

Titre: Simulation de l'hémodynamique ventriculaire gauche pour la
Title: caractérisation de la cardiotoxicité induite par la doxorubicine

Auteur: Agathe Bedoux
Author:

Date: 2023

Type: Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis

Référence: Bedoux, A. (2023). Simulation de l'hémodynamique ventriculaire gauche pour la
Citation: caractérisation de la cardiotoxicité induite par la doxorubicine [Mémoire de
maîtrise, Polytechnique Montréal]. PolyPublie.
<https://publications.polymtl.ca/54158/>

 **Document en libre accès dans PolyPublie**
Open Access document in PolyPublie

URL de PolyPublie: <https://publications.polymtl.ca/54158/>
PolyPublie URL:

**Directeurs de
recherche:** Delphine Périé-Curnier, & Sébastien Leclaire
Advisors:

Programme: Génie biomédical
Program:

POLYTECHNIQUE MONTRÉAL

affiliée à l'Université de Montréal

**Simulation de l'hémodynamique ventriculaire gauche pour la caractérisation de
la cardiotoxicité induite par la doxorubicine**

AGATHE BEDOUX

Institut de génie biomédical

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de *Maîtrise ès sciences appliquées*
Génie biomédical

Juillet 2023

POLYTECHNIQUE MONTRÉAL

affiliée à l'Université de Montréal

Ce mémoire intitulé :

**Simulation de l'hémodynamique ventriculaire gauche pour la caractérisation de
la cardiotoxicité induite par la doxorubicine**

présenté par **Agathe BEDOUX**

en vue de l'obtention du diplôme de *Maîtrise ès sciences appliquées*
a été dûment accepté par le jury d'examen constitué de :

L'Hocine YAHIA, président

Delphine PÉRIÉ-CURNIER, membre et directrice de recherche

Sébastien LECLAIRE, membre et codirecteur de recherche

Jean-Yves TRÉPANIER, membre

REMERCIEMENTS

Je souhaite dans un premier temps remercier Delphine Périé-Curnier pour la direction de ma maîtrise et pour son aide tout au long de celle-ci. La participation au projet PETALE sous votre direction a été très enrichissante, que ce soit d'un point de vue technique ou théorique.

Je remercie également mon co-directeur de maîtrise Sébastien Leclaire pour son aide précieuse et très certainement indispensable pour la création du modèle d'écoulement sanguin dans le ventricule gauche présenté dans ce mémoire. Nombreux de ses commentaires et conseils m'ont guidée pour la réalisation du modèle et la rédaction de ce mémoire.

J'adresse mes remerciements à la FRQNT, pour sa participation au financement de cette recherche. Je remercie également toute l'équipe de Zimmer CAS, qui m'a accueillie au sein de leur entreprise le temps d'un stage, et m'a permis d'appliquer mes connaissances et de développer de nouvelles compétences dans le domaine des dispositifs médicaux. Ces remerciements vont également aux organisateurs du programme MITACS Accélération et à Polytechnique Montréal, qui ont soutenu financièrement ce stage.

Mes remerciements vont également à Pierre, qui a partagé quelques-unes de mes difficultés d'étudiante en recherche, mais aussi tout autant de réussites, tout au long de nos études à l'UTC et à Polytechnique Montréal, durant notre stage à Zimmer, et devant nos élèves de GBM8214A. Je remercie également Egidie, Charles-Olivier, et Franck qui ont travaillé avec moi sur le projet PETALE, et plus particulièrement sur le volet IRM.

Plus personnellement, je remercie Germain de m'avoir accompagnée à l'autre bout du monde et soutenue dans la réalisation de ma maîtrise, tout en partageant ma passion pour la découverte de nouvelles randonnées au Québec. Je remercie également mes amis à l'autre bout de l'Atlantique, qui étaient toujours présents lors de mes courts passages en France. Enfin, je remercie mes parents pour leur soutien et leurs encouragements durant mes études.

