POLYPUBLIE
Polytechnique Montréal

POLYTECHNIQUE MONTRÉAL
UNIVERSITÉ D'INGÉNIERIE

Titre: Title:	Évaluation des propriétés mécaniques du tissu cardiaque par échocardiographie
Auteur: Author:	Marc-Olivier Lapointe
Date:	2016
Type:	Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis
Référence: Citation:	Lapointe, M.-O. (2016). Évaluation des propriétés mécaniques du tissu cardiaque par échocardiographie [Mémoire de maîtrise, École Polytechnique de Montréal]. PolyPublie. https://publications.polymtl.ca/2201/

Document en libre accès dans PolyPublie
Open Access document in PolyPublie

URL de PolyPublie: PolyPublie URL:	https://publications.polymtl.ca/2201/
Directeurs de recherche: Advisors:	Delphine Périé-Curnier, & Daniel Curnier
Programme: Program:	Génie mécanique

Ce fichier a été téléchargé à partir de PolyPublie, le dépôt institutionnel de Polytechnique Montréal
This file has been downloaded from PolyPublie, the institutional repository of Polytechnique Montréal

https://publications.polymtl.ca

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉVALUATION DES PROPRIÉTÉS MÉCANIQUES DU TISSU CARDIAQUE PAR ÉCHOCARDIOGRAPHIE

MARC-OLIVIER LAPOINTE
DÉPARTEMENT DE GÉNIE MÉCANIQUE
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLÔME DE MAÎTRISE ÈS SCIENCES APPLIQUÉES
(GÉNIE MÉCANIQUE)
AOÛT 2016

© Marc-Olivier Lapointe, 2016.

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Ce mémoire intitulé :

ÉVALUATION DES PROPRIÉTÉS MÉCANIQUES DU TISSU CARDIAQUE PAR ÉCHOCARDIOGRAPHIE

présenté par : LAPOINTE Marc-Olivier
en vue de l'obtention du diplôme de : Maîtrise ès sciences appliquées
a été dûment accepté par le jury d'examen constitué de :

M. RAISON Maxime, Doctorat, président
Mme PÉRIÉ-CURNIER Delphine, Doctorat, membre et directrice de recherche
M. CURNIER Daniel, Ph. D., membre et codirecteur de recherche
M. AVRIL Stéphane, Ph. D., membre externe

DÉDICACE

« Le cœur a ses raisons que la raison ne connaît point. »

Blaise Pascal

REMERCIEMENTS

J'adresse tout d'abord des remerciements particuliers à ma directrice de recherche, Delphine Périé-Curnier et à mon co-directeur Daniel Curnier qui m'ont conseillé, supporté et guidé à travers ce projet stimulant et enrichissant.

J'aimerais par la suite remercier les médecins collaborateurs sur le projet, Dr. Gregor Andelfinger et Dr. Marie-Josée Raboisson ainsi que toute l'équipe du projet PETALE. Un remerciement tout spécial à Vanessa Michaud, technologue en échocardiographie, sans qui ce projet n'aurait pas été possible.

Merci au professeur Stéphane Avril qui m'a conseillé sur la méthode des champs virtuels tout au long de ces deux années de maîtrise.

Merci au professeur Alistair Young pour m'avoir permis de faire un stage à l'Université d'Auckland en Nouvelle-Zélande au sein du laboratoire CAMRI.

J'aimerais aussi remercier mes collègues de travail pour les discussions autour de mon projet qui ont contribué à l'enrichir. Merci à ma famille et mes amis pour leur support.

Ce projet a été financé en partie par le Conseil de Recherche en Sciences Naturelles et Génie du Canada (CRSNG), le fond de recherche du Québec en Nature et Technologie (FRQNT) ainsi que l'organisme MÉDITIS.

RÉSUMÉ

Les survivants de leucémie lymphoblastique aigüe (LLA) sont à risque de développer une insuffisance cardiaque à long terme à cause de l'effet cardiotoxique intrinsèque au traitement par anthracyclines. Une dysfonction cardiaque peut apparaître plusieurs années après la fin du traitement. Les outils diagnostiques actuels détectent tardivement des changements au niveau fonctionnel du cœur. L'hypothèse à l'étude dans ce projet est que les changements au niveau cellulaire qui précèdent la dysfonction cardiaque ont une influence sur les propriétés mécaniques du tissu. Ce faisant, l'identification des propriétés mécaniques du cœur pourrait être utilisée pour suivre la progression de la maladie. Ce projet s'intègre au projet PETALE du Centre Universitaire Hospitalier Ste-Justine qui étudie les effets secondaires tardifs chez les survivants de LLA.

L'objectif à long terme est de développer une méthode diagnostique non-invasive permettant de prédire des changements fonctionnels du cœur. Les objectifs spécifiques de ce projet sont 1) évaluer la santé cardiaque d'une cohorte de survivants de leucémie lymphoblastique aigüe, 2) développer une approche basée sur la méthode des champs virtuels (MCV) permettant d'identifier les propriétés mécaniques du tissu cardiaque à partir d'images échocardiographiques et 3) valider cette méthode à l'aide de modèles éléments finis.

Une étude clinique a d'abord été conduite auprès de la cohorte PETALE. Une évaluation échocardiographique complète a été effectuée chez tous les patients incluant le mode M, le mode Doppler, Doppler tissulaire et le suivi des déformations par speckle-tracking. Les résultats ont été analysés en fonction du groupe de risque de comorbidités et de l'administration d'un agent cardioprotecteur (dexrazoxane). Les patients à haut risque ont reçu une dose cumulative d'anthracycline plus élevée que les patients à risque standard. Les résultats démontrent que les patients du groupe à risque élevé n'ayant pas reçu de dexrazoxane ont une fonction cardiaque diminuée par rapport aux patients à haut risque ayant reçu un cardioprotecteur et aux patients à risque standard. De plus, l'obésité et la résistance à l'insuline sont les facteurs déterminants de la santé cardiovasculaire à long terme chez cette population. Toutefois, les outils actuels sont limités et ne permettent pas d'évaluer de manière précise le risque de développer une insuffisance cardiaque dans un futur rapproché.

Suivant cette analyse, une méthode d'identification de propriétés mécaniques du myocarde spécifique à l'échocardiographie est décrite. Dans cette approche, le cœur est considéré homogène, isotrope et ayant un comportement hyperélastique suivant une loi d'Ogden incompressible. La pression intracardiaque est utilisée comme condition frontière. La pression est

obtenue via un modèle à paramètres localisés composé de trois parois épaisses couplés mécaniquement (modèle CircAdapt). Le champ de déplacement et de déformation est obtenu par recalage élastique. La méthode des champs virtuels non-linéaire est ensuite appliquée à l'aide d'un champ virtuel exprimé dans les coordonnées cylindriques qui annule la contribution de la partie hydrostatique du tenseur des contraintes, puisqu'elle peut être difficile à identifier dans un matériau quasi-incompressible.

La méthode est testée tout d'abord sur plusieurs modèles éléments finis de complexité variable (cylindre à paroi épaisse, segmentation de ventricule gauche en vue court-axe extrudée et modèle biventriculaire). Les paramètres mécaniques α et μ sont calculés en utilisant le champ de déformations mesuré à mi-plan dans chaque structure. Les résultats sont encourageants sur des géométries simples. En effet, la loi identifiée est très près de celle imposée au modèle initial à l'échelle des déformations imposées dans le test (ex : Initial : $\mu = 0.693$ kPa $\alpha = 12.326$; Final : $\mu = 0.605$ kPa $\alpha = 13.769$ pour le myocarde segmenté et extrudé). Toutefois, l'hypothèse d'état plan de contraintes, nécessaire à l'application de la MCV sur des images 2D, est totalement impertinente lorsque la méthode est appliquée sur une géométrie plus complexe. De plus, le mouvement du cœur à travers le plan d'imagerie cause une erreur sur l'approximation des propriétés mécaniques.

Afin d'améliorer l'estimation des propriétés mécaniques à partir d'images 2D, la faisabilité d'appliquer la méthode des champs virtuels sur des données 3D de ventricule gauche est évaluée. En utilisant le maillage élément fini afin de discrétiser le volume de la géométrie dans les équations de la MCV, la méthode des champs virtuels linéaire a tout d'abord été appliquée sur une simulation du gonflement d'un prolate simple avec un comportement linéaire élastique. Les champs virtuels sont exprimés soit dans les coordonnées prolate sphéroïdale ou dans les coordonnées sphériques. Les résultats démontrent que la méthode est très efficace. À un maillage très fin, l'erreur absolue sur l'identification des paramètres est de ± 0.01 kPa pour le module de Young et ± 0.0006 pour le coefficient de Poisson. La MCV non-linéaire a aussi été appliquée sur la même géométrie pour un comportement hyperélastique suivant une loi d'Ogden. La partie non-linéaire du comportement a été plus difficile à identifier, mais le comportement obtenu est tout de même près de celui imposé au modèle initial (ex : Initial : $\mu = 0.693$ kPa $\alpha = 12.326$ $d = 0$; Final : $\mu = 0.555$ kPa $\alpha = 13.54$ pour un matériau incompressible).

Finalement, les étapes principales d'une solution applicable sur des données échocardiographiques 3D sont décrites. Les étapes critiques consistent en premier lieu en l'implémentation d'une méthode de segmentation 3D conjointement à l'élaboration d'un modèle élément fini lisse. En second lieu, la définition d'un champ virtuel qui annule la contribution de la pres-

sion hydrostatique devra être entreprise afin d'éviter des erreurs reliées à l'identification de la partie hydrostatique du tenseur de contraintes.

Ces travaux représentent une importante contribution au domaine de la modélisation cardiaque. Ce projet démontre la faisabilité d'une nouvelle application à la méthode des champs virtuels. À notre connaissance, il s'agit de la première étude qui étend la MCV à des données échocardiographiques. L'utilisation de cette méthode demeure très avantageuse en modélisation cardiaque en raison de sa performance en terme d'efficacité computationnelle et sa flexibilité dans la gestion des conditions frontières.

ABSTRACT

Long-term cardiotoxicity has been described in acute lymphoblastic leukemia (ALL) survivors. These patients often suffer from a wide spectrum of cardiac abnormalities associated with anthracycline administration. Actual follow-up of these patients is not sensitive enough to detect cardiac changes before the onset of the functional incapacity. As a matter of fact, the evaluation of mechanical properties of the cardiac muscle is not part of the common diagnostic tools. We hypothesized that changes at a cellular level preceding cardiac dysfunction have an impact on the mechanical behaviour of the myocardium. Identification of mechanical properties could be used in the monitoring of patients at risk of developing heart failure. This project was part of the PETALE project at University Hospital Center Ste-Justine that aims to study long-term chronic side effects in ALL survivors.

The long-term objective of this project was to develop a non-invasive and sensitive technique that makes use of myocardial mechanical parameters for the prediction of functional changes in the heart. This project specifically aimed to 1) assess the cardiac health of an ALL survivors cohort, 2) develop a framework based on the virtual fields method to identify mechanical properties of myocardium in echocardiographic images and 3) validate this method using finite element models.

Therefore, a clinical study was conducted on ALL survivors from the PETALE cohort. These patients underwent a complete echocardiographic assessment, including M mode, Doppler, Tissue Doppler and Speckle-tracking echocardiography. Results were analyzed according to initial ALL risk status and cardioprotection administration (dexrazoxane). Patients treated for high risk ALL received a higher cumulative anthracycline dose than patients treated for standard risk ALL. Results showed that patients treated for high risk ALL who did not receive dexrazoxane had a decreased heart function when compared with patients who received dexrazoxane or those who had a standard risk of comorbidities. Moreover, obesity and insulin resistance are the strongest determinants of cardiovascular health in the long term for ALL survivors. However, current diagnostic tools are limited and cannot evaluate the risk of future heart failure adequately.

Following this analysis, an identification method specific to echocardiography was described. In this framework, heart was considered homogeneous with an incompressible isotropic hyperelastic behaviour that fits an Ogden law. Intraventricular pressure was used as a boundary condition. Pressure was obtained from a lumped parameter model that represents the heart as three thick wall mechanically coupled (CircAdapt model). Displacement and deformation

fields were computed using elastic registration. Non-linear virtual fields method (VFM) was then applied using a virtual field expanded in cylindrical coordinates that cancels the contribution of the hydrostatic part of the stress tensor, which is really small and rather difficult to identify in quasi-incompressible materials.

This approach was first tested on several finite elements models with varying complexity (thick wall cylinder, extrusion of a left-ventricle segmentation, biventricular heart model). Mechanical parameters α and μ were computed using strain field measured at the geometry mid-plane. Results on simple models were encouraging. The identified law was very similar to that of the initial model, at least in the order of the stretches tested in the simulation (e.g.: Initial : $\mu = 0.693$ kPa $\alpha = 12.326$; Final : $\mu = 0.605$ kPa $\alpha = 13.769$ for the extruded segmentation of a left-ventricle). However, the stress plane assumption used to apply VFM to 2D images was totally irrelevant when applied to complex geometries. Moreover, through-plane motion is a huge problem when computing strain fields from 2D images of the heart since it causes an error on the measurement.

In order to improve estimation of mechanical properties based on 2D images, a feasibility study for the application of the VFM on 3D left-ventricular echocardiographic data was undertaken. Using the finite element mesh to discretize equations of the principle of the virtual work, VFM was applied to data from an inflation simulation of a prolate geometry with linear elastic behaviour. Virtual fields were expanded in prolate spheroidal coordinates or spherical coordinates. Results showed that with a fine mesh, the absolute error on the identification of the parameters was ± 0.01 kPa for Young's modulus and ± 0.0006 for Poisson's ratio. Using the same model, another simulation was done using a hyperelastic Ogden behaviour. The non-linear part of the behaviour was difficult to identify, but the results were still similar to the initial model's behaviour (e.g. : Initial : $\mu = 0.693$ kPa $\alpha = 12.326$ $d = 0$; Final : $\mu = 0.555$ kPa $\alpha = 13.54$ for an incompressible material).

Finally, a solution that could be applied to *in vivo* 3D echocardiographic data is proposed. One critical step is to develop a segmentation method for 3D left-ventricle along with a smooth finite element model that can be deformed to a custom geometry. Another essential step is to define a 3D virtual field that cancels the contribution of the hydrostatic pressure in order to minimize identification errors related to the hydrostatic part of the stress tensor.

This work is an important contribution to the study of heart failure. In this project, the heart biomechanics were studied as a new application for the virtual field method. It is, to our knowledge, the first attempt to apply the virtual fields method to echocardiographic images. The use of this identification method in cardiac modeling is advantageous because of its computational efficiency and its flexibility in the treatment of boundary conditions.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE iii

REMERCIEMENTS iv

RÉSUMÉ v

ABSTRACT viii

TABLE DES MATIÈRES x

LISTE DES TABLEAUX xiv

LISTE DES FIGURES xv

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS xvii

LISTE DES ANNEXES xviii

CHAPITRE 1 INTRODUCTION 1
- 1.1 Contexte clinique et projet PETALE 1
- 1.2 Objectifs de recherche 2
- 1.3 Plan du mémoire 2

CHAPITRE 2 REVUE DE LITTÉRATURE : VOLET IMAGERIE 3
- 2.1 Insuffisance cardiaque 3
- 2.2 Anatomie du cœur 3
  - 2.2.1 Morphologie et microstructure du cœur 3
  - 2.2.2 Segments standardisés du cœur 4
- 2.3 Cardiotoxicité reliée aux anthracyclines 5
- 2.4 Contractilité du myocarde 8
- 2.5 Imagerie cardiaque 8
  - 2.5.1 Échographie : fonctionnement 9
  - 2.5.2 Résolution 10
  - 2.5.3 Échographie Doppler 11
  - 2.5.4 Doppler Tissulaire 12
  - 2.5.5 Examen échocardiographique 12

2.6 Imagerie des champs de déformations : Techniques de flux optique 13
2.6.1 Échocardiographie par suivi des speckles 13
2.6.2 Recalage élastique d'images 16
2.6.3 Indices globaux de déformations 17
2.7 Segmentation du cœur dans les images médicales 18

CHAPITRE 3 REVUE DE LITTÉRATURE : VOLET MÉCANIQUE 21
3.1 Mécanique des solides 21
3.1.1 Lois constitutives 21
3.1.2 Théorie des grandes déformations 22
3.1.3 Problème d'identification des propriétés mécaniques 23
3.2 Modélisation cardiaque 24
3.2.1 Propriétés mécaniques passives du cœur 25
3.2.2 Propriétés mécaniques actives du cœur 25
3.2.3 Modèles cardiaques existants 27
3.3 Détection de propriétés mécaniques par imagerie 28
3.4 Méthode des champs virtuels 29
3.4.1 Principe des travaux virtuels 29
3.4.2 Méthode linéaire 31
3.4.3 Méthode non-linéaire 32
3.4.4 Application en grandes déformations 32
3.5 Calcul du tenseur de contrainte 33
3.5.1 Élasticité linéaire : loi de Hooke 33
3.5.2 Hyperélasticité : Ogden premier ordre 34
3.6 Synthèse de la revue de littérature 35

CHAPITRE 4 ÉTUDE DES PRINCIPAUX PRÉDICTEURS DE LA SANTÉ CARDIOVASCULAIRE CHEZ LES SURVIVANTS DE CANCER 36
4.1 Article 1 : Obesity and insulin resistance determine ejection fraction in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia 36
4.1.1 Conflict of interest 36
4.1.2 Acknowledgements 36
4.1.3 Abstract 37
4.1.4 Keywords 38
4.1.5 Abbreviations and acronyms 38
4.1.6 Introduction 39
4.1.7 Material and Methods 40

4.1.8 Results 42
4.1.9 Discussion 45
4.1.10 Conclusions 48
4.1.11 Perspectives 48
4.1.12 References 48

CHAPITRE 5 APPLICATION 2D DE LA MÉTHODE DES CHAMPS VIRTUELS AU CŒUR 63
5.1 Introduction 63
5.2 Méthodologie 2D 63
5.2.1 Hypothèses de base 63
5.2.2 Importation des données 64
5.2.3 Sélection du cycle cardiaque 64
5.2.4 Segmentation et calcul du champ de déplacement 64
5.2.5 Pression intracardiaque 65
5.2.6 Calculs des considérations géométriques 67
5.2.7 Calcul des champs virtuels 67
5.2.8 Calcul du gradient de déplacement pour la méthode linéaire 70
5.2.9 Calcul du gradient de déformation **F** pour la méthode non-linéaire . . 70
5.2.10 Calcul des propriétés élastiques 71
5.2.11 Calcul des propriétés hyperélastiques par optimisation non-linéaire . . 72
5.2.12 Interface 74
5.3 Validation de la méthode 2D 75
5.3.1 Méthode 75
5.3.2 Résultats de validation pour loi de comportement linéaire 78
5.3.3 Résultats de validation pour loi de comportement non-linéaire 79
5.3.4 Application sur les simulations d'un modèle de ventricule gauche isotrope transverse 83
5.4 Application à des données in-vivo 87
5.4.1 Méthode 87
5.4.2 Résultats 87
5.5 Discussion 87
5.5.1 Identification de propriétés linéaires 87
5.5.2 Identification de propriétés non-linéaires 91
5.5.3 Identification de propriétés mécaniques sur les patients PETALE . . . 92
5.5.4 Limitations 94

CHAPITRE 6 APPLICATION 3D DE LA MÉTHODE DES CHAMPS VIRTUELS AU CŒUR . . . 96
6.1 Fondements de la méthodologie . . . 96
6.2 Méthodologie 3D . . . 96
6.2.1 Hypothèses de base . . . 97
6.2.2 Coordonnées prolate sphéroïdales . . . 97
6.2.3 Coordonnées sphériques . . . 99
6.2.4 Calcul des propriétés mécaniques élastiques . . . 101
6.2.5 Calcul des propriétés mécaniques hyperélastiques . . . 102
6.3 Étude de faisabilité . . . 103
6.3.1 Champs virtuels . . . 103
6.3.2 Matériau isotrope linéaire élastique . . . 107
6.3.3 Matériau isotrope hyperélastique . . . 110
6.4 Discussion . . . 111
6.4.1 Application de la méthode des champs virtuels linéaire . . . 111
6.4.2 Application de la méthode des champs virtuels non-linéaire . . . 112

CHAPITRE 7 DISCUSSION GÉNÉRALE . . . 114
7.1 Synthèse critique . . . 114
7.2 Impact des travaux . . . 114
7.3 Perspectives : solution finale proposée . . . 115
7.3.1 Segmentation 3D et modèle déformable . . . 116
7.3.2 Champs virtuels et respect des conditions frontières . . . 117

CHAPITRE 8 CONCLUSION . . . 118
8.1 Synthèse des travaux . . . 118
8.2 Limitations de la solution proposée . . . 118

RÉFÉRENCES . . . 120

ANNEXES . . . 127

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1 Modes échographiques 10
Tableau 2.2 Indices classiques en échocardiographie 14
Tableau 2.3 Étendues normales de la méta-analyse conduite par Yingchoncharoen et al. 18
Tableau 2.4 Étendues normales de l'étude JUSTICE 19
Tableau 3.1 Trois problèmes courants en mécanique des solides 24
Tableau 5.1 Informations sur les modèles géométriques utilisés 76
Tableau 5.2 Identification de module de Young avec des données numériques provenant de différents modèles 78
Tableau 5.3 Identification de module de Young avec des données bruitées 79
Tableau 5.4 Identification de paramètres hyperélastiques avec des données numériques provenant de différents modèles 79
Tableau 5.5 Identification de paramètres hyperélastiques sur des plans à diverses hauteur dans la géométrie 80
Tableau 5.6 Identification de paramètres hyperélastiques à partir de surfaces déformées à diverses hauteur dans la géométrie 81
Tableau 5.7 Identification de paramètres élastiques à partir des déplacements du modèle au ABI 84
Tableau 5.8 Identification de paramètres hyperélastiques à partir des déplacements du modèle au ABI 85
Tableau 5.9 Application sur des séquences échocardiographiques *in vivo* 88
Tableau 6.1 Résultats de l'application de la méthode des champs virtuels sur une géométrie 3D 109
Tableau 6.2 Résultats de l'application de la méthode des champs virtuels non-linéaire sur une géométrie 3D 111

LISTE DES FIGURES

Figure 2.1 Anatomie du cœur 4
Figure 2.2 Régions cardiaques en échographie 2D 6
Figure 2.3 Nomenclature recommandée pour les régions du ventricule gauche . . 7
Figure 2.4 Structure chimique de la Doxorubicine 8
Figure 2.5 Doppler pulsé d'une valve mitrale 11
Figure 2.6 Doppler tissulaire pulsé en mode A au niveau de la paroi septale . . . 13
Figure 2.7 Déformations en vue court axe au niveau des muscles papillaires exportées de l'EchoPAC 16
Figure 3.1 Solide sous chargement uniaxial 31
Figure 5.1 Choix du cycle cardiaque 65
Figure 5.2 Direction de la pression pour une segmentation donnée 72
Figure 5.3 Direction principale de déformation du myocarde 73
Figure 5.4 Interface dédiée à l'analyse des résultats 75
Figure 5.5 Segmentation de la région d'intérêt par sélection des nœuds dans la coupe court-axe du modèle 3D de cœur 77
Figure 5.6 Simulation de la loi hyperélastique identifiée sur le modèle de myocarde segmenté 80
Figure 5.7 Plan déformé vs plan fixe 81
Figure 5.8 Plans fixes à différentes hauteurs dans la géométrie. 82
Figure 5.9 Interface de visualisation CMGUI utilisé à l'université d'Auckland . . 83
Figure 5.10 Exemple de simulation de loi élastique identifiée sur un plan déformé pour un patient sain 85
Figure 5.11 Exemple de simulation de loi élastique identifiée sur un plan fixe pour un patient HFrEF 86
Figure 5.12 Exemple de simulation de loi hyperélastique identifiée sur un plan fixe pour un patient sain 86
Figure 5.13 Identification des propriétés linéaires élastiques d'un patient à haut risque (P147) 89
Figure 5.14 Identification des propriétés non-linéaires hyperélastiques d'un patient à haut risque (P147) 90
Figure 6.1 Modèle 3D de ventricule gauche simplifié 103
Figure 6.2 Définition d'un champ virtuel en coordonnées sphériques 104
Figure 6.3 Définition d'un champ virtuel en coordonnées prolate sphéroïdales . . 106

Figure 6.4 Champ virtuel en coordonnées prolate sphéroïdale aux nœuds de l'endocarde 107
Figure 6.5 Étude sur l'impact de la finesse du maillage - Module de Young . . . 109
Figure 6.6 Étude sur l'impact de la finesse du maillage - Coefficient de Poisson . 110
Figure A.1 Tenseur de contraintes généralisé 128

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ECG	Électrocardiogramme
EF	Éléments finis
FE	Fraction d'éjection
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LLA	Leucémie lymphoblastique aigüe
MCV	Méthode des champs virtuels
VG	Ventricule gauche

LISTE DES ANNEXES

Annexe A Mécanique des solides 127
Annexe B Exemples de calculs 131
Annexe C Champs virtuels et pression hydrostatique 134

CHAPITRE 1 INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque est un problème de santé commun qui apparaît suite à l'endommagement ou l'affaiblissement du cœur par des maladies comme une cardiomyopathie ou suite à une crise cardiaque [1]. Les survivants de cancer traités par anthracycline ou doxorubicine sont particulièrement à risque de développer cette condition. Le diagnostic de l'insuffisance cardiaque passe par une évaluation par échocardiographie. Malgré le suivi fait auprès de ces patients, la détection d'une perte de fonction cardiaque est souvent effectuée après que le muscle cardiaque ait subit un dommage irréversible au niveau cellulaire. La perte de fonction cardiaque précédant le diagnostic d'insuffisance cardiaque peut être aigüe ou apparaître après une longue période de temps de manière chronique. Il est donc essentiel de mieux comprendre les mécanismes menant à cette pathologie et de développer de nouveaux outils non-invasifs, efficaces et peu coûteux pour la détection précoce de la perte de fonction cardiaque.

1.1 Contexte clinique et projet PETALE

Ce projet s'intéresse plus précisément aux survivants de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA), cancer pour lequel le taux de survie est très élevé (85%) [2]. Il s'inscrit dans une initiative du Centre Hospitalier Universitaire Ste-Justine nommée le projet PETALE (Prévenir les Effets Tardifs de la Leucémie Lymphoblastique Aigüe chez l'Enfant). Cette étude a pour objectif d'étudier les effets secondaires à long terme des survivants de LLA. La cohorte à l'étude compte près de 350 patients éligibles qui étaient âgés de moins de 19 ans au moment du diagnostic et qui sont en rémission depuis un minimum de 5 ans après leur diagnostic. Ce projet regroupe des experts de plusieurs milieux sous six volets distincts : volet neuropsychologique, volet osseux, volet qualité de vie, volet métabolique et le volet cardiotoxicité. Au sein de ce dernier volet spécifique à la cardiologie, les patients sont évalués à l'aide d'un questionnaire d'activité physique, une évaluation d'effort à vélo, une échographie cardiaque ainsi qu'un Holter. Les données recueillies sont par la suite analysées par divers intervenants.

Le projet de maîtrise couvert dans ce mémoire porte dans un premier temps sur les données échocardiographiques du projet PETALE. Par la suite, une nouvelle approche diagnostique pour l'insuffisance cardiaque est décrite et évaluée. Cette méthode fait l'hypothèse qu'un dommage au niveau cellulaire dans le tissu cardiaque aura pour effet de modifier son comportement mécanique. Dans cette optique, une méthodologie est développée pour appliquer la méthode des champs virtuels (MCV), une technique d'identification de propriétés mécaniques de matériaux, à un contexte de modélisation cardiaque.

1.2 Objectifs de recherche

À long terme, ce projet s'inscrit dans une initiative visant le développement d'une technique clinique sensible et non-invasive permettant le suivi de patients à risque de développer une insuffisance cardiaque dans le contexte d'une cardiomyopathie induite par la doxorubicine.

En particulier, ce projet adressera les objectifs spécifiques suivants :

1. Évaluer la santé cardiaque d'une cohorte de survivants de LLA à travers une étude clinique ;
2. Développer une approche basée sur la MCV permettant d'identifier les propriétés mécaniques et de calculer les champs de contraintes dans le cœur ;
3. Valider la méthode à l'aide de simulations éléments finis sur des modèles simplifiés de cœur.

1.3 Plan du mémoire

En premier lieu, une revue de littérature mettra en évidence les défis rencontrés dans l'évaluation clinique de la fonction cardiaque ainsi qu'en modélisation cardiaque. Une étude clinique permettra d'établir l'état de santé des survivants de LLA de la cohorte PETALE. Cette analyse aidera à définir les besoins du milieu clinique. Par la suite, la méthode d'identification des propriétés mécaniques du cœur sera décrite. Cette étape représente le développement d'un outil propre au génie mécanique à des fins diagnostiques. Dans un premier temps, la méthode sera appliquée à des cas 2D. Cependant, le comportement cardiaque étant complexe, il est avantageux de l'étudier dans un cadre tridimensionnel. La méthodologie sera alors testée sur des simulations 3D. Enfin, une solution applicable à des données *in vivo* sera décrite.

CHAPITRE 2 REVUE DE LITTÉRATURE : VOLET IMAGERIE

2.1 Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque est une pathologie progressive caractérisée par une incapacité du myocarde à maintenir un débit sanguin suffisant pour satisfaire les besoins de l'organisme. Cette pathologie est associée à un haut taux de mortalité. En effet, entre 1990 et 1999, 24% des femmes et 28% des hommes sont décédés à l'intérieur de 1 ans après leur diagnostic [3]. En 2012, le fardeau économique mondial imposé par cette pathologie est estimé à 108 milliards de dollars américains par année [4]. La détection précoce de l'insuffisance cardiaque est donc primordiale afin de mettre en place des traitements préventifs et réduire le taux de mortalité associé.

2.2 Anatomie du cœur

Le cœur comporte normalement 4 cavités : deux ventricules et deux oreillettes (voir figure 2.1). Le sang arrive par les veines caves inférieure et supérieure, entre dans l'oreillette droite, puis est poussé dans le ventricule droit à travers la valve tricuspide. Le ventricule droit pompe le sang vers les poumons à travers la valve pulmonaire et les artères pulmonaires. Le sang retourne au cœur par les veines pulmonaires jusqu'à l'oreillette gauche. Cette dernière pompe le sang dans le ventricule gauche (VG) à travers la valve mitrale. Enfin, le sang est envoyé en périphérie via la valve aortique.

2.2.1 Morphologie et microstructure du cœur

Les parois du cœur sont formées de trois couches distinctes : une couche interne (l'*endocarde*), une couche médiane (le *myocarde*) et une couche externe (l'*épicarde*). L'endocarde est une membrane séreuse couvrant l'intérieur des parois des quatre cavités cardiaques d'une épaisseur d'environ 100 μm. L'épicarde constitue la couche protectrice externe du cœur. Elle a environ la même épaisseur que l'endocarde. La plus grande partie de la paroi cardiaque constitue le myocarde. Cette couche correspond au tissu fonctionnel de la paroi, responsable de la contraction musculaire. Le myocarde possède une structure complexe. Deux approches existent pour le décrire. La première approche considère le muscle cardiaque comme un seul muscle enroulé dans un motif hélicoïdal. La seconde approche considère le cœur comme étant un continuum constitué de feuillets laminaires [5].

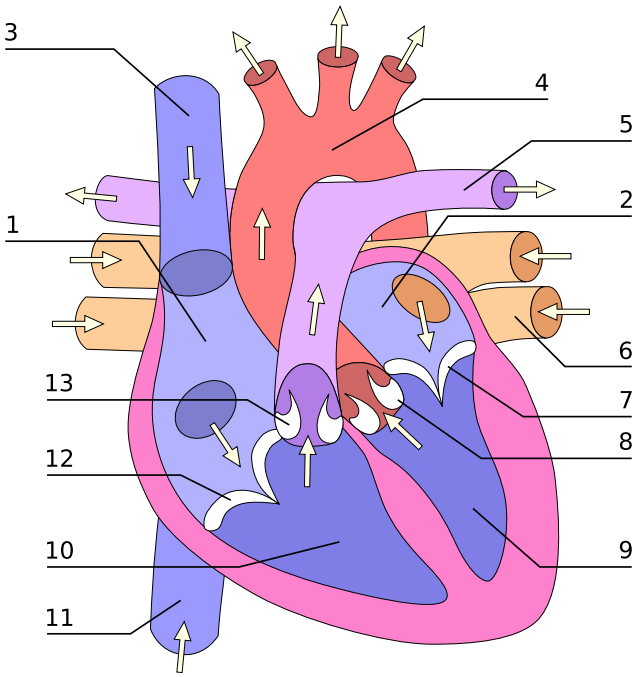


Figure 2.1 Anatomie du cœur. Tiré de `https://fr.wikipedia.org/wiki/coeur`. 1- oreillette droite, 2- oreillette gauche, 3- veine cave supérieure, 4- aorte, 5- artère pulmonaire, 6- veine pulmonaire gauche inférieure, 7- valve mitrale, 8- valve aortique, 9- ventricule gauche, 10- ventricule droit, 11- veine cave inférieure, 12- valve tricuspide, 13- valve pulmonaire.

Dans tous les cas, le myocarde est composé de myocytes formant des fibres musculaires ainsi que de collagène et d'autres composants interstitiels. L'orientation des fibres varie spatialement. Au niveau des muscles papillaires, l'orientation prédominante effectue une rotation à travers l'épaisseur du matériau. Au niveau de l'épicarde, la direction est autour de 50 ° à 70 ° par rapport à la direction circonférentielle du VG. Elle est autour de 0 ° au milieu de la paroi et termine autour de -50 ° à -70 ° dans la région sous-endocardiale [5].

L'épaisseur de cette couche varie aussi de manière spatio-temporelle. Elle est plus importante au niveau de la base du ventricule et plus étroite au niveau de l'apex. Durant la contraction, le muscle s'épaissit en raison de la contraction des fibres musculaires.

2.2.2 Segments standardisés du cœur

Il peut être utile d'utiliser les divisions standardisées du cœur. L'*American heart association* a, depuis 2002, établi une nomenclature standard pour les différents segments cardiaque [6]. Des recommandations ont été données en ce qui a trait à l'orientation du cœur dans les images, le nom des coupes et le nombre, la localisation et la nomenclature des segments du myocarde.

La figure 2.2 est adaptée de [6] et présente l'ancienne nomenclature en échocardiographie 2D, encore utilisée dans les logiciels commerciaux d'échocardiographie. Dans cette nomenclature, le cœur est divisé en 16 segments. Il est intéressant de mentionner que cette division a été créée pour les analyses régionales du mouvement des parois du VG et n'incluait pas de segment dédié uniquement à l'apex. La nouvelle nomenclature reprend cette dernière, mais divise le VG en 17 segments, incluant ainsi un segment pour l'apex. La figure 2.3 illustre la nouvelle nomenclature sous une représentation en œil-de-bœuf.

2.3 Cardiotoxicité reliée aux anthracyclines

Ce projet s'intéresse aux cardiomyopathies induites par la doxorubicine (voir figure 2.4). Cette molécule appartient à la famille des anthracyclines. Ce médicament est utilisé en chimiothérapie pour traiter divers cancers tels que la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) chez les enfants. Parmi les mécanismes proposés pour son effet thérapeutique, on retrouve l'intercalation dans l'ADN menant à l'inhibition de la synthèse de macromolécules, la génération d'espèces réactive d'oxygène et la liaison à l'ADN.

Malgré son efficacité, son utilisation est entravée par un effet cardiotoxique. En effet, cette molécule contribuerait fortement au développement de cardiomyopathies à court ou à long terme. Les raisons exactes demeurent mystérieuses, mais les mécanismes proposés menant à cette cardiotoxicité sont entre autre une augmentation du stress oxydatif, une diminution des niveaux d'antioxydants et de groupes sulfhydrile, l'inhibition des acides nucléiques et de la synthèse de protéines et expression diminuée de gènes spécifiques au cœur [7].

Cette cardiotoxicité est principalement dépendante de la dose cumulative administrée, mais elle apparaît à des doses cumulatives aussi faibles que 232 mg/m^2 [8]. La plupart des patients qui développent une cardiomyopathie induite par la doxorubicine présentent une dysfonction cardiaque à l'intérieur de 6 mois après la thérapie [9]. Toutefois, il a été démontré que ces patients peuvent présenter des effets cardiotoxiques tardifs, et ce, même pour de faibles doses cumulatives [10].

Les effets cardiotoxiques affectent la fonction cardiaque ainsi que certains mécanismes moléculaires. Les changements fonctionnels précoces incluent une augmentation du rythme cardiaque, de la pression diastolique, du poids du cœur, des anormalités dans les temps d'intervalles systoliques et une dilatation ventriculaire [7]. De plus, l'électrocardiogramme peut entre autre révéler plusieurs arythmies (tachycardie sinusale, changement ST-T non-spécifique), une déviation de l'axe gauche, une diminution de l'amplitude du complexe QRS ainsi que des contractions ventriculaires prématurés [7]. Les fractions de raccourcissement et d'éjection

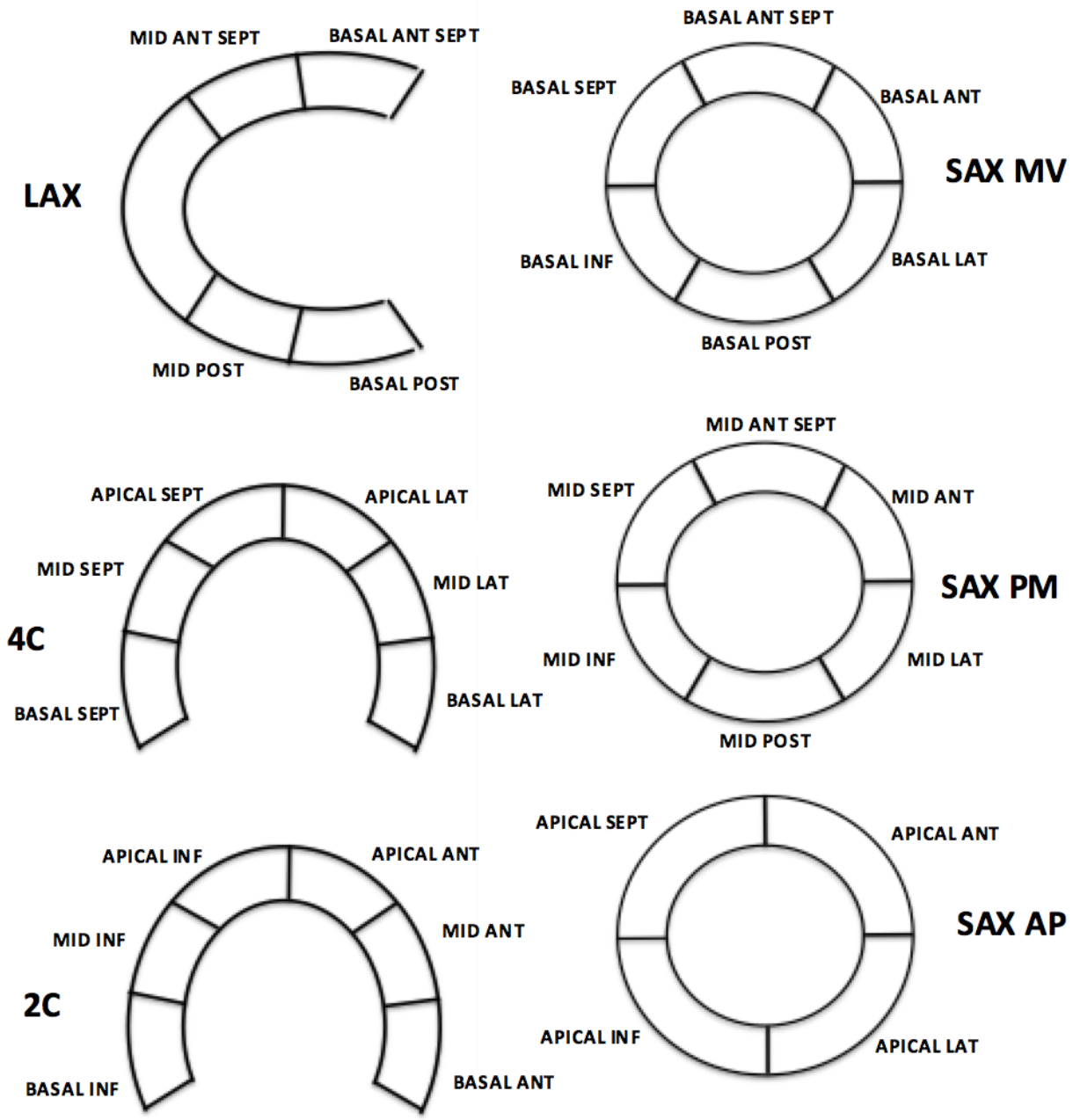
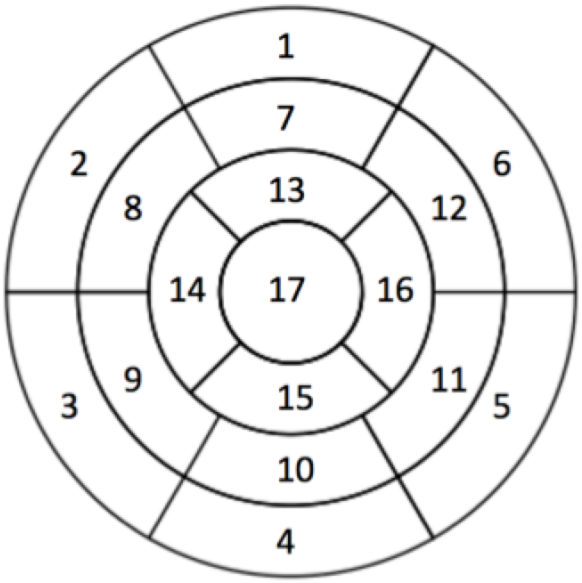


Figure 2.2 Régions cardiaques en échographie 2D. Adapté de [6].SAX : court axe, MV : valve mitrale, PM : muscles papillaires, AP : apex, LAX : long axe, 4C : 4 chambres, 2C : 2 chambres.



