

POLYTECHNIQUE MONTRÉAL

affiliée à l'Université de Montréal

**Comportement mécanique du tissu cardiaque par flux optique
et méthode des champs virtuels**

ABDEL-HADI BEGDOURI

Institut de génie biomédical

Thèse présentée en vue de l'obtention du diplôme de *Philosophiae Doctor*

Génie biomédical

Août 2019

POLYTECHNIQUE MONTRÉAL

affiliée à l'Université de Montréal

Cette thèse intitulée :

Comportement mécanique du tissu cardiaque par flux optique et méthode des champs virtuels

présentée par **Abdel-Hadi BEGDOURI**

en vue de l'obtention du diplôme de *Philosophiae Doctor*

a été dûment acceptée par le jury d'examen constitué de :

Vincent **JACQUEMET**, président

Delphine **PÉRIÉ-CURNIER**, membre et directrice de recherche

Farida **CHERIET**, membre et codirectrice de recherche

Najib S. **DAHDAH**, membre

Elijah **VAN HOUTEN**, membre externe

DÉDICACE

À mon père.

À la mémoire de ma mère.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier Professeur Delphine Périé-Curnier, ma directrice de recherche, d'avoir accepté de me superviser, pour son leadership et son soutien durant ces nombreuses années. Je voudrais également remercier Professeur Farida Cheriet pour son temps et son soutien ainsi que pour son encouragement continu.

Je voudrais remercier spécialement mon père pour son soutien durant ces nombreuses années, et d'avoir toujours cru en moi sans relâche, et aussi mon frère Hamza et ma sœur Khaoula pour tout ce qu'ils m'ont apporté et pour leur amour, leur soutien et leur présence continue.

RÉSUMÉ

Les maladies cardiovasculaires (CVD) sont connues pour être l'une des principales causes de mortalité non accidentelles, en particulier dans les pays développés. La détection précoce de ces maladies est donc indispensable pour réduire le taux de mortalité qu'elles engendrent. Pour traiter la leucémie de nos jours, la chimiothérapie à la Doxorubicine est largement utilisée. Toutefois, ce traitement engendre une cardiotoxicité qui affecte la morphologie et la fonction du myocarde. La dose de Doxorubicine cumulée dicte le degré de ces changements anatomiques et fonctionnels. Actuellement, très peu de techniques sont disponibles pour détecter de telles cardiotoxicités. Les oncologues utilisent des paramètres, comme le LVEF (fraction d'éjection du ventricule gauche), pour détecter cette cardiotoxicité. Ces méthodes n'arrivent pas à détecter cette cardiotoxicité d'une façon précoce. Les paramètres mécaniques jouent un rôle important dans le fonctionnement du muscle cardiaque, qui est un organe qui change de forme tout le long du cycle cardiaque. Le suivi des changements des propriétés mécaniques du tissu cardiaque pourrait nous informer sur la viabilité de celui-ci et détecter une cardiomyopathie.

Dans ce projet, les patrons 2D de déformations myocardiques sont évalués dans le cadre de la détection des dommages myocardiques et altérations fonctionnelles dus au traitement à la Doxorubicine. En second lieu, ces déformations sont utilisées comme données d'entrée à notre modèle numérique basé sur la méthode des champs virtuels spéciaux, dans le but de quantifier les propriétés mécaniques du myocarde, avec l'hypothèse que le traitement à base de Doxorubicine induit des changements importants à la fois dans le tissu myocardique et au niveau de la fonction cardiaque.

Nous appliquons sur des images ciné-IRM, une des méthodes iconiques qui se base sur le flux optique, pour obtenir les champs de déplacements et de déformations internes des tissus cardiaques, tout au long du cycle cardiaque. Une méthode d'inversion basée sur la méthode des champs virtuels, permettant de déduire les champs de contraintes à partir des déformations obtenues par flux optique, est utilisée en choisissant des champs virtuels cinématiquement admissibles.

La cohorte évaluée dans notre étude se compose de 4 groupes, constitués chacun de 3 volontaires, 3 groupes de survivants de leucémie du projet PETALE et un groupe de sujets sains. Les survivants de leucémie présentent différents niveaux de risque basé sur la dose cumulative de doxorubicine reçue. Ces survivants sont séparés en deux groupes à haut risque, dont un groupe qui prend un agent protecteur (Dexrazoxane), et un groupe à risque standard.

L'acquisition des images se fait avec un appareil IRM (Skyra™, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany), de 3Tesla avec une antenne tronc de 32 canaux. Le protocole RM consiste en une séquence ciné ECG- gated Steady state Free Precession (SSFP). Les paramètres d'acquisition sont l'épaisseur de la tranche (8 mm), le temps de répétition (TR=34.5 sec), le temps d'écho (TE=1.2 sec), l'angle de bascule (36 degrés), le facteur iPAT (3), et la taille de la matrice (210×208). Approximativement, 14 tranches sont acquises dans le plan axial, 5 tranches pour la coupe 4 chambres et 5 tranches pour la coupe 2 chambres, avec une résolution spatiale de $1.4 \times 1.4 \times 0.8$ mm. Pour chaque tranche, 25 phases du cycle cardiaque sont acquises pour chaque tranche.

Pour la vue 2 chambres, nous avons constaté des différences dans les champs de déformations entre les quatre groupes. Pour le groupe à haut risque qui a reçu un agent protecteur (dexrazoxane), l'amplitude des champs de déformations est inférieure à celle du groupe à haut risque qui n'a pas reçu d'agent protecteur, quelle que soit la phase du cycle cardiaque (systole, diastole précoce, diastole retardée). Pour cette même vue 2 chambres, la contrainte en cisaillement et la contrainte de Von Mises sont inférieures, en systole, pour le groupe à haut risque qui reçoit un agent cardioprotecteur (HRdex) par rapport au groupe à haut risque (HR) qui n'en reçoit pas. Nous notons que le module d'élasticité est inférieur pour le groupe à risque standard (SR), comparé aux groupes HR et HRdex, pour la systole et la diastole tardive. La même différence est observée pour le module de cisaillement pour le groupe à risque standard SR, juste pour la systole.

Pour la vue 4 chambres, le module d'élasticité est significativement plus élevé pour le groupe HRdex, comparé aux groupes HR, SR et à celui du groupe de volontaires sains (HV), pour les trois phases (Systole, Diastole précoce, Diastole tardive).

En considérant la vue axiale, les contraintes de cisaillement et de Von Mises sont inférieures pour le groupe HR par rapport au groupe HRdex. Le module d'élasticité est inférieur pour le groupe SR par rapport aux groupes HR et HRdex. La même différence est observée pour le module de cisaillement pour le groupes SR en systole.

Dans la coupe axiale, en systole, les changements entre les quatre groupes pour les contraintes de cisaillement et de Von Mises ne concordent pas avec les différences trouvées pour les coupes 2 chambres et 4 chambres, probablement due à l'orientation différentes des fibres musculaires entre les coupes. Pour le module de Young, les changements en systole et en diastole retardée en coupe axiale concordent avec les différences trouvées pour les coupes 2 chambres et 4 chambres.

Ces changements observés entre les groupes peuvent être expliqués par le fait que le muscle cardiaque des patients ayant survécu à un cancer se comporte différemment à cause d'une réduction de la quantité de fibres musculaires et d'une augmentation du tissu interstitiel.

La sévérité de ces changements est proportionnelle à la dose totale d'anthracyclines, ce qui fait que le muscle cardiaque se dilate plus facilement, surtout, en diastole.

Notre modèle nous a permis de constater des changements dans les champs de déformations, de contraintes, ainsi que pour les propriétés mécaniques du tissu cardiaque, qui présente une carditoxicité due au traitement à la Doxorubicine, ce qui vérifie notre hypothèse et montre la faisabilité d'une telle approche.

Une des perspectives de cette étude est de constituer une base de données, comme les courbes de pressions individuelles ou les modules d'élasticité pour des personnes saines et des personnes présentant une cardiomyopathie, pour fin de comparaison préliminaire, afin de classer les patients par ordre de sévérité de cardiomyopathie.

ABSTRACT

Cardiovascular disease (CVD) is known to be one of the leading non-accidental causes of death, early detection of these diseases is therefore essential to reduce the mortality rate they generated. One of these causes is the effect of the chemotherapy. To treat leukemia today, chemotherapy with doxorubicin is widely used. However, this treatment leads to cardiotoxicity that affects the morphology and function of the myocardium. The cumulative doxorubicine dose dictates the degree of these anatomical and functional changes. Currently, very few techniques are available to detect such cardiotoxicities. Oncology uses the parameters like LVEF (Left ventricle ejection fraction or fractional shortening) to detect this cardiotoxicity. However, these methods fail to detect this cardiotoxicity in an early manner.

Mechanical parameters play an important role in the functioning of the heart muscle, which is an organ that changes shape throughout the cardiac cycle. Tracking changes in the mechanical properties of a cardiac tissue informs us about his viability.

We apply on cine-MRI images, one of the iconic methods based on optical flow, to obtain the fields of internal deformation of cardiac tissues throughout the cardiac cycle. The optical flow does not require information on the content of the image, so it is not necessary to know the organ to study its movement. An inversion method based on the virtual field method, which makes it possible to deduce the stress fields from the deformations obtained by optical flow, is used, by choosing cinematically admissible virtual fields; special virtual fields.

Our study included 9 cancer survivors from the PETALE project and 3 healthy control volunteers. The cancer survivors were separated into 3 risk groups according to the cumulative doxorubicin dose received during the treatment, The standard risk (SR), group (n=3), the high risk (HR) group (n=3), the high risk with Dexrazoxane, HRdex group (n=3) that received the same median cumulative dose of Doxorubicin as the HR group along with a dose of a cardioprotective agent.

In this project, the use of 2D patterns of myocardial strain is evaluated as part of the detection of myocardial damage and functional impairment due to doxorubicin treatment. Secondly, the use of these strain obtained by optical flow method as input to our model which is based on the method of special virtual fields to have the mechanical properties as well as the internal stresses of the

myocardium, with the assumption that the treatment based on Doxorubicin induces significant changes in both tissue and myocardial function.

MRI acquisition was done on a 3T device (Skyra™, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) using 18-channel phased array body matrix coil and an ECG-gated Steady State Free Precession (SSFP) cine sequence. Acquisition parameters were: slice thickness 8mm, repetition time 34.6ms, effective echo time 1.2ms, flip angle 38°, iPAT factor 3, matrix 208×210 and in-plane pixel size 1.25×1.25mm. Around 14 slices were acquired in the axial plane, and 5 slices in 2 chambers and 4 chambers planes. For the entire cardiac cycle, 25 images were acquired for each slice, with multiple breath holds.

Within the 2-chambers view, significant changes were found for the strain fields between the four groups. Strain within HRdex were lower than in HR for the three considered phases (Systole, Early diastole, Late diastole).

For the same view, shear stress and Von Mises stress, are inferior, in systole for the HRdex compared to HR. the module of elasticity is inferior for the SR compared to HR and HRdex, for the systole and the late diastole. The same difference is found for the shear modulus for the SR, in systole.

Considering the 4CH view, the module of elasticity is significantly higher for the HRdex, compared to HR, and compared to SR's group and healthy volunteers HV's group, for the three considered phases (Systole, Early Diastole, Late diastole).

Considering the axial view, shear and Von Mises stress were lower in systole for HR than for HRdex. The modulus of elasticity was found lower for SR than for HR and HRdex, same difference was observed for the shear modulus for the SR group in systole.

In the axial view, in systole, significant changes were found between groups, for the shear and Von Mises stress. However, these changes were not found in 2CH and 4CH views, probably due to the different collagen fiber orientation between the views. For the modulus of elasticity, the changes in systole and late diastole were in agreement with the results obtained in 2CH and 4CH views.

This difference between groups can be explained by the fact that the heart muscle of HR cancer behaves differently due to a reduction in the amount of the muscle fibers and an increase of the interstitial tissue. The severity of these changes is proportional to the cumulative anthracycline dose. If enough damage occurs, the heart expands in size and the chamber wall become thinner, creating a picture similar to dilated cardiomyopathy, in agreement with our results.

Our model allowed us to observe the changes in strain fields, stress fields, as well as the mechanical properties of cardiac tissue presenting doxorubicin induced carditoxicity, which verifies our hypothesis and shows the feasibility of our approach.

The perspectives of this study is to build a database for healthy volunteers and those presenting a cardiomyopathy, for preliminary comparison purposes, to rank patients according to the severity of the disease. This could help early detection of these cardiomyopathies.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE.....	III
REMERCIEMENTS	IV
RÉSUMÉ.....	V
ABSTRACT	VIII
TABLE DES MATIÈRES	XI
LISTE DES TABLEAUX.....	XV
LISTE DES FIGURES.....	XVI
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	XXI
LISTE DES ANNEXES.....	XXII
CHAPITRE 1 INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 2 REVUE DE LITTÉRATURE.....	5
2.1 Anatomie et physiologie du cœur humain.....	5
2.2 Fonction cardiaque	7
2.2.1 Le cycle cardiaque.....	7
2.2.2 La systole ventriculaire	8
2.2.3 La diastole ventriculaire	9
2.3 Cardiotoxicité reliée aux anthracyclines	9
2.4 Caractérisation du tissu cardiaque in-vivo	12
2.5 Imagerie des champs de déformations du myocarde	13
2.5.1 Échocardiographie.....	14
2.5.2 Imagerie par résonance magnétique (MRI).....	15
2.6 Méthode d'estimation du mouvement	19
2.6.1 Méthodes géométriques.....	20

2.6.2	Méthodes iconiques.....	21
2.7	Méthodes d'estimations des propriétés mécaniques	21
2.7.1	Méthode des éléments finis	22
2.7.2	Méthode des champs virtuels.	23
CHAPITRE 3	MÉTHODE DES CHAMPS VIRTUELS	26
3.1	Méthode des champs virtuels (MCV)	26
3.1.1	Lois constitutives.....	27
3.1.2	Champs virtuels spéciaux.....	28
CHAPITRE 4	OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES	31
CHAPITRE 5	ARTICLE 1: MYOCARDIAL STRAIN FIELDS ASSESSMENT FOR AN EARLY DIAGNOSIS OF CARDIOMYOPATHY.....	34
5.1	Abstract	35
5.2	Introduction.	37
5.3	Methods	39
5.3.1	Cohort.....	39
5.3.2	Images acquisition.....	39
5.3.3	Geometrical modeling	39
5.3.4	Optical flow method.....	40
5.3.5	Comparison between optical flow and elastic registration.....	42
5.3.6	Method validation	42
5.3.7	Volunteer groups statistical comparison	42
5.4	Results.	43
5.4.1	Displacement field for an healthy volunteer	43
5.4.2	Comparison between optical flow and elastic registration.....	44
5.4.3	Method validation	48

5.4.4	Shear and Von Mises strain maps comparison between groups	49
2	Chambers view	49
4	Chambers view	55
	Axial view	61
5.4.5	Volunteer groups statistical comparison	67
5.5	Discussion	73
5.6	Conclusion	75
CHAPITRE 6 ARTICLE 2: MYOCARDIAL STRESS FIELDS ASSESSMENT USING THE VIRTUAL FIELDS METHOD		76
6.1	Abstract	77
6.2	Introduction	80
6.3	Methods	82
6.3.1	Cohort	82
6.3.2	Images acquisition	83
6.3.3	Geometrical modeling	83
6.3.4	Virtual fields method	84
6.3.5	Tissue anisotropy due to collagen fiber orientation	85
6.3.6	Model validation	86
6.3.7	Statistical comparison between groups	86
6.4	Results	87
6.4.1	Model Validation	87
6.4.2	Mapping Fields Comparison Between Groups in 2-chambers view	88
6.4.3	Mapping Fields Comparison Between Groups in 4-chambers view	98
6.4.4	Mapping Fields Comparison Between Groups in axial view	110
6.5	Statistical analysis	121

6.5.1	2-Chambers view.....	121
6.5.2	4-Chambers view.....	125
6.5.3	Axial view	128
6.6	Discussion.	132
6.7	Conclusion.....	135
CHAPITRE 7	DISCUSSION GÉNÉRALE	136
CHAPITRE 8	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	140
BIBLIOGRAPHIE		142
ANNEXES		152

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les trois problèmes par la MCV [135], Avec μ : déplacements (Connus), ε : déformations (Connus), σ : contraintes (Inconnus), E: Module de Young (Inconnu), G: Module de cisaillement (Inconnu).....	24
--	----

LISTE DES FIGURES

Figure 2-1 : Anatomie du cœur © 2013 Myriam Boutaleb-Garance.[20].....	6
Figure 2-2 : Structure de la paroi cardiaque ©NHA NATUROLISTIQUE [21].....	7
Figure 2-3 : Le cœur humain, au cours de la diastole et de la systole © 2006 Mariana Ruiz Villarreal.[22].....	8
Figure 2-4 : Le cycle cardiaque © Guido 2017. [23]	9
Figure 2-5: Structure chimique de la Doxorubicine [25].	10
Figure 2-6 : Structure des myocytes; a. Normale. b. Présence de fibrose [51].	11
Figure 2-7 : Structure des myocytes; a. Myocarde normal avec myocytes normaux, b. Fort grossissement, c. Perte de myocytes, désorganisation de la matrice interstitielle, et fibrose [51].	12
Figure 2-8 : Speckle tracking par Échocardiographie (a). Déformation longitudinale globale (DLG), (b). Déformation radiale globale (DRG), (c). Déformation circonférentielle globale [86]. ..	15
Figure 2-9 : Analyse de la fonction du ventricule gauche par IRM cardiovasculaire (AX) [89]...	16
Figure 5-1 : Myocardium extraction in RGB color from Matlab, on T1-weighted images, in 2-Chambers, 4-Chambers and axial views.	40
Figure 5-2 : Displacement fields for HV volunteer at End Systole for 2CH (left), 4CH (center), and AX views (right).....	43
Figure 5-3 : Displacements mapping fields for HV volunteer at Early Diastole for 2CH (left), 4CH (center) , and Axial view (right)	44
Figure 5-4 : Displacements mapping fields in Late Diastole for 2CH(left) , 4CH (center), and Axial view (right) . (HV)	44
Figure 5-5 : Bland-Altman plot for relative displacements along the x axis (top) and y axis (bottom) between the two methods used, optical flow method and elastic registration method.	45
Figure 5-6 : Linear Regression plot for relative displacements along the x axis (top) and y axis (bottom) between the two methods used, optical flow method and elastic registration method.	47

Figure 5-7 : Regression on Von Mises Strains between E.F and OF for the 2-chambers view.....	48
Figure 5-8 : Shear Strain mapping at End Systole in 2CH view for HR, HRdex, SR, HV.....	50
Figure 5-9 : Shear Strain mapping at Early Diastole in 2CH view for HR, HRdex, SR, HV.....	51
Figure 5-10 : Shear Strain mapping at Late Diastole in 2CH view for HR, HRdex, SR, HV.	52
Figure 5-11 : Von Mises strain mapping at End Systole in 2CH view for HR, HRdex, SR, HV. .	53
Figure 5-12 : Von Mises strain mapping at Early Diastole in 2CH view for HR, HRdex, SR, HV.	54
Figure 5-13 : Von Mises Strain mapping at Late Diastole in 2CH view for HR, HRdex, SR, HV.	55
Figure 5-14 : Shear Strain mapping at End Systole in 4CH view for HR, HRdex, SR, HV.....	56
Figure 5-15 : Shear Strain mapping at Early Diastole in 4CH view for HR, HRdex, SR, HV.....	57
Figure 5-16 : Shear Strain mapping at Late Diastole in 4CH view for HR, HRdex, SR, HV.	58
Figure 5-17 : Von Mises Strain fields mapping at End Systole in 4CH view for HR, HRdex, SR, HV.	59
Figure 5-18 : Von Mises Strain mapping at Early Diastole in 4CH view for HR, HRdex, SR, HV.	60
Figure 5-19 : Von Mises Strain mapping at Late Diastole in 4CH view for HR, HRdex, SR, HV.	61
Figure 5-20 : Shear Strain mapping at End Systole in AX view for HR, HRdex, SR, HV.	62
Figure 5-21 : Shear Strain mapping at Early Diastole in AX view for HR, HRdex, SR, HV.....	63
Figure 5-22 : Shear Strain mapping at Late Diastole in AX view for HR, HRdex, SR, HV.	64
Figure 5-23 : Von Mises Strain mapping at End Systole in AX view for HR, HRdex, SR, HV. .	65
Figure 5-24 : Von Mises Strain mapping at Early Diastole in AX view for HR, HRdex, SR, HV.	66
Figure 5-25 : Von Mises Strain mapping at Late Diastole in AX view for HR, HRdex, SR, HV.	67

Figure 5-26 : Von Mises Strain ANOVA for 2-Chambers view in End Systole (a), Early Diastole (b) and Late Diastole (c).....	70
Figure 5-27 : Shear Strain ANOVA for 2-Chamber view in End Systole (a), Early Diastole (b) and Late Diastole (c).	73
Figure 6-1 : Average curves of intra-ventricular pressure along the 25 phases of the cardiac cycle.	82
Figure 6-2 : Pixel displacements fields between two consecutive images computed from the local optical flow method, in 2CH (left), 4CH (center), and AX (right) views.	83
Figure 6-3 : Regression on Von Mises Stress. (E.F) vs (VFM)	87
Figure 6-4 : Shear Stress mapping comparison at End Systole in 2CH view for HR, HRdex, SR, HV.	89
Figure 6-5 : Shear Stress mapping fields comparison at Early Diastole in 2CH view for HR, HRdex, SR, HV.	90
Figure 6-6 : Shear Stress mapping comparison at Late Diastole in 2CH view for HR, HRdex, SR, HV.	91
Figure 6-7 : Von Mises Stress mapping comparison at End Systole in 2CH view for HR, HRdex, SR, HV.	92
Figure 6-8 : Von Mises Stress mapping comparison at Early Diastole in 2CH view for HR, HRdex, SR, HV.	93
Figure 6-9 : Von Mises Stress mapping comparison in Late Diastole in 2CH view for HR, HRdex, SR, HV.	94
Figure 6-10 : Young Modulus mapping comparison at End Systole in 2CH view for HR, HRdex, SR, HV.	95
Figure 6-11 : Young Modulus mapping comparison at Early Diastole in 2CH view for HR, HRdex, SR, HV.	96
Figure 6-12 : Young Modulus mapping comparison at Late Diastole in 2CH view for HR, HRdex, SR, HV.	97

Figure 6-13 : Shear Stress mapping comparison at End Systole in 4CH view for HR, HRdex, SR, HV.	99
Figure 6-14 : Shear Stress mapping comparison at Early diastole in 4CH view for HR, HRdex, SR, HV.	100
Figure 6-15 : Shear Stress mapping comparison at Late Diastole in 4CH view for HR, HRdex, SR, HV.	101
Figure 6-16 : Von Mises Stress mapping comparison at End Systole in 4CH view for HR, HRdex, SR, HV.	103
Figure 6-17: Von Mises Stress mapping comparison at Early diastole in 4CH view for HR, HRdex, SR, HV.	104
Figure-6-18 : Von Mises Stress mapping comparison at Late Diastole in 4CH view for HR, HRdex, SR, HV.	105
Figure 6-19 : Young Modulus mapping comparison at End Systole in 4CH view for HR, HRdex, SR, HV.	107
Figure 6-20 : Young Modulus mapping comparison at Early Diastole in 4CH view for HR, HRdex, SR, HV.	108
Figure 6-21 : Young Modulus mapping comparison at Late Diastole in 4CH view for HR, HRdex, SR, HV.	109
Figure 6-22 : Shear Stress mapping comparison at End Systole in AX view for HR, HRdex, SR, HV.	111
Figure 6-23 : Shear Stress mapping comparison at Early Diastole in AX view for HR, HRdex, SR, HV.	112
Figure 6-24 : Shear Stress mapping comparison at Late Diastole in 4CH view for HR, HRdex, SR, HV.	113
Figure 6-25 : Von Mises Stress mapping at End Systole in AX view for HR, HRdex, SR, HV.	115
Figure 6-26 : Von Mises Stress mapping comparison at Early Diastole.(AX)	116

Figure 6-27 : Von Mises Stress mapping comparison at Late Diastole in AX view for HR, HRdex, SR, HV.	117
Figure 6-28 : Young Modulus mapping comparison at End Systole in AX view for HR, HRdex, SR, HV.	119
Figure 6-29 : Young Modulus mapping comparison at Early Diastole in AX view for HR, HRdex, SR, HV.	120
Figure 6-30 : Young Modulus mapping fields comparison at Late Diastole in AX view for HR, HRdex, SR, HV.	121
Figure 6-31 : Shear Stress (a) and Von Mises Stress (b) for the 4 groups (HR, HRdex, SR, and HV) in systole for 2-chambers view.	123
Figure 6-32 : Young's Modulus for the 4 groups (HR, HRdex, SR, and HV) in End Systole for 2-chambers view.	124
Figure 6-33 : Young's Modulus for the 4 groups (HR, HRdex, SR, and HV) in Late Diastole for 2-chambers view.	125
Figure 6-34 : Young's Modulus in systole (a), early diastole (b) and late diastole (c) for the 4 groups (HR, HRdex, SR, and HV) for 4-chambers view.	128
Figure 6-35 : Shear Stress (a) and Von Mises Stress (b) for the 4 groups (HR, HRdex, SR, and HV) in systole for axial view.	130
Figure 6-36 : Young's Modulus in systole (a) and late diastole (b) for the 4 groups (HR, HRdex, SR, and HV) for axial view.	132

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

2CH	Vue 2 Chambres
4CH	Vue 4 Chambres
2D	2 dimensions
3D	3 dimensions
AX	Vue axiale
DENSE	Displacement Encoding with Stimulated Echo
ECG	Électrocardiogramme
HR	Sujets à haut risque
HRdex	Sujets à haut risque traités à la Dexrazoxane
HV	Sujets sains
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MCV	Méthode des champs virtuels
LV	Left Ventricle
LVEF	Left ventricle ejection fraction
ROI	Region of interest
SR	Sujets à risque standard
VG	Ventricule gauche
VFM	Virtual fields method

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE A: Comparaison des cartographies des déformations en cisaillement et de Von mises entre les groupes.....	152
ANNEXE B: Comparaison des cartographies des contraintes en cisaillement et de von mises, et du module de Young entre les groupes.	208

CHAPITRE 1 INTRODUCTION

En 2007, les maladies cardiovasculaires (CVD) représentaient 33.6% des décès aux États-Unis [1]. Elles sont essentiellement les conséquences de maladies coronariennes, d'insuffisances cardiaques, et d'arythmies cardiaques [2]. À ce jour, les diagnostics ne se basent pas sur les propriétés mécaniques du tissu [3]. Au cours des trois dernières décennies, les cliniciens et les physiologistes ont clarifié les différences entre le dysfonctionnement systolique et diastolique. Le dysfonctionnement systolique peut être considéré comme un défaut dans la capacité des myofibrilles à rétrécir sous l'effet d'une charge, le ventricule perdant sa capacité à éjecter du sang à haute pression. Le dysfonctionnement diastolique implique que les myofibrilles n'arrivent pas à retourner à leurs longueurs au repos, le remplissage ventriculaire étant long ou incomplet. C'est le niveau de détérioration du tissu cardiaque qui dicte le niveau du dysfonctionnement de ce dernier, ce dysfonctionnement pouvant être causé par des changements dans les propriétés mécaniques [4]. L'évaluation de ces paramètres mécaniques du myocarde pourrait permettre de poser un diagnostic précoce d'une dysfonction du muscle cardiaque, précédant l'apparition d'une incompétence fonctionnelle [5].

La chimiothérapie à la Doxorubicine est un traitement efficace contre le cancer du sang. Cependant, ce traitement crée une cardiotoxicité pouvant devenir mortelle lorsqu'une insuffisance cardiaque congestive se développe. Plusieurs recherches ont été effectuées afin de comprendre le mécanisme et la pathophysiologie de la cardiomyopathie due au traitement à la Doxorubicine. Malheureusement, de nos jours, il n'y a pas de traitement effectif pour cette cardiotoxicité. La Doxorubicine affecte à la fois la fonction et la biochimie du cœur. Le mécanisme qui en est responsable demeure incertain. De ce fait, le diagnostic précoce est crucial pour prévenir une future dégénération progressive du tissu cardiaque et de son fonctionnement [6].

Le gold standard actuel pour diagnostiquer la cardiomyopathie induite par la Doxorubicine reste la biopsie du ventricule droit et gauche [7, 8]. Le désavantage de cette technique est qu'elle est invasive. Les techniques non invasives incluent l'électrocardiogramme, l'échocardiographie, et l'IRM [9, 10]. L'échocardiographie reste l'outil le plus utilisé dans le diagnostic de la cardiotoxicité induite par la Doxorubicine. Les déformations obtenues par imagerie écho cardiographiques [10] ont été proposées comme bio-marqueurs pour détecter la cardiotoxicité tardive.

L'utilisation d'un agent de marquage tel que le gadolinium est aussi une alternative prometteuse [11]. L'IRM produit des images cardiovasculaires de haute qualité qui peuvent être utilisées pour caractériser les cardiomyopathies. En plus des images ciné-IRM qui sont utilisées pour extraire le déplacement et les paramètres fonctionnels du myocarde avec une grande précision, l'IRM produit aussi des cartographies quantitatives des temps de relaxation T1 et T2 qui peuvent être utilisées pour détecter des altérations en termes de composition biochimique et structurel du myocarde. Les cartographies T1 sont utilisées pour détecter la présence de la fibrose diffuse, et les cartographies T2 sont utilisées pour détecter la présence d'ischémie cardiaque [12]. L'utilisation combinée des cartographies T1 et T2 peut donner une indication en terme de quantité d'eau et de gras dans le tissu imagé.

Dans le tissu cardiaque, les tests mécaniques en traction effectués *in vitro* et *ex vivo* ne fournissent pas de mesures fiables de ces propriétés, qui changent dans le tissu passif en fonction du protocole expérimental [13]. *In vivo*, la caractérisation de ces propriétés dans le cœur par imagerie est très délicate du fait que celles-ci changent périodiquement au cours du cycle cardiaque, en particulier pour la mesure de la viscoélasticité de ce tissu. En effet la cinétique de remplissage influence la pression intra-ventriculaire [14]. Cette pression est reliée aux propriétés viscoélastiques influencent les propriétés diastoliques du ventricule gauche [15]. Ces paramètres mécaniques peuvent être extrait de l'IRM [16]. La méthode généralement utilisée pour obtenir les champs de déformations et les champs de contraintes est le recalage par éléments finis [17, 18]. D'autres méthodes d'inversions peuvent être utilisées [19], dépendamment des conditions aux limites considérées et des données disponibles. Les limites des méthodes de recalage par éléments finis sont d'avoir à faire des interpolations entre les nœuds pour trouver les paramètres recherchés, pour une région d'intérêt. Pour les méthodes d'inversions sans recalage, les matrices à inverser sont parfois irrégulières. Les propriétés mécaniques obtenues par les deux méthodes, avec recalage et sans recalage, sont des paramètres globaux, qui supposent que le cœur a un comportement linéaire, ce qui ne reflète pas la nature du tissu cardiaque.

L'approche globale de ce travail de recherche repose sur l'acquisition d'images cardiovasculaires chez des survivants de la leucémie lymphoblastique. Les images ciné-IRM sont analysées pour extraire les caractéristiques myocardiques. La zone myocardique est segmentée et la technique du flux optique est utilisée pour extraire les déplacements et les déformations myocardiques, pour l'ensemble du cycle cardiaque pour chaque pixel de l'image. Le flux optique ne requiert pas

d'information sur le contenu de l'image, ainsi, il n'est pas nécessaire de connaître l'organe pour étudier son mouvement.

Les champs de déformation sont analysés et comparés entre différents groupes, c'est-à-dire des survivants du cancer à haut risque (HR), des survivants du cancer à risque standard (SR), et des survivants du cancer à haut risque qui ont reçu un cardio-protecteur (HRdex), ainsi qu'un groupe de volontaires sains (HV). En utilisant les champs de déformations obtenus par flux optique, les contraintes internes et les propriétés mécaniques sont estimées en utilisant un modèle qui se base sur la méthode des champs virtuels (MCV), méthode d'inversion sans recalage. Ces champs sont comparés pour déterminer si la thérapie à base de Doxorubicine induit des changements dans les propriétés mécaniques.

Au chapitre 2, nous présentons une revue de littérature sur l'anatomie et le fonctionnement du cœur, en définissant les phases qui constituent le cycle cardiaque ainsi que la cardiotoxicité reliée aux anthracyclines. Cette cardiotoxicité n'affecte pas seulement le mécanisme moléculaire, mais aussi le fonctionnement régional et global du cœur, ce qui souligne l'importance de la caractérisation du tissu cardiaque *in vivo* pour détecter cette cardiotoxicité d'une façon précoce, avant l'apparition d'un dysfonctionnement cardiaque.

Au chapitre 3, nous présentons la méthode des champs virtuels classique, qui se base sur le principe des puissances virtuelles, et la méthode des champs spéciaux, ainsi que les lois constitutives utilisées pour un chargement plan 2D, afin de caractériser les champs de contraintes et obtenir les propriétés mécaniques.

Au chapitre 4, une synthèse de la revue de la littérature est présentée, ainsi que les hypothèses et les objectifs spécifiques de ce projet.

Au chapitre 5, nous présentons l'étude des champs de déformations en 2D du myocarde. Ces champs de déformations sont déduits des champs de déplacements obtenus par une méthode de recalage non-rigide par flux optique. Une comparaison des cartographies des champs de déformations en cisaillement et de Von Mises, ainsi qu'une analyse de variance ont été effectuées entre les quatre groupes de volontaires HR, HRdex, SR et HV.

Au chapitre 6, nous présentons l'étude des champs de contraintes internes du myocarde obtenus par la méthode des champs virtuels. En utilisant des champs virtuels spéciaux, le module d'élasticité

est déduit. Une comparaison des cartographies des champs de contraintes de cisaillement de contraintes de Von Mises, et du module d'élasticité sont aussi présentées.

Au Chapitre 7, nous présentons l'influence de l'ajout de forces volumiques comme condition de chargement sur les champs de contraintes de Von Mises, pour un sujet sain.

Au chapitre 8, la discussion générale inclue une synthèse des discussions des deux articles et une comparaison entre les champs de déformations obtenus par flux optique et les champs de contraintes internes et les propriétés mécaniques obtenus par la méthode des champs virtuels, ainsi que les limites de la méthode.

Le chapitre 9 présente la conclusion et les perspectives futures.

CHAPITRE 2 REVUE DE LITTÉRATURE

Dans ce chapitre, l'anatomie et la physiologie du cœur humain sont présentées. Les phases qui consistent le cycle cardiaque sont décrites, ainsi que le muscle cardiaque responsable de la fonction cardiaque, le myocarde.

La cardiotoxicité induite par le traitement aux anthracyclines est ensuite décrite, ainsi que la façon dont elle altère le bon fonctionnement du cœur.

Nous présentons ensuite les techniques de recalage généralement utilisées sur des séquences d'images afin d'identifier les déplacements et en déduire les déformations. Les méthodes d'inversions permettant de trouver les contraintes et les propriétés mécaniques qui en découlent sont présentées. Finalement, nous présentons les problèmes qui peuvent être résolus par la méthode des champs virtuels (MCV).

2.1 Anatomie et physiologie du cœur humain

Le sang qui circule dans le cœur va trop vite pour y être absorbé, si bien qu'il dispose de son propre système de vaisseaux, appelé artères coronaires, pour apporter aux cellules cardiaques oxygène et nutriments. Le cœur est un muscle creux séparé en deux parties, cœur droit et cœur gauche. Il est composé de quatre cavités, oreillette droite et oreillette gauche, ventricule droit et ventricule gauche (Figure 2-1) [20]. Ce sont les ventricules qui assurent la fonction de pompes du sang vers le corps ou vers les poumons. Leurs parois sont plus épaisses et leurs contractions sont plus fortes que celles des oreillettes. Chacune des oreillettes communique avec leur ventricule correspondant par l'intermédiaire de deux valves, ou orifice atrio-ventriculaire, dont le rôle est d'empêcher le reflux de sang lors de son passage entre les deux cavités. Du côté de la partie droite du cœur, l'oreillette droite communique avec le ventricule droit par l'intermédiaire de la valve tricuspide et du côté gauche, l'oreillette gauche communique avec le ventricule gauche par l'intermédiaire de la valve mitrale ou bicuspidale.

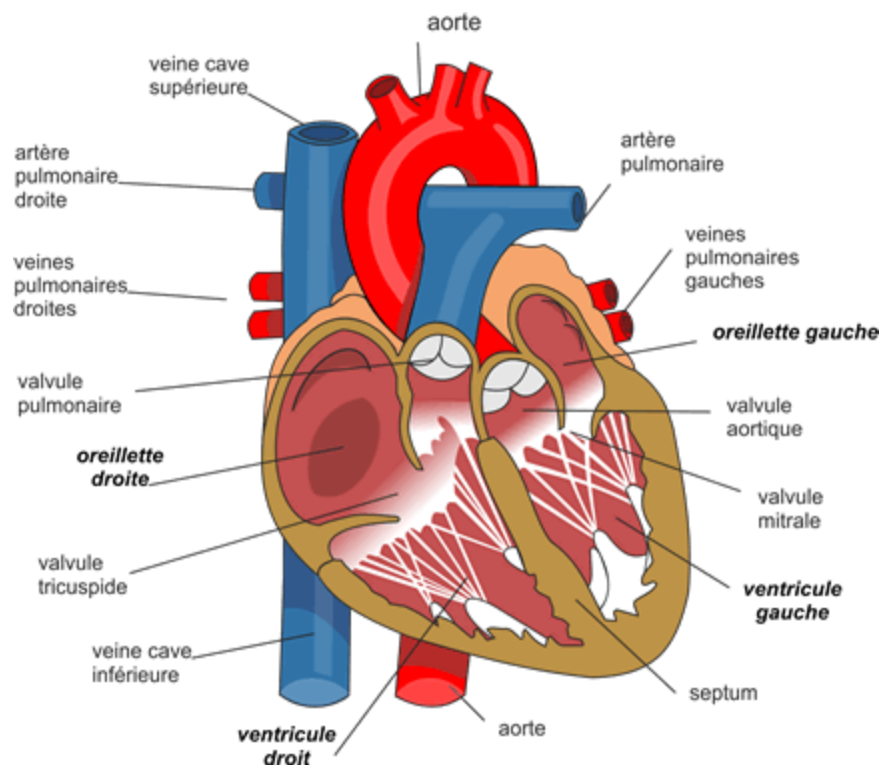


Figure 2-1 : Anatomie du cœur © 2013 Myriam Boutaleb-Garance.[20]

Le muscle cardiaque qui accomplit le travail d'approvisionner le corps humain en fluide sanguin est connu sous le nom de myocarde. Le myocarde est le tissu musculaire qui est responsable de la contraction du cœur. Ce tissu est constitué de cardiomyocytes, cellules musculaires du cœur (Figure 2-2) [21]. Les cardiomyocytes contractiles, riches en myofibrilles, assurent la contraction du muscle cardiaque, et constituent la majeure partie des cardiomyocytes.

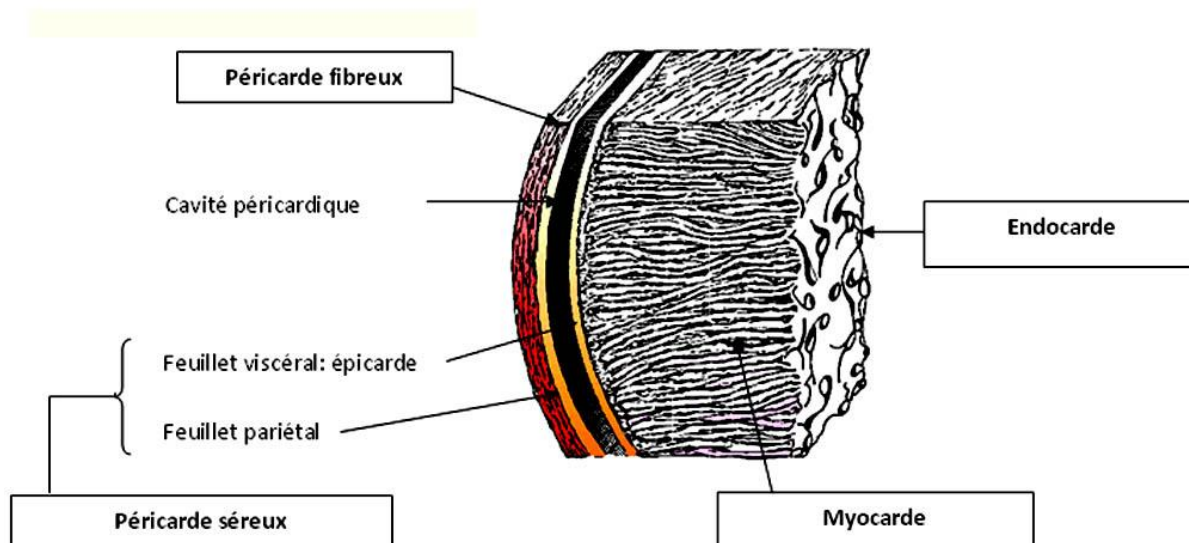


Figure 2-2 : Structure de la paroi cardiaque ©NHA NATUROLISTIQUE [21]

L'endocarde est une membrane très lisse qui recouvre l'intérieur du cœur et facilite le passage du sang dans le cœur. Le péricarde est une membrane fine composée de deux feuillets, viscéral collé sur le myocarde et pariétal collé sur la cage thoracique, et permet le glissement du cœur par rapport à la cage thoracique.

2.2 Fonction cardiaque

2.2.1 Le cycle cardiaque

Le cœur se contracte et le sang est éjecté dans les circulations générale et pulmonaire par les ventricles pendant la systole. La contraction réduit de manière significative l'espace intérieur des cavités cardiaques. Par la suite, le muscle se relâche et les cavités se remplissent de sang en s'élargissant pendant la diastole. Le cœur se contracte à nouveau et le cycle cardiaque reprend (Figure 2-3) [22].

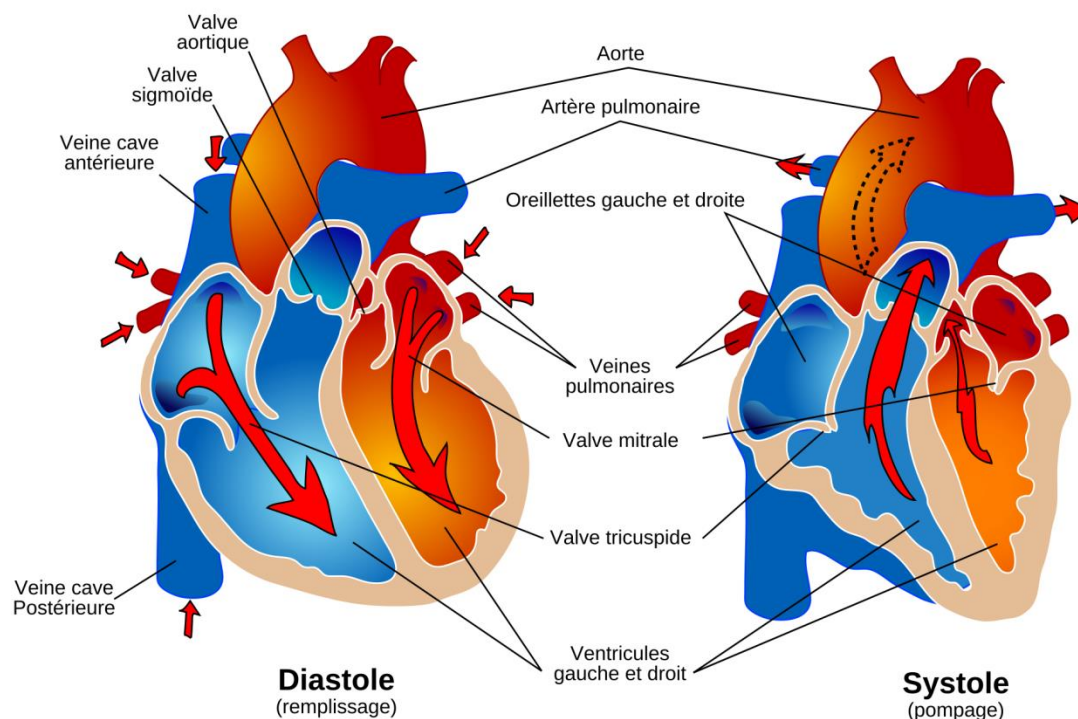


Figure 2-3 : Le cœur humain, au cours de la diastole et de la systole © 2006 Mariana Ruiz Villarreal.[22]

2.2.2 La systole ventriculaire

La systole ventriculaire comporte une phase de contraction et une phase d'éjection (Figure 2.4) [23]:

Phase de contraction. Lors de la contraction, une pression est exercée sur le sang par contraction du myocarde, les ventricules sont remplis de sang, les valvules atrio-ventriculaires sont fermées, la pression n'est pas assez élevée pour repousser les valvules sigmoïdes.

Phase d'éjection. La pression dans l'artère pulmonaire et l'aorte sont inférieures à la pression dans les ventricules, les valvules sigmoïdes s'ouvrent et le sang est éjecté dans les troncs artériels. Les valvules sigmoïdes se referment à la fin de la phase d'éjection parce que la pression dans les vaisseaux devient supérieure à celle dans les ventricules, fin de la systole début de la diastole.

2.2.3 La diastole ventriculaire

La diastole ventriculaire comporte une phase de relaxation, et une phase de remplissage (Figure 2.4) [23]:

Phase de relaxation. La diminution des pressions ventriculaires est causée par le relâchement du myocarde, et les valvules restent fermées.

Phase de remplissage. Les pressions des atriums sont maintenant au-dessus des pressions ventriculaires, les valvules atrio-ventriculaires s'ouvrent et le sang passe des atriums vers le ventricule. À la fermeture des valvules sigmoïdes, la phase de remplissage se termine, et la nouvelle systole commence.

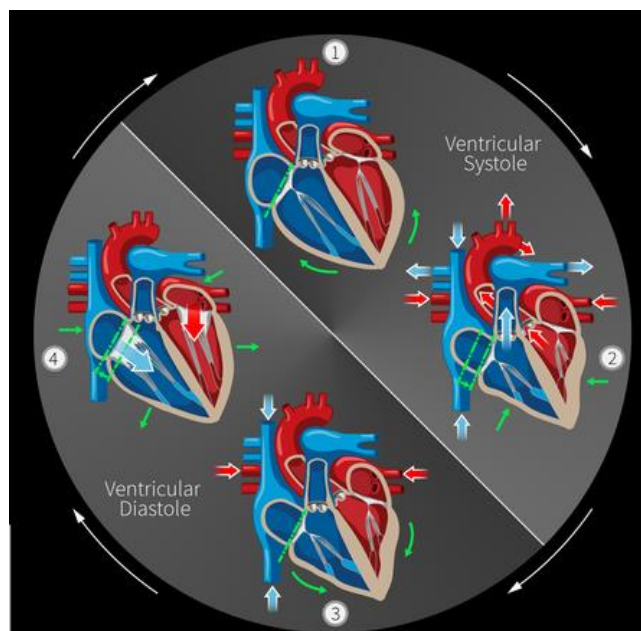


Figure 2-4 : Le cycle cardiaque © Guido 2017. [23]

2.3 Cardiotoxicité reliée aux anthracyclines

La Doxorubicine, qui appartient à la famille des anthracyclines, est un agent chimiothérapique utilisé pour le traitement de plusieurs types de cancer, incluant la leucémie, les lymphomes ostéosarcomes, les sarcomes des tissus mous et les cancers du sein, du poumon, de la vessie, de l'endomètre, de l'utérus, de l'estomac et de la thyroïde [24].

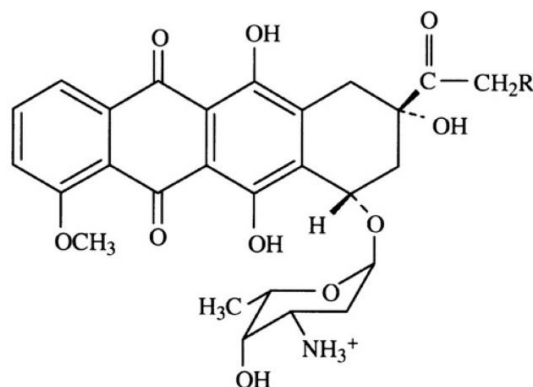


Figure 2-5: Structure chimique de la Doxorubicine [25].

La dose est administrée par voie veineuse [6, 26]. Dans le cas d'une leucémie aigüe, le problème majeur de la chimiothérapie à la Doxorubicine est les effets cardiotoxiques qui dépendent principalement de la dose cumulative administrée [6, 27-32]. Cette cardiotoxicité n'affecte pas seulement le mécanisme moléculaire, mais aussi le fonctionnement régional et global du cœur.

En terme de mécanisme moléculaire, les effets principaux de la cardiotoxicité à court terme, induite par des doses cumulatives modérées à élevées incluent la génération d'espèces réactives à l'oxygène (ERO) [33-35], la peroxydation des lipides de la mitochondrie et de la membrane sarcoplasmique [36-40], les altérations de l'homéostasie du calcium [41-43] et du fer [44-46], ainsi que l'apoptose cellulaire induite par la signalisation et la génération de ERO [47-49].

En termes de modifications histologiques, les effets cardiotoxiques comprennent la désorganisation de la matrice extracellulaire [50, 51], la fibrose diffuse induite [43, 51], la diminution des fibres musculaires et des cardiomyocytes [52], la dilatation sarcotubulaire et la perte des myofibrilles en actine et en myosine [27]. Ces effets cardiotoxiques comprennent aussi la perte de fibres musculaires et l'augmentation interstitielle du tissu avec modification de l'arrangement des fibres musculaires [27, 53], la présence de fibrose diffuse et la perte des myofibrilles [50, 51, 54], la vacuolisation des cardiomyocytes [55] et la perte mitochondriale avec désorganisation de la structure des myofibrilles [43].

D'autre part, les effets cardiotoxiques en termes de modifications électro-physiologiques comprennent la tachycardie sinusale [6, 56], la chute de l'amplitude du signal QRS-T [27, 50] et la contraction ventriculaire prématurée [51, 56, 57].

Enfin, les effets cardiotoxiques en termes d'altérations morphologiques et fonctionnelles incluent la diminution de la fonction systolique ventriculaire [30, 51, 58, 59], la dilatation ventriculaire et l'amincissement du myocarde [29, 51] et la fonction contractile ventriculaire avec diminution radiale de la déformation [29, 51, 53].

La plupart des cardiomyopathies induites par la doxorubicine sont rapportées dans le ventricule gauche car c'est la chambre cardiaque la plus étudiée.

De plus, la plupart des effets cardiotoxiques induits par la Doxorubicine sont progressifs et surviennent dans les six premiers mois après le dernier traitement [59]. Leur amplitude dépend principalement de la dose cumulée de Doxorubicine, habituellement mesurée en milligrammes par mètre carré de surface corporelle. Certains changements se produisent tôt alors que d'autres prennent plusieurs semaines voire des mois pour se manifester, et à ce stade ces changements sont irréversibles par les traitements actuels [60]. En outre, la contribution de ces cardiotoxicités à la dysfonction cardiaque et les dommages au tissu myocardique chez les enfants ne sont pas bien compris, considérant que les indices cliniques actuels ne peuvent détecter que les dommages tissulaires avancés [53, 61, 62].

Dans la cardiomyopathie induite par traitement à la Doxorubicine, des régions de fibrose interstitielle et des zones de cardiomyocytes cytoplasmiques sont présentes, étalées de façon inhomogène. Les zones de fibrose sont généralement répandues, les lésions aiguës du myocarde sont rares, il y a une prolifération de fibroblastes, et une infiltration des histiocytes dans des régions de myocardites guéries. Ces histiocytes sont des cellules faisant partie du tissu conjonctif, capable d'absorber des corps étrangers (microbes, cellules altérées...), jouant ainsi un rôle d'épuration, et de remplissage, de soutien et de protection (Figure 2-6).

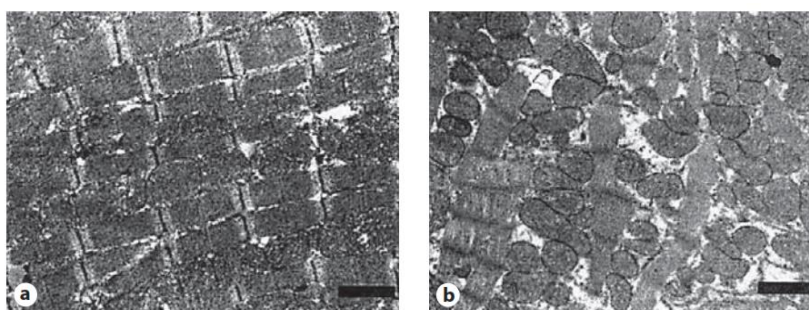


Figure 2-6 : Structure des myocytes; a. Normale. b. Présence de fibrose [51].

La perte totale ou partielle de myofibres et une dégénérescence vacuolaire des myocytes sont les caractéristiques essentielles de la cardiotoxicité due au traitement à la Doxorubicine, avec une perte de myofilaments constituant la myofibrille. La désorganisation du nucléon de chromatine est aussi due à la cardiotoxicité liée au à la Doxorubicine [63-65]. Il y a une évidence que le traitement à la doxorubicine provoque l'apoptose des cardiomyocytes [55, 66, 67]. La Figure (2-7) illustre une comparaison entre une structure normale des myocytes et une structure qui présente des pertes des myocytes, une désorganisation de la matrice interstitielle et une fibrose.

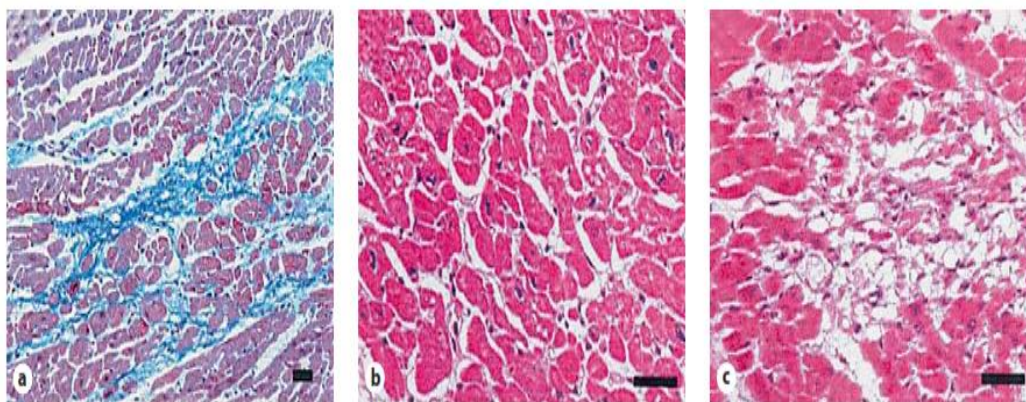


Figure 2-7 : Structure des myocytes; a. Myocarde normal avec myocytes normaux, b. Fort grossissement, c. Perte de myocytes, désorganisation de la matrice interstitielle, et fibrose [51].

2.4 Caractérisation du tissu cardiaque in-vivo

La Doxorubicine modifie le fonctionnement et la biochimie du cœur. Bien que le mécanisme qui sous-tend leur action reste incertain, leur diagnostic précoce est crucial pour prévenir la dégénérescence progressive du tissu cardiaque et de son fonctionnement. Le gold standard actuel pour le diagnostic de la cardiomyopathie induite par la Doxorubicine reste la biopsie myocardique du ventricule gauche et droit [7, 8]. Le principal inconvénient de la biopsie myocardique est qu'elle est invasive. Les techniques non-invasives comprennent l'électrocardiogramme, l'échocardiographie et l'IRM [9, 10, 68].

La plupart des études rapportées utilisent l'échocardiographie pour estimer les déplacements du myocarde, la masse et le volume ainsi que la fraction d'éjection, dans le contexte des

cardiomyopathies induites par la Doxorubicine. Cependant, l'hypothèse géométrique de considérer des formes fixes en échocardiographie et l'assumption de considérer que le ventricule peut être représenté par une série de disques empilés de diamètres variables peuvent conduire à un calcul inexact de la masse, du volume et de la fraction d'éjection [69].

D'autres techniques non-invasives d'imageries sont utilisées pour caractériser le métabolisme, la tomographie par émission de positrons (TEP) [70] et la tomodensitométrie (TDM) cardiaque qui permet de caractériser la perfusion [71, 72].

2.5 Imagerie des champs de déformations du myocarde

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. Avec la contribution de l'architecture anatomique des fibres musculaire cardiaque, la contraction du cœur se fait par l'excitation électromécanique couplée [73], générant des motifs spécifiques de courbe de pression et de volumes ventriculaires, la longueur des cardiomyocytes change d'environ 20% [74].

Le premier type d'imagerie utilisée sur le cœur est l'échocardiographie dont le cout et la facilité d'utilisation ainsi que la capacité à fournir des images en temps réel en font l'outil de base pour évaluer la fonction cardiaque. De plus, c'est un outil qui n'utilise pas des ondes ionisantes et donc une modalité d'imagerie non-invasive pour obtenir différents indices cliniques menant à un diagnostic de dysfonctionnement cardiaque [75]. La tomodensitométrie (TDM) cardiaque permet d'identifier l'infarctus du myocarde qui se caractérise par une diminution du contraste résultant d'une faible perfusion [71, 72].

Tandis que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est souvent considérée comme le gold standard dans les techniques non-invasives, l'échocardiographie reste l'outil le plus utilisé pour le diagnostic de la cardiotoxicité induite par la Doxorubicine [76]. D'autre part, l'IRM fournit également des images cardiovasculaires de haute qualité qui peuvent être utilisées pour diagnostiquer les cardiomyopathies [77]. C'est une méthode alternative utilisée pour l'évaluation de la fonction myocardique et de la perfusion, ainsi que pour la caractérisation des tissus [78, 79].

La tomographie par émission de positrons (TEP) est aussi utilisée pour identifier les régions du cœur qui ont subi une lésion. La molécule de glucose, qui est le type de carburant métabolisé par les cellules, est marquée par un radioactif, le fluorodéoxyglucose (FDG). Le taux métabolique est quantifié, représentant la quantité de cellules qui métabolisent moins de glucose, et donc la partie endommagée ou détruite par une maladie cardiaque [70], un métabolisme de glucose et d'acide gras altérés, observé avec une cardiotoxicité due à la Doxorubicine [63]. Le cœur est le plus souvent étudié par échocardiographie ou par imagerie par résonance magnétique (IRM).

2.5.1 Échocardiographie

Les récents développements permettent d'obtenir des images écho cardiographiques de qualité, et sont recommandées pour leur utilisation [80]. Les mesures du raccourcissement du ventricule gauche et la fraction d'éjection ont toujours représentés les indices de base pour l'évaluation de la cardiotoxicité reliée au traitement à la Doxorubicine [9, 10], en particulier chez les enfants [51, 81]. Cependant, ces indices peuvent ne pas avoir la même sensibilité. Dans une étude sur des images écho cardiographiques, incluant 108 adolescents survivants du cancer, les mesures de la fraction d'éjection ont une sensibilité de 25% pour détecter des fractions en bas de 50%, tandis que l'IRM présente une sensibilité de 47% [82].

Pour la détection précoce des changements myocardiques chez les patients recevant un traitement contre le cancer, la valeur des paramètres de déformation myocardique en échocardiographie est utilisée [83]. La déformation longitudinale globale obtenue avec échocardiographie de suivi des speckle pendant le traitement du cancer semble être le paramètre le plus utile pour la prédiction de la cardiotoxicité, même avec une fraction d'éjection normale du ventricule gauche [83]. Le speckle tracking du VG par échocardiographie est devenue une méthode robuste pour mesurer la déformation du myocarde [84, 85] (Figure 2-8).

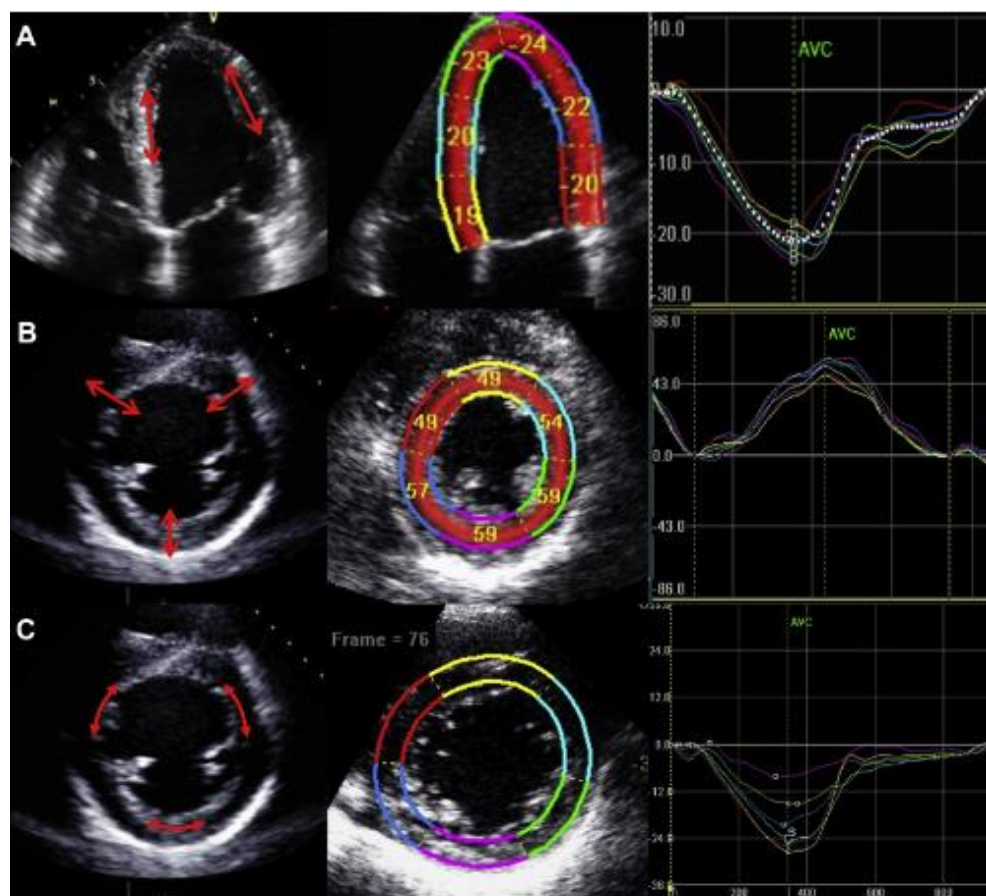


Figure 2-8 : Speckle tracking par Échocardiographie (a). Déformation longitudinale globale (DLG), (b). Déformation radiale globale (DRG), (c). Déformation circonférentielle globale [86].

Dans le panneau à gauche (Figure 2-8), les flèches en rouges montrent la direction dans laquelle la déformation est mesurée, le panneau du milieu, montre la valeur de la déformation du segment de courbe, sauf pour la déformation circonférentielle, les courbes de déformation régionales sont illustrées dans le panneau de droit.

2.5.2 Imagerie par résonance magnétique (MRI)

Bien que l'échocardiographie soit peu coûteuse et facilement disponible cliniquement, l'IRM reste actuellement une méthode alternative utilisée pour l'évaluation de la fonction myocardique et de la perfusion, ainsi que pour la caractérisation des tissus [11, 87, 88].

L'IRM cardiovasculaire conventionnelle permet de mesurer les paramètres fondamentaux de la fonction cardiaque. L'utilisation d'indices basiques tels que la fraction d'éjection ventriculaire gauche, les volumes ventriculaires et la masse donne une indication raisonnable de la fonction cardiaque et des caractéristiques morphologiques [11, 89, 90]. Les volumes et les masses sont dérivés en considérant n'importe quel axe de vue avec une résolution spatiale relativement élevée, bien que certaines vues puissent être plus reproductibles et plus rapides [89]. La Figure 2-9 présente une image IRM cardiovasculaire, avec des lignes représentant les positions basales et apicales, en coupe axiale, pour le calcul de la masse et du volume du myocarde. Les muscles papillaires et trabéculaires, ainsi que le septum sont inclus dans le calcul de la masse et du volume. Des augmentations progressives du diamètre et du volume diastolique du VG sont observées chez environ 50% des patients recevant de la Doxorubicine associée à un œdème myocardique [91].

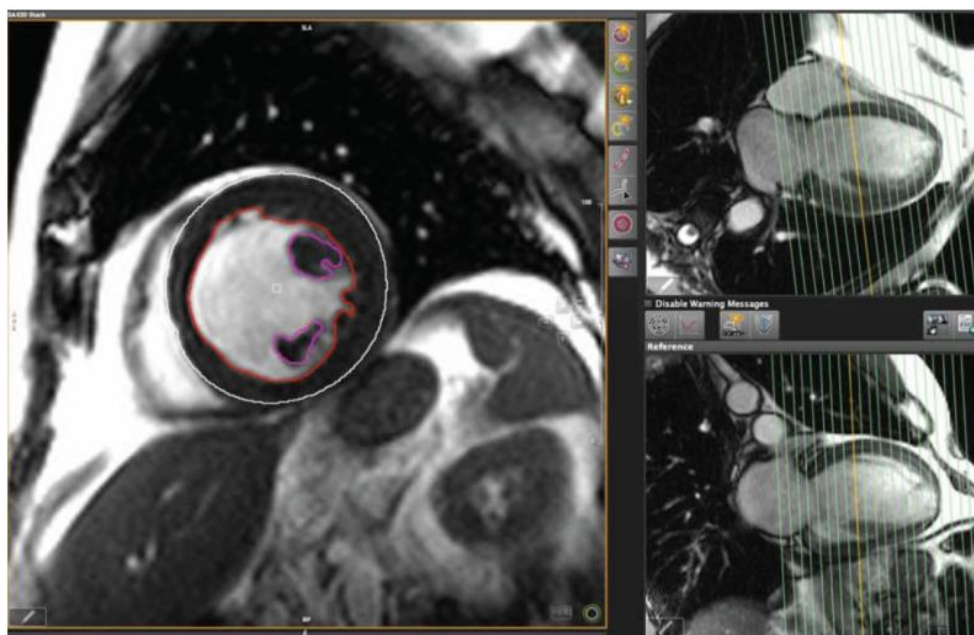


Figure 2-9 : Analyse de la fonction du ventricule gauche par IRM cardiovasculaire (AX) [89]

Avec l'utilisation de techniques de post-traitement, l'IRM conventionnelle permet de mesurer quantitativement la fonction cardiaque globale et régionale, mais elle peut ne pas permettre la mesure de la déformation intra myocardique 3D contrairement à l'IRM de marquage [92] ou l'imagerie Ciné DENSE [76, 93, 94]. L'analyse des déformations sur des images Ciné-DENSE à haute résolution a permis de détecter des variations à travers la parois du ventricule gauche [95].

La séquence Ciné-DENSE utilise la phase de l'écho stimulé pour suivre le mouvement et la déformation du myocarde avec une résolution de l'ordre du pixel. La magnétisation encodée est initialement positionnée à l'aide de deux impulsions radiofréquences à 90 degrés, séparées par une impulsion du gradient, qui est appliquée à la fin diastole. Le déplacement du tissu qui se produit, entre les impulsions de codage et le temps d'acquisition des données, crée un déphasage de l'écho, qui en résulte par un déplacement du tissu proportionnel à la phase du pixel. Ciné-DENSE permet un codage de déplacement dans n'importe quelle direction, mais 2 ou 3 directions orthogonales sont généralement déduites. Les déformations du tissu sont extraites des trajectoires tissulaires [96]. La déformation n'a pas d'unité qui est définie comme le changement relatif d'un état non déformé (par exemple, à la fin diastole), à un état déformé (par exemple, à la systole). Une déformation positive indique un allongement, tandis qu'une déformation négative indique un rétrécissement.

L'IRM de marquage (Tagging) permet, à partir de la mesure de la déformation du motif du marquage d'encoder le mouvement, de calculer les déformations [92]. À l'aide d'impulsions radiofréquences et de gradient, le Tagging [97-99] module spatialement la magnétisation, en créant des lignes de repère; régions de magnétisation nulle, la magnétisation étant une propriété matérielle du tissu, en suivant les lignes de repère dans le temps, le mouvement et la déformation sont estimés [100-102]. Une de limitation de la technique du marquage est la résolution spatiale du grillage considérée avec une distance entre les nœuds, approximativement de 5 mm, pour un meilleur suivi des nœuds, alors qu'idéalement, nous aimerions avoir une résolution de l'ordre du pixel. La Figure 2-10 présente un exemple d'image avec Tagging déformé en fin de systole en coupe axiale, avec une distance entre les nœuds de 7 mm (a), le suivi tout le long du cycle cardiaque (b), et les déplacements de ces points peuvent être mesurés et la déformation quantifiée (c).

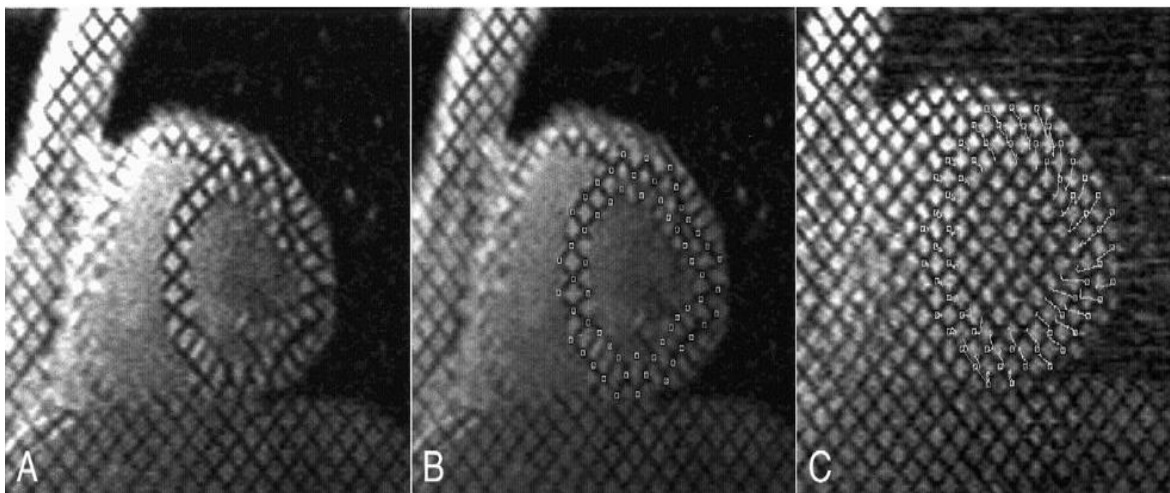


Figure 2-10 : Représentation de la déformation du myocarde avec l'IRM Tagging [103].

Pour diagnostiquer une fibrose endomyocardique, la Figure 2-11 compare une séquence Ciné-IRM en vue 4 chambre (a) à une séquence de rehaussements tardif (b) montrant un rehaussement endomyocardique (flèche rouge), vérifiée au CT-scan (c, flèche verte).

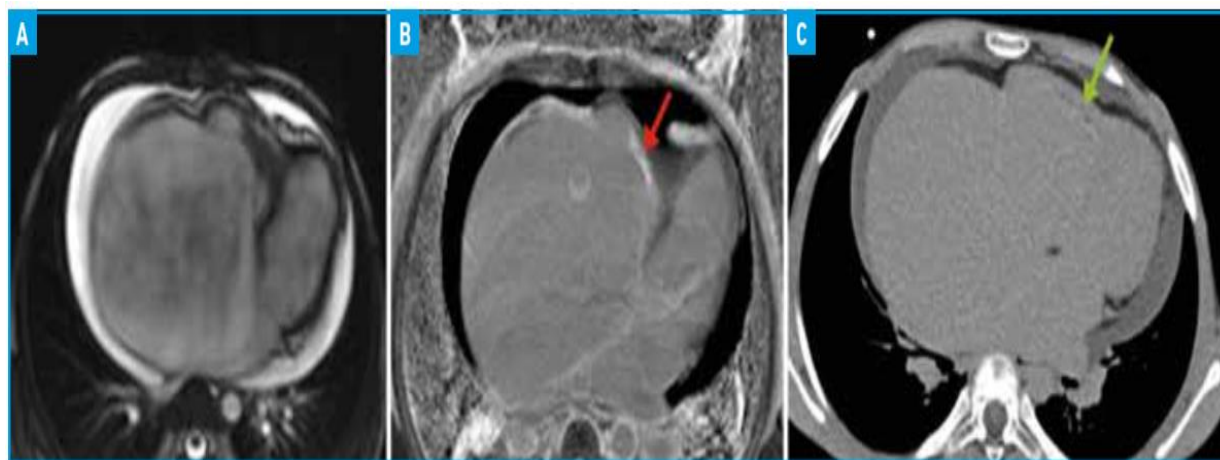


Figure 2-11 : Diagnostic d'une fibrose endomyocardique du VD, Ciné-IRM [104].

La séquence de perfusion est normale en petit axe (Figure 2-12.a), alors qu'à la même région d'intérêt, un rehaussement tardif de la paroi latérale basale apparaît sur les coupes en court axe (Figure 2-12.b) et en 4 chambres (Figure 2-12.c). Le rehaussement est visible sur le Ciné-IRM après injection d'un agent de contraste (Figure 2-12.d).

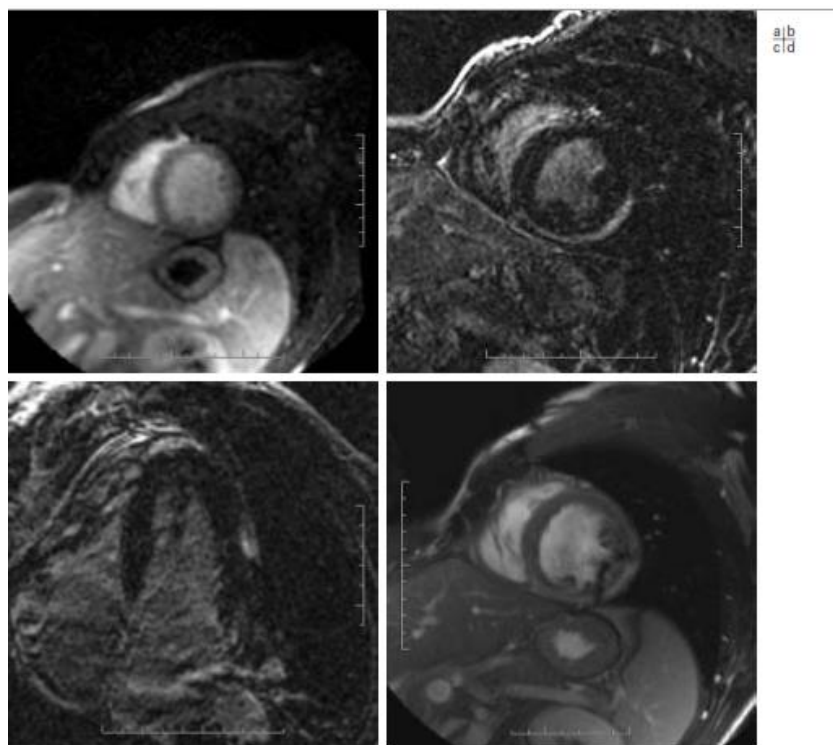


Figure 2-12 : Rehaussement tardif du myocarde et diagnostic étiologique des syndromes coronariens aigus à coronariens sains.[105]

2.6 Méthode d'estimation du mouvement

En utilisant le tenseur lagrangien, Bistoquet et al. (2008) ont proposé un modèle bi ventriculaire incompressible pour estimer la déformation Lagrangienne 2D dans le myocarde. Une faible déformation radiale et circonférentielle a été rapportée chez des patients présentant une désynchronisation ventriculaire [78]. Un modèle 3D basé sur des courbes de contrôle pour une coupe axiale ajusté aux parois myocardiques a été proposé [106]. Le modèle semble prometteur non seulement dans l'estimation de la mécanique du myocarde, mais aussi dans la génération d'une reconstruction des cœurs malades avec altérations fonctionnelles. Plusieurs autres modèles sont proposés pour calculer les indices standards qui sont la masse et le volume ainsi que l'évaluation du mouvement régional de la parois et la caractérisation de forme [107]. Les résultats numériques obtenus par un modèle électromécanique en 3D du cœur nous permettent de quantifier les

déplacements et les déformations [108]. Une approche qui utilise un modèle proactif déformable, pour estimer le mouvement du cœur en se basant sur les image IRM volumiques [109].

L'IRM Ciné peut également être utilisée en combinaison avec des modèles 2D et 3D pour suivre les déplacements du myocarde [78, 79, 106], qui est un début lors de l'évaluation de la fonction et de la structure du myocarde.

Pour estimer le mouvement à partir de séquences d'images, la technique du recalage d'images est utilisée. Le recalage d'images est l'identification d'objets présents sur deux images à recaler. Nous pouvons voir le recalage d'images comme la recherche de la transformation qui faut effectuer sur des points d'une image, en se fiant sur les points correspondants sur l'autre image, pour que les deux images soient alignées. Une image sert de référence et l'autre image est à la transformation.

Ces images peuvent être de même modalité (monomodales), ou obtenues par des modalités différentes (multimodales). Les méthodes de recalage sont très utiles dans le domaine médical, car elles permettent, dans le cas de l'inter-modalités, d'intégrer et d'analyser des données provenant de systèmes d'imageries différents (imagerie par résonance magnétique (IRM), Tomodensitométrie (TDM), Tomographie par émission de positrons (TEP), tomographie par émission mono photoniques (TEMP). Le recalage monomodal intra patient sert à la détection, la caractérisation, la quantification et le suivi de lésions ou de pathologies. Le recalage multimodal intra patient permet de fusionner des informations anatomiques et / ou fonctionnelles obtenus par diverses modalités sur un même patient. Le recalage inter-patient est utilisé lors de la construction d'atlas anatomiques. Dans le cas de l'intra-modalité, le recalage d'images permet d'étudier les structures anatomiques au cours du temps.

Les méthodes de recalages d'images sont divisées en deux catégories, les méthodes géométriques et les méthodes iconiques.

2.6.1 Méthodes géométriques

L'approche géométrique consiste à trouver les structures communes dans les deux images, c'est à-dire à identifier dans les deux images les primitives géométriques comme les points, les courbes, les surfaces, les volumes, et à mettre en correspondance ces primitives. Le recalage d'images se fait en deux grandes étapes, la segmentation et la mise en correspondance. Les méthodes

géométriques s'appuient sur l'appariement de primitives extraites à partir des deux images à recaler, le principe étant la minimisation de la distance entre ces primitives [110-113].

2.6.2 Méthodes iconiques

Contrairement à l'approche géométrique, l'approche iconique se base sur les intensités des images. Elles exploitent l'information basée sur l'intensité pour établir les mesures de similarité entre les deux images à recaler [68, 114-116]. Cette approche consiste en une optimisation d'un critère de similarité basé sur la comparaison d'intensités. Une fonction cout est construite à partir de ce critère de similarité. Le recalage se fait par l'optimisation de cette fonction.

Parmi les méthodes iconiques utilisées, pour faire du recalage, la technique du flux optique, qui est l'étude du mouvement apparent des objets, surfaces ou contours visuels, causé par un mouvement relatif entre un observateur et une scène. Le concept du flux optique a été étudié dans les années 1940. Le flux optique ne requiert pas d'information sur le contenu de l'image. Ainsi, il n'est pas nécessaire de connaître l'organe pour étudier son mouvement. Plusieurs applications du flux optique ont été proposées telles que la détection de mouvement, la segmentation d'objets, etc. Il y a diverses techniques du flux optique, mais toutes sont basées sur le même principe, le mouvement entre les images est déterminé en se basant sur les niveaux de gris des pixels. Toutes les techniques du flux optique se basent sur les mêmes hypothèses [117, 118] :

- 1) la conservation des données, qui suppose que l'intensité du pixel reste constante au cours du temps.
- 2) la cohérence spatiale, qui se base sur la cohérence du mouvement entre deux pixels d'un même voisinage.

2.7 Méthodes d'estimations des propriétés mécaniques

Le problème direct, consiste principalement à déterminer, les déplacements, les déformations et les contraintes, en se basant sur la géométrie, les déplacements imposés, les efforts extérieurs, les paramètres associés et un modèle de comportement. Si nous cherchons à identifier les paramètres constitutifs à partir des mesures cinématiques d'un modèle présumé, c'est le problème inverse [119]. Dans notre cas, ces mesures seront des mesures de champs cinématiques de déplacements. L'utilisation de mesures de champs pour identifier les paramètres constitutifs est une situation pour

laquelle le lien entre les simulations et les mesures est important en élasticité [120]. Ces méthodes d'identification se classent en deux catégories: Les méthodes avec recalage itératif des paramètres, et les méthodes sans recalage.

2.7.1 Méthode des éléments finis

L'approche la plus intuitive pour identifier les paramètres recherchés est la méthode de recalage par éléments finis, une méthode qui a été proposée aux début des années 70 [121]. L'idée est de comparer le champs cinématique simulé par la méthode des éléments finis avec celui mesuré lors d'un essai réel, et recalculer les paramètres du modèle de comportement recherchés de manière itérative. Dans la littérature, l'une des premières méthodes généralement utilisées est celle du recalage par éléments finis [17, 18], qui consiste à résoudre le problème inverse. Une fonction d'optimisation est construite entre les mesures cinématiques et les valeurs aux mêmes points par éléments finis. Cette fonction est minimisée de façon itérative par rapport aux lois de comportement. Cette méthode a été utilisée sur divers type de matériaux. Le Magourou [122, 123], s'est intéressé à l'identification des propriétés viscoélastiques du bois, Meuwissen et al.[124, 125] et Lecompte et al. [126] aux propriétés élasto-plastiques de métaux.

D'autres méthodes d'inversion ont été proposées, la méthode 'Finite element model updating method' (FEMU), méthode formulée en déplacement [127], la méthode de la balance des forces (FEMU-F), méthode formulée en effort [127, 128] qui consiste à faire des simulations par éléments finis pour trouver les paramètres constitutifs qui minimisent la différence entre les forces connues et calculées, et la méthode qui tire parti des déplacements et des efforts (FEMU-U-F), [129]. Pour la plupart des cas, les déplacements ne sont connus que partiellement. Par conséquent, la méthode de la balance des forces (FEMU-F) ne peut être appliquée, et la méthode de balance de déplacements, (FEMU-U) est utilisée, basée sur la minimisation entre les champs de déplacements mesurés et prédits.

La méthode de l'écart de l'équation constitutive 'constitutive equation gap', (CEGM)[130], consiste à mesurer la différence entre un champ de contrainte donné et un champ de contraintes calculé, par un modèle constitutif pour un déplacement donné. Cette méthode peut s'appliquer à n'importe quel problème surdéterminé d'identification car nous n'avons pas besoin de connaître la mesure du champ au complet.

La méthode de l'écart de réciprocité 'reciprocity gap method' (RGM)[131], est utilisée si nous connaissons les déplacements et les forces que sur les frontières, en général les déplacements en dedans du corps considéré sont inconnus et doivent être construits par une procédure itérative.

Un modèle basé sur le marquage a été proposé pour mesurer la fonction diastolique en utilisant une combinaison de tenseurs de marquage et de diffusion IRM avec enregistrements de pression [132].

2.7.2 Méthode des champs virtuels.

La méthode des champs virtuels est une méthode sans recalage [133] fondée sur l'introduction des champs auxiliaires utilisés en thermique [17, 134]. La distribution spatiale sur la frontière peut rester inconnue, nous avons besoin juste de connaître la résultante des efforts appliqués. Un atout important de cette méthode est qu'elle est directe, ce qui évite les calculs itératifs de la méthode par éléments finis. La première application de cette méthode fut par Michel Grédiac en 1989, depuis elle a été utilisée sur plusieurs types de géométries et de matériaux afin de résoudre les trois types de problèmes (Tableau 2) [135].

Tableau 1 : Les trois problèmes par la MCV [135], Avec μ : déplacements (Connus), ε : déformations (Connus), σ : contraintes (Inconnus), E: Module de Young (Inconnu), G: Module de cisaillement (Inconnu).

	Problème 1	Problème 2	Problème 3
Connus	- Géométrie. - Nature des équations Constitutives. - Champs de déformations. - Chargement. - Paramètres constitutifs.	- Géométrie. - Nature des équations Constitutives. - Champs de déformations. - Chargement. - u, ε	- Géométrie. - Nature des équations Constitutives. - Paramètres constitutifs. - u, ε
Inconnus	u, ε, σ	• Paramètres constitutifs. • σ.	• Chargement. • σ

Notre situation est le problème 2 pour lequel les inconnues à trouver sont les contraintes et les paramètres constitutifs (module de Young et module de cisaillement).

La méthode des champs virtuels nous permet d'identifier directement les propriétés mécaniques du matériel considéré. Effectivement, pour le cas d'un comportement linéaire [136], l'application de la méthode des champs virtuels conduit à un système linéaire dont l'inversion conduit aux coefficients recherchés [137]. La difficulté se trouve dans le choix du champ virtuel qui a fait l'objet de plusieurs recherches introduisant ainsi la notion de champs spéciaux [138, 139]. Ces champs spéciaux minimisent l'influence du bruit de mesure sur les paramètres à identifier, et prennent en considération les conditions aux limites [138-140].

Pour le cas d'un comportement non-linéaire, les lois constitutives ne s'expriment pas linéairement en fonction des paramètres constitutifs à déterminer. Une fonction coût est construite, qui est l'écart quadratique entre les travaux virtuels des efforts intérieurs et extérieurs. Cette méthode a été utilisée pour des plaques composites en flexion statique [141] et dynamique [142, 143], ainsi que pour des rigidités complexes pour traiter les cas viscoélastiques [144]. Elle a aussi été utilisée pour

caractériser des composites dans le plan, dans le domaine linéaire élastique [145], pour identifier un endommagement [146]. Elle a été appliquée à des matériaux métalliques afin d'identifier les paramètres élasto-plastiques [147, 148].

Les travaux préliminaires de Promma et al. [149] sur un modèle hyper-élastique ont mené l'extension de la méthode aux larges déformations. Avril et al. [19] ont appliqué la méthode des champs virtuels sur le tissu biologique qui forme les artères humaines pour caractériser le comportement anisotropique et hyper-élastique. Ces méthodes sont généralement utilisées pour caractériser les propriétés mécaniques des matériaux [141-148].

CHAPITRE 3 MÉTHODE DES CHAMPS VIRTUELS

La méthode des champs virtuels repose sur le principe des travaux virtuels (PVT) [133], dans le but d'étudier l'équilibre mécanique d'un milieu matériel. À un instant donné, et dans un référentiel donné, le champ de vitesse virtuel caractérise le mouvement virtuel de ce milieu. Les phénomènes considérés dans ce mouvement font un travail par unité de temps, qui est la puissance virtuelle.

3.1 Méthode des champs virtuels (MCV)

Selon l'axiome de l'équilibre, pour tout mouvement virtuel, à chaque instant et pour tout milieu matériel la puissance virtuelle des quantités d'accélération, est égale à la somme des puissances virtuelles des efforts internes, et des efforts externes, ce qui permet d'exprimer la loi de mécanique sous la forme suivante :

$$P_{Acc}^* = P_{Int}^* + P_{Ext}^* \quad (3-1)$$

$$P_{Int}^* = - \int_V \sigma : \varepsilon^* dV \quad (3-2)$$

$$P_{Ext}^* = \int_S \bar{T} \cdot u^* dS + \int_V b \cdot u^* dV \quad (3-3)$$

$$P_{Acc}^* = \int_V \rho a \cdot u^* dV \quad (3-4)$$

L'égalité entre le travail virtuel des accélérations et les travaux virtuels des efforts intérieurs et extérieurs, selon le principe de puissances virtuelles en déplacement, permet de formuler le principe des travaux virtuels sous la forme suivante:

$$- \int_V \sigma : \varepsilon^* dV + \int_S \bar{T} \cdot u^* dS + \int_V b \cdot u^* dV = \int_V \rho a \cdot u^* dV \quad (3-5)$$

Cette formulation est valable pour tout champ virtuel de déplacements cinématiquement admissible, c'est à dire continu est nul sur les surfaces d'applications d'un déplacement réel.

3.1.1 Lois constitutives

Nous considérons un chargement plan(2D) pour illustrer la méthode de champs virtuels, la méthode peut être appliquée pour un chargement (3D).

En premier lieu il faut écrire les composantes des contraintes en fonction de celles des déformations à l'aide des lois constitutives.

$$\sigma_{ij} = Q_{ijkl} \varepsilon_{kl} \quad (3-6)$$

Avec Q_{ijkl} sont les composantes de la matrice de rigidité.

$$\varepsilon_{ij} = \frac{1}{2} (u_{i,j} + u_{j,i}) \quad (3-7)$$

Pour un chargement plan , l'égalité (3-7) peut s'écrire comme suit :

$$\begin{pmatrix} \sigma_1 \\ \sigma_2 \\ \sigma_6 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} Q_{11} & Q_{12} & Q_{16} \\ Q_{12} & Q_{22} & Q_{26} \\ Q_{16} & Q_{26} & Q_{66} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \varepsilon_1 \\ \varepsilon_2 \\ \varepsilon_6 \end{pmatrix} \quad (3-8)$$

Pour un matériau orthotrope $Q_{16} = Q_{26} = 0$.

Le principe du travail virtuel, équation (3-5), pour ce cas particulier s'écrit de la façon suivante:

$$\int_S (\sigma_1 \varepsilon_1^* + \sigma_2 \varepsilon_2^* + \sigma_6 \varepsilon_6^*) dS = \oint_L \bar{T}_i u_i^* dl \quad (3-9)$$

À l'aide de l'équation(3-6), nous pouvons écrire le principe du travail virtuel comme suit :

$$Q_{11} \int_S \varepsilon_1 \varepsilon_1^* dS + Q_{22} \int_S \varepsilon_2 \varepsilon_2^* dS + Q_{12} \int_S (\varepsilon_1 \varepsilon_2^* + \varepsilon_2 \varepsilon_1^*) dS + Q_{66} \int_S \varepsilon_6 \varepsilon_6^* dS = \oint_L \bar{T} u_i^* dl \quad (3-10)$$

Pour identifier les 4 composantes de la matrice de rigidité dans notre cas, nous avons besoin de 4 équations, d'ou quatre champs virtuels indépendants, $u_i^*, i = 1, \dots, 4$.

Nous obtenons un système linéaire à quatre équations et quatre inconnus:

$$AQ = B \quad (3-11)$$

Avec :

$$A = \begin{bmatrix} \int_S \varepsilon_1 \varepsilon_1^{*(1)} dS & \int_S \varepsilon_2 \varepsilon_2^{*(1)} dS & \int_S (\varepsilon_1 \varepsilon_2^{*(1)} + \varepsilon_2 \varepsilon_1^{*(1)}) dS & \int_S \varepsilon_6 \varepsilon_6^{*(1)} dS \\ \int_S \varepsilon_1 \varepsilon_1^{*(2)} dS & \int_S \varepsilon_2 \varepsilon_2^{*(2)} dS & \int_S (\varepsilon_1 \varepsilon_2^{*(2)} + \varepsilon_2 \varepsilon_1^{*(2)}) dS & \int_S \varepsilon_6 \varepsilon_6^{*(2)} dS \\ \int_S \varepsilon_1 \varepsilon_1^{*(3)} dS & \int_S \varepsilon_2 \varepsilon_2^{*(3)} dS & \int_S (\varepsilon_1 \varepsilon_2^{*(3)} + \varepsilon_2 \varepsilon_1^{*(3)}) dS & \int_S \varepsilon_6 \varepsilon_6^{*(3)} dS \\ \int_S \varepsilon_1 \varepsilon_1^{*(4)} dS & \int_S \varepsilon_2 \varepsilon_2^{*(4)} dS & \int_S (\varepsilon_1 \varepsilon_2^{*(4)} + \varepsilon_2 \varepsilon_1^{*(4)}) dS & \int_S \varepsilon_6 \varepsilon_6^{*(4)} dS \end{bmatrix} \quad (3-12)$$

$$Q = \begin{pmatrix} Q_{11} \\ Q_{22} \\ Q_{12} \\ Q_{66} \end{pmatrix} \quad B = \begin{pmatrix} \int_L \bar{T}_i u_i^{*(1)} dl \\ \int_L \bar{T}_i u_i^{*(2)} dl \\ \int_L \bar{T}_i u_i^{*(3)} dl \\ \int_L \bar{T}_i u_i^{*(4)} dl \end{pmatrix}$$

La difficulté à ce stade, repose sur le choix de ces quatre champs virtuels. Ce choix est intuitif. Ces champs virtuels doivent satisfaire les conditions aux limites pour ces déplacements. Comme il y a une infinité de champs virtuels, l'idée ici est d'introduire des contraintes pour identifier les champs virtuels appropriés : les champs virtuels spéciaux [28].

3.1.2 Champs virtuels spéciaux

Des champs virtuels peuvent être obtenus en utilisant une propriété particulière telle que si A dans l'équation (3-11) est égale à la matrice identité I.

$$\begin{aligned} Q &= A^{-1} B \\ Q &= I^{-1} B \\ Q &= B \end{aligned} \quad (3-13)$$

En considérant un matériau orthotrope, la matrice A, (3-12) s'écrit comme suit:

$$A = I = \begin{bmatrix} \int_S \varepsilon_1 \varepsilon_1^{*(1)} dS = 1 & \int_S \varepsilon_2 \varepsilon_2^{*(1)} dS = 0 & \int_S (\varepsilon_1 \varepsilon_2^{*(1)} + \varepsilon_2 \varepsilon_1^{*(1)}) dS = 0 & \int_S \varepsilon_6 \varepsilon_6^{*(1)} dS = 0 \\ \int_S \varepsilon_1 \varepsilon_1^{*(2)} dS = 0 & \int_S \varepsilon_2 \varepsilon_2^{*(2)} dS = 1 & \int_S (\varepsilon_1 \varepsilon_2^{*(2)} + \varepsilon_2 \varepsilon_1^{*(2)}) dS = 0 & \int_S \varepsilon_6 \varepsilon_6^{*(2)} dS = 0 \\ \int_S \varepsilon_1 \varepsilon_1^{*(3)} dS = 0 & \int_S \varepsilon_2 \varepsilon_2^{*(3)} dS = 0 & \int_S (\varepsilon_1 \varepsilon_2^{*(3)} + \varepsilon_2 \varepsilon_1^{*(3)}) dS = 1 & \int_S \varepsilon_6 \varepsilon_6^{*(3)} dS = 0 \\ \int_S \varepsilon_1 \varepsilon_1^{*(4)} dS = 0 & \int_S \varepsilon_2 \varepsilon_2^{*(4)} dS = 0 & \int_S (\varepsilon_1 \varepsilon_2^{*(4)} + \varepsilon_2 \varepsilon_1^{*(4)}) dS = 0 & \int_S \varepsilon_6 \varepsilon_6^{*(4)} dS = 1 \end{bmatrix} \quad (3-14)$$

L'unité physique des '1' le long de la diagonale de la matrice I, dans (3-14), dépendent de l'unité physique des champs virtuels. Les composantes de B dans (3-13) sont divisées par '1', exprimée dans les mêmes unités pour obtenir les composantes de la matrice de rigidité, Q en Pascal.

Pour construire ces champs virtuels spéciaux, on peut utiliser, des fonctions polynômiales, sinusoïdales ou d'autre types de fonctions. Pour illustrer la méthode nous allons considérer des fonctions polynomiales pour déterminer ces champs virtuels spéciaux. Soit un corps, soumis à une force F, et aussi supporté par des appui à N différents points. $P_i(x_1, x_2), i = 1 \dots N$.

Cet exemple est considéré pour illustrer la méthode des champs virtuels, avec des conditions aux limites, le choix des fonctions polynomiales est juste à titre indicatif, d'autres fonctions peuvent être considérées.

Les champs virtuels recherchés sont expansés avec des fonctions polynomiales qui sont les suivantes :

$$\begin{cases} u_1^* = \sum_{i=0}^m \sum_{j=0}^n A_{ij} \left(\frac{x_1}{l} \right)^i \left(\frac{x_2}{w} \right)^j \\ u_2^* = \sum_{i=0}^p \sum_{j=0}^q B_{ij} \left(\frac{x_1}{l} \right)^i \left(\frac{x_2}{w} \right)^j \end{cases} \quad (3-15)$$

Avec A_{ij}, B_{ij} , sont les coefficients des fonctions polynomiales à déterminer, m, n, p, et q sont des entiers naturels, qui définissent le maximum de nombres de coefficients utilisés pour les expansions des fonctions polynomiales. l et w sont les dimensions du corps considéré, dans les deux directions x_1 et x_2 , respectivement.

Les composantes des champs virtuels de déplacements sont déduites en utilisant l'expression (3-7), ce qui nous donne les expressions suivantes:

$$\left\{ \begin{array}{l} \varepsilon_1^* = \sum_{i=1}^m \sum_{j=0}^n \frac{i}{l} A_{ij} \left(\frac{x_1}{l} \right)^{i-1} \left(\frac{x_2}{w} \right)^j \\ \varepsilon_2^* = \sum_{i=0}^p \sum_{j=1}^q \frac{j}{w} B_{ij} \left(\frac{x_1}{l} \right)^i \left(\frac{x_2}{w} \right)^{j-1} \\ \varepsilon_6^* = \sum_{i=0}^m \sum_{j=1}^n \frac{j}{w} A_{ij} \left(\frac{x_1}{l} \right)^i \left(\frac{x_2}{w} \right)^{j-1} + \sum_{i=1}^p \sum_{j=0}^q \frac{i}{l} B_{ij} \left(\frac{x_1}{l} \right)^{i-1} \left(\frac{x_2}{w} \right)^j \end{array} \right\} \quad (3-16)$$

Les champs virtuels doivent être cinématiquement admissibles, ce qui revient à satisfaire les 2N équations aux limites aux points de support $P_i (x_1, x_2), i = 1...N$.

$$\left\{ \begin{array}{l} u_1^*(x_1^{(1)}, x_2^{(1)}) = \sum_{i=0}^m \sum_{j=0}^n A_{ij} \left(\frac{x_1^{(1)}}{l} \right)^i \left(\frac{x_2^{(1)}}{l} \right)^j = 0 \\ u_1^*(x_1^{(N)}, x_2^{(N)}) = \sum_{i=0}^m \sum_{j=0}^n A_{ij} \left(\frac{x_1^{(N)}}{l} \right)^i \left(\frac{x_2^{(N)}}{l} \right)^j = 0 \\ u_2^*(x_1^{(1)}, x_2^{(1)}) = \sum_{i=0}^p \sum_{j=0}^q B_{ij} \left(\frac{x_1^{(1)}}{l} \right)^i \left(\frac{x_2^{(1)}}{l} \right)^j = 0 \\ u_2^*(x_1^{(N)}, x_2^{(N)}) = \sum_{i=0}^p \sum_{j=0}^q B_{ij} \left(\frac{x_1^{(N)}}{l} \right)^i \left(\frac{x_2^{(N)}}{l} \right)^j = 0 \end{array} \right\} \quad (3-17)$$

En utilisant (3-15) et (3-17), pour identifier les A_{ij} et B_{ij} , le nombre de champs virtuels est égale à ceux des paramètres constitutifs inconnus, ce qui revient à résoudre le système suivant:

$$M \ C = D \quad (3-18)$$

La matrice **M**, est une matrice $(2N+4)*(m+1)(n+1)+(p+1)(q+1)$, **C** est un vecteur de $(m+1)(n+1)+(p+1)(q+1)$ qui contient les A_{ij} et B_{ij} à déterminer. **D** est un vecteur de 2N+4, qui contient seulement les zéros, sauf pour les $D_{2N+1}, D_{2N+2}, D_{2N+3}$, et D_{2N+4} , qui sont égales à un respectivement pour le calcul des Q_{11}, Q_{22}, Q_{12} , et Q_{66} .

CHAPITRE 4 OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES

Alors que le cœur subit des mouvements complexes mais prévisibles chez le sujet sain, la caractérisation propre de son mouvement reste un sujet de recherche ouvert et stimulant. Au cours des dernières trois décennies, les cliniciens et les physiologistes ont clarifié les différences entre le dysfonctionnement systolique et diastolique. Le dysfonctionnement systolique peut être considéré comme un défaut dans la capacité des myofibrilles à rétrécir face à la charge, le ventricule perdant sa capacité à éjecter du sang à haute pression. Le dysfonctionnement diastolique implique que les myofibrilles n'arrivent pas à retourner à leurs longueurs au repos, le remplissage ventriculaire étant long ou incomplet [4]. Le muscle cardiaque est un organe qui change de forme tout le long du cycle cardiaque, ce qui implique que les paramètres mécaniques du myocarde jouent un rôle important dans le bon fonctionnement du muscle cardiaque. Le suivi des changements de ces propriétés mécaniques du tissu cardiaque pourrait nous informer sur la viabilité de celui-ci et détecter une cardiomyopathie [5].

Le traitement de plusieurs types de cancer, incluant la leucémie, par chimiothérapie aux anthracyclines, crée une cardiotoxicité qui altère le bon fonctionnement du cœur [6]. Cette cardiotoxicité affecte le mécanisme moléculaire ainsi que le fonctionnement régional et global du cœur, et la sévérité des dommages dépend de la dose administrée [27-29]. La plupart des effets cardiotoxiques induits par la Doxorubicine sont progressifs et surviennent dans les six premiers mois après le traitement, mais certains changements prennent plusieurs semaines voire des mois pour se manifester [30]. Ces derniers changements sont irréversibles par les traitements actuels [53, 61], ce qui justifie la nécessité de détecter rapidement les lésions myocardiques induites par la chimiothérapie à base de Doxorubicine [28], en particulier chez les enfants dont la cardiotoxicité tardive peut se manifester des années après la fin du traitement alors que le survivant de cancer est encore jeune (30 à 40 ans). Le diagnostic précoce est crucial pour prévenir la dégénérescence progressive du tissu cardiaque et de son fonctionnement.

Le gold standard actuel est la biopsie myocardique, mais cette technique est invasive. Les techniques non-invasives comprennent l'électrocardiogramme, l'échocardiographie et l'IRM [9, 10, 68]. Le recalage sur des séquences d'images permet de quantifier des données cinématiques et en déduire les propriétés mécaniques.

Les méthodes par éléments finis avec recalage consistent à minimiser une fonction d'optimisation qui est construite entre les mesures cinématiques et les valeurs simulées aux mêmes points par éléments finis [17, 18]. La procédure des méthodes par éléments finis consiste en deux étapes: l'extraction des conditions aux limites pour les appliquer au modèle, et la minimisation d'une fonction coût de façon itérative par rapport aux lois de comportement, afin d'identifier les paramètres constitutifs. Nous voulons représenter le comportement mécanique qui reflète mieux la réalité, c'est pour cela qu'il est important d'imposer les bonnes conditions aux limites, particulièrement si la fonction coût est basée sur l'écart de déplacement. Des erreurs peuvent être amenées par l'extraction et l'application des conditions aux limites. Ces méthodes éléments finis font généralement des interpolations entre les valeurs obtenues pour les nœuds, pour avoir les paramètres recherchés pour toute la région d'intérêt. Le choix pour l'utilisation d'une de ces méthodes présentées dépend de la disponibilité des données pour obtenir les paramètres mécaniques recherchés.

Les méthodes d'inversions sans recalage se basent sur la méthode des champs virtuels (MCV) [133]. Elles utilisent des champs de déplacement virtuels qui sont choisis pour toutes les images, ce qui revient à résoudre un système d'équations. La difficulté se trouve dans le choix du champ virtuel, qui doit être cinématiquement admissible pour toutes les simulations.

Les deux méthodes, avec recalage et sans recalage, permettent d'obtenir des paramètres mécaniques globaux et non locaux, ce qui ne reflète pas la vraie nature du tissu cardiaque. Ces paramètres devraient être différents si nous considérons une région d'intérêt près de l'endocarde (près du ventricule), ou une région d'intérêt près de l'épicarde (loin du ventricule), le tissu cardiaque ne se comportant pas de la même manière.

Objectifs et hypothèses :

L'objectif général est le développement d'outils pour l'analyse des propriétés mécaniques du tissu cardiaque à partir de l'imagerie par résonance magnétique.

Les outils développés vont permettre d'analyser la cardiotoxicité induite par la Doxorubicine et l'effet protecteur de la Dexrazoxane à travers une étude pilote.

L'Hypothèse sous-jacente à ce projet est que des changements apparaissent dans la distribution des propriétés mécaniques du tissu cardiaque en présence d'une cardiomyopathie, et que ces propriétés mécaniques peuvent être mesurées *in-vivo* par une combinaison d'outils d'imagerie par résonance magnétique.

Les objectifs spécifiques sont :

1. Développer une méthode de mesure des champs de déformations internes des tissus cardiaques sur des images ciné-IRM par recalage non rigide par flux optique.
2. Développer une méthode d'inversion basée sur la méthode des champs virtuels, permettant de déduire les champs de contraintes de ces déformations.
3. Montrer la faisabilité d'une détection de la cardiotoxicité induite par la Doxorubicine et l'effet protecteur de la Dexrazoxane à partir des champs de déformations et de contraintes, et des propriétés mécaniques.

CHAPITRE 5 ARTICLE 1: MYOCARDIAL STRAIN FIELDS ASSESSMENT FOR AN EARLY DIAGNOSIS OF CARDIOMYOPATHY.

H. Begdouri¹, F. Cheriet⁴, D. Périé^{2,3}

¹ Mechanical Engineering Department, Polytechnique Montréal, Canada

² Computer and Software Engineering Department, Polytechnique Montréal, Canada

Dans ce chapitre 5, nous présentons l'étude des champs de déformations en 2D du myocarde. Ces champs de déformations sont déduits des champs de déplacements obtenus par une méthode de recalage non-rigide, la méthode de recalage par flux optique. Une étude d'analyse de la variance pour les champs de déformations est réalisée sur quatre groupes de volontaires, trois groupes qui présentent une cardiotoxicité due au traitement à la Doxorubicine, un groupe à haut risque (HR), un second à risque standard (SR), ainsi qu'un groupe à haut risque traité avec un agent cardioprotecteur, Dexrazoxane, (HRdex) , et un groupe de sujets sains.

Cette étude a été soumise au journal « Magnetic Resonance Imaging ». La contribution est dans la façon d'obtenir les champs de déplacement en utilisant une méthode de recalage iconique qui se base sur le flux optique. La méthode exploite l'information basée sur l'intensité pour établir la mesure de similarité. Le flux optique ne requiert pas d'information sur le contenu de l'image, ainsi, il n'est pas nécessaire de connaître l'organe pour étudier son mouvement. Cette méthode nous permet d'avoir les déplacements de pixels, sous forme de champs, sans interpolation, ainsi que les champs de déformations issues de ces déplacements au niveau de pixel. Les résultats montrent des changements dans ces champs de déformations entre les groupes avec différents niveaux de cardiotoxicité, due au traitement par chimiothérapie.

La contribution du premier auteur à la préparation et à la rédaction de l'article est évaluée à 85 %.

5.1 Abstract

Background: Doxorubicin-based chemotherapy is effective and widely used to treat acute lymphoblastic leukemia (ALL). However, its effectiveness is hampered by cardiotoxic effects depending primarily on the cumulative dose administered. The optical flow is an iconic method studying the apparent motion of objects by considering that the movement between images is determined based on the pixel gray level. The objective of this study was to assess the subtle changes in the strain fields of the left ventricle in ALL survivors exposed to doxorubicin associated or not to a cardioprotective agent.

Method: Nine ALL survivors were prospectively included and divided into 3 groups according to their prognostic risk: standard risk (SR, n=3), high risk (HR, n=3) and high risk group who received Dexrazoxane, a cardioprotective agent (HRdex, n=3). Healthy subjects (n=3) from an in-house study were also included. They all underwent a CMR acquisition including an ECG-gated cine TruFISP sequence at 3T (Siemens Skyra™) using a 18-channel phased array body matrix coil. The myocardium extraction was done using an interactive implementation of Bezier curve. The optical flow was implemented to estimate myocardial strain considering the conservation of data, which assumes that the intensity of the pixel remains constant over time, and the spatial coherence, which is based on the consistency of the movement between two pixels of the same neighborhood. For each region of interest in the two-chambers, four-chambers, and short-axis views, the strain were averaged for each of the three considered cardiac phases (systole, early diastole, and late diastole). In case of success of the normality test and equal variance test, one-way analysis of variance and Holm-Sidak post-hoc method were performed between the four groups (HR, HRdex, SR, HV). In case of failure of the normality test, one-way analysis of variance on the ranks and Dunn's post-hoc method were performed.

Results: In the two chambers view, for Von Mises strain in end systole, differences were found between HV and HR groups, and between SR and HRdex ($p<0,001$). In early diastole, differences were found between HV and HRdex ($p=0.025$), and between HR and HRdex ($p=0.034$). In late diastole, differences were found between SR and HRdex, and between HV and HRdex ($p<0.05$). For shear strain in end systole and early diastole, differences were found between HR and HRdex groups ($p<0,03$), HR and SR groups ($p<0,03$). In early diastole, differences were found between HR and SR groups ($p<0,001$), HR and HRdex groups ($p<0,001$). In late diastole, differences were

found between HR and HRdex groups ($p < 0,001$); HR and SR ($p < 0,001$), HR and HV ($p < 0,001$), and HV and HRdex ($p < 0,003$).

For the four-chambers and short-axis views, no differences were found ($p > 0.05$) for all strains fields (Von Mises Strain, Shear Strain) and for the three considered cardiac phases (Systole, Early Diastole, and Late Diastole).

Discussion: Systolic dysfunction can be considered a default in the capacity of the myofibrils to shorten against load, the ventricle loses his capacity to eject the blood with high pressure, the ejection fraction falls. This is in agreement with the increase of shear strains in the HR group compared to HRdex and SR groups. At early diastole, during the filling of the ventricles with blood, the heart muscle tends to deform more easily under the effect of the blood pressure. This is in agreement with the increase of Von Mises and Shear strain in the HR group. Diastolic dysfunction consists in the disability of the myofibrils to return to their initial length at rest, which makes the filling of the ventricle incomplete. Given the state of the cardiac tissue and even with a quantity of blood less than the normal, the left ventricle relaxes abnormally and is not adequately filed. Studies uniformly demonstrate that the changes of the left ventricle ejection fraction are observed after changes in myocardial deformation parameters. This is in agreement with the increase of shear strain in the HR group compared to others groups.

Dexrazoxane entailed a reduction in the amount of the muscle fibers and an increase of the interstitial tissue. The optical flow method gives a field of displacements based only on pixel gray levels, without any interpolation.

Conclusion: Subtle changes in myocardium remodeling due to childhood cardiotoxicity can be accessed from the strain analysis of the myocardial tissue based on cine-MRI images associated to the optical flow method. The significant changes in the two-chambers view highlighted an effect of the cardioprotective agent used during the chemotherapy treatment.

Keywords: Cardiovascular cine-MRI, chemotherapy, doxorubicin-induced cardiotoxicity, Dexrazoxane, myocardial strain field, optical flow.

5.2 Introduction.

The mortality rate is as high as 60% by two years in patients who develop heart failure from cancer therapy [150]. Cardiotoxicity from cancer therapy has become a leading cause of mortality in cancer survivors [151, 152]. Clinically, there are two types of delayed cardiotoxicity. Early delayed cardiotoxicity occurs in the first year after the end of treatment and includes electrophysiological changes, dysfunctions of the left ventricle, a decrease of physical activity and heart failure. It is found in 1.6 to 2.1% of patients [153]. Late delayed cardiotoxicity with degenerative cardiomyopathy may occur several years after treatment, with progressive deterioration of cardiac function and culminating to congestive heart failure. Congestive heart failure occurs when the heart can no longer pump blood normally. As a result, there is not enough blood to supply oxygen and nutrients to the body's organs. It is found in 1.6 to 5% patients [153].

Therefore, contemporary management of patients with cancer should include careful consideration of potential cardiotoxicity during therapy with a focus on early detection and intervention [154]. Oncologists use left ventricular ejection fraction, or fractional shortening from echocardiography to detect cardiotoxicity. Parameters as systolic function, diastolic function, and anatomic dimensions can also be evaluated [155, 156]. However, at an early stage of cardiotoxicity, these methods are not sensitive. Global longitudinal strain obtained from speckle tracking in echocardiographic sequences during cancer therapy appears to be the most useful parameter for the prediction of cardiotoxicity, even in the context of normal left ventricle (LV) ejection fraction [86]. Measuring LV strain from echocardiography has become a robust method to estimate myocardial deformation [84, 85].

Cardiac MRI can be used to evaluate LV performance and characterize myocardial tissue. Progressive increases in LV end-diastolic diameter and volume is observed in about 50% of patients receiving doxorubicin, associated with myocardial oedema [91]. An effective method for quantifying global LV ventricular function, particularly in patients with extensive wall motion abnormalities, is the measure of the strain [95]. Several MRI techniques were proposed to quantify the displacement of cardiac tissue including Cine MRI, Cine DENSE, or Tagging [76, 93, 94]. According to the spatial and temporal resolution of the acquired images, the Cine-MRI technique remains the best approach.

One of the major issues in medical imaging is the analysis and processing of several images in a common referential. Registration is an important step for medical images. Intra-individual registration, which involves images from the same subject, is especially used for the fusion of images of different modalities, for the detection and the follow-up of the evolution of lesions or tumors, or for the measurement of geometrical modifications of certain anatomical structures (atrophy, hypertrophy, displacement, follow-up and characterization of cardiac and respiratory movements, etc.). Inter-individual aligns images from different subjects or a subject and a reference model called atlas [157]. Image registration methods are divided into two categories: geometric methods and iconic methods. Geometric methods use primitives extracted from images (points, lines, curves or planes) [110-113], and the minimization of the distance between these primitives. Iconic methods use information based on the intensity to optimize similarity measures such as mutual information or other intensity-based metrics [114-116, 158]. The optical flow is an iconic method that study the apparent motion of objects, visual surfaces or contours caused by relative motion between an acquisition system and a structure of interest. There are various techniques of optical flow [117, 118], but all are based on the same principle: the displacement between images is determined based on the variation in pixel gray level. This technique has been used on ultrasound images to provide displacement fields from which were derived several dynamic cardiac measurements. However, the presence of speckle noise complicates the registration of ultrasound images. Qi Duan et al. evaluated a four-dimensional optical flow motion tracking algorithm to determine its capability to follow the endocardial border in three-dimensional ultrasound data through time [159]. Optical flow method was used on simulated 2D and 3D cardiac ultrasound and tagged MRI sequences to estimate the displacements. The results showed that the proposed algorithm was a valid alternative tool for ultrasound and MRI fields [160]. A validation study of an optical flow method for estimation of myocardial displacement in magnetic resonance tagged cardiac images was also proposed [161]. The general formulation of the optical flow algorithm is suited for measuring myocardial motion from images from different modalities.

The aim of our study is to use the local optical flow technique on cine-MRI images to detect small changes in strain fields due to cardiotoxicity of cancer treatments. We choose the optical flow method to obtain a field of displacement at the pixel level, without interpolation, and to be able to develop a model based on the virtual fields method [162].

5.3 Methods

5.3.1 Cohort

Our study, approved by our institutional review board, included 9 cancer survivors from the PETALE project in Montreal [163] and 3 healthy control volunteers, with their written informed consent. The cancer survivors were separated into 3 risk groups according to the cumulative doxorubicin dose received during the treatment, the volunteer's age at the leukemia diagnosis and other factors already used in previous studies [164, 165]. The standard risk (SR) group (n=3) received a median cumulative dose of Doxorubicin of 60.5 mg/m². The high risk (HR) group (n=3) received a median cumulative dose of Doxorubicin of 286 mg/m². The high risk with Dexrazoxane (HRdex) group (n=3) received the same median cumulative dose of Doxorubicin as the HR group along with a dose of a cardioprotective agent, the Dexrazoxane (2877,9 mg/ m²). MRI acquisitions were performed 13.6 ± 7.3 years after treatment for the 9 cancer survivors.

5.3.2 Images acquisition

MRI acquisition was done on a 3T device (Skyra™, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) using 18-channel phased array body matrix coil and an ECG-gated Steady State Free Precession (SSFP) cine sequence. Acquisition parameters were: slice thickness 8mm, repetition time 34.6ms, effective echo time 1.2ms, flip angle 38°, iPAT factor 3, matrix 208×210 and in-plane pixel size 1.25×1.25mm. Approximately 14 slices were acquired in the axial plane, and 5 slices in 2 chambers and 4 chambers planes. For the entire cardiac cycle, 25 images were acquired with multiple breath holds.

5.3.3 Geometrical modeling

The myocardium extraction was done using an interactive implementation of Bezier curves. Each contour consisted of several Bezier curves with a parametric continuity of order 1. Each curve was manually adjusted to the myocardium edge using control points. Figure 5-1 illustrates the segmentation obtained for the three views: two-chambers (2CH), four-chambers (4CH) and short-axis (AX). Previous study demonstrated the intra-observer reproducibility (97%) and the inter-observer reproducibility (77-91%) of this method [166].

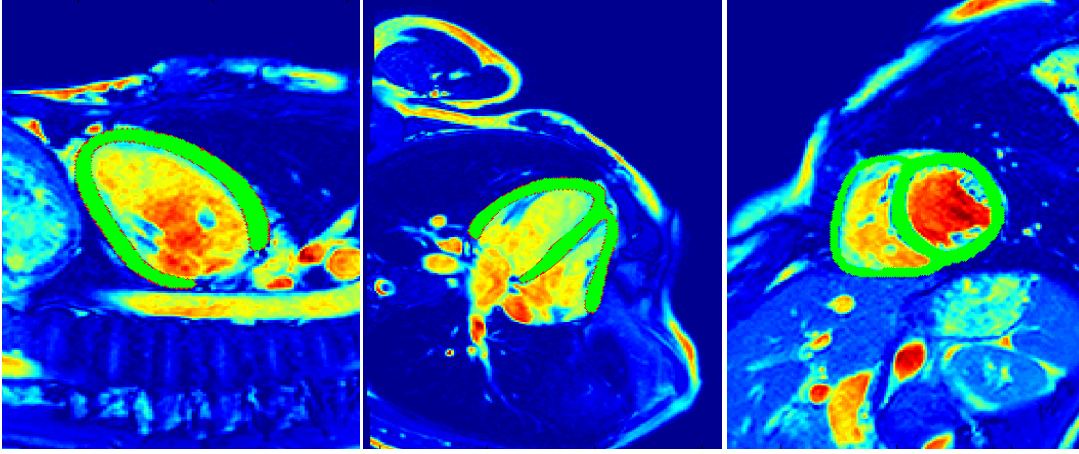


Figure 5-1 : Myocardium extraction in RGB color from Matlab, on T1-weighted images, in 2-Chambers, 4-Chambers and axial views.

