait être envisagé avec les données engrangées.

#### 6.2.5 Microscopie à force atomique AFM

Afin de mesurer *ex-vivo* les rigidités des différents constituants des artères de lapin, nous avons réalisé des mesures par microscopie à force atomique (AFM). Le principe des mesures est expliqué dans la partie 2.3.2.4 et ne sera pas décrite dans cette section.

Les indentations ont été réalisées avec des indenteurs sphériques de  $5\mu m$  de rayon et une rigidité de  $0.1$  et  $0.3N.m^{-1}$  sur des coupes de  $16\mu m$  d’épaisseur. Au vu des



(a) Vitesse du son dans une artère pathologique de souris (en  $m.s^{-1}$ )

(b) Atténuation du signal pour une artère pathologique de souris (en  $dB.mm^{-1}$ )

**Figure 6.4** – Représentation de la vitesse du son et de l’atténuation du signal pour une artère de souris pathologique. (a) Vitesse du son dans le cas d’une artère pathologique. (b) Atténuation du signal dans le cas d’une artère pathologique. Les zones grises représentent des zones où les conditions de mesures ne sont pas assez optimales pour assurer les résultats. Images obtenues en collaboration avec HONDA ELECTRONICS CO.,LTD. et [Saijo et al., 2006].

dimensions des artères et des indenteurs, il est impossible de tester l’ensemble de la surface des sections.

Pour pallier ce problème, les indentations se sont concentrées sur des zones intéressantes histologiquement. Pour chaque point de mesure, cinq indentations ont été réalisées au minimum, afin de s’assurer de la répétabilité des mesures. Des photos ont également été prises systématiquement, afin de comparer, *a posteriori*, l’indentation à l’histologie.

Les zones d’indentations sont généralement définies suivant un tir radial, afin d’étudier les variations de rigidité en fonction des couches tissulaires. Le nombre de points d’indentation dépend de la surface de la zone ainsi que de la variabilité tissulaire observée. Chaque indentation a été répétée au minimum 5 fois afin de vérifier la reproductibilité des mesures.

Dans la mesure du possible, la coupe utilisée lors des mesures de rigidité, a été colorée par HES afin d’avoir une correspondance rigidité/histologie la plus précise possible.

## 6.2.6 Modulographie sur des données *ex-vivo*

Le but de ces expériences étant de valider l’algorithme *iMOD* sur des données *ex-vivo*, et de comparer les modulogrammes aux histologies et aux mesures AFM, plusieurs calculs ont été réalisés. Pour cela, les images IVUS des sections d’artères sélectionnées ont été utilisées afin de réaliser des calculs LSME et donc d’extraire les déformations radiales. La quantité de données étant très importante, seules les images réalisées à

30 battements/minute ont été utilisées. Les vitesses de déformations de ces cas étant relativement lentes, elles permettent de tester l'algorithme *iMOD* sur des données se rapprochant des hypothèses mécaniques. Les déformations ont été calculées sur 10s et les calculs des modulogrammes ont été réalisés sur les 40 champs de déformations correspondant au mieux aux critères définis par [Le Floc'h et al. \[2012\]](#). Les déformations doivent être suffisamment importantes pour ne pas être dans une phase de plateau de pression, et que le critère de corrélation soit le meilleur possible.

## 6.3 Résultats sur les artères de lapin

Étant donné le nombre important de sections d'artères imagées, il n'a pas été possible de toutes les traiter par microscopie acoustique ou AFM. Un tableau présenté en Annexe D résume toutes les sections d'artères des différents lapins ainsi que tous les traitement qu'elles ont subis.

### 6.3.1 Lapins sains

L'étude s'est concentrée sur trois sections d'artères thoraciques saines. D'un point de vue histologique et de mesures AFM, ces artères sont supposées être constituées de cinq types de tissus différents : adventice, limitante élastique externe, lamelle d'élastine, entre-lamelles et intima. Les résultats des rigidités sont présentés dans la table 6.1. La limitante élastique externe est une zone dense en fibres d'élastine qui sépare l'adventice de la média. La média est constituée d'un empilement de lamelles d'élastine et de tissus appelé entre-lamelle plutôt cellulaire.

Lapin	Rigidité des tissus (kPa)					Rigidité moyenne de l'artère
	Adventice	Limitante élastique externe	Lamelles d'élastine	Entre-lamelle	Intima	
$S_1$	$51.7 \pm 14.3$ ( $n = 2$ )	$82.1 \pm 45.0$ ( $n = 6$ )	$69.7 \pm 27.2$ ( $n = 9$ )	$40.9 \pm 30.5$ ( $n = 8$ )	$24.1 \pm 4.1$ ( $n = 4$ )	$56.8 \pm 35.1$ ( $n = 29$ )
$S_2$	–	$139.2 \pm 100.9$ ( $n = 4$ )	$61.8 \pm 30.4$ ( $n = 8$ )	$21.1 \pm 8.7$ ( $n = 7$ )	$16.4 \pm 18.9$ ( $n = 5$ )	$53.4 \pm 60.1$ ( $n = 24$ )
$S_3$	–	$21.8 \pm 14.0$ ( $n = 10$ )	$77.6 \pm 61.6$ ( $n = 9$ )	$17.9 \pm 15.3$ ( $n = 12$ )	$38.3 \pm 34.7$ ( $n = 4$ )	$34.9 \pm 40.2$ ( $n = 35$ )
Moyenne	$51.7 \pm 14.3$ ( $n = 2$ )	$63.4 \pm 66.8$ ( $n = 20$ )	$67.6 \pm 41.5$ ( $n = 26$ )	$25.6 \pm 21.7$ ( $n = 27$ )	$25.5 \pm 22.7$ ( $n = 13$ )	$47.2 \pm 45.6$ ( $n = 88$ )

**Tableau 6.1** – Rigidité des tissus identifiés dans le cas de lapins sains.  $n$  représente le nombre de points d'indentation réalisés.

Les résultats pour l'adventice ne sont pas significatifs au vu du peu de données. Il serait nécessaire de réaliser d'autres indentations uniquement sur les adventices afin

d'étoffer le set de données.

Le tableau montre que les artères saines ont une rigidité moyenne d'environ  $50kPa$  ce qui est cohérent avec les mesures de micropipette réalisées par [Matsumoto et al. \[2002\]](#). De plus, on observe un facteur d'environ 3 entre la rigidité des entre-lamelles cellulaires, des fibres d'élastine de la média et de la limitante élastique externe. Ce rapport se retrouve également chez le porc, où [Matsumoto et al. \[2004\]](#) trouvent en facteur d'environ 2.5.

Ces trois sections d'artères ont également été étudiées grâce à l'algorithme *iMOD* (exemples figures 6.5 C), 6.6 C) et 6.7 C)). La résolution de ce dernier ne permettant pas de faire la distinction entre les différents composants de la plaque, nous comparerons ici les rigidités moyennes des artères :

- $52.8 \pm 232.42$  ( $n = 14$ ) pour le lapin *S1*.
- $95.9 \pm 243.7$  ( $n = 41$ ) pour le lapin *S2*.
- $55.64 \pm 311.2$  ( $n = 37$ ) pour le lapin *S3*.

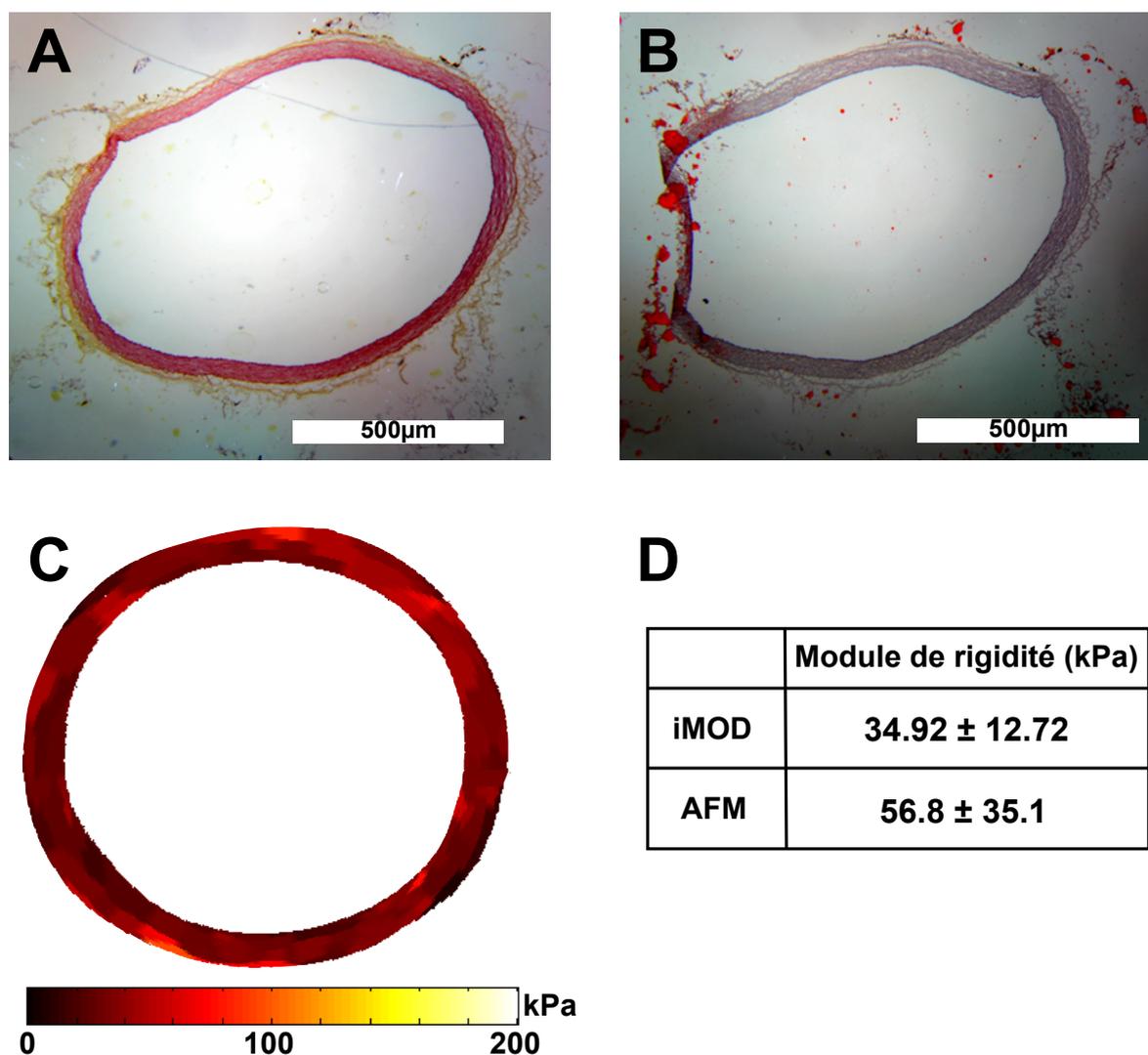
$n$  représente le nombre de pas de pression traité par l'algorithme. Pour chaque pas de pression la rigidité moyenne de l'artère est calculée ainsi que l'écart-type. Les résultats présentés ci-dessus correspondent à la moyenne des  $n$  rigidités moyenne et des  $n$  écart-types.

On peut noter que les rigidités trouvées par *iMOD* correspondent bien aux ordres de grandeur mesurés *ex-vivo* par AFM. On peut cependant remarquer, que l'algorithme surestime les modules par rapport aux rigidités *ex-vivo*. Ce phénomène se justifie par le fait que lors des mesures des déformations, les artères étaient sous contraintes. Or les mesures *ex-vivo* sont réalisées sans contraintes extérieures (pression nulle). Étant donnée le comportement non-linéaire des artères, non-pris en compte ici, cela se traduit par une rigidification de l'artère sous l'augmentation des contraintes extérieures.

Les figures 6.5, 6.6 et 6.7 montrent également que malgré le nombre important d'inclusions, l'algorithme *iMOD* retrouve des modules assez homogènes, ce qui est cohérent avec les histologies.

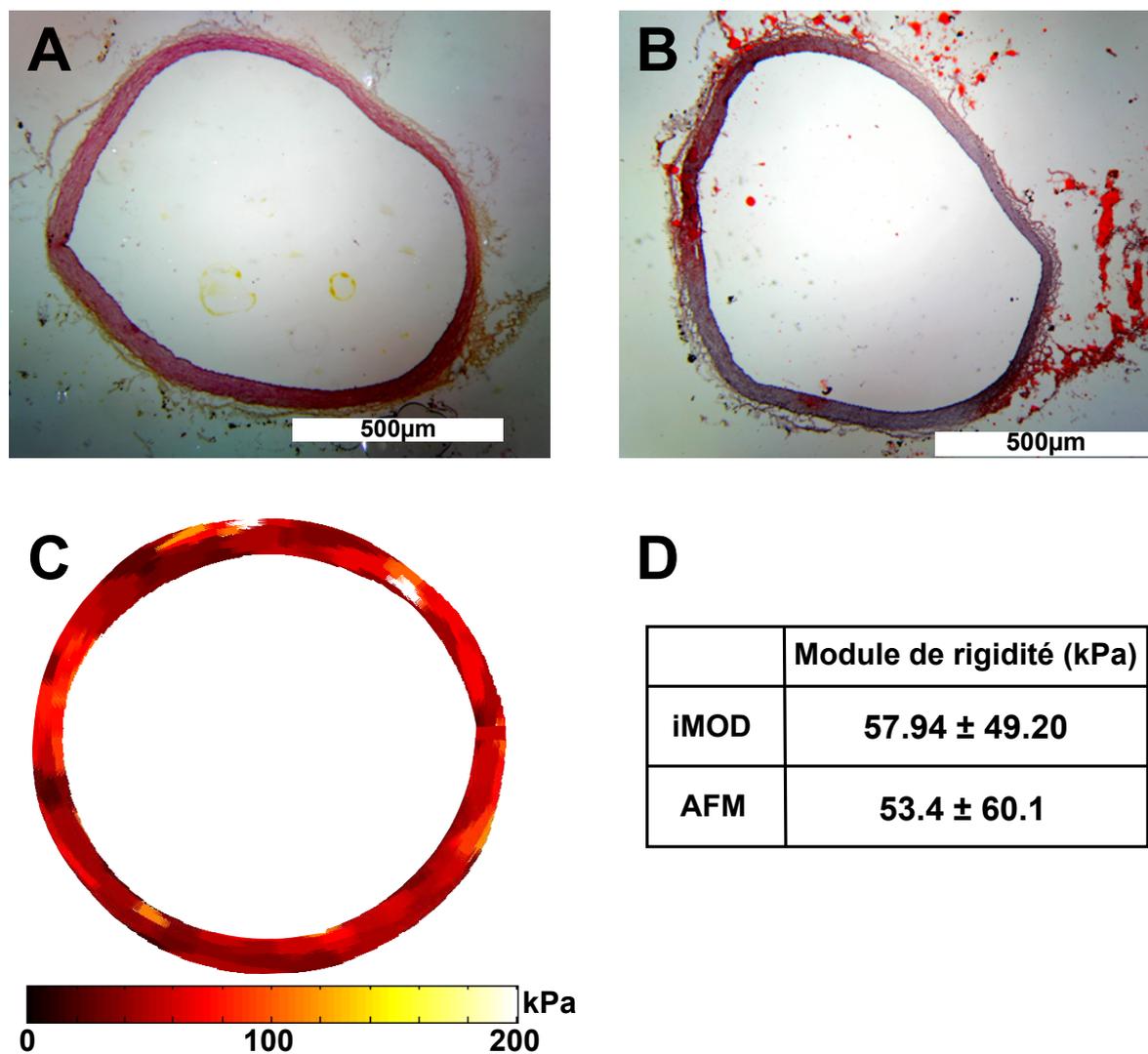
### 6.3.2 Lapins pathologiques

Les mesures de rigidité par AFM ont également été effectuées sur cinq artères pathologiques. Ces dernières peuvent être décomposées en deux zones distinctes : un arc sain très semblable, d'un point de vue histologique aux artères saines. La seconde zone est la plaque d'athérome qui peut être composée de plusieurs tissus. En s'appuyant sur les travaux de [Tracqui et al. \[2011\]](#), cette étude différencie huit types de tissus différents : adventice, limitante élastique externe, lamelle d'élastine, entre-lamelles pour l'arc sain et fibrose hypocellulaire, fibrose cellulaire, lipide et intima pour la plaque d'athérome.

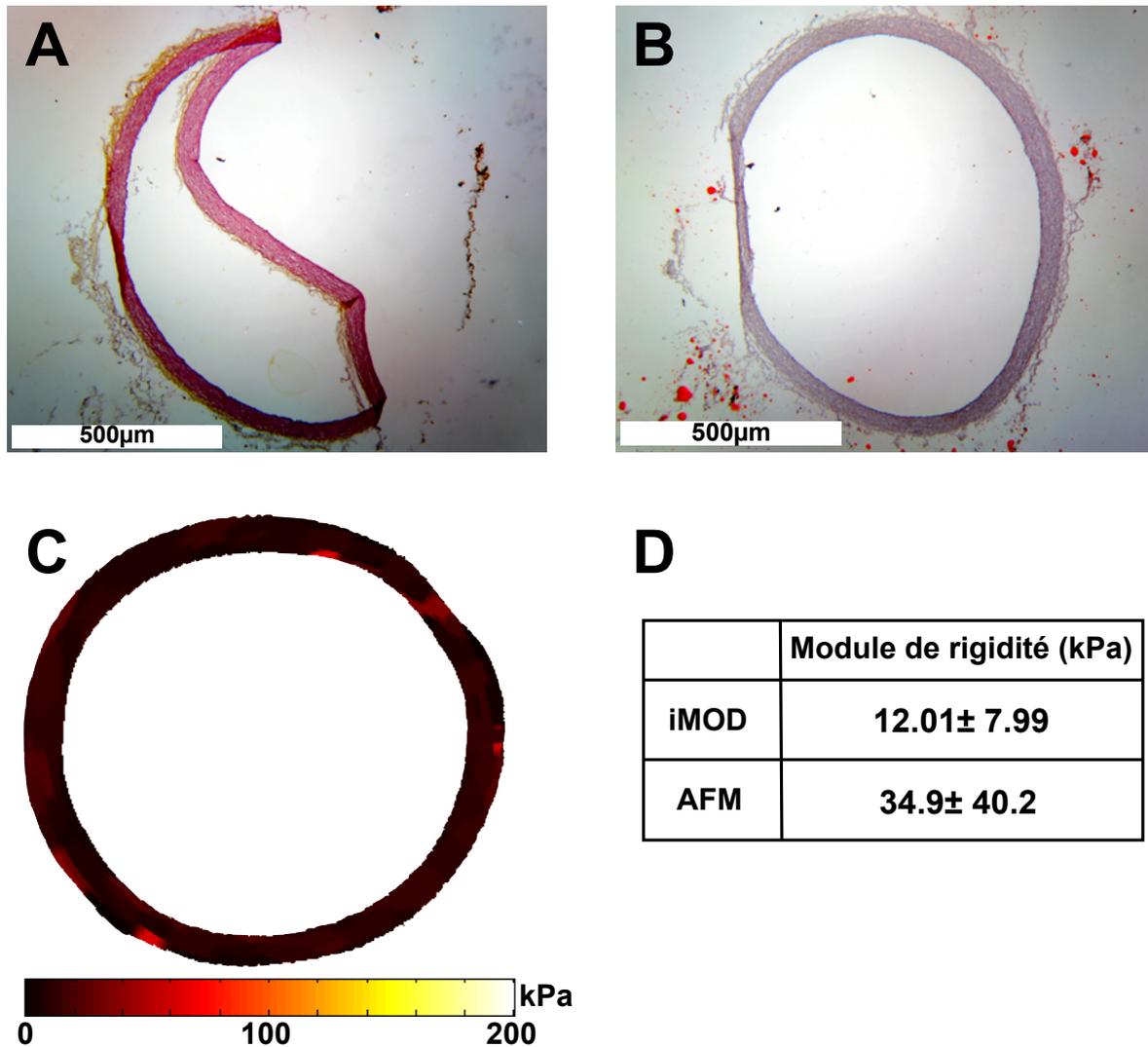


**Figure 6.5** – Représentation des résultats des expérimentations sur le lapin S1. A) représentation la coloration HES. B) la coloration ORO. C) exemple d'un modulogramme obtenu grâce à l'algorithme *iMOD*. D) Tableau résumant la rigidité moyenne de l'artère mesurée par *iMOD* (pour un modulogramme) et l'AFM.

Très peu d'indentations ont été réalisées sur l'adventice, les résultats pour ce tissu ne sont donc pas représentatifs. Comme pour les lapins sains, il pourrait être judicieux d'étoffer le nombre de données par des indentations supplémentaires.



**Figure 6.6** – Représentation des résultats des expérimentations sur le lapin S2. A) représentation la coloration HES. B) la coloration ORO. C) exemple d'un modulogramme obtenu grâce à l'algorithme *iMOD*. D) Tableau résumant la rigidité moyenne de l'artère mesurée par *iMOD* (pour un modulogramme) et l'AFM.



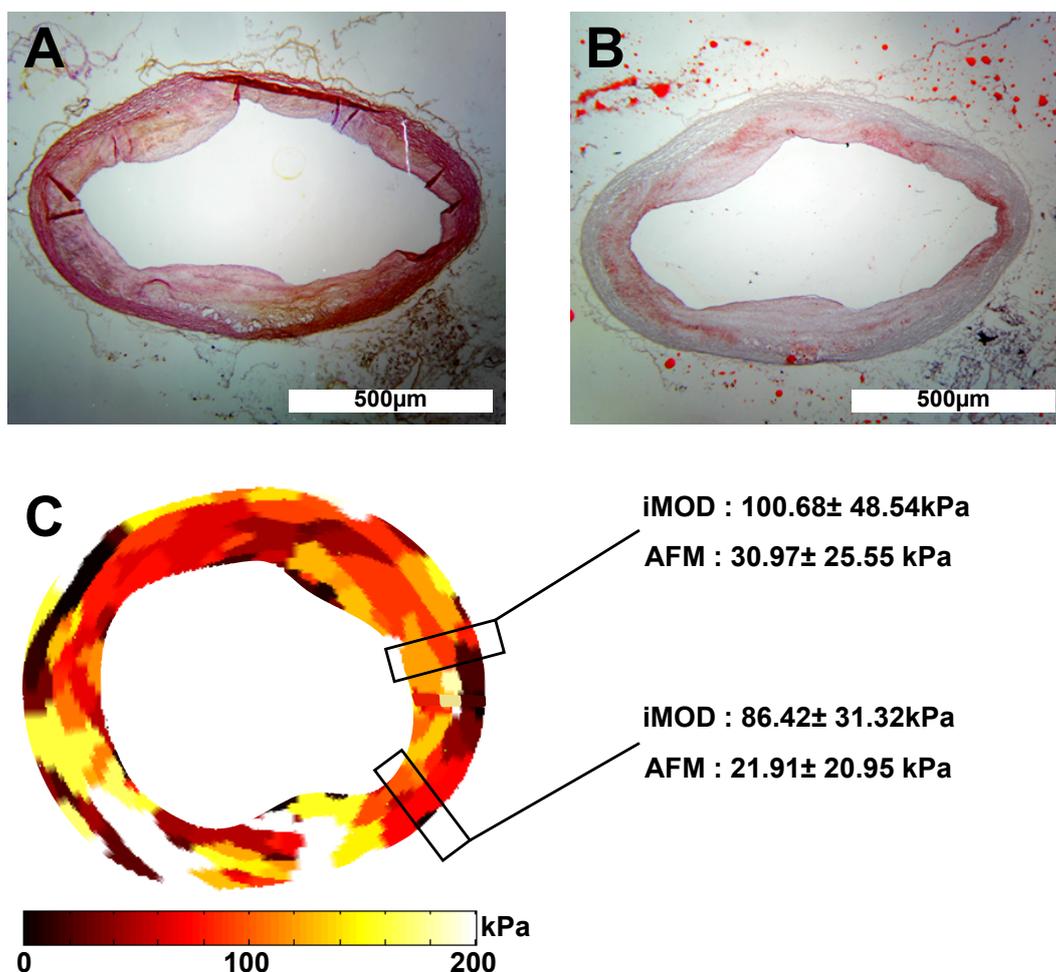
**Figure 6.7** – Représentation des résultats des expérimentations sur le lapin S3. A) représentation la coloration HES. B) la coloration ORO. C) exemple d'un modulogramme obtenu grâce à l'algorithme *iMOD*. D) Tableau résumant la rigidité moyenne de l'artère mesurée par *iMOD* (pour un modulogramme) et l'AFM.