1. Basal anterior
2. Basal anteroseptal
3. Basal inferoseptal
4. Basal inferior
5. Basal inferolateral
6. Basal anterolateral
7. Mid anterior
8. Mid anteroseptal
9. Mid inferoseptal
10. Mid inferior
11. Mid inferolateral
12. Mid anterolateral
13. Apical anterior
14. Apical septal
15. Apical inferior
16. Apical lateral
17. Apex

Figure 2.3 Nomenclature recommandée pour les régions du ventricule gauche. Adapté de [6]

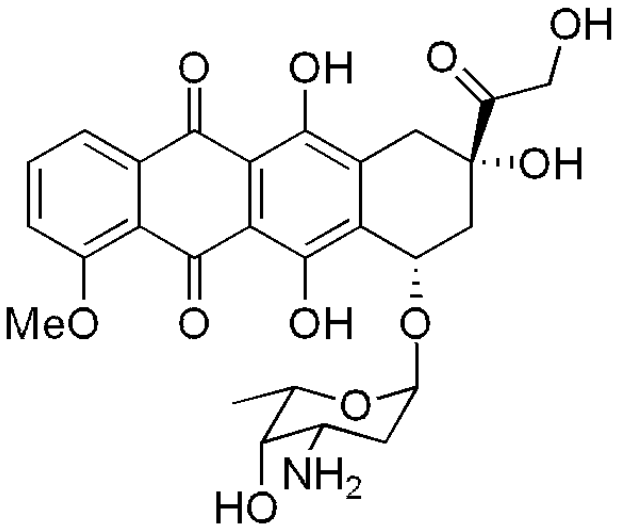


Figure 2.4 Structure chimique de la Doxorubicine. Tirée de `https://fr.wikipedia.org/wiki/Doxorubicine`

et la contractilité du cœur peuvent être réduites [7, 10]. On peut observer une dysfonction diastolique caractérisée par une anomalie de l'épaisseur de la paroi, une augmentation de la post-charge et une insuffisance cardiaque congestive [7, 10, 11]. Au niveau cellulaire, on observe entre autre une diminution des cardiomyoctes et des fibres musculaires. Il s'en suit une dilatation ventriculaire et le développement d'une cardiomyopathie dilatée [7].

2.4 Contractilité du myocarde

La contractilité du myocarde ventriculaire provient du raccourcissement des sarcomères et implique trois mouvements fondamentaux : un épaississement, un raccourcissement et une torsion de la paroi ventriculaire [12]. Plusieurs pathologies du myocarde mènent vers une dysfonction locale du myocarde. Ce faisant, plusieurs techniques ont été développées pour évaluer la capacité du myocarde à se contracter. Ces techniques évaluent les mouvements des parois ventriculaires ainsi que leurs déformations.

2.5 Imagerie cardiaque

Le cœur est le plus souvent étudié par échocardiographie ou par imagerie par résonance magnétique (IRM). L'IRM possède une résolution plus fine que la plupart des autres modalités d'imageries cardiaques. L'IRM permet aussi de moduler le contraste des structures imagées en utilisant des mécanismes spécifiques [11]. De plus, il existe plusieurs techniques permet-

tant d'encoder le déplacement du tissu cardiaque dans les images IRM (*Cine IRM*, *Cine DENSE*, *Tagging*). Toutefois, son utilisation est entravée par son coût très élevé et le temps requis pour obtenir une image. Le patient doit en effet demeurer immobile durant plusieurs secondes et, la plupart du temps, en apnée pour obtenir une image de bonne qualité.

D'un autre côté, l'échocardiographie est la modalité d'imagerie la plus accessible en raison de sa portabilité, son coût moindre, sa facilité d'utilisation et sa capacité de former des images en temps réel. Ce faisant, c'est l'outil de base recommandé pour évaluer la fonction cardiaque. Cette modalité d'imagerie non-invasive est utilisée pour mesurer différents indices cliniques menant vers un diagnostic de dysfonction cardiaque. C'est un outil de diagnostic efficace qui n'a pas recours à des ondes ionisantes. Dans cette section, son fonctionnement, ses différents modes et son utilisation seront explorés.

2.5.1 Échographie : fonctionnement

L'échographie est une technique d'imagerie médicale utilisant des ultrasons. Une onde ultrasonore est une onde de pression (un son) dont la fréquence se situe au delà de 20 kHz. En échographie, les fréquences normalement utilisées se situent entre 2 et 20 MHz. Lorsque ces ondes se propagent, elles rencontrent différents milieux (ex. muscle et os) caractérisés par des impédances acoustiques différentes (voir formule 2.1). À l'interface de ces deux milieux, une partie de l'onde sonore est réfléchie et forme une écho sonore, l'autre partie est transmise. L'amplitude du signal réfléchi est lié à la réflectivité à l'interface (voir formule 2.2) et le temps de l'écho est lié à la distance par la vitesse du son c dans le milieu.

L'impédance acoustique est donnée par la formule :

$$Z = \rho c \tag{2.1}$$

où Z est l'impédance acoustique, ρ est la densité du milieu et c est la vitesse de l'onde.

Le coefficient de réflexion de pression pour une onde traversant d'un milieu 1 à un milieu 2 correspond à :

$$R = \frac{Z_2 \cos\theta_i - Z_1 \cos\theta_t}{Z_2 \cos\theta_i + Z_1 \cos\theta_t} \tag{2.2}$$

où l'indice i correspond à l'onde incidente, l'indice t correspond à l'onde transmise et l'angle θ est l'angle de l'onde sonore par rapport à la normale à l'interface.

Dans un même ordre d'idée, le coefficient de transmission d'une onde ultrasonore passant

d'un milieu 1 à un milieu 2 est :

$$T = 1 - R = \frac{2Z_2 \cos^2 \theta_i}{Z_2 \cos \theta_i + Z_1 \cos \theta_t} \tag{2.3}$$

L'atténuation du signal dans le tissu est logarithmique et est relié au coefficient d'atténuation. Cette atténuation est proportionnelle à $e^{-\alpha z}$. Plus la fréquence de l'onde augmente, plus α augmente et donc plus le signal est atténué rapidement.

Dans une machine à ultrason, une sonde, composée d'une matrices d'éléments piézoélectriques appelés transducteurs, produit les ondes sonores et enregistre les échos. Cette sonde peut être utilisée sous plusieurs modes d'acquisition (voir Tableau 2.1).

Tableau 2.1 Modes échographiques

	Mode A	**Mode M**	**Mode B**
Définition	Affichage de l'amplitude du signal réfléchi en fonction du temps.	Concaténation dans le temps de signaux en mode A	Image obtenue en déplaçant le transducteur et en enregistrant un groupe de signaux en mode A
Utilisation	Détection de mouvements (ex. valve cardiaque), mesure de positions	Visualisation et quantification des mouvements d'une structure particulière (ex. mesure d'épaisseurs de parois cardiaques à plusieurs moments du cycle cardiaque)	Visualisation d'une coupe 2D d'une structure.

2.5.2 Résolution

La résolution axiale dépend inversement de la longueur de l'impulsion. La résolution latérale est déterminée par les propriétés de focus du transducteur selon la formule 2.4 :

$$ResLat = \frac{F\lambda}{D} \tag{2.4}$$

où F est la focale, λ est la longueur d'onde de la pression et D est la taille du transducteur.

2.5.3 Échographie Doppler

Lorsqu'un faisceau d'ultrasons traverse le cœur ou les vaisseaux sanguins, l'écho renvoyé par les éléments biologiques aura une longueur d'onde plus longue si ces éléments s'éloignent du capteur, et plus courte si les éléments se dirigent vers le capteur. Avec cette technique, il est possible de calculer la vitesse et la direction des globules rouges en calculant la différence entre les fréquences d'émission et de réception des ondes ultrasonores.

Le mode Doppler peut être utilisé pour présenter les vitesses et directions de flots sanguins dans les cavités cardiaques (Doppler couleur). Pour se faire, chaque pixel de l'image est coloré selon la direction de déplacement de l'élément qu'il représente (rouge si se rapproche et bleu si s'éloigne de la sonde). Le mode Doppler peut aussi être utilisé pour mesurer des vitesses de flots à des endroits spécifiques (ex. valves cardiaques) en utilisant le mode pulsé ou continu. Le mode pulsé envoie une unique impulsion et traite l'écho renvoyé là où le faisceau est focusé. Ce mode permet de visualiser la forme des ondes de flots sanguins là où il est nécessaire d'avoir une précision spatiale. Le mode continu, quant à lui, mesure toutes les échos en provenance de la direction du faisceau en envoyant un train continu d'ondes. Ce mode permet de mesurer des gradients de pression à travers les valves cardiaques. De plus, lorsqu'on dirige la sonde vers la valve mitrale en doppler continu, on obtient un tracé comportant deux ondes principales : l'onde E et l'onde A (voir figure 2.5). L'onde E provient du flot sanguin causé par le remplissage passif du VG. L'onde A, plus courte, provient de la contraction de l'oreillette gauche.

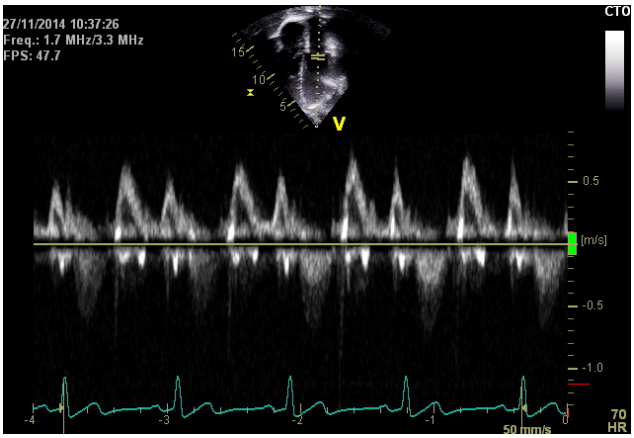


Figure 2.5 Doppler pulsé d'une valve mitrale

Le signal doppler est typiquement présenté en mode A ou en mode B par coloration des images.

2.5.4 Doppler Tissulaire

Historiquement, la contractilité du myocarde était évaluée par doppler tissulaire (DTI). En ajustant la fréquence de la sonde de manière à ce que le signal se reflète sur les tissus plutôt que sur le sang, il est possible de mesurer la contractilité du cœur. Ainsi, la vitesse relative au transducteur de la sonde peut être calculé en chaque pixel de l'image. Dans une région d'intérêt, la différence de vitesses entre le point distant et proximal permet de calculer le gradient de vitesse [13]. Ce gradient de vitesse est aussi appelé taux de déformation (*strain rate* en anglais).

$$StrainRate = \frac{v_1 - v_2}{\Delta x} = \frac{\Delta \nu}{\Delta x} \tag{2.5}$$

où v_1 est la vitesse au point distant et v_2 est la vitesse au point proximal.

La déformation est par la suite calculée en intégrant ce gradient à travers le temps. La principale limitation de cette technique est la possibilité d'une déviation au niveau de l'angle de la sonde par rapport à la direction de contraction du myocarde. S'il y a déviation, il y aura sous-estimation de la contractilité du myocarde [13]. De plus, étant donné que le cœur se contracte en 3 dimensions, la déformation vue dans l'image 2D est à la fois longitudinale et radiale. Si l'angle entre la direction de contraction et le faisceau d'ultrason est nul, alors la vitesse mesurée sera purement longitudinale. Toutefois, si cet angle est non-nul, on enregistrera une composante transverse qui modifiera la mesure longitudinale [13]. Ce faisant, cette mesure est plus sensible à la variabilité inter et intra observateur [14].

La figure 2.6 présente un signal doppler tissulaire en mode A au niveau de la paroi septale. On observe l'onde E' reliée au mouvement de la paroi lors du remplissage passif du ventricule, l'onde A' relié au mouvement de la paroi lors de la contraction de l'oreillette et l'onde S' reliée à la systole.

2.5.5 Examen échocardiographique

L'évaluation de la fonction cardiaque passe par un examen échocardiographique. Étant donné la présence de la cage thoracique ainsi que des poumons, le technicien possède une étendue limitée de positions où la sonde échographique peut enregistrer un signal. Ces positions sont appelées fenêtres acoustiques. Les plus communes sont les fenêtres parasternales (court et long axe), apicales (2 chambres, 3 chambres, 4 chambres) et sus-sternale.

Un examen échocardiographique complet comporte une évaluation de la fonction systolique et diastolique des deux ventricules. Pour se faire, des mesures géométriques sont prises sur

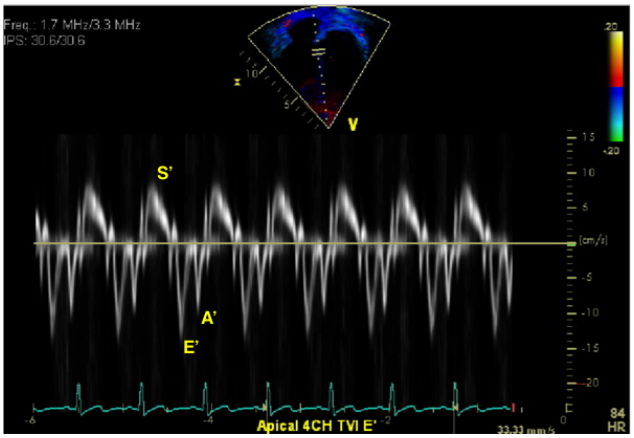


Figure 2.6 Doppler tissulaire pulsé en mode A au niveau de la paroi septale

l'ensemble des cavités (ex. taille du VG, fraction d'éjection (FE) et fraction de raccourcissement). De plus, on vérifie le bon comportement du flot sanguin en mode Doppler couleur (ex. pas de régurgitation) ainsi que des valves en mode Doppler pulsé ou continu (ex. gradient de pressions). Le mode M conjointement avec l'électrocardiogramme du patient permet de mesurer les temps de fermeture des valves, les temps d'éjections, ou de mesurer des épaisseurs ou diamètres à des moments particulier du cycle cardiaque (ex. diamètre du VG en fin systole).

Le tableau 2.2 présente quelques indices cliniques qui sont généralement mesurés lors d'un examen échocardiographiques.

2.6 Imagerie des champs de déformations : Techniques de flux optique

Plusieurs techniques n'utilisant pas le principe Doppler ont été développées afin de s'affranchir des inconvénients du doppler tissulaire. Ces techniques utilisent le principe du flux optique. Selon ce principe, le mouvement est caractérisé par un flux de pixel d'intensité constantes. Un sous-groupe de solutions nommées *block matching techniques* ou *speckle-tracking methods* se sont imposés rapidement et ont été utilisés avec succès pour analyser des données échographiques en mode B [15, 16].

2.6.1 Échocardiographie par suivi des speckles

Cette technique permet de suivre image par image le déplacement du myocarde à l'aide des *speckles* ou *natural acoustic markers*. Ces speckles sont causés par interférence constructive de plusieurs échos provenant de structures plus petites que la taille d'une cellule de la sonde

Tableau 2.2 Indices classiques en échocardiographie

Indice	**Mesure**
FE	Plusieurs méthodes : Simpson's rule (segmentation du VGsur deux vues perpendiculaires), échographie 3D, etc. La formule générale est : $\frac{VE}{VtD}$ où VE est le volume d'éjection et VtD est le volume télédiastolique
Fraction de raccourcissement (FR)	Raccourcissement du VG : mesurée au Mode M. La formule générale est : $\frac{VGtDd-VGtSd}{VGtDd}$ où VGtDd est le diamètre télédiastolique du VG et VGtSd est le diamètre télésystolique du VG.
Onde S'	Onde doppler tissulaire systolique. Mesurée à la valve mitrale.
Indice de performance du myocarde (IPM)	Ratio d'intervalles de temps : $\frac{a-b}{b}$ où a est temps entre la fermeture et l'ouverture de la valve mitrale et b est la durée de l'éjection du VG.
Ratio E/A	Ratio de l'amplitude des ondes E et A à l'écho doppler
Ratio E/E'	Ratio de l'amplitude des ondes E (écho doppler) et E' (écho doppler tissulaire)
TAPSE : *tricuspid annular plane systolic excursion*	Déplacement longitudinal de la partie latérale de l'anneau tricuspidien. La mesure est fait au mode M.

ultrason et résultent en un motif de pixels d'intensité élevé [17]. Ces marqueurs sont distribués de manière uniforme à travers le myocarde au point de vue statistique. La technique de speckle tracking est basée sur l'hypothèse que les motifs de speckles sont relativement stables à travers le temps, car ils proviennent de l'interaction des ondes ultrasonores avec le tissu cardiaque. Toutefois, les mouvements du cœur et la respiration engendrent un phénomène appelé décorrélation de speckle. Le problème de décorrélation de speckle, causé par des mouvements axiaux ou latéraux du myocarde, est en partie résolu en utilisant des critères de similarités entre les motifs de speckle. Toutefois, ces mouvements peuvent aussi causer un mouvement hors du plan de l'image ce qui fait disparaître les speckles après quelques images.

Le suivi des speckles se fait via une catégorie d'algorithme nommée *block matching*. Dans un algorithme de block matching, le déplacement d'un point r à travers une région d'intérêt dans une image f (référence) est calculé en faisant correspondre ce point dans l'image f+1 (image déformée). Le déplacement entre les deux points correspondants est un estimé du vecteur de déplacement pour un point donné pendant le temps séparant les deux images. Sur

l'image de référence ainsi que celle de comparaison, une grille de point séparés par m pixels horizontalement et n pixels verticalement est créée. Pour chaque point de la grille sur l'image de référence, un bloc de M x N pixels est défini (kernel). Dans l'image de comparaison, une fenêtre de recherche est définie pour chaque point sur la grille. L'algorithme cherche toutes les positions possibles du kernel à travers la fenêtre de recherche. Il sélectionne ensuite la meilleur concordance sur la base d'un critère de similarité (ex : somme des différences carrés, corrélation croisée normalisée (équation 2.6), somme des différences absolues (SAD) (équation 2.7, etc.) [15].

Corrélation croisée normalisée :

$$\rho_{m,n} = \frac{\sum_{i,j}(s_1(i,j) - < s_1 >)(s_2(i-m,j-n) - < s_2 >)}{\sqrt{\sum_{i,j}(s_1(i,j) - < s_1 >)^2 \sum_{i,j}(s_2(i-m,j-n) - < s_2 >)^2}} \tag{2.6}$$

Somme des différences absolues :

$$\varepsilon_{m,n} = \sum_{i,j} |s_1(i,j) - s_2(i-m,j-n)| \tag{2.7}$$

Où <> représente une moyenne, || représente une valeur absolue, (i,j) représente la position des pixels dans chaque régions et (m,n) représente la translation (latérale, axiale) des pixels. Le kernel est noté s_1 et la région de recherche s_2. Le vecteur de déplacement $[dx, dy]$ est ainsi estimé pour chaque point sur la grille en prenant la position relative du bloc avec la meilleure concordance.

En comparaison à la somme des différences absolues, la corrélation croisée normalisée performe mieux en présence de bruit et n'est pas affectée par l'amplitude du signal. Sa principale limitation est qu'elle demande un temps de calcul plus grand. Pour cette raison, les systèmes commerciaux développés jusqu'à maintenant utilisent davantage la somme des différences absolues. Toutefois, avec le développement de processeurs plus performants, cette technique est maintenant applicable en temps réel [18].

Un des problèmes avec la technique de speckle tracking est que les estimations de déplacements sont calculées de manière indépendante pour chaque point d'intérêt. Ce faisant, une étape de régularisation a posteriori est typiquement nécessaire afin de réduire le bruit dans les mesures [19]. Ceci peut être fait en utilisant un filtre médian [20] ou la technique de *wavelet denoising* [21] sur les estimations initiales de déplacements. D'autres auteurs ont réduit ce bruit en moyennant les déformations [22] ou en utilisant des estimateurs de déformations pour faire correspondre des courbes linéaires [23] ou des plans aux estimés de déplacements par optimisation au sens des moindres carrés [24].

Plusieurs logiciels commerciaux permettent d'utiliser cette approche (EchoPAC de GE, QLAB de Philips, EchoInsight de Epsilon Imaging, AutoStrain de Tomtec Imaging systems, etc.). Ces logiciels suivent une région d'intérêt définie par l'utilisateur. En suivant les speckles composant cette région d'intérêt, ces logiciels calculent les déformations S que subit le muscle cardiaque le long d'une ligne médiane 2.8.

$$S = \frac{\Delta L}{L_0} = \frac{L - L_0}{L_0} \tag{2.8}$$

Où L_0 est une longueur de référence et ΔL est le changement absolu de longueur.

L'image 2.7 présente chaque courbe servant à calculer les indices de déformations du VG d'un patient quelconque en vue court axe au niveau des muscles papillaires. Ces courbes sont empilées selon l'axe z en ordre chronologique.

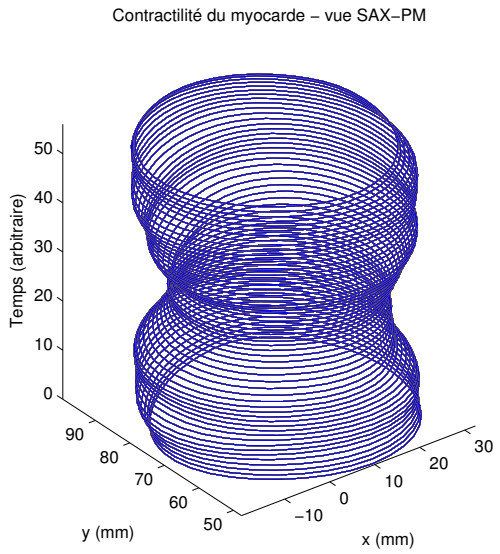


Figure 2.7 Déformations en vue court axe au niveau des muscles papillaires exportées de l'EchoPAC

2.6.2 Recalage élastique d'images

Plus récemment, un nouveau groupe de méthodes a été proposé pour mesurer le mouvement du myocarde : les techniques de recalage élastique ou non-rigide d'images [25]. Dans ces méthodes, le champ de déformation du myocarde est paramétrisé en utilisant des fonctions de lissages comme des B-splines. Le mouvement est capté en optimisant une fonction d'énergie

[19]. Ces méthodes utilisent des techniques de gauchissement d'images (*warping techniques*) pour estimer le mouvement cardiaque entre deux images consécutives.

Le recalage est un problème d'optimisation dans lequel on souhaite trouver le champ de déplacement qui associe chaque pixel de l'image flottante I_{f+1} à l'image de référence I_f. Afin d'effectuer ce recalage, l'image I_{f+1} est déformée pour correspondre à l'image de référence I_f. À chaque itération, un critère de similarité (ex. somme des différences carrés, information mutuelle, etc.) mesure la qualité de l'alignement [19]. Le champ de déplacement global de l'image est ainsi estimé, contrairement à la technique de speckle-tracking où chaque alignement est effectué indépendamment. Dans le même ordre d'idée, l'étape de régularisation n'est plus nécessaire puisque les fonctions qui paramétrisent ce champ de déplacement possèdent un critère de lissage intrinsèque. Il est aussi possible d'ajouter des connaissances *a priori* dans la fonction de coût optimisée. Ceci peut se faire, par exemple, en traitant l'image à déformer comme un fluide visqueux ou en ajoutant des critères de conservation de volume [19].

La technique a dernièrement été utilisée en prenant en compte les propriétés statistiques des speckles. En utilisant l'estimation du maximum de vraisemblance sur le mouvement cardiaque et en traitant la maximisation de la probabilité de mouvement comme la minimisation d'une fonction d'énergie, le déplacement du myocarde a été estimé dans des images d'échocardiographie intracardiaques. Une distribution de Rayleigh a été utilisée comme modèle de speckle pour l'estimation du mouvement [26]. Un autre groupe soutient que la statistique des speckles est affectée par les étapes de pré-traitements des données échographiques durant l'acquisition. La méthode qu'ils proposent prend en compte l'interpolation des coordonnées polaires des données ultrasons pour créer les images dans un repère cartésien. Après ce processus, ce groupe conclut que le speckle peut être modélisé comme une variable aléatoire à l'aide d'une distribution Gamma [27].

D'autre part, les méthodes présentées jusqu'à maintenant utilisait les images en mode B convertie à partir des données échographiques brutes. Des méthodes de suivi utilisant le signal radiofréquence brut ou encore l'enveloppe détectée des données plutôt que les images 2D du mode B pour suivre les speckles ont été développées. Ces méthodes permettent d'éviter l'introduction des erreurs d'interpolation dans l'image. De plus, un des avantages de ces méthodes est qu'elles peuvent opérer à un haut taux d'images suivies par secondes (>200 frames/sec comparé à <100 frames/sec pour les méthodes courantes) [28].

2.6.3 Indices globaux de déformations

Avec ces méthodes, il est possible de calculer des indices de déformations par segments ou globaux (moyenné sur tous les segments). À l'aide des vues apicale 2, 3 et 4 chambres, il est

possible de calculer un indice global pour la déformation longitudinale du VG (GLS). Avec les vues parasternales court axes au niveau de la base, des muscles papillaires et de l'apex, il est possible de calculer des indices globaux pour les déformations radiales (GRS) et les déformations circonférentielles (GCS). De plus, en faisant la différence entre la rotation au niveau de l'apex et de la base du VG, on peut calculer la torsion que subit le ventricule. En prenant la dérivée dans le temps de ces indices, on peut calculer la vitesse de déformation.

À ce jour, les valeurs normales de ces indices pour des patients sains ne sont pas très bien définies. Une méta-analyse sur l'étendue normale des indices de déformation comportant 2597 sujets provenant de 24 études a récemment été conduite par Yingchoncharoen et al. [29]. Les étendues normales sont résumées dans le tableau 2.3.

Tableau 2.3 Étendues normales de la méta-analyse conduite par Yingchoncharoen et al. Tiré de [29]

Paramètre	**Étendue normale**	**Moyenne**	**Intervalle de confiance 95%**
GLS	-15.9% à -22.1%	-19.7%	-20.4% à -18.9%
GCS	-20.9% à -27.8%	-23.3%	-24.6% à -22.1%
GRS	35.1% à 59.0%	47.3%	43.6% à 51.0%

Les auteurs ont considéré les causes de variabilité de GLS suivantes : l'âge, le sexe masculin, l'indice de masse corporelle, la pression artérielle systolique, le taux d'image par seconde et le vendeur d'équipement. Dans un modèle de régression linéaire, seul la pression artérielle systolique était indépendamment associée à des valeurs de déformation plus élevées [29].

Toutefois, d'autres études ont démontré que la variabilité inter-vendeur était élevée. Takigiku et al. ont analysé la déformation des ventricules gauches de 817 sujets en santé (étude JUSTICE) en utilisant le système d'un de ces trois manufacturier : GE Healthcare (Vivid 7 ou VIvid E9 et EchoPAC v. 110.1.3), Philips Medical Systems (iE33 et QLAB v 7.1) et Toshiba Medical Systems (Artida ou Aplio et Ultra-Extend). Leurs résultats suggèrent que les différences entre les vendeurs des étendues normales de déformations étaient significatives. De plus, le sexe, la surface corporelle et la pression artérielle était significativement corrélé à la déformation longitudinale pour le système de GE [30]. Le tableau 2.4 donne les étendues normales trouvées pour chaque vendeur selon l'indice global.

2.7 Segmentation du cœur dans les images médicales

La segmentation d'images médicales est souvent la première étape à l'obtention d'un modèle biomécanique. Elle est aussi nécessaire dans le calcul des indices de déformations. Cette

Tableau 2.4 Étendues normales de l'étude JUSTICE. Tiré de [30]

Paramètre	**GE Healthcare**	**Philips Medical Systems**	**Toshiba Medical Systems**
GLS	$-21.3 \pm 2.1\%$	$-18.9 \pm 2.5\%$	$-19.9 \pm 2.4\%$
GCS	$-22.8 \pm 2.9\%$	$-22.2 \pm 3.2\%$	$-30.5 \pm 3.8\%$
GRS	$54.6 \pm 12.6\%$	$36.3 \pm 8.2\%$	$51.4 \pm 8.0\%$

étape passe par la délinéation des contours de l'objet à l'étude sur l'ensemble des coupes et des images d'une séquence. Effectuée manuellement, la segmentation du cœur sur des images médicales est une tâche couteuse en temps et en énergie. Il existe plusieurs méthodes assistées par ordinateur permettant de faciliter ce processus. Ma et al. classent ces algorithmes de segmentation en trois catégories : ceux basés sur un seuil, ceux basés sur des techniques d'agrégation (*clustering techniques*) et ceux basés sur des modèles déformables [31].

Les algorithmes basés sur des seuils font l'hypothèse que les structures d'intérêt se distinguent par leur intensité ou le gradient de leur intensité [31]. Parmi ces techniques, on retrouve la méthode d'Otsu, le seuillage global, les algorithmes de croissance de région et la méthode watershed.

Les algorithmes basés sur des techniques d'agrégation représentent une image en terme d'agglomérations de pixels qui ont des caractéristiques semblables. Par exemple, des pixels peuvent appartenir à la même classe sur la base de leur proximité. On cherche par exemple des formes particulières. Parmi les techniques de classifications, on retrouve la méthode des k plus proches voisins, les algorithmes utilisant le maximum de vraisemblance, les algorithmes utilisant des réseaux neuronaux, les modèles de contours actifs ou les algorithmes de C-means [31].

Les algorithmes basés sur des modèles déformables traitent les contours de la structure à l'étude comme étant l'état final des contours initiaux du modèle [31]. Parmi ces algorithmes, la méthode *snake* utilise une fonction d'énergie à minimiser le long de la courbe. La tension et la rigidité du contour correspondent à l'énergie interne qui tente de conserver la régularité du contour et le gradient de l'image correspond à l'énergie externe qui attire le modèle de contours aux frontières de la structure à segmenter [32]. Cette technique fait intervenir un schéma d'optimisation similaire à la méthode des potentiels électromagnétiques (*artificial potential fields*) pour l'évitement d'obstacles en asservissement, dans laquelle des forces répulsives dans l'espace de solution repoussent le trajet du robot et des forces attractives attirent le robot vers l'état final désiré [33]. La méthode *snake* est semi-automatique, dans

le sens où on doit imposer une forme initiale au modèle de manière manuelle. Cette catégorie d'algorithme regroupe d'autres méthodes comme les techniques d'*active shape modeling* (ASM) et d'*active appearance modeling* (AAM) et la méthode de *levet set* (lignes de niveaux). Le modèle de Weese (*Philips Healthcare*) est un bon exemple de segmentation cardiaque par recalage d'un modèle déformable [34]. Leur méthodologie peut être appliquée à de multiples modalités d'imagerie (CT et IRM). Ce groupe propose d'utiliser leur modèle géométrique personnalisé complet du cœur - incluant les ventricules, oreillettes et artères principales du cœur - pour évaluer la fonction cardiaque ou encore pour guider le chirurgien lors du traitement de fibrillation auriculaire en superposant le modèle cardiaque à l'image rayon X [35].

En échocardiographie 2D, la segmentation du myocarde dans l'ÉchoPAC se fait de manière semi-automatique. L'utilisateur entre manuellement la position de certains points anatomiques et le logiciel déforme un modèle de courbe pour coller à ces points. L'utilisateur peut par la suite modifier l'épaisseur de cette segmentation.

Depuis quelques temps, la plupart des systèmes échocardiographiques viennent avec un système RT3DE (*real-time three-dimensional echocardiography*). Cette technologie peut être utilisée pour mesurer des volumes, des masses ou pour effectuer des analyses de déformations cardiaques. Puisque l'information est maintenant connue en 3D, ces mesures devraient être plus précises qu'en utilisant l'échographie en mode M ou 2D. Toutefois, pour y arriver, une segmentation doit être effectuée sur les données obtenues. Des revues de littératures sur la détection de contours en échocardiographie tridimensionnelle sont disponibles dans [36] et [37]. La plupart des solutions commerciales utilisent des approches par modèles déformables via des fonctions d'énergie. Parmi les autres techniques utilisées, on retrouve des méthodes d'agrégations et des méthodes de *level set* (méthodes sans formes initiales), des approches par ASM ou AAM (modèles statistiques), des méthodes par classifications et des méthodes par suivi des speckle ou par recalage [36]. Ces méthodes sont toutes limitées par la qualité d'image moindre en échocardiographie 3D.

CHAPITRE 3 REVUE DE LITTÉRATURE : VOLET MÉCANIQUE

3.1 Mécanique des solides

Dans cette section, les notions de mécanique des déformations, nécessaires à la compréhension du projet, seront rapidement discutées. Un court résumé de notions de base est inclus en annexe A. Le lecteur curieux est invité à lire des ouvrages plus complets pour plus de détails.

3.1.1 Lois constitutives

Une loi constitutive est une représentation mathématique du comportement mécanique d'un matériau. Elle permet de relier le tenseur des contraintes au tenseur des déformations. Une loi dite linéaire est une loi qui dépend linéairement de ses paramètres mécaniques. Dans le cas contraire, la loi est dite non-linéaire.

En élasticité linéaire, si le matériau est isotrope, le tenseur des contraintes est relié au tenseur des déformations par la matrice de rigidité $\mathbf{C}$:

$$\sigma_{ij} = C_{ijkl}\varepsilon_{kl} \tag{3.1}$$

Cette loi ne nécessite que deux paramètres mécaniques : le module de Young E et le coefficient de Poisson ν. En notation de Voigt modifiée, la matrice de rigidité a la forme suivante :

$$\boldsymbol{C} = \frac{E}{(1+\nu)(1-2\nu)} \begin{bmatrix} 1-\nu & \nu & \nu & 0 & 0 & 0 \\ \nu & 1-\nu & \nu & 0 & 0 & 0 \\ \nu & \nu & 1-\nu & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1-2\nu}{2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1-2\nu}{2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1-2\nu}{2} \end{bmatrix} \tag{3.2}$$

En hyperélasticité, les lois constitutives sont définies à l'aide de la densité d'énergie de déformation W. Cette quantité correspond à l'énergie stockée dans le solide après le chargement et est définie telle que :

$$W = \int_0^{\varepsilon_{ij}} \sigma_{ij} d\varepsilon_{ij} \tag{3.3}$$

3.1.2 Théorie des grandes déformations

Souvent, les déformations subies par les matériaux biologiques sont trop grandes pour être considérées infinitésimales. Il faut alors différencier la configuration de référence (ou non-déformée) et la configuration courante (ou déformée). Pour ce faire, il existe deux manières de décrire un vecteur selon la théorie des grandes déformations : la description lagrangienne (ou coordonnées matérielles) et la description eulérienne (ou coordonnées spatiales). Ces systèmes de coordonnées sont notés $X_i, i = 1...3$ et $x_i, i = 1...3$ respectivement.

Le lien entre ces deux systèmes de coordonnées implique le champ de déplacement $\mathbf{U}$.

$$\boldsymbol{x} = \boldsymbol{X} + \boldsymbol{U} \tag{3.4}$$

Le gradient de déformation F implique autant les coordonnées matérielles que spatiales.

$$F_{ij} = \frac{\partial x_i}{\partial X_j} \tag{3.5}$$

Une autre description du gradient de déformation passe par le gradient de déplacement $\nabla\mathbf{U}$ défini selon la description lagrangienne :

$$\boldsymbol{F} = \boldsymbol{I} + \boldsymbol{\nabla U} \tag{3.6}$$

où $\mathbf{I}$ est le tenseur identité d'ordre deux.

Ce tenseur nous permet de définir les étirements principaux du matériau : $\lambda_i, i = 1...3$. Pour toute déformation, il existe 3 directions orthogonales dans lesquelles le matériau ne subit aucun cisaillement. La valeur des étirements dans ces directions correspond aux étirements principaux. Une analyse de l'espace propre du tenseur $\boldsymbol{F}$ permet de calculer les étirements principaux λ_i qui correspondent aux valeurs propres ainsi que les directions d'étirements principales, qui correspondent aux vecteurs propres. Ainsi, si les directions principales du matériau sont parallèles aux directions d'étirements principales :

$$\boldsymbol{F} = \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{bmatrix} \tag{3.7}$$

De plus, si le matériau est incompressible, le déterminant de F, noté J, est unitaire.

$$J = \lambda_1\lambda_2\lambda_3 = 1 \rightarrow \lambda_3 = \frac{1}{\lambda_1\lambda_2} \tag{3.8}$$

Dans la théorie des grandes déformations, on peut décrire deux tenseurs très utiles : les tenseurs de Cauchy-Green gauche et droit, **B** et **C** respectivement. Ces tenseurs sont indépendants des rotations subies par le corps à l'étude.

$$\begin{cases} \boldsymbol{B} = \boldsymbol{F}\boldsymbol{F}^{\boldsymbol{t}} \\ \boldsymbol{C} = \boldsymbol{F}^{\boldsymbol{t}}\boldsymbol{F} \end{cases} \tag{3.9}$$

Finalement, le tenseur des déformations Green-Lagrange peut être défini.

$$\boldsymbol{E} = \frac{1}{2}(\boldsymbol{C} - \boldsymbol{I}) \tag{3.10}$$

Il est important de noter que dans le cas où les déformations sont infinitésimales, ce tenseur est équivalent à $\boldsymbol{\varepsilon}$.

3.1.3 Problème d'identification des propriétés mécaniques

En mécanique des solides, trois problèmes peuvent être distingués [38]. Le problème classique est celui dans lequel nous connaissons la géométrie, les lois constitutives du matériau à l'étude ainsi que les conditions limites du problème. Dans ce *problème 1*, l'objectif est de calculer le champ de déplacements $\boldsymbol{u}$, le champ de déformations $\boldsymbol{\varepsilon}$ ainsi que le champ de contraintes $\boldsymbol{\sigma}$ subis par le matériau.

Le problème d'identification est celui dans lequel nous connaissons la géométrie du spécimen à l'étude, les conditions limites et la nature des équations constitutives. De plus, le champ de déplacements $\boldsymbol{u}$ et de déformations $\boldsymbol{\varepsilon}$ ainsi que le chargement auquel est soumis le spécimen ont été mesurés. Dans ce *problème 2*, les paramètres constitutifs et le champs de contraintes $\boldsymbol{\sigma}$ sont retrouvés en utilisant une méthode d'inversion.

Enfin, dans le problème de reconstruction de la force, nous souhaitons retrouver la distribution de la force sur la géométrie ainsi que les contraintes $\boldsymbol{\sigma}$ dans le matériau en connaissant le champ de déplacement $\boldsymbol{u}$, le champ de déformations $\boldsymbol{\varepsilon}$, les conditions limites en terme de support, la nature des équations constitutives ainsi que les paramètres de ces équations. Ce problème sera identifié comme *problème 3* dans ce mémoire.

Ces trois problèmes sont résumés dans le tableau 3.1. Dans le cadre de ces travaux, nous

nous intéresserons plus particulièrement au *problème 2*, i.e. le problème d'identification.

Tableau 3.1 Trois problèmes courants en mécanique des solides. Adapté de [38]

Problème	**Connus**	**Inconnus**
1) Problème classique	Géométrie, conditions limites (incluant support et force appliquée), nature des équations constitutives, paramètres constitutifs.	Déplacement $\boldsymbol{u}$, déformation $\boldsymbol{\varepsilon}$, contraintes $\boldsymbol{\sigma}$.
2) Problème d'identification	Géométrie, conditions limites (force appliquée, support), nature des équations constitutives, déplacement u, déformation $\boldsymbol{\varepsilon}$.	Paramètres constitutifs et contraintes $\boldsymbol{\sigma}$.
3) Problème de reconstruction de la force	Géométrie, déplacement $\boldsymbol{u}$, déformation $\boldsymbol{\varepsilon}$, conditions limites (uniquement support), nature des équations constitutives et paramètres constitutifs.	Distribution de la force sur la géométrie, contraintes $\boldsymbol{\sigma}$.

3.2 Modélisation cardiaque

Le cœur est une pompe biologique extrêmement complexe sur le plan mécanique. Sa modélisation mathématique permet de mieux comprendre son comportement et potentiellement de prévoir les changements fonctionnels associés à une dysfonction cardiaque. Pour ce faire, un modèle cardiaque doit tenir compte de la géométrie particulière, de la microstructure, des propriétés mécaniques ainsi que des conditions frontières. Ces conditions frontières sont difficiles à modéliser, car elles sont causées, à l'extérieur, par la traction exercée par les organes, et, à l'intérieur, par la pression du sang, un liquide incompressible [39]. De plus, les propriétés actives (contraction) et passives (relaxation) du modèle doivent être formulées de manière à représenter fidèlement les différentes phases du cycle cardiaque.

3.2.1 Propriétés mécaniques passives du cœur

Une partie très importante de la modélisation est la formulation de la loi constitutive du matériau. Les modèles mécaniques décrivant les propriétés passives du myocarde doivent prendre en considération les propriétés anisotropiques et hyperélastiques de ce tissu. Ce faisant, des tests multiaxiaux sont cruciaux pour l'évaluation des propriétés mécaniques [40, 41]. Il est important de noter que bien que le muscle cardiaque soit viscoélastique, cet aspect du comportement peut être négligé, car il n'est pas important du point de vue de la modélisation. En effet, le temps de relaxation du matériau est long comparé à l'échelle d'un cycle cardiaque [5]. De plus, le cœur peut raisonnablement être considéré incompressible puisqu'il est composé en majeure partie d'eau.

Plusieurs fonctions de densité d'énergie de déformations ont été proposées dans le passé pour modéliser le comportement passif. La plupart des modèles sont basés soit sur des fonctions exponentielles ou polynomiales des invariants de déformations I_i (voir chapitre 4). Dans les deux dernières décennies, les modèles cardiaques basés sur une microstructure fibreuse du myocarde considéraient le tissu comme étant localement isotrope transverse [40, 42]. Récemment, un modèle orthotrope basé sur la microstructure du cœur a été décrit. Ce modèle tient compte de la direction des fibres musculaires ainsi que de la structure en feuillet des myocytes [5]. La densité d'énergie de déformation proposée est :

$$W = \frac{a}{2b}e^{b(I_1-3)} + \sum_{i=f,s}\frac{a_i}{2b_i}(e^{b_i(I_{4i}-1)^2}-1) + \frac{a_{fs}}{2b_{fs}}(e^{b_{fs}I_{8fs}^2}-1) \tag{3.11}$$

où l'indice f représente la direction des fibres et s représente la direction des feuillets. Le modèle dépend des invariants I_1, I_{4f}, I_{4s} et I_{8fs} définis dans [5] et comporte 8 paramètres constitutifs.

Ce modèle a été appliqué sur un modèle biventriculaire du cœur par éléments finis (EF) et offre une excellente performance [43].

3.2.2 Propriétés mécaniques actives du cœur

La contraction cardiaque est causée par l'action des myocytes qui utilisent de l'énergie à une échelle microscopique afin de produire une déformation macroscopique. Cette contraction est produite par l'excitation des cellules par un potentiel électrique. Le potentiel électrique est produit par un groupe de cellules situé dans le nœud sinusal. Cette structure est située dans la paroi supérieure de l'oreillette droite du cœur. Le potentiel électrique produit se propage par la suite le long de fibres de Purkinje dans le septum ventriculaire jusqu'à l'apex

et remonte ensuite dans les ventricules. Ce courant électrique crée une dépolarisation des cellules cardiaques, qui mène à la contraction via une cascade moléculaire. Cette cascade implique le glissement des filaments d'actine sur les filaments de myosine.