5.3.4 Optical flow method

The optical flow technique was applied over all the image, and for all the pixels. The optical flow method is based on the following hypotheses [117, 118]:

- 1) Conservation of data, which assumes that the intensity of the pixel remains constant over time.
- 2) Spatial coherence, which is based on the consistency of the movement between two pixels of the same neighborhood.

The data conservation can be expressed by equation (4-1):

$$I(x, y, t) = I(x + \partial x, y + \partial y, t + \partial t) \quad (5-1)$$

The pixel intensity at the position (x, y) in the image at time t is $I(x, y, t)$, where $[\partial x, \partial y]$ are the horizontal and vertical displacements in the image and ∂t a very short time interval. The velocity vector of a point in the image at the time $t + \partial t$ is expressed by Equation (4-2).

$$V = [V_x(x, y), V_y(x, y)] = \left[\frac{\partial x}{\partial t}, \frac{\partial y}{\partial t} \right]. \quad (5-2)$$

Which implies that $\partial x = v_x \partial t$ and $\partial y = v_y \partial t$.

The optical flow method performs local smoothing, considering only the neighborhood of a pixel. Optical flow is obtained solving the lower square of the weighted system presented in Equation (4-3):

$$\sum_{\vec{x}=(x,y) \in \Omega} W^2(\vec{x}, t). [\nabla I(\vec{x}, t) V(\vec{x}, t) + I_t(\vec{x}, t)]^2 \quad (5-3)$$

Where Ω is a square neighborhood of size $(n \times n)$ and $W(x, t)$ is a 2D Gaussian filter; we use $n = 10$, for the kernel convolution, and a standard deviation of 0.5, is taken for the Gaussian filter.

To solve the minimization of Equation (5-3), which comes to the matrix resolution of the following system (Equation 5-4):

$$A^T W^2 A V = A^T W^2 b \quad (5-4)$$

With :

$$\begin{aligned} A &= [\nabla I(x_1, t), \dots, \nabla I(x_n, t)]^T \\ W &= \text{diag}[W(x_1, t), \dots, W(x_n, t)] \\ b &= -[I_t(x_1, t), \dots, I_t(x_n, t)]^T \end{aligned}$$

The velocity is deduced (Equation 5-5)

$$V = [A^T W^2 A]^{-1} A^T W^2 b \quad (5-5)$$

$V(x, t)$ exists if the matrix $[A^T W^2 A]$ is invertible.

The displacement field $U_{i,j}$ is obtained by considering the same time interval dt between two successive images; $U_{i,j} = V_{i,j} \cdot dt$

Von Mises strain and shear strain are calculated using Equation (5-6) and Equation (5-7), [167]:

$$\varepsilon_{VM} = \sqrt{\varepsilon_{11}^2 + \varepsilon_{22}^2 - \varepsilon_{11}\varepsilon_{22} + 3\varepsilon_{12}^2} \quad (5-6)$$

$$\varepsilon_{ij} = \frac{1}{2}(u_{i,j} + u_{j,i}), u_{i,j} = \frac{\partial u_i}{\partial x_j}, u_{j,i} = \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \quad (5-7)$$

For each region of interest, myocardium in the two-chambers, four-chambers, and short-axis views (Figure 5-1), the strain were averaged over the complete cardiac cycle, and for each of the three considered cardiac phases (systole, early diastole, and late diastole). The displacement of a pixel obtained by optical flow was determined based on its gray level, and it was assumed that its intensity remained constant in the following image. These displacements were so small that they were of the order of fraction of a pixel.

5.3.5 Comparison between optical flow and elastic registration

We compared our approach to an elastic registration method also used to estimate cardiac motion, in order to evaluate our choice of optical flow as a method for cardiac motion estimation from Cine-IRM sequences [168]. The elastic registration method is an optimization problem finding the displacement fields for each point in the image that aligns the distorted image with the reference image [169]. A similarity measure such as the sum of square differences is applied to measure the quality of the alignment at each iteration between the reference image and the distorted image [169, 170]. The optimal processing field is estimated iteratively, and additional information can be added by including other terms of adjustments in the cost function to be optimized [171-173]. For the comparison, we compared these relative displacements obtained by optical flow and by elastic registration using Bland - Altman analysis.

5.3.6 Method validation

A comparison was made between two methods, finite element interpolation and optical flow method (OF). Regression is performed between Von Mises strains obtained by the finite element interpolation (EF) [166] and Optical flow method (OF), in end systole, early diastole, and late diastole, for the same cohort of Leukemia survivors.

5.3.7 Volunteer groups statistical comparison

Data normality was verified with the Shapiro-Wilk test. Data equal variance test was also performed. In case of success of the normality test and equal variance test, one-way analysis of variance and Holm-Sidak post-hoc method were performed between the four groups (HR, HRdex, SR, HV), for each of the three phases. In case of failure of the normality test, one-way analysis of variance on the ranks and Dunn's post-hoc method were performed.

5.4 Results.

5.4.1 Displacement field for an healthy volunteer

We present the displacement fields mapping, for an healthy volunteer, for 2-chamber, 4-chambers and axial views, at end systole (Figure 5-2), early diastole (Figure 5-3), and late diastole (Figure 5-4).

At end systole, we observed a decrease in the color bar graduation for the 4CH and AX views, as compared to 2CH view, with high intensity displacements in the septum (Figure 5-2).

At early diastole, we observed an increase in the color bar graduation for the 4CH view as compared to 2CH and AX views, with high intensity displacements in the septum for AX and 4CH views (Figure 5-3).

At late diastole, we observed a decrease in the color bar graduation between 2CH and the others views, with medium intensity displacements in the septum for the 4CH view. (Figure 5-3).

Displacements at End Systole were higher than at early and late diastole, for all views.

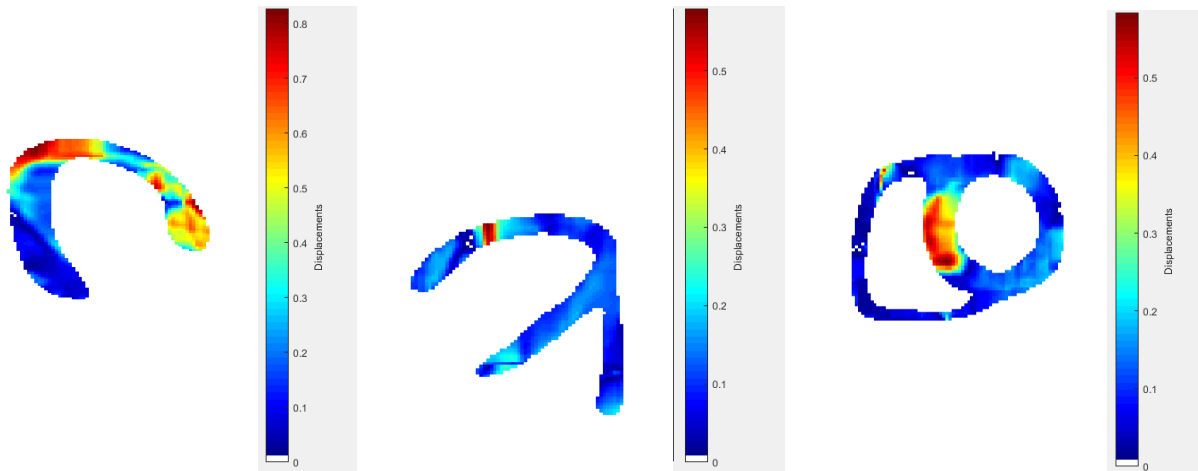


Figure 5-2 : Displacement fields for HV volunteer at End Systole for 2CH (left), 4CH (center), and AX views (right).

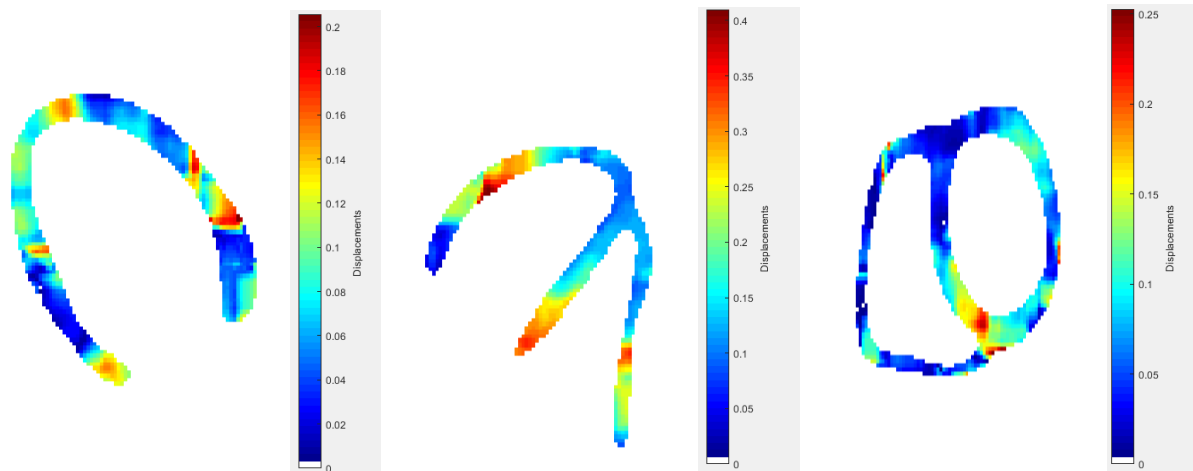


Figure 5-3 : Displacements mapping fields for HV volunteer at Early Diastole for 2CH (left), 4CH (center) , and Axial view (right) .

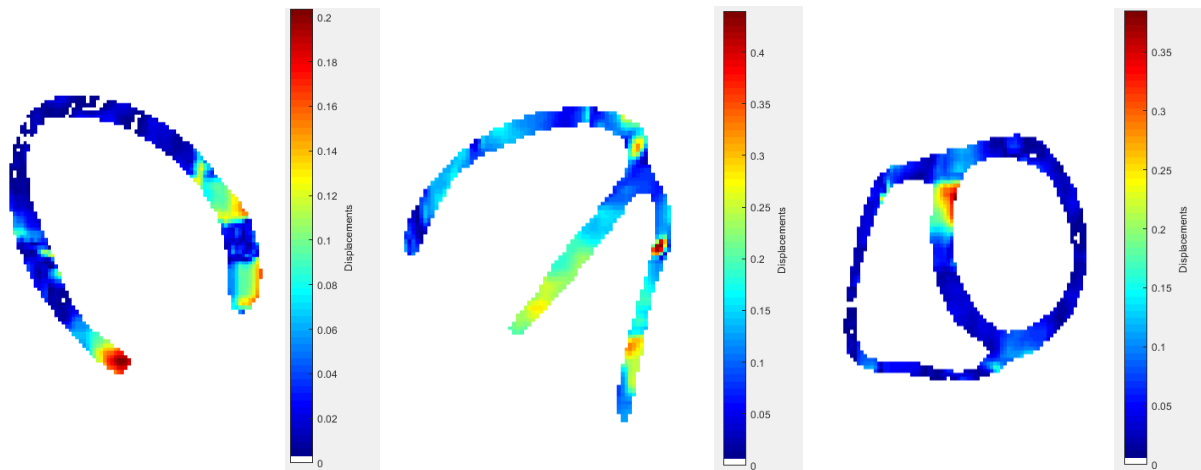


Figure 5-4 : Displacements mapping fields in Late Diastole for 2CH(left) , 4CH (center), and Axial view (right) . (HV)

5.4.2 Comparison between optical flow and elastic registration

The obtained mean of differences about 0 (Figure 5-5) demonstrates that the two methods tend to produce the same values systematically, and could therefore be used interchangeably [174].

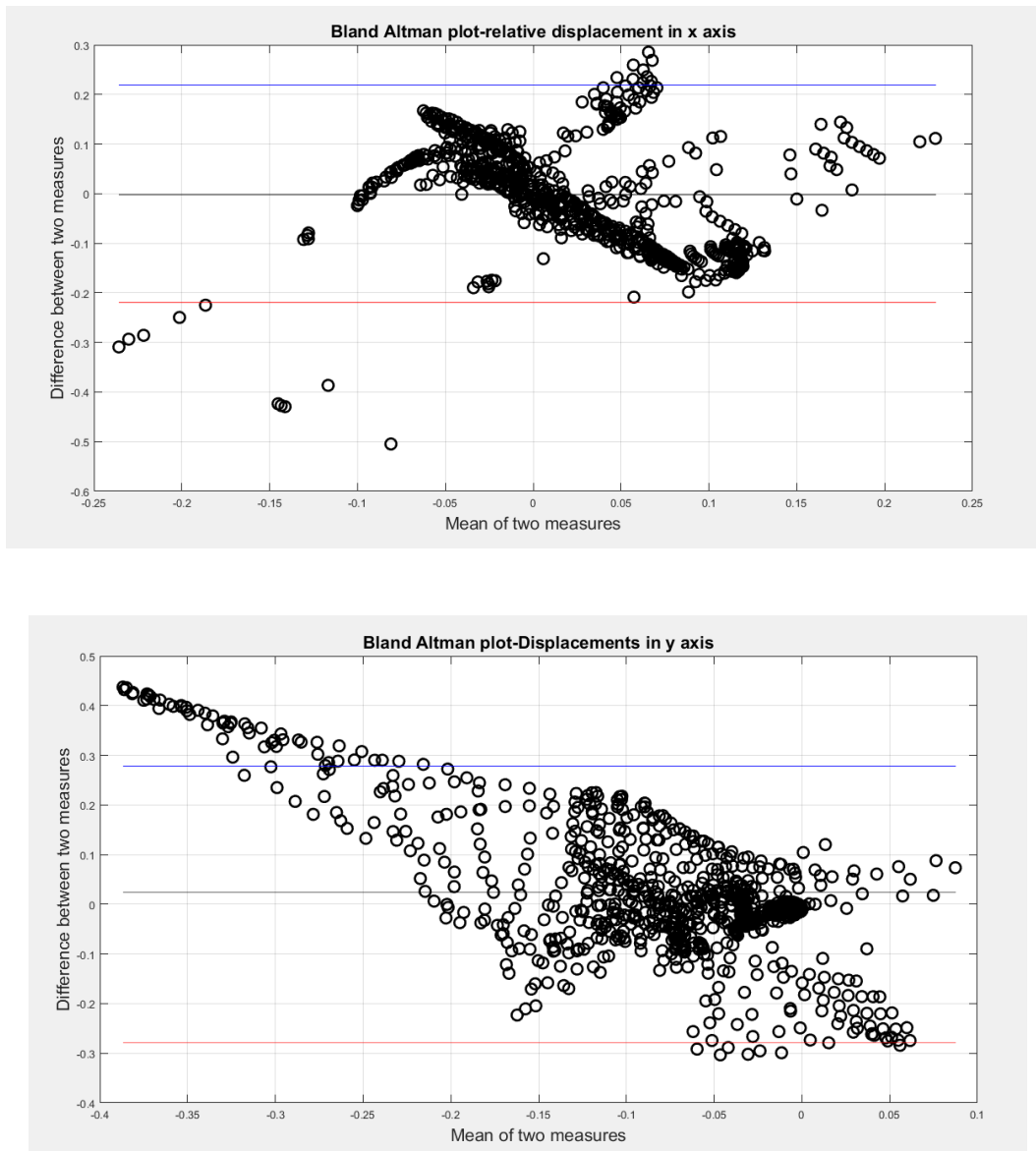
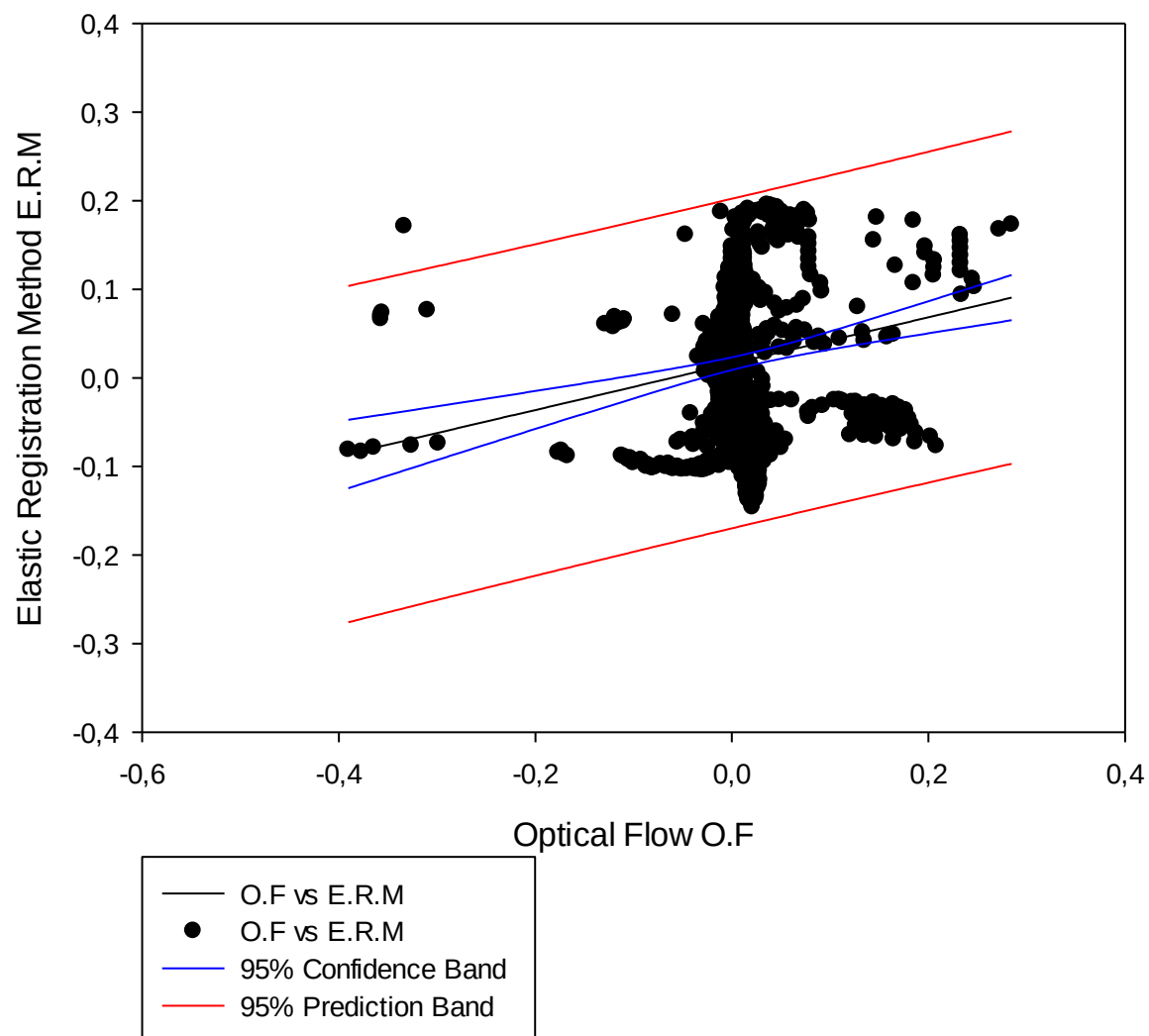
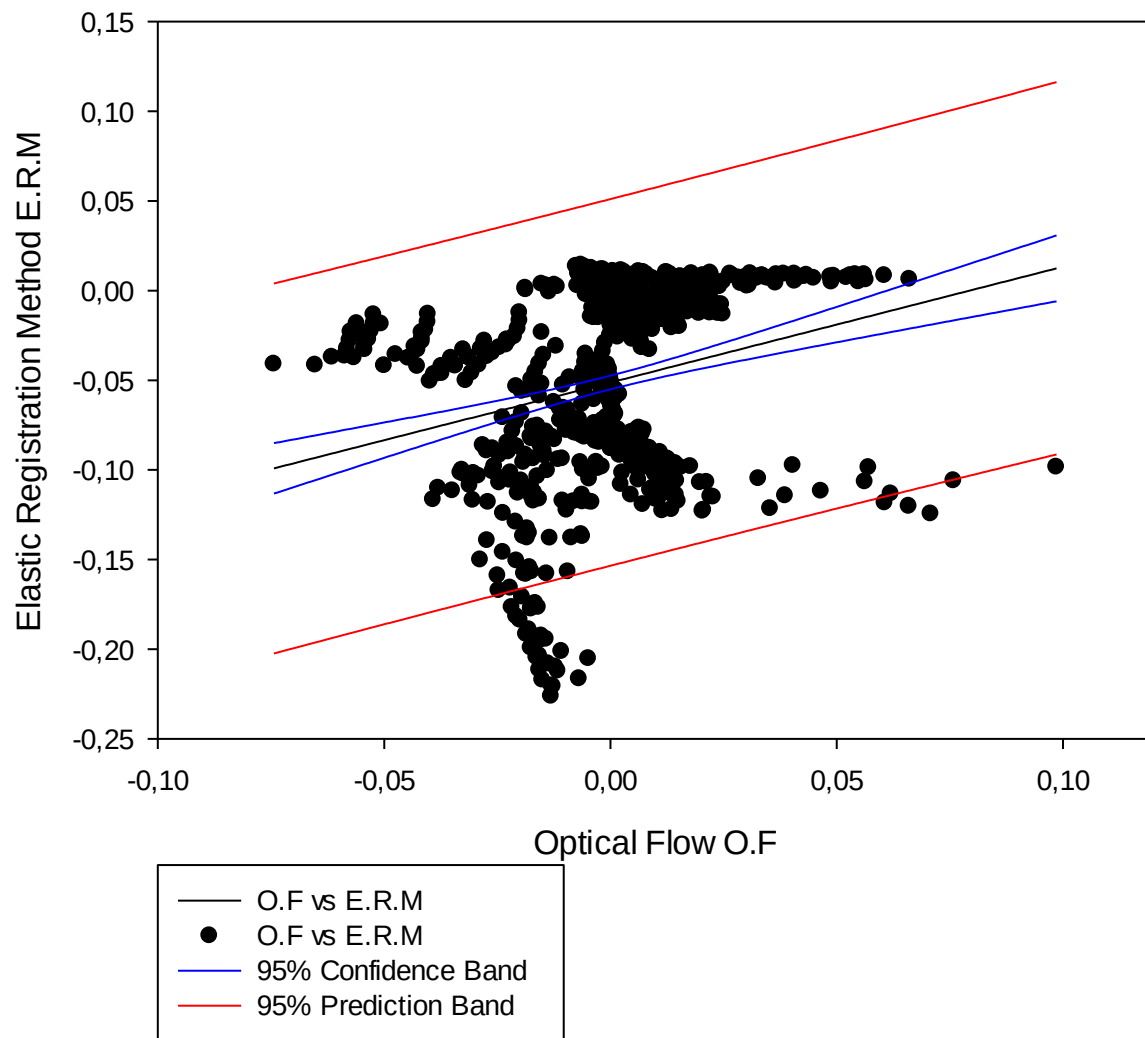


Figure 5-5 : Bland-Altman plot for relative displacements along the x axis (top) and y axis (bottom) between the two methods used, optical flow method and elastic registration method.



$$r^2 = 0.243$$



$$r^2 = 0.251$$

Figure 5-6 : Linear Regression plot for relative displacements along the x axis (top) and y axis (bottom) between the two methods used, optical flow method and elastic registration method.

5.4.3 Method validation

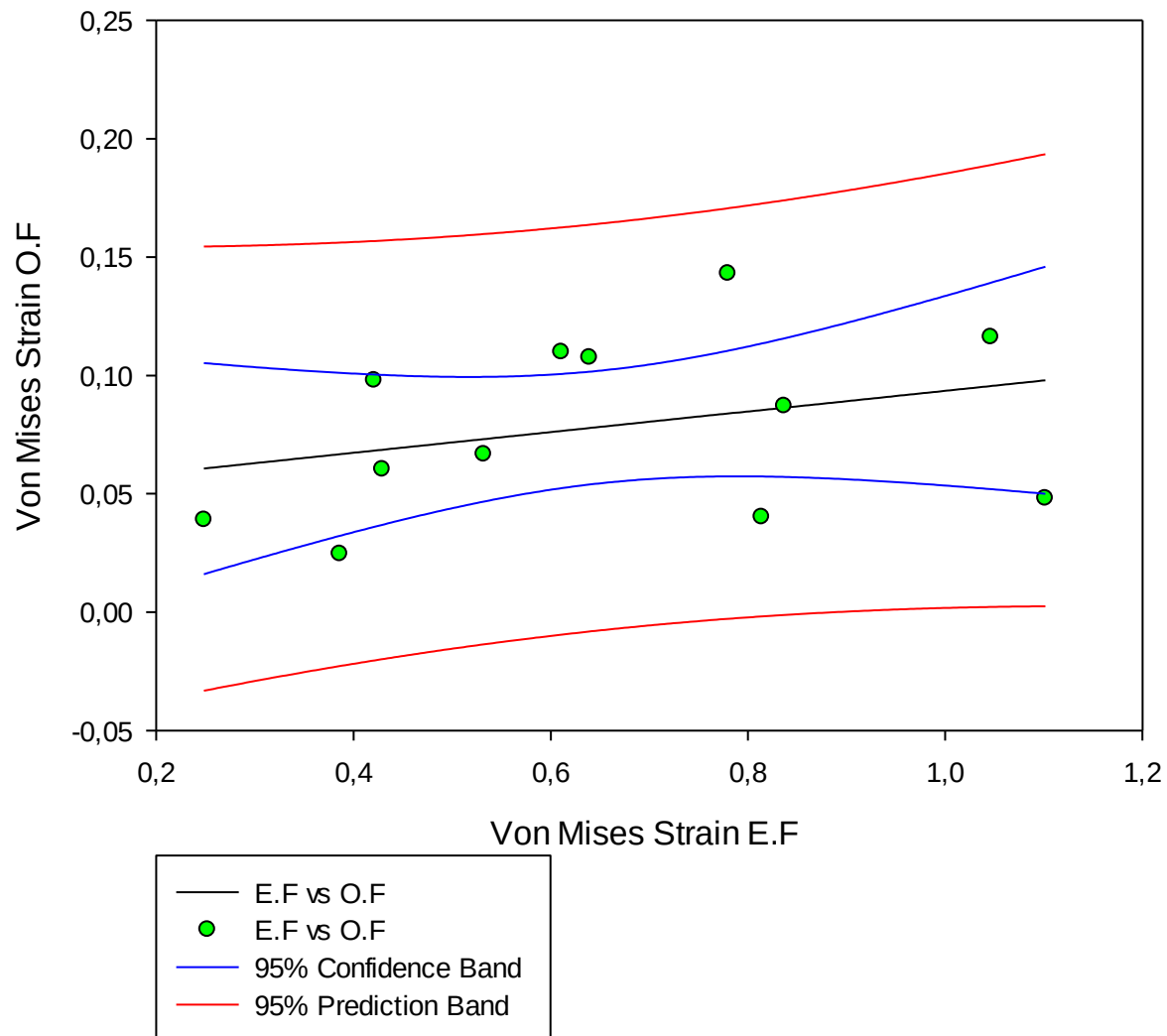


Figure 5-7 : Regression on Von Mises Strains between E.F and OF for the 2-chambers view.

Strains calculated by using the displacements fields obtained from the optical flow method are inferior and not in the same range as compared to E.F Meshing grid displacements. Trend curve is the same, for the same cohort, considering the following cardiac cycles: end systole, early diastole, and late diastole.

5.4.4 Shear and Von Mises strain maps comparison between groups

2 Chambers view

At end systole, a decrease of shear strain is observed between HR and HRdex in color bar graduation, with a spot of high intensity, larger in HR. SR and HRdex have the same range of intensity (Figure 5-8).

At early diastole, a decrease of shear strain is observed between HR and HRdex in color bar graduation, with a spot of high intensity, for both. According to color bar graduation, HV and HR fields are in same range of intensity. High intensity spot is observed in the same region for HV and SR (Figure-5-9).

At late diastole, a decrease of shear strain is observed between HR and HRdex in color bar graduation, with a large spot of high intensity in HR. HR, HV and SR and HRdex have the same color bar graduation. SR, HRdex, and HV are in same range of intensity. High intensity spots are observed in SR and HV (Figure 5-10).

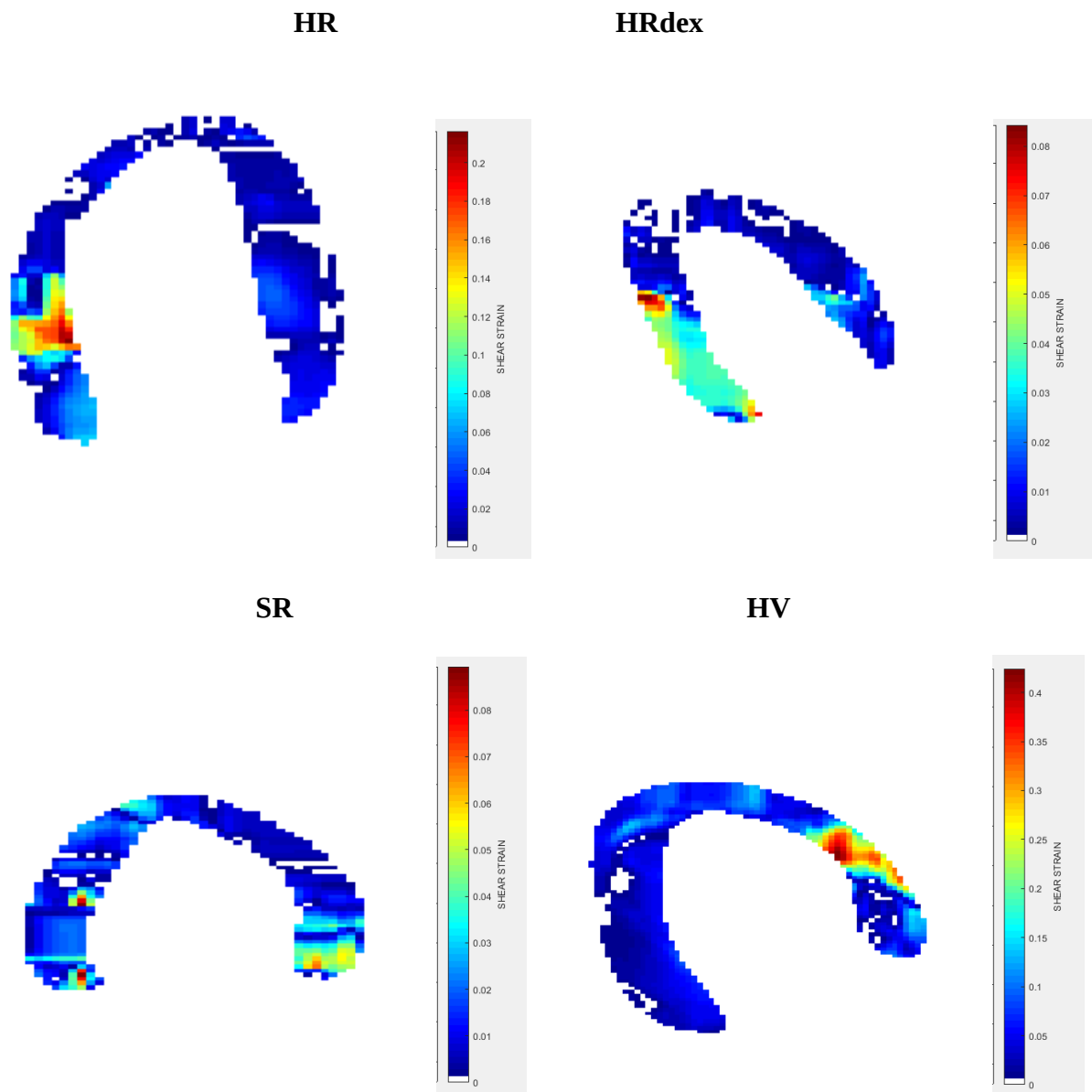


Figure 5-8 : Shear Strain mapping at End Systole in 2CH view for HR, HRdex, SR, HV.

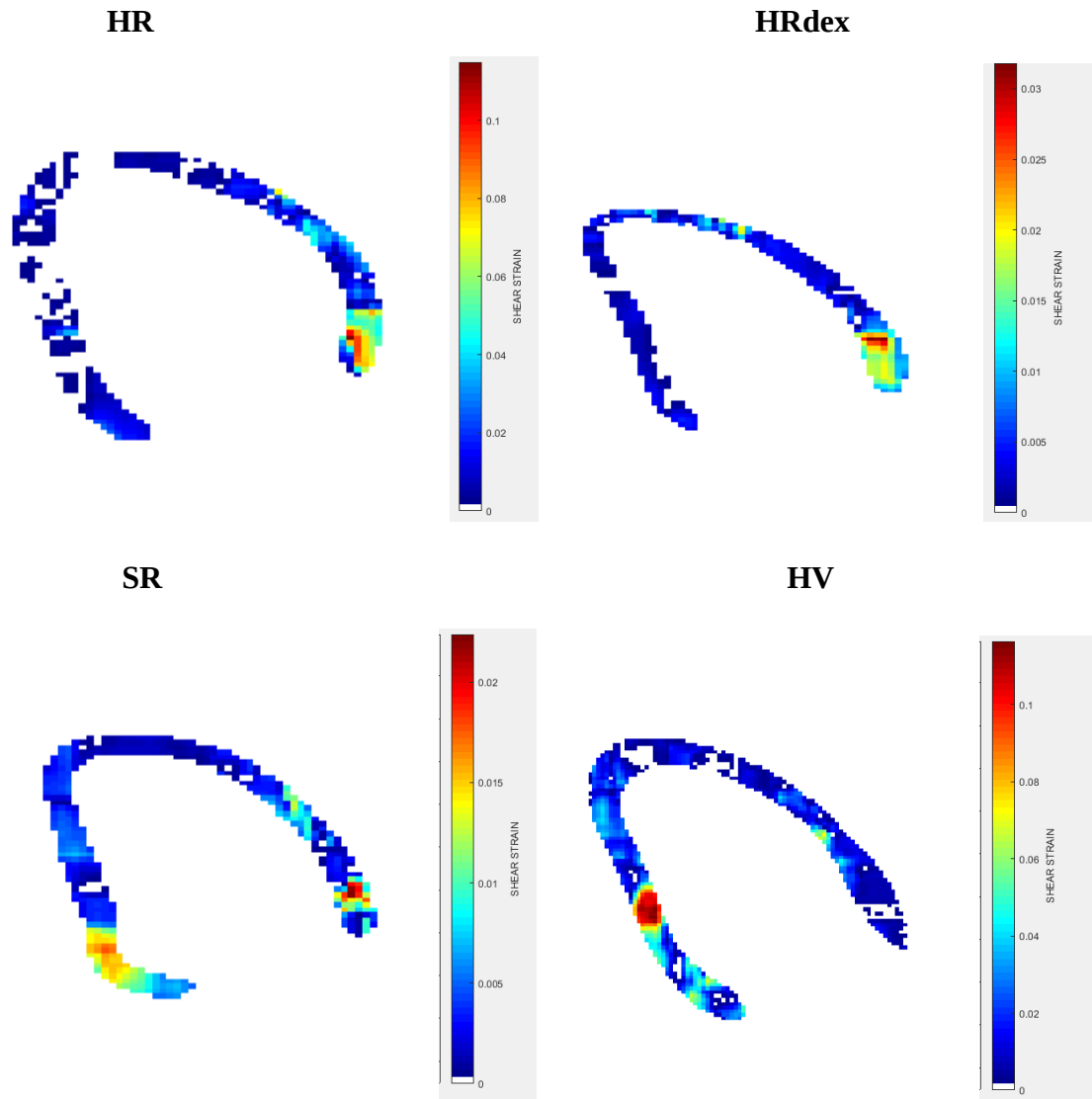


Figure 5-9 : Shear Strain mapping at Early Diastole in2CH view for HR, HRdex, SR, HV.

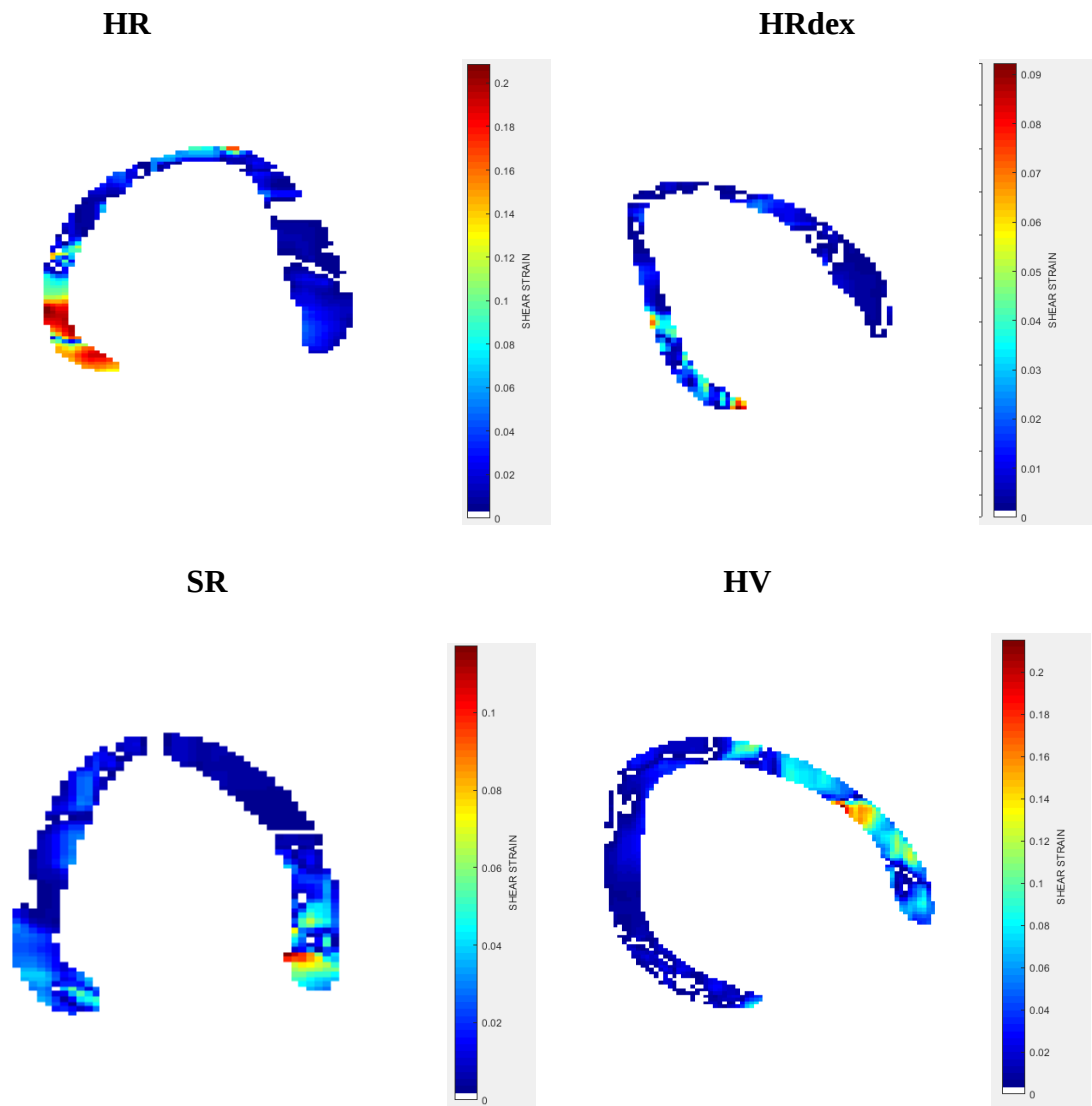


Figure 5-10 : Shear Strain mapping at Late Diastole in2CH view for HR, HRdex, SR, HV.

At end systole, a decrease of Von Mises strain is observed between HR and HRdex in color bar graduation, with spots of high field intensity, not in the same region, more intense in HRdex. HV, HR, and SR, HRdex, are in same range of intensity, respectively, with a large region of medium field intensity in SR. Increase in Von Mises Strain in HV, with small high intensity field spots. (Figure 5-11).

At early diastole, a decrease of Von Mises strain is observed between HR and HRdex in color bar graduation, with a spot of high field intensity, in the same region. HV, HR, and HRdex, SR, are in same range of intensity, respectively. HV Von Mises Strain field is higher in HV, compared to SR

and HRdex. Large spot with medium intensity is observed in SR, and high intensity in SR and HV (Figure 5-12).

At late diastole, a decrease of Von Mises strain is observed between HR, HRdex, and HR, SR, in color bar graduation, with a spot of medium intensity, and a large region of high-medium intensity filed in HR. HV Von Mises Strain field is higher compared to HRdex and SR, with larges spots of high intensity in SR (Figure 5-13).

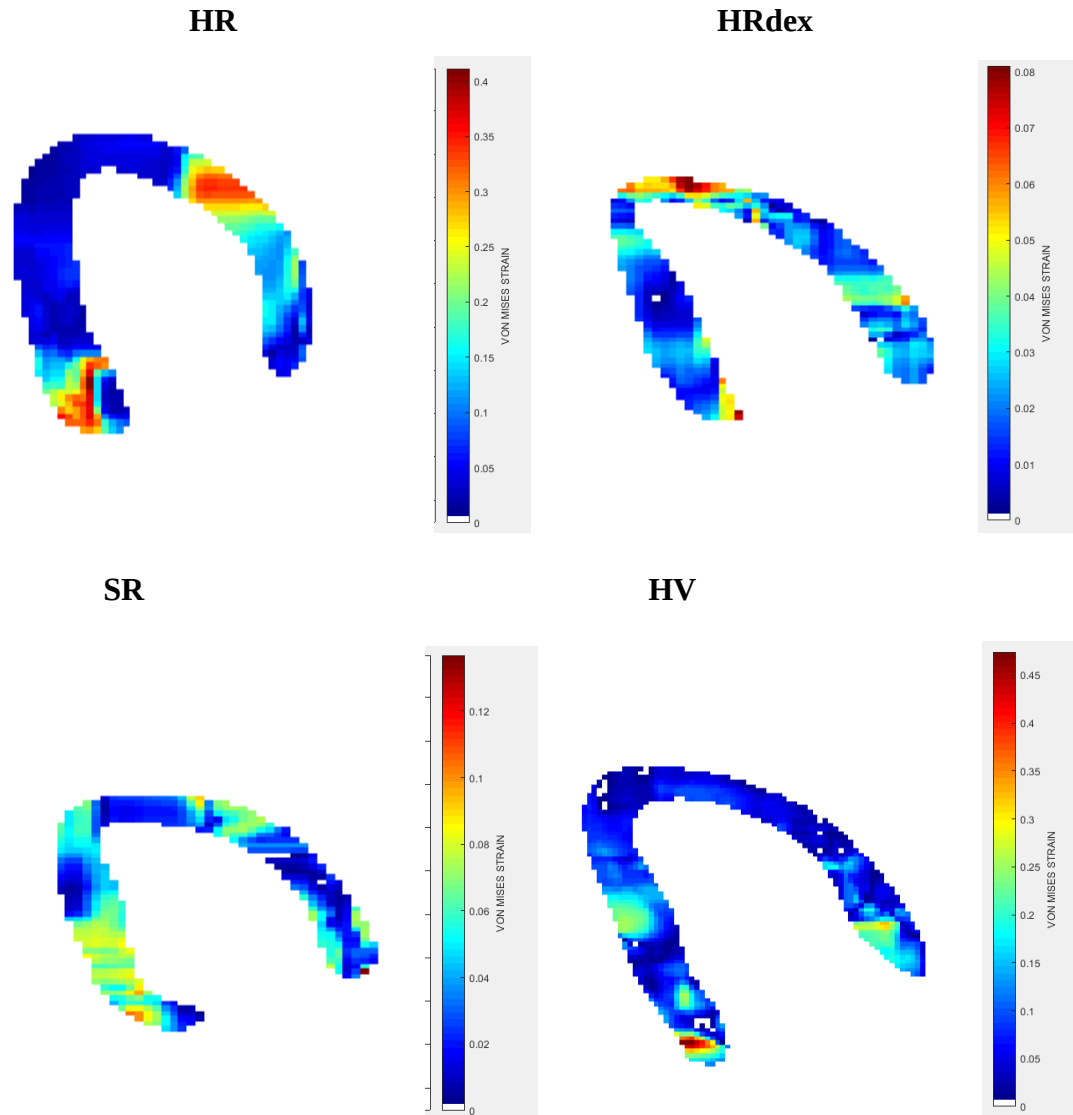


Figure 5-11 : Von Mises strain mapping at End Systole in 2CH view for HR, HRdex, SR, HV.

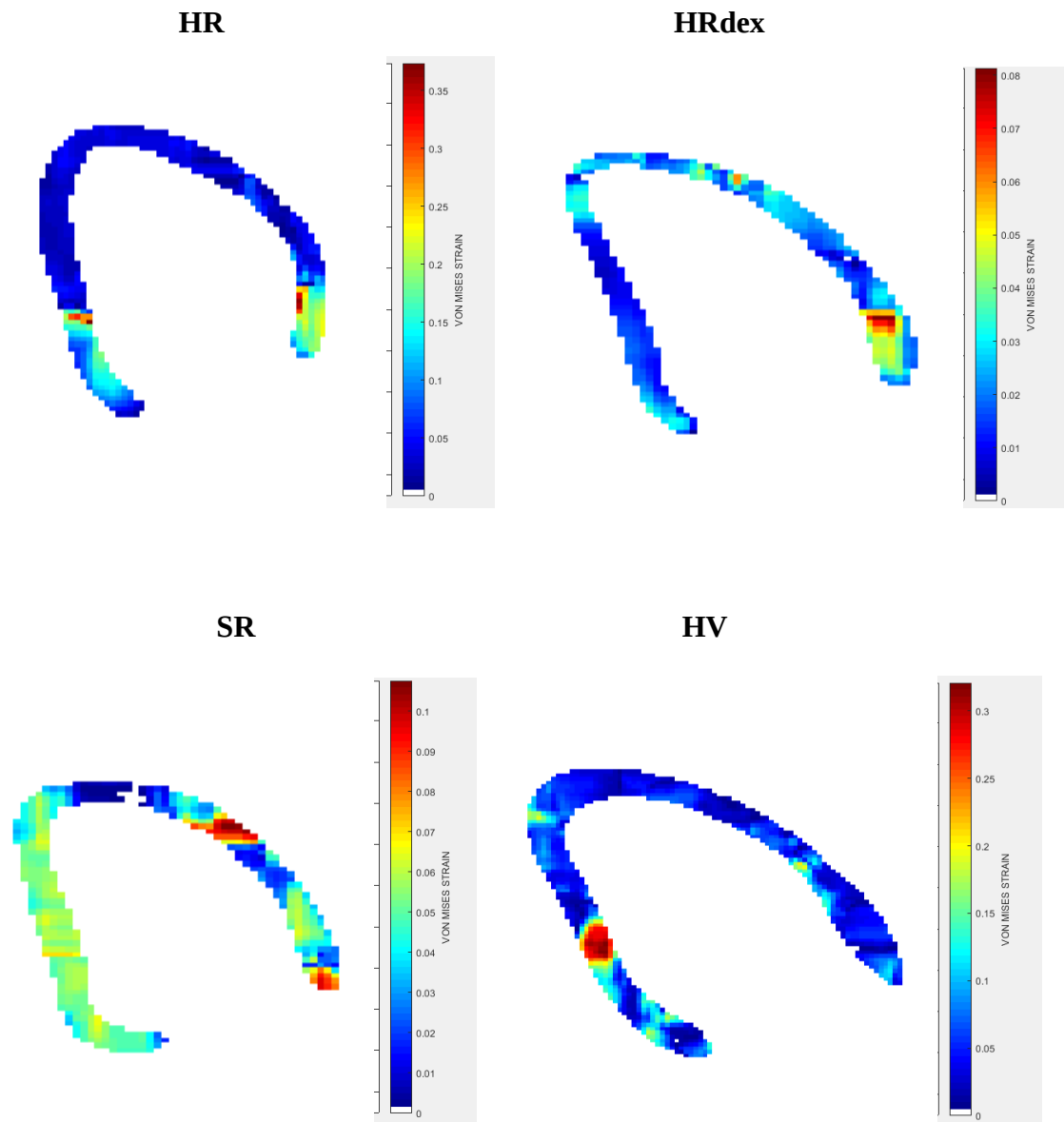


Figure 5-12 : Von Mises strain mapping at Early Diastole in 2CH view for HR, HRdex, SR, HV.

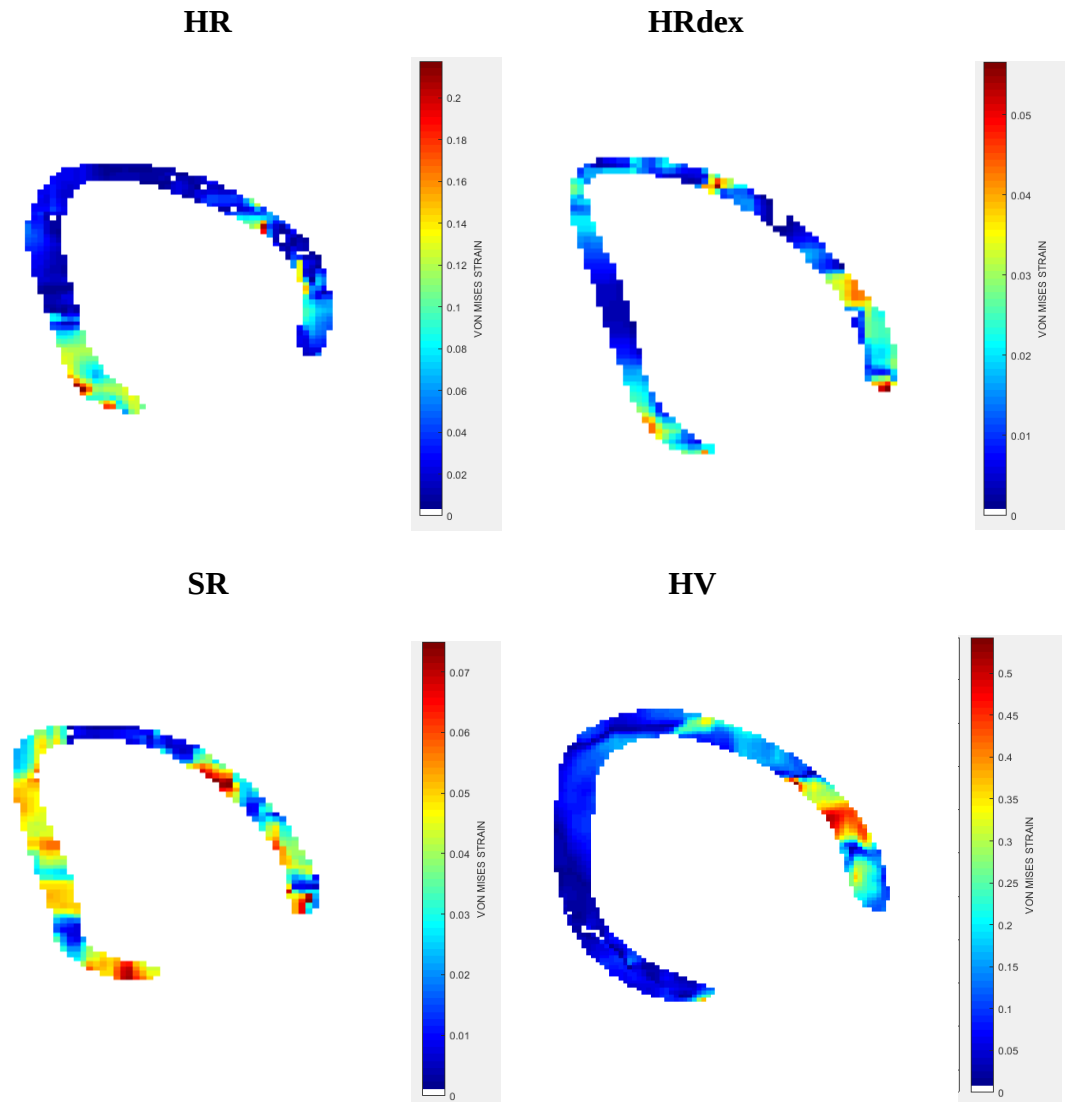


Figure 5-13 : Von Mises Strain mapping at Late Diastole in2CH view for HR, HRdex, SR, HV.

4-Chambers view

In end systole, an increase in shear strain is observed in color bar graduation, between HR and HRdex, high intensity field in HRdex, and inhomogeneous high-medium intensity spot, in the septum. HR shear strain field is inferior compared to all groups. (Figure 5-14)

In early diastole, an increase in shear strain is observed in color bar graduation, between HR and HRdex, high intensity field spot in HRdex. HRdex and HV strain fields are in the same range. HR shear strain field is inferior compared to all groups. (Figure 5-15)

In late diastole, an increase in shear strain is observed in color bar graduation, between HR and HRdex, medium intensity spot in HRdex. HRdex and HV have the same color bar graduation, with a large high intensity spot in septum for HV. HR intensity is inferior compared to all groups (Figure 5-16).

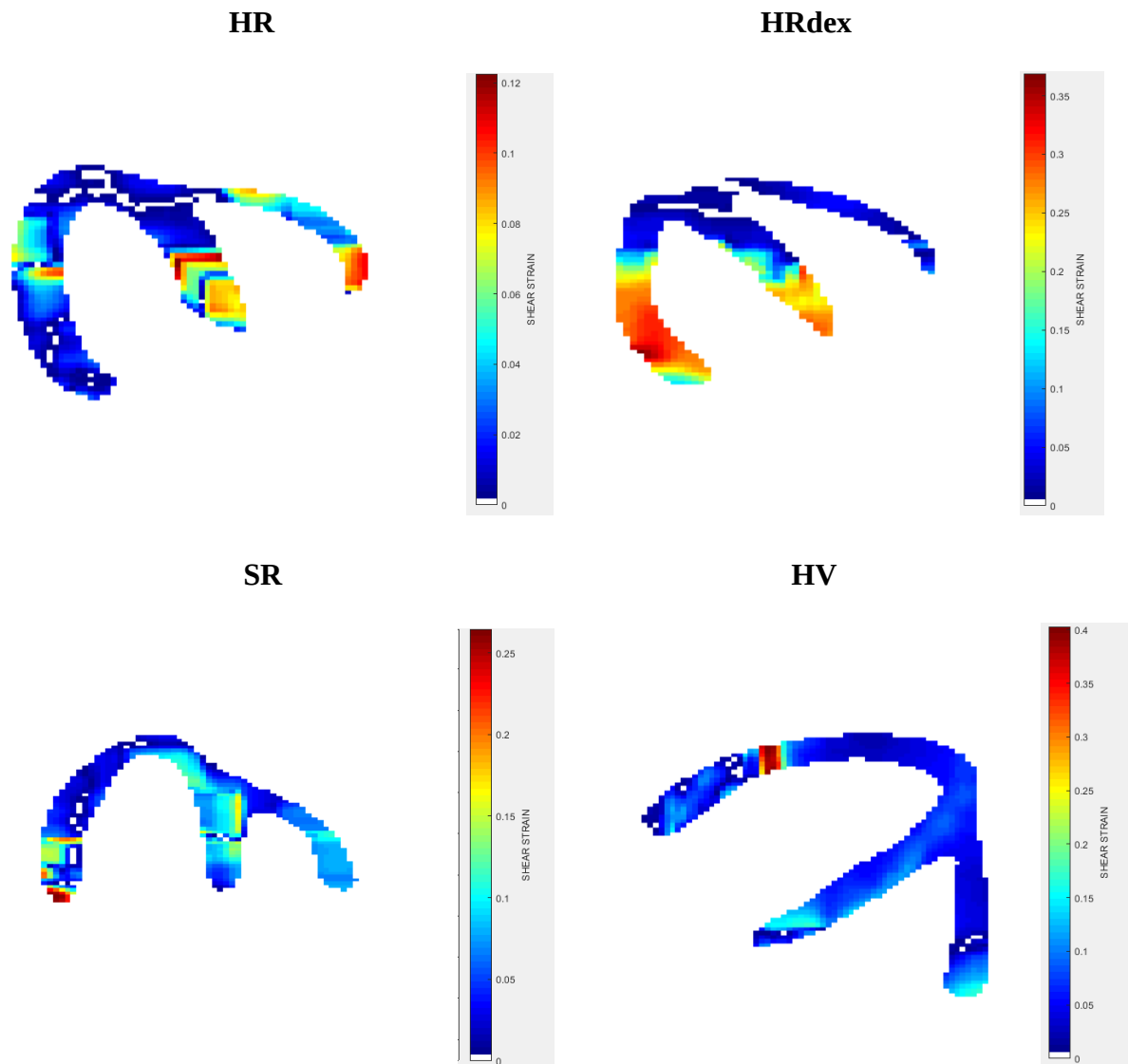


Figure 5-14 : Shear Strain mapping at End Systole in 4CH view for HR, HRdex, SR, HV.

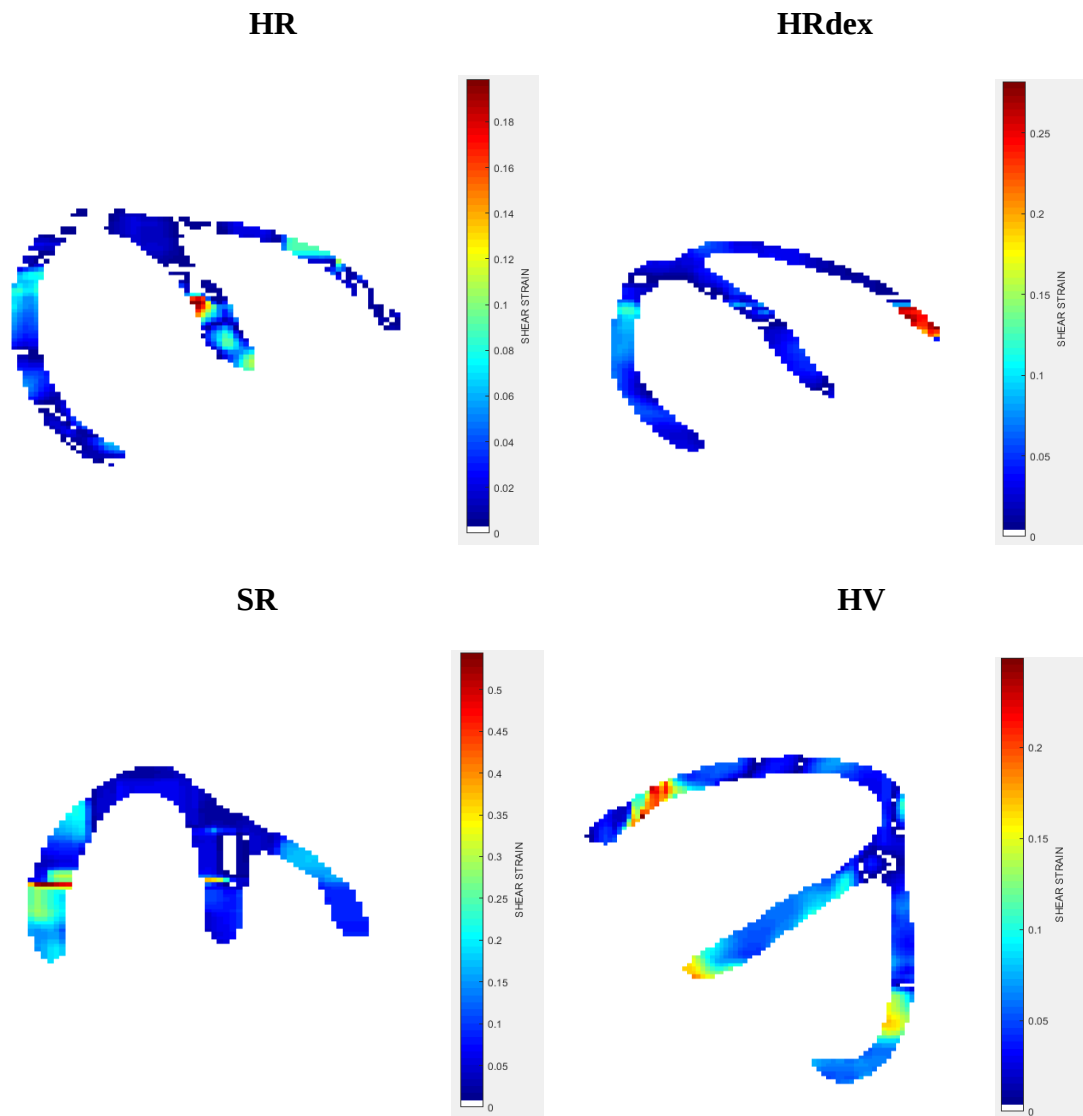


Figure 5-15 : Shear Strain mapping at Early Diastole in 4CH view for HR, HRdex, SR, HV.

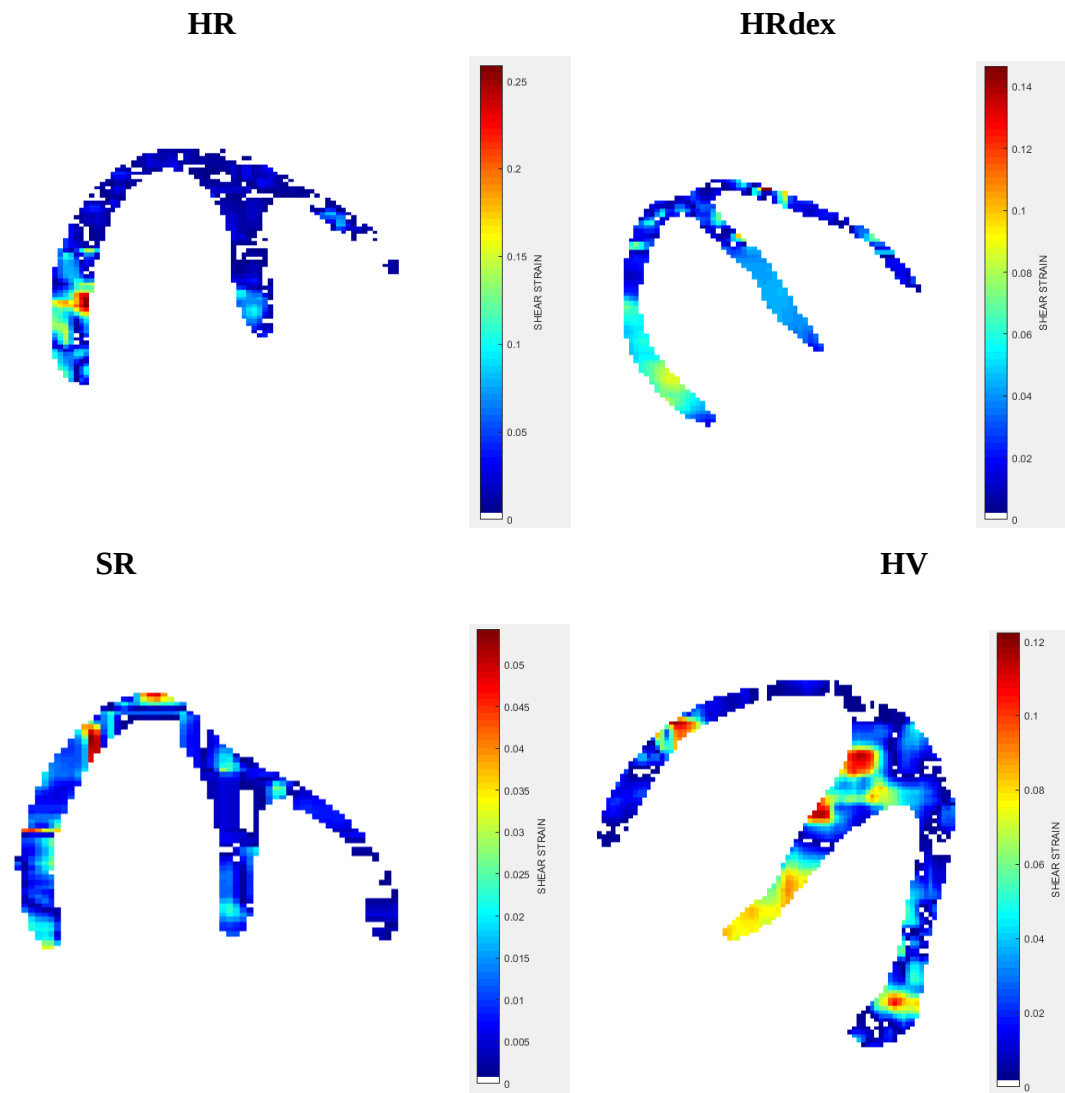


Figure 5-16 : Shear Strain mapping at Late Diastole in 4CH view for HR, HRdex, SR, HV.

At end systole, an increase of Von Mises strain is observed in color bar graduation, between HR and HRdex, medium intensity field in septum for HRdex. HV field intensity is superior compared to all groups, with a spot of high intensity (Figure 5-17).

At early diastole, an increase of Von Mises strain is observed in color bar graduation, between HR and HRdex, high intensity field region in HRdex. SR, HRdex, and HV, SR intensity fields are in the same range. HR shear strain field is inferior compared to all groups, with a medium intensity region in the septum (Figure 5-18).

At late diastole, a decrease of Von Mises strain is observed in color bar graduation, between HR and HRdex, high intensity field in HRdex. HRdex and SR color bars graduation are in the same intensity range. Medium intensity spot is observed in a septum for HV (Figure 5-19).

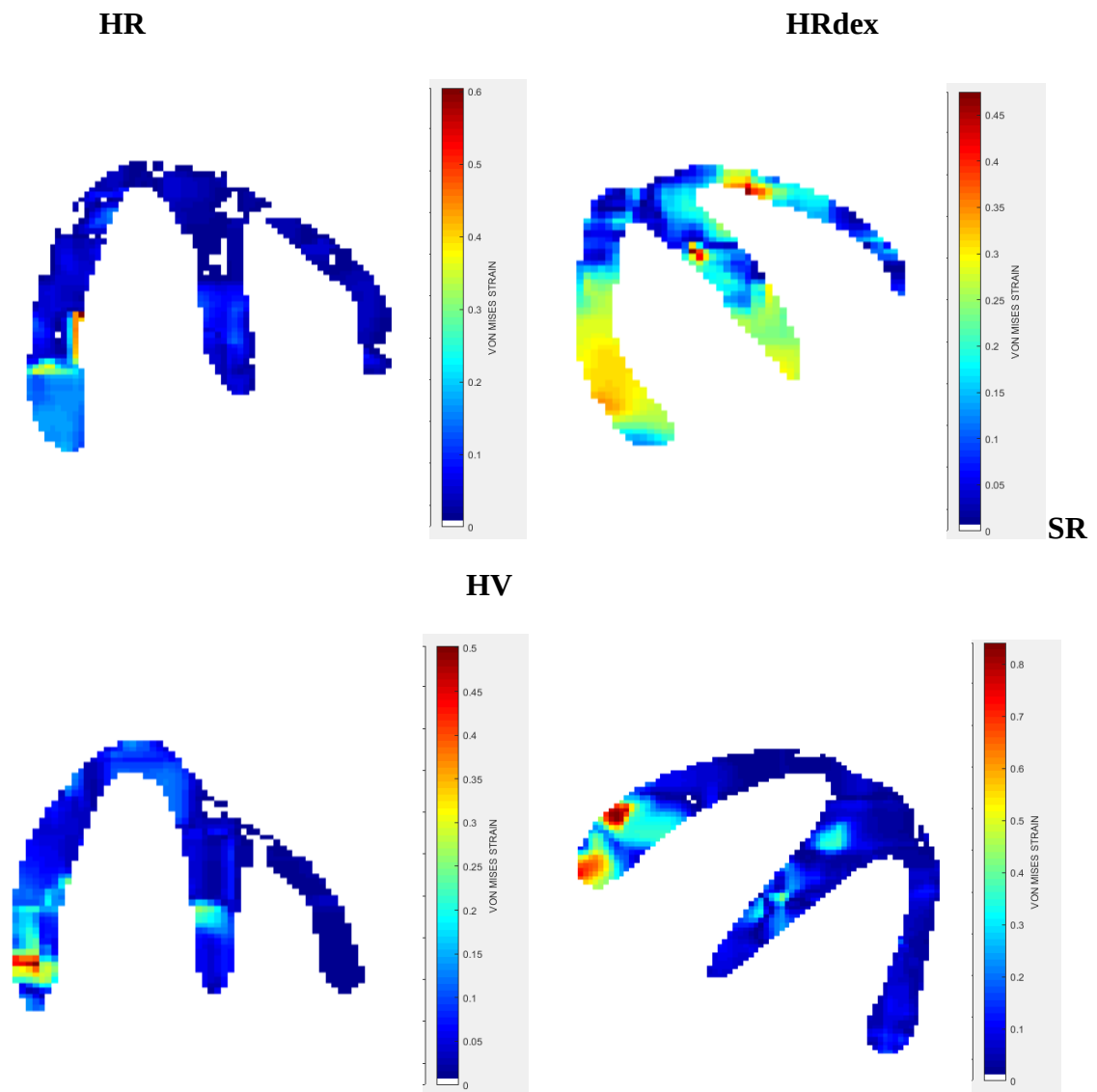


Figure -5-17 : Von Mises Strain fields mapping at End Systole in 4CH view for HR, HRdex, SR, HV.

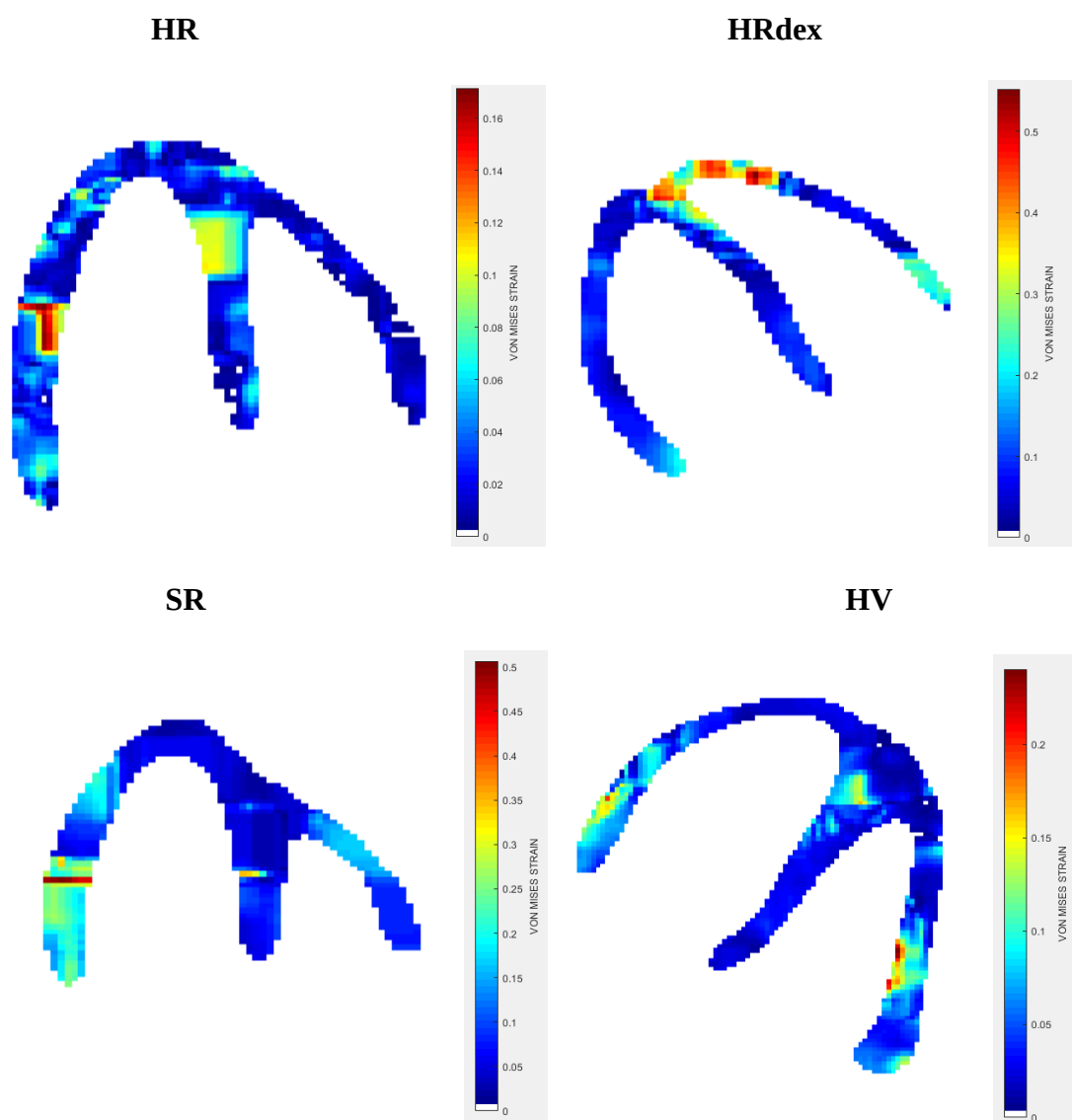


Figure 5-18 : Von Mises Strain mapping at Early Diastole in 4CH view for HR, HRdex, SR, HV.

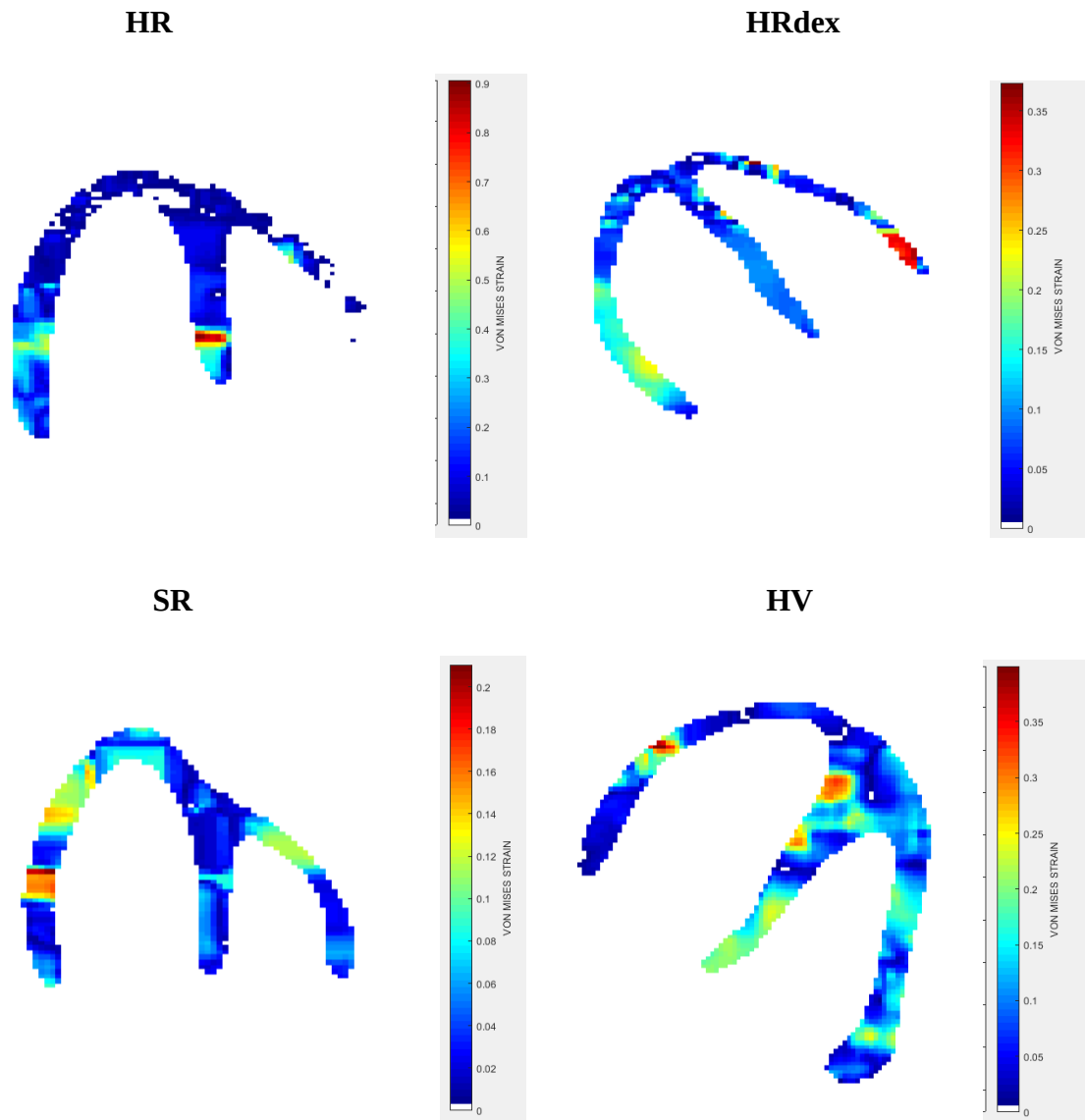


Figure 5-19 : Von Mises Strain mapping at Late Diastole in 4CH view for HR, HRdex, SR, HV.

Axial view

In end systole, increase of shear strain is observed in color bar graduation, between HR and HRdex. Medium intensity spot is observed in the left ventricle for HR, and a high intensity spot in the right ventricle for SR, medium-high intensity spot in septum for HV (Figure 5-20).

In early diastole, decrease of shear strain is observed in color bar graduation between HV and cancer survivor groups. High intensity region is observed in a part of septum for HRdex and HV (Figure 5-21).

In late diastole, decrease of shear strain is observed in color bar graduation, between HV and cancer survivor groups. Cancer survivor have the same color bar graduation. High intensity region is observed in a large part of septum for HV, compared to a smaller region for HRdex (Figure 5-22).

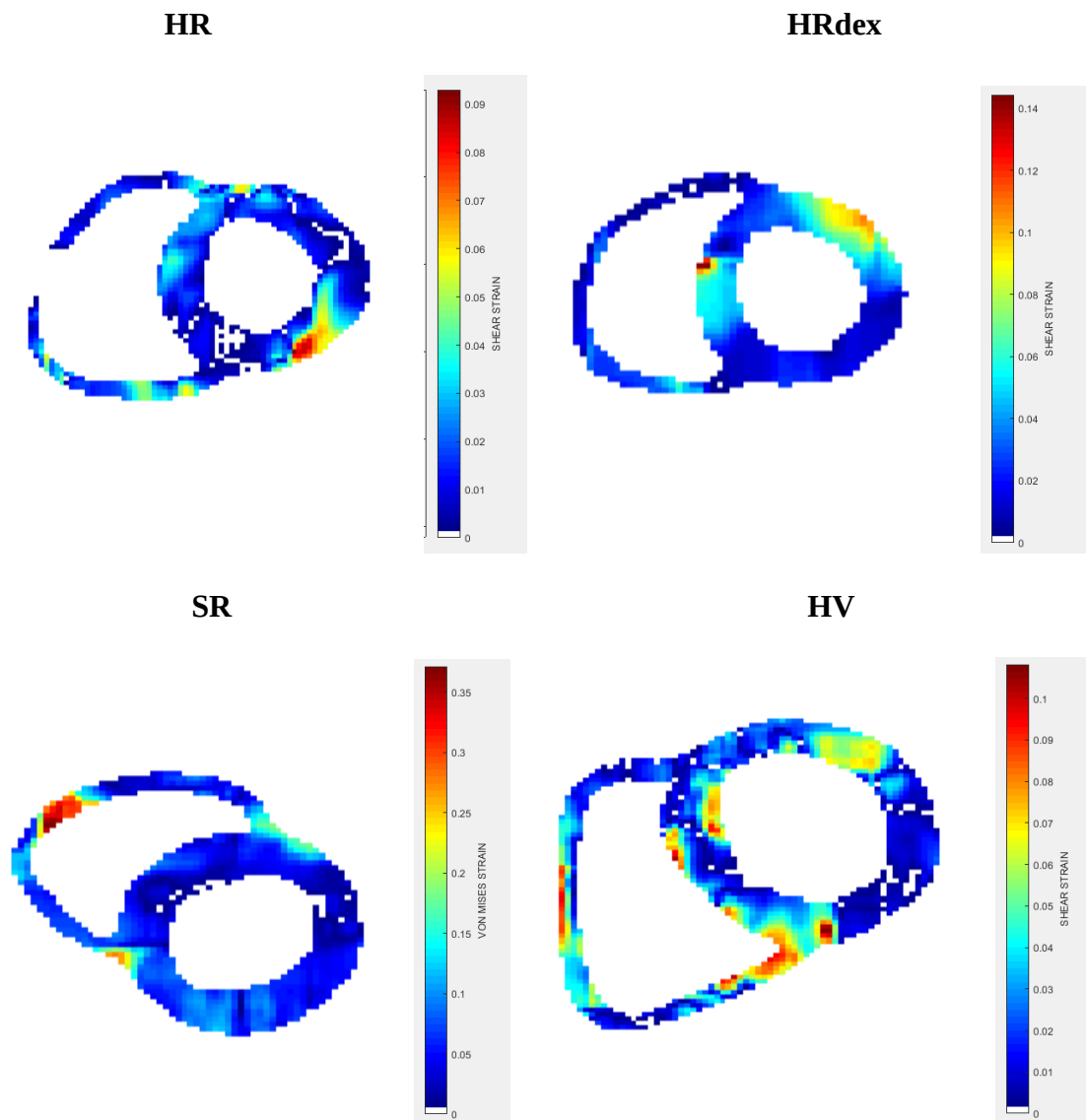


Figure 5-20 : Shear Strain mapping at End Systole in AX view for HR, HRdex, SR, HV.

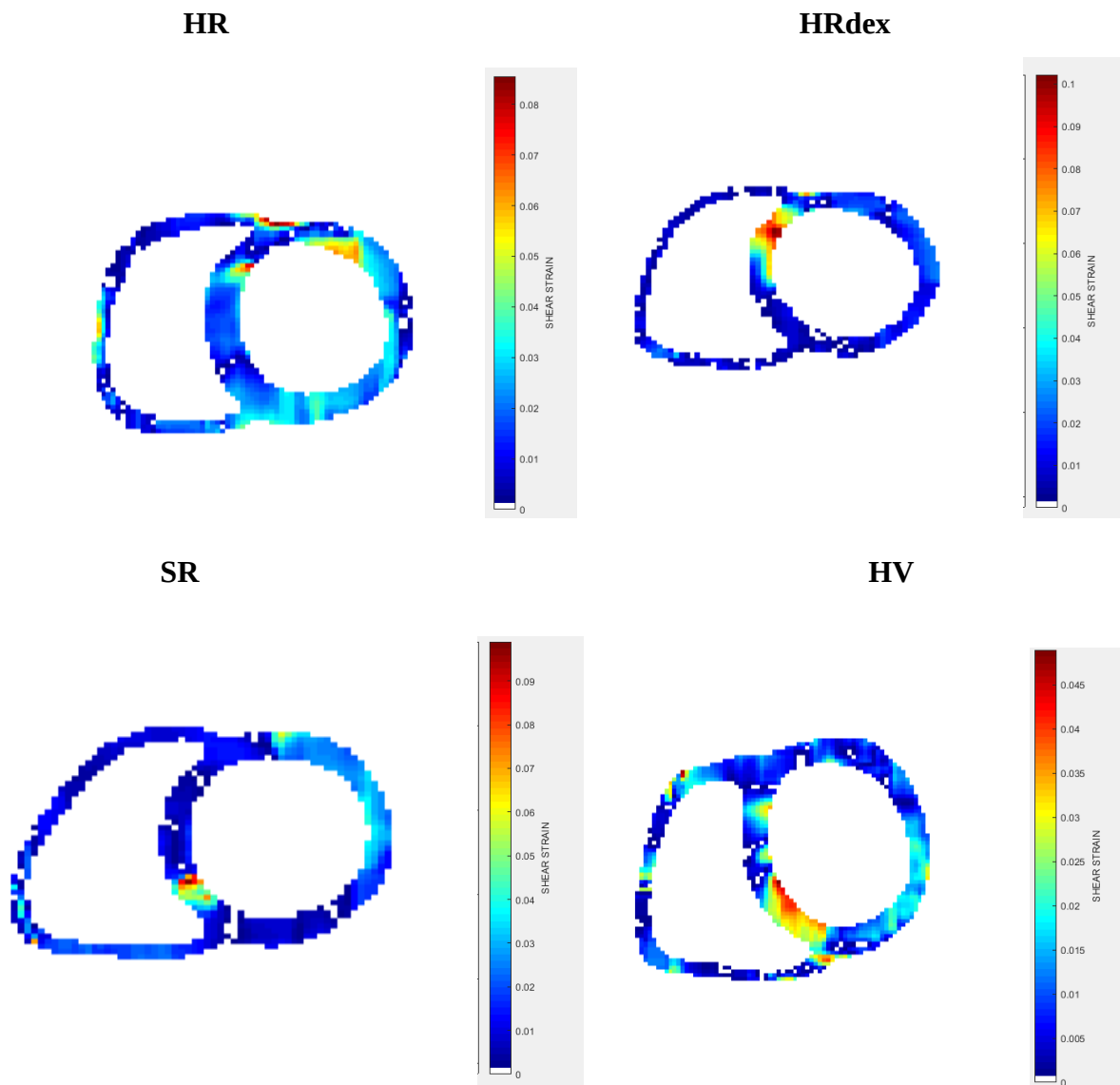


Figure 5-21 : Shear Strain mapping at Early Diastole in AX view for HR, HRdex, SR, HV.

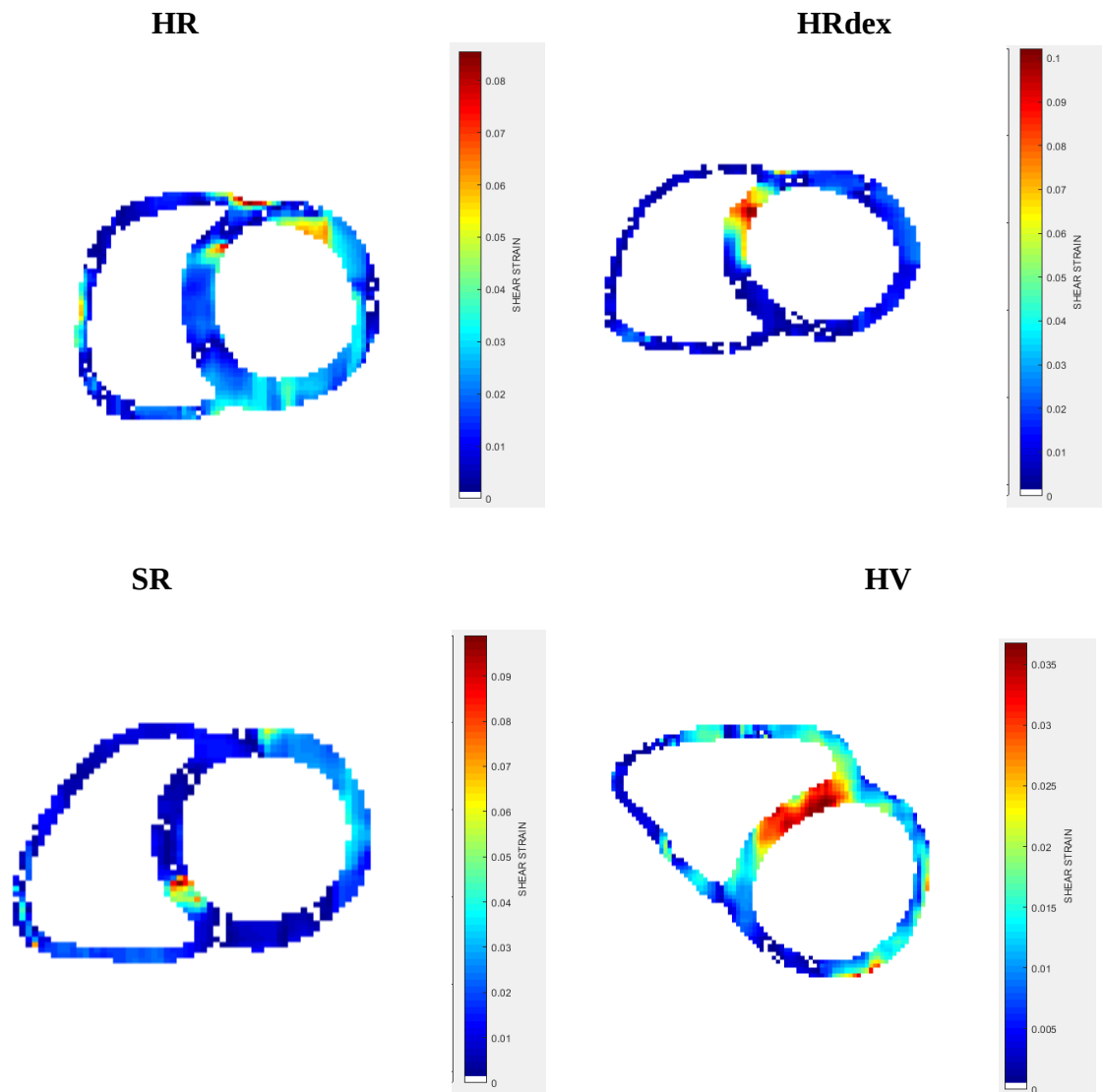


Figure 5-22 : Shear Strain mapping at Late Diastole in AX view for HR, HRdex, SR, HV.

In end systole, increase of Von Mises strain is observed in color bar graduation, between HR and HRdex. HRdex, HV, and SR and HR have the same color bar graduation, with a large region of high intensity in the septum for HR, medium-high intensity spot in the left ventricle (LV), for HR, SR, and HV (Figure 5-23).

In early diastole, increase of Von Mises strain is observed in color bar graduation, between HR and HRdex, with a large region of high intensity field in the septum for HRdex. Decrease in HV color bar graduation is observed, compared to cancer survivor groups, with medium-high intensity region of the septum and in the right ventricle (RV) for HV. (Figure 5-24)

In late diastole, decrease of Von Mises strain is observed in color bar graduation, between HR and all groups, with a large region of high intensity in the septum for HRdex, medium-high intensity filed spots in septum for HR. Decrease in HV color bar graduation is also observed, compared to all cancer survivor groups, with medium-high intensity spot in the septum for HV. (Figure 5-25)

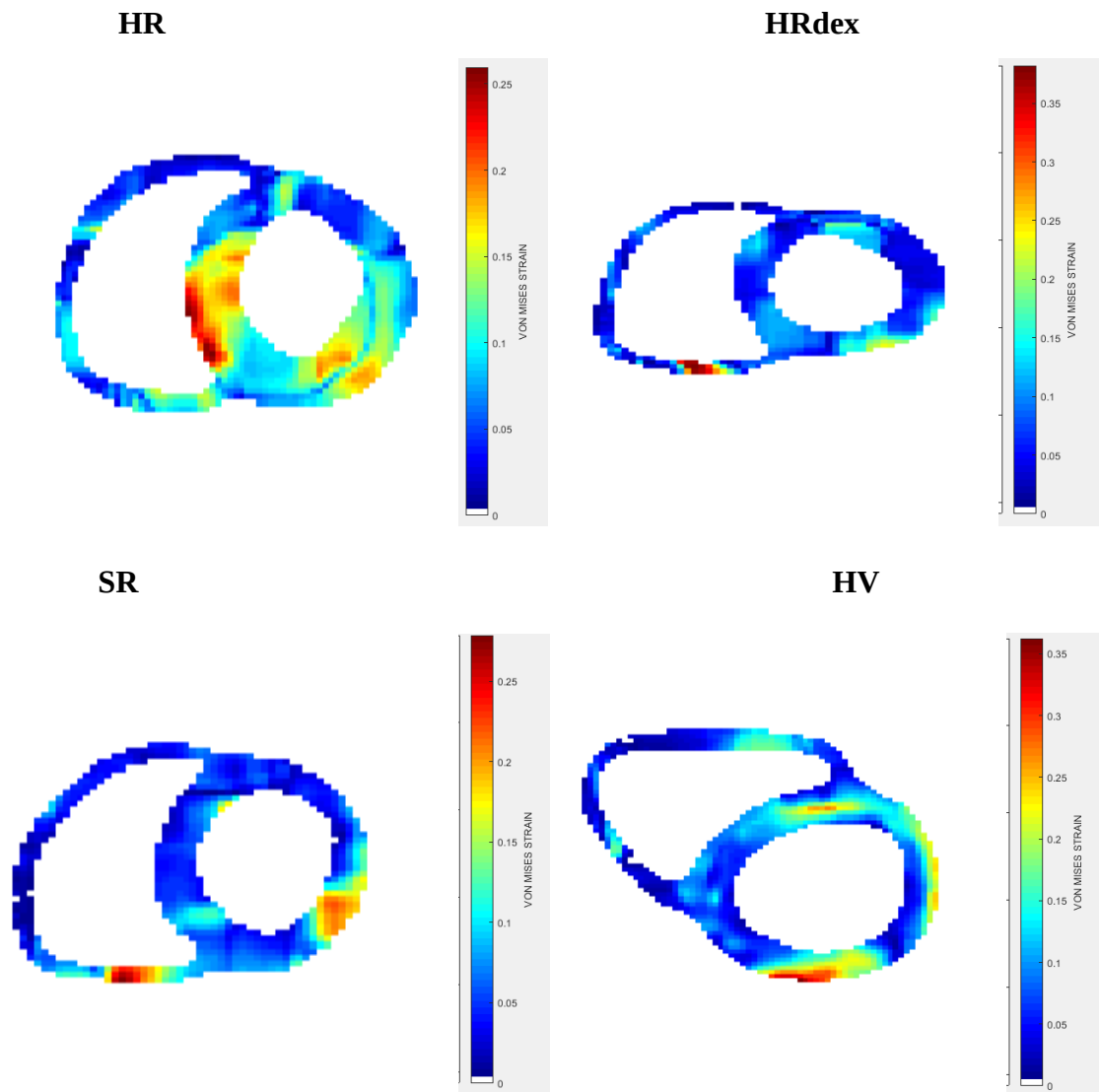


Figure 5-23 : Von Mises Strain mapping at End Systole in AX view for HR, HRdex, SR, HV.

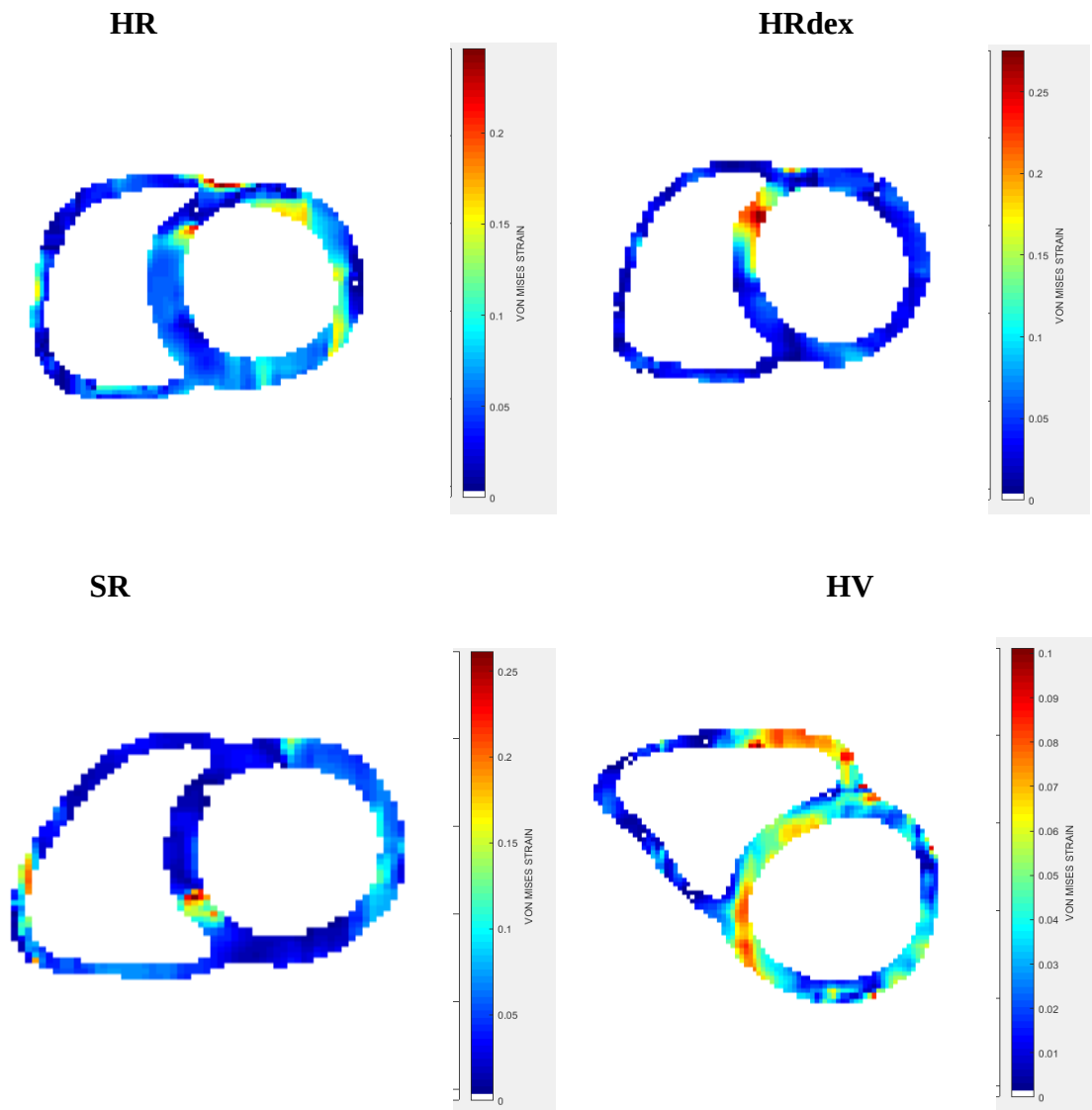


Figure 5-24 : Von Mises Strain mapping at Early Diastole in AX view for HR, HRdex, SR, HV.

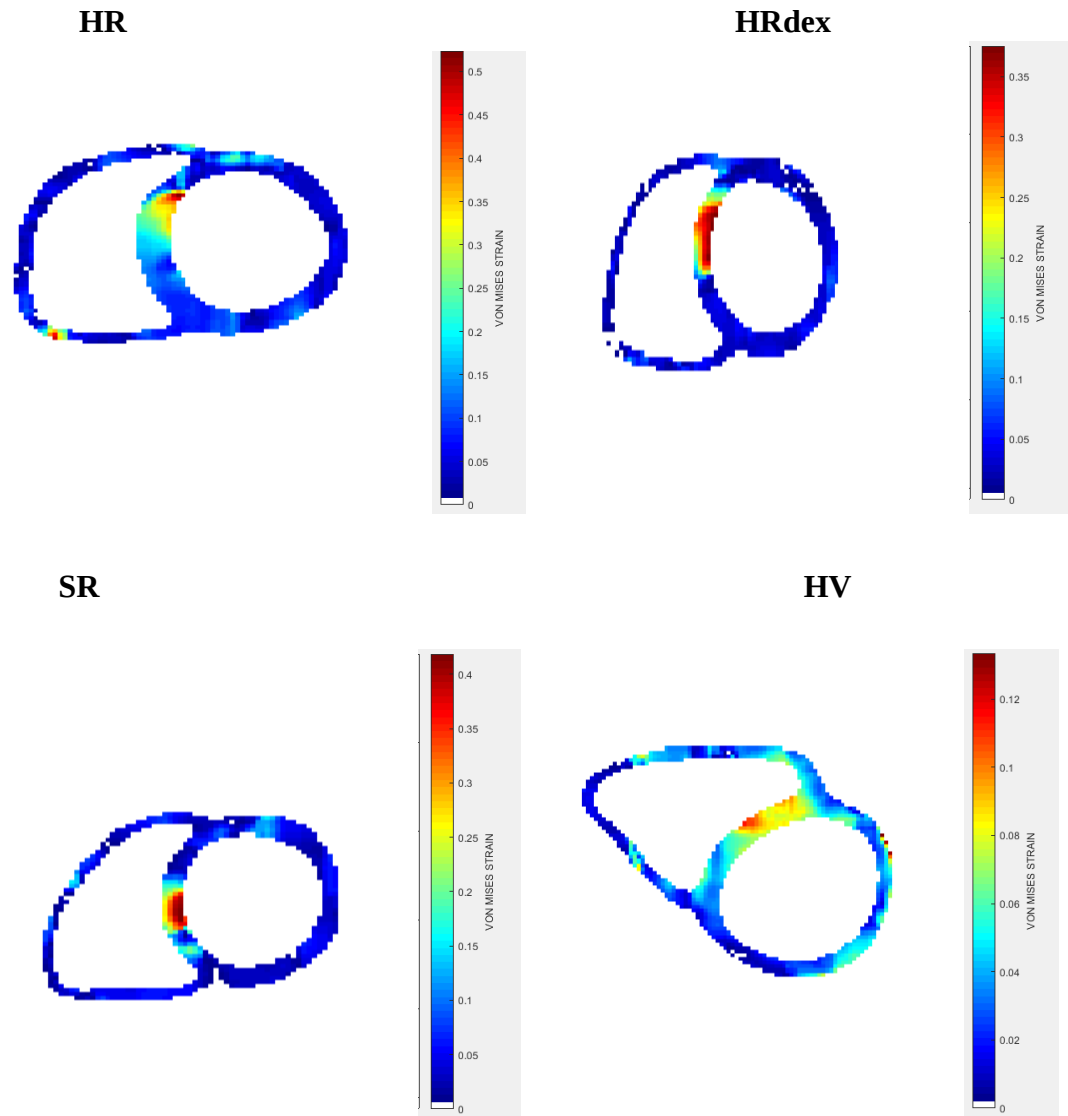


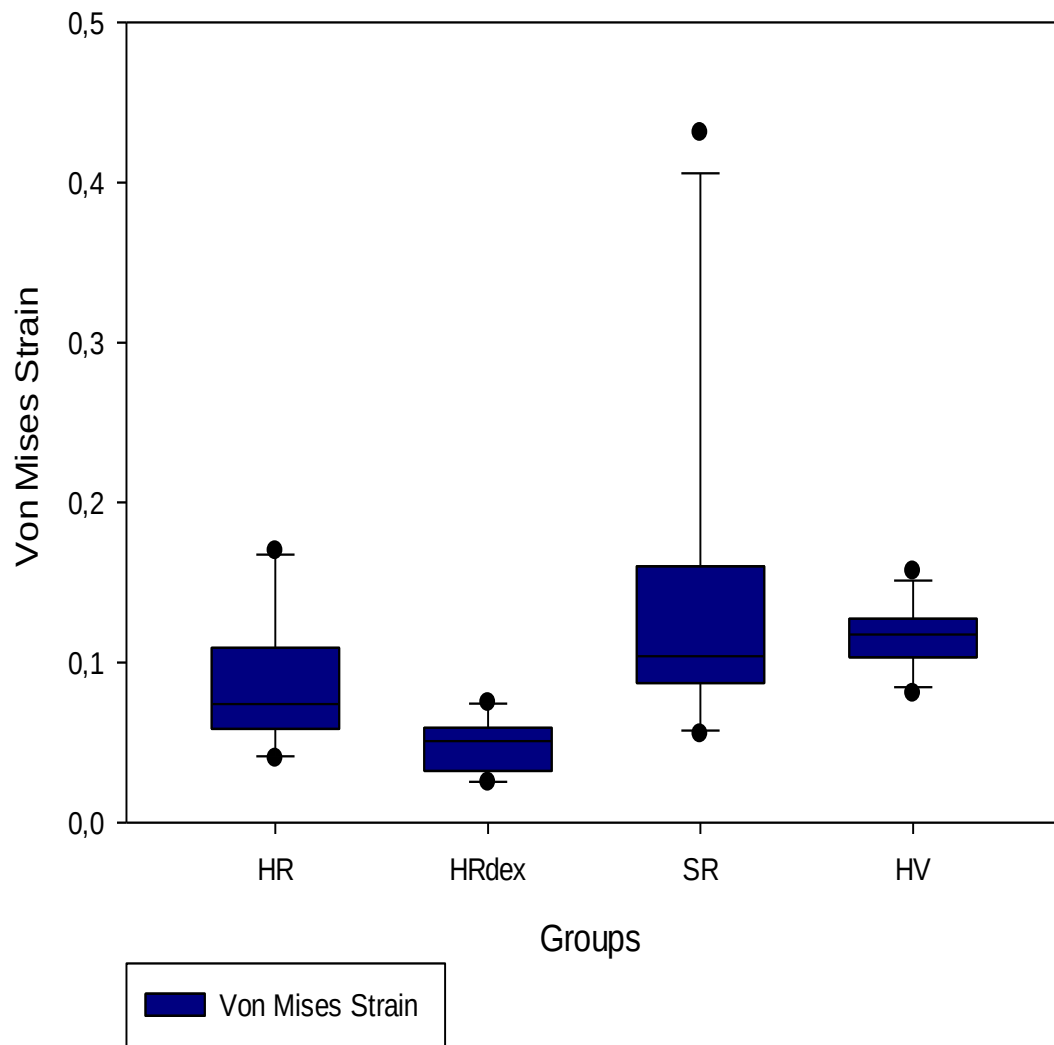
Figure 5-25 : Von Mises Strain mapping at Late Diastole in AX view for HR, HRdex, SR, HV.

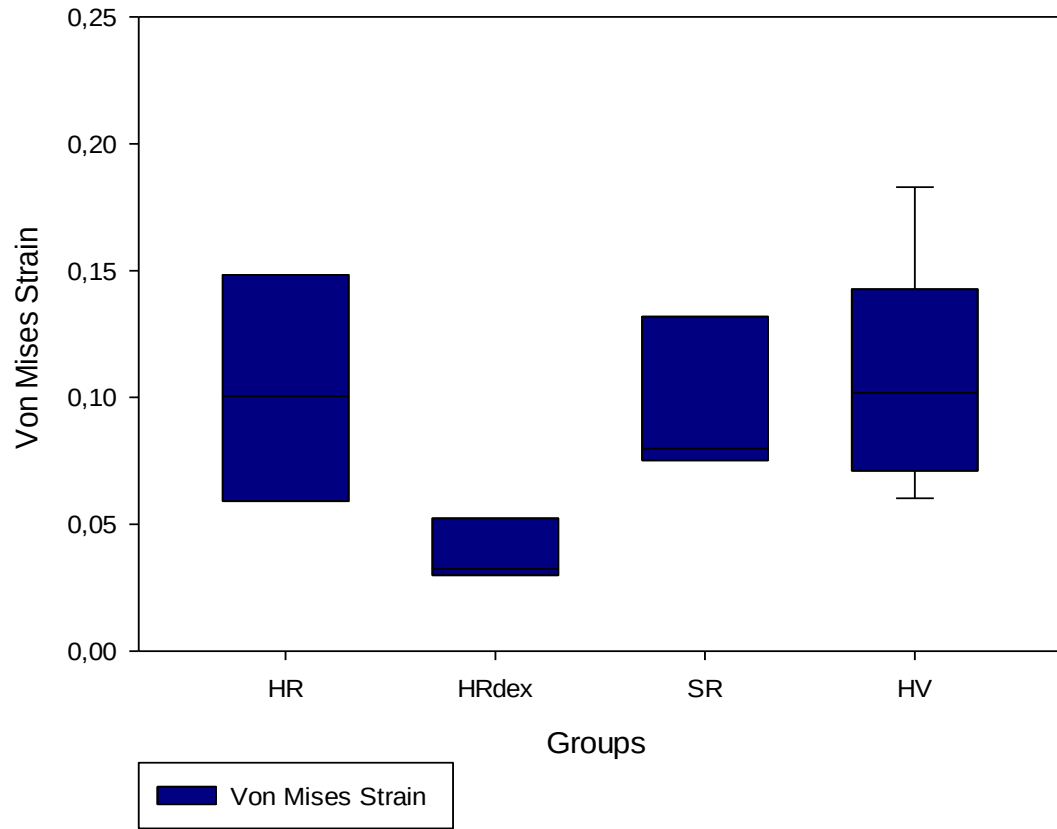
5.4.5 Volunteer groups statistical comparison

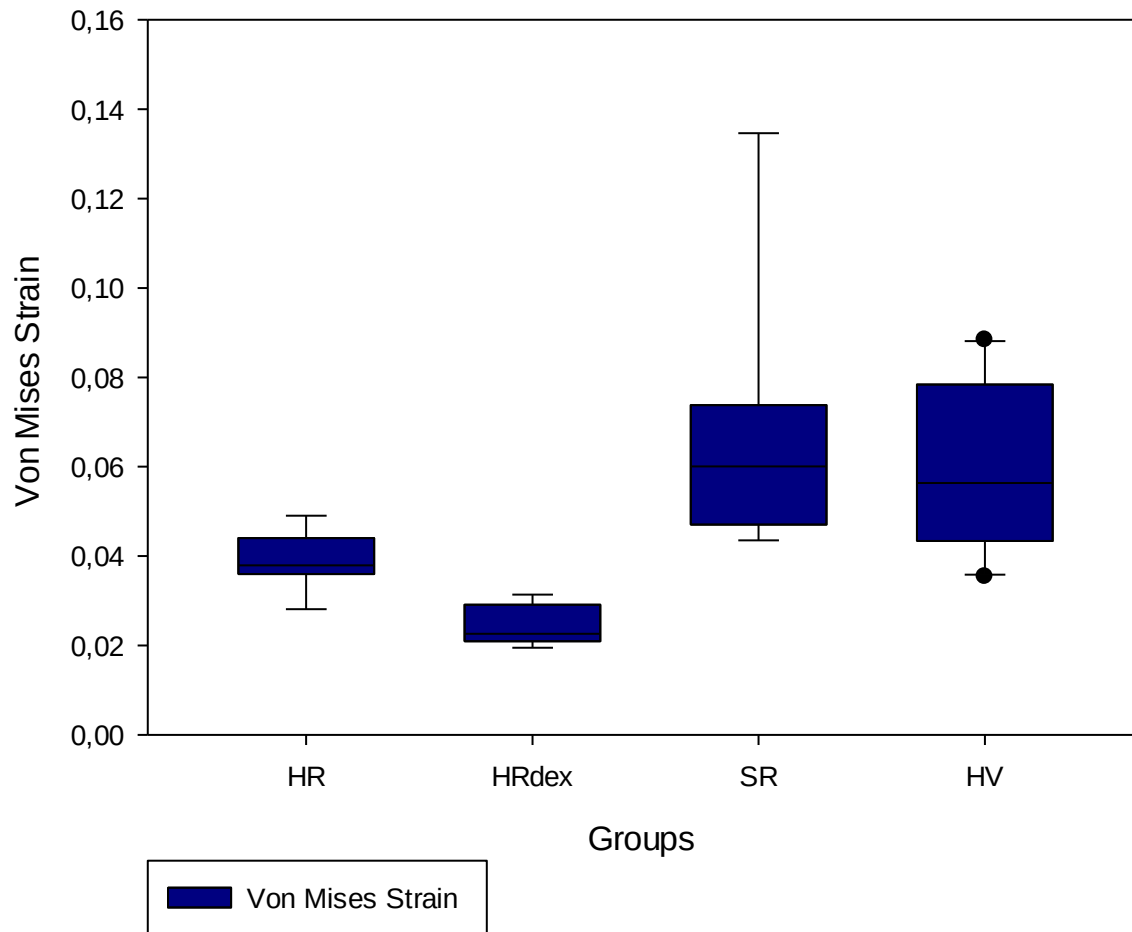
In the 2-chambers view, at end systole, differences for Von Mises strain were found between HV and HR groups, and between SR and HRdex groups ($p < 0.001$), (Figure 5-26.a).

At early diastole, differences for Von Mises strain were found between HV and HRdex; ($p = 0.025$), and between HR and HRdex; ($p = 0.034$), (Figure 5-26.b).

At late diastole, differences for Von Mises strain were found between SR and HRdex, and between HV and HRdex; ($p < 0.05$), (Figure 5-26.c).

**a**

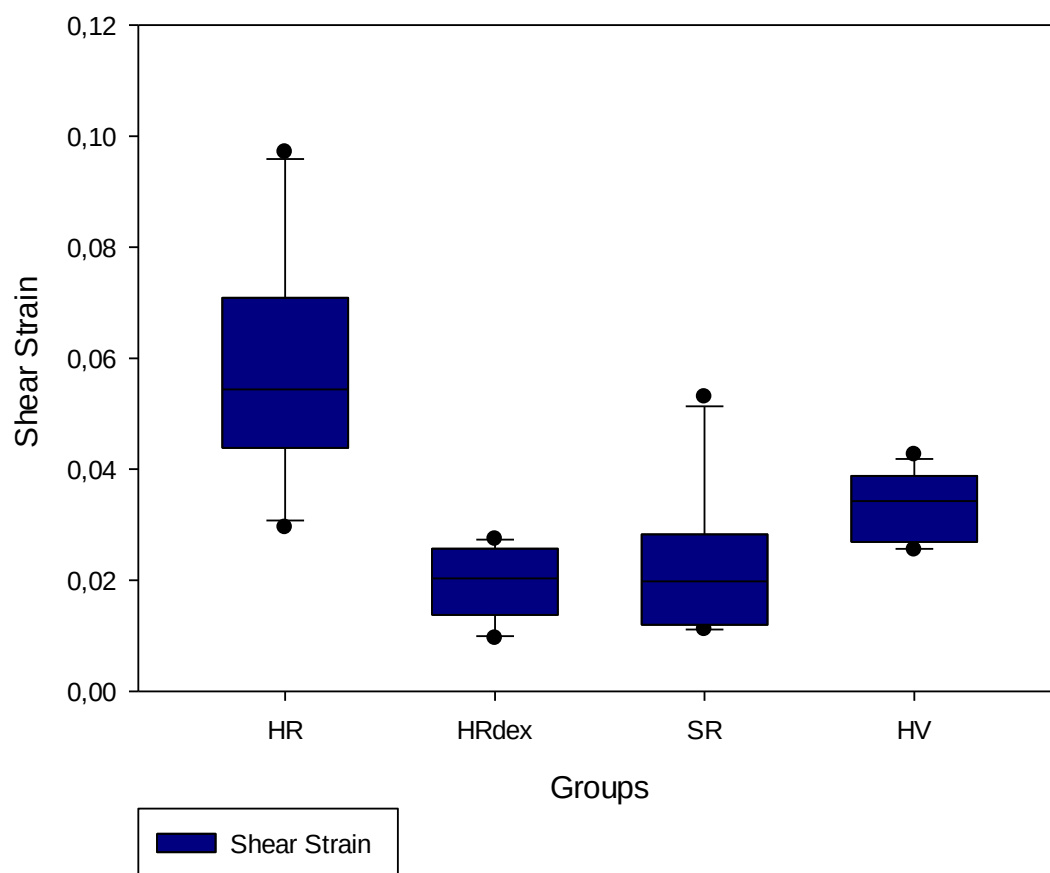
**b**

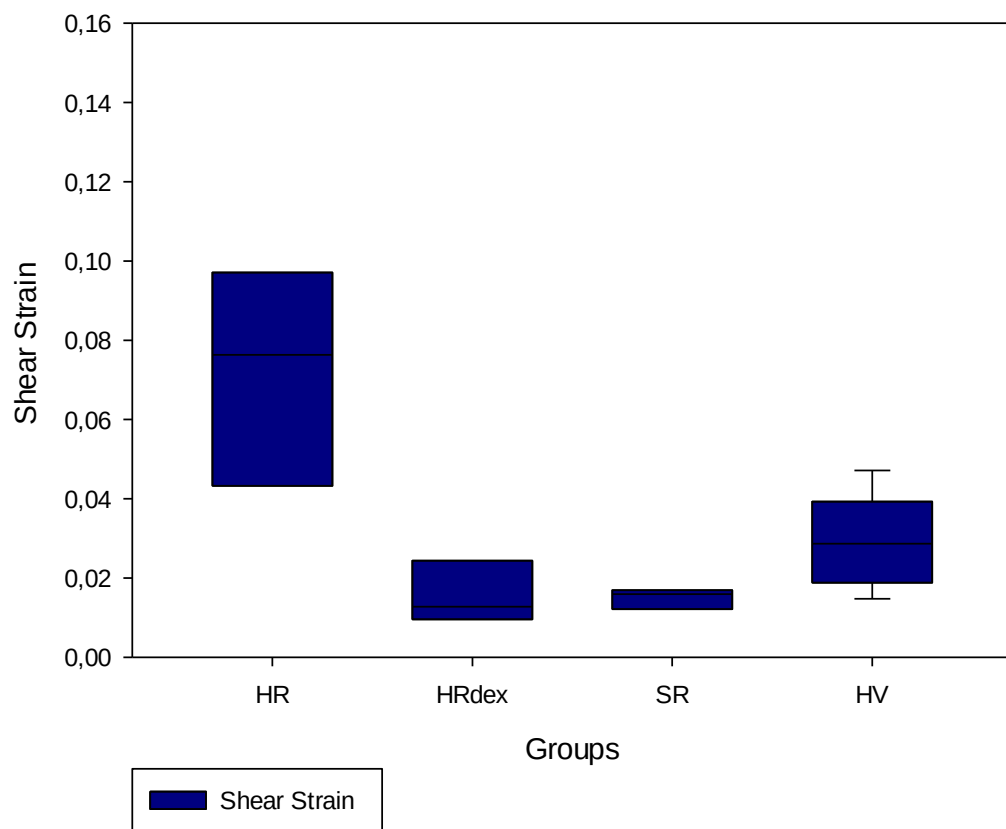


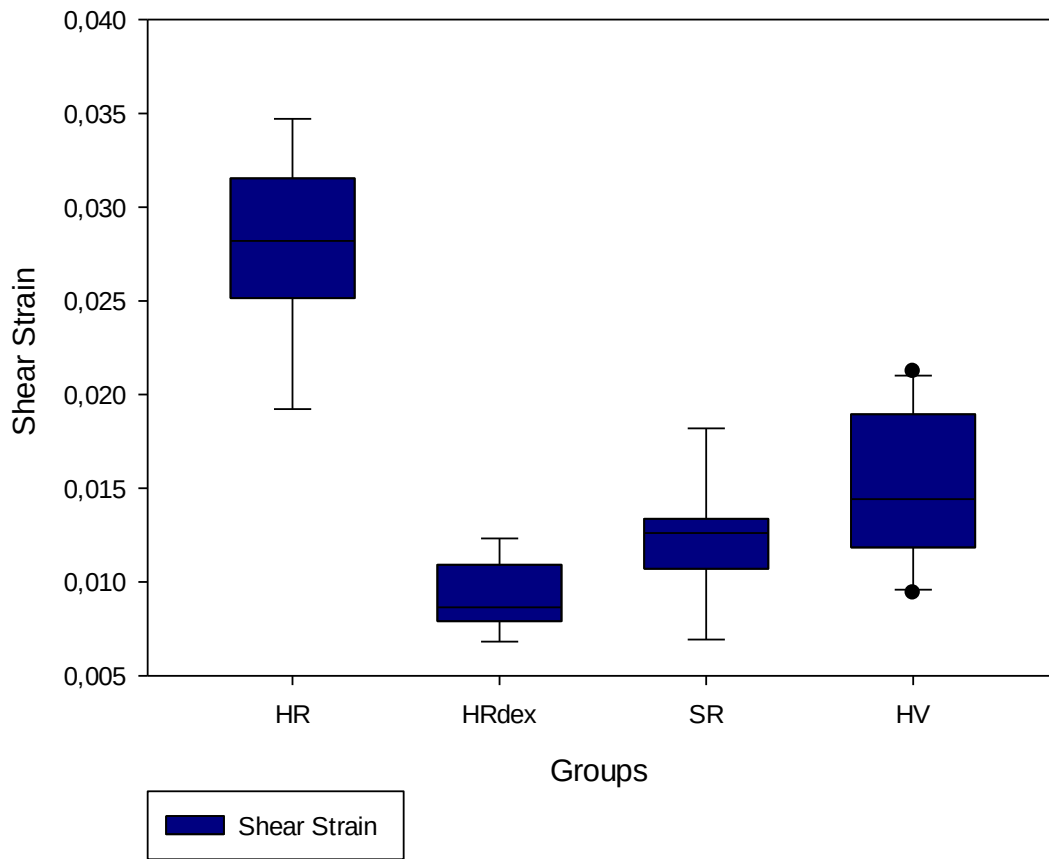
c

Figure 5-26 : Von Mises Strain ANOVA for 2-Chambers view in End Systole (a), Early Diastole (b) and Late Diastole (c).