RÉSUMÉ

Objectif :

Chez les patients atteints de leucémie lymphoblastique aïgue (LLA) infantile, la chimiothérapie basée sur la doxorubicine a fortement participé à l'amélioration du pronostic de survie cinq ans après le diagnostic. Toutefois, cet agent a été associé à une cardiotoxicité durant le traitement, mais également sur le long terme. Plus la dose cumulée reçue est importante, plus les patients sont à risque de développer des cardiomyopathies dans les années suivant la fin du traitement. L'atteinte du muscle cardiaque a été montrée à de multiples reprises, via l'utilisation de l'imagerie médicale ou encore des techniques de modélisation et de simulation du système cardiaque. Le diagnostic précoce de ces effets cardiotoxiques restent cependant un défi pour identifier les patients à risque, mais également pour mettre en lumière des biomarqueurs précoces de l'insuffisance cardiaque. Cette étude vise à étudier l'écoulement sanguin dans le ventricule gauche, encore jamais étudié chez ces patients, à l'aide de la modélisation numérique patient-spécifique basée sur l'imagerie médicale. Pour cela, nous proposons d'utiliser un modèle pré-existant (CircAdapt), et de développer une méthode pour la simulation patient-spécifique de l'écoulement sanguin dans le ventricule gauche basée sur l'imagerie par résonance magnétique cardiaque (IRMc).

Démarche scientifique et méthodes :

Au cours de cette étude, une analyse de l'hémodynamique ventriculaire gauche est proposée pour notre cohorte de patients survivants de LLA. Ces patients sont divisés en trois groupes, selon la dose de doxorubicine reçue : HR (Haut Risque, dose cumulée supérieure à $200mg/m^2$), SR (Risque Standard : dose cumulée inférieure à $200mg/m^2$) et HRdex (dose cumulée supérieure à $200mg/m^2$, avec traitement par agent cardioprotecteur, le dexrazoxane). L'hémodynamique ventriculaire gauche est analysée à l'aide de deux méthodes distinctes, l'une permettant une analyse de la vitesse sanguine aux valves au repos et à l'effort, et l'autre d'obtenir des informations plus précises sur le flux sanguin intraventriculaire.

La première méthode repose sur la personnalisation du modèle CircAdapt, un modèle groupé du cœur et de la circulation sanguine. Les variables d'entrée d'intérêt du modèle sont identifiées via la réalisation d'une étude de sensibilité du modèle, basée sur la méthode de Morris. Les variables à fort impact sont retenues, et celles étant non mesurées durant le suivi sont optimisées de façon inverse pour chaque patient, afin de faire correspondre les valeurs de sortie simulées par le modèle, et les valeurs mesurées par l'imagerie médicale. Le ratio des vitesses à la valve mitrale E/A (E pour *Early filling* et A pour *Atrial contraction*) et les

extremum de la pression artérielle sont utilisés pour réaliser cette optimisation inverse. Le modèle optimisé et patient-spécifique est ensuite utilisé pour simuler l'effort, en utilisant la fréquence cardiaque, la pression artérielle moyenne et le débit cardiaque mesuré durant le test d'effort cardiopulmonaire de chaque patient, à différentes charges. L'évolution de la vitesse maximale à travers les valves aortique et mitrale est ensuite extraite à chaque chargement, et comparée entre les différents groupes de patients HR, SR et HRdex.

La deuxième méthode propose une analyse plus précise de l'écoulement sanguin dans le ventricule gauche. Le modèle proposé a été entièrement créé au cours de cette étude et par l'étudiante, et son développement est ainsi détaillé. Il repose sur une démarche automatisée via ®MATLAB et ANSYS FLUENT de simulation de l'écoulement sanguin dans le ventricule gauche en deux dimensions basée sur la méthode de géométrie prescrite (GP) et sur l'IRMc. Le modèle prend en entrée la segmentation manuelle de la vue 3-Chambres du cœur et fournit en sortie la simulation de l'écoulement sanguin dans le ventricule gauche, selon la résolution temporelle et la résolution spatiale choisies. L'implémentation du modèle ainsi que les résultats obtenues sont dans un premier temps étudié chez un sujet sain, sans pathologie cardiaque connue, afin de procéder à une vérification, une validation et une critique du modèle. Ceci est effectué en comparaison à la littérature et à des données obtenues par IRM de flux 4D du ventricule gauche chez le même sujet. Le modèle automatisé développé est ensuite utilisé chez 5 sujets sains, 5 patients HR et 5 patients SR afin de comparer le cisaillement à la paroi extrait de la simulation entre les différents groupes. L'application du modèle est également testée en utilisant les images acquises par IRMc chez des sujets sains ayant suivi un protocole d'effort développé au sein de notre laboratoire.