La modélisation mathématique de ce phénomène est complexe. Deux approches sont généralement utilisées. La première est l'ajout d'une composante active au tenseur de contraintes (*active stress*). L'idée est de caractériser séparément les propriétés mécaniques passives et actives du matériau. Les propriétés passives sont ainsi obtenues via la définition d'une densité d'énergie de déformation, puis la composante active des contraintes, qui dépend typiquement de l'orientation des fibres musculaires, est ajoutée dans l'équation d'équilibre des forces. La deuxième approche passe par une décomposition multiplicative du gradient de déformation $\boldsymbol{F}$ (*active strain*). Le gradient de déformation devient alors $\boldsymbol{F} = \boldsymbol{F}_e\boldsymbol{F}_a$, où $\boldsymbol{F}_a$ est la contribution active au gradient de déformation et $\boldsymbol{F}_e$ est une déformation élastique [39]. L'idée est de séparer l'effet inélastique de la contraction musculaire, causée par un processus biologique qui change la géométrie locale des fibres, de la déformation élastique $\boldsymbol{F}_e$ qui accommode les changements locaux pour préserver la compatibilité de la déformation $\boldsymbol{F}$.

Physiologiquement, la contrainte active dépend non-linéairement de l'étirement des fibres musculaires et agit dans leur direction. Hunter et al. représentent cette tension active par un modèle à état stationnaire dépendant de l'activation des cellules musculaires par le flot de calcium. Dans ce modèle, la contrainte active est donnée par :

$$T_a = T_{Ca}(1 + \beta(\gamma - 1)) \tag{3.12}$$

où λ est le ratio d'étirement des fibres, β est un paramètre qui décrit le niveau d'activation des cellules en fonction de la longueur des fibres musculaires et T_{Ca} est la tension des fibres à l'activation des cellules [44, 45].

Dans une approche par *active strain*, Pezzuto et al. proposent une déformation active de la forme :

$$\boldsymbol{F}_a = (1 - \gamma)\boldsymbol{f_0} \otimes \boldsymbol{f_0} + \frac{1}{1 - \gamma}(I - \boldsymbol{f_0} \otimes \boldsymbol{f_0}) \tag{3.13}$$

où $\boldsymbol{f_0}$ est la direction des fibres cardiaques, I est le tenseur identité et γ est le paramètre décrivant l'activation musculaire et dépend de la dynamique interne des cellules musculaires (potentiel d'actions, courants ioniques, etc.) [46].

3.2.3 Modèles cardiaques existants

Plusieurs auteurs se sont penchés sur le développement de modèles de cœur personnalisables basés sur des images médicales. Ces modèles utilisent des données médicales *in vivo* pour évaluer le comportement mécanique de chaque patient. La plupart de ces modèles utilisent une formulation 3D par EF basée sur des données IRM ou CT. Les propriétés mécaniques sont personnalisées pour chaque patient en utilisant diverses techniques d'inversions pour identifier les paramètres des lois. Ces modèles sont créés dans le but d'étudier la biomécanique cardiaque et d'évaluer les changements dans les propriétés mécaniques actives ou passives causés par des pathologies cardiaques variées [47].

Le modèle de Sermesant [48], développé par une équipe de chercheur à l'INRIA en France, est un modèle biventriculaire déformable utilisé pour la simulation électromécanique du cœur. Dans ce modèle, le cycle cardiaque complet est modélisé en incluant une loi de comportement basée sur les échanges chimiques (équations de réaction-diffusion de FitzHugh-Nagumo) ainsi qu'un modèle de type *lumped parameter* pour représenter les chambres cardiaques. Les propriétés passives du tissu sont modélisées en tenant compte de la direction des myofibres, de la viscoélasticité du tissu et de l'hyperélasticité (énergie volumique de Ciarlet-Geymonat). Ces propriétés sont combinées aux propriétés actives par un modèle rhéologique de type Hill-Maxwell [49]. Le modèle géométrique est obtenu par segmentation d'images médicales (IRM ciné). Ce modèle cardiaque peut être utilisé pour simuler les déformations et les contraintes en 3D lors d'une contraction, générer des courbes de pression et d'électrocardiogramme (ECG). Une récente application dont le but était de prévoir les changements hémodynamiques associés avec la thérapie de resynchronisation cardiaque dans le contexte de patients avec insuffisance cardiaque a montré des résultats prometteurs en prédisant un dP/dt_{max} à moins de 5% d'erreur par rapport aux mesures invasives [50]. Une des limitations du modèle est qu'il ne prend pas en compte les oreillettes du cœur. De plus, la personnalisation du modèle à des données patients requiert un temps considérable.

L'équipe du Auckland Bioengineering Institute (ABI) en Nouvelle-Zélande travaille sur un modèle de cœur de ventricule gauche permettant d'identifier les propriétés mécaniques passives et actives du tissu cardiaque à partir d'images médicales dans le contexte de l'insuffisance cardiaque [45, 51]. Leur modèle géométrique est obtenu à partir d'un modèle déformable actif sur des images IRM. Il est représenté par un maillage composé de 16 éléments hexahédraux interpolés en utilisant des fonctions de base tricubique d'Hermite continue en C^1. Le modèle intègre les propriétés mécaniques passives (Loi de Guccione) et actives (modèle de Hunter) qui sont personnalisées par rapport au mouvement détecté dans les images. Ce modèle tient compte des directions des fibres musculaires cardiaques en se basant sur un modèle de cœur

canin. Il peut être utilisé pour faire des analyses biomécaniques et étudier les mécanismes de l'insuffisance cardiaque.

Papademetris et al. [52] ont proposé un modèle permettant d'estimer les déformations cardiaques par échocardiographie 3D. La segmentation est effectuée de manière interactive à l'aide d'une approche combinant la détection de texture et de forme. Le suivi du mouvement est réalisé par une approche qui fait correspondre des points de surfaces ayant des métriques de forme similaires. Le myocarde est considéré isotrope transverse et élastique linéaire, ce qui leur permet de modéliser les contraintes principales dans la direction des myofibres selon le modèle de Guccione. Leurs résultats ont été validés par l'implantation de sonomicromètres dans un myocarde canin. La corrélation entre les mesures est très bonne ($r^2 = 0.80$). Toutefois, l'optimisation du modèle sur les données prend un temps considérable.

3.3 Détection de propriétés mécaniques par imagerie

Classiquement, un matériau isotrope linéaire peut être entièrement caractérisé à l'aide d'un test de traction uniaxiale. Plusieurs autres tests standards (test de flexion, indentation, fluage, relaxation, etc.) permettent d'identifier certains paramètres de matériaux plus ou moins complexes. La complexification des modèles constitutifs entraîne le besoin d'efforts supplémentaires lors de l'identification des propriétés mécaniques. Un matériau anisotrope tel que le myocarde requiert l'utilisation de tests multiaxiaux rigoureux afin d'identifier ses propriétés mécaniques. Celles-ci sont généralement obtenues par minimisation au sens des moindres carrés de courbes simulées du comportement mécanique sur les données expérimentales. De plus, ces expérimentations sont généralement conduites *in vitro* sur des échantillons de cœurs de porc ou de bœuf [41, 53].

Plusieurs hypothèses simplificatrices sont émises lors du traitement des données fournies par ces tests standardisés. Entre autre, ces tests utilisent pour la plupart des éprouvettes standardisées pour lesquelles on connaît la distribution de contraintes ou pour lesquelles on peut assumer l'homogénéité du champ de contraintes à une section. Les matériaux anisotropes non-linéaires doivent être soumis à une batterie de tests afin de pouvoir caractériser entièrement leur comportement.

L'imagerie de mesure de champs permet quant à elle de mesurer des champs hétérogènes de déplacements et ainsi de mesurer précisément l'état d'un matériau soumis à un test non standard. Par la suite, à l'aide d'une méthode d'inversion, il est possible de retrouver les propriétés mécaniques ainsi que le champ de contraintes associé au matériau testé. En modélisation cardiaque, les champs de déplacements et de déformations sont mesurés à partir

d'images médicales et les propriétés mécaniques sont ensuite calculées. Un des plus grands défis dans ce domaine est de réduire le temps de traitement ainsi que l'effort nécessaire pour optimiser chaque modèle personnalisé afin de pouvoir implanter ces techniques dans un milieu clinique.

La méthode des champs virtuels (MCV) pourrait être une réponse à ce problème. C'est une méthode d'inversion dédiée au problème d'identification de propriétés mécaniques par des mesures de champs cinématiques. Cette approche a été démontrée comme étant insensible aux incertitudes sur les conditions frontières [54], robuste [55] et comme ayant une convergence rapide [56]. Elle est aussi indépendante de la géométrie du spécimen sous test. Elle a été appliquée avec succès sur différents matériaux avec un comportement non-linéaire comme des élastomères [57, 58] et, dans un contexte biologique, sur un fantôme de tumeur en utilisant l'élastographie par résonance magnétique [59]. Récemment, Avril et al. l'ont appliquée sur un montage expérimental permettant d'étudier les artères humaines *ex-vivo* en tenant compte des propriétés anisotropes non-linéaires des artères [60]. La MCV peut aussi être utilisée pour trouver les paramètres mécaniques locaux des tissus en divisant la géométrie en régions [61].

3.4 Méthode des champs virtuels [1]

Avec le développement des techniques de mesures de champs, il est devenu possible de mesurer précisément des champs de déplacements en utilisant des configurations de tests non-conventionnelles donnant lieu à des champs hétérogènes. Ce changement de paradigme a propulsé la création de la MCV. Cette méthode d'inversion est dédiée à l'identification de paramètres mécaniques par mesure de champs. Elle permet de mesurer facilement les paramètres mécaniques d'un matériau soumis à des tests non-conventionnels.

3.4.1 Principe des travaux virtuels

La MCV s'appuie sur le principe des travaux virtuels. Ce principe équivaut à la formulation faible de l'équation de l'équilibre local :

$$-\int_V \boldsymbol{\sigma} : \boldsymbol{\varepsilon}^* dV + \int_S \boldsymbol{T} \cdot \boldsymbol{u}^* dS + \int_V \boldsymbol{b} \cdot \boldsymbol{u}^* dV = \int_V \rho \boldsymbol{a} \cdot \boldsymbol{u}^* dV \qquad \forall \boldsymbol{u^*} KA \tag{3.14}$$

Travail virtuel exercé par les forces internes :

$$W^*_{int} = -\int_V \boldsymbol{\sigma} : \boldsymbol{\varepsilon}^* dV$$

1. Cette section est adaptée de [38]

Travail virtuel exercé par les forces externes :

$$W^*_{ext} = \int_S \boldsymbol{T} \cdot \boldsymbol{u}^* dS + \int_V \boldsymbol{b} \cdot \boldsymbol{u}^* dV$$

Travail virtuel exercé par les quantités d'accélération

$$W^*_{acc} = \int_V \rho \boldsymbol{a} \cdot \boldsymbol{u}^* dV$$

Lorsqu'on considère un corps au repos, qu'on néglige les forces hydrostatiques $\boldsymbol{b}$ et qu'on considère un état plan de contraintes, on peut écrire :

$$\int_S (\sigma_{11}\varepsilon^*_{11} + \sigma_{22}\varepsilon^*_{22} + \sigma_{12}\varepsilon^*_{12}) dS = \int_{L_f} \boldsymbol{T} \cdot \boldsymbol{u}^* dl \tag{3.15}$$

Cette équation est valide pour tout champ virtuel cinématiquement admissible, i.e. qui est nul là où le solide est supporté.

Notes sur les champs virtuels

Les champs virtuels $\boldsymbol{u^*}$ sont des fonctions mathématiques qui représentent un champ de déplacement virtuel. Ceux-ci peuvent être considérés comme une variation cinématiquement admissible des déplacements causés par le chargement au sein du matériau (déplacements réels). La seule contrainte sur les champs virtuels est qu'ils doivent être cinématiquement admissibles. Cela implique que le champ doit être nul à l'endroit où le solide est supporté. De plus, le champ doit être continu dans tout le matériau. L'ordre de continuité nécessaire est seulement C^0, car le principe des travaux virtuels est basé sur la forme faible de l'équation de l'équilibre local.

Par exemple, prenons le solide 2D présenté à la figure 3.1. Celui-ci est supporté en $y = 0$ et soumis à une force linéique en $y = L$. Un champ virtuel très simple pourrait être :

$$\begin{cases} u^*_x = 0 \\ u^*_y = y \end{cases} \qquad \begin{cases} \varepsilon^*_x = 0 \\ \varepsilon^*_y = 1 \\ \varepsilon^*_{xy} = 0 \end{cases} \tag{3.16}$$

La définition de champs virtuels est spécifique à chaque configuration de test. Certains peuvent être plus sensibles à certains modes de chargement. D'autres peuvent être très sensibles au bruit dans les données. Les techniques de mesures de champs introduisent invariablement du bruit dans les champs mesurés. Il existe une méthode qui permet d'optimiser les

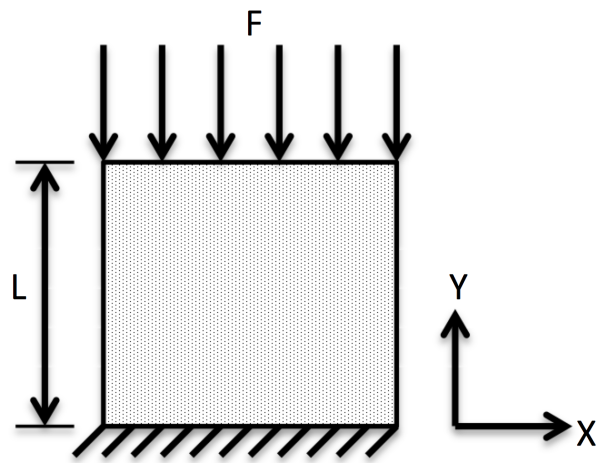


Figure 3.1 Solide sous chargement uniaxial

champs virtuels afin de les rendre moins sensibles au bruit en utilisant des champs virtuels dits *spéciaux*. Cette technique est décrite dans [38, chap. 3.7]

3.4.2 Méthode linéaire

Lorsque les équations constitutives dépendent linéairement des paramètres mécaniques, la MCV consiste à injecter la loi constitutive dans l'équation 3.15 et à définir autant de champs virtuels qu'il y a de paramètres mécaniques. Ceci permet alors de créer un système d'équation qu'on peut facilement inverser. Par exemple, dans le cas d'un matériau homogène, isotrope et élastique linéaire, deux constantes définissent le comportement du matériau. Si le spécimen est plat et est soumis à un chargement dans le plan du matériau, on peut réécrire l'équation 3.15 avec deux champs virtuels indépendants. Après quelques manipulations mathématiques, on obtient le système d'équations suivant :

$$AQ = B$$

où

$$A : \begin{bmatrix} \int_S (\varepsilon_{11}\varepsilon_{11}^{*(1)} + \varepsilon_{22}\varepsilon_{22}^{*(1)} + \frac{1}{2}\varepsilon_{12}\varepsilon_{12}^{*(1)})dS & \int_S (\varepsilon_{11}\varepsilon_{22}^{*(1)} + \varepsilon_{22}\varepsilon_{11}^{*(1)} - \frac{1}{2}\varepsilon_{12}\varepsilon_{12}^{*(1)})dS \\ \int_S (\varepsilon_{11}\varepsilon_{11}^{*(2)} + \varepsilon_{22}\varepsilon_{22}^{*(2)} + \frac{1}{2}\varepsilon_{12}\varepsilon_{12}^{*(2)})dS & \int_S (\varepsilon_{11}\varepsilon_{22}^{*(2)} + \varepsilon_{22}\varepsilon_{11}^{*(2)} - \frac{1}{2}\varepsilon_{12}\varepsilon_{12}^{*(2)})dS \end{bmatrix} \tag{3.17}$$

et

$$B : \begin{bmatrix} \int_{L_f} T_i \cdot u_i^{*(1)} dl \\ \int_{L_f} T_i \cdot u_i^{*(2)} dl \end{bmatrix} Q : \begin{bmatrix} Q_{11} \\ Q_{12} \end{bmatrix} \tag{3.18}$$

et où

Q_{11} et Q_{22} sont les paramètres mécaniques définissant le tenseur de rigidité. Les détails des manipulations mathématiques sont décrits dans [38].

Dans ce cas, la MCV devient une méthode d'inversion très efficace, car elle offre une solution analytique au problème d'identification. La difficulté de la MCV réside alors dans le choix de bon champs virtuels u^*.

3.4.3 Méthode non-linéaire

La MCV peut aussi être utilisée dans le cas où la loi constitutive du matériau ne dépend pas linéairement des paramètres mécaniques. Dans ce cas, après avoir introduit la loi constitutive dans le principe des travaux virtuels et choisi autant de champs virtuels indépendants qu'il y a de paramètres mécaniques inconnus, on obtient un système d'équations non-linéaire. Ce système d'équation peut être résolu en minimisant une fonction coût. Cette fonction peut être, par exemple, les résidus au carré entre le travail virtuel interne et externe.

$$f = (W_{int} - W_{ext})^2 \tag{3.19}$$

Même si la méthode des champs virtuels est alors itérative, le problème d'optimisation non-linéaire à résoudre est plus simple que le problème posé dans la méthode de recalage éléments finis, utilisée dans la plupart des modèles éléments finis, où le *problème 1* doit être résolu de manière itérative afin de résoudre le *problème 2* et d'identifier les propriétés mécaniques.

Ce schéma d'optimisation peut sembler s'apparenter à la méthode des potentiels électromagnétiques en asservissement. Toutefois, la méthode des champs virtuels est basée sur l'équation d'équilibre local dans un solide et offre ainsi un cadre rigoureux à l'identification de propriétés mécaniques. La méthode des potentiels électromagnétiques permet de manière plus générale de représenter un espace de solution avec des forces attractives et répulsives permettant de guider l'optimisation vers la solution désirée.

3.4.4 Application en grandes déformations

Le cœur étant considéré hyperélastique, la théorie des grandes déformations doit être utilisée. Il existe trois formulations du principe des travaux virtuels en mécanique des grandes déformations. Nous utiliserons la formulation dans le référentiel courant, faisant donc intervenir le tenseur de contraintes de Cauchy, puisque les déformations sont calculées dans le référentiel déformé.

$$-\int_v \sigma_{ij}\frac{\partial u_i^*}{\partial x_j}dv + \int_s \sigma_{ij}n_j u_i^* ds = 0 \tag{3.20}$$

où v est le volume et s est la surface du solide dans la configuration courante. Les champs virtuels sont exprimés dans la configuration courante.

Si l'échantillon est considéré plat, que la distribution des contraintes est uniforme à travers l'épaisseur de l'échantillon et que le chargement est dans le plan défini par le solide (état plan de contrainte), on peut ré-exprimer l'équation 3.20 :

$$\underbrace{-\int_s \left(\sigma_{11}\frac{\partial u_1^*}{\partial x_1} + \sigma_{22}\frac{\partial u_2^*}{\partial x_2} + \sigma_{12}(\frac{\partial u_1^*}{\partial x_2} + \frac{\partial u_2^*}{\partial x_1})\right) ds}_{\text{Travail virtuel interne}} + \underbrace{\int_l \sigma_{ij}n_j u_i^* dl}_{\text{Travail virtuel externe}} = 0 \tag{3.21}$$

3.5 Calcul du tenseur de contrainte

L'expression mathématique du tenseur de contraintes en fonction du tenseur de déformations doit être connue afin de pouvoir l'injecter dans l'équation 3.14. Cette relation contrainte-déformation correspond à la loi constitutive du matériau. Dans cette section, les formules des tenseurs de contraintes seront explicitées pour deux loi constitutives : la loi de Hooke et la loi Hyperélastique de premier ordre d'Ogden.

3.5.1 Élasticité linéaire : loi de Hooke

La loi de Hooke est une loi élastique linéaire isotrope. C'est la loi la plus fréquemment utilisée pour décrire le comportement élastique des métaux et alliages. On peut aussi faire l'hypothèse d'une loi élastique afin de simplifier les calculs dans une optique d'étude préliminaire. Dans cette section, le tenseur de contraintes de Cauchy sera formulé pour une loi élastique linéaire isotrope.

L'équation générale pour le tenseur de contraintes est :

$$\sigma_{ij} = C_{ijkl}\varepsilon_{kl} \tag{3.22}$$

Selon l'équation 3.2, on peut écrire :

$$\begin{bmatrix} \sigma_{11} \\ \sigma_{22} \\ \sigma_{33} \\ \sigma_{23} \\ \sigma_{13} \\ \sigma_{12} \end{bmatrix} = \frac{E}{(1+\nu)(1-2\nu)} \begin{bmatrix} 1-\nu & \nu & \nu & 0 & 0 & 0 \\ \nu & 1-\nu & \nu & 0 & 0 & 0 \\ \nu & \nu & 1-\nu & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1-2\nu}{2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1-2\nu}{2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1-2\nu}{2} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \varepsilon_{11} \\ \varepsilon_{22} \\ \varepsilon_{33} \\ 2\varepsilon_{23} \\ 2\varepsilon_{13} \\ 2\varepsilon_{12} \end{bmatrix} \tag{3.23}$$

Supposons un spécimen plat, soumis à un chargement dans le plan 12. Un état plan de contraintes est alors en place dans le matériau. Cette hypothèse nous permet de tenir compte seulement des contraintes situées dans le plan. Ainsi, on assume que $\sigma_{22} = \sigma_{33} = \sigma_{23} = \sigma_{13} = 0$.

3.5.2 Hyperélasticité : Ogden premier ordre

Un modèle hyperélastique de Ogden permet de décrire le comportement non-linéaire de certains tissus biologiques. En supposant le matériau incompressible, ce modèle est défini par une fonction de densité d'énergie de déformation exprimée en fonction des étirements principaux $\lambda_j, j = 1, 2, 3$ tel que :

$$W = \sum_{n=1}^{N} \frac{\mu_n}{\alpha_n} (\lambda_1^{\alpha_n} + \lambda_2^{\alpha_n} + \lambda_3^{\alpha_n} - 3) \tag{3.24}$$

où n est l'ordre de la loi d'Ogden.

La dérivée de l'énergie de déformation par rapport aux étirements principaux est donnée par :

$$\frac{\partial W}{\partial \lambda_j} = \sum_{n=1}^{N} \frac{\mu_n}{\alpha_n} (\alpha_n \lambda_j^{\alpha_n - 1}) = \sum_{n=1}^{N} \mu_n \lambda_j^{\alpha_n - 1} \tag{3.25}$$

De plus, et le tenseur de contrainte de Cauchy est défini par :

$$\boldsymbol{\sigma} = -p\boldsymbol{I} + 2\boldsymbol{B}\frac{\partial W}{\partial \boldsymbol{B}} \tag{3.26}$$

où p est un multiplicateur de lagrange permettant de satisfaire la condition d'incompressibilité, $\boldsymbol{I}$ est la matrice identité, $\boldsymbol{B}$ est le tenseur Cauchy-Green gauche et W est la fonction de densité d'énergie de déformation.

En notation indicielle :

$$\sigma_j = -p + \lambda_j \frac{\partial W}{\partial \lambda_j} \tag{3.27}$$

Considérons maintenant un spécimen plat soumis à un état plan de contraintes selon le plan 12.

$$\sigma_3 = 0 = -p + \lambda_3 \sum_{n=1}^{N} \mu_n \lambda_3^{\alpha_n - 1} \tag{3.28}$$

En tenant compte de l'incompressibilité (voir équation 3.8), on retrouve la valeur du multiplicateur de Lagrange sous l'hypothèse d'un état plan de contrainte pour un modèle Ogden incompressible.

$$p = \frac{1}{\lambda_1 \lambda_2} \sum_{n=1}^{N} \mu_n (\lambda_1 \lambda_2)^{-(\alpha_n - 1)} \tag{3.29}$$

On a ainsi,

$$\begin{bmatrix} \sigma_{11} \\ \sigma_{22} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \sigma_{12} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\sum_{n=1}^{N} \mu_n (\lambda_1^{\alpha_n} - (\lambda_1 \lambda_2)^{-\alpha_n}) \\ -\sum_{n=1}^{N} \mu_n (\lambda_2^{\alpha_n} - (\lambda_1 \lambda_2)^{-\alpha_n}) \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \tag{3.30}$$

En prenant $N = 1$, on a alors 2 paramètres caractérisant le comportement mécanique : μ et α Les paramètres μ_n ont des unités de contraintes (Pascal) et les paramètres α_n sont sans dimensions.

3.6 Synthèse de la revue de littérature

Suivant la revue de littérature, il est clair que la MCV non-linéaire a le potentiel de mener à une identification rapide et adéquate des propriétés mécaniques du cœur. Auprès de survivants de cancer, ces paramètres pourraient s'avérer être des biomarqueurs sensibles aux mécanismes compensatoires précédant les changements fonctionnels cardiaques. À terme, la méthodologie qui sera développée dans cet ouvrage ouvrira la porte à une application clinique facilement accessible de l'identification des propriétés mécaniques du cœur puisque cette méthode sera basée sur l'échographie.

CHAPITRE 4 ÉTUDE DES PRINCIPAUX PRÉDICTEURS DE LA SANTÉ CARDIOVASCULAIRE CHEZ LES SURVIVANTS DE CANCER

4.1 Article 1 : Obesity and insulin resistance determine ejection fraction in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia

Marc-Olivier Lapointe[1,3], Daniel Curnier[2,3], Delphine Périé[1,3], Valérie Marcil[2,3], Emile Levy[2,3], Simon Drouin[3], Nathalie Alos[3], Maja Krajinovic[3], Caroline Laverdière[3], Daniel Sinnett[2,3], Marie-Josée Raboisson[3,4], Gregor Andelfinger[3,4]

1. Ecole Polytechnique of Montreal, Montréal, QC, Canada
2. Université de Montréal, Montréal, QC, Canada
3. Sainte-Justine UHC, Montréal, QC, Canada
4. Service de Cariologie et Centre de Recherches, Sainte-Justine UHC, Montréal, QC, Canada

Cet article a été soumis le 11 juillet 2016 à la revue scientifique *Journal of the American College of Cardiology.*

4.1.1 Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest. There were no relationships with industry.

4.1.2 Acknowledgements

This work was supported by the Institute of Cancer Research (ICR) of the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), in collaboration with C17 Council, Canadian Cancer Society (CCS), Cancer Research Society (CRS), Garron Family Cancer Centre at the Hospital for Sick Children, Ontario Institute for Cancer Research (OICR) and Pediatric Oncology Group of Ontario (POGO) (grant number : TCF 118694), the National Sciences and Engineering Council (NSERC), and the Fonds de Recherche du Québec Nature et Technologies (FRQNT). G.A. holds a Fonds de Recherche du Québec – Santé (FRQS) Clinician-Scientist scholarship. The authors would also like to thank Vanessa Michaud, Annie Lavertu and Jennifer Tremblay-Flamand for the help with data acquisition and analysis.

4.1.3 Abstract

Background

Long-term cardiovascular health of survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia (cALL) is often compromised by a wide spectrum of anthracycline-related cardiac abnormalities. This population would benefit from early stratification of cardiovascular risks.

Objectives

In this study, we aimed to identify quantitative measures predictive of ventricular function with particular emphasis on strain imaging and parameters of obesity and insulin resistance.

Methods

A complete echocardiographic assessment of systolic and diastolic function was performed in 200 survivors of cALL (median age : 22, range : 8-40), 14.3 years after end of treatment (3.3-26.0 years). Data were analyzed according to cALL prognostic risk groups [standard risk (SR) and high risk (HR)], taking into account administration of dexrazoxane or lack thereof (HR_{dex} vs HR_{nodex}). Body fat mass was measured by Dual energy X-Ray absorptiometry (DXA) and insulin resistance by the homeostatic model assessment (HOMA-IR). Multivariate regressions were used to analyze predictive factors (drug exposure during therapy, metabolic parameters) for decreased 3D left ventricular ejection fraction.

Results

Compared with the SR group, survivors in the HR_{nodex} group had decreased systolic and diastolic function (lateral S', lateral E', end-systolic wall stress, $p<0.05$) and higher prevalence of cardiac abnormalities (HR_{nodex} : 24.5%, HR_{dex} : 7.5%, SR : 17.0%). Global longitudinal strain (GLS) was not significantly different between cALL risk groups. Higher body fat percentage z-score and insulin resistance were associated with a lower 3D left-ventricular fraction ($p<0.05$ and $p<0.001$ respectively) and 2D GLS ($p<0.05$). Both metabolic parameters provided highly accurate tests for discriminating survivors with reduced ejection fraction (AUC=0.805 and 0.765 respectively).

Conclusions

The actionable metabolic factors insulin resistance and body fat percentage z-score are the strongest predictors of 3D-LVEF in cALL survivors and potentiate anthracycline cardiotoxi-

city. We identify quantifiable parameters for obesity and insulin resistance whose use for stratification and intervention in cardiac follow-up should be assessed in future studies.

4.1.4 Keywords

Cardiotoxicity, late side effects, heart failure, echocardiography, strain, metabolic risk factors.

4.1.5 Abbreviations and acronyms

cALL = Childhood acute lymphoblastic leukemia
BMI = Body mass index
DXA = Dual energy X-Ray absorptiometry
EF = Ejection fraction
HOMA-IR = insulin resistance estimated using the homeostatic model assessment
HR = High Risk
LV = Left ventricle
GCS = Global Circumferential Strain
GLS = Global Longitudinal Strain
GRS = Global Radial Strain
SR = Standard Risk

4.1.6 Introduction

Treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL), consisting mainly of chemo- and radiotherapy, has considerable long-term side effects. Particularly, anthracyclines such as doxorubicin or adriamycin cause cardiac abnormalities (systolic and diastolic dysfunction, cardiac chamber dilation, increased afterload) in a dose-dependant manner (1,2). The cumulative prevalence of congestive heart failure in childhood cancer survivors has been established at 12.5% after 3 decades for patients treated with both radiotherapy and anthracyclines (3).

The most widely used echocardiographic parameter to identify cardiotoxicity is left ventricular ejection fraction (LVEF), with newer semi-automated 3D methods being less prone to visual estimation bias (4,5). In clinical routine, irreversible heart damage is usually detected late in the process by classical systolic or diastolic function assessment, thus shortening the time window for preventive measures (5).

Speckle-tracking echocardiography (STE) has recently emerged has a new sensitive technique to assess myocardium contractility and detect subclinical left ventricular dysfunction in cardiomyopathies (6,7). Global strains indices are accurate and angle-independent parameters that reflect heart contractility (8,9). Expert consensus from the American Society of Echocardiography (ASE) recommends that LVEF be combined with the calculation of wall motion score indices such as GLS in the evaluation of adult patients during and after cancer therapy (5).

Survivors of childhood ALL (cALL) have lower strain indices compared to healthy controls (10). However, whether strain measures are different in high risk cALL survivors remains unclear. Previous studies suggested that childhood cancer survivors presenting with metabolic syndrome are at greater risk of decreased longitudinal strain (11). In fact, several studies have reported a high prevalence of obesity and insulin resistance in this population, contributing to their increased cardiovascular risk (12-14).

In this study, we sought to quantify the long-term impact of cALL therapy on cardiovascular health. Specifically, in an effort to improve stratification of follow-up in different risk groups, we aimed to validate recognized risk factors and to quantify new potential interactions between metabolic determinants (obesity, insulin resistance and hypertension) and cardiovascular health of cALL survivors. We hypothesized that myocardial strain is representative of early modification of cardiac health and that obesity and insulin resistance are major determinants of cardiac function in cALL survivors.

4.1.7 Material and Methods

Cohort of survivors

Childhood ALL survivors (n=200) were recruited as part of the PETALE study from the Quebec cohort of Acute Lymphoblastic Leukemia survivors (QcALL) (Marcoux, S. Personal communication). Subjects (median age : 22, range : 8-40) were followed 14.3 ± 5.3 years after the end of their treatment (range : 3.3-26.0 years). A total of 60 survivors were below 18 years of age. The study was approved by the Institutional Review Board. Informed written consent was obtained from all participants and parents or legal guardians. Survivors had been treated with Dana Farber Cancer Institute (DFCI) cALL protocols, were minimally 5 years event-free since diagnosis and did not receive hematopoietic stem cell transplantation. Cumulative anthracycline and dexrazoxane dosages were gathered from medical records.

The cohort was divided in two groups based on cALL risk status (15,16). The HR group (n=111) included survivors treated for high risk cALL while the SR group (n=84) included those treated for standard risk cALL. We excluded 5 patients who were either treated with different protocols or were not categorized as SR or HR. In order to account for the cardioprotective effect of dexrazoxane, the HR group was stratified into the HR_{dex} (n=44) and HR_{nodex} group (n= 67), based on administration of cardioprotection.

Echocardiographic imaging

Each participant underwent complete transthoracic echocardiographic assessment including 2D-, 3D-, M-Mode, Doppler/Tissue Doppler and strain imaging using a Vivid 9 machine (GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin), according to previously published studies and recommendations (17-19). A 3D-LVEF <50% was considered abnormal. Myocardial strain analyses were conducted using dedicated commercial software (EchoPAC version 113, GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin). Inter-observer variability was evaluated on 3 experienced evaluators who analyzed 5 subjects with 2 repetitions. Intra-class correlation coefficients, measured over global strain indices, were higher than 0.88 for each patient. Thus, a single evaluator carried out each analysis and two evaluators conducted all the strain analyses. For each analysis, quality of tracking was evaluated visually on a 0 to 3 scale (from bad to excellent). Poor quality automated tracking was excluded (2 exclusions). Analysis was also excluded if software considered tracking quality as being poor for more than one segment (41 exclusions). To ensure data quality, mean indices were not computed if they could not be averaged over at least two heart cycles (42 exclusions for GLS, 21 exclusions for GCS and GRS). All strain measurements were performed similarly to previously published studies

(10,11). Abnormal strain measures were defined as being outside two standard deviations from index distribution.

Cumulative prevalence of cardiac abnormalities

Cardiac abnormalities were defined as any echocardiographic measure outside 2 standard deviations of distributions based on population of healthy subjects (5,17,18,20). An abnormal echocardiogram was defined as having 2 or more cardiac abnormalities out of the 10 potential abnormalities listed in Table 5. When available, age groups or gender were differentiated to fit the appropriate distribution. Only adult survivors were included in prevalence analysis to avoid mixing types of distribution.

Body composition and insulin resistance

Body fat mass was measured by Dual energy X-Ray absorptiometry (DXA, Lunar Prodigy device, GE Healthcare). Body fat percentage (BF) was defined as the percentage of fat mass over total body mass. Body fat indices, their z-scores and categories were computed using normal values based on a NHANES study (21). Fasting glucose and insulin were measured and the state of insulin resistance was estimated using the homeostatic model assessment (HOMA-IR) [insulin (mIU/L) x glucose (mmol/L)/22.5] (22). For HOMA-IR, a value ≥ 2.86 was considered as abnormal in adults (23), while HOMA-IR $\geq$ 95th percentile of a French-Canadian population were considered high for children (24).

Statistical analysis

Echocardiography data were analyzed using Rstudio version 0.99.892 with R 3.2.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) (`http://cran.r-project.org/`). Normal distribution of data was checked by Shapiro-Wilk's test and equality of variance condition by Bartlett's test. Parameter values are shown as mean $\pm$ standard deviation (SD). Cohort statistics were derived using a two-way ANOVA using prognostic risk groups and gender as factors. In order to adjust results for age and time since end of treatment, comparisons between groups were performed using a multivariate analysis. Variables with skewed distributions were analyzed with a generalized linear model with a log-transformed response (25). Every variables or log-transformed variables had normal distribution, which allowed the use of parametric tests. Since there were some missing values in the data frame, we conducted a type I ANOVA to assess factor interaction and a type II ANOVA if interaction was not significant. P value < 0.05 was considered as statistically significant. Correlations were mea-

sured using a Pearson's product moment correlation. Post-hoc multiple comparison analyses were conducted on adjusted means using Tukey's HSD. Kaplan-Meier analysis (rms package v4.5.0) was conducted to study the event-free survival curve of survivors as a function of the time since the end of treatment. Events were defined either as a cardiac abnormality or an abnormal echocardiogram. In order to identify associations with risk factors, we carried out multivariate regression analyses. These analyses were adjusted for age and sex and measured relations of either GLS or LV ejection fraction to several risk factors (body fat percentage z-score, hypertension and insulin resistance based on HOMA-IR). Receiver-operating characteristics (ROC), the area under the curve (AUC) and related power calculations were carried out using R packages ROCR (v1.0.7) and pROC (v1.8).

4.1.8 Results

Cohort of survivors

Table 1 shows the demographic characteristics of the cohort. HR_{nodex} survivors were significantly older than HR_{dex} and SR survivors (HR_{nodex} : 27.3±5.9 y ; HR_{dex} : 18.9±5.0 y ; SR : 20.1±4.7 y ; $p<0.001$) and time since end of treatment was different in the 3 groups (HR_{nodex} : 18.1±3.3 y ; HR_{dex} : 8.9±3.2 y ; SR : 14.0±4.8 y ; $p<0.001$). Therefore, those two parameters were treated as confounding factors. There were no significant differences between groups for weight or BMI, but SR patients were significantly taller than HR_{dex} patients (HR_{nodex} : 166.6±10.2 cm ; HR_{dex} : 162.1±11.5 cm ; SR : 166.1±8.4 cm ; $p<0.05$). In total, 35 adult survivors (25%) were considered obese according to the FMI classification. Men had higher diastolic blood pressure than women (men : 67.3±9.1 mmHg ; women : 63.7±7.5 mmHg ; $p<0.05$). After adjusting for age, there were no differences in systolic or diastolic blood pressure between risk groups.

Cardiac dimensions and systolic function analysis

M-mode cardiac measures are presented in Table 2. There were no significant differences between groups after adjusting for age and time since end of treatment. Measurements of systolic function are presented in Table 3. Left ventricular shortening fraction was lower in HR_{nodex} compared to SR. Lateral S' wave amplitude was decreased in HR_{nodex} compared to SR group for both left ventricle and right ventricle. End-systolic wall stress was higher in HR_{nodex} compared to SR group. We also found a positive association between time since the end of the treatment and end-systolic wall-stress ($r=0.18$, $p<0.05$). Moreover, 3D LVEF was negatively correlated to BMI ($r=-0.28$, $p<0.001$) and diastolic blood pressure ($r=-0.21$,

$p<0.05$).

Diastolic function analysis

Diastolic function measurements are shown in Table 3. Diastolic filling of left ventricle was abnormal in HR_{nodex} group since lateral E' wave was reduced compared to SR and septal E' wave was reduced compared to HR_{dex}. In line with the ASE recommendations for diastolic function evaluation (17), we found no survivors with diastolic dysfunction.

Myocardial strain analysis

Several analyses were excluded because of our strict retention criteria. At the end, strain analyses from 115 survivors were included for longitudinal strain and from 136 survivors for circumferential strain. Strain results indicated no significant differences between groups neither for the 2D strain analysis, nor for the 3D strain analysis (Table 4). Three survivors had decreased GLS (1 SR, 2 HR_{nodex}), 4 had decreased GCS (1 SR, 2 HR_{nodex} and 1 HR_{dex}) and 3 had decreased GRS (2 SR, 1 HR_{dex}). No survivor had more than one decreased index. Local analysis of the posterior segment revealed a decreased contractility pattern in several survivors, but this effect was not group-specific. The strain rate was not different between risk groups as opposed to Tissue Doppler measurements. 3D LVEF was correlated with 2D GLS ($r=-0.49$; $p<0.001$) and 3D GLS ($r=-0.54$, $p<0.001$). No correlations were found between doxorubicin cumulative dose and ejection fraction, shortening fraction or global strain indices. In this study, women had a significantly higher GLS 2D than men (women : -18.0±1.9 ; men : -16.1±2.0 ; $p<0.001$).

Cumulative prevalence of cardiac abnormalities

Cardiac abnormalities are presented in Table 5. Prevalences were irrespective of gender. Global prevalence of cardiac abnormalities was higher in HR_{nodex} group compared to SR and HR_{dex} groups (HR_{nodex} : 24.5%, HR_{dex} : 7.5%, SR : 17.0%).

Body composition and insulin resistance

To assess the influence of anthropometric and metabolic status on cardiac function, we compared body composition and biomarkers of insulin sensitivity in patients with preserved EF versus reduced EF (Figure 1). Survivors with reduced EF had a higher body fat percentage, body fat z-score and FMI. Additionally, they had increased fasting glucose and insulin as well

as a higher HOMA-IR index. Prevalence of abnormal echocardiogram was globally increased in obese subjects, but the effect was more important in the HR_{nodex} group (Figure 2).

Time-dependence of treatment related effects

Time after treatment is known to affect cardiovascular output. Kaplan-Meier statistics revealed that two decades after the end of treatment, the proportion of survivors without any cardiac abnormalities across all risk groups fell below 65% (Figure 3A). Additionally, our results showed that obese survivors (based on FMI or body fat percentage z-score >2), or survivors with insulin resistance are more at risk of decreased 3D LVEF over time (Figure 3B-D).

Multivariate regression analysis

We found that a decreased 3D LVEF was associated with an increased body fat z-score and insulin resistance (Table 7). In fact, 57% of survivors with 3D LVEF<50 were classified as insulin resistant. However, body mass index was not associated with 3D LVEF when insulin resistance was taken into account. Ejection fraction was not associated with doxorubicin or dexrazoxane cumulative dose, age or gender. Moreover, hypertension was not a determining factor of 3D LVEF or GLS. Insulin resistance was also associated with decreased Simpson's rule LVEF (coefficient=-2.49, $p<0.05$), lower 3D GLS (coefficient=2.54, $p<0.001$) and lower 2D GLS (coefficient=1.15, $p<0.05$). High body fat percentage was related to lower 2D GLS (coefficient=0.51, $p<0.05$). There was no interaction between these metabolic parameters and elevated end-systolic wall stress.

The influences of body fat percentage and insulin resistance were different among groups. In HR_{nodex}, only body fat percentage was associated with 3D LVEF (coefficient= -1.14, $p<0.05$) whereas in HR_{dex} and SR groups, only insulin resistance was found associated (coefficient= -3.47, $p<0.05$).

ROC curve analysis

Figure 4 shows the ROC curves that determine the capability of body fat percentage z-score and HOMA-IR to discriminate between cALL patient with preserved versus those with reduced EF. Figures 6A and 6B show identical analyses for the combined SR/HR_{dex} group and HR_{nodex} group, respectively. Best cut-off for body fat percentage z-score (AUC=0.805) was found to be 1.27 with a specificity and a sensitivity of 78% to differentiate preserved versus reduced 3D-LVEF with high statistical power (sigma level = 0.001 ; power=0.95).

Logistic regression accounting for both HOMA-IR and body fat percentage z-score was an even better classifier (AUC=0.824). HOMA-IR had no utility to predict decreased 3D LVEF in HR_{nodex} survivors (sigma level=0.28, power=0.8).