In the two chambers view, in end systole, differences for shear strain were found between HR and HRdex groups ($p < 0,03$), HR and SR groups ($p < 0,03$) (Figure 5-27.a). In early diastole, differences for shear strain were found between HR and SR groups ($p < 0,001$), HR and HRdex groups ($p < 0,001$), (Figure 5-27.b). In late diastole, differences for shear strain were found between HR and HRdex groups ($p < 0,001$), HR and SR groups ($p < 0,001$), HR and HV groups ($p < 0,001$), HV and HRdex groups ($p < 0,003$) (Figure 5-27c).

**a**

**b**



c

Figure 5-27 : Shear Strain ANOVA for 2-Chamber view in End Systole (a), Early Diastole (b) and Late Diastole (c).

For the 4-chambers and axial views, no differences were found ($p > 0.05$) for all strains (Von Mises Strain, Shear Strain) and for the three considered cardiac phases (End Systole, Early Diastole, and Late Diastole).

5.5 Discussion

The objective of this paper was to develop a model based on Cine-MRI to quantify myocardial strain fields, in childhood cancer survivors. This objective is reached.

During systole, the heart contracts allowing the expulsion of blood through the arteries to various organs. In this phase, there is also an increase in stress induced by a thinning of the ventricular wall

[166, 175, 176]. which results in an increase of the ventricular cavity volume. However, the amount of blood is insufficient to fill the ventricle correctly[176]. Smaller amount of blood in the ventricle results in a drop in systolic blood pressure [177]. A systolic dysfunction can be considered a default in the capacity of the myofibrils to shorten against load, the ventricle loses his capacity to eject the blood with high pressure, the ejection fraction falls [4]. This is in agreement with the increase of shear strains in the HR group compared to HRdex and SR groups, respectively, Figure (5-27.a), and according to shear strain mapping fields comparison, based in color bars graduation, between HR, HRdex, and SR Figure (5-8).

The phase of the cardiac cycle following the contraction of the heart refers to the relaxation of the heart muscle, the filling of the ventricles occurs in two stages, at early diastole during the suction caused by the ventricles, and at late diastole during the result of arterial contraction. Early diastole suction is caused by ventricles, which suggest that for patients with cardiomyopathy, tend to deform more easily. Lipshultz et al. observed a dilatation at the ventricles level following high-dose anthracycline treatment [175, 178]. During the filling of the ventricles with blood, the heart muscle tends to deform more easily under the effect of the blood pressure. Di Somma et al. noticed a drop of diastolic and systolic blood pressure, between a control group and a group with a dilated cardiomyopathy [177]. This is in agreement with the increase of Von Mises and Shear strain in the HR group, (Figures 5-26b ,5-27.b), respectively, and according to Von Mises and Shear Strains mapping fields comparison, (Figures 5-12 and 5-9).

Reduction in the amount of the muscle fibers and an increase of the interstitial tissue, in the heart muscle of a cancer survivors are observed [166]. Anthracyclines release free radicals that damage the cardiac myocytes [7, 179]. Billingham et al. described the major types of myocyte damage as myofibrils loss and vascular degeneration [180]. Electron micrography revealed a reduction in myofibrillar bundles, myofibrillar lysis, and swollen mitochondria. The severity of these changes correlates proportionally with total anthracyclines dose [181], if enough damage occurs, the heart expands in size and the chamber wall become thinner, creating a picture similar to dilated cardiomyopathy. Thus it does not contract properly causing systolic dysfunction. The myocardium is more dilated at the late diastole increasing the volume of the ventricle. Studies showed that, at the end diastole, the transverse left ventricular chamber diameter was increased by 47%, and the computed chamber volume expanded by 4 for a group with a dilated cardiomyopathy, compared to a control group [177]. Given the state of the cardiac tissue and even with a quantity of blood less

than the normal, the left ventricle relaxes abnormally and is not adequately filled. That is the definition of diastolic dysfunction [176]. At the late diastole, we have a dilated ventricle, with a low volume of blood. A diastolic dysfunction consists in the disability of the myofibrils to return to their initial length at rest, which makes the filling of the ventricle incomplete [4], studies uniformly demonstrate that the changes of the left ventricle ejection fraction are observed after changes in myocardial deformation parameters [83]. This is in agreement with the increase of shear strain in the HR group (Figures 5-27.c), except for comparing HR to HV, whom have the same color bar graduation. HR has a region of high intensity fields (Figure 5-10).

The advantage of optical flow method is that it gives a field of displacements based only on pixel gray levels. However, in order for the optical flow method to be effective, we must have the same resolution for all images of the same patients. Also with high-resolution images, this method will require more computation time. In fact, it will give us a denser strain fields and more data to be analyzed.

5.6 Conclusion

This method of non-rigid registration based on optical flow allowed us to verify our hypothesis, that there are changes in the strain fields of cardiac tissue in the presence of cardiotoxicity. These changes are most obvious for the two-chambers view, since the difference between HR and HRdex is confirmed for all the strains fields during each phase of the cardiac cycle. This decrease can be explained by the effect of the cardioprotective agent (Dexrazoxane) in HRdex group. The evaluation of these strain fields obtained by optical flow can be able to detect small changes due to cardiotoxicity of cancer treatments at an early stage. These strain fields will be used as input data for a model based on the method of the virtual fields [162], to deduce the stress fields from these strain fields as well as the mechanical proprieties. For future work, extensive validation will be done on a larger cohort of volunteers.

CHAPITRE 6 ARTICLE 2: MYOCARDIAL STRESS FIELDS ASSESSMENT USING THE VIRTUAL FIELDS METHOD

Hadi Begdouri¹, Farida Cheriet^{2,3}, Delphine Périé^{1,3}

¹ Mechanical Engineering Department, Polytechnique Montréal, Canada

² Computer and Software Engineering Department, Polytechnique Montréal, Canada

³ Research Center, CHU Ste-Justine, Montréal, Canada

Dans le chapitre 5, nous présentons l'étude des champs de contraintes internes en 2D du myocarde, ces champs de contraintes sont obtenus en utilisant la méthode des champs virtuels, le modèle développé utilise les champs de déformation obtenus par flux optique comme données d'entrées.

Afin de vérifier notre hypothèse, qu'il y a des changements dans les propriétés mécaniques, pour des patients qui présentent une cardiomyopathie.

Une étude d'analyse de la variance pour les champs de contraintes internes ainsi que les propriétés mécaniques du tissu cardiaque, est réalisé sur quatre groupes de volontaires, trois groupes qui présente une cardiotoxicité du au traitement à la Doxorubicine, un groupe à haut risque (HR), un second à risque standard (SR), ainsi qu'un groupe à haut risque traité avec un agent cardioprotecteur, Dexazoxane, (HRdex), et un groupe de sujets sains (HV).

Cette étude est soumise au Journal of Biomechanics. La contribution est dans le modèle développé, c'est d'utiliser l'avantage qu'un pixel a la même surface pour toutes les images utilisées, ce qui nous a permis d'avoir un modèle qui fait un ajustement direct entre le travail virtuel fait par les forces externes, la contribution de la pression, dans notre cas, et celles des forces internes, pour obtenir les contraintes internes pour chaque pixel.

La contribution du premier auteur à la préparation et à la rédaction de l'article est évaluée à 90 %, elle est dans le développement d'un modèle capable de faire un ajustement direct sur les données physiologiques, pour trouver les paramètres recherchés, en se basant sur la méthode des champs virtuels (MCV).

6.1 Abstract

Background: Doxorubicin-based chemotherapy is effective and widely used to treat acute lymphoblastic leukemia (ALL). However, its effectiveness is hampered by cardiotoxic effects depending primarily on the cumulative dose administered. The virtual field method is an inversion method dedicated to the problem of identification of mechanical properties from kinematic field measurements. This approach has been shown to be insensitive to borderline boundary uncertainties and robust, and has been successfully applied to different materials with non-linear behavior such as elastomers and biological tissues.

Objectives: The objective of this study was to assess the subtle changes in the mechanical properties of the left ventricle in ALL survivors exposed to doxorubicin associated or not to a cardioprotective agent.

Methods: Nine ALL survivors were prospectively included and divided into 3 groups according to their prognostic risk: standard risk (SR, $n=3$), high risk (HR, $n=3$) and high risk group who received dexrazoxane, a cardioprotective agent (HRdex, $n=3$). Healthy subjects ($n=3$) from an in-house study were also included. They all underwent a CMR acquisition including an ECG-gated cine TruFISP sequence at 3T (Siemens SkyraTM) using a 18-channel phased array body matrix coil. We proposed a virtual fields method based on the principle of virtual works. The only contribution that we considered was the virtual work done by the external forces (left ventricular pressure). The relation between stress and strain in the elastic isotropic regime allowed the estimation of the Young's modulus and shear modulus for the systole, early diastole, and late diastole. In case of success of the normality test and equal variance test, one-way analysis of variance and Holm-Sidak post-hoc method were performed between the four groups (HR, HRdex, SR, HV). In case of failure of the normality test, one-way analysis of variance on the ranks and Dunn's post-hoc method were performed.

Results: Considering 2 chambers view (2CH), in systole, for shear and Von Mises Stress, differences were found between HV and HR for shear stress ($p < 0.02$), and between all groups for Von Mises stress ($p < 0.024$). In systole, for Young Modulus, differences were found between HV and SR ($p < 0.001$), between HRdex and SR ($p < 0.001$), and between HV and SR ($p < 0.045$).

In late diastole, for Young Modulus, differences were found between HRdex and SR ($p < 0.001$), HR and SR ($p < 0.001$), HRdex and HV ($p = 0.003$), HR and HV ($p = 0.013$).

Considering 4 chambers view (4CH), in systole, for Young Modulus, differences were found between HR and SR ($p = 0.003$), HRdex and SR ($p < 0.001$), between all groups ($p < 0.001$). In early diastole, differences were found between HR and SR ($p = 0.007$), and between HR and HV ($p = 0.007$). In late diastole, differences were found between HR and SR, HR and HV, HRdex and HV, and HRdex and SR ($p = 0.007$).

Considering the axial view (AX), in systole, for the shear stress, differences were found between groups ($p = 0.044$). For the Von Mises Stress, differences were found between HRdex and HV. In end systole, for Young Modulus, differences were found between SR and HV ($p = 0.006$), HRdex and HV ($p < 0.007$). In Late diastole, for Young Modulus, differences were found between HR and HV ($p = 0.004$), SR and HV ($p = 0.005$).

Discussion: Previous studies showed that cardiac remodeling following anthracycline exposure is associated with thinning of the left ventricle wall, widening of LV diameter, and subsequent increase in systolic wall stress. This is in agreement with the increase of shear and Von Mises stress in the HR group compared to HRdex group. If enough damage occurs, the heart expands in size and the chamber wall become thinner, creating a picture similar to dilated cardiomyopathy. HR high value of Young Modulus as compared to all groups is in agreement with fibrosis observed with doxorubicin induced cardiotoxicity. Groups of survivor whose modulus of elasticity is greater tends to deform less easily, in agreement with observed dilated cardiomyopathy immediately following high-dose anthracycline treatment. Assuming external contribution only and quantifying the virtual strain using the CMR strains simplified the application of the virtual field method. The dynamic elastic modulus obtained along the cardiac cycle included both passive and contractile behaviors. The low number of subjects included in each group limited this study to a feasibility study.

Conclusion: Subtle changes in myocardium remodeling due to childhood cardiotoxicity can be accessed from the mechanical behavior analysis of the myocardial tissue based on cine-MRI images associated to the virtual field method. Our approach allowed the quantification of the internal stresses and elastic modulus at each pixel of the cine-MRI image, reflecting the nature of

myocardial tissue changes even in the same region of interest. The next modelling step will be to incorporate the contribution of the work done by the volumetric and acceleration forces.

Keywords: Cardiovascular cine-MRI, chemotherapy, Doxorubicin-induced cardiotoxicity, Dexrazoxane, myocardial stress fields, virtual fields methods, special virtual fields.

6.2 Introduction

During the last three decades, clinicians and physiologists clarified the differences between systolic and diastolic dysfunction. Systolic dysfunction may be considered as a default in myofibrils capacity to shorten against load, the ventricle loses the capacity to eject the blood with high pressure. In diastolic dysfunction, myofibrils cannot return to their rest position and the filling of the ventricle is incomplete. This dysfunction is caused by mechanical properties changes [4]. The evaluation of myocardium mechanical properties could provide an early diagnosis of cardiac muscle dysfunction prior to the onset of functional incompetence [5].

A linear isotropic material can be fully characterized using uni-axial tensile tests. For more complex materials, several other standard tests (flexion, indentation, creep, relaxation,...) can be performed to identify their complex mechanical behavior. Anisotropic material such as the myocardium requires the use of rigorous multi-axial tests in order to identify its mechanical properties. These are generally obtained by least-squares minimization of simulated curves of the mechanical behavior to experimental data. These experiments are generally conducted *ex-vitro* on pig or bovine hearts [182, 183].

Imaging allows the measurement of heterogeneous displacement fields and the mechanical properties can be inferred from these displacements. One of the biggest challenge in this area is to reduce the processing time as well as the effort required to optimize each customized model in order to be able to implement these techniques in a clinical setting.

The virtual field method (VFM) is an inversion method dedicated to the problem of identification of mechanical properties by kinematic field measurements. This approach has been shown to be insensitive to borderline boundary uncertainties [184], robust [140] and to have rapid convergence [185]. The method is also independent of the geometry of the specimen under test. It has been successfully applied to different materials with non-linear behavior such as elastomers [149, 186] and, in a biological context, to a tumor phantom using magnetic resonance elastography [187]. Avril et al. applied it to the study of *ex-vivo* human arteries taking into account the non-linear anisotropic properties of the tissue [188]. VFM can also be used to find local mechanical tissue parameters by dividing the geometry into regions [189]. The virtual field method allows to directly identify anisotropic rigidities of solid planes. Indeed, for the case of a linear behavior [136], the application of the virtual field method leads to a linear system whose inversion leads to the desired

coefficients [137]. The difficulty lies in the choice of the virtual field which has been the subject of several research studies, thus introducing the notion of special fields [138, 139]. These special fields minimize the influence of noise on the parameters to be identified, and take into account the boundary conditions [138-140].

For the non-linear case, the constitutive parameters to be determined do not depend linearly on the constitutive laws. A cost function is defined as the quadratic difference between virtual work of internal and external efforts. This method has been used for static flexion [141] and dynamic composite plates [142, 143], as well as for complex rigidities to treat viscoelastic cases [144]. It has also been used to characterize composites in the plane, in the elastic linear domain [145], or to identify damage [146]. It has been applied to metallic materials to identify elasto-plastic parameters [148, 190]. Preliminary work by Promma et al [149] on a hyper-elastic model led to the extension of the method to large deformations. Avril et al [19] applied the virtual field method to the biological tissue that forms the human arteries to characterize the anisotropic and hyper-elastic behavior.

In general, the virtual field method (VFM) use a chosen virtual displacement field for all the images, leads to the solving of a linear system of equations to obtain global mechanical parameters [136]. These methods are generally used to characterize the mechanical properties of materials, using particular virtual displacement fields, bending stiffness and applied loads [141-145].

In our approach, we used special virtual fields obtained from the real displacement fields quantified from MRI data of the beating heart and the intra-ventricular pressure estimated from cardiac hemodynamic measurements. This method provides the quantification of mechanical parameters fields that reflect the nature of the cardiac tissue. The aim of this study was to assess the subtle changes in the mechanical properties of the left ventricle in ALL survivors exposed to doxorubicin associated or not to a cardioprotective agent.

6.3 Methods

6.3.1 Cohort

Our study, approved by our institutional review board, included 9 cancer survivors from the PETALE project [163] and 3 healthy control volunteers, with their written informed consent. The cancer survivors were separated into 3 risk groups according to the cumulative doxorubicin dose received during the treatment, the volunteer's age at the leukemia diagnosis and other factors considered in previous studies [164, 165]. The standard risk (SR) group (n=3) received a median cumulative dose of Doxorubicin of 60.5 mg/m^2 . The high risk (HR) group (n=3) received a median cumulative dose of Doxorubicin of 286 mg/m^2 . The high risk with Dexrazoxane (HRdex) group (n=3), received the same median cumulative dose of Doxorubicin as the HR group along with a dose of a cardioprotective agent, the Dexrazoxane ($2877,9 \text{ mg/m}^2$). MRI acquisitions were performed 13.6 ± 7.3 years after treatment for the 9 cancer survivors. Since the cardiac hemodynamic data were not available for all subjects, we used estimated intra-ventricular pressure averages for each group from the available cardiac hemodynamic data (Figure 6-1).

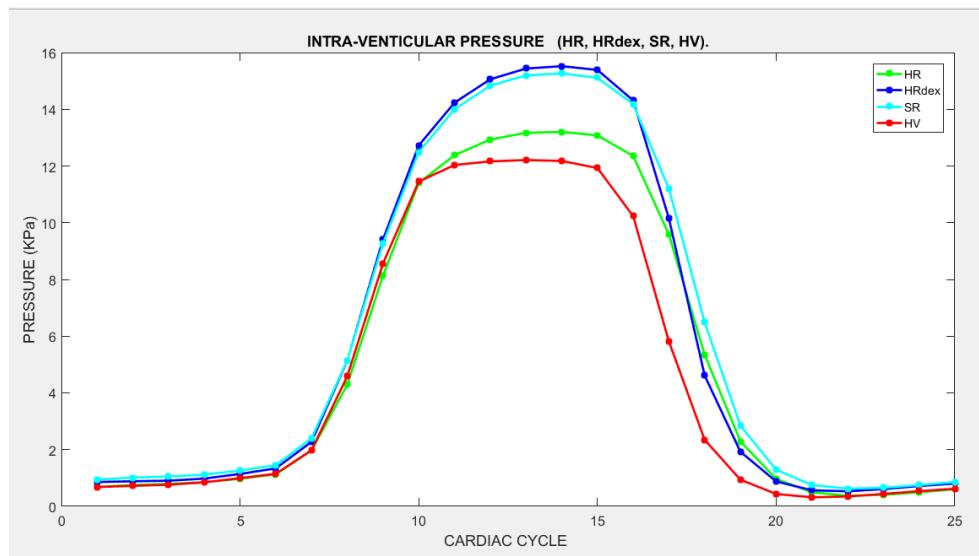


Figure 6-1 : Average curves of intra-ventricular pressure along the 25 phases of the cardiac cycle.

Average curves of intra-ventricular pressure, are used in the VFM method for each group (HR, HRdex, SR, and HV). The first phase is the end-diastole. End systole is around the 11th phase.

6.3.2 Images acquisition

MRI acquisition was done on a 3T device (Skyra™, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) using 18-channel phased array body matrix coil and an ECG-gated Steady State Free Precession (SSFP) cine sequence. Acquisition parameters were: slice thickness 8mm, repetition time 34.6ms, effective echo time 1.2ms, flip angle 38°, iPAT factor 3, matrix 208×210 and in-plane pixel size 1.25×1.25mm. Around 14 slices were acquired in the axial plane, and 5 slices in 2 chambers and 4 chambers planes. For the entire cardiac cycle, 25 images were acquired for each slice, with multiple breath holds.

6.3.3 Geometrical modeling

The displacement fields were obtained by optical flow technique for all the pixels of the image. The myocardium segmentation was done using an interactive implementation of Bezier curves. Each contour consisted of several Bezier curves with a parametric continuity of order 1. Each curve was manually adjusted to the myocardium edge using control points (Figure 6-2). Previous study demonstrated the intra-observer reproducibility (97%) and the inter-observer reproducibility (77-91%) of the this method [166].

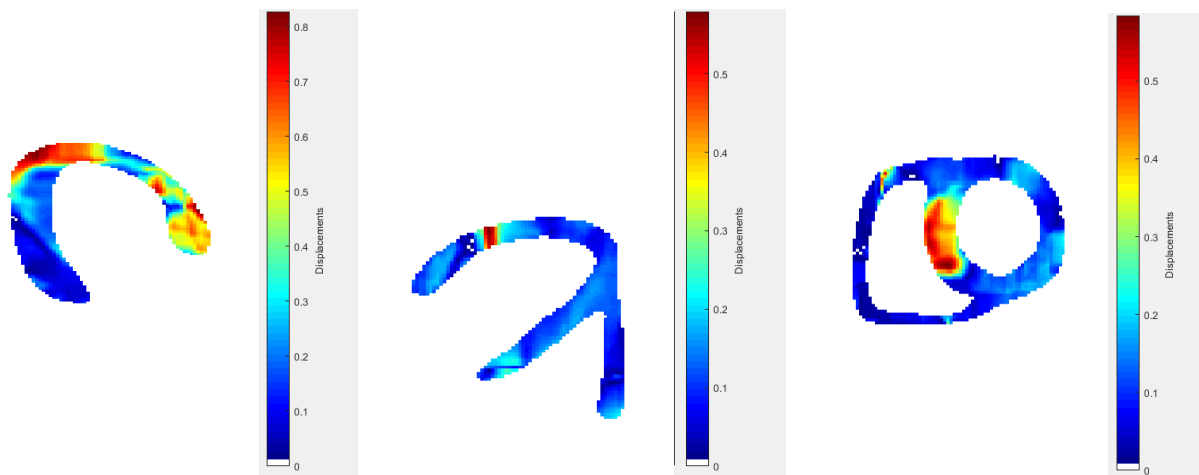


Figure 6-2 : Pixel displacements fields between two consecutive images computed from the local optical flow method, in 2CH (left), 4CH (center), and AX (right) views.

6.3.4 Virtual fields method

The virtual fields method (VFM) allows directly identifying myocardium tissue stress and mechanical properties, without iterations. This method is based on the principle of virtual works [133, 136], as expressed in Equation (6-1):

$$-\int_V \sigma : \varepsilon^* dV + \int_S \bar{T} \cdot u^* dS + \int_V b \cdot u^* dV = \int_V \rho a \cdot u^* dV \quad (6-1)$$

Where σ is the internal stress, ε^* the virtual strain, dV the volume, $\bar{T}$ the Loading in the direction normal to the surface S , u^* the virtual displacement, dS the surface, ρ the density, b the volumetric forces and a the acceleration. The virtual work of internal forces is defined in Equation (6-2). The virtual work of external forces is defined in Equation (6-3). The virtual work of acceleration is defined in Equation (6-4). * represents kinematically eligible fields that must satisfy boundary conditions.

$$W_{Int}^* = -\int_V \sigma : \varepsilon^* dV \quad (6-2)$$

$$W_{Ext}^* = \int_S \bar{T} \cdot u^* dS + \int_V b \cdot u^* dV \quad (6-3)$$

$$W_{Acc}^* = \int_V \rho a \cdot u^* dV \quad (6-4)$$

Considering a 2D plane loading to illustrate the method of virtual fields, the components of the stress are a function of the strain using the constitutive law (Equation 6-5), with Q_{ijkl} being the components of the rigidity matrix.

$$\sigma_{ij} = Q_{ijkl} \varepsilon_{kl} \quad (6-5)$$

$$\varepsilon_{ij} = \frac{1}{2}(u_{i,j} + u_{j,i}) \quad (6-6)$$

We attributed an orthotropic material to the myocardium (Equation 5-7).

$$Q_{16} = Q_{26} = 0 \quad (6-7)$$

We also assumed that the work done by acceleration and volumetric forces is negligible in the myocardium. Thus, we only considered the virtual work done by the intra-ventricular pressure. The principle of virtual work (Equation 6-1) for this particular case can be written as follows [133]:

$$\int_S (\sigma_1 \varepsilon_1^* + \sigma_2 \varepsilon_2^* + \sigma_6 \varepsilon_6^*) dS = \oint_L \bar{T} \cdot u^* dl \quad (6-8)$$

With T the pressure, u^* the virtual displacement, S the area of a pixel. The source term is a curvilinear integration made over a contour L of pixel.

By using the divergence theorem, Equation (6-8) can be written as follows:

$$\int_S (\sigma_1 \varepsilon_1^* + \sigma_2 \varepsilon_2^* + \sigma_6 \varepsilon_6^*) dS = \int_S \text{div}(T \cdot u^*) dS \quad (6-9)$$

Considering a constant pressure for each cycle and using Equations (6-6) and (6-9) entails the following Equations (6-10) and (6-11):

$$\int_S (\sigma_1 \varepsilon_1^* + \sigma_2 \varepsilon_2^* + \sigma_6 \varepsilon_6^*) dS = T \int_S (\varepsilon_1^* + \varepsilon_2^*) dS \quad (6-10)$$

$$(\sigma_1 \varepsilon_1^* + \sigma_2 \varepsilon_2^* + \sigma_6 \varepsilon_6^*) \Delta S = T(\varepsilon_1^* + \varepsilon_2^*) \Delta S \quad (6-11)$$

Where ΔS is the pixel area.

The special virtual strains fields were normalized for each pixel (Equations 6-12, 6-13, 6-14).

$$\int_S \varepsilon_1 \varepsilon_1^* dS = 1. \quad \int_S \varepsilon_2 \varepsilon_2^* dS = 1. \quad \int_S \varepsilon_6 \varepsilon_6^* dS = 1. \quad (6-12)$$

$$(\sigma_1 \varepsilon_1^* + \sigma_2 \varepsilon_2^* + \sigma_6 \varepsilon_6^*) = T(\varepsilon_1^* + \varepsilon_2^*) \quad (6-13)$$

$$(\sigma_1 \varepsilon_1^* + \sigma_2 \varepsilon_2^* + \sigma_6 \varepsilon_6^*) - T(\varepsilon_1^* + \varepsilon_2^*) = 0 \quad (6-14)$$

In our developed model, the special virtual strain fields (ε_1^* , ε_2^* , ε_6^*) were derived from that real displacement fields by normalisation over a pixel area. The intra-ventricular pressure T was known for each cycle. The unknown parameters (σ_1 , σ_2 , σ_6) were fitted using a quadratic minimization of Equation (6-14) to quantify the internal stress fields. Shear was inferred directly from the value of σ_6 in Equation (6-14). The relations between stress and strain, and stress and shear in the elastic isotropic regime (Equation 6-15) allowed estimating the Young's Modulus.

6.3.5 Tissue anisotropy due to collagen fiber orientation

Collagen network, enfold muscular fibers, is considered isotropic and passive [191-194]. Using microscopy, the fibers were found not perfectly aligned with the myocardium tissue [194]. The myocardium is composed of laminar architecture, in which we can identify three axes of symmetry, the first in the fiber direction, the second orthogonal to the first, located in layer plane, and the third orthogonal to the other two. Fibers directions will have more impact in the results of a 3D model than in the results of a 2D model [195].

Bi-axial tensile experiments have been carried out on myocardium samples by Hunter et al. [196]. The authors showed that the stress-strain relationship was different for each of the three micro-structural axes, first axe in the fibers direction, the second orthogonal to fibers, located in layer

plane, the third orthogonal to the layer plane. In 2D, fibers direction are taken into account by using different orthogonal views. The axial view is almost in the fibers direction while 2CH and 4CH views are almost in the cross fibers direction [197].

Young Modulus is calculating regarding the two principal directions.

Von Mises stress σ_{VM} was calculated using equation (6-16):

$$\sigma_{VM} = \sqrt{\sigma_1^2 + \sigma_2^2 - \sigma_1\sigma_2 + 3\sigma_6^2} \quad (6-15)$$

For each region of interest, in the two-chambers, four-chambers, and short-axis views, the Von Mises Stress, Shear stress, and Young's Modulus were averaged for each of the three considered cardiac phases (End Systole, Early Diastole, and Late Diastole).

6.3.6 Model validation

In this section, a comparison was made between two methods, finite element method (EF) and virtual field method (VFM). Regression was performed between Von Mises Stress, obtained by Finite Element Method (EF) [166], and by virtual field method (VFM), in end systole, early diastole, and late diastole, for the same cohort of leukemia survivors.

6.3.7 Statistical comparison between groups

Data normality was verified with the Shapiro-Wilk test. Data equal variance test was also performed. In case of success of the normality test and equal variance test, one-way analysis of variance and Holm-Sidak post-hoc method were performed between the four groups (HR, HRdex, SR, HV), for each of the three phases. In case of failure of the normality test, one-way analysis of variance on the ranks and Dunn's post-hoc method were performed,

6.4 Results

6.4.1 Model Validation

Von Mises Stress fields obtained by VFM are inferior and not in the same range, 5 to 10 times lower compared to the fields obtained by EF method. Trend curve is the same according to correlation coefficient r , for the same cohort considering the complete cardiac cycle (figure 6-3).

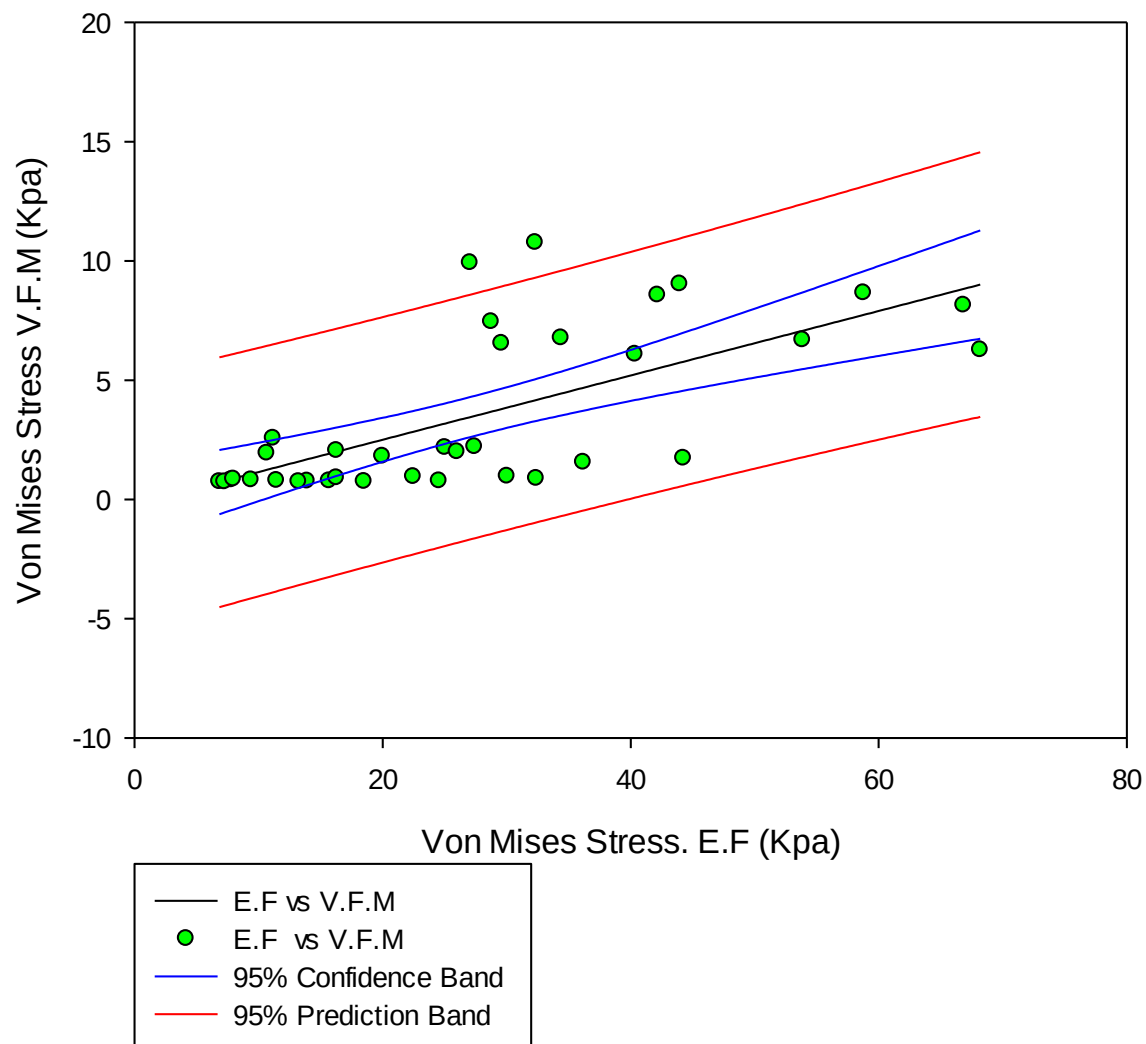


Figure 6-3 : Regression on Von Mises Stress. (E.F) vs (VFM)

6.4.2 Mapping Fields Comparison Between Groups in 2-chambers view

At end systole, HR shear stress fields intensity is higher compared to all groups. SR and HRdex intensity fields are almost similar. All shear stress fields are homogenous in intensity, with small spots of high intensity in HV, and spots with lower intensity in cancer survivor (Figure 6-4).

At early diastole, HV, HR, and SR, HRdex, have the same color bar graduation. All shear stress fields are homogenous in terms of intensity scatter level. HRdex and SR intensity fields are almost similar. SR intensity is inferior compared to HV and HR. High intensity spots are observed in all groups (Figure 6-5).

At late diastole, same color bar graduation is observed for all groups. All shear stress fields are homogenous in term of intensity scatter level. Smalls little spots with high intensity are observed in HR and SR (Figure 6-6).

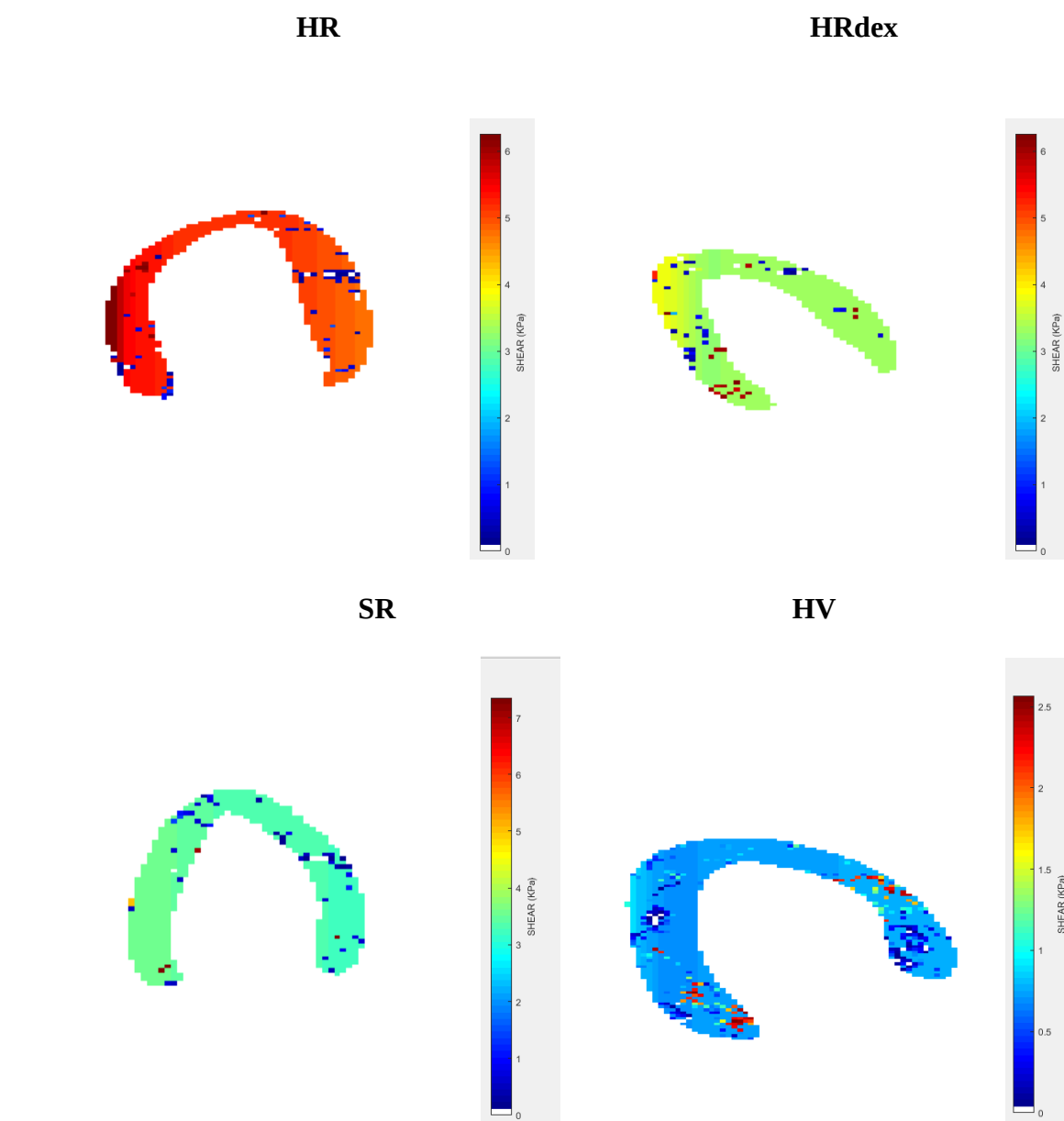


Figure 6-4 : Shear Stress mapping comparison at End Systole in 2CH view for HR, HRdex, SR, HV.

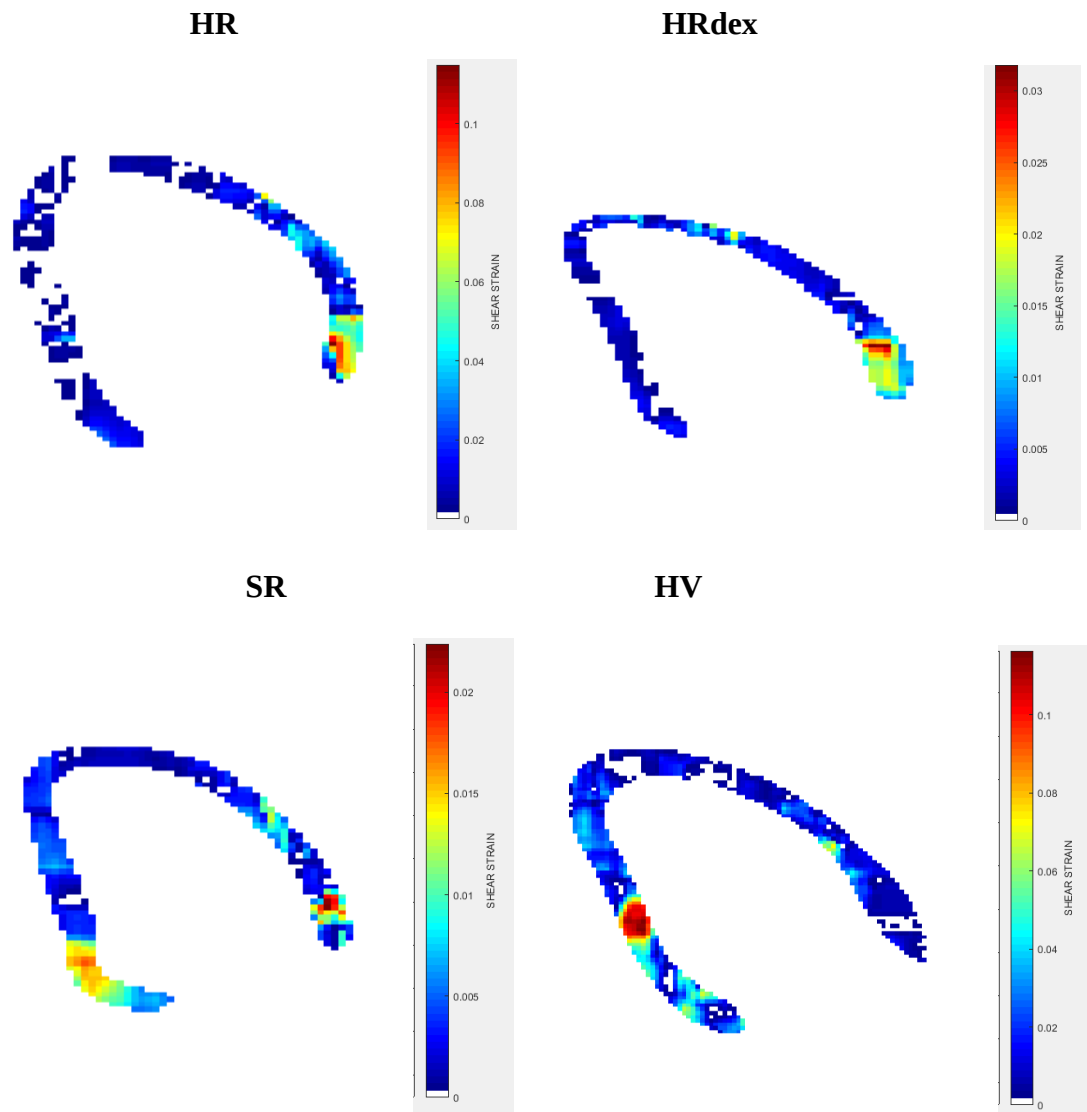


Figure 6-5 : Shear Stress mapping fields comparison at Early Diastole in 2CH view for HR, HRdex, SR, HV.

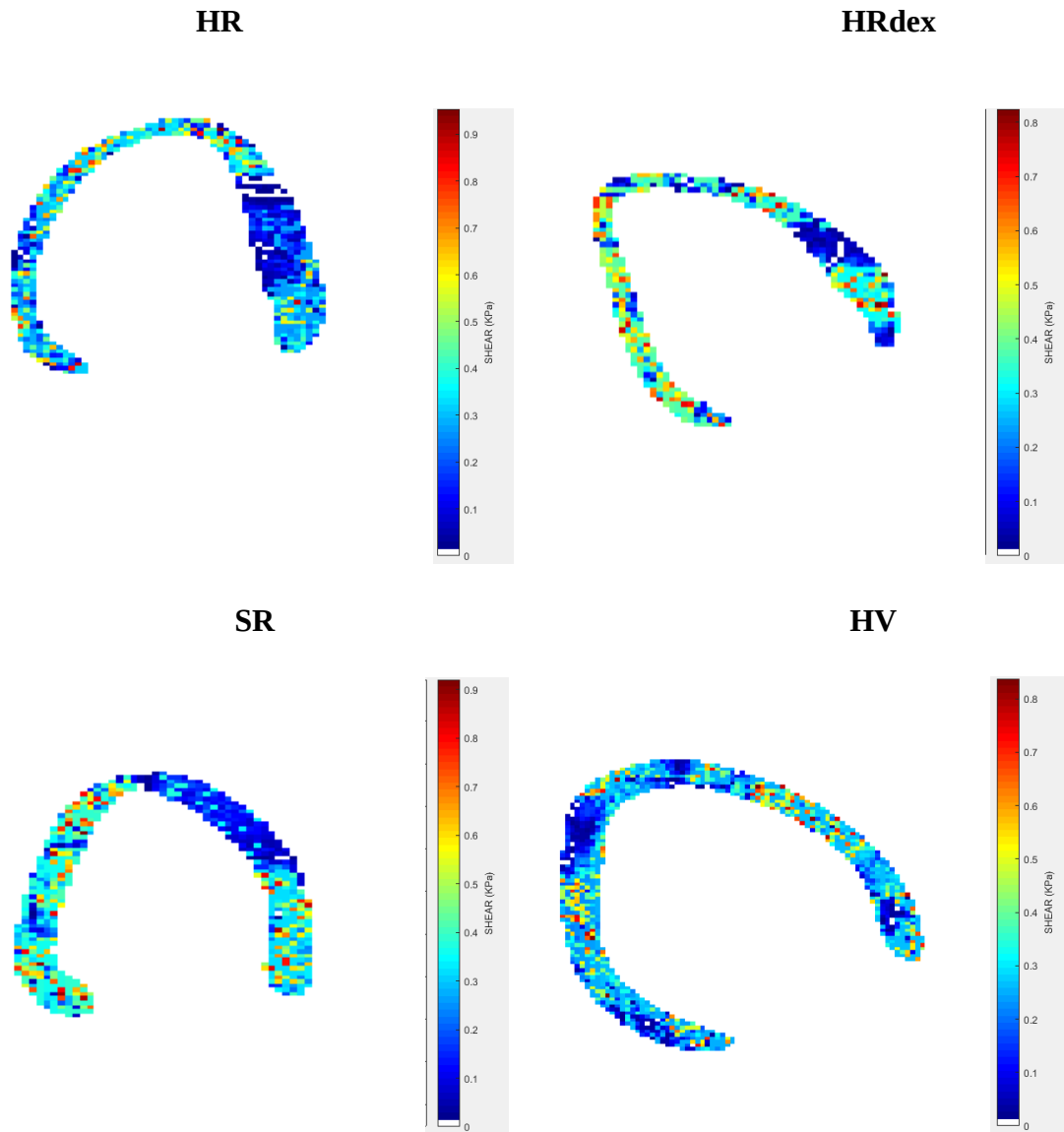


Figure 6-6 : Shear Stress mapping comparison at Late Diastole in 2CH view for HR, HRdex, SR, HV.

At end systole, change in color bar graduation is observed for HV. All Von Mises Stress fields are homogenous in term intensity scatter level. HRdex and SR intensity fields are almost similar. HV field intensity is inferior compared to HR, with small spots of high field intensity (Figure 6-7).

At early diastole, almost the same color bar graduation is observed for all groups. All Von Mises Stress fields are homogenous in terms of intensity scatter level. Low-medium-high intensity spots are observed in all groups (Figure 6-8).

At late diastole, same color bar graduation is observed for all groups. All Von Mises Stress fields are not homogenous in terms of intensity scatter level. Low-medium-high intensity spots are observed in all groups (Figure 6-9).

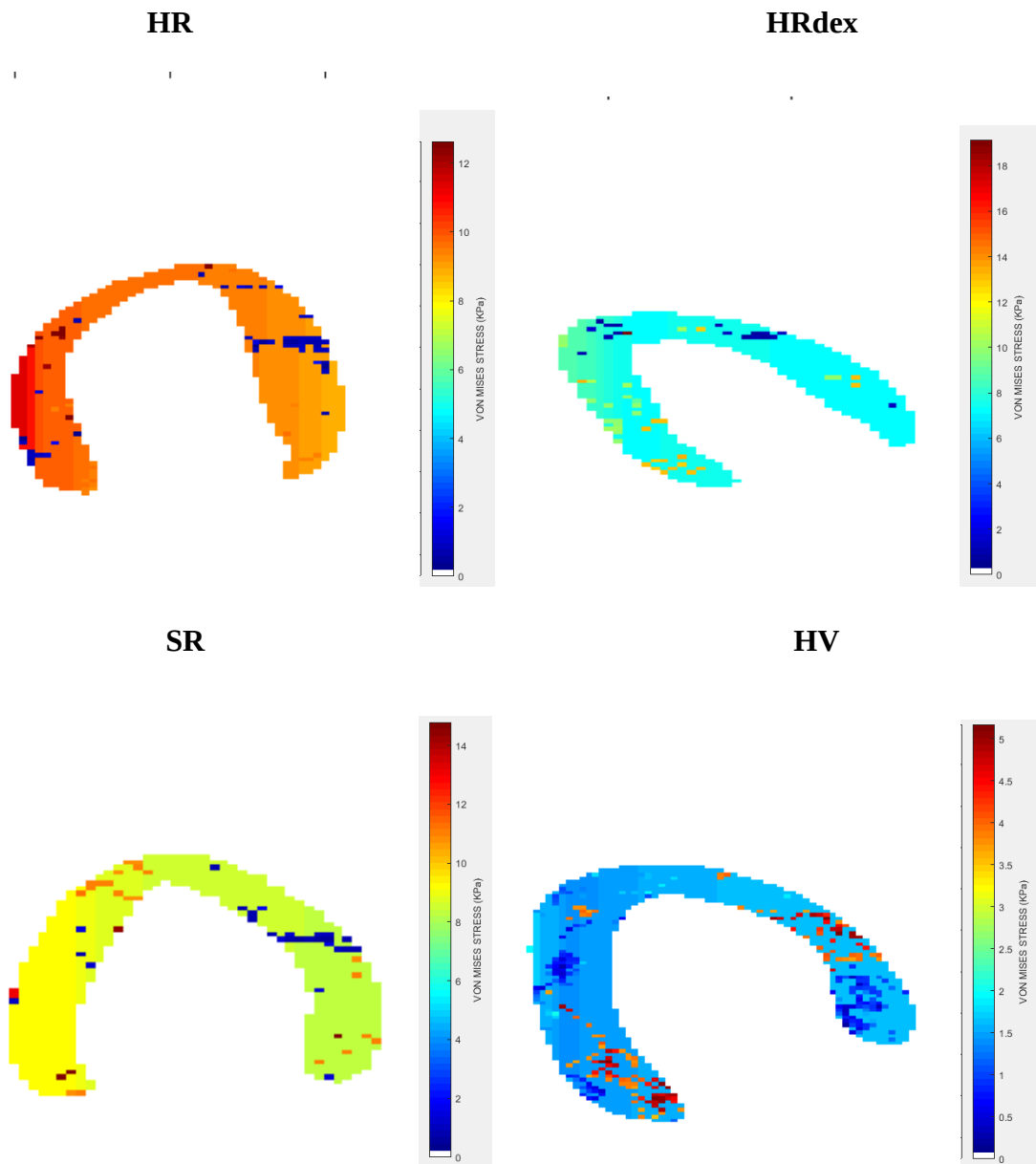


Figure 6-7 : Von Mises Stress mapping comparison at End Systole in 2CH view for HR, HRdex, SR, HV.

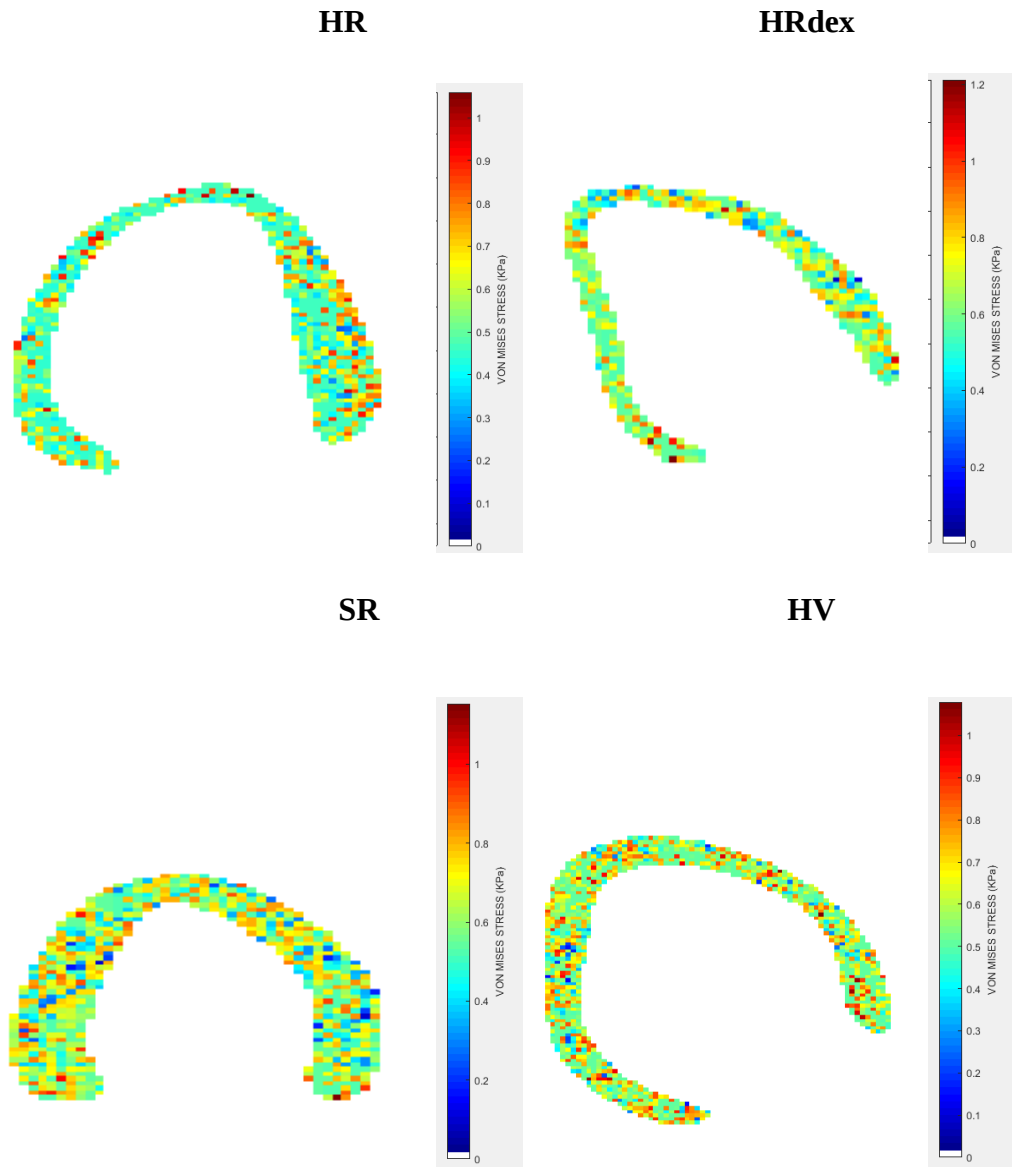


Figure 6-8 : Von Mises Stress mapping comparison at Early Diastole in 2CH view for HR, HRdex, SR, HV.

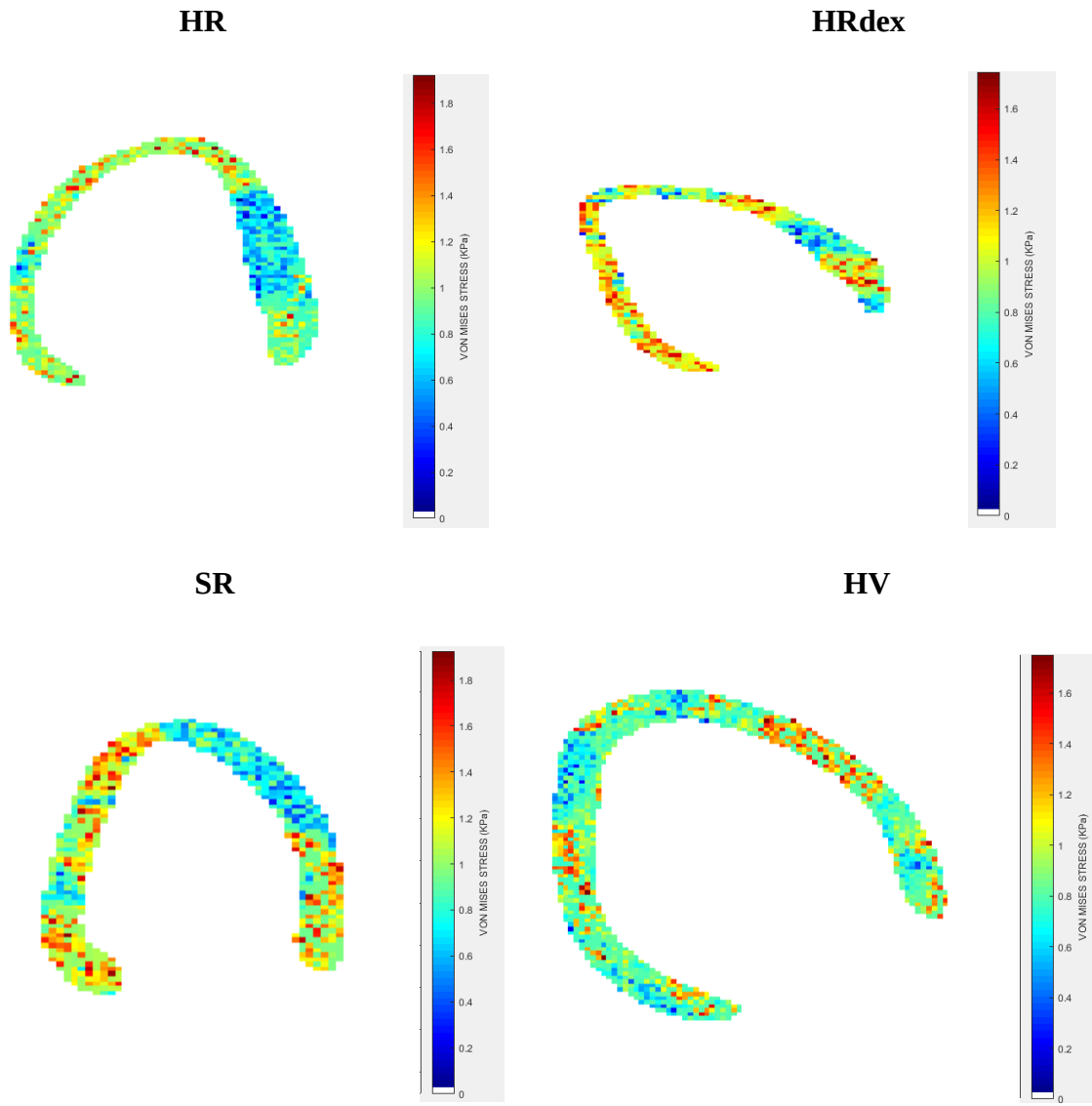


Figure 6-9 : Von Mises Stress mapping comparison in Late Diastole in 2CH view for HR, HRdex, SR, HV.

At end systole, HR Young Modulus fields intensity is lower compared to all groups. High intensity small spots are scattered homogeneously for all myocardium in HRdex, in a part of it for HV and HR, compared to all groups (Figure 6-10).

At early diastole, all Young Modulus fields intensity are homogenous. The fields intensity is almost the same for all groups, with small spots of high intensity for all groups (Figure 6-11).

At late diastole, all Young Modulus fields intensity are homogenous. The fields intensity is almost the same for all groups, with small spots of high intensity for all groups (Figure 6-12).

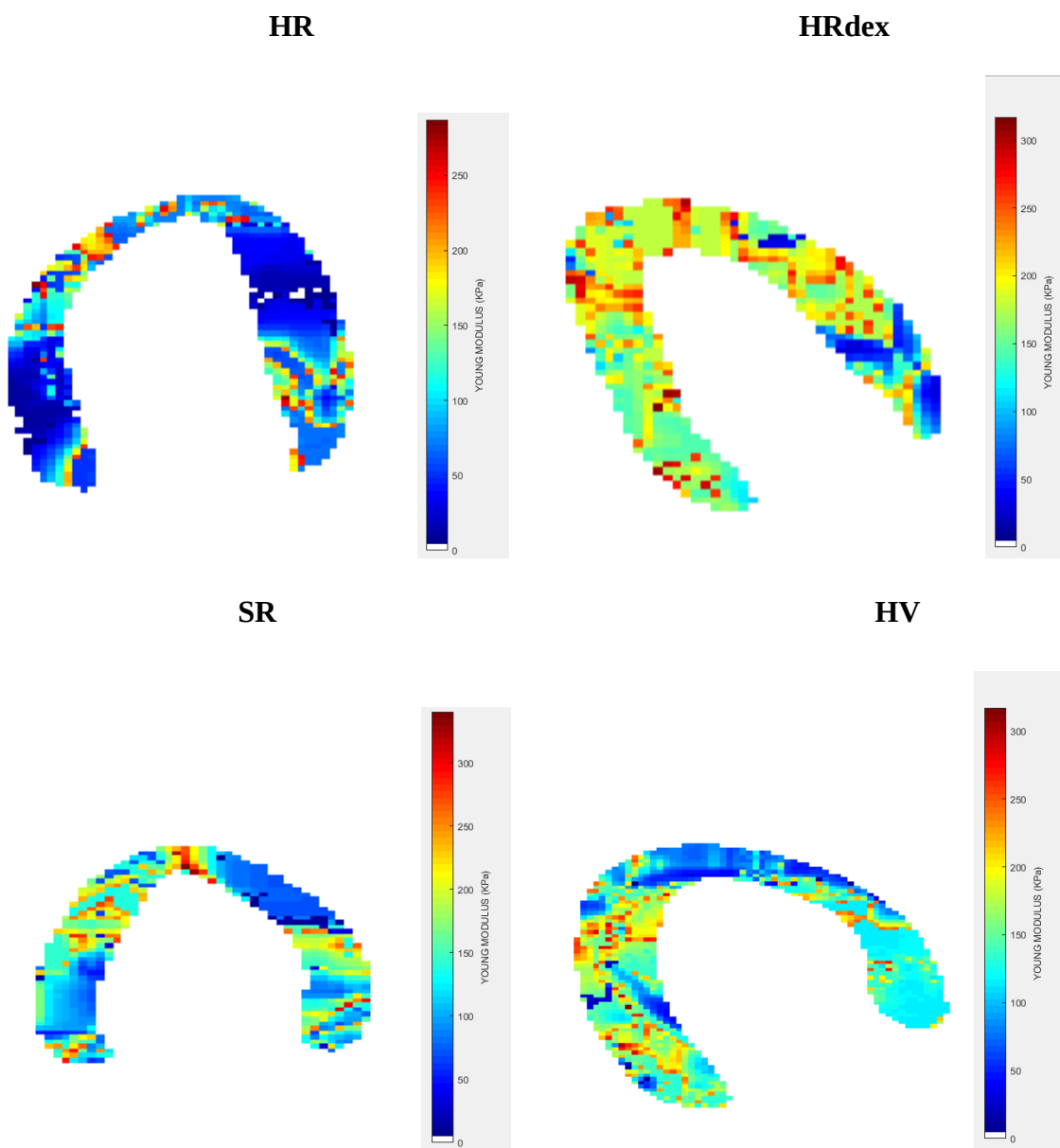


Figure 6-10 : Young Modulus mapping comparison at End Systole in 2CH view for HR, HRdex, SR, HV.

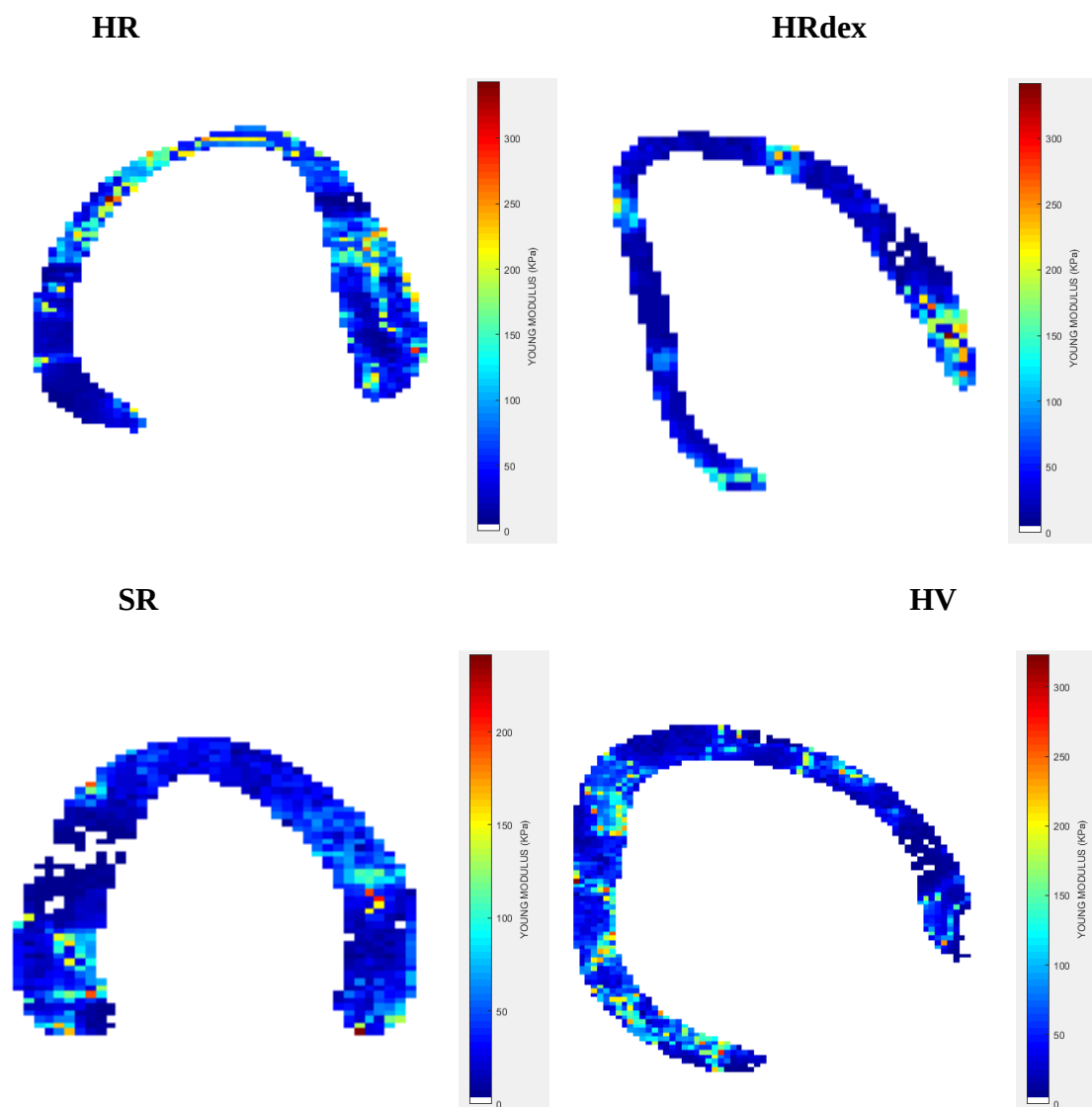


Figure 6-11 : Young Modulus mapping comparison at Early Diastole in 2CH view for HR, HRdex, SR, HV.

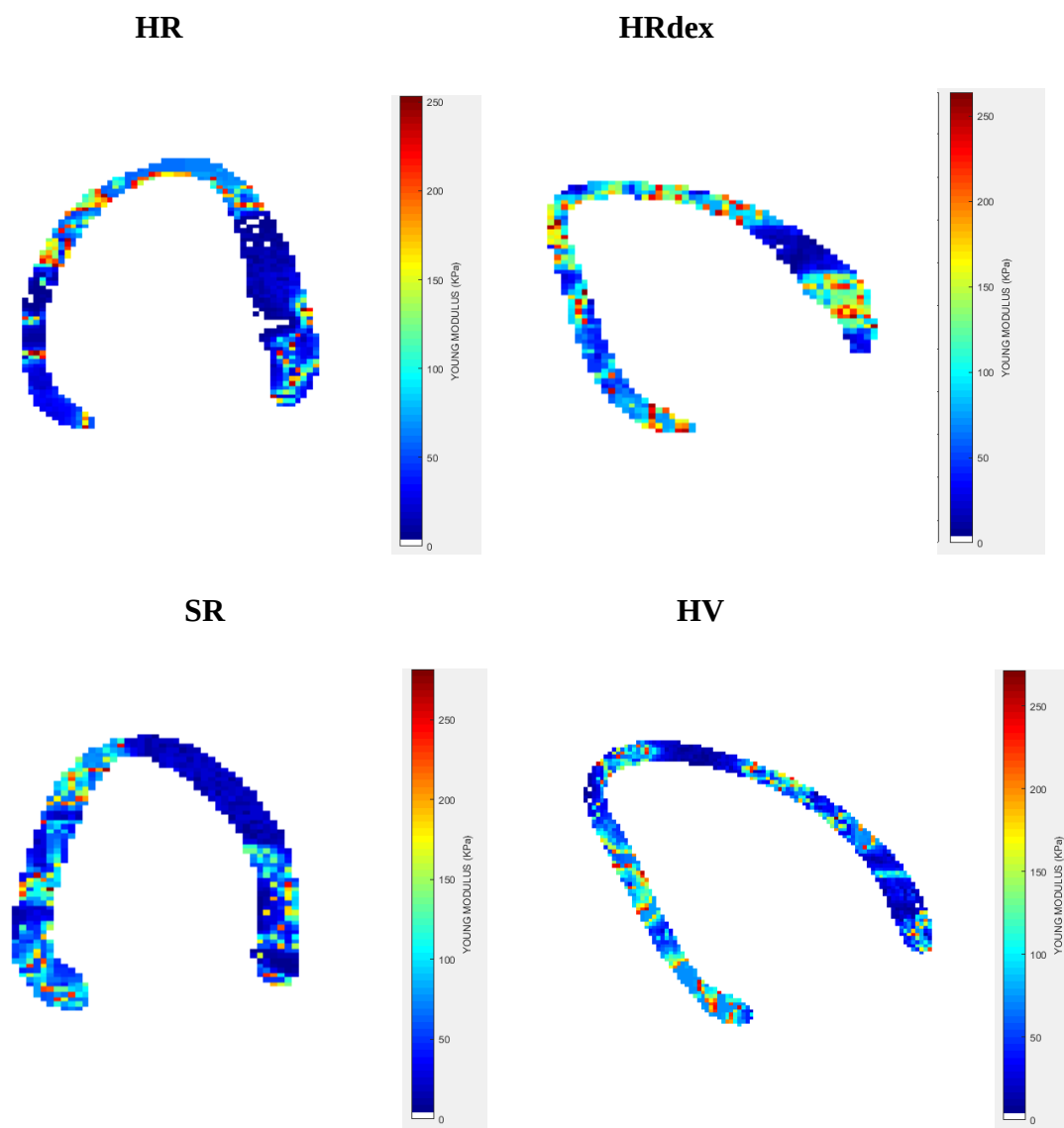


Figure 6-12 : Young Modulus mapping comparison at Late Diastole in 2CH view for HR, HRdex, SR, HV.

6.4.3 Mapping Fields Comparison Between Groups in 4-chambers view

At end systole, HR Shear Stress color bar graduation is superior compared to all groups. SR and HV shear stress color bar graduation are in the same range, and have an homogenous fields. HR intensity field is higher compared to all groups. SR field intensity is Higher compared to HRdex, with high field intensity small spots scattered in HRdex (Figure 6-13).

At early diastole, same color bar graduation is observed for all groups. All shear stress fields intensities are homogenous. The fields intensity is almost the same for all groups, with smalls spots of high intensity for all groups (Figure 6-14).

At late diastole, same color bar graduation is observed for all groups. All shear stress fields intensities are almost homogenous. The fields intensity is almost the same for all groups, with smalls scattered spots of high intensity for all groups (Figure 6-15).

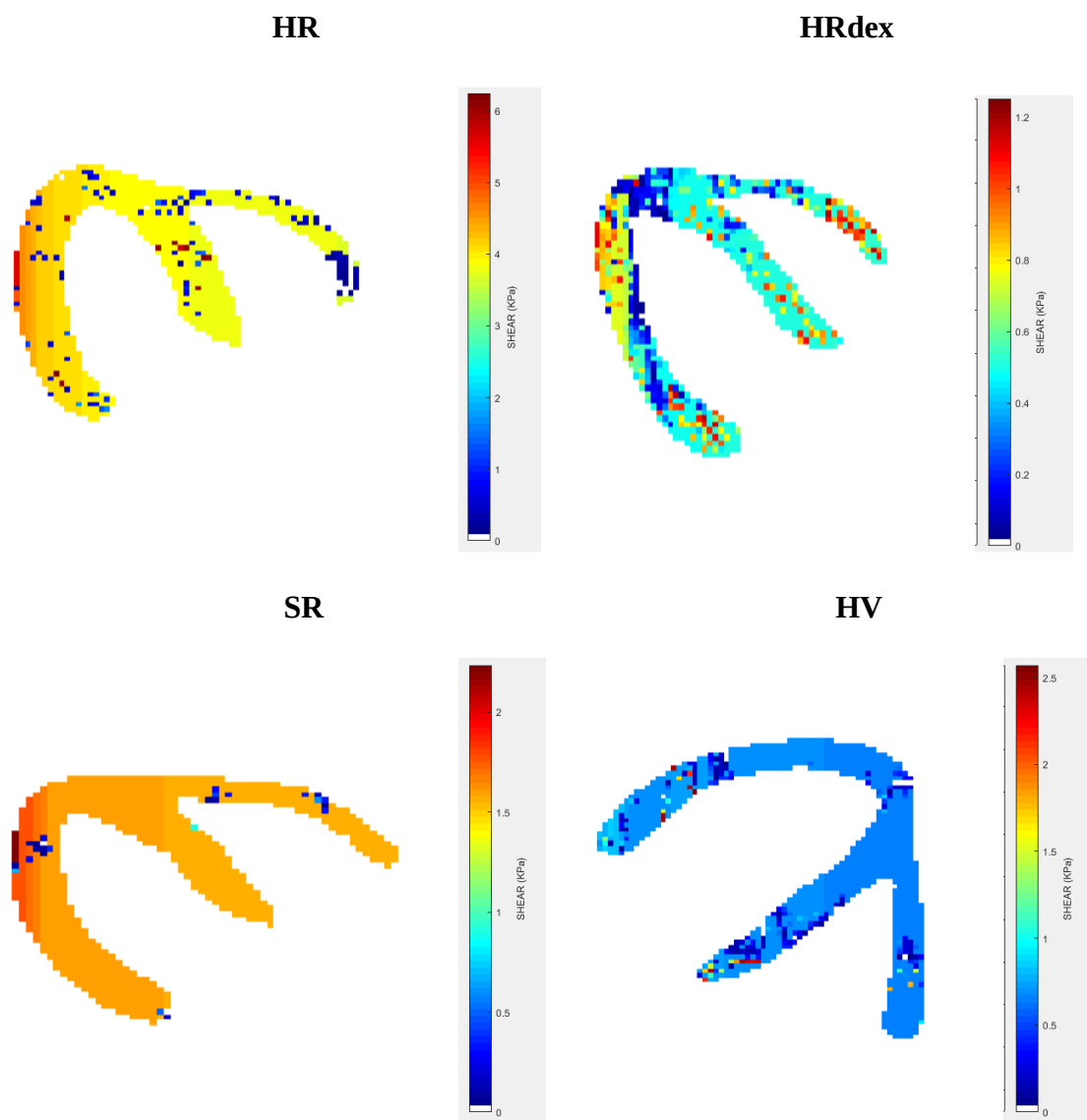


Figure 6-13 : Shear Stress mapping comparison at End Systole in 4CH view for HR, HRdex, SR, HV.

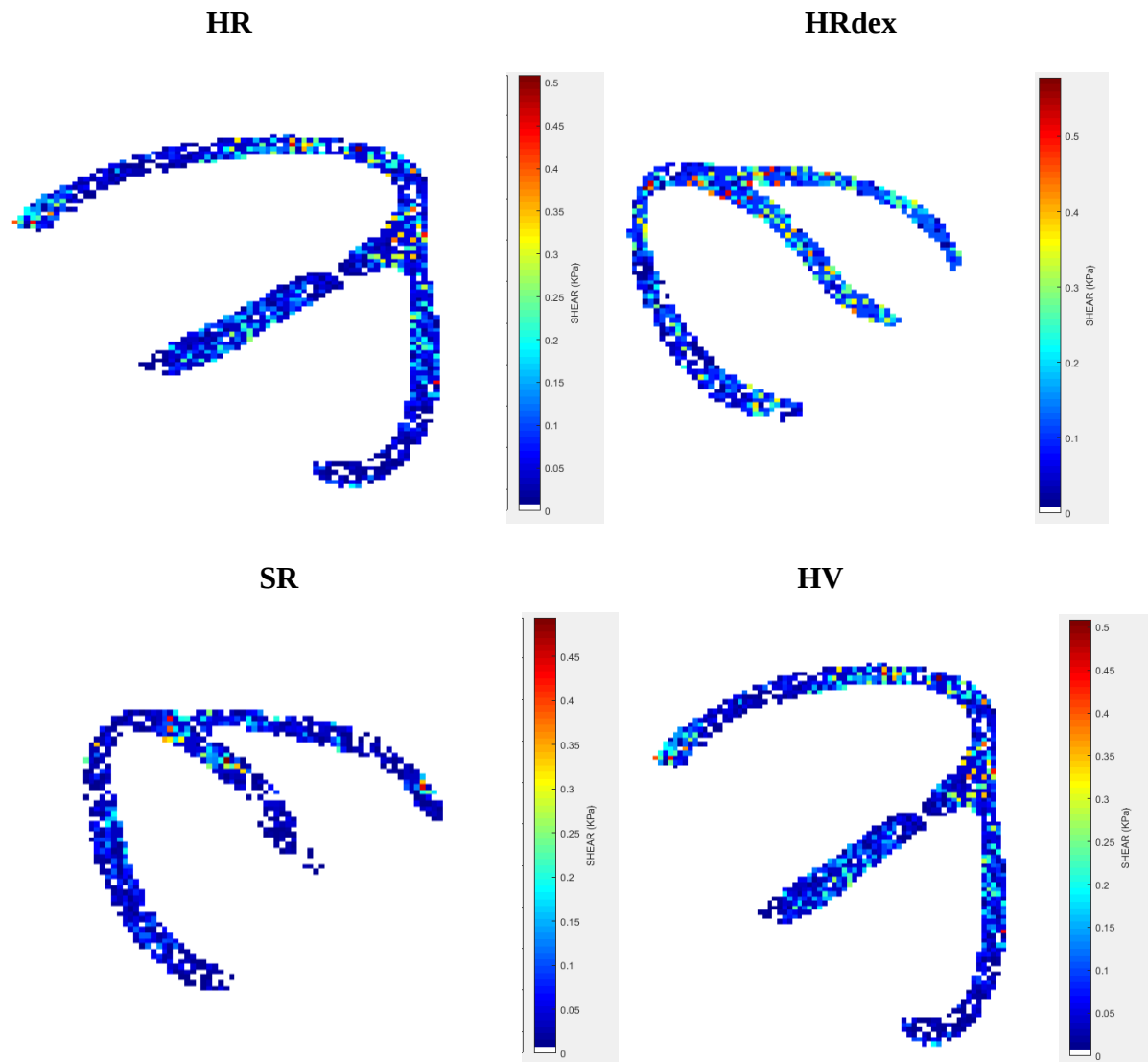


Figure 6-14 : Shear Stress mapping comparison at Early diastole in 4CH view for HR, HRdex, SR, HV.

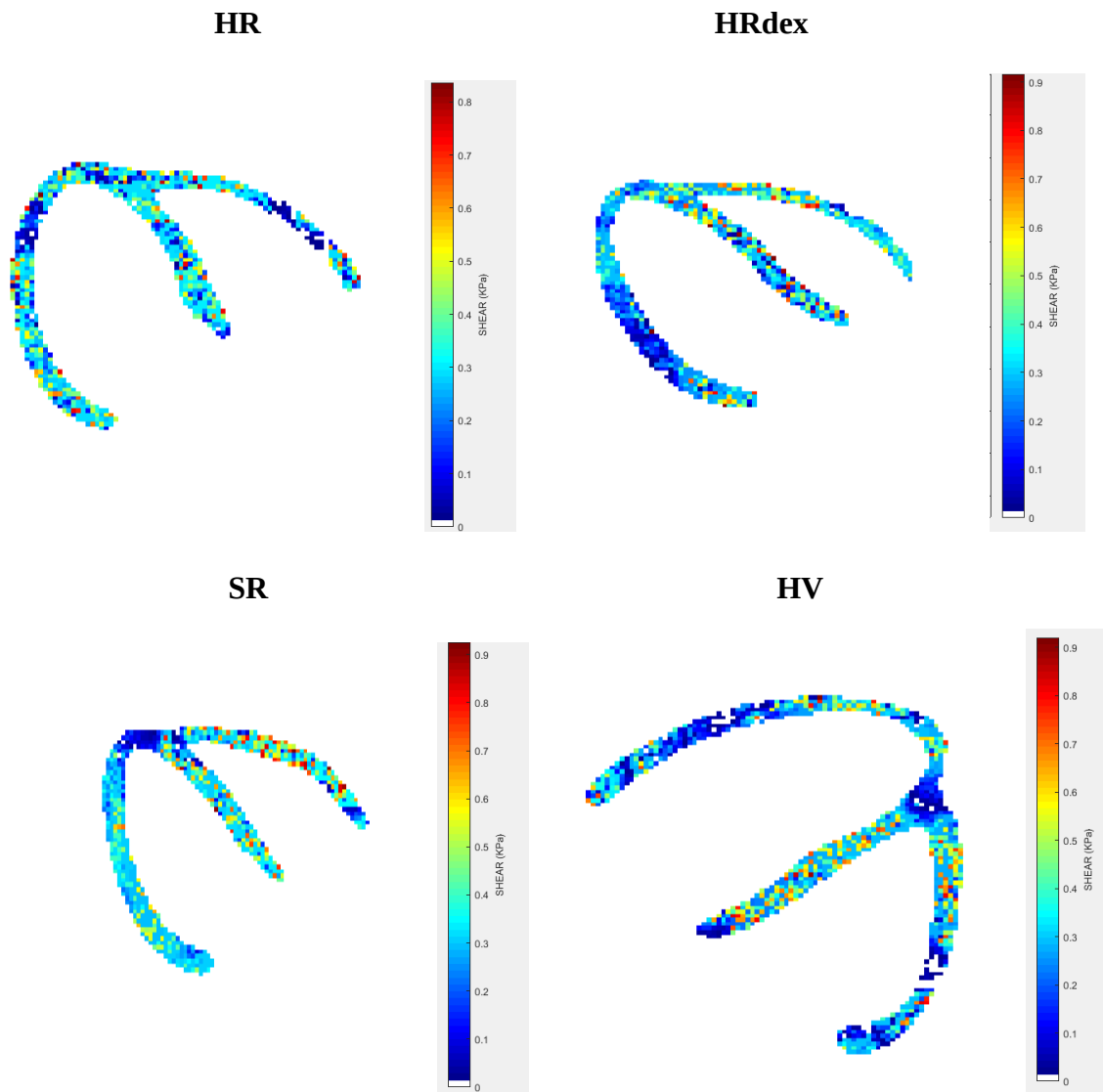


Figure 6-15 : Shear Stress mapping comparison at Late Diastole in 4CH view for HR, HRdex, SR, HV.

At end systole, HR and SR color bars graduation are almost the same. HR and SR Von Mises Stress fields intensity are homogenous, and HR Von Mises stress field intensity is little higher compared to SR. HV Von Mises Stress field intensity is higher compared to HRdex. Small spots in the septum are observed with low field intensity for HV, and with higher intensity in HRdex (Figure 6-16).

At early diastole, same color bar graduation is observed for all groups. All Von Mises stress fields intensity are almost homogenous. The Von Mises stress fields intensity is almost the same for all groups, with small scattered spots of high field intensity for all groups (Figure 6-17).

At late diastole, same color bar graduation is observed for all groups. All Von Mises stress fields intensity are almost homogenous. Von Mises stress fields intensity is almost the same for all groups, with small scattered spots of high field intensity for all groups in the septum (Figure 6-18).

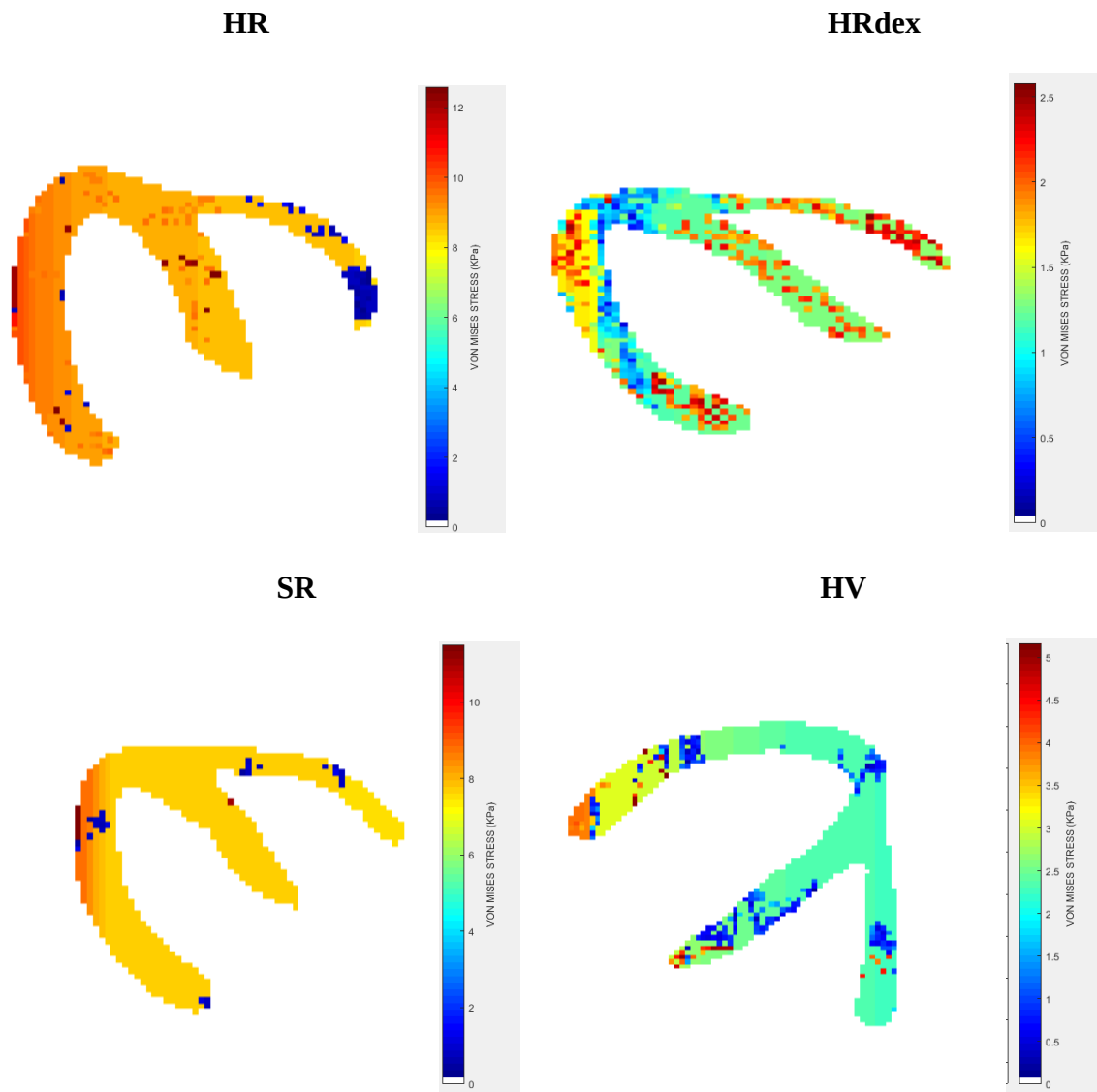


Figure 6-16 : Von Mises Stress mapping comparison at End Systole in 4CH view for HR, HRdex, SR, HV.

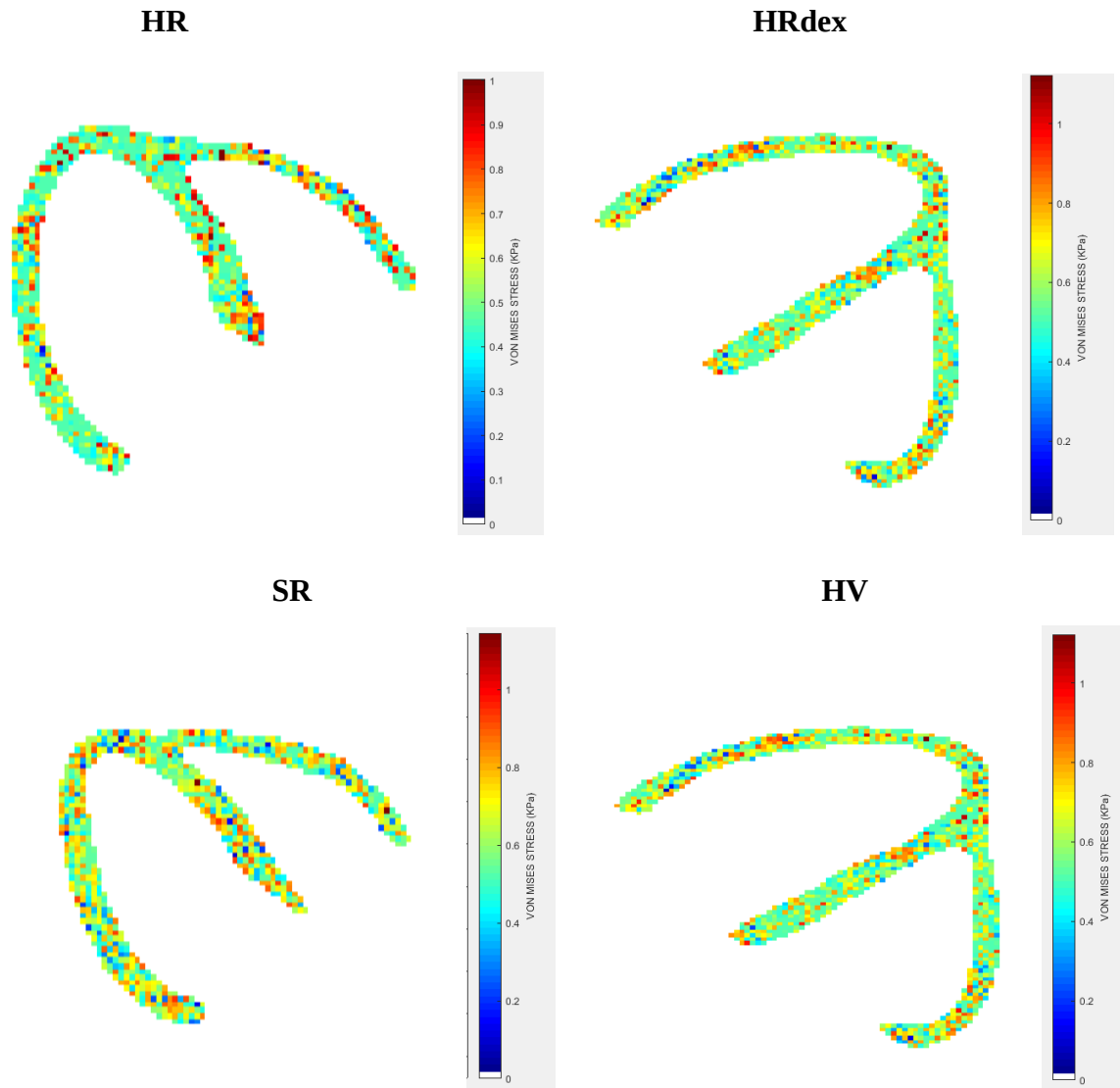


Figure 6-17: Von Mises Stress mapping comparison at Early diastole in 4CH view for HR, HRdex, SR, HV.

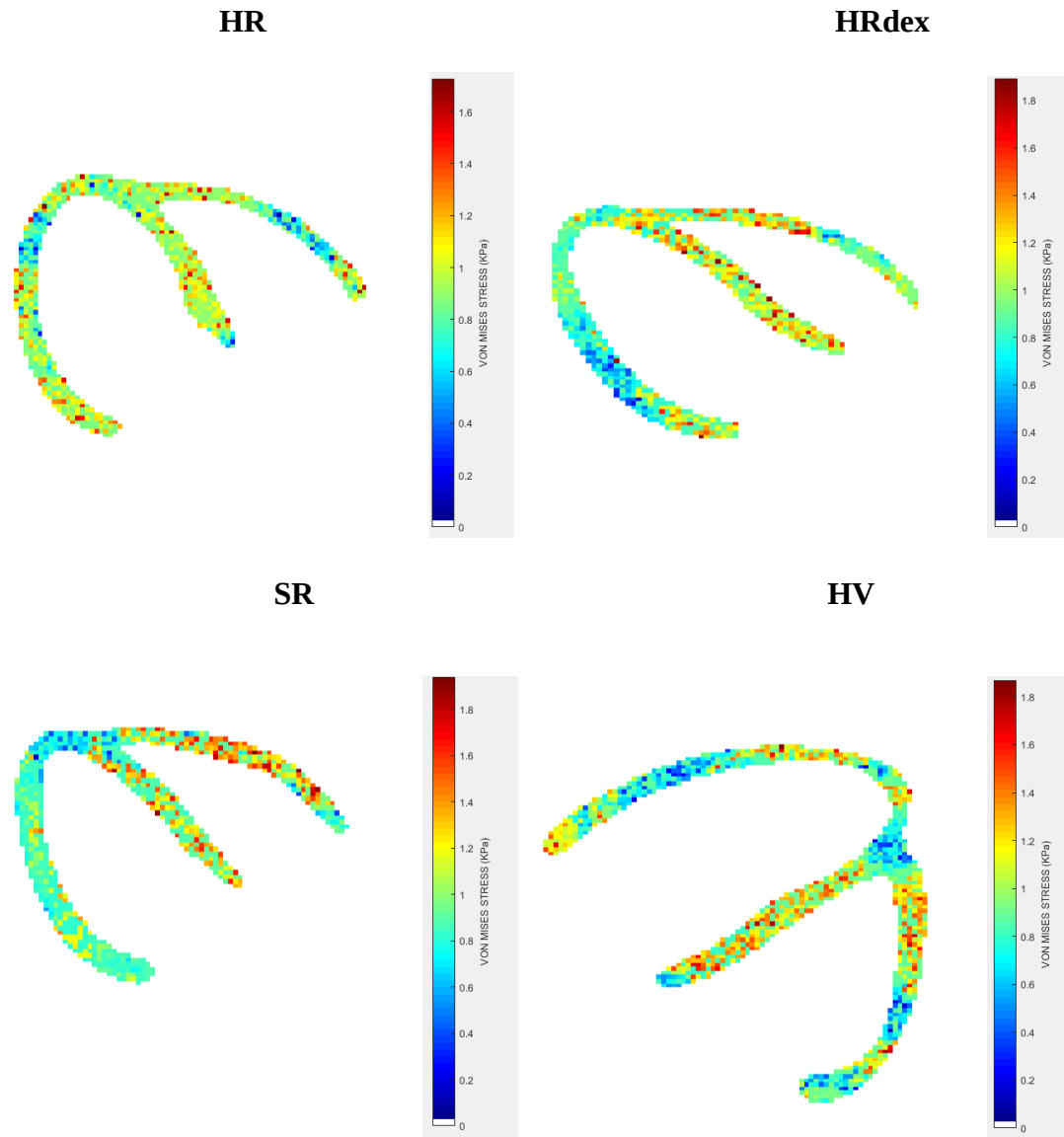


Figure-6-18 : Von Mises Stress mapping comparison at Late Diastole in 4CH view for HR, HRdex, SR, HV.

At end systole, almost the same color bars graduation is observed between groups except for HV. HV Young's Modulus field intensity is lower compared to all groups. Large region with high intensity in HRdex is observed, including a part of the septum in SR. HR and HV Young Modulus fields intensity are homogenous, with a high intensity spot in HV (Figure 6-19).

At early diastole, same color bars graduation is observed for all groups, except for HRdex. All Young Modulus fields intensity are homogenous, with high intensity smalls scattered spots in a part of the septum in HR, and spots of medium-high filed intensity in HV (Figure 6-20).

At late diastole, same color bars graduation is observed for HR and HV. SR have a lower color bar graduation compared to all groups. All Young Modulus fields intensity are homogenous, with medium-high field intensity smalls scattered spots in a part of the septum for HR, and spots medium-high intensity in HV, with low-medium field intensity in septum for HRdex (Figure 6-21).

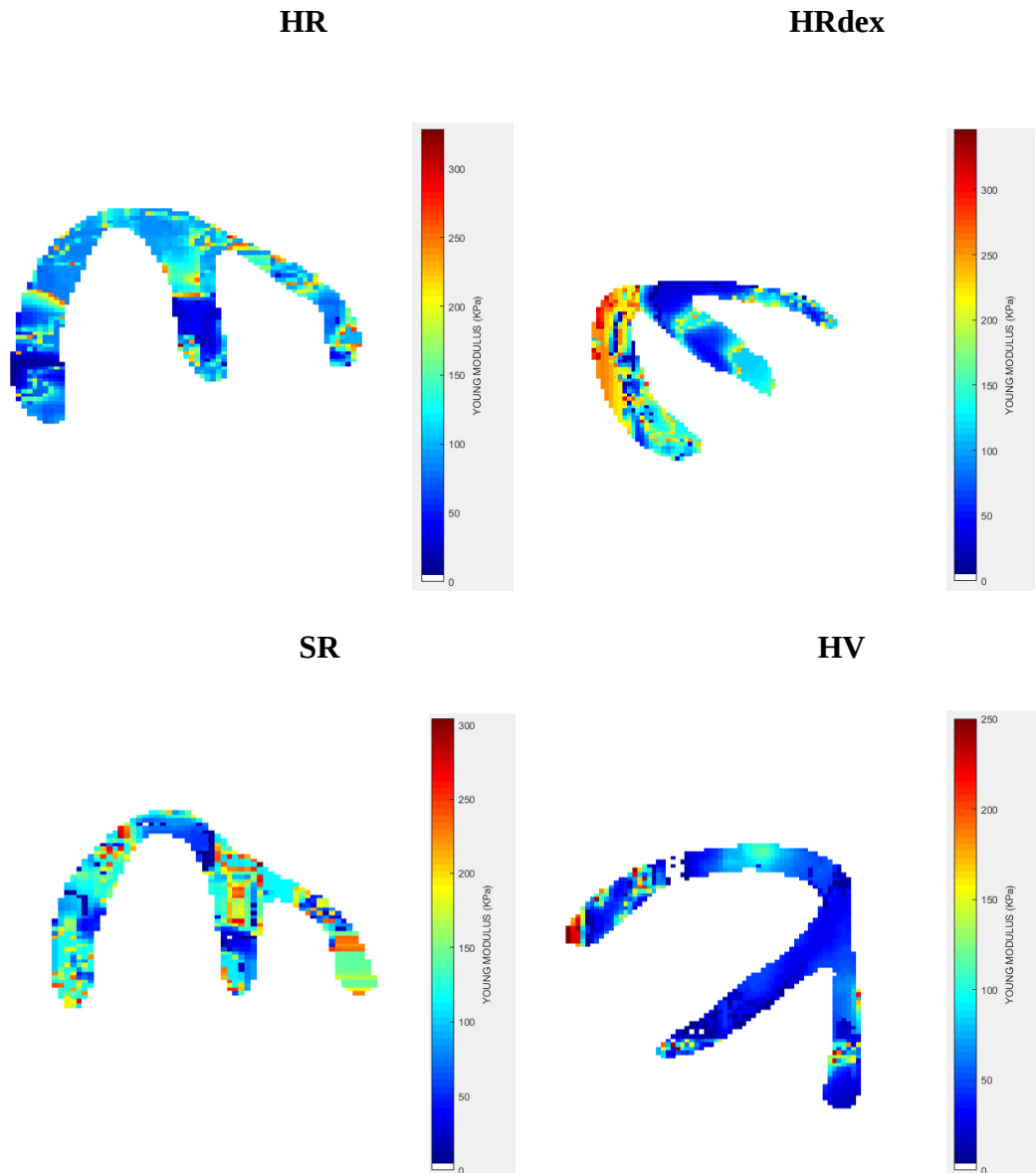


Figure 6-19 : Young Modulus mapping comparison at End Systole in 4CH view for HR, HRdex, SR, HV.

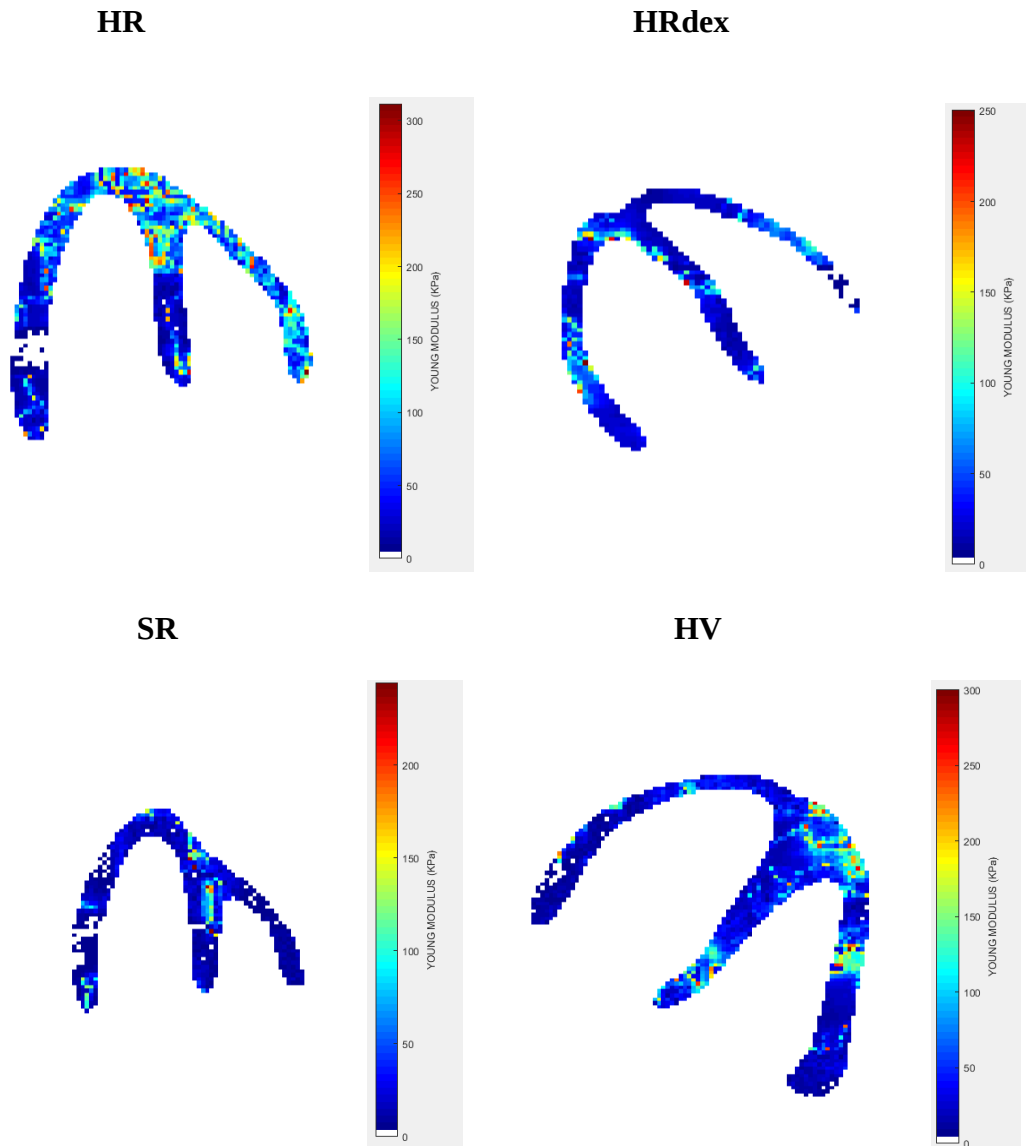


Figure 6-20 : Young Modulus mapping comparison at Early Diastole in 4CH view for HR, HRdex, SR, HV.

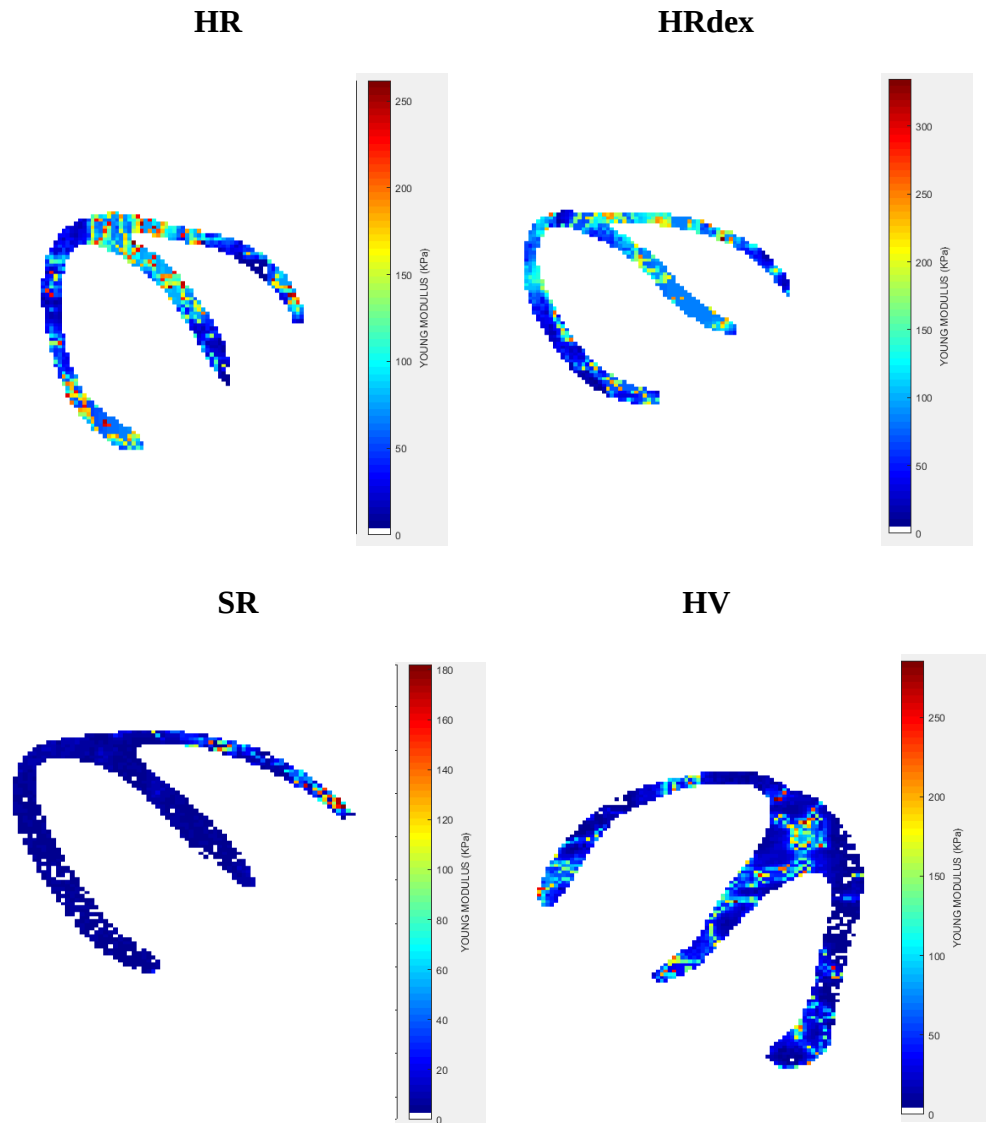


Figure 6-21 : Young Modulus mapping comparison at Late Diastole in 4CH view for HR, HRdex, SR, HV.

6.4.4 Mapping Fields Comparison Between Groups in axial view

At end systole, not the same color bars graduation is observed for all groups. All shear stress fields intensity are homogenous, with low field intensity small spots in a part of the septum in HV. HR and SR Shear Stress fields intensity are higher compared to HRdex, and HV, respectively (Figure 6-22).

At early diastole, almost the same color bars graduation is observed for all groups. HV shear stress field intensity is homogenous, and lower compared to all groups. Low-medium-high intensity small spots are observed in septum for HV, SR, and HRdex (Figure 6-23).

At late diastole, almost same color bars graduation is observed for all groups. Low-high-medium intensity small spots are observed in septum for cancer survivors (Figure 6-24).

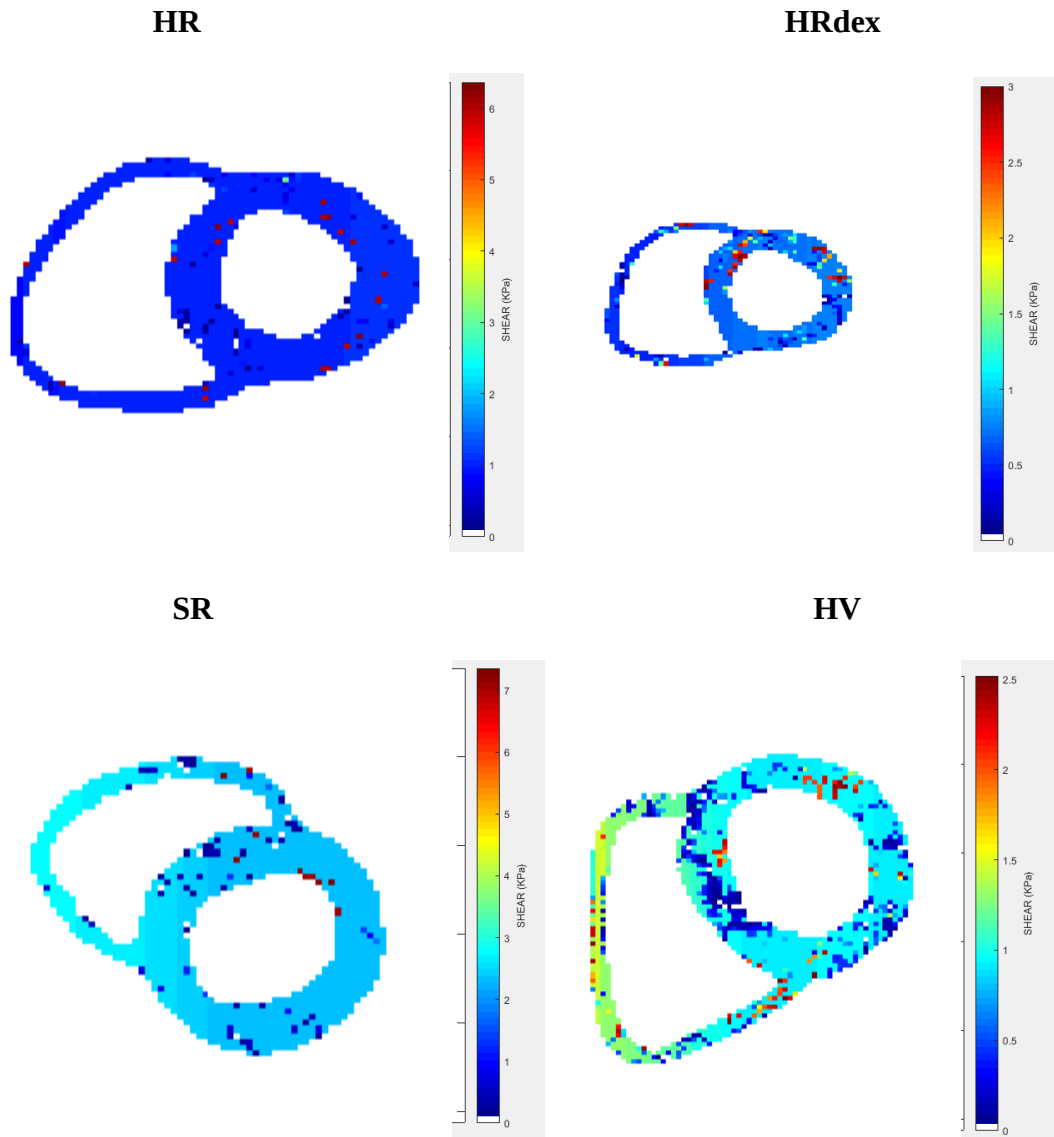


Figure 6-22 : Shear Stress mapping comparison at End Systole in AX view for HR, HRdex, SR, HV.

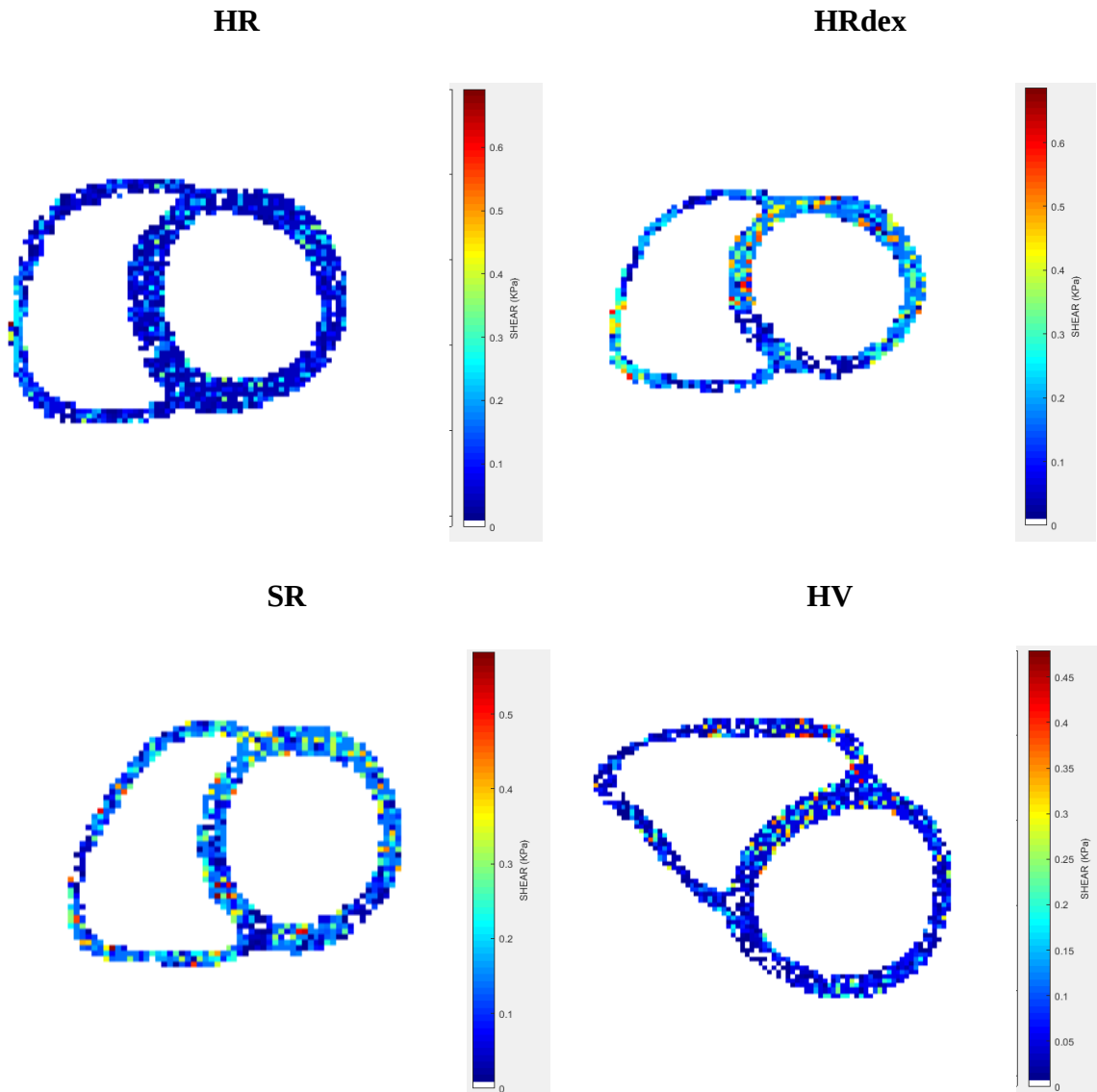


Figure 6-23 : Shear Stress mapping comparison at Early Diastole in AX view for HR, HRdex, SR, HV.

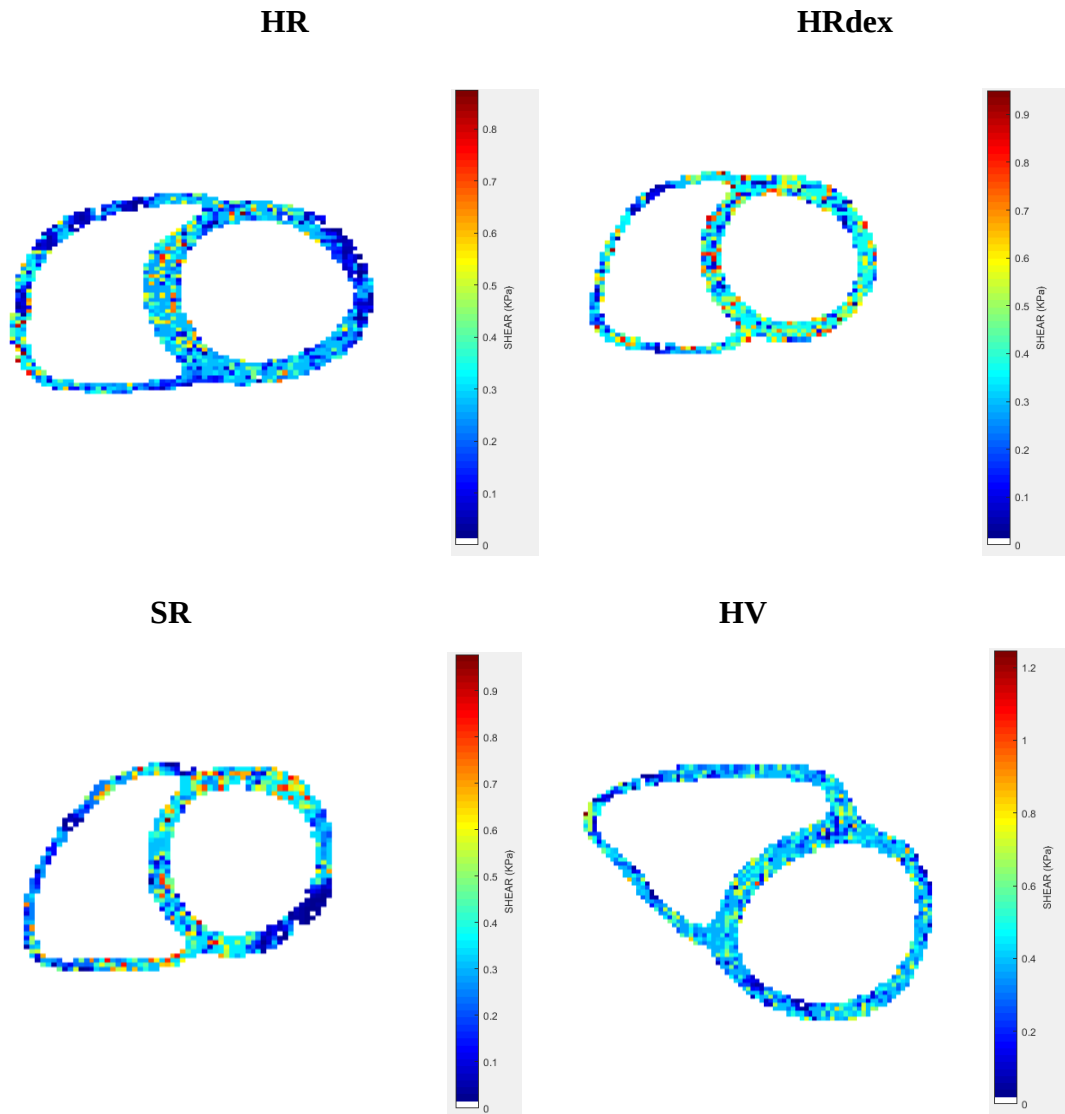


Figure 6-24 : Shear Stress mapping comparison at Late Diastole in 4CH view for HR, HRdex, SR, HV.