Rigidité des tissus (kPa)									
Lapin	Adventice	Limitante élastique externe	Lamelles d'élastine	Entre-lamelle	Fibrose hypocellulaire	Fibrose cellulaire	Lipide	Intima	Rigidité moyenne de l'artère
P1	—	75.1 ± 37.8 (n = 6)	60.9 ± 9.5 (n = 2)	48.6 ± 22.4 (n = 3)	86.1 ± 85.2 (n = 10)	25.1 ± 24.9 (n = 6)	8.7 ± 5.6 (n = 4)	52.9 ± 32.2 (n = 5)	56.4 ± 55.3 (n = 36)
P2	—	146.8 ± 50.2 (n = 5)	75.1 ± 35.4 (n = 4)	101.6 ± 109.7 (n = 2)	76.3 ± 54.0 (n = 6)	19.2 ± 13.0 (n = 12)	7.4 ± 4.7 (n = 2)	277.3 ± 285.8 (n = 4)	87.1 ± 123.6 (n = 35)
P3	—	34.6 ± 23.1 (n = 3)	69.1 ± 24.4 (n = 2)	10.8 ± 4.6 (n = 2)	46.4 ± 25.3 (n = 3)	31.1 ± 23.8 (n = 12)	2.9 ± 3.1 (n = 8)	36.6 ± 12.4 (n = 3)	27.6 ± 25.1 (n = 33)
P4	3.3 (n = 1)	78.7 (n = 1)	36.4 ± 6.5 (n = 2)	—	65.1 ± 27.8 (n = 3)	20.0 ± 13.4 (n = 14)	8.5 ± 3.5 (n = 6)	37.1 ± 22.6 (n = 4)	26.8 ± 23.4 (n = 31)
P5	—	132.9 ± 81.4 (n = 4)	139.9 ± 118.1 (n = 2)	57.4 ± 6.6 (n = 2)	128.7 ± 69.6 (n = 5)	32.7 ± 58.4 (n = 15)	5.0 ± 2.0 (n = 8)	9.4 ± 2.7 (n = 4)	53.5 ± 72.1 (n = 40)
Moyenne	3.3 (n = 1)	99.9 ± 62.6 (n = 19)	76.1 ± 52.5 (n = 12)	54.0 ± 51.8 (n = 9)	85.1 ± 67.3 (n = 27)	25.9 ± 33.1 (n = 59)	5.9 ± 4.0 (n = 28)	83.5 ± 152.7 (n = 20)	51.2 ± 73.9 (n = 175)

**Tableau 6.2** — Rigidité des tissus identifiés dans le cas de lapins pathologiques.  $n$  représente le nombre de points d'indentation réalisés. Les résultats sur l'adventice ne sont pas représentatifs aux vues du peu de mesures.

Tout comme pour les lapins sains, l'algorithme *iMOD* a également traité ces sections d'artères. Cependant à l'heure actuelle, aucune correspondance n'a été réalisée entre l'histologie, les mesures de rigidité et les modulogrammes. Les premiers résultats sont tout de même présentés sur la figure 6.8. Il faut noter que la figure 6.8 C) n'est qu'une optimisation d'*iMOD* parmi un nombre important de résultats. Ce modulogramme n'est donc pas représentatif mais permet de montrer que les rigidités trouvées par l'algorithme sont du bon ordre de grandeur.

Afin de pouvoir comparer les résultats d'*iMOD*, aux histologies et aux mesures AFM, il est nécessaire de déterminer les modulogrammes significatifs suivant les critères définis par [Le Floc'h et al. \[2012\]](#). Cette étape devrait être réalisée prochainement. Nous pouvons tout de même noter, tout comme pour les artères saines, que les rigidités calculées par *iMOD* semblent être surestimées par rapport aux modules mesurés par AFM. Ce phénomène peut également être dû au comportement non linéaire des artères qui n'est pas prise en compte dans cette étude.



**Figure 6.8** – Représentation des résultats des expérimentations sur le lapin P4. A) représentation la coloration HES. B) la coloration ORO. C) modulogramme obtenu grâce à l'algorithme *iMOD*.

## 6.4 Conclusions de l'expérimentation

Ce chapitre expérimentation avait pour but de présenter une partie non négligeable de ces travaux de thèse. Le but premier était de permettre la validation des différents algorithmes. En effet, la validation par données simulées n'est pas suffisante afin de démontrer le potentiel clinique des méthodes numériques.

Dans ce but, nous avons créé des modèles d'artère en PVA-c afin de maîtriser parfaitement la morphologie ainsi que la rhéologie (chapitre 5).

Bien que les rigidités du PVA-c et des tissus artériels soient proches, le polymère ne permet pas de représenter la complexité des tissus vivants (anisotropie, niveau d'hétérogénéité, non-linéarité, activité, contraintes résiduelles...). Nous avons donc souhaité obtenir des données représentant bien mieux la complexité des tissus. Pour ce faire, des artères aortiques thoraciques et abdominales de lapin ont été étudiées. Étant donné qu'il n'est pas possible de contrôler les géométries et les rhéologies de ce type de tissus, nous les avons donc caractérisées. Les géométries ont été identifiées par histologie et les rhéologies par mesures AFM.

Ces expériences ont permis d'obtenir un jeu de données très conséquent, en terme de coupes histologiques, de points de mesure AFM et de données IVUS.

Si ces travaux de thèse ont permis d'obtenir un grand nombre de données, leur exploitation ne fait que commencer. En effet, seules quelques sections d'artère thoracique ont pu être caractérisées dans leur ensemble, et peuvent servir à valider les algorithmes. Il pourrait être intéressant de caractériser plus de sections, notamment sur les aortes abdominales.

On peut tout de même tirer quelques conclusions de ces études préliminaires. Dans un premier temps les calculs réalisés par *iMOD* semblent donner des modules d'Young supérieurs aux mesures AFM. Ce phénomène peut être dû au comportement non linéaire des artères, qui se traduit par une rigidification des tissus lorsqu'ils sont soumis à des contraintes. Afin de vérifier cette hypothèse, il serait intéressant de trouver dans la littérature les fonctions d'énergie correspondant aux artères de lapins, et de corriger les mesures AFM en fonction des pressions appliquées durant l'imagerie IVUS.

Dans un second temps, on peut observer que les rigidités des tissus artériels des lapins sont plutôt homogènes. En effet, nous n'avons pas observé (ni par AFM ni par *iMOD*) de fort gradient d'élasticité. Il est donc difficile de différencier les types de tissus uniquement par leur rigidité. Cette observation pose également une autre question importante. En effet, étant donné que les artères pathologiques sont relativement homogènes d'un point de vue des rigidités, on peut se poser la question : Est-ce que les plaques de lapins rompent ?

Certaines coupes artérielles ont été caractérisées par microscopie acoustique. Ces données combinées aux histologies et aux mesures de rigidité pourraient permettre de

corriger les équations de microscopie acoustique, afin de pouvoir remonter directement aux propriétés mécaniques des matériaux incompressibles.



# Chapitre 7

## Conclusion générale et perspectives

Mes travaux ont consisté à répondre à certaines problématiques cliniques. En effet, nous avons pu voir que les maladies cardiovasculaires, notamment les plaques d'athérome vulnérables, ont des effets dévastateurs. Par cette recherche, j'ai voulu donner des outils, pouvant être utilisés en clinique, permettant de quantifier le plus possible les risques encourus par les patients.

Chaque plaque d'athérome est unique et il est très difficile de pouvoir les classer. Nous avons pu voir dans le chapitre 1, que pour définir des principes généraux sur la vulnérabilité, certaines études classent les plaques d'athérome en fonction de leur morphologie et leurs constituants. A l'heure actuelle, il est communément admis qu'on ne peut plus dissocier ces deux paramètres, dès lors que l'on souhaite définir le risque de rupture d'une plaque vulnérable. Cependant, en pratique, ces classements ne sont pas suffisants car il est nécessaire de connaître les propriétés mécaniques des constituants afin de déterminer les contraintes au sein de la chape fibreuse.

Le chapitre 2 fait un état de l'art des principaux algorithmes permettant de caractériser les propriétés mécaniques des plaques d'athérome. Nous avons vu qu'un grand nombre d'hypothèses sont faites de par la constitution complexe des artères.

Mes travaux de thèse ont cherché à apporter des pierres à l'édifice, afin d'aider au mieux les cardiologues dans leurs prises de décision. Pour ce faire, j'ai développé dans le chapitre 3, un outil de palpographie permettant de conforter les médecins dans leurs observations. Ce nouvel outil qui a été testé avec succès sur des modèles d'artères en PVA-c, est très rapide en temps de calcul, et pourrait potentiellement être utilisé en temps réel durant les examens cliniques. La palpographie seule n'est cependant pas suffisante pour caractériser le degré de stabilité des plaques vulnérables. Malgré cette limitation, et au vu de la facilité de mise en place de cet algorithme, ce dernier pourrait être utilisé pour conforter les médecins dans leur diagnostic.

Il est prévu, au sein de notre groupe, de travailler dans un futur proche sur des données *in-vivo* de patient afin de tester le nouvel outil de palpographie sur un grand nombre

de cas réels. D'autre part, la fonction de forme, utilisée dans cet algorithme, semble être suffisante pour mettre en évidence les inclusions au sein de la plaque. Pour finir, il est à noter que seules les déformations radiales sont utilisées comme données d'entrée, il pourrait donc être intéressant de travailler sur toutes les composantes du champ de déformation, qui seront disponibles dans un futur proche.

D'autres techniques permettent de mieux définir le degré de stabilité des plaques vulnérables, comme par exemple l'algorithme *iMOD* développé, au sein de notre groupe par [Le Floc'h et al. \[2009\]](#). Ce dernier permet de définir la morphologie ainsi que la rhéologie d'une plaque à partir de données IVUS. Cependant, les nouveaux procédés d'imagerie, tels que l'OCT ou l'IVUS-HD, ne fournissent plus d'images sur la totalité d'une plaque, ce qui limite l'utilisation d'*iMOD*.

Afin de pallier cela, j'ai étendu l'approche *iMOD* durant mon travail doctoral. J'ai réécrit les conditions aux limites de l'algorithme afin de pouvoir travailler sur des champs de données non complets. Même si cette adaptation a été testée avec succès sur des données simulées, il n'a pas été possible, par manque de temps, de réaliser des calculs sur les modèles d'artères en PVA-c, ou sur des données *in-vivo*. Il serait donc fort intéressant de réaliser ce type de validation.

Malgré la qualité des résultats de l'algorithme *iMOD* dans son ensemble (*iMOD* classique et modifié), aucune étude clinique n'a été réalisée. Une grande étape pourrait être franchie, dans un futur relativement proche, en validant la méthode sur un grand nombre de données cliniques *in-vivo*.

Cependant, avant tout passage en clinique, il est impératif de valider en amont les algorithmes sur des données parfaitement caractérisées et maîtrisées, afin de prouver scientifiquement, aux communautés médicales et mécaniciennes, la fiabilité d'une technique. Pour ce faire, une grande partie de cette thèse a consisté à obtenir des données sur des modèles d'artères en PVA-c (chapitre 5) mais également sur de vraies artères (saines et pathologiques) de lapins qui ont été imagées par IVUS puis caractérisées par histologies, mesures AFM et microscopie acoustique (chapitre 6).

La quantité de données engrangées est très importante, et seule une petite partie a pu être étudiée. Cependant, la validation d'un point de vue morphologique et rhéologique de l'algorithme *iMOD* est en cours. Ces données pourront également être utilisées dans la validation d'autres codes de calculs comme la palpographie ou la modulographie localisée, développés durant cette thèse.

Aujourd'hui la (bio-)mécanique montre son utilité dans la détection et la caractérisation des plaques d'athérome. Les échelles étudiées sont très vastes, de la protéine au réseau vasculaire dans son ensemble, en passant par les cellules, les tissus, etc. Chaque échelle comporte ses propres difficultés, et il est de moins en moins possible pour les

mécaniciens de négliger les processus biologiques.

Un des futurs grands challenges serait de pouvoir coupler les différentes échelles biologiques et mécaniques. On pourrait imaginer qu'il serait possible de prédire, à partir d'images de plaques, le développement et la croissance de celles-ci. De nombreux travaux traitent de la croissance tumorale, il est donc possible d'imaginer déterminer l'évolution de la maladie en fonction des traitements médicamenteux prescrits.



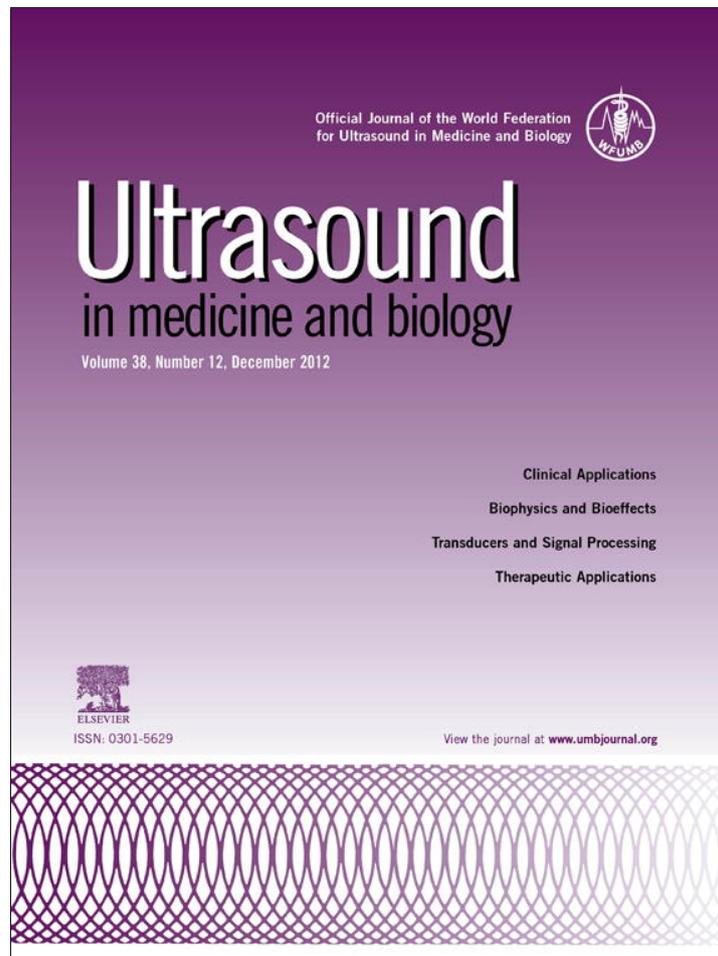
# Annexes



**Annexe A**

**Articles**

Provided for non-commercial research and education use.  
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



<http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2012.07.021>

● *Original Contribution*

## A FOUR-CRITERION SELECTION PROCEDURE FOR ATHEROSCLEROTIC PLAQUE ELASTICITY RECONSTRUCTION BASED ON *IN VIVO* CORONARY INTRAVASCULAR ULTRASOUND RADIAL STRAIN SEQUENCES

SIMON LE FLOC'H,<sup>\*</sup> GUY CLOUTIER,<sup>†‡</sup> YOSHIFUMI SAJO,<sup>§</sup> GÉRARD FINET,<sup>||</sup> SAAMI K. YAZDANI,<sup>¶</sup> FLAVIEN DELEVAL,<sup>\*</sup> GILLES RIOUFOL,<sup>||</sup> RODERIC I. PETTIGREW,<sup>#</sup> and JACQUES OHAYON<sup>\*\*</sup>

<sup>\*</sup>Laboratory TIMC-IMAG/DyCTiM, UJF, CNRS UMR 5525, Grenoble, France; <sup>†</sup>Laboratory of Biorheology and Medical Ultrasonics, University of Montreal Hospital Research Center (CRCHUM), Montréal, Québec, Canada; <sup>‡</sup>Department of Radiology, Radio-Oncology and Nuclear Medicine, and Institute of Biomedical Engineering, University of Montreal, Montréal, Québec, Canada; <sup>§</sup>Department of Biomedical Engineering, Tohoku University, Sendai, Japan; <sup>||</sup>Department of Hemodynamics and Interventional Cardiology, Hospices Civiles de Lyon and Claude Bernard University Lyon 1, INSERM Unit 886, Lyon, France; <sup>¶</sup>CVPath Institute, Gaithersburg, MD, USA; <sup>#</sup>Laboratory of Integrative Cardiovascular Imaging Science, NIDDK, NIH, Bethesda, MD, USA; and <sup>\*\*</sup>University of Savoie, Polytech Annecy-Chambéry, Le Bourget du Lac, France

(Received 12 March 2012; revised 20 July 2012; in final form 24 July 2012)

**Abstract**—Plaque elasticity (*i.e.*, modulogram) and morphology are good predictors of plaque vulnerability. Recently, our group developed an intravascular ultrasound (IVUS) elasticity reconstruction method which was successfully implemented *in vitro* using vessel phantoms. *In vivo* IVUS modulography, however, remains a major challenge as the motion of the heart prevents accurate strain field estimation. We therefore designed a technique to extract accurate strain fields and modulograms from recorded IVUS sequences. We identified a set of four criteria based on tissue overlapping, RF-correlation coefficient between two successive frames, performance of the elasticity reconstruction method to recover the measured radial strain, and reproducibility of the computed modulograms over the cardiac cycle. This four-criterion selection procedure (4-CSP) was successfully tested on IVUS sequences obtained in twelve patients referred for a directional coronary atherectomy intervention. This study demonstrates the potential of the IVUS modulography technique based on the proposed 4-CSP to detect vulnerable plaques *in vivo*. (E-mail: [Jacques.Ohayon@imag.fr](mailto:Jacques.Ohayon@imag.fr)) © 2012 World Federation for Ultrasound in Medicine & Biology.

**Key Words:** Atherosclerosis, Vulnerable plaques, Coronary arteries, Radial strain elastography, Linear elasticity, Inverse problem.

### INTRODUCTION

Atherosclerotic plaque rupture is the major cause of acute coronary syndrome, myocardial infarction and stroke in the western world (Virmani et al. 2000). The thin-cap fibroatheroma (TCFA) is the precursor lesion that once ruptured, may lead to the formation of a thrombus causing an acute syndrome and possibly death (Virmani et al. 2006). Typically, an unstable vulnerable coronary plaque (VP) has a large extracellular necrotic core thickness, a fibrous cap thickness less than 65  $\mu\text{m}$  and activated macrophages (Virmani et al. 2000; Ohayon et al. 2008). Cellular mechanisms associated with plaque instability include inflammation, reduced collagen synthesis, local expression of collagenase and smooth muscle cell

apoptosis (Falk et al. 1995). Such biologic processes alter mechanical properties of the plaque surface (Arroyo and Lee 1999).

Coronary VPs can be detected clinically by various intravascular techniques, including ultrasound (IVUS) (Rioufol et al. 2002; Carlier and Tanaka 2006), optical coherence tomography (OCT) (Jang et al. 2002; Tearney et al. 2008) and magnetic resonance imaging (IV-MRI) (Larose et al. 2005; Briley-Saebo et al. 2007). Predicting coronary plaque rupture, on the other hand, is still imprecise, as imaging features of plaque morphology and composition are insufficient predictors of risk (Loree et al. 1992; Ohayon et al. 2008). Prediction of rupture also requires knowledge of the plaque elasticity (Ohayon et al. 2001; Finet et al. 2004), thus, numerically estimating the peak stress amplitude of the fibrous cap, which appears to be a good biomechanical predictor of plaque rupture (Loree et al. 1992; Ohayon et al. 2008).

Address correspondence to: Jacques Ohayon, Laboratory TIMC-DyCTiM, UJF, CNRS UMR 5525, In<sup>3</sup>S, Grenoble, France. E-mail: [Jacques.Ohayon@imag.fr](mailto:Jacques.Ohayon@imag.fr)

Therefore, the plaque elasticity reconstruction (*i.e.*, modulogram) is an essential step for a reliable computation of intraplaque stresses.

Computation of such elasticity maps, based on the estimation of the intraplaque strain field (*i.e.*, elastogram) obtained from various ultrasound-based techniques (Wan *et al.* 2001; de Korte *et al.* 2002; Kim *et al.* 2004; Maurice *et al.* 2007; Zhang *et al.* 2010; Hu *et al.* 2011) and OCT (Chan 2004; Rogowska *et al.* 2004; van Soest *et al.* 2007) remains a difficult task that has been tackled by a rather large diversity of approaches (Vorp *et al.* 1995; Vonesh *et al.* 1997; Beattie *et al.* 1998; Kim *et al.* 2004; Fehrenbach *et al.* 2006; Baldewsing *et al.* 2008; Cimrman and Rohan 2010; Pazos *et al.* 2010; Franquet *et al.* 2011; Doyley 2012). Our group recently proposed a robust IVUS elasticity modulus approach for plaque imaging that combined a dynamic watershed segmentation (DWS) method with an optimization procedure (Le Floc'h *et al.* 2009). This Young's modulus reconstruction approach "iMOD" was successfully tested *in vitro* on polyvinyl alcohol cryogel vessel phantoms with controlled intraparietal stiffness inclusions (Le Floc'h *et al.* 2010).

Plaque elasticity reconstruction models based on IVUS strain sequences in patients, however, are difficult due to motions created by the contraction and relaxation of the myocardium and the pulsatile nature of the coronary flow, preventing optimum strain field measurements and precise tracking of a same vessel cross-section during the whole cardiac cycle. Although original local sine-wave approach (Arts *et al.* 2010), spatial priors techniques (Richards *et al.* 2011) or more appropriate regularization technique (Doyley 2012) could potentially overcome these hurdles, an alternative strategy would be to "precondition" the algorithm by selecting reliable input plaque strain and displacement fields, which is the main goal of the current study. We, therefore, designed a technique to extract accurate strain fields and modulograms from recorded IVUS sequences. We identified a set of four criteria based on (1) tissue overlapping, (2) RF-correlation coefficient between two successive frames, (3) performance of the elasticity reconstruction method to recover the measured radial strain, and (4) reproducibility of the computed set of modulograms over the cardiac cycle. This four-criterion selection procedure was successfully tested on IVUS sequences obtained in 12 patients referred for a directional coronary atherectomy (DCA) intervention.

## METHODS

### *IVUS image analysis and plaque strain reconstruction*

The first step of the IVUS data preprocessing consisted of segmenting IVUS images to detect vessel

boundaries. The segmentation algorithm to detect the lumen and adventitia boundaries was based on a fast-marching model combining region and contour information (Roy Cardinal *et al.* 2006). Contours were validated by a cardiologist before the next processing step. The artery wall (area between the detected lumen and adventitia boundary) defined the region-of-interest (ROI) and was used for image registration before the radial strain estimation. The second step consisted of a rigid motion compensation to remove the rotation observed between consecutive images. Each IVUS frame made of 256 radial lines in polar coordinates was unwrapped to obtain a matrix where rows correspond to propagation depths and columns to angles. A lateral translation in this representation, thus, corresponded to a rotation centered on the middle of the catheter in the Cartesian system. The first 256 columns were selected as the initial image of the sequence. The second image was searched by lateral 2-D correlations of regions-of-interest (ROIs) and the rotation artifact was determined as the lateral shift with maximum correlation. Next, the new image compensated for rotation served as the initial image to align the third one and so on. A complete sequence was reconstructed with all images compensated for rotation. Finally, the radial strain was computed using the Lagrangian speckle model estimator (LSME) (Maurice *et al.* 2004). The first step of this algorithm consisted of a local rigid registration on overlapping sub-windows (measurement windows [MWs]) within the ROI that allowed compensating for potential residual translation movement using a 2-D cross-correlation analysis. Then, for each MW, displacement field and RF-correlation coefficient were computed. Notice that the LSME algorithm was formulated as a nonlinear minimization problem based on the optical flow equations solved for each MW. This technique allows direct assessment of the spatial radial strain distribution ( $\epsilon_{rr}^{LSME}$ ) (Maurice *et al.* 2004).

### *Plaque elasticity reconstruction method*

The theoretical framework of this method has been described earlier (Le Floc'h *et al.* 2009). Briefly, considering two successive frames (at time  $t_{j-1}$  and  $t_j$ ) of the IVUS sequence, we applied the imaging modulography technique (iMOD), which involves three successive steps: (1) the computation of a pseudo-gradient elasticity map, (2) the DWS segmentation procedure that makes use of the previous step results to extract the inclusions' contours, and finally (3) the mathematical optimization procedure that provides the estimated Young's moduli of detected inclusions and surrounding tissue. The last step (3) relies on using the adjoint method to estimate the gradient of the root mean squared error ( $\text{RMS}_{\text{error}}$ ) between the intraplaque measured  $\epsilon_{rr}^{LSME}$  and computed  $\epsilon_{rr}^{iMOD}$  radial strains:

$$RMS_{error}(t_j) = \frac{1}{n} \sqrt{\sum_{i=1}^n [\epsilon_{rr}^{LSME}(t_j, x_i) - \epsilon_{rr}^{iMOD}(t_j, x_i)]^2} \quad (1)$$

where  $n$  is the total number of nodes in the plaque mesh and  $x_i$  the position of the plaque node  $i$ . In this process, a Young's modulus set solution was found acceptable when the gradient-based optimization procedure reached either a tolerance termination value lower than  $10^{-6}$  or a maximum number of iterations equal to 200. During the optimization procedure, local Young's moduli were constrained to remain positive and between 1 kPa and  $10^4$  kPa.