4.1.9 Discussion

In this prospective study, we quantified in details metabolic risk factors and echocardiographic imaging in a cohort of 200 cALL survivors and showed for the first time that body fat percentage z-score and HOMA-IR are the main long-term determinants of left ventricular function. We find that those two parameters are the strongest predictors of 3D-LVEF, irrespective of ALL risk group, gender, age, arterial tension, doxorubicine dose and dexrazoxane treatment. We confirm the findings of previous studies showing a time-dependent increase of anthracycline cardiotoxicity, in particular for parameters of left ventricular systolic function, which is worsened by obesity and insulin resistance. Our results demonstrate a significant prevalence of cardiac risk factors and subclinical cardiac damage in long-term cALL survivors, correlated to quantifiable intervention targets. Importantly, these parameters are sufficient for risk stratification within the cALL group alone, whereas strain measures did not emerge as significant predictors of cardiac damage. While many studies in the field have focused on detecting differences in *survivors versus controls*, we here put emphasis identifying clinically useful markers to detect *survivors with preserved versus those with reduced 3D-LVEF*.

Cardiac function parameters

Consistent with numerous previous studies, we find a significant prevalence of cardiac dysfunction as measured by semi-automated 3D-LVEF, currently the most advanced volumetric parameter to evaluate systolic function. Overall, 12.3% of cALL survivors have decreased 3D-LVEF $< 50\%$, which is a clinically relevant threshold for abnormal cardiac function. This prevalence was high compared to previous findings from the St-Jude Lifetime Cohort Study in which 5.8% of the participants had 3D EF<50% (11). Also, the pattern of additional anomalies, such as significantly higher wall stress in the HR_{nodex} group, reduced lateral S' wave of the right ventricle, as well as decreased spetal E' wave of the left ventricle, points to persistent alterations of systolic and diastolic function parameters particularly in non-cardioprotected cALL survivors. However, as noted in previous studies, while differences for these parameters are statistically significant between cALL groups, they overlap too much to be clinically useful as discriminants. In addition, while we observe a weak, but significant correlation of strain parameters with ejection fraction, we did not find this imaging modality to be useful for stratification of risk groups. In our hands, there were a substantial number of dropouts due to

poor imaging quality, further reducing the utility of strain for a widespread application in this patient group. These results indicate that there are significant dose-dependant side effects of anthracycline treatment, especially when dexrazoxane is not administered. Since survivors from the PETALE cohort had been treated with recent protocols in which lower cumulative doses are administered, they may be representative of a growing patient population with an overall lower probability of developing doxorubicin-induced congestive heart failure. Even so, this shift towards a decreased heart function reveals subclinical changes in cALL survivors, particularly in the HR_{nodex} group, with a strong potential towards late decompensation (3).

Myocardial strain

Our inability to detect significant differences in myocardial strain parameters between patient groups may be due to several different factors. It is conceivable that such differences occur only later in life, that they were too small to detect, or that we had too many drop-outs given to our stringent quality criteria. In fact, noise was particularly important in the posterior segment of the ventricle on short axis images. In addition, recent intervendor harmonization has rendered published control values irrelevant for our study.

Influence of metabolic factors

A number of studies have assessed the influence of metabolic factors on treatment-related cardiac dysfunction (11,26), as well as the prevalence and patterns of endocrine and metabolic disturbances among survivors of childhood leukemia. These studies have shown that HOMA-IR is frequently elevated, even in the presence of subjects with normal BMI (27). In agreement with these studies, we find that 30% of adults survivors in our cohort are either insulin-resistant, obese, or both. In order to adjust for the sex- and age-dependance of body fat indices, we have opted to use the body fat percentage z-score. In our hands, this is the clinically most useful index to reliably quantify obesity in the cALL cohort. To our knowledge, we here report correlations between these metabolic parameters and 3D-LVEF. Over time, we observe significantly different outcomes for freedom from abnormal 3D-LVEF for insulin-resistant versus non insulin-resistant survivors, as well as for non-obese versus obese individuals (Figure 3). The fact that the two curves start to diverge between $10 - 15$ years post treatment, with more important differences thereafter, raise the possibility that trajectories for potentiating treatment-related toxicity are predetermined by metabolic factors in an actionable window that precedes overt dysfunction. In fact, ROC curve analysis in the entire cohort demonstrates that both HOMA-IR and body fat percentage z-score alone provide already a highly accurate tests for discriminating survivors with preserved versus re-

duced ejection fraction, with an AUC of 0.765 and 0.805 respectively. Importantly, the cutoff optimizing both specificity and sensitivity for body fat percentage z-score (1.27) was lower than could be expected from control data. This intriguing result suggests that the threshold for cardiovascular risk associated with obesity might need to be adapted for cALL survivors. Self-reported measures for metabolic syndrome, fasting glucose alone or BMI would not have had this discriminatory ability. Although the large AUC for both HOMA-IR and body fat mass % z-score implies already a high discriminative ability to stratify cALL survivors, further prospective studies in independent cohorts are needed to determine the true diagnostic performance of the cutoff value and of additional parameters that could improve this test. In order to improve accessibility of cALL survivors, such tests should ideally be readily available, which is not necessarily the case for a more widespread application of DXA scans at this moment. A clear link between insulin resistance and heart failure has been established in numerous previous studies, in particular in the settings of ischemic and diabetic cardiomyopathy (28). Mechanistically, heart failure and insulin resistance are linked at metabolic level through a decrease in metabolic flexibility, uncoupling of energy generation, and accompanying changes in the free fatty acid – glucose ratios (28). At endocrine level, an increase in sympathetic activity, insulin-like growth factors and neurohumoral activation has been well documented. Altered tissue perfusion and hypertension are important contributors at vascular level. Our study adds to the mounting evidence that similar cascades are clinically relevant, and points to the possibility that exercise programs and nutritional counselling in a limited window of time may improve HOMA-IR/obesity and thus outcomes in this patient population (29). However, longitudinal studies are now required before concluding that such interventions have preventive potential.

Study limitations

Several studies have reported strain and metabolic evaluations in long-term survivors of childhood cancer (14,30). Here, we present the first comprehensive correlation of HOMA-IR and quantitation of obesity by DXA scan with 3D-LVEF. When interpreting our results, the following limitations should still be considered. Despite the prospective nature of the study, no extrapolation can be made yet as to the predictive value of the assessment we have performed in this study. In particular, longitudinal assessment of this cohort will be required to assess whether echocardiographic or metabolic parameters are correlated with future cardiovascular adverse events. Enlarging the catchment for our study will allow more robust statistical analyses, in particular for multivariate assessment of confounding variables. Also, future studies will have to include additional biomarkers allowing to distinguish more precisely the nature of disturbances through insulin resistance at metabolic, endocrine and

vascular level. Finally, future intervention studies should adhere to similar patient assessment in order to facilitate ascertain the truly causal factors and consequences in insulin-resistance cardiovascular morbidity in this cohort.

4.1.10 Conclusions

Our findings suggest that the metabolic factors HOMA-IR and body fat index z-score are the main potentiators of anthracycline cardiotoxicity in cALL in the long term. They have stronger predictive value than other parameters and reveal actionable targets for future study of interventional measures aimed at preventing left ventricular dysfunction.

4.1.11 Perspectives

Competency in Medical Knowledge : Deleterious effects of anthracycline chemotherapy for childhood leukemia are very strongly determined by metabolic status after remission.

Translational outlook : While our study does not identify what the cause-effect relationship is between increased body fat / insulin resistance and cardiac damage through anthracyclines, it does suggest quantitative thresholds for those parameters in future interventional studies aimed at preventing cardiotoxicity.

4.1.12 References

1. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2005 ;23 :2629-36.
2. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer : retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. BMJ 2009 ;339 :b4606.
3. van der Pal HJ, van Dalen EC, van Delden E et al. High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. Journal of Clinical Oncology 2012 ;30 :1429-1437.
4. Group Cso. Long Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancer, Version 4.0. October 2013 ed, 2013.
5. Plana JC, Galderisi M, Barac A et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy : a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Journal of the American Society of Echocardiography 2014 ;27 :911-939.

6. Nesbitt GC, Mankad S, Oh JK. Strain imaging in echocardiography : methods and clinical applications. The international journal of cardiovascular imaging 2009 ;25 :9-22.
7. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging : how useful is it in clinical decision making ? European heart journal 2015 :ehv529.
8. Langeland S, D'hooge J, Wouters PF et al. Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle. Circulation 2005 ;112 :2157-2162.
9. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography : validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. Journal of the American College of Cardiology 2006 ;47 :789-793.
10. Christiansen JR, Massey R, Dalen H et al. Utility of Global Longitudinal Strain by Echocardiography to Detect Left Ventricular Dysfunction in Long-Term Adult Survivors of Childhood Lymphoma and Acute Lymphoblastic Leukemia. The American Journal of Cardiology 2016.
11. Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK et al. Comprehensive echocardiographic detection of treatment-related cardiac dysfunction in adult survivors of childhood cancer : results from the St. Jude lifetime cohort study. Journal of the American College of Cardiology 2015 ;65 :2511-2522.
12. Garmey EG, Liu Q, Sklar CA et al. Longitudinal changes in obesity and body mass index among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia : a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2008 ;26 :4639-45.
13. Gurney JG, Ness KK, Sibley SD et al. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer 2006 ; 107 :1303-12.
14. Nottage KA, Ness KK, Li C, Srivastava D, Robison LL, Hudson MM. Metabolic syndrome and cardiovascular risk among long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia - From the St. Jude Lifetime Cohort. Br J Haematol 2014 ;165 :364-74.
15. Barry E, DeAngelo DJ, Neuberg D et al. Favorable outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium protocols. Journal of Clinical Oncology 2007 ;25 :813-819.
16. Silverman LB, Stevenson KE, O'Brien JE et al. Long-term results of Dana-Farber

Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985–2000). Leukemia 2010 ;24 :320-334.

17. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography 2009 ;22 :107-133.
18. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quantification : a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. Journal of the American Society of Echocardiography 2005 ;18 :1440-1463.
19. Grossman W, Jones D, McLaurin L. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. Journal of Clinical Investigation 1975 ;56 :56.
20. Caballero L, Kou S, Dulgheru R et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data : results from the NORRE Study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015 :jev083.
21. Kelly TL, Wilson KE, Heymsfield SB. Dual energy X-Ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. PLoS One 2009 ;4 :e7038.
22. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. Diabetes care 2004 ;27 :1487-1495.
23. Chen J, Wildman RP, Hamm LL et al. Association Between Inflammation and Insulin Resistance in US Nondiabetic Adults Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes Care 2004 ;27 :2960-2965.
24. Allard P, Delvin EE, Paradis G et al. Distribution of fasting plasma insulin, free fatty acids, and glucose concentrations and of homeostasis model assessment of insulin resistance in a representative sample of Quebec children and adolescents. Clinical Chemistry 2003 ;49 :644-649.
25. McCullagh P, Nelder JA. Generalized linear models : CRC press, 1989.
26. Armenian SH, Sun CL, Vase T et al. Cardiovascular risk factors in hematopoietic cell transplantation survivors : role in development of subsequent cardiovascular disease. Blood 2012 ;120 :4505-12.
27. Tonorezos ES, Vega GL, Sklar CA et al. Adipokines, body fatness, and insulin resistance among survivors of childhood leukemia. Pediatric blood & cancer 2012 ;58 :31-36.
28. Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. Nature Reviews Endocrinology 2016 ;12 :144-153.

29. Järvelä LS, Kemppainen J, Niinikoski H et al. Effects of a home-based exercise program on metabolic risk factors and fitness in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatric blood & cancer 2012 ;59 :155-160.

30. Ganame J, Claus P, Uyttebroeck A et al. Myocardial dysfunction late after low-dose anthracycline treatment in asymptomatic pediatric patients. Journal of the American Society of Echocardiography 2007 ;20 :1351-1358.

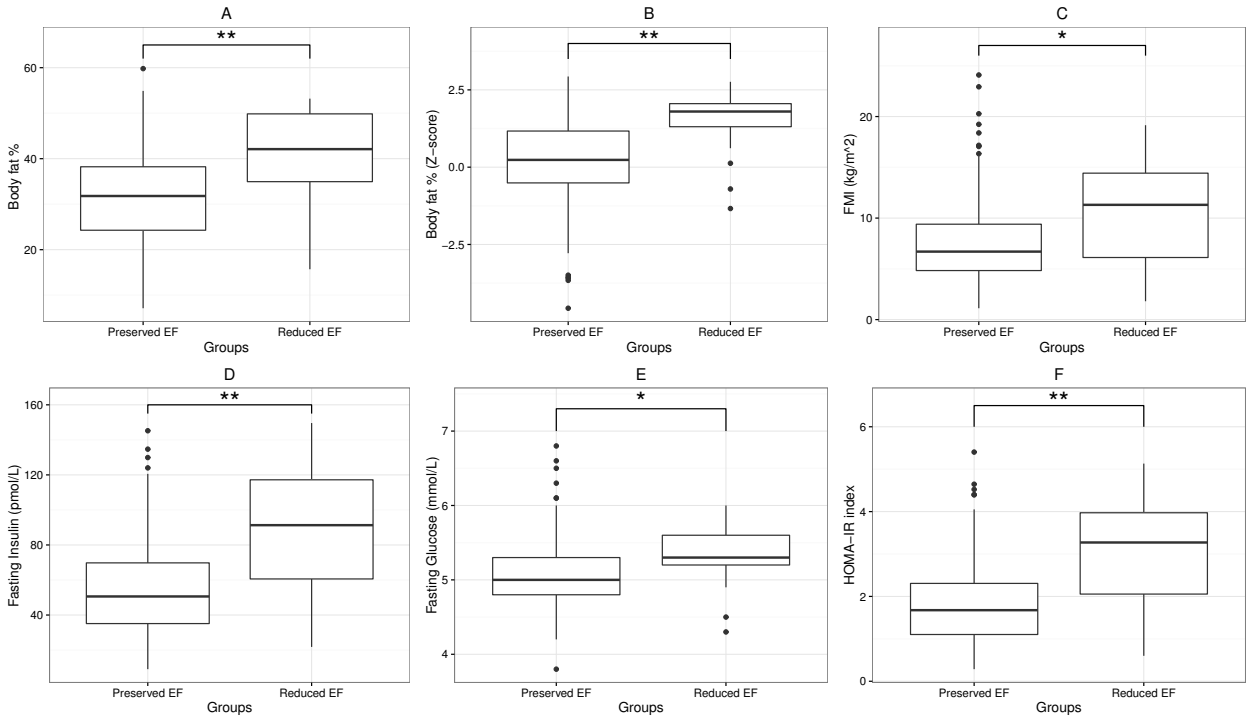


Figure 1 – Metabolic risk factors distributions for survivors with preserved versus reduced ejection fraction

P-values are calculated using Mann-Whitney test. *p<0.05,**p<0.001

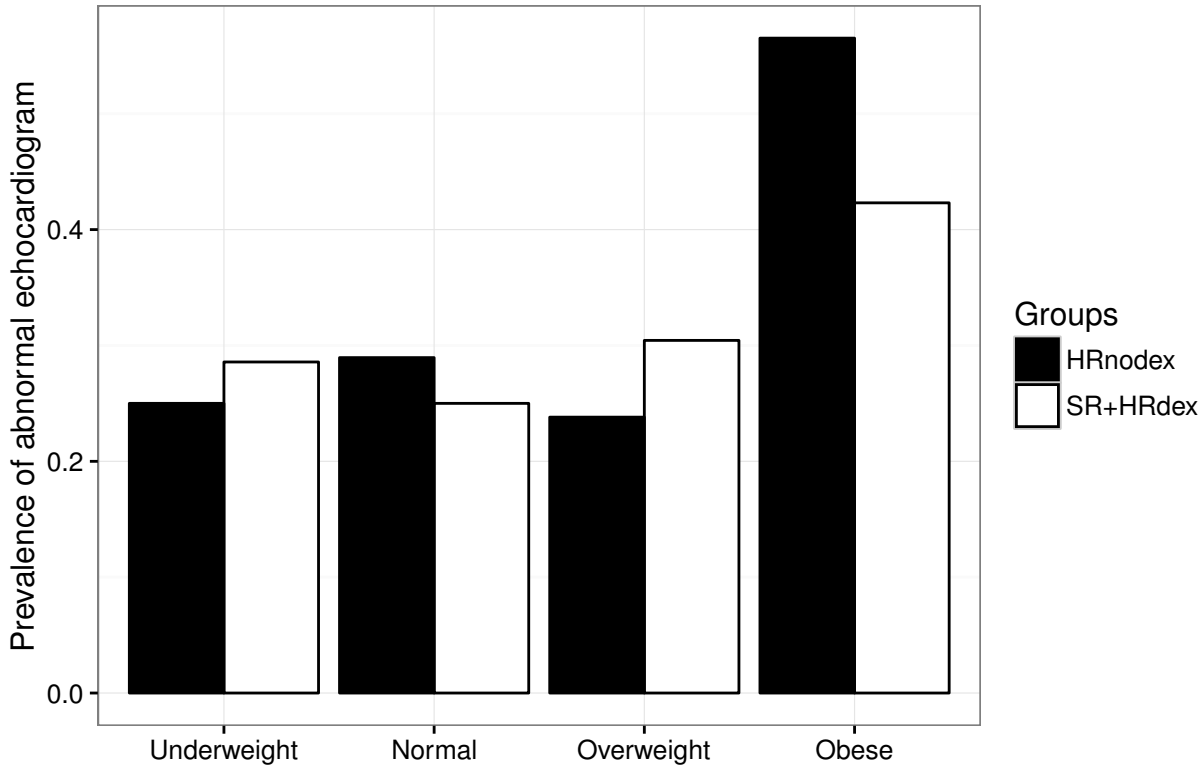


Figure 2 : Prevalence of abnormal echocardiogram according to fat mass index
The prevalence globally increases with fat mass index in HR_{nodex} group.

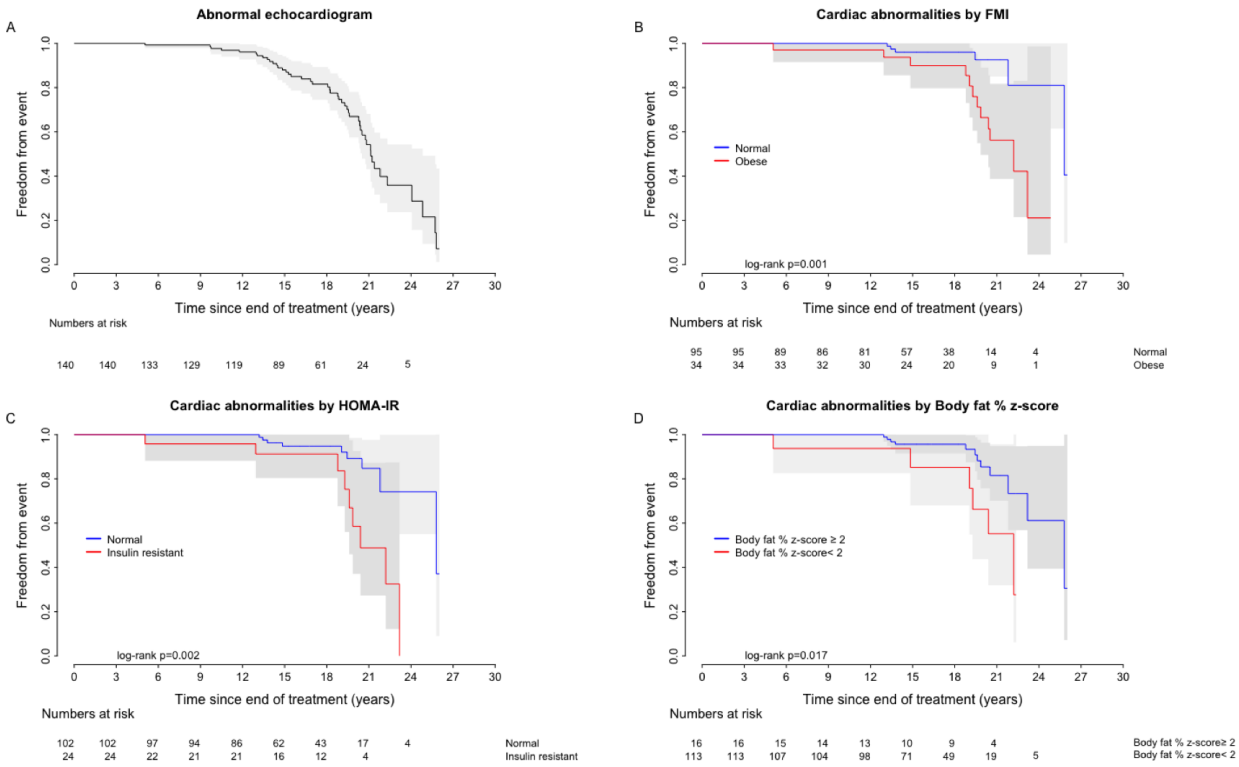


Figure 3 - Kaplan-Meier analysis for cardiac abnormalities

Freedom from event is presented with 95% confidence interval. Trajectories are presented according to insulin resistance, obesity based on FMI or obesity based on body fat percentage z-score. A : Event correspond to >2 cardiac abnormalities, B-D : Event corresponds to decreased 3D ejection fraction

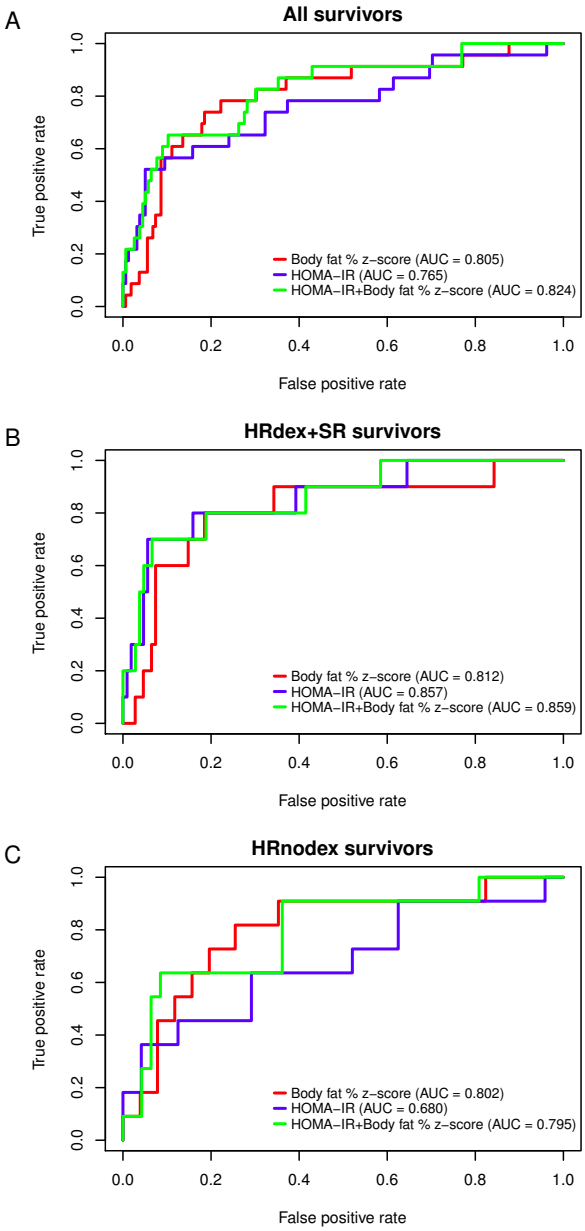


Figure 4 – ROC curves for prediction of decreased 3D LVEF

Curves are shown for all survivors (A), HR_{dex}+SR groups (B), and HR_{nodex} group (C) based on three predictors : body fat percentage z-score, HOMA-IR and the combination of both index through logistic regression.

Table 1 : Cohort characteristics

Description of cohort characteristics according to cALL risk groups and gender. Two-way ANOVA p-values are given for comparison of risk groups and gender. BMI= body mass index, SBP=systolic blood pressure, DBP=diastolic blood pressure.

Parameter	HR_{nodex}		HR_{dex}		SR		Total	p groups	p gender
Gender	Male	Female	Male	Female	Male	Female	-	-	-
n	37	30	19	25	38	46	200	-	-
Age (year)	27.2±5.5	27.4±6.5	18.1±4.6	19.5±5.3	19.2±4.4	20.8±4.9	22.4±6.4	**<0.001**	0.163
Height (m)	172.6±8.2	159.0±7.0	167.1±14.9	158.4±6.5	170.1±8.1	162.2±6.8	165.2±9.9	**0.048**	**<0.001**
Weight (kg)	73.2±15.1	66.8±16.5	67.4±16.0	60.6±16.5	68.6±17.4	65.9±17.5	67.5±16.8	0.161	**0.041**
BMI	23.7±3.3	24.1±5.9	24.5±4.6	25.7±5.2	23.5±4.4	24.9±6.2	24.5±5.2	0.424	0.126
SBP (mmHg)	123.6±11.6	107.7±22.5	118.6±10.2	108.1±9.2	118.6±7.2	113.2±11.5	115.3±13.9	0.468	**<0.001**
DBP (mmHg)	71.5±10.7	65.1±7.8	65.8±8.1	63.3±7.0	64.1±6.2	62.9±7.9	65.4±8.5	**0.001**	**0.007**
Cumulative Anthracycline dose (mg/m^2)	277.3±62.7	285.8±55.0	282.0±39.3	298.3±49.0	55.4±18.9	52.5±18.6	184.3±122.8	**<0.001**	0.397
Patients who received dexrazoxane dose (%)	0.0%	0.0%	33.9%	45.5%	0.0%	0.0%	22.0%	-	-
Cumulative Dexrazoxane dose (mg/m^2)	-	-	2661.1±509.1	2771.6±533.2	-	-	2726.3±523.3	-	0.634
Age at diagnostic (year)	7.3±5.4	7.1±5.3	7.9±5.1	7.8±5.1	3.7±1.8	4.1±2.1	5.9±4.4	**<0.001**	0.923
Treatment length (years)	2.1±0.4	2.0±0.4	2.2±0.1	2.2±0.1	2.1±0.1	2.2±0.5	2.1±0.3	0.290	0.963
Time since end of treatment (years)	17.7±3.3	18.6±3.3	8.1±3.2	9.5±3.1	13.4±4.4	14.5±5.2	14.3±5.3	**<0.001**	0.053

Table 2 : Cardiac dimensions

Comparisons between cALL risk groups taking into account dexrazoxane. p-value are adjusted for age and time since end of treatment. Ao= Aorta, LA=Left atrium, LV= Left ventricule.

Parameter	**HR_{nodex}**	**HR_{dex}**	**SR**	**p**
LA/Ao ratio	1.16±0.19	1.23±0.16	1.17±0.20	0.321
LV diameter at diastole (mm)	49.4±4.6	46.9±4.0	47.7±4.2	0.337
LV diameter at systole (mm)	32.4±3.6	30.1±3.4	30.8±3.4	0.147
LV posterior wall thickness at diastole (mm)	6.8±1.2	6.9±1.8	6.8±1.3	0.431
LV posterior wall thickness at systole (mm)	12.4±2.2	12.8±2.4	12.6±2.1	0.139
Indexed LV mass (g/m2)	77.0±20.8	70.6±13.5	72.2±17.4	0.196
Indexed LA end-systolic volume (ml/m2)	19.1±7.1	18.4±5.4	18.1±5.8	0.998

Table 3 : Echocardiographic systolic and diastolic function assessment

Comparisons between cALL risk groups taking into account dexrazoxane. p-value are adjusted for age and time since end of treatment. IRT : Isovolumic relaxation time, MP index : Myocardial performance index, SF : shortening fraction, TAPSE : Tricuspid annular plane systolic excursion.

Parameter		**HR_{nodex}**	**HR_{dex}**	**SR**	**p**
Systolic function					
LV	EF Simpson's rule (%)	55.6±5.0	56.6±5.6	56.3±4.7	0.520
	3D EF (%)	52.7±4.1	53.9±4.2	53.5±3.7	0.684
	SF (%)	34.0±4.1	35.9±4.9	35.5±3.9	**0.030**
	Lateral S' wave (cm/s)	10.7±2.3	11.1±2.1	11.6±2.4	**0.041**
	End-systolic Wall Stress (g/cm^2)	52.8±18.5	44.5±14.5	45.2±13.0	**0.028**
	MP index	0.34±0.11	0.35±0.09	0.32±0.08	0.066
RV	Lateral S' wave (cm/s)	12.9±2.0	13.2±1.6	13.7±2.1	**0.003**
	MP index	0.33±0.10	0.33±0.11	0.34±0.10	0.259
	TAPSE (mm)	22.0±4.4	22.4±4.4	23.0±3.8	0.160
Diastolic function					
LV	IRT (ms)	71.8±16.1	68.9±11.5	65.6±13.7	0.113
	E/A ratio mitral	1.6±0.4	1.9±0.5	1.7±0.4	0.425
	Lateral E' (cm/s)	14.7±2.7	16.0±3.2	16.8±2.6	**0.036**
	Septal E' (cm/s)	11.6±2.2	14.0±3.1	13.6±2.4	**<0.001**
	Lateral E/E' ratio	5.6±1.8	5.3±1.2	5.0±1.1	0.075
	Septal E/E' ratio	6.9±1.6	6.4±1.4	6.3±1.3	0.142

Table 4 : Myocardial strain assessment

Comparisons between cALL risk groups taking into account dexrazoxane. p-value are adjusted for age and time since end of treatment. GCSPost : Circumferential strain at posterior segment, GCSRs : Global circumferential strain rate at systolic peak, GLSRs : Global longitudinal strain rate at systolic peak, GPLS 3D : Global peak longitudinal strain (3D), GRSPost : Radial strain at posterior segment.

Parameter	**HR_{nodex}**	**HR_{dex}**	**SR**	**p**
GLS 2D (%)	-17.0±2.3	-17.1±2.2	-17.3±2.0	0.970
GCS 2D (%)	-19.1±2.8	-20.2±3.6	-19.5±2.8	0.277
GRS 2D (%)	37.3±9.9	37.8±7.3	40.3±9.4	0.1403
GPLS 3D (%)	-11.1±3.6	-12.4±3.4	-12.3±3.0	0.518
GCSpost (%)	-17.0±5.2	-17.1±4.4	-16.6±4.5	0.853
GRSpost (%)	39.8±10.2	42.3±7.4	42.9±10.6	0.460
GLSRs (1/s)	-0.93±0.14	-0.93±0.14	-0.94±0.12	0.975
GCSRs (1/s)	-1.22±0.23	-1.28±0.24	-1.22±0.21	0.320

Table 5 : Prevalence of cardiac abnormalities on 2D and Doppler echocardiography

Where applicable, for variables with age-specific distribution, comparisons were made for subjects ≥18 years of age. IRT : Isovolumic relaxation time, SF : shortening fraction.

	Parameter	**HR_{nodex} N (%)**	**HR_{dex} N (%)**	**SR N (%)**	**All survivors $N_{abnormalities}/N_{total}$ (%)**
Systolic function	3D LVEF <50	11 (17.2)	4 (18.2)	6 (12)	23/187 (12.3)
	SF<29	5 (7.8)	2 (9.1)	1 (2.0)	9/200 (4.5)
	LV S' wave	1 (1.6)	0 (0)	2 (3.9)	3/140 (2.1)
	RV S' wave	1 (1.6)	0 (0)	1 (2)	2/140 (1.4)
Diastolic function	IRT	26 (40.6)	10 (45.5)	17 (34.0)	55/140 (38.6)
	Septal E/E'	5 (7.8)	1 (4.5)	1 (2.0)	7/140 (5.0)
	Lateral E/E'	2 (3.1)	0 (0)	0 (0)	2/140 (1.4)
Other	LV indexed mass	14 (21.9)	1 (4.5)	8 (16.0)	23/140 (16.4)
	LV posterior wall thickness at diastole	17 (26.6)	6 (27.3)	18 (36)	43/140 (30.7)
	LV diameter at diastole	7 (10.9)	1 (4.5)	3 (6.0)	11/140 (7.9)

Table 6 : Metabolic factors for ALL risk groups

Comparisons between cALL risk groups taking into account dexrazoxane. p-value are adjusted for age and time since end of treatment. FMI=fat mass index.

	HR_{nodex}	HR_{dex}	SR	p
Body Fat percentage (%)	34.6±11.2	33.0±11.8	30.5±11.2	0.090
Body fat percentage (Z-score)	0.6±1.2	0.3±1.5	0.0±1.4	0.170
FMI (kg/m^2)	8.5±4.3	7.5±4.0	7.8±4.5	0.172
Fasting glucose (mmol/L)	5.2±0.5	5.1±0.7	5.0±0.5	0.492
Fasting insulin (pmol/L)	56.0±28.9	63.2±44.6	63.0±31.2	0.814
HOMA-IR	1.9±1.1	2.1±1.4	2.0±1.1	0.659

Table 7 : Factors association with 3D LV ejection fraction using multivariate regression

Coefficients of the associative model are given with 95% confidence interval. Regression resulted in R^2=0.2539. DBP=diastolic blood pressure, SBP=systolic blood pressure.

Parameter	Coefficients	95% CI		p-value
Body Fat % (z-score)	-0.56	-1.07	-0.06	**0.029**
Age (years)	-0.05	-0.17	0.06	0.373
Gender (1=Male, 2=Female)	1.03	-0.21	2.27	0.104
Doxorubicine (mg/m^2)	0.00	-0.01	0.01	0.738
Dexrazoxane (mg/m^2)	0.00	0.00	0.00	0.604
Insulin resistance (1=normal, 2=IR)	-3.06	-4.85	-1.27	**<0.001**
Hypertension (1=normal, 2=diagnosed)	-0.79	-2.48	0.90	0.356

CHAPITRE 5 APPLICATION 2D DE LA MÉTHODE DES CHAMPS VIRTUELS AU CŒUR

5.1 Introduction

L'évaluation clinique de la fonction cardiaque de survivants de LLA a permis de mieux comprendre les enjeux reliés au développement d'une nouvelle technique diagnostique. Malgré les nouveautés dans le domaine telles que l'imagerie de déformation et l'échocardiographie 4D, le diagnostic précoce de l'insuffisance cardiaque demeure un défi. En clinique, l'évaluation des propriétés mécaniques du tissu cardiaque ne fait pas encore partie de l'arsenal diagnostic. Pourtant, il existe un lien entre le comportement mécanique du myocarde et la santé cardiovasculaire du patient [47]. Il nous appartient donc d'expliciter ce lien.

Dans ce chapitre, la technique d'identification des paramètres mécaniques du cœur que nous proposons à partir d'images médicales et basée sur la MCV sera décrite. Cette méthode sera appliquée sur des images échocardiographiques 2D en vue apicale court axe.

5.2 Méthodologie 2D

La méthode proposée comporte les étapes suivantes :

1. Importation des données Écho et ECG ;
2. Choix du cycle cardiaque à utiliser ;
3. Segmentation ;
4. Calcul du champ de déplacement par gradient ;
5. Calcul de la pression intraventriculaire ;
6. Calcul des étirements principaux et vecteurs propres du tenseur Cauchy-Green gauche pour chaque pixel ;
7. Calcul des considérations géométriques ;
8. MCV non-linéaire (optimisation) : calcul des champs virtuels, des contraintes et de la fonction coût avec la valeur des paramètres de l'itération actuelle.

5.2.1 Hypothèses de base

Afin d'appliquer la MCV à des séquences échocardiographiques 2D, plusieurs hypothèses devront être posées :

— Le cœur est considéré isotrope, homogène ;
— Le myocarde peut être caractérisé par un comportement élastique linéaire ou hyperélastique incompressible suivant une loi de Ogden ;
— La pression du sang à la paroi du ventricule crée un état plan de contrainte ;
— Les séquences sont acquises de manière à limiter le plus possible la décorrélation des speckles ;
— Les champs virtuels sont développés en coordonnées cylindriques et sont applicables uniquement sur des coupes court-axes du cœur, qui est considéré quasi circulaire ;
— Les champs virtuels sont définis dans le repère courant à partir du centre d'inertie du myocarde dans l'image courante.

Ces hypothèses sont assez réductrices. En effet, le cœur n'est pas isotrope homogène. De plus, la pression dans le ventricule ne crée pas d'état plan de contraintes. Il faudra donc analyser l'impact de ces hypothèses sur les résultats.

5.2.2 Importation des données

Tout d'abord, les images écho sont exportées en format hdf (.h5) à partir de l'ÉchoPAC situé au CHU Ste-Justine. Sous ce format, la séquence est enregistrée avec l'ECG correspondant à la séquence. Le format est facilement lisible sous MATLAB avec la fonction *h5info* et *h5read*. Le format inclut l'image en format brut et les données d'acquisition de la sonde. L'image doit donc être reconstruite grâce à une interpolation bilinéaire. Pour ce faire, la fonction *interp2* est utilisée en connaissant l'angle d'ouverture de la sonde et la profondeur de scan. À cette étape, il est important de calculer la taille des pixels dans l'image résultante, qui sera utilisée entre autre pour mesurer la taille du VG.

5.2.3 Sélection du cycle cardiaque

La sélection du cycle cardiaque est manuelle (voir figure 5.1). Un cycle cardiaque débute 15 ms après un pic R sur l'ECG. Dans un modèle biomécanique, les propriétés mécaniques passives peuvent être identifiés seulement sur une partie du cycle cardiaque, i.e. lorsque le cœur est au repos. C'est dans la diastole tardive, après la relaxation des muscles cardiaques que doit être faite l'identification. Cette phase doit donc être isolée dans le cycle cardiaque.

5.2.4 Segmentation et calcul du champ de déplacement

L'image est par la suite segmentée de manière semi-automatique avec un programme de segmentation maison (Cardiolab, Mohammed Aissiou). Une fois la région d'intérêt obtenue,

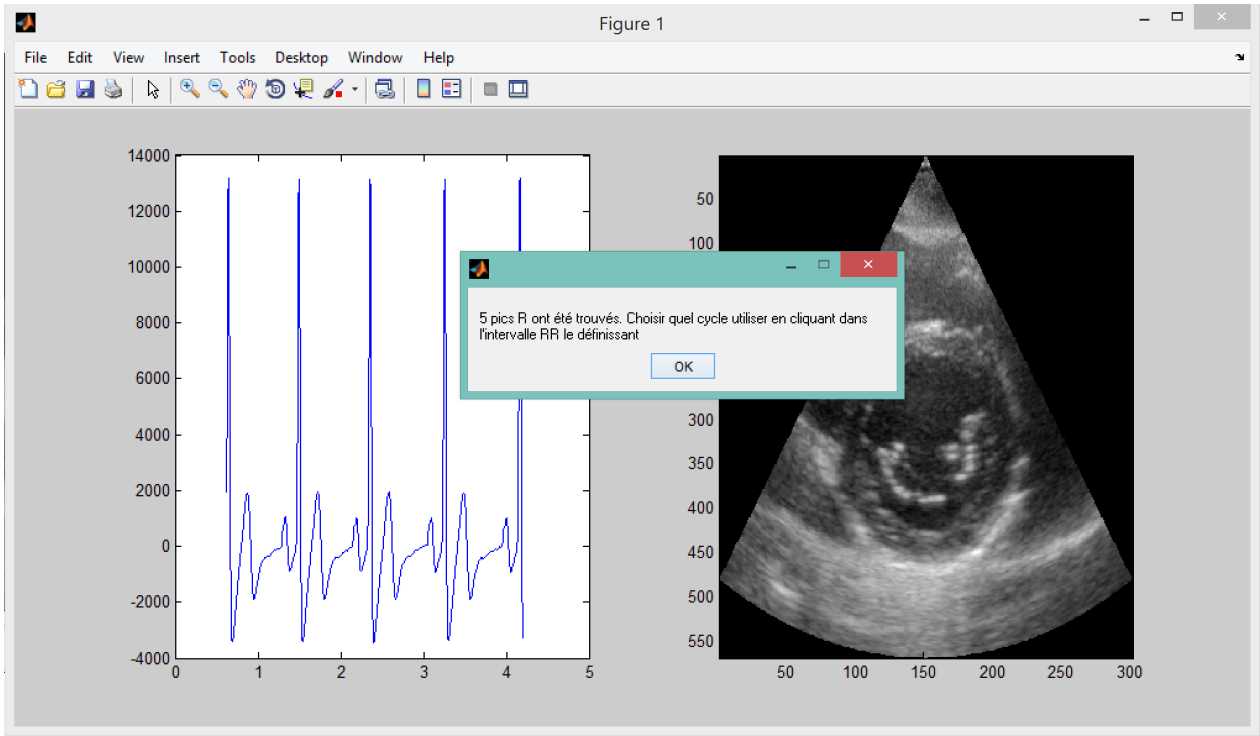


Figure 5.1 Choix du cycle cardiaque

des points d'intérêt sont générés entre les contours internes et externes afin de pouvoir calculer les indices de déformations globaux. Les images sont ensuite traitées avec l'exécutable *cMotion.exe* de l'université catholique de Louvain (KU Leuven) afin de calculer le champ de déplacement [19]. Cet algorithme permet de faire un suivi des déformations cardiaques à partir d'une méthode par recalage élastique. Cette méthode a été démontrée plus précise que le speckle-tracking pour l'évaluation de l'indice global de déformation circonférentielle [19] sur des images en vue apicale court-axe. De plus, la nécessité d'une étape de régularisation du champ de déplacement en post-traitement rend la technique de suivi par speckle-tracking moins avantageuse.

5.2.5 Pression intracardiaque

L'identification de paramètres mécaniques nécessite une mesure précise des conditions frontières auxquelles le matériau à l'étude est soumis. Dans le cas du cœur, la pression intracardiaque exerce une contrainte sur les parois internes de notre modèle ventriculaire. Idéalement, cette pression est mesurée *in vivo* au moment exact où le cœur est imagé afin d'obtenir la meilleure relation possible entre le mouvement du cœur et la pression appliquée

aux parois. Malheureusement, cette opération représente un défi technique puisque plusieurs intervenants devraient se partager l'espace de travail. La pression intracardiaque peut toutefois être considérée assez stable lorsque le cœur est au repos. Ce faisant, la mesure peut être prise en différé. Toutefois, cette opération demeure invasive. Un modèle d'estimation de la pression cardiaque personnalisable à chaque patient permettrait d'éviter le recours à des opérations invasives.

Mesure *in vivo*

La pression dans le ventricule est normalement mesurée par cathéter en hémodynamie. Le cathéter est rempli d'eau et comporte un embout flexible qui se déforme selon la pression externe. La pression dans l'eau fait alors monter une colonne d'eau. Le calibrage des colonnes d'eau est essentiel et permet de mesurer la pression en mmHg. Afin d'obtenir la pression du VG, il est nécessaire d'introduire le cathéter par l'aorte et la valve aortique. Cette opération est délicate et non sans risque. Pour cette raison, un modèle de pression intracardiaque basé sur des paramètres mesurés de manière non-invasive doit être utilisé.