Résultats :

L'optimisation inverse du modèle CircAdapt a permis la personnalisation du modèle pour 45 patients sur 53 patients. Chez les 8 patients restants, les différences entre les valeurs de sortie simulées et mesurées ont été jugées trop importantes pour une simulation adéquate. Les paramètres optimisés sont cohérents avec la cohorte de patients étudiés relativement jeunes et à majorité de sexe féminin. Une augmentation des composants de rigidité des modules associés aux systèmes artériel systémique et veineux pulmonaire est observée en comparaison aux données de référence CircAdapt. Cette augmentation est cohérente avec les observations soulevées dans la littérature dans le cas d'une dysfonction ventriculaire. La simulation de l'effort montre un changement subtil de la fonction cardiaque chez les survivants de LLA du groupe HR, notamment au niveau du pic de vitesse du sang à la valve aortique. Contrairement aux groupes SR et HRdex, cette vitesse n'augmente plus à partir d'une charge de 100W et jusqu'à 225W. Ce résultat suggère un défaut systolique du ventricule gauche, et pourrait

représenter un signe précoce de dysfonction cardiaque induite par la doxorubicine.

Le modèle développé pour l'analyse du flux sanguin dans le ventricule gauche a été vérifié, notamment l'implémentation du maillage dynamique. Cette étape est nécessaire pour simuler le mouvement des parois cardiaques tel qu'extrait de l'image, et ainsi permettre la personnalisation du modèle. Les résultats obtenus avec un modèle simplifié d'indentation mobile sont similaires à ceux de la littérature et indiquent donc une implémentation réussie. Une analyse de sensibilité a été réalisée sur le paramètre d'interpolation permettant de lisser la segmentation manuelle et permettre un mouvement lisse de la paroi cardiaque. De plus, des paramètres de résolution spatiale, de résolution temporelle, de linéarisation, et le nombre de cycles à simuler ont été identifiés de manière à obtenir une indépendance des résultats vis-à-vis de ces paramètres, tout en réduisant le temps de calcul. Enfin, les résultats extraits ont été comparés à ceux mesurés par IRM de flux 4D et à la littérature afin de valider et critiquer le modèle créé (observation de variations de pression physiologiques, présence de vortex observé à l'image, mais haute sensibilité au paramètre d'interpolation temporelle de la géométrie et donc à la segmentation manuelle).

L'utilisation de notre modèle chez notre cohorte de patients et des sujets sains montre un cisaillement moyen systématiquement plus faible chez les patients HR en comparaison aux sujets sains. Une analyse spatiale et temporelle de ce cisaillement montre notamment des différences significativement plus faibles dans la zone apicale et les zones médianes, ainsi que durant les périodes de fort mouvement ventriculaire (pic de vitesse E et pic d'éjection systolique). Les résultats sont plus variables entre les patients SR et sujets sains. Enfin, suite au protocole d'effort, l'évolution du cisaillement est variable d'un patient à un autre, parfois plus élevé, parfois plus faible, selon la zone étudiée et la période du cycle cardiaque étudiée.

Conclusion :

Les deux méthodes de modélisation proposées dans ce mémoire ont permis de mettre en évidence des changements subtils de la fonction ventriculaire gauche des survivants de LLA à plus haut risque de pathologies cardiaques. Ces observations sont aussi bien faites au repos, à l'aide du modèle développé basé sur la méthode de géométrie prescrite et l'IRM_c, ou à l'effort, à l'aide du modèle CircAdapt personnalisé et de données mesurées durant une épreuve d'effort cardiopulmonaire. Ces deux modèles représentent donc une piste d'intérêt pour l'identification des patients à risque, mais également pour l'étude des processus pathologiques touchant le système cardiaque.