*Four-criterion selection procedure used to extract plaque modulograms*

For each patient's atherosclerotic lesion, approximately 30 displacement maps were reconstructed based on the IVUS sequence recorded during one second. We used four criteria to extract accurate displacement, strain and elasticity maps. The first criterion estimates the quality of the measured displacement field (displacement quality index  $Q_{displa}$ ); the second criterion estimates the accuracy of the spatial distribution of the RF-correlation coefficient between two successive frames (tracking quality index  $Q_{track}$ ); the third criterion estimates the propensity of the Young's modulus reconstruction method to recover the measured radial strain (strain quality index  $Q_{strain}$ ) and finally, the last criterion estimates the reproducibility of resulting modulograms over the cardiac cycle (reproducibility quality index  $Q_{reprod}$ ).

*Displacement quality index ( $Q_{displa}$ )*

The displacement field resulting from the LSME process was used to detect sites with inaccurate measurements corresponding to regions with tissue overlap, which induces strain artifacts. An overlapping region was defined as a site where the regular polar mesh is strongly distorted so that an element overlaps its neighbouring elements. Such conditions are not physically admissible. The positions of the nodes of the elements in the deformed

thanks to the LSME algorithm. Therefore, to select only frames with few tissue overlap sites, a global displacement quality index ( $0\% \leq Q_{displa} \leq 100\%$ ) was defined at each time-frame  $t_j$  as:

$$Q_{displa}(t_j) = 100 \left[ \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n q_{displa}(t_j, x_i) \right] \quad (2)$$

where  $q_{displa}$  is a local value associated to the position  $x_i$  and equal either to 0 or 1 whether an overlapping is observed or not, respectively. The parameter  $n$  is the total number of pixels representing the cross-section image of the pathologic artery. To minimize the effects of such inaccurate displacement sites on plaque elasticity reconstruction, only frames for which more than 60% of the plaque area was found without tissue overlaps (*i.e.*, with local  $q_{displa}$  value equal to 1) were kept for our analysis (*i.e.*, with  $Q_{displa} \geq 60\%$ ).

*Tracking quality index ( $Q_{track}$ )*

The tracking quality index results, obtained from the LSME process, highlight the robustness of the MW tracking method. This criterion  $Q_{track}$  was defined for each time-frame  $t_j$  as:

$$Q_{track}(t_j) = 100 \left[ \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n q_{correl}(t_j, x_i) \right] \quad (3)$$

where  $q_{correl}$  is the local RF-correlation coefficient measured at position  $x_i$  ( $0 \leq q_{correl} \leq 1$ ) (Maurice et al. 2004). The amplitude of the criterion  $Q_{track}$  varies from  $0\% \leq Q_{track} \leq 100\%$ ; low values indicate that almost all MWs were poorly tracked due to the out-of-plane motion of either the catheter or the arterial wall. At the opposite, high values of  $Q_{track}$  point out accurate tracking of all MWs. Only frames for which  $Q_{track}$  exceeded 60% were kept for our analysis.

*Strain quality index ( $Q_{strain}$ )*

To estimate the reliability of computed strain fields obtained with the iMOD algorithm, we defined for each time-frame  $t_j$  the following strain quality index:

$$Q_{strain}(t_j) = 100 \left[ 1 - \left( \frac{\sum_{i=1}^n |\epsilon_{rr}^{iMOD}(t_j, x_i) - \epsilon_{rr}^{LSME}(t_j, x_i)|}{\sum_{i=1}^n |\epsilon_{rr}^{LSME}(t_j, x_i)|} \right)^2 \right] \quad (4)$$

configuration were obtained by using the displacement vector estimated at each node of the regular polar mesh

where  $0\% \leq Q_{strain} \leq 100\%$ . A high value of  $Q_{strain}$  indicates a good match between the LSME-measured and

iMOD-estimated strain fields. Only frames for which  $Q_{strain}$  exceeded 60% were kept.

*Reproducibility quality index of modulograms ( $Q_{reprod}$ )*

For a given IVUS sequence, only  $N^*$  frames, for which all three quality indexes  $Q_{displa}$ ,  $Q_{track}$  and  $Q_{strain}$  exceeded 60%, were kept. The reproducible quality index determines the similarity between modulograms. Such criterion rejects modulograms that deviate from a specific mean modulus elastogram. This specific mean elasticity map was computed by averaging the best combination of the extracted  $K$  reproducible modulograms ( $2 \leq K \leq N^*$ ). Since we are looking simultaneously for the best reproducible combination of  $K$  modulograms and the resulting specific mean modulogram, extensive simulations were performed. Thus, for each patient,  $\sum_{K=2}^{N^*} C_{N^*}^K$  combinations of  $K$  modulograms were selected and  $\sum_{K=2}^{N^*} K C_{N^*}^K$  reproducibility quality indexes  $Q_{reprod}$  were computed. This index, for a given  $j^{th}$  modulogram ( $1 \leq j \leq K$ ), was estimated by computing the relative change between its value at time  $t_j$  (*i.e.*, the spatial Young's modulus map  $E(t_j, x_i)$ ) and the mean reference Young's modulus map  $\tilde{E}_K(x_i)$  averaged over all  $K$  modulograms:

$$Q_{reprod}(t_j) = 100 \left[ 1 - \left( \frac{\sum_{i=1}^n |E(t_j, x_i) - \tilde{E}_K(x_i)|}{\sum_{i=1}^n \tilde{E}_K(x_i)} \right)^2 \right] \tag{5}$$

$$\text{with } \tilde{E}_K(x_i) = \frac{1}{K} \sum_{j=1}^K E(t_j, x_i) \tag{6}$$

The best set of  $K$  reproducible modulograms was defined as the combination with the higher  $Q_{reprod}$  mean value. From this best set, the final modulogram was chosen as the one with the higher  $Q_{strain}$  value. In situations where  $Q_{reprod}$  mean value remained less than 60% (*i.e.*, when the modulograms are not reproducible), the final modulogram was chosen to be the one with the higher  $Q_{strain}$  amplitude.

*Validation of the four-criterion selection procedure*

The elasticity reconstruction method was conducted by using a four-criterion selection procedure (4-CSP) in which the four criteria  $Q_{displa}$ ,  $Q_{track}$ ,  $Q_{strain}$  and  $Q_{reprod}$  were applied successively. However, to investigate the impact of each criterion, we selected modulograms by applying them individually on the whole database of 12 IVUS sequences of patients referred for DCA intervention.

*Clinical data and histologic study on excised DCA lesions*

Selected patients (including two no re-flow cases and one perforation case) gave their written informed consent before being recruited. The research protocol was approved by the Review Ethical Committee of Sendai University hospital. All 12 patients were scheduled to undergo a DCA intervention. Routine IVUS observations were performed and RF signals were acquired at the same moment. IVUS scans were conducted with a Galaxy II<sup>®</sup> echograph (Boston Scientific, Natick, MA, USA) equipped with 40 MHz mechanically rotating probes. One sequence of approximately 30 images was acquired for each patient with a fixed longitudinal position of the catheter within the maximum stenosis, at a frame rate of 30 images/s. Blood pressure increment between acquired RF images was assessed by assuming a linear variation between normal systemic diastolic and systolic phases.

The DCA procedure consisted in removing part of the atherosclerotic plaque with a catheter designed for radial lesion cutting and excision (Flexicut, Guidant Corporation, Santa Clara, CA, USA). The excised specimens were fixed in 10% formalin. The samples were then embedded in paraffin using standard protocols and 4  $\mu$ m transversal slices were obtained using a microtome for histological staining with Elastica-Masson's trichrome. Such staining gave information on plaque constituents only. Indeed, due to the DCA technique, only the excised "deteriorated" portions of the atherosclerotic plaques and not the intact excised lesions were collected making it impossible to correlate between the modulogram image and the plaque morphology. We, therefore, investigated only the atherosclerotic plaque composition by performing the histologic study.

The DCA procedure does not remove the whole lesion. A post DCA IVUS scan was performed for all patients. But unfortunately we were unable to identify the extracted part of the lesion by using this post DCA IVUS scan. After DCA procedure, the cross-section of the coronary (at the level of the treated lesion) becomes smaller (due to a global contraction process) making the superposition between the pre and post DCA IVUS images impossible. Therefore, we asked the cardiologist to roughly define on the pre DCA IVUS image the boundary of the lesion that was excised during the DCA procedure.

*Image analysis of the histologic samples*

Histologic stained samples were observed using a microscope, with images acquired concomitantly. Each image was then digitized and saved to a computer for postprocessing.

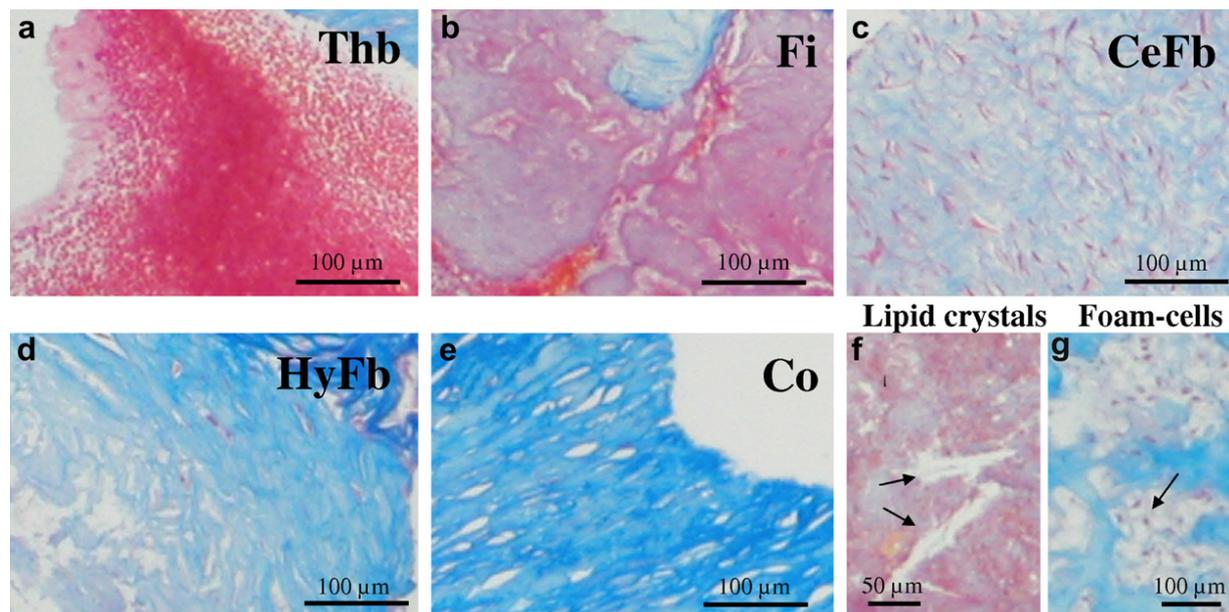


Fig. 1. Images showing morphologically distinguishable subtypes of atherosclerotic plaque constituents. (a) Thrombotic (Thb) region. (b) Fibrin (Fi) region. (c) Cellular fibrous (CeFb) region. (d) Hypocellular fibrous (HyFb) region. (e) Collagen (Co) region. (f) Lipid crystals (arrows). (g) Macrophage-derived foam-cells (arrow). See text for complete description.

#### *Atherosclerotic plaque composition and characterization*

The elastica-Masson's trichrome (EMT) staining was used to subdivide atherosclerotic excised lesions into seven distinct constituents (Fig. 1). The thrombotic (Thb) and the fibrin (Fi) regions consisted of high density of red blood cells and fibrin, respectively; the cellular fibrous (CeFb) region consisted of smooth muscle cells or other cells admixed with a low collagen content or elastic fiber; the hypocellular fibrous (HyFb) region contained extracellular connective tissue matrix with collagen and few cells; the collagen (Co) region was defined as site with high density of collagen fibers.

The intensity of the blue staining color reveals the amount of collagen content (strong blue indicates sites with high collagen content while light blue or no blue indicates sites with low collagen content). Constituent proportions were determined using the ImageJ software (ImageJ; NIH, Bethesda, MD, USA) and were expressed as a percentage of the total excised lesion area. We were unable to quantify the lipid-rich (LpRi) region since such constituent did not appear clearly in lesion samples. However, the presence of macrophage-derived foam-cells and lipid crystals was analyzed. From this histological analysis performed by biologists, plaque composition was subdivided in two groups. The first group named "low collagen content" included constituents without or with few collagen (*i.e.*, thrombosis + fibrin + cellular fibrosis). The second

group included constituents with high collagen content (*i.e.*, hypocellular fibrosis + collagen). Then, both low and high collagen areas were expressed as a percentage of the total excised lesion area.

#### *Correlation between lesion contents and plaque stiffness*

Based on the study of (Lee et al. 1991) conducted on mechanical properties of human atherosclerotic plaques, two groups of stiffness were defined. The soft medium consisted of plaque regions with Young's moduli ranging between 5 kPa and 700 kPa, and the stiff medium was defined as lesion sites with Young's moduli  $>700$  kPa. These areas were expressed as a percentage of the total excised lesion area. Correlations between these two families with distinct rigidities (determined from computed modulograms) and plaque composition (obtained by histology) were analyzed using a commercially available software package (SigmaStat 3.5; Systat Software, Point Richmond, CA, USA). Regressions with  $p$  values of  $<0.05$  were considered statistically significant. Since the plaque was partially removed during DCA intervention, the comparison study was conducted on a specific region of each modulogram which was roughly defined by the cardiologist on the pre DCA IVUS image. This approach allowed us to define the specific modulogram's region that was correlated with the histologic measurements of the excised lesion.

Table 1. Number of computed displacement fields, RF-correlation coefficient maps, strain fields and modulograms at each step of the iterative four-criterion selection procedure

Patient #	Number of recorded frames	Number of frames with satisfactory							
		Displacement field		RF-correlation map		Strain field		Modulogram	
		Criteria thresholds		Criteria thresholds		Criteria thresholds		Criteria thresholds	
		50%	60%	50%	60%	50%	60%	50%	60%
1	28	27	26	27	26	2	0	2	0
2	28	28	28	28	28	25	22	3	3
3	27	23	15	23	10	3	0	3	0
4	29	27	25	27	21	2	0	2	0
5	29	28	28	28	28	20	11	3	3
6	28	28	28	28	28	2	0	2	0
7	27	1	1	1	1	0	0	0	0
8	28	27	27	27	27	8	1	3	1
9	29	14	13	14	13	9	4	3	3
10	29	28	28	28	28	20	14	3	3
11	28	28	24	28	23	8	5	3	3
12	27	24	22	24	21	11	4	3	2
Total	337	283	265	283	254	110	61	30	18

Simulations were performed with two criteria thresholds (namely 50% and 60%). The four criteria  $Q_{displa}$ ,  $Q_{track}$ ,  $Q_{strain}$  and  $Q_{reprod}$  were used to extract accurate modulograms with regard to the quality of the displacement, RF-correlation coefficient, strain and reproducible elasticity maps, respectively.

## RESULTS

### Performance of the four-criterion selection procedure (4-CSP)

A total of 337 measured displacement, RF-correlation coefficient and measured strain maps and 254 computed strain and modulograms were computed. Table 1 provides details for each analyzed plaque, regarding the number of computed displacement fields, RF-correlation coefficient maps, strain fields and modulograms at each step of the iterative 4-CSP. Using this procedure, we could select at least one modulogram over all available frames for seven of the 12 patients (*i.e.*, for 58% of the population). For one of these seven patients (patient 8), only one modulogram fulfilling the 4-CSP was obtained while more than two reproducible modulograms were computed for the six other patients.

### Performance of the plaque elasticity reconstruction algorithm

Figure 2 displays the best computed modulogram and the associated displacement, RF-correlation coefficient and radial strain (measured  $\epsilon_{rr}^{LSME}$  and computed  $\epsilon_{rr}^{iMOD}$ ) maps obtained for patient 9. The modulogram reveals an extensive endoluminal soft region between 8 and 12 o'clock (mean Young's modulus <25 kPa). This soft region correlates well to the high strain site and corresponds to a region with almost no tissue overlap and with high values of the local RF-correlation coefficients. Figure 3 presents modulograms computed for plaques of patients 8, 11 and 12. The strong similarities found between the computed and measured strain fields (in both Figs. 2

and 3) point out the performance of the Young's modulus reconstruction technique combined with the 4-CSP.

### Reproducible modulograms within a cardiac cycle

In five patients (patients 2, 5, 9, 10 and 11, Table 1), we successfully extracted three reproducible modulograms from the IVUS scan of the one cardiac cycle available. Illustrations of such sets of reproducible modulograms for patients 2 and 10 are presented in Figures 4 and 5, respectively. The data revealed that approximately two-thirds of selected modulograms were computed during the decrease of the coronary pressure.

### Severity of each individual criterion

Plaque elasticity reconstructions were also conducted by considering one-criterion selection procedure (1-CSP) at a time (*i.e.*, either  $Q_{displa}$ ,  $Q_{track}$ ,  $Q_{strain}$  or  $Q_{reprod}$ ). A quality index threshold of 60% was also selected for these computations. The most selective criterion was the strain quality index  $Q_{strain}$  since the plaque elasticity reconstruction was possible for only 20% of the total number of frames. The other indexes  $Q_{displa}$ ,  $Q_{track}$  and  $Q_{reprod}$  were less restrictive since modulograms could be reconstructed for 79%, 77% and 70% of total frames, respectively (Fig. 6).

### Importance of the threshold value for the 4-CSP

Interestingly, by reducing the threshold values of the four quality indexes  $Q_{displa}$ ,  $Q_{track}$ ,  $Q_{strain}$  and  $Q_{reprod}$  to 50%, we found more than two reproducible modulograms for 11 of the 12 patients (*i.e.*, for 92% of the population, see Table 1).

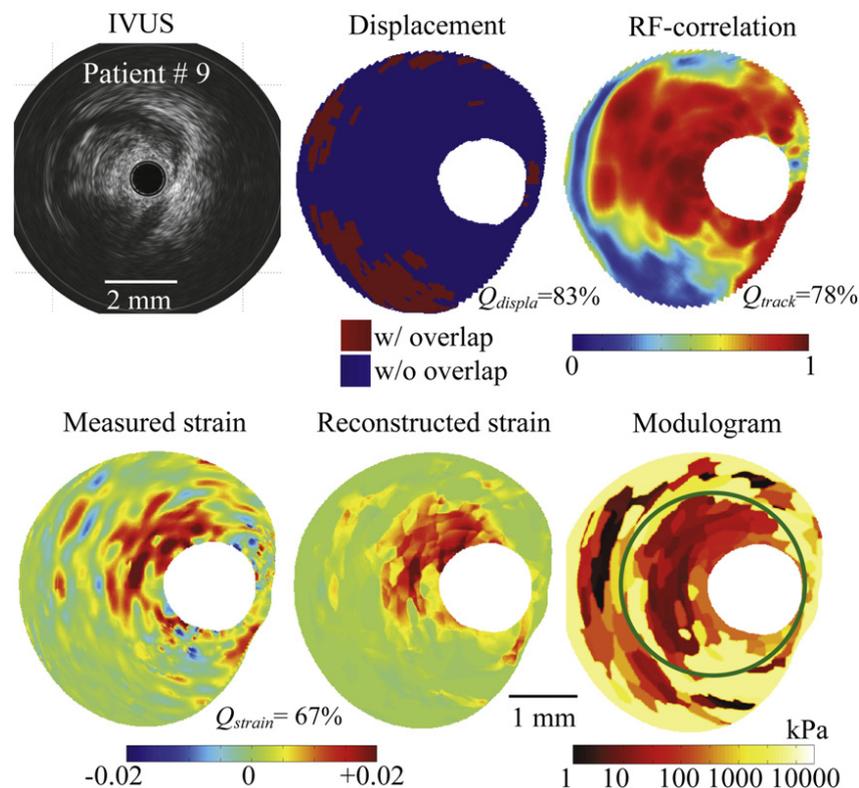


Fig. 2. Performance of the four-criterion selection procedure to extract morphology and elasticity map from the intravascular ultrasound (IVUS) sequence of patient 9. Notice that regions with tissue overlap, observed in the displacement map, correlate well with low RF-correlation coefficient sites. The high value of the strain quality index found ( $Q_{strain} = 67\%$ ) indicates that the method reproduced reasonably the measured radial strain field. The green contour in the modulogram corresponds to the boundary of the lesion that was excised during the directional coronary atherectomy (DCA) procedure.

#### Histologic study of the excised plaque samples

Histologic analysis was performed on the stained samples of the seven excised lesions for which modulograms could be obtained (Fig. 7). All lesions were found with significant densities of cellular fibrosis (CeFb), collagen (Co) and fibrin (Fi) (mean values:  $37.5\% \pm 21.7\%$ ,  $25.3\% \pm 17.5\%$  and  $22.2\% \pm 16.2\%$  of the total excised lesion area, respectively). Few hypocellular fibrosis (HyFb) and thrombosis (Thb) were found (mean values:  $10.4\% \pm 10.7\%$  and  $4.6\% \pm 5.9\%$ , respectively). Foam-cells and lipid crystals were present in 7/7 and 6/7 samples, respectively. Table 2 summarizes our findings.

#### Correlation between excised lesion content and tissue stiffness

A strong correlation ( $p < 0.035$  and  $R = 0.79$ ) was found between the percentage of plaque area of distinct stiffness (namely [5–700 kPa] and  $>700$  kPa, derived from computed modulograms) and the percentage of plaque area with low collagen content (*i.e.*, cellular fibrosis + thrombosis + fibrin) and high collagen content (*i.e.*, hypocellular fibrosis + collagen) obtained from the

histologic analysis, respectively (Fig. 8). Moreover, since stiffness range and plaque composition were divided into two groups, a similar correlation was found between the percentage of stiff plaque area (stiffness  $>700$  kPa, derived from the computed modulograms) and the percentage of plaque area with high collagen content (*i.e.*, hypocellular fibrosis + collagen).

#### DISCUSSION

A critical key in prediction of plaque rupture is the accurate quantification of both the morphology and mechanical properties of the diseased artery (Cheng et al. 1993; Finet et al. 2004). Whereas several theories were developed to reconstruct the plaque elasticity map based on the strain field measurement (Doyley 2012), none of them preconditioned the algorithm by selecting reliable input strain and displacement fields to prevent several sources of artifacts that can be encountered *in vivo*. Therefore, in this work, we designed a four-criterion selection procedure for this purpose.