Modèle de pression intracardiaque

Les modèles de pression cardiaques sont généralement des modèles à paramètres localisés (*lumped parameter*). Ils sont souvent représentés sous forme de circuit électrique. Cette représentation permet la formulation d'un système d'équations différentielles. La simulation de ce système en régime permanent permet de connaître une panoplie d'informations dont la pression en chaque point du circuit. Keshavarz-Motamed et al. ont récemment décrit un modèle permettant d'étudier l'effet de la sténose aortique [62] et de la coarctation de l'aorte [63]. Leur modèle utilise des paramètres hémodynamiques tel que la résistance et la compliance aortique et veineuse, le débit cardiaque, la fréquence cardiaque, l'aire des orifices, etc. Leur modèle peut aussi être utilisé pour des cas sains.

Le modèle CircAdapt a été développé par le CARIM school for Cardiovascular Diseases au Centre universitaire médical de Maastricht [64, 65]. Le code source de leur modèle est accessible sur Internet. Il permet de simuler à des fins éducatives ou de recherche le système cardiovasculaire humain sain ou pathologique. Ce modèle est composé de trois parois épaisses couplées mécaniquement. La pression est le résultat d'un équilibre des forces. Ce dernier modèle sera utilisé dans la méthodologie de ce projet à cause de son accessibilité.

Utilisation du modèle CircAdapt

Afin de générer la pression intraventriculaire, la fréquence cardiaque, le débit cardiaque, mesuré par impédance cardiographique, ainsi que la pression artérielle moyenne (MAP, voir formule 5.1) sont fournis au modèle CircAdapt.

$$MAP \cong \frac{1}{3}TA_s + \frac{2}{3}TA_d \tag{5.1}$$

où TA_s est la tension artérielle systolique et TA_d est la tension artérielle diastolique.

Par la suite, une fonction interpole les valeurs du modèle de pression aux temps de l'acquisition de l'échocardiogramme. Le diastasis est considéré comme étant le moment où la pression est minimale. La télédiastole est située environ là où la dérivée seconde du modèle de pression est maximale avant la contraction. En utilisant le temps de la fermeture de la valve mitrale, mesurée au Doppler tissulaire, on peut recaler le modèle de pression à l'ECG de l'échocardiogramme.

5.2.6 Calculs des considérations géométriques

La prochaine étape consiste à calculer le périmètre interne C, l'aire S de la région d'intérêt et le centre d'inertie du myocarde pour chaque image. Cette étape est exécutée avec la fonction *polygeom* disponible sur le site web de Mathworks.

Enfin, il faut calculer les coordonnées X,Y,R,θ pour chaque pixel de l'image. Cela nécessite entre autre la taille des pixels pour créer une grille réaliste à l'aide de la fonction *meshgrid* dans MATLAB.

5.2.7 Calcul des champs virtuels

Les champs virtuels ont été développés avec l'aide du professeur Stéphane Avril de l'École des mines de St-Étienne

À cause de la géométrie quasi-cylindrique du cœur dans la vue court-axe, les champs virtuels sont définis en coordonnées cylindriques. Ils sont, par la suite, transformés en coordonnées cartésiennes aux fins des calculs.

Coordonnées cylindriques

La relation entre les coordonnées d'un point dans le système cylindrique et ses coordonnées dans le système cartésien est :

$$\begin{aligned} x &= r\cos\theta \\ y &= r\sin\theta \\ z &= z \end{aligned} \tag{5.2}$$

La relation inverse est donnée par :

$$\begin{aligned} r &= \sqrt{x^2+y^2} \\ \theta &= \arctan\frac{y}{x} \\ z &= z \end{aligned} \tag{5.3}$$

La relation entre un vecteur dans le système cylindrique et ce même vecteur dans le système cartésien est :

$$\begin{aligned} u_x &= \cos\theta u_r - \sin\theta u_\theta \\ u_y &= \sin\theta u_r + \cos\theta u_\theta \\ u_z &= u_z \end{aligned} \tag{5.4}$$

Définition des champs virtuels

Le premier champ virtuel est un champ de déplacement qui diminue en fonction du rayon (équation 5.5). R_0 est un rayon moyen situé entre l'épicarde et l'endocarde. La caractéristique principale de ce champ virtuel est qu'il annule la contribution de la pression hydrostatique. La trace du tenseur de déformation virtuelle étant nulle, la partie hydrostatique (reliée au changement de volume) du tenseur des contraintes est annulée dans le calcul du travail virtuel interne. Ce faisant, seule la partie déviatorique du tenseur est prise en compte (voir annexe C). Ceci est pratique pour des matériaux biologiques quasi incompressibles puisque la partie hydrostatique du tenseur des contraintes est difficile à identifier en raison de son faible ordre de grandeur.

$$\begin{cases} u_r^{*(1)} = \dfrac{R_0}{r} \\ u_\theta^{*(1)} = 0 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} \varepsilon_{rr}^{*(1)} = -\dfrac{R_0}{r^2} \\ \varepsilon_{\theta\theta}^{*(1)} = \dfrac{R_0}{r^2} \\ \varepsilon_{r\theta}^{*(1)} = 0 \end{cases} \tag{5.5}$$

Dans le cas où un second champ virtuel devrait être défini, celui-ci pourrait être un écoulement de couette dans un cylindre. Ce type d'écoulement produit un cisaillement pur. Il est produit par deux cylindres concentriques qui tournent à des vitesses différentes contenant un liquide visqueux entre leurs parois :

$$\begin{cases} u_r^{*(2)} = 0 \\ u_\theta^{*(2)} = Ar + \dfrac{B}{r} \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} \varepsilon_{rr}^{*(2)} = 0 \\ \varepsilon_{\theta\theta}^{*(2)} = 0 \\ \varepsilon_{r\theta}^{*(2)} = -2\dfrac{B}{r^2} \end{cases} \tag{5.6}$$

Les coefficients de ce type d'écoulement dépendent normalement des vitesses des deux cylindres ainsi que des rayons de ceux-ci. Ici, la valeur de ces coefficients peut être imposée au départ. Par contre, elle influencera sans doute la valeur des paramètres mécaniques obtenus. Les champs virtuels agissant comme des filtres sur le champ de déplacement, certains paramètres permettraient sans doute de minimiser la sensibilité au bruit. Puisqu'aucune méthode automatique permet d'optimiser les champs virtuels en MCV non-linéaire, il faudrait tester plusieurs paramètres.

Un autre champ virtuel pourrait avoir un intérêt : une extension virtuelle radiale

$$\begin{cases} u_r^{*(3)} = r \\ u_\theta^{*(3)} = 0 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} \varepsilon_{rr}^{*(3)} = 1 \\ \varepsilon_{\theta\theta}^{*(3)} = 1 \\ \varepsilon_{r\theta}^{*(3)} = 0 \end{cases} \tag{5.7}$$

En coordonnées cartésiennes, les champs virtuels 1 et 2 deviennent :

$$\begin{cases} u_1^{*(1)} = R_0 \dfrac{\cos(\arctan \frac{y}{x})}{\sqrt{x^2+y^2}} \\ u_2^{*(1)} = R_0 \dfrac{\sin(\arctan \frac{y}{x})}{\sqrt{x^2+y^2}} \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} \varepsilon_1^{*(1)} = \dfrac{-R_0}{\sqrt{x^2+y^2}} \cos(2 \arctan \dfrac{y}{x}) \\ \varepsilon_2^{*(1)} = \dfrac{R_0}{\sqrt{x^2+y^2}} \cos(2 \arctan \dfrac{y}{x}) \\ \varepsilon_6^{*(1)} = 0 \end{cases} \tag{5.8}$$

$$\begin{cases} u_1^{*(2)} = -\sin(arctan\frac{y}{x})(A\sqrt{x^2+y^2} + \frac{B}{\sqrt{x^2+y^2}})) \\ u_2^{*(2)} = \cos(arctan\frac{y}{x})(A\sqrt{x^2+y^2} + \frac{B}{\sqrt{x^2+y^2}})) \end{cases}$$
$$\Rightarrow \begin{cases} \varepsilon_1^{*(2)} = \frac{2B}{x^2+y^2}\sin(\arctan\frac{y}{x})\cos(\arctan\frac{y}{x}) \\ \varepsilon_2^{*(2)} = \frac{-2B}{x^2+y^2}\sin(\arctan\frac{y}{x})\cos(\arctan\frac{y}{x}) \\ \varepsilon_6^{*(2)} = \frac{-2B}{x^2+y^2}\cos(2\arctan\frac{y}{x}) \end{cases} \tag{5.9}$$

Le lecteur intéressé peut consulter l'annexe B pour les calculs.

Ces champs virtuels doivent être calculés à partir du référentiel courant de chaque image. Ce référentiel est défini comme le centre d'inertie moyen du myocarde. Notez que les champs virtuels ne sont pas définis en $x = y = 0$.

Pour chaque image, les champs de déformations virtuels ε^* sont calculés en chaque pixel de la région d'intérêt. Pour simplifier les calculs, les coordonnées r et θ des pixels sont utilisés (voir équation 5.3).

5.2.8 Calcul du gradient de déplacement pour la méthode linéaire

L'étape suivante consiste à créer un masque logique à l'aide de la segmentation. Ce masque sera utilisé pour effectuer les calculs uniquement aux pixels d'intérêt. Suite à cela, on calcule le gradient du champ de déplacement afin d'obtenir le champ de déformation de l'image à l'aide de la fonction *gradient* de MATLAB (équation 5.10). Pour obtenir une mesure adimensionnelle, il est important de diviser le résultat par la taille du pixel dans la direction de la dérivation. Sous l'hypothèse de déplacements infinitésimaux, ce gradient de déplacement peut être associé au tenseur de déformation (équation A.6 dans les annexes).

$$\nabla \boldsymbol{U} = \begin{bmatrix} U_{x,x} & U_{x,y} \\ U_{y,x} & U_{y,y} \end{bmatrix} \tag{5.10}$$

5.2.9 Calcul du gradient de déformation F pour la méthode non-linéaire

Afin d'identifier les paramètres d'une loi non-linéaire comme une loi hyperélastique d'Ogden, certaines étapes de la méthode linéaire doivent être modifiées. La théorie des grandes déformations doit maintenant être utilisée. Ce faisant, le gradient de déplacement de l'image

nous permet de calculer le tenseur du gradient de déformation $\boldsymbol{F}$. Celui-ci est déduit de l'équation :

$$\nabla \boldsymbol{U} = I - \boldsymbol{F}^{-1} \tag{5.11}$$

Ce tenseur permet alors de calculer le tenseur Cauchy-Green gauche $\boldsymbol{B}$ en chaque pixel.

$$\boldsymbol{B} = \boldsymbol{F}\boldsymbol{F}^T \tag{5.12}$$

5.2.10 Calcul des propriétés élastiques

Puisque le matériau est considéré incompressible, le coefficient de Poisson peut être fixé à $\nu = 0.5$. Ce faisant, un seul champ virtuel nous permettrait de trouver le module de Young pour chaque état de déformation instantané du tissu. L'équation 5.13 nous permet de calculer le module de Young dans ce cas particulier avec un seul champ virtuel.

$$E = \frac{\int_{L_f} \bar{T} \cdot \vec{u}^* dl}{(1-v^2)^{-1}[\int_S \varepsilon_1 \varepsilon_1^* dS + \int_S \varepsilon_2 \varepsilon_2^* dS + v(\int_S \varepsilon_1 \varepsilon_2^* dS + \int_S \varepsilon_2 \varepsilon_1^* dS) + \frac{1-v}{2} \int_S \varepsilon_6 \varepsilon_6^* dS]} \tag{5.13}$$

Toutefois, il est plus intéressant de faire intervenir tous les états disponibles du myocarde afin d'obtenir une valeur moyennée du module de Young. Pour ce faire, le principe des travaux virtuels est utilisé et les quantités suivantes sont calculées :

$$W_{int} = \int_S \boldsymbol{\sigma} : \boldsymbol{\varepsilon}^* dS = \sum_i \sum_j \sigma_{ij} \varepsilon_{ij}^* \Delta S \tag{5.14}$$

où ΔS correspond à la superficie d'un pixel.

$$\begin{aligned} W_{ext} &= \int_{Lf} \vec{T} \cdot \vec{u}^* dl \\ &= P \sum \vec{n} \cdot \vec{u}^* \Delta l \end{aligned} \tag{5.15}$$

où P correspond à la pression intraventriculaire appliquée aux parois et $\vec{n}$ correspond aux vecteurs normaux à l'endocarde (direction de la pression).

$$W_{ext} = P \sum_i^N \vec{n}_i \cdot u_i^* \Delta l_i \tag{5.16}$$

La pression est appliquée perpendiculairement à la paroi de l'endocarde. Pour ce faire, la direction de la pression est calculée en chaque point définissant l'endocarde. Ce vecteur est calculé en prenant la direction résultante des vecteurs définis par les segments formés par les points connexes au point d'intérêt (voir figure 5.2). Par la suite, un produit scalaire est effectué entre ce vecteur et chaque champ virtuel défini dans le repère cartésien. Le périmètre de l'endocarde est approximé par l'addition de segment dl à chaque itération.

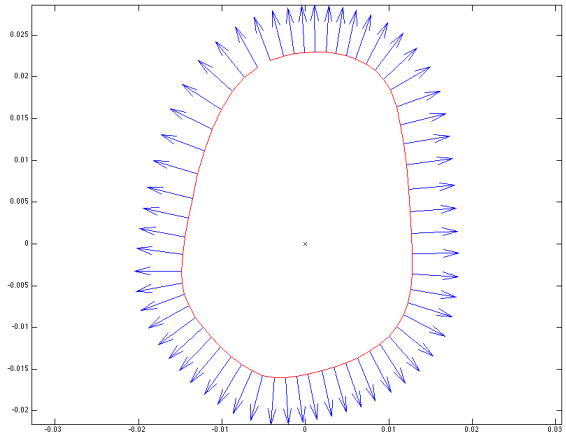


Figure 5.2 Direction de la pression pour une segmentation donnée. La pression est appliquée perpendiculairement à l'endocarde, en chaque point définissant la segmentation

Les propriétés mécaniques élastiques sont ensuite calculés en utilisant une approche d'optimisation telle que celle décrite à la section 5.2.11.

5.2.11 Calcul des propriétés hyperélastiques par optimisation non-linéaire

Le calcul des propriétés hyperélastiques se fait par optimisation par la MCV non-linéaire. Dans cette section, les quantités requises seront d'abord décrites et la fonction coût sera ensuite présentée.

Calcul des étirements principaux et vecteurs propres

Il faut d'abord trouver pour chaque pixel de chacune des images de la séquence la valeur des étirements principaux λ_j et les vecteurs principaux P_j du tenseur $\boldsymbol{B}$. Ceci est effectué avec la fonction *eig* de MATLAB. Ce sont avec ces étirements principaux que nous allons calculer le tenseur de contrainte Cauchy $\boldsymbol{\sigma}$.

De plus, en calculant les valeurs et vecteurs propres du tenseur Cauchy-Green gauche, on obtient les directions principales d'étirements (vecteurs propres). La figure 5.3 illustre le champ de directions obtenu à une image pour l'étirement principal λ_1. On remarque que le champ n'est pas continu pour des données *in-vivo*. Ceci influence grandement le champ de contrainte obtenu.

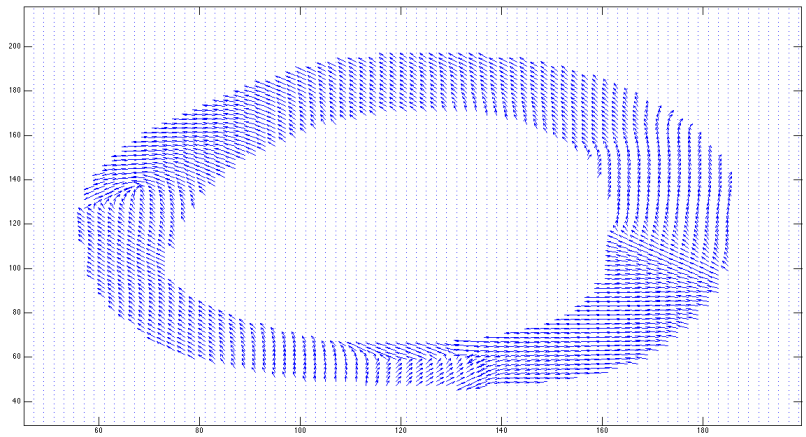


Figure 5.3 Direction principale de déformation du myocarde. Cette direction est le premier vecteur propre du tenseur Cauchy-Green gauche en chaque pixel.

Calcul du tenseur de contraintes

Puisque les déformations sont mesurées à l'état déformé (espace eulérien), le tenseur de contraintes de Cauchy doit être utilisé. Les contraintes $\boldsymbol{\sigma}_{principales}$ sont calculées en utilisant la valeur actuelle des paramètres à optimiser à l'aide des étirements principaux en chaque pixel tel que défini dans l'équation 3.30.

Un changement de base est nécessaire, car les étirements principaux sont mesurés dans le référentiel des vecteurs propres associés. Par contre, la déformation est mesurée dans le repère de l'image.

$$\sigma_{ij} = P_{ik} P_{jl} \sigma'_{kl} \tag{5.17}$$

où P contient les vecteurs propres en chaque pixel.

Optimisation non-linéaire

Dans MATLAB, la fonction *lsqnonlin* est utilisée avec l'algorithme *trust-region-reflective*.

Les quantités W_{int} et W_{ext} peuvent être mises sous forme vectorielle :

$$W = \begin{bmatrix} W_1^{(1)} \\ W_1^{(2)} \\ W_2^{(1)} \\ W_2^{(2)} \\ \vdots \\ W_n^{(1)} \\ W_n^{(2)} \end{bmatrix}$$

Finalement, la fonction coût est calculée pour chaque image.

$$f = W_{int} - W_{ext} \tag{5.18}$$

L'algorithme tente alors de trouver un ensemble de paramètres qui permettent de minimiser f sur l'ensemble des images de la séquence.

En théorie, l'utilisation de deux champs virtuels est intéressante. Par contre, en pratique, les séquences échocardiographiques offrent une bonne résolution temporelle, ce qui nous permet de n'utiliser qu'un seul champ. En effet, le nombre d'images qu'on retrouve dans la diastole est suffisant (n>10) et le système peut être résolu avec un seul champ virtuel dans le cas où les paramètres mécaniques ne sont pas trop nombreux.

5.2.12 Interface

Cette méthodologie a été intégrée à une interface conviviale, nommée *HAnalysisGUI*, qui permet d'automatiser l'analyse de données in-vivo (figure 5.4). Cette interface inclut la visualisation des images, des champs de déplacements, de déformations et de contraintes. La pression à chaque image est calculée directement à partir du modèle de pression et celui-ci est illustré avec l'ECG du patient. Les courbes de déformations radiales et circonférentielles de chacune des 6 zones standard du myocarde sont illustrées. Finalement, on peut visualiser la concordance entre le travail virtuel interne et externe après optimisation des paramètres ainsi qu'une simulation de traction uniaxiale de la loi.

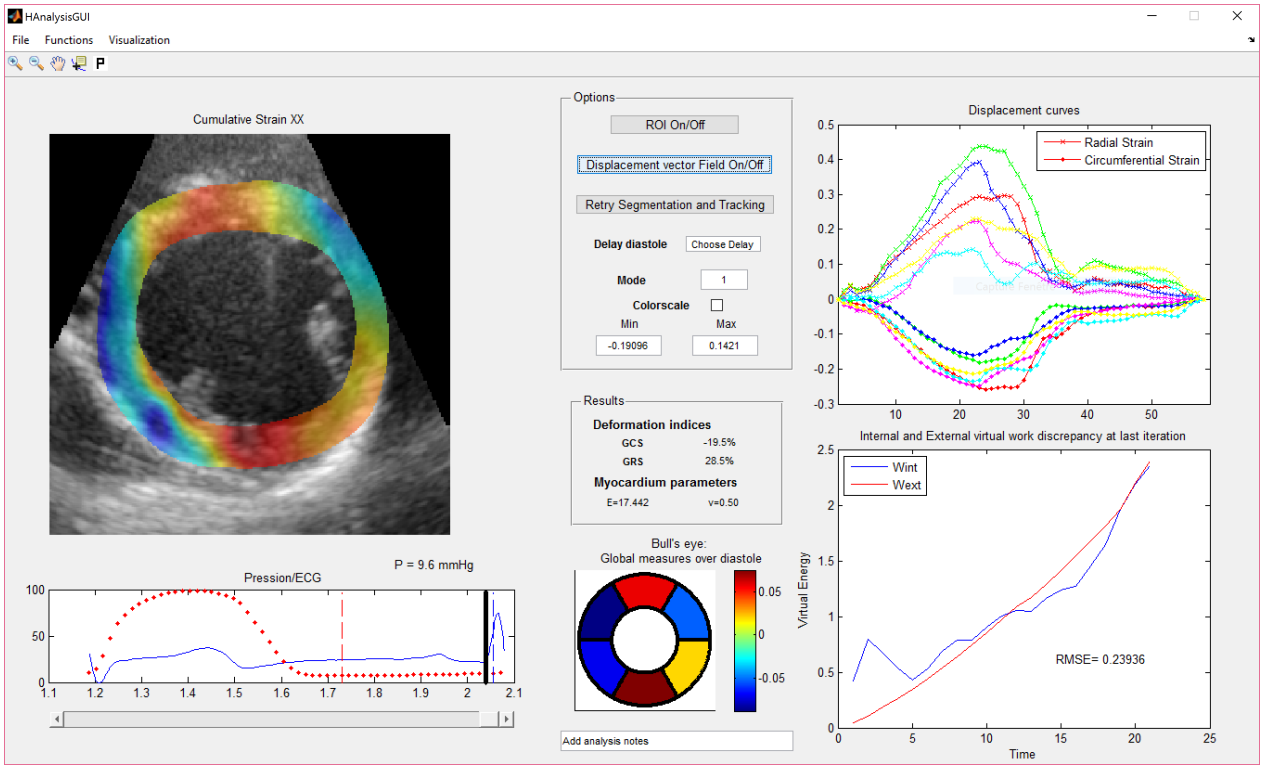


Figure 5.4 Interface dédiée à l'analyse des résultats

5.3 Validation de la méthode 2D

5.3.1 Méthode

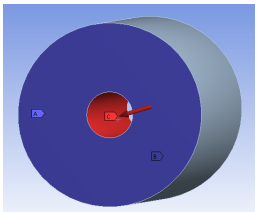
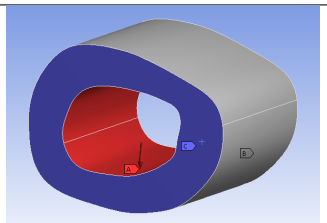
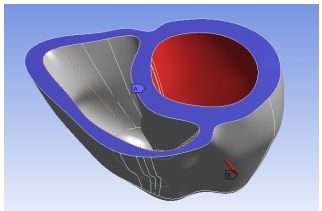
La validation des champs virtuels passe par la création de modèles éléments finis. Tout d'abord, un essai de gonflement a été réalisé sur une coque cylindrique supporté aux deux extrémités. Ce myocarde simplifié a permis de s'assurer du fonctionnement de la méthode sur une géométrie simple. Par la suite, une nouvelle géométrie a été créée à l'aide d'une segmentation de VG au niveau des muscles papillaires sur une image écho. Cette segmentation a par la suite subi une extrusion selon l'axe perpendiculaire à la segmentation. Un nouvel essai de gonflement a été effectué. Enfin, un modèle CATIA de cœur 3D a été utilisé. Un dernier essai de gonflement a été effectué pour le VG en maintenant fixe le myocarde au niveau basal.

Les trois géométries ont été, tout d'abord, générées dans CATIA. Par la suite, un modèle STEP a été transféré à ANSYS. Afin de définir les paramètres mécaniques à utiliser, une loi Ogden incompressible d'ordre 1 a été identifiée en utilisant les données expérimentales

provenant des figures de [53]. Les paramètres de la loi ont été optimisés au sens des moindres carrés sur les données extraites de l'article. La loi identifiée a été utilisée dans les modèles EF. En ce qui a trait aux paramètres mécaniques linéaires élastiques, le module de Young initial apparent de la même courbe a été calculé (13 kPa).

Le tableau 5.1 résume les caractéristiques des trois modèles utilisés :

Tableau 5.1 Informations sur les modèles géométriques utilisés

Paramètre	**Myocarde simplifié**	**Myocarde segmenté**	**Cœur 3D**
			
Géométrie (Dimensions, sources)	$R1 = 5$ mm $R2 = 20$ mm $l = 200$ mm	Images écho court axe segmentées via Cardiolab en fin systole	CATPart provenant de segmentation IRM en fin diastole (gracieuseté de Mohamed Aissiou)
Maillage (Nombre de nœuds, Nombre d'éléments, Type d'éléments)	Nœuds : 15538 ; Éléments : 3315 ; Type : Mixte (SOLID186 et SURF154)	Nœuds : 26280 ; Éléments : 5092 ; Type : Mixte (SOLID186 et SURF154)	Nœuds : 10672 ; Éléments : 5885 ; Type : Mixte (SOLID187 et SURF154)
Surface de calcul	Plan de symétrie perpendiculaire à l'axe du cylindre	Plan de symétrie perpendiculaire à l'axe du solide	Plan parallèle la surface de support situé quelques millimètres en dessous. La structure obtenue a été segmentée afin d'isoler le VG.

Pour chaque modèle, des pressions uniformes ont été appliquées aux surfaces internes. Les extrémités planes des modèles ont été fixées. Des surfaces de calcul ont été créées au centre des géométries de manière à simuler une coupe court-axe du ventricule. Les déplacements

des nœuds, les déformations élastiques normales, les déformations élastiques en cisaillement de même que la position des nœuds sur la surface ont été exportés vers MATLAB.

En ce qui a trait au cœur 3D, les nœuds ont été sélectionnées afin de n'utiliser que le ventricule gauche de la géométrie (figure 5.5).

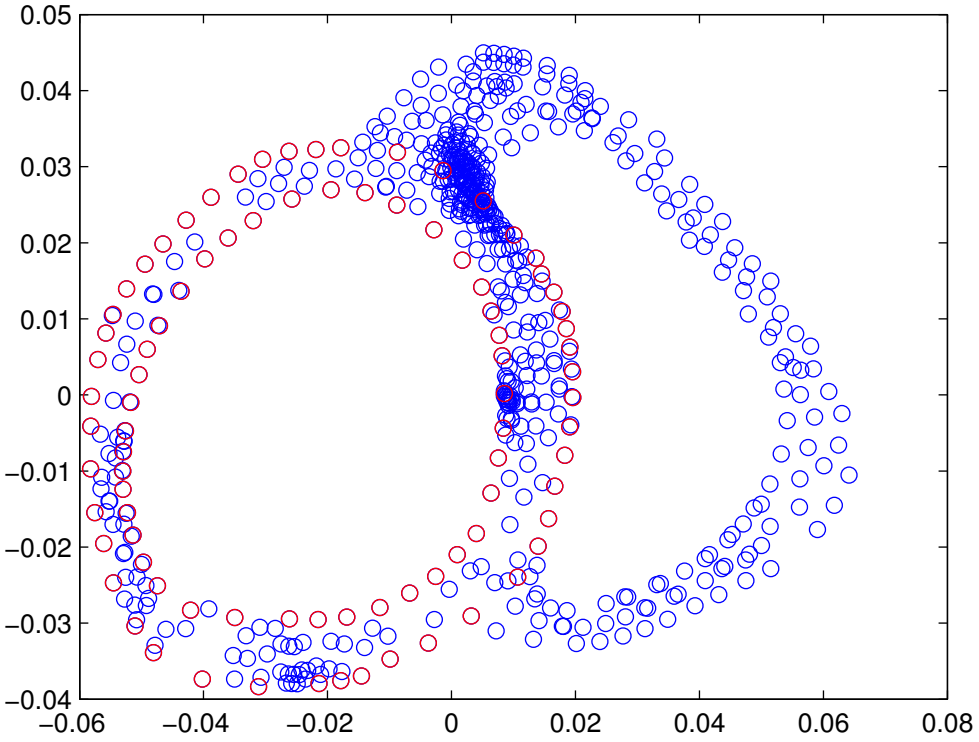


Figure 5.5 Segmentation de la région d'intérêt par sélection des nœuds dans la coupe court-axe du modèle 3D de cœur

À partir de MALTAB, les résultats ont été interpolés sur une grille de 500x500 pixels à l'aide de la fonction *griddata*. La région d'intérêt a été déterminée en utilisant la position des nœuds exportés et en créant un masque binaire avec la géométrie.

Pour la plupart des éléments, ANSYS calcule par défaut les différents tenseurs en coordonnées spatiales (lagrangiennes). Par contre, ANSYS offre aussi la possibilité d'exporter les données dans une configuration eulérienne (coordonnées matérielles).

La méthodologie décrite plus haut utilise la formulation eulérienne. Le lien entre le tenseur du gradient de déformation et le gradient du champ de déplacement est différent dans la formulation lagrangienne :

$$\boldsymbol{F} = \nabla \boldsymbol{U} + \boldsymbol{I} \tag{5.19}$$

De plus, étant donné que le tenseur de déformation peut être directement exporté depuis ANSYS, il sera plus précis de l'utiliser plutôt que de procéder à la dérivation pour obtenir les étirements principaux.

Dans les coordonnées lagrangiennes :

$$\boldsymbol{C} = 2\boldsymbol{E} + \boldsymbol{I} \tag{5.20}$$

où C est le tenseur de déformation Cauchy-Green droit, E est le tenseur de déformation Green-Lagrange et I est le tenseur identité.

Dans les coordonnées eulériennes :

$$\boldsymbol{B}^{-1} = -2\boldsymbol{E} + \boldsymbol{I} \tag{5.21}$$

où $\boldsymbol{B}^{-1}$ est l'inverse du tenseur de déformation Cauchy-Green gauche.

Les deux tenseurs possèdent les mêmes valeurs propres, mais des vecteurs propres différents.

Enfin, les résultats ont été analysés via la MCV. Les propriétés mécaniques obtenues ont été comparées aux propriétés injectées dans le modèle EF initial.

5.3.2 Résultats de validation pour loi de comportement linéaire

La MCV linéaire a d'abord été appliquée sur des modèles avec un comportement linéaire élastique et isotrope.

Le tableau 5.2 illustre les résultats d'identification du module de Young des différents modèles à partir des coupes 2D.

Tableau 5.2 Identification de module de Young avec des données numériques provenant de différents modèles

	Myocarde simplifié	**Myocarde segmenté**	**cœur 3D**
Paramètres injectés	E=13.00 kPa v=0.49		
Paramètres obtenus	13.54 kPa	13.22 kPa	13.49 kPa

Par la suite, pour tester la sensibilité au bruit du champ virtuel utilisé, un bruit gaussien de moyenne nulle et de variance égale à 1 a été ajouté aux champs de déformations obtenus avec la fonction *randn* de MATLAB. L'amplitude de ce bruit était de l'ordre de l'écart type des déformations obtenues dans les images. Cette routine a été implémentée dans une boucle afin de moyenner les résultats sur 50 itérations. L'amplitude du bruit a par la suite été augmentée afin de tester la stabilité de l'algorithme. Le tableau 5.3 présente les résultats dans le format moyenne ± écart type.

Tableau 5.3 Identification de module de Young avec des données bruitées

	Myocarde simplifié	**Myocarde segmenté**	**cœur 3D**
Amplitude du bruit	E=13.00 kPa v=0.49		
$10^{-2} \sim$ écart type	13.55 ± 0.62 kPa	13.21 ± 0.22 kPa	13.49 ± 0.21 kPa
10^{-1}	13.58 ± 6.15 kPa	13.28 ± 2.47 kPa	13.49 ± 1.84 kPa
10^{0}	17.96 ± 10.98 kPa	13.21 ± 2.56 kPa	13.48 ± 1.91 kPa

5.3.3 Résultats de validation pour loi de comportement non-linéaire

La MCV non-linéaire a été appliquée sur les mêmes modèles, mais ayant un comportement hyperélastique suivant une loi de Ogden incompressible d'ordre 1. Les déformations exportées depuis ANSYS sont définies comme étant la déformation logarithmique ou *Hencky Strain*. Afin d'utiliser notre propre définition de la déformation, les déplacements ont été interpolés avec la fonction griddata sur le plan d'intérêt avec la méthode *Biharmonic spline interpolation* et dérivés selon les coordonnées horizontales et verticales.

Le tableau 5.4 présente les résultats d'identification de loi hyperélastiques sur les modèles simplifiés de cœur.

Tableau 5.4 Identification de paramètres hyperélastiques avec des données numériques provenant de différents modèles

	Myocarde simplifié	**Myocarde segmenté**
Paramètres injectés	$\mu = 0.693$ kPa $\alpha = 12.326$	
Paramètres obtenus	$\mu = 1.188$ kPa $\alpha = 10.039$	$\mu = 0.605$ kPa $\alpha = 13.769$

En ce qui a trait à la géométrie 3D de cœur, des tests plus exhaustifs ont été effectués. La géométrie étant irrégulière et les conditions initiales différentes des deux autres modèles, la surface de calcul définie à l'état initial se déforme lors de l'application de la pression.

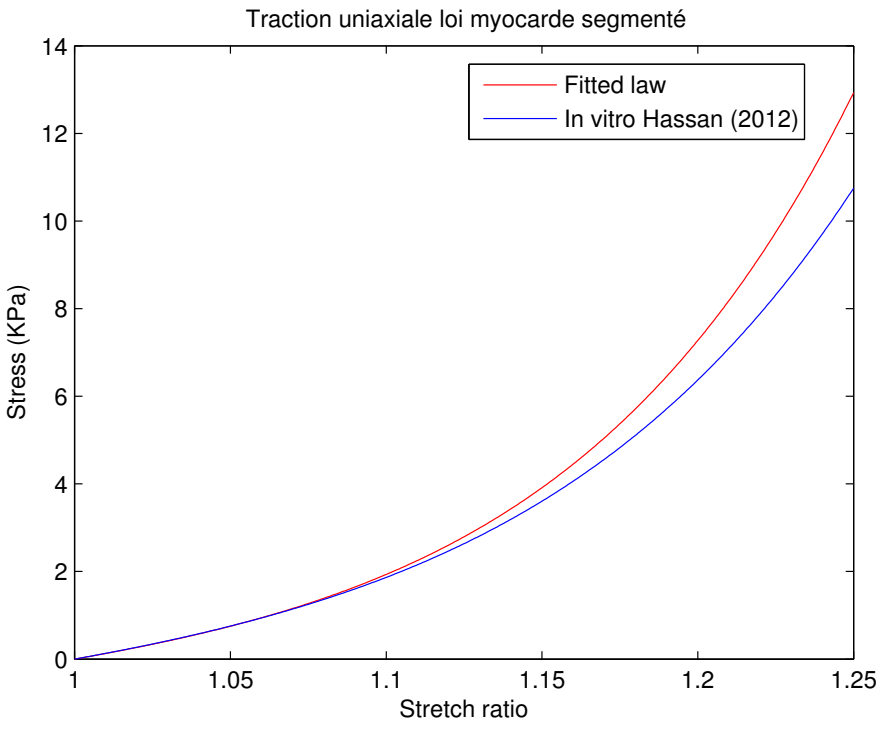


Figure 5.6 Simulation de la loi hyperélastique identifiée sur le modèle de myocarde segmenté

Ainsi, dans la configuration actuelle, la surface de calcul n'est plus plane à l'état final (figure 5.7). Toutefois, par échocardiographie, l'image est formée sur un plan fixe dans l'espace. De plus, en raison des conditions initiales, la raideur apparente du matériau devrait diminuer en fonction de la distance par rapport à la base des ventricules qui est fixée. Ceci dit, afin de comparer les résultats obtenus sur les surfaces déformées aux résultats interpolés sur des surfaces fixes dans le référentiel global, des plans ont été définis à plusieurs hauteurs dans le volume. Les nœuds situés à une distance maximale prédéfinie de ces plans sont identifiés sur la figure 5.8.

Les résultats obtenus sur les différentes coupes sont présentés dans le tableau 5.5 tandis que ceux obtenus sur les surfaces déformées sont présentés dans le tableau 5.6

Tableau 5.5 Identification de paramètres hyperélastiques sur des plans à diverses hauteur dans la géométrie

Ogden	**Plan 1**	**Plan 2**	**Plan 3**	**Original**
Paramètres	$\mu = 0.212$ kPa	$\mu = 0.571$ kPa	$\mu = 1.1$ kPa	$\mu = 0.693$ kPa $\alpha = 12.326$
Position	-0.02 m	-0.005 m	0.01 m	-

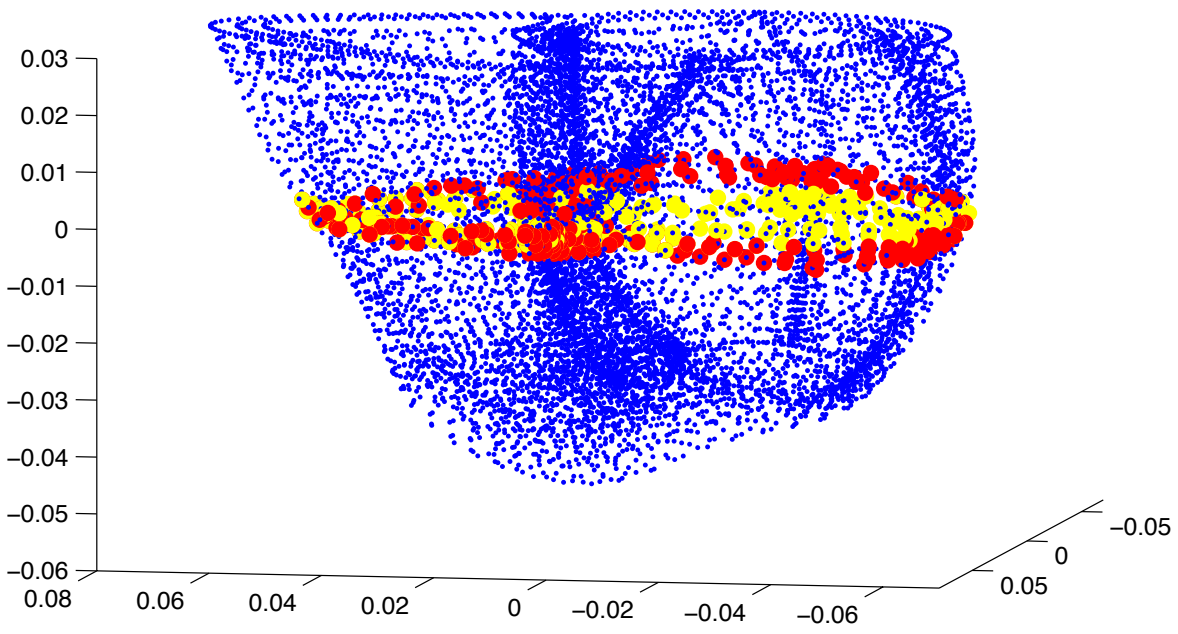


Figure 5.7 Plan déformé vs plan fixe. Les points rouges forment la surface déformée et les points jaunes forment la surface fixe.

Tableau 5.6 Identification de paramètres hyperélastiques à partir de surfaces déformées à diverses hauteur dans la géométrie

Ogden	**Plan bas**	**Plan au centroïde**	**Plan haut**	**Original**
Paramètres	$\mu = 0.409$ kPa	$\mu = 0.638$ kPa	$\mu = 11.863$ kPa	$\mu = 0.693$ kPa $\alpha = 12.326$
Position	-0.02 m	0 m	0.02 m	-

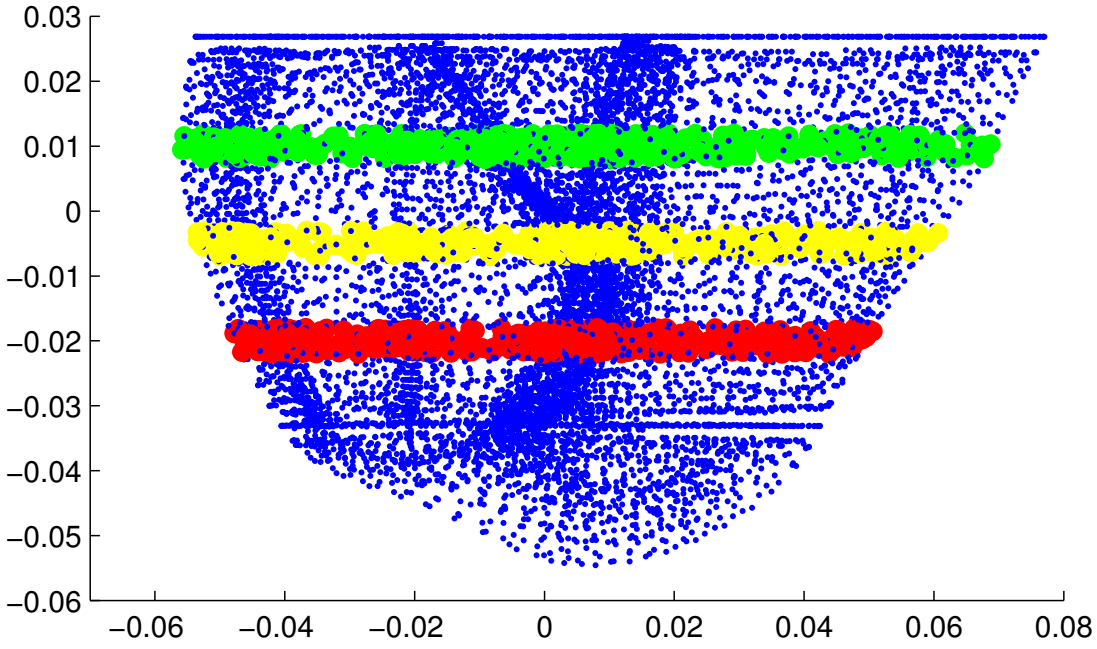


Figure 5.8 Plans fixes à différentes hauteurs dans la géométrie.

5.3.4 Application sur les simulations d'un modèle de ventricule gauche isotrope transverse

Un stage à l'université d'Auckland à l'automne 2015 a permis d'évaluer la méthode sur des données provenant d'un modèle plus complexe de VG disponible au Auckland Bioengineering Institute (ABI). Le modèle, décrit dans [51], représente le VG. Il tient compte de la structure du myocarde et de l'orientation des fibres. Le modèle représente le myocarde comme étant isotrope transverse. Il utilise la loi hyperélastique de Guccione. Il permet aussi de représenter la contraction du myocarde en utilisant des modèles actifs. Le modèle est utilisé pour mesurer les différences dans les paramètres constitutifs chez les patients avec insuffisance cardiaque avec une FE réduite ou non.

En utilisant CMISS, un logiciel développé en partie au laboratoire CAMRI, ce modèle a été simulé pour des paramètres identifiés dans des données *in vivo* pour différents patients. La figure 5.9 présente un résultat de simulation.