Mots-clés : hémodynamique ventriculaire gauche, modélisation numérique, cardiotoxicité, doxorubicine, fonction cardiaque, effort.

ABSTRACT

Objective:

Doxorubicin-based chemotherapy has largely improved the survival rates in patients suffering from childhood acute lymphoblastic leukemia (cALL). However, it has been associated with a significant cardiotoxicity and induced cardiomyopathy both during treatment and years after remission. What's more, the higher the cumulative dose of received doxorubicin is, the higher the risk of developing a cardiomyopathy years after the end of the treatment will be. The resulting damage on cardiac muscles has been studied and described multiple times, using medical imaging and modelling techniques. Yet, early diagnosis of these cardiotoxic effects remain a challenge, in order to identify patients at risk, but also to characterise heart failure. This study aims to characterise blood flow inside the left ventricle, which is yet to be studied in these patients, using patient-specific modelling based on medical imaging. To achieve this goal, a pre-existing model (CircAdapt) is used, as well as as a new method to model patient-specific blood flow inside the left ventricle based on cardiac magnetic resonance (CMR) imaging.

Scientific approach and methods:

In this study, analysis of the left ventricular hemodynamics in cALL survivors is presented. A cohort of patients from the PETALE project is divided into three groups based on the cumulative dose of doxorubicin received, namely: HR (High Risk, who received more than $200\text{mg}/\text{m}^2$), SR (Standard Risk, who received less than $200\text{mg}/\text{m}^2$) and HRdex HR (High Risk, who received more than $200\text{mg}/\text{m}^2$, along with a cardioprotective agent, dexrazoxan). The left ventricular hemodynamics is analysed following two different methods.

The first method is based on the personalisation of the CircAdapt model, a lumped model of the heart and circulation, based on adaptable inputs. To personalise the model, inputs of interest were identified using a sensitivity analysis based on the Morris method. The most impacting inputs were selected, and among these variables, the ones that were monitored were personalised, and the ones that were not were reverse optimised in order to correlate measured outputs and simulated outputs. E/A ratio measured by Doppler echocardiography and arterial pressure measured by ECG gated cuff were used for reverse optimisation. The optimised and patient-specific model is then used to simulate exercise, by using heart rate, cardiac output, and mean arterial pressure monitored during cardiopulmonary exercise testing (CPET). Mean speed at the aortic and mitral valve are then extracted through time and compared between different groups of patients (HR, SR, HRdex).

The second method is a more precise analysis of blood flow inside the left ventricle. The developed model was entirely created during this study and its creating is detailed. It relies on an automated approach, using MATLAB and ANSYS FLUENT, to simulate the blood flow inside the left ventricle in two dimensions, based on the prescribed geometry method and CMR imaging. The model takes as input the manual segmentation of the 3-Chambers view, et gives as outputs the simulated blood flow, depending on chosen spatial resolution, temporal resolution and interpolation parameter. First and foremost, implementation of the model as well as obtained results are studied using CMR data from a healthy person. Verification, validation and review of the model is performed using literature data and 4D Flow CMR imaging of the left ventricle in the same person. The developed automated model is then used in 5 HR patients, 5 SR patients, 5 healthy individuals paired by age and sex. Shear stress at the ventricular wall was compared between these three different groups. The model was also tested to simulate stress, using CMR imaging right after a set of exercises designed in our lab.

Results:

Reverse optimisation of the CircAdapt model allowed personalisation of the model for 45 over 53 patients. For the 8 remaining patients, differences between simulated outputs and measured outputs were defined as too high for appropriate and patient-specific simulation. Optimised parameters were consistant with the studied cohort of patients, relatively young, and mainly female. An increase of the stiffness components of the systemic arterial module, and pulmonary venous module compared to the CircAdapt baseline is also consistent with literature data. Stress simulation suggested that a subtle change occurred in cardiac function, especially in the HR patients. Indeed, maximum speed at the aortic valve stopped increasing at a load higher than 100W in this group, while it consistently increased in the two other groups. This result imply a left ventricular systolic dysfunction in these patients, and might represent an early sign of doxorubicin-induced cardiac dysfunction.