At end systole, color bars graduation are almost the same, and all Von Mises Stress fields intensity are homogenous for all groups, except for HV. Small spots with high intensity fields are observed in HR and HRdex, and small scattered spots with low intensity field for HV, both in a septum (Figure 6-25).

At early diastole, color bars graduation are almost the same for all groups. HR Von Mises stress field intensity are lower compared to all groups, with medium field intensity small spots. High field intensity small spots are observed in septum for HR and HRdex (Figure 6-26).

At late diastole, color bars graduation are almost the same for all groups. HRdex and SR Von Mises Stress fields are in the same range of intensity, with high field intensity small scattered spots in septum, and also in the left ventricle for HRdex and SR. Medium-high field intensity spots are observed in HR and HV in the septum (Figure 6-27).

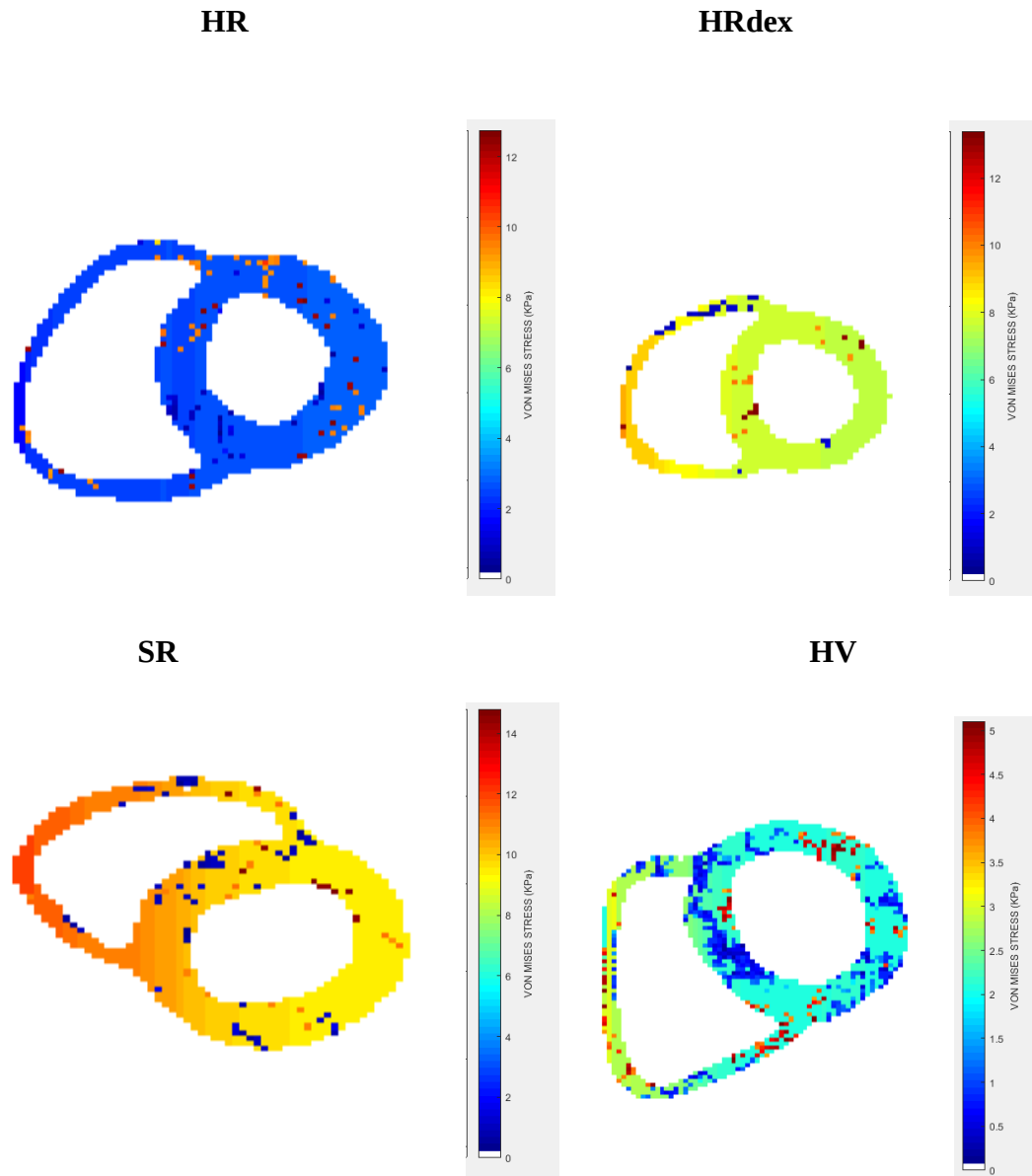


Figure 6-25 : Von Mises Stress mapping at End Systole in AX view for HR, HRdex, SR, HV.

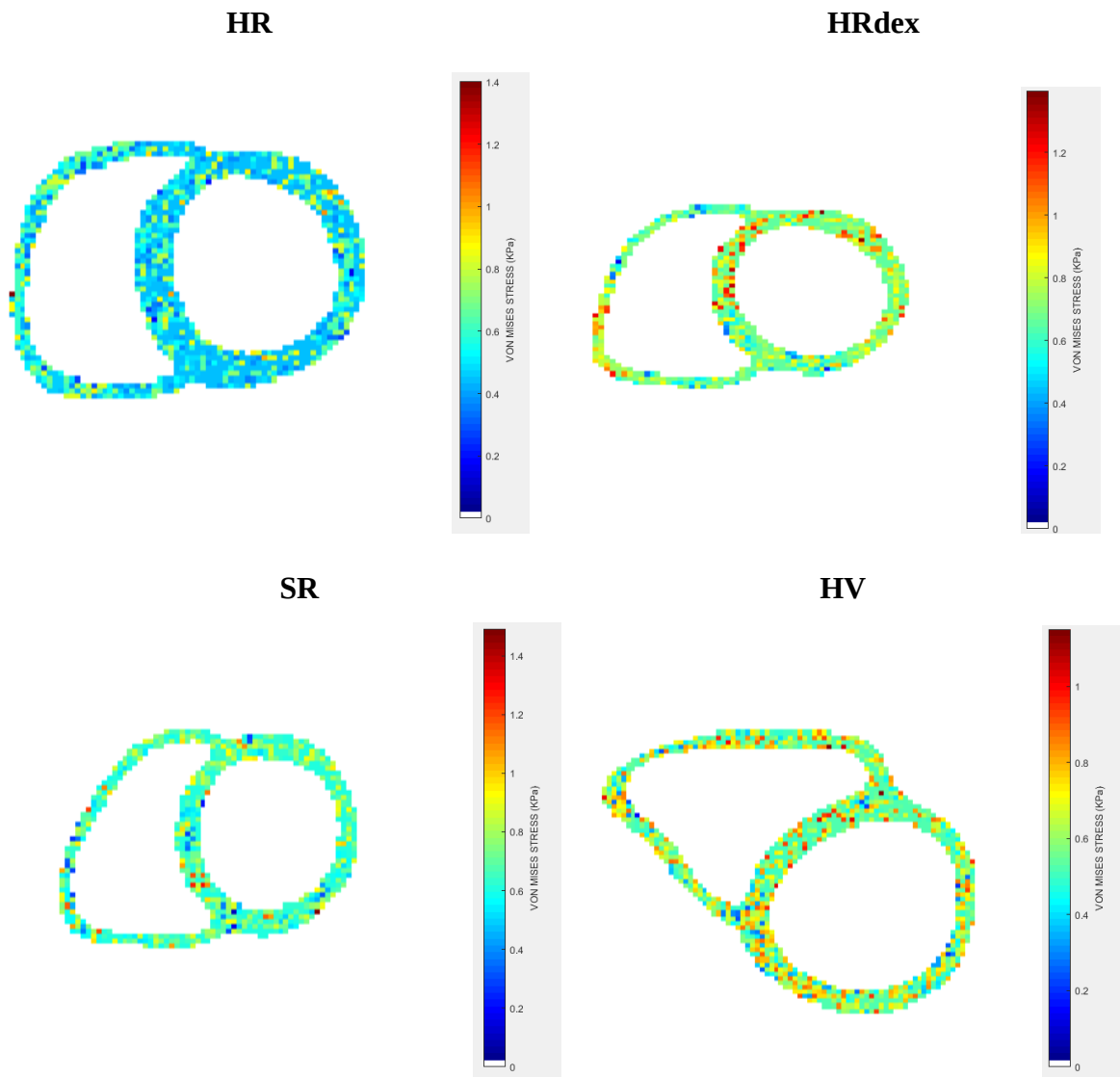


Figure 6-26 : Von Mises Stress mapping comparison at Early Diastole.(AX)
(HR, HRdex, SR, HV)

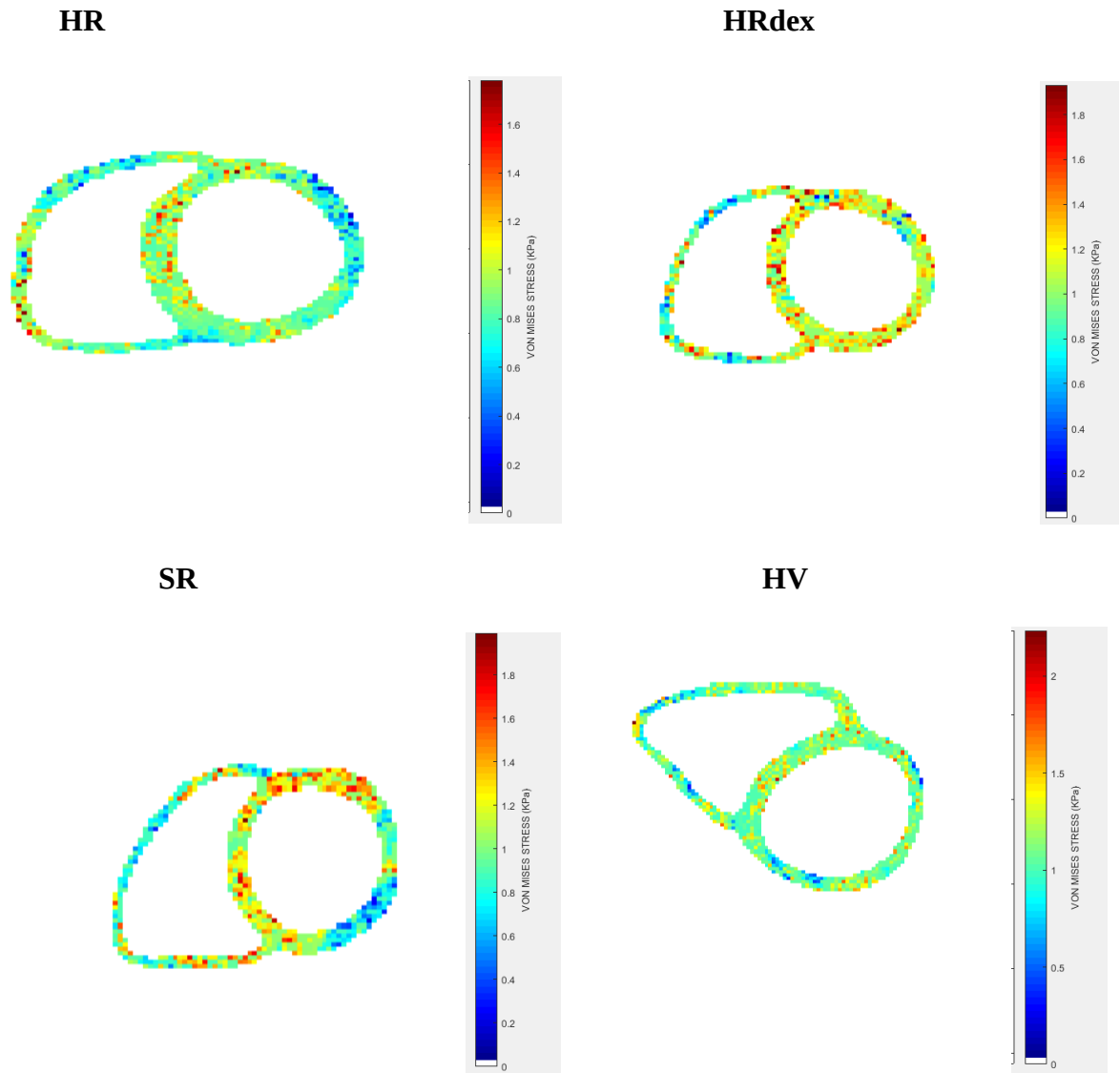


Figure 6-27 : Von Mises Stress mapping comparison at Late Diastole in AX view for HR, HRdex, SR, HV.

At end systole, cancer survivors have the same color bars graduation. SR Young Modulus field intensity is higher compared to all groups, with large region with high intensity field in the septum and in a large part of the left ventricle. HV field intensity is inferior compared to cancer survivors (Figure 6-28).

At early diastole, HR and HV have the same color bars graduation, with a same Young Modulus field intensity. Smalls regions with high intensity field are observed for both, and also in the septum for SR. All fields are homogenous in intensity (Figure 6-29).

At late diastole, color bar graduation is almost the same for all groups. Young Modulus fields intensity are homogenous in septum for HV and HR. High intensity fields spots are observed in SR, lower intensity fields spots in HV, for both, respectively in septum (Figure 6-30).

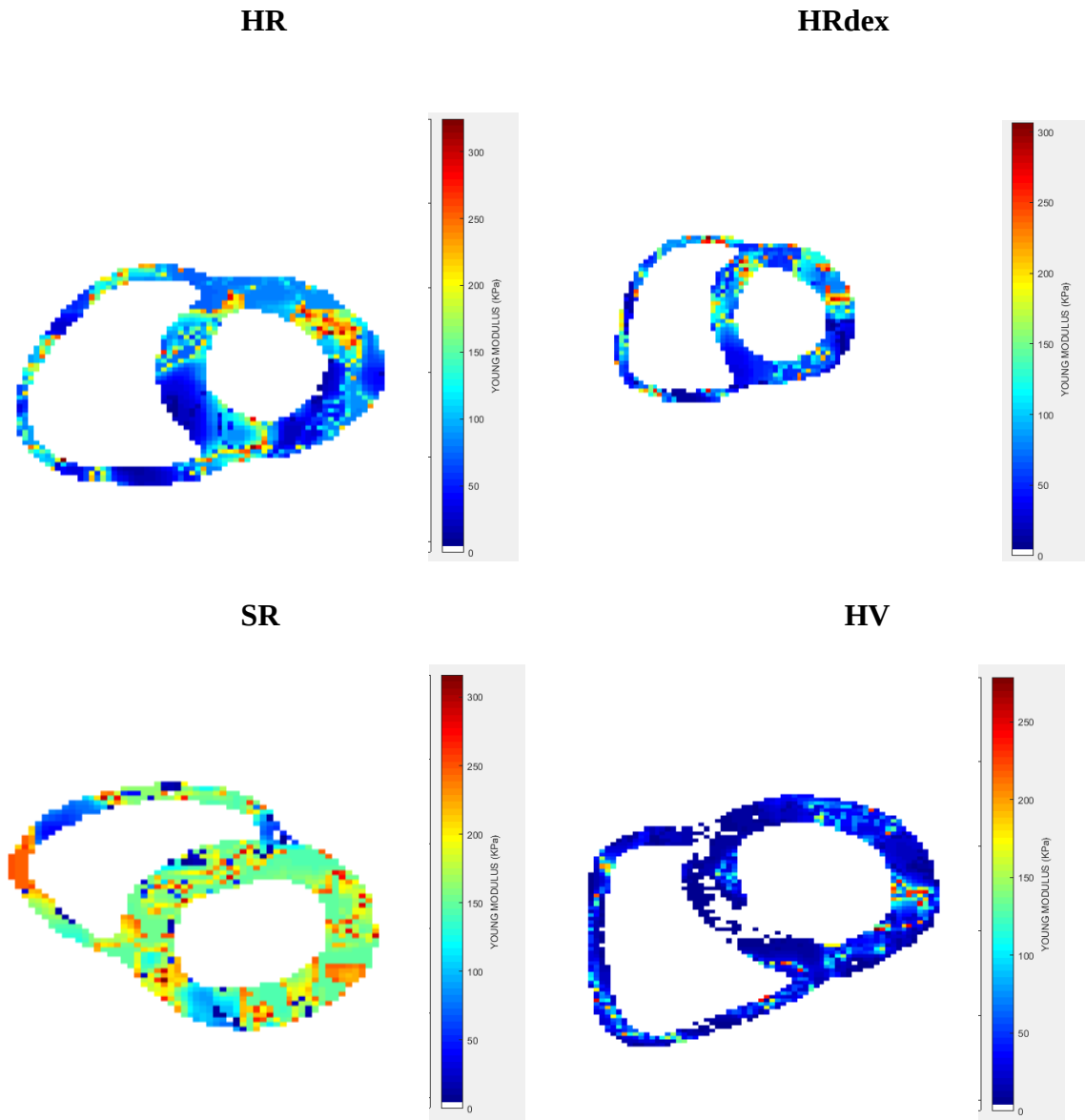


Figure 6-28 : Young Modulus mapping comparison at End Systole in AX view for HR, HRdex, SR, HV.

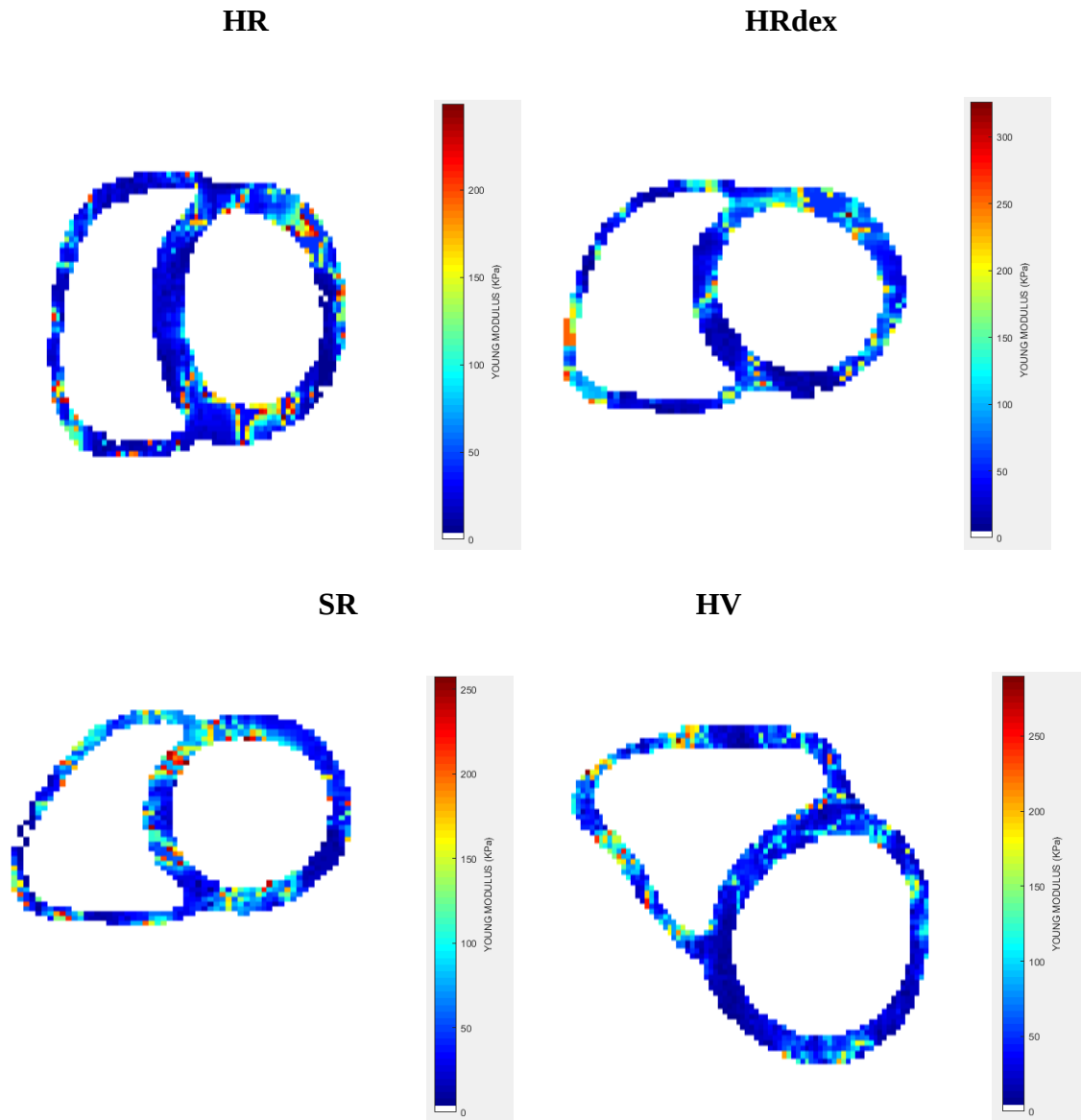


Figure 6-29 : Young Modulus mapping comparison at Early Diastole in AX view for HR, HRdex, SR, HV.

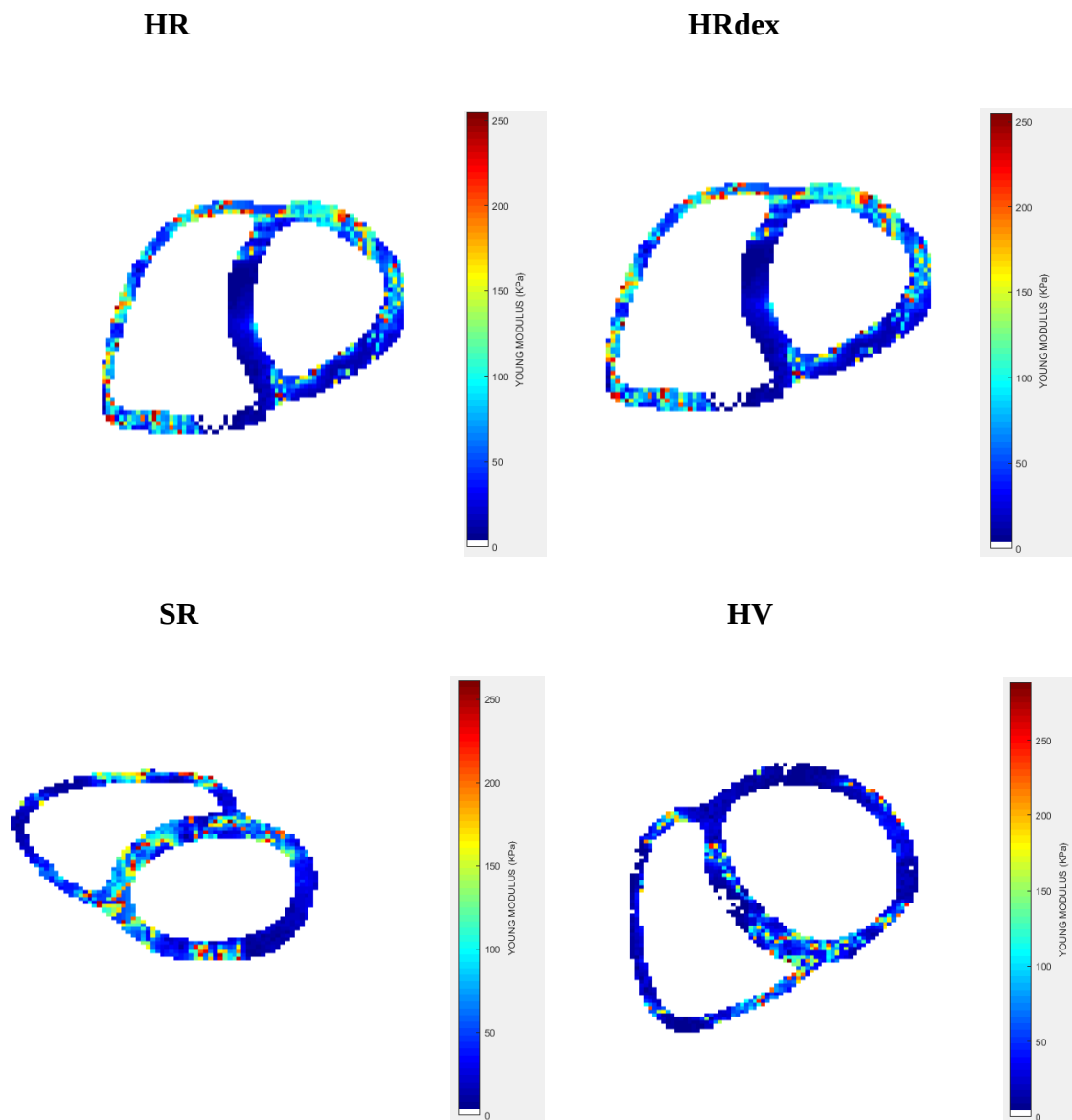


Figure 6-30 : Young Modulus mapping fields comparison at Late Diastole in AX view for HR, HRdex, SR, HV.

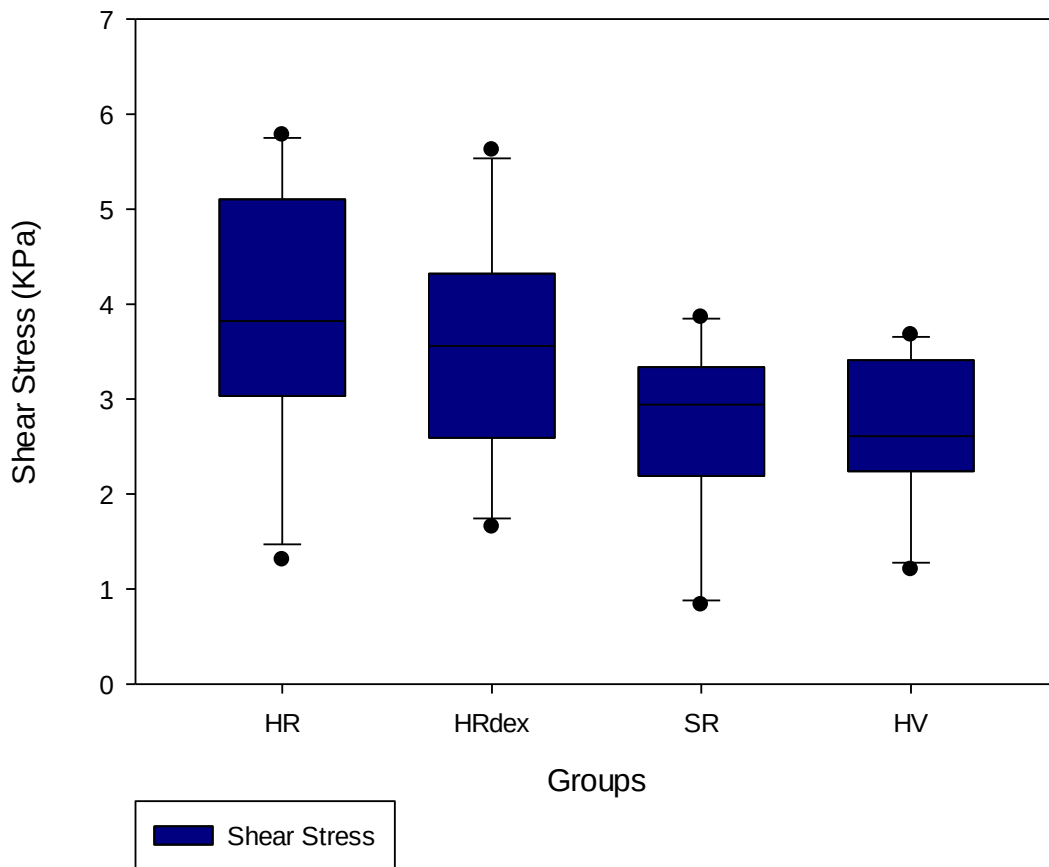
6.5 Statistical analysis

6.5.1 2-Chambers view

At systole, differences were found between HV and HR for shear stress (Figure 6-31.a, $p < 0.02$), and between groups for Von Mises stress (Figure 6-31.b, $p < 0.024$).

At systole, for Young Modulus, differences were found between HV and SR ($p < 0.001$), between HRdex and SR ($p < 0.001$), and between HV and SR ($p < 0.045$), (Figure 6-32).

At late diastole, for Young Modulus, differences were found between HRdex and SR ($p < 0.001$), HR and SR ($p < 0.001$), HRdex and HV ($p = 0.003$), HR and HV ($p = 0.013$), (Figure 6-33).



a

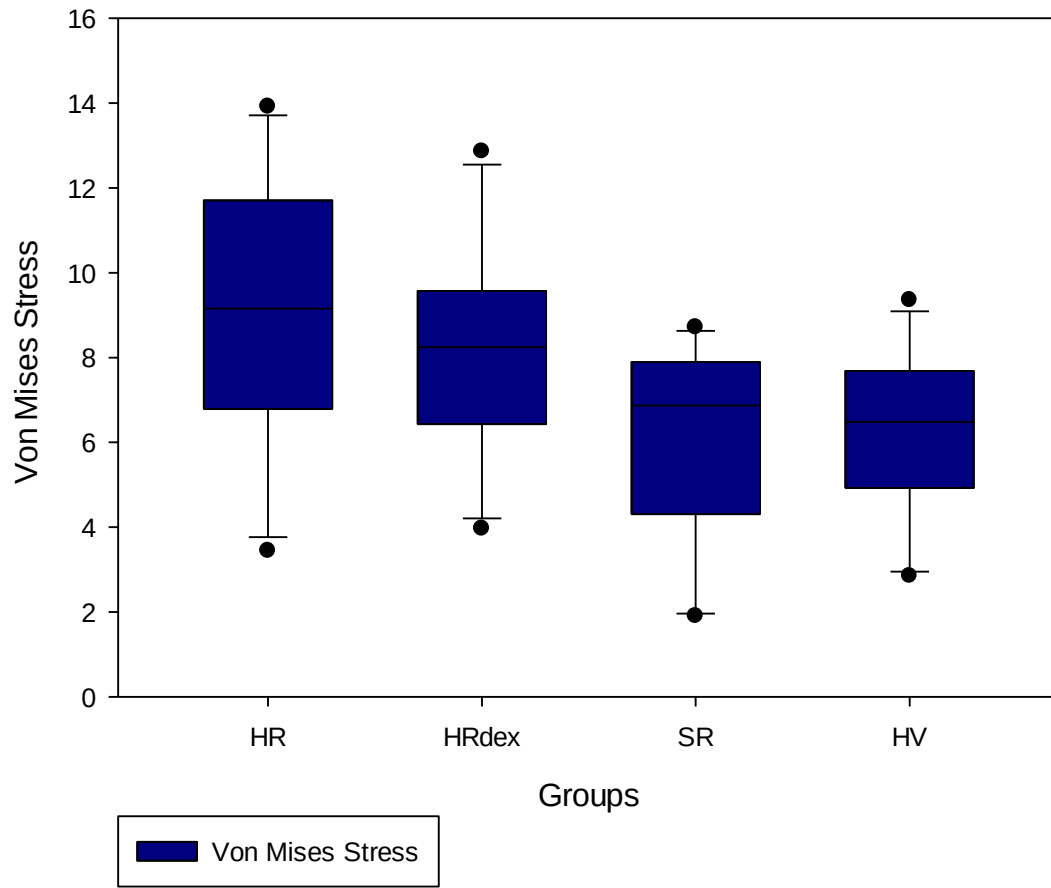
**b**

Figure 6-31 : Shear Stress (a) and Von Mises Stress (b) for the 4 groups (HR, HRdex, SR, and HV) in systole for 2-chambers view.

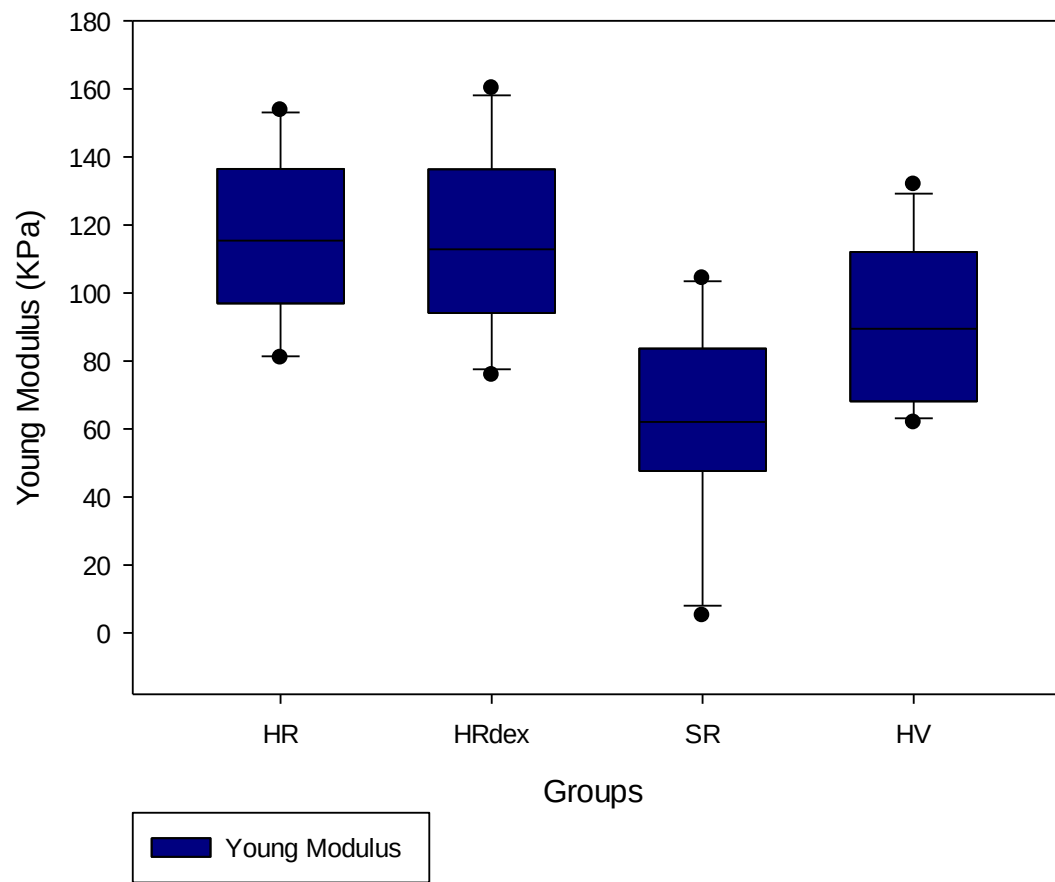


Figure 6-32 : Young's Modulus for the 4 groups (HR, HRdex, SR, and HV) in End Systole for 2-chambers view.

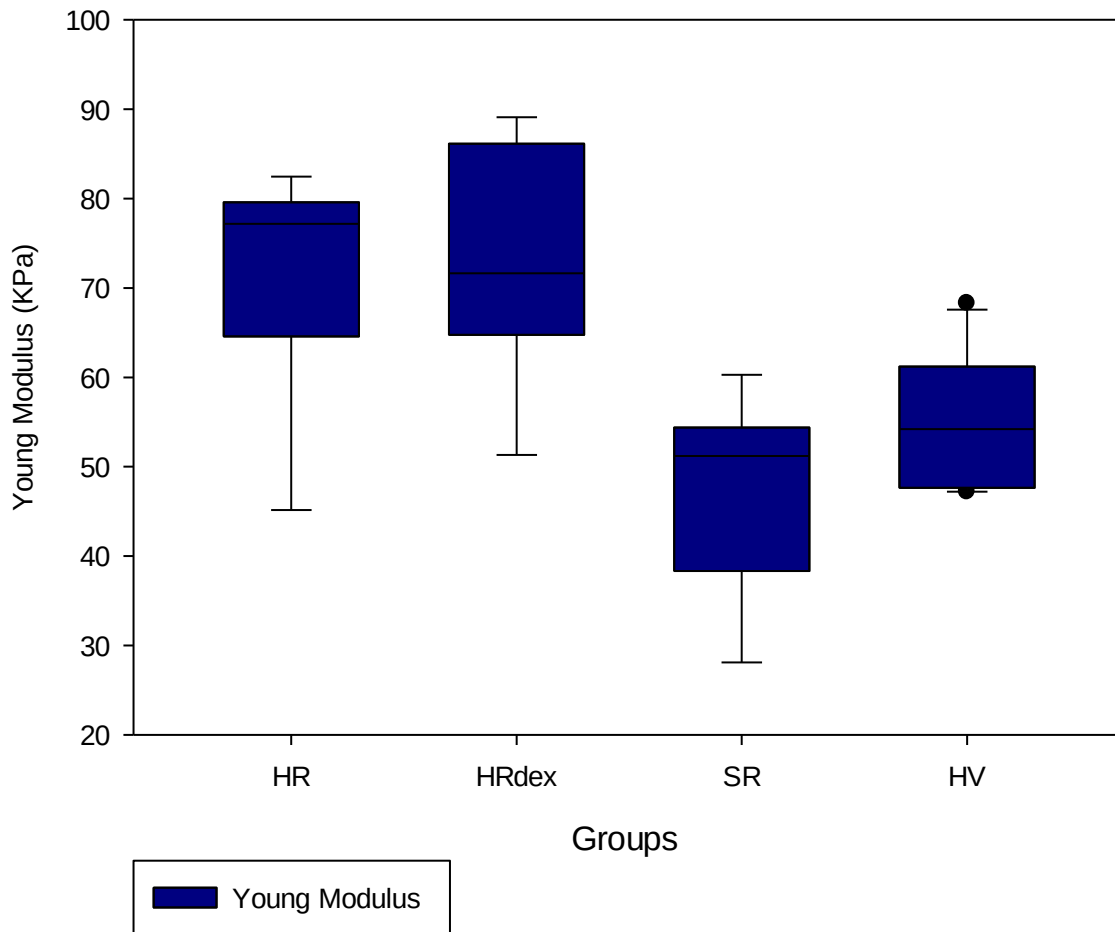


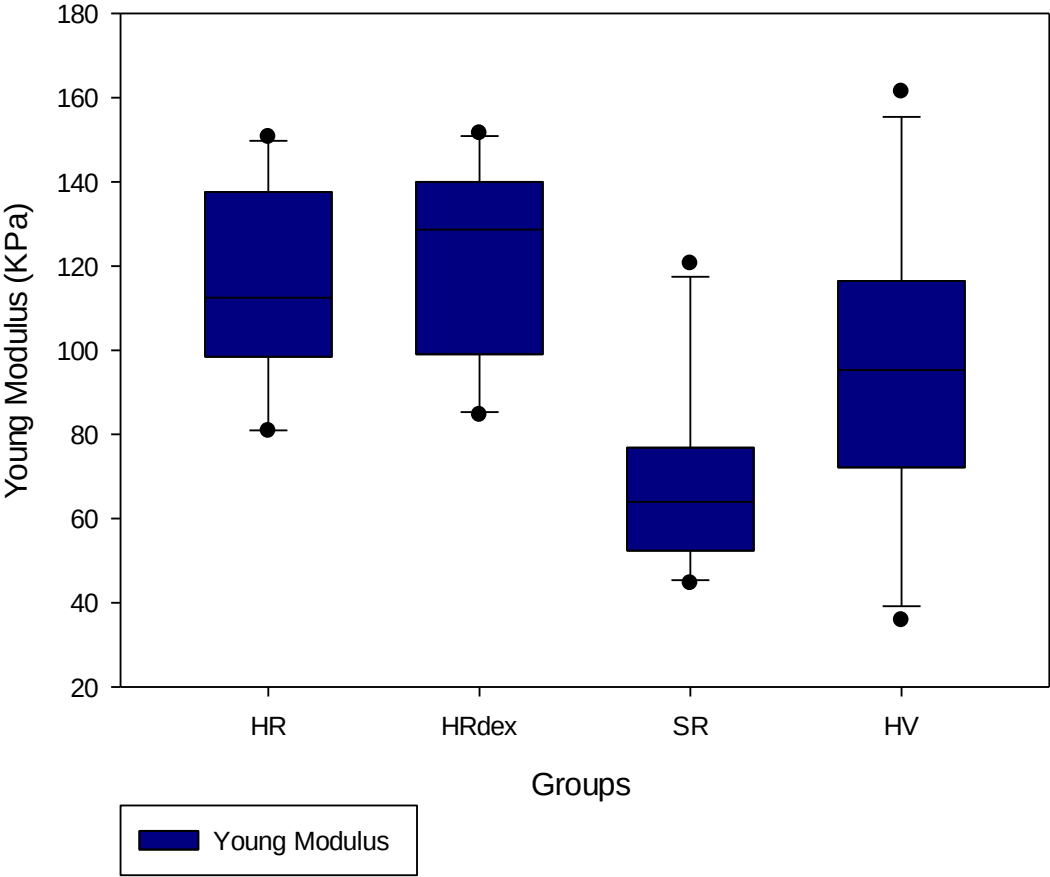
Figure 6-33 : Young's Modulus for the 4 groups (HR, HRdex, SR, and HV) in Late Diastole for 2-chambers view.

6.5.2 4-Chambers view

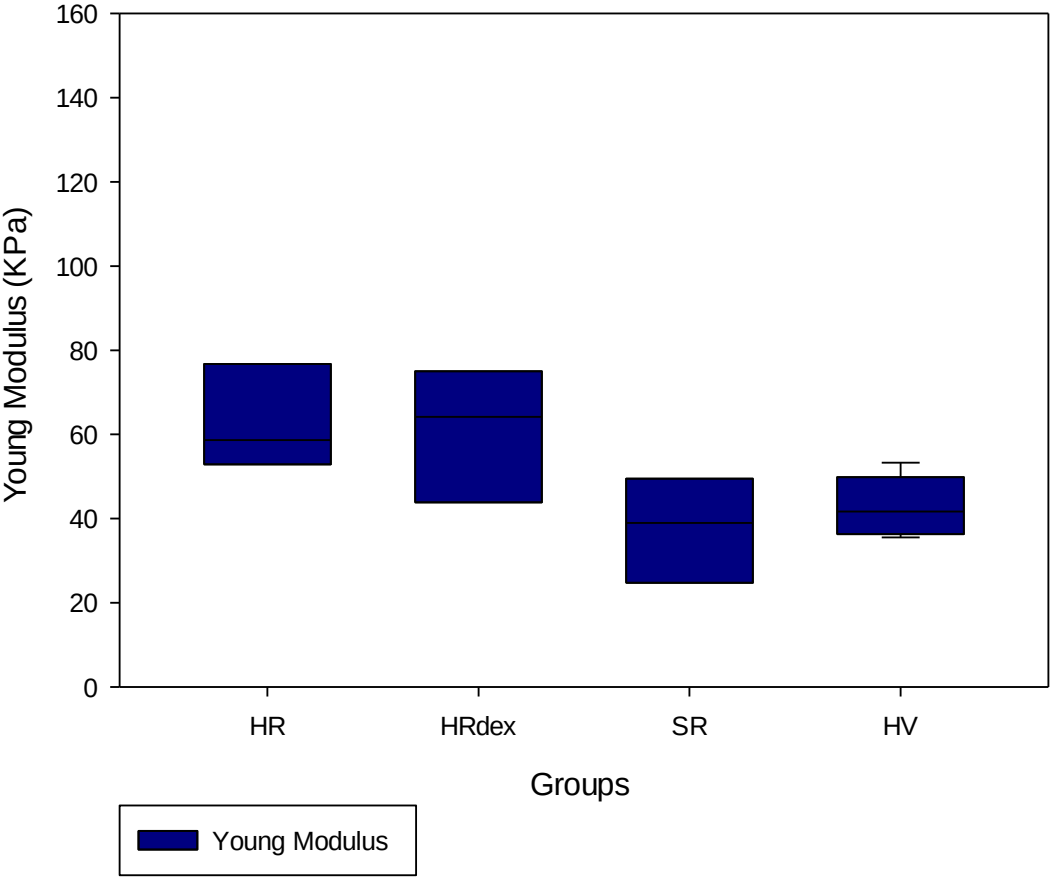
At systole, for Young's Modulus, differences were found between HR and SR ($p=0.003$), HRdex and SR ($p < 0.001$), between groups ($p < 0.001$), (Figure 6-34.a).

At early diastole, for the Young's Modulus, differences were found between HR and SR ($p=0.007$), and between HR and HV ($p=0.007$), (Figure 6-34.b).

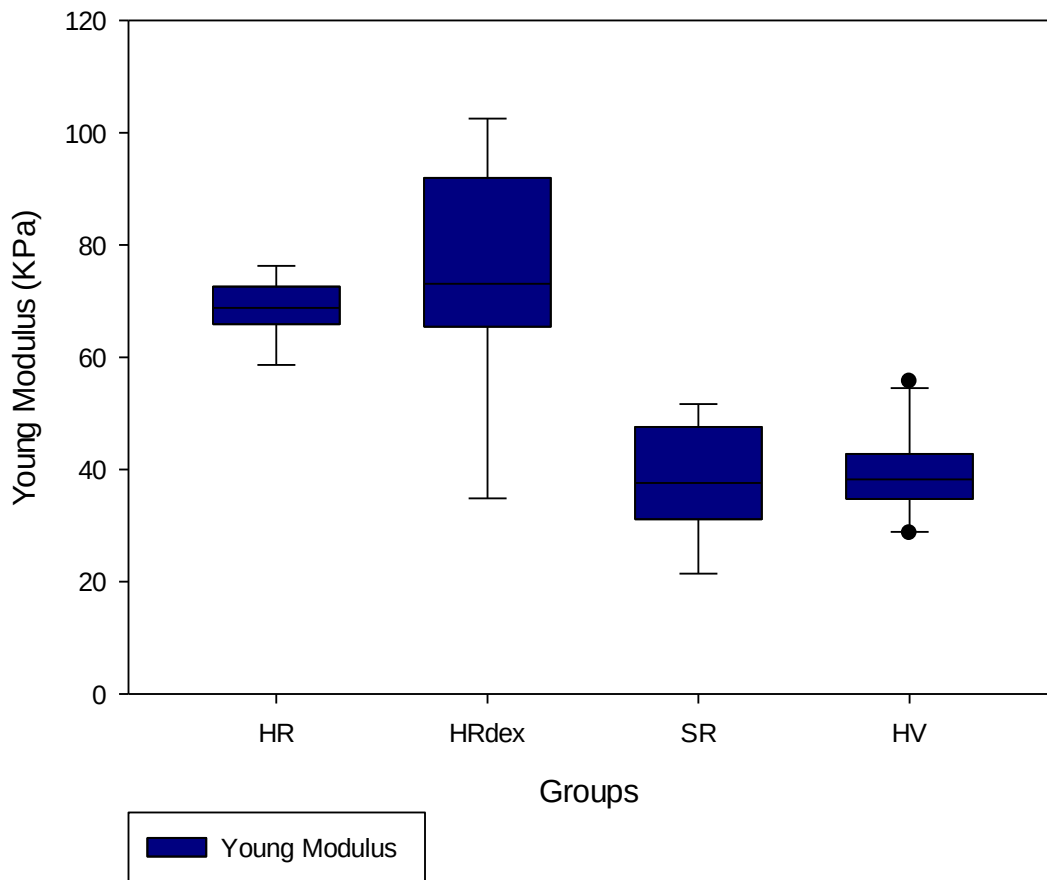
At late diastol , for the Young's Modulus, differences were found between HR and SR, HR and HV, HRdex and HV, and HRdex and SR ($p=0.007$), (Figure 6-34.c).



a



b



c

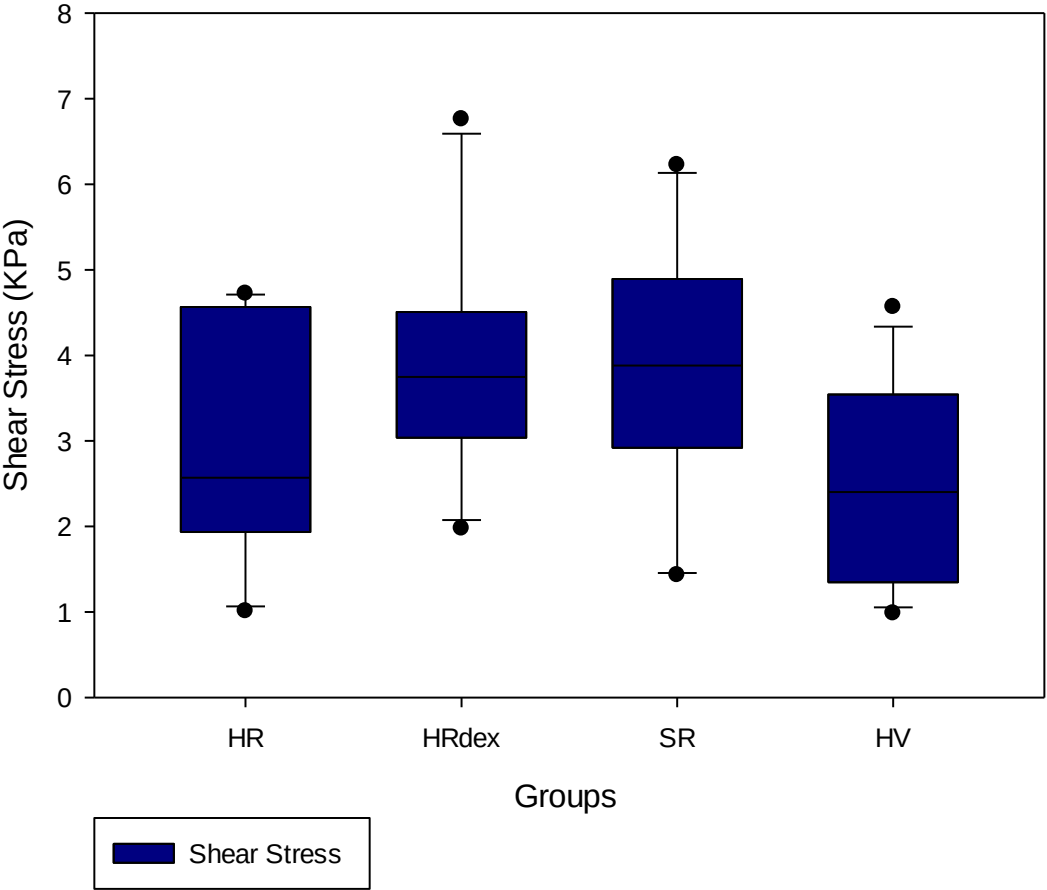
Figure 6-34 : Young's Modulus in systole (a), early diastole (b) and late diastole (c) for the 4 groups (HR, HRdex, SR, and HV) for 4-chambers view.

6.5.3 Axial view

At end systole, shear stress differences were found between groups ($p=0.044$), (Figure 6-35.a). For the Von Mises Stress, differences were found between HRdex and HR ($p=0.029$) (Figure 6-35.b).

At early diastole, for Young's Modulus, differences were found between SR and HV ($p=0.006$), HRdex and HV ($p < 0.007$), (Figure 6-36.a).

At late diastole, for Young's Modulus, differences were found between HR and HV ($p=0.004$), SR and HV ($p=0.005$), (Figure 6-36.b).



a

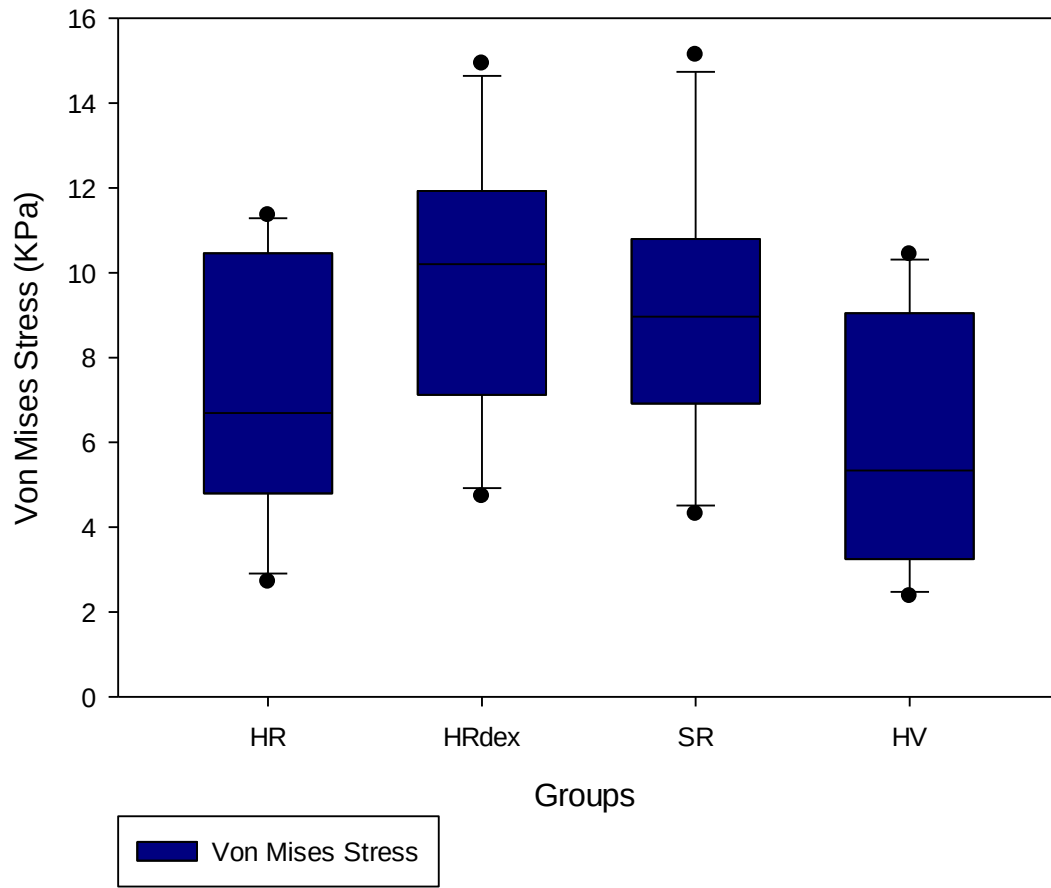
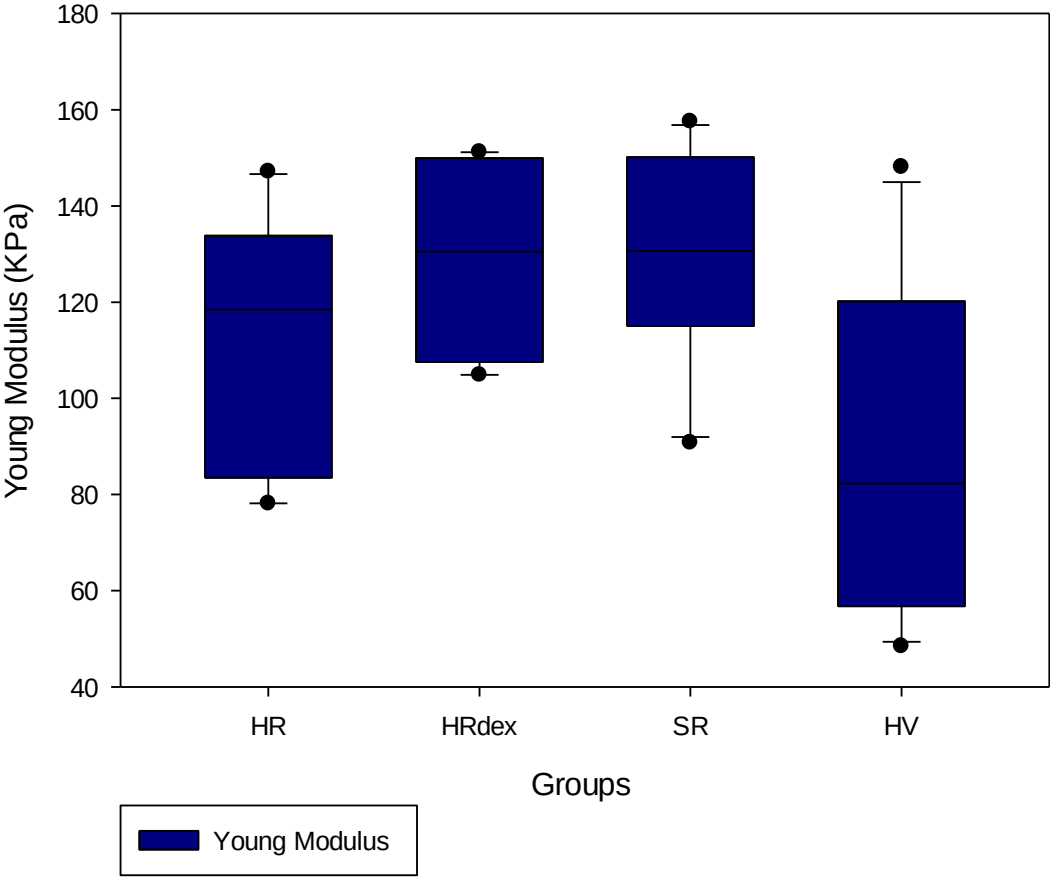
**b**

Figure 6-35 : Shear Stress (a) and Von Mises Stress (b) for the 4 groups (HR, HRdex, SR, and HV) in systole for axial view.



a

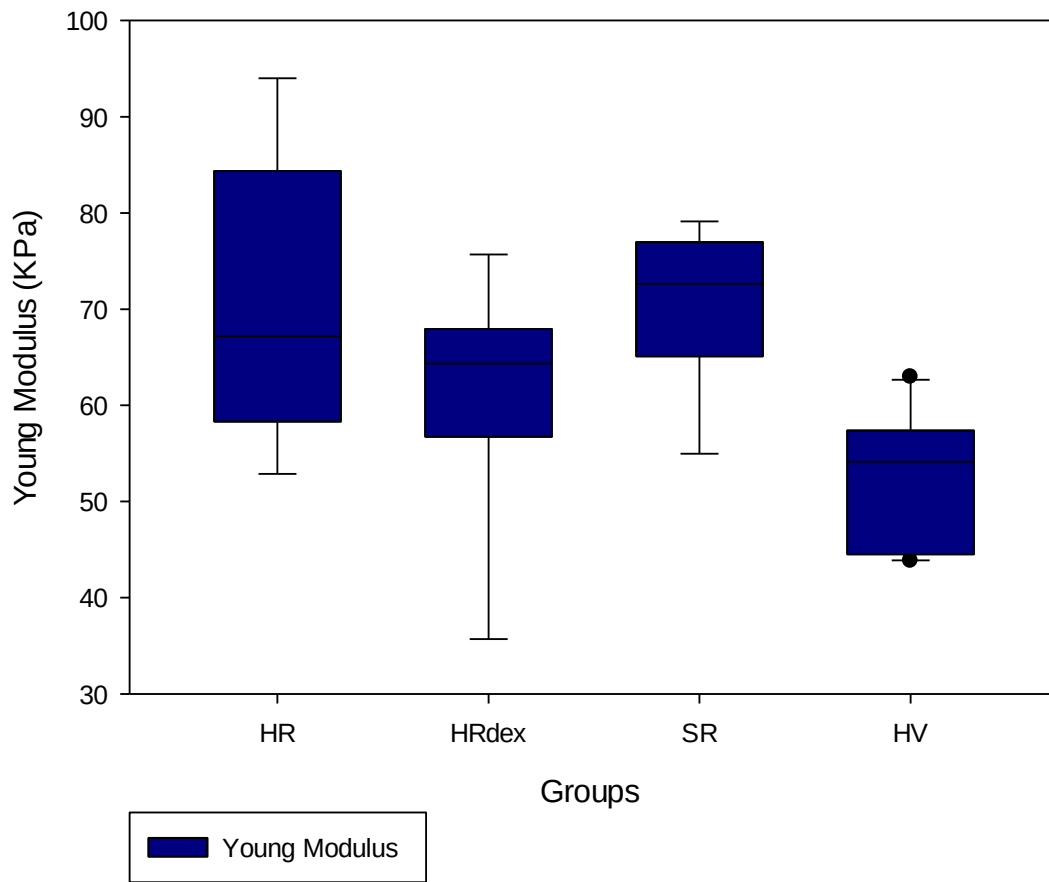
**b**

Figure 6-36 : Young's Modulus in systole (a) and late diastole (b) for the 4 groups (HR, HRdex, SR, and HV) for axial view.

6.6 Discussion.

The objective of this paper was to develop a model based on Cine-MRI and the virtual field method to quantify myocardial stress fields and mechanical proprieties and to assess myocardial function in childhood cancer survivors. This objective is reached.

Anthracycline associated ventricular dysfunction in survivors develops via two mechanisms, depressed contractility (ability for self-contraction) and elevated after load (increased stress on the heart wall) [175, 198, 199]. An incidence as high as 65% of increased after load and/or decreased contractility has been reported with cumulative doxorubicin doses as low as 228 mg/m² in patients with leukaemia up to 15 years after treatment [200]. Previous research on anthracycline-related

cardiotoxicity has revealed that cardiac remodeling after anthracycline exposure is associated with thinning of the LV wall, enlargement of LV diameter, and subsequent increase in LV end-systolic wall stress [175, 176].

Previous studies showing that cardiac remodeling following anthracycline exposure is associated with thinning of the left ventricle wall, widening of LV diameter, and subsequent increase in systolic wall stress [176, 198, 199]. A systolic dysfunction can be considered as a default in the capacity of the myofibrils to shorten against load, the ventricle loses his ability to eject the blood with high pressure, and the ejection fraction falls [4], smaller amount of blood in the ventricle results in a drop in systolic blood pressure[177]. This is in agreement with the increase of shear strains in the HR group compared to HR group (Figure 6-31.a and Figure 6-4). This is also in agreement with the increase of Von Mises stress in the HRdex compared to HV (Figure 6-35.b). HV and HRdex Young Modulus are higher compared to SR group respectively (Figure 6-32 and Figure 6-10). HR high value of Young Modulus compared to all groups can be a result of a presence of fibrosis.

Electron micrography reveals a reduction in myofibrillar bundles, myofibrillar lysis, and swollen mitochondria. The severity of these changes correlates proportionally with total anthracyclines dose [181]. If enough damage occurs, the heart expands in size and the chamber wall become thinner, creating a picture similar to dilated cardiomyopathy. Thus, it does not contract properly causing systolic dysfunction. In 2CH view, at early diastole, differences were found between all groups for Von Mises Stress (Figure 6-31.b). HRdex's Young Modulus are higher compared to SR, and HV, and HR's Young Modulus are superior compared to SR and HV, respectively (Figure 6-33). However, this is not in agreement to the Young's Modulus mapping comparison (Figure 6-12). HR's Young Modulus are higher compared to SR and HV groups (Figure 6-34.b). this is also not in agreement with Young's Modulus mapping comparison (Figure 6-20). HV Young's Modulus are lower compared to SR, and HRdex groups (Figure 6-36.a and Figure 6-28).

A diastolic dysfunction that consist in myofibrils which are not able to return to their initial length at rest, the filling of the ventricle is incomplete. In late diastole, given the status of the cardiac tissue and even with a quantity of blood less than normal, the left ventricle relaxes abnormally and is not adequately filed. That's the definition of diastolic dysfunction [176]. At late diastole, in 2CH and 4CH, HRdex and HR Young's Modulus are higher compared to SR, and HV, and HR's

Young's Modulus are superior compared to SR and HV respectively (Figure 6-33). This is not in agreement to Young's Modulus mapping comparison Figure (6-12). In Axial view, HRdex and HR Young' Modulus are higher compared to HV (Figure 6-36.b). This is not in agreement to Young's Modulus mapping fields comparison (Figure 6-30).

Myocardium undergoes two types of deformations, during the cardiac cycle, a passive relaxation when myocardial relax, and an active contraction when fibers are stimulated to contract. When pressure is constant while ventricular volume increases due to the blood inflow, during early diastole, the myocardium is under a passive relaxation, with small component of active tension. The myocardium is under passive relaxation during late diastole, with minor increase in ventricular volume and pressure. For this phase, ventricular pressure can be considered as loading conditions, while myocardial deformation as resulting output [201]. Only the pressure contribution is taken as an input in our model.

Myocardium tends to have an anisotropic comportment. With a bi-axial loading, the elasticity modulus tends to be isotropic [202]. Multiple fiber directions are reported through the thickness of the myocardial wall [203]. Collagen network, enfold muscular fibers, were considered isotropic and passive [191-194]. In the microscope, the fibers are not perfectly aligned with the myocardium tissue [194]. Several cardiomyopathies, including dilated and hypertrophic cardiomyopathies, are associated with the dispersion angle [194, 204]. According to [195], the fibers directions will have more impact in the results in a 3D model. The myocardium is composed of laminar architecture, in which we can identify three axes of symmetry, the first in the fiber direction, the second orthogonal to the first, located in layer plane, the third orthogonal to the other two.

In a passive state, bi-axial tensile experiments carried out on the myocardium layers by Hunter et al. [196] showed that the stress-strain relationship is different for each of that three micro structural axes. This can be explain in part by the collagen network organization. For the active muscle, the Chadwick's model [194] is based on an elastic constitutive law with small nodal strain.

The overall decrease of Shear and Von Mises Stress in HV compared to all groups can be explain, first by low values of intra-ventricular pressure in HV (Figure 6-1), second, the displacements fields are obtained by optical flow, based in gray level variation, for all groups, that depends on the IRM magnetic field power (1,5T) for the HV as compared to (3T) for cancer survivors. Ideally to make a fair comparison the images should be taken with the same MRI field power.

Since we have only considered the contribution of the pressure for the virtual work done by the external forces, the internal stresses found cannot exceed the source value that creates them. In our case the maximum values of the intra-ventricular pressure were 13.2, 15.5, 15.3 and 12.2 kPa for HR, HRdex, SR and HV respectively. The virtual work done by the pressure was distributed as internal stresses, Von Mises Stress are calculated by using the strains fields obtained by the optical flow method, these strains are inferior and not in the same range, compared to E.F Meshing grid. Von Mises Stress trend curve is the same in the same cohort.

The main limitation in our developed virtual field method was the unavailability of curve pressure for each volunteer. The use of an average pressure for each group for each phase had a direct impact on our results which were not fully personalized to each volunteer. With an individual pressure curve, more conclusive results could have been obtained for the comparison between groups. Another limitation is the non consideration of works done by acceleration and volumetric forces that we considered negligible. Thus the stress data have to be considered as relative results instead of absolute results. It is important to note that the deformation distribution substantially differs from one plane to another, although we would expect the same relaxation pattern from (2CH), (4CH) and (AX) views for all groups. Because of our modeling choices, the dynamic elastic modulus obtained along the cardiac cycle included both passive and contractile behaviors of the left ventricle. Lastly, the low number of subjects included in each group limited this study to a feasibility study.

6.7 Conclusion

Subtle changes in myocardium remodeling due to childhood cardiotoxicity can be accessed from the mechanical behavior analysis of the myocardial tissue based on cine-MRI images, the optical flow method and the virtual field method. Our approach allowed the quantification of the internal stresses and elastic modulus at each pixel of the cine-MRI image, reflecting the nature of myocardial tissue changes even in the same region of interest. The next modelling step will be to incorporate the contribution of the work done by the volumetric and acceleration forces.

CHAPITRE 7 DISCUSSION GÉNÉRALE

Le cœur se dilate davantage pour le groupe HR, ce qui est en accord aussi avec les résultats obtenus, en considérant la coupe deux chambres; les champs de déformations en cisaillements et de Von Mises du groupe HRdex sont significativement plus faibles, comparées à ceux du groupe HR, qui ne reçoivent pas d'agent cardioprotecteur. Ces différences sont observées pour les trois phases du cycle cardiaque (Systole, diastole précoce, diastole tardive). Les mêmes différences sont obtenues pour les contraintes de cisaillement et de Von Mises, en systole.

Le muscle cardiaque des patients ayant survécu à un cancer du sein perd sa rigidité qui pourrait être due à cause de la réduction de la quantité de fibres musculaires et d'une augmentation du tissu interstitiel[166]. Les anthracyclines libèrent des radicaux libres qui endommagent les cardiomyocytes [205, 206]. Billingham et ses collègues ont décrit les principaux types de lésions des cardiomyocytes comme la perte en myofibrilles et la dégénérescence vasculaire [180]. La micrographie électronique révèle une réduction des faisceaux myofibrilles, de la lyse des myofibrilles et un gonflement des mitochondries, la gravité de ces changements est proportionnelle à la dose totale d'anthracyclines [181]. Si les dommages sont suffisants, le cœur se dilate et la paroi de la chambre s'amincit, créant ainsi une image similaire à la cardiomyopathie dilatée. Ainsi, il ne se contracte pas correctement, provoquant un dysfonctionnement systolique. On observe une diminution de la fonction systolique ventriculaire, une réduction de l'éjection et de la fraction de raccourcissement [30, 51, 58, 59], une dilatation ventriculaire et un amincissement du myocarde, une augmentation de la tension ventriculaire, et une dysfonction diastolique ventriculaire [29, 51]. Le myocarde est plus dilaté à la fin diastole, ce qui augmente le volume du ventricule. Des études ont montré que le diamètre de la chambre ventriculaire gauche a augmenté de 47% et que le volume a augmenté par un facteur de quatre pour un groupe présentant une cardiomyopathie dilatée par rapport à un groupe témoin [177].

Au cours de la systole, le cœur se contracte, permettant ainsi l'expulsion de sang dans les artères vers les organes. Durant cette phase, on note également une augmentation de la contrainte induite par un amincissement de la paroi ventriculaire pour ceux qui présentent une cardiomyopathie dilatée [166, 170, 176], ce qui entraîne une augmentation du volume du ventricule. Cependant, la quantité du sang est insuffisante pour remplir correctement le ventricule [176]. Dans ce cas de

figure, le myocarde doit plus se déformer pour pouvoir pousser une quantité de sang inférieure à la normale et insuffisante, qui résulte d'une chute de pression artérielle systolique notée pour ceux présentant une cardiomyopathie dilatée [177]. Ceci peut être considéré comme le défaut dans la capacité des myofibrilles à se raccourcir, le ventricule perd sa capacité à éjecter le sang à haute pression et la fraction d'éjection diminue [4].

Au cours de la diastole, la phase du cycle cardiaque qui fait référence à la relaxation du muscle cardiaque, Lipshultz et al. ont observé une dilatation au niveau des ventricules après un traitement à l'anthracycline à haute dose [175, 178]. Lors du remplissage du ventricule, le muscle cardiaque a tendance à se déformer plus facilement sous l'effet de la pression artérielle.

Le remplissage des ventricules se fait en deux étapes: Une diastole précoce lors de la succion provoquée par les ventricules, et une diastole tardive lors de la contraction artérielle. L'aspiration précoce de la diastole est provoquée par les ventricules, qui ont tendance à se déformer plus facilement chez des patients atteints d'une cardiomyopathie, même avec une baisse de pression artérielle, avec un volume de sang dans le ventricule inférieur à la normale. Somma et al. ont observé une chute de la pression artérielle diastolique et systolique entre un groupe témoin et un groupe présentant une cardiomyopathie dilatée [177].

En fin de diastole, même avec une quantité de sang inférieure à la normale, le ventricule se détend anormalement et n'est pas bien rempli. C'est la définition du dysfonctionnement diastolique [176], qui consiste en une incapacité des myofibrilles à revenir à leur longueur initiale au repos, ce qui rend le remplissage du ventricule incomplet [4]. À la fin de la diastole, nous avons un ventricule dilaté, avec un faible volume sanguin.

Étant donné que nous avons utilisé l'équation (6-8), qui est toujours vraie du point de vue puissance virtuelle, ce qui nous a permis d'ajuster directement les contributions dans notre modèle afin de trouver directement les contraintes, l'anisotropie est prise en considération en calculant le module de Young dans les deux directions principales afin de prendre la direction des fibres en considération. La direction des fibres aura plus d'impact sur un modèle en 3D, d'après [195]. Le myocarde est composé d'architecture laminaire dans laquelle nous pouvons identifier trois axes de symétrie du matériaux : le premier dans la direction des fibres, le deuxième orthogonal au premier, situé dans le plan de la couche, le troisième orthogonal au deux autres.

Nous travaillons avec des champs de déformation au niveau du pixel et l'ordre de grandeur des contraintes de Von Mises obtenues est comparable à celui obtenue par modèle par éléments finis

[166]. La différence est causée par le fait que les déplacements des pixels obtenus par flux optique sont inférieurs à ceux des nœuds obtenus par interpolation, et nous comparons les deux moyennes.

Durant le cycle cardiaque, le myocarde subit deux types de déformations, une relaxation passive et une contraction active quand les fibres se contractent. Durant la diastole précoce, quand la pression est constante, le volume du ventricule augmente à pression constante sous l'effet du flux sanguin. Le Myocarde subit une relaxation passive durant la diastole tardive, avec une augmentation mineure en volume et en pression. Pour cette phase, la pression ventriculaire peut être prise comme chargement en données d'entrées pour avoir les déformations qui en résultent [201].

Notre terme source, qui est le travail virtuel fait par la pression, dicte l'amplitude des contraintes internes en se fiant sur la courbe de pression pour chaque groupe de volontaires. La courbe de pression pour le groupe HV étant inférieure par rapport aux autres groupes, nous obtenons des contraintes internes inférieures pour le groupe HV comparé aux HR, HRdex, et SR, de façon générale.

Les modules de Young varient entre 40 et 130 kPa, ce qui est comparable à ceux obtenus par la méthode des champs virtuels, appliquée sur des images écho cardiographiques [135], dans cette étude, aucune différence significative n'a été trouvée entre un groupe de sujets sains et des groupes de survivants du cancer. Ces valeurs du module de Young sont comparables aussi avec celles obtenues par la méthode des champs virtuels pour caractériser le comportement anisotrope de la paroi artérielle saine [207].

La principale limitation qui a été rencontrée au cours de cette étude est que nous n'avons pas les courbes de pressions pour chacun des sujets. Nous avons utilisé les moyennes de courbes de pression, dans le même groupe, puisque nous considérons juste la contribution du travail fait par la pression dans notre modèle. La seconde limitation est que les champs de déplacements sont obtenus par technique du flux optique, pour les quatre groupes, en se basant sur la variation du niveau de gris entre deux images. Cette variation de niveaux de gris dépend de la puissance du champ magnétique de l'appareil d'imagerie utilisé, 3 Tesla pour les survivants du cancer, comparée à 1.5 Tesla pour les sujets sains. Idéalement, l'utilisation du même appareil d'imagerie à des fins de comparaisons serait plus appropriée.

Toutes les études faites en utilisant la méthode des champs virtuels [133, 137-142] négligent les contributions des forces volumiques et des forces accélérations. La contribution des forces

volumiques aurait le même signe que la contribution de la pression, donc ces contributions s'ajouteraient, ce qui augmenterait les contraintes qui en résultent, tandis que la contribution des forces d'accélération, qui est du signe opposé, diminuerait les contraintes obtenues. L'application de notre modèle étant une étude comparative entre différents groupes de survivants de leucémie, des résultats relatifs sont suffisants. Le modèle utilisé n'a pas besoin d'inclure des forces volumiques qui n'ont qu'un effet linéaire sur le modèle, et ce d'autant plus qu'elles ne sont pas physiologiques.

CHAPITRE 8 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

En général, dans cette étude, les champs de déformations et de contraintes du groupe HR sont supérieurs comparés à ceux du groupe HRdex, qui reçoit un cardio-protecteur, pour les trois phases du cycle cardiaque (Systole, diastole précoce, diastole tardive), et le module d'élasticité est supérieur pour le groupe HRdex comparé au groupe HR.

Le choix du flux optique comme méthode de recalages pour trouver les champs de déplacements et de déformations qui en découlent sans faire d'interpolations a permis de développer un modèle qui se base sur la méthode des champs virtuels spéciaux et indépendants de la surface du pixel.

L'avantage de ce modèle est qu'il prend les valeurs numériques des déformations virtuelles propre à chaque pixel comme données d'entrées, et cela pour chaque image. La surface du pixel n'est pas prise en considération dans notre modèle étant donné que c'est la même surface pour toutes les images. Le modèle ne devrait pas avoir de dépendance en surface du pixel, puisque cette surface est la même pour toutes les images; ce qui concorde aussi sur le point physique, cela nous a permis de faire des cartographie (Mapping) de champs de contraintes et de module de Young, ce qui pourrait caractériser la nature du tissu cardiaque, qui y a un comportement non-linéaire dépendant de la région d'intérêt et de la phase cardiaque. Ceci nous a permis d'ajuster le travail fait par les forces extérieures, le travail fait par la pression dans notre cas, pour trouver les paramètres recherchés pour chaque pixel.

Le modèle développé nous a permis de faire une étude comparative entre un groupe de volontaires sains et trois groupes de volontaires survivants du cancer, présentant différents niveaux de cardiotoxicité, ainsi que de faire une cartographie des paramètres recherchés entre individus avec différents niveaux de cardiotoxicité liés au traitement à la Doxorubicine. Le niveau de cardiotoxicité est dicté par la dose administrée suite aux traitements par chimiothérapie. Ce travail nous a permis de vérifier notre hypothèse, que les changements apparaissent dans la distribution des propriétés mécaniques du tissu cardiaque en présence d'une cardiomyopathie.

Les perspectives de cette étude sont de construire une base de données pour les personnes saines et ceux présentant une anomalie cardiaque, pour fin de comparaison préliminaire, pour trier ces patients, afin de pouvoir les classer par ordre de sévérité. Ceci pourrait aider à détecter les

cardiomyopathies de manière précoce, et appliquer le modèle en 3D, en faisant des interpolations entre toutes les tranches pour les champs de contraintes et de propriétés mécaniques, au lieu de les faire sur les données cinétiques pour trouver les paramètres mécaniques recherchés, sans prendre en considération l'effet de rotation. Puisque c'est pour une fin de comparaison en 2D, cette contribution ne sera pas prise en considération pour tous les sujets.

Les valeurs obtenues pour les champs de déformations et de contraintes ainsi que les propriétés mécaniques du myocarde pourraient être considérées comme des indices dans le but d'une comparaison entre volontaires. Avec une plus grande cohorte, nous aurons des résultats plus concluants. Cette méthode pourra être utilisée comme l'utilisation d'un appareil ECG, en comparant un patient présentant une cardiomyopathie à un sujet sain, de même âge même sexe, durant des phases spécifiques, ou suivre la cartographie des champs du paramètre voulu, tout le long du cycle cardiaque.

Dans ce projet, nous avons considéré une seule contribution externe, la pression, qui nous permet de simplifier notre modèle. Toutefois, il serait intéressant d'étudier le cœur en incorporant les autres contributions, celles des forces volumiques et d'accélération qui ne sont pas disponibles présentement. Des simulations ont été réalisées en ajoutant la contribution des forces volumiques pour vérifier que notre modèle répond de façon linéaire.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] V. L. Roger et al., "Heart disease and stroke statistics—2011 update," vol. 123, n^o. 4, p. e18-e209, 2011.
- [2] N. Ayache et al., "Le cœur numérique personnalisé," vol. 195, n^o. 8, 2011.
- [3] K. J. Glaser et al., "Review of MR elastography applications and recent developments," vol. 36, n^o. 4, p. 757-774, 2012.
- [4] W. H. Gaasch et M. R. Zile, "Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure," vol. 55, p. 373-394, 2004.
- [5] M. Recuerda et al., "Assessment of mechanical properties of isolated bovine intervertebral discs from multi-parametric magnetic resonance imaging," vol. 13, n^o. 1, p. 195, 2012.
- [6] P. K. Singal et N. Iliskovic, "Doxorubicin-induced cardiomyopathy," vol. 339, n^o. 13, p. 900-905, 1998.
- [7] F. M. Torti et al., "Cardiotoxicity of epirubicin and doxorubicin: assessment by endomyocardial biopsy," vol. 46, n^o. 7, p. 3722-3727, 1986.
- [8] A. R. Lehenbauer Ludke et al., "A concise description of cardioprotective strategies in doxorubicin-induced cardiotoxicity," vol. 87, n^o. 10, p. 756-763, 2009.
- [9] S. M. Shankar et al., "Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: report from the Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group," vol. 121, n^o. 2, p. e387-e396, 2008.
- [10] M. Hauser et al., "Diagnosis of anthracycline-induced late cardiomyopathy by exercise-spiroergometry and stress-echocardiography," vol. 160, n^o. 10, p. 607-610, 2001.
- [11] R. Wassmuth et al., "Subclinical cardiotoxic effects of anthracyclines as assessed by magnetic resonance imaging—a pilot study," vol. 141, n^o. 6, p. 1007-1013, 2001.
- [12] S. Giri et al., "T2 quantification for improved detection of myocardial edema," vol. 11, n^o. 1, p. 56, 2009.
- [13] J. Humphrey et F. Yin, "On constitutive relations and finite deformations of passive cardiac tissue: I. A pseudostrain-energy function," vol. 109, n^o. 4, p. 298-304, 1987.
- [14] T. J. Fraités et al., "Effect of altering filling pattern on diastolic pressure-volume curve," vol. 96, n^o. 12, p. 4408-4414, 1997.
- [15] W. Grossman, "Evaluation of systolic and diastolic function of the myocardium," dans *Cardiac catheterization and angiography. Third edition*, 1986.
- [16] L. Huwart et al., "Liver fibrosis: non-invasive assessment with MR elastography," vol. 19, n^o. 2, p. 173-179, 2006.
- [17] H. D. Bui, "Introduction aux problèmes inverses en mécanique des matériaux," 1993.
- [18] M.-h. Arafteh et al., "Conception optimale d'essais de flexion de plaques orthotropes et identification," vol. 321, n^o. 9, p. 351-354, 1995.
- [19] S. Avril et al., "Overview of identification methods of mechanical parameters based on full-field measurements," vol. 48, n^o. 4, p. 381, 2008.
- [20] M. Boutaleb-Garance. (2013). *L'anatomie du coeur*. [En ligne]. Disponible: <https://pacemakertpe.wordpress.com/fonctionnement-du-coeur-et-defaillances/lanatomie-du-coeur/>
- [21] N. NATUROLISTIQUE. *Structure de la paroi cardiaque*. [En ligne]. Disponible: https://www.google.ca/search?tbm=isch&q=myocarde+coeur+images&chips=q:sch%C3%A9ma+du+coeur+myocarde+endocarde,online_chips:cardiaque&sa=X&ved=0ahUKEwiYk7yyjbbdAhXtmuAKHUOCC-gQ4lYIKCgC&biw=1366&bih=592&dpr=1#imgsrc=KDMNAGNdFOAzjM:

- [22] M. R. Villarreal. (2006.). *Le cœur humain, au cours de la diastole et de la systole*. [En ligne]. Disponible: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Human_healthy_pumping_heart_fr.svg
- [23] GUIDO. (2017). *Le cycle cardiaque*. [En ligne]. Disponible: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:07_Hegasy_Cardiac_Cycle_Wiki_EN_CCBYS_A.png
- [24] L. H. Treat et al., "Targeted delivery of doxorubicin to the rat brain at therapeutic levels using MRI-guided focused ultrasound," vol. 121, n°. 4, p. 901-907, 2007.
- [25] P. Mohan et N. Rapoport, "Doxorubicin as a molecular nanotheranostic agent: effect of doxorubicin encapsulation in micelles or nanoemulsions on the ultrasound-mediated intracellular delivery and nuclear trafficking," vol. 7, n°. 6, p. 1959-1973, 2010.
- [26] I. Ahmet et al., "Gene transfection of hepatocyte growth factor attenuates cardiac remodeling in the canine heart: a novel gene therapy for cardiomyopathy," vol. 124, n°. 5, p. 957-963, 2002.
- [27] E. A. Lefrak et al., "A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity," vol. 32, n°. 2, p. 302-314, 1973.
- [28] Y. Koiwa et al. Importance of regional myocardial layer function by Phased Tracking Method in doxorubicin cardiomyopathy, [En ligne].
- [29] Y. Koiwa et al., "Left ventricular transmural systolic function by high-sensitivity velocity measurement "phased-tracking method" across the septum in doxorubicin cardiomyopathy," vol. 28, n°. 11, p. 1395-1403, 2002.
- [30] O. Hequet et al., "Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults," vol. 22, n°. 10, p. 1864-1871, 2004.
- [31] J. A. Tallaj et al., "Response of doxorubicin-induced cardiomyopathy to the current management strategy of heart failure," vol. 24, n°. 12, p. 2196-2201, 2005.
- [32] N. Katamadze et al., "Left ventricular function in patients with toxic cardiomyopathy and with idiopathic dilated cardiomyopathy treated with Doxorubicin," vol. 166, p. 43-48, 2009.
- [33] C. E. Myers et al., "Adriamycin: the role of lipid peroxidation in cardiac toxicity and tumor response," vol. 197, n°. 4299, p. 165-167, 1977.
- [34] E. G. Mimnaugh et al., "Stimulation of mouse heart and liver microsomal lipid peroxidation by anthracycline anticancer drugs: characterization and effects of reactive oxygen scavengers," vol. 226, n°. 3, p. 806-816, 1983.
- [35] T. Li et P. K. Singal, "Adriamycin-induced early changes in myocardial antioxidant enzymes and their modulation by probucol," vol. 102, n°. 17, p. 2105-2110, 2000.
- [36] J. Berthiaume et K. Wallace, "Adriamycin-induced oxidative mitochondrial cardiotoxicity," vol. 23, n°. 1, p. 15-25, 2007.
- [37] P. S. Green et C. Leeuwenburgh, "Mitochondrial dysfunction is an early indicator of doxorubicin-induced apoptosis," vol. 1588, n°. 1, p. 94-101, 2002.
- [38] E. D. B. Danz et al., "Resveratrol prevents doxorubicin cardiotoxicity through mitochondrial stabilization and the Sirt1 pathway," vol. 46, n°. 12, p. 1589-1597, 2009.
- [39] J. m. Kluza et al., "Mitochondrial proliferation during apoptosis induced by anticancer agents: effects of doxorubicin and mitoxantrone on cancer and cardiac cells," vol. 23, n°. 42, p. 7018, 2004.
- [40] S.-G. Zhu et al., "Dietary nitrate supplementation protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy by improving mitochondrial function," vol. 57, n°. 21, p. 2181-2189, 2011.
- [41] M. Arai et al., "Sarcoplasmic reticulum genes are selectively down-regulated in cardiomyopathy produced by doxorubicin in rabbits," vol. 30, n°. 2, p. 243-254, 1998.

- [42] S. E. Shadle et al., "Daunorubicin cardiotoxicity: evidence for the importance of the quinone moiety in a free-radical-independent mechanism," vol. 60, n^o. 10, p. 1435-1444, 2000.
- [43] S. Zhou et al., "Cumulative and irreversible cardiac mitochondrial dysfunction induced by doxorubicin," vol. 61, n^o. 2, p. 771-777, 2001.
- [44] J. C. Kwok et D. R. Richardson, "Unexpected anthracycline-mediated alterations in iron-regulatory protein-RNA-binding activity: the iron and copper complexes of anthracyclines decrease RNA-binding activity," vol. 62, n^o. 4, p. 888-900, 2002.
- [45] J. Kwok et D. Richardson, "Anthracyclines induce accumulation of iron in ferritin in myocardial and neoplastic cells: inhibition of the ferritin iron mobilization pathway," vol. 63, n^o. 4, p. 849-861, 2003.
- [46] S. Y. Saad et al., "The preventive role of deferoxamine against acute doxorubicin-induced cardiac, renal and hepatic toxicity in rats," vol. 43, n^o. 3, p. 211-218, 2001.
- [47] S. Wang et al., "Doxorubicin induces apoptosis in normal and tumor cells via distinctly different mechanisms intermediacy of H₂O₂-and p53-dependent pathways," vol. 279, n^o. 24, p. 25535-25543, 2004.
- [48] Y.-W. Eom et al., "Two distinct modes of cell death induced by doxorubicin: apoptosis and cell death through mitotic catastrophe accompanied by senescence-like phenotype," vol. 24, n^o. 30, p. 4765, 2005.
- [49] D. Dartsch et al., "Comparison of anthracycline-induced death of human leukemia cells: programmed cell death versus necrosis," vol. 7, n^o. 6, p. 537-548, 2002.
- [50] J. M. Isner et al., "Clinical and morphologic cardiac findings after anthracycline chemotherapy: analysis of 64 patients studied at necropsy," vol. 51, n^o. 7, p. 1167-1174, 1983.
- [51] K. Chatterjee et al., "Doxorubicin cardiomyopathy," vol. 115, n^o. 2, p. 155-162, 2010.
- [52] !!! INVALID CITATION !!! [29, 54, 55].
- [53] R. Q. Migrino et al., "Early detection of doxorubicin cardiomyopathy using two-dimensional strain echocardiography," vol. 34, n^o. 2, p. 208-214, 2008.
- [54] Y. Cigremis et al., "Beneficial role of aminoguanidine on acute cardiomyopathy related to doxorubicin-treatment," vol. 285, n^o. 1-2, p. 149-154, 2006.
- [55] O. J. Arola et al., "Acute doxorubicin cardiotoxicity involves cardiomyocyte apoptosis," vol. 60, n^o. 7, p. 1789-1792, 2000.
- [56] D. D. Von Hoff et al., "Risk factors for doxorubicin-Induced congestive heart failure," vol. 91, n^o. 5, p. 710-717, 1979.
- [57] M. N. Druck et al., "Radionuclide angiography and endomyocardial biopsy in the assessment of doxorubicin cardiotoxicity," vol. 53, n^o. 8, p. 1667-1674, 1984.
- [58] L. J. Steinherz et al., "Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy," vol. 266, n^o. 12, p. 1672-1677, 1991.
- [59] M. K. Ali et al., "Late doxorubicin-associated cardiotoxicity in children," vol. 74, n^o. 1, p. 182-188, 1994.
- [60] M. S. Ewer et S. M. Lippman, "Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity," vol. 23, n^o. 13, p. 2900-2902, 2005.
- [61] D. S. Hydock et al., "Exercise preconditioning provides long-term protection against early chronic doxorubicin cardiotoxicity," vol. 10, n^o. 1, p. 47-57, 2011.
- [62] M. Aissiou et al., "Imaging of early modification in cardiomyopathy: the doxorubicin-induced model," vol. 29, n^o. 7, p. 1459-1476, 2013.

- [63] G. Takemura et H. Fujiwara, "Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from the cardiotoxic mechanisms to management," vol. 49, n°. 5, p. 330-352, 2007.
- [64] M. Billingham et al., "Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes," vol. 62, n°. 6, p. 865-872, 1978.
- [65] L. M. Buja et al., "Cardiac ultrastructural changes induced by daunorubicin therapy," vol. 32, n°. 4, p. 771-788, 1973.
- [66] S. Kotamraju et al., "Doxorubicin-induced apoptosis in endothelial cells and cardiomyocytes is ameliorated by nitron spin traps and ebselen role of reactive oxygen and nitrogen species," vol. 275, n°. 43, p. 33585-33592, 2000.
- [67] L. Wang et al., "Regulation of cardiomyocyte apoptotic signaling by insulin-like growth factor I," vol. 83, n°. 5, p. 516-522, 1998.
- [68] J. Atif, "Recalage non-rigide multimodal des images radiologiques par information mutuelle quadratique normalisée," vol. 29, 2004.
- [69] M. J. Monaghan, "Role of real time 3D echocardiography in evaluating the left ventricle," vol. 92, n°. 1, p. 131-136, 2006.
- [70] B. Sgard et al., "Valeur de la TEP au FDG et de l'IRM cardiaque pour le diagnostic et le suivi thérapeutique de la sarcoïdose cardiaque," vol. 41, n°. 3, p. 147, 2017.
- [71] A. Gosalia et al., "CT detection of acute myocardial infarction," vol. 182, n°. 6, p. 1563-1566, 2004.
- [72] K. Nieman et A. Coenen, "Myocardial Enhancement Defects on CT Angiograms: Promising Prognosticator or Water Under the Bridge?," éd: JACC: Cardiovascular Imaging, 2015.
- [73] H. Mao et al. Volumetric modeling electromechanics of the heart, [En ligne].
- [74] M. P. Nash et A. V. Panfilov, "Electromechanical model of excitable tissue to study reentrant cardiac arrhythmias," vol. 85, n°. 2-3, p. 501-522, 2004.
- [75] K. Daly et al., "Changes in echocardiographic measures of systolic and diastolic function in children 1 year after hematopoietic SCT," vol. 46, n°. 12, p. 1532-1539, 2011.
- [76] J. Garot, "Apport de l'IRM à l'évaluation des cardiopathies ischémiques," vol. 1, n°. 2, p. 148-157, 2005.
- [77] D. Périé et al., "Multi-parametric MRI as an indirect evaluation tool of the mechanical properties of in-vitro cardiac tissues," vol. 13, n°. 1, p. 24, 2013.
- [78] A. Bistoquet et al., "Myocardial deformation recovery from cine MRI using a nearly incompressible biventricular model," vol. 12, n°. 1, p. 69-85, 2008.
- [79] R. Chabiniok et al., "Estimation of tissue contractility from cardiac cine-MRI using a biomechanical heart model," vol. 11, n°. 5, p. 609-630, 2012.
- [80] R. M. Lang et al., "Recommendations for chamber quantification," vol. 7, n°. 2, p. 79-108, 2006.
- [81] L. J. Steinherz et L. H. Wexler, "The prevention of anthracycline cardiomyopathy," vol. 8, n°. 3, p. 97-108, 1998.
- [82] G. T. Armstrong et al., "Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging," vol. 30, n°. 23, p. 2876, 2012.
- [83] P. Thavendiranathan et al., "Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review," vol. 63, n°. 25, p. 2751-2768, 2014.
- [84] H. Geyer et al., "Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications," vol. 23, n°. 4, p. 351-369, 2010.

- [85] V. Mor-Avi et al., "Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography," vol. 12, n° 3, p. 167-205, 2011.
- [86] P. Thavendiranathan et al., "Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review," vol. 63, n° 25 Part A, p. 2751-2768, 2014.
- [87] I. Eitel et al., "Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy," vol. 306, n° 3, p. 277-286, 2011.
- [88] R. Jurcut et al., "Detection and monitoring of cardiotoxicity—what does modern cardiology offer?," vol. 16, n° 5, p. 437-445, 2008.
- [89] H. Childs et al., "Comparison of long and short axis quantification of left ventricular volume parameters by cardiovascular magnetic resonance, with ex-vivo validation," vol. 13, n° 1, p. 40, 2011.
- [90] W. G. Hundley et al., "ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance," vol. 121, n° 22, p. 2462-2508, 2010.
- [91] K. Oberholzer et al., "Anthracycline-induced cardiotoxicity: cardiac MRI after treatment for childhood cancer," vol. 176, n° 9, p. 1245-1250, 2004.
- [92] L. Hermant et al., "Analyses d'images irm cardiaques marquées," vol. 2, p. 443, 2002.
- [93] B. S. Spottiswoode et al., "Tracking myocardial motion from cine DENSE images using spatiotemporal phase unwrapping and temporal fitting," vol. 26, n° 1, p. 15-30, 2007.
- [94] P. GERMAIN et al., "Tagging myocardique par IRM: Quelle utilité en physiologie et en pathologie?," vol. 4, n° 32, p. 336-342, 2010.
- [95] A. H. Aletras et al., "High-resolution strain analysis of the human heart with fast-DENSE," vol. 140, n° 1, p. 41-57, 1999.
- [96] C. Truesdell et W. Noll, "The non-linear field theories of mechanics," dans *The non-linear field theories of mechanics*: Springer, 2004, p. 1-579.
- [97] E. A. Zerhouni et al., "Human heart: tagging with MR imaging--a method for noninvasive assessment of myocardial motion," vol. 169, n° 1, p. 59-63, 1988.
- [98] T. J. Mosher et M. B. Smith, "A DANTE tagging sequence for the evaluation of translational sample motion," vol. 15, n° 2, p. 334-339, 1990.
- [99] S. E. Fischer et al., "Improved myocardial tagging contrast," vol. 30, n° 2, p. 191-200, 1993.
- [100] T. Chen et al. Fast motion tracking of tagged MRI using angle-preserving meshless registration, [En ligne].
- [101] I. Smal et al. Particle filtering methods for motion analysis in tagged MRI, [En ligne].
- [102] I. Smal et al., "Reversible jump MCMC methods for fully automatic motion analysis in tagged MRI," vol. 16, n° 1, p. 301-324, 2012.
- [103] M. J. Götte et al., "Myocardial strain and torsion quantified by cardiovascular magnetic resonance tissue tagging: studies in normal and impaired left ventricular function," vol. 48, n° 10, p. 2002-2011, 2006.
- [104] A. Soufiani et D. Mohty, "Rôle et intérêt de l'IRM cardiaque dans les cardiomyopathies," vol. 335, p. 1-9, 2018.
- [105] J. Laissy et al., "Rehaussement tardif du myocarde et diagnostic étiologique des syndromes coronariens aigus à coronaires saines," vol. 91, n° 5, p. 602-608, 2010.
- [106] S. A. Niederer et al., "Length-dependent tension in the failing heart and the efficacy of cardiac resynchronization therapy," vol. 89, n° 2, p. 336-343, 2010.

- [107] A. A. Young et A. F. Frangi, "Computational cardiac atlases: from patient to population and back," vol. 94, n^o. 5, p. 578-596, 2009.
- [108] D. Chapelle et al. Numerical simulation of the electromechanical activity of the heart, [En ligne].
- [109] M. Sermesant et al., "Patient-specific electromechanical models of the heart for the prediction of pacing acute effects in CRT: a preliminary clinical validation," vol. 16, n^o. 1, p. 201-215, 2012.
- [110] Z. Cao et al., "Registration of medical images using an interpolated closest point transform: method and validation," vol. 8, n^o. 4, p. 421-427, 2004.
- [111] L. Ding et al., "Volume image registration by template matching," vol. 19, n^o. 12, p. 821-832, 2001.
- [112] D. W. Montgomery et al., "Fully automated segmentation of oncological PET volumes using a combined multiscale and statistical model," vol. 34, n^o. 2, p. 722-736, 2007.
- [113] P. Putjarupong et al., "Image registration exploiting five-point coplanar perspective invariant and maximum-curvature point," 2004.
- [114] J. P. Pluim et al., "Mutual-information-based registration of medical images: a survey," vol. 22, n^o. 8, p. 986-1004, 2003.
- [115] G. K. Rohde et al., "The adaptive bases algorithm for intensity-based nonrigid image registration," vol. 22, n^o. 11, p. 1470-1479, 2003.
- [116] P. Thevenaz et al., "A pyramid approach to subpixel registration based on intensity," vol. 7, n^o. 1, p. 27-41, 1998.
- [117] C. B. H. Antink et al., "Evaluation of advanced Lukas–Kanade optical flow on thoracic 4D-CT," vol. 27, n^o. 4, p. 433-441, 2013.
- [118] M. Xavier Magnier, "Etude quantitative du mouvement de la paroi du coeur à partir d'images ciné-IRM par des méthodes fréquentielles de flux optique," Dijon, 2010.
- [119] S. Avril et al., "Overview of identification methods of mechanical parameters based on full-field measurements," vol. 48, n^o. 4, p. 381, 2008.
- [120] M. Grediac, "The use of full-field measurement methods in composite material characterization: interest and limitations," vol. 35, n^o. 7-8, p. 751-761, 2004.
- [121] K. T. Kavanagh et R. W. Clough, "Finite element applications in the characterization of elastic solids," vol. 7, n^o. 1, p. 11-23, 1971.
- [122] L. Le Magorou, "Identification de lois de comportement élastique et viscoélastique de panneaux structuraux à base de bois," Bordeaux 1, 2002.
- [123] L. Le Magorou et al., "Identification of constitutive laws for wood-based panels by means of an inverse method," vol. 62, n^o. 4, p. 591-596, 2002.
- [124] M. H. H. Meuwissen, *An inverse method for the mechanical characterisation of metals*: Technische Universiteit Eindhoven, 1998.
- [125] M. Meuwissen et al., "Determination of the elasto-plastic properties of aluminium using a mixed numerical–experimental method," vol. 75, n^o. 1-3, p. 204-211, 1998.
- [126] D. Lecompte et al. Comparison between homogeneous and heterogeneous field information for plastic material identification, [En ligne].
- [127] N. Cottin et al., "On the parameter identification of elastomechanical systems using input and output residuals," vol. 54, n^o. 5, p. 378-387, 1984.
- [128] E. Pagnacco et al. Inverse strategy from displacement field measurement and distributed forces using FEA, [En ligne].
- [129] M. Giton, "Hyperelastic behaviour identification by forward problem resolution: Application to a tear test of a silicone-rubber," vol. 42, n^o. 4, p. 291-298, 2006.

- [130] A. Constantinescu, "On the identification of elastic moduli from displacement-force boundary measurements," vol. 1, n^o. 4, p. 293-313, 1995.
- [131] A. B. Abda et al., "Identification of 2D cracks by elastic boundary measurements," vol. 15, n^o. 1, p. 67, 1999.
- [132] V. Y. Wang et al., "Modelling passive diastolic mechanics with quantitative MRI of cardiac structure and function," vol. 13, n^o. 5, p. 773-784, 2009.
- [133] M. Grédiac, "Principe des travaux virtuels et identification," vol. 309, n^o. 1, p. 1-5, 1989.
- [134] S. Andrieux et A. B. Abda, "Identification de fissures planes par une donnée de bord unique: un procédé direct de localisation et d'identification," vol. 315, n^o. 12, p. 1323-1328, 1992.
- [135] M.-O. Lapointe, "Évaluation des propriétés mécaniques du tissu cardiaque par échocardiographie," École Polytechnique de Montréal, 2016.
- [136] M. Grédiac et al., "L'identification des propriétés mécaniques de matériaux avec la méthode des champs virtuels, une alternative au recalage par éléments finis," vol. 330, n^o. 2, p. 107-112, 2002.
- [137] M. Grédiac et al., "Special virtual fields for the direct determination of material parameters with the virtual fields method. 2—Application to in-plane properties," vol. 39, n^o. 10, p. 2707-2730, 2002.
- [138] M. Grédiac et al., "Principe de la methode des champs virtuels avec champs speciaux," vol. 4, n^o. 6, p. 679-686, 2003.
- [139] M. Grédiac et al., "Special virtual fields for the direct determination of material parameters with the virtual fields method. 1—Principle and definition," vol. 39, n^o. 10, p. 2691-2705, 2002.
- [140] S. Avril et al., "Sensitivity of the virtual fields method to noisy data," vol. 34, n^o. 6, p. 439-452, 2004.
- [141] M. Grédiac et A. Vautrin, "A new method for determination of bending rigidities of thin anisotropic plates," vol. 57, n^o. 4, p. 964-968, 1990.
- [142] M. Grédiac et P. Paris, "Direct identification of elastic constants of anisotropic plates by modal analysis: theoretical and numerical aspects," vol. 195, n^o. 3, p. 401-415, 1996.
- [143] M. Grédiac et al., "Direct identification of elastic constants of anisotropic plates by modal analysis: experimental results," vol. 210, n^o. 5, p. 643-659, 1998.
- [144] A. Giraudeau et al., "Stiffness and damping identification from full field measurements on vibrating plates," vol. 46, n^o. 6, p. 777-787, 2006.
- [145] M. Grédiac et al., "Novel procedure for complete in-plane composite characterization using a single T-shaped specimen," vol. 39, n^o. 2, p. 142-149, 1999.
- [146] H. Chalal, "Identification numérique et expérimentale de lois de comportement non-linéaires de matériaux composites à partir de mesures de champs cinématiques," Paris, ENSAM, 2005.
- [147] M. Grédiac et F. Pierron, "Applying the virtual fields method to the identification of elasto-plastic constitutive parameters," vol. 22, n^o. 4, p. 602-627, 2006.
- [148] A. S. P. Fabrice, "Identification du comportement des matériaux métalliques au delà de leur limite d'élasticité par la méthode des champs virtuels," Troyes, 2008.
- [149] N. Promma et al., "Application of the virtual fields method to mechanical characterization of elastomeric materials," vol. 46, n^o. 3-4, p. 698-715, 2009.
- [150] H. Motoki et al., "Torsion analysis in the early detection of anthracycline-mediated cardiomyopathy," vol. 13, n^o. 1, p. 95-103, 2011.

- [151] P. W. Stoodley et al., "Two-dimensional myocardial strain imaging detects changes in left ventricular systolic function immediately after anthracycline chemotherapy," vol. 12, n°. 12, p. 945-952, 2011.
- [152] H. Zhang et al., "Protective effects of salidroside on epirubicin-induced early left ventricular regional systolic dysfunction in patients with breast cancer," vol. 12, n°. 2, p. 101-106, 2012.
- [153] E. T. Yeh et C. L. Bickford, "Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management," vol. 53, n°. 24, p. 2231-2247, 2009.
- [154] C. Cadeddu et al., "Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment," vol. 160, n°. 3, p. 487. e1-487. e7, 2010.
- [155] M. Meinardi et al., "Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity," vol. 25, n°. 4, p. 237-247, 1999.
- [156] K. Daly et al., "Changes in echocardiographic measures of systolic and diastolic function in children 1 year after hematopoietic SCT," vol. 46, n°. 12, p. 1532, 2011.
- [157] "Recalage d'images médicales," dans *Techniques de l'ingénieur* [En ligne], 2013. Disponible: <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/biomedical-pharmath15/imagerie-medecale-42607210/recalage-d-images-medicales-med910/>
- [158] J. Atif, "Recalage non-rigide multimodal des images radiologiques par information mutuelle quadratique normalisée," Paris 11, 2004.
- [159] Q. Duan et al. Dynamic cardiac information from optical flow using four dimensional ultrasound, [En ligne].
- [160] M. Alessandrini et al., "Multiscale optical flow computation from the monogenic signal," vol. 34, n°. 1, p. 33-37, 2013.
- [161] L. Dougherty et al., "Validation of an optical flow method for tag displacement estimation," vol. 18, n°. 4, p. 359-363, 1999.
- [162] F. Pierron et M. Grédiac, *The virtual fields method: extracting constitutive mechanical parameters from full-field deformation measurements*: Springer Science & Business Media, 2012.
- [163] M. Krajcinovic et al., "Susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia: influence of CYP1A1, CYP2D6, GSTM1, and GSTT1 genetic polymorphisms," vol. 93, n°. 5, p. 1496-1501, 1999.
- [164] L. B. Silverman et al., "Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985–2000)," vol. 24, n°. 2, p. 320, 2010.
- [165] E. Barry et al., "Favorable outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium protocols," vol. 25, n°. 7, p. 813-819, 2007.
- [166] M. Aissioui et al., "MYOCARDIAL 2D STRAIN AND STRESSES INDICES IN THE DETECTION OF CARDIOTOXICITY IN CANCER SURVIVORS," vol. 32, n°. 10, p. S299-S300, 2016.
- [167] H. Zhang et al., "Fast Von Mises strain imaging on ultrasound carotid vessel wall by flow driven diffusion method," vol. 41, n°. 3, p. 669-686, 2018.
- [168] B. Heyde et al., "Elastic image registration versus speckle tracking for 2-d myocardial motion estimation: A direct comparison in vivo," vol. 32, n°. 2, p. 449-459, 2013.
- [169] B. Zitova et J. Flusser, "Image registration methods: a survey," vol. 21, n°. 11, p. 977-1000, 2003.

- [170] R. K. Sharma et M. Pavel. Multisensor image registration, [En ligne].
- [171] E. D'agostino et al., "A viscous fluid model for multimodal non-rigid image registration using mutual information," vol. 7, n°. 4, p. 565-575, 2003.
- [172] D. Rueckert et al., "Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast MR images," vol. 18, n°. 8, p. 712-721, 1999.
- [173] D. Loeckx et al., "Plaque and stent artifact reduction in subtraction CT angiography using nonrigid registration and a volume penalty," p. 361-368, 2005.
- [174] J. M. Bland et D. G. Altman, "Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement," vol. 47, n°. 8, p. 931-936, 2010.
- [175] S. E. Lipshultz et al., "Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia," vol. 23, n°. 12, p. 2629-2636, 2004.
- [176] M. J. Adams et S. E. Lipshultz, "Pathophysiology of anthracycline-and radiation-associated cardiomyopathies: Implications for screening and prevention," vol. 44, n°. 7, p. 600-606, 2005.
- [177] S. Di Somma et al., "Changes in myocardial cytoskeletal intermediate filaments and myocyte contractile dysfunction in dilated cardiomyopathy: an in vivo study in humans," vol. 84, n°. 6, p. 659-667, 2000.
- [178] S. Lipshultz et S. Sallan, "Cardiovascular abnormalities in long-term survivors of childhood malignancy," vol. 11, n°. 7, p. 1199-1203, 1993.
- [179] A. B. Landry III et al., "Doxorubicin-induced calcium release from cardiac sarcoplasmic reticulum vesicles," vol. 21, n°. 5, p. 433-436, 1989.
- [180] M. E. Billingham et al., "Adriamycin cardiotoxicity: endomyocardial biopsy evidence of enhancement by irradiation," vol. 1, n°. 1, p. 17-24, 1977.
- [181] M. S. Ewer et al., "A comparison of cardiac biopsy grades and ejection fraction estimations in patients receiving Adriamycin," vol. 2, n°. 2, p. 112-117, 1984.
- [182] H. Ghaemi et al., "In vitro technique in estimation of passive mechanical properties of bovine heart: Part I. Experimental techniques and data," vol. 31, n°. 1, p. 76-82, 2009.
- [183] M. Hassan et al., "The nonlinear elastic and viscoelastic passive properties of left ventricular papillary muscle of a Guinea pig heart," vol. 5, n°. 1, p. 99-109, 2012.
- [184] M. Grediac et al., "The virtual fields method for extracting constitutive parameters from full-field measurements: a review," vol. 42, n°. 4, p. 233-253, 2006.
- [185] S. Avril et F. Pierron, "General framework for the identification of constitutive parameters from full-field measurements in linear elasticity," vol. 44, n°. 14-15, p. 4978-5002, 2007.
- [186] G. Palmieri et al., "Virtual fields method on planar tension tests for hyperelastic materials characterisation," vol. 47, n°. s2, p. 196-209, 2011.
- [187] F. Pierron et al., "Application of the virtual fields method to magnetic resonance elastography data," dans *Application of Imaging Techniques to Mechanics of Materials and Structures, Volume 4*: Springer, 2013, p. 135-142.
- [188] S. Avril et al., "3D heterogeneous stiffness reconstruction using MRI and the virtual fields method," vol. 48, n°. 4, p. 479-494, 2008.
- [189] S. Avril, "Méthode inverse d'identification des propriétés mécaniques locales dans les anévrismes aortiques," 2015.
- [190] A. t. v. fi. m. t. i. o. e.-p. c. p. I. J. o. P. M. Grédiac et F. Pierron, 22:602–627, 2006. Pierron, Fabrice, "Applying the virtual fields method to the identification of elasto-plastic constitutive parameters," vol. 22, n°. 4, p. 602-627, 2006.
- [191] J. Ohayon et R. Chadwick, "Effects of collagen microstructure on the mechanics of the left ventricle," vol. 54, n°. 6, p. 1077-1088, 1988.

- [192] T. Usyk et al., "Regional septal dysfunction in a three-dimensional computational model of focal myofiber disarray," vol. 281, n° 2, p. H506-H514, 2001.
- [193] J. Ohayon et al., "A model of the structural and functional development of the normal human fetal left ventricle based on a global growth law," vol. 5, n° 2, p. 113-126, 2002.
- [194] R. Chadwick, "Mechanics of the left ventricle," vol. 39, n° 3, p. 279-288, 1982.
- [195] I. J. LeGrice et al., "Laminar structure of the heart: ventricular myocyte arrangement and connective tissue architecture in the dog," vol. 269, n° 2, p. H571-H582, 1995.
- [196] P. J. Hunter, "Myocardial constitutive laws for continuum mechanics models of the heart," dans *Molecular and subcellular cardiology*: Springer, 1995, p. 303-318.
- [197] G. Sommer et al., "Biomechanical properties and microstructure of human ventricular myocardium," vol. 24, p. 172-192, 2015.
- [198] S. E. Lipshultz et al., "Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer," vol. 332, n° 26, p. 1738-1744, 1995.
- [199] S. E. Lipshultz et al., "Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia," vol. 23, n° 12, p. 2629-2636, 2005.
- [200] S. E. Lipshultz et al., "Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood," vol. 324, n° 12, p. 808-815, 1991.
- [201] V. Y. Wang et al. Unsupervised segmentation and personalised FE modelling of in vivo human myocardial mechanics based on an MRI atlas, [En ligne].
- [202] H. Ghaemi et al., "In vitro technique in estimation of passive mechanical properties of bovine heart: Part I. Experimental techniques and data," vol. 31, n° 1, p. 76-82, 2009.
- [203] P. Malmivuo et al., *Bioelectromagnetism: principles and applications of bioelectric and biomagnetic fields*: Oxford University Press, USA, 1995.
- [204] J. Van Der Bel-Kahn, "Muscle fiber disarray in common heart diseases," vol. 40, n° 3, p. 355-364, 1977.
- [205] A. B. Landry et al., "Doxorubicin-induced calcium release from cardiac sarcoplasmic reticulum vesicles," vol. 21, n° 5, p. 433-436, 1989.
- [206] M. R. Bristow et al., "Doxorubicin cardiomyopathy: evaluation by phonocardiography, endomyocardial biopsy, and cardiac catheterization," vol. 88, n° 2, p. 168-175, 1978.
- [207] S. Lefloch et al. Caractérisation des propriétés mécaniques anisotropes de la paroi artérielle saine à partir de la méthode des champs virtuels, [En ligne].

**ANNEXE A : COMPARAISON DES CARTOGRAPHIES DES
DÉFORMATIONS EN CISAILLEMENT ET DE VON MISES ENTRE LES
GROUPEs.**

SUJETS (Premier de chaque groupe : HR, HRdex, SR, HV)

HR: Haut risque

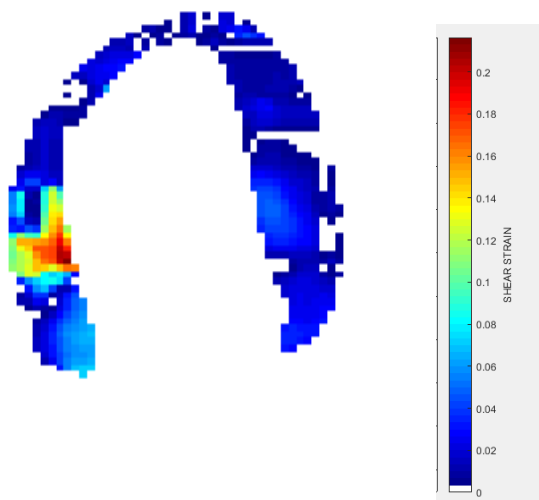
HRdex: Haut risque avec traitement à la dexaroxane .

SR: Risque standard.

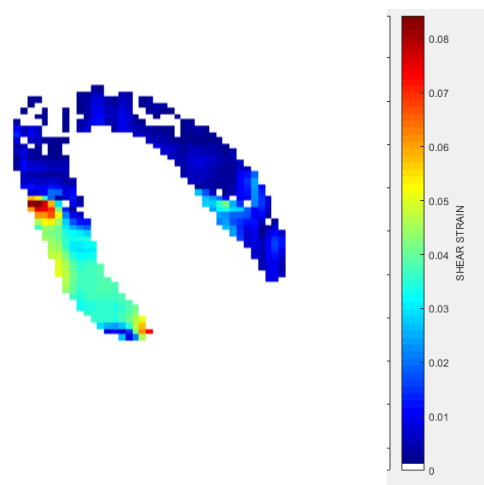
HV: Sujet sains .

Vue 2 chambres: Déformations en cisaillement, fin systole.