Our data demonstrate that performing the 4-CSP procedure is an essential step to obtain *in vivo* coronary

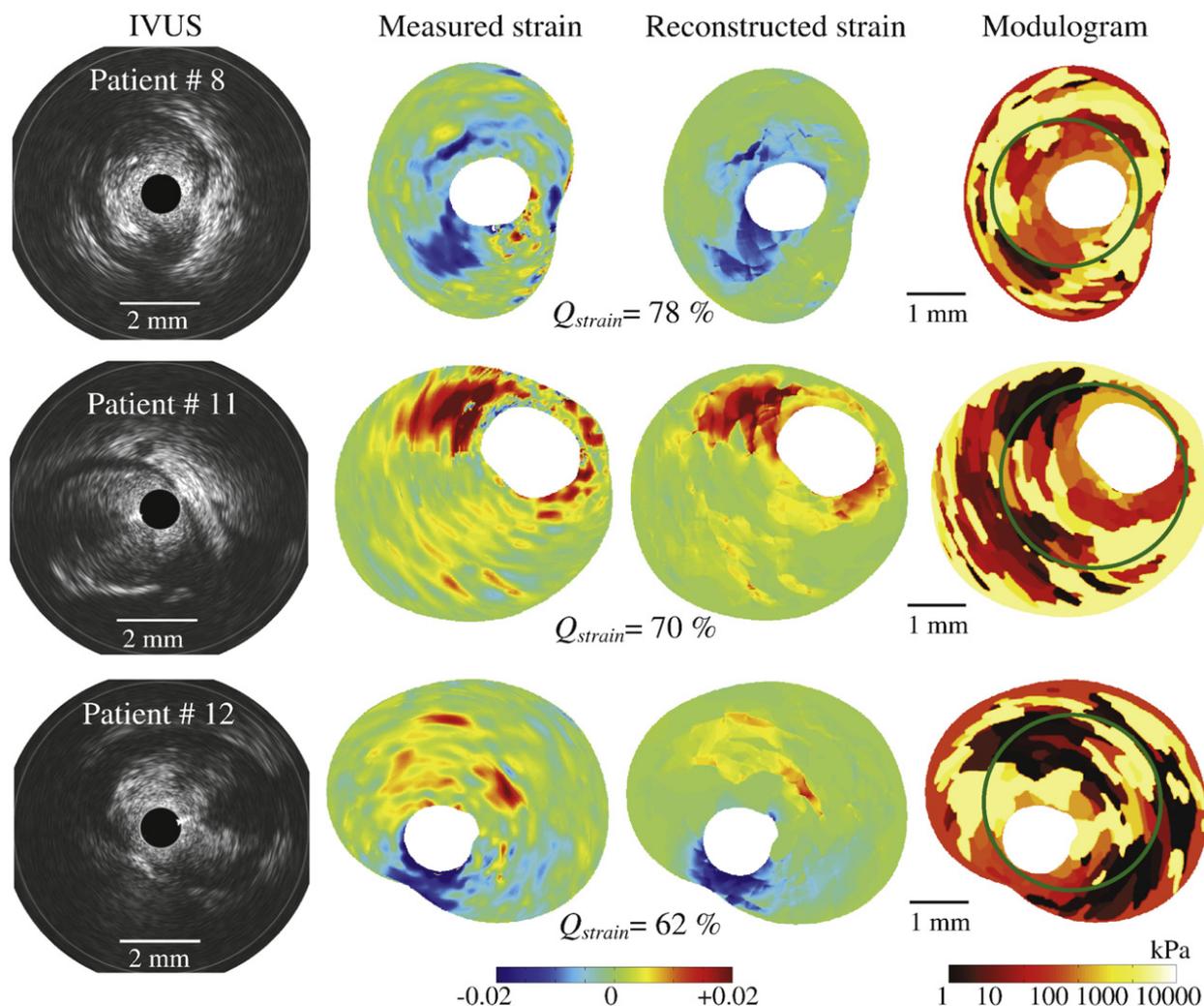


Fig. 3. Performance of the four-criterion selection procedure to extract morphologies and elasticity maps from IVUS sequences of patients 8, 11 and 12. Plaques of patients 11 and 12 have large necrotic cores (dark regions in the modulograms). The vulnerable plaque of patient 8 appears to be likely stable since the small necrotic core at 7 o'clock is far from the lumen. The green contours in the modulograms correspond to the boundaries of the lesions that were excised during the directional coronary atherectomy (DCA) procedure.

IVUS strain sequences using reconstructed elasticity methods. The results showed strong correlations between the computed and the measured radial strain fields and between plaque constituents and Young's modulus amplitudes. Moreover, the reproducibility of the computed modulograms highlighted the robustness of the 4-CSP to extract accurate elasticity maps.

#### *Is the 4-CSP sufficient for an accurate plaque elasticity reconstruction?*

Due to the motion of the heart, frames acquired at the different blood pressures may be misaligned preventing optimum strain field measurements and precise tracking of a same vessel cross-section during the whole cardiac cycle. Therefore, in their IVUS strain elastography study, de Korte *et al.* (2000) used a similarity index

between sequential echo frames which excludes such misaligned frames. We did not use the similarity index proposed by de Korte since our 4-CSP was already able to detect such misaligned frames. Indeed, our tracking quality index  $Q_{\text{track}}$  allowed excluding frames that were poorly tracked due to the out of plane motion of the catheter.

As suggested by a few authors (Li *et al.* 2008; Sumi 2008), the local RF-correlation coefficient  $q_{\text{correl}}$  and the displacement index  $q_{\text{displa}}$  can be used to increase the performance of the optimization scheme. Indeed, since our methodology allowed clearly identifying plaque sites with tissue overlaps and poor correlation coefficients, it is legitimate to disregard such locations from the optimization process for an optimum elasticity map reconstruction. To investigate this point, we modified the initial  $\text{RMS}_{\text{error}}$  cost function

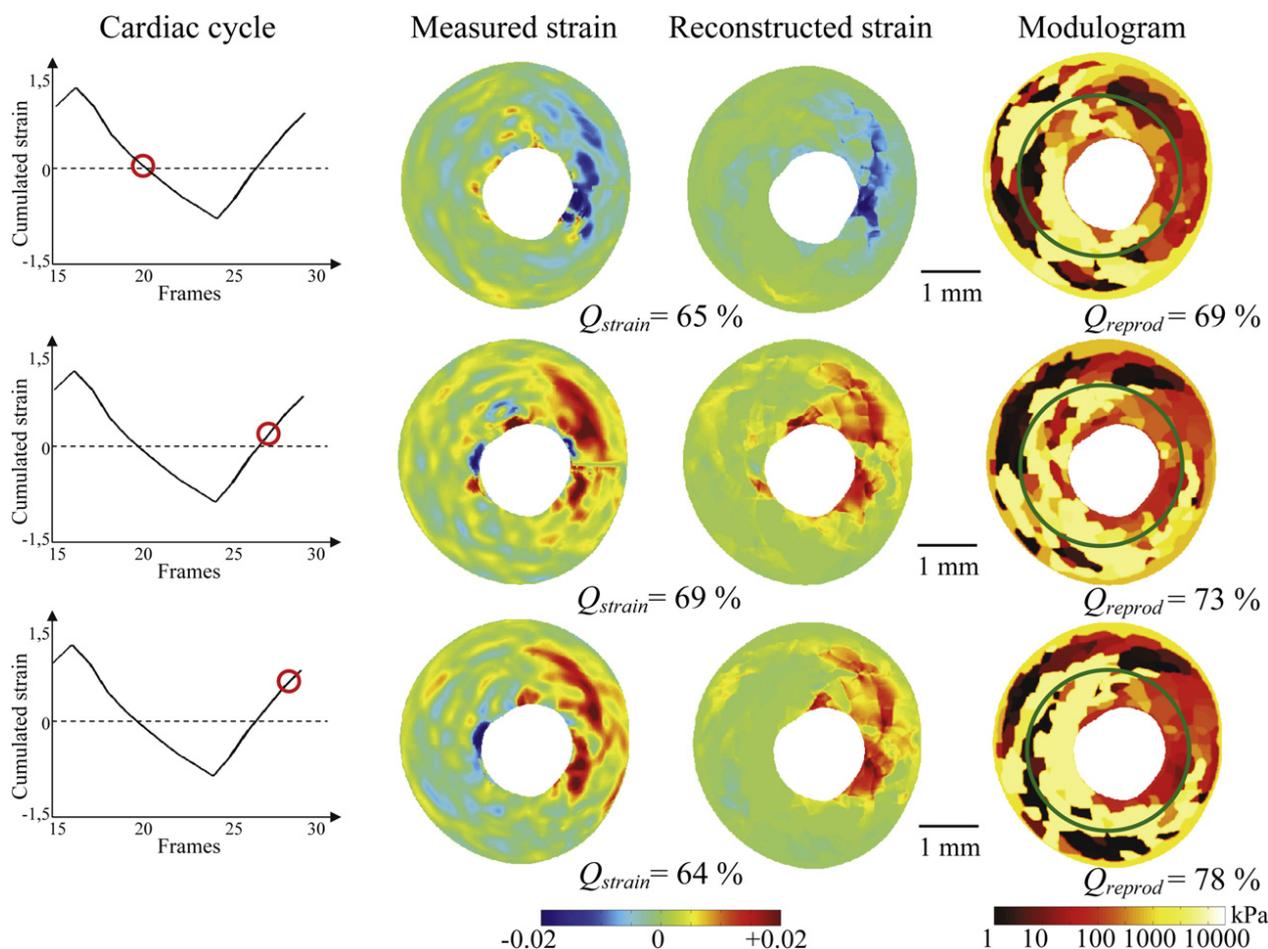


Fig. 4. Performance of the four-criterion selection procedure to extract reproducible modulograms from the intravascular ultrasound (IVUS) sequence of patient 10. Approximately two-thirds of the computed modulograms were obtained during the decrease of the coronary blood pressure (corresponding to an increase of the cumulated radial strain). The green contours in the modulograms correspond to the boundaries of the lesion that was excised during the directional coronary atherectomy (DCA) procedure.

given by eqn (1), by including the local RF-correlation coefficient  $q_{correl}$  as a weighting term:

to those computed with the initial cost function (eqn [1]) since the mean reproducibility index was found larger

$$RMS_{error}^*(t_j) = \frac{1}{n^*} \sqrt{\sum_{i=1}^{n^*} q_{correl}(t_j, x_i) q_{displa}(t_j, x_i) [\epsilon_{rr}^{LSME}(t_j, x_i) - \epsilon_{rr}^{iMOD}(t_j, x_i)]^2} \quad (7)$$

where  $n^*$  is the total number of nodes in the plaque mesh excluding overlap sites (i.e. sites where  $q_{displa} = 0$ ). For each patient, we investigated the performance of this alternative cost function  $RMS_{error}^*$  by considering only frames for which the quality indexes  $Q_{displa}$ ,  $Q_{track}$  and  $Q_{strain}$  were above 60%. Interestingly, the modulograms computed with the modified cost function (eqn [7]) were found similar

than 90% (Fig. 9). This result confirms the stability of the proposed method. Moreover, Doyley (2012) in his elegant review article mentioned the uniqueness of the mathematical solution for such hard-prior elasticity reconstruction method, which does not require any type of regularization since the reconstruction problem is well conditioned. However, such technique is prone to errors because the

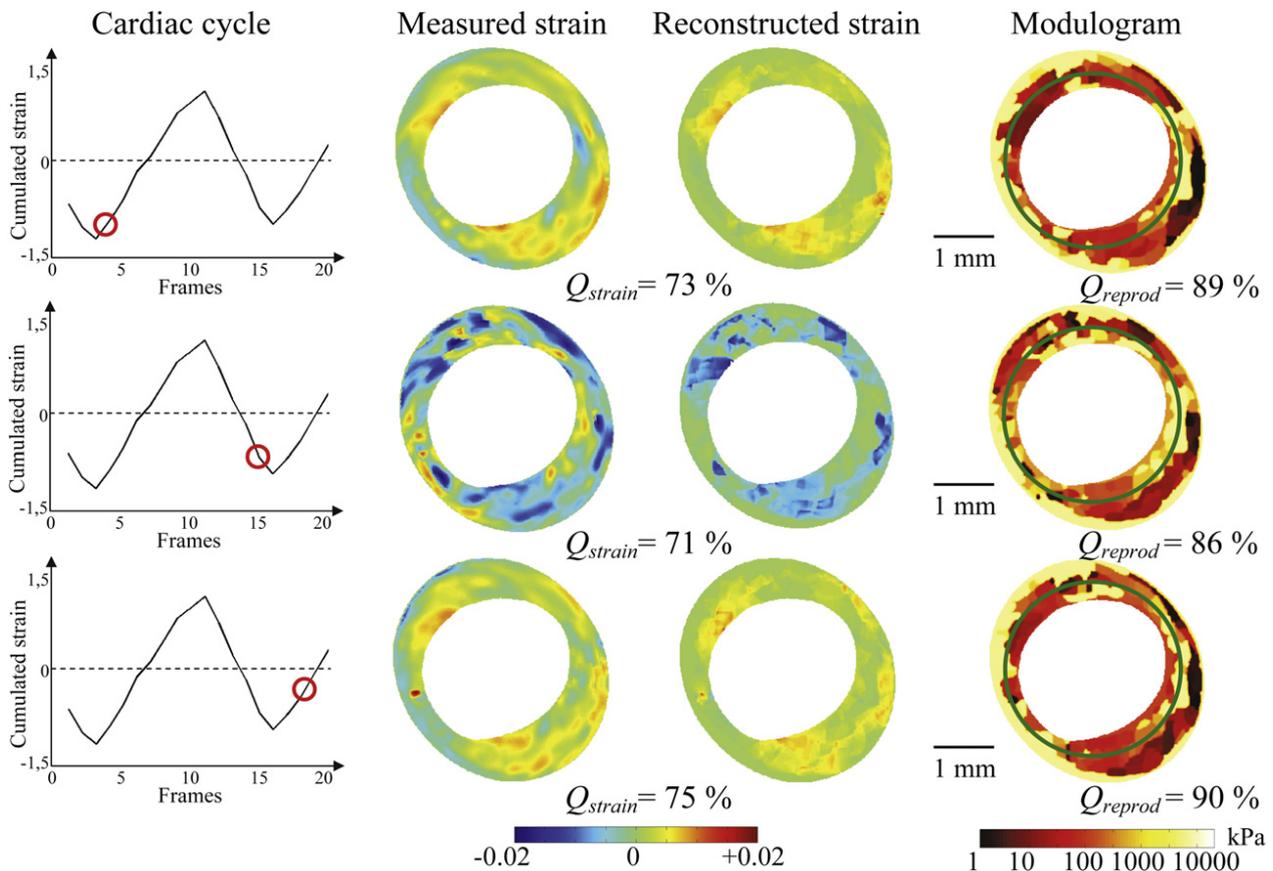


Fig. 5. Performance of the four-criterion selection procedure to extract reproducible modulograms from the intravascular ultrasound (IVUS) sequence of patient 2. The strong correlations found between the computed and the measured radial strain fields ( $Q_{strain} > 70\%$ ) and the significant reproducibility of the three resulting modulograms highlight the robustness of the method. The green contours in the modulograms correspond to the boundaries of the lesion that was excised during the directional coronary atherectomy (DCA) procedure.

DWS preconditioning step may generate some errors during the segmentation procedure (Doyley 2012).

*What is the most appropriate cardiac phase to estimate modulograms?*

Baldewising and coworkers (2008) observed that the decrease of the arterial pressure was a more appropriate cardiac phase to extract reliable strain fields during *in vivo* IVUS sequence of a vulnerable plaque. Our results are in agreement, as 66% of our extracted reliable modulograms were obtained during the decrease of the coronary blood pressure.

*Is the elastogram sufficient to detect vulnerable plaques?*

Knowing that the rate of deformation (strain) of a tissue is directly related to the stress applied on it and to its mechanical properties, Ophir and colleagues (Ophir *et al.* 1991; Cespedes *et al.* 1993) were the pioneers on developing imaging techniques based on the strain field. In this context, several elegant IVUS strain reconstructions (de Korte *et al.* 2002; Maurice

*et al.* 2007) and palpography methods (Schaar *et al.* 2003) were developed to investigate atherosclerotic coronary artery plaques and to predict their vulnerability to

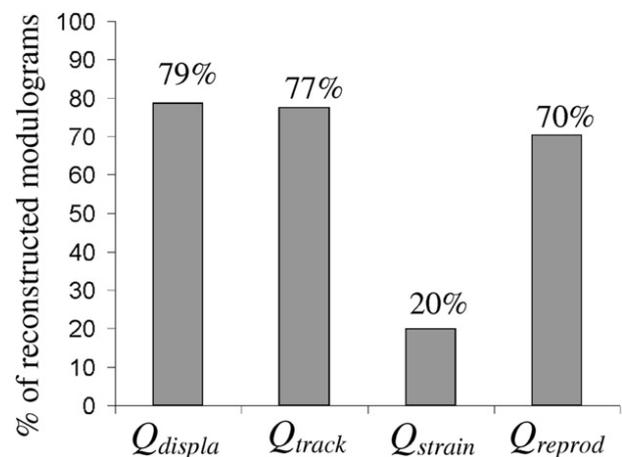


Fig. 6. Results regarding the severity of each criterion. The strain quality index  $Q_{strain}$  was found to be the most selective since modulograms were reconstructed for 20% of the total recorded frames only.

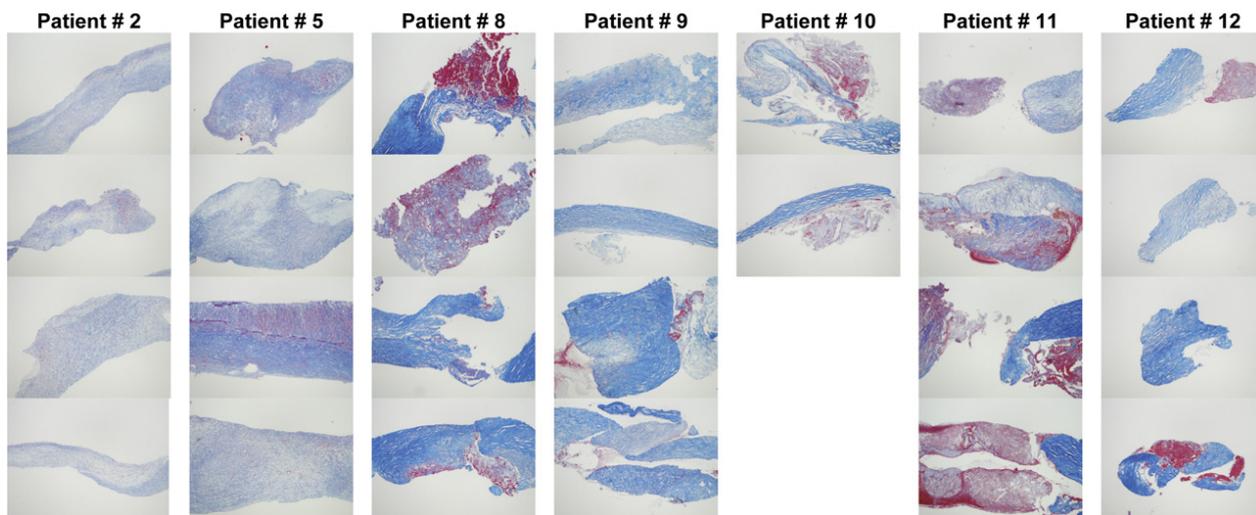


Fig. 7. Microscopic images of the histologic stained samples of the seven excised lesions for which modulograms were obtained. The elastica-Masson's trichrome (EMT) staining was used to characterize the composition of the atherosclerotic excised lesions. These stained samples were used for the histologic study.

rupture. Techniques based on the optical flow (Maurice et al. 2004) or time-delay correlation estimation (de Korte et al. 2002) allowed the calculations of intraplaque strain images during the cardiac cycle. Their main approach to detect VP was based on the idea that the deformation of soft plaque heterogeneities (*i.e.*, the lipid core) should be much larger than those of stiff inclusions (*i.e.*, calcified and fibrosis areas) in response to blood pressure changes (de Korte et al. 2002). However, these methods did not overcome a main limitation (de Korte et al. 2007) related to the complex geometries of atherosclerotic plaques, which alter the intraplaque strain fields and inhibit direct translation into Young's modulus maps. Figure 3 indeed demonstrates clearly such limitation. The strain map of patient 8 (Fig. 3) highlights a high strain site located at the endoluminal layer between 6 and 8 o'clock. The strain field alone seems to indicate that the plaque is vulnerable and unstable with the possibility of a large necrotic core close to the lumen. However, the associated modulogram reveals a small soft region in the deeper plaque layer with a thick and stiff fibrous cap (cap thickness >800  $\mu\text{m}$  and mean Young's modulus close to 335 kPa).

*Study limitations*

Several limitations deserve to be pointed out, even if the results include findings which may help to increase the performance of the modulography technique:

First, despite our elasticity reconstruction maps being based on real *in vivo* IVUS data, correlations between patient's modulogram and the histological analysis of the associated excised lesion presented in this study were relevant, but not sufficient to broadly validate our computational findings. However, our findings are supported by a preclinical study showing that the plaque morphology and mechanical properties of the atherosclerotic lesion can be accurately derived by using the proposed modulography approach (Le Floc'h et al. 2010).

Second, an important study limitation remains the assumption made on blood pressure. Indeed, since blood pressure was not measured during the IVUS acquisition sequence, the modulograms were obtained by assuming a bilinear pressure-time evolution during cardiac cycle. Such assumption may bias the resulting modulogram. However, by using a linear elasticity theory to solve the

Table 2. Histologic measurements

Patient #	Thb (%)	Fi (%)	CeFb (%)	HyFb (%)	Co (%)
2	0	5	63	32	0
5	0	15	68	3	14
8	9	34	26	2	29
9	0	9	45	7	39
10	0	43	16	15	26
11	14	40	18	12	16
12	9	10	25	3	53
Mean $\pm$ SD	4.6 $\pm$ 5.9	22.2 $\pm$ 16.2	37.5 $\pm$ 21.7	10.4 $\pm$ 10.7	25.3 $\pm$ 17.5

Thb = thrombosis; Fi = Fibrin; CeFb = cellular fibrosis; HyFb = hypocellular fibrosis; Co = collagen. Excised lesions composition, expressed as percent of total plaque area.

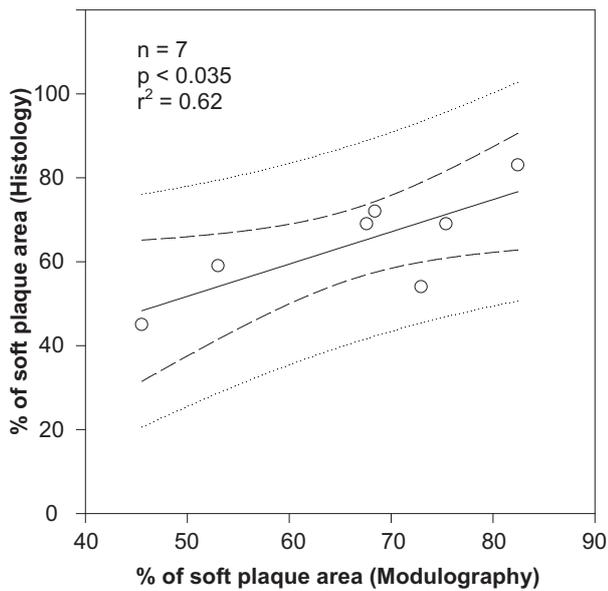


Fig. 8. A good agreement was found when comparing the percentage of soft plaque area (*i.e.*, 5 kPa <stiffness <700 kPa) values derived from the computed modulograms with the percentage of plaque area with low collagen content (*i.e.*, cellular fibrosis + thrombosis + fibrin) obtained from the histological analysis. The linear regression line (dark line) and the confidence of the prediction interval domains, which are the domain limited by the two internal and external dashed lines, respectively, are also given.

inverse problem, the values of the Young's modulus solutions appear to be proportional to the pressure gradient amplitude. Therefore, one option to overcome such limitation, would have been to normalize the Young's modulus by the pressure gradient amplitude to obtain

a normalized modulogram. Such option was not chosen since the mean relative error made by assuming such simplified linear temporal pressure distribution was found lower than 26% (results not shown). We quantified such error by comparing the pressure gradient amplitude obtained with the bilinear curve with the one obtained by considering a more realistic pressure-time curve.

Third, the proposed technique for rigid motion compensation between consecutive frames does not correct for the non uniform rotation of the single ultrasound probe element that may affect the resulting strain elastogram.

Finally, the influence of residual stresses (Matsumoto *et al.* 2004), generated by remodeling and plaque growth processes, have been ignored in this study. Residual stress patterns have been studied *ex vivo* in several human vulnerable coronary plaque samples (Ohayon *et al.* 2007). Neglecting residual stresses in structural analysis could bias the mechanical stress quantification but not the characterization of the mechanical properties, which was the main goal of this study.

*Clinical implications*

Increased arterial stiffness is associated with markers of cardiovascular risk (Glasser *et al.* 1997; Van Bortel *et al.* 2001). Our group recently showed that local increase of vessel stiffness resulting from wall-strain stiffening phenomenon is critical in the evolution of atherosclerotic lesions (Ohayon *et al.* 2011). The proposed LSME-iMOD imaging method may help in localizing such sensitive zones.

Several animal and clinical studies conducted to analyze the structural variation in the fibrous cap and necrotic core demonstrated that statin treatment enhances

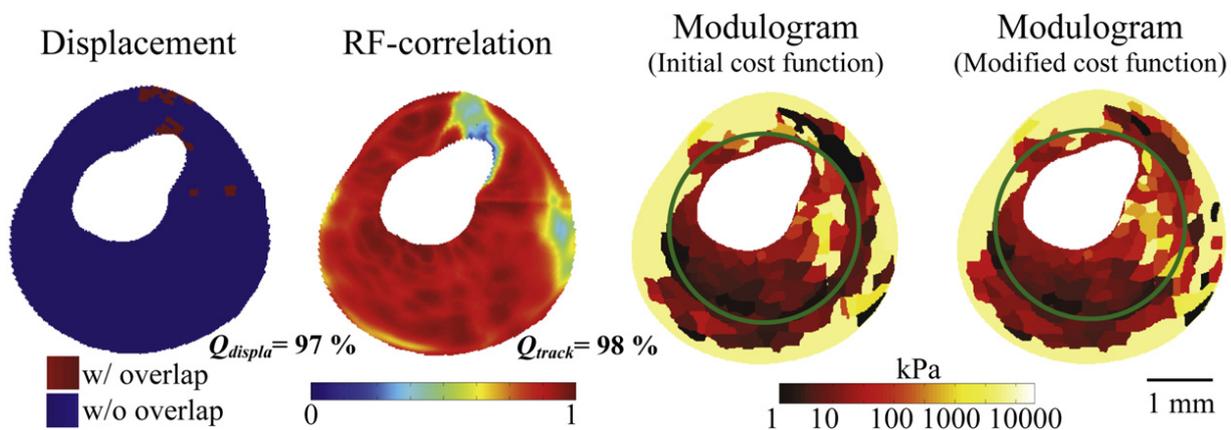


Fig. 9. Performance of the considered cost function (see eqn [1]) in the optimization algorithm. Improving the cost function (see eqn [7]) by restricting the optimization process to only regions with no tissue overlap and with high RF-correlation coefficients did not modify significantly the resulting modulograms. These simulations were performed on patient 5. This result demonstrates the stability and robustness of the proposed four-criterion selection procedure. The green contours in the modulograms correspond to the boundaries of the lesion that was excised during the directional coronary atherectomy (DCA) procedure.

plaque stability (Libby et al. 2002). Furthermore, as suggested in a previous study (Finet et al. 2004), a very slight increase in the mechanical properties of plaque constituents, namely the hardening of the necrotic core, can tilt a VP from instability to stability. The proposed LSME-iMOD imaging method may be used to explain such findings (Nozue et al. 2012) by investigating the evolution of mechanical properties of atherosclerotic plaques during the statin therapy.