The developed model for blood flow analysis inside the left ventricle was verified, particularly the implementation of the dynamic mesh. This step is indeed necessary to simulate the motion of cardiac walls, as extracted from the images, and therefore to personalise the model. The results obtained with a simplified mobile indentation model are quite similar to the literature and indicate a successful implementation. A sensitivity analysis of the temporal interpolation parameter was realised to assess the impact of a variation in the smoothing of the manual segmentation. What's more, spatial resolution parameters, time-step, linearisation residuals and the number of modeled cycles were identified to allow independent results while reducing computation time. Finally, extracted data were compared with those mea-

sured during 4D Flow CMR imaging and literature data to validate and review the model, which allowed to raise its strengths (physiological vorticity, pressure and stress) and weaknesses (high sensitivity to the temporal interpolation parameter of the geometry, and thus, to manual segmentation).

The use of the model in our cohort of patients and healthy individuals show a shear stress at the left ventricular wall systematically lower in HR patients compared to healthy individuals. A spatial and temporal analysis of this shear stress reveals significant differences at the apical and median zones, as well as during phases of the cardiac cycle characterised by large wall motion (E wave peak and systolic ejection peak). Results are fluctuating when comparing healthy individuals and SR patients, with shear stress sometimes higher, and sometimes lower, depending on the studied duo of patients, zone or phase. A similar observation is made when comparing rest data and exercise data in the healthy subjects.

Conclusion:

The two modelling techniques introduced in this work allowed to highlight subtle changes in the left ventricular function in cLLA survivors with a high risk of cardiac dysfunction. The resulting observations are made at rest, using our model based on prescribed geometry and CMR imaging, or during exercise, using the personalised CircAdapt model and data monitored during CPET. Thus, these two models are of interest to identify patients at risk and to further understand the pathological processes that occur during cardiac dysfunction.

Keywords: left ventricular hemodynamics, computer modelling, cardiotoxicity, doxorubicin, cardiac function, exercise.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	iii
RÉSUMÉ	iv
ABSTRACT	vii
TABLE DES MATIÈRES	x
LISTE DES TABLEAUX	xiii
LISTE DES FIGURES	xv
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	xix
LISTE DES ANNEXES	xx
CHAPITRE 1 INTRODUCTION	1
CHAPITRE 2 REVUE DE LITTÉRATURE	3
2.1 Physiologie cardiaque	3
2.1.1 Anatomie et cycle cardiaque	3
2.1.2 Paramètres hémodynamiques cardiaques	5
2.1.3 Caractéristiques de l'écoulement sanguin	8
2.2 Imagerie par résonnance magnétique cardiaque	8
2.2.1 Fonctionnement de l'IRM et séquences d'acquisition d'intérêt	9
2.2.2 Etude de l'écoulement sanguin dans le cœur.	11
2.2.3 Applications à la caractérisation de la cardiotoxicité induite par doxorubicine	12
2.3 Modélisation de l'hémodynamique du ventricule gauche	14
2.3.1 Modèle groupé : CircAdapt	15
2.3.2 Modèle numérique de l'écoulement sanguin dans le ventricule gauche	16
2.3.3 Modèle numérique basé sur l'IRMc	17
CHAPITRE 3 DEMARCHE SCIENTIFIQUE ET OBJECTIFS	25
3.1 Cohorte de patients	25
3.2 Choix des modalités d'étude de l'hémodynamique	25