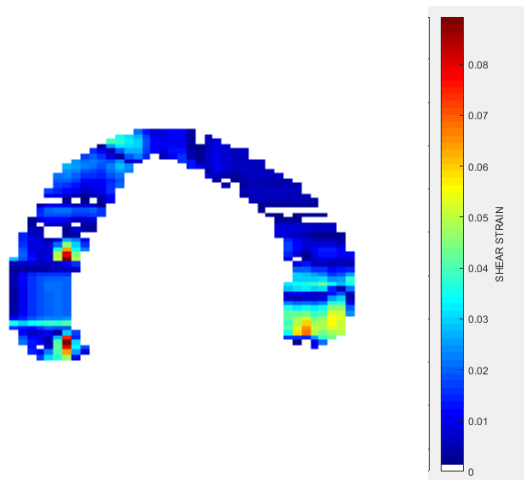
HR



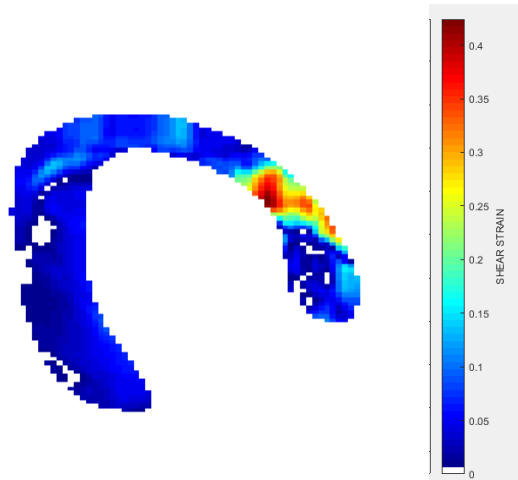
HRdex



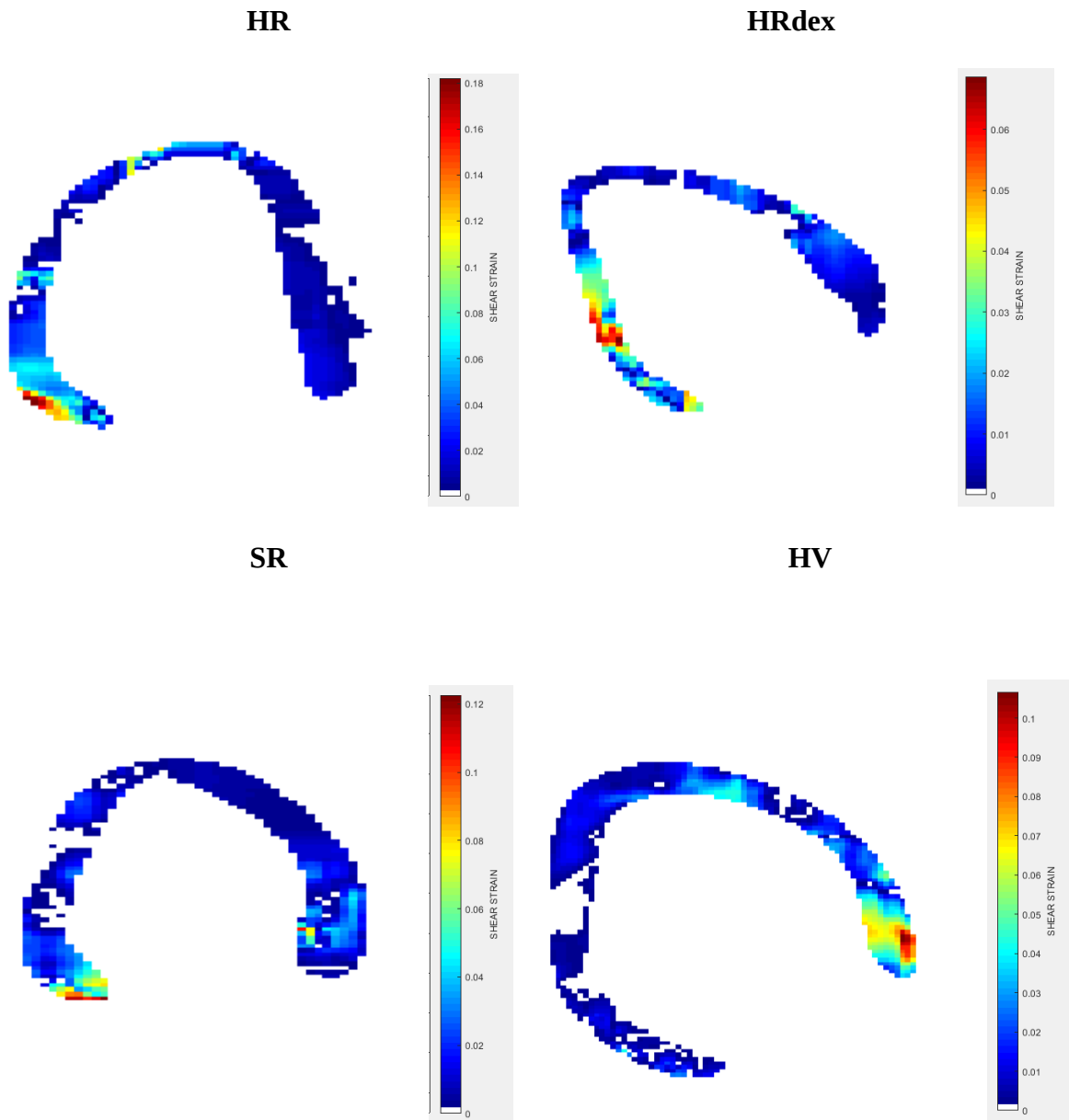
SR



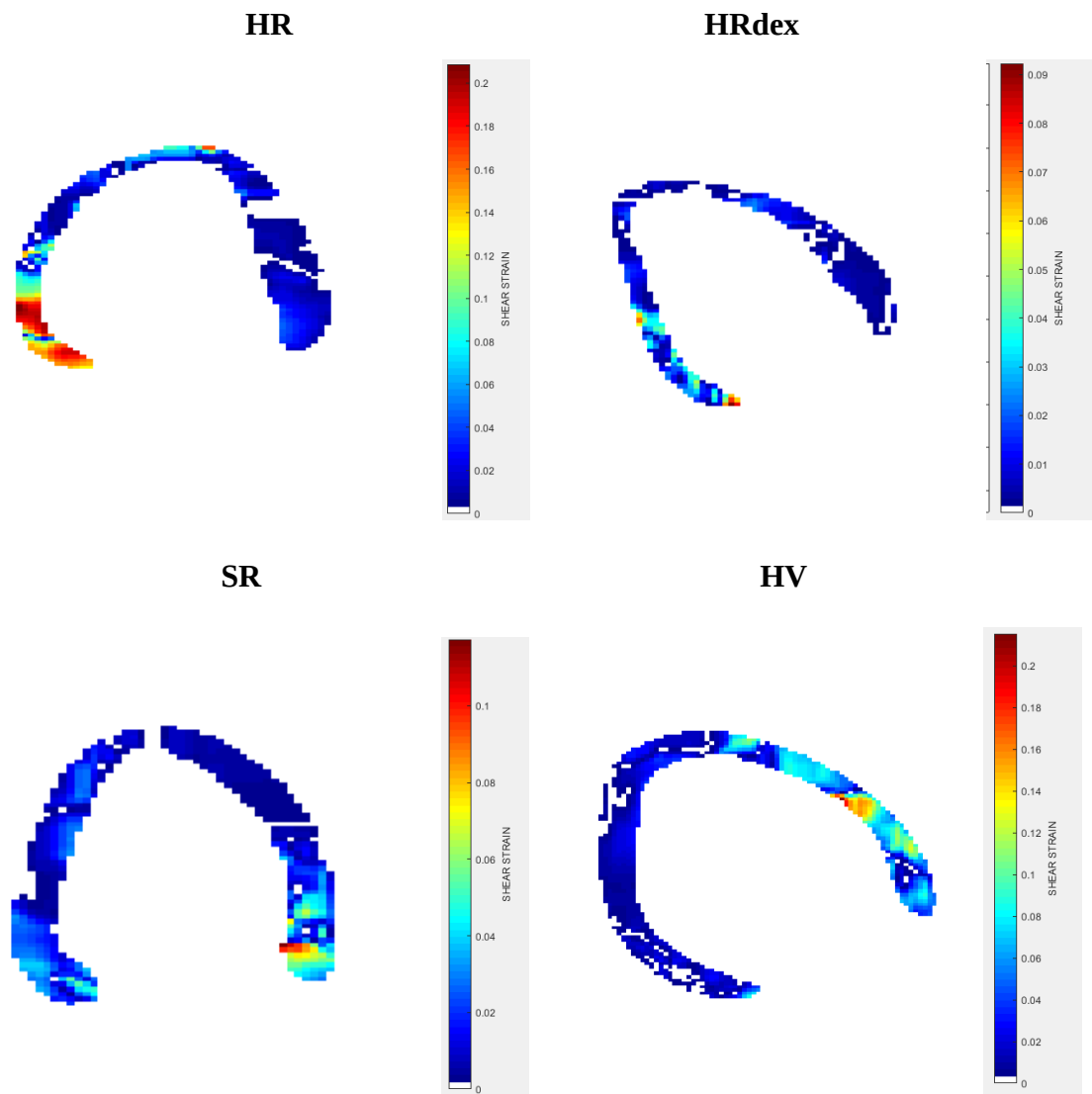
HV



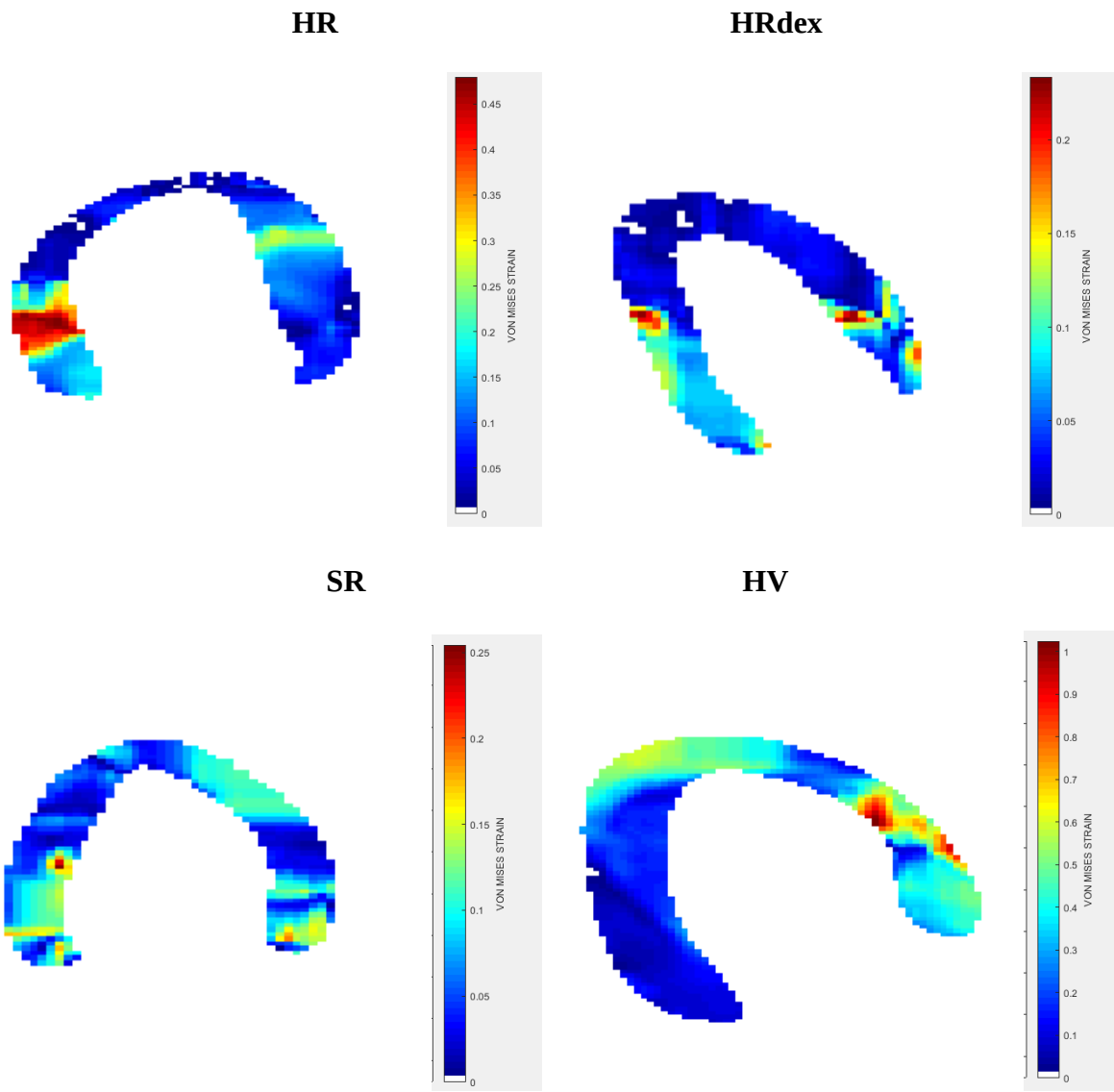
Vue 2 chambres: Déformations en cisaillement, début diastole.



Vue 2 chambres: Déformations en cisaillement, fin diastole.

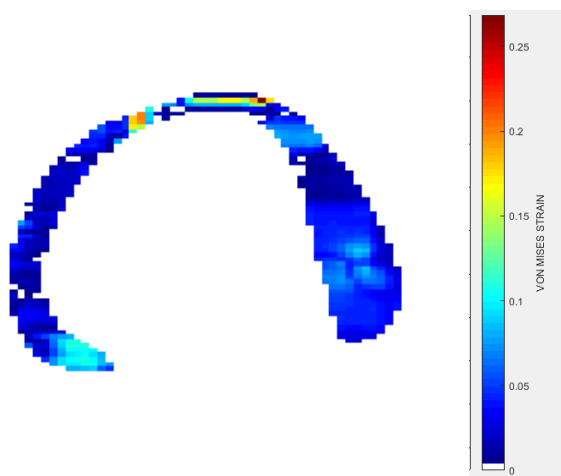


Vue 2 chambres : Déformations de VON MISES, fin systole.

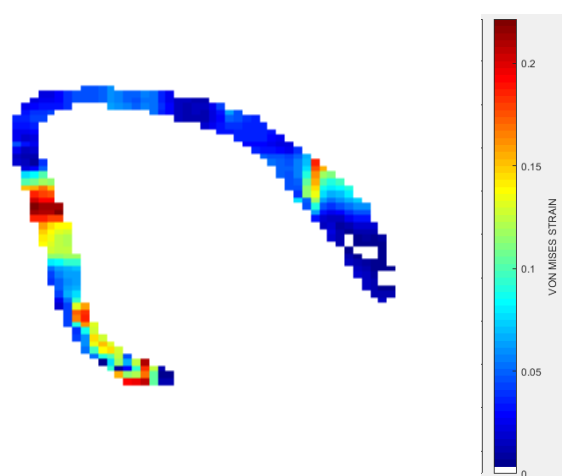


Vue 2 chambres : Déformations de VON MISES, début diastole.

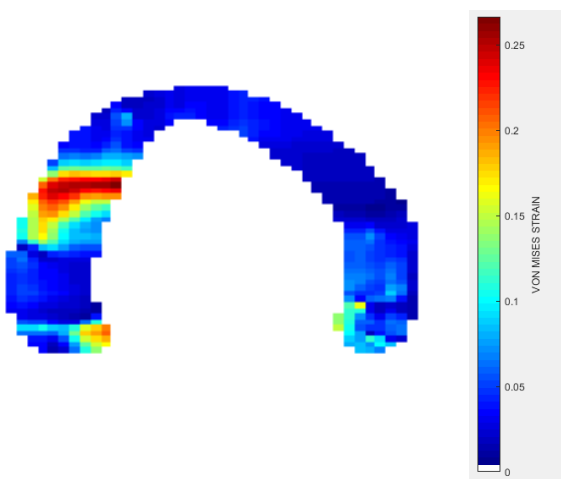
HR



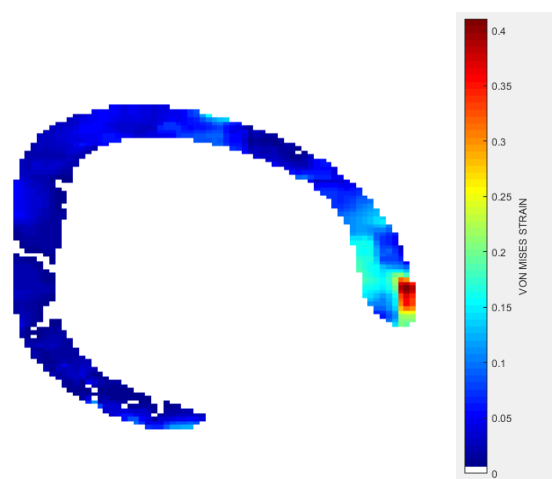
HRdex



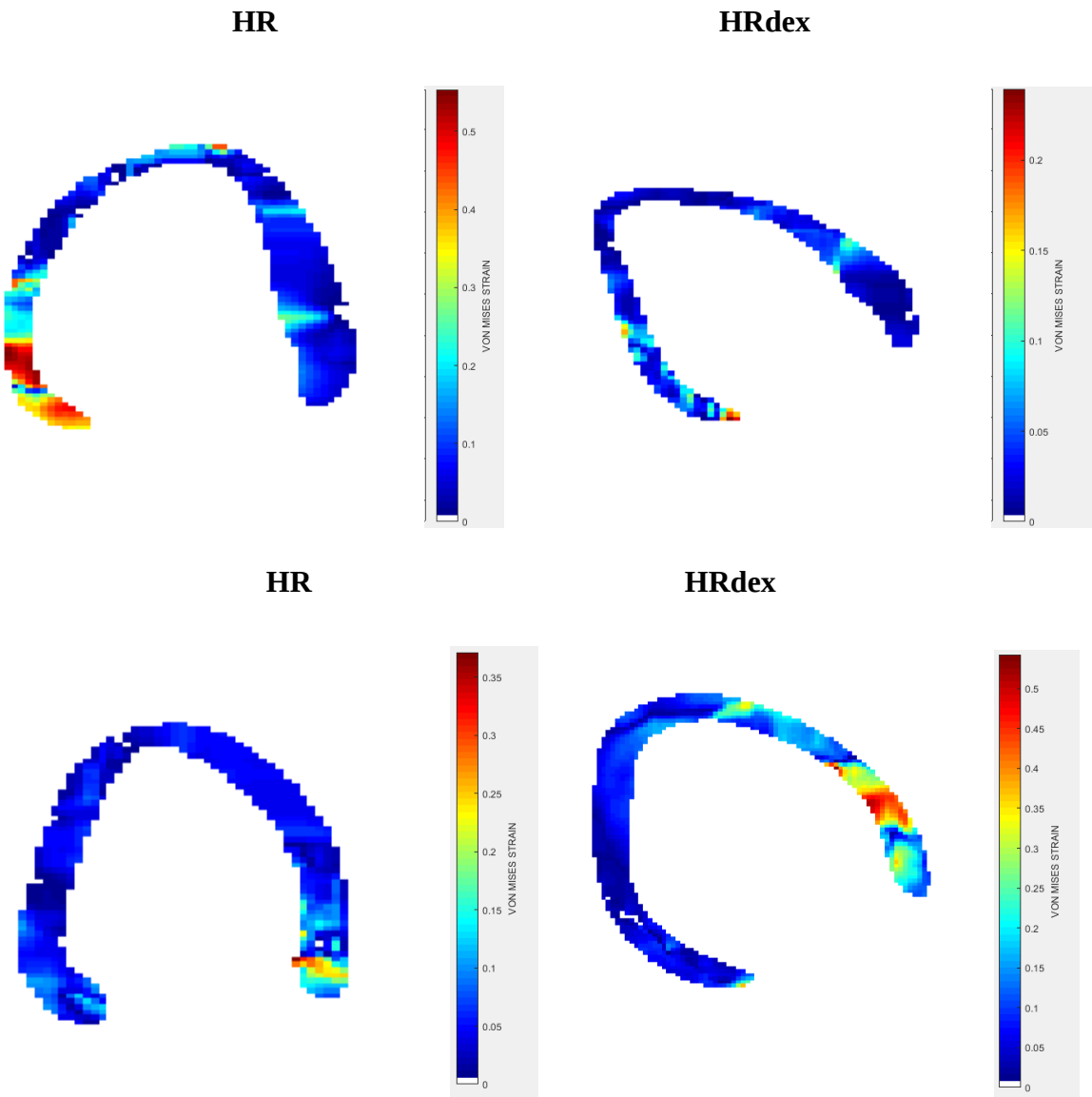
SR



HV

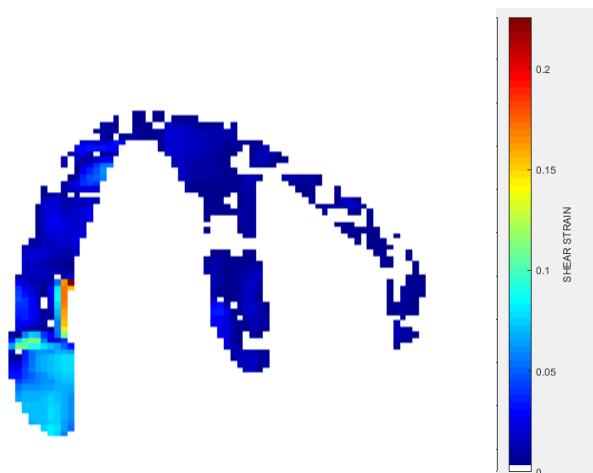


Vue 2 chambres : Déformations de VON MISES, fin diastole.

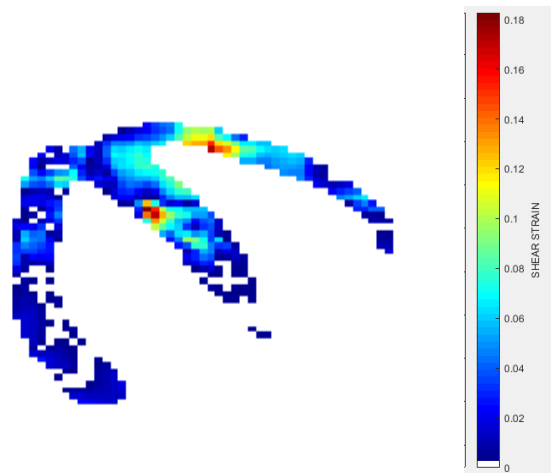


Vue 4 chambres : Déformations en cisaillement, fin systole.

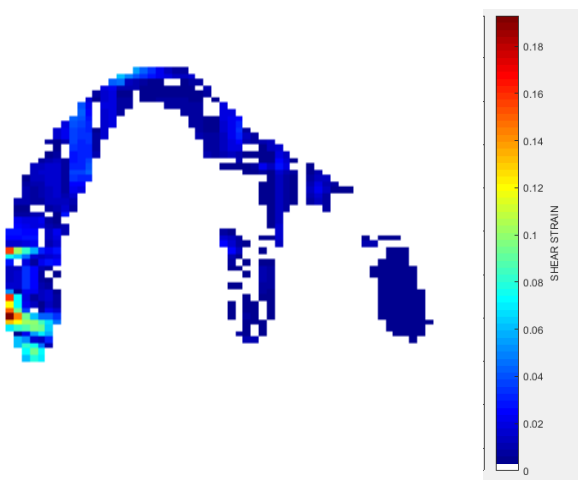
HR



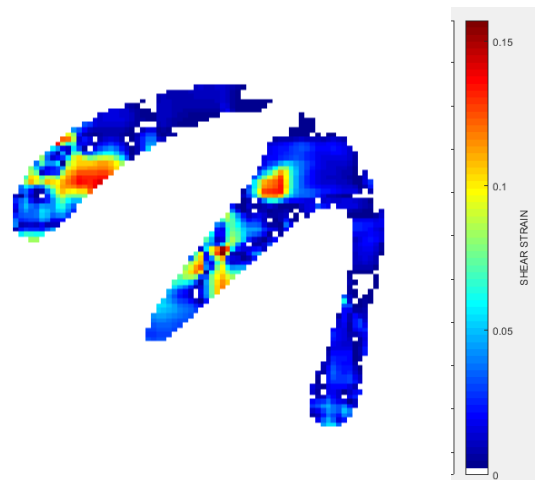
HRdex



SR

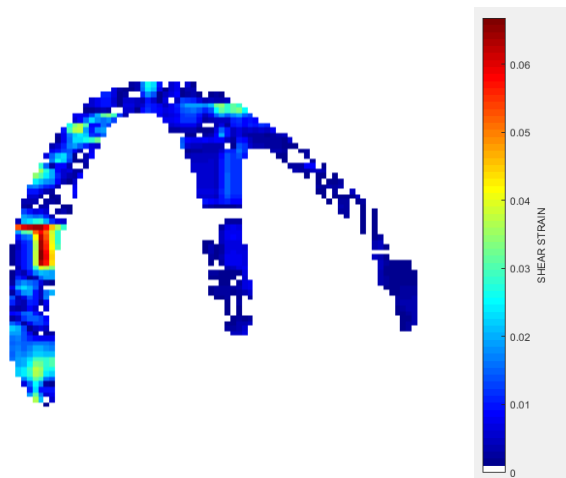


HV

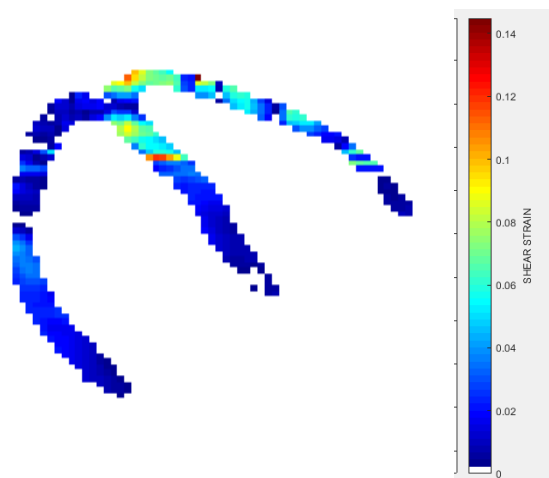


Vue 4 chambres: Déformations en cisaillement, début diastole.

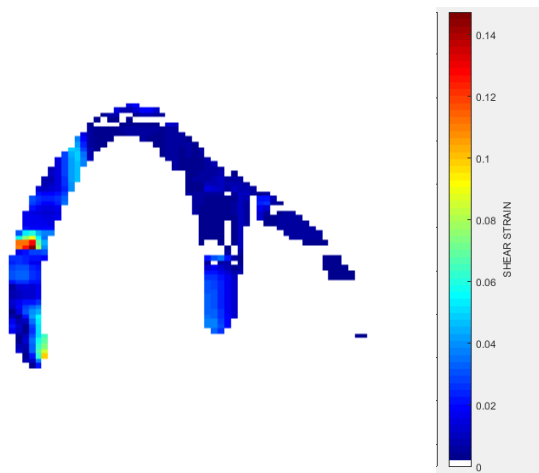
HR



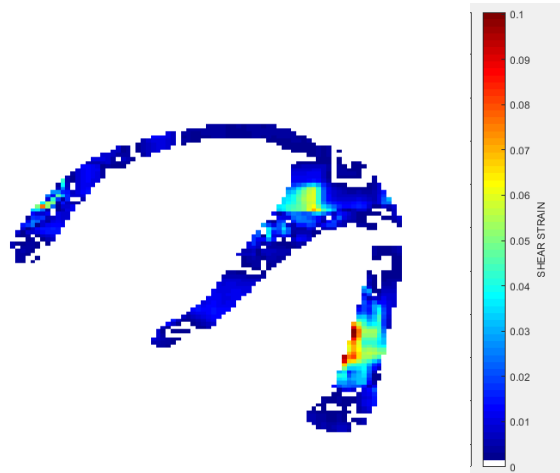
HRdex



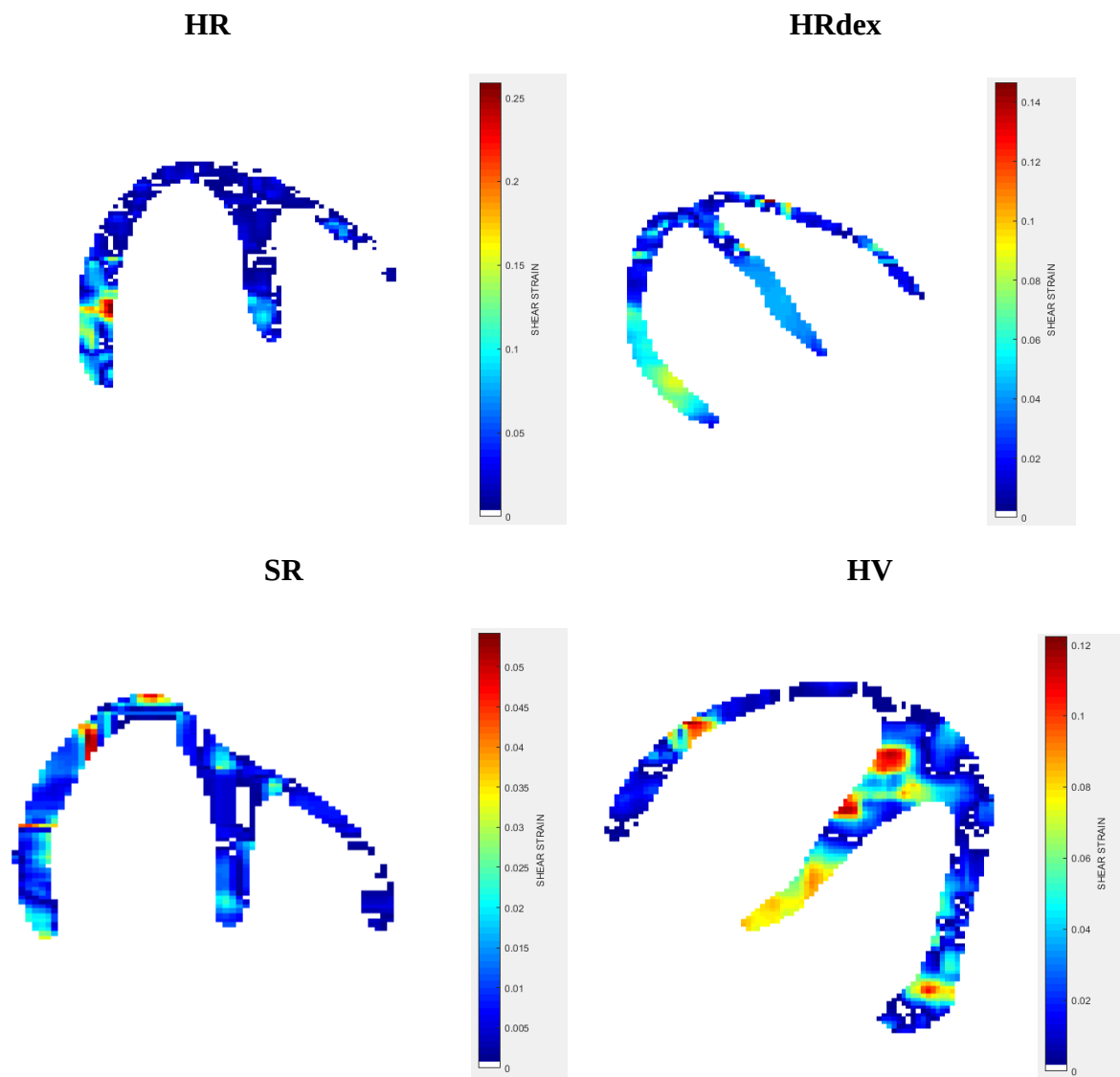
SR



HV

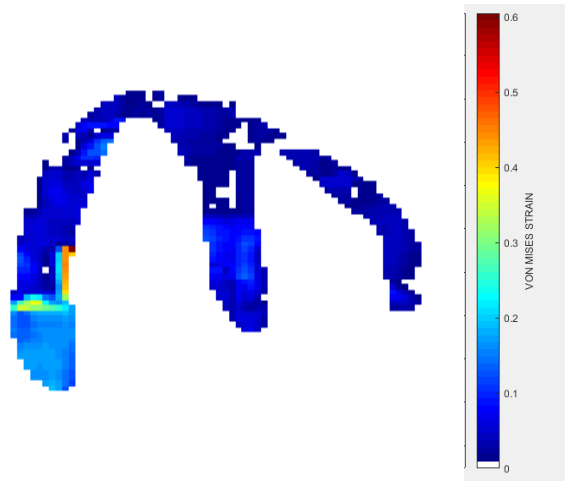


Vue 4 chambres : Déformations en cisaillement, fin diastole.

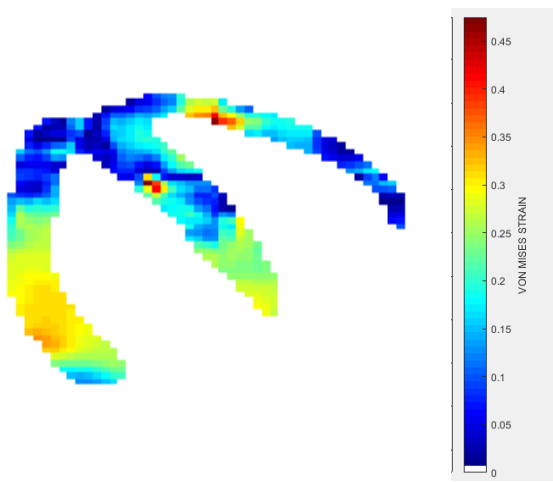


Vue 4 chambres: Déformations de VON MISES, fin systole.

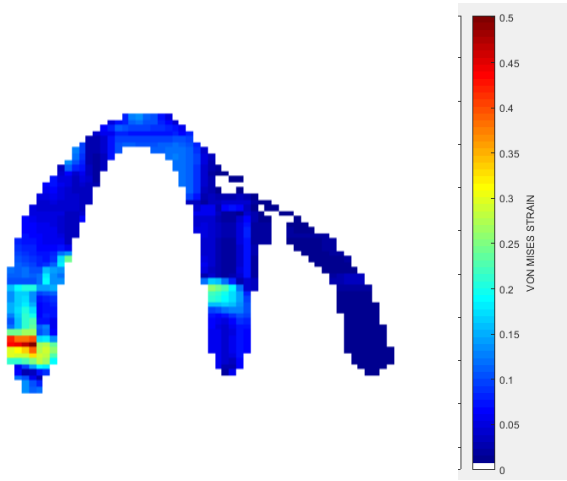
HR



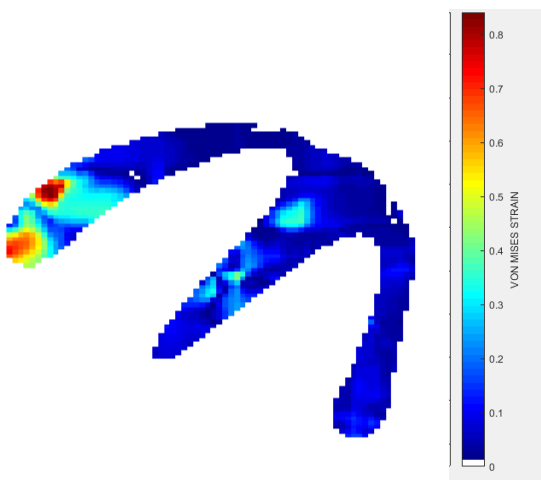
HRdex



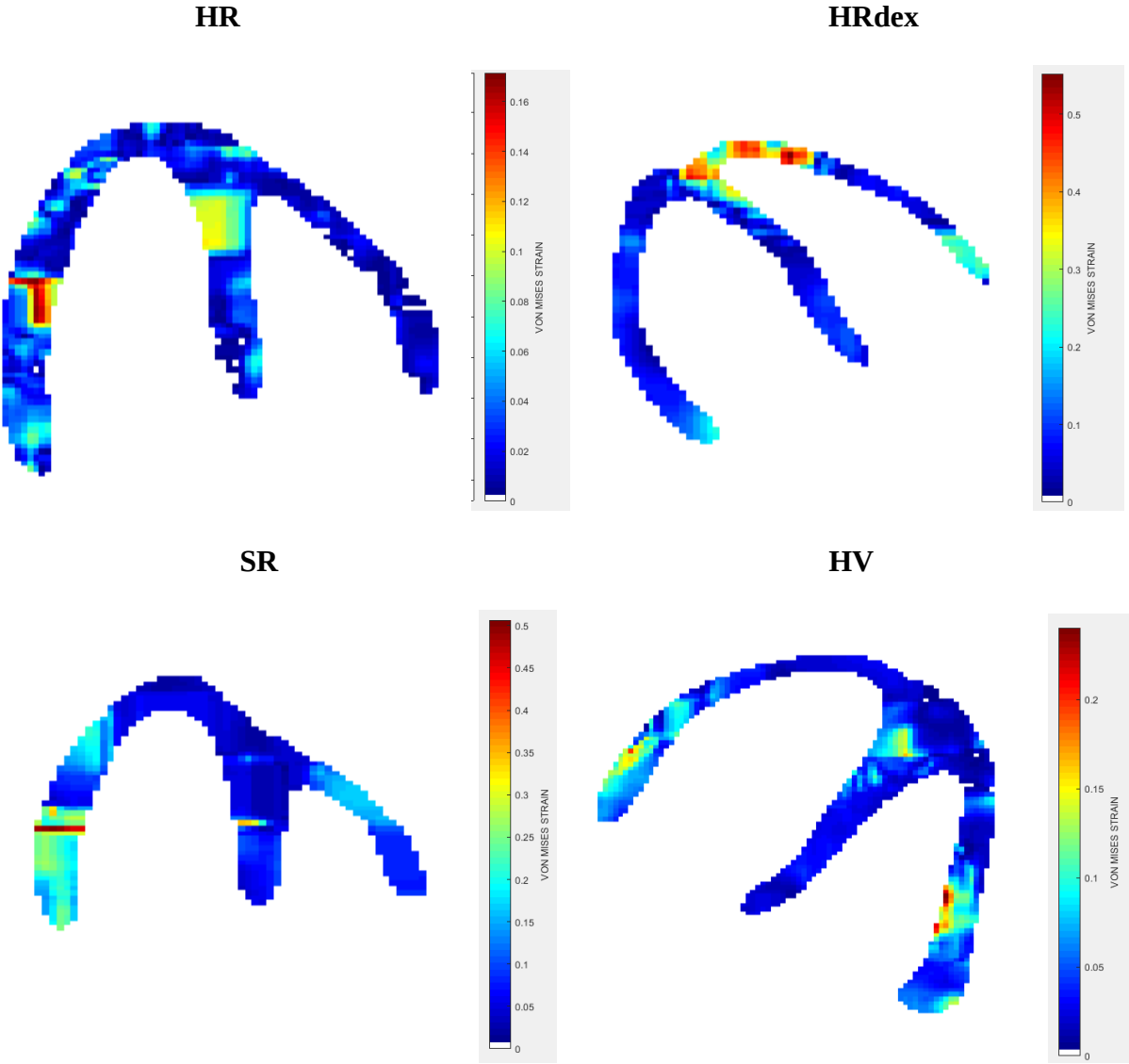
SR



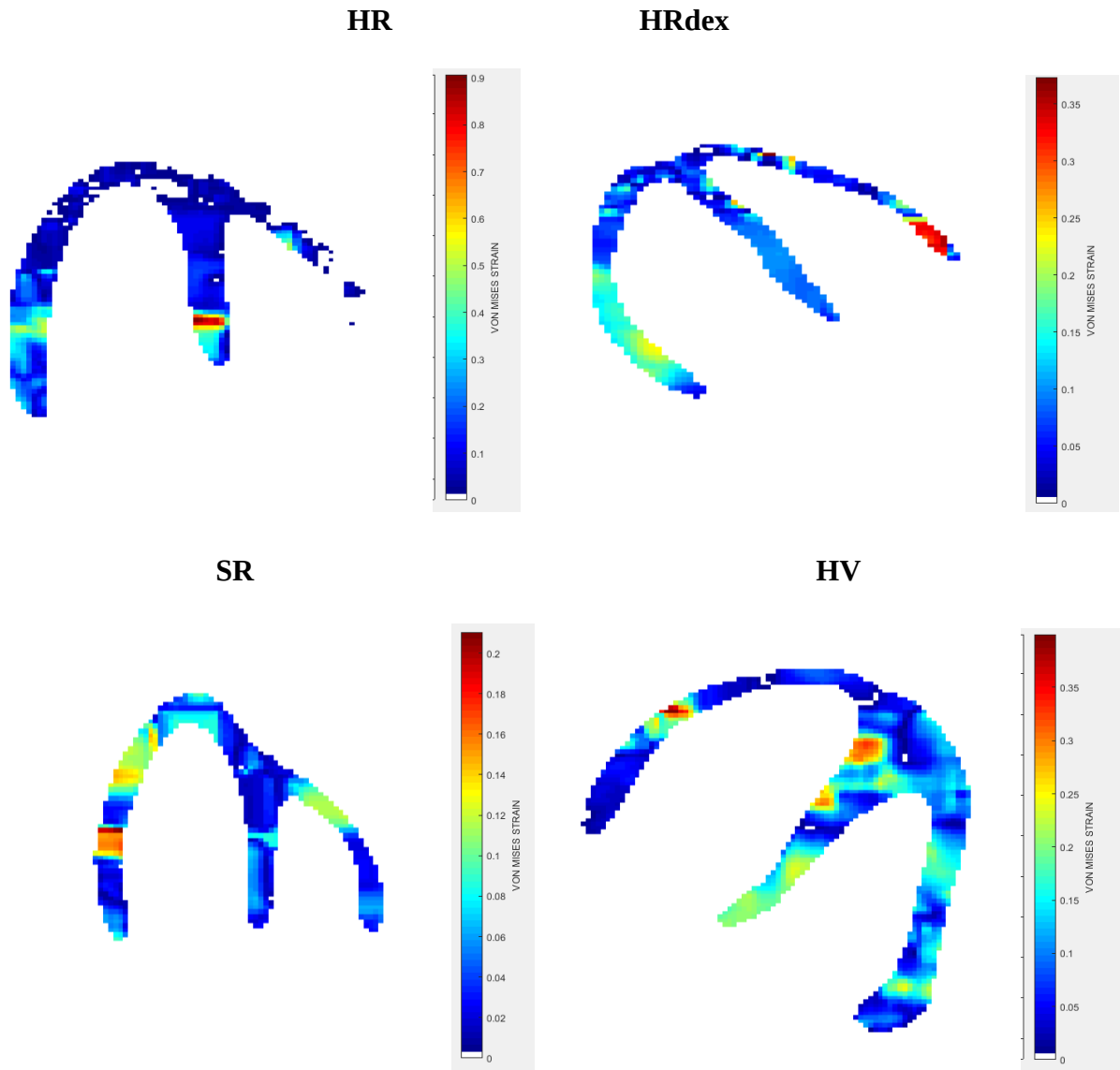
HV



Vue 4 chambres: Déformations de VON MISES, début diastole.

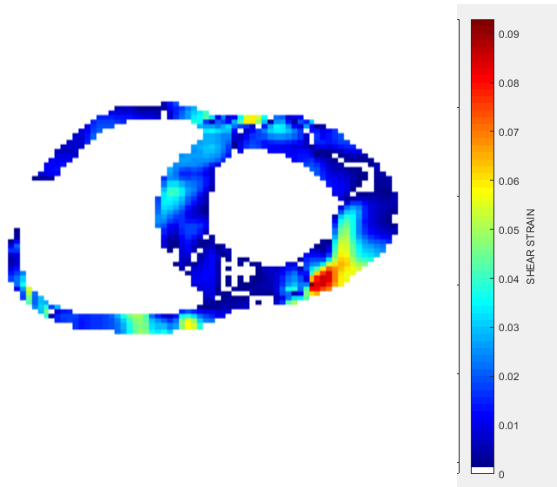


Vue 4 chambres: Déformations de VON MISES, fin diastole.

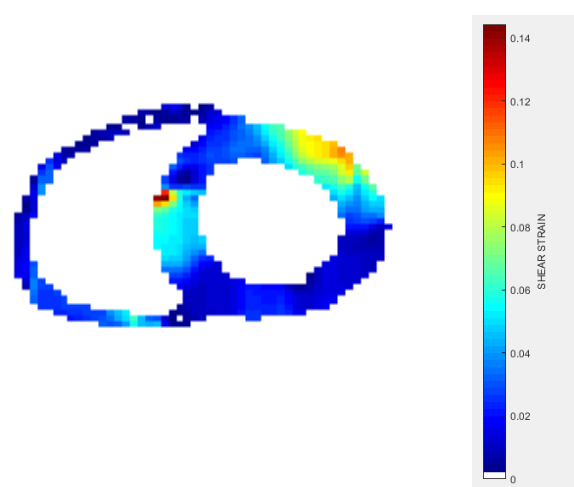


Vue Axiale: Déformations en cisaillement, fin systole.

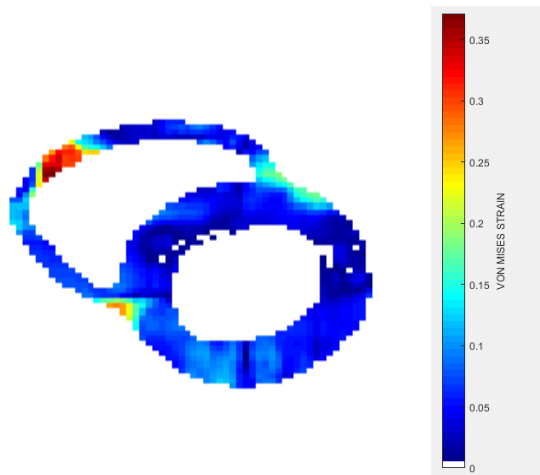
HR



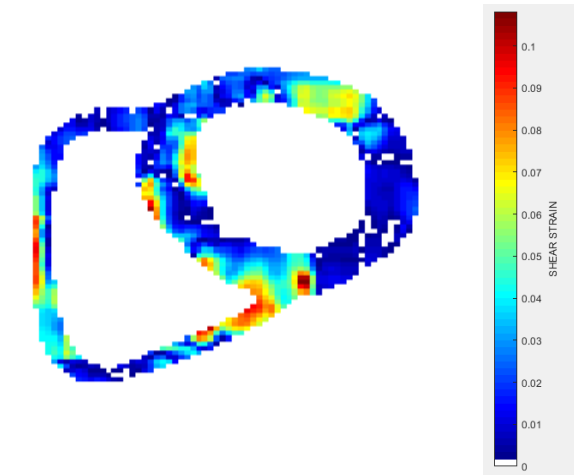
HRdex



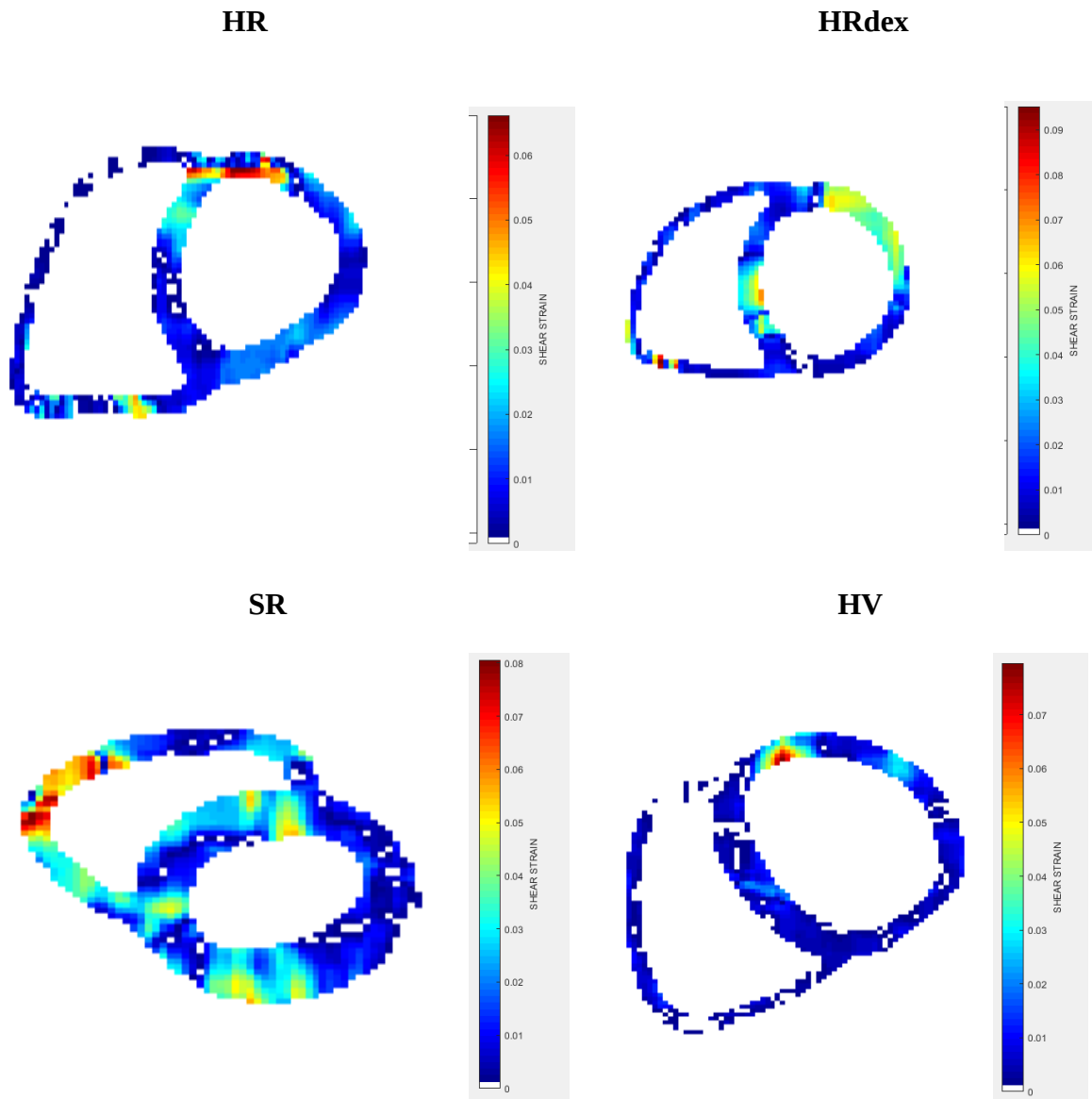
SR



HV

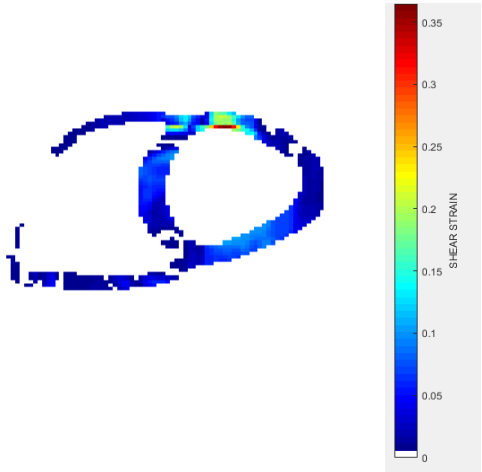


Vue Axiale: Déformations en cisaillement, début diastole.

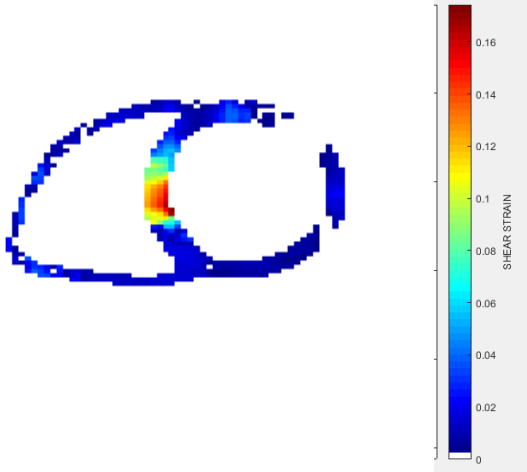


Vue Axiale : Déformations en cisaillement, fin diastole.

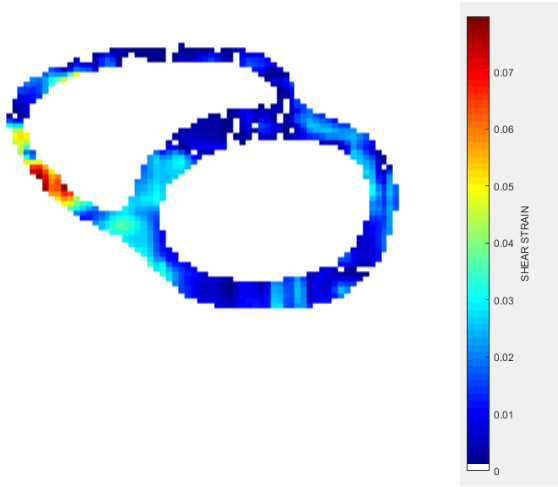
HR



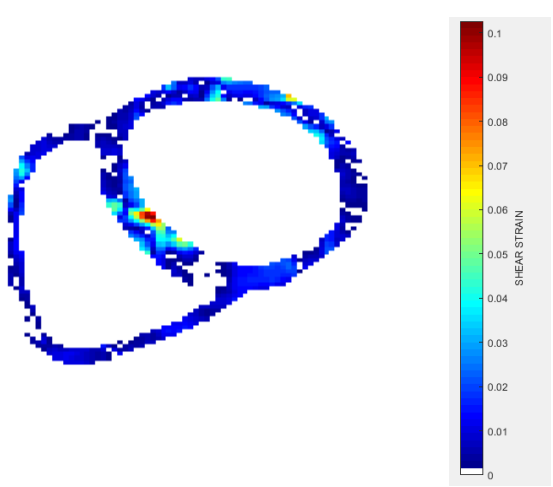
HRdex



SR

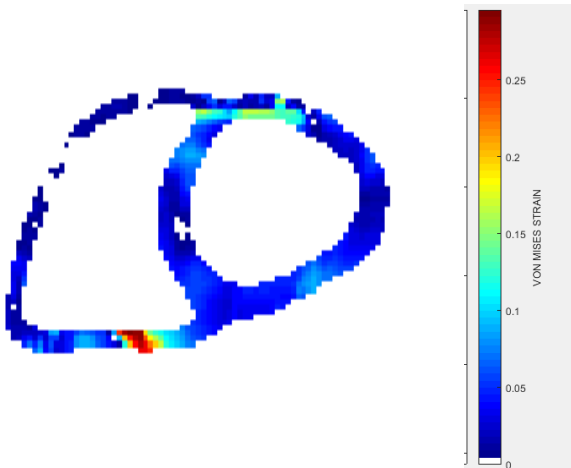


HV

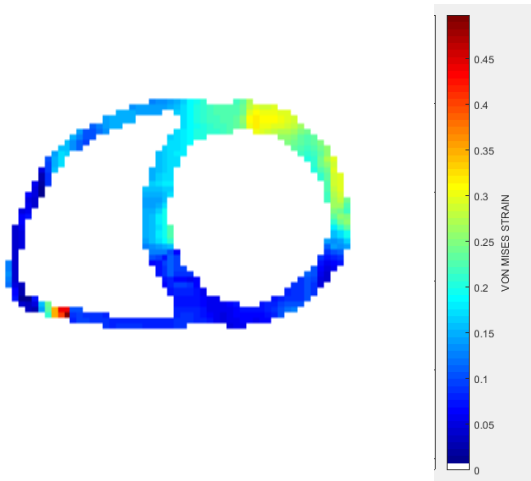


Vue Axiale : Déformations de VON MISES, début diastole.

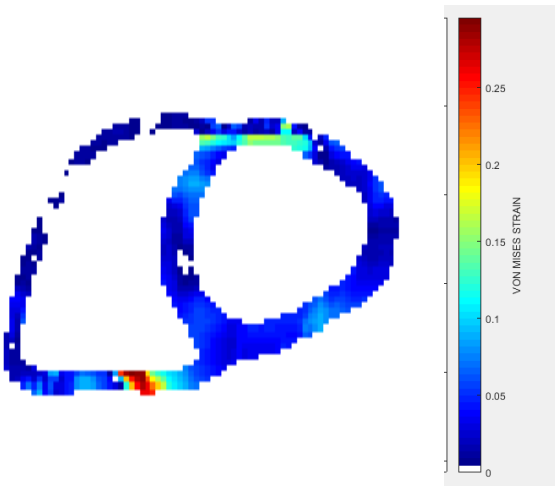
HR



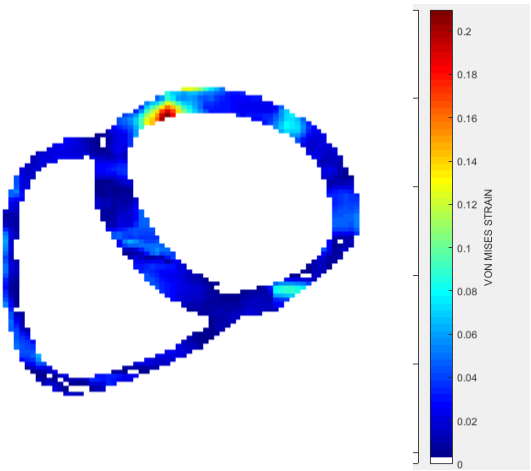
HRdex



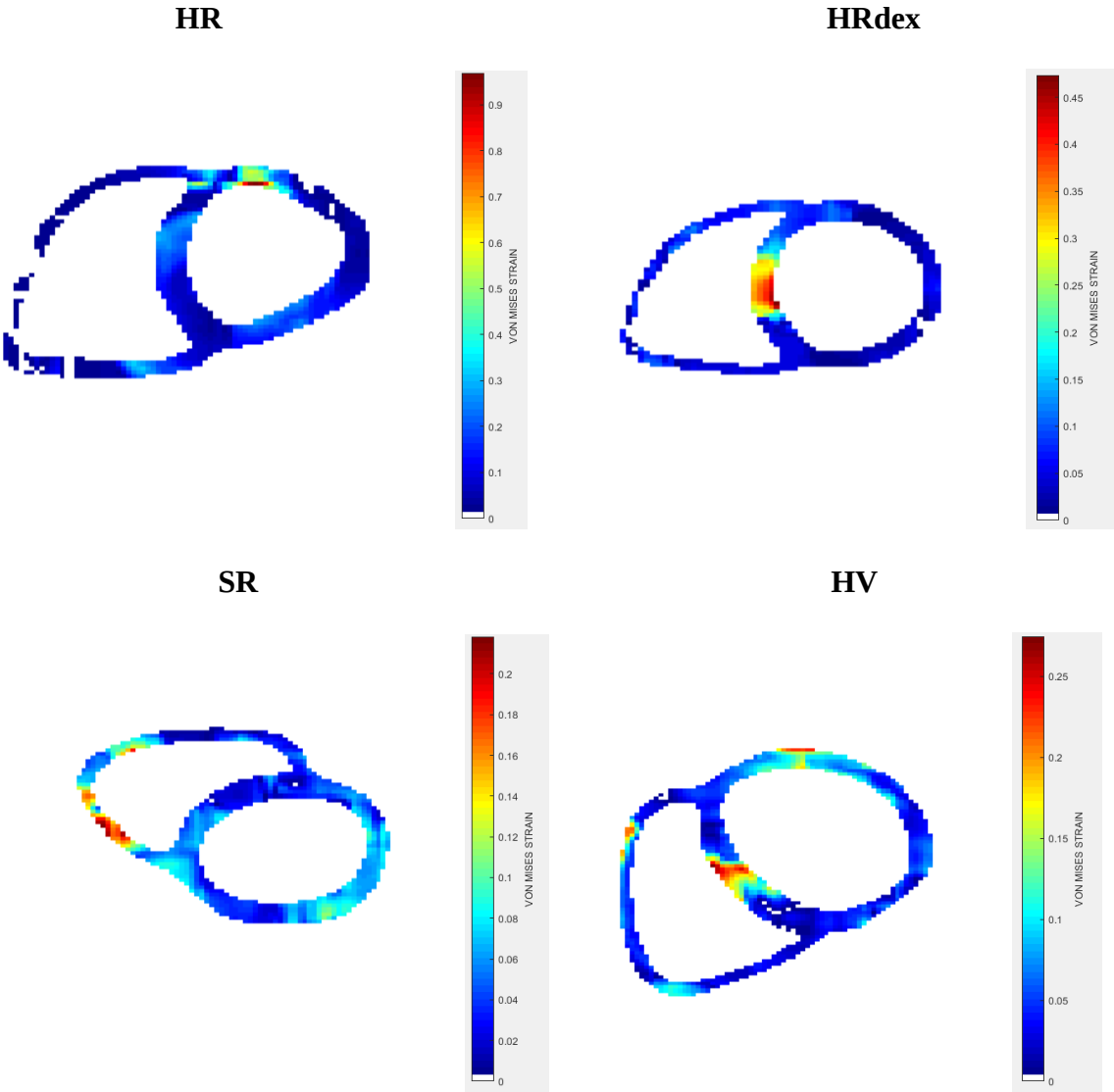
SR



HV



Vue Axiale : Déformations de VON MISES, fin diastole.



SUJETS (Deuxième de chaque groupe : HR, HRdex, SR, HV)

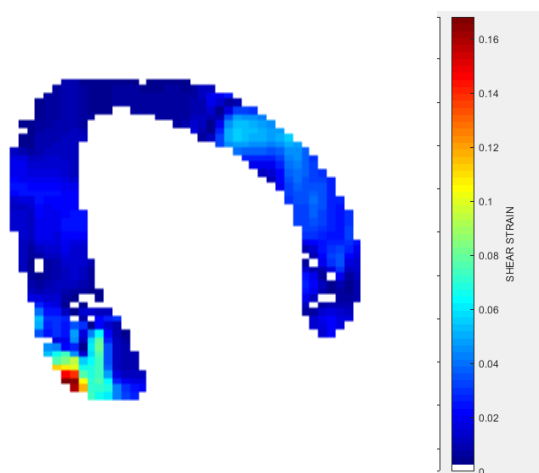
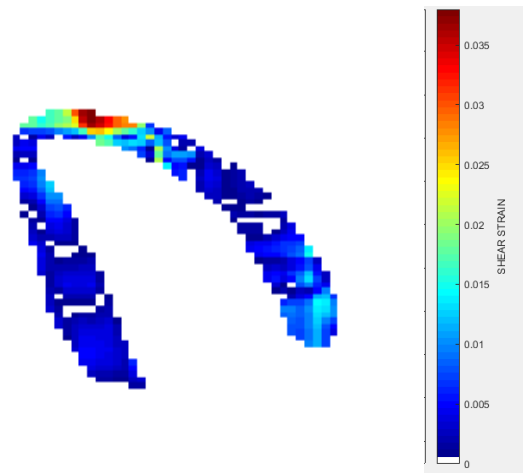
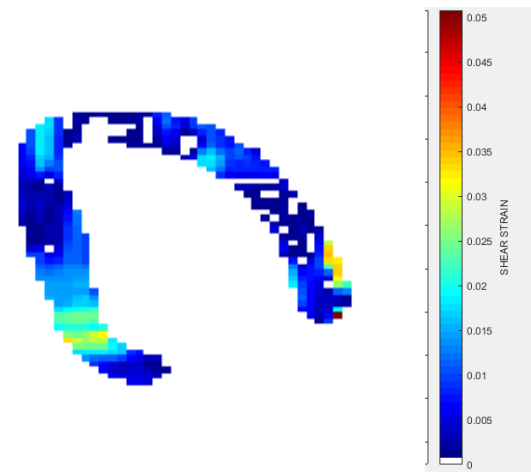
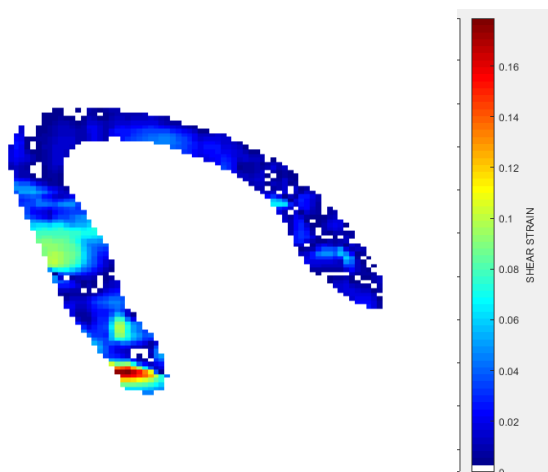
HR: Haut risque

HRdex: Haut risque avec traitement à la dexaroxane .

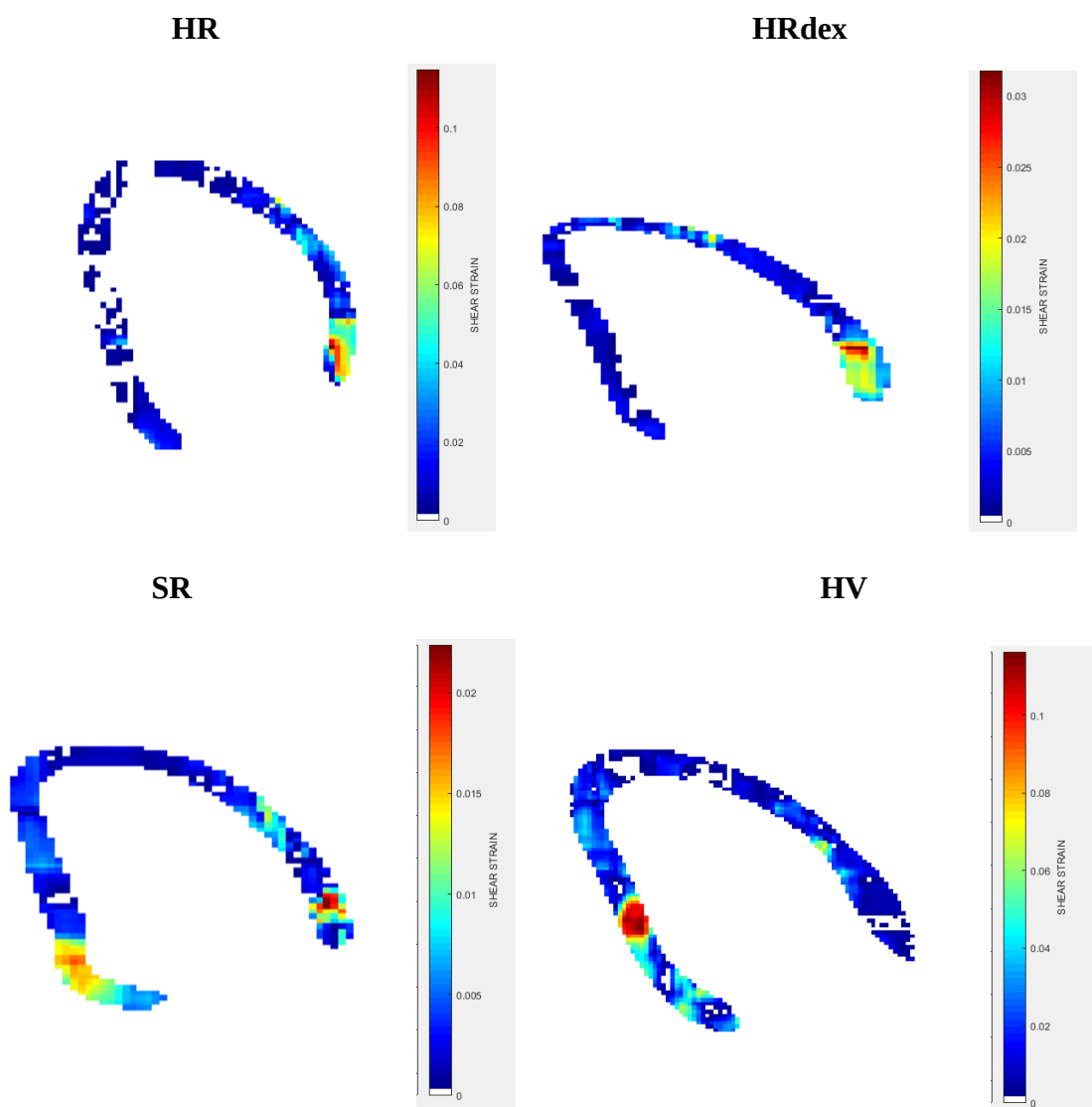
SR: Risque Standard.

HV: Sujet sains .

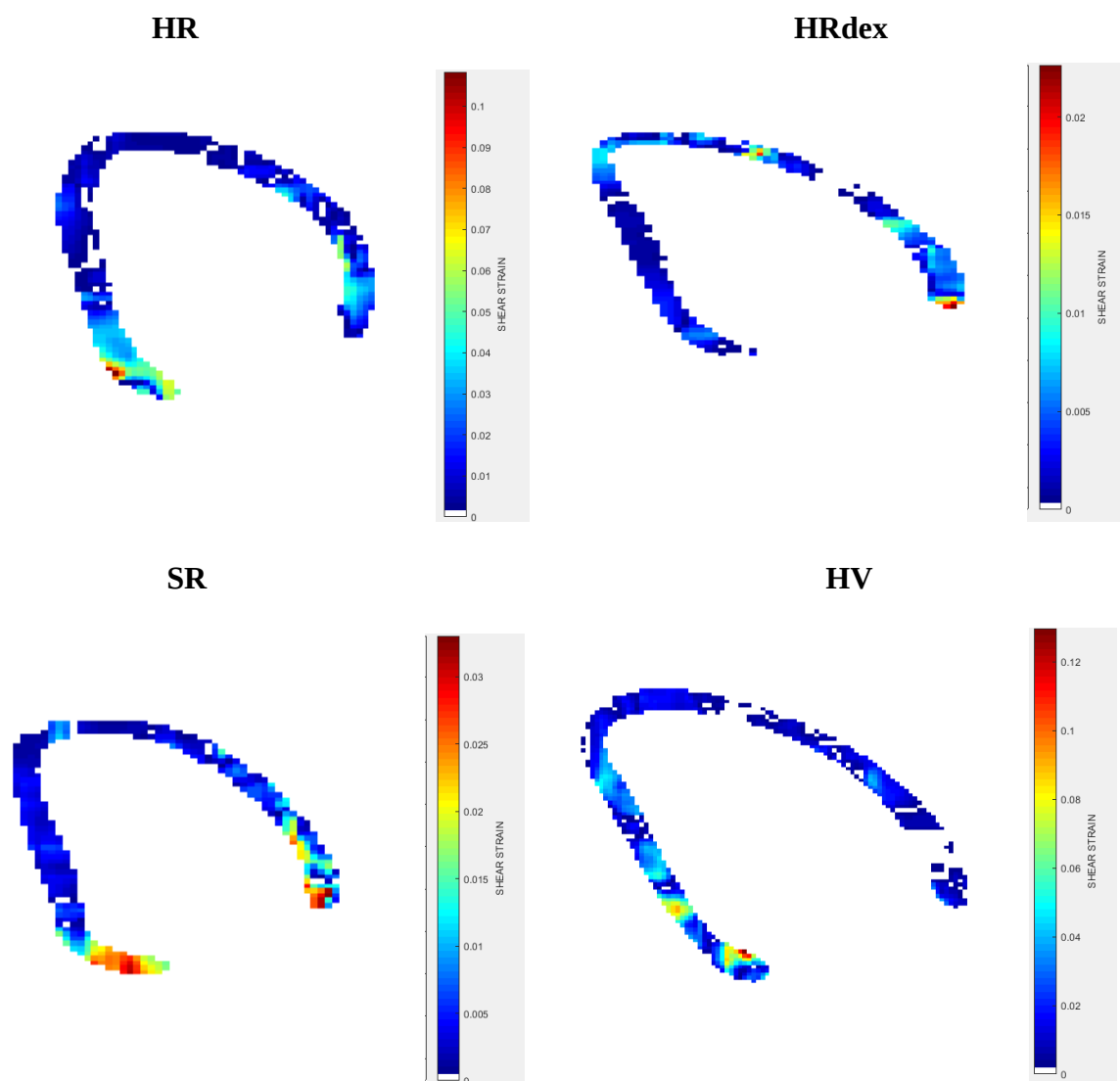
Vue 2 Chambres : Déformations en cisaillement, fin de systole.

HR**HRdex****SR****HV**

Vue 2 Chambres : Déformations en cisaillement, début diastole.

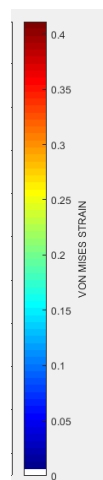
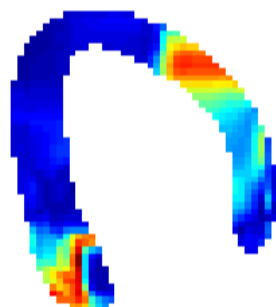


Vue 2 Chambres : Déformations en cisaillement, fin diastole.

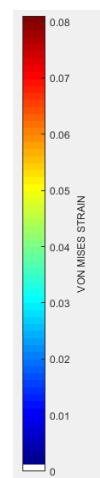
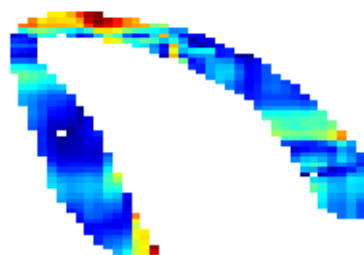


Vue 2 Chambres : Déformations de VON MISES, fin systole.

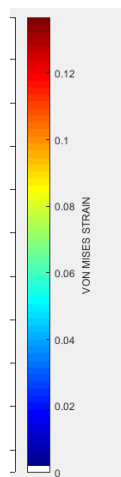
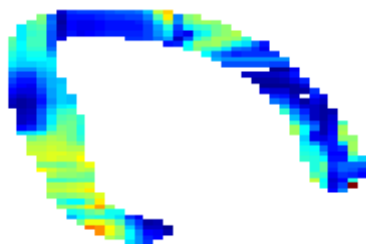
HR



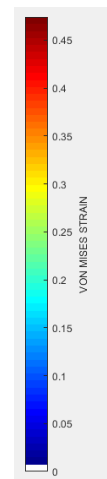
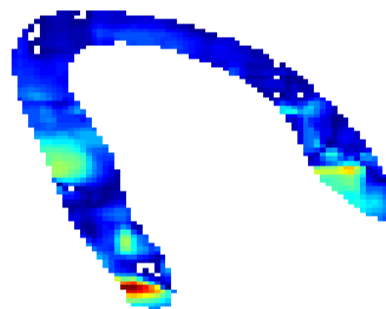
HRdex



SR

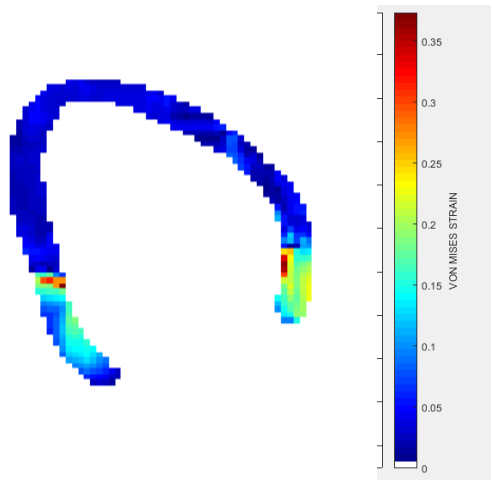


HV

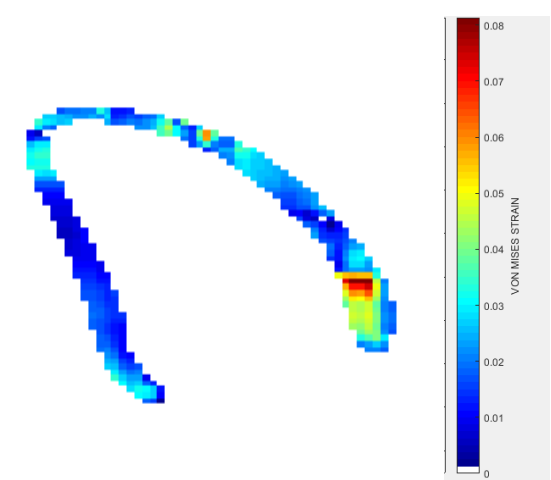


Vue 2 Chambres : Déformations de VON MISES, début diastole.

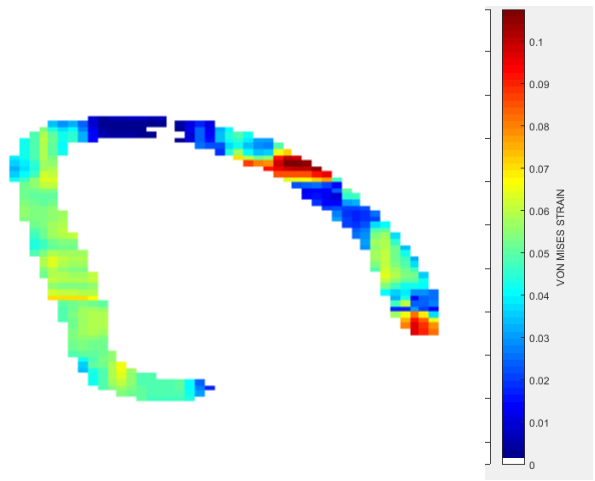
HR



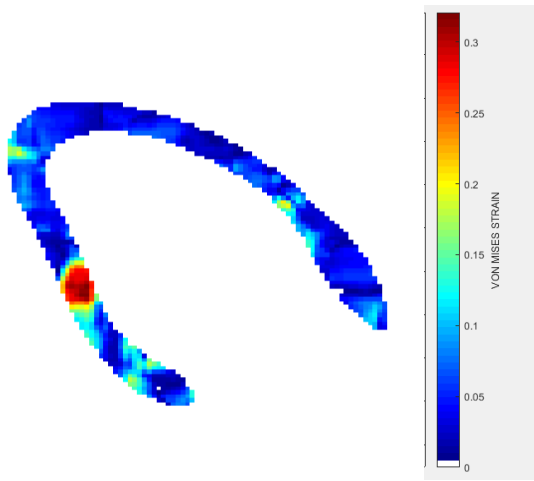
HRdex



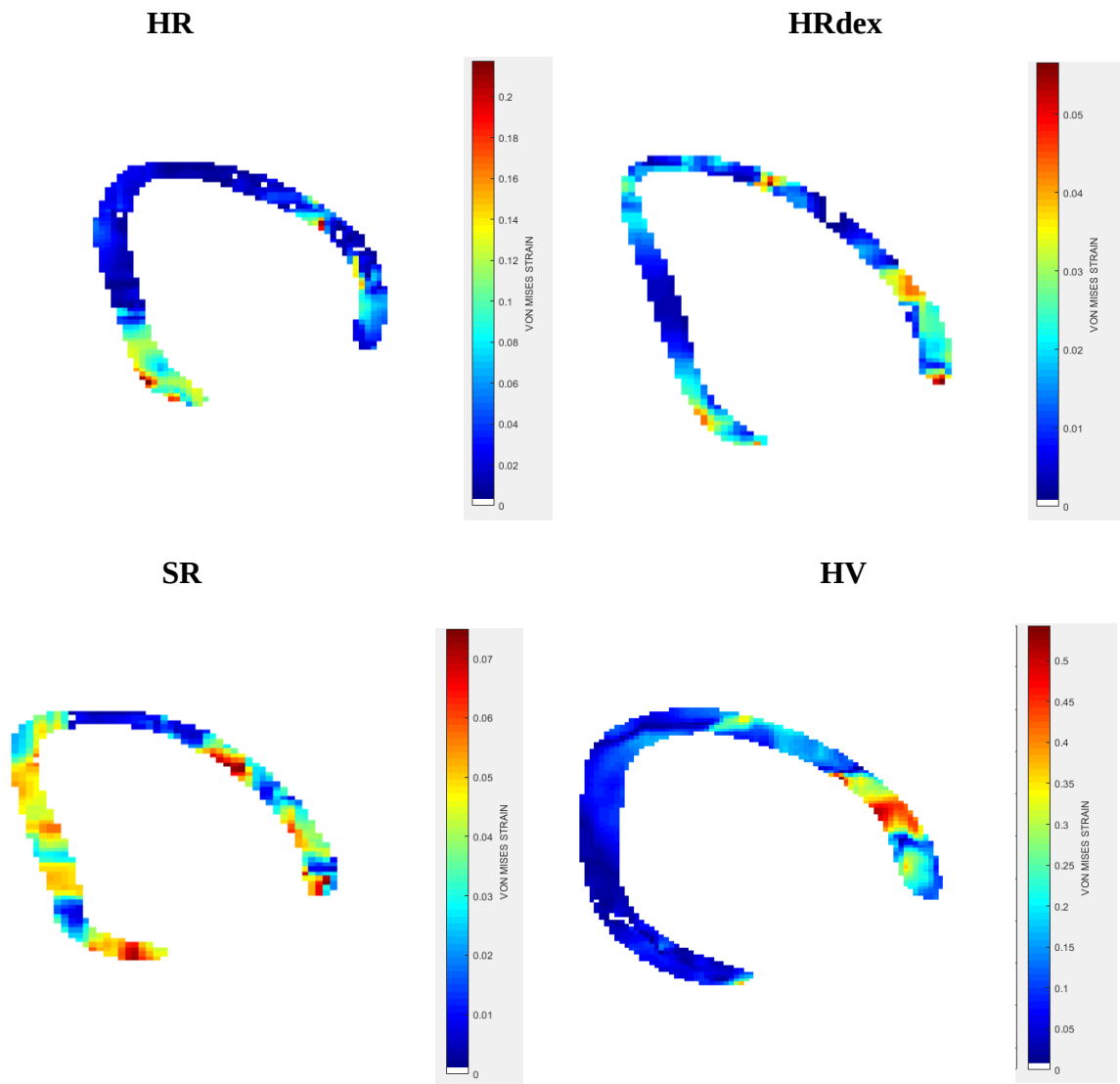
SR



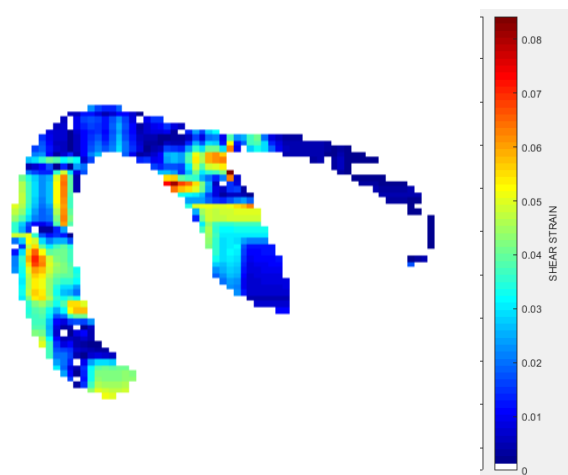
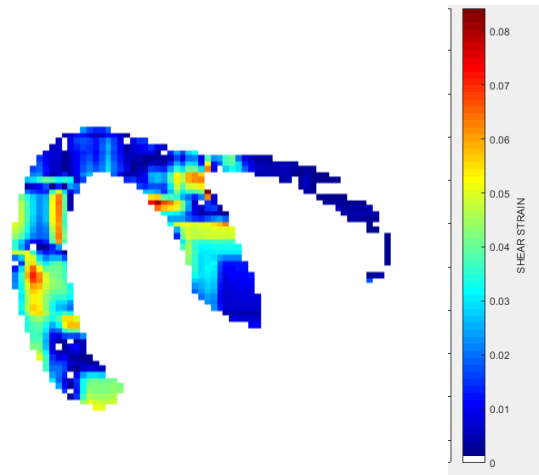
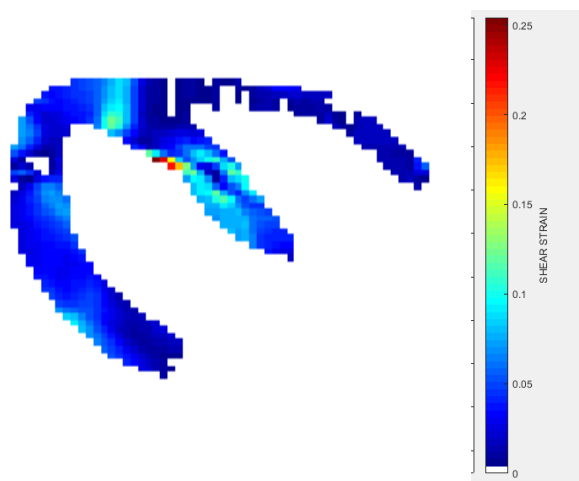
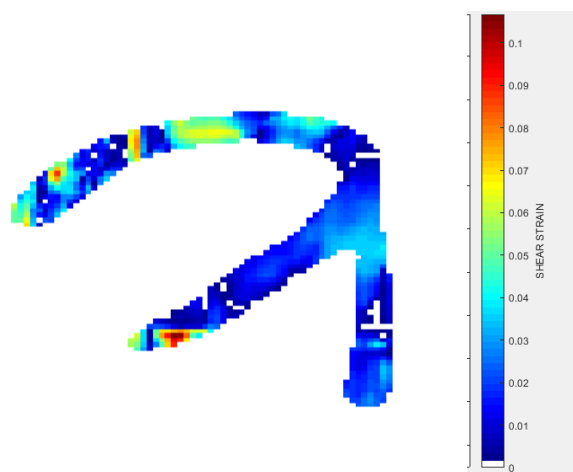
HV



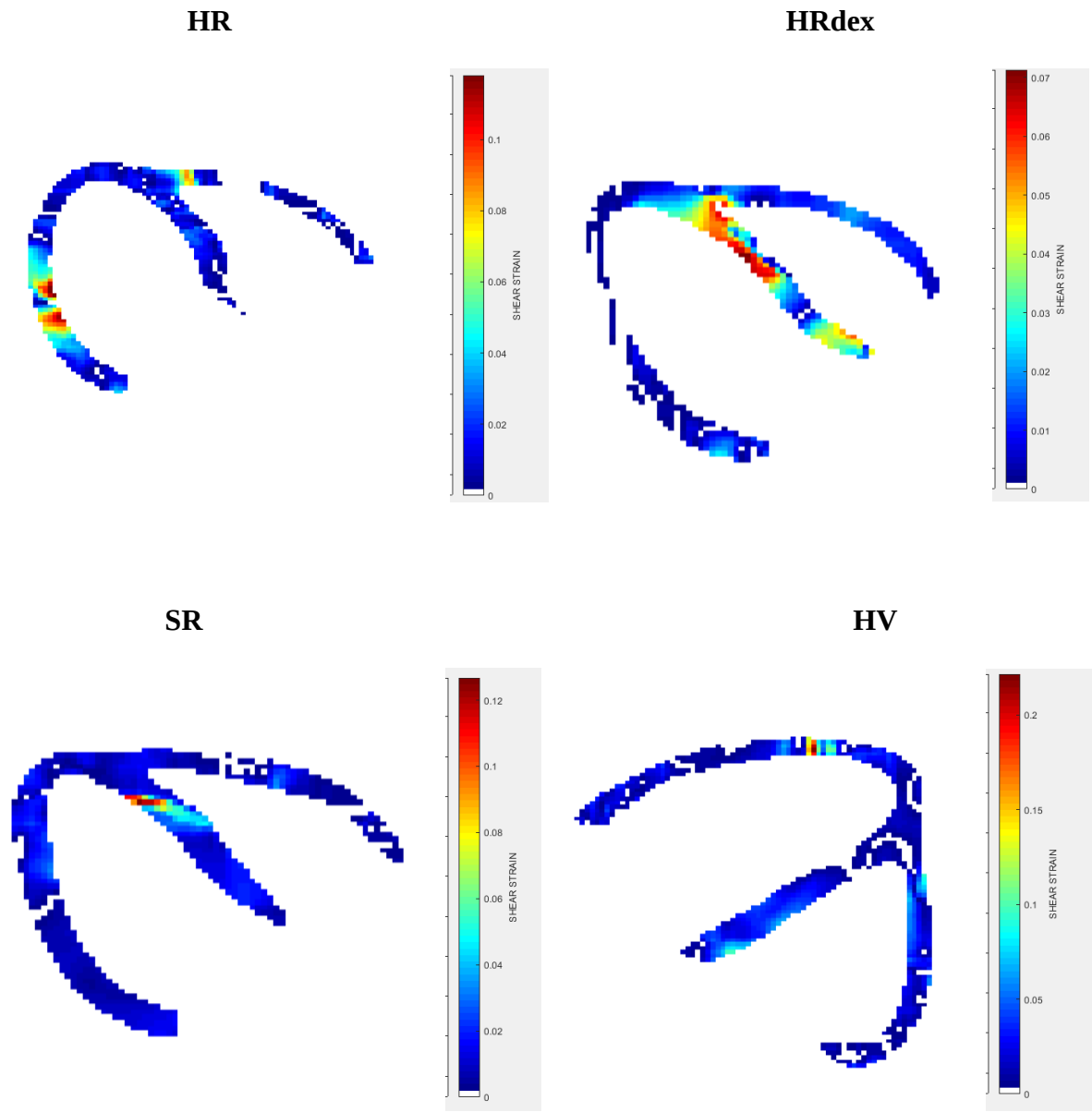
Vue 2 Chambres : Déformations de VON MISES, fin diastole.



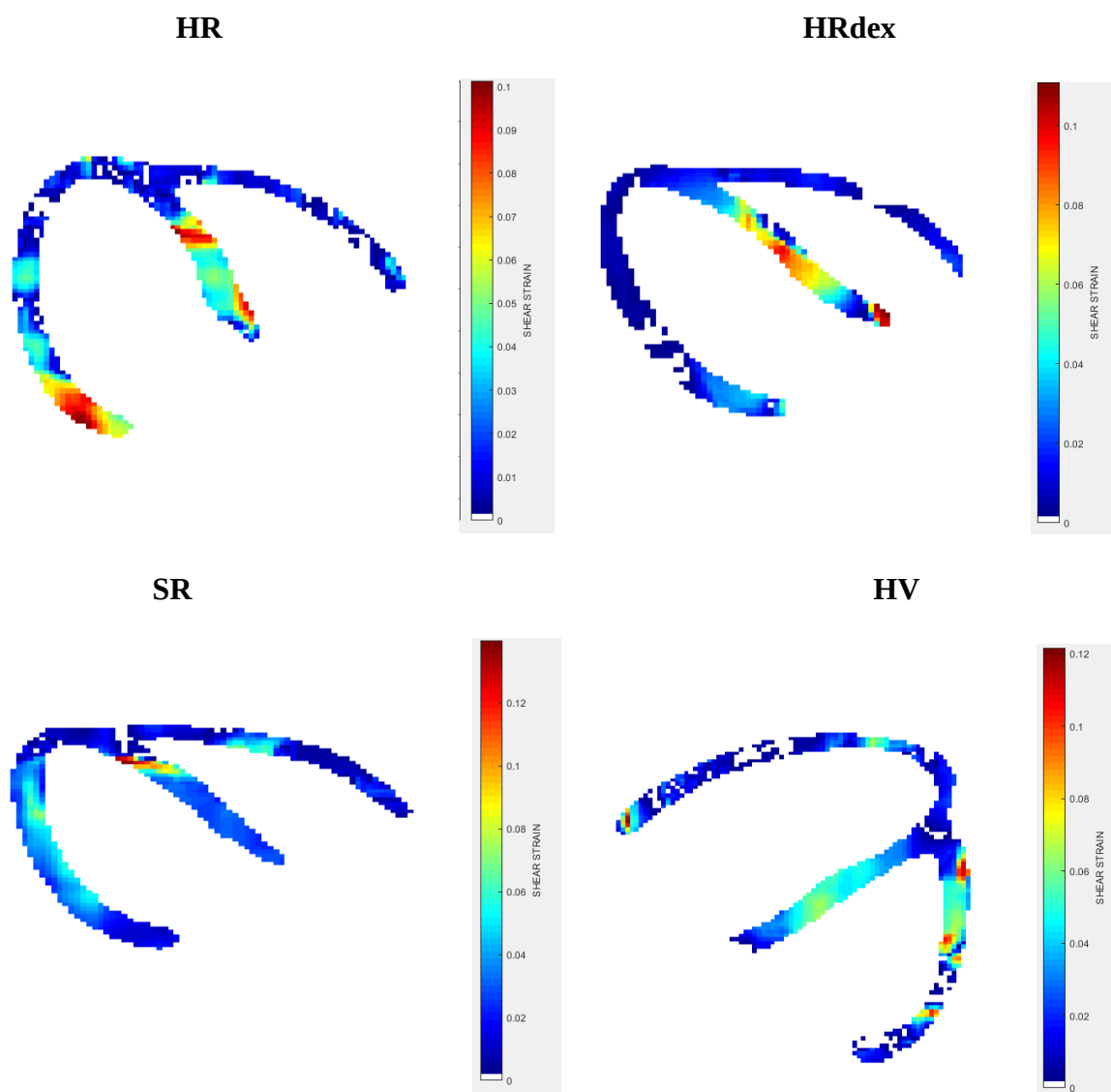
Vue 4 Chambres : Déformations en cisaillement, fin systole.

HR**HRdex****SR****HV**

Vue 4 Chambres: Déformations en cisaillement, début diastole.

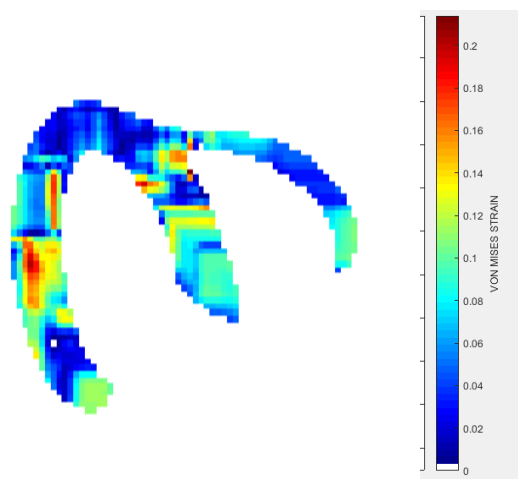


Vue 4 Chambres: Déformations en cisaillement, fin diastole.

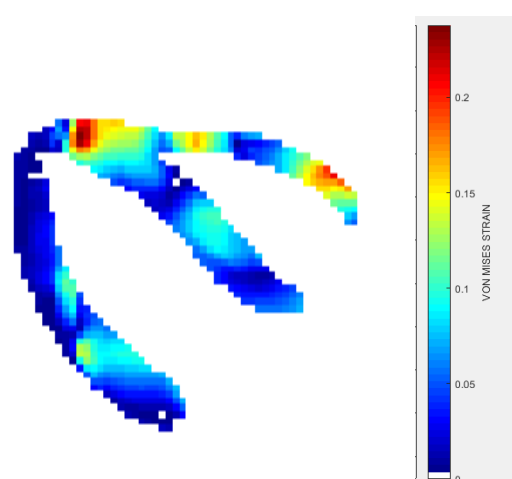


Vue 4 Chambres : Déformations de VON MISES, fin systole.

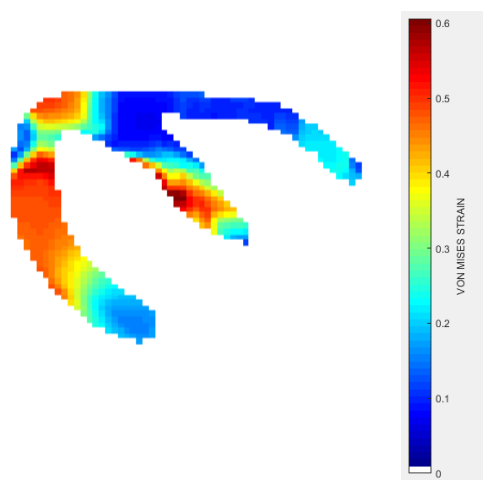
HR



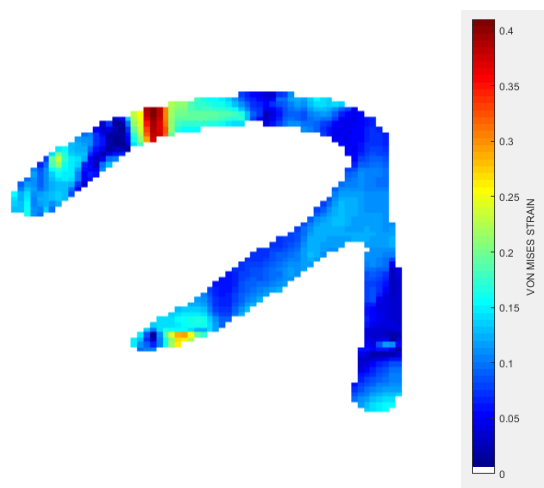
HRdex



SR

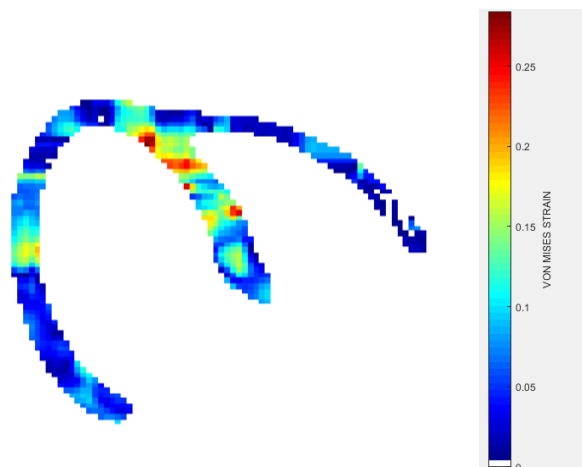


HV

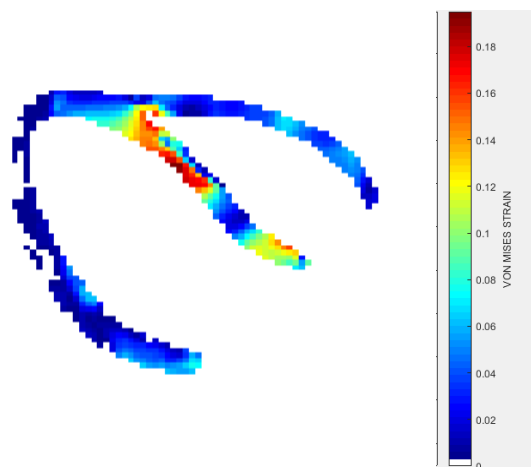


Vue 4 Chambres : Déformations de VON MISES, début diastole.

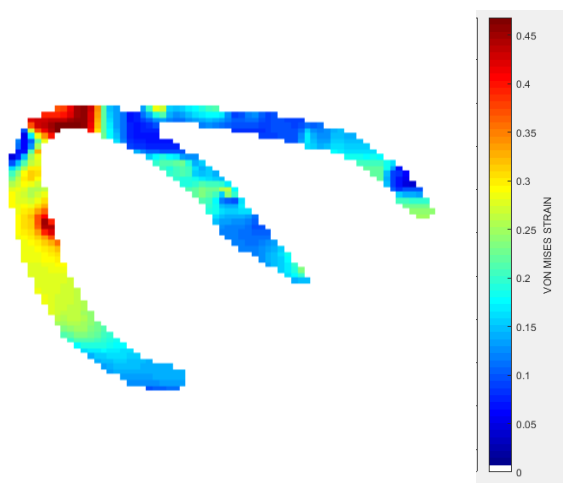
HR



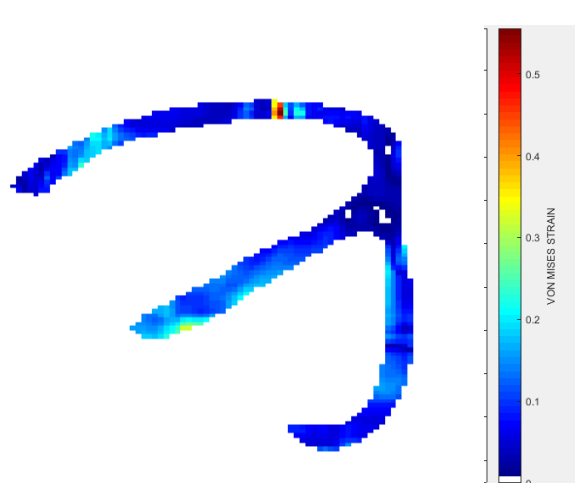
HRdex



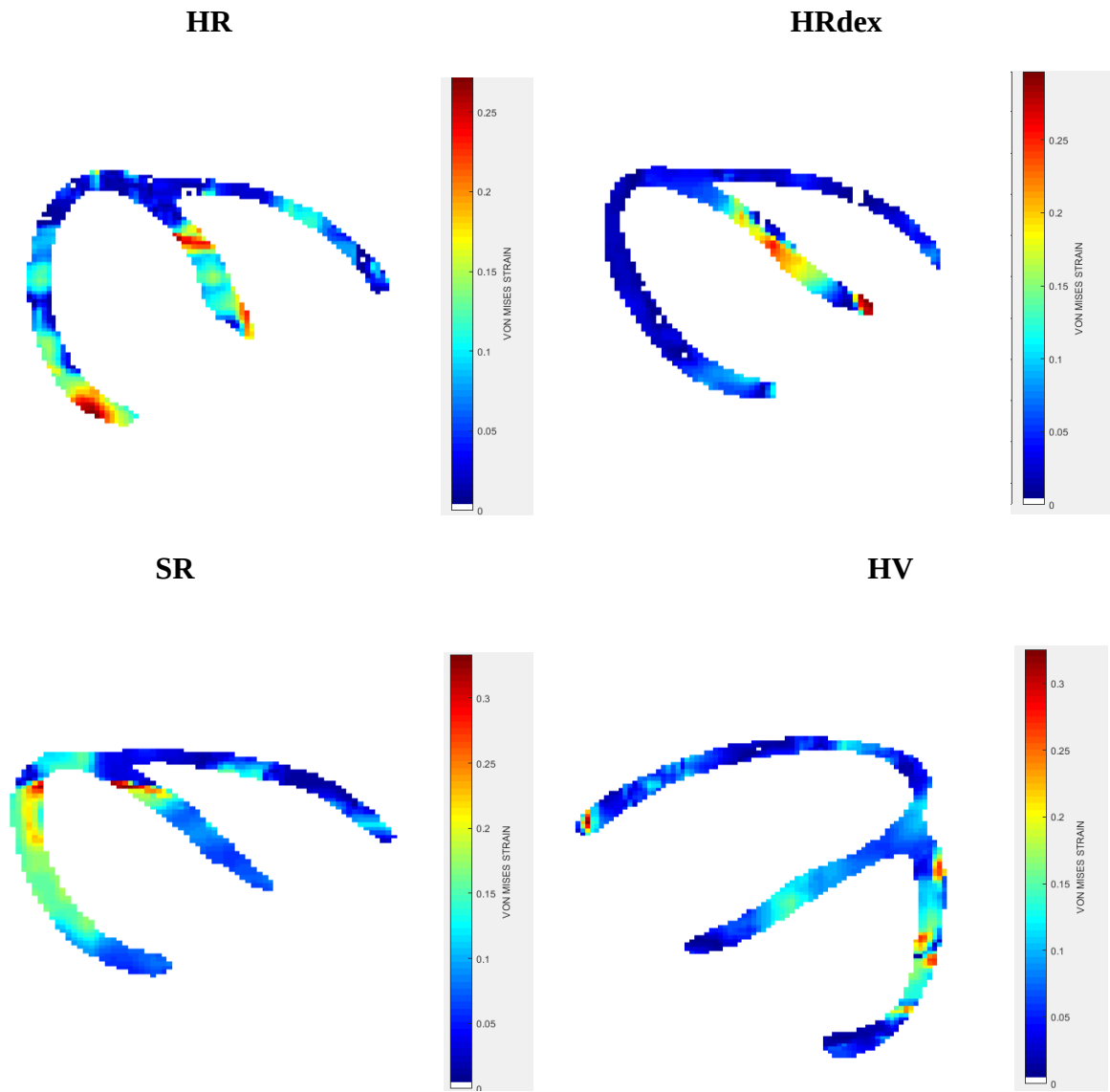
SR



HV

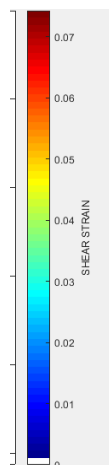
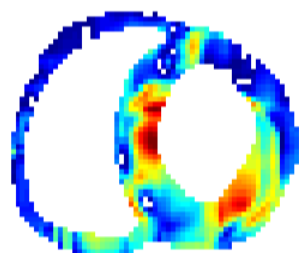


Vue 4 Chambres : Déformations de VON MISES, fin diastole.

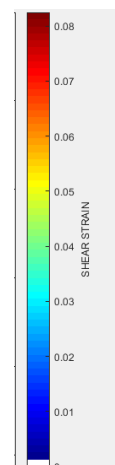
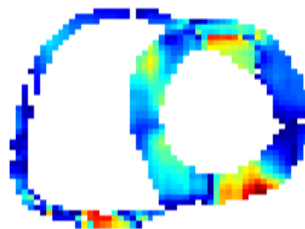


Vue Axiale : Déformations en cisaillement, fin systole.

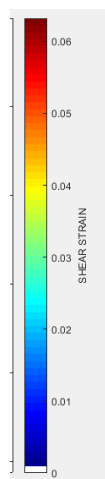
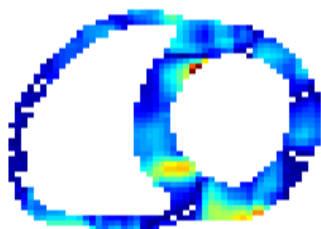
HR



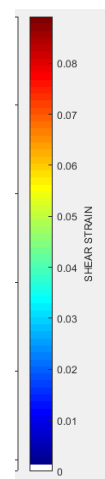
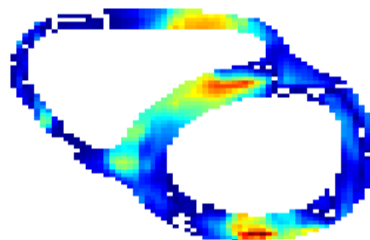
HRdex



SR

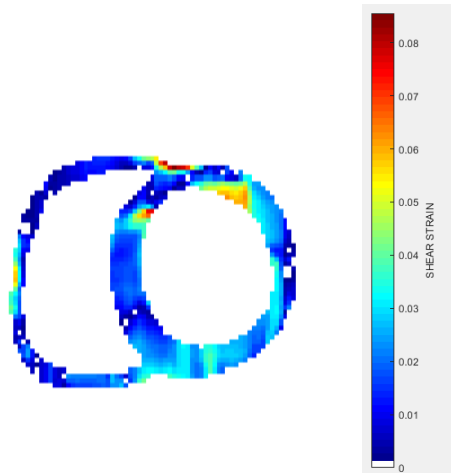


HV

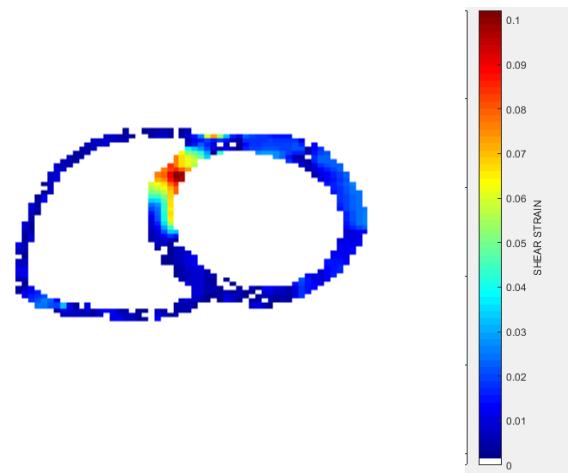


Vue Axiale : Déformations en cisaillement, début diastole.

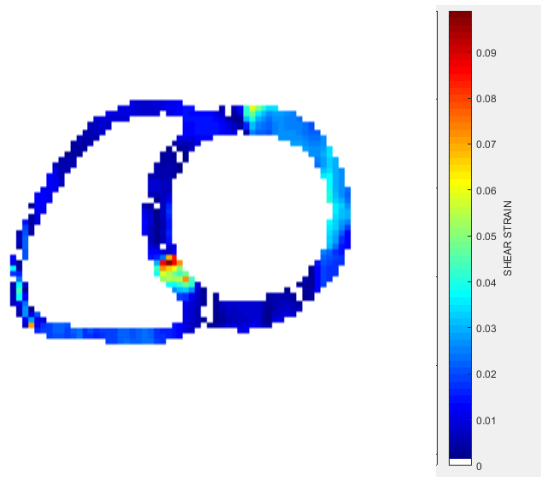
HR



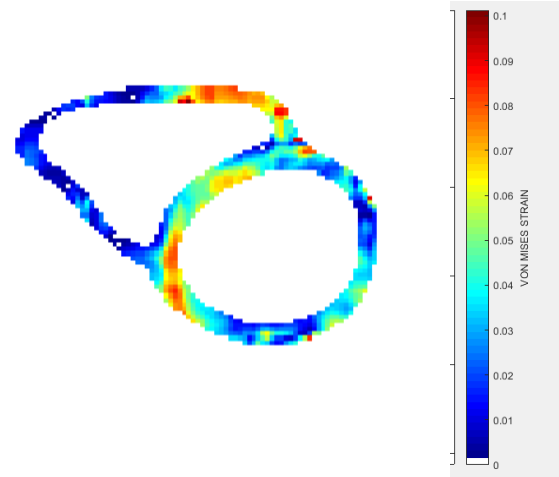
HRdex



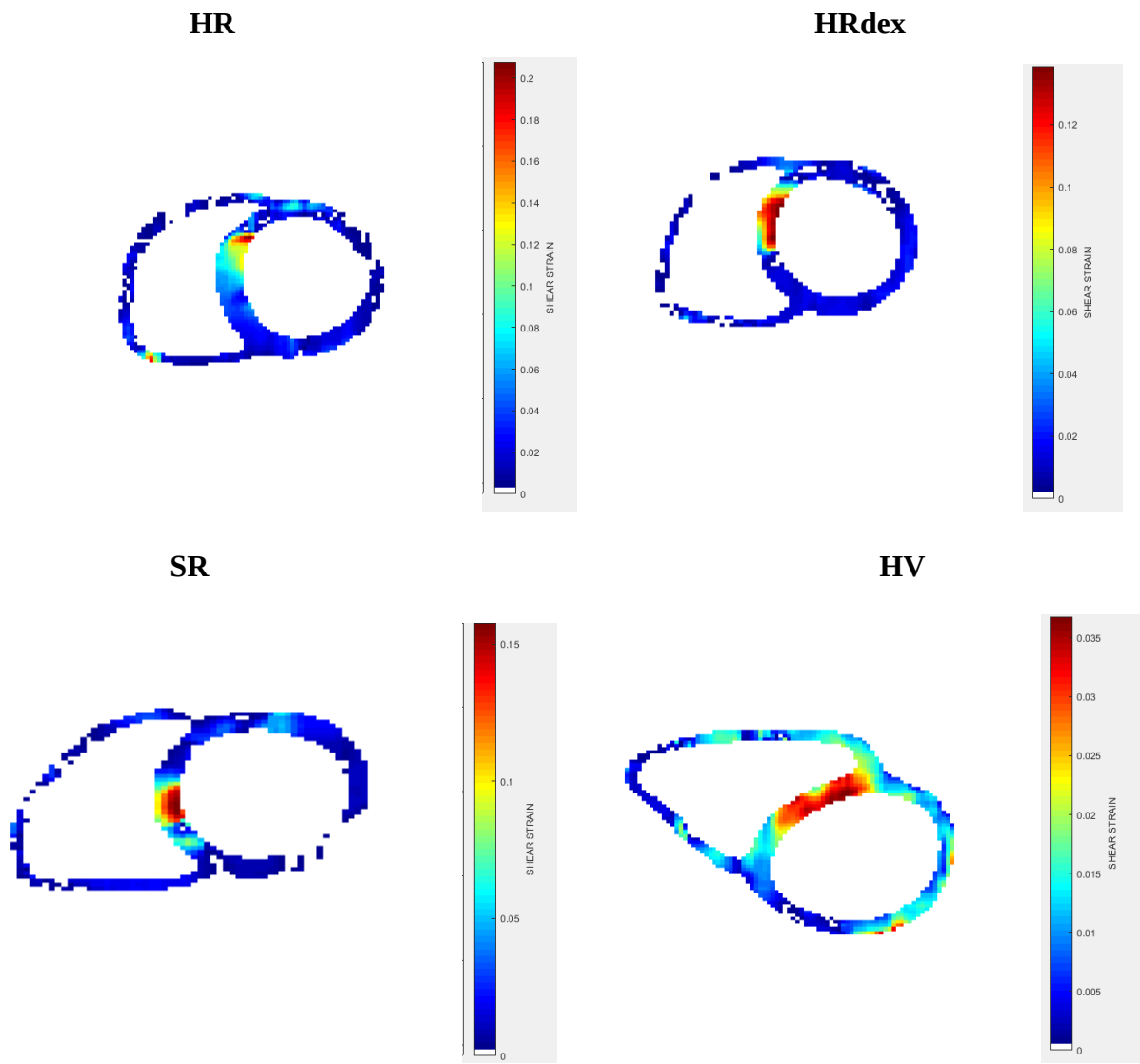
SR



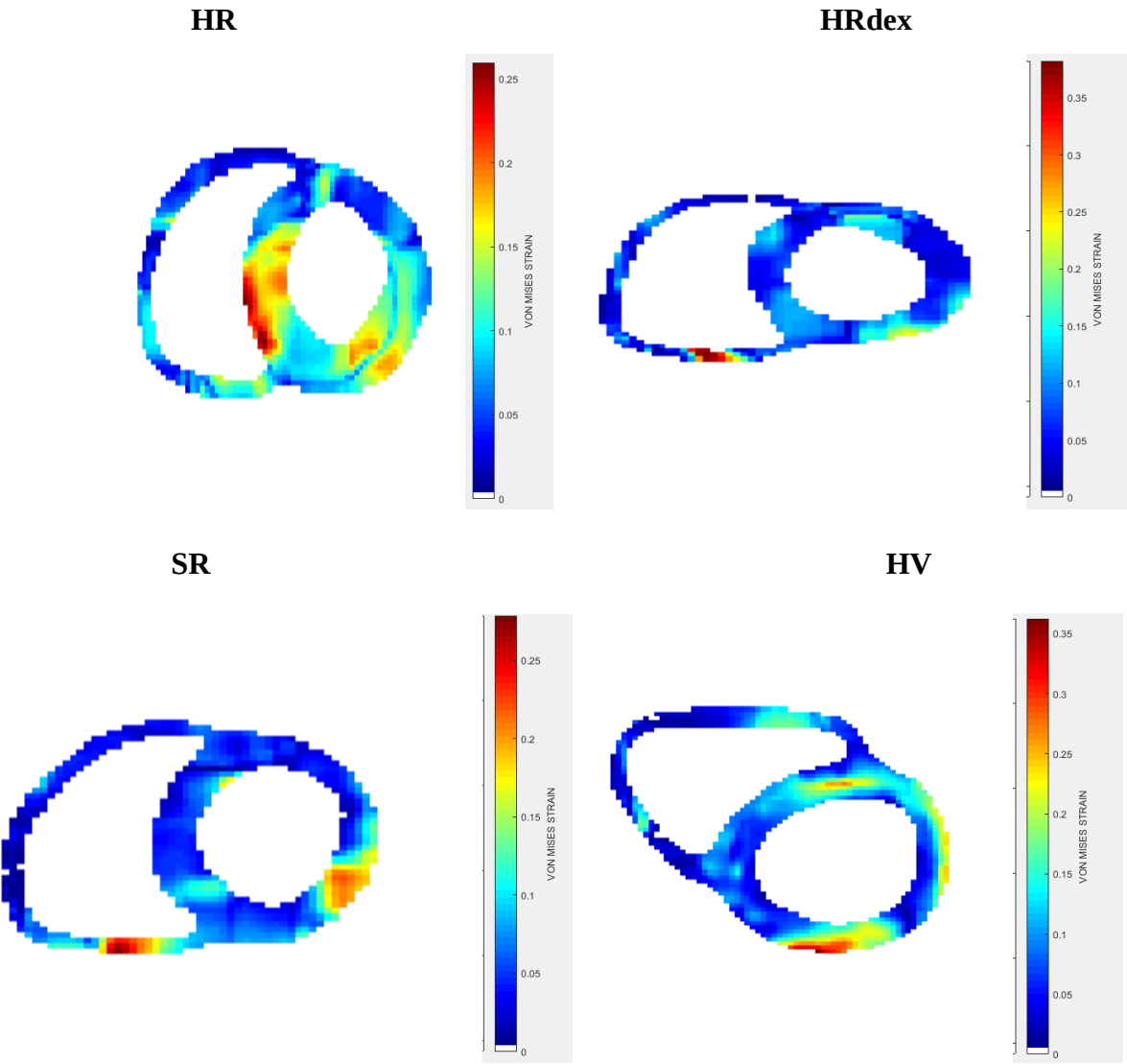
HV



Vue Axiale : Déformations en cisaillement, fin diastole.

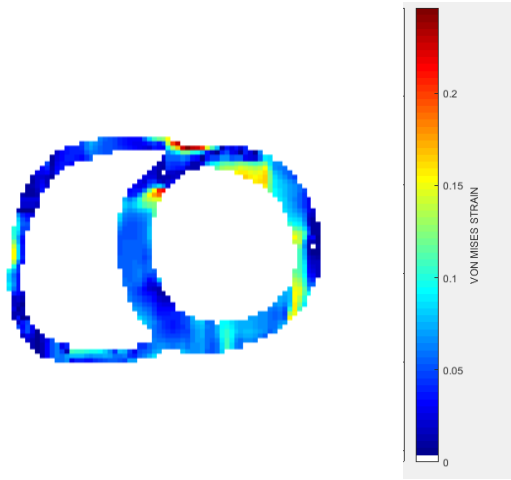


Vue Axiale : Déformations de VON MISES, fin systole.

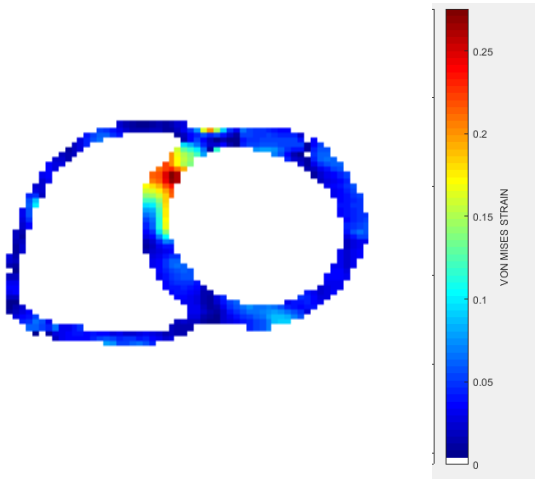


Vue Axiale : Déformations de VON MISES, début diastole.

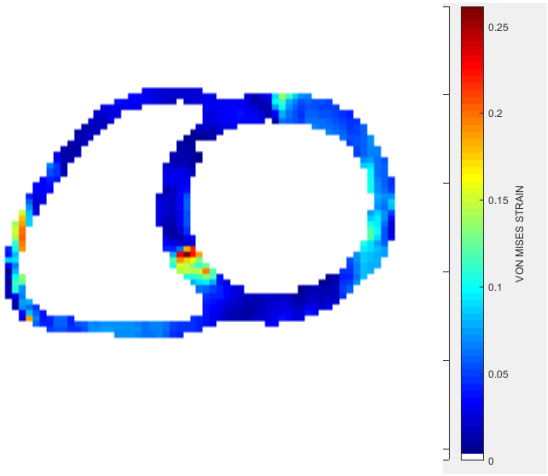
HR



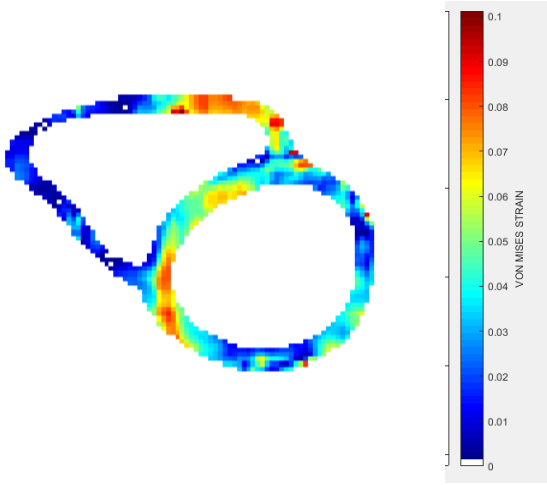
HRdex



SR

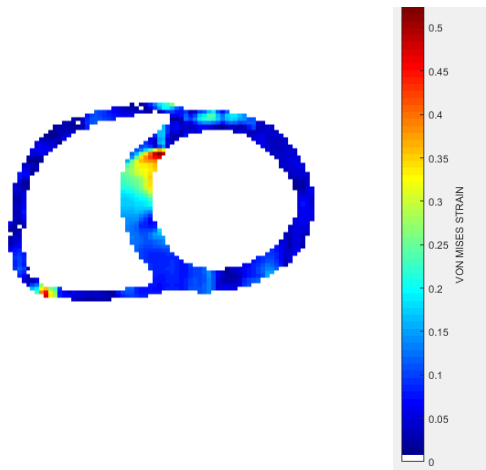


HV

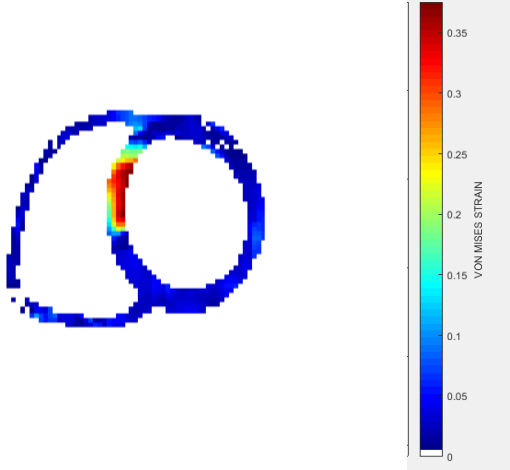


Vue Axiale : Déformations de VON MISES, fin diastole.