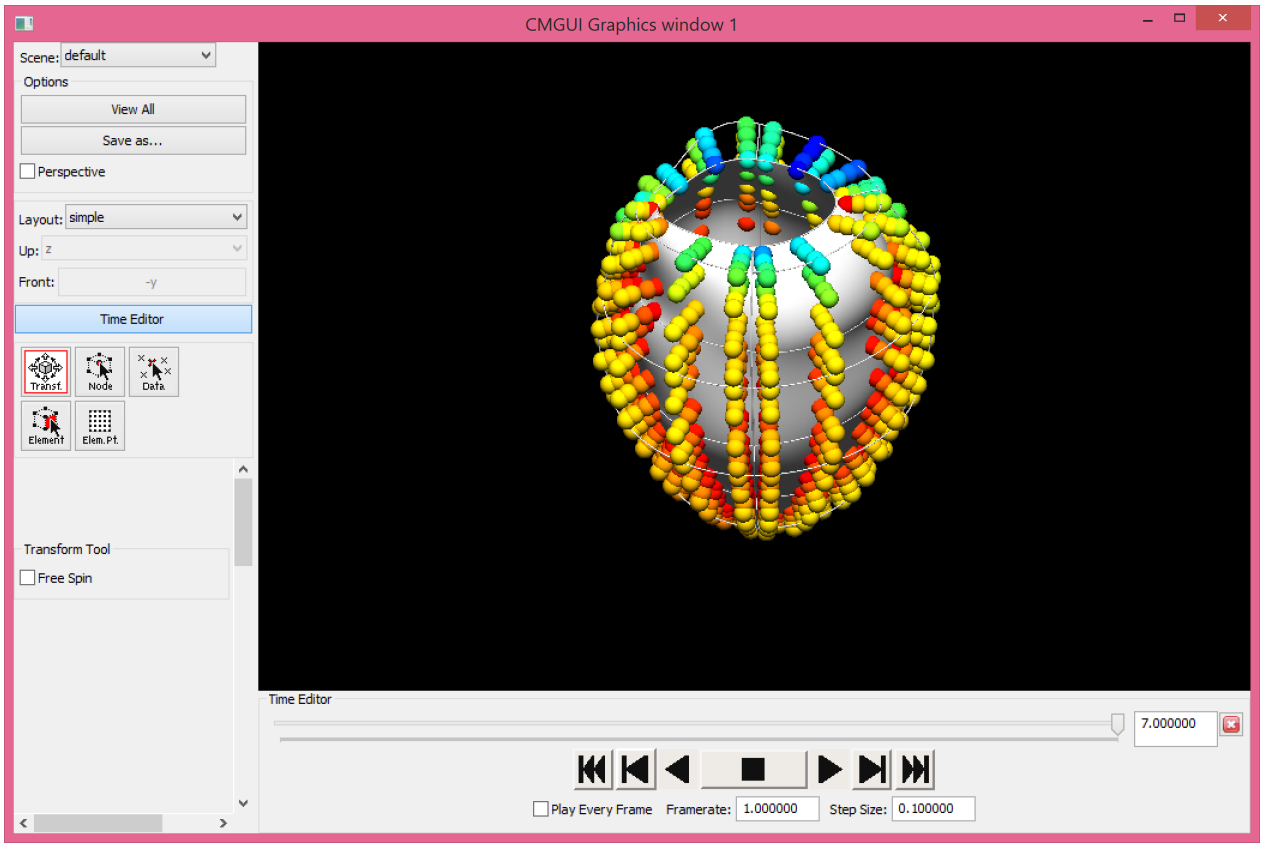


Figure 5.9 Interface de visualisation CMGUI utilisé à l'université d'Auckland. Déformation circonférentielle d'un patient HFrEF

Par la suite, les déplacements obtenus ont été interpolés sur des plans court-axe de la géométrie. Comme dans le cas du cœur 3D sur ANSYS, les résultats ont été comparés pour les deux sortes de plans définis précédemment (surface déformée et surface fixe).

Étant donné que la simulation sur CMISS est effectuée en utilisant une loi hyperélastique Guccionne, les paramètres identifiés sont difficiles à comparer avec les paramètres injectés dans le modèle EF initial. Afin de les identifier, les lois obtenues ont été simulées pour une traction uniaxiale. La loi Guccionne est isotrope transverse, ce qui signifie que deux comportements distincts se trouvent dans le graphe. Les lois utilisées dans notre méthodologie sont isotropes. Ce faisant, il est raisonnable de penser que les courbes simulées des lois identifiées devraient en théorie être une homogénéisation des comportements dans les deux directions de la loi d'origine. En d'autres mots, la courbe identifiée devrait être une sorte de moyenne pondérée des courbes initialement injectée dans le modèle, du moins pour la loi d'Ogden qui prend en considération la non-linéarité du comportement. Les figures 5.10 et 5.11 présentent un exemple de résultat de simulation de loi élastique pour un patient sain calculé sur un plan déformé et un patient HFrEF (*heart failure reduced ejection fraction*) calculé sur un plan fixe respectivement. La figure 5.12 présente un exemple de résultat de simulation de traction uniaxiale pour une loi Ogden identifié avec un plan fixe sur un patient sain.

Les résultats obtenus pour un comportement élastique sont résumés dans le tableau 5.7 et ceux obtenus pour un comportement hyperélastiques sont contenus dans le tableau 5.8.

Tableau 5.7 Identification de paramètres élastiques à partir des déplacements du modèle au ABI

	STF1 HFrEF	**STF9** HFrEF	**STF16** Normal	**STF19** Normal
Surface fixe	54.87 kPa	66.20 kPa	12.85 kPa	11.22 kPa
Surface déformée	50.62 kPa	493.70 kPa	13.35 kPa	10.42 kPa

Tableau 5.8 Identification de paramètres hyperélastiques à partir des déplacements du modèle au ABI

Module de Young	**STF1** HFrEF	**STF9** HFrEF	**STF16** Normal	**STF19** Normal
Surface fixe	$\mu = 22.7$ kPa $\alpha = 9.5$	N/A	$\mu = 2.6$ kPa $\alpha = 10.3$	$\mu = 13.6$ kPa $\alpha = 2.6$
Surface déformée	N/A	N/A	$\mu = 3.7$ kPa $\alpha = 17.3$	$\mu = 3.6$ kPa $\alpha = 9.0$

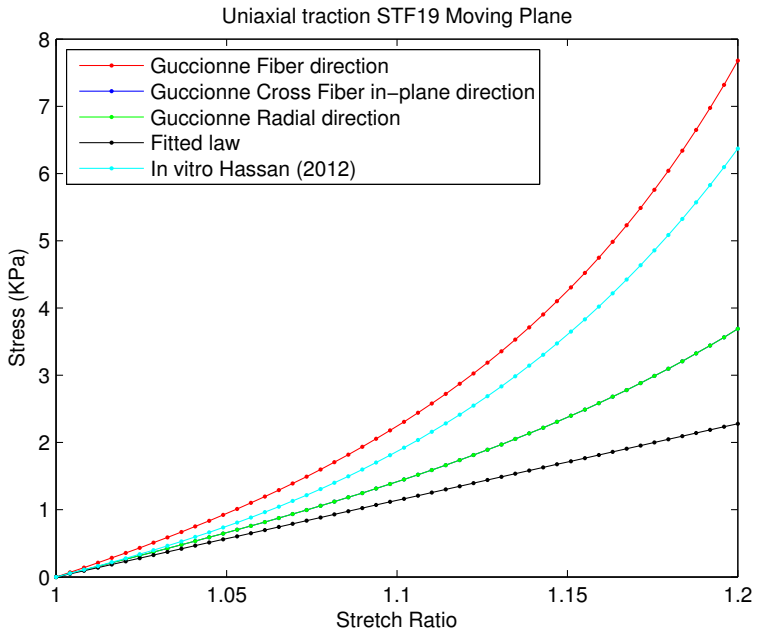


Figure 5.10 Exemple de simulation de loi élastique identifiée sur un plan déformé pour un patient sain

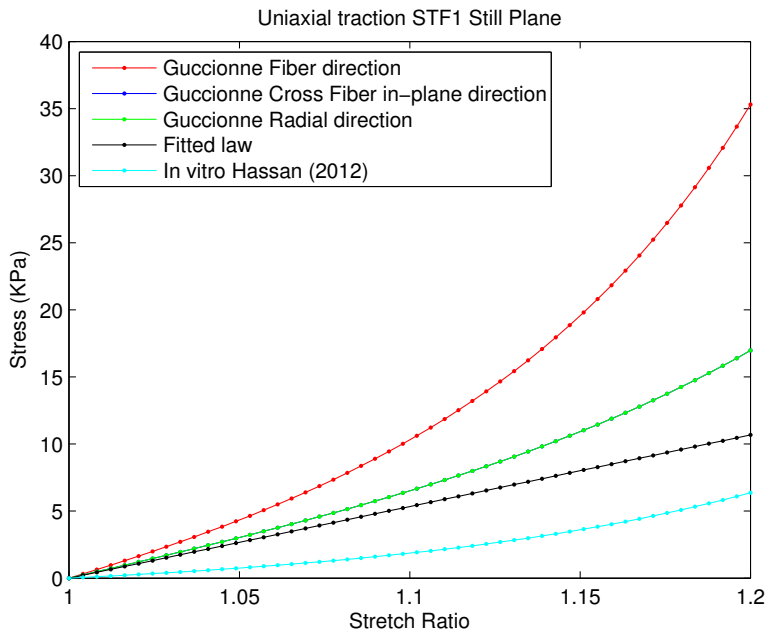


Figure 5.11 Exemple de simulation de loi élastique identifiée sur un plan fixe pour un patient HFrEF

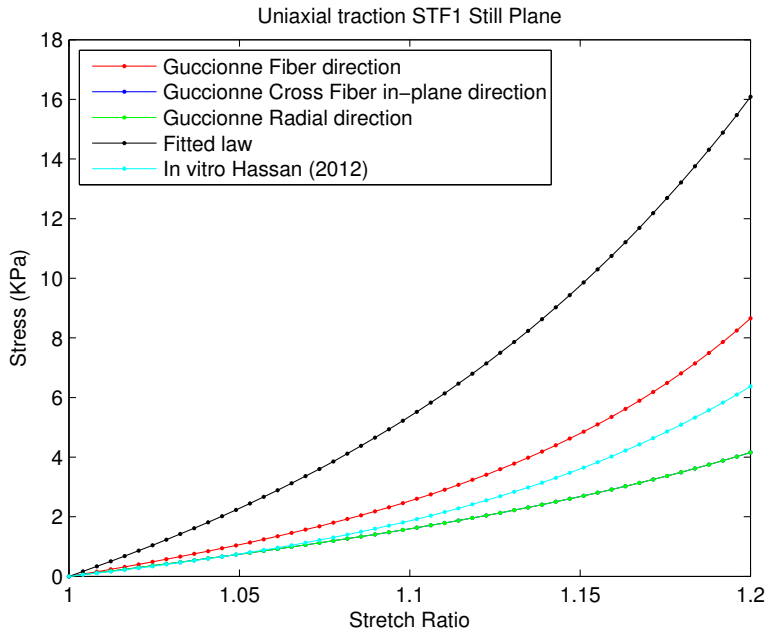


Figure 5.12 Exemple de simulation de loi hyperélastique identifiée sur un plan fixe pour un patient sain

5.4 Application à des données in-vivo

La méthodologie décrite dans ce chapitre a été appliquée à des données *in vivo* afin de tester sa sensibilité. Plus spécifiquement, l'objectif était de vérifier si l'estimation des paramètres mécaniques en 2D permettait de séparer les patients à risque élevé des patients à risque standard de la cohorte PETALE.

5.4.1 Méthode

Pour ce faire, 4 patients à haut risque et 4 patients à risque standard ont été sélectionnés aléatoirement parmi la cohorte. Deux séquences court-axe au niveau des muscles papillaires ont été traitées pour chaque patient à l'aide de l'interface présentée à la figure 5.4. Les propriétés mécaniques linéaires élastiques (module de Young) et hyperélastiques (Loi Ogden d'ordre 1) ont été identifiées dans chaque séquence. Le matériau est considéré incompressible.

5.4.2 Résultats

Le tableau 5.9 présente les résultats. La fraction d'éjection est retranscrite à partir des données patients du projet PETALE. Les figures 5.14 et 5.13 montrent des exemples d'analyse pour le patient 147.

5.5 Discussion

Dans cette section, les résultats de validation présentés à la section 5.3 et les résultats de l'application *in vivo* de la méthode présentés à la section 5.4 seront discutés. Tout d'abord l'identification de propriétés linéaires élastiques sera abordée. Ensuite, la performance de l'algorithme en terme d'identification de propriétés non-linéaires hyperélastiques sera examinée. Par la suite, l'application de la méthode sur des données *in vivo* et les limitations de la méthode seront discutés.

5.5.1 Identification de propriétés linéaires

En ce qui concerne les 3 modèles testés sur ANSYS, on constate que le module de Young identifié surestime le module de Young initial pour chacune des géométries. Une des causes d'erreurs possible est que les conditions limites ne mènent pas à un véritable état plan de contrainte. En effet, les supports aux extrémités des solides induisent des contraintes non négligeables selon l'axe principal des géométries. Le travail virtuel interne calculé est donc

Tableau 5.9 Application sur des séquences échocardiographiques *in vivo*. *FE : Fraction d'éjection ; GCS : Déformation globale circonférentielle ; GRS : Déformation globale radiale ; E : Module de Young ; μ,α : Paramètres mécaniques de la loi d'Ogden ; RMSE : Root mean square error*

Patient	**Risque**	**FE (%)**	**GCS (%)**	**GRS (%)**	**E (kPa)**	$\boldsymbol{\mu}$ (kPa)	$\boldsymbol{\alpha}$	$\boldsymbol{RMSE_l}$	$\boldsymbol{RMSE_{nl}}$
160	SR	50,3	-20,7	29,4	112,5	2,7	21,0	6,6	3,1
160	SR	50,3	-22,1	27,4	124,2	3,5	22,2	6,6	3,6
122	SR	51,0	-17,9	18,3	365,4	33,0	19,0	7,1	14,3
122	SR	51,0	-15,6	19,5	535,6	959,3	0,5	15,6	19,0
112	SR	61,0	-17,6	40,7	80,5	0,9	19,8	6,6	7,4
112	SR	61,0	-16,6	34,7	86,3	15,9	7,8	4,2	6,3
57	SR	63,0	-20,1	38,1	220,5	167,3	4,6	4,4	5,8
57	SR	63,0	-21,5	33,7	125,9	16,7	12,4	5,2	3,3
148	HR	54,5	-16,1	21,3	76,5	2,6	17,2	6,3	2,5
148	HR	54,5	-16,0	16,0	79,8	9,8	10,5	6,7	5,3
147	HR	48,0	-18,7	21,4	56,8	2,7	15,0	6,1	1,6
147	HR	48,0	-18,4	25,1	77,0	1,6	20,5	7,0	1,8
131	HR	45,0	-15,2	36,7	166,9	53,8	10,3	3,3	9,0
131	HR	45,0	-16,2	32,2	154,4	127,4	5,6	4,1	1,6
117	HR	39,0	-15,5	25,0	147,8	10,0	22,8	4,3	6,9
117	HR	39,0	-17,3	21,9	100,7	4,9	19,4	4,5	3,3

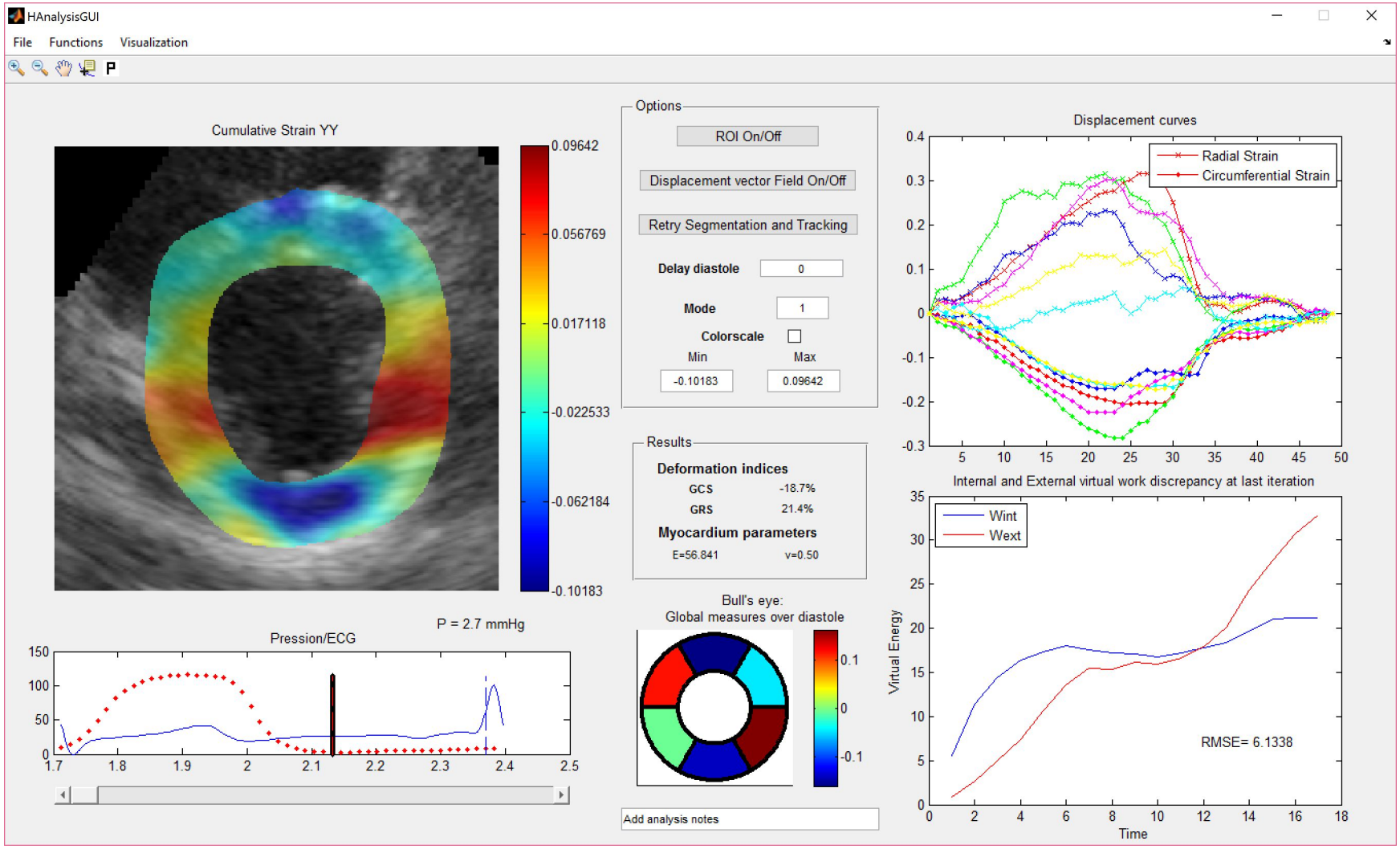


Figure 5.13 Identification des propriétés linéaires élastiques d'un patient à haut risque (P147). Les déformations cumulatives dans la direction verticale sont présentées.

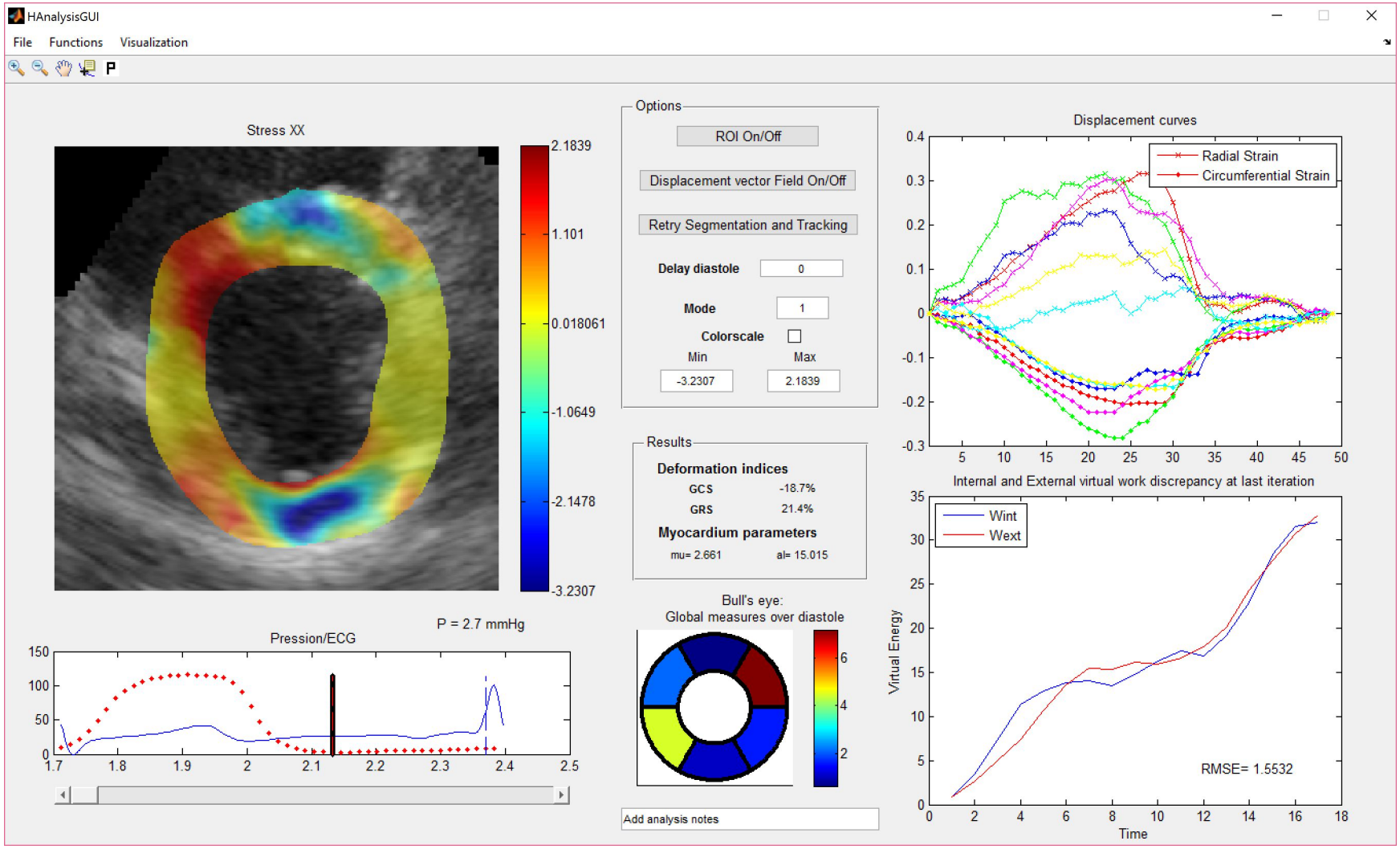


Figure 5.14 Identification des propriétés non-linéaires hyperélastiques d'un patient à haut risque (P147). Les contraintes cumulatives dans la direction horizontale sont présentées.

inférieur au travail interne réel. Par conséquent, l'algorithme doit augmenter la valeur du module de Young afin d'égaliser le travail virtuel externe. Ceci dit, le même problème influencera sans doute les résultats expérimentaux *in vivo*.

De plus, dans le cas spécifique du modèle biventriculaire, on s'attendrait à ce que la segmentation du VG sur la coupe court-axe induise une erreur substantielle puisque la réaction du ventricule droit aux conditions frontières n'est pas prise en compte dans le calcul final. Toutefois, le module de Young obtenu est semblable à ceux obtenus pour les autres géométries. Ce faisant, cette segmentation supplémentaire ne semble pas modifier significativement le résultat.

Les résultats de validation obtenus sont encourageants. Les modules de Young identifiés diffèrent de moins de 5% du module de Young des modèles et ce, malgré l'absence d'un état plan de contrainte dans le plan de mesure.

En ce qui a trait à l'étude de sensibilité au bruit, les résultats sont similaires pour chaque géométrie. La raison pour laquelle les écarts types sont plus importants pour le myocarde simplifié est que les déplacements étaient moins grands pour cette géométrie. Ce faisant, le SNR est plus petit pour ce cas particulier. Le champ virtuel utilisé est donc très stable même lorsqu'un bruit gaussien est présent dans les données.

En appliquant la méthode sur un modèle complexe de cœur, les résultats sont plus difficiles à interpréter. On remarque qu'il n'existe pas de tendance spécifique entre les deux types de plans. Les résultats sont toutefois conséquents entre chacun des plans pour le même patient. De plus, les rigidités chez les HFrEF sont plus élevées que les patients normaux, ce qui est rassurant. La différence entre les deux types de plans semble être spécifique à chaque patient.

5.5.2 Identification de propriétés non-linéaires

Sur les trois modèles simples, les lois constitutives identifiées résultent en un comportement mécanique du même ordre de grandeur que la loi initiale à l'intérieur des limites de déformations testées. Ceci peut être illustré en simulant une traction uniaxiale (voir figure 5.6). Toutefois, on remarque que les paramètres obtenus sont plus près des paramètres originaux dans le cas du myocarde segmenté que dans celui du myocarde simplifié. Ce dernier ayant une surface plus importante, les contraintes dans la troisième direction sont alors plus grandes et le travail interne négligé est plus important.

Dans le cas spécifique du modèle biventriculaire, l'étude des différents types de plans de mesures permet de mieux comprendre deux limitations de l'algorithme : la violation de l'hypothèse d'état plan de contrainte et le mouvement du cœur à travers le plan. Ces limitations

seront discutées plus en détail à la section 5.5.4. En effet, l'absence d'un plan de symétrie dans ce modèle accentue les erreurs reliées aux conditions frontières. Plus on se rapproche de la contrainte de fixité au niveau basal, plus la rigidité apparente est élevée, jusqu'à devenir potentiellement infinie à la frontière. Cette conclusion est claire dans les résultats provenant des deux types de plan de mesures. De plus, les résultats provenant de surfaces déformées sont constamment plus rigides que ceux provenant de plans fixes. Les plans situés près du centroïdes de la géométrie permettent d'obtenir les meilleurs résultats d'identification. Les paramètres identifiés sont donc influencés par une combinaison de variables difficiles à tenir en compte. En mesurant les paramètres au milieu du ventricule sur des données *in vivo*, nous pourrions possiblement obtenir un indice représentatif de l'état du myocarde.

En ce qui a trait au modèle complexe de ventricule, l'algorithme semble avoir de la difficulté à identifier des lois non-linéaires thermodynamiquement valides avec les données provenant de patients HFrEF. En effet, les paramètres identifiés étaient négatifs, ce qui n'est pas thermodynamiquement admissible. Une fois simulées, les lois surestiment grandement la rigidité du matériau. De plus, il semble que la composante non-linéaire du comportement est difficile à identifier puisque le résultat tend vers un comportement linéaire. Il n'existe pas de tendance claire pour expliquer les résultats. Comme dans le cas des propriétés linéaires, les résultats de l'identification non-linéaire sont spécifiques à chaque patient.

L'échec de l'algorithme pour le modèle complexe du cœur peut être expliqué par un grand écart entre les lois identifiées et le comportement imposé au modèle initial. Les contraintes sont imposées principalement dans le sens des myofibres, et celles-ci ne sont pas dans le plan. De ce fait, les champs de contraintes contiennent des hétérogénéités difficiles à représenter par un modèle isotrope. Dans le même ordre d'idée, l'hypothèse d'un état plan de contrainte est complètement impertinente, car il existe une contrainte dans les trois directions de la structure étant donné que les fibres musculaires ne sont pas entièrement dans le plan de coupe. Une autre cause d'erreur pourrait être le modèle complexe du cœur lui-même. Ce modèle est encore en développement. Le mouvement de la structure à travers le plan a pu être accentué par un artéfact du modèle. En effet, l'apex du modèle subit une rotation et une translation dans la simulation, ce qui n'est pas physiologiquement admissible.

5.5.3 Identification de propriétés mécaniques sur les patients PETALE

Dans un cas *in vivo*, l'interface d'analyse permettait une évaluation des indices globaux de déformations. L'indice global de déformation circonférentiel (GCS) semble dans les limites normales chez tous les patients et concorde avec les valeurs moyennes de l'étude PETALE (voir chapitre 4). Toutefois, dans la majorité des cas l'indice global de déformation radial

(GRS) est plus faible que les moyennes établies dans l'étude PETALE. Ceci est potentiellement causé par les différences dans les méthodes utilisées.

En ce qui a trait aux modules de Young identifiés, les résultats varient entre 56 et 220 kPa, avec 2 valeurs extrêmes de 365 et 535 kPa pour le patient 122. Puisque la MCV non-linéaire est utilisée, le module de Young représente ici un indice global de la rigidité du cœur. En effet, le module de Young obtenu est moyenné sur l'ensemble de la diastole. De plus, le cœur ayant un comportement hyperélastique, la rigidité instantanée du cœur augmente avec la pression appliquée. Ce faisant, un comportement élastique linéaire n'est pas appropriée pour le comportement cardiaque.

Les paramètres mécaniques des comportements hyperélastiques identifiés varient grandement entre les patients. Le paramètre μ représente la rigidité du matériau tandis que le paramètre α mesure l'aspect non-linéaire de la loi. On remarque que lorsque μ augmente, α diminue et vice versa. En effet, les mouvements détectés par l'algorithme de recalage élastique sont tous du même ordre de grandeur et le modèle de pression varie peu entre les patients. Ce faisant, il est normal, voire rassurant, d'obtenir des comportements du même ordre de grandeur. Pour certains patients, la loi identifiée sur les données *in vivo* s'approche de la loi de Ogden identifiée sur les données expérimentales de [53] (ex. P160, P148, P147). Pour tous les patients, les lois identifiées sont plus rigides que la loi de référence. Ceci était attendu en regard de la discussion dans la section 5.5.1.

L'objectif de cet exercice était de savoir s'il serait possible de séparer les deux groupes de patients sur la base des comportements mécaniques. Toutefois, aucune différence significative n'a été trouvée entre les groupes, ni sur la base des modules de Young, ni avec les paramètres d'une loi d'Ogden. De plus, aucune corrélation n'a été trouvée entre la fraction d'éjection et les paramètres mécaniques. Il est important de noter que ceci n'est pas une mesure de la qualité de l'algorithme. En effet la FE est une mesure de la fonction systolique, tandis que nous évaluons les propriétés passives du muscle cardiaque, donc la fonction diastolique.

Une étude des résidus entre le travail virtuel interne et externe nous renseigne sur la qualité de l'optimisation effectuée. Sur les figures 5.14 et 5.13, la différence entre les travaux virtuels interne et externe est présentée. On remarque que le travail virtuel interne augmente et se stabilise après quelques temps dans le cas de la loi élastique. Ceci est dû au fait que le matériau bouge moins rapidement alors que la pression continue d'augmenter à un rythme similaire. Ce comportement est plutôt décrit par un modèle hyperélastique. En effet, la différence entre les travaux virtuels est moindre dans le cas où un modèle hyperélastique est identifié. Ceci se traduit par une diminution de l'erreur RMSE, dans la majorité des cas, par rapport au modèle élastique linéaire.

5.5.4 Limitations

L'algorithme présenté dans ce chapitre comporte plusieurs limitations. Celles-ci seront résumées ci-dessous :

1. L'hypothèse d'état plan de contrainte est fausse dans le cadre d'un plan cardiaque. En effet, la forme 3D complexe du cœur fait en sorte qu'il y a inévitablement des contraintes dans la direction perpendiculaire au plan. D'autre part, les lois constitutives plus complexes du cœur font l'hypothèse que les contraintes sont appliquées dans le sens des myofibres, qui ne sont pas contenues uniquement dans le plan d'imagerie. Ce faisant, puisqu'on néglige une partie du tenseur des contraintes et, par le fait même, une partie du travail interne du matériau, l'algorithme d'optimisation augmente la rigidité identifiée pour faire correspondre les deux travaux. Par conséquent, la rigidité mesurée est plus grande que la rigidité réelle du matériau.

2. Le plan d'imagerie cardiaque est fixe et le cœur se déplace à travers celui-ci durant le cycle cardiaque. En effet, les structures mesurées dans une image au temps t peuvent se déplacer à travers le plan et ne plus être visibles au temps t+1. Ce faisant, ce ne sont pas toujours les mêmes points matériels qui sont imagés. Ce faisant, les contraintes calculées sont en fait les contraintes apparentes dans l'image et non les véritables contraintes dans le cœur. Dans le cas d'une géométrie de prolate, la structure sphéroïdale fait en sorte que l'algorithme peut sous-estimer ou sur-estimer la rigidité en raison du mouvement à travers le plan. En effet, dépendamment de la position du plan par rapport au centre du prolate, le déplacement mesuré est plus grand ou plus petit que le mouvement réel du matériau. Dans le cas spécifique de la géométrie biventriculaire du cœur, le mouvement à travers le plan est de plus en plus important au fur et à mesure qu'on descend dans la géométrie à cause de la contrainte de fixité sur le dessus du cœur.

3. En ce qui a trait à l'identification *in vivo* des propriétés mécaniques, le modèle de pression ventriculaire (CircAdapt) est possiblement une des plus grande limitation de cette méthode. Premièrement, le modèle comporte seulement 3 paramètres en entrée. La variation dans la géométrie des ventricules et oreillettes entre les patients n'est pas considérée. La pression intracardiaque est complexe et un modèle simple ne peut pas tenir compte de toutes les variations pour chaque patient. Deuxièmement, la concordance entre la pression et les images est hypothétique. En effet, rien ne garantit que celle-ci soit parfaite avec la méthode utilisée. Il existera très souvent une désynchronisation entre le mouvement du ventricule et la pression appliquée en théorie par le modèle. Pour ces raisons, il sera toujours plus précis de mesurer la pression *in vivo*

durant la prise d'image. De cette manière, on assure la concordance entre les séquences échocardiographiques et la mesure de la pression.

4. La dérivation du champ de déplacement peut causer des erreurs. En général, l'étape de dérivation accentue les erreurs de mesure de champs. Toutefois, dans la méthodologie présentée, le champ de déplacement est obtenu grâce à des fonction continues C^1 (grille de splines), ce faisant, la dérivation ne cause pas de discontinuité dans le champ de déformation. Il en demeure toutefois que la dérivation numérique cause une approximation du champ de déformation. Cette approximation dépend essentiellement de la résolution de l'image.

CHAPITRE 6 APPLICATION 3D DE LA MÉTHODE DES CHAMPS VIRTUELS AU CŒUR

6.1 Fondements de la méthodologie

Suite à l'analyse du chapitre précédent, il devient clair qu'une méthode d'identification des propriétés mécaniques du cœur doit prendre en considération les déplacements tridimensionnels de cette structure. La MCV peut être utilisée dans des applications 3D, à condition de définir de manière robuste des champs virtuels qui respectent les conditions aux frontières. La principale difficulté est donc de trouver une manière d'exprimer ces conditions frontières sous une forme mathématique compatible.

Dans le cas d'une géométrie 3D d'un ventricule gauche, le modèle peut être décrit à l'aide d'un système de coordonnées curvilignes telle que les coordonnées sphériques ou prolate sphéroïdales.

6.2 Méthodologie 3D

En trois dimensions, la MCV peut être appliquée à un volume de voxels plutôt qu'à une image formée de pixel. Les équations générales demeurent les mêmes. Les intégrales du travail virtuel interne sont calculées sur le volume au lieu de la surface. De la même façon, l'intégrale du travail virtuel externe est calculée sur la surface où la contrainte est appliquée au lieu de la ligne.

Si on considère un maillage EF structuré, où les nœuds sont distribués uniformément dans la géométrie, on peut alors calculer le travail virtuel interne dans le matériau en faisant la somme sur tous les éléments du maillage. De la même façon, on peut calculer le travail virtuel externe en faisant la somme sur toutes les faces des éléments soumis à la force externe.

Tout d'abord, il est nécessaire de calculer l'emplacement des centroïdes de chaque élément ainsi que le volume de ces éléments. Par la suite, les champs de déformations mesurés doivent être interpolés aux centroïdes. Les champs virtuels de déplacement et de déformation sont également calculés aux centroïdes de chaque élément.

Le calcul du travail externe virtuel nécessite une produit scalaire entre les normales aux surfaces des éléments sur l'endocarde et le champ virtuel. Les normales sont obtenues en prenant le produit vectoriel de deux arêtes formant la surface endocardiale d'un élément. Par la suite, le travail externe est calculé en faisant la somme sur chaque élément du produit

scalaire multiplié par la surface de chaque élément.

Le travail interne virtuel, quant à lui, est calculé en faisant le produit tensoriel du tenseur de contraintes et du champ de déformation aux centroïdes de chaque élément du maillage multiplié par le volume de chaque élément.

Afin de simplifier les calculs, les équations des champs virtuels sont entrées de manière symbolique dans MATLAB afin d'obtenir automatiquement les formules des dérivés selon les équations des sections 6.2.2 et 6.2.3. Ceci nous permet d'essayer plusieurs champs virtuels rapidement.

6.2.1 Hypothèses de base

Afin d'appliquer la MCV à un cas de géométrie 3D, plusieurs hypothèses devront être posées :

- Le cœur est considéré isotrope, homogène ;
- Le myocarde peut être caractérisé par un comportement élastique linéaire ou hyperélastique incompressible suivant une loi de Ogden ;
- Le VG est représenté par une géométrie simple formée de deux prolates coupés et joints ensembles au niveau basal ;
- Le maillage de la géométrie est utilisé pour discrétiser les équations d'équilibre ;
- Les champs virtuels sont décrits en coordonnées prolate sphéroïdales ou sphériques.

6.2.2 Coordonnées prolate sphéroïdales

Cette section est adaptée de [66]

La relation entre les coordonnées d'un point dans le système prolate sphéroïdale et ses coordonnées dans le système cartésien est :

$$\begin{aligned} x &= f sinh(\lambda) sin(\phi) cos(\theta) \\ y &= f sinh(\lambda) sin(\phi) sin(\theta) \\ z &= f cosh(\lambda) cos(\phi) \end{aligned} \tag{6.1}$$

La relation inverse est donnée par :

$$\begin{aligned}
\lambda &= cosh^{-1}\frac{r_1 + r_2}{2f} \\
\phi &= cos^{-1}\frac{r_1 - r_2}{2f} \\
\theta &= tan^{-1}\frac{y}{x}
\end{aligned} \tag{6.2}$$

Où :

$$\begin{aligned}
r_1 &= \sqrt{x^2 + y^2 + (z+f)^2} \\
r_2 &= \sqrt{x^2 + y^2 + (z-f)^2}
\end{aligned}$$

et où $\lambda \in [0, \infty]$, $\phi \in [0, \pi]$ et $\theta \in [0, 2\pi]$.