3.2.1	Personnalisation du modèle CircAdapt	26
3.2.2	Développement d'un modèle numérique de l'hémodynamique du ventricule gauche patient-spécifique	26
3.3	Pertinence de l'étude de l'hémodynamique à l'effort	27
3.4	Objectifs	27
CHAPITRE 4 MODELISATION DE L'HEMODYNAMIQUE DU VENTRICULE GAUCHE : OPTIMISATION DU MODELE CIRCADAPT ET SIMULATION DE L'EFFORT		
4.1	Introduction	28
4.2	Matériels et méthodes	30
4.2.1	Cohorte de patients et tests réalisés	31
4.2.2	Modèle CircAdapt	32
4.2.3	Analyse de sensibilité	32
4.2.4	Optimisation inverse	34
4.2.5	Simulation de l'effort	35
4.2.6	Analyses statistiques	35
4.3	Résultats	36
4.3.1	Analyse de Morris	36
4.3.2	Optimisation du modèle CircAdapt	40
4.3.3	Simulation de l'effort	41
4.4	Discussion et conclusion	43
CHAPITRE 5 MODELISATION DE L'HEMODYNAMIQUE DU VENTRICULE GAUCHE : DEVELOPPEMENT D'UN MODELE NUMERIQUE PAR GEOMETRIE PRESCRITE		
5.1	Introduction	45
5.2	Matériels et méthodes	46
5.2.1	Segmentation et reconstruction de la géométrie cardiaque	46
5.2.2	Maillage du domaine fluide	48
5.2.3	Modèle mathématique	50
5.2.4	Vérification du modèle	52
5.2.5	Validation du modèle	57
5.3	Résultats	58
5.3.1	Vérification de la méthode d'implémentation du mouvement de la frontière mobile	58
5.3.2	Reconstruction géométrique et interpolation temporelle	61

5.3.3	Vérification de l'indépendance des résultats vis-à-vis de la discrétisation spatiale et temporelle	65
5.3.4	Vérification de l'indépendance des résultats vis-à-vis du nombre de cycles simulés	68
5.3.5	Validation	68
5.4	Discussion et conclusion	72
CHAPITRE 6 MODELISATION DE L'HEMODYNAMIQUE DU VENTRICULE GAUCHE : APPLICATIONS DU MODELE PAR GEOMETRIE PRESCRITE CHEZ LES SURVIVANTS DE LLA ET SIMULATION DE L'EFFORT		74
6.1	Introduction	74
6.2	Matériels et méthodes	75
6.2.1	Cohorte de patients et tests réalisés	76
6.2.2	Simulation de l'écoulement sanguin dans le ventricule gauche	78
6.2.3	Analyse des résultats de simulation	78
6.2.4	Analyse statistique	79
6.3	Résultats	79
6.3.1	Reconstruction géométrique	79
6.3.2	Caractéristique de l'écoulement sanguin chez les survivants de LLA	83
6.3.3	Caractéristique de l'écoulement sanguin à l'effort	85
6.4	Discussion et conclusion	85
CHAPITRE 7 CONCLUSION		88
7.1	Synthèse des travaux	88
7.2	Limitations de la solution proposée et perspectives de recherche future	89
7.2.1	Personnalisation du modèle CircAdapt	89
7.2.2	Modélisation patient-spécifique de l'hémodynamique ventriculaire gauche basée sur l'IRMc	90
7.2.3	Recherches futures	91
RÉFÉRENCES		92
ANNEXES		106

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1	Valeurs physiologiques cardiaques de référence.	8
Tableau 2.2	Séquences IRM pour l'analyse de l'écoulement sanguin.	11
Tableau 2.3	Caractérisation de la cardiotoxicité induite par doxorubicine à l'aide de l'IRMc dans le cadre du projet PETALE [1].	14
Tableau 2.4	Modèles pour la simulation de l'écoulement sanguin dans le ventricule gauche spécifique au patient.	21
Tableau 4.1	Données caractérisant la cohorte de patients.	31
Tableau 4.2	Exemple de données cardiaques monitorées durant l'effort chez un patient.	35
Tableau 5.1	Conditions aux limites du modèle.	54
Tableau 5.2	Paramètres de résolution spatiale.	55
Tableau 5.3	Paramètres de résolution temporelle.	55
Tableau 5.4	Paramètres de la couche limite (si présente).	55
Tableau 5.5	Paramètres de résolution spatiale.	56
Tableau 5.6	Paramètres de résolution temporelle.	57
Tableau 5.7	Vitesse maximale extraite de la simulation de Demirdžić et Perić, pour un incrément de temps de $\frac{T}{200}$	58
Tableau 6.1	Données générales sur les patients étudiés et correspondance entre sujet sain, patient SR et patient HR.	76
Tableau 6.2	Paramètres hémodynamiques mesurés chez les sujets sains au repos et suite au protocole d'effort.	78
Tableau 6.3	Périodes caractéristiques étudiées au cours du cycle cardiaque.	79
Tableau 6.4	Comparaison des géométries tirées de l'acquisition au repos et de l'acquisition à l'effort. STS : surface télésystolique, STD : surface télédias-tolique, SES : surface d'éjection systolique.	82
Tableau 6.5	Comparaison du cisaillement à la paroi (Pa) entre le groupe HR et le groupe HV, selon la zone du ventricule gauche étudiée (moyenne des mesures temporelles).	83
Tableau 6.6	Comparaison du cisaillement à la paroi (Pa) entre le groupe HR et le groupe HV, selon le temps du cycle cardiaque étudié (moyenne des mesures spatiales).	83