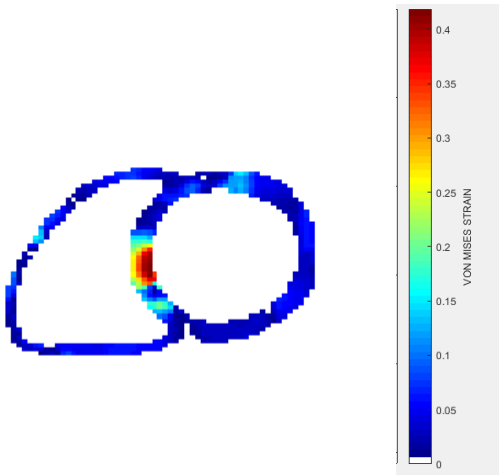
HR



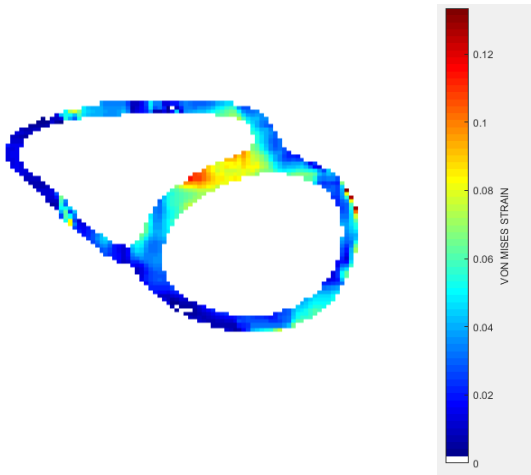
HRdex



SR



HV



SUJETS (Troisième sujet de chaque groupe : HR, HRdex, SR, HV)

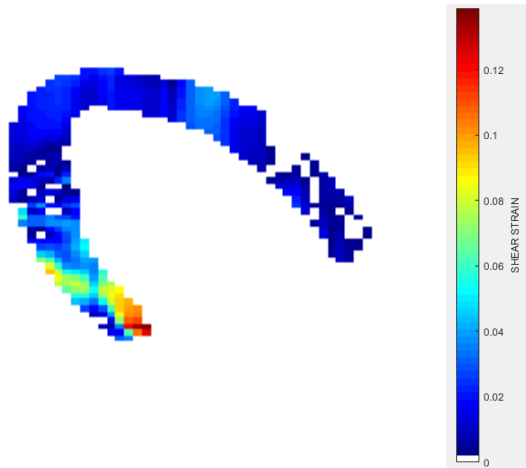
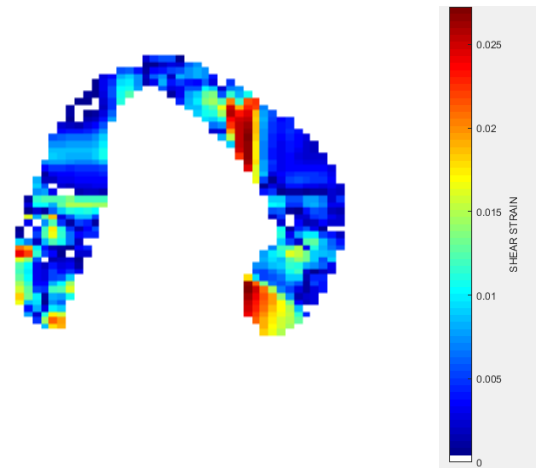
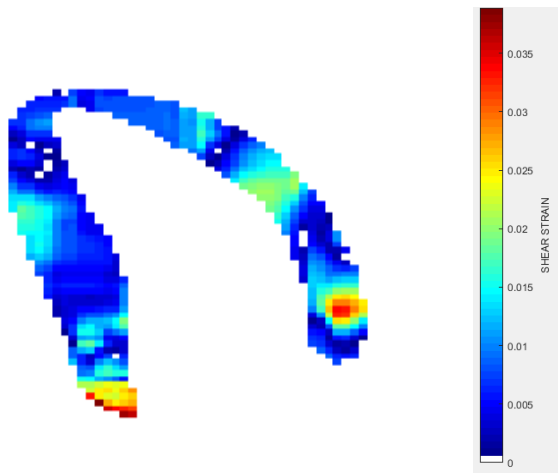
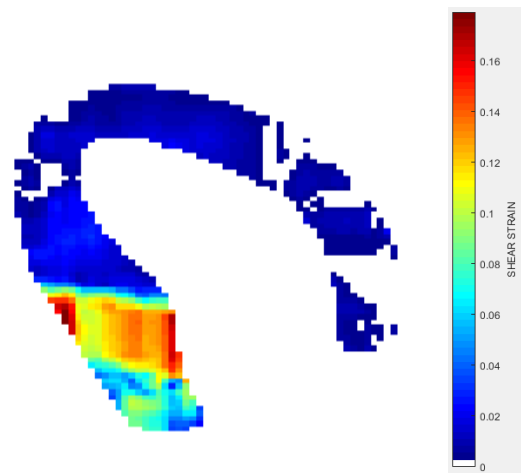
HR: Haut risque.

HRdex: Haut risque avec traitement à la dexaroxane .

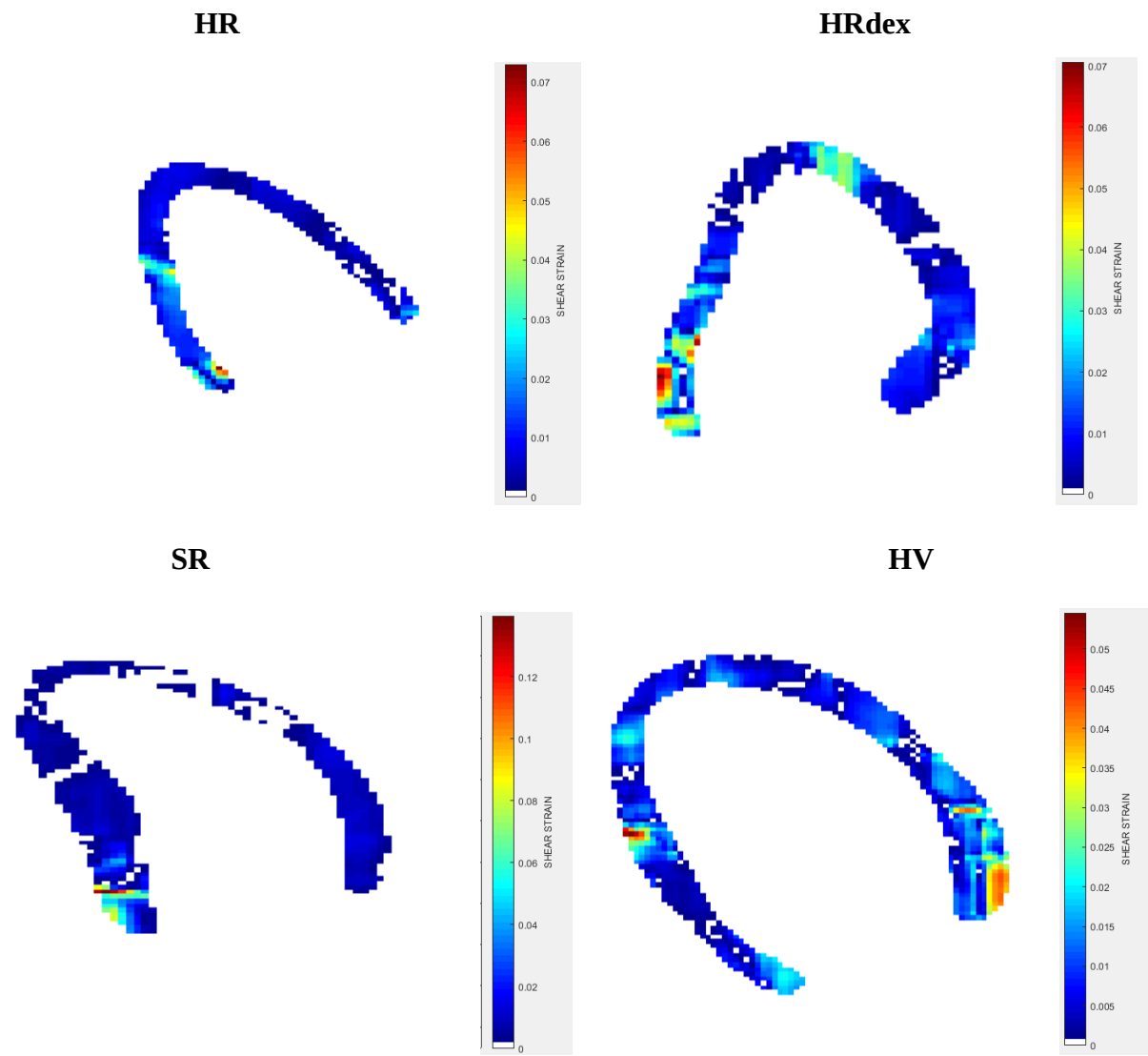
SR: Risque Standard.

HV: Sujet sains .

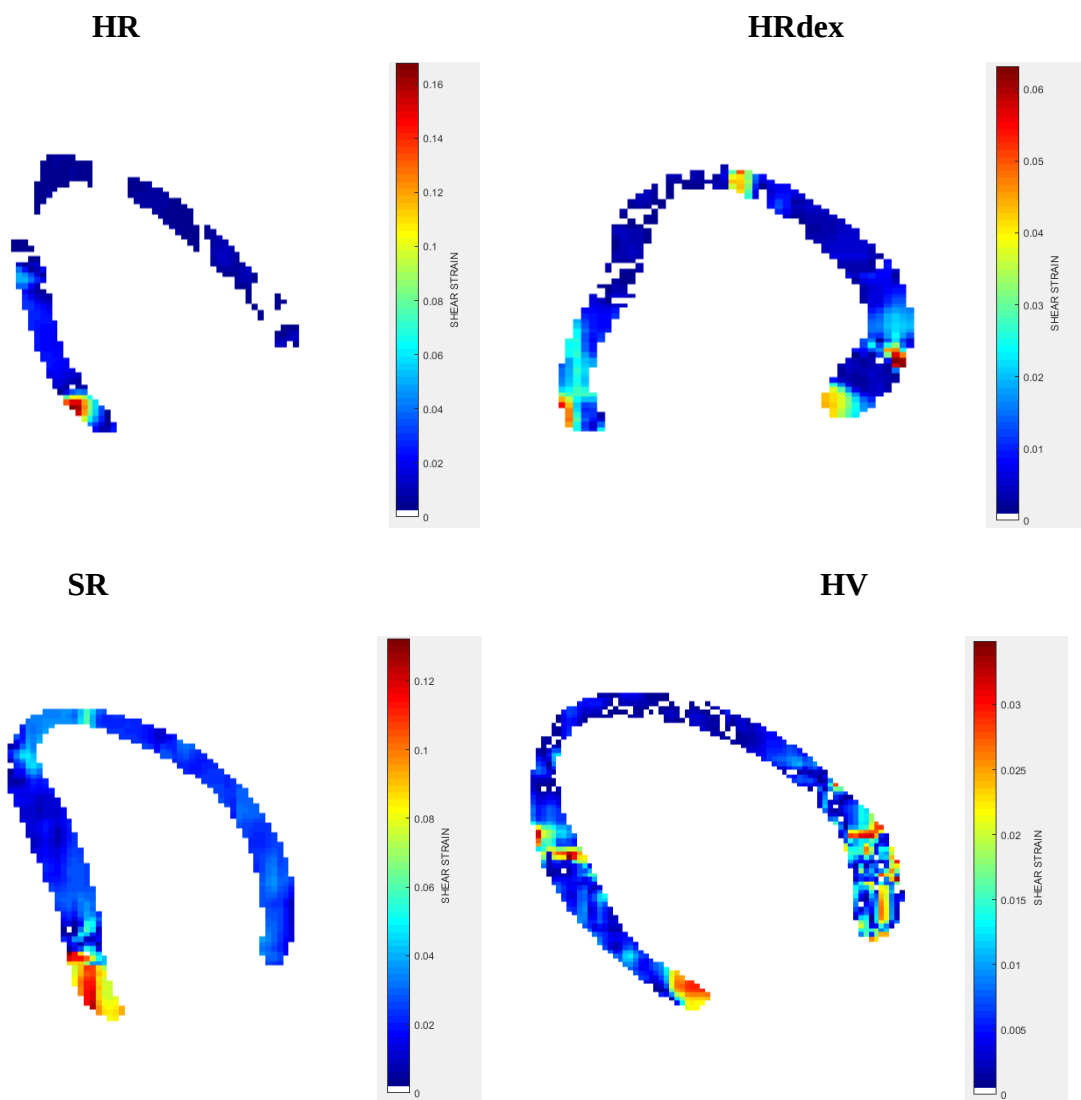
Vue 2 Chambres : Déformations en cisaillement, fin systole.

HR**HRdex****SR****HV**

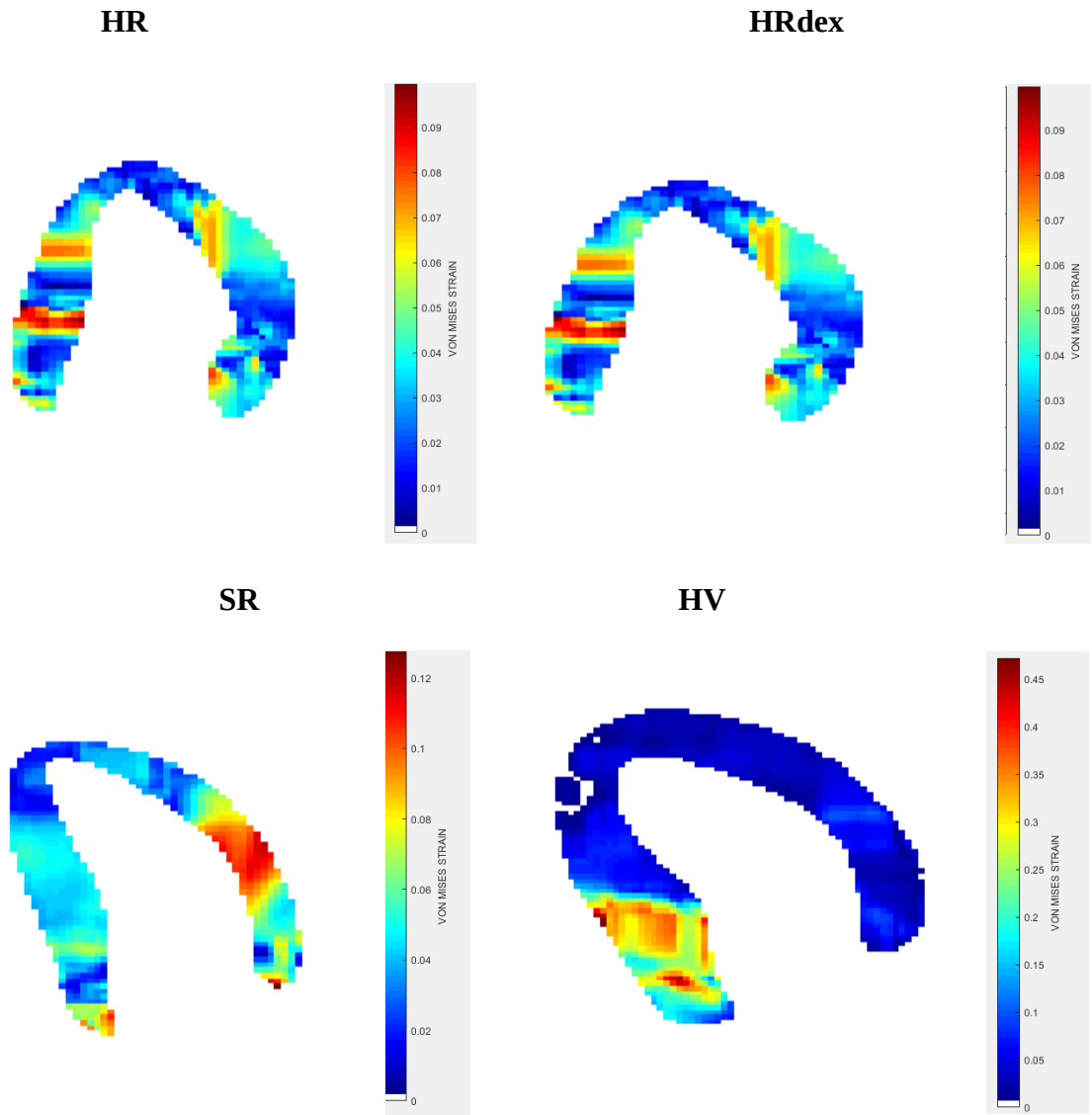
Vue 2 Chambres: Déformations en cisaillement, début diastole.



Vue 2 Chambres : Déformations en cisaillement, fin diastole.

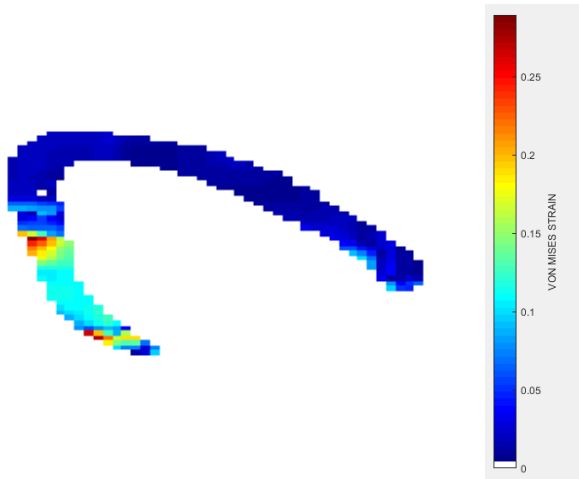


Vue 2 Chambres : Déformations de VON MISES, fin systole.

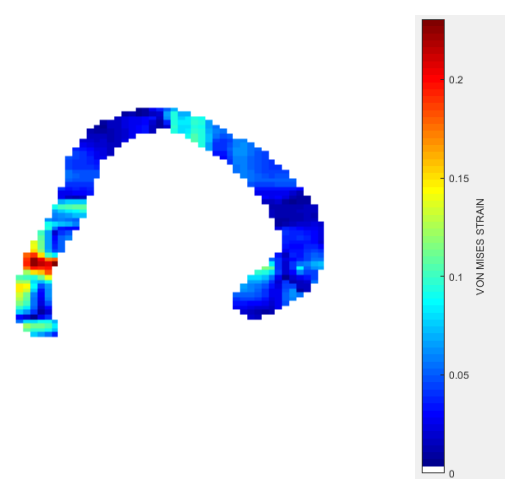


Vue 2 Chambres: Déformations de VON MISES, début diastole.

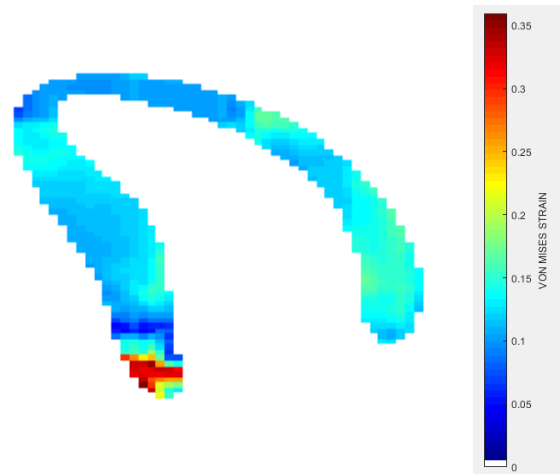
HR



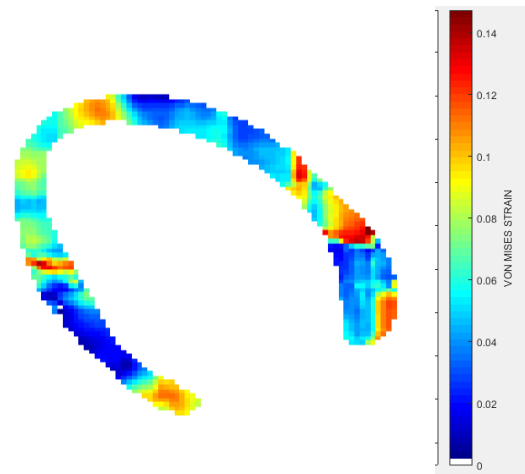
HRdex



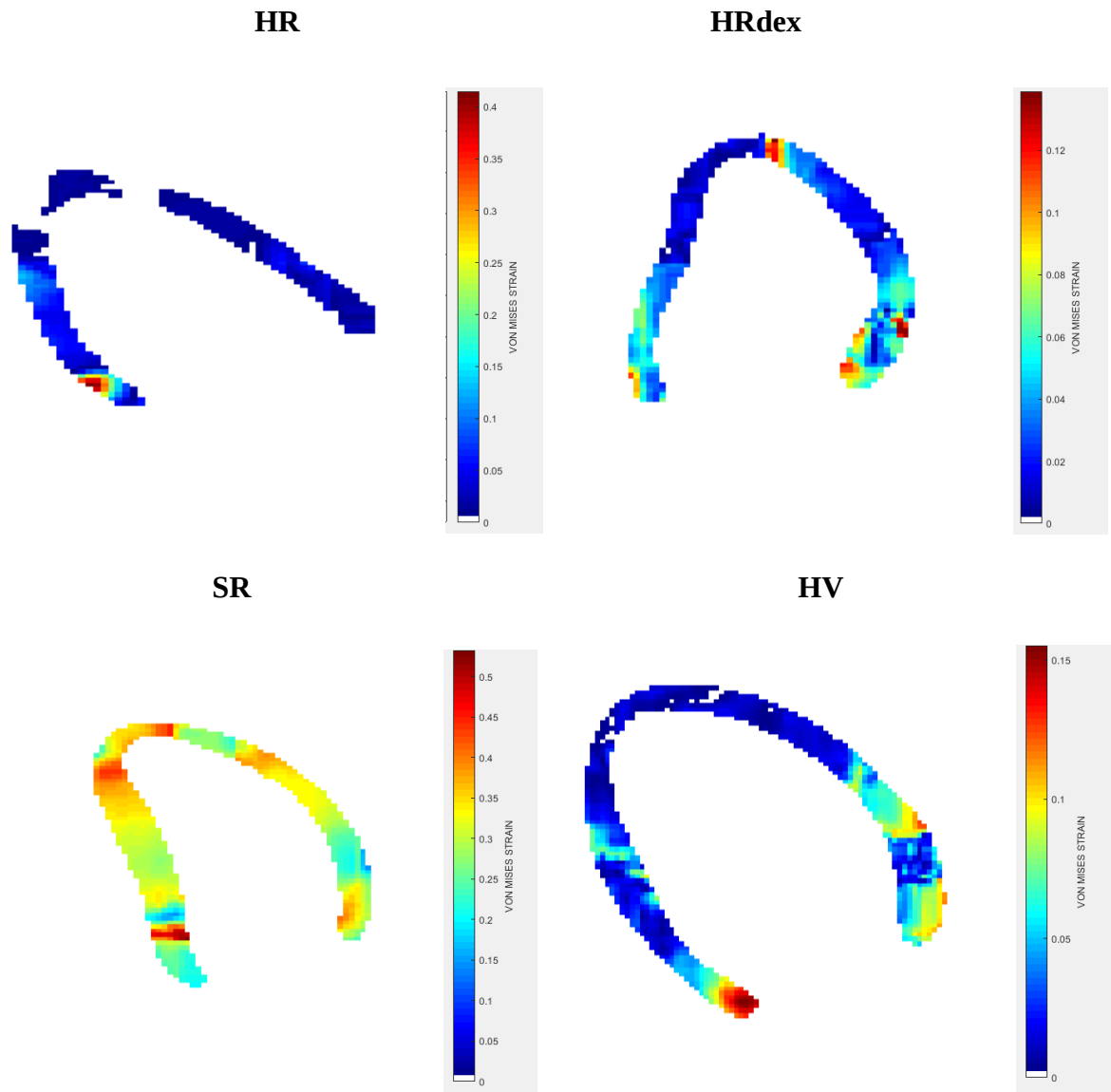
SR



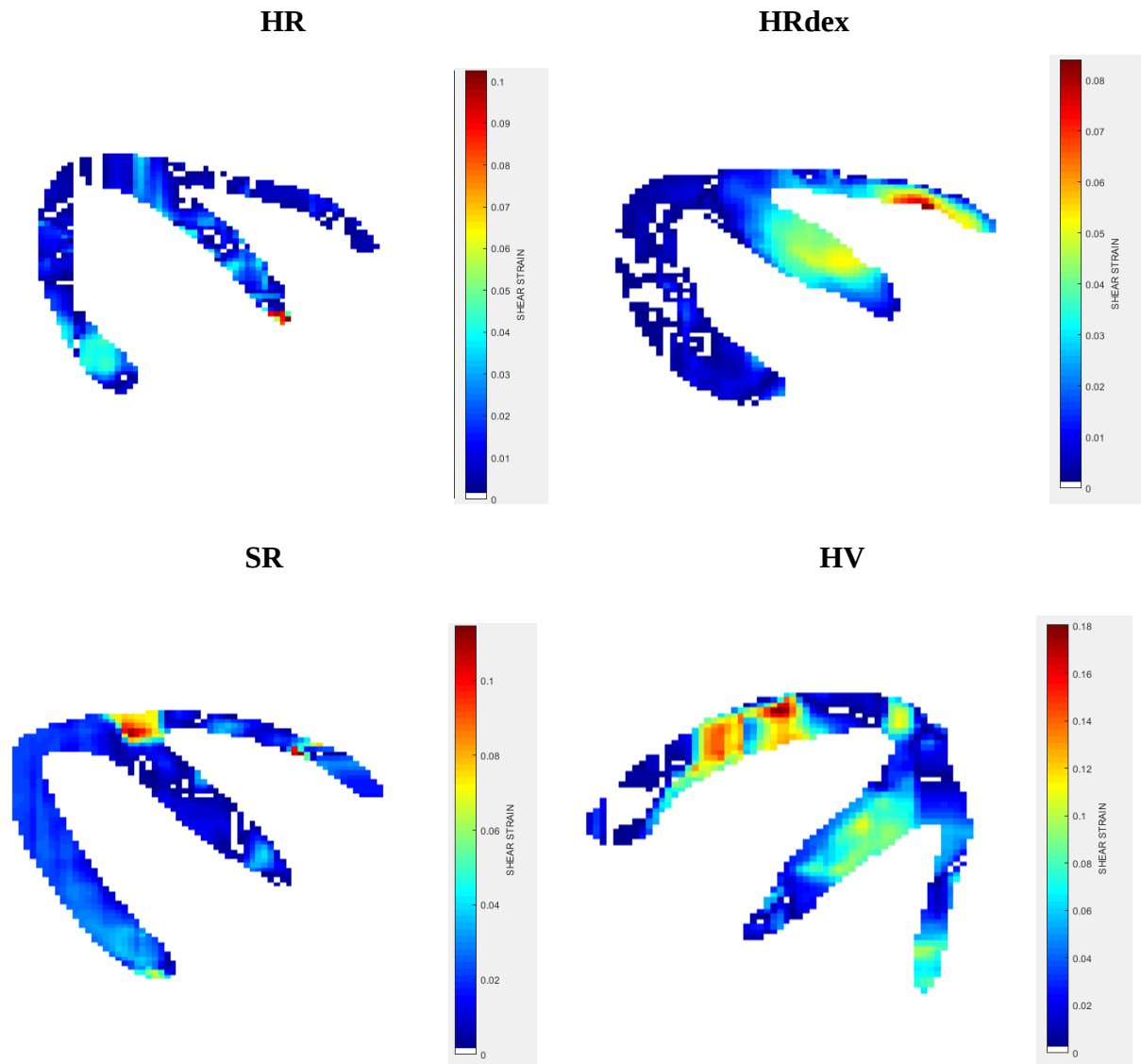
HV



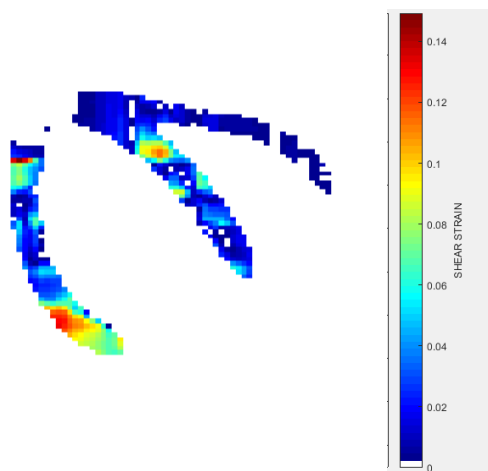
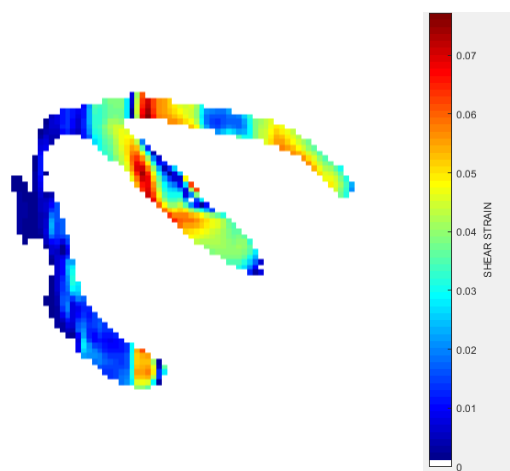
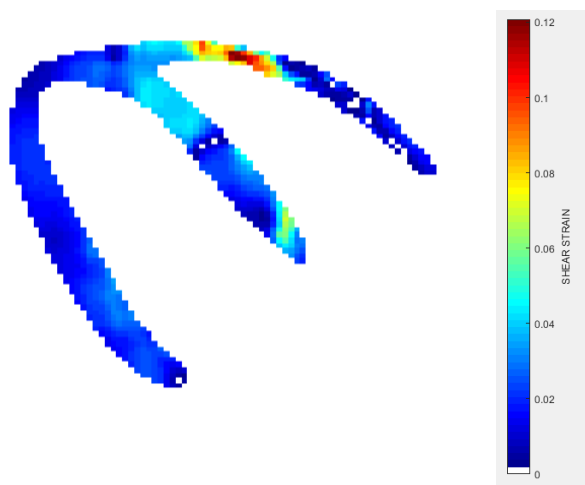
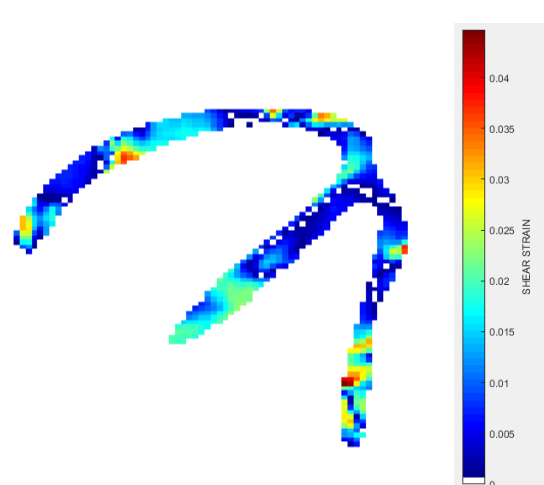
Vue 2 Chambres : Déformations de VON MISES, fin diastole.



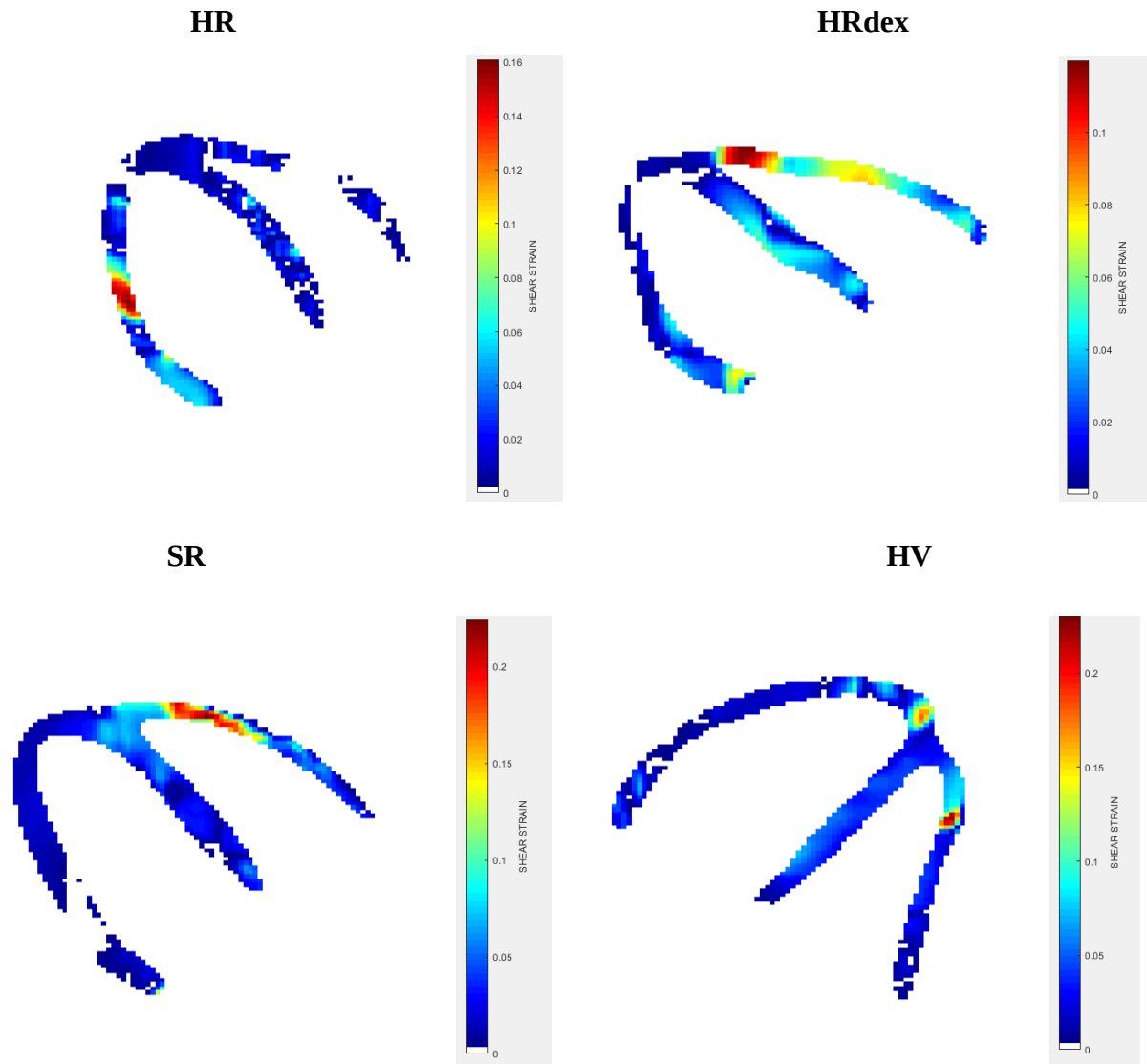
Vue 4 Chambres : Déformations en cisaillement, fin systole.



Vue 4 Chambres : Déformations en cisaillement, début diastole.

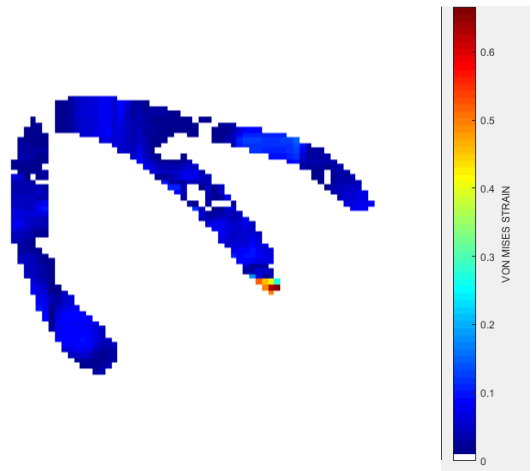
HR**HRdex****SR****HV**

Vue 4 Chambres : Déformations en cisaillement, fin diastole.

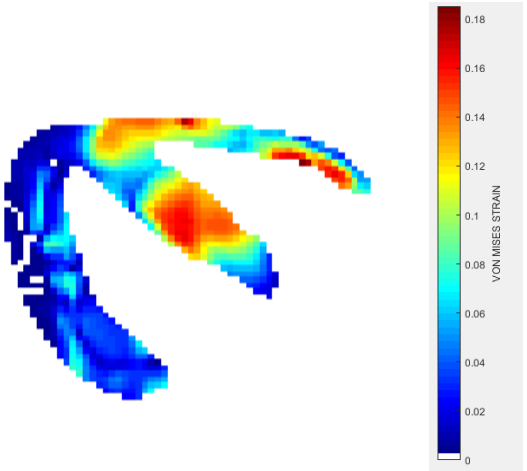


Vue 4 Chambres : Déformations de VON MISES, fin systole.

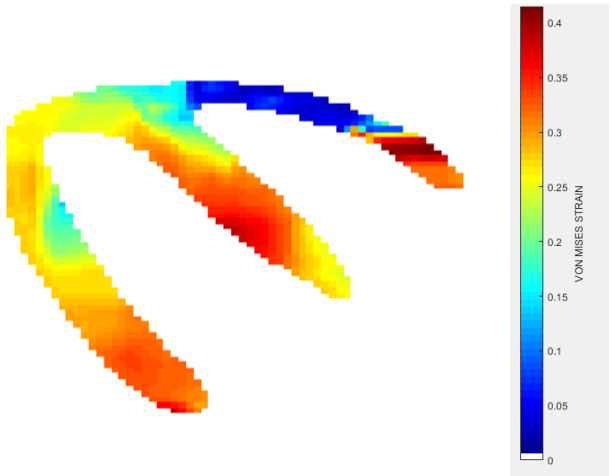
HR



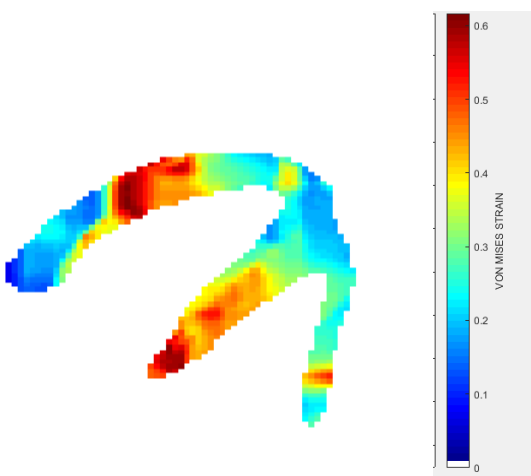
HRdex



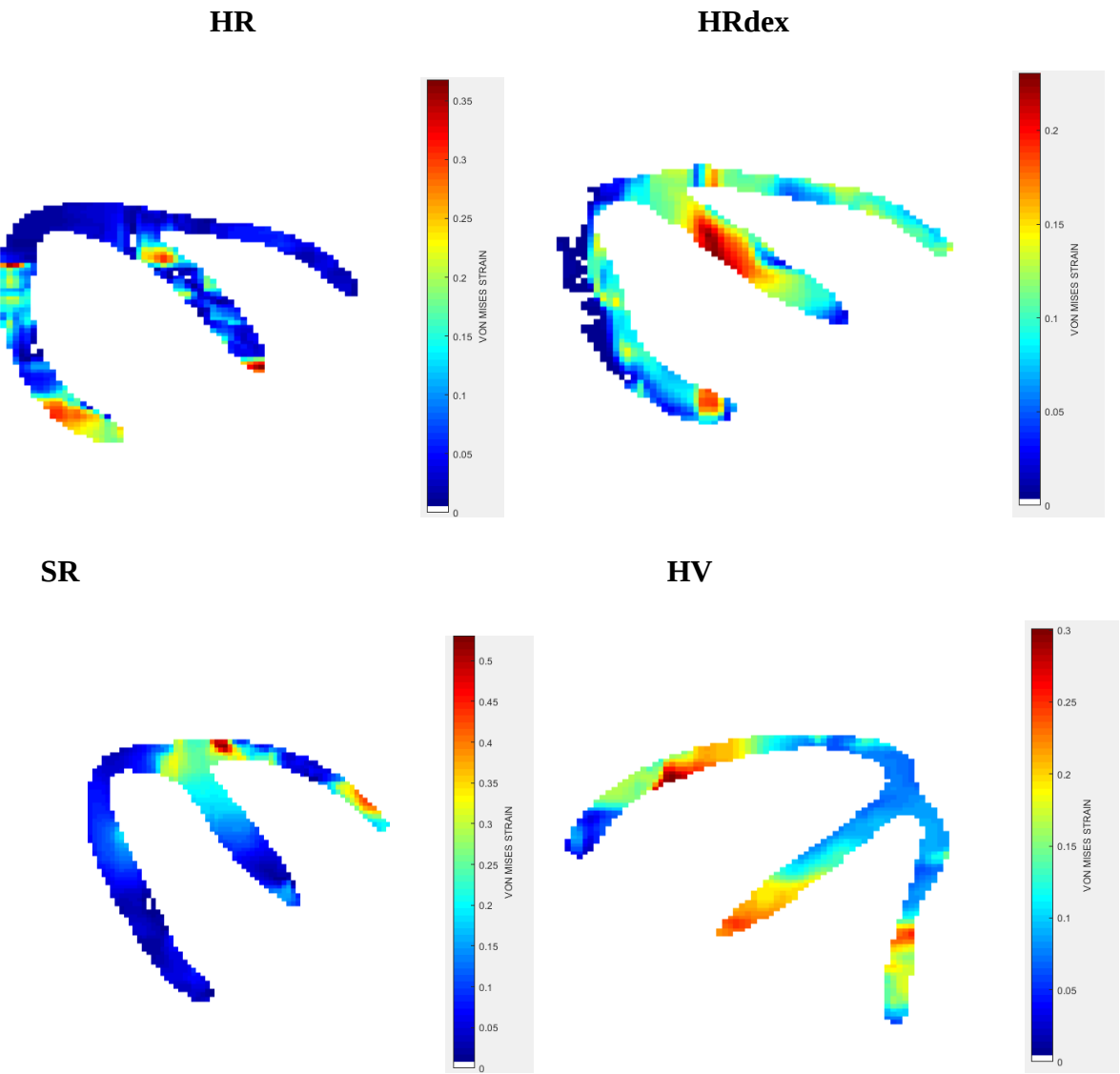
SR



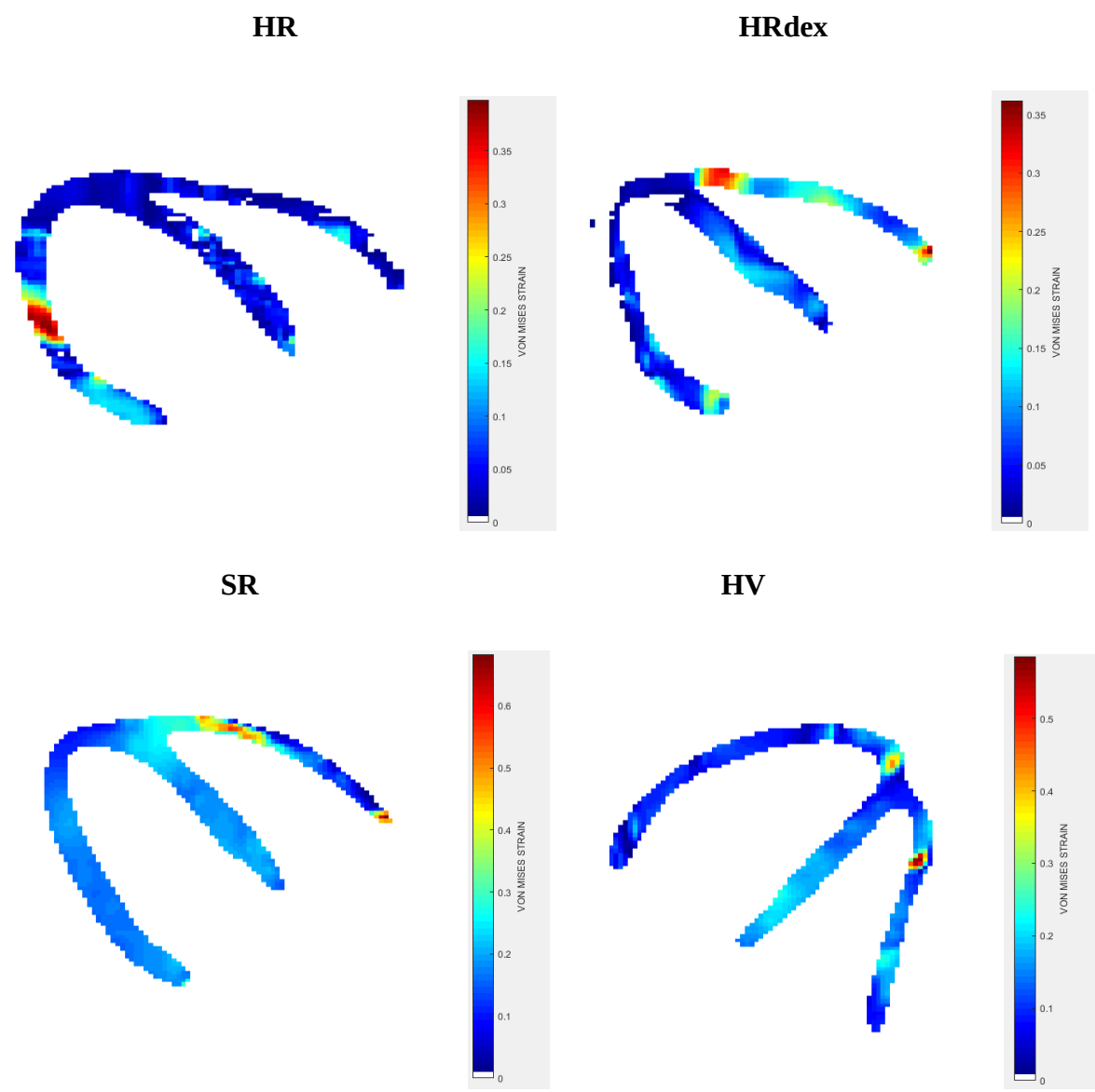
HV



Vue 4 Chambres : Déformations de VON MISES, début diastole.

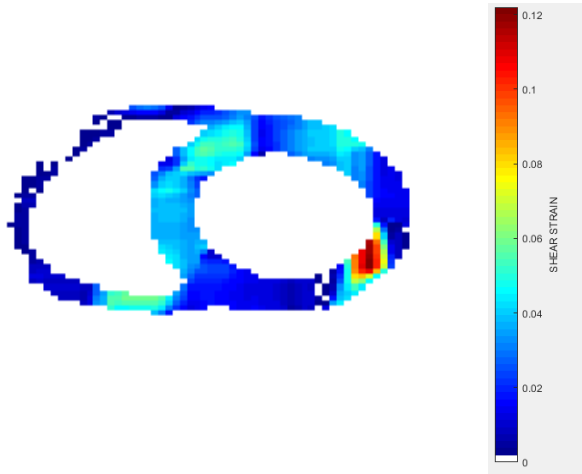


Vue 4 Chambres : Déformations de VON MISES, fin diastole.

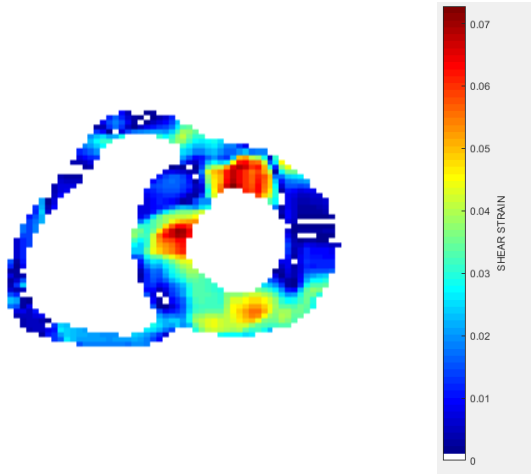


Vue Axiale : Déformations en cisaillement, fin systole.

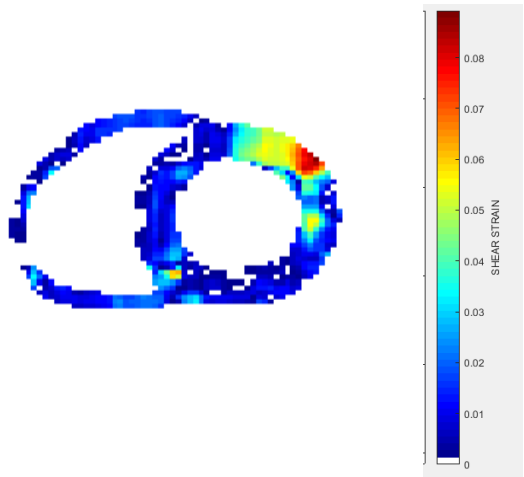
HR



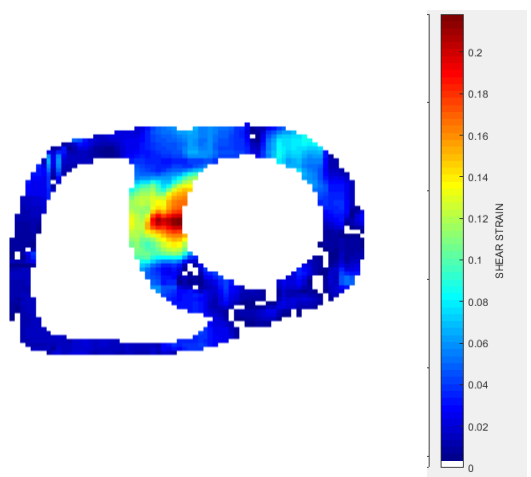
HRdex



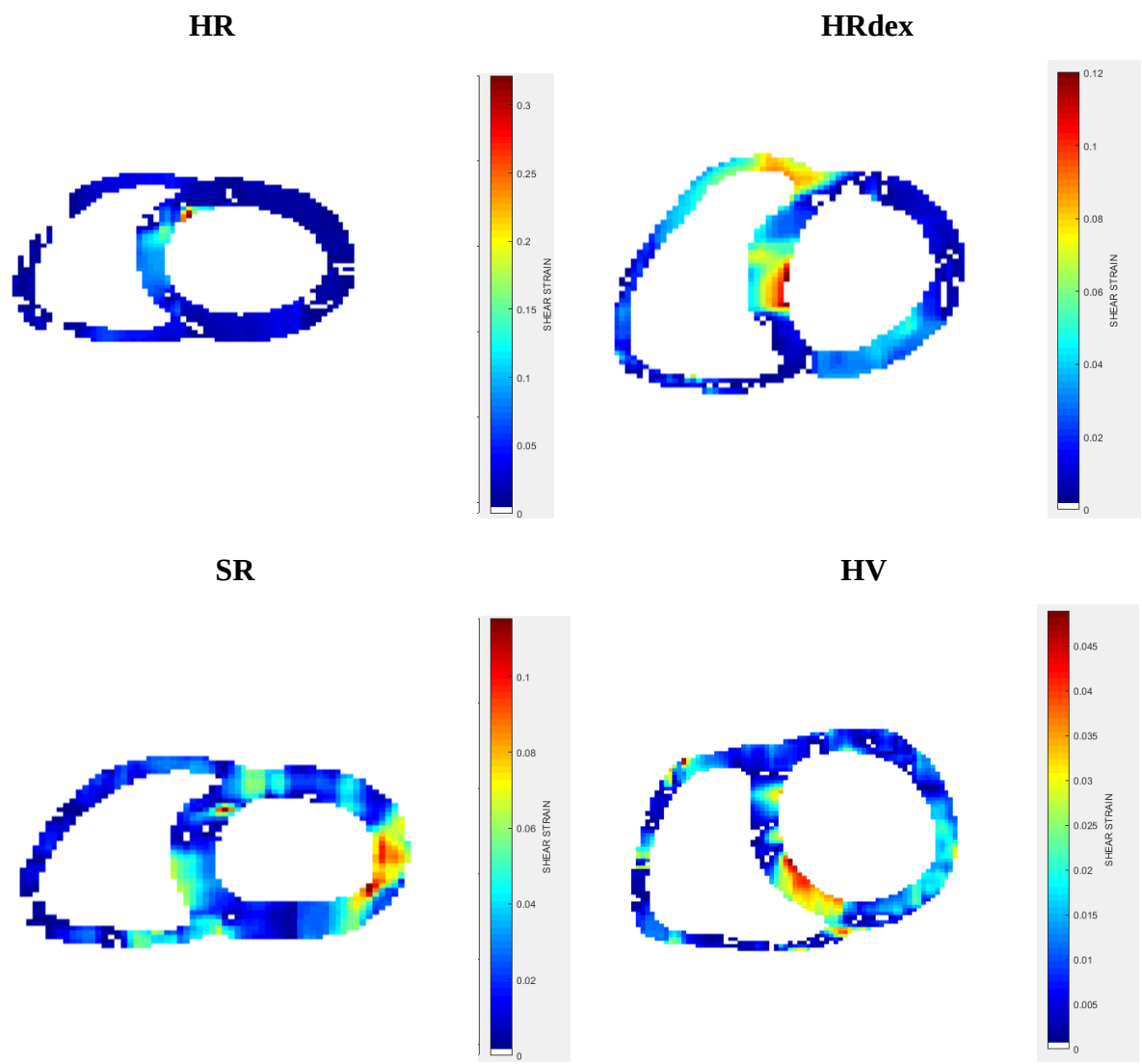
SR



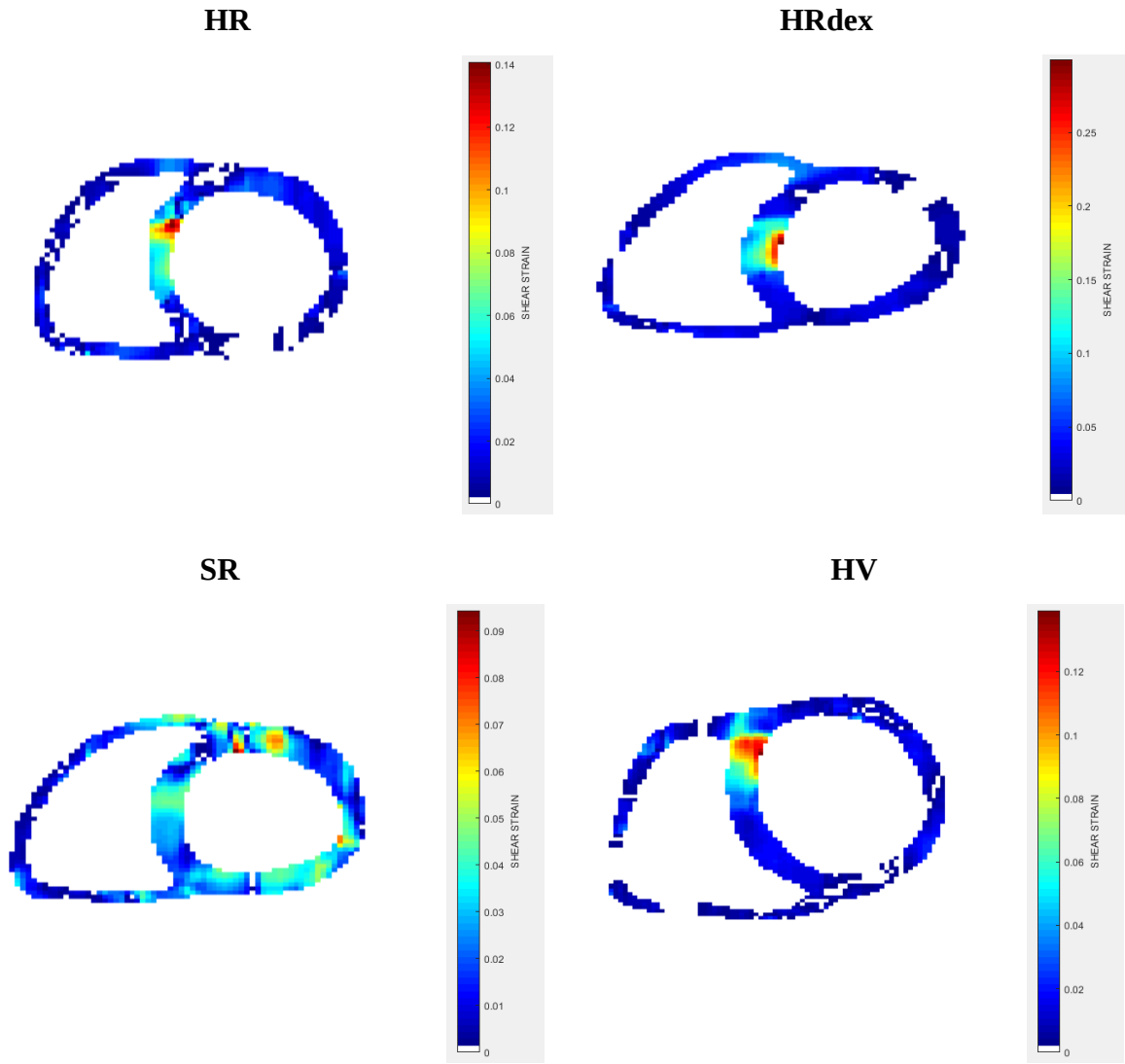
HV



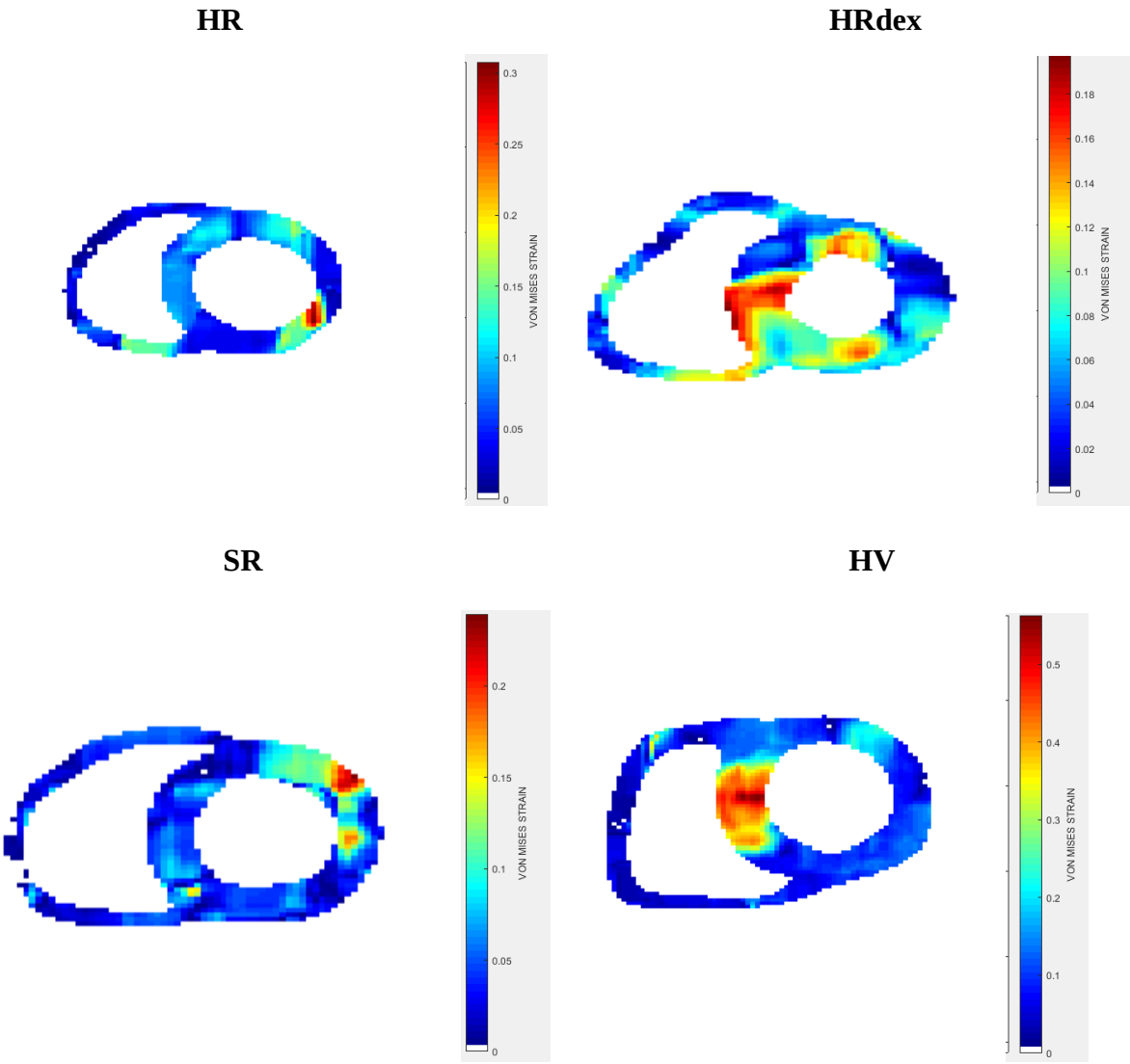
Vue Axiale : Déformations en cisaillement, début diastole.



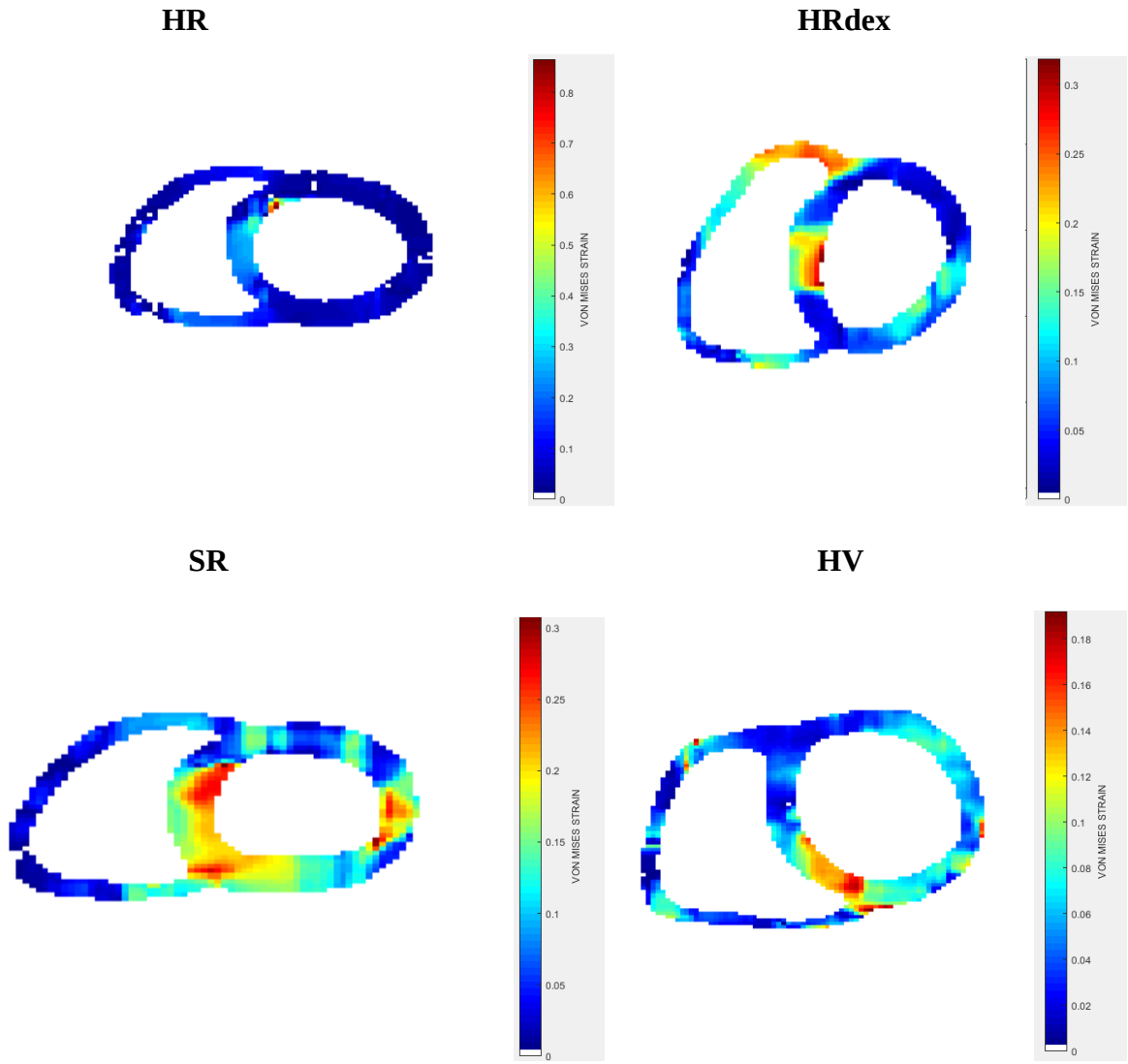
Vue Axiale : Déformations en cisaillement, fin diastole.



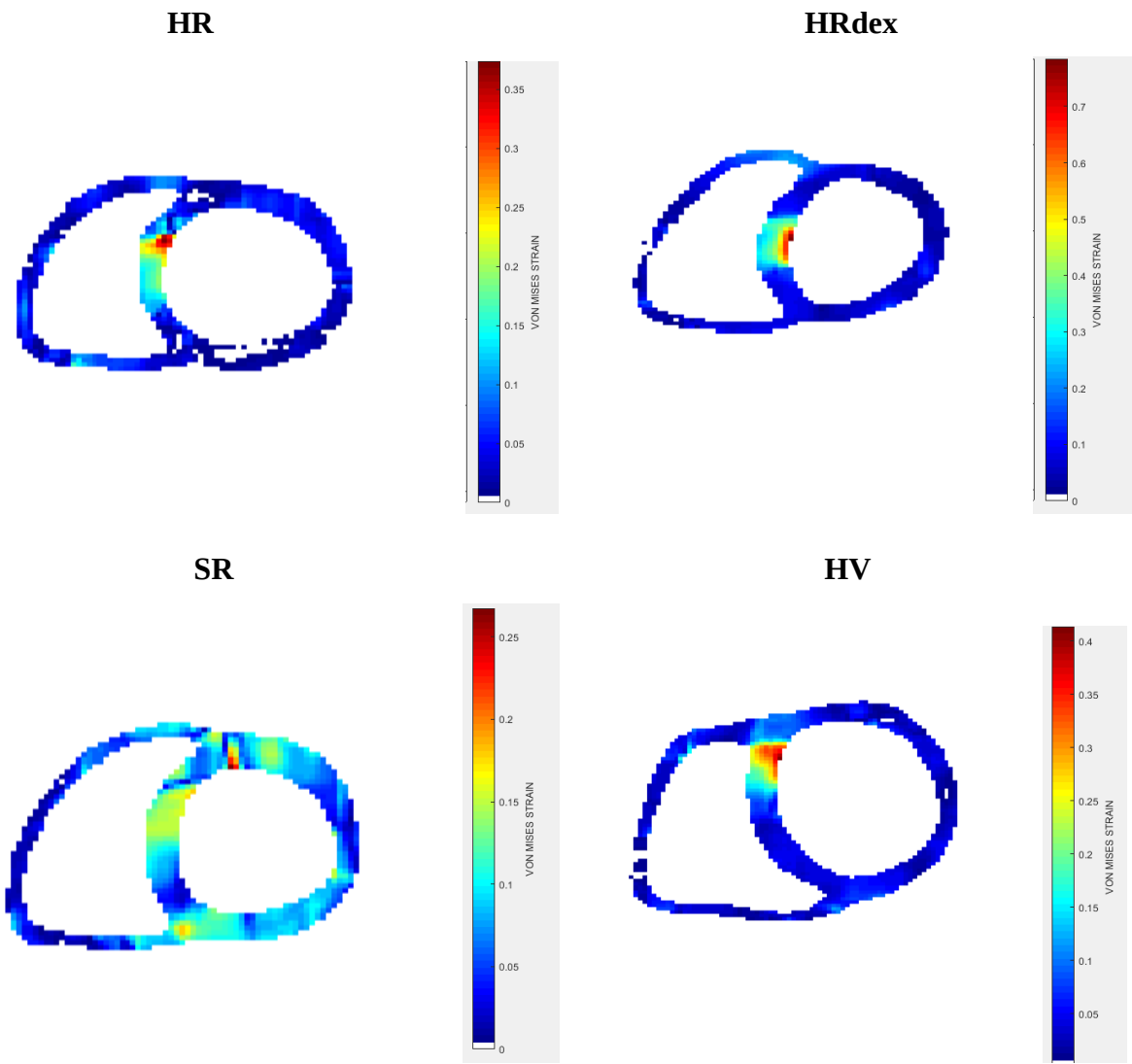
Vue Axiale : Déformations en cisaillement, fin systole.



Vue Axiale : Déformations en cisaillement, début diastole.



Vue Axiale : Déformations en cisaillement, fin diastole.



**ANNEXE B : COMPARAISON DES CARTOGRAPHIES DES
CONTRAINTES EN CISAILLEMENT ET DE VON MISES, ET DU
MODULE DE YOUNG ENTRE LES GROUPES.**

SUJETS (Premier de chaque groupe : HR, HRdex, SR, HV)

HR: Haut risque

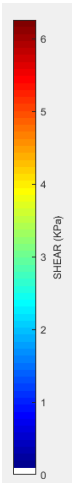
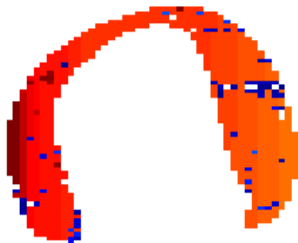
SR: Risque standard.

HRdex: Haut risque avec traitement à la dexaroxane .

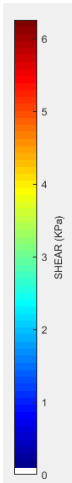
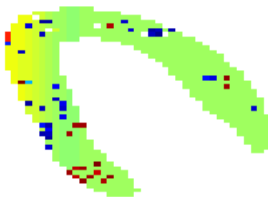
HV: Sujet sains .

Vue 2 Chambres : Contraintes en cisaillement, fin systole.

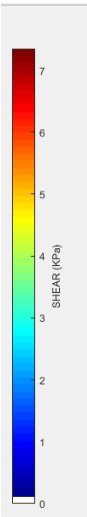
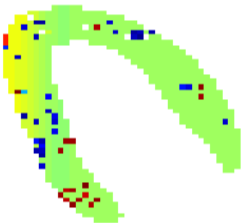
HR



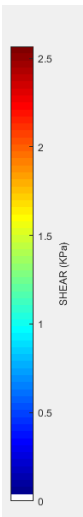
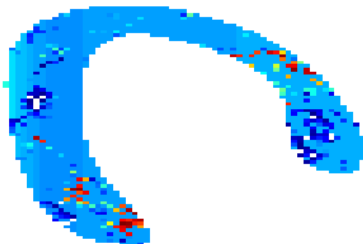
HRdex



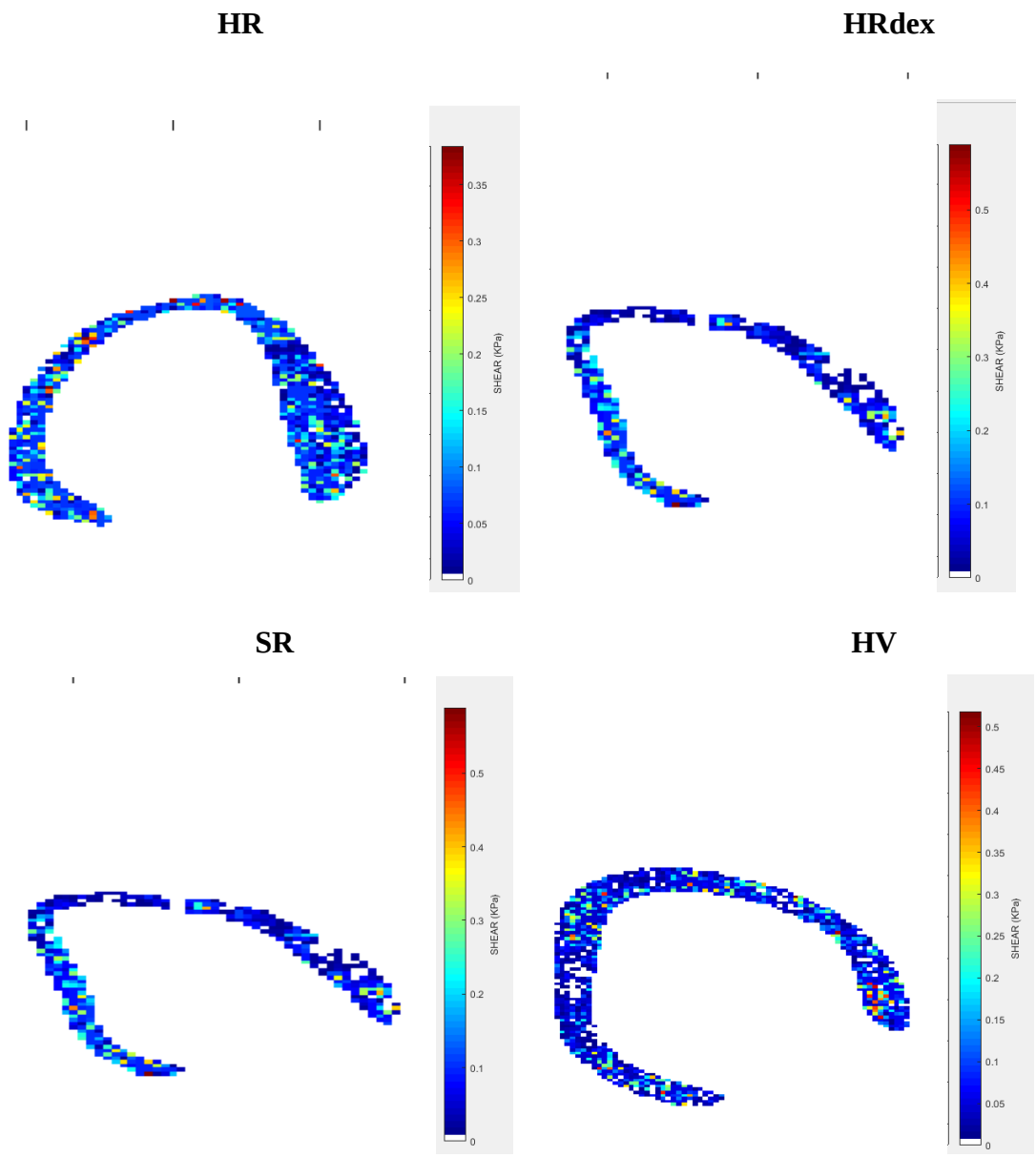
SR



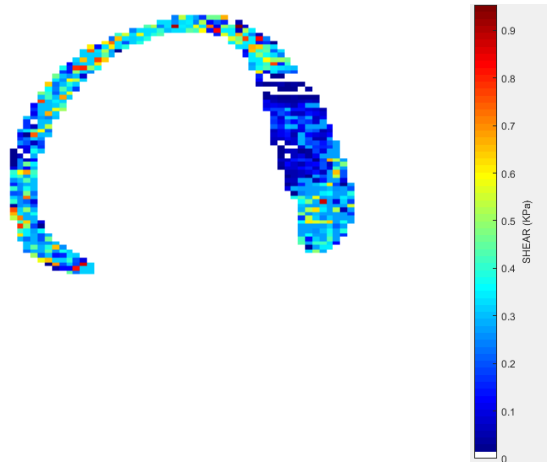
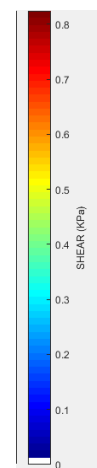
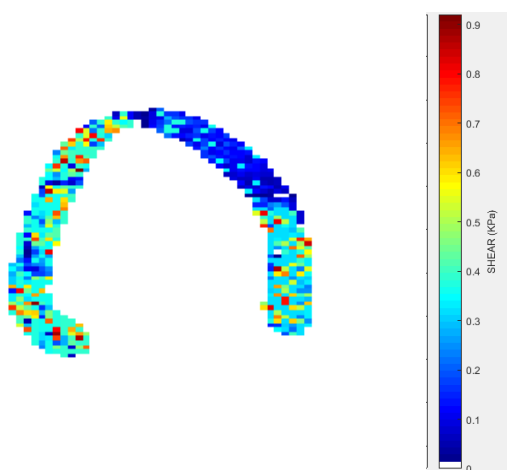
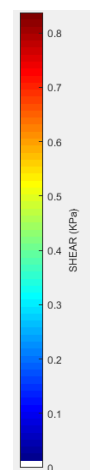
HV



Vue 2 Chambres : Contraintes en cisaillement, début diastole.

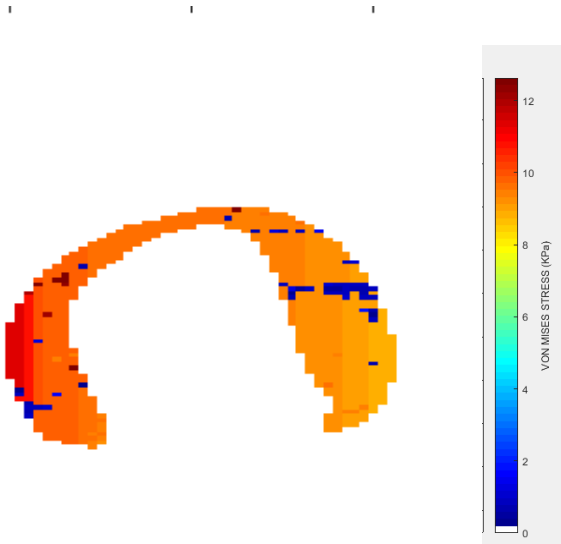


Vue 2 Chambres : Contraintes en cisaillement, fin diastole.

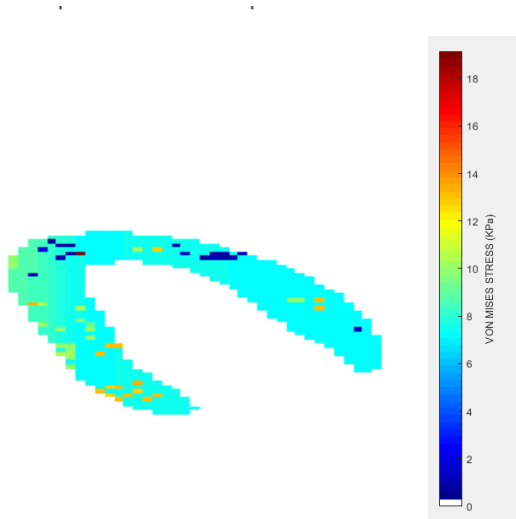
HR**HRdex****SR****HV**

Vue 2 Chambres : Contraintes de VON MISES, fin systole.

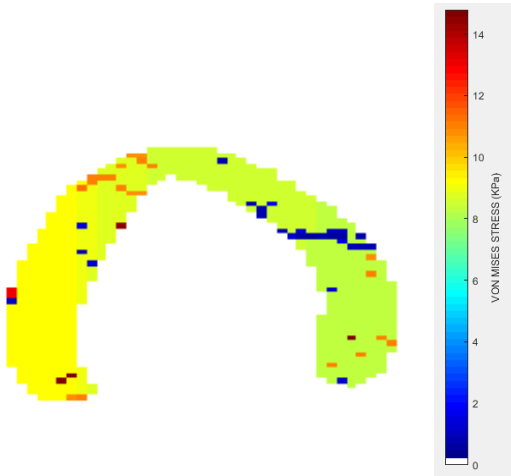
HR



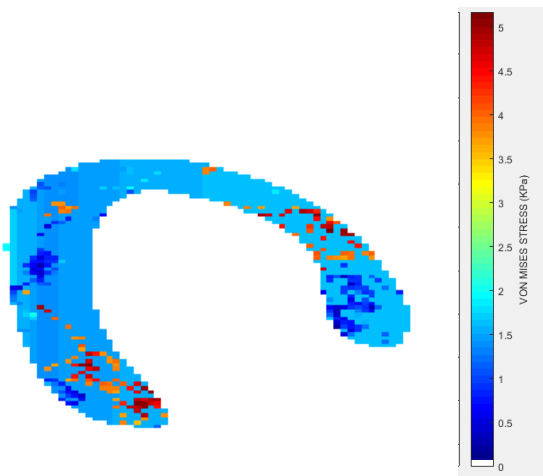
HRdex



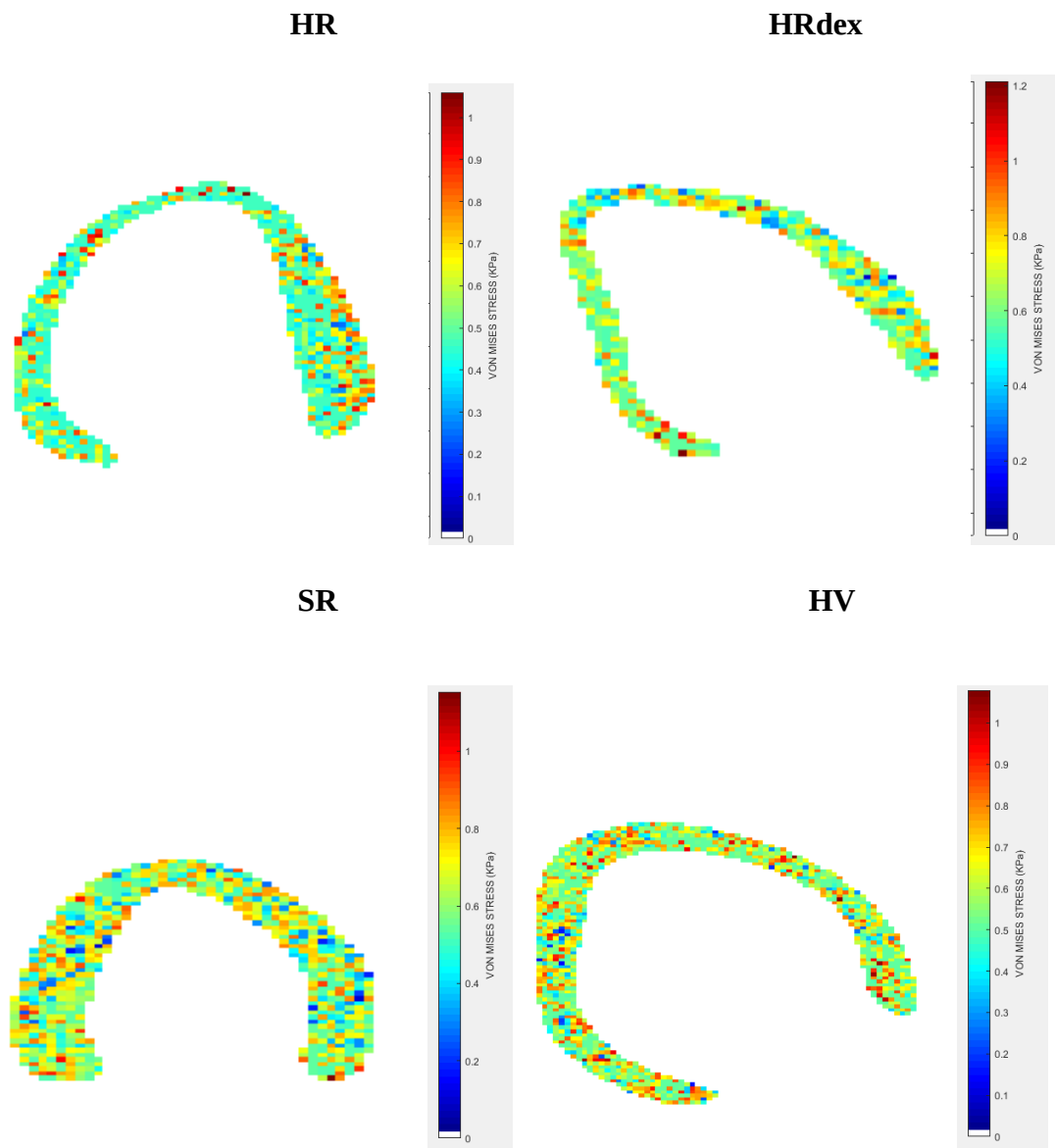
SR



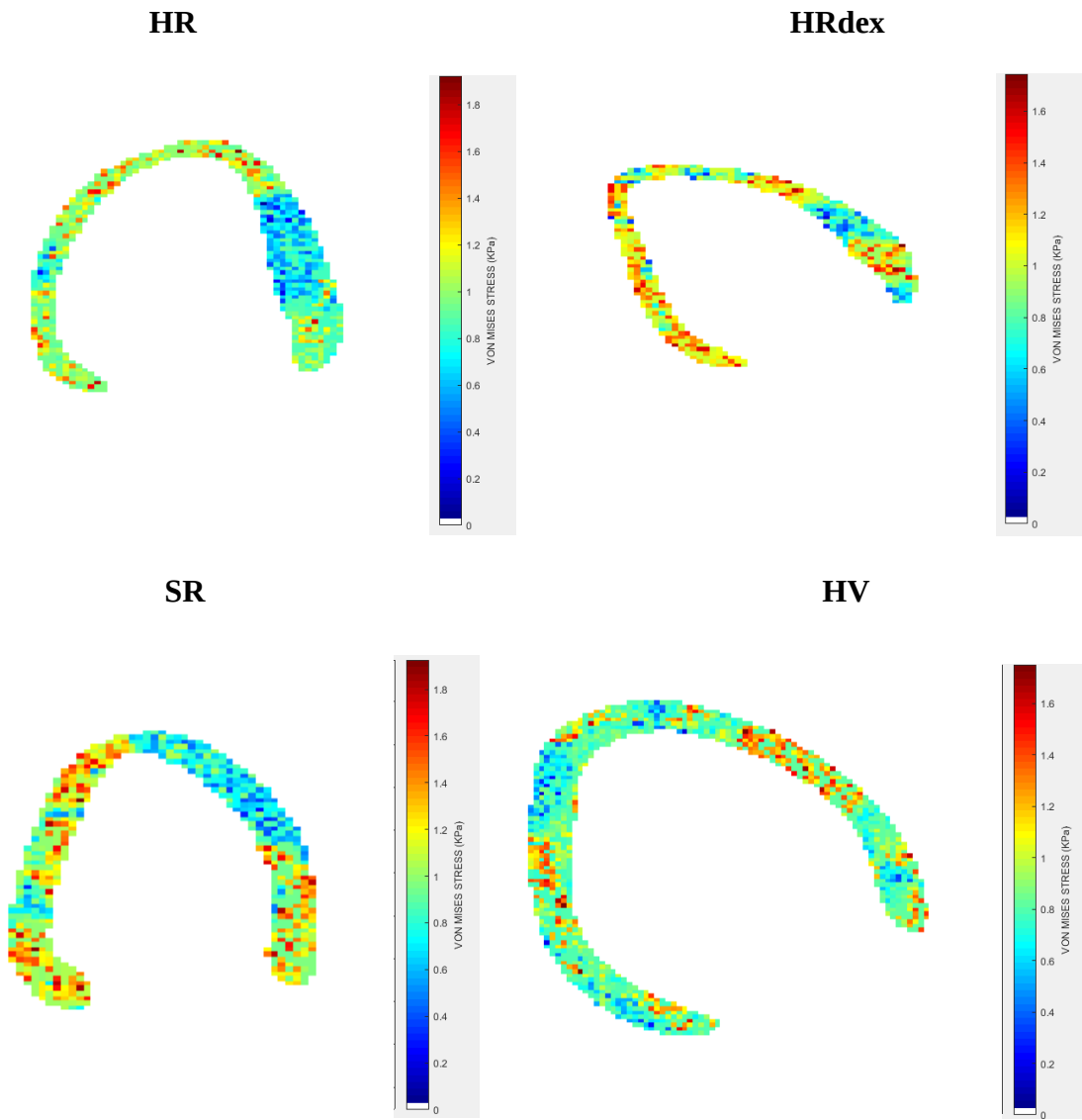
HV



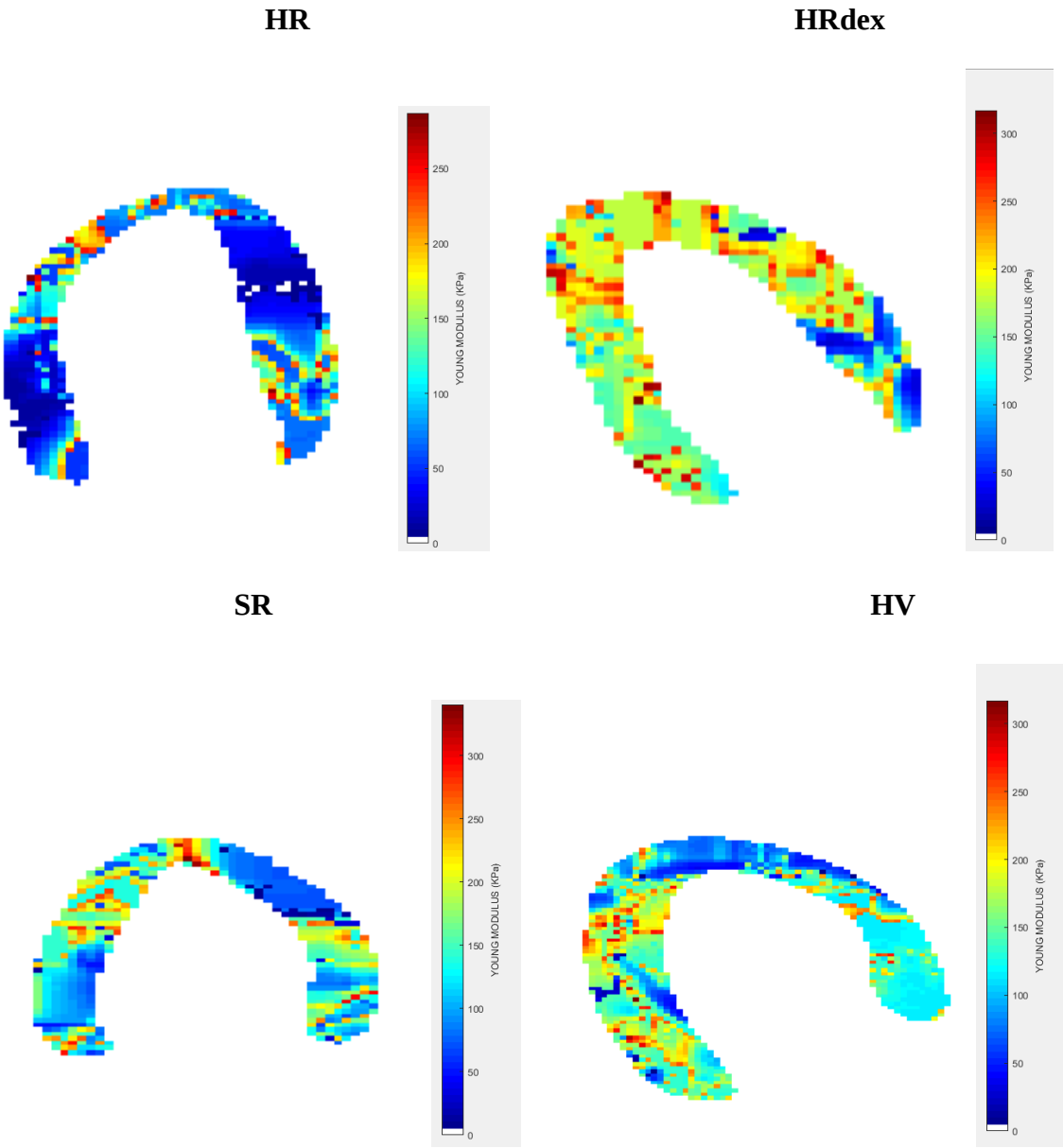
Vue 2 Chambres : Contraintes de VON MISES, début diastole.



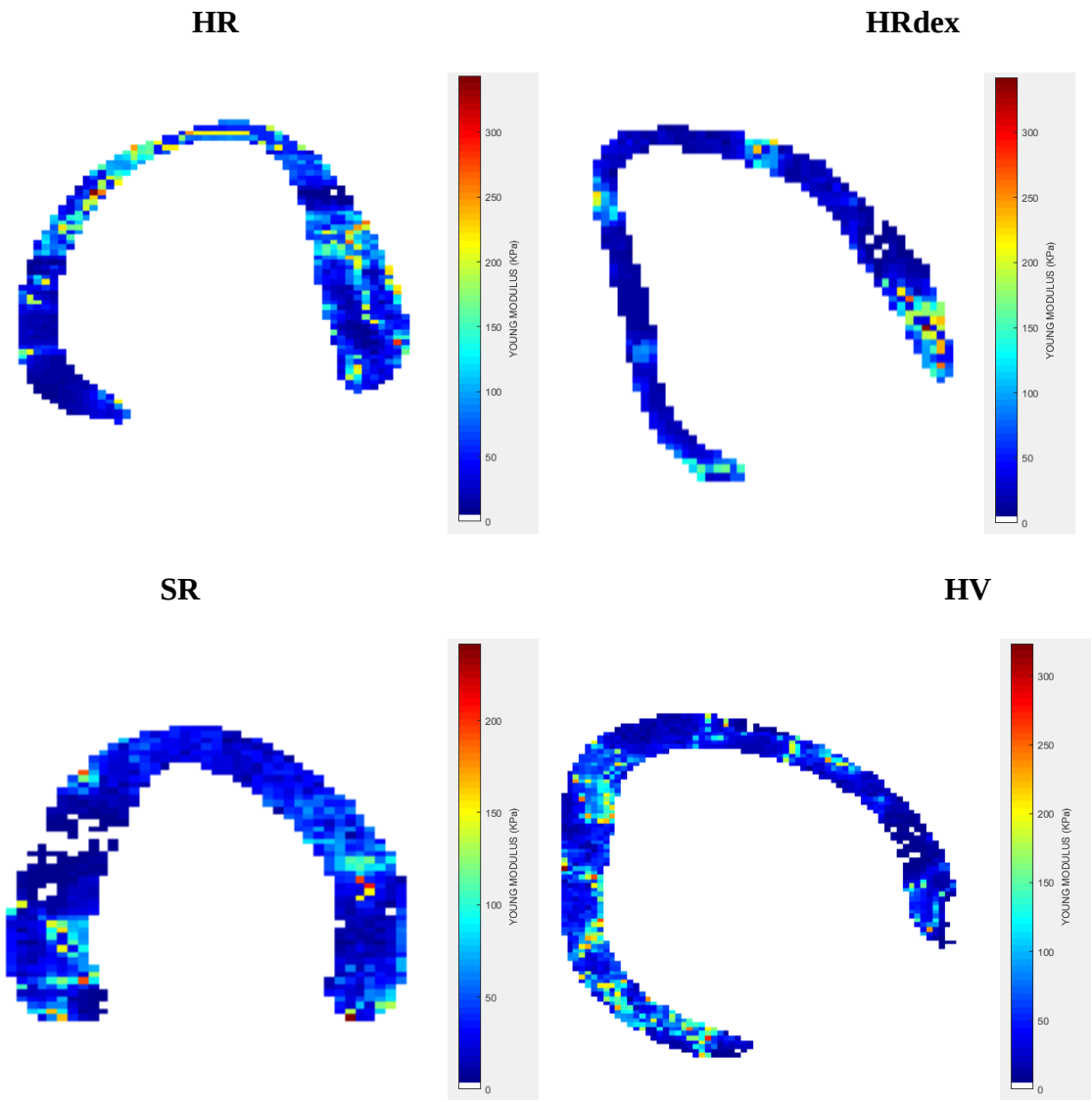
Vue 2 Chambres : Contraintes de VON MISES, fin diastole.



Vue 2 Chambres : Module de Young, fin systole.

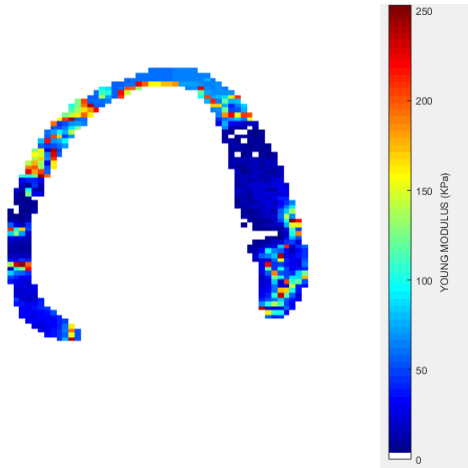


Vue 2 Chambres : Module de Young, début diastole.

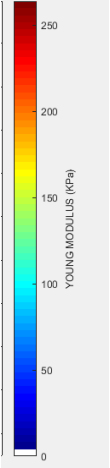


Vue 2 Chambres : Module de Young, fin diastole.

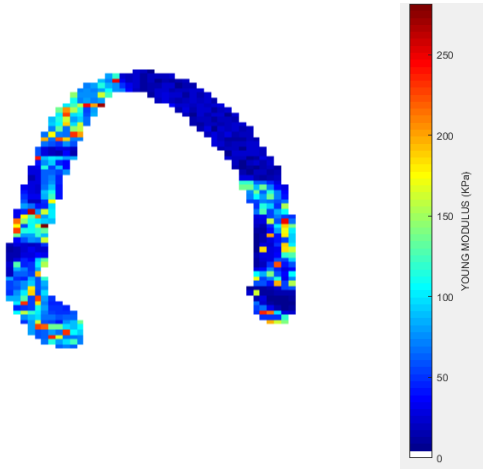
HR



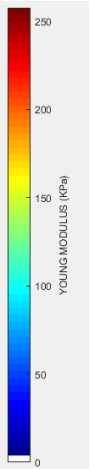
HRdex



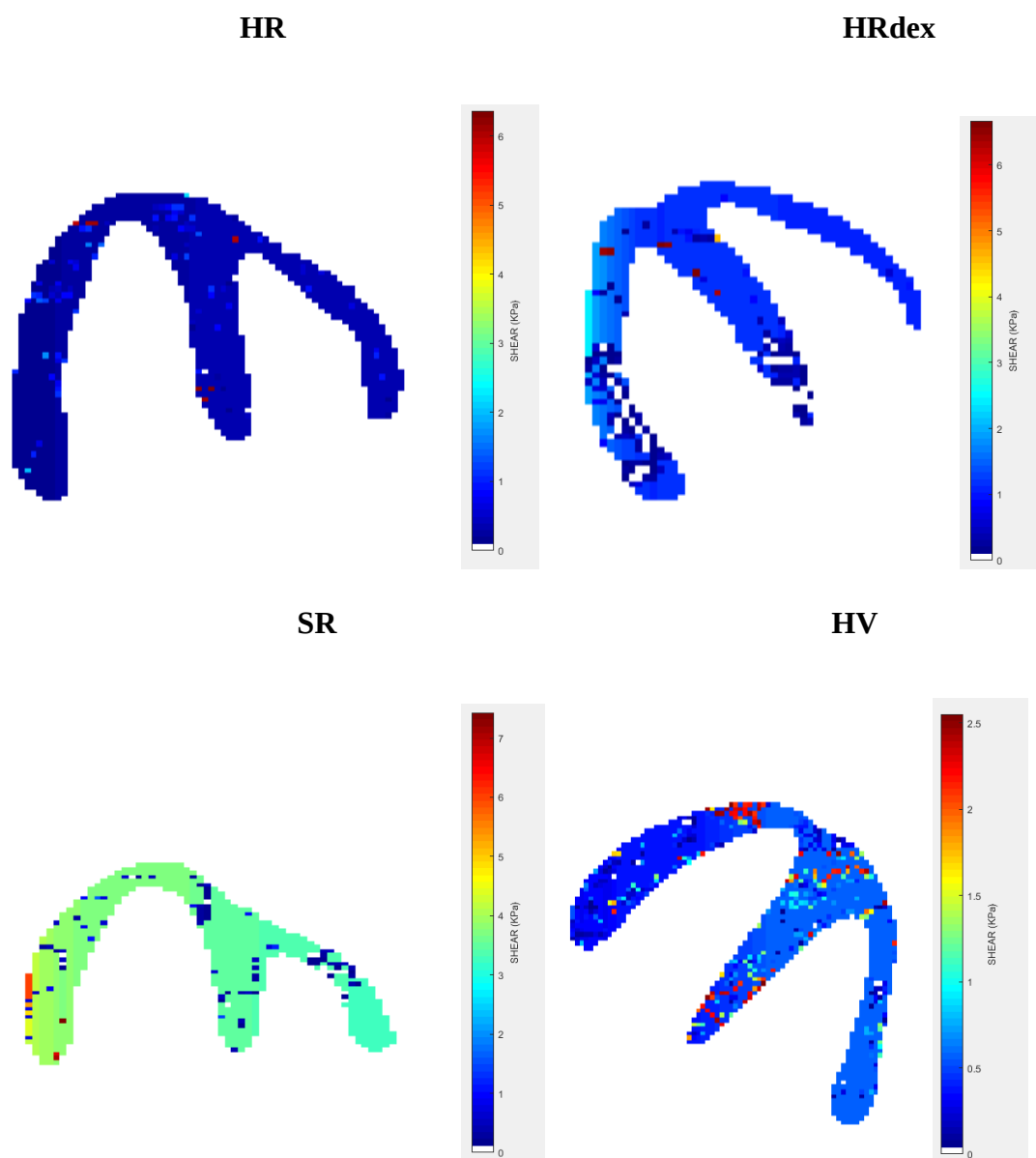
SR



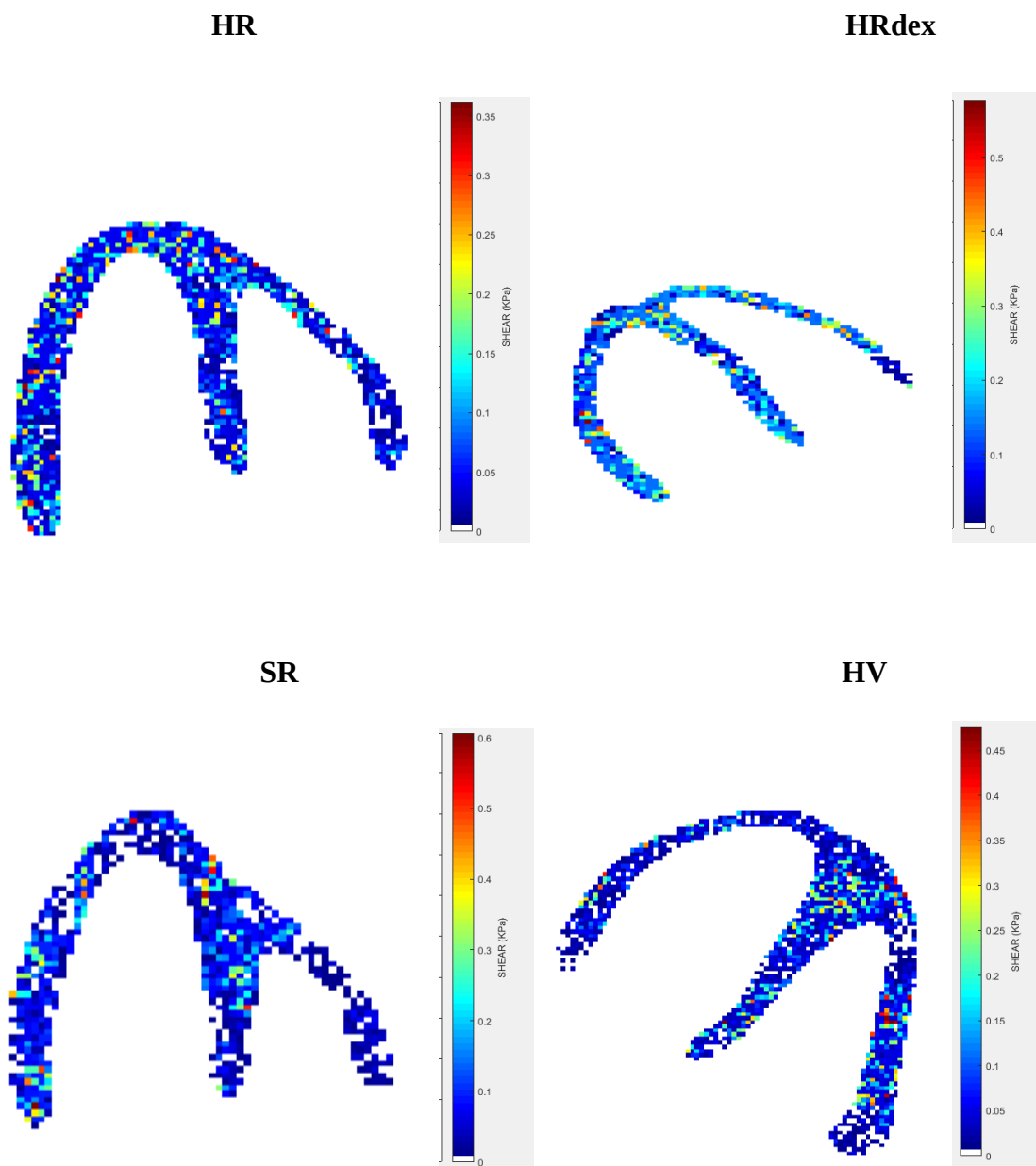
HV



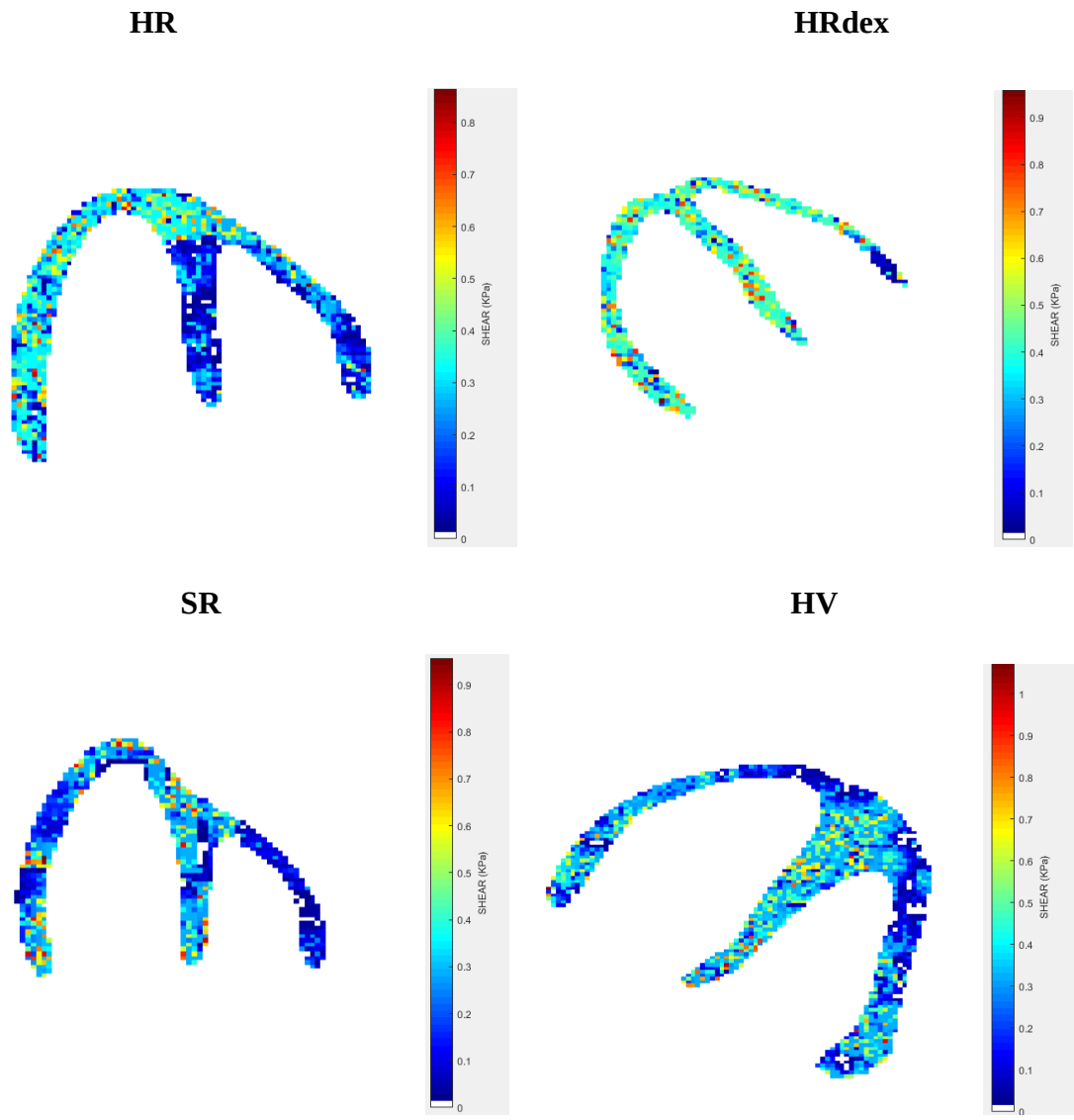
Vue 4 Chambres : Contraintes en cisaillement, fin systole.



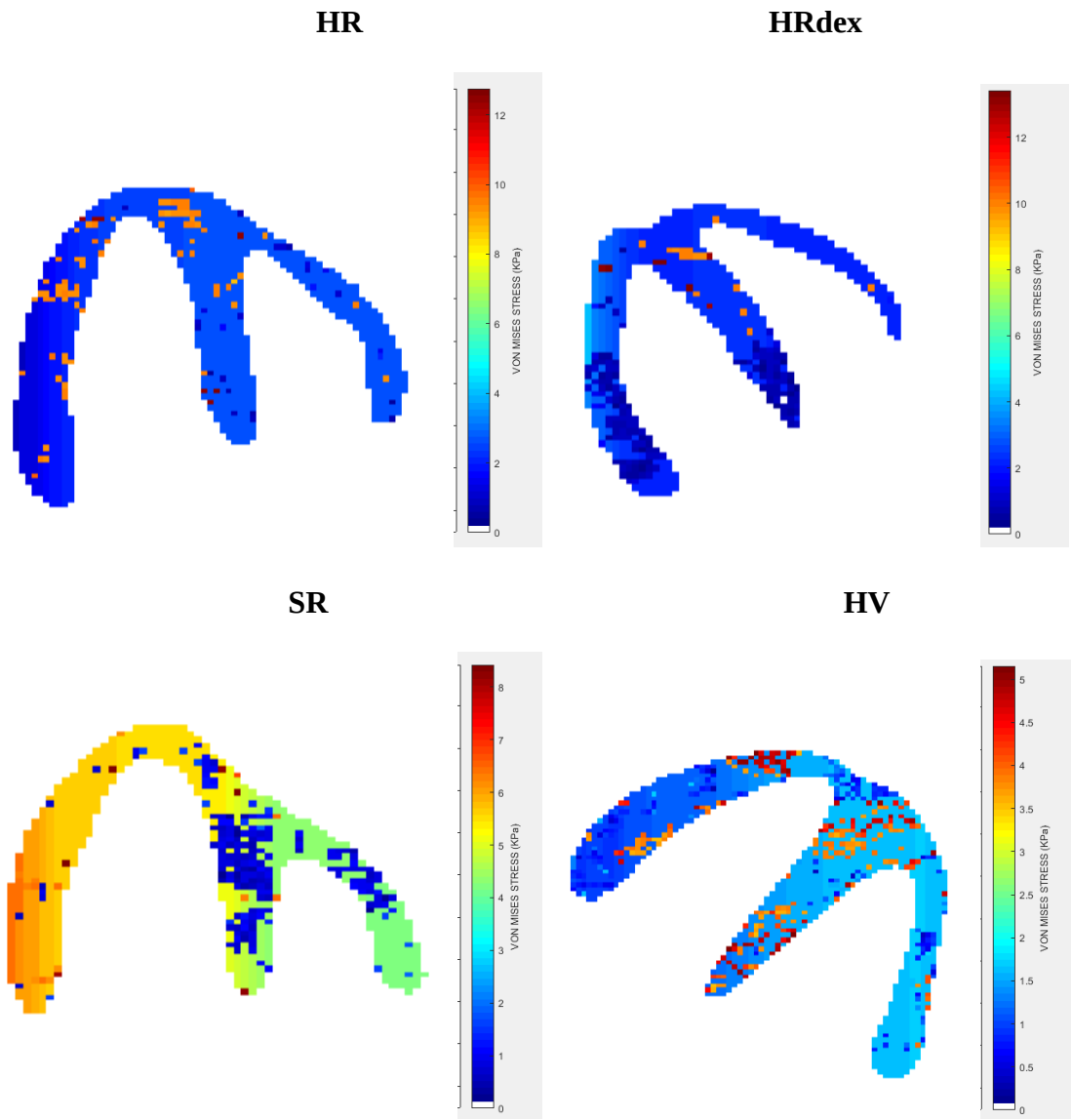
Vue 4 Chambres : Contraintes en cisaillement, début diastole.



Vue 4 Chambres : Contraintes en cisaillement, fin diastole.

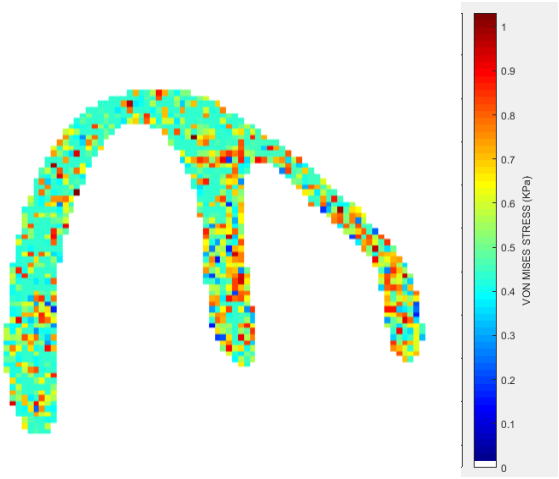


Vue 4 Chambres : Contraintes de VON MISES, fin systole.

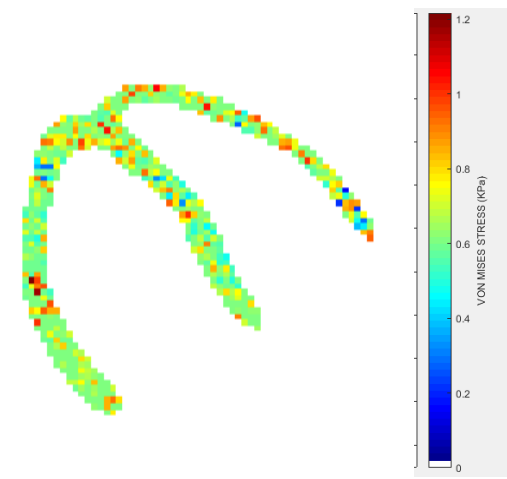


Vue 4 Chambres : Contraintes de VON MISES, début diastole.

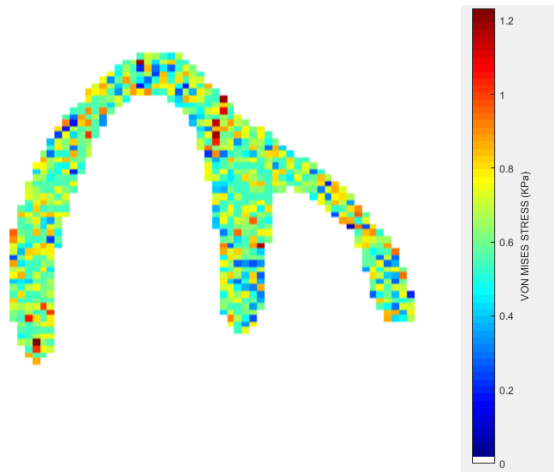
HR



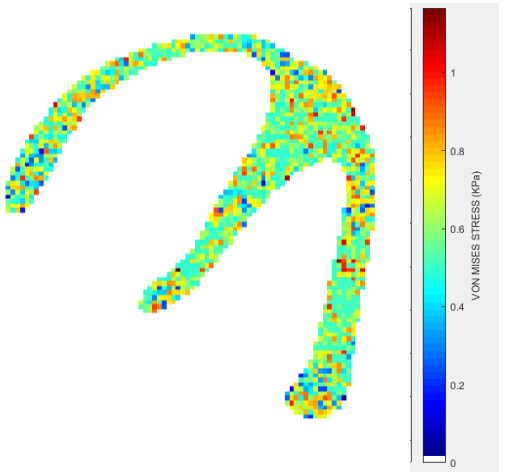
HRdex



SR

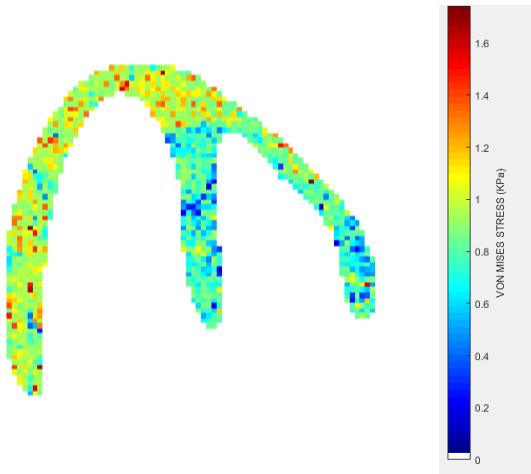


HV

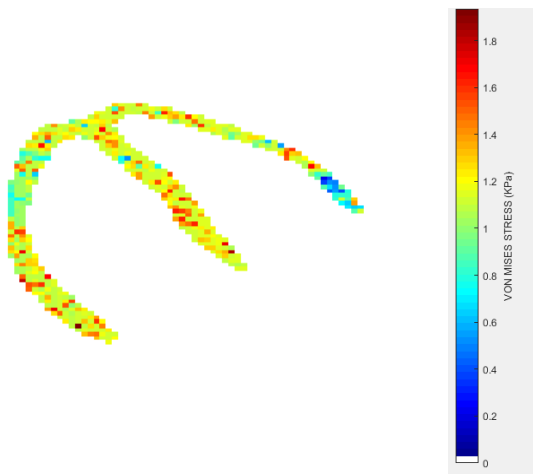


Vue 4 Chambres : Contraintes de VON MISES, fin diastole.