La relation entre un vecteur dans le système prolate sphéroïdal et le même vecteur dans le système cartésien est :

$$\begin{aligned}
u_x &= \frac{cosh(\lambda)sin(\phi)cos(\theta)}{\sqrt{sinh^2(\lambda) + sin^2(\phi)}}u_\lambda + \frac{sinh(\lambda)cos(\phi)cos(\theta)}{\sqrt{sinh^2(\lambda) + sin^2(\phi)}}u_\phi - sin(\theta)u_\theta \\
u_y &= \frac{cosh(\lambda)sin(\phi)sin(\theta)}{\sqrt{sinh^2(\lambda) + sin^2(\phi)}}u_\lambda + \frac{sinh(\lambda)cos(\phi)sin(\theta)}{\sqrt{sinh^2(\lambda) + sin^2(\phi)}}u_\phi + cos(\theta)u_\theta \\
u_z &= \frac{sinh(\lambda)cos(\phi)}{\sqrt{sinh^2(\lambda) + sin^2(\phi)}}u_\lambda + \frac{cosh(\lambda)sin(\phi)}{\sqrt{sinh^2(\lambda) + sin^2(\phi)}}u_\phi
\end{aligned} \tag{6.3}$$

Enfin, puisque les coordonnées prolate sphéroïdales ne représentent pas une distance, il est plus facile de dériver les champs virtuels dans le système cartésien. Dans un système cartésien, le gradient de déformation F est donné par :

$$F = I + \begin{bmatrix} \frac{\partial u_x(\lambda,\phi,\theta)}{\partial x} & \frac{\partial u_x(\lambda,\phi,\theta)}{\partial y} & \frac{\partial u_x(\lambda,\phi,\theta)}{\partial z} \\ \frac{\partial u_y(\lambda,\phi,\theta)}{\partial x} & \frac{\partial u_y(\lambda,\phi,\theta)}{\partial y} & \frac{\partial u_y(\lambda,\phi,\theta)}{\partial z} \\ \frac{\partial u_z(\lambda,\phi,\theta)}{\partial x} & \frac{\partial u_z(\lambda,\phi,\theta)}{\partial y} & \frac{\partial u_z(\lambda,\phi,\theta)}{\partial z} \end{bmatrix} \tag{6.4}$$

Les dérivées partielles relatives aux coordonnées cartésiennes sont calculées par une chaîne de dérivation :

$$
\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial x} &= \frac{\partial \lambda}{\partial x}\frac{\partial}{\partial \lambda} + \frac{\partial \phi}{\partial x}\frac{\partial}{\partial \phi} + \frac{\partial \theta}{\partial x}\frac{\partial}{\partial \theta} \\
\frac{\partial}{\partial y} &= \frac{\partial \lambda}{\partial y}\frac{\partial}{\partial \lambda} + \frac{\partial \phi}{\partial y}\frac{\partial}{\partial \phi} + \frac{\partial \theta}{\partial y}\frac{\partial}{\partial \theta} \\
\frac{\partial}{\partial z} &= \frac{\partial \lambda}{\partial z}\frac{\partial}{\partial \lambda} + \frac{\partial \phi}{\partial z}\frac{\partial}{\partial \phi} + \frac{\partial \theta}{\partial z}\frac{\partial}{\partial \theta}
\end{aligned}
\tag{6.5}
$$

Où :

$$
\begin{aligned}
\frac{\partial \lambda}{\partial x} &= \frac{1}{\sqrt{(r_1+r_2)^2-4f^2}}\left(\frac{x}{r_1}+\frac{x}{r_2}\right) \\
\frac{\partial \lambda}{\partial y} &= \frac{1}{\sqrt{(r_1+r_2)^2-4f^2}}\left(\frac{y}{r_1}+\frac{y}{r_2}\right) \\
\frac{\partial \lambda}{\partial z} &= \frac{1}{\sqrt{(r_1+r_2)^2-4f^2}}\left(\frac{z+f}{r_1}+\frac{z-f}{r_2}\right) \\
\frac{\partial \phi}{\partial x} &= \frac{1}{\sqrt{4f^2-(r_1-r_2)^2}}\left(\frac{x}{r_2}-\frac{x}{r_1}\right) \\
\frac{\partial \phi}{\partial y} &= \frac{1}{\sqrt{4f^2-(r_1-r_2)^2}}\left(\frac{y}{r_2}-\frac{y}{r_1}\right) \\
\frac{\partial \phi}{\partial z} &= \frac{1}{\sqrt{4f^2-(r_1-r_2)^2}}\left(\frac{z-f}{r_2}-\frac{z+f}{r_1}\right) \\
\frac{\partial \theta}{\partial x} &= -\frac{y}{x^2+y^2} \\
\frac{\partial \theta}{\partial y} &= \frac{x}{x^2+y^2} \\
\frac{\partial \theta}{\partial z} &= 0
\end{aligned}
\tag{6.6}
$$

6.2.3 Coordonnées sphériques

La relation entre les coordonnées d'un point dans le système sphérique et ses coordonnées dans le système cartésien est :

$$\begin{aligned} x &= rsin(\theta)cos(\phi) \\ y &= rsin(\theta)sin(\phi) \\ z &= rcos(\theta) \end{aligned} \tag{6.7}$$

La relation inverse est donnée par :

$$\begin{aligned} r &= \sqrt{x^2 + y^2 + z^2} \\ \theta &= acos\frac{z}{\sqrt{x^2 + y^2 + z^2}} \\ \phi &= atan\frac{y}{x} \end{aligned} \tag{6.8}$$

avec $r \in [0, \infty]$, $\theta \in [0, \pi]$ et $\phi \in [0, 2\pi]$

La relation entre un vecteur dans le système sphérique et ce même vecteur dans le système cartésien est :

$$\begin{aligned} u_x &= sin(\theta)cos(\phi)u_r + cos(\theta)cos(\phi)u_\theta - sin(\phi)u_\phi \\ u_y &= sin(\theta)sin(\phi)u_r + cos(\theta)sin(\phi)u_\theta + cos(\phi)u_\phi \\ u_z &= cos(\theta)u_r - sin(\theta)u_\theta \end{aligned} \tag{6.9}$$

Comme pour le système prolate sphéroïdale, nous pouvons calculer le gradient de déformation virtuel dans le système cartésien.

$$F = I + \begin{bmatrix} \frac{\partial u_x(r,\theta,\phi)}{\partial x} & \frac{\partial u_x(r,\theta,\phi)}{\partial y} & \frac{\partial u_x(r,\theta,\phi)}{\partial z} \\ \frac{\partial u_y(r,\theta,\phi)}{\partial x} & \frac{\partial u_y(r,\theta,\phi)}{\partial y} & \frac{\partial u_y(r,\theta,\phi)}{\partial z} \\ \frac{\partial u_z(r,\theta,\phi)}{\partial x} & \frac{\partial u_z(r,\theta,\phi)}{\partial y} & \frac{\partial u_z(r,\theta,\phi)}{\partial z} \end{bmatrix} \tag{6.10}$$

Les dérivées partielles relatives aux coordonnées cartésiennes sont calculées par une chaîne de dérivation :

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial x} &= \frac{\partial r}{\partial x}\frac{\partial}{\partial r} + \frac{\partial \theta}{\partial x}\frac{\partial}{\partial \theta} + \frac{\partial \phi}{\partial x}\frac{\partial}{\partial \phi} \\
\frac{\partial}{\partial y} &= \frac{\partial r}{\partial y}\frac{\partial}{\partial r} + \frac{\partial \theta}{\partial y}\frac{\partial}{\partial \theta} + \frac{\partial \phi}{\partial y}\frac{\partial}{\partial \phi} \\
\frac{\partial}{\partial z} &= \frac{\partial r}{\partial z}\frac{\partial}{\partial r} + \frac{\partial \theta}{\partial z}\frac{\partial}{\partial \theta} + \frac{\partial \phi}{\partial z}\frac{\partial}{\partial \phi}
\end{aligned} \tag{6.11}$$

Où :

$$\begin{aligned}
\frac{\partial r}{\partial x} &= \frac{x}{r} \\
\frac{\partial r}{\partial y} &= \frac{y}{r} \\
\frac{\partial r}{\partial z} &= \frac{z}{r} \\
\frac{\partial \theta}{\partial x} &= -\frac{y}{x^2+y^2} \\
\frac{\partial \theta}{\partial y} &= \frac{x}{x^2+y^2} \\
\frac{\partial \theta}{\partial z} &= 0 \\
\frac{\partial \phi}{\partial x} &= \frac{xcos(\theta)}{r\sqrt{x^2+y^2}} \\
\frac{\partial \phi}{\partial y} &= \frac{ycos(\theta)}{r\sqrt{x^2+y^2}} \\
\frac{\partial \phi}{\partial z} &= -\frac{sin(\theta)}{r}
\end{aligned} \tag{6.12}$$

6.2.4 Calcul des propriétés mécaniques élastiques

Si on considère le cas général 3D d'un matériau isotrope élastique, il est possible de calculer analytiquement le module de Young et le coefficient de Poisson en utilisant deux champs virtuels indépendants :

$$E = W_{ext}^{(1)} \frac{(1+\nu)(1-2\nu)}{(1-\nu)a^{(1)} + \nu b^{(1)} + \frac{1-2\nu}{2} z^{(1)}} \tag{6.13}$$

$$\nu = \frac{W_{ext}^{(2)}\left(a^{(1)} + \frac{z^{(1)}}{2}\right) - W_{ext}^{(1)}\left(a^{(2)} + \frac{z^{(2)}}{2}\right)}{W_{ext}^{(2)}\left(a^{(1)} - b^{(1)} + c^{(1)}\right) - W_{ext}^{(1)}\left(a^{(2)} - b^{(2)} + c^{(2)}\right)} \tag{6.14}$$

Où

$$a = \int_V \varepsilon_{11}\frac{\partial u^*}{\partial x_{11}} + \varepsilon_{22}\frac{\partial u^*}{\partial x_{22}} + \varepsilon_{33}\frac{\partial u^*}{\partial x_{33}} dV$$
$$b = \int_V \left(\varepsilon_{22} + \varepsilon_{33}\right)\frac{\partial u^*}{\partial x_{11}} + \left(\varepsilon_{11} + \varepsilon_{33}\right)\frac{\partial u^*}{\partial x_{22}} + \left(\varepsilon_{11} + \varepsilon_{22}\right)\frac{\partial u^*}{\partial x_{33}} dV$$
$$c = \int_V \left(\frac{\partial u^*}{\partial x_{21}} + \frac{\partial u^*}{\partial x_{12}}\right)\varepsilon_{12} + \left(\frac{\partial u^*}{\partial x_{31}} + \frac{\partial u^*}{\partial x_{13}}\right)\varepsilon_{31} + \left(\frac{\partial u^*}{\partial x_{32}} + \frac{\partial u^*}{\partial x_{23}}\right)\varepsilon_{23} dV$$

De plus,

$$W_{ext} = \int_S \bar{T} \cdot \vec{u}^* dS \tag{6.15}$$

6.2.5 Calcul des propriétés mécaniques hyperélastiques

L'identification de propriétés mécaniques hyperélastiques doit se faire par la MCV non-linéaire à l'aide de la théorie des grandes déformations. Les équations 3.27 et 3.25 peuvent être utilisées pour calculer le tenseur des contraintes. La principale difficulté est alors le calcul de la pression hydrostatique représentée par le multiplicateur de lagrange p. Cette quantité demeure inconnue dans un cas 3D car il manque une équation pour résoudre le système et trouver la valeur de p. Deux choix s'offrent à nous : utiliser la formulation compressible de la loi hyperélastique d'Ogden ou trouver un champ virtuel qui annule la contribution hydrostatique du tenseur des contraintes.

Tout d'abord, la formulation compressible de la loi hyperélastique d'Ogden est décrite à l'équation 6.16.

$$W = \sum_{i=1}^{N} \frac{\mu_i}{\alpha_i}(\lambda_1^{\alpha_i} + \lambda_2^{\alpha_i} + \lambda_3^{\alpha_i} - 3) + \sum_{i=1}^{N} \frac{1}{d_i}(J-1)^{2i} \tag{6.16}$$

où le module de cisaillement est donné par $\kappa = \frac{2}{d_1}$ et le module d'élasticité isostatique est donné par $\mu_0 = \frac{\sum_{i=1}^{N} \mu_i \alpha_i}{2}$

Lorsque le matériau est incompressible, $d = 0$ et on obtient la formulation incompressible de la loi hyperélastique d'Ogden.

Le tenseur de contraintes de Cauchy est donné par :

$$\boldsymbol{\sigma} = \frac{\lambda_1}{\lambda_1\lambda_2\lambda_3}\frac{\partial W}{\partial \lambda_1}\boldsymbol{n_1} \otimes \boldsymbol{n_1} + \frac{\lambda_2}{\lambda_1\lambda_2\lambda_3}\frac{\partial W}{\partial \lambda_2}\boldsymbol{n_2} \otimes \boldsymbol{n_2} + \frac{\lambda_3}{\lambda_1\lambda_2\lambda_3}\frac{\partial W}{\partial \lambda_3}\boldsymbol{n_3} \otimes \boldsymbol{n_3} \tag{6.17}$$

6.3 Étude de faisabilité

Afin d'étudier la faisabilité de cette méthodologie, un modèle simplifié de VG a été créé sur CATIA. Deux prolates forment les surfaces de l'endocarde et de l'épicarde respectivement. La coquille est coupée à l'aide d'un plan situé à 20 mm du plan XY afin de former une géométrie ressemblant à un VG. Ce modèle est par la suite importé dans ANSYS. Dans un modèle préliminaire, nous devons utiliser des conditions frontières simple afin de démontrer la faisabilité de la technique. Une contrainte de fixité est donc imposée au niveau basal et une pression est appliquée aux parois interne du modèle (figure 6.1). Les autres frontières du modèle sont libres.

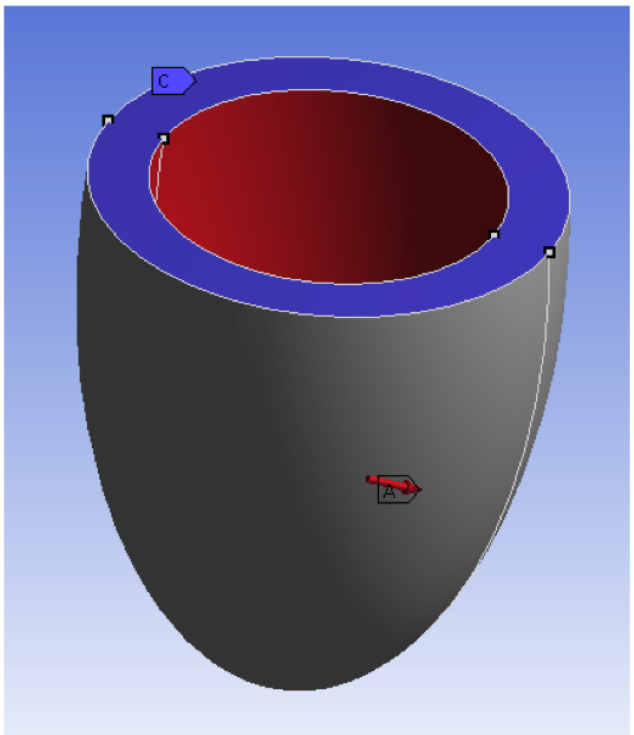


Figure 6.1 Modèle 3D de ventricule gauche simplifié

6.3.1 Champs virtuels

Afin de respecter les conditions frontières, le champ virtuel doit être nul au niveau basal. Toutefois, il doit aussi posséder une continuité géométrique C^0. Ceci dit, le modèle prolate créé n'est pas coupé au plan XY, mais 20 mm plus haut. Ceci fait en sorte que la surface définissant la portion basale du ventricule est une fonction complexe dépendant des coordonnées du système utilisé. Par exemple, en utilisant les coordonnées sphériques, le plan pourrait être

décrit par l'équation 6.18 tandis qu'en coorodnnées prolate sphéroïdale, ce plan est défini par l'équation 6.19.

$$r \cos \theta = 0.0020 \tag{6.18}$$

$$f \cosh \lambda \cos \phi = 0.0020 \tag{6.19}$$

Intégrer cette contrainte à la définition des champs virtuels peut être difficile. Toutefois, une solution simple est envisageable. En définissant un champ virtuel par morceaux, on peut facilement créer une fonction respectant la continuité géométrique.

Champs virtuels en coordonnées sphériques

Dans le cas des coordonnées sphériques, la figure 6.2 illustre la portion du modèle qui nécessite une attention particulière.

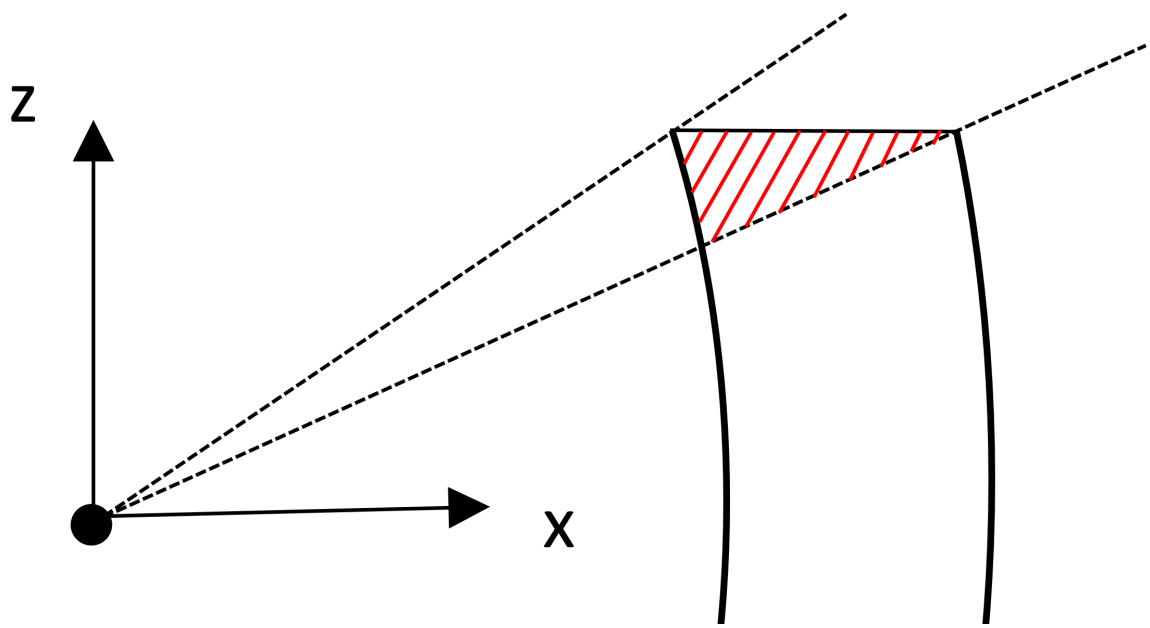


Figure 6.2 Définition d'un champ virtuel en coordonnées sphériques. La portion quadrillée en rouge représente le volume où le champ virtuel doit être nul pour satisfaire les conditions aux frontières

Prenons le cas simple d'une demie sphère. Pour qu'une fonction soit nulle à $\theta = 0$, il faut qu'elle soit multipliée par le facteur $\sin \theta$. Dans le cas où cette surface se termine à un angle

général $\theta = \beta_{epi}$, on peut faire un changement de variable :

$$\theta' = \frac{\pi}{2} \cdot \frac{\theta - \beta_{epi}}{\pi - \beta_{epi}} + \frac{\pi}{2} \tag{6.20}$$

Ce changement de variable fait correspondre l'espace $\theta \in [\beta_{epi}\pi]$ à l'espace $\theta' \in [90, \pi]$. Ce faisant, en multipliant une fonction arbitraire par $\cos\theta'$, le champ virtuel annule la contribution du tenseur de contrainte en $\theta = \beta_{epi}$. De β_{epi} à β_{endo}, le champ virtuel doit être nul pour accommoder la condition frontière.

De plus, dans un modèle ventriculaire, les données de déplacement à l'apex sont souvent difficile à obtenir et peuvent contenir beaucoup de bruit. Ce faisant, il peut être intéressant d'annuler la contribution du tenseur de contraintes à ce niveau. En prenant en considération la discussion précédente, on peut définir de manière générale un champ de déplacement qui est cinématiquement admissible pour le modèle à l'étude :

$$\begin{cases} u_r = -F_1 \sin 2\theta' \\ u_\theta = -F_2 \sin 2\theta' \qquad si \quad \theta \in [\beta_{epi}, \pi] \\ u_\phi = -F_3 \sin 2\theta' \end{cases} \tag{6.21}$$

et

$$u_r = u_\theta = u_\phi = 0 \qquad si \quad \theta \in [\beta_{endo}, \beta_{epi}] \tag{6.22}$$

où F_1, F_2 et F_3 sont des fonctions à définir.

Champs virtuels en coordonnées prolate sphéroïdales

Dans le cas des coordonnées prolate sphéroïdales, la figure 6.3 illustre la portion du modèle qui nécessite une attention particulière. Il est intéressant de remarquer que le volume où le champ virtuel doit être nul est plus petit avec un système de coordonnées prolate sphéroïdales qu'avec un système sphérique. D'autre part, il est important de noter que le choix d'un point focal doit être fait tôt dans le processus de développement d'un modèle basé sur ce système de coordonnées. Les frontières endocardiale et épicardiale n'ont pas nécessairement le même point focal. Dans ce qui suit, le point focal utilisé est celui de la surface endocardiale.

Dans un système décrit par des coordonnées prolate sphéroïdales, les conditions frontières peuvent être traitées de la même manière qu'avec les coordonnées sphériques. La mise a l'échelle effectuée à l'équation 6.20 est la même, mais appliquée à la variable ϕ.

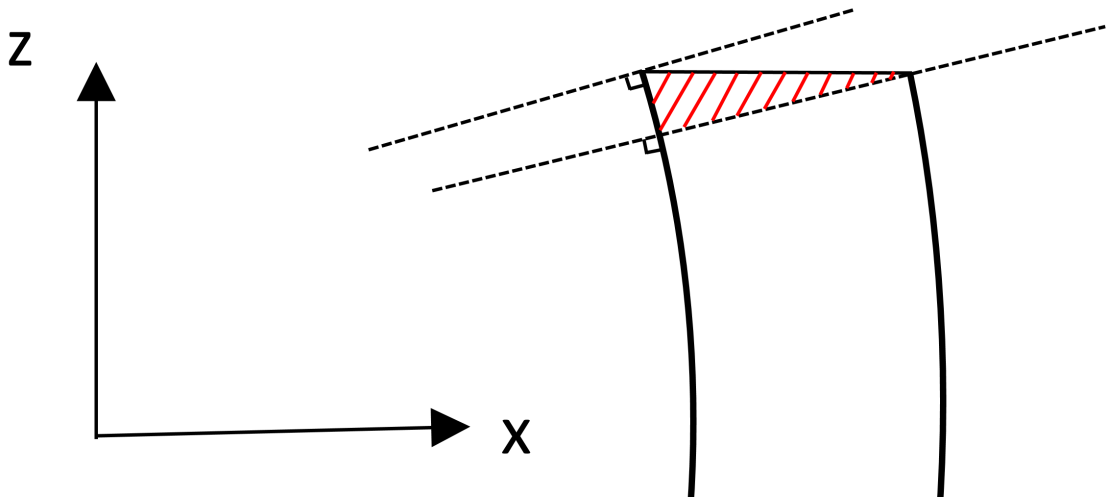


Figure 6.3 Définition d'un champ virtuel en coordonnées prolate sphéroïdales. La portion quadrillée en rouge représente le volume où le champ virtuel doit être nul pour satisfaire les conditions aux frontières

$$\phi' = \frac{\pi}{2} \cdot \frac{\phi - \beta_{epi}}{\pi - \beta_{epi}} + \frac{\pi}{2} \tag{6.23}$$

De plus, les équations 6.21 et 6.22 deviennent :

$$\begin{cases} u_\lambda = -F_1 \sin 2\phi' \\ u_\phi = -F_2 \sin 2\phi' \qquad si \quad \phi \in [\beta_{epi}, \pi] \\ u_\theta = -F_3 \sin 2\phi' \end{cases} \tag{6.24}$$

et

$$u_\lambda = u_\phi = u_\theta = 0 \qquad si \quad \phi \in [\beta_{endo}, \beta_{epi}] \tag{6.25}$$

La figure 6.4 illustre une vue latérale de la géométrie où la direction et la magnitude d'un champ virtuel sont représentées par des flèches vertes. Les points bleus représentent les centroïdes des nœuds situés sur l'endocarde. Le champ virtuel est calculé en chaque point. On remarque que la magnitude est nulle à la base du ventricule ainsi qu'à l'apex.

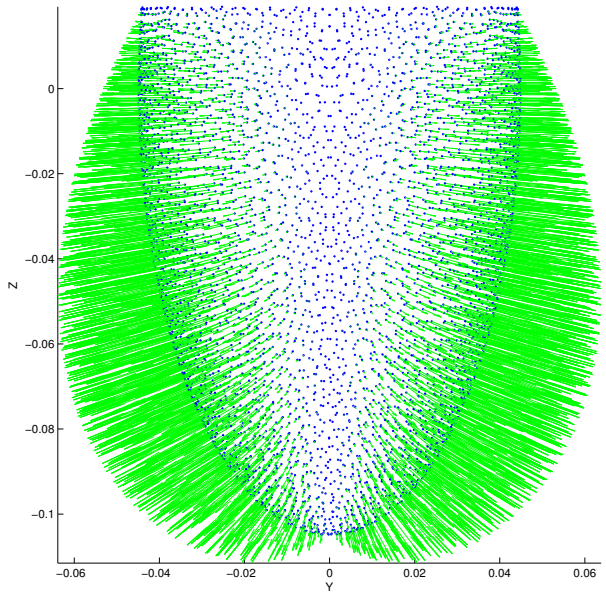


Figure 6.4 Champ virtuel en coordonnées prolate sphéroïdale aux nœuds de l'endocarde

6.3.2 Matériau isotrope linéaire élastique

Dans cette section, les deux types de systèmes de coordonnées seront comparés à travers la simulation du prolate avec un comportement isotrope linéaire élastique. La pression appliquée sur les parois interne est de 1 mmHg.

Suite à plusieurs essais, les champs virtuels suivants ont été définis en coordonnées sphériques :

$$\begin{cases} u_r^{*(1)} = -r \sin 2\theta' \cos^2 \phi \\ u_\theta^{*(1)} = 0 \\ u_\phi^{*(1)} = 0 \end{cases} \tag{6.26}$$

$$\begin{cases} u_r^{*(2)} = -\sin 2\theta' \sin^2 \phi \\ u_\theta^{*(2)} = 0 \\ u_\phi^{*(2)} = 0 \end{cases} \tag{6.27}$$

Le premier champ virtuel correspond à un gonflement dans la direction du rayon r qui est

nul selon l'axe X et qui atteint un maximum à l'axe Y. Ce gonflement augmente en fonction de r. Le second champ virtuel est nul selon l'axe Y et atteint un maximum à l'axe X, mais ne dépend pas de r.

De plus, après quelques essais, les champs virtuels suivants ont été définis en coordonnées prolate sphéroïdales :

$$\begin{cases} u_\lambda^{*(1)} = -\lambda \sin 2\phi' \\ u_\phi^{*(1)} = 0 \\ u_\theta^{*(1)} = 0 \end{cases} \tag{6.28}$$

$$\begin{cases} u_\lambda^{*(2)} = -\sin 2\phi' \\ u_\phi^{*(2)} = 0 \\ u_\theta^{*(2)} = -\lambda \sin 2\phi' \end{cases} \tag{6.29}$$

Le premier champ virtuel est un gonflement dans la direction λ et le second champ virtuel fait intervenir un mode de cisaillement du matériau en ajoutant la composante θ au champ de déplacement. Cet ensemble de champs virtuels sera nommé *ensemble 1*.

En outre, un second ensemble de champs virtuels a été testé et semblait donner de bons résultats :

$$\begin{cases} u_\lambda^{*(1)} = -1/\lambda \sin 2\phi' \sin^2 \theta \\ u_\phi^{*(1)} = 0 \\ u_\theta^{*(1)} = 0 \end{cases} \tag{6.30}$$

$$\begin{cases} u_\lambda^{*(2)} = -\sin 2\phi' \cos^2 \theta \\ u_\phi^{*(2)} = 0 \\ u_\theta^{*(2)} = 0 \end{cases} \tag{6.31}$$

Les deux champs sont dans la direction du gonflement. Le premier champ fait intervenir un terme en $1/\lambda$ qui s'apparente au terme $1/r$ de la méthodologie 2D. Les deux champs virtuels font intervenir des directions de déformation différentes à cause des termes cos^2 et sin^2. Cet ensemble de champs virtuels sera nommé *ensemble 2*.

Le tableau 6.1 présente les résultats obtenus pour les champs virtuels définis précédemment. Dans le cas des coordonnées prolate sphéroïdales, l'ensemble 2 de champs virtuels a été utilisé.

Tableau 6.1 Résultats de l'application de la méthode des champs virtuels sur une géométrie 3D

Type de coordonnées	**Coordonnées Prolate Sphéroïdales**		**Coordonnées Sphériques**	
État du matériau	Compressible	Incompressible	Compressible	Incompressible
Données en entrée	$E = 13.000$ kPa $\nu = 0.3$	$E = 13.000$ kPa $\nu = 0.49$	$E = 13.000$ kPa $\nu = 0.3$	$E = 13.000$ kPa $\nu = 0.49$
Sortie	$E = 12.9910$ kPa $\nu = 0.2994$	$E = 12.9958$ kPa $\nu = 0.4900$	$E = 12.9891$ kPa $\nu = 0.3000$	$E = 12.9944$ kPa $\nu = 0.4900$

Les figures 6.5 et 6.6 présentent une étude de l'impact de la finesse du maillage. Cette étude a été effectuée en coordonnées prolate sphéroïdales avec les deux ensembles de champs virtuels présentés dans la section 6.3.1. Dans les graphes, le nombre de nœuds correspond en réalité au nombre d'éléments dans le maillage, puisqu'on utilise le centroïde de chaque élément pour calculer le travaux virtuel interne.

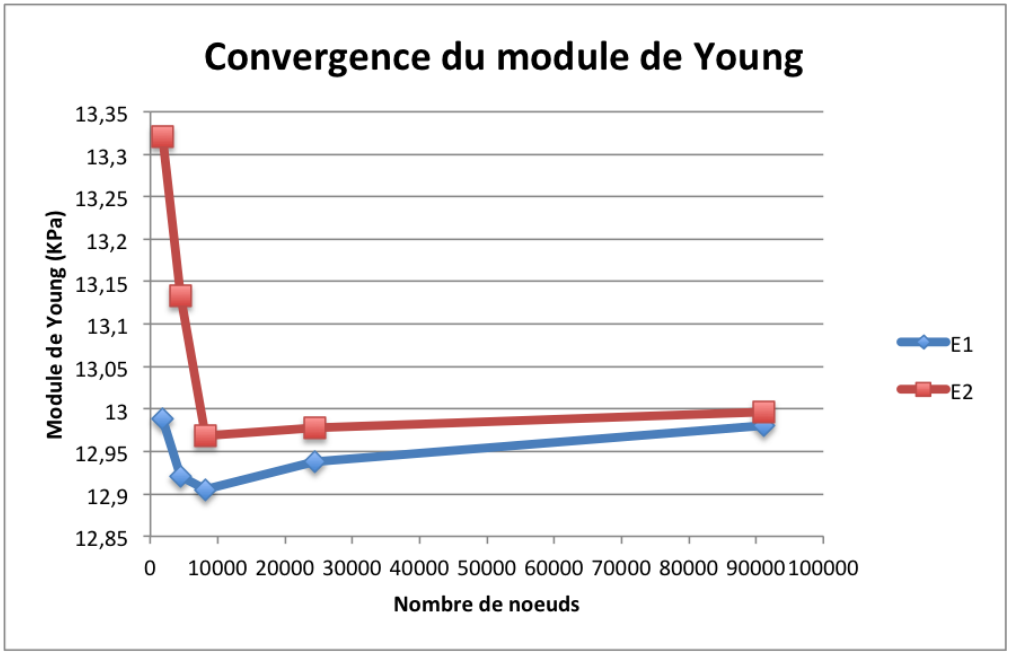


Figure 6.5 Étude sur l'impact de la finesse du maillage - Module de Young

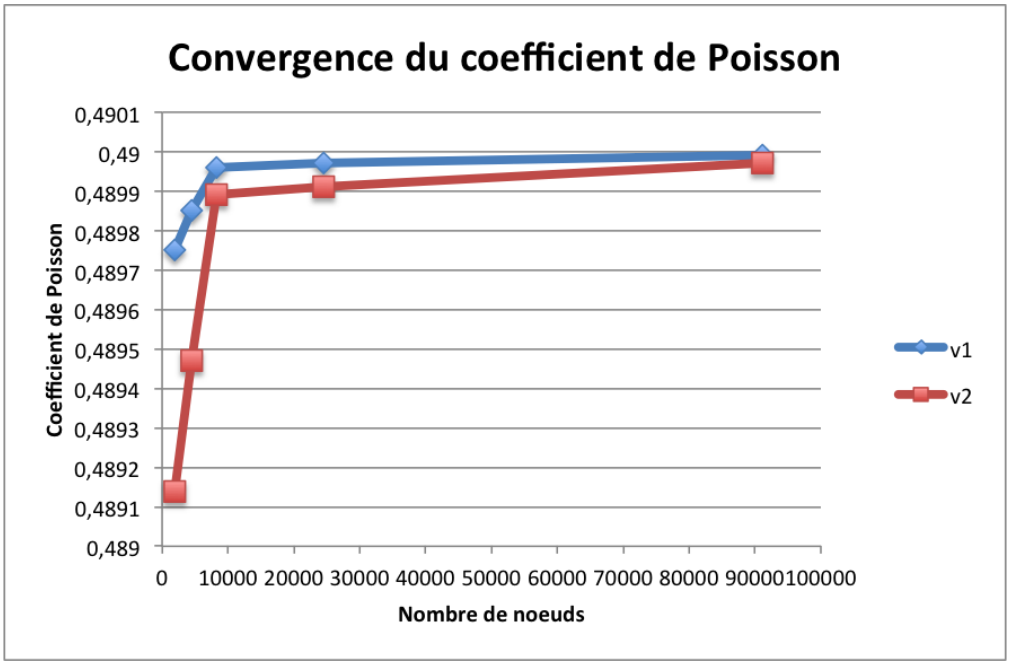


Figure 6.6 Étude sur l'impact de la finesse du maillage - Coefficient de Poisson

6.3.3 Matériau isotrope hyperélastique

Afin d'identifier le comportement d'un matériau non-linéaire, plusieurs simulations ont été faites sous ANSYS avec des pressions internes variant de 1 à 5 mmHg sur les parois internes de la géométrie et la MCV non-linéaire est utilisée. Le champ virtuel défini pour ce problème est décrit dans l'équation 6.32. Ce champ virtuel a été trouvé par essai-erreur afin d'obtenir la meilleure concordance entre les propriétés identifiées et celles imposées au modèle. Il est à noter que la trace du tenseur de déformation virtuelle n'est pas nulle et que ce champ virtuel n'annule pas la contribution de la pression hydrostatique.

$$\begin{cases} u_\lambda^* = -\cosh\lambda \sin 2\phi' \\ u_\phi^* = 0 \\ u_\theta^* = 0 \end{cases} \tag{6.32}$$

Plusieurs aspects sont à considérer par rapport à la méthodologie linéaire. Étant donné que les déformations sont grandes, le volume initial ne peut plus être considéré comme constant. On doit donc calculer le volume à chaque itération. Pour ce faire, le champ de déplacement est appliqué à chaque nœud du maillage pour connaître la position des nœuds dans le maillage déformé. Par la suite, le volume et la surface interne sont calculés en prenant la position

déformée des nœuds.

De plus, puisqu'ANSYS calcule les déformations logarithmiques (*Hencky strain*), la transformation suivante est effectuée.

$$E = \exp(E_{Hencky}) - 1 \tag{6.33}$$

où E est le tenseur de déformations lagrangien et E_{Hencky} est le tenseur de déformation logarithmique

Le tableau 6.2 présente les résultats obtenus pour la simulation d'un matériau compressible et incompressible respectivement.

Tableau 6.2 Résultats de l'application de la méthode des champs virtuels non-linéaire sur une géométrie 3D

	Compressible	**Incompressible**
Données en entrée	$\mu = 0.692$ kPa $\alpha = 12.326$ $d = 0.1\ kPa^{-1}$	$\mu = 0.692$ kPa $\alpha = 12.326$ $d = 0\ kPa^{-1}$
Sortie (μ et α)	$\mu = 0.540$ kPa $\alpha = 13.20$	$\mu = 0.555$ kPa $\alpha = 13.54$
Sortie (μ seulement)	$\mu = 0.616$ kPa	$\mu = 0.654$ kPa

6.4 Discussion

6.4.1 Application de la méthode des champs virtuels linéaire

L'algorithme a été appliqué dans le cas du gonflement d'un prolate ayant un comportement linéaire élastique. Les résultats dépendent de la précision du maillage et des champs virtuels utilisés. Afin d'évaluer ces relations, plusieurs champs virtuels ont été testés et une étude de raffinement du maillage a été exécutée.

À un maillage très fin, les champs virtuels en coordonnées sphériques ou coordonnées prolate sphéroïdales sont comparables. Les deux méthodes ont fournis des résultats très précis. En effet, l'erreur absolue maximale des deux méthodes confondues est de $\pm$ 0.01 kPa sur le module de Young et $\pm$ 0.0006 pour le coefficient de Poisson. Les champs virtuels définis en coordonnées sphériques sont plus adaptés pour mesurer le coefficient de Poisson tandis que ceux définis en coordonnées prolate sphéroïdales sont plus adaptés pour mesurer le module de Young.

L'étude sur l'impact de la finesse du maillage nous montre que le premier ensemble de

champs virtuels semble donner une meilleure approximation du module de Young et du coefficient de Poisson avec peu d'éléments dans le modèle. De plus, cet ensemble donne en tout temps une meilleure approximation du coefficient de Poisson, aux dépens de la précision du module de Young comparativement à l'ensemble 2. On remarque que le taux d'amélioration de la solution (la distance à la solution par rapport au nombre d'élément) augmente grandement jusqu'à un maillage modéré (8184 éléments). Après ce seuil, l'amélioration de la solution est lente et elle se fait aux dépens de la rapidité du traitement des données. En effet, plus le maillage est fin, plus l'exécution du script est lente.

Ces résultats sont prometteurs, car ils démontrent que la méthode est applicable sur une géométrie 3D du cœur. Toutefois, le cas simulé était une géométrie simple avec un comportement isotrope linéaire élastique. Dans un cas réel, la géométrie du ventricule et le comportement du myocarde sont plus complexes. De plus, les conditions frontières sont moins bien définies.

6.4.2 Application de la méthode des champs virtuels non-linéaire

Dans un second temps, un comportement hyperélastique suivant une loi de Ogden a été imposé au modèle simulé sous ANSYS. Les lois constitutives identifiées sur les données simulées s'approchent du comportement imposé au modèle initial. Toutefois, la précision obtenue n'est pas la même que dans un cas élastique linéaire. En effet, on peut dire qu'on obtient approximativement le comportement mécanique hyperélastique du matériau simulé. Le paramètre non-linéaire α est difficile à obtenir de manière précise. Il est possible qu'en simulant avec des pressions plus grandes et en obtenant des déformations plus importantes, ce terme serait mieux identifié. Toutefois, ceci entraînait l'obtention d'étirements principaux complexe, comme si le tenseur de Cauchy-Green droit n'était pas défini positif. Ceci est probablement dû à des problèmes de simulations dans ANSYS. Lorsque le paramètre α est fixé, on obtient une bonne approximation du paramètre μ.

La principale différence entre l'identification d'un comportement hyperélastique incompressible et compressible est que dans le premier cas, la partie hydrostatique du tenseur de contraintes est négligée dans la loi de comportement. Au vu des résultats, il semblerait que cette approche soit autant précise que de fournir le paramètre d dans un cas compressible. Il est intéressant de noter que lorsqu'un matériau quasi-incompressible était simulé ($d \sim 1^{-10} kPa^{-1}$), l'identification était impossible même en fournissant le paramètre d exact. Ceci est probablement causé par le fait que la moindre erreur sur le calcul de J a d'énormes répercussions sur le tenseur de contraintes, ce qui rend l'identification d'autant plus difficile.

Pour cette raison, la solution optimale pour identifier le comportement de matériau quasi-

incompressible comme le myocarde passe par la recherche d'un champ virtuel qui annule la pression hydrostatique. Ceci permettra d'utiliser une formulation incompressible de la loi de comportement et de négliger le terme hydrostatique tout en conservant une méthode rigoureuse.

CHAPITRE 7 DISCUSSION GÉNÉRALE

Dans ce chapitre, la discussion portera d'abord sur un retour critique sur les résultats. Par la suite, l'impact des travaux et les défis reliés à une application *in vivo* de la méthode seront abordés.

7.1 Synthèse critique

Dans ce projet, les trois objectifs ont été atteints. Tout d'abord, une étude clinique auprès de survivants de leucémie lymphoblastique aigüe a permis d'évaluer leur état de santé cardiaque et d'établir des cibles mesurables (résistance à l'insuline et obésité) pouvant potentiellement mener vers une réduction des anomalies cardiaques reliées à la cardiotoxicité à long terme. De plus, une nouvelle méthodologie basée sur la méthode des champs virtuels a été appliquée en 2D sur du tissu cardiaque en action et ses limitations ont été caractérisées. De plus, cette méthode a été étendue à un contexte 3D de modélisation cardiaque à travers une étude de faisabilité. Cette méthodologie a été évaluée à l'aide de simulations provenant de plusieurs modèles éléments finis de complexité variable. La méthode s'est avérée efficace et permet rapidement d'estimer les propriétés mécaniques d'une géométrie de ventricule *in silico*.

Dans l'optique où le cœur est en mouvement constant, l'étude dynamique de son comportement pourrait apporter une meilleure compréhension des mécanismes menant à une dysfonction. Dans cette étude, une hypothèse quasi-statique a été utilisée. Cette hypothèse permet de simplifier grandement la complexité de la méthode développée. Toutefois, il serait intéressant d'étudier le cœur en incorporant les forces d'accélération. L'utilisation du principe des puissances virtuelles pourrait éventuellement être envisagée. Ce dernier correspond au principe des travaux virtuels, mais dans lequel on multiplie les forces ou les couples par des vitesses virtuelles au lieu de déplacements virtuels. Une segmentation adéquate de la géométrie dans les images médicales permettrait d'estimer la distribution de la masse cardiaque et ainsi d'obtenir des paramètres inertiels. Bien entendu, la résolution temporelle des images serait un facteur critique pour calculer les variations de vitesses nécessaire à cette application.

7.2 Impact des travaux

Le travail effectué illustre à la fois les défis d'une implémentation 2D de la MCV sur des images échocardiographiques ainsi que la faisabilité d'une application sur des données

d'imagerie cardiaque tridimensionnelle. L'identification de propriétés mécaniques du cœur a le potentiel de mener à une amélioration du diagnostic préventif des dysfonctions cardiaques. Ces nouveaux biomarqueurs pourront être couplés à des facteurs métaboliques tel que la résistance à l'insuline afin d'obtenir un test sensible et spécifique permettant de détecter de manière précoce des changements au niveau cellulaire. Toutefois, le développement de cette méthode devra tout d'abord s'étendre aux données *in vivo*.

7.3 Perspectives : solution finale proposée

Dans cette section, une méthodologie basée sur la MCV 3D applicable sur des données *in vivo* sera décrite. La solution proposée comporte essentiellement les mêmes étapes principales que la solution 2D. Toutefois, les techniques de modélisation utilisées sont plus complexes.

L'idée principale est d'utiliser l'échocardiographie 3D comme modalité d'imagerie. De manière similaire à ce qui est fait dans l'industrie lors des analyses écho 3D, un modèle déformable sera utilisé pour segmenter le ventricule gauche par *active appearance modeling* ou par une méthode équivalente. Un modèle EF devra ensuite être déformé pour correspondre à cette segmentation. Le suivi du mouvement cardiaque pourra se faire par recalage du modèle sur chaque image de la séquence 3D. Une fois le champ de déplacement et de déformation obtenu à tous les noeuds du maillage, la MCV non-linéaire pourra être appliquée en définissant un champ virtuel qui annule la contribution de la pression hydrostatique. Cette approche permettra d'utiliser des lois de comportement plus complexes et qui se rapprochent plus du comportement cardiaque, par exemple la loi de Holzapfel et Ogden [5].

Dans un premier temps, afin de valider le modèle, la pression ventriculaire devra être mesurée *in vivo*. Par la suite, un modèle d'estimation pourra être utilisé dans une approche diagnostique non-invasive. Une étude clinique devra être effectuée pour mesurer la sensibilité du modèle.

Les étapes suivantes résument la méthode :

1. Importation des données Écho et ECG ;
2. Segmentation 3D du VG à travers le cycle cardiaque ;
3. Calcul du champ de déplacement à travers le cycle cardiaque ;
4. Mesure *in vivo* de la pression intraventriculaire ;
5. Calcul de l'aire des éléments de la surface de l'endocarde et du volume des éléments du myocarde à chaque temps dans le cycle cardiaque ;

6. Calcul des dérivés du déplacement selon les directions principales aux centroïdes des éléments du maillage grâce aux équations EF ;
7. VFM non-linéaire (optimisation) : évaluation des champs virtuels et des contraintes en chaque noeud et optimisation de la fonction coût.

Dans les sous-sections suivantes, les étapes critiques de la solution seront abordées. Toutefois, la solution elle-même ne sera pas mise en œuvre à travers ce document.

7.3.1 Segmentation 3D et modèle déformable

La segmentation 3D du cœur à partir d'images échocardiographiques est un défi notamment en raison du haut niveau de bruit dans les images et de la difficulté de percevoir l'épicarde dans les images.

L'algorithme de *active appearance modeling* permet de faire correspondre un modèle statistique de la forme et de l'apparence d'un objet à une image (2D ou 3D). Ce modèle est d'abord créé durant une phase automatisée dite d'entraînement, où plusieurs images ont été segmentées manuellement et sont données à l'algorithme à travers un schéma d'optimisation. Par la suite, ce modèle peut être directement appliqué sur de nouvelles images pour réaliser une segmentation automatique. Cet algorithme est largement utilisé dans des applications médicales, notamment en échocardiographie 3D [67, 68]. Sous MATLAB, l'algorithme de AAM a déjà été implémenté sous sa forme native et est disponible sur [69]. Cela pourra servir de point de départ d'un algorithme spécialisé pour une application échocardiographique 3D.

Orderud et Rabben [70] ont utilisé une méthode de suivi similaire. Leur méthodologie fait intervenir la méthode de suivi de Kalman sur une classe de surfaces déformables lisses connues sous le nom de *subdivison surfaces* qui n'ont pas les limitations des surfaces formées par des splines. Suivant ce schéma, un surface déformable formée de 24 sous-divisions est utilisée pour segmenter un endocarde dans une séquence échographique 3D.