Tableau A.1	Discrétisation des variables d'entrée du modèle CircAdapt pour l'analyse de Morris. L : <i>left</i> , gauche, R : <i>right</i> , droit, V : ventricule, A : <i>atria</i> , oreillette	106
Tableau B.1	Fonctions utilisées pour la reconstruction géométrique.	111
Tableau B.2	Fonctions utilisées pour la correspondance des nœuds FLUENT avec leur trajectoire définie sous ®MATLAB.	116
Tableau B.3	Fonctions utilisées pour définir les conditions aux frontières sous Fluent.	118
Tableau C.1	Simulations réalisées et paramètres de discrétisation temporelle et spatiale associés.	119

LISTE DES FIGURES

Figure 2.1	Section du cœur sous une vue antérieure caractérisant les principales structures de l'anatomie cardiaque. Tirée de [2].	4
Figure 2.2	Diagramme de Wiggers chez le sujet sain. Tirée de [2].	6
Figure 2.3	Courbe pression-volume au cours du cycle cardiaque. (1) Fin de systole et début de diastole, le coeur se relaxe à volume constant (relaxation isovolumique), la pression diminue jusqu'à arriver en (2). La valve mitrale s'ouvre, et remplissage du ventricule jusqu'à (3) (fin de diastole), début de systole : le muscle se contracte à volume constant (contraction isovolumique) ; et en (4) la valve aortique s'ouvre : il y a éjection dans l'artère. Fermeture de la valve aortique et retour à (1).	7
Figure 2.4	Représentation schématique du modèle CircAdapt. Tirée de [3]. . . .	15
Figure 4.1	Schéma des étapes suivies au cours afin de personnaliser le modèle CircAdapt et simuler l'effort chez notre cohorte de patients.	30
Figure 4.2	Modèle CircAdapt et variables simulées d'intérêt. AV : valve aortique, MV : valve mitrale, PV : valve pulmonaire, TV : valve tricuspide, LV : ventricule gauche, RV : ventricule droit, RA : oreillette droite, LA : oreillette gauche. Figure adaptée de [3].	33
Figure 4.3	Influence des variables d'entrée classées par la valeur de la moyenne absolue des EE sur la vitesse du sang à la valve mitrale. Les acronymes sont détaillés en Annexe A.	37
Figure 4.4	Influence des variables d'entrée classées par la valeur de la moyenne absolue des EE sur la vitesse du sang à la valve aortique. Les acronymes sont détaillés en Annexe A.	37
Figure 4.5	Influence des variables d'entrée classées par la valeur de la moyenne absolue des EE sur la pression à la valve aortique. Les acronymes sont détaillés en Annexe A.	38
Figure 4.6	Résultats de l'analyse de Morris sur la vitesse du sang à la valve mitrale. Les acronymes sont détaillés en Annexe A.	38
Figure 4.7	Résultats de l'analyse de Morris sur la vitesse du sang à la valve aortique. Les acronymes sont détaillés en Annexe A.	39
Figure 4.8	Résultats de l'analyse de Morris sur la pression à la valve aortique. Les acronymes sont détaillés en Annexe A.	39