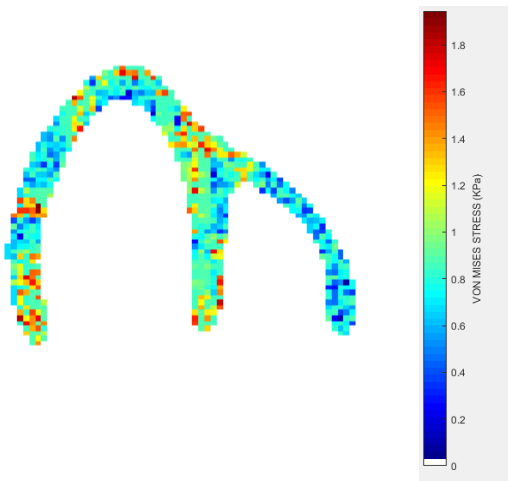
HR



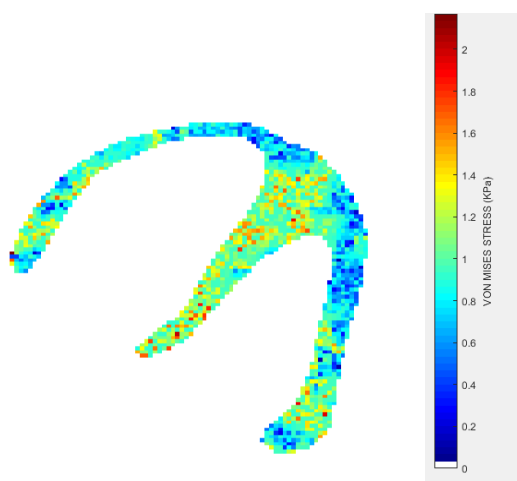
HRdex



SR

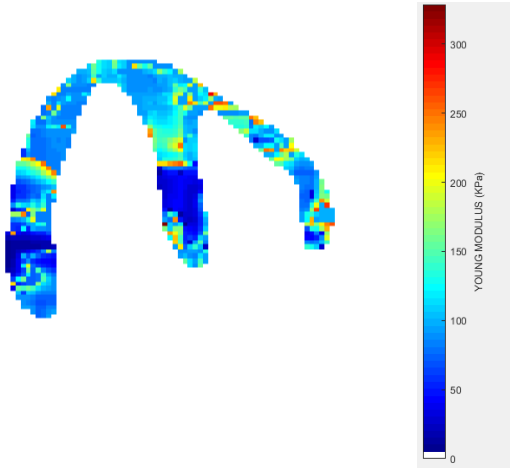


HV

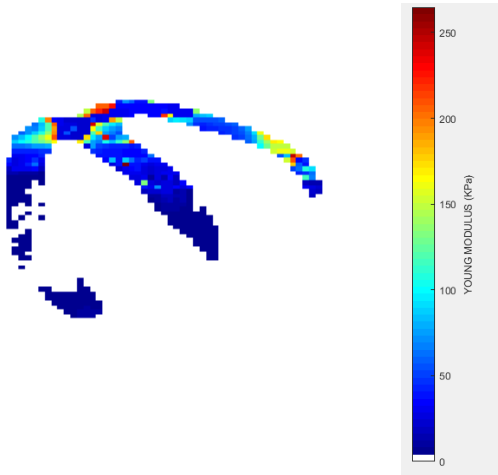


Vue 4 Chambres : Module de Young, fin systole.

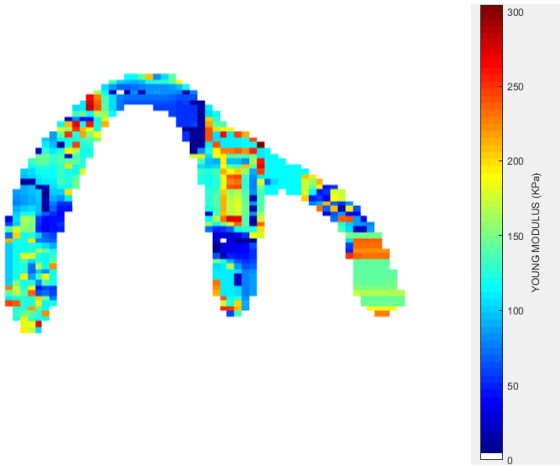
HR



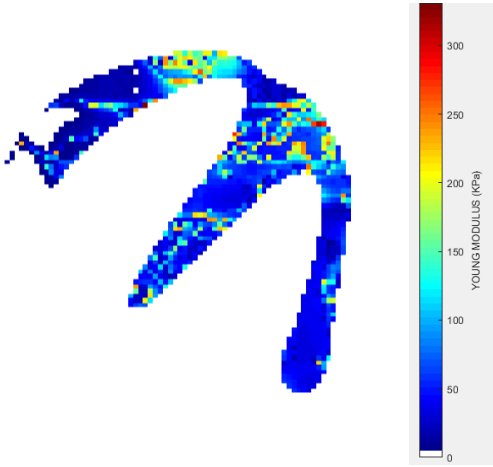
HRdex



SR

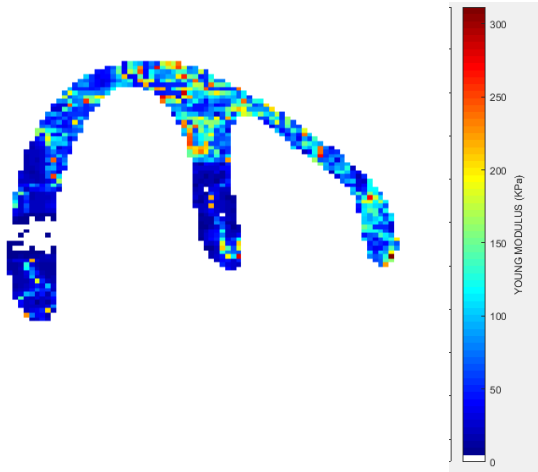


HV

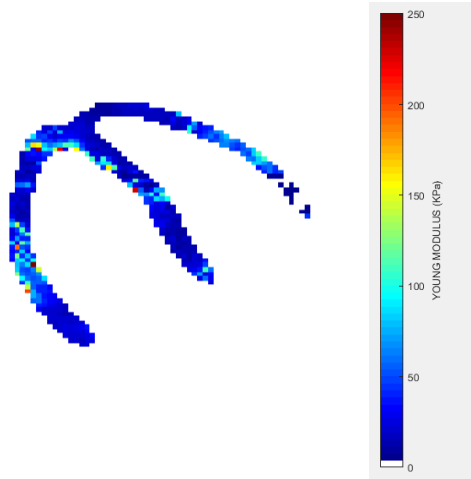


Vue 4 Chambres : Module de Young, début diastole.

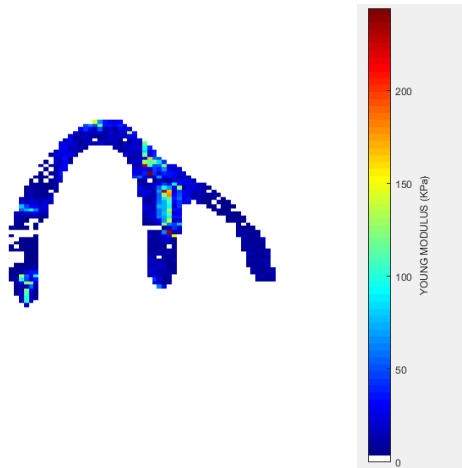
HR



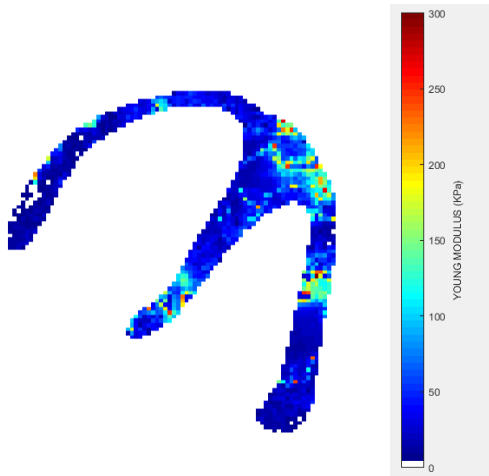
HRdex



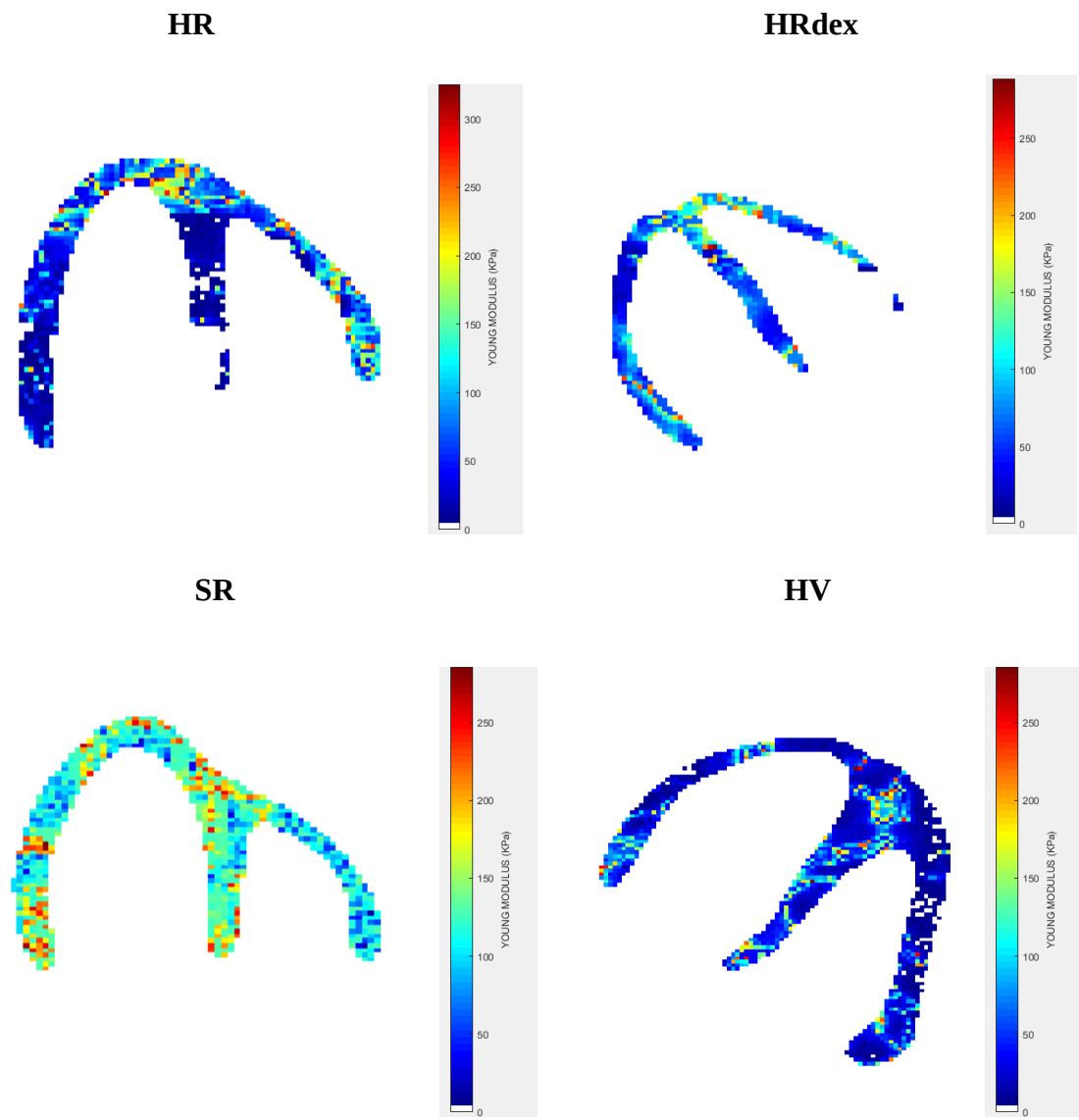
SR



HV

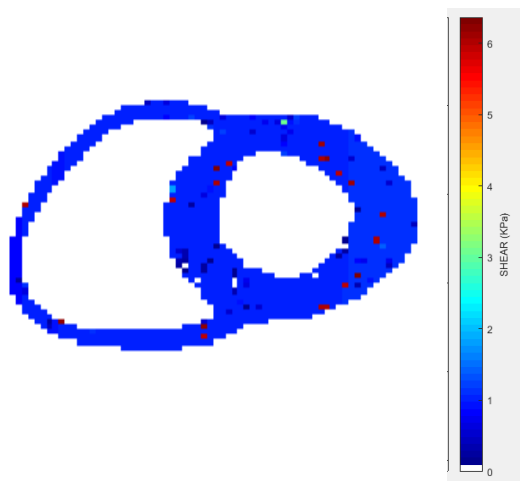


Vue 4 Chambres : Module de Young, fin diastole.

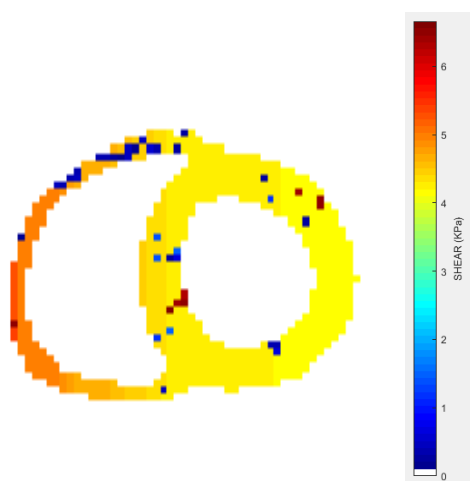


Vue Axiale : Contraintes en cisaillement, fin systole.

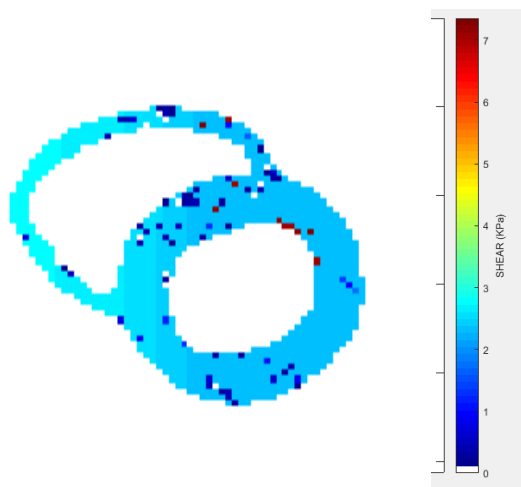
HR



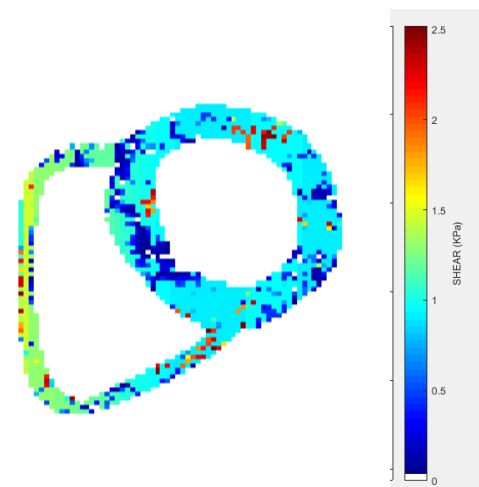
HRdex



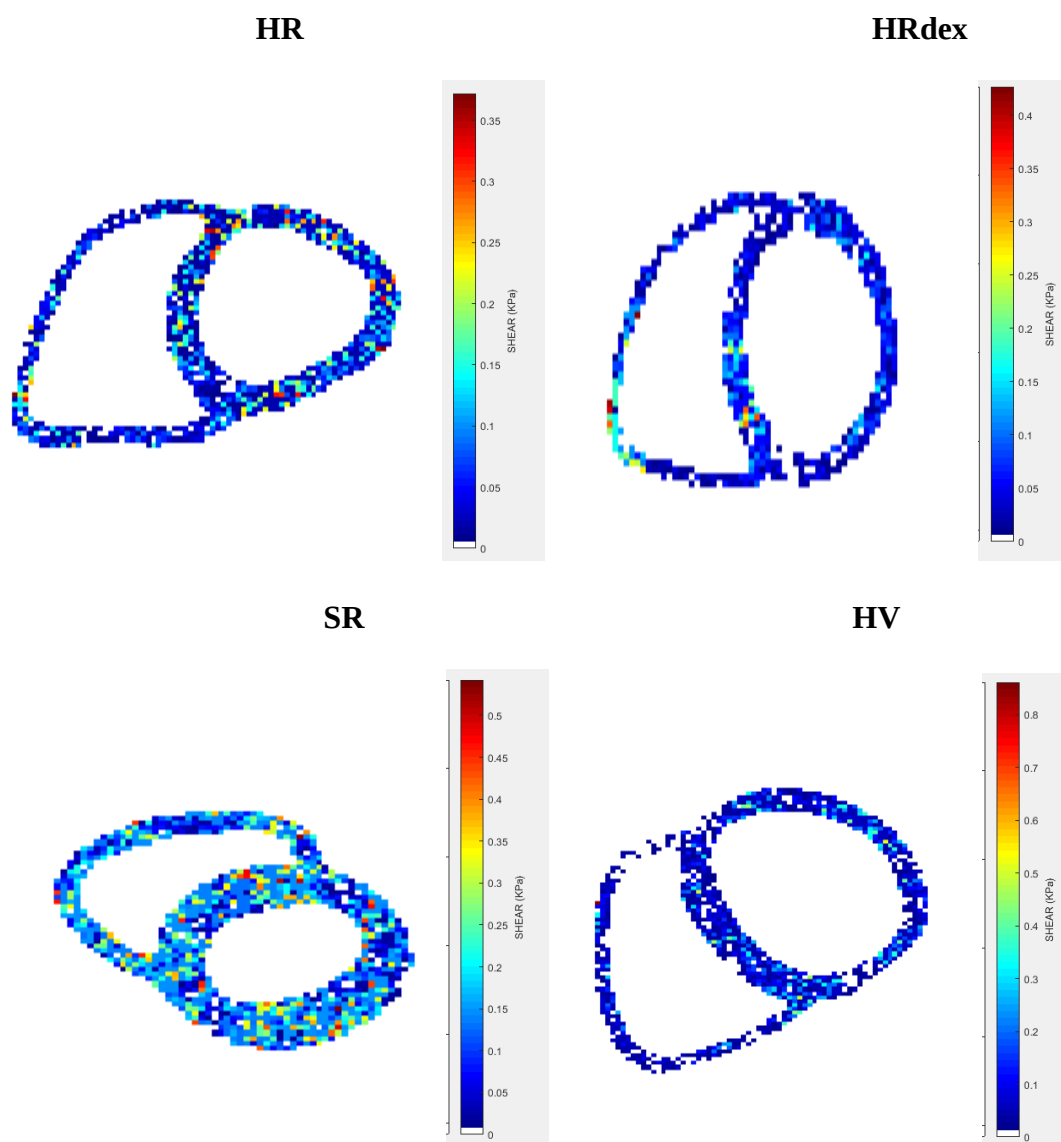
SR



HV

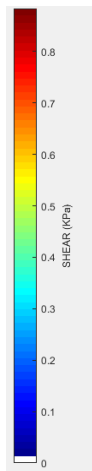
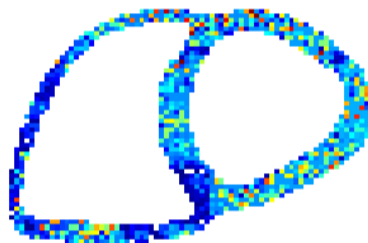


Vue Axiale: Contraintes en cisaillement, début diastole.

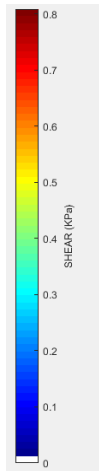


Vue Axiale : Contraintes en cisaillement, fin diastole.

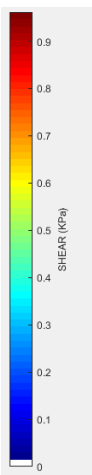
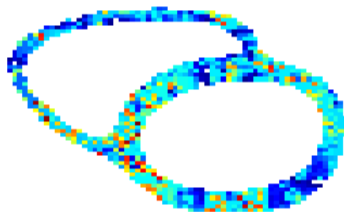
HR



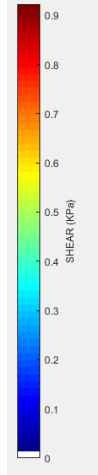
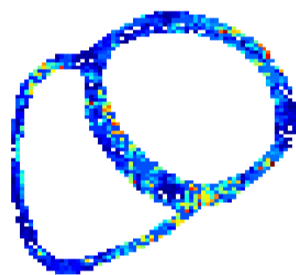
HRdex



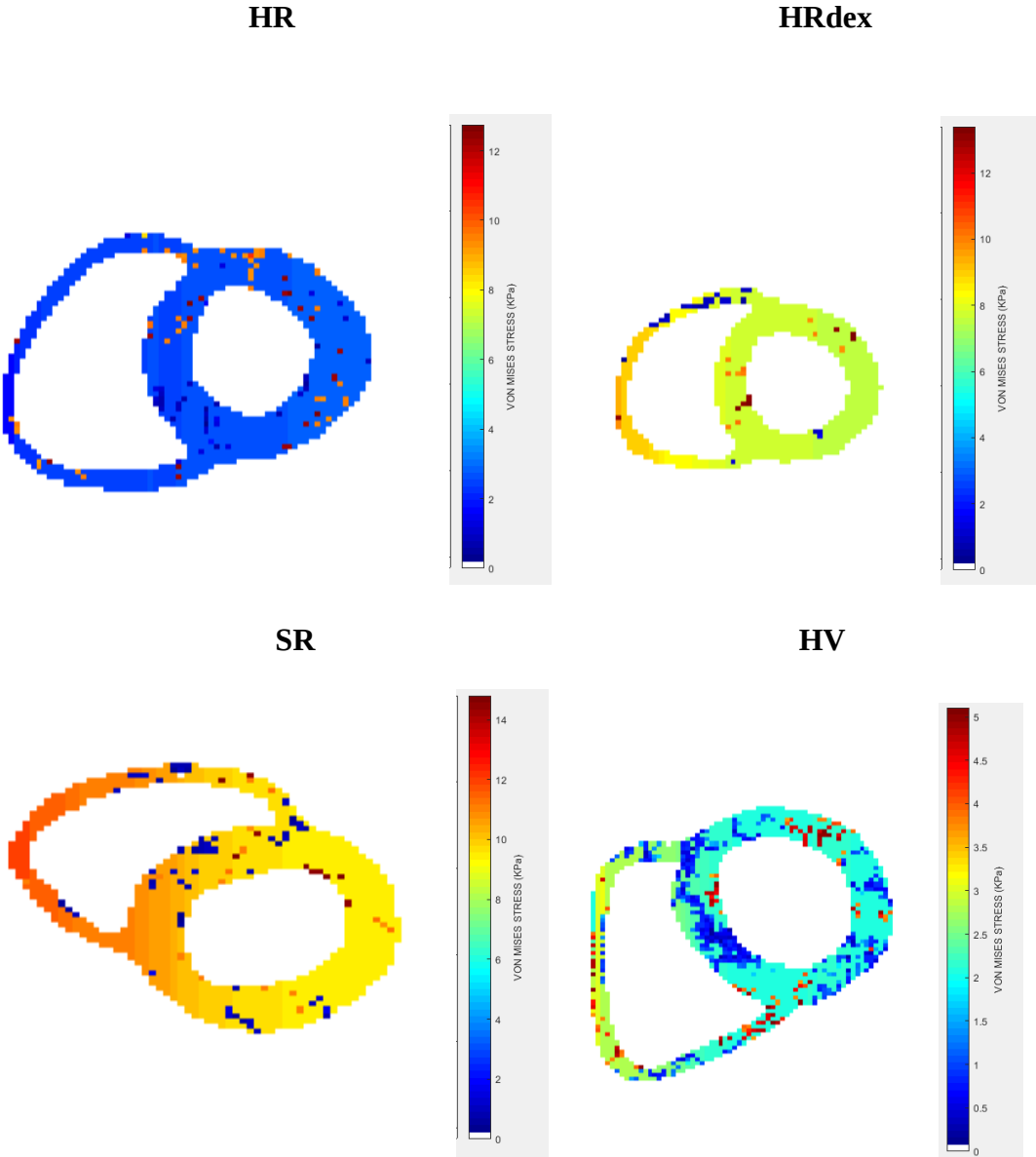
SR



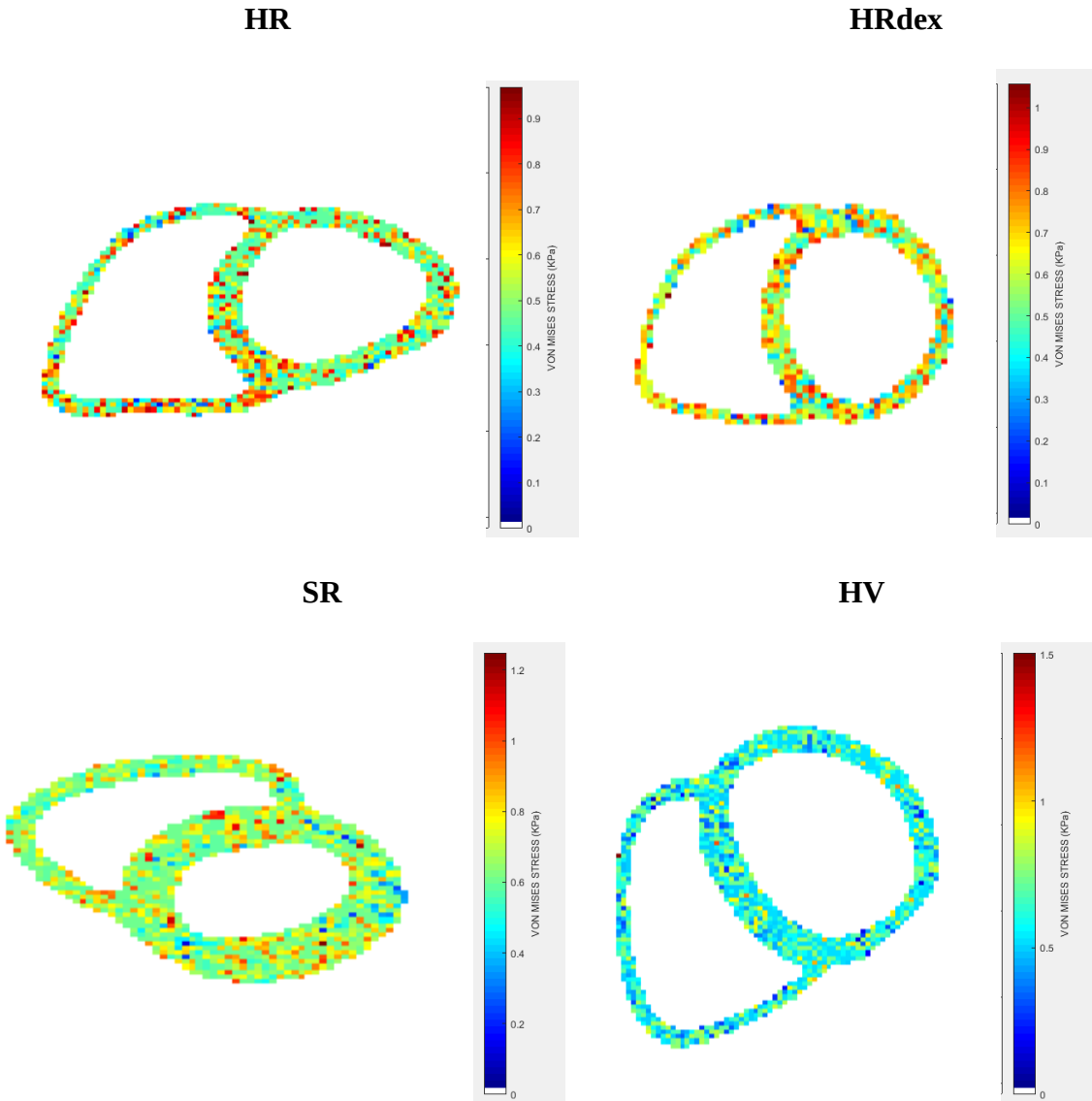
HV



Vue Axiale : Contraintes de VON MISES, fin systole.

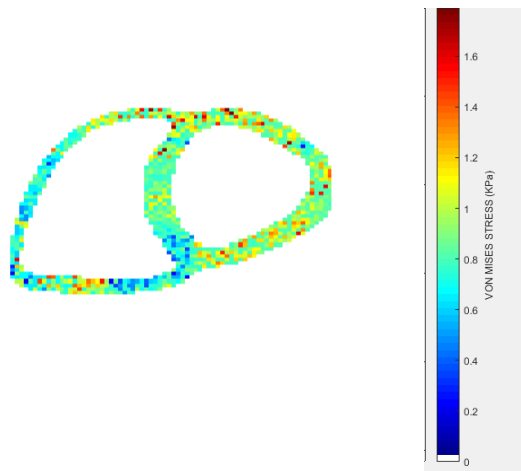


Vue Axiale: Contraintes de VON MISES, début diastole.

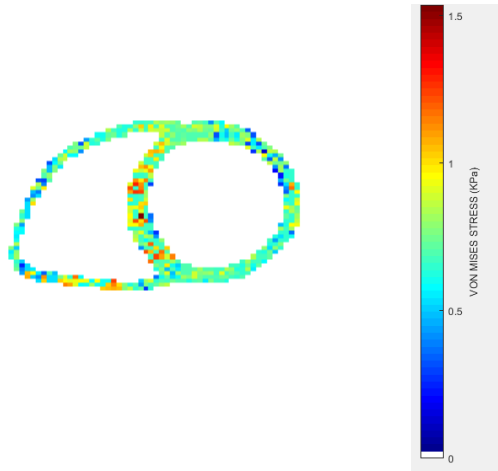


Vue Axiale : Contraintes de VON MISES, fin diastole.

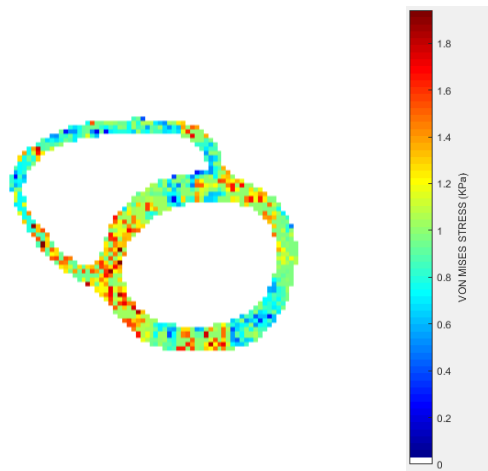
HR



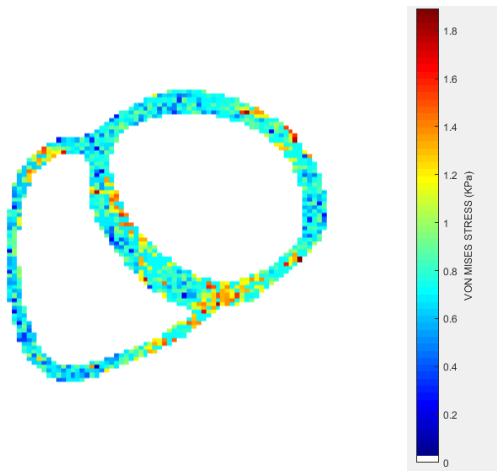
HRdex



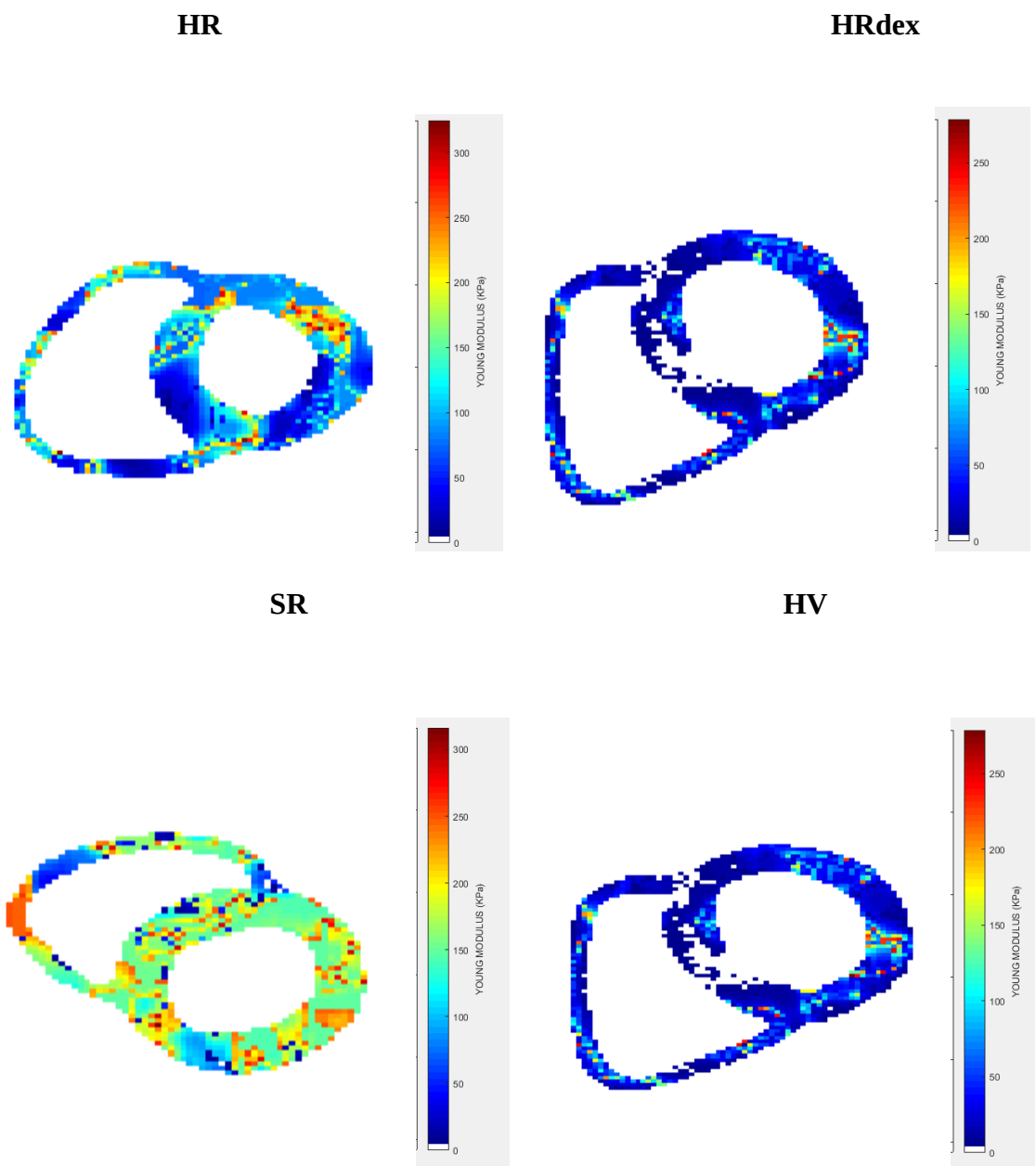
SR



HV

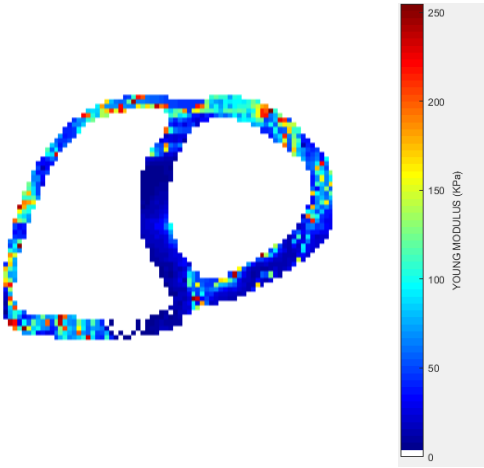


Vue Axiale : Module de Young, fin systole.

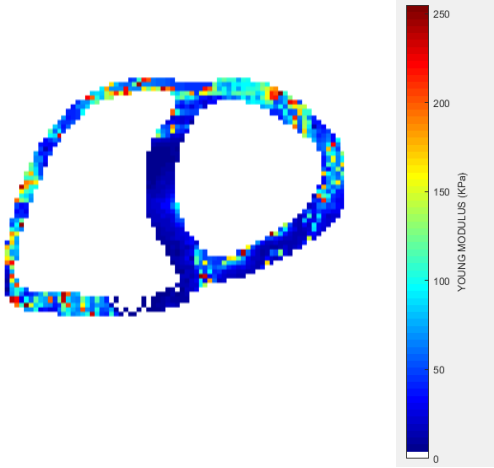


Vue Axiale : Module de Young, début diastole.

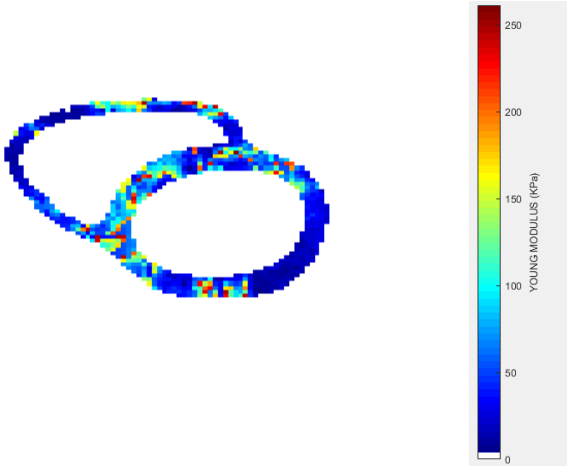
HR



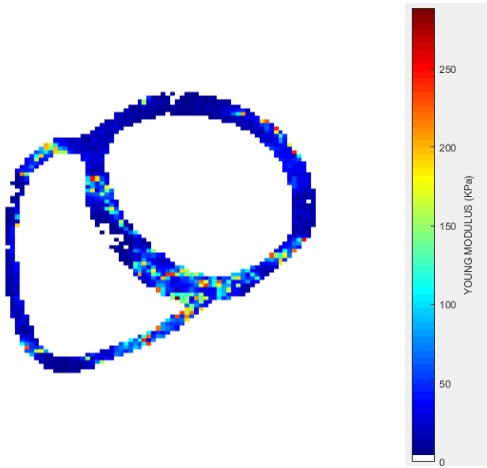
HRdex



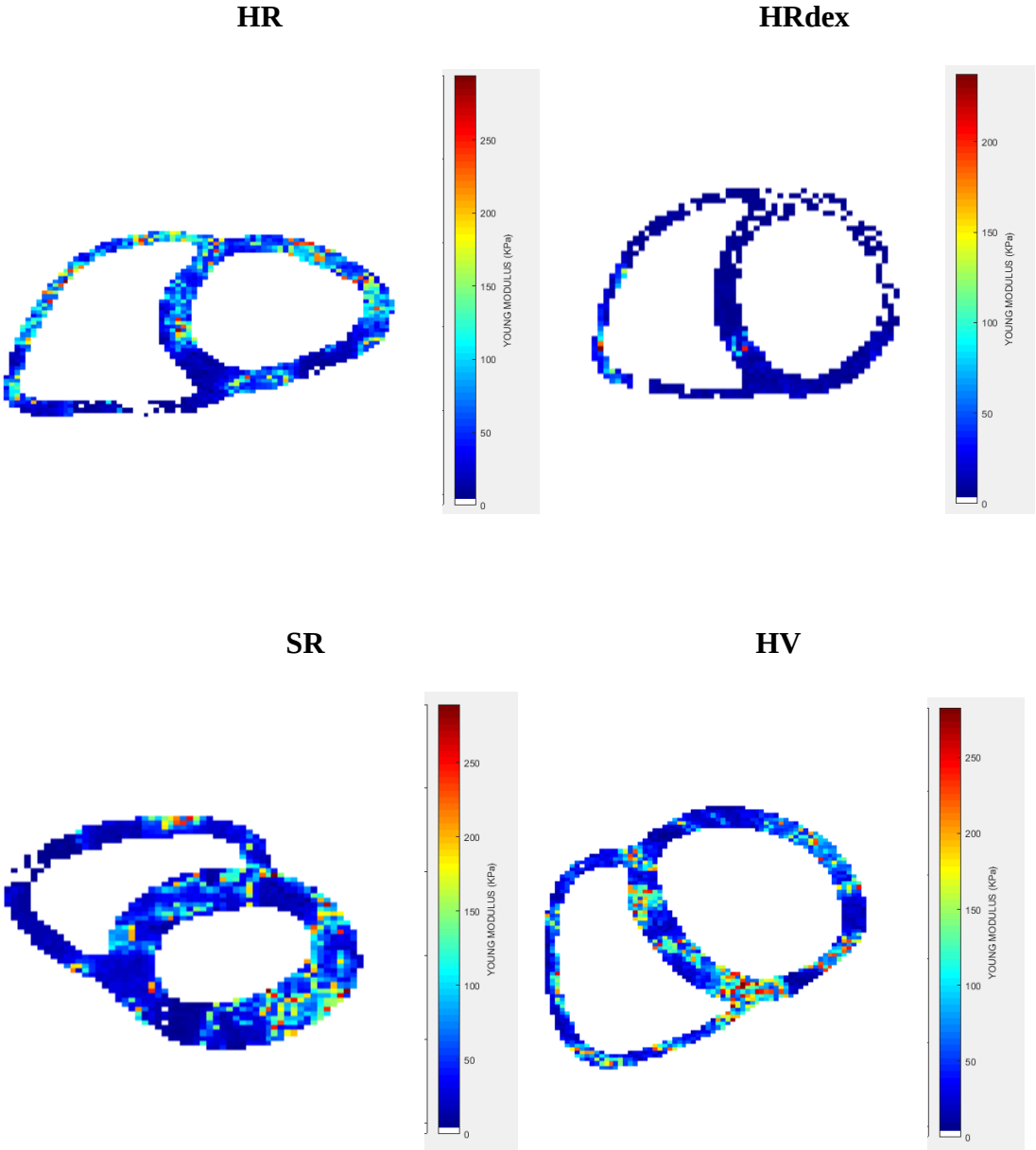
SR



HV



Vue Axiale : Module de Young, fin diastole.



SUJETS (Deuxième de chaque groupe : HR, HRdex, SR, HV)

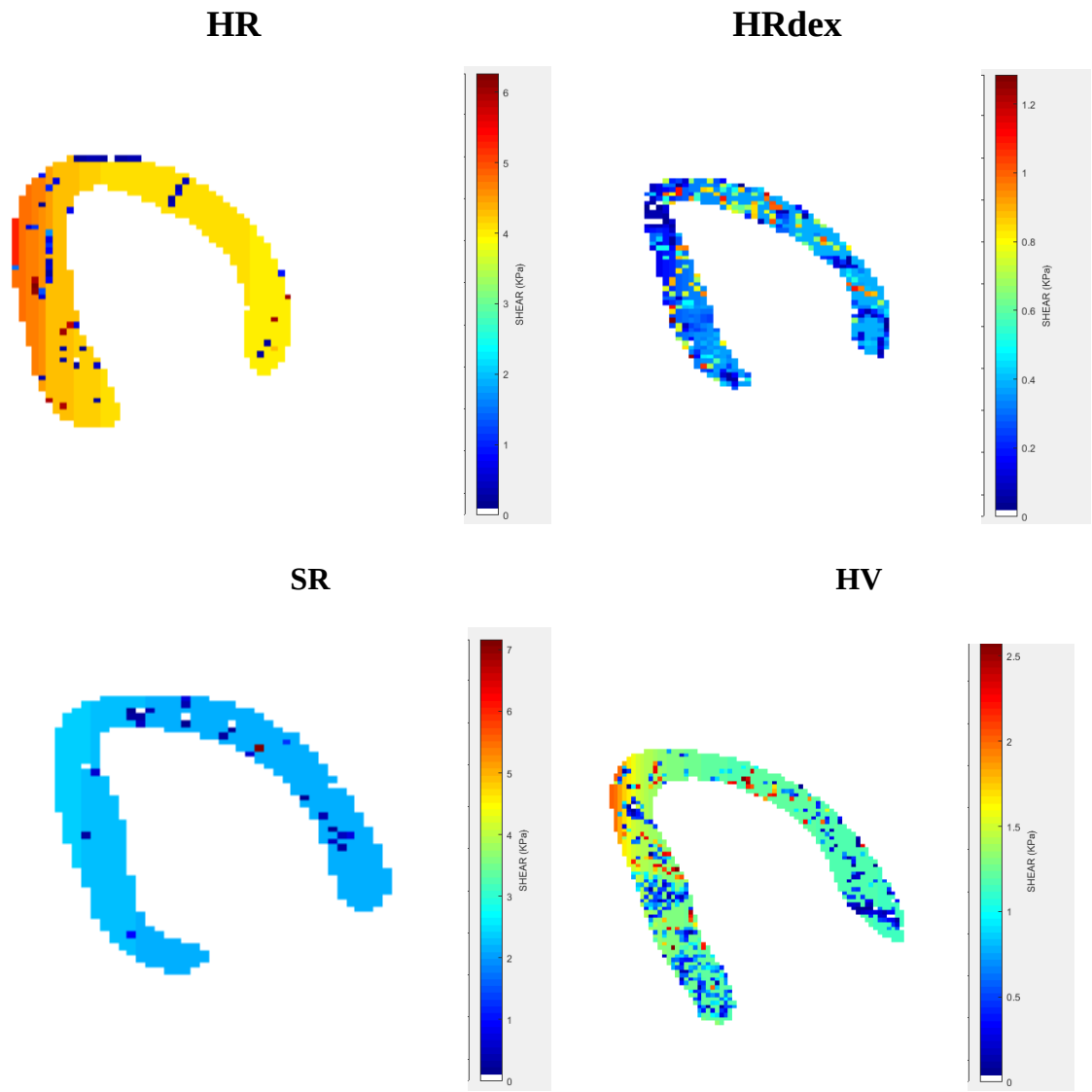
HR: Haut risque

HRdex: Haut risque avec traitement à la dexaroxane

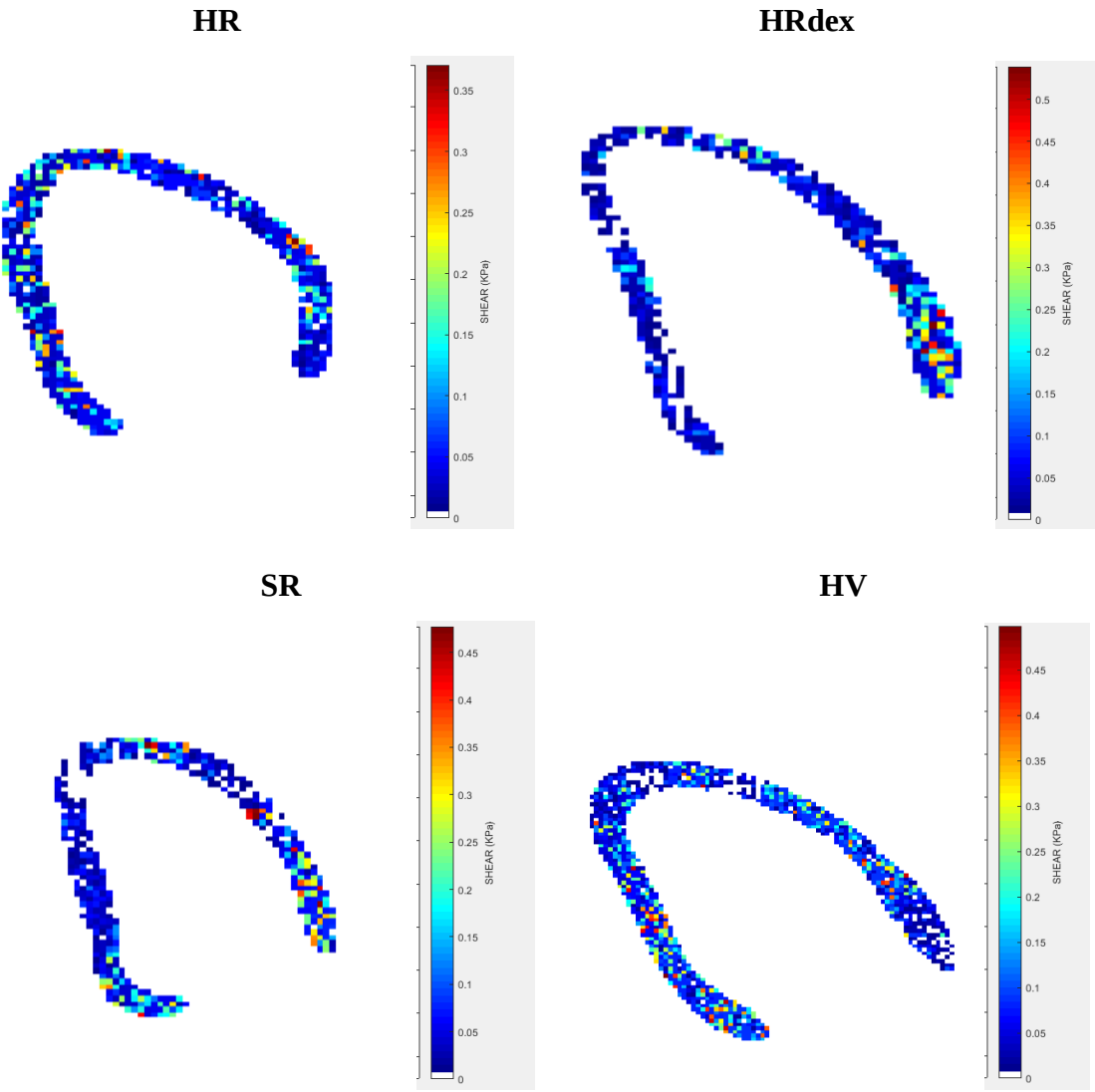
SR: Risque Standard.

HV: Sujet sains .

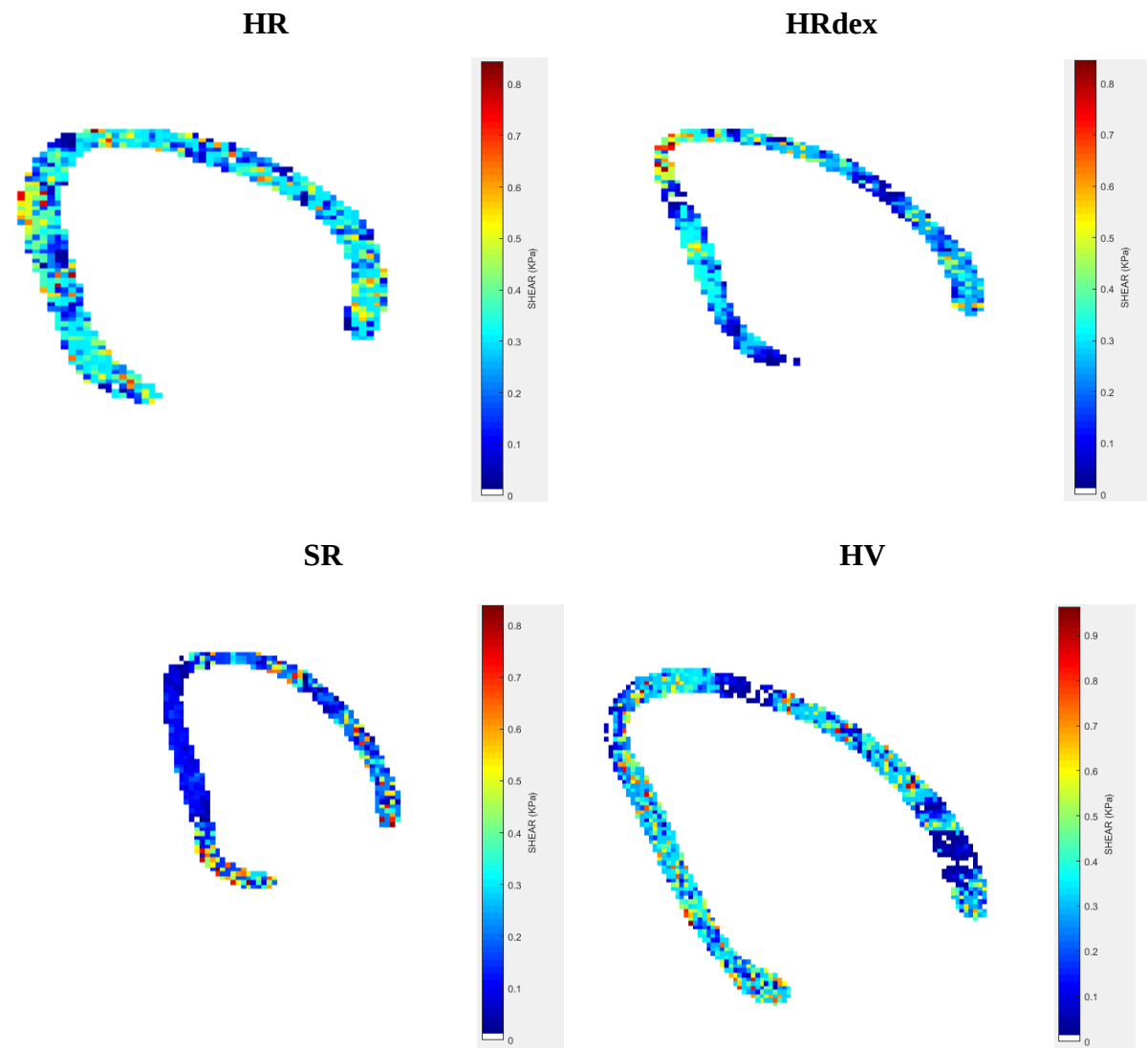
Vue 2 Chambres : Contraintes en cisaillement, fin systole.



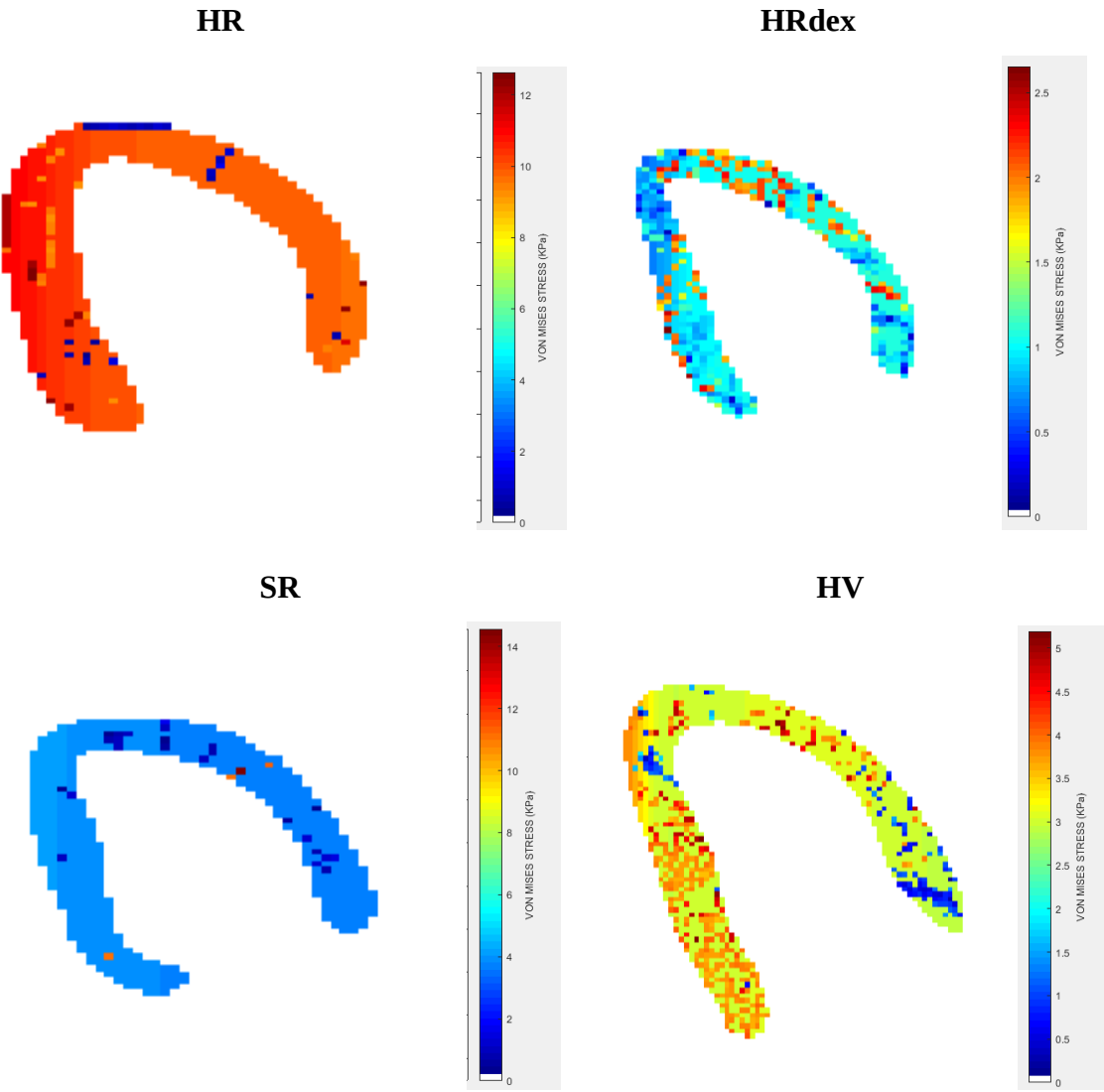
Vue 2 Chambres : Contraintes en cisaillement, début diastole.



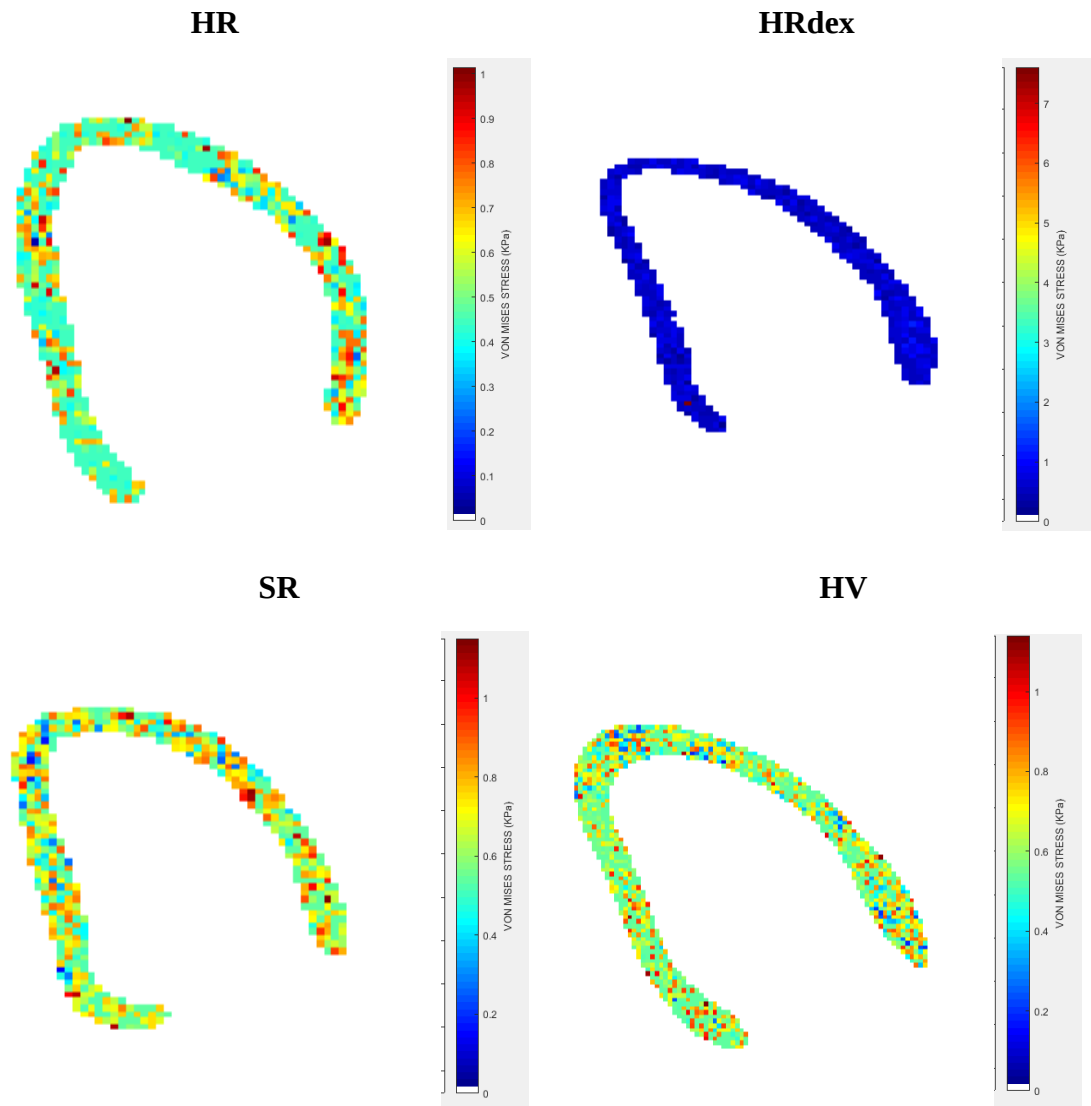
Vue 2 Chambres: Contraintes en cisaillement, fin diastole.



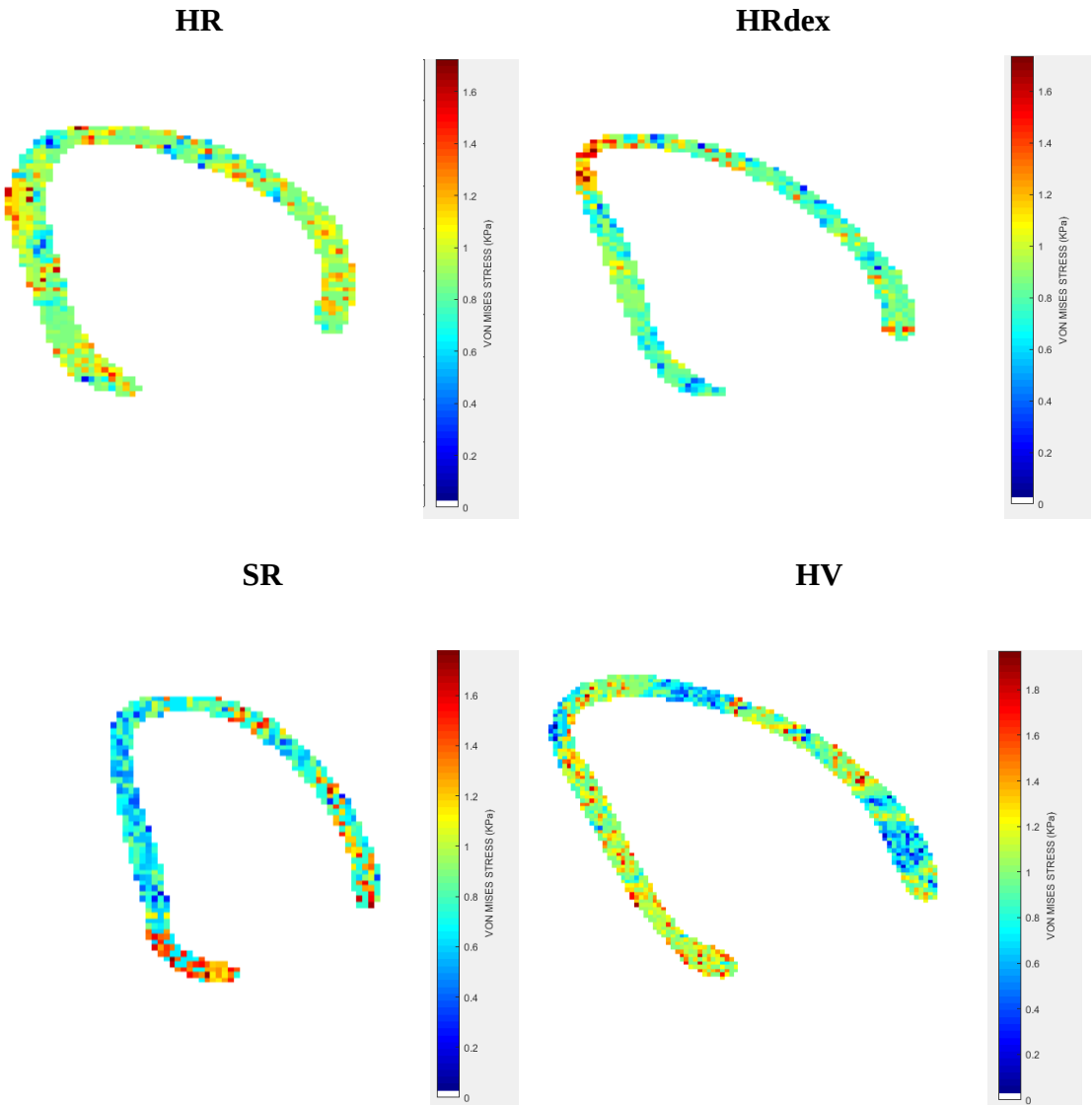
Vue 2 Chambres : Contraintes de VON MISES, fin systole.



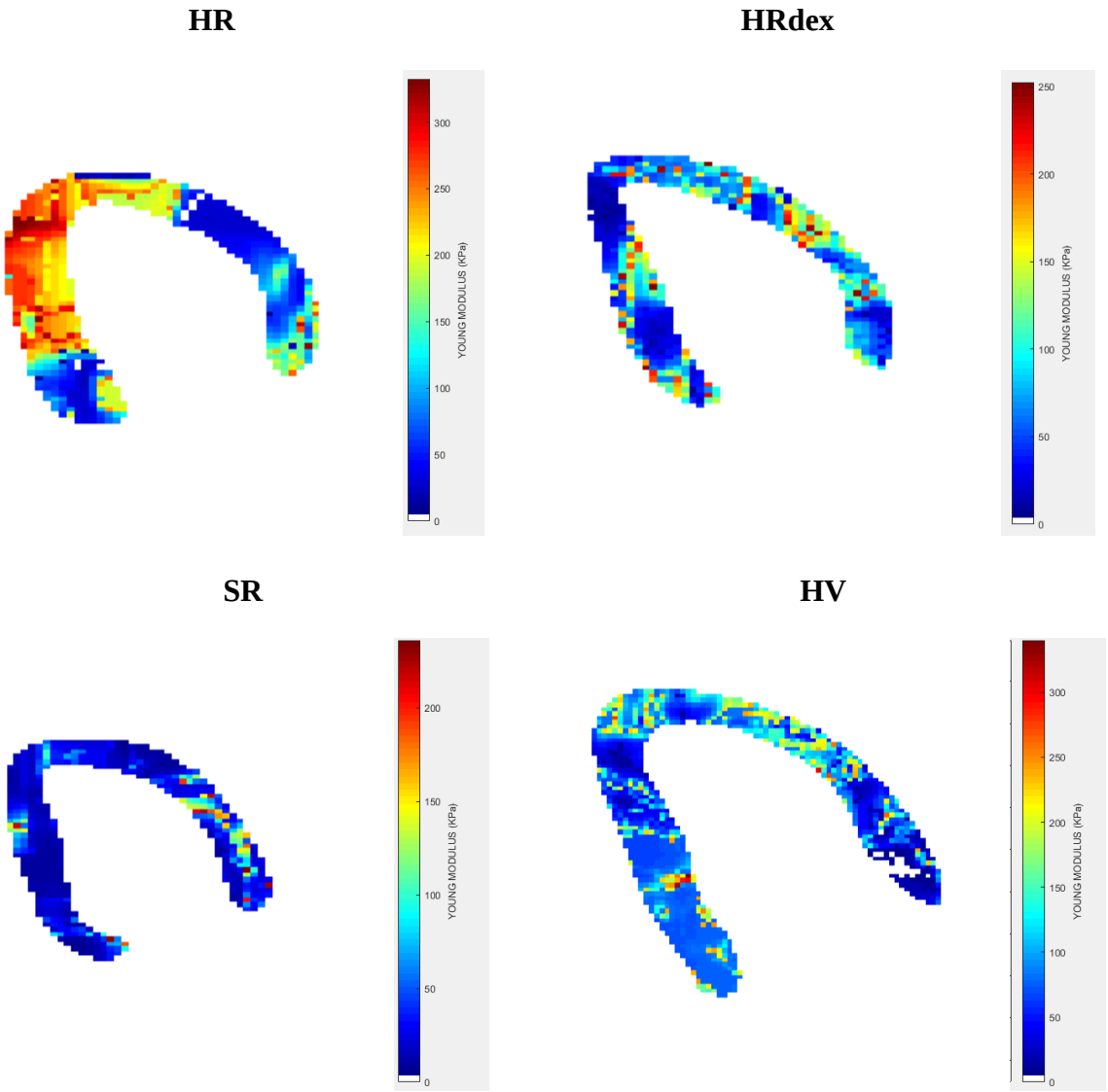
Vue 2 Chambres : Contraintes VON MISES, début diastole.



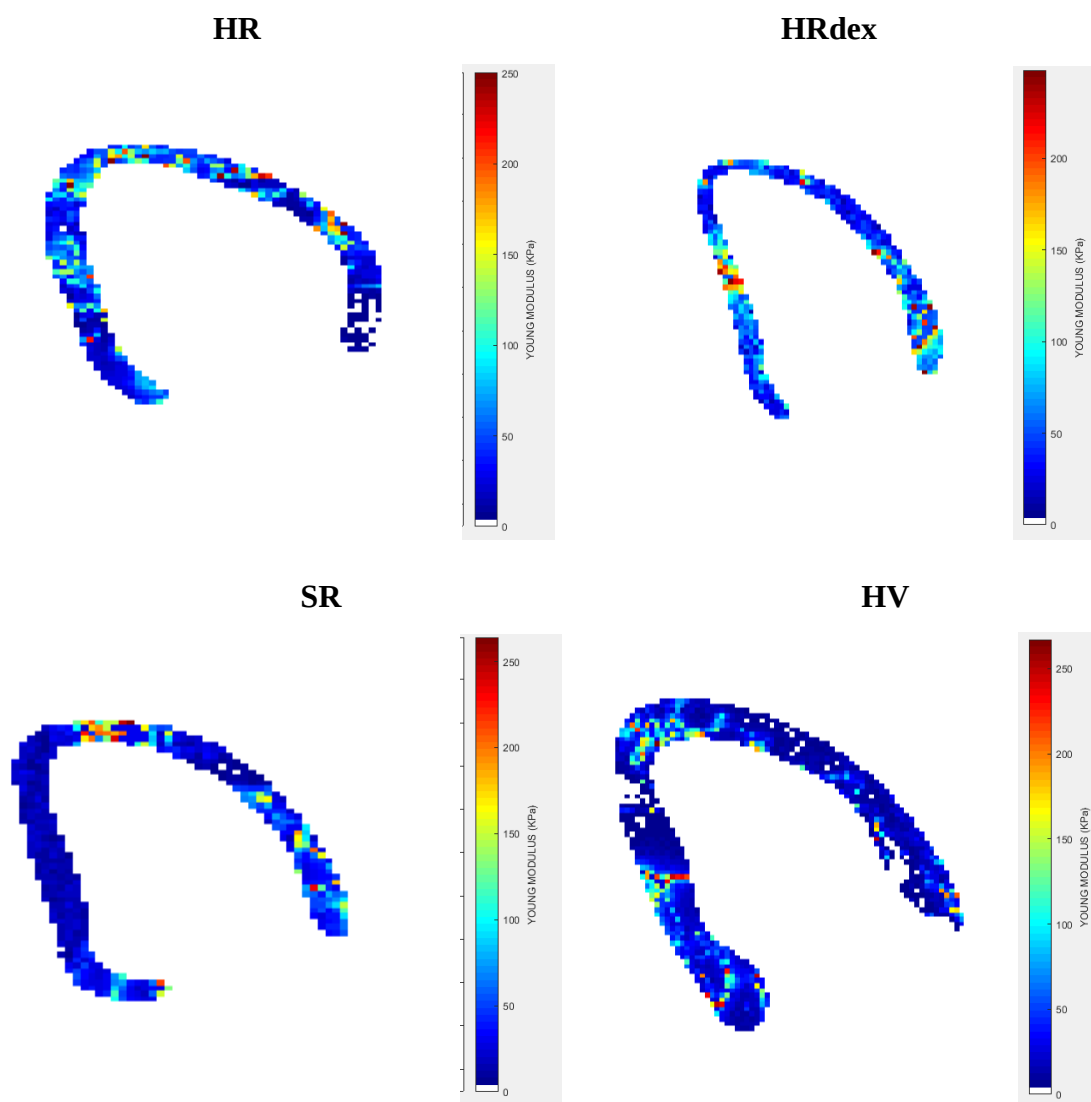
Vue2 Chambres : Contraintes VON MISES, fin diastole .



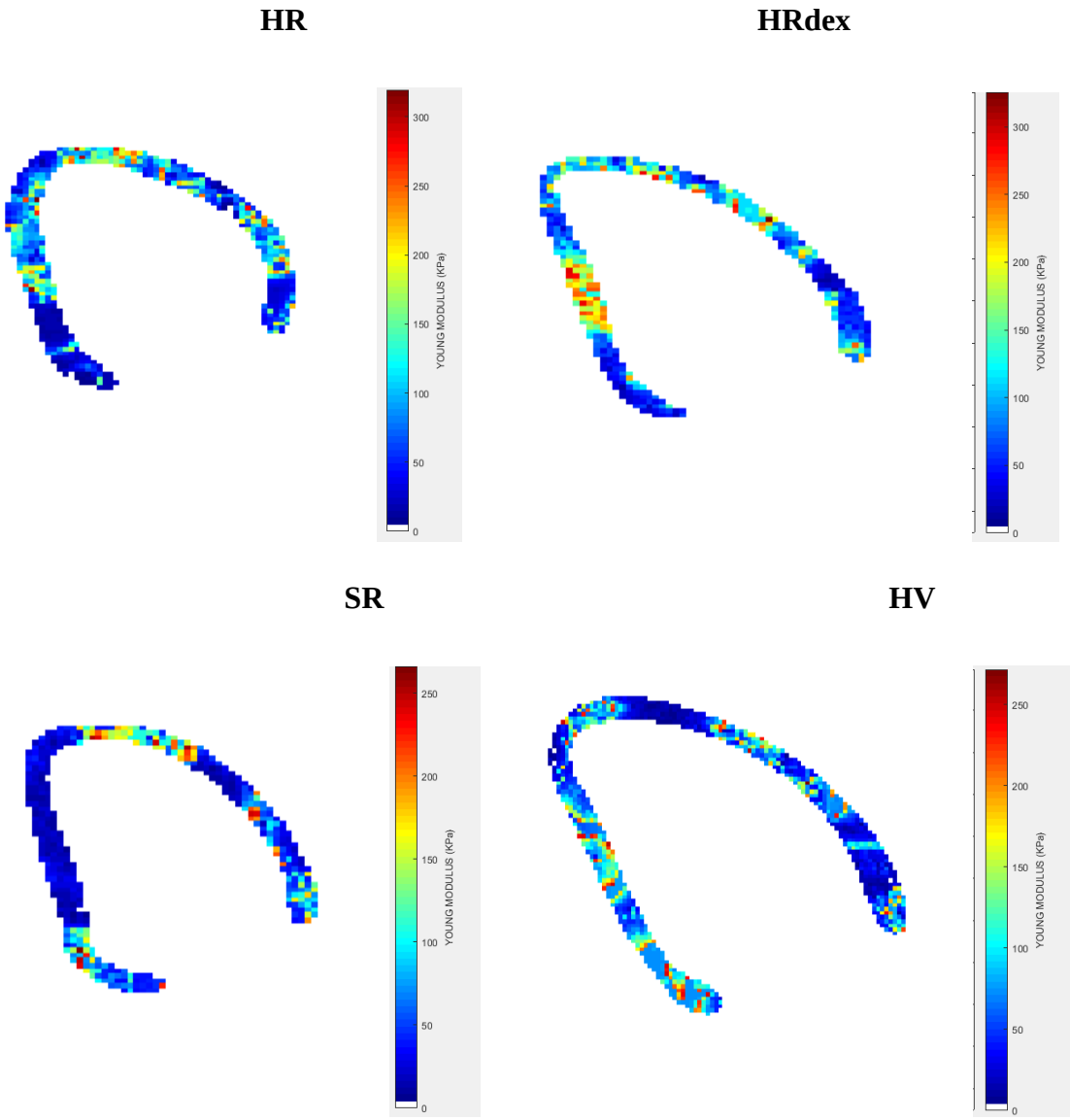
Vue 2 Chambres : Module de Young, fin systole.



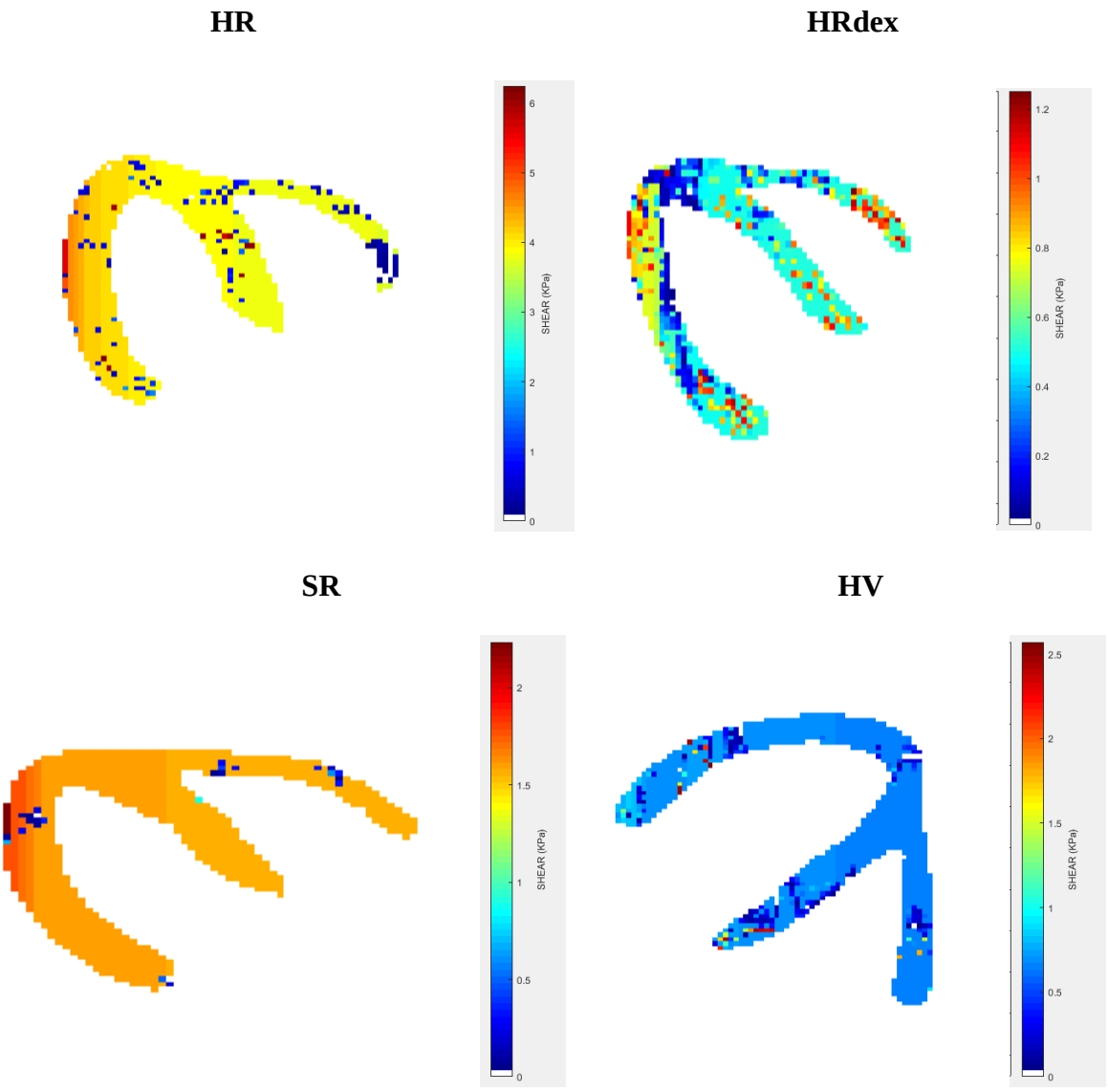
Vue 2 Chambres : Module de Young, début diastole.



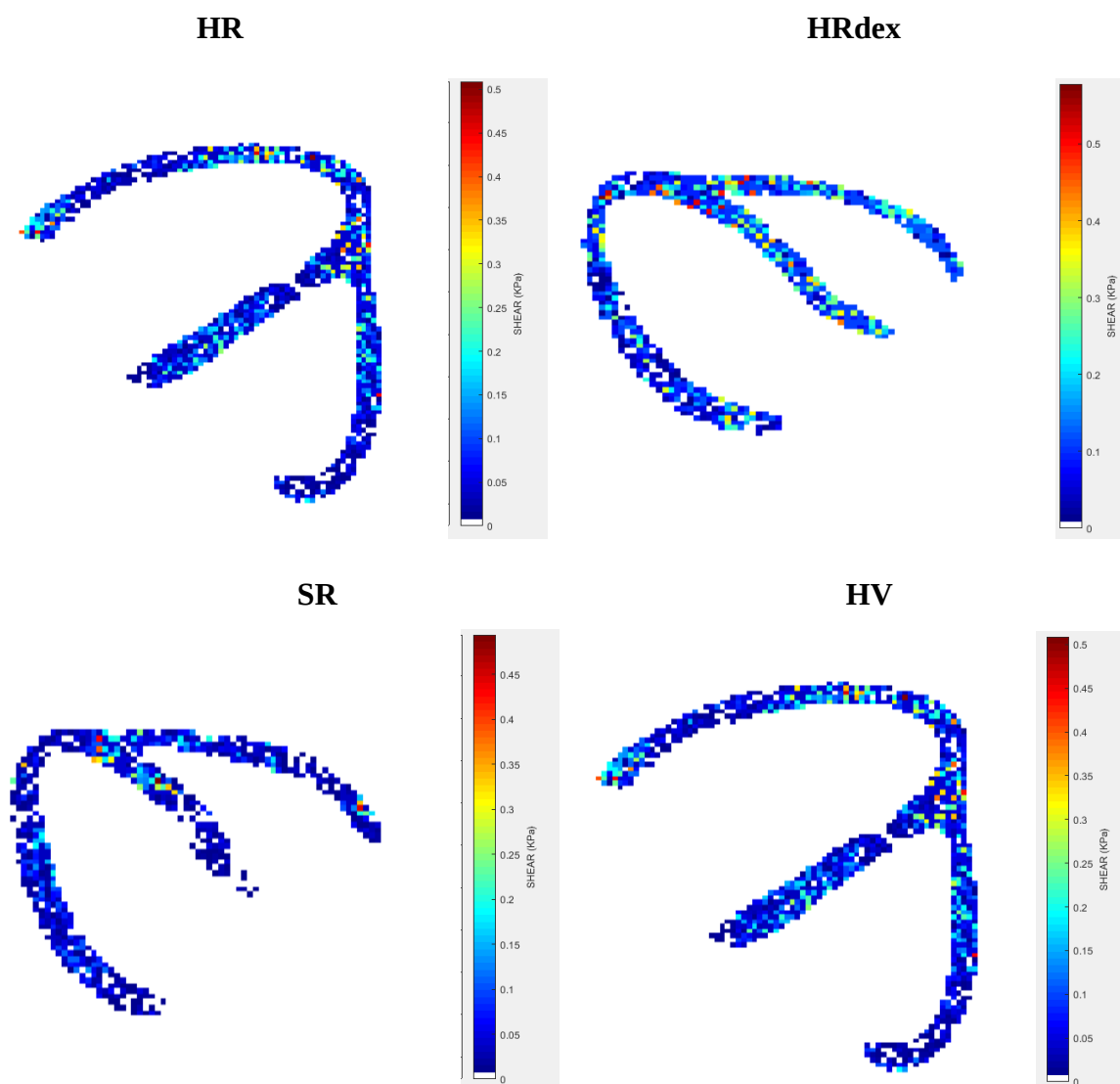
Vue 2 Chambres : Module de Young, fin diastole.



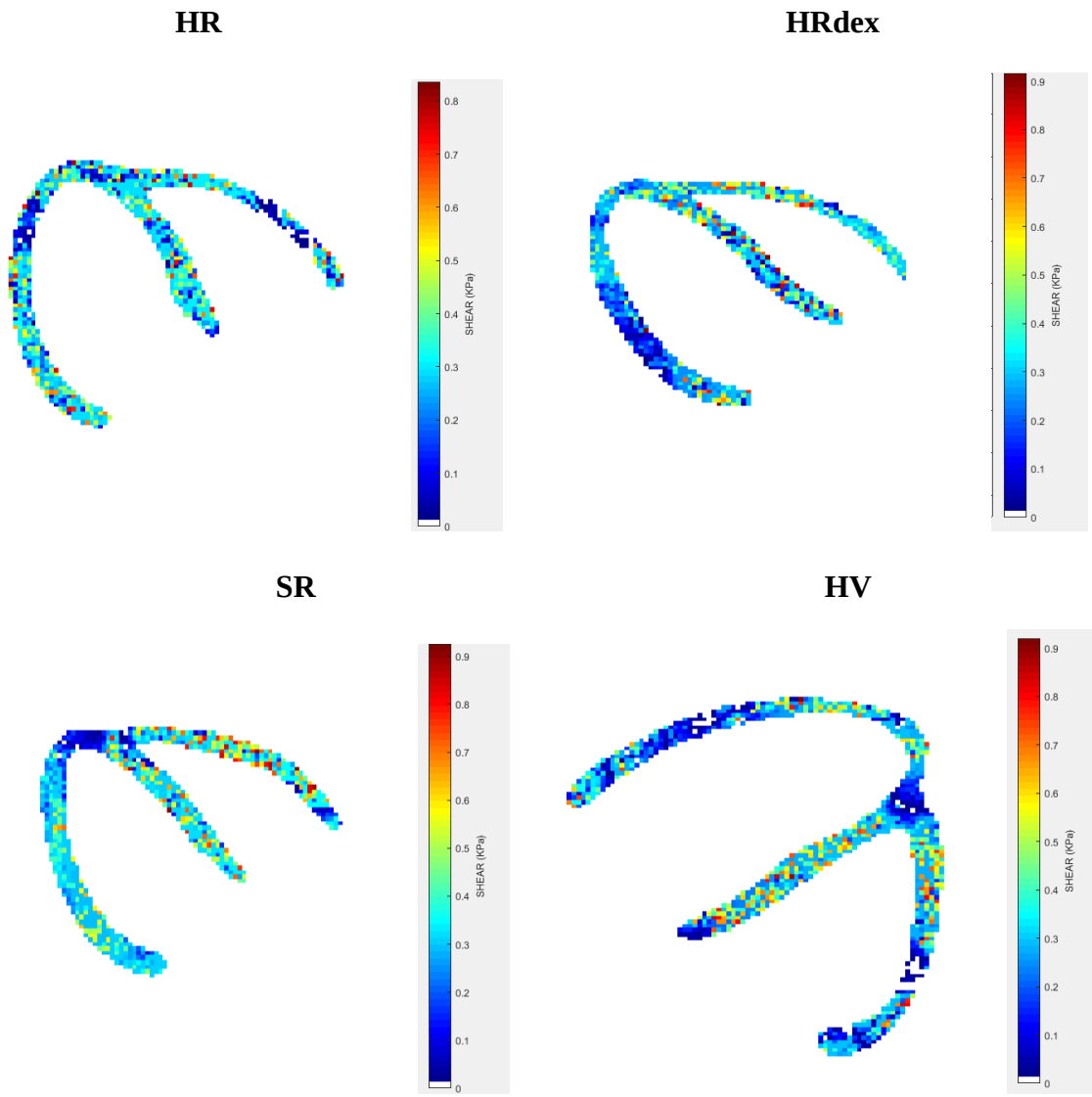
Vue 4 Chambres : Contraintes en cisaillement, fin systole.



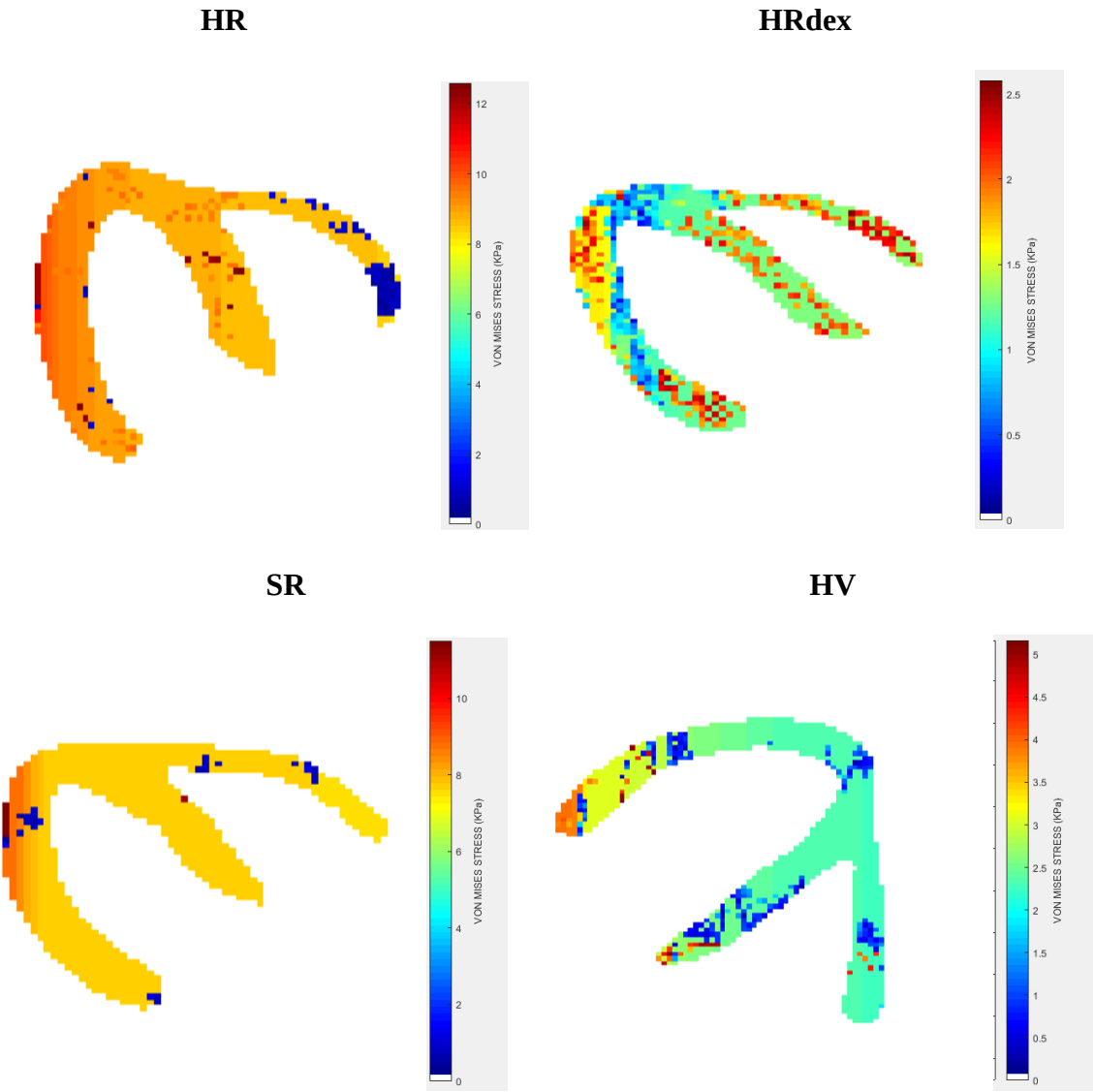
Vue 4 Chambres : Contraintes en cisaillement, début diastole.



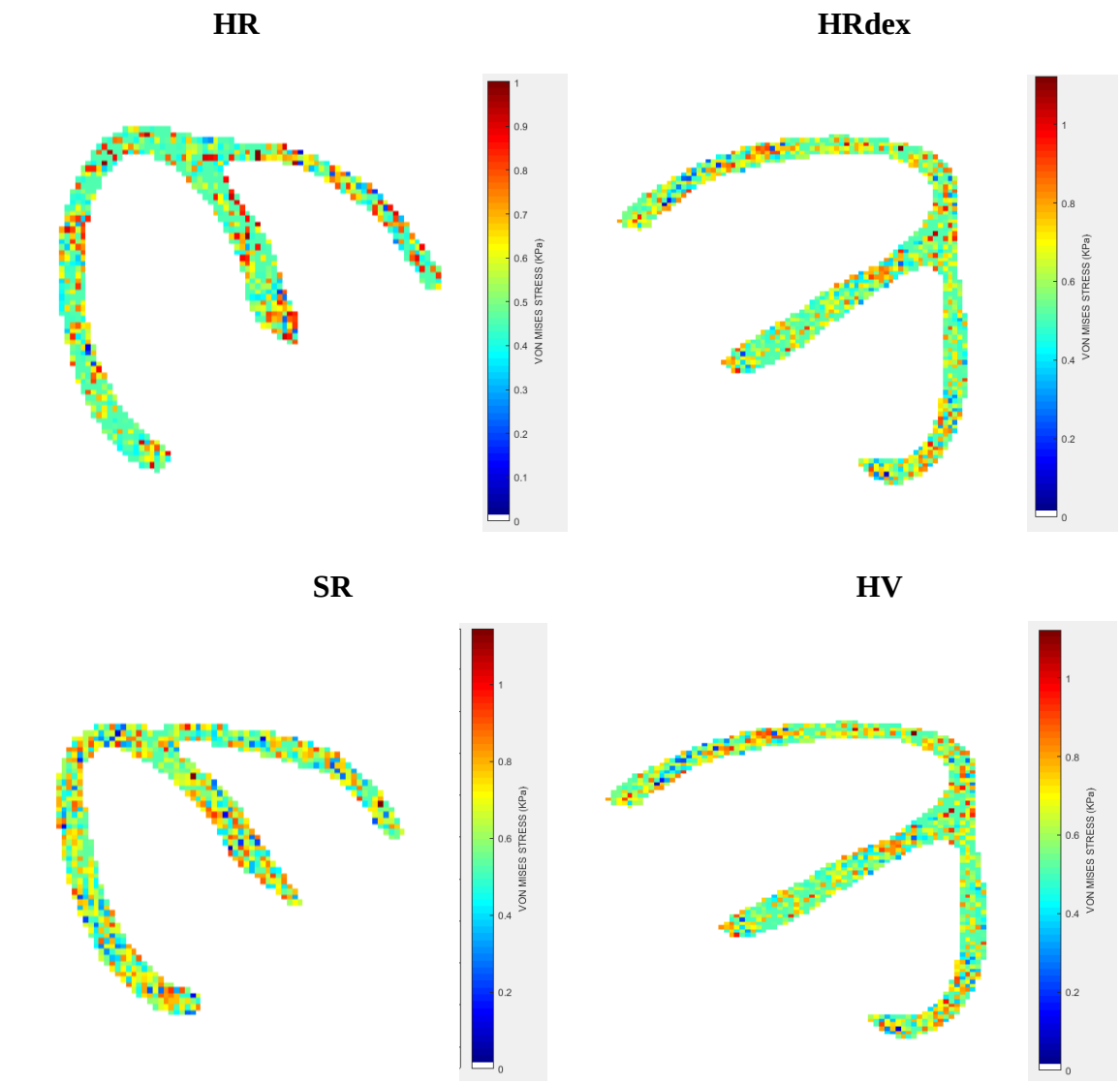
Vue 4 Chambres : Contraintes en cisaillement, fin diastole.



Vue 4 Chambres : Contraintes de VON MISES, fin systole.

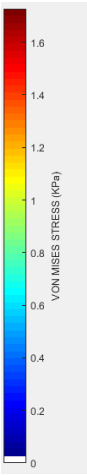
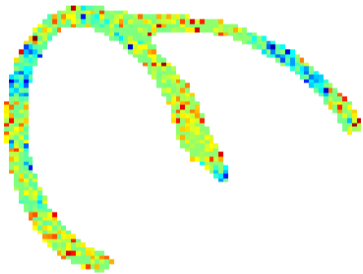


Vue 4 Chambres : Contraintes de VON MISES, début diastole.

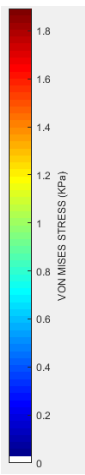
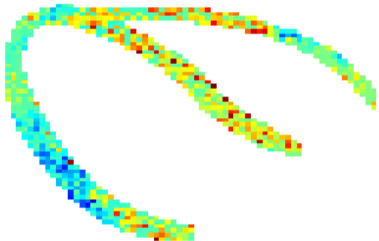


Vue 4 Chambres : Contraintes de VON MISES, fin diastole.

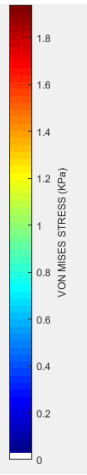
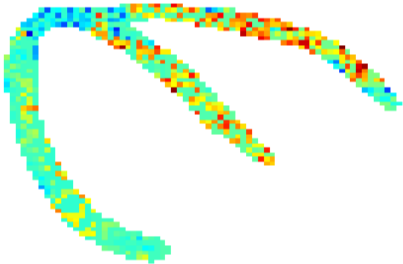
HR



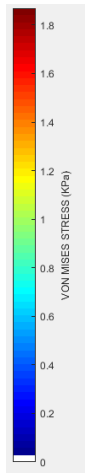
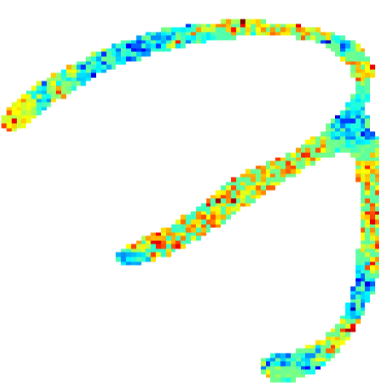
HRdex



SR

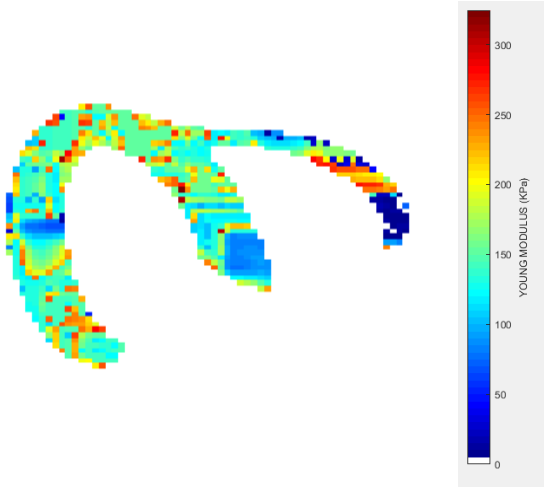


HV

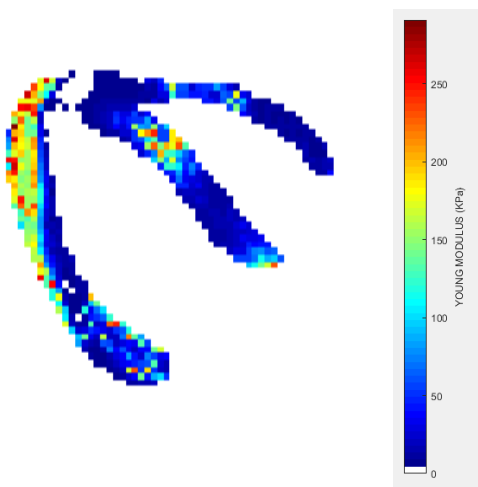


Vue 4 Chambres : Module de Young, fin systole.

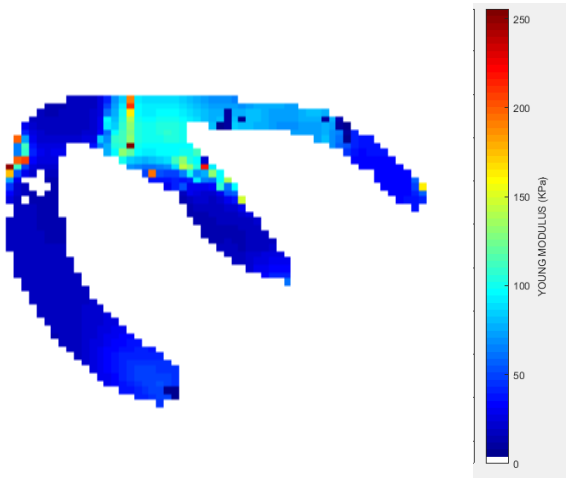
HR



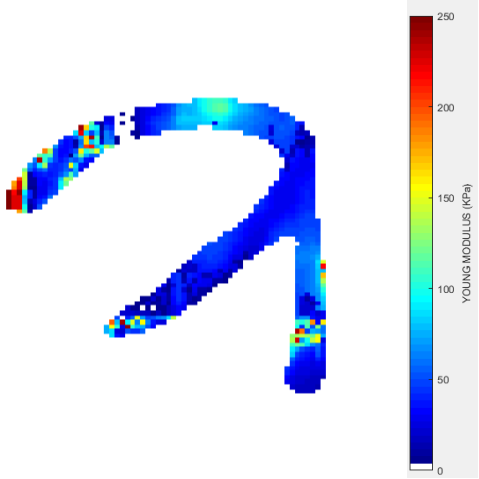
HRdex



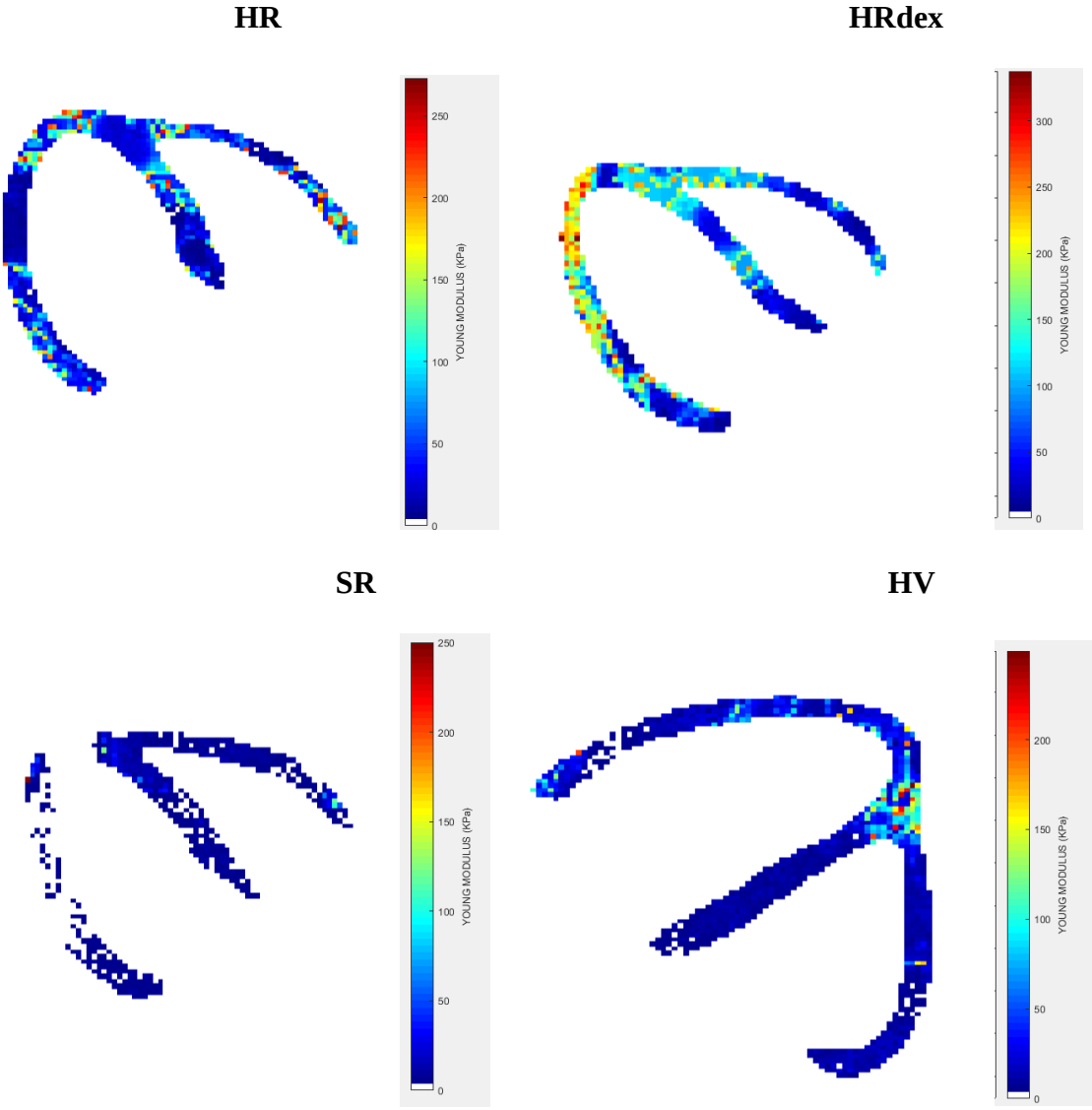
SR



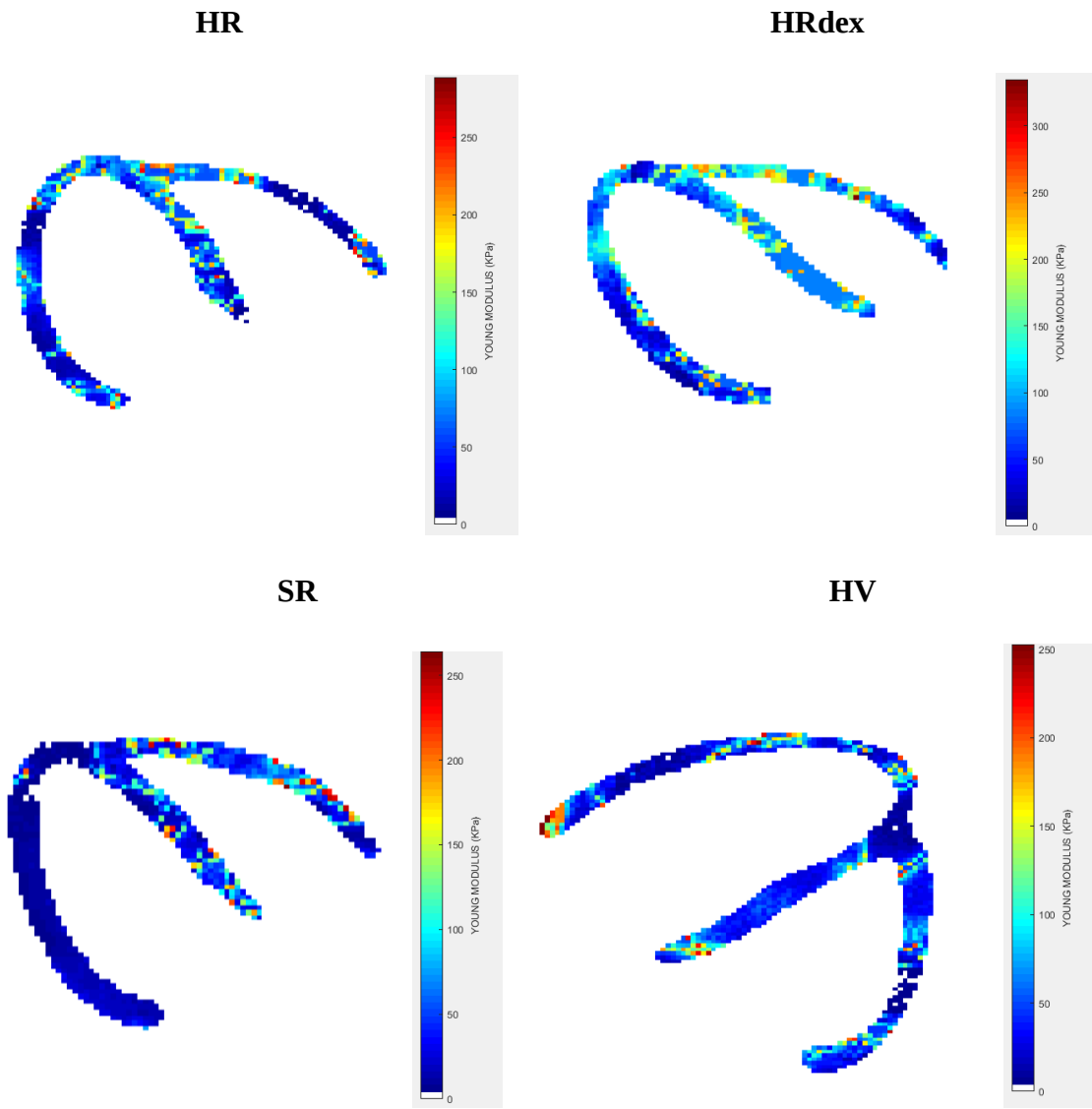
HV



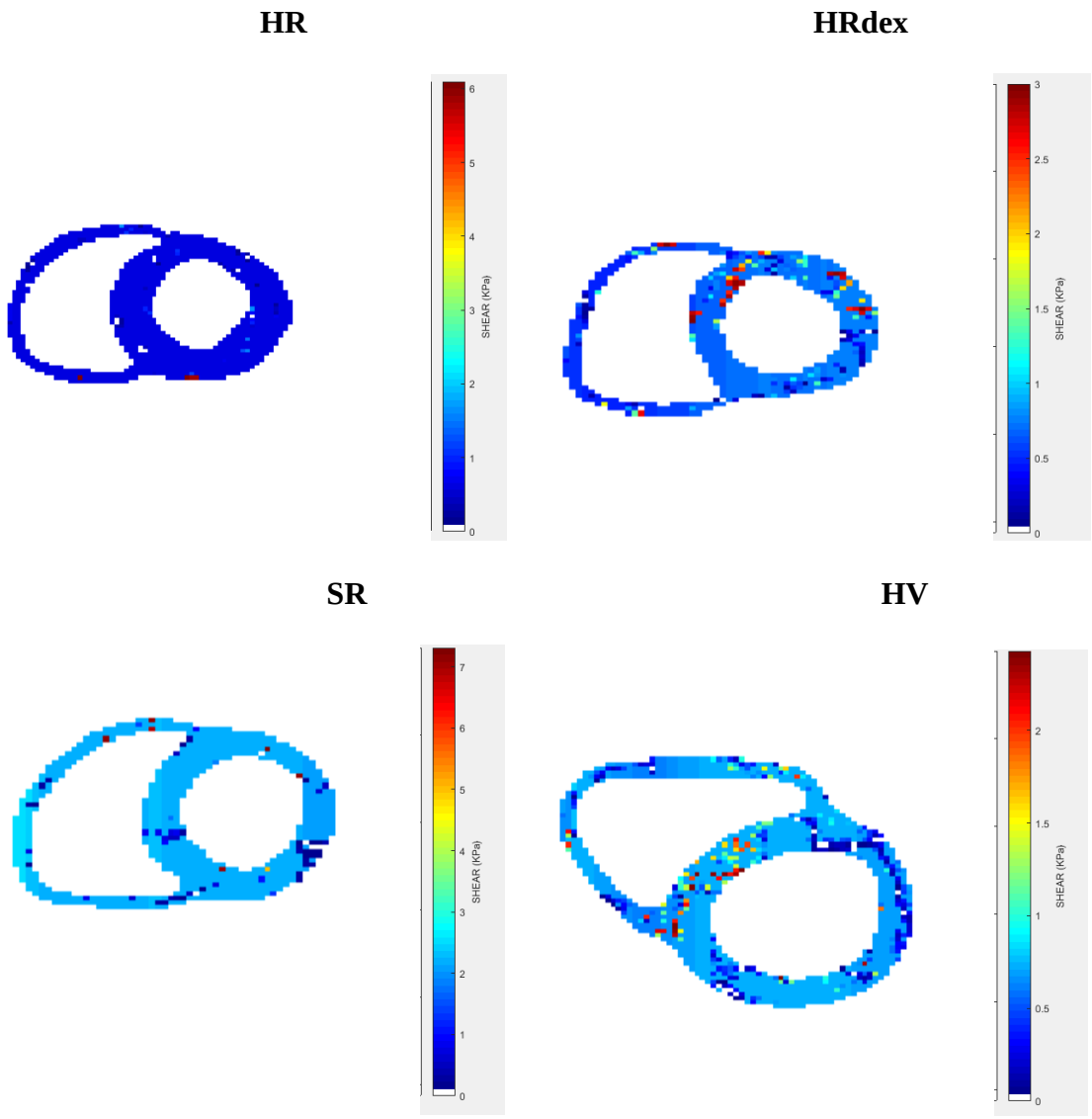
Vue 4 Chambres : Module de Young, début diastole.



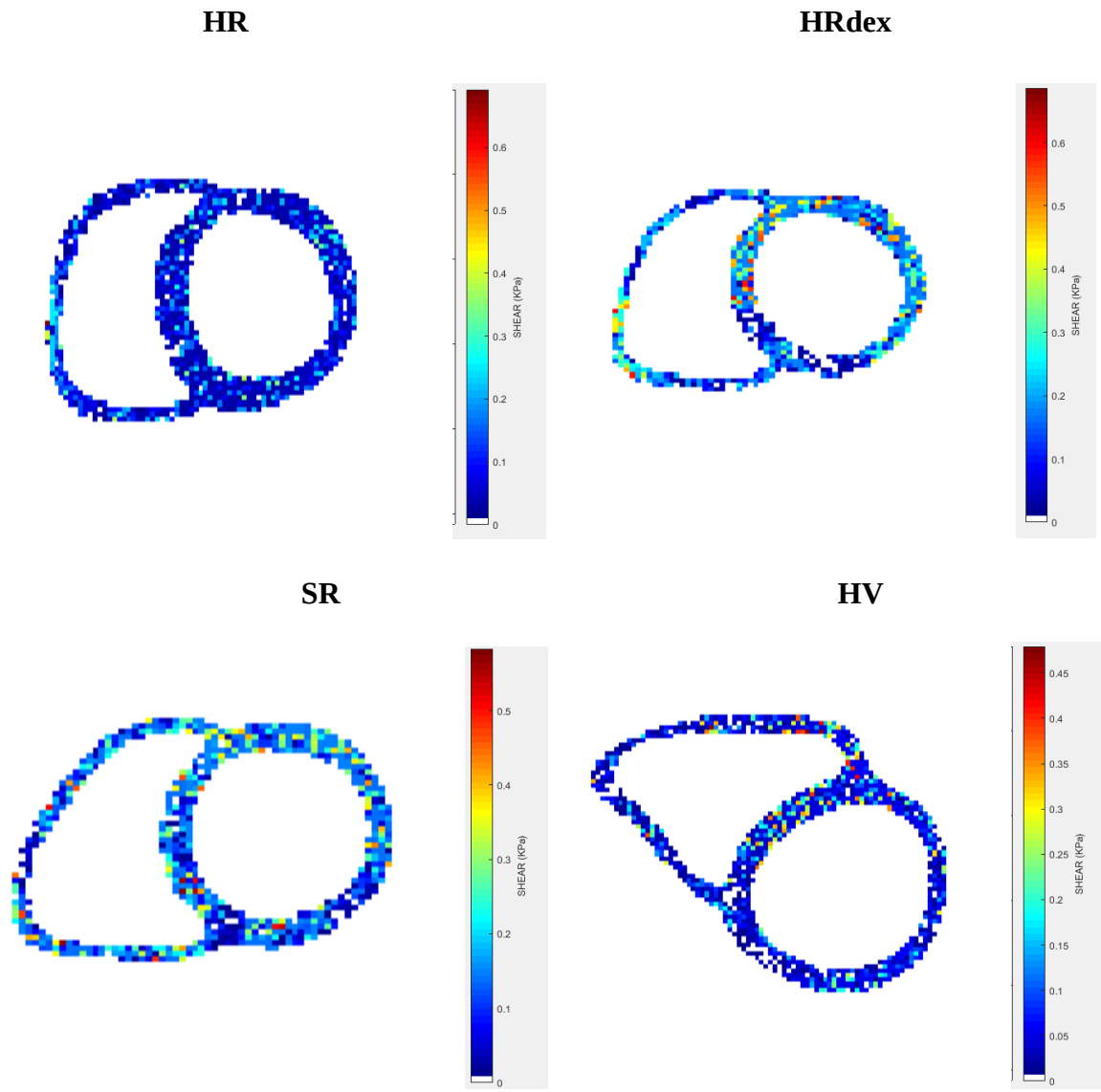
Vue 4 Chambres : Module de Young, fin diastole.



Vue Axiale : Contraintes en cisaillement, fin systole.

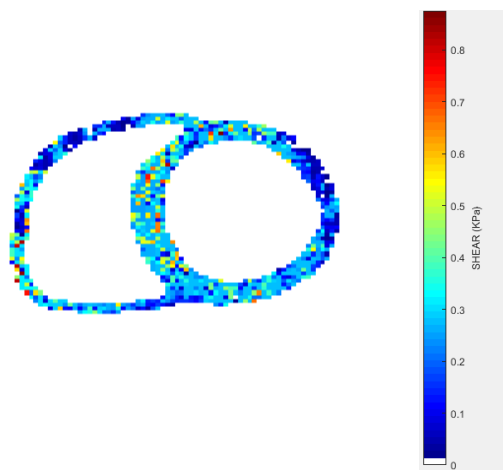


Vue Axiale : Contraintes en cisaillement, début diastole.

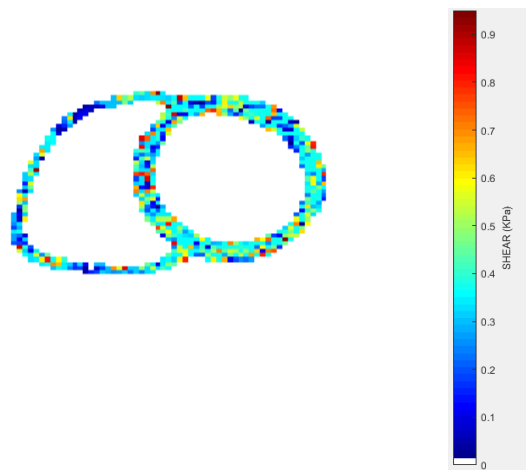


Vue Axiale : Contraintes en cisaillement, fin diastole.