**Acknowledgments**—The authors thank Arnold Fertin, PhD. (TIMC Laboratory, Grenoble, France) for his help on image analysis processing. Acknowledgements are also addressed to Dr Younes Majdouline and Dr Marie-Hélène Roy Cardinal of the Laboratory of Biorheology and Medical Ultrasonics, University of Montreal Hospital Research Center, for their computational supports regarding segmentation and radial strain elastograms.—Grant supports were provided by the Agence Nationale de la Recherche (ANR), France (ATHEBIOMECH project) and by the collaborative health research joint program of the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC #323405-06) and Canadian Institutes of Health Research (CIHR #CPG-80085). This research is now supported by a joint international program of the ANR (MELANII project # 09-BLANC-0423) and NSERC strategic grant #STPGP-381136-09. Financial support was also provided by a post-doctoral appointment (S. Le Floc'h) from a valorization research program of the University Joseph Fourier (UJF), France in partnership with Floralis-France.

## REFERENCES

- Arroyo LH, Lee RT. Mechanisms of plaque rupture: Mechanical and biologic interactions. *Cardiovasc Res* 1999;41:369–375.
- Arts T, Prinzen FW, Delhaas T, Milles JR, Rossi AC, Clarysse P. Mapping displacement and deformation of the heart with local sine-wave modeling. *IEEE Trans Med Imaging* 2010;29:1114–1123.
- Baldewing RA, Danilouchkine MG, Mastik F, Schaar JA, Serruys PW, van der Steen AF. An inverse method for imaging the local elasticity of atherosclerotic coronary plaques. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2008;12:277–289.
- Beattie D, Xu C, Vito R, Glagov S, Whang MC. Mechanical analysis of heterogeneous, atherosclerotic human aorta. *J Biomech Eng* 1998;120:602–607.
- Briley-Saebo KC, Mulder WJ, Mani V, Hyafil F, Amirbekian V, Aguinaldo JG, Fisher EA, Fayad ZA. Magnetic resonance imaging of vulnerable atherosclerotic plaques: Current imaging strategies and molecular imaging probes. *J Magn Reson Imaging* 2007;26:460–479.
- Carlier SG, Tanaka K. Studying coronary plaque regression with IVUS: A critical review of recent studies. *J Interv Cardiol* 2006;19:11–15.
- Céspedes I, Ophir J, Ponnekanti H, Maklad N. Elastography: Elasticity imaging using ultrasound with application to muscle and breast *in vivo*. *Ultrason Imaging* 1993;15:73–88.
- Chan RC. OCT-based arterial elastography: Robust estimation exploiting tissue biomechanics. *Optics Express* 2004;12:4558–4572.
- Cheng GC, Loree HM, Kamm RD, Fishbein MC, Lee RT. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions. A structural analysis with histopathological correlation. *Circulation* 1993;87:1179–1187.
- Cimrman R, Rohan E. On the identification of the arterial model parameters from experiments applicable “*in vivo*”. *Math Comput Simulation* 2010;80:1232–1245.
- de Korte CL, van der Steen AFW, Céspedes EI, Pasterkamp G, Carlier SG, Mastik F, Schoneveld AH, Serruys PW, Bom N. Characterization of plaque components and vulnerability with intravascular ultrasound elastography. *Phys Med Biol* 2000;45:1465–1475.
- de Korte CL, Carlier SG, Mastik F, Doyley MM, van der Steen AF, Serruys PW, Bom N. Morphological and mechanical information of coronary arteries obtained with intravascular elastography; feasibility study *in vivo*. *Eur Heart J* 2002;23:405–413.
- de Korte CL, Mastik F, De Feyter PJ, Slager CL, Van der Steen AF, Serruys PW. Intravascular palpography. In: Virmani R, Narula J, Leon MB, Willerson JT, (eds). *The vulnerable atherosclerotic plaque: Strategies for diagnosis and management*. Malden, MA: Blackwell Futura 2007:289–296.
- Doyley MM. Model-based elastography: A survey of approaches to the inverse elasticity problem. *Phys Med Biol* 2012;57:R35–R73.
- Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657–671.
- Fehrenbach J, Masmoudi M, Souchon R, Trompette P. Detection of small inclusions by elastography. *Inverse Problems* 2006;22:1055.
- Finet G, Ohayon J, Rioufol G. Biomechanical interaction between cap thickness, lipid core composition and blood pressure in vulnerable coronary plaque: Impact on stability or instability. *Coron Artery Dis* 2004;15:13–20.
- Franquet A, Avril S, Le Riche R, Badel P. Identification of heterogeneous elastic properties in stenosed arteries: A numerical plane strain study. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 2012;15:49–58.
- Glasser SP, Arnett DK, McVeigh GE, Finkelstein SM, Bank AJ, Morgan DJ, Cohn JN. Vascular compliance and cardiovascular disease: A risk factor or a marker? *Am J Hypertens* 1997;10:1175–1189.
- Hu XB, Zhang PF, Su HJ, Yi X, Chen L, Rong YY, Zhang K, Li X, Wang L, Sun CL, Cai XJ, Li L, Song JT, Dai XM, Sui XD, Zhang Y, Zhang M. Intravascular ultrasound area strain imaging used to characterize tissue components and assess vulnerability of atherosclerotic plaques in a rabbit model. *Ultrasound Med Biol* 2011;37:1579–1587.
- Jang IK, Bouma BE, Kang DH, Park SJ, Park SW, Seung KB, Choi KB, Shishkov M, Schlendorf K, Pomerantsev E, Houser SL, Aretz HT, Tearney GJ. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: Comparison with intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:604–609.
- Kim K, Weitzel WF, Rubin JM, Xie H, Chen X, O'Donnell M. Vascular intramural strain imaging using arterial pressure equalization. *Ultrasound Med Biol* 2004;30:761–771.
- Larose E, Yeghiazarians Y, Libby P, Yucel EK, Aikawa M, Kacher DF, Aikawa E, Kinlay S, Schoen FJ, Selwyn AP, Ganz P. Characterization of human atherosclerotic plaques by intravascular magnetic resonance imaging. *Circulation* 2005;112:2324–2331.
- Le Floc'h S, Cloutier G, Finet G, Tracqui P, Pettigrew RI, Ohayon J. On the potential of a new IVUS elasticity modulus imaging approach for detecting vulnerable atherosclerotic coronary plaques: *In vitro* vessel phantom study. *Phys Med Biol* 2010;55:5701–5721.
- Le Floc'h S, Ohayon J, Tracqui P, Finet G, Gharib AM, Maurice RL, Cloutier G, Pettigrew RI. Vulnerable atherosclerotic plaque elasticity reconstruction based on a segmentation-driven optimization procedure using strain measurements: Theoretical framework. *IEEE Trans Med Imaging* 2009;28:1126–1137.
- Lee RT, Grodzinsky AJ, Frank EH, Kamm RD, Schoen FJ. Structure-dependent dynamic mechanical behavior of fibrous caps from human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1991;83:1764–1770.
- Li J, Cui Y, Kadour M, Noble JA. Elasticity reconstruction from displacement and confidence measures of a multi-compressed ultrasound RF sequence. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2008;55:319–326.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135–1143.
- Loree HM, Kamm RD, Stringfellow RG, Lee RT. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ Res* 1992;71:850–858.
- Matsumoto T, Goto T, Furukawa T, Sato M. Residual stress and strain in the lamellar unit of the porcine aorta: Experiment and analysis. *J Biomech* 2004;37:807–815.
- Maurice RL, Fromageau J, Brusseau E, Finet G, Rioufol G, Cloutier G. On the potential of the lagrangian estimator for endovascular

- ultrasound elastography: *In vivo* human coronary artery study. *Ultrasound Med Biol* 2007;33:1199–1205.
- Maurice RL, Ohayon J, Finet G, Cloutier G. Adapting the Lagrangian speckle model estimator for endovascular elastography: Theory and validation with simulated radio-frequency data. *J Acoust Soc Am* 2004;116:1276–1286.
- Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, Umezawa S, Kunishima T, Sato A, Miyake S, Takeyama Y, Morino Y, Yamauchi T, Muramatsu T, Hibi K, Sozu T, Terashima M, Michishita I. Statin treatment for coronary artery plaque composition based on intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Am Heart J* 2012;163:191–199 e1.
- Ohayon J, Dubreuil O, Tracqui P, Le Floc'h S, Rioufol G, Chalabreysse L, Thivolet F, Pettigrew RI, Finet G. Influence of residual stress/strain on the biomechanical stability of vulnerable coronary plaques: Potential impact for evaluating the risk of plaque rupture. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H1987–H1996.
- Ohayon J, Finet G, Gharib AM, Herzka DA, Tracqui P, Heroux J, Rioufol G, Kotys MS, Elagha A, Pettigrew RI. Necrotic core thickness and positive arterial remodeling index: Emergent biomechanical factors for evaluating the risk of plaque rupture. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:H717–H727.
- Ohayon J, Gharib AM, Garcia A, Heroux J, Yazdani SK, Malve M, Tracqui P, Martinez MA, Doblare M, Finet G, Pettigrew RI. Is arterial wall-strain stiffening an additional process responsible for atherosclerosis in coronary bifurcations? An *in vivo* study based on dynamic CT and MRI. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;301:H1097–H1106.
- Ohayon J, Teppaz P, Finet G, Rioufol G. In-vivo prediction of human coronary plaque rupture location using intravascular ultrasound and the finite element method. *Coron Artery Dis* 2001;12:655–663.
- Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: A quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasound Imaging* 1991;13:111–134.
- Pazos V, Mongrain R, Tardif JC. Mechanical characterization of atherosclerotic arteries using finite element modeling: Feasibility study on mock arteries. *IEEE Trans Biomed Eng* 2010;57:1520–1528.
- Richards MS, Doyley MM. Investigating the impact of spatial priors on the performance of model-based IVUS elastography. *Phys Med Biol* 2011;56:7223–7246.
- Rioufol G, Finet G, Ginon I, Andre-Fouet X, Rossi R, Vialle E, Desjoyaux E, Convert G, Huret JF, Tabib A. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: A three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002;106:804–808.
- Rogowska J, Patel NA, Fujimoto JG, Brezinski ME. Optical coherence tomographic elastography technique for measuring deformation and strain of atherosclerotic tissues. *Heart* 2004;90:556–562.
- Roy Cardinal MH, Meunier J, Soulez G, Maurice RL, Therasse E, Cloutier G. Intravascular ultrasound image segmentation: A three-dimensional fast-marching method based on gray level distributions. *IEEE Trans Med Imaging* 2006;25:590–601.
- Schaar JA, de Korte CL, Mastik F, Baldewings R, Regar E, de Feyter P, Slager CJ, van der Steen AF, Serruys PW. Intravascular palpography for high-risk vulnerable plaque assessment. *Herz* 2003;28:488–495.
- Sumi C. Regularization of tissue shear modulus reconstruction using strain variance. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2008;55:297–307.
- Tearney GJ, Waxman S, Shishkov M, Vakoc BJ, Suter MJ, Freilich MI, Desjardins AE, Oh WY, Bartlett LA, Rosenberg M, Bouma BE. Three-dimensional coronary artery microscopy by intracoronary optical frequency domain imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:752–761.
- Van Bortel LM, Struijker-Boudier HA, Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness, and drug treatment of hypertension. *Hypertension* 2001;38:914–921.
- van Soest G, Mastik F, de Jong N, van der Steen AF. Robust intravascular optical coherence elastography by line correlations. *Phys Med Biol* 2007;52:2445–2458.
- Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C13–C18.
- Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262–1275.
- Vonesh MJ, Cho CH, Pinto JV Jr, Kane BJ, Lee DS, Roth SI, Chandran KB, McPherson DD. Regional vascular mechanical properties by 3-D intravascular ultrasound with finite-element analysis. *Am J Physiol* 1997;272:H425–H437.
- Vorp DA, Rajagopal KR, Smolinski PJ, Borovetz HS. Identification of elastic properties of homogeneous, orthotropic vascular segments in distension. *J Biomech* 1995;28:501–512.
- Wan M, Li Y, Li J, Cui Y, Zhou X. Strain imaging and elasticity reconstruction of arteries based on intravascular ultrasound video images. *IEEE Trans Biomed Eng* 2001;48:116–120.
- Zhang Q, Wang Y, Wang W, Ma J, Qian J, Ge J. Automatic segmentation of calcifications in intravascular ultrasound images using snakes and the contourlet transform. *Ultrasound Med Biol* 2010;36:111–129.

# Annexe B

## Calcul du SNR

Cette annexe a pour but de montrer le lien mathématique entre le paramètre  $\beta$  et le rapport signal sur bruit (SNR) qui définissent tous les deux le bruit qui s'ajoute à un signal.

Lors de nos études, nous avons souhaité caractériser la robustesse des algorithmes face au bruit. Pour cela, les données utilisées en entrée sont définies par :

$$data^*(x) = data^{simu}(x) + bruit(x) \quad (B.1)$$

Nous avons défini le champ  $bruit(x)$  comme [Baldewsing et al. \[2005\]](#) et [Le Floc'h et al. \[2009\]](#). Il est issu de travaux statistiques effectués sur les déformations radiales mesurées expérimentalement. Le bruit  $bruit(x)$ , dans ce cas, est une fonction qui dépend des déformations radiales spatialement  $bruit(\varepsilon_{rr}(x))$ . En tout point, il est statistiquement déterminé par une distribution gaussienne de moyenne 0, et dont l'écart type  $\sigma(x)$  est calculé localement en fonction de la valeur des déformations radiales en ce point comme le décrit l'équation B.2. On appelle ce type de bruit un *bruit blanc*.

$$\sigma(x) = \beta (a\varepsilon_{rr}^{simu} + b) \quad (B.2)$$

où  $a = 0.2\%$  et  $b = 0.04\%$ . Le paramètre  $\beta > 0$  est un facteur d'échelle qui permet de dégrader plus ou moins le signal. Physiquement, en un point, plus la déformation sera grande, plus l'écart type de la distribution gaussienne sera grand. Comme il s'agit d'une distribution statistique, une composante du champ de déformation radiale grande n'implique pas que le bruit ajouté sera forcément grand, mais qu'il y a une plus forte probabilité qu'il soit grand. De même lorsque le paramètre  $\beta$  est fixé à 0, alors la composante de bruit est nulle, la donnée n'est pas détériorée. En revanche lorsqu'il augmente, l'écart type de la distribution de bruit augmente, et donc la probabilité d'avoir un bruit plus fort augmente. Les autres composantes du champ de déformation sont dégradées de manière analogue en utilisant les composantes de déformations circonférentielles ou le cisaillement pour définir l'écart type.

De manière à avoir une quantification universelle de l'influence du paramètre  $\beta$  en

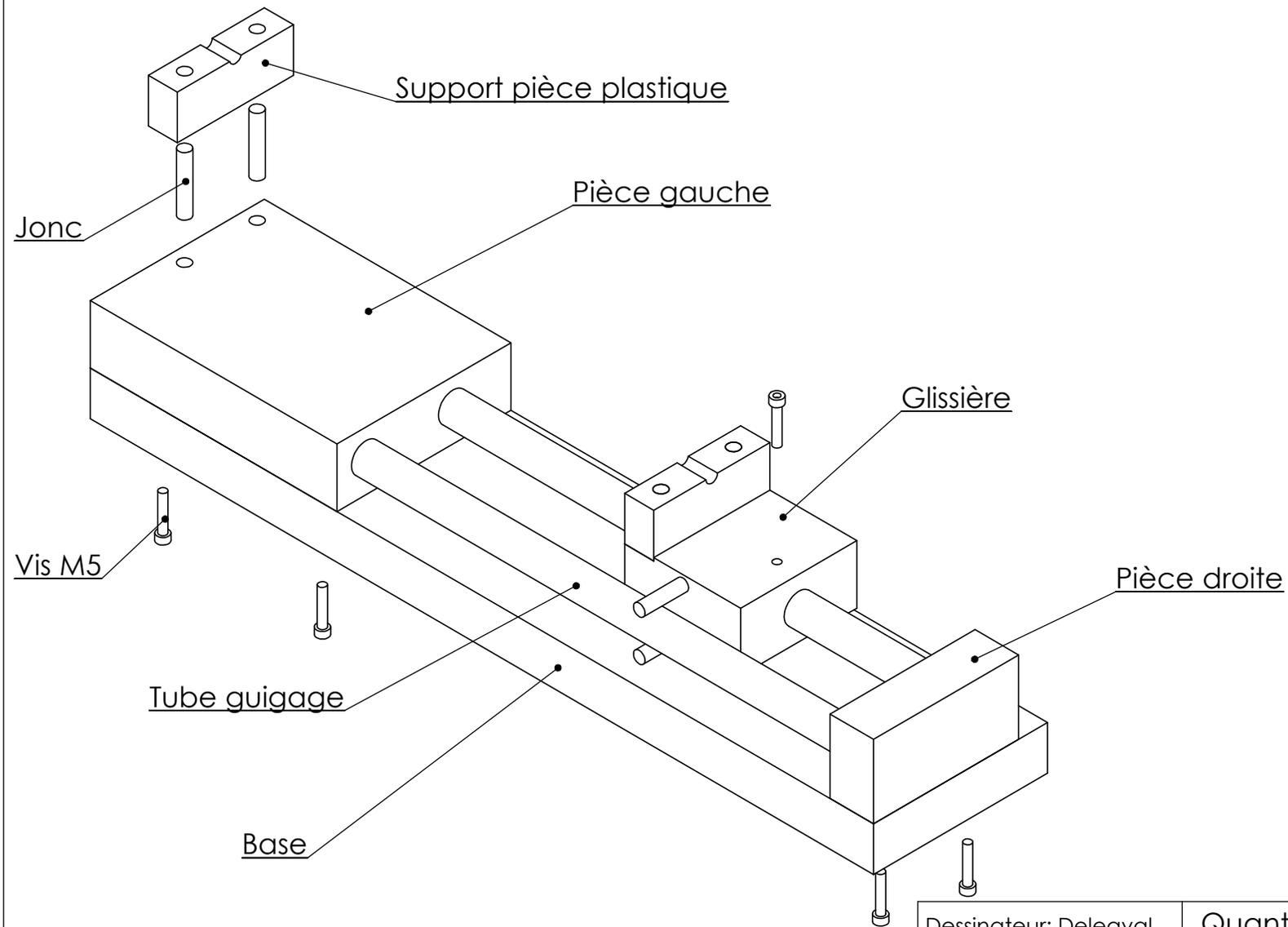
terme de dégradation, on calcule le Rapport Signal sur Bruit (SNR) selon la formule B.3 :

$$SNR = 10 \cdot \log_{10} \left( \frac{\sum_{i,j} \varepsilon(r_i, \theta_j)^2}{\sum_{i,j} (\varepsilon(r_i, \theta_j) - \varepsilon^*(r_i, \theta_j))^2} \right); \quad (\text{B.3})$$

où  $\varepsilon^*(r_i, \theta_j)$  représente l'ensemble des composantes du champ de déformation bruitée. Le dénominateur est équivalent à  $\sum_{i,j} \text{bruit}(r_i, \theta_j)$ . Il est important de noter que plus le signal est dégradé, plus le SNR est petit, et inversement, il augmente lorsque la qualité du signal est optimale (il vaut  $\infty$  lorsqu'il n'y a pas de bruit).

## Annexe C

# Plan et assemblages des pièces constituant le banc expérimental



Dessinateur: Deleaval		Quantité pièces : 1	
COMMENTS: Matériau utilisé : POM		TITLE: <b>Banc d'essai complet</b>	
SIZE <b>A</b>	DWG. NO. <b>Version 1</b>	REV	
SCALE: 1: 3			

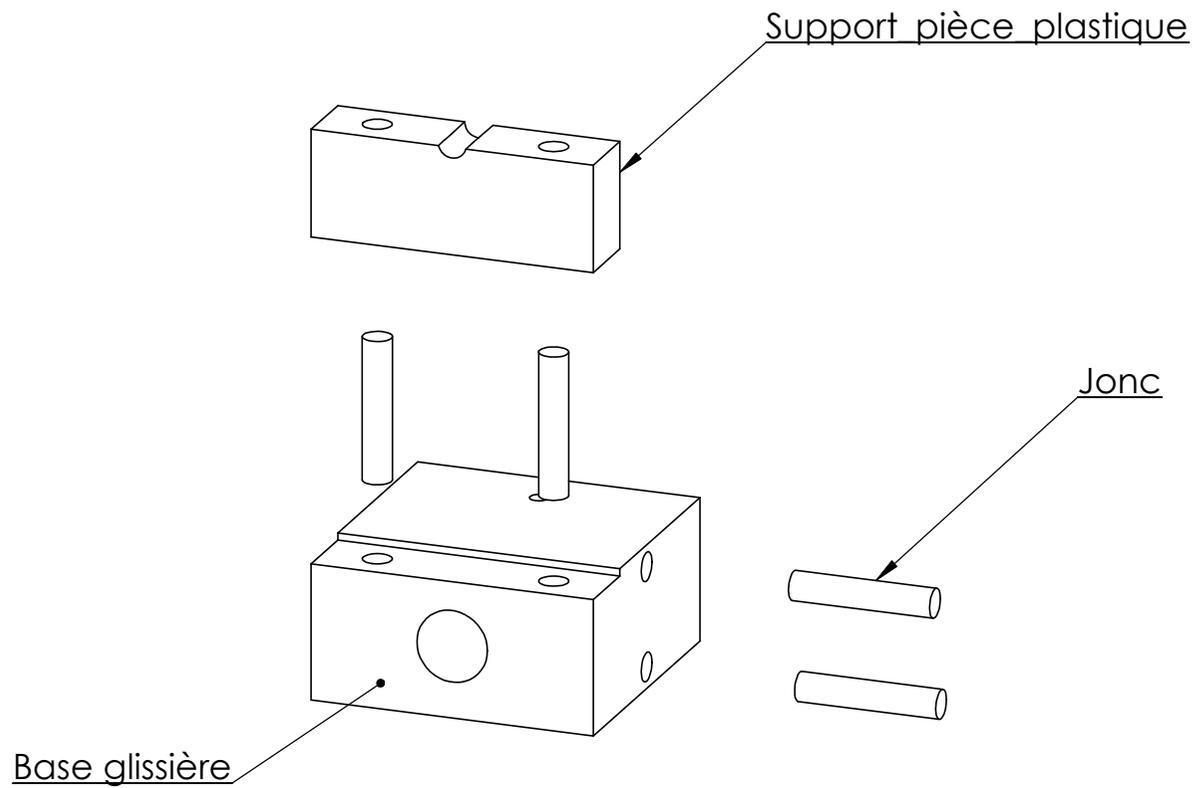
5

4

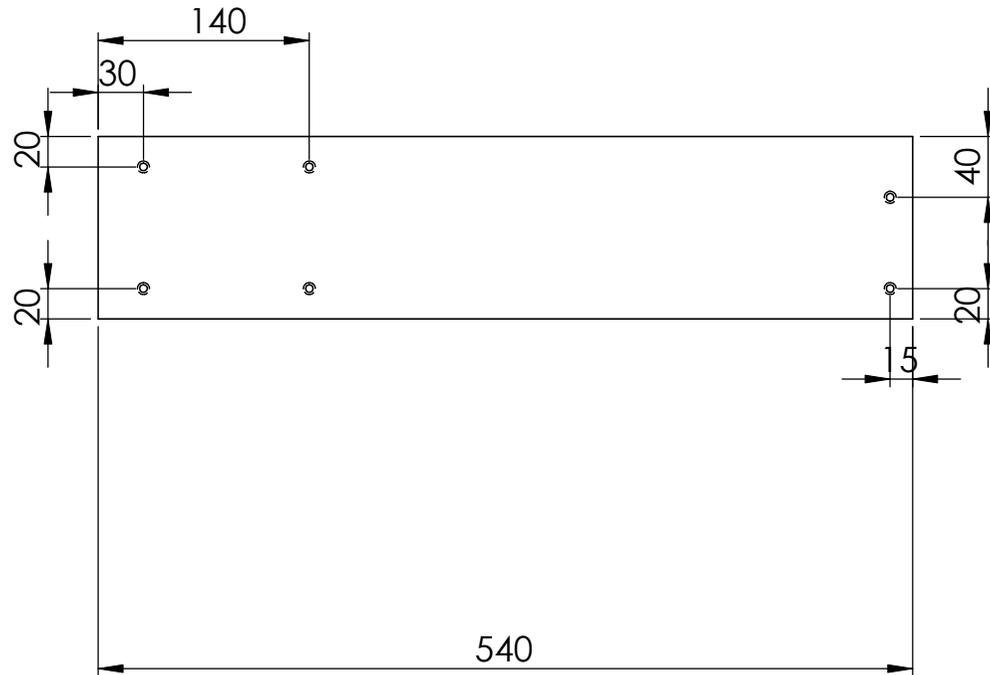
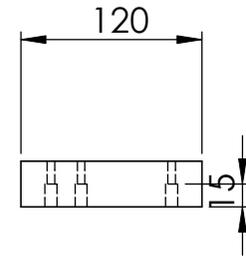
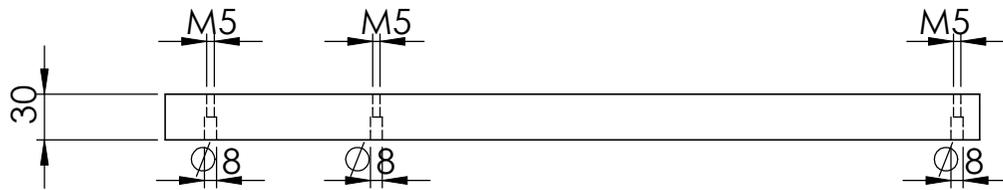
3