Afin d'extraire les champs de déplacements de séquences échographiques 3D, il faudra donc créer un modèle déformable lisse formé de splines 3D ou de surfaces équivalentes qui sera utilisé pour segmenter le ventricule et paramétriser ses déplacements. De plus, il sera nécessaire d'identifier à priori les éléments appartenant à l'endocarde afin d'appliquer la MCV.

7.3.2 Champs virtuels et respect des conditions frontières

Une seconde étape critique consiste à définir un champ virtuel compatible aux conditions frontières sur le VG. Afin d'y arriver, ce champ virtuel pourrait annuler la contribution des forces inconnues par exemple au niveau du septum, où le VG est connecté au reste du cœur, ou encore près de l'épicarde pour éviter de prendre en considération des voxels segmentés par erreur. Afin de simplifier sa définition, une géométrie plus simple pourrait être utilisée. Dans un premier temps, au lieu d'utiliser un modèle lisse formé de spline 3D, une mise à l'échelle d'un modèle semblable à celui utilisé dans les étapes de validation de la section 6.3 pourrait être envisagée. D'autre part, la définition d'un champ virtuel par morceaux pourra être considérée.

La partie la plus critique sera de faire en sorte que le champ virtuel annule la portion hydrostatique du tenseur des contraintes. Tel que discuté à la section 6.4.2, la moindre erreur sur la portion hydrostatique du tenseur de contraintes pour un matériau quasi-incompressible a d'énormes répercussions sur les paramètres mécaniques identifiés.

CHAPITRE 8 CONCLUSION

8.1 Synthèse des travaux

Pour conclure, dans ce projet de recherche, une étude clinique sur la santé cardiaque d'une cohorte de survivants de leucémie lymphoblastique aigüe a été conduite. Cette analyse a démontré que les patients ayant reçu une grande dose d'anthracycline sans agent cardioprotecteur ont une santé cardiovasculaire plus faible par rapport aux patients ayant reçu un cardioprotecteur et les patients ayant reçu une faible dose d'anthracycline. De plus, à long terme, la résistance à l'insuline et l'obésité sont les principaux potentialisateurs de la cardiotoxicité reliée au traitement par anthracyline chez les survivants de LLA.

Parallèlement, ce projet de maîtrise a contribué au développement d'un outil permettant le diagnostic précoce et non-invasif de ces pathologies cardiaques. Une méthode permettant l'identification de propriétés mécaniques à partir d'images 2D basée sur la méthode des champs virtuels a été développée. Dans cette approche, le cœur a été considéré isotrope, homogène et suivant un comportement hyperélastique. Les paramètres mécaniques ont été obtenus en optimisant une fonction coût basée sur le principe des travaux virtuels. Cette méthode a par la suite été testée sur des modèles EF simulés ainsi que sur des données patients. Afin d'améliorer les estimations des paramètres mécaniques, la méthode a par la suite été étendue au domaine 3D et validée sur une géométrie simple de ventricule gauche. Enfin, une solution finale, applicable sur des données *in vivo* 3D, a été proposée.

Ce projet démontre la faisabilité d'appliquer la MCV à la modélisation cardiaque dans le but d'identifier les paramètres mécaniques du myocarde. Il s'agit de la première étude qui étend la MCV à des données échocardiographiques. Les travaux présentés dans ce mémoire constitue une contribution importante à l'étude du comportement cardiaque.

Malgré les difficultés rencontrées lors de la validation de ce projet, l'utilisation de la MCV dans une application cardiaque demeure très pertinente de par sa performance en terme d'efficacité computationnelle et la possibilité qu'elle offre de caractériser de manière locale des paramètres mécaniques.

8.2 Limitations de la solution proposée

La solution proposée au chapitre 7 peut être réalisée sous quelques conditions :

1. Un champ virtuel qui annule la contribution de la partie hydrostatique du tenseur

des contraintes doit être défini. Cette étape doit être entreprise pour identifier correctement la partie deviatorique du tenseur des contraintes. En effet, n'ayant pas le même ordre de grandeur, la partie hydrostatique est plus difficile à identifier dans un matériau quasi-incompressible.

2. Une méthode de suivi du mouvement cardiaque en 3D doit être implémentée conjointement avec une technique de segmentation.
3. L'accès à des données échocardiographiques 4D doit être négociée avec GE. En effet, ces données ne sont pas exportables directement à partir du logiciel et le format brut ne peut être lu par des logiciels tiers.

En outre, la méthode proposée comporte plusieurs limitations. Tout d'abord, les images échocardiographiques sont généralement très bruitées et la segmentation de l'épicarde est souvent une tâche ardue, car le gradient d'intensité est très faible en comparaison à celui de l'endocarde. Ceci mènera vers des segmentations approximatives et aura des conséquences sur le champ de déplacement. L'utilisation d'une autre modalité d'imagerie telle que l'IRM pourrait être une solution à ce problème. D'autre part, la loi de comportement utilisée dans le modèle est le facteur le plus important pour assurer une bonne correspondance entre le travail virtuel interne et externe. En effet, plus la loi de comportement est représentative du comportement réel du cœur, plus ces travaux devraient être égaux après optimisation. Enfin, l'hypothèse d'incompressibilité du cœur est utile pour simplifier le modèle, mais elle constitue une approximation dans la modélisation du comportement cardiaque. En finalité, les modèles cardiaques permettent aux chercheurs de mieux comprendre les pathologies du cœur. Leur utilisation dans un milieu clinique permettra à terme d'améliorer les soins de santé.

« Tous les modèles sont faux, mais certains sont utiles. »
George Box

RÉFÉRENCES

[1] F. des maladies du coeur et de l'AVC, "Maladies du coeur - insuffisance cardiaque." http://www.fmcoeur.qc.ca/site/c.kpIQKVOxFoG/b.3669967/k.E9E/Maladies_du_coeur__Insuffisance_cardiaque_IC.htm. (Consultée le 2015-01-07).

[2] C. Ste-Justine, "Prévenir les effets tardifs des traitements de la leucémie lymphoblastique aigüe." https://recherche.chusj.org/fr/Axes-de-recherche/Recrutement-Projets-de-recherche/Prevenir-les-effets-tardifs-des-traitements-de-(1). (Consulté le 2016-04-22).

[3] D. Levy, S. Kenchaiah, M. G. Larson, E. J. Benjamin, M. J. Kupka, K. K. Ho, J. M. Murabito, and R. S. Vasan, "Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure," *New England Journal of Medicine*, vol. 347, no. 18, pp. 1397–1402, 2002.

[4] C. Cook, G. Cole, P. Asaria, R. Jabbour, and D. P. Francis, "The annual global economic burden of heart failure," *International journal of cardiology*, vol. 171, no. 3, pp. 368–376, 2014.

[5] G. A. Holzapfel and R. W. Ogden, "Constitutive modelling of passive myocardium : a structurally based framework for material characterization," *Philosophical Transactions of the Royal Society of London A : Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, vol. 367, no. 1902, pp. 3445–3475, 2009.

[6] M. D. Cerqueira, N. J. Weissman, V. Dilsizian, A. K. Jacobs, S. Kaul, W. K. Laskey, D. J. Pennell, J. A. Rumberger, T. Ryan, M. S. Verani, *et al.*, "Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart a statement for healthcare professionals from the cardiac imaging committee of the council on clinical cardiology of the american heart association," *Circulation*, vol. 105, no. 4, pp. 539–542, 2002.

[7] K. Chatterjee, J. Zhang, N. Honbo, and J. S. Karliner, "Doxorubicin cardiomyopathy," *Cardiology*, vol. 115, no. 2, pp. 155–162, 2010.

[8] N. Katamadze, K. Lartsuliani, and M. Kiknadze, "Left ventricular function in patients with toxic cardiomyopathy and with idiopathic dilated cardiomyopathy treated with doxorubicin," *Georgian Med News*, vol. 166, pp. 43–48, 2009.

[9] M. K. Ali, M. S. Ewer, H. R. Gibbs, J. Swafford, and K. L. Graff, "Late doxorubicin-associated cardiotoxicity in children," *Cancer*, vol. 74, no. 1, pp. 182–188, 1994.

[10] S. E. Lipshultz, S. R. Lipsitz, S. E. Sallan, V. M. Dalton, S. M. Mone, R. D. Gelber, and S. D. Colan, "Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for

childhood acute lymphoblastic leukemia," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 23, no. 12, pp. 2629–2636, 2005.

[11] M. Aissiou, D. Périé, F. Cheriet, N. S. Dahdah, C. Laverdière, and D. Curnier, "Imaging of early modification in cardiomyopathy : the doxorubicin-induced model," *The international journal of cardiovascular imaging*, vol. 29, no. 7, pp. 1459–1476, 2013.

[12] G. Perk, P. A. Tunick, and I. Kronzon, "Non-doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography–from technical considerations to clinical applications," *Journal of the American Society of Echocardiography*, vol. 20, no. 3, pp. 234–243, 2007.

[13] A. J. Teske, B. De Boeck, P. G. Melman, G. T. Sieswerda, P. A. Doevendans, and M. Cramer, "Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue doppler and speckle tracking," *Cardiovasc Ultrasound*, vol. 5, no. 27, p. 14, 2007.

[14] P. L. Castro, N. L. Greenberg, J. Drinko, M. J. Garcia, and J. D. Thomas, "Potential pitfalls of strain rate imaging : angle dependency.," *Biomedical sciences instrumentation*, vol. 36, pp. 197–202, 1999.

[15] F. Yeung, S. F. Levinson, and K. J. Parker, "Multilevel and motion model-based ultrasonic speckle tracking algorithms," *Ultrasound in medicine & biology*, vol. 24, no. 3, pp. 427–441, 1998.

[16] L. N. Bohs and G. E. Trahey, "A novel method for angle independent ultrasonic imaging of blood flow and tissue motion," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 38, no. 3, pp. 280–286, 1991.

[17] R. G. Dantas, E. T. Costa, and S. Leeman, "Ultrasound speckle and equivalent scatterers," *Ultrasonics*, vol. 43, no. 6, pp. 405–420, 2005.

[18] T. J. Kolias, P. G. Hagan, S. J. Chetcuti, D. L. Eberhart, N. M. Kline, S. D. Lucas, and J. D. Hamilton, "New universal strain software accurately assesses cardiac systolic and diastolic function using speckle tracking echocardiography," *Echocardiography*, vol. 31, no. 8, pp. 947–955, 2014.

[19] B. Heyde, R. Jasaityte, D. Barbosa, V. Robesyn, S. Bouchez, P. Wouters, F. Maes, P. Claus, and J. D'hooge, "Elastic image registration versus speckle tracking for 2-d myocardial motion estimation : A direct comparison in vivo," *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 32, no. 2, pp. 449–459, 2013.

[20] S. Srinivasan, T. Krouskop, and J. Ophir, "Comparing elastographic strain images with modulus images obtained using nanoindentation : preliminary results using phantoms and tissue samples," *Ultrasound in medicine & biology*, vol. 30, no. 3, pp. 329–343, 2004.

[21] N. Bachner-Hinenzon, O. Ertracht, M. Lysiansky, O. Binah, and D. Adam, "Layer-specific assessment of left ventricular function by utilizing wavelet de-noising : a validation study," *Medical & biological engineering & computing*, vol. 49, no. 1, pp. 3–13, 2011.

[22] T. Varghese, J. Ophir, and I. Cespedes, "Noise reduction in elastograms using temporal stretching with multicompression averaging," *Ultrasound in medicine & biology*, vol. 22, no. 8, pp. 1043–1052, 1996.

[23] F. Kallel and J. Ophir, "A least-squares strain estimator for elastography," *Ultrasonic imaging*, vol. 19, no. 3, pp. 195–208, 1997.

[24] R. G. Lopata, H. H. Hansen, M. M. Nillesen, J. M. Thijssen, and C. L. De Korte, "Comparison of one-dimensional and two-dimensional least-squares strain estimators for phased array displacement data," *Ultrasonic imaging*, vol. 31, no. 1, pp. 1–16, 2009.

[25] M. J. Ledesma-Carbayo, J. Kybic, M. Desco, A. Santos, M. Sühling, P. Hunziker, and M. Unser, "Spatio-temporal nonrigid registration for ultrasound cardiac motion estimation," *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 24, no. 9, pp. 1113–1126, 2005.

[26] Y. Yue, J. W. Clark Jr, and D. S. Khoury, "Speckle tracking in intracardiac echocardiography for the assessment of myocardial deformation," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 56, no. 2, pp. 416–425, 2009.

[27] A. H. Curiale, G. V. Sánchez-Ferrero, and S. Aja-Fernández, "Speckle tracking in interpolated echocardiography to estimate heart motion," in *Functional Imaging and Modeling of the Heart*, pp. 325–333, Springer, 2013.

[28] T. J. Kolias, S. Chetcuti, D. Eberhart, N. Kline, and J. Hamilton, "A novel technique to measure diastolic function using a prototype speckle tracking echocardiography system : results from the radiofrequency-based speckle tracking echocardiography to evaluate diastolic function (rf-speed)," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 59, no. 13s1, pp. E1126–E1126, 2012.

[29] T. Yingchoncharoen, S. Agarwal, Z. B. Popović, and T. H. Marwick, "Normal ranges of left ventricular strain : a meta-analysis," *Journal of the American Society of Echocardiography*, vol. 26, no. 2, pp. 185–191, 2013.

[30] K. Takigiku, M. Takeuchi, C. Izumi, S. Yuda, K. Sakata, N. Ohte, K. Tanabe, and S. Nakatani, "Normal range of left ventricular 2-dimensional strain," *Circulation Journal*, vol. 76, no. 11, pp. 2623–2632, 2012.

[31] Z. Ma, J. M. R. Tavares, R. N. Jorge, and T. Mascarenhas, "A review of algorithms for medical image segmentation and their applications to the female pelvic cavity,"

Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering, vol. 13, no. 2, pp. 235–246, 2010.

[32] B. Li and S. T. Acton, "Active contour external force using vector field convolution for image segmentation," *IEEE transactions on image processing*, vol. 16, no. 8, pp. 2096–2106, 2007.

[33] E. Rimon and D. E. Koditschek, "Exact robot navigation using artificial potential functions," *IEEE Transactions on robotics and automation*, vol. 8, no. 5, pp. 501–518, 1992.

[34] C. Meyer, O. Ecabert, J. Peters, R. Kneser, R. Manzke, R. C. Chan, and J. Weese, "A multi-modality segmentation framework : application to fully automatic heart segmentation," in *SPIE Medical Imaging*, pp. 72594L–72594L, International Society for Optics and Photonics, 2009.

[35] J. Weese, J. Peters, C. Meyer, I. Waechter, R. Kneser, H. Lehmann, and O. Ecabert, "Patient-specific heart models for diagnosis and interventions," *Medica Mundi*, vol. 53, no. 3, pp. 72–78, 2009.

[36] K. E. Leung and J. G. Bosch, "Automated border detection in three-dimensional echocardiography : principles and promises," *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, vol. 11, no. 2, pp. 97–108, 2010.

[37] J. A. Noble and D. Boukerroui, "Ultrasound image segmentation : a survey," *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 25, no. 8, pp. 987–1010, 2006.

[38] F. Pierron and M. Grédiac, *The virtual fields method : extracting constitutive mechanical parameters from full-field deformation measurements*. Springer Science & Business Media, 2012.

[39] D. Ambrosi and S. Pezzuto, "Active stress vs. active strain in mechanobiology : constitutive issues," *Journal of Elasticity*, vol. 107, no. 2, pp. 199–212, 2012.

[40] J. Humphrey, R. Strumpf, and F. Yin, "Determination of a constitutive relation for passive myocardium : I. a new functional form," *Journal of biomechanical engineering*, vol. 112, no. 3, pp. 333–339, 1990.

[41] H. Ghaemi, K. Behdinan, and A. Spence, "In vitro technique in estimation of passive mechanical properties of bovine heart : Part i. experimental techniques and data," *Medical engineering & physics*, vol. 31, no. 1, pp. 76–82, 2009.

[42] J. M. Guccione, K. D. Costa, and A. D. McCulloch, "Finite element stress analysis of left ventricular mechanics in the beating dog heart," *Journal of biomechanics*, vol. 28, no. 10, pp. 1167–1177, 1995.

[43] S. Göktepe, S. Acharya, J. Wong, and E. Kuhl, "Computational modeling of passive myocardium," *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, vol. 27, no. 1, pp. 1–12, 2011.

[44] P. Hunter, A. McCulloch, and H. Ter Keurs, "Modelling the mechanical properties of cardiac muscle," *Progress in biophysics and molecular biology*, vol. 69, no. 2, pp. 289–331, 1998.

[45] V. Y. Wang, C. Hoogendoorn, A. F. Frangi, B. R. Cowan, P. J. Hunter, A. A. Young, and M. P. Nash, "Automated personalised human left ventricular fe models to investigate heart failure mechanics," in *Statistical Atlases and Computational Models of the Heart. Imaging and Modelling Challenges*, pp. 307–316, Springer, 2013.

[46] S. Pezzuto, D. Ambrosi, and A. Quarteroni, "An orthotropic active–strain model for the myocardium mechanics and its numerical approximation," *European Journal of Mechanics-A/Solids*, vol. 48, pp. 83–96, 2014.

[47] J. Xi, P. Lamata, W. Shi, S. Niederer, S. Land, D. Rueckert, S. G. Duckett, A. K. Shetty, C. A. Rinaldi, R. Razavi, *et al.*, "An automatic data assimilation framework for patient-specific myocardial mechanical parameter estimation," in *Functional imaging and modeling of the heart*, pp. 392–400, Springer, 2011.

[48] M. Sermesant, H. Delingette, and N. Ayache, "An electromechanical model of the heart for image analysis and simulation," *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 25, no. 5, pp. 612–625, 2006.

[49] D. Chapelle, M. A. Fernández, J.-F. Gerbeau, P. Moireau, J. Sainte-Marie, and N. Zemzemi, "Numerical simulation of the electromechanical activity of the heart," in *Functional Imaging and Modeling of the Heart*, pp. 357–365, Springer, 2009.

[50] M. Sermesant, R. Chabiniok, P. Chinchapatnam, T. Mansi, F. Billet, P. Moireau, J.-M. Peyrat, K. Wong, J. Relan, K. Rhode, *et al.*, "Patient-specific electromechanical models of the heart for the prediction of pacing acute effects in crt : A preliminary clinical validation," *Medical image analysis*, vol. 16, no. 1, pp. 201–215, 2012.

[51] Z. J. Wang, V. Y. Wang, S.-M. Huang, J. A. Niestrawska, A. A. Young, and M. P. Nash, "Identifying myocardial mechanical properties from mri using an orthotropic constitutive model," in *Statistical Atlases and Computational Models of the Heart-Imaging and Modelling Challenges*, pp. 135–144, Springer, 2015.

[52] X. Papademetris, A. J. Sinusas, D. P. Dione, and J. S. Duncan, "Estimation of 3d left ventricular deformation from echocardiography," *Medical image analysis*, vol. 5, no. 1, pp. 17–28, 2001.

[53] M. Hassan, M. Hamdi, and A. Noma, "The nonlinear elastic and viscoelastic passive properties of left ventricular papillary muscle of a guinea pig heart," *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, vol. 5, no. 1, pp. 99–109, 2012.

[54] M. Grédiac, F. Pierron, S. Avril, and E. Toussaint, "The virtual fields method for extracting constitutive parameters from full-field measurements : a review," *Strain*, vol. 42, no. 4, pp. 233–253, 2006.

[55] S. Avril, M. Grédiac, and F. Pierron, "Sensitivity of the virtual fields method to noisy data," *Computational Mechanics*, vol. 34, no. 6, pp. 439–452, 2004.

[56] S. Avril and F. Pierron, "General framework for the identification of constitutive parameters from full-field measurements in linear elasticity," *International Journal of Solids and Structures*, vol. 44, no. 14, pp. 4978–5002, 2007.

[57] N. Promma, B. Raka, M. Grédiac, E. Toussaint, J.-B. L. Cam, X. Balandraud, and F. Hild, "Application of the virtual fields method to mechanical characterization of elastomeric materials," *International Journal of Solids and Structures*, vol. 46, no. 3–4, pp. 698 – 715, 2009.

[58] G. Palmieri, M. Sasso, G. Chiappini, and D. Amodio, "Virtual fields method on planar tension tests for hyperelastic materials characterisation," *Strain*, vol. 47, no. s2, pp. 196–209, 2011.

[59] F. Pierron, P. Bayly, and R. Namani, "Application of the virtual fields method to magnetic resonance elastography data," in *Application of Imaging Techniques to Mechanics of Materials and Structures, Volume 4*, pp. 135–142, Springer, 2013.

[60] S. Avril, J. Huntley, F. Pierron, and D. Steele, "3d heterogeneous stiffness reconstruction using mri and the virtual fields method," *Experimental Mechanics*, vol. 48, no. 4, pp. 479–494, 2008.

[61] S. Avril, "Méthode inverse d'identification des propriétés mécaniques locales dans les anévrysmes aortiques," *S13 Comportement biomécanique multi-échelles et multi-physiques*, 2015.

[62] Z. Keshavarz-Motamed, J. Garcia, E. Gaillard, R. Capoulade, F. Le Ven, G. Cloutier, L. Kadem, and P. Pibarot, "Non-invasive determination of left ventricular workload in patients with aortic stenosis using magnetic resonance imaging and doppler echocardiography," *PloS one*, vol. 9, no. 1, p. e86793, 2014.

[63] Z. Keshavarz-Motamed, J. Garcia, P. Pibarot, E. Larose, and L. Kadem, "Modeling the impact of concomitant aortic stenosis and coarctation of the aorta on left ventricular workload," *Journal of biomechanics*, vol. 44, no. 16, pp. 2817–2825, 2011.

[64] T. Arts, T. Delhaas, P. Bovendeerd, X. Verbeek, and F. W. Prinzen, "Adaptation to mechanical load determines shape and properties of heart and circulation : the circadapt model," *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 288, no. 4, pp. H1943–H1954, 2005.

[65] J. Lumens, T. Delhaas, B. Kirn, and T. Arts, "Three-wall segment (triseg) model describing mechanics and hemodynamics of ventricular interaction," *Annals of biomedical engineering*, vol. 37, no. 11, pp. 2234–2255, 2009.

[66] J. Li and T. S. Denney Jr, "Left ventricular motion reconstruction with a prolate spheroidal b-spline model," *Physics in medicine and biology*, vol. 51, no. 3, p. 517, 2006.

[67] O. Gerard, A. C. Billon, J.-M. Rouet, M. Jacob, M. Fradkin, and C. Allouche, "Efficient model-based quantification of left ventricular function in 3-d echocardiography," *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 21, no. 9, pp. 1059–1068, 2002.

[68] S. C. Mitchell, J. G. Bosch, B. P. Lelieveldt, R. J. Van der Geest, J. H. Reiber, and M. Sonka, "3-d active appearance models : segmentation of cardiac mr and ultrasound images," *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 21, no. 9, pp. 1167–1178, 2002.

[69] D.-J. Kroon, "Active shape model (asm) and active appearance model (aam)." `http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/26706-active-shape-model--asm--and-active-appearance-model--aam-`. (Consulté le 2016-05-02).

[70] F. Orderud and S. I. Rabben, "Real-time 3d segmentation of the left ventricle using deformable subdivision surfaces," in *Computer Vision and Pattern Recognition, 2008. CVPR 2008. IEEE Conference On*, pp. 1–8, IEEE, 2008.

[71] M. Lévesque, "Notes de cours - notions élémentaires sur les tenseurs," *Département de génie mécanique*, 2011.

ANNEXE A Mécanique des solides

A.1 Définitions des tenseurs de base

Un tenseur est une représentation mathématique permettant de regrouper plusieurs vecteurs. En mécanique des solides, on utilise les tenseurs entre autres pour représenter l'état d'un corps soumis à un chargement. Par exemple, la figure A.1 représente le tenseur de contraintes généralisé sur un élément cubique infinitésimal.

Selon la notation cartésienne des tenseurs, les composantes des tenseurs sont représentées par des indices. Par exemple, sur la figure A.1, la composante 31 du tenseur de contrainte correspond au vecteur de cisaillement dans la direction 3 sur la face du cube orientée perpendiculairement à la direction 1. Selon cette définition, le tenseur de contraintes est toujours symétrique.

La convention de la somme d'Einstein suppose une sommation sur les indices répétés d'un terme. On peut donc écrire :

$$\sum_{i}^{3} u_i v_i = u_i v_i \tag{A.1}$$

Le produit scalaire de deux vecteurs devient donc :

$$\boldsymbol{u} \cdot \boldsymbol{v} = u_i v_i \tag{A.2}$$

De plus, le produit doublement contracté entre deux tenseurs de second ordre est :

$$\boldsymbol{A} : \boldsymbol{B} = A_{ij} B_{ij} \tag{A.3}$$

En mécanique des déformations, les dérivations spatiales sont souvent indiquées par des virgules. Ainsi :

$$\sum_{j}^{3} \frac{\partial B_{ij}}{\partial x_j} = B_{ij,j} \tag{A.4}$$

Le vecteur de traction **T** correspond à une force f appliquée sur une surface dS. Il peut aussi être exprimé par le produit scalaire entre le tenseur de contrainte de Cauchy $\boldsymbol{\sigma}$ et le vecteur normal **n**.

$$\boldsymbol{T} = \frac{d\boldsymbol{f}}{dS} = \boldsymbol{\sigma} \cdot \boldsymbol{n} \tag{A.5}$$

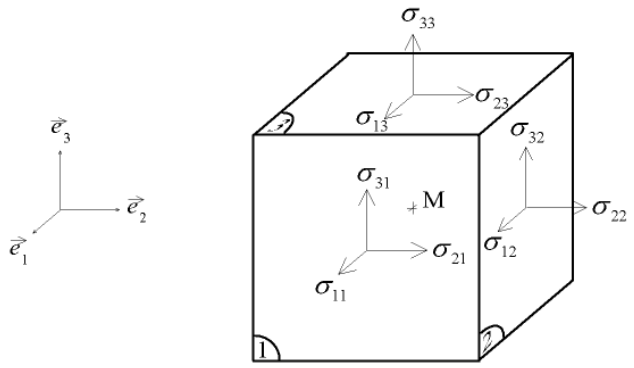


Figure A.1 Tenseur de contraintes généralisé. Tiré de `https://fr.wikipedia.org/wiki/Tenseur_des_contraintes`

Selon la théorie des déformations infinitésimales, le tenseur de déformation est exprimé par :

$$\varepsilon_{ij} = \frac{1}{2}(u_{i,j} + u_{j,i}) \tag{A.6}$$

A.2 Symétries tensorielles

Un tenseur possède souvent une ou plusieurs symétries. Un tenseur d'ordre 2 est symétrique si $a_{ij} = a_{ji}$. Les tenseurs de contraintes et de déformations, par exemple, sont symétriques.

En ce qui a trait aux tenseurs d'ordre 4, si $A_{ijkl} = A_{jikl} = A_{ijlk} = A_{jilk}$, le tenseur possède les symétries mineures. De plus, si $A_{ijkl} = A_{klij}$, le tenseur possède les symétries majeures. Les tenseurs d'ordre 4 utilisés en mécanique des solides possèdent généralement les symétries majeures et mineures [71].

A.3 Notation matricielle

Les tenseurs peuvent aussi être écrits sous forme matricielle. On peut donc écrire un tenseur d'ordre deux tel que :

$$\boldsymbol{a} = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{bmatrix} \tag{A.7}$$

Si un tenseurs possèdent les symétries majeures et mineures, on peut l'écrire selon la

notation de Voigt modifiée [71]. Un tenseur d'ordre 2 devient :

$$\boldsymbol{a} = \begin{bmatrix} a_{11} \\ a_{22} \\ a_{33} \\ \sqrt{2}a_{23} \\ \sqrt{2}a_{31} \\ \sqrt{2}a_{12} \end{bmatrix} \tag{A.8}$$

De plus, un tenseur d'ordre 4 devient :

$$\boldsymbol{A} = \begin{bmatrix} A_{1111} & A_{1122} & A_{1133} & \sqrt{2}A_{1123} & \sqrt{2}A_{1131} & \sqrt{2}A_{1112} \\ A_{2211} & A_{2222} & A_{2233} & \sqrt{2}A_{2223} & \sqrt{2}A_{2231} & \sqrt{2}A_{2212} \\ A_{3311} & A_{3322} & A_{3333} & \sqrt{2}A_{3323} & \sqrt{2}A_{3331} & \sqrt{2}A_{3312} \\ \sqrt{2}A_{2311} & \sqrt{2}A_{2322} & \sqrt{2}A_{2333} & 2A_{2323} & 2A_{2331} & 2A_{2312} \\ \sqrt{2}A_{3111} & \sqrt{2}A_{3122} & \sqrt{2}A_{3133} & 2A_{3123} & 2A_{3131} & 2A_{3112} \\ \sqrt{2}A_{1211} & \sqrt{2}A_{1222} & \sqrt{2}A_{1233} & 2A_{1223} & 2A_{1231} & 2A_{1212} \end{bmatrix} \tag{A.9}$$

A.4 Symétries des matérielles

Un matériau dont le comportement mécanique est identique dans toutes les directions est dit *isotrope*. Dans le cas contraire, il est *anisotrope*. Un matériau anisotrope peut comporter plusieurs symétries au sein de sa microstructure. Dans certains matériaux, les atomes forment un arrangements qui permet de prescrire des directions principales et des plans de symétries. De plus, certains matériaux composites ou biologiques comportent une structure fibreuse. Ces fibres peuvent être alignées dans une certaines direction et donner lieu à des plans de symétries. Ces symétries influence le comportement mécanique du matériau. Plus particulièrement, elles influencent les matrices de rigidité $\boldsymbol{C}$ des matériaux. Dans cette section, les deux types de symétries les plus communes en modélisation cardiaque seront présentées.

A.4.1 Isotropie transverse

Un matériau isotrope transverse est décrit par un tenseur d'ordre 4 invariant par une rotation quelconque autour d'un axe principal. Il est défini par 5 constantes. Si l'axe principal est l'axe x_3, la matrice de rigidité aura la forme :

$$\boldsymbol{C} = \begin{bmatrix} C_{11} & C_{12} & C_{13} & 0 & 0 & 0 \\ C_{12} & C_{11} & C_{13} & 0 & 0 & 0 \\ C_{13} & C_{13} & C_{33} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & C_{44} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & C_{44} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & C_{11} - C_{12} \end{bmatrix} \tag{A.10}$$

A.4.2 Orthotropie

Un matériau orthotrope possède trois plans de symétries dans sa microstructure. Il est défini par 9 constantes. La matrice de rigidité aura la forme :

$$\boldsymbol{C} = \begin{bmatrix} C_{11} & C_{12} & C_{13} & 0 & 0 & 0 \\ C_{12} & C_{22} & C_{23} & 0 & 0 & 0 \\ C_{13} & C_{23} & C_{33} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & C_{44} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & C_{55} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & C_{66} \end{bmatrix} \tag{A.11}$$

ANNEXE B Exemples de calculs

B.1 Exemple de dérivation d'un champ virtuel

Dans cette section, la dérivation des champs virtuels et leur transformation en coordonnées cartésienne seront démontrées.

$$\begin{cases} u_r^{*(1)} = \dfrac{R_0}{r} \\ u_\theta^{*(1)} = 0 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} \varepsilon_{rr}^{*(1)} = -\dfrac{R_0}{r^2} \\ \varepsilon_{\theta\theta}^{*(1)} = \dfrac{R_0}{r^2} \\ \varepsilon_{r\theta}^{*(1)} = 0 \end{cases}$$

$$\begin{cases} u_r^{*(2)} = 0 \\ u_\theta^{*(2)} = Ar + \dfrac{B}{r} \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} \varepsilon_{rr}^{*(2)} = 0 \\ \varepsilon_{\theta\theta}^{*(2)} = 0 \\ \varepsilon_{r\theta}^{*(2)} = -2\dfrac{B}{r^2} \end{cases}$$

Démarche :

$$\begin{Bmatrix} \varepsilon_{rr} \\ \varepsilon_{\theta\theta} \\ \varepsilon_{r\theta} \end{Bmatrix} = S_2 \begin{Bmatrix} u_r \\ u_\theta \end{Bmatrix} \tag{B.1}$$

$$S_2 = \begin{bmatrix} \frac{\partial}{\partial r} & 0 \\ \frac{1}{r} & \frac{1}{r}\frac{\partial}{\partial \theta} \\ \frac{1}{r}\frac{\partial}{\partial \theta} & -\frac{1}{r}\frac{\partial}{\partial r} \end{bmatrix}$$

$$\begin{cases} \varepsilon_{rr}^{*(1)} = \dfrac{\partial u_r^{*(1)}}{\partial r} \\ \varepsilon_{\theta\theta}^{*(1)} = \dfrac{u_r^{*(1)}}{r} + \dfrac{\partial u_\theta^{*(1)}}{r\partial\theta} \\ \varepsilon_{r\theta}^{*(1)} = \dfrac{\partial u_r^{*(1)}}{r\partial\theta} - \dfrac{u_\theta^{*(1)}}{r} + \dfrac{\partial u_\theta^{*(1)}}{\partial r} \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} \varepsilon_{rr}^{*(1)} = -\dfrac{R_0}{r^2} \\ \varepsilon_{\theta\theta}^{*(1)} = \dfrac{R_0}{r^2} + 0 \\ \varepsilon_{r\theta}^{*(1)} = 0 - 0 + 0 \end{cases}$$

$$\begin{cases} \varepsilon_{rr}^{*(2)} = \dfrac{\partial u_r^{*(2)}}{\partial r} \\ \varepsilon_{\theta\theta}^{*(2)} = \dfrac{u_r^{*(2)}}{r} + \dfrac{\partial u_\theta^{*(2)}}{r\partial\theta} \\ \varepsilon_{r\theta}^{*(2)} = \dfrac{\partial u_r^{*(2)}}{r\partial\theta} - \dfrac{u_\theta^{*(2)}}{r} + \dfrac{\partial u_\theta^{*(2)}}{\partial r} \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} \varepsilon_{rr}^{*(2)} = 0 \\ \varepsilon_{\theta\theta}^{*(2)} = 0 + 0 \\ \varepsilon_{r\theta}^{*(2)} = 0 - \dfrac{Ar + \frac{B}{r}}{r} + A - \dfrac{B}{r^2} \end{cases}$$

$$\Rightarrow \begin{cases} \varepsilon_{rr}^{*(2)} = 0 \\ \varepsilon_{\theta\theta}^{*(2)} = 0 \\ \varepsilon_{r\theta}^{*(2)} = -A + A - \dfrac{B}{r^2} - \dfrac{B}{r^2} = -\dfrac{2B}{r^2} \end{cases}$$

Les champs virtuels doivent être transformés en coordonnées cylindriques en utilisant le changement de base suivant :

$$x = r\cos(\theta)$$

$$y = r\sin(\theta)$$

$$r = \sqrt{x^2 + y^2}$$

$$\tan\theta = \frac{y}{x}$$

En définissant respectivement les direction 1,2 comme étant les direction x,y, on obtient, pour le premier champ :

$$\begin{cases} u_1^{*(1)} = u_r^{*(1)}\cos(\theta) - u_\theta^{*(1)}\sin(\theta) \\ u_2^{*(1)} = u_r^{*(1)}\sin(\theta) + u_\theta^{*(1)} cos(\theta) \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} u_1^{*(1)} = \dfrac{R_0}{r}\cos(\theta) - 0 \\ u_2^{*(1)} = \dfrac{R_0}{r}\sin(\theta) + 0 \end{cases}$$

$$\begin{cases} u_1^{*(1)} = \dfrac{R_0}{r}\cos(\theta) \\ u_2^{*(1)} = \dfrac{R_0}{r}\sin(\theta) \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} \varepsilon_{11}^{*(1)} = \dfrac{\partial u_1^{*(1)}}{\partial x_1} \\ \varepsilon_{22}^{*(1)} = \dfrac{\partial u_2^{*(1)}}{\partial x_2} \\ \varepsilon_{12}^{*(1)} = \dfrac{\partial u_1^{*(1)}}{\partial x_2} \end{cases}$$

Ce système peut être résolu grâce aux équations suivantes :

$$\begin{Bmatrix} \varepsilon_1 \\ \varepsilon_2 \\ \varepsilon_6 \end{Bmatrix} = \begin{bmatrix} \cos^2(\theta) & \sin^2(\theta) & -2\sin(\theta)\cos(\theta) \\ \sin^2(\theta) & \cos^2(\theta) & 2\sin(\theta)\cos(\theta) \\ \sin(\theta)\cos(\theta) & -\sin(\theta)\cos(\theta) & \cos^2(\theta) - \sin^2(\theta) \end{bmatrix} \begin{Bmatrix} \varepsilon_r \\ \varepsilon_\theta \\ \varepsilon_s \end{Bmatrix}$$

Ce qui donne :

$$\begin{cases} \varepsilon_1^{*(1)} = \dfrac{-R_0}{x^2+y^2}\cos(2\arctan\dfrac{y}{x}) \\ \varepsilon_2^{*(1)} = \dfrac{R_0}{x^2+y^2}\cos(2\arctan\dfrac{y}{x}) \\ \varepsilon_6^{*(1)} = -\dfrac{R_0}{x^2+y^2}\sin(2\arctan\dfrac{y}{x}) \end{cases}$$

Pour le deuxième champ :

$$\begin{cases} u_1^{*(2)} = u_r^{*(1)}\cos(\theta) - u_\theta^{*(1)}\sin(\theta) \\ u_2^{*(2)} = u_r^{*(1)}\sin(\theta) + u_\theta^{*(1)} cos(\theta) \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} u_1^{*(2)} = 0 - (Ar + \dfrac{B}{r})\sin(\theta) \\ u_2^{*(2)} = 0 + (Ar + \dfrac{B}{r})\cos(\theta) \end{cases}$$

$$\begin{cases} u_1^{*(2)} = -(Ar + \dfrac{B}{r})\sin(\theta) \\ u_2^{*(2)} = (Ar + \dfrac{B}{r})\cos(\theta) \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} \varepsilon_{11}^{*(2)} = \dfrac{\partial u_1^{*(2)}}{\partial x_1} \\ \varepsilon_{22}^{*(2)} = \dfrac{\partial u_2^{*(2)}}{\partial x_2} \\ \varepsilon_{12}^{*(2)} = \dfrac{\partial u_1^{*(2)}}{\partial x_2} \end{cases}$$

On obtient :

$$\begin{cases} \varepsilon_1^{*(2)} = \dfrac{2B}{x^2+y^2}\sin(2\arctan\dfrac{y}{x}) \\ \varepsilon_2^{*(2)} = \dfrac{-2B}{x^2+y^2}\sin(2\arctan\dfrac{y}{x}) \\ \varepsilon_6^{*(2)} = \dfrac{-2B}{x^2+y^2}\cos(2\arctan\dfrac{y}{x}) \end{cases}$$

ANNEXE C Champs virtuels et pression hydrostatique

C.1 Annulation de la pression hydrostatique par le champ virtuel

Le tenseur de contraintes peut être divisé en deux parties : une partie hydrostatique et une partie déviatorique.

$$\boldsymbol{\sigma} = \boldsymbol{\sigma}^{hyd} + \boldsymbol{\sigma}^{dev} \tag{C.1}$$

La partie hydrostatique correspond à une fraction de la trace de $\boldsymbol{\sigma}$.

$$\boldsymbol{\sigma}^{hyd} = \frac{1}{3}\sigma_{kk} = \frac{1}{3}tr(\boldsymbol{\sigma}) \tag{C.2}$$

On peut la représenter sous une forme tensorielle :

$$\boldsymbol{\sigma}^{hyd} = \begin{bmatrix} \sigma^{hyd} & 0 & 0 \\ 0 & \sigma^{hyd} & 0 \\ 0 & 0 & \sigma^{hyd} \end{bmatrix} \tag{C.3}$$

Soit le champ de déformation virtuel $\boldsymbol{\varepsilon}^*$. L'énergie interne du matériau est donné par :

$$\begin{aligned} W_{int} &= \int_V \boldsymbol{\sigma} : \boldsymbol{\varepsilon}^* dV \\ &= \int_V \sigma_{ij}\varepsilon_{ji} dV \\ &= \int_V \left(\sigma_{11}\varepsilon^*_{11} + \sigma_{12}\varepsilon^*_{21} + \sigma_{13}\varepsilon^*_{31} + \sigma_{21}\varepsilon^*_{12} + \sigma_{22}\varepsilon^*_{22} + \sigma_{23}\varepsilon^*_{23} + \sigma_{31}\varepsilon^*_{13} + \sigma_{32}\varepsilon^*_{23} + \sigma_{33}\varepsilon^*_{33}\right) dV \end{aligned} \tag{C.4}$$

Les composantes kk de $\boldsymbol{\sigma}$ sont donc multipliées par les composantes kk de $\boldsymbol{\varepsilon}$. De plus, la partie hydrostatique du tenseur n'est présente que dans les composantes formant la diagonale. Ce faisant, en intégrant la définition du tenseur de contraintes en deux parties :

$$
\begin{aligned}
W_{int} &= \int_V \sigma_{ij}\varepsilon_{ji} dV \\
&= \int_V \left(\left(\frac{1}{3}\sigma^{hyd} + \sigma_{11}^{dev} \right) \varepsilon_{11}^* + \left(\frac{1}{3}\sigma^{hyd} + \sigma_{22}^{dev} \right) \varepsilon_{22}^* + \left(\frac{1}{3}\sigma^{hyd} + \sigma_{33}^{dev} \right) \varepsilon_{33}^* + \sigma_{12}^{dev}\varepsilon_{21}^* + \cdots \right) dV
\end{aligned}
\tag{C.5}
$$

On peut ainsi mettre en évidence la pression hydrostatique :

$$
\begin{aligned}
W_{int} &= \int_V \left(\frac{1}{3}\sigma^{hyd} \left(\varepsilon_{11}^* + \varepsilon_{22}^* + \varepsilon_{33}^* \right) + \sigma_{11}^{dev}\varepsilon_{11}^* + \sigma_{11}^{dev}\varepsilon_{11}^* + \sigma_{22}^{dev}\varepsilon_{22}^* + \sigma_{33}^{dev}\varepsilon_{33}^* + \sigma_{12}^{dev}\varepsilon_{21}^* + \cdots \right) dV \\
&= \int_V \left(\frac{1}{3}\sigma^{hyd} tr(\boldsymbol{\varepsilon}^*) + \sigma_{11}^{dev}\varepsilon_{11}^* + \sigma_{22}^{dev}\varepsilon_{22}^* + \sigma_{33}^{dev}\varepsilon_{33}^* + \sigma_{12}^{dev}\varepsilon_{21}^* + \cdots \right) dV
\end{aligned}
\tag{C.6}
$$

Un champ virtuel qui annule la contribution de la partie hydrostatique du tenseur de contraintes $\boldsymbol{\sigma}$ aura donc la particularité d'avoir une trace nulle.