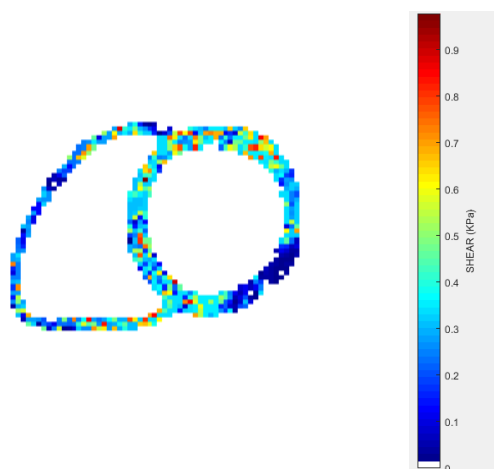
HR



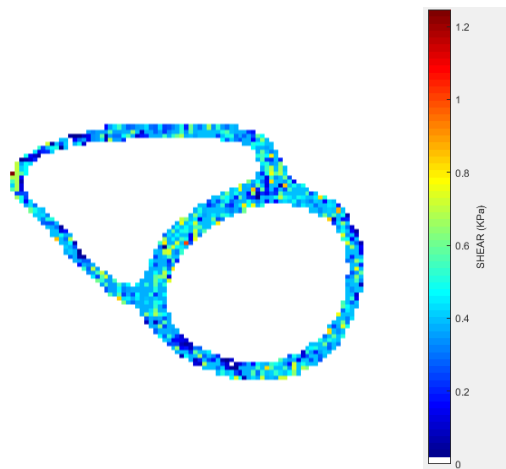
HRdex



SR

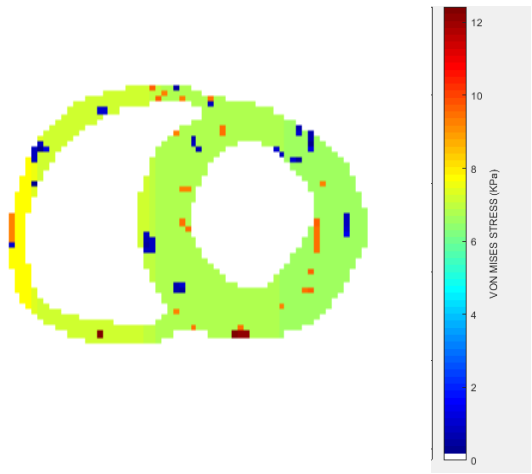


HV

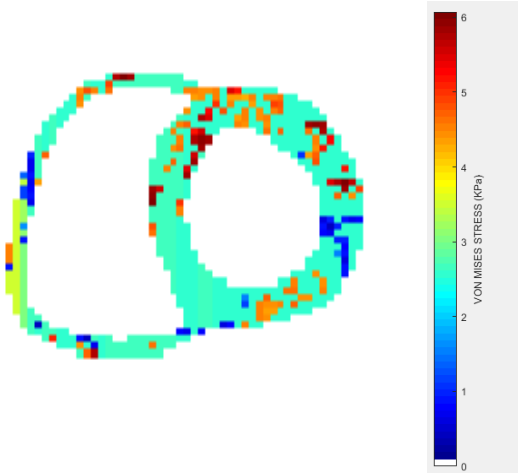


Vue Axiale : Contraintes de VON MISES, fin systole.

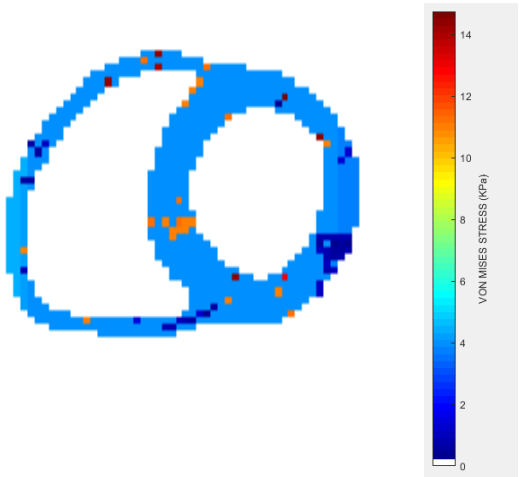
HR



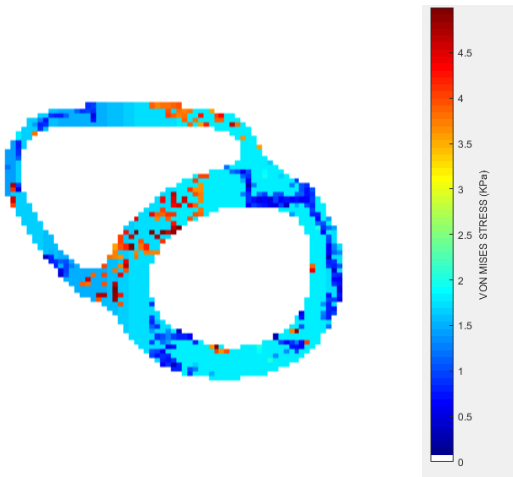
HRdex



SR

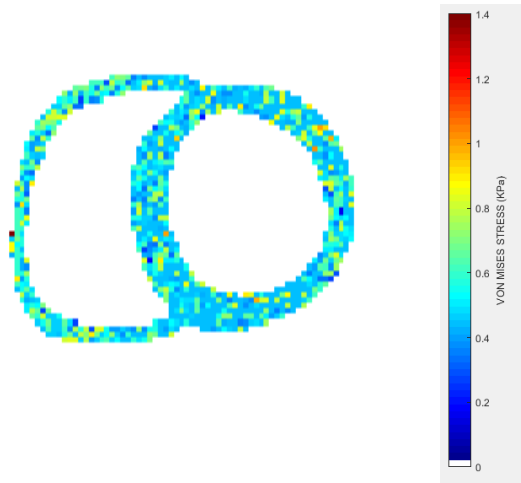


HV

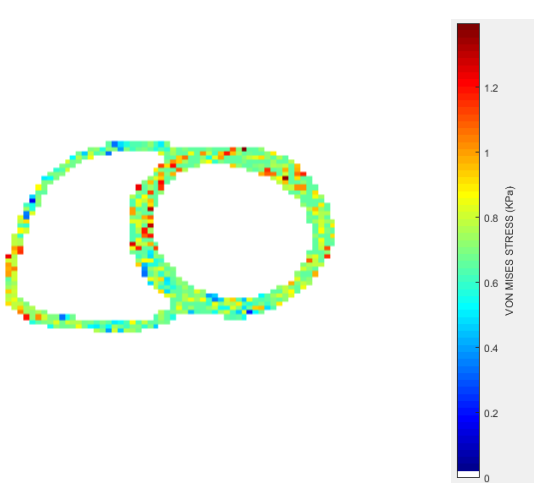


Vue Axiale : Contraintes de VON MISES, début diastole.

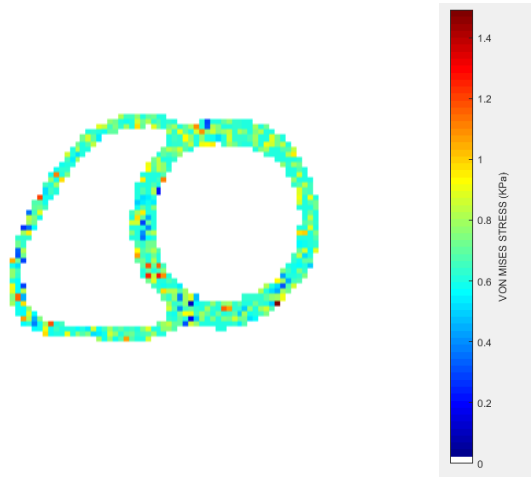
HR



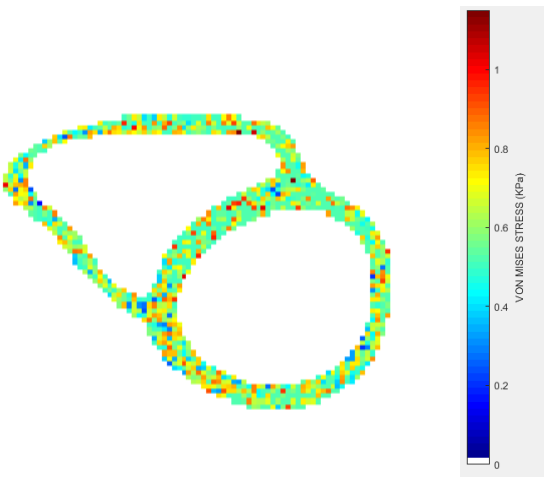
HRdex



SR

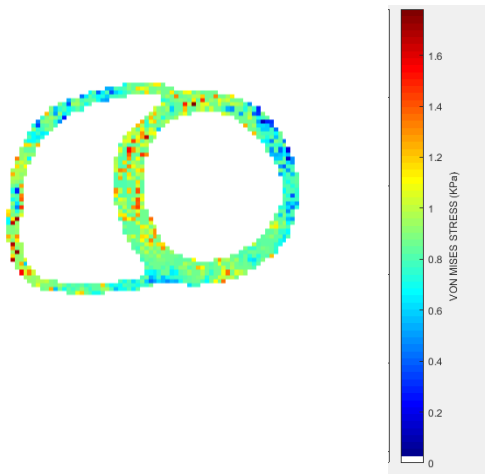


HV

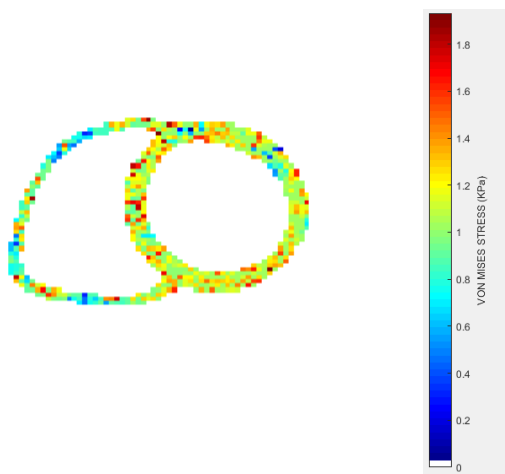


Vue Axiale : Contraintes de VON MISES, fin diastole.

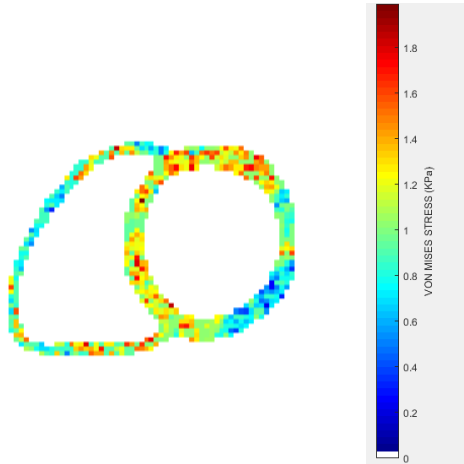
HR



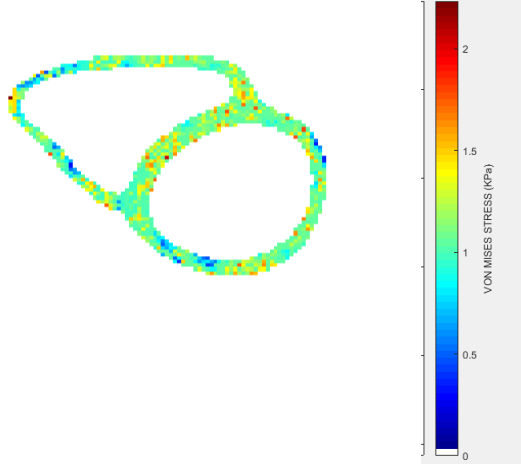
HRdex



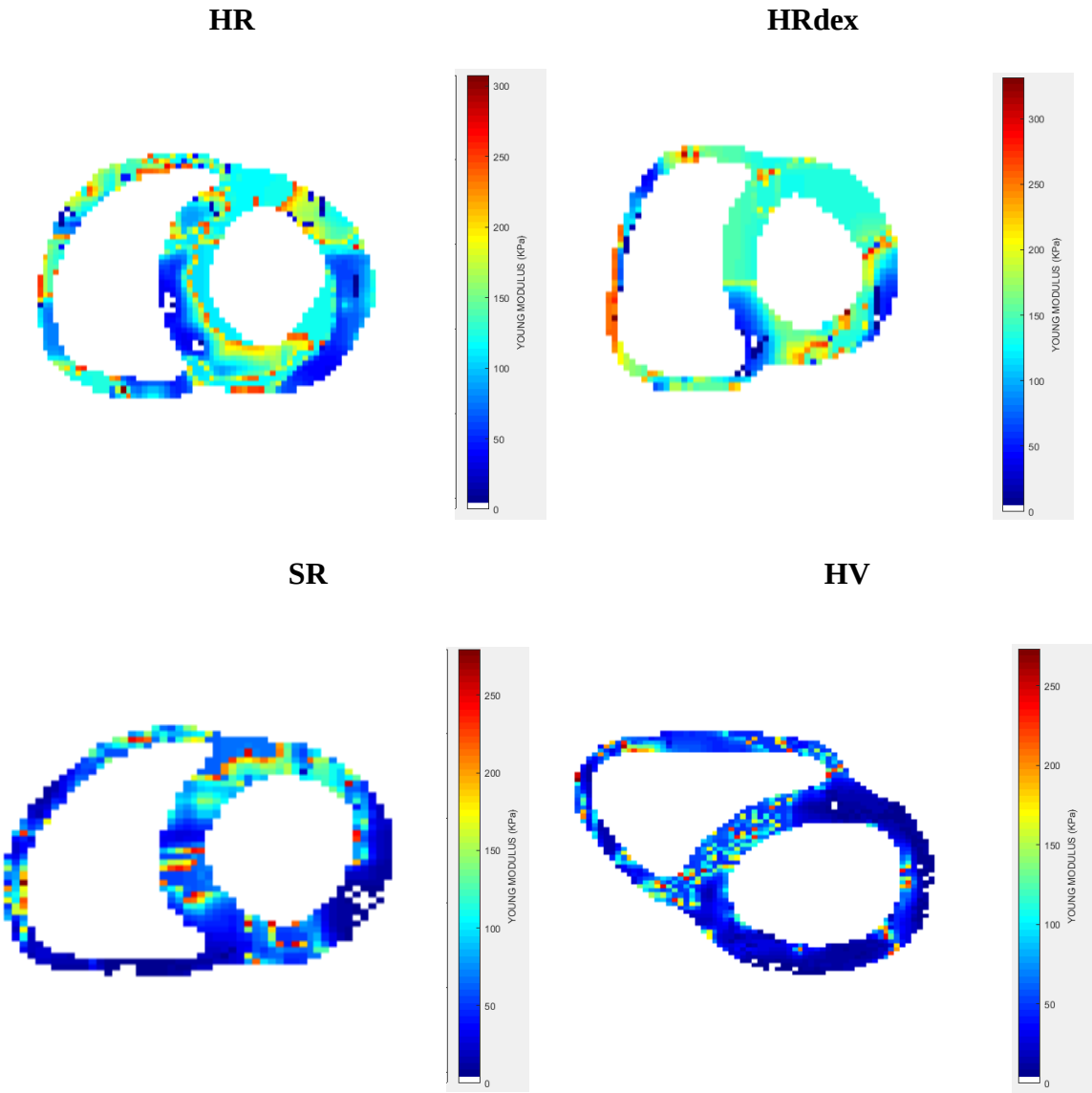
SR



HV

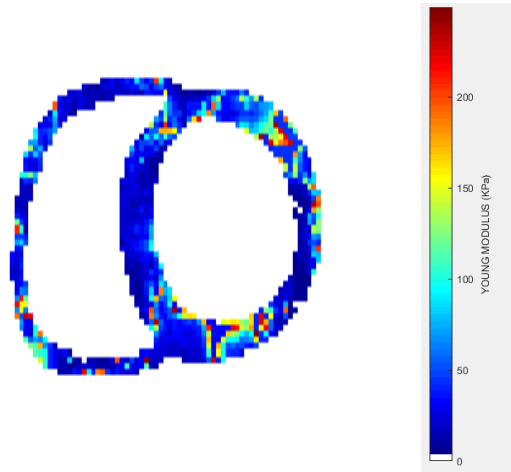


Vue Axiale : Module de Young, fin systole.

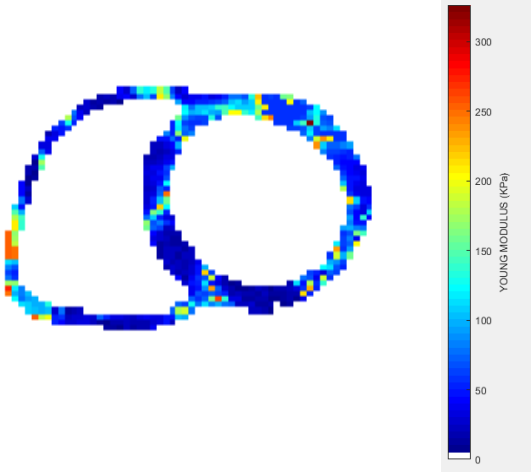


Vue Axiale : Module de Young, début diastole.

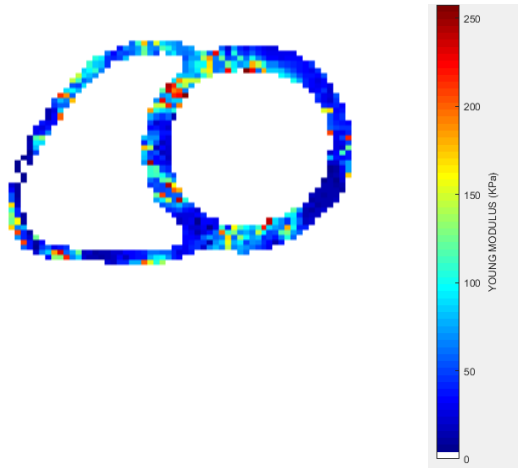
HR



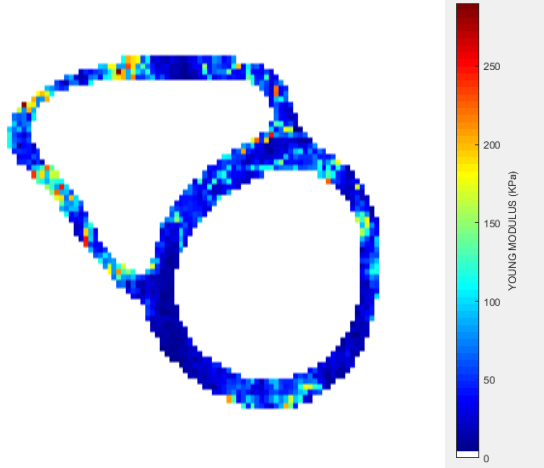
HRdex



SR

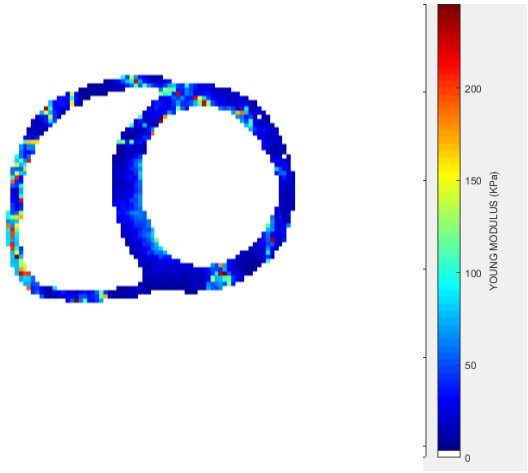


HV

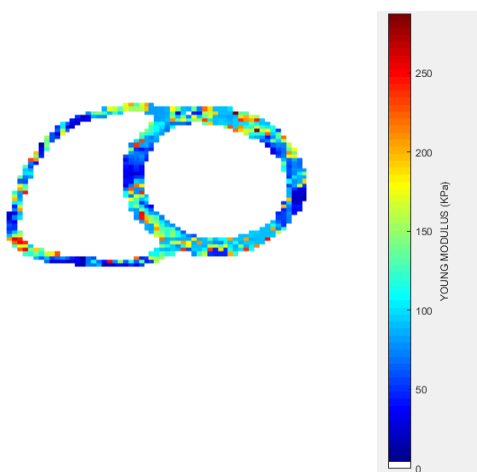


Vue Axiale : Module de Young, fin diastole.

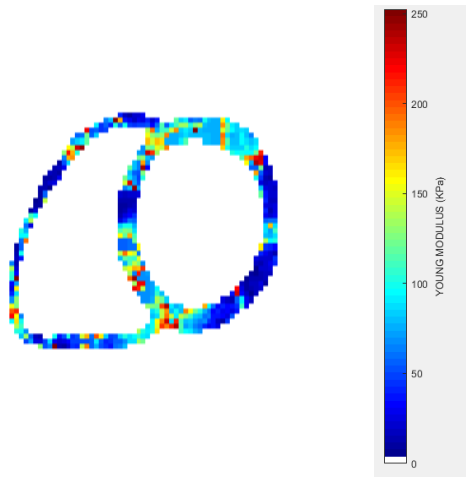
HR



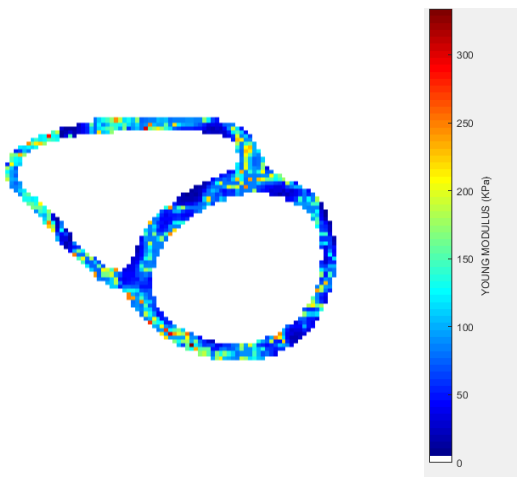
HRdex



SR



HV



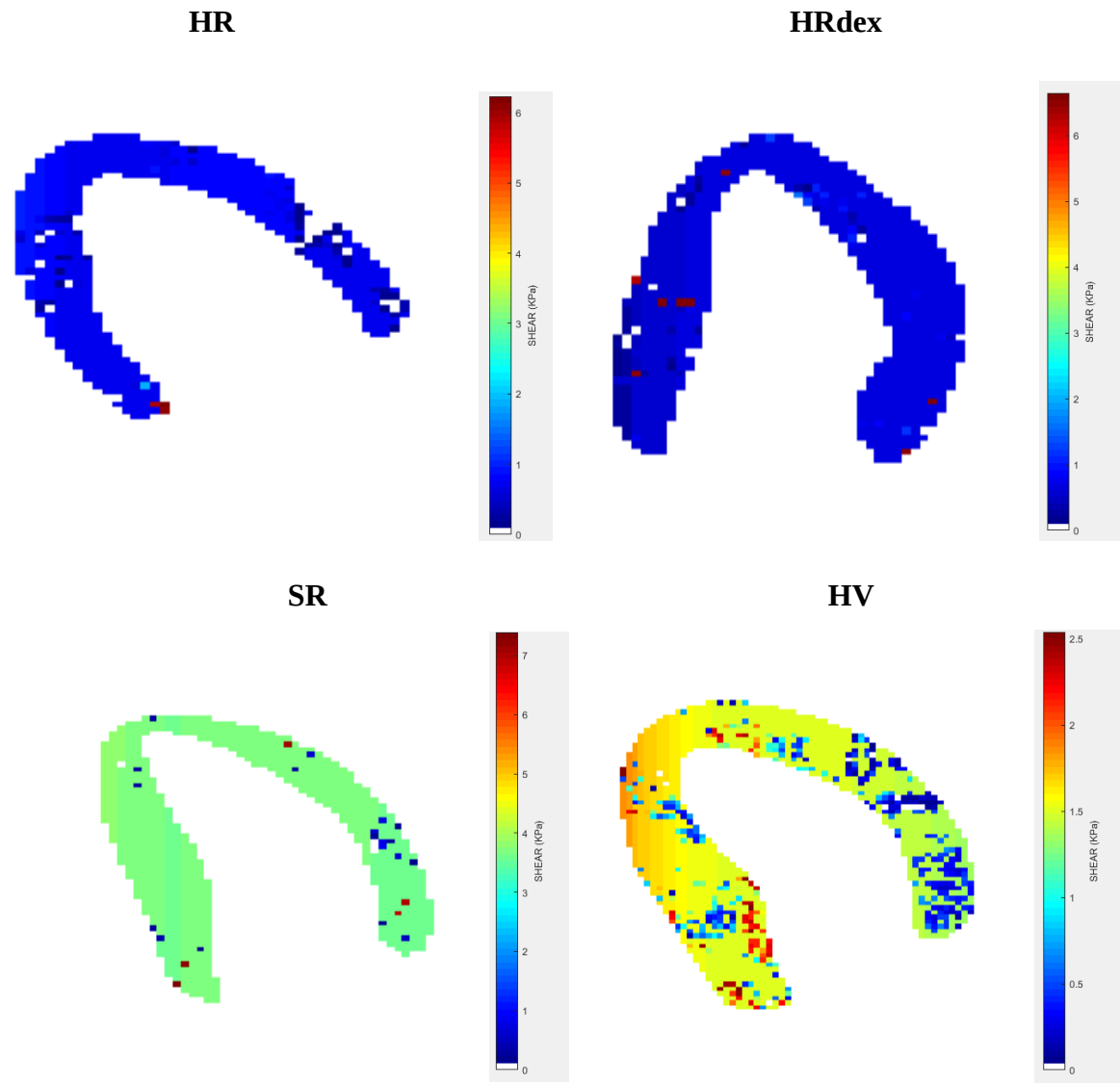
SUJETS (Troisième de chaque groupe : HR, HRdex, SR, HV)

HR: Haut risque

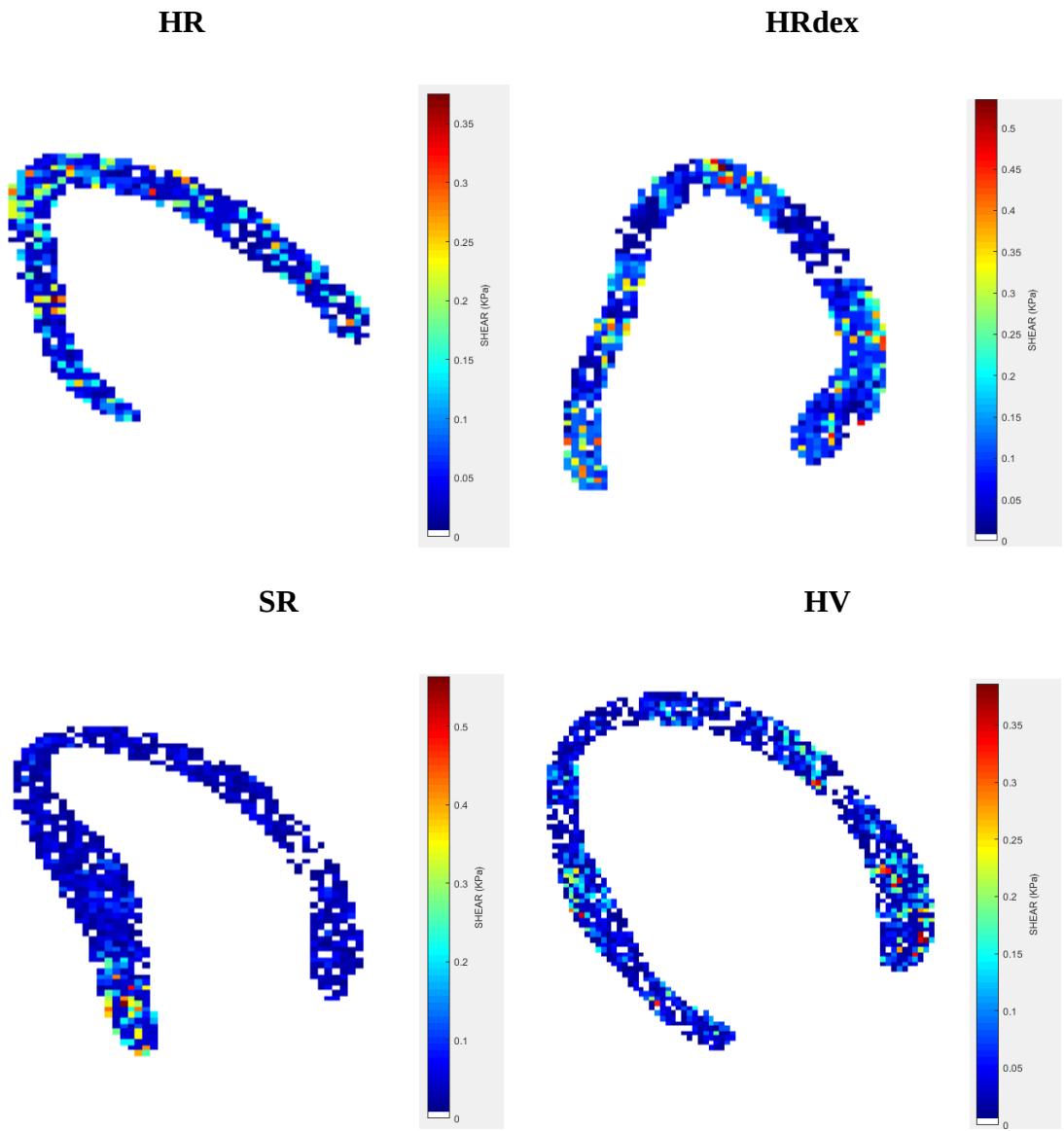
HRdex: Haut risque avec traitement à la dexaroxane SR: Risque Standard.

HV: Sujet sains .

Vue 2 Chambres : Contraintes en cisailment, fin systole.

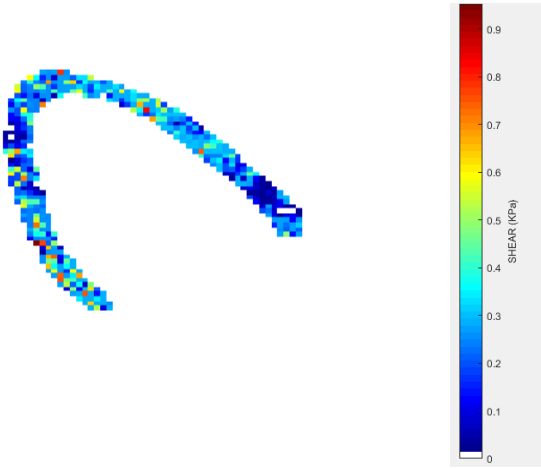


Vue 2 Chambres : Contraintes en cisaillement, début diastole.

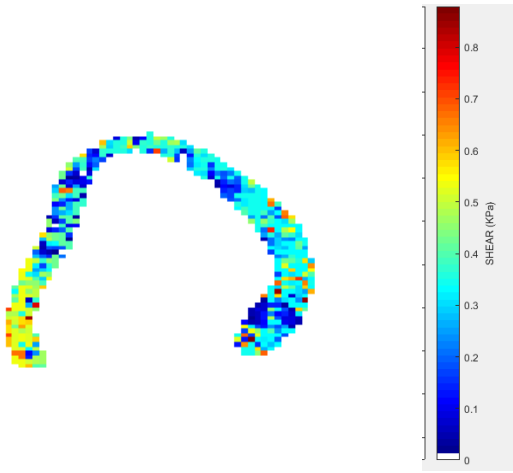


Vue 2 Chambres : Contraintes en cisaillement, fin diastole.

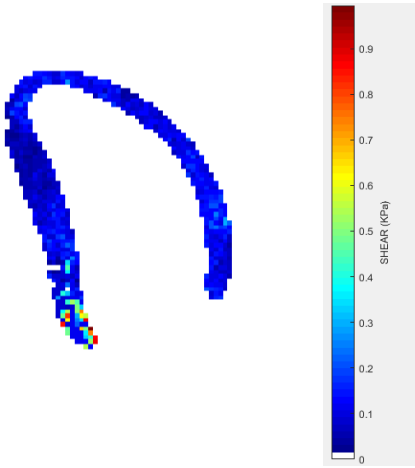
HR



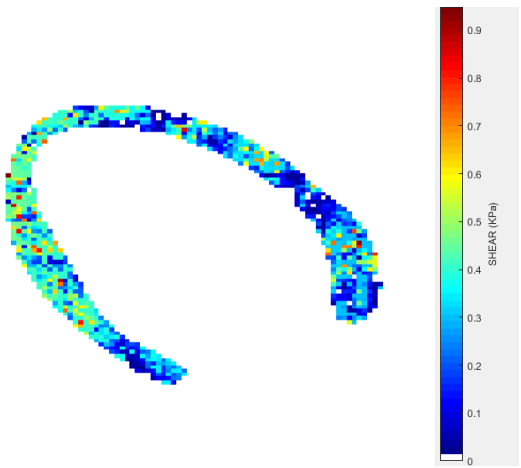
HRdex



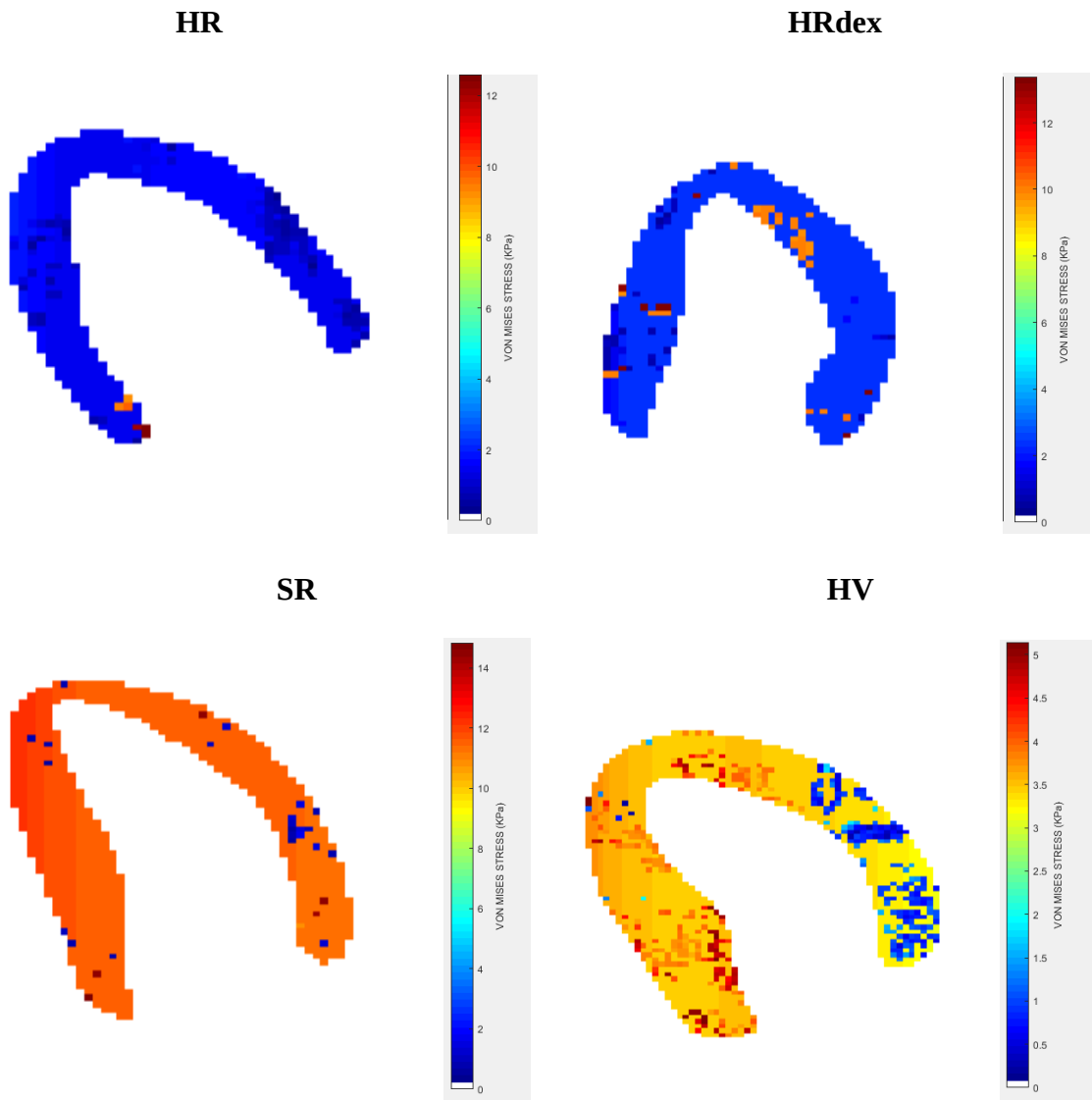
SR



HV

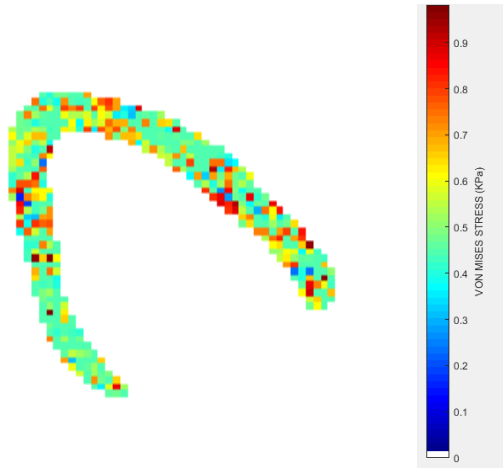


Vue 2 Chambres: Contraintes de VON MISES, fin systole.

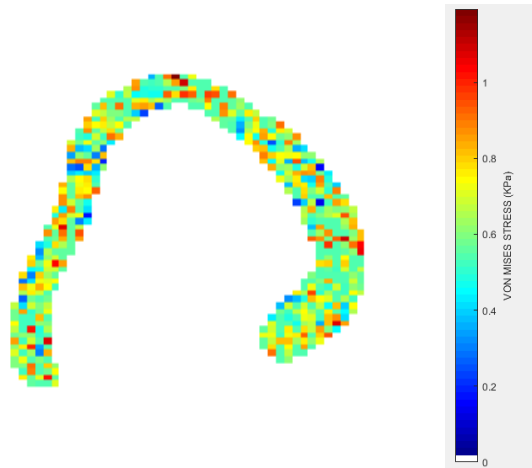


Vue 2 Chambres : Contraintes de VON MISES, début diastole.

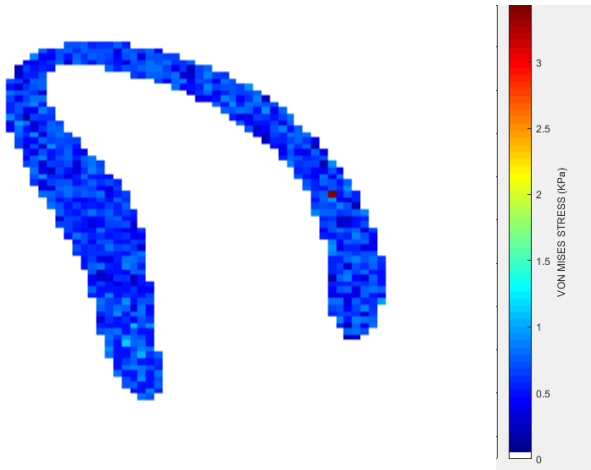
HR



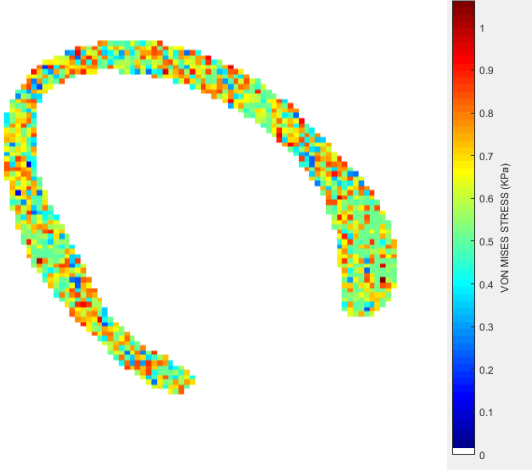
HRdex



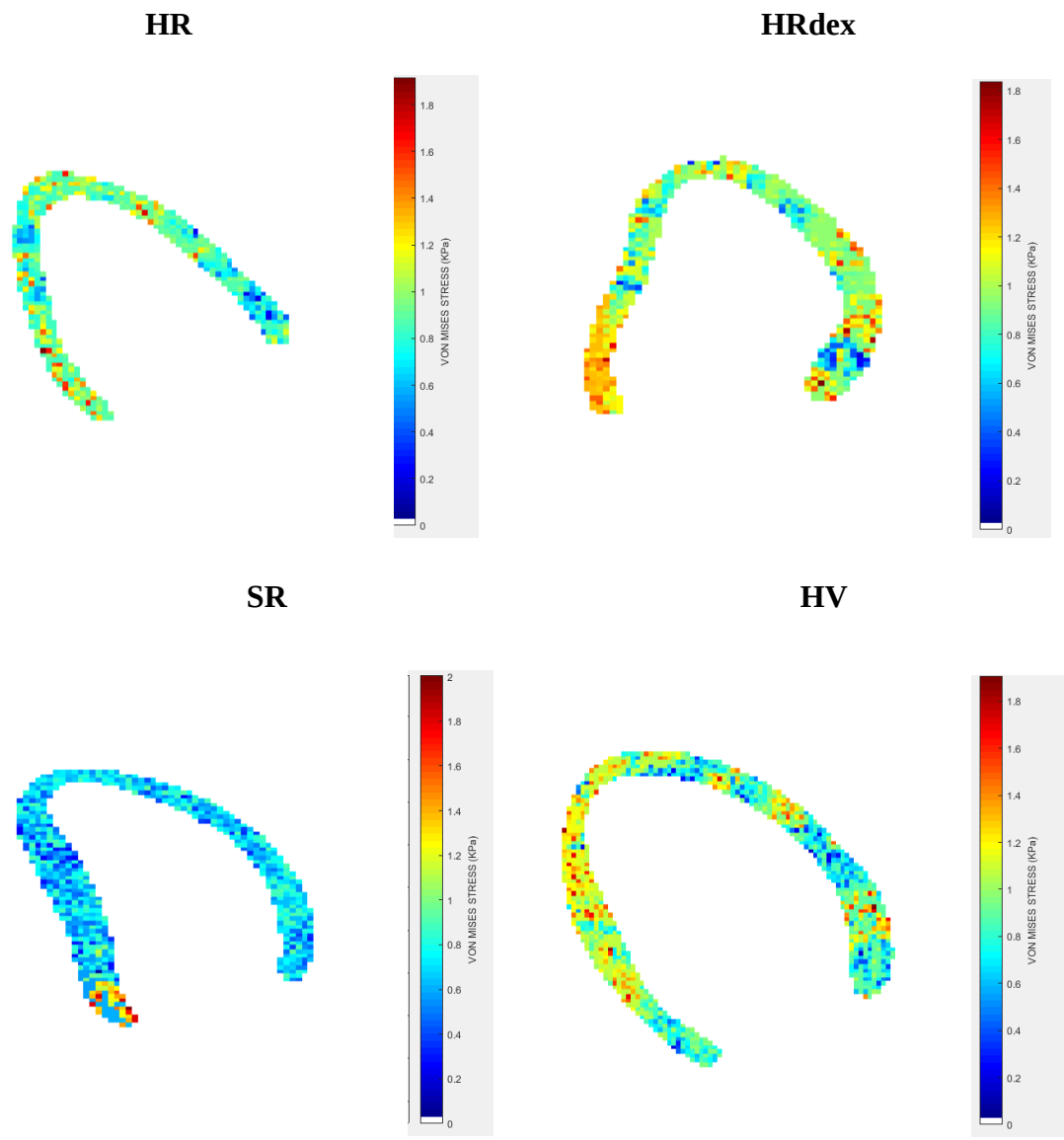
SR



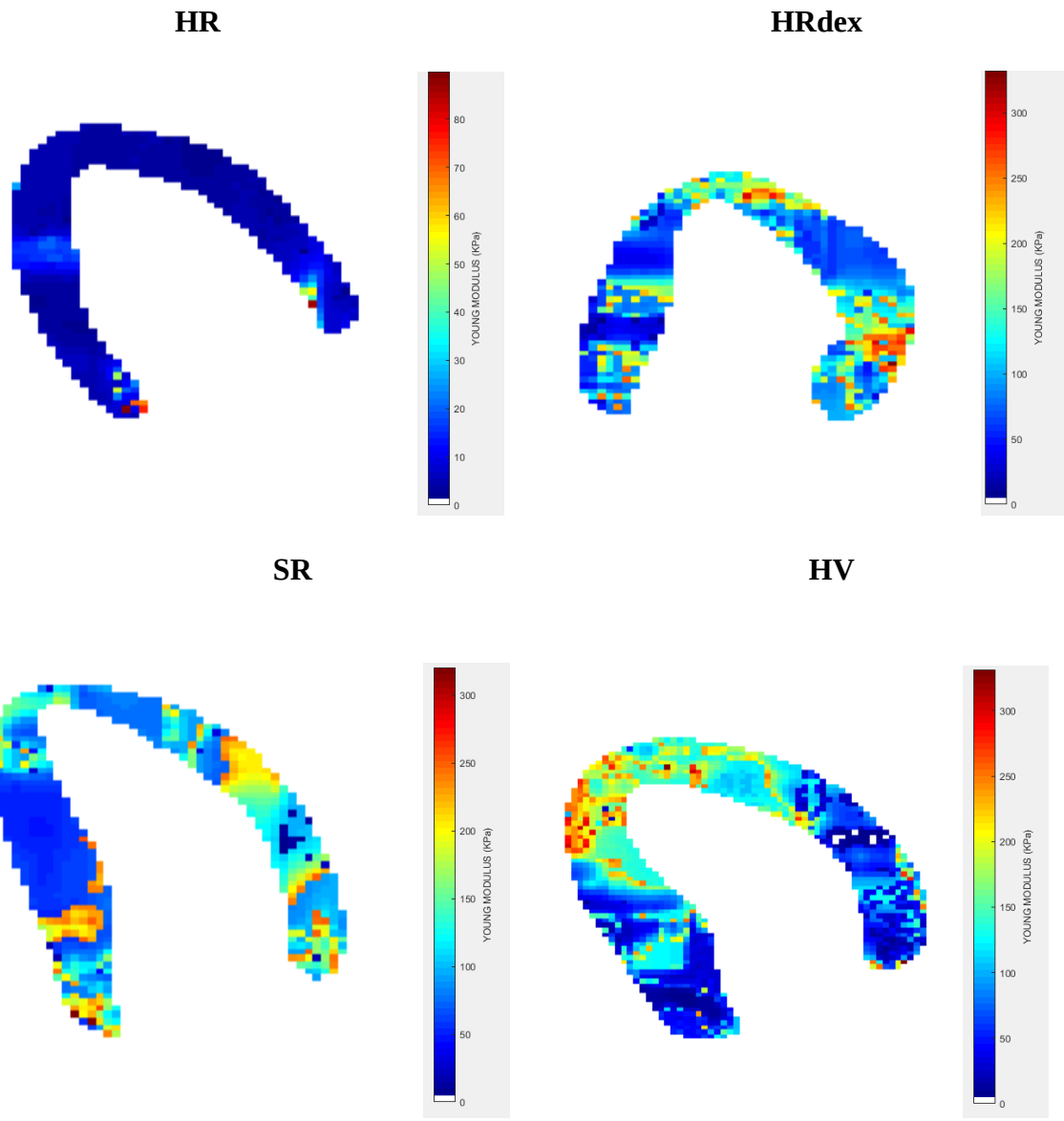
HV



Vue 2 Chambres : Contraintes de VON MISES, fin diastole.

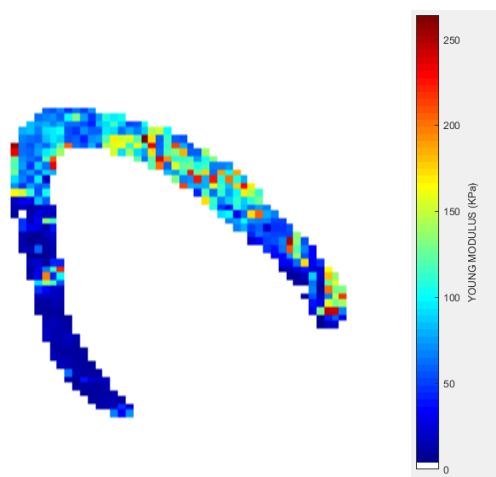


Vue 2 Chambres : Module de Young, fin systole.

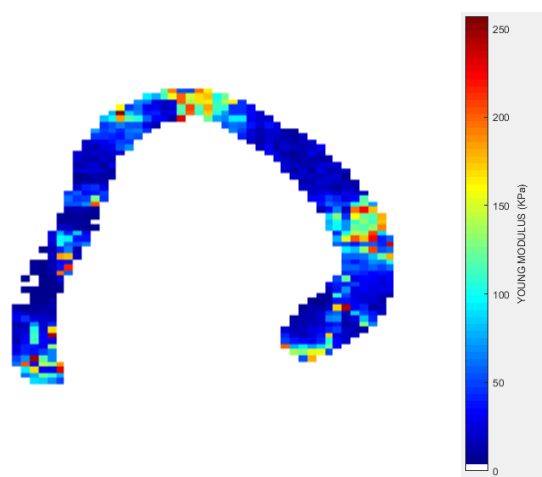


Vue 2 Chambres : Module de Young, début diastole.

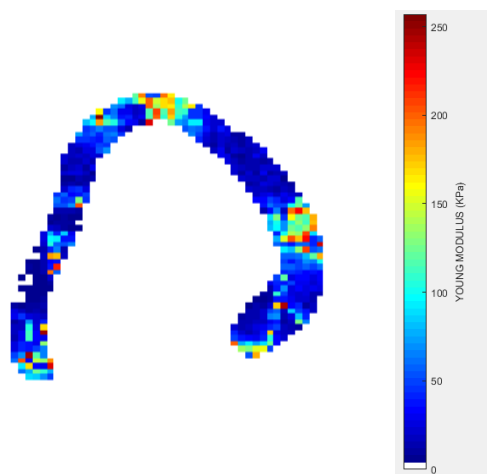
HR



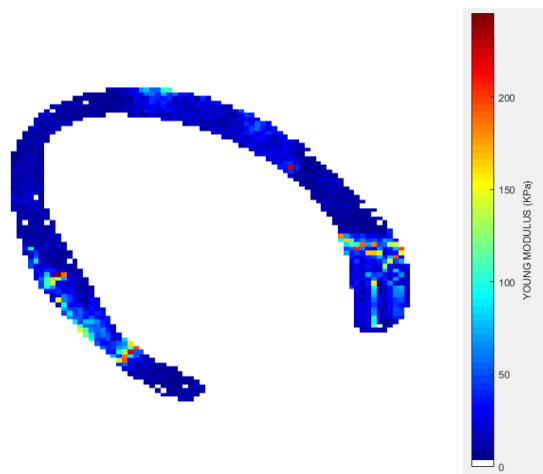
HRdex



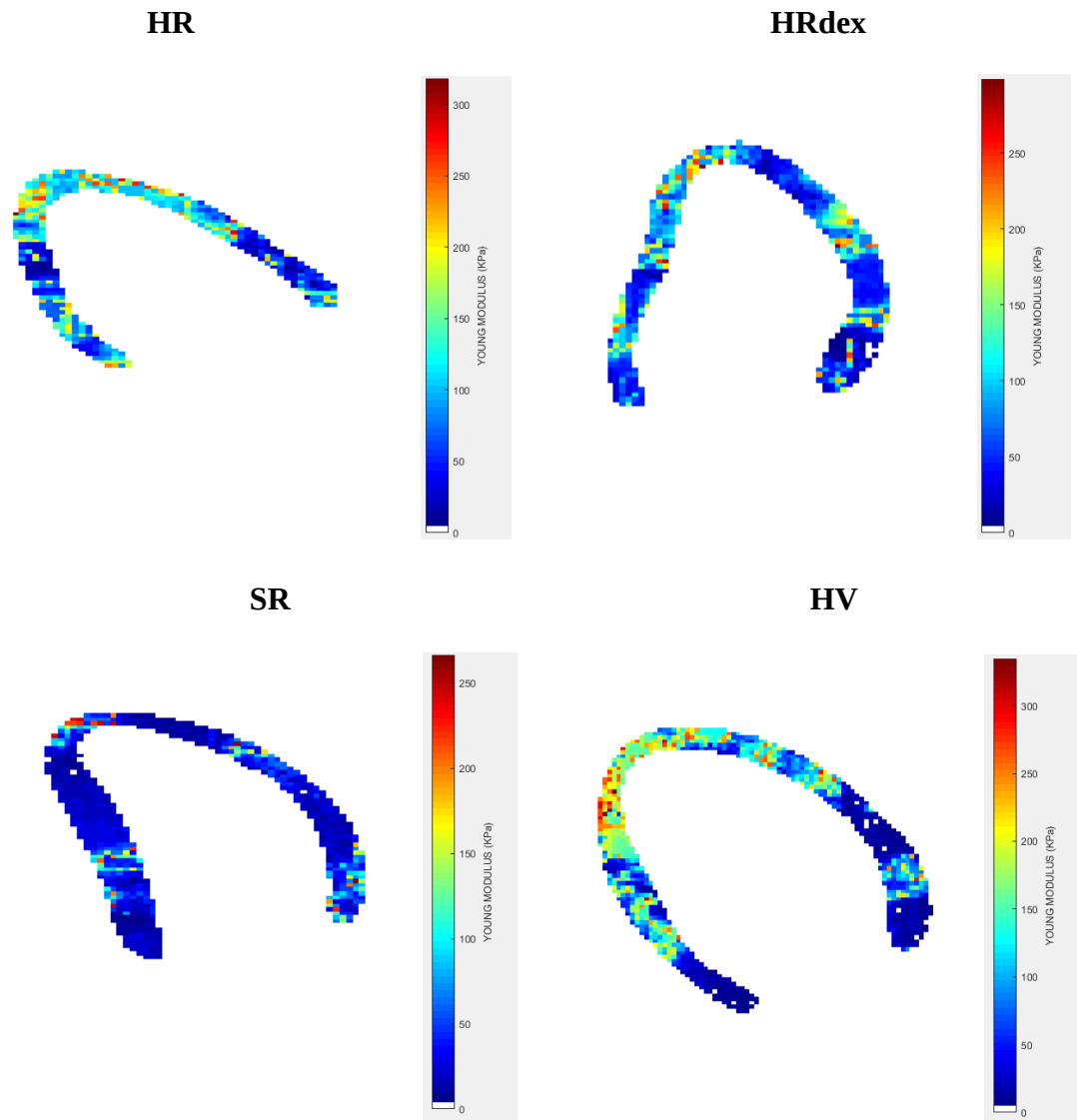
SR



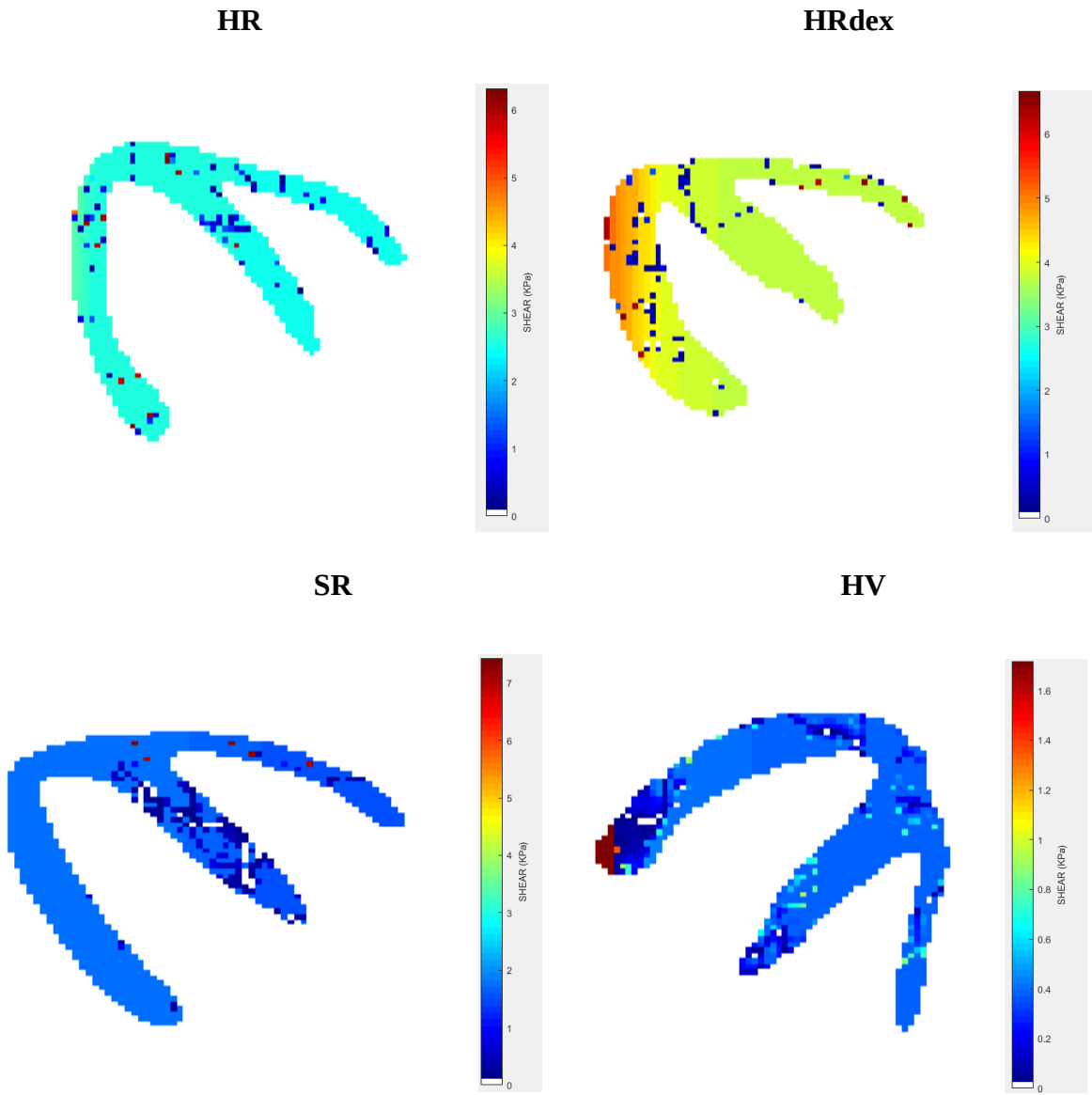
HV



Vue 2 Chambres : Module de Young, fin diastole.

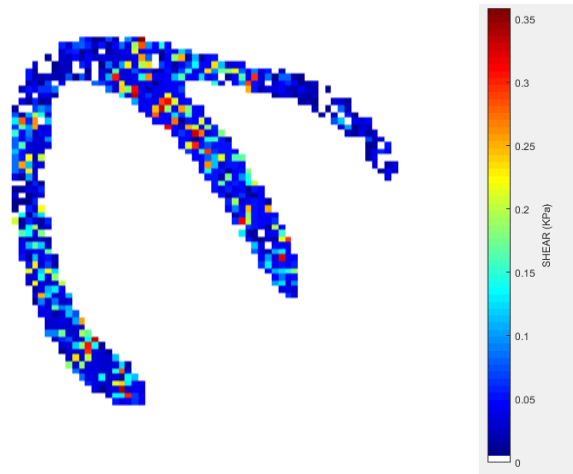


Vue 4 Chambres : Contraintes en cisaillement, fin systole.

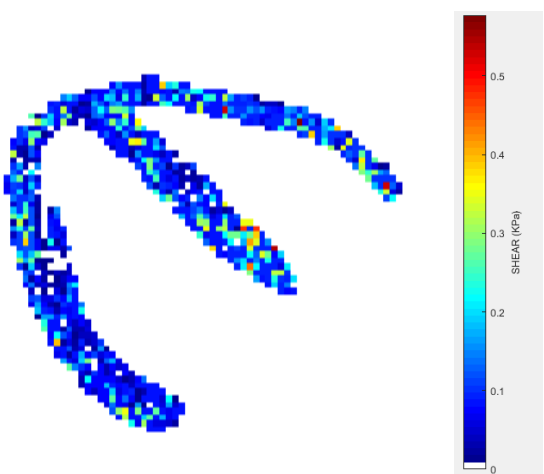


Vue 4 Chambres : Contraintes en cisaillement, début diastole.

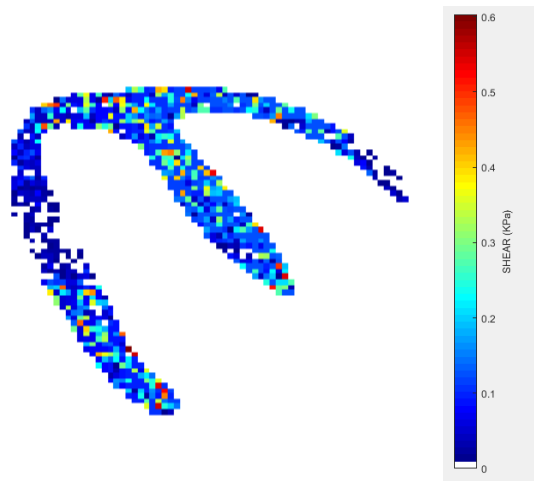
HR



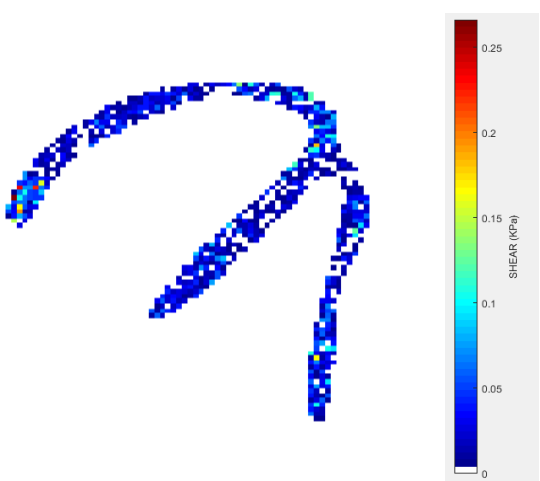
HRdex



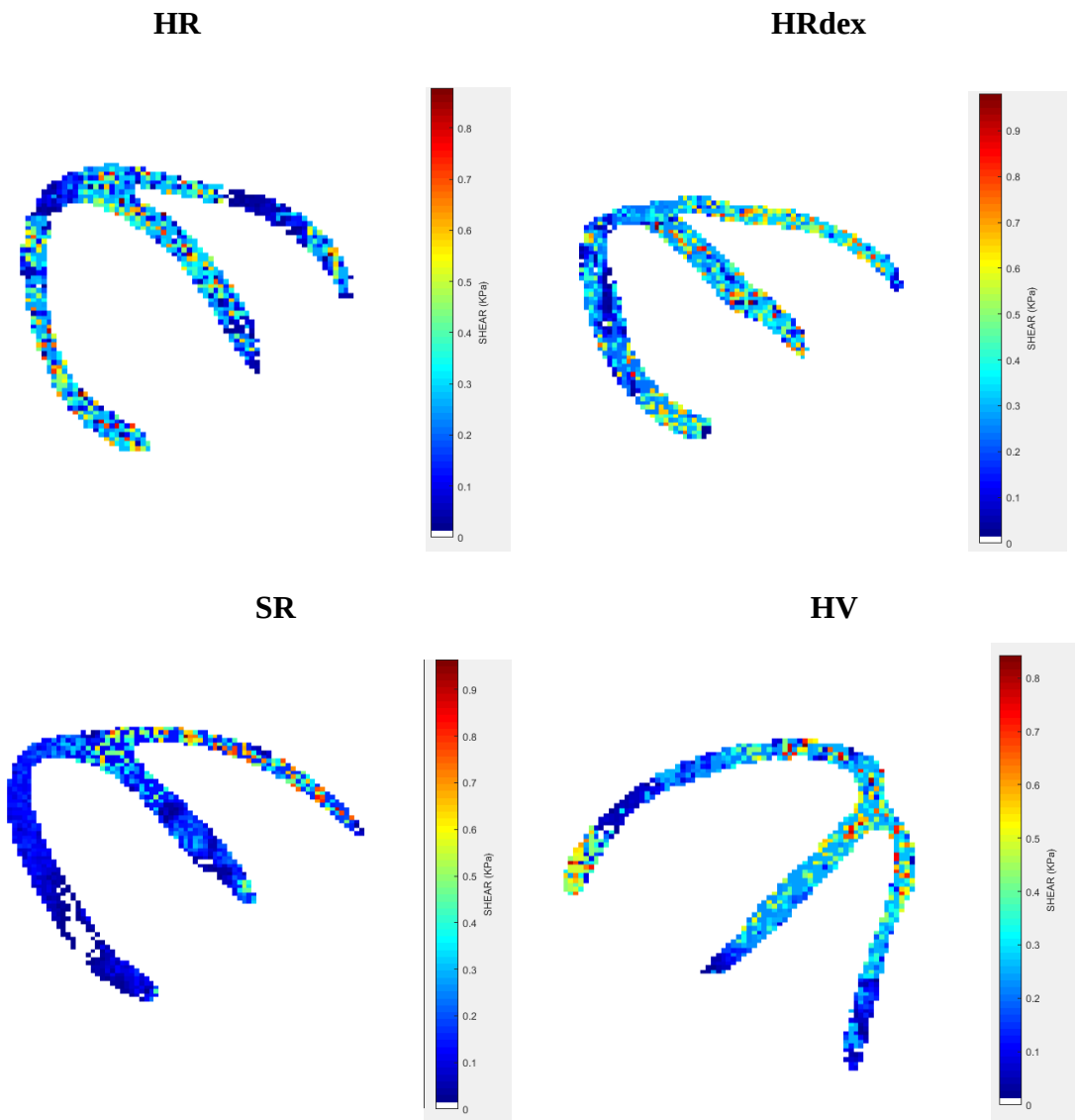
SR



HV

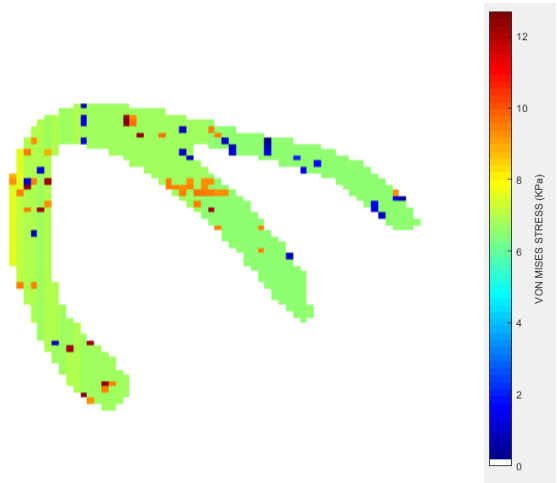


Vue 4 Chambres : Contraintes en cisaillement, fin diastole.

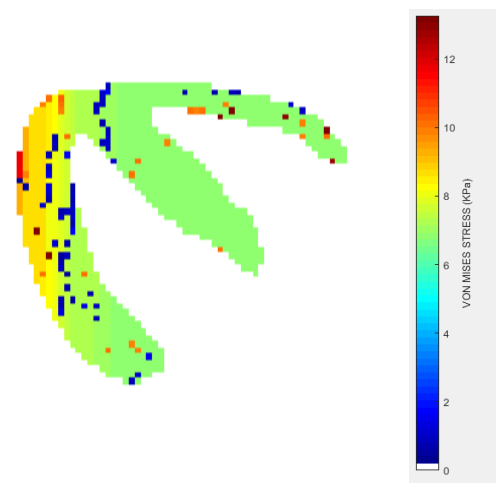


Vue 4 Chambres : Contraintes de VON MISES, fin systole.

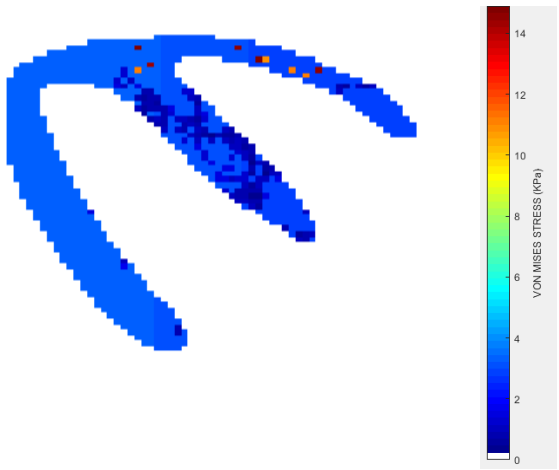
HR



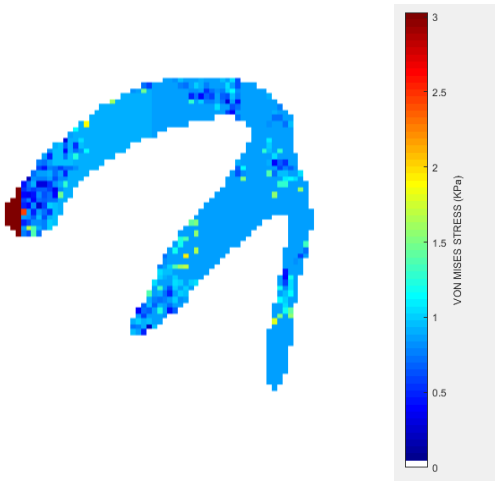
HRdex



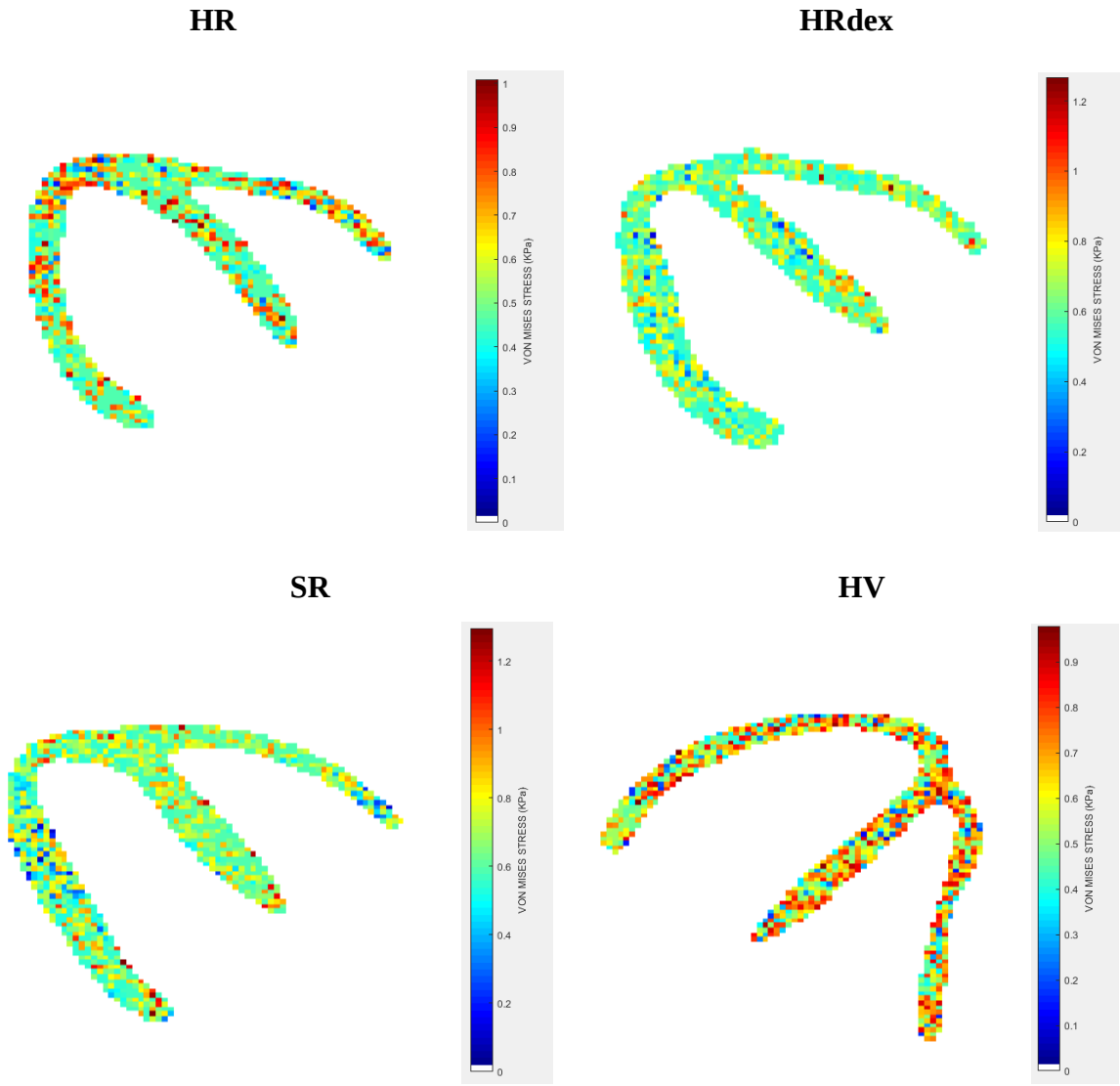
SR



HV

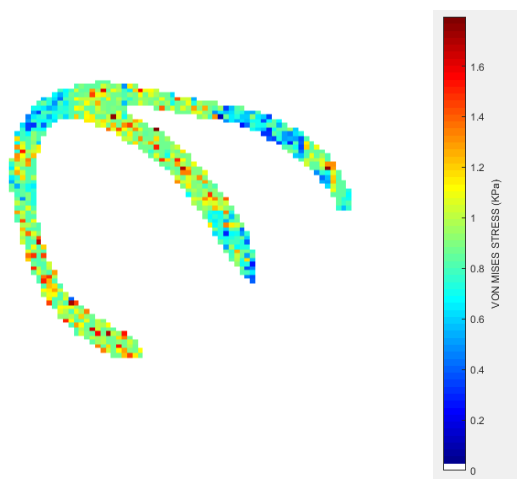


Vue 4 Chambres : Contraintes de VON MISES, début diastole.

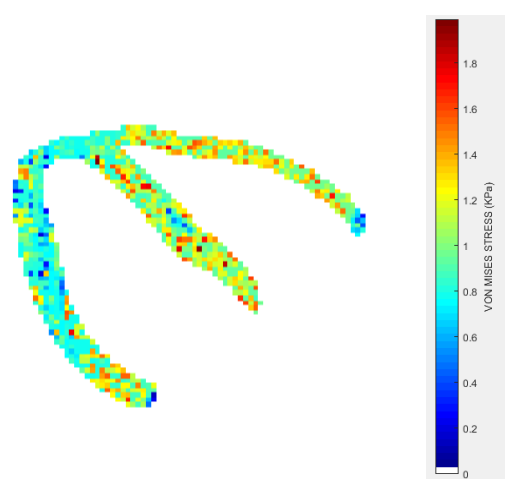


Vue 4 Chambres : Contraintes de VON MISES, fin diastole.

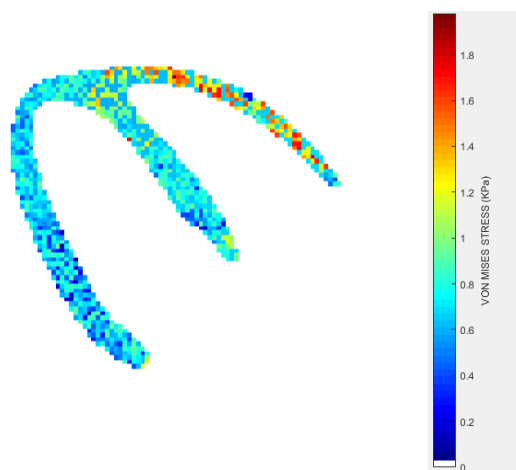
HR



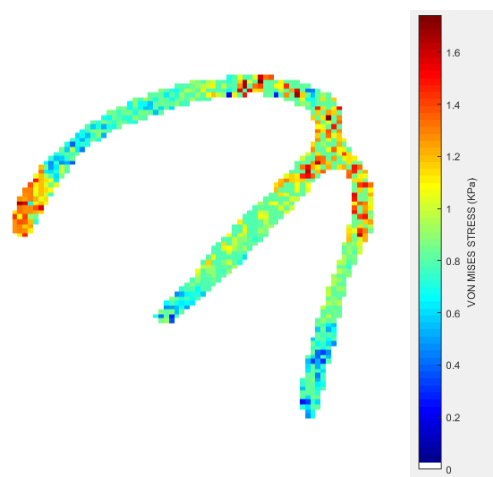
HRdex



SR

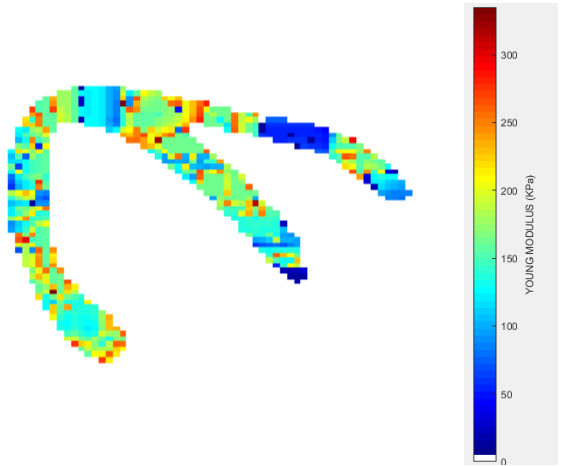


HV

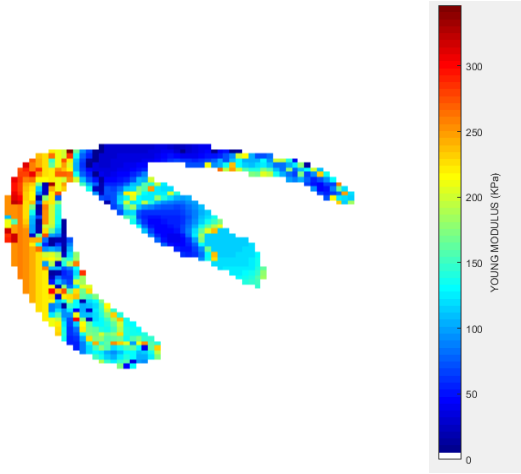


Vue 4 Chambres : Module de Young, fin systole.

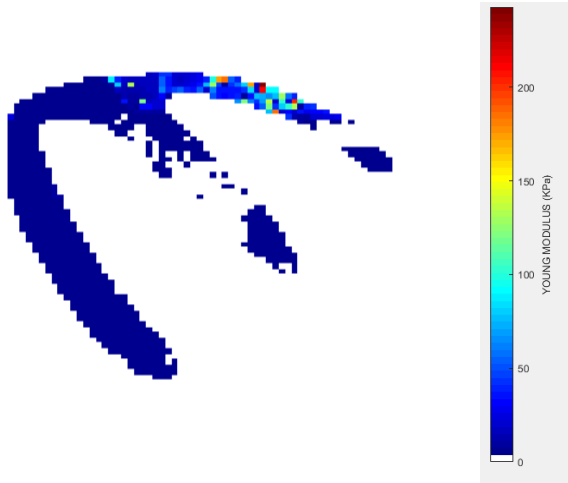
HR



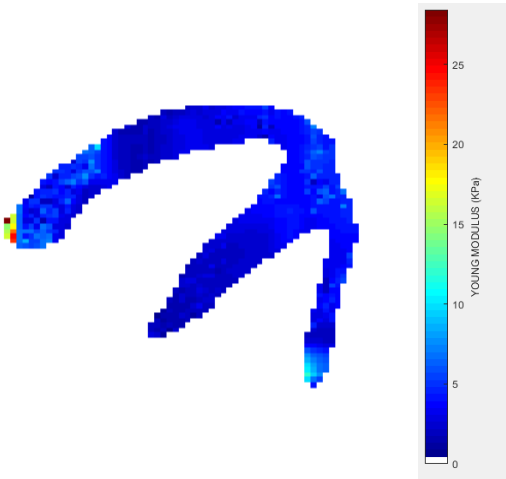
HRdex



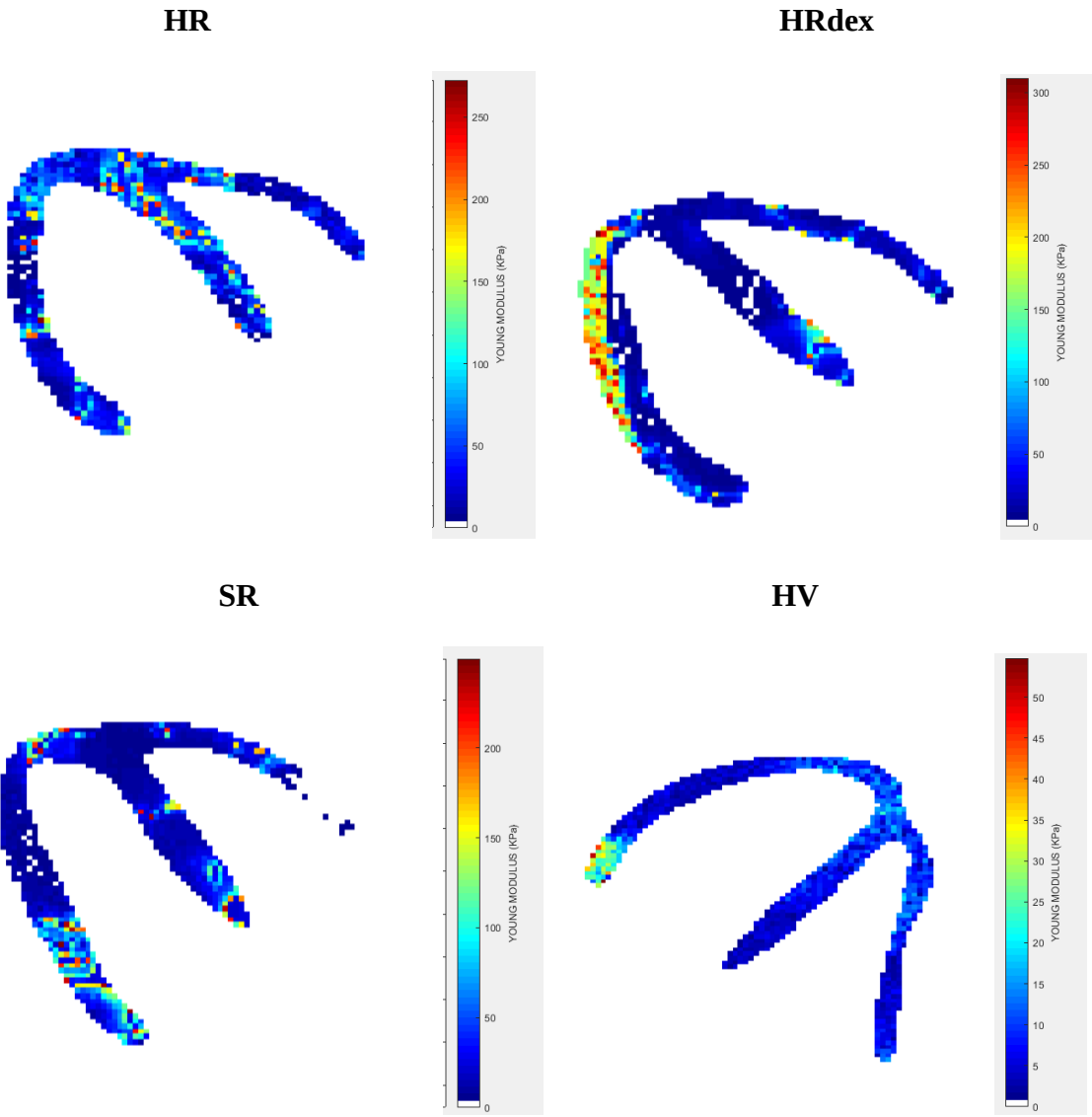
SR



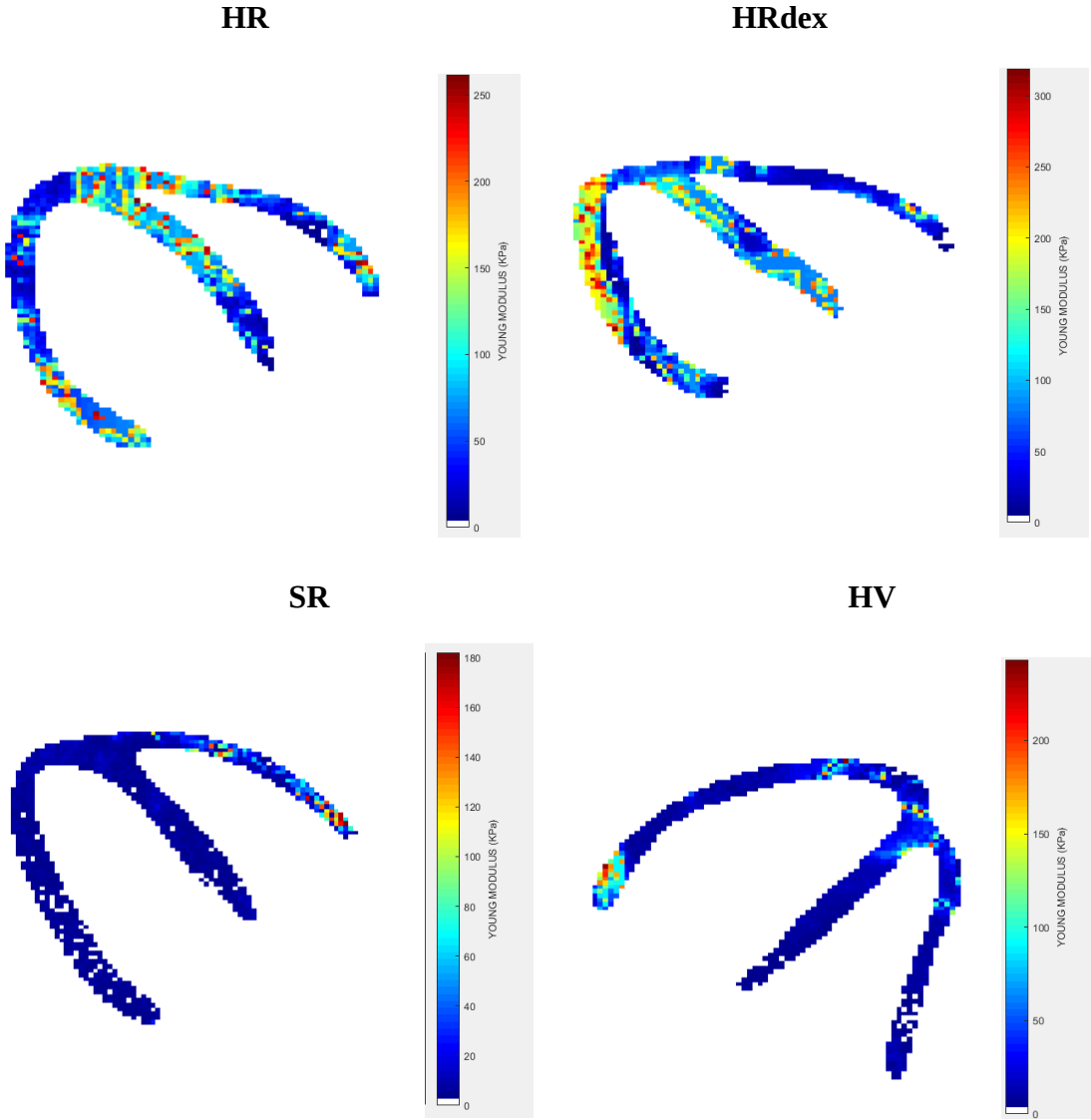
HV



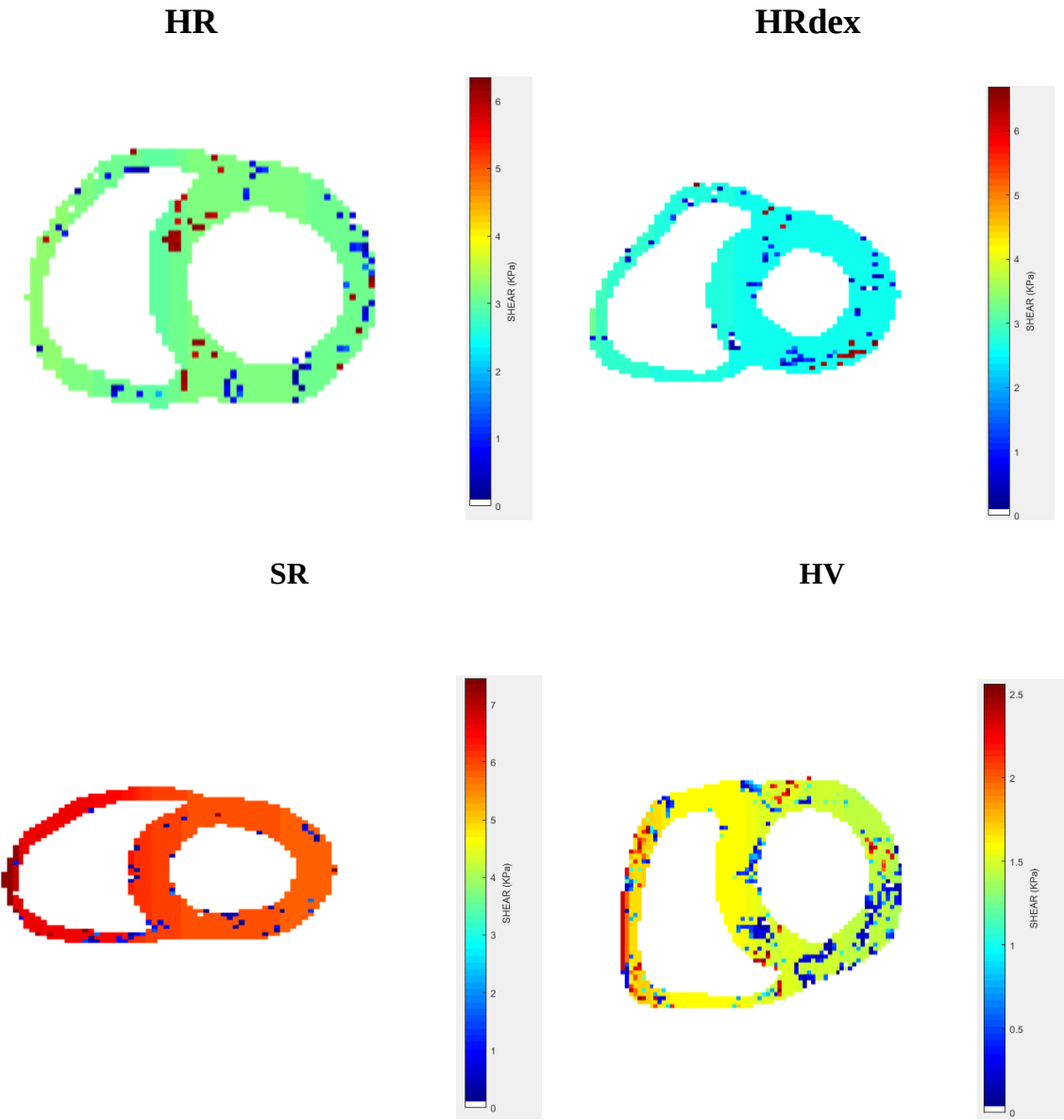
Vue 4 Chambres : Module de Young, début diastole.



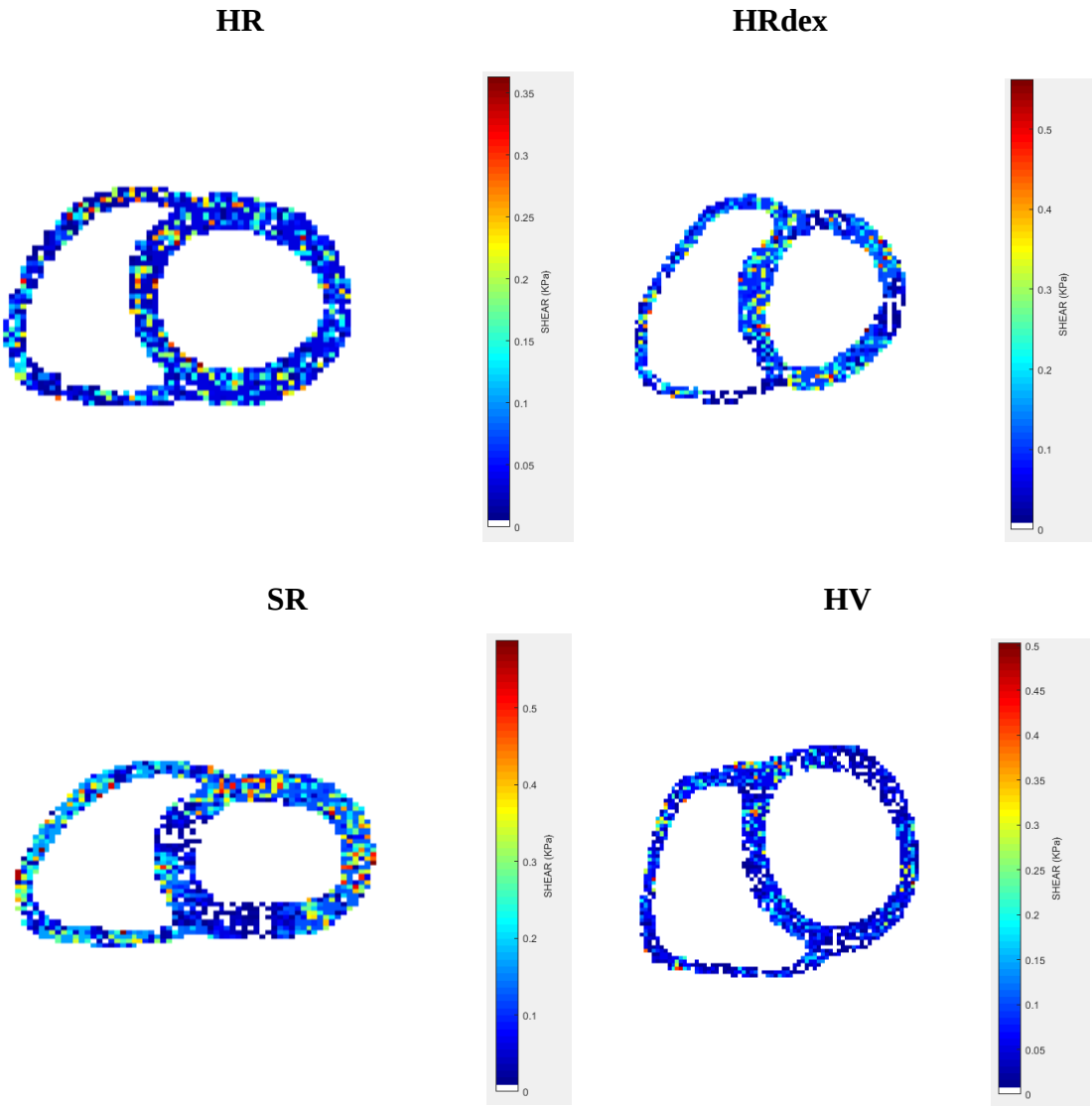
Vue 4 Chambres : Module de Young, fin diastole.



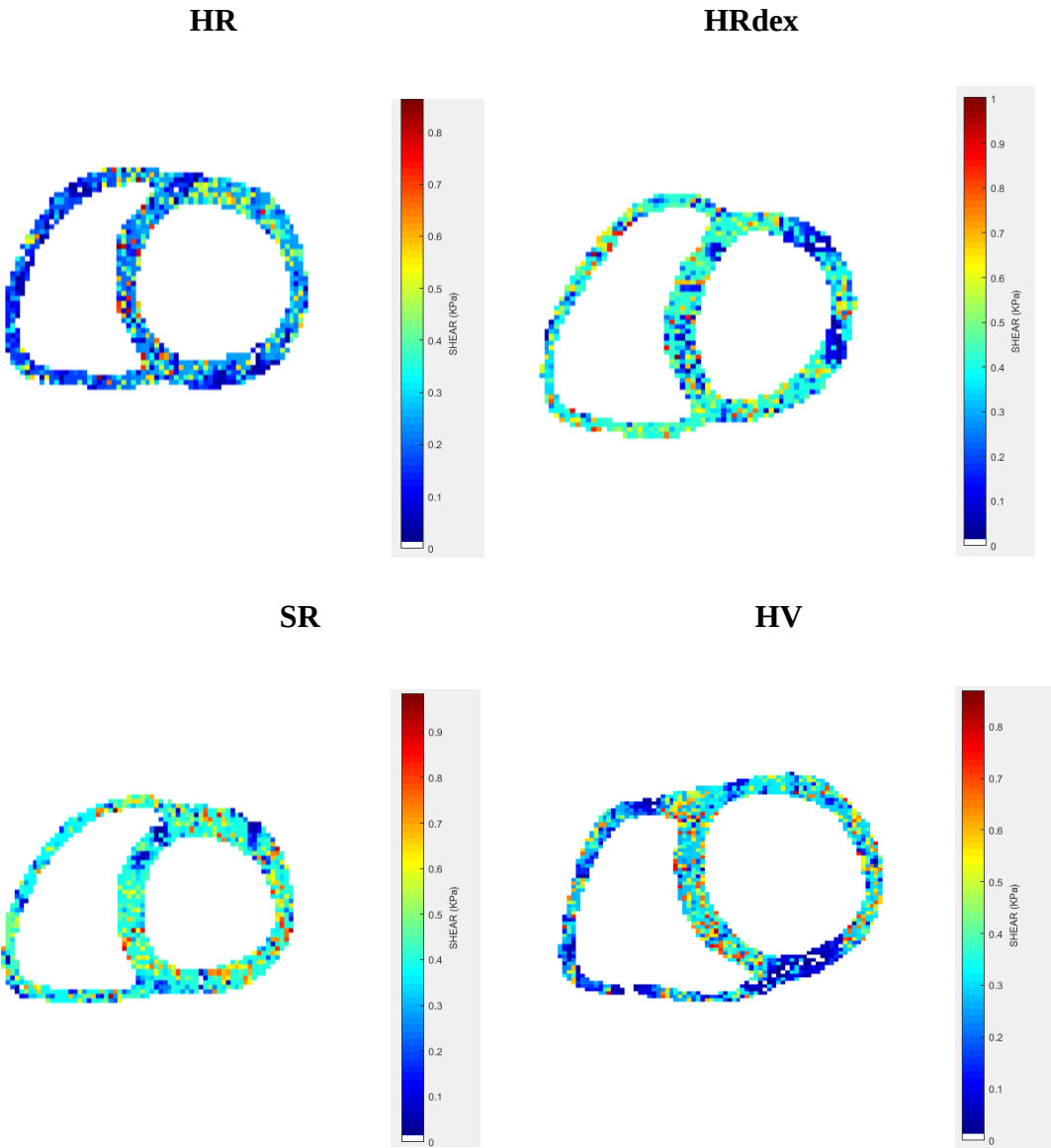
Vue Axiale : Contraintes en cisaillement, fin systole.



Vue Axiale : Contraintes en cisaillement, début diastole.

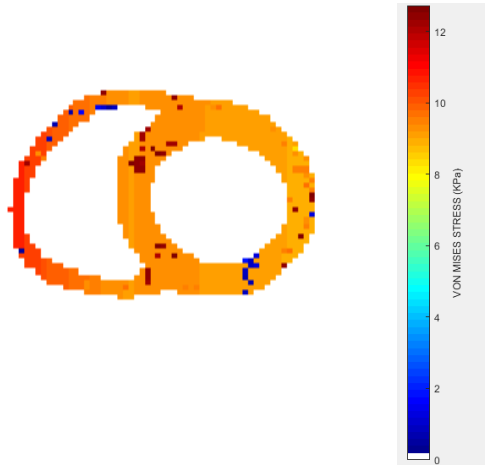


Vue Axiale : Contraintes en cisaillement, fin diastole.

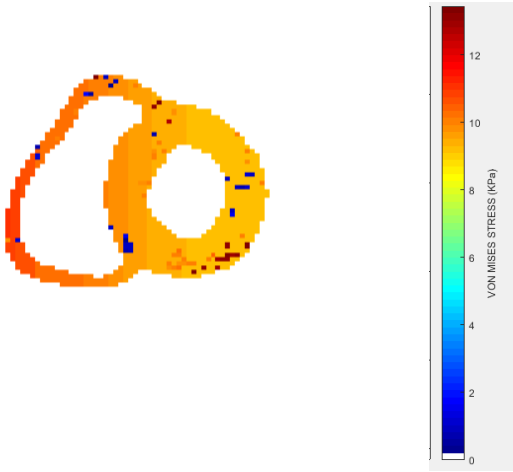


Vue Axiale : Contraintes de VON MISES, fin diastole.

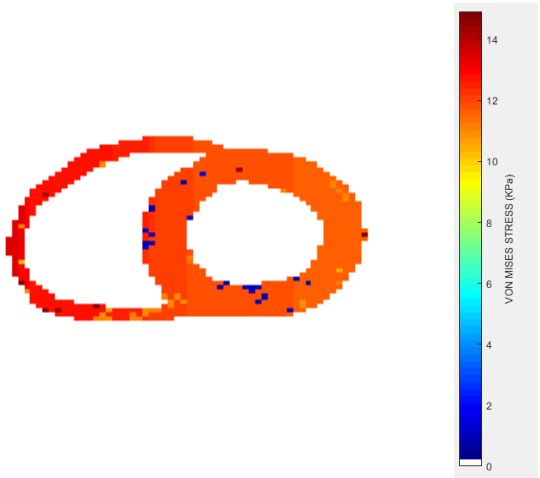
HR



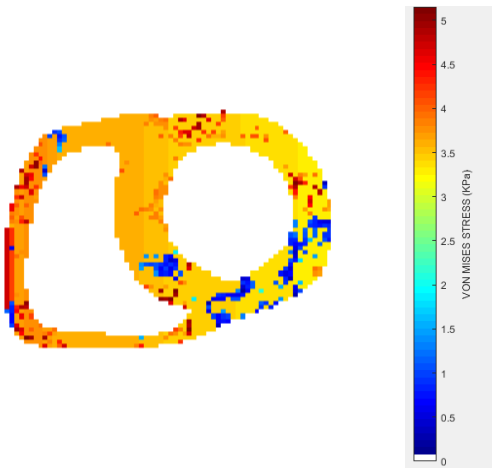
HRdex



SR

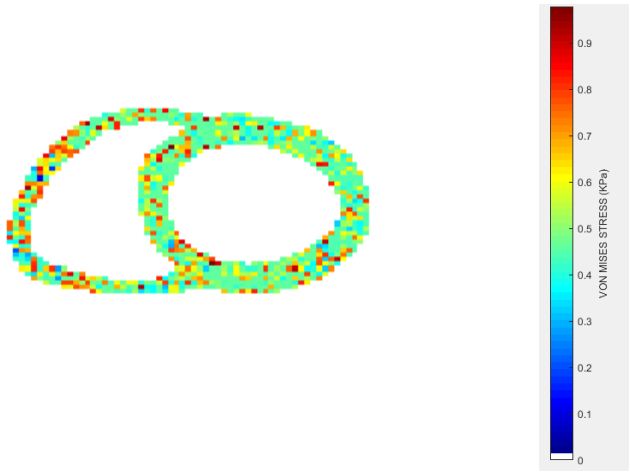


HV

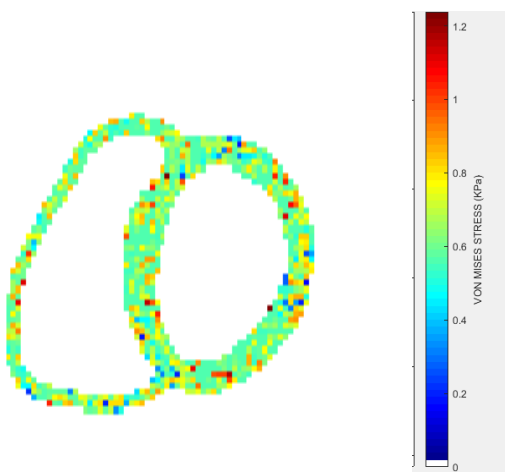


Vue Axiale : Contraintes de VON MISES, début diastole.

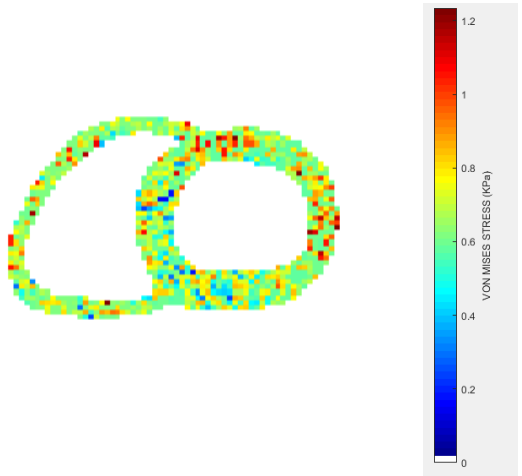
HR



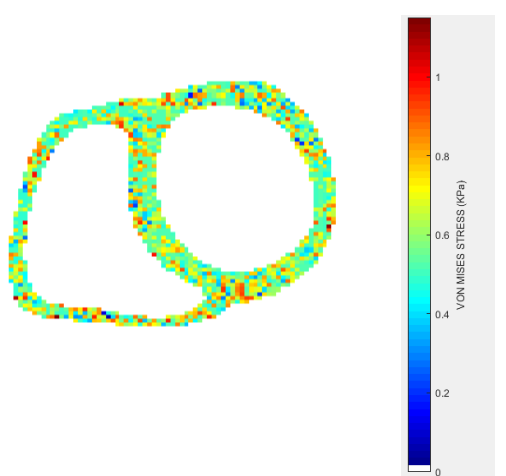
HRdex



SR

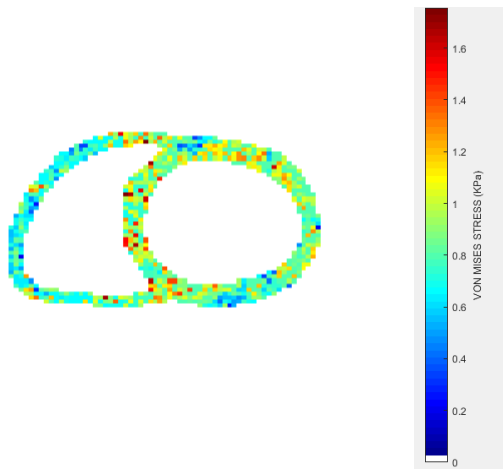


HV

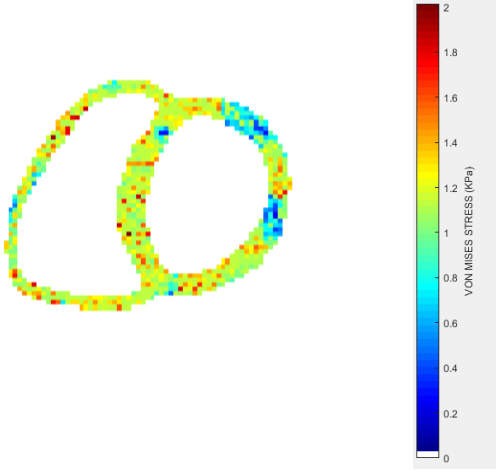


Vue Axiale : Contraintes de VON MISES, fin diastole.

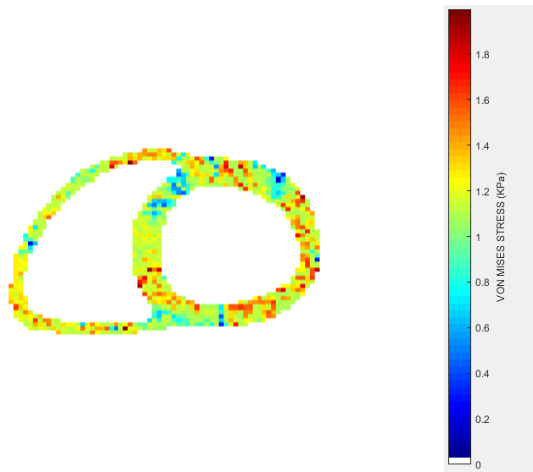
HR



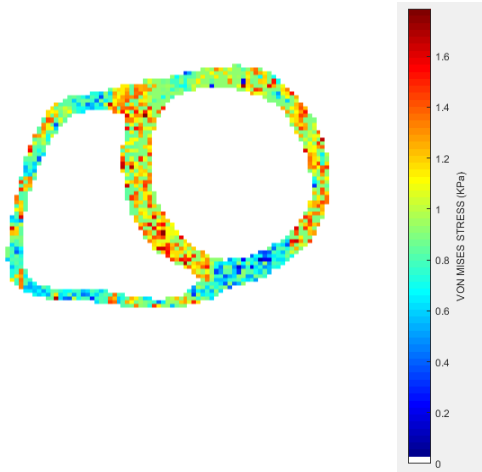
HRdex



SR

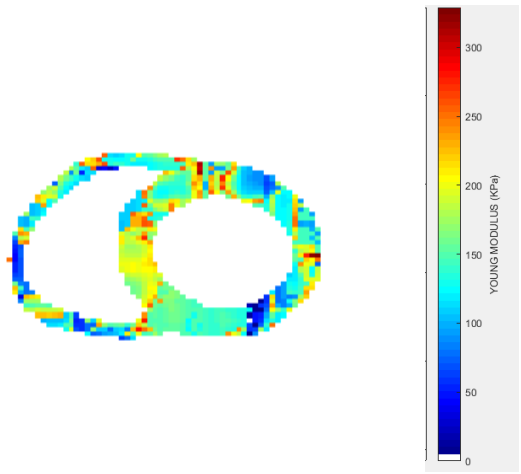


HV

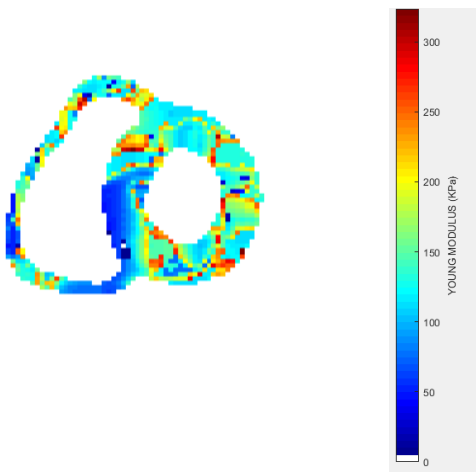


Vue Axiale : Module de Young, fin systole.

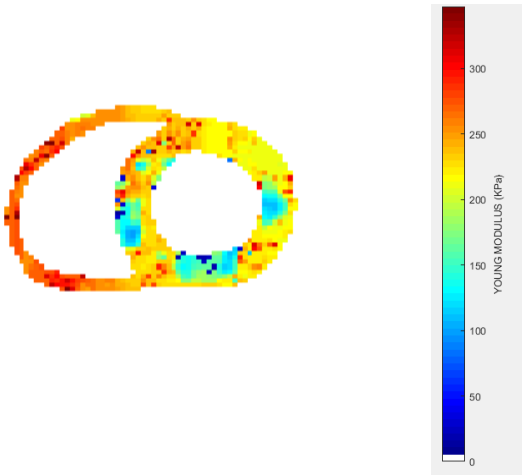
HR



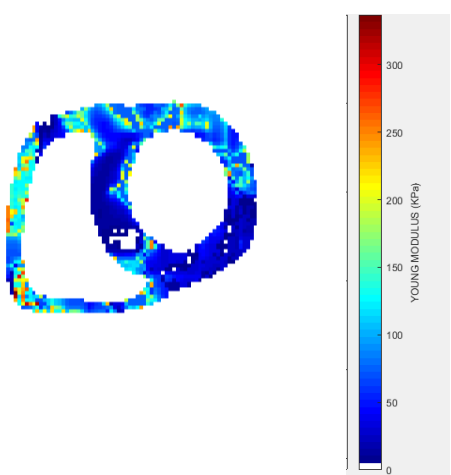
HRdex



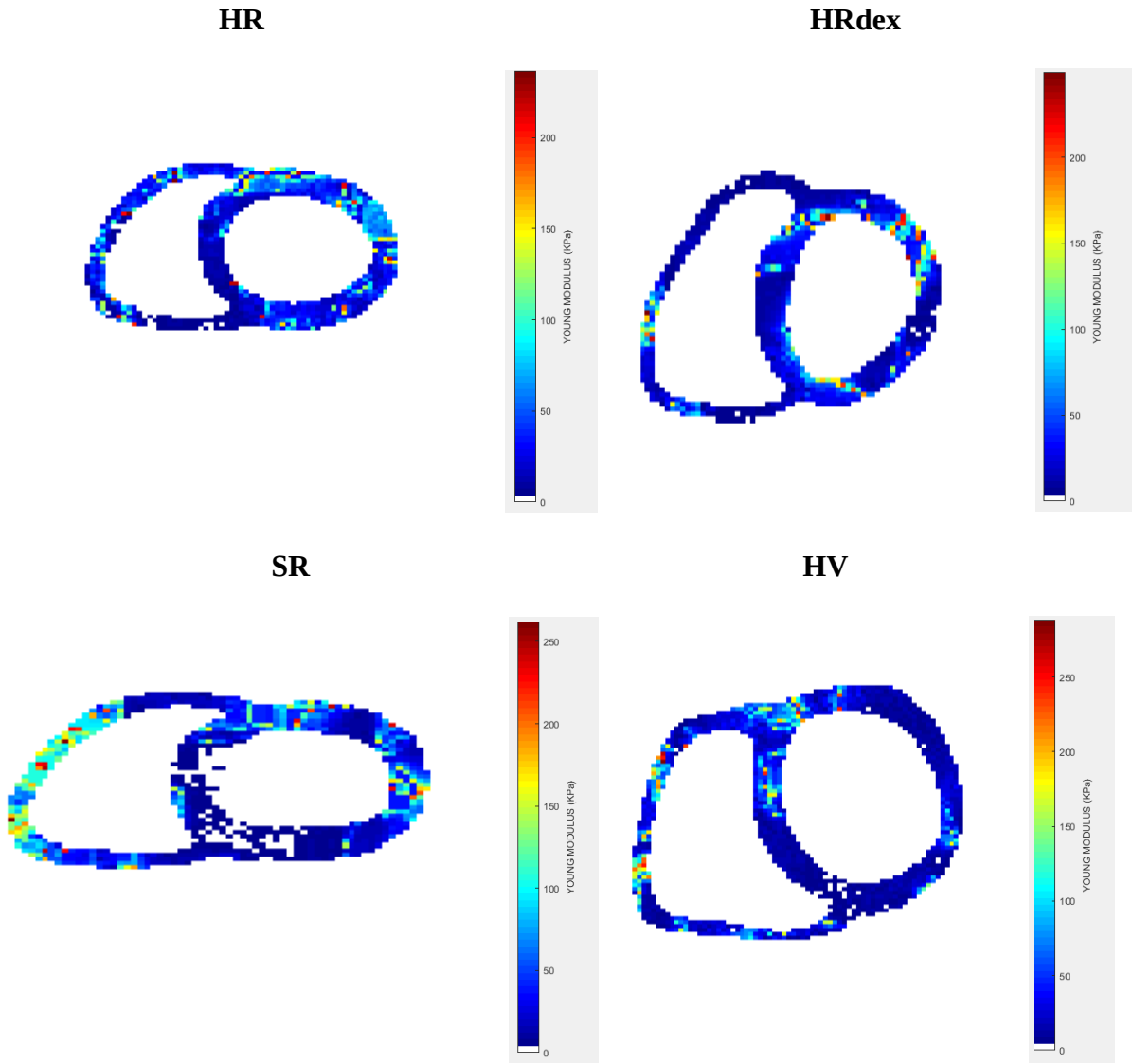
SR



HV

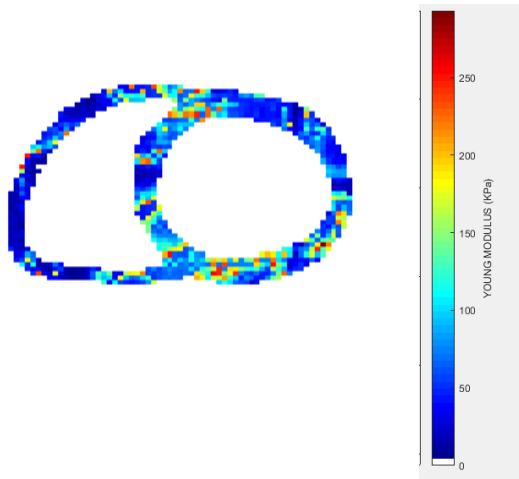


Vue Axiale : Module de Young, début diastole.

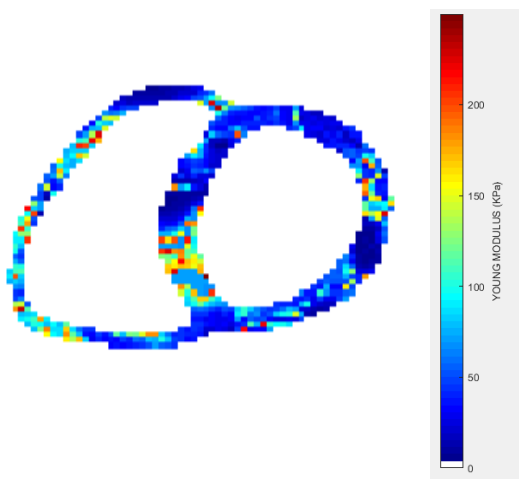


Vue axiale : Module de Young, fin diastole.

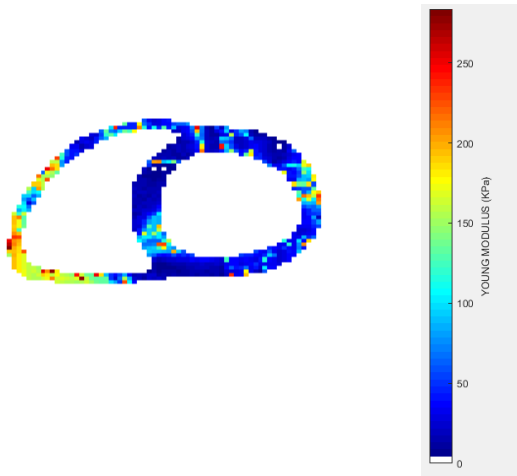
HR



HRdex



SR



HV