2

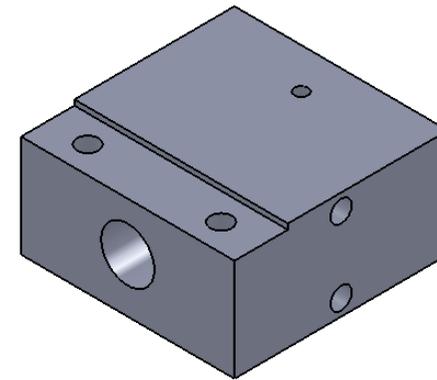
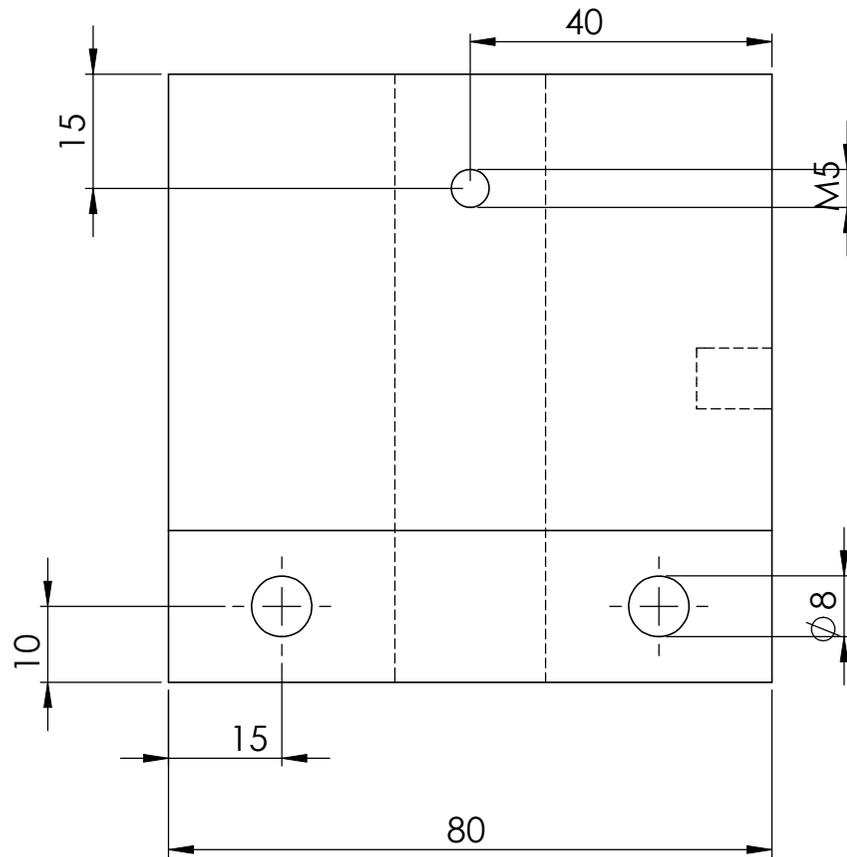
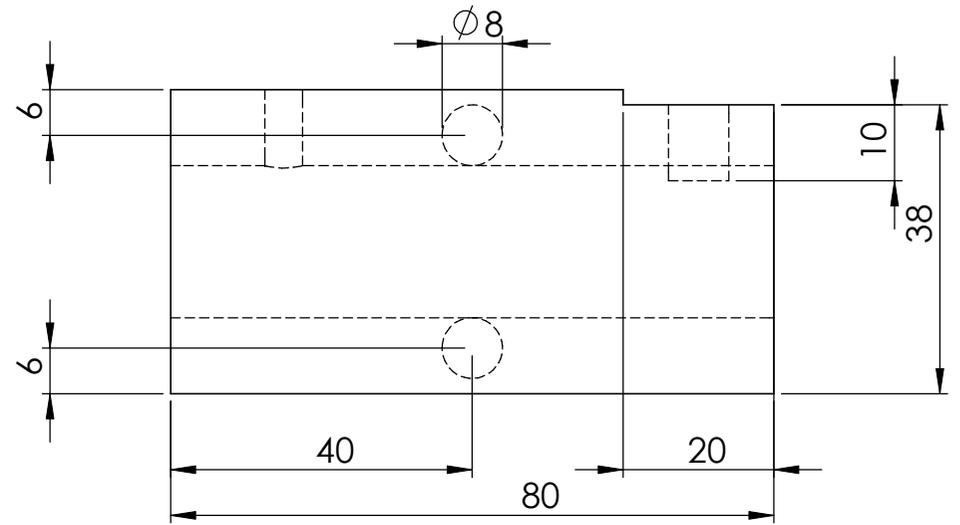
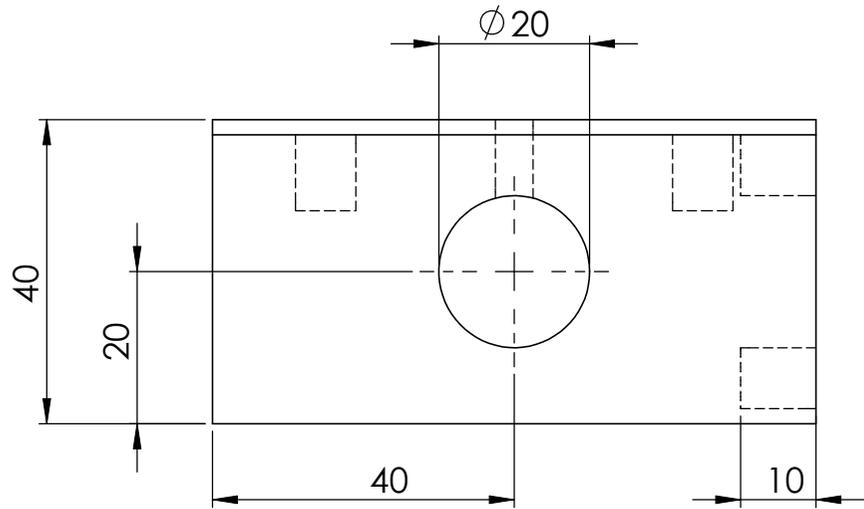
1



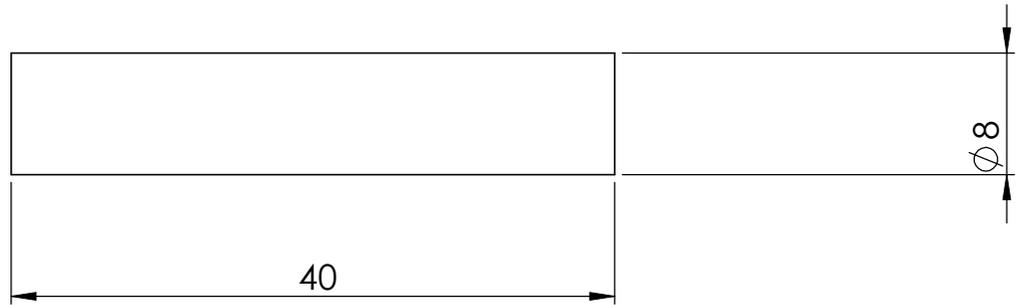
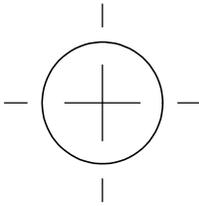
Dessinateur: Deleaval		Quantité pièces : 1	
COMMENTS: Matériau utilisé : POM		TITLE: <b>Glissière</b>	
SIZE <b>A</b>	DWG. NO. <b>Version 1</b>	REV	
SCALE: 1:2			



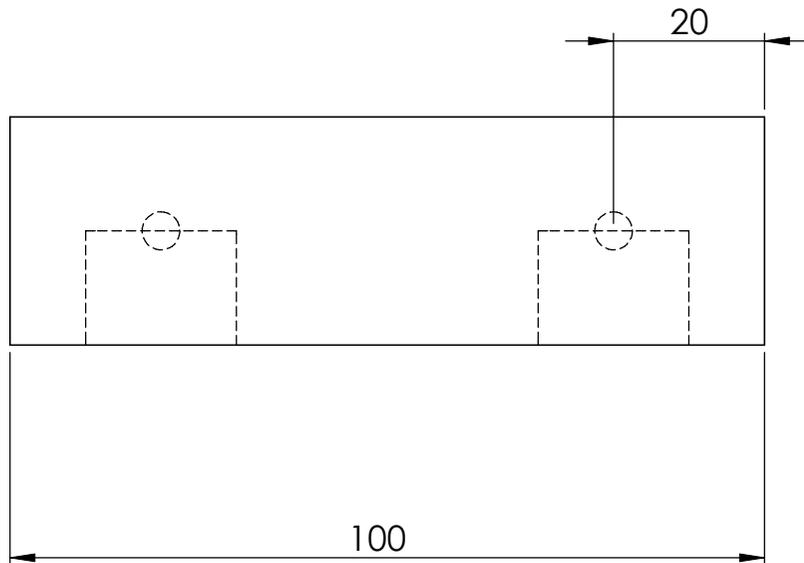
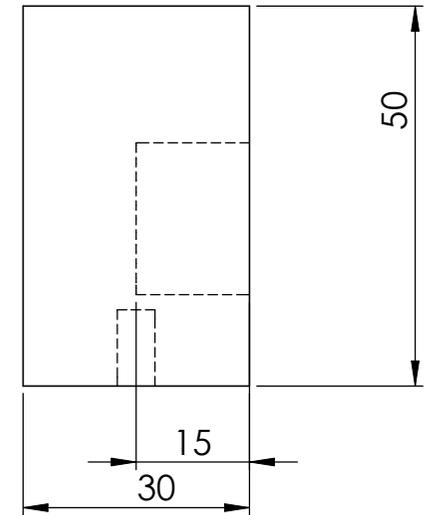
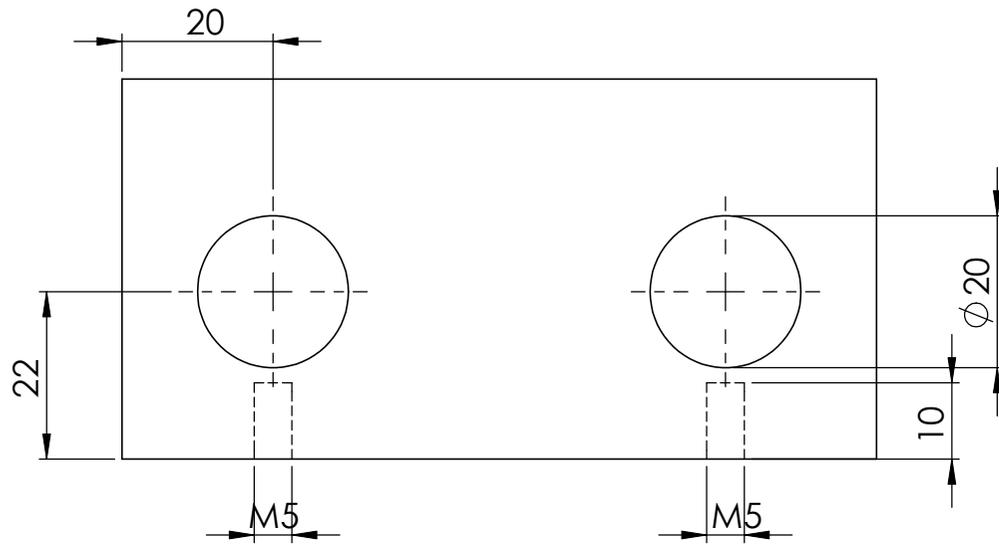
Dessinateur: Deleaval		Quantité pièces : 1	
COMMENTS: Matériau utilisé : POM		TITLE:  <b>Base</b>	
SIZE <b>A</b>	DWG. NO. <b>Version 1</b>	REV	
SCALE: 1:5			



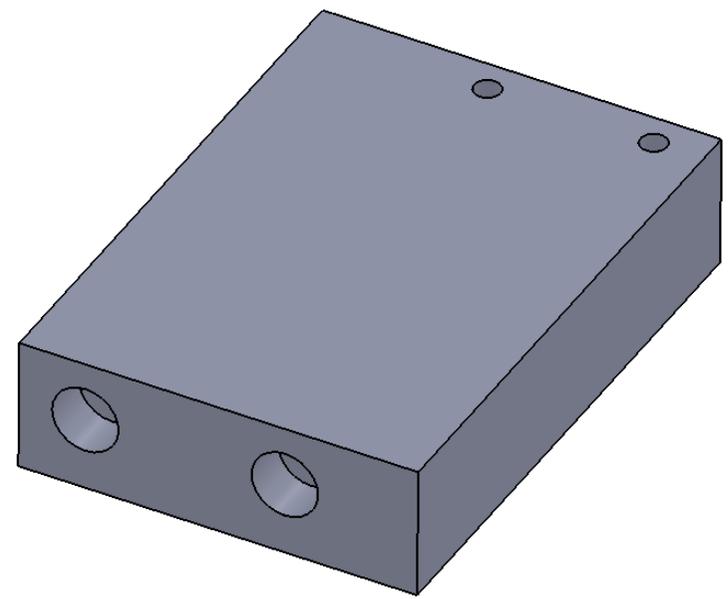
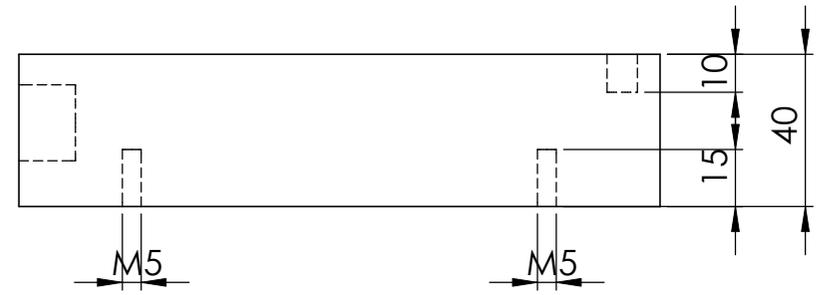
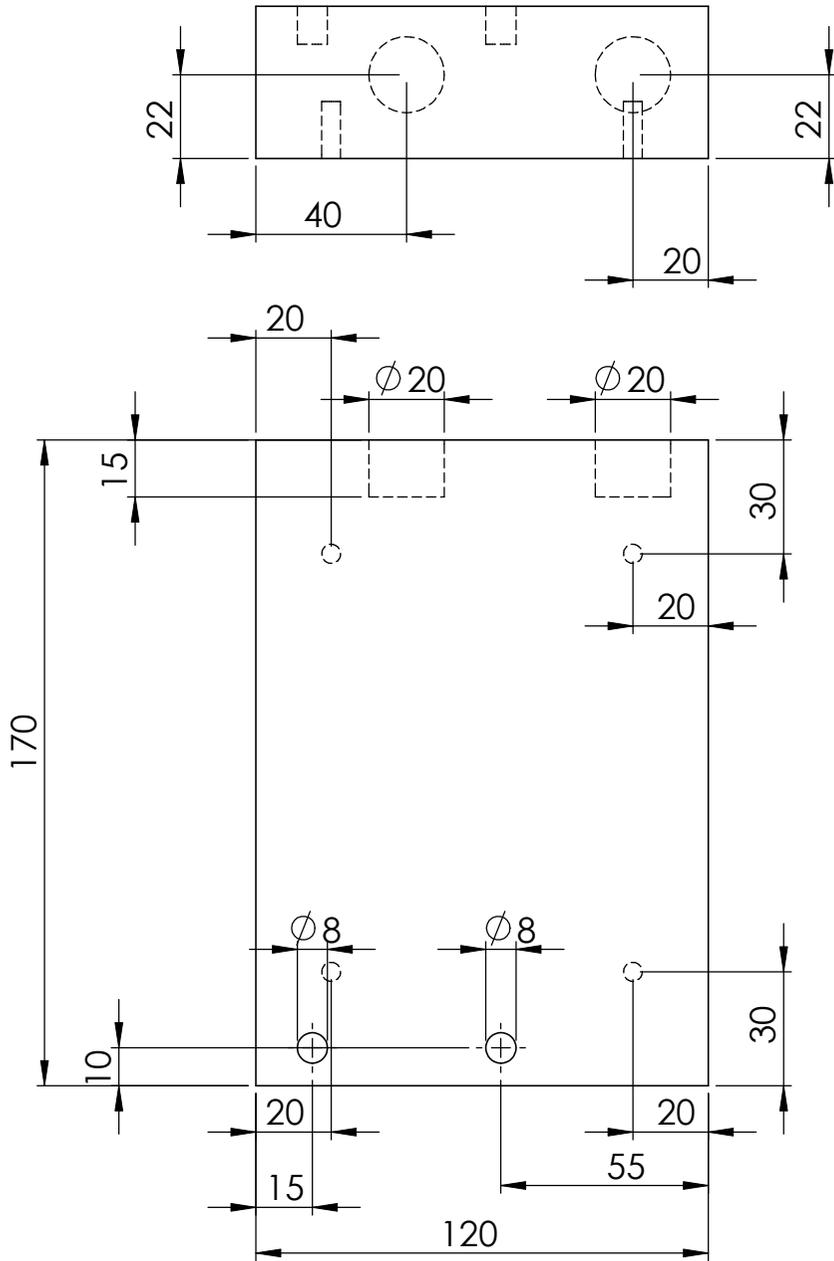
Dessinateur: Deleaval		Quantité pièces : 1	
COMMENTS: Matériau utilisé : POM		TITLE: <b>Base glissière</b>	
SIZE <b>A</b>	DWG. NO. <b>Version 1</b>	REV	
SCALE: 1:1			



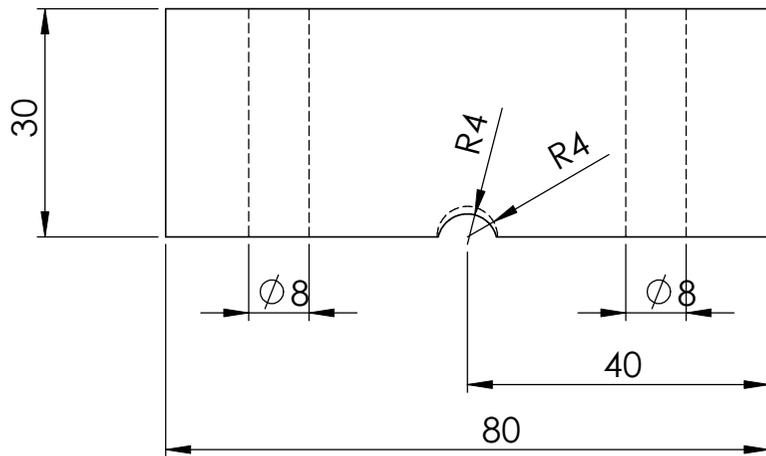
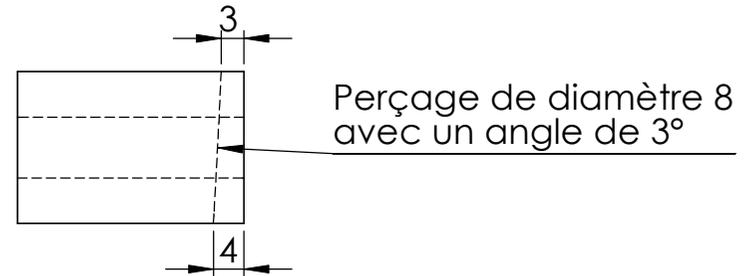
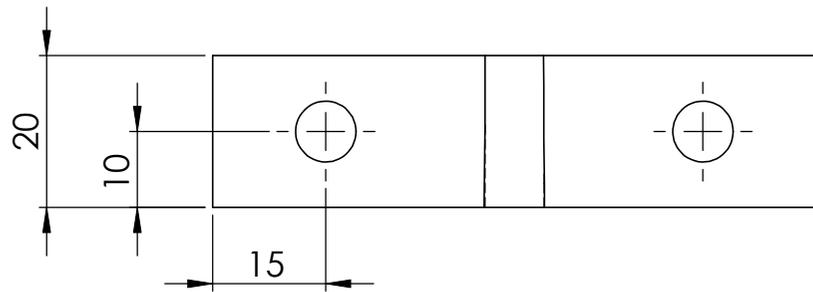
Dessinateur: Deleaval		Quantité pièces : 6	
COMMENTS: Matériau utilisé : POM		TITLE:  Jonc	
SIZE <b>A</b>	DWG. NO. Version 1	REV	
SCALE:2:1			



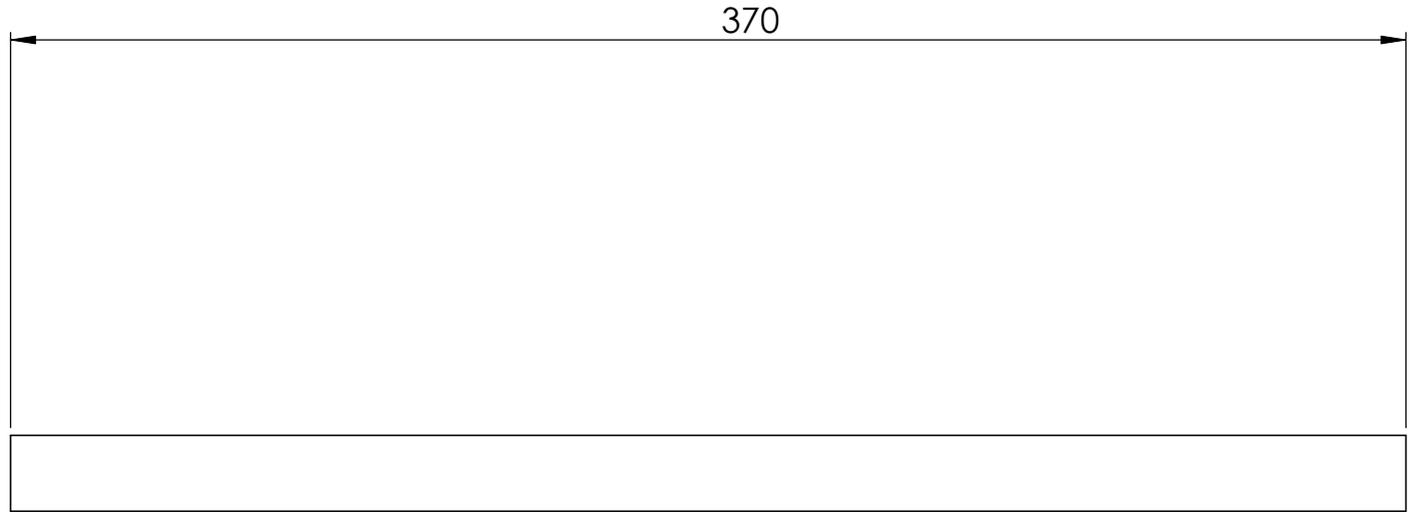
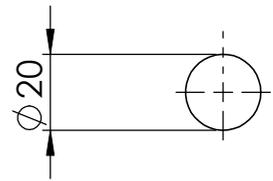
Dessinateur: Deleaval		Quantité pièces : 1	
COMMENTS: Matériau utilisé : POM		TITLE: <b>Pièce droite</b>	
SIZE <b>A</b>	DWG. NO. <b>Version 1</b>	REV	
SCALE: 1:1			



Dessinateur: Deleaval		Quantité pièces : 1	
COMMENTS: Matériau utilisé : POM		TITLE: <b>Pièce gauche</b>	
SIZE <b>A</b>	DWG. NO. <b>Version 1</b>	REV	
SCALE: 1:2			



Dessinateur: Deleaval		Quantité pièces : 2	
COMMENTS: Matériau utilisé : POM		TITLE: <b>Support pièce plastique</b>	
		SIZE <b>A</b>	DWG. NO. <b>Version 1</b>
SCALE: 1:1			



Dessinateur: Deleaval		Quantité pièces : 2	
COMMENTS: Matériau utilisé : POM		TITLE: Tube de guidage	
SIZE <b>A</b>	DWG. NO. Version 1	REV	
SCALE: 1:2			

5

4

3

2

1

# Annexe D

## Résumé des tests effectués sur les artères de lapin

Cette annexe a pour but de faire le suivi au niveau du traitement des données. La dernière mise à jour a été faite le 18/07/2013.

## D.1 Artères pour l'étude de l'effet de la congélation

Références des Lapins (date IVUS)	Types d'artère	Sections	Microscopie acoustique (Lames traitées)	AFM (Lames traitées)	Modulographie	Histologie
Lapins pathologique (Watanabe)						
2012-02-03 / 2012-02-06 *	Thoracique	1	Non	Non	Non	Non
		2	Non	Non	Non	Non
		3	Non	Non	Non	Non
		4	Non	Non	Non	Non
2012-02-03 / 2012-02-06 *	Abdominale	1	Non	Non	Non	Non
		2	Non	Non	Non	Non
		3	Non	Non	Non	Non
		4	Non	Non	Non	Non

(\*) Les dates correspondent aux dates des essais. 2012-02-03 Avant congélation. 2012-02-06 Après congélation.

## D.2 Artères pour la validation des codes de problèmes inverses

Références des Lapins (date IVUS)	Types d'artère	Sections	Microscopie acoustique (Lames traitées)	AFM (Lames traitées)	Modulographie	Histologie	
<b>Lapins sains</b>							
2012-04-25	Thoracique	1	Non	Non	Non	Non	
		2	Non	Non	Non	Non	
		3	Oui (4 & 11)	Oui (15)	Oui	Oui (15)	Oui (15)
		4	Oui (8)	Oui (21)	Oui	Oui (21)	Oui (21)
	Abdominale	1	Oui (15)	Non	Oui	Oui	Non
		2	Non	Non	Non	Non	Non
		3	Non	Non	Non	Non	Non
	2012-04-27	Thoracique	1	Non	Non	Non	Non
2			Non	Non	Non	Non	
3			Oui (4)	Oui (7)	Oui	Oui (7)	Oui (7)
4			Non	Non	Non	Non	Non
Abdominale		1	Oui (19)	Non	Oui	Oui	Non
		2	Non	Non	Non	Non	Non
		3	Non	Non	Non	Non	Non
<b>Lapins pathologique (Watanabe)</b>							
Suite page suivante...							

Références des Lapins (date IVUS)	Types d'artère	Sections	Microscopie acoustique (Lames traitées)	AFM (Lames traitées)	Modulographie	Histologie	
2012-04-12	Thoracique	1	Non	Non	Non	Non	
		2	Non	Non	Non	Non	
		3	Non	Non	Non	Non	
		4	Non	Non	Non	Non	
	Abdominale	1	Non	Non	Non	Non	Non
		2	Non	Non	Non	Non	Non
		3	Non	Non	Non	Non	Non
		1	Non	Non	Non	Non	Non
2012-04-26	Thoracique	2	Oui (25)	Oui (21)	Oui	Oui (21)	
		3	Non	Non	Non	Non	
		4	Non	Non	Non	Non	
		5	Non	Non	Non	Non	
	Abdominale	6	Non	Non	Non	Non	Non
		1	Non	Non	Non	Non	Non
		2	Oui (4 & 18)	Oui (18)	Oui	Oui	Non
		3	Non	Non	Non	Non	Non
		4	Non	Non	Non	Non	

Suite page suivante...

Références des Lapins (date IVUS)	Types d'artère	Sections	Microscopie acoustique (Lames traitées)	AFM (Lames traitées)	Modulographie	Histologie		
2012-05-02	Thoracique	1	Non	Non	Non	Non		
		2	Non	Non	Non	Non		
		3	Non	Non	Non	Non		
		4	Oui (11)	Oui (14)	Oui (14)	Oui (14)		
		5	Non	Non	Non	Non		
		6	Oui (11 & 17)	Oui (15)	Oui (15)	Oui (15)		
		7	Oui (7 & 10)	Oui (8)	Oui (8)	Oui (8)		
	Abdominale	1	Non	Non	Non	Non		
		2	Non	Non	Non	Non		
		3	Non	Non	Non	Non		
		4	Non	Non	Non	Non		
		5	Oui (10)	Non	Oui	Non		
		Suite page suivante...						

Références des Lapins (date IVUS)	Types d'artère	Sections	Microscopie acoustique (Lames traitées)	AFM (Lames traitées)	Modulographie	Histologie	
2012-05-09	Thoracique	1	Non	Non	Non	Non	
		2	Non	Non	Non	Non	
		3	Non	Non	Non	Non	
		4	Non	Non	Non	Non	
		5	Non	Non	Non	Non	
		6	Oui (11)	Oui (15)	Oui (15)	Oui	Oui (15)
		7	Non	Non	Non	Non	Non
	Abdominale	1	Oui (11)	Oui (11)	Non	Oui	Non
		2	Non	Non	Non	Non	Non
		3	Non	Non	Non	Non	Non
		4	Non	Non	Non	Non	Non
		5	Oui (11)	Oui (11)	Non	Oui	Non

# Bibliographie

- Abd-Elmoniem, K. Z., Stuber, M., and Prince, J. L. (2008). Direct three-dimensional myocardial strain tensor quantification and tracking using zharp. *Med Image Anal*, 12(6) :778–786.
- Abela, G. S., Picon, P. D., Friedl, S. E., Gebara, O. C., Miyamoto, A., Federman, M., Tofler, G. H., and Muller, J. E. (1995). Triggering of plaque disruption and arterial thrombosis in an atherosclerotic rabbit model. *Circulation*, 91(3) :776–784.
- Abizaid, A. and Costa, Jr, J. R. (2010). New drug-eluting stents : an overview on biodegradable and polymer-free next-generation stent systems. *Circ Cardiovasc Interv*, 3(4) :384–393.
- Akyildiz, A. C., Speelman, L., van Brummelen, H., Gutiérrez, M. A., Virmani, R., van der Lugt, A., van der Steen, A. F., Wentzel, J. J., and Gijssen, F. J. (2011). Effects of intima stiffness and plaque morphology on peak cap stress. *Biomed Eng Online*, 10 :25.
- Alam, S. K., Ophir, J., and Varghese, T. (2000). Elastographic axial resolution criteria : an experimental study. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 47(1) :304–309.
- Allender, S., Scarborough, P., Peto, V., Rayner, M., Leal, J., Luengo-Fernandez, R., and Gray, A. (2008). European cardiovascular disease statistics. *European Heart Network*, pages 1–112.
- Anandan, P. (1989). A computational framework and an algorithm for the measurement of visual motion. *International journal of computer vision*, 2(3) :283–310.
- Aoki, J., Rodríguez-Granillo, G. A., and Serruys, P. W. (2005). [emergent strategies in interventional cardiology]. *Rev Esp Cardiol*, 58(8) :962–973.
- Arts, T., Prinzen, F. W., Delhaas, T., Milles, J. R., Rossi, A. C., and Clarysse, P. (2010). Mapping displacement and deformation of the heart with local sine-wave modeling. *IEEE Trans Med Imaging*, 29(5) :1114–1123.
- Avril, S., Bonnet, M., Bretelle, A.-S., Grédiac, M., Hild, F., Ienny, P., Latourte, F., Lemosse, D., Pagano, S., Pagnacco, E., and Pierron, F. (2008a). Overview of identifica-

- tion methods of mechanical parameters based on full-field measurements. *Experimental Mechanics*, 48(4) :381–402.
- Avril, S., Huntley, J., Pierron, F., and Steele, D. (2008b). 3d heterogeneous stiffness reconstruction using mri and the virtual fields method. *Experimental Mechanics*, 48(4) :479–494.
- Baldewsing, R. A., Danilouchkine, M. G., Mastik, F., Schaar, J. A., Serruys, P. W., and van der Steen, A. F. W. (2008). An inverse method for imaging the local elasticity of atherosclerotic coronary plaques. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*, 12(3) :277–289.
- Baldewsing, R. A., Mastik, F., Schaar, J. A., Serruys, P. W., and van der Steen, A. F. W. (2005). Robustness of reconstructing the young’s modulus distribution of vulnerable atherosclerotic plaques using a parametric plaque model. *Ultrasound Med Biol*, 31(12) :1631–1645.
- Banerjee, S., Das, T. S., Abu-Fadel, M. S., Dippel, E. J., Shammass, N. W., Tran, D. L., Zankar, A., Varghese, C., Kelly, K. C., Weideman, R. A., Little, B. B., Reilly, R. F., Addo, T., and Brilakis, E. S. (2012). Pilot trial of cryoplasty or conventional balloon post-dilation of nitinol stents for revascularization of peripheral arterial segments : the cobra trial. *J Am Coll Cardiol*, 60(15) :1352–1359.
- Barbone, P. E. and Gokhale, N. H. (2004). Elastic modulus imaging : on the uniqueness and nonuniqueness of the elastography inverse problem in two dimensions. *Inverse Problems*, 20(1) :283.
- Beattie, D., Xu, C., Vito, R., Glagov, S., and Whang, M. C. (1998). Mechanical analysis of heterogeneous, atherosclerotic human aorta. *J Biomech Eng*, 120(5) :602–607.
- Boudou, T., Ohayon, J., Arntz, Y., Finet, G., Picart, C., and Tracqui, P. (2006a). An extended modeling of the micropipette aspiration experiment for the characterization of the young’s modulus and poisson’s ratio of adherent thin biological samples : numerical and experimental studies. *J Biomech*, 39(9) :1677–1685.
- Boudou, T., Ohayon, J., Picart, C., and Tracqui, P. (2006b). An extended relationship for the characterization of young’s modulus and poisson’s ratio of tunable polyacrylamide gels. *Biorheology*, 43(6) :721–728.
- Bowen, P. K., Drelich, J., and Goldman, J. (2013). Zinc exhibits ideal physiological corrosion behavior for bioabsorbable stents. *Adv Mater*, 25(18) :2577–2582.
- Broisat, A., Toczek, J., Mesnier, N., Tracqui, P., Ghezzi, C., Ohayon, J., and Riou, L. M. (2011). Assessing low levels of mechanical stress in aortic atherosclerotic lesions from apolipoprotein e-/- mice—brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 31(5) :1007–1010.

- Burke, V., Beilin, L. J., Simmer, K., Oddy, W. H., Blake, K. V., Doherty, D., Kendall, G. E., Newnham, J. P., Landau, L. I., and Stanley, F. J. (2005). Predictors of body mass index and associations with cardiovascular risk factors in australian children : a prospective cohort study. *Int J Obes (Lond)*, 29(1) :15–23.
- Chai, C.-K., Akyildiz, A. C., Speelman, L., Gijzen, F. J. H., Oomens, C. W. J., van Sambeek, M. R. H. M., van der Lugt, A., and Baaijens, F. P. T. (2013). Local axial compressive mechanical properties of human carotid atherosclerotic plaques-characterisation by indentation test and inverse finite element analysis. *J Biomech*, 46(10) :1759–1766.
- Cheng, G. C., Loree, H. M., Kamm, R. D., Fishbein, M. C., and Lee, R. T. (1993). Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions. a structural analysis with histopathological correlation. *Circulation*, 87(4) :1179–1187.
- Choi, G., Cheng, C. P., Wilson, N. M., and Taylor, C. A. (2009). Methods for quantifying three-dimensional deformation of arteries due to pulsatile and nonpulsatile forces : implications for the design of stents and stent grafts. *Ann Biomed Eng*, 37(1) :14–33.
- Chopard, R., Boussel, L., Motreff, P., Rioufol, G., Tabib, A., Douek, P., Meyronet, D., Revel, D., and Finet, G. (2010). How reliable are 40 mhz ivus and 64-slice mdct in characterizing coronary plaque composition? an ex vivo study with histopathological comparison. *Int J Cardiovasc Imaging*, 26(4) :373–383.
- Chow, M.-J. and Zhang, Y. (2011). Changes in the mechanical and biochemical properties of aortic tissue due to cold storage. *J Surg Res*, 171(2) :434–442.
- Constantinides, P. and Chakravarti, R. N. (1961). Rabbit arterial thrombosis production by systemic procedures. *Arch Pathol*, 72 :197–208.
- Céspedes, E., de Korte, C., and van der Steen, A. (1997). Intravascular ultrasonic palpation : assessment of local wall compliance. In *Ultrasonics Symposium, 1997. Proceedings., 1997 IEEE*, volume 2, pages 1079 –1082 vol.2.
- Céspedes, E. I., de Korte, C. L., and van der Steen, A. F. (2000). Intraluminal ultrasonic palpation : assessment of local and cross-sectional tissue stiffness. *Ultrasound Med Biol*, 26(3) :385–396.
- Céspedes, I., Ophir, J., Ponnekanti, H., and Maklad, N. (1993). Elastography : elasticity imaging using ultrasound with application to muscle and breast in vivo. *Ultrason Imaging*, 15(2) :73–88.
- Danilouchkine, M. G., Mastik, F., and van der Steen, A. F. W. (2008). Improving ivus palpography by incorporation of motion compensation based on block matching and optical flow. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 55(11) :2392–2404.

- Danilouchkine, M. G., Mastik, F., and van der Steen, A. F. W. (2009). Reconstructive compounding for ivus palpography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 56(12) :2630–2642.
- de González, A. B. and Darby, S. (2004). Risk of cancer from diagnostic x-rays : estimates for the uk and 14 other countries. *Lancet*, 363(9406) :345–351.
- de Kerviler, E., de Bazelaire, C., Mathieu, O., Albiter, M., and Frija, J. (2005). Risque irm : règles de sécurité, incidents et accidents. *Journal de Radiologie*, 86(5, Part 2) :573 – 578. FMC - Grossesse et iatrogénie.
- Deléaval, F., Bouvier, A., Finet, G., Cloutier, G., Yazdani, S. K., Le Floc’h, S., Clarysse, P., Pettigrew, R. I., and Ohayon, J. (2013). The intravascular ultrasound elasticity-palpography technique revisited : A reliable tool for the in vivo detection of vulnerable coronary atherosclerotic plaques. *Ultrasound Med Biol*.
- Diletti, R., Garcia-Garcia, H. M., Gomez-Lara, J., Brugaletta, S., Wykrzykowska, J. J., van Ditzhuijzen, N., van Geuns, R. J., Regar, E., Ambrosio, G., and Serruys, P. W. (2011). Assessment of coronary atherosclerosis progression and regression at bifurcations using combined ivus and oct. *JACC Cardiovasc Imaging*, 4(7) :774–780.
- Dimitriadis, E. K., Horkay, F., Maresca, J., Kachar, B., and Chadwick, R. S. (2002). Determination of elastic moduli of thin layers of soft material using the atomic force microscope. *Biophys J*, 82(5) :2798–2810.
- Donnelly, P., Maurovich-Horvat, P., Vorpahl, M., Nakano, M., Kaple, R. K., Warger, W., Tanaka, A., Tearney, G., Virmani, R., and Hoffmann, U. (2010). Multimodality imaging atlas of coronary atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging*, 3(8) :876–880.
- Doyley, M. M. (2012). Model-based elastography : a survey of approaches to the inverse elasticity problem. *Phys Med Biol*, 57(3) :R35–R73.
- Doyley, M. M., Mastik, F., de Korte, C. L., Carlier, S. G., Céspedes, E. I., Serruys, P. W., Bom, N., and van der Steen, A. F. (2001). Advancing intravascular ultrasonic palpation toward clinical applications. *Ultrasound Med Biol*, 27(11) :1471–1480.
- Eising, E. G., Hughes, J., Nolte, F., Jentzen, W., and Bockisch, A. (2010). Burn injury by nuclear magnetic resonance imaging. *Clinical Imaging*, 34(4) :293 – 297.
- Finet, G., Ohayon, J., and Rioufol, G. (2004). Biomechanical interaction between cap thickness, lipid core composition and blood pressure in vulnerable coronary plaque : impact on stability or instability. *Coron Artery Dis*, 15(1) :13–20.
- Finn, A. V., Kolodgie, F. D., and Virmani, R. (2010). Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis : a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 30(2) :177–181.

- Franquet, A., Avril, S., Le Riche, R., and Badel, P. (2012). Identification of heterogeneous elastic properties in stenosed arteries : a numerical plane strain study. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*, 15(1) :49–58.
- Franquet, A., Avril, S., Le Riche, R., Badel, P., Schneider, F., Li, Z., Boissier, C., and Favre, J. (2013). A new method for the in vivo identification of mechanical properties in arteries from cine mri images : theoretical framework and validation. *IEEE Trans Med Imaging*.
- Fromageau, J., Gennisson, J.-L., Schmitt, C., Maurice, R. L., Mongrain, R., and Cloutier, G. (2007). Estimation of polyvinyl alcohol cryogel mechanical properties with four ultrasound elastography methods and comparison with gold standard testings. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 54(3) :498–509.
- Fromageau, J., Saijo, Y., Maurice, R., Cardinal, M., and Cloutier, G. (2008). Ivus elastography of complex human coronary plaques treated by directional atherectomy : Technical issues and preliminary clinical results. In *MICCAI*. MICCAI.
- Frush, D. P., Donnelly, L. F., and Rosen, N. S. (2003). Computed tomography and radiation risks : what pediatric health care providers should know. *Pediatrics*, 112(4) :951–957.
- Fuster, V., Moreno, P. R., Fayad, Z. A., Corti, R., and Badimon, J. J. (2005). Atherothrombosis and high-risk plaque : part i : evolving concepts. *J Am Coll Cardiol*, 46(6) :937–954.
- Glagov, S., Weisenberg, E., Zarins, C. K., Stankunavicius, R., and Kolettis, G. J. (1987). Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*, 316(22) :1371–1375.
- Gorce, J.-M., Friboulet, D., and Magnin, I. (1997). Estimation of three-dimensional cardiac velocity fields : assessment of a differential method and application to three-dimensional ct data. *Medical Image Analysis*, 1(3) :245 – 261.
- Gray, H. (1918). *Anatomy of the human body*. Lea & Febiger.
- Grédiac, M., Toussaint, E., and Pierron, F. (2002a). Special virtual fields for the direct determination of material parameters with the virtual fields method. 1—principle and definition. *International Journal of Solids and Structures*, 39(10) :2691 – 2705.
- Grédiac, M., Toussaint, E., and Pierron, F. (2002b). Special virtual fields for the direct determination of material parameters with the virtual fields method. 2—application to in-plane properties. *International Journal of Solids and Structures*, 39(10) :2707 – 2730.

- Grédiac, M., Toussaint, E., and Pierron, F. (2003). Special virtual fields for the direct determination of material parameters with the virtual fields method. 3. application to the bending rigidities of anisotropic plates. *International Journal of Solids and Structures*, 40(10) :2401 – 2419.
- Guo, Z., You, S., Wan, X., and Bicanic, N. (2008). A fem-based direct method for material reconstruction inverse problem in soft tissue elastography. *Computers & Structures*, In Press, Corrected Proof :-.
- Hahn, C., Orr, A. W., Sanders, J. M., Jhaveri, K. A., and Schwartz, M. A. (2009). The subendothelial extracellular matrix modulates jnk activation by flow. *Circ Res*, 104(8) :995–1003.
- Hahn, C. and Schwartz, M. A. (2009). Mechanotransduction in vascular physiology and atherogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 10(1) :53–62.
- Hassan, C. and Peppas, N. (2000). Structure and applications of poly(vinyl alcohol) hydrogels produced by conventional crosslinking or by freezing/thawing methods. In *Biopolymers · PVA Hydrogels, Anionic Polymerisation Nanocomposites*, volume 153 of *Advances in Polymer Science*, pages 37–65. Springer Berlin / Heidelberg. 10.1007/3 – 540 – 46414 – X<sub>2</sub>.
- Heiland, V. M., Forsell, C., Roy, J., Hedin, U., and Gasser, T. C. (2013). Identification of carotid plaque tissue properties using an experimental-numerical approach. *J Mech Behav Biomed Mater*.
- Hein, I. A. and O'Brien, W. R. (1993). Current time-domain methods for assessing tissue motion by analysis from reflected ultrasound echoes-a review. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 40(2) :84–102.
- Hemmasizadeh, A., Darvish, K., and Autieri, M. (2012). Characterization of changes to the mechanical properties of arteries due to cold storage using nanoindentation tests. *Ann Biomed Eng*.
- Hermawan, H. and Mantovani, D. (2013). Process to prototyping coronary stents from biodegradable fe-mn alloys. *Acta Biomater*.
- Hertz, H. (1896). Miscellaneous papers. *Macmillan and co., Ltd. New York : Macmillan & co*.
- Holzapfel, G., Gasser, T., and Ogden, R. (2000). A new constitutive framework for arterial wall mechanics and a comparative study of material models. *Journal of Elasticity*, 61 :1–48. 10.1023/A :1010835316564.

- Holzapfel, G. A. (2002). Biomechanics of soft tissues with application to arterial walls. *Mathematical and computational modelling of biological systems*, pages 1–37.
- Holzapfel, G. A., Sommer, G., Gasser, C. T., and Regitnig, P. (2005). Determination of layer-specific mechanical properties of human coronary arteries with nonatherosclerotic intimal thickening and related constitutive modeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 289(5) :H2048–H2058.
- Holzapfel, G. A., Sommer, G., and Regitnig, P. (2004). Anisotropic mechanical properties of tissue components in human atherosclerotic plaques. *Journal of Biomechanical Engineering*, 126(5) :657–665.
- Horn, B. K. and Schunck, B. G. (1981). Determining optical flow. *Artificial Intelligence*, 17(1–3) :185 – 203.
- Hosseini, M. and Asgary, S. (2012). Effects of dietary supplementation with ghee, hydrogenated oil, or olive oil on lipid profile and fatty streak formation in rabbits. *ARYA Atheroscler*, 8(3) :119–124.
- Howarth, S., Li, Z.-Y., Trivedi, R. A., U-King-Im, J. M., Graves, M. J., Kirkpatrick, P. J., and Gillard, J. H. (2007). Correlation of macrophage location and plaque stress distribution using uspio-enhanced mri in a patient with symptomatic severe carotid stenosis : a new insight into risk stratification. *Br J Neurosurg*, 21(4) :396–398.
- Hujova, Z. and Lesniakova, M. (2011). Anthropometric risk factors of atherosclerosis : differences between urban and rural east-slovakian children and adolescents. *Bratisl Lek Listy*, 112(9) :491–496.
- Humphrey, J. (2002). Cardiovascular solid mechanics.
- Humphrey, J. D. (2008). Vascular adaptation and mechanical homeostasis at tissue, cellular, and sub-cellular levels. *Cell Biochem Biophys*, 50(2) :53–78.
- Jiménez, J. M. and Davies, P. F. (2009). Hemodynamically driven stent strut design. *Ann Biomed Eng*, 37(8) :1483–1494.
- Kalita, P. and Schaefer, R. (2008). Mechanical models of artery walls. *Archives of Computational Methods in Engineering*, 15(1) :1–36.
- Kamgoué, A., Ohayon, J., Usson, Y., Riou, L., and Tracqui, P. (2009). Quantification of cardiomyocyte contraction based on image correlation analysis. *Cytometry A*, 75(4) :298–308.
- Kolandaivelu, K., Swaminathan, R., Gibson, W. J., Kolachalama, V. B., Nguyen-Ehrenreich, K.-L., Giddings, V. L., Coleman, L., Wong, G. K., and Edelman, E. R.

- (2011). Stent thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by stent design and deployment and protected by polymer-drug coatings. *Circulation*, 123(13) :1400–1409.
- Labrosse, M. R., Gerson, E. R., Veinot, J. P., and Beller, C. J. (2013). Mechanical characterization of human aortas from pressurization testing and a paradigm shift for circumferential residual stress. *J Mech Behav Biomed Mater*, 17 :44–55.
- Laughlin, M. H., Newcomer, S. C., and Bender, S. B. (2008). Importance of hemodynamic forces as signals for exercise-induced changes in endothelial cell phenotype. *J Appl Physiol*, 104(3) :588–600.
- Lawlor, M. G., O'Donnell, M. R., O'Connell, B. M., and Walsh, M. T. (2011). Experimental determination of circumferential properties of fresh carotid artery plaques. *J Biomech*, 44(9) :1709–1715.
- Le Floc'h, S. (2009). *Modulographie vasculaire*. Thèse de l'Université Joseph Fourier (Grenoble I).
- Le Floc'h, S., Cloutier, G., Finet, G., Tracqui, P., Pettigrew, R. I., and Ohayon, J. (2010). On the potential of a new ivus elasticity modulus imaging approach for detecting vulnerable atherosclerotic coronary plaques : in vitro vessel phantom study. *Phys Med Biol*, 55(19) :5701–5721.
- Le Floc'h, S., G.Cloutier, Saijo, Y., Finet, G., Yazdani, S., Deleaval, F., Rioufol, G., Pettigrew, R., and Ohayon, J. (2012). A four-criterion selection procedure for atherosclerotic plaque elasticity reconstruction based on in vivo coronary intravascular ultrasound radial strain sequences. *Ultrasound in Medicine and Biology*.
- Le Floc'h, S., Ohayon, J., Tracqui, P., Finet, G., Gharib, A. M., Maurice, R. L., Cloutier, G., and Pettigrew, R. I. (2009). Vulnerable atherosclerotic plaque elasticity reconstruction based on a segmentation-driven optimization procedure using strain measurements : theoretical framework. *IEEE Trans Med Imaging*, 28(7) :1126–1137.
- Lebenberg, J., Buvat, I., Garreau, M., Casta, C., Constantinidès, C., Cousty, J., Cochet, A., Jehan-Besson, S., Tilmant, C., Lefort, M., Roullot, E., Najman, L., Sarry, L., Clarysse, P., de Cesare, A., Lalande, A., and Frouin, F. (2011). Comparison of different segmentation approaches without using gold standard. application to the estimation of the left ventricle ejection fraction from cardiac cine mri sequences. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2011 :2663–2666.
- Lebenberg, J., Buvat, I., Lalande, A., Clarysse, P., Casta, C., Cochet, A., Constantinides, C., Cousty, J., de Cesare, A., Jehan-Besson, S., Lefort, M., Najman, L., Roullot, E., Sarry, L., Tilmant, C., Garreau, M., and Frouin, F. (2012). Nonsupervised ranking

- of different segmentation approaches : application to the estimation of the left ventricular ejection fraction from cardiac cine mri sequences. *IEEE Trans Med Imaging*, 31(8) :1651–1660.
- Lee, R., Grodzinsky, A., Frank, E., Kamm, R., and Schoen, F. (1991). Structure-dependent dynamic mechanical behavior of fibrous caps from human atherosclerotic plaques. *Circulation*, 83(5) :1764–1770.
- Lee, R. T., Loree, H. M., Cheng, G. C., Lieberman, E. H., Jaramillo, N., and Schoen, F. J. (1993). Computational structural analysis based on intravascular ultrasound imaging before in vitro angioplasty : prediction of plaque fracture locations. *J Am Coll Cardiol*, 21(3) :777–782.
- Leighton, T. G. (2007). What is ultrasound? *Prog Biophys Mol Biol*, 93(1-3) :3–83.
- Lendon, C., Briggs, A., Born, G., Burleigh, M., and Davies, M. (1988). Mechanical testing of connective tissue in the search for determinants of atherosclerotic plaque cap rupture. *Biochem. Soc. Trans*, 16(2) :1032–1033.
- Lendon, C. L., Davies, M. J., Born, G. V., and Richardson, P. D. (1991). Atherosclerotic plaque caps are locally weakened when macrophages density is increased. *Atherosclerosis*, 87(1) :87–90.
- Lendon, C. L., Davies, M. J., Richardson, P. D., and Born, G. V. (1993). Testing of small connective tissue specimens for the determination of the mechanical behaviour of atherosclerotic plaques. *J Biomed Eng*, 15(1) :27–33.
- Libby, P. (2001). Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*, 104(3) :365–372.
- Liu, J., Abbey, C. K., and Insana, M. F. (2004). Linear approach to axial resolution in elasticity imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 51(6) :716–725.
- Liu, Y., Dang, C., Garcia, M., Gregersen, H., and Kassab, G. S. (2007). Surrounding tissues affect the passive mechanics of the vessel wall : theory and experiment. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 293(6) :H3290–H3300.
- Loree, H., Tobias, B., Gibson, L., Kamm, R., Small, D., and Lee, R. (1994a). Mechanical properties of model atherosclerotic lesion lipid pools. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 14(5) :230–234.
- Loree, H. M., Grodzinsky, A. J., Park, S. Y., Gibson, L. J., and Lee, R. T. (1994b). Static circumferential tangential modulus of human atherosclerotic tissue. *J Biomech*, 27(2) :195–204.

- Loree, H. M., Kamm, R. D., Stringfellow, R. G., and Lee, R. T. (1992). Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ Res*, 71(4) :850–858.
- Majdoulina, Y., Garcia, D., Le Floc’h, S., Roy Cardinal, M., Destrempe, F., Ohayon, J., and Cloutier, G. (2011). Shear strain endovascular elastography for characterizing atherosclerotic plaques : In vitro vessel phantom study. In *14th International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI) 2011*, Toronto, Canada.
- Martinet, W., De Meyer, I., Verheye, S., Schrijvers, D. M., Timmermans, J.-P., and De Meyer, G. R. Y. (2013). Drug-induced macrophage autophagy in atherosclerosis : for better or worse? *Basic Res Cardiol*, 108(1) :321.
- Martinet, W., Verheye, S., De Meyer, I., Timmermans, J.-P., Schrijvers, D. M., Van Brussel, I., Bult, H., and De Meyer, G. R. Y. (2012). Everolimus triggers cytokine release by macrophages : rationale for stents eluting everolimus and a glucocorticoid. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 32(5) :1228–1235.
- Matsumoto, T., Abe, H., Ohashi, T., Kato, Y., and Sato, M. (2002). Local elastic modulus of atherosclerotic lesions of rabbit thoracic aortas measured by pipette aspiration method. *Physiol Meas*, 23(4) :635–648.
- Matsumoto, T., Goto, T., Furukawa, T., and Sato, M. (2004). Residual stress and strain in the lamellar unit of the porcine aorta : experiment and analysis. *J Biomech*, 37(6) :807–815.
- Maurice, R. L. and Bertrand, M. (1999). Lagrangian speckle model and tissue-motion estimation—theory. *IEEE Trans Med Imaging*, 18(7) :593–603.
- Maurice, R. L., Brusseau, E., Finet, G., and Cloutier, G. (2005). On the potential of the lagrangian speckle model estimator to characterize atherosclerotic plaques in endovascular elastography : in vitro experiments using an excised human carotid artery. *Ultrasound Med Biol*, 31(1) :85–91.
- Maurice, R. L., Fromageau, J., Brusseau, E., Finet, G., Rioufol, G., and Cloutier, G. (2007). On the potential of the lagrangian estimator for endovascular ultrasound elastography : in vivo human coronary artery study. *Ultrasound Med Biol*, 33(8) :1199–1205.
- Maurice, R. L., Ohayon, J., Finet, G., and Cloutier, G. (2004). Adapting the lagrangian speckle model estimator for endovascular elastography : theory and validation with simulated radio-frequency data. *J Acoust Soc Am*, 116(2) :1276–1286.

- McCormick, M., Varghese, T., Wang, X., Mitchell, C., Kliewer, M. A., and Dempsey, R. J. (2012). Methods for robust in vivo strain estimation in the carotid artery. *Phys Med Biol*, 57(22) :7329–7353.
- Mejia, J., Ruzzeh, B., Mongrain, R., Leask, R., and Bertrand, O. F. (2009). Evaluation of the effect of stent strut profile on shear stress distribution using statistical moments. *Biomed Eng Online*, 8 :8.
- Meredith, I. T., Verheye, S., Dubois, C. L., Dens, J., Fajadet, J., Carrié, D., Walsh, S., Oldroyd, K. G., Varenne, O., El-Jack, S., Moreno, R., Joshi, A. A., Allocco, D. J., and Dawkins, K. D. (2012). Primary endpoint results of the evolve trial : a randomized evaluation of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent. *J Am Coll Cardiol*, 59(15) :1362–1370.
- Meyer, F. (1994). Topographic distance and watershed lines. *Signal Processing*, 38(1) :113 – 125. *Mathematical Morphology and its Applications to Signal Processing*.
- Miller, C. A., Borg, A., Clark, D., Steadman, C. D., McCann, G. P., Clarysse, P., Croisille, P., and Schmitt, M. (2012). Comparison of local sine wave modeling with harmonic phase analysis for the assessment of myocardial strain. *J Magn Reson Imaging*.
- Moore, J. and Berry, J. L. (2002). Fluid and solid mechanical implications of vascular stenting. *Ann Biomed Eng*, 30(4) :498–508.
- Muramatsu, T., Onuma, Y., Zhang, Y.-J., Bourantas, C. V., Kharlamov, A., Diletti, R., Farooq, V., Gogas, B. D., Garg, S., García-García, H. M., Ozaki, Y., and Serruys, P. W. (2013). Progress in treatment by percutaneous coronary intervention : The stent of the future. *Rev Esp Cardiol*.
- Naghavi, M., Libby, P., Falk, E., Casscells, S. W., Litovsky, S., Rumberger, J., Badimon, J. J., Stefanadis, C., Moreno, P., Pasterkamp, G., Fayad, Z., Stone, P. H., Waxman, S., Raggi, P., Madjid, M., Zarrabi, A., Burke, A., Yuan, C., Fitzgerald, P. J., Siscovick, D. S., de Korte, C. L., Aikawa, M., Airaksinen, K. E. J., Assmann, G., Becker, C. R., Chesebro, J. H., Farb, A., Galis, Z. S., Jackson, C., Jang, I.-K., Koenig, W., Lodder, R. A., March, K., Demirovic, J., Navab, M., Priori, S. G., Rekhter, M. D., Bahr, R., Grundy, S. M., Mehran, R., Colombo, A., Boerwinkle, E., Ballantyne, C., Insull, W., Schwartz, R. S., Vogel, R., Serruys, P. W., Hansson, G. K., Faxon, D. P., Kaul, S., Drexler, H., Greenland, P., Muller, J. E., Virmani, R., Ridker, P. M., Zipes, D. P., Shah, P. K., and Willerson, J. T. (2003). From vulnerable plaque to vulnerable patient : a call for new definitions and risk assessment strategies : Part i. *Circulation*, 108(14) :1664–1672.
- Ohayon, J., Dubreuil, O., Tracqui, P., Floc'h, S. L., Rioufol, G., Chalabreysse, L., Thivolet, F., Pettigrew, R. I., and Finet, G. (2007). Influence of residual stress/strain on the

- biomechanical stability of vulnerable coronary plaques : potential impact for evaluating the risk of plaque rupture. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 293(3) :H1987–H1996.
- Ohayon, J., Finet, G., Gharib, A. M., Herzka, D. A., Tracqui, P., Heroux, J., Rioufol, G., Kotys, M. S., Elagha, A., and Pettigrew, R. I. (2008). Necrotic core thickness and positive arterial remodeling index : emergent biomechanical factors for evaluating the risk of plaque rupture. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 295(2) :H717–H727.
- Ohayon, J., Mesnier, N., Broisat, A., Toczek, J., Riou, L., and Tracqui, P. (2012). Elucidating atherosclerotic vulnerable plaque rupture by modeling cross substitution of apoe<sup>-/-</sup> mouse and human plaque components stiffnesses. *Biomech Model Mechanobiol*, 11(6) :801–813.
- Ohayon, J., Teppaz, P., Finet, G., and Rioufol, G. (2001). In-vivo prediction of human coronary plaque rupture location using intravascular ultrasound and the finite element method. *Coron Artery Dis*, 12(8) :655–663.
- Ophir, J., Céspedes, I., Ponnekanti, H., Yazdi, Y., and Li, X. (1991). Elastography : a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging*, 13(2) :111–134.
- Raju, T. N. (1999). The nobel chronicles. 1979 : Allan macleod cormack (b 1924) ; and sir godfrey newbold hounsfield (b 1919). *Lancet*, 354(9190) :1653.
- Richardson, P. D., Davies, M. J., and Born, G. V. (1989). Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet*, 2(8669) :941–944.
- Righetti, R., Ophir, J., and Ktonas, P. (2002). Axial resolution in elastography. *Ultrasound Med Biol*, 28(1) :101–113.
- Righetti, R., Srinivasan, S., and Ophir, J. (2003). Lateral resolution in elastography. *Ultrasound Med Biol*, 29(5) :695–704.
- Rogowska, J., Patel, N. A., Fujimoto, J. G., and Brezinski, M. E. (2004). Optical coherence tomographic elastography technique for measuring deformation and strain of atherosclerotic tissues. *Heart*, 90(5) :556–562.
- Ross, R. (1999). Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 340(2) :115–126.
- Rouleau, L., Copland, I. B., Tardif, J.-C., Mongrain, R., and Leask, R. L. (2010). Neutrophil adhesion on endothelial cells in a novel asymmetric stenosis model : effect of wall shear stress gradients. *Ann Biomed Eng*, 38(9) :2791–2804.

- Saijo, Y., Hozumi, N., Lee, C., Nagao, M., Kobayashi, K., Oakada, N., Tanaka, N., Filho, E. D. S., Sasaki, H., Tanaka, M., and Yambe, T. (2006). Ultrasonic speed microscopy for imaging of coronary artery. *Ultrasonics*, 44 Suppl 1 :e51–e55.
- Sanz, J. and Fayad, Z. A. (2008). Imaging of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature*, 451(7181) :953–957.
- Schaar, J. A., van der Steen, A. F., Mastik, F., Baldewsing, R. A., and Serruys, P. W. (2006). Intravascular palpography for vulnerable plaque assessment. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(8, Supplement) :C86 – C91.
- Schmitt, J. (1998). Oct elastography : imaging microscopic deformation and strain of tissue. *Opt Express*, 3(6) :199–211.
- Schob, A., Bhatt, M., Alfonso, C., and DE Marchena, E. (2013). Cryoplasty for the treatment of coronary bifurcation stenoses following main vessel stenting. *J Interv Cardiol*.
- Shin, S. H., Baril, D. T., Chaer, R. A., Makaroun, M. S., and Marone, L. K. (2013). Cryoplasty offers no advantage over standard balloon angioplasty for the treatment of in-stent stenosis. *Vascular*.
- Silva, G. V., Fernandes, M. R., Cardoso, C. O., Miranda, W. R., Strickman, N., Mortazavi, A., Hernandez-Vila, E. A., Achari, A., and Krajcer, Z. (2011). Cryoplasty for peripheral artery disease in an unselected patient population in a tertiary center. *Tex Heart Inst J*, 38(2) :122–126.
- Soleimanifard, S., Abd-Elmoniem, K. Z., Sasano, T., Agarwal, H. K., Abraham, M. R., Abraham, T. P., and Prince, J. L. (2012). Three-dimensional regional strain analysis in porcine myocardial infarction : a 3t magnetic resonance tagging study. *J Cardiovasc Magn Reson*, 14 :85.
- Sary, H. C., Chandler, A. B., Dinsmore, R. E., Fuster, V., Glagov, S., Insull, Jr, W., Rosenfeld, M. E., Schwartz, C. J., Wagner, W. D., and Wissler, R. W. (1995). A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. a report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, american heart association. *Circulation*, 92(5) :1355–1374.
- Sary, H. C., Chandler, A. B., Glagov, S., Guyton, J. R., Insull, Jr, W., Rosenfeld, M. E., Schaffer, S. A., Schwartz, C. J., Wagner, W. D., and Wissler, R. W. (1994). A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. a report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, american heart association. *Circulation*, 89(5) :2462–2478.

- Stemper, B. D., Yoganandan, N., Stineman, M. R., Gennarelli, T. A., Baisden, J. L., and Pintar, F. A. (2007). Mechanics of fresh, refrigerated, and frozen arterial tissue. *J Surg Res*, 139(2) :236–242.
- Stiller, C., Konrad, J., and Bosch, R. (1999). Estimating motion in image sequences - a tutorial on modeling and computation of 2d motion. *IEEE Signal Processing Magazine*, 16 :70–91.
- Suh, D. C., Park, S.-T., Oh, T. S., Park, S.-O., Lim, O. K., Park, S., Ryu, C. W., Lee, D. H., Ko, Y. B., Lee, S.-W., Yoon, K., and Kim, J. S. (2011). High shear stress at the surface of enhancing plaque in the systolic phase is related to the symptom presentation of severe m1 stenosis. *Korean J Radiol*, 12(4) :515–518.
- Sun, C., Standish, B., and Yang, V. X. D. (2011). Optical coherence elastography : current status and future applications. *J Biomed Opt*, 16(4) :043001.
- Talhami, H. E., Wilson, L. S., and Neale, M. L. (1994). Spectral tissue strain : a new technique for imaging tissue strain using intravascular ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 20(8) :759–772.
- Thitaikumar, A., Righetti, R., Krouskop, T. A., and Ophir, J. (2006). Resolution of axial shear strain elastography. *Phys Med Biol*, 51(20) :5245–5257.
- Timoshenko, S. and Goodier, J. (1970). Theory of elasticity.
- Topoleski, L. D., Salunke, N. V., Humphrey, J. D., and Mergner, W. J. (1997). Composition- and history-dependent radial compressive behavior of human atherosclerotic plaque. *J Biomed Mater Res*, 35(1) :117–127.
- Tracqui, P., Broisat, A., Toczek, J., Mesnier, N., Ohayon, J., and Riou, L. (2011). Mapping elasticity moduli of atherosclerotic plaque in situ via atomic force microscopy. *J Struct Biol*, 174(1) :115–123.
- Valdez-Jasso, D., Bia, D., Zócalo, Y., Armentano, R. L., Haider, M. A., and Olufsen, M. S. (2011). Linear and nonlinear viscoelastic modeling of aorta and carotid pressure-area dynamics under in vivo and ex vivo conditions. *Ann Biomed Eng*, 39(5) :1438–1456.
- van Soest, G., Mastik, F., de Jong, N., and van der Steen, A. F. W. (2007). Robust intravascular optical coherence elastography by line correlations. *Phys Med Biol*, 52(9) :2445–2458.
- Venkatasubramanian, R. T., Grassl, E. D., Barocas, V. H., Lafontaine, D., and Bischof, J. C. (2006). Effects of freezing and cryopreservation on the mechanical properties of arteries. *Ann Biomed Eng*, 34(5) :823–832.

- Virmani, R., Kolodgie, F. D., Burke, A. P., Farb, A., and Schwartz, S. M. (2000). Lessons from sudden coronary death : a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20(5) :1262–1275.
- Vito, R. P. and Dixon, S. A. (2003). Blood vessel constitutive models-1995-2002. *Annu Rev Biomed Eng*, 5 :413–439.
- Waters, K., Bautista, R., Zelenka, R., Masters, D., Reynolds, J., Nelson, S., Lam, D., Neville, R., and Moore, T. (2011). Development of a high-definition intravascular ultrasound imaging system and catheter. In *Ultrasonics Symposium (IUS), 2011 IEEE International*, pages 1762–1765.
- Williamson, S. D., Lam, Y., Younis, H. F., Huang, H., Patel, S., Kaazempur-Mofrad, M. R., and Kamm, R. D. (2003). On the sensitivity of wall stresses in diseased arteries to variable material properties. *Journal of Biomechanical Engineering*, 125(1) :147–155.
- Xu, Y., Hua, T.-C., Sun, D.-W., and Zhou, G.-Y. (2008). Experimental study and analysis of mechanical properties of frozen rabbit aorta by fracture mechanics approach. *J Biomech*, 41(3) :649–655.
- Zhang, Y., Bourantas, C. V., Farooq, V., Muramatsu, T., Diletti, R., Onuma, Y., Garcia-Garcia, H. M., and Serruys, P. W. (2013). Bioresorbable scaffolds in the treatment of coronary artery disease. *Med Devices (Auckl)*, 6 :37–48.
- Zhu, Y., Hall, T., and Jiang, J. (2003). A finite-element approach for young’s modulus reconstruction. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 22(7) :890–901.
- Zieske, A. W., Malcom, G. T., and Strong, J. P. (2002). Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth : the pday study. *Pediatr Pathol Mol Med*, 21(2) :213–237.
- Zou, Y. and Zhang, Y. (2011). The orthotropic viscoelastic behavior of aortic elastin. *Biomech Model Mechanobiol*, 10(5) :613–625.
- Zunino, P., D’Angelo, C., Petrini, L., Vergara, C., Capelli, C., and Migliavacca, F. (2009). Numerical simulation of drug eluting coronary stents : Mechanics, fluid dynamics and drug release. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 198(45–46) :3633 – 3644. *Models and Methods in Computational Vascular and Cardiovascular Mechanics*.

# Resumé

Ce travail de thèse a pour ambitions de créer des outils issus de la théorie de la mécanique des milieux continus dans le but de détecter et de caractériser les propriétés mécaniques des plaques d'athéromes vulnérables.

Une première partie du travail a consisté à reformuler et à corriger une approche de palpographie permettant de détecter rapidement la présence de corps lipidiques au sein de la paroi vasculaire pathologique. Cette nouvelle technique, qui estime la compliance vasculaire, a été validée avec succès sur des données simulées ainsi que sur des images IVUS de modèles d'artère réalisés en PVA-c. Notons que cette technique a été brevetée.

Le développement des nouvelles modalités d'imagerie telles que l'OCT, l'IVUS-HD ne permettent pas de mesurer les déformations sur la totalité d'une section d'artère. En effet, le signal ne pénètre pas toute la paroi artérielle, mais simplement la couche endoluminale. C'est pourquoi, dans la deuxième partie de mon travail, j'ai proposé une nouvelle approche - s'inspirant de travaux déjà effectués au laboratoire - permettant de reconstruire la cartographie du module d'Young du domaine restreint.

De nombreux algorithmes tentent de déterminer les géométries ainsi que les propriétés mécaniques des plaques d'athéromes. Cependant, il reste difficile de valider les codes de calculs car il est rare de disposer à la fois : des images IVUS, des coupes anatomiques et des mesures de rigidité des différents constituants de la plaque. Afin d'obtenir ces jeux complets de données, j'ai créé un banc expérimental permettant la réalisation de mesures IVUS, AFM et histologiques *ex-vivo*. Les deux dernières parties de ce travail mettent en avant le nombre important de résultats expérimentaux obtenus sur des artères réalisées en PVA-c ainsi que sur des aortes pathologiques et saines de lapins Watanabe. La validation de mes deux techniques précédentes de caractérisation ont été effectuées à l'aide de ce banc expérimental mis en place en collaboration avec l'université de Montréal.

# Abstract

The main aim of my works was to develop and propose biomechanical tools based on intravascular sequences to detect and characterize vulnerable coronary atherosclerosis plaques.

In the first part of my PhD thesis, I revisited the palpography technique proposed by [Céspedes et al. \[2000\]](#). In the current study, the native palpography technique was successfully revisited and improved to account for complex plaque and arbitrary palpography domain geometries. The revisited elasticity-palpography technique was successfully applied to six coronary lesions of patients imaged *in-vivo* with intravascular ultrasound (IVUS). Validation of this method was conducted on simulated data and on IVUS sequences performed on PVA-c phantoms. This new technique, which successfully estimates the vessel compliance, has been patented.

One major limitation of the elasticity reconstruction method proposed recently by our collaborative laboratories [[Le Floc'h et al., 2012](#)] is the need to quantify accurately the strain field in the entire lesion. Such global strain-elastogram may be often difficult to extract when using intravascular imaging techniques (as OCT or HD-IVUS) with limited depth penetration signals. Therefore, in the second part of my PhD manuscript I revisited and improved our previous approach to reconstruct the Young's modulus map from strain-elastogram estimated in the limited endoluminal plaque region. This improved approach was successfully tested on IVUS sequences obtained in patients. The robustness and performance of the new approach was investigated with regard to noise which may affect prediction of plaque morphology and elasticity. This study demonstrates the potential of the new IVUS modulography technique based on the proposed elasticity reconstruction method to detect vulnerable plaques *in-vivo*.

In the last part of my PhD thesis I described the animal protocol developed in our laboratory to analyze the performance of the proposed new morphology and elasticity reconstruction techniques. A complete set of data was acquired *ex-vivo* using atherosclerotic aorta of Watanabe rabbits. Several IVUS, histology, AFM and microacoustic measurements were performed on such artery sections. This protocol is detailed and the preliminary data and elasticity reconstruction maps are presented.