Figure 4.9	Résultats de l'optimisation du modèle CircAdapt selon la catégorie de patients.	41
Figure 4.10	Evolution de la vitesse maximales temporelles moyennes pour chaque groupe de patients avec augmentation de l'effort. HR : $n = 20$, SR : $n = 10$, HRdex : $n = 12$. WL 0 : 0-25W, WL 1 : 25-50W, WL 2 : 50-75W, WL 3 : 75-100W, WL 4 : 100-125W, WL 5 : 125-150W, WL 6 : 150-175W, WL 7 : 175-200W, WL 8 : 200W-225W.	42
Figure 5.1	Méthode de reconstruction géométrique et création de la première géométrie sur SpaceClaim.	47
Figure 5.2	Méthode d'implémentation du maillage dynamique sous Fluent, et automatisé sous Matlab R2021.	49
Figure 5.3	Visualisation du profil parabolique spatial de la vitesse d'entrée (valve mitrale) en deux temps du cycle cardiaque.	52
Figure 5.4	Géométrie du modèle simple utilisé pour la vérification du maillage dynamique. Adaptée de [4].	53
Figure 5.5	Zone de l'indentation maillée selon les caractéristiques du maillage fin avec inflation (couche limite).	55
Figure 5.6	Evolution de la vitesse maximale en fonction du temps caractéristique t^* à différentes résolution spatiale, pour une résolution temporelle caractérisée par un incrément de temps de $\frac{T}{200}$	59
Figure 5.7	Evolution de la vitesse maximale en fonction du temps caractéristique t^* à différentes résolution temporelle, pour un maillage fin.	59
Figure 5.8	Evolution de la vitesse maximale en fonction du temps caractéristique t^* pour un maillage fin et un incrément de temps de $\frac{T}{200}$, sans inflation et avec ajout d'inflation.	59
Figure 5.9	Evolution de la contrainte de cisaillement aux différentes positions de la paroi supérieure (immobile) à différents temps caractéristiques. Le graphe en haut correspond aux résultats de Demirdžić et Perić, et le graphe en bas aux résultats de cette étude.	60
Figure 5.10	Evolution de la surface ventriculaire gauche avec une interpolation basée sur les courbes de Bézier.	62
Figure 5.11	Géométrie reconstruite et interpolée en fin de systole.	62

Figure 5.12	Comparaison des interpolations obtenues pour différentes valeurs du paramètre de lissage p . La première colonne donne la valeur de p utilisée, la deuxième montre l'évolution de la surface de la géométrie interpolée en comparaison aux géométries reconstruites et segmentées. La troisième colonne montre l'évolution de la coordonnée x d'un point proche de l'apex, et la quatrième colonne de la coordonnée y . Au-dessus de $p = 0,99998$, l'évolution de la surface n'est plus monotone.	63
Figure 5.13	Comparaison des interpolations obtenues pour différentes valeurs du paramètre de lissage p . Les géométries montrées sont celles en fin de systole et en fin de diastole.	64
Figure 5.14	Vérification de l'indépendance des résultats vis-à-vis de la résolution temporelle. Les différences relatives sont calculées par rapport à la résolution la plus faible (T4). La ligne pointillée rouge correspond à un seuil de 5%.	66
Figure 5.15	Vérification de l'indépendance des résultats vis-à-vis de la résolution spatiale. Les différences relatives sont calculées par rapport à la résolution la plus faible (M5). La ligne pointillée rouge correspond à un seuil de 5%.	66
Figure 5.16	Visualisation des champs de vitesse à différents temps du cycle cardiaque, montrant une bonne indépendance des résultats entre le maillage 3 et le maillage 5.	67
Figure 5.17	Evolution de la pression relative moyenne au cours du cycle cardiaque simulé pour les différents maillages étudiés.	67
Figure 5.18	Comparaison des cycles 4 et 6 à deux temps du cycle cardiaque. . . .	68
Figure 5.19	Comparaison des conditions appliquées à l'entrée du flux et à la sortie (évolution de la vitesse moyenne au cours du temps). La Figure à gauche est obtenue pour $p = 0,99995$, la Figure centrale pour $p = 0,9999$ et la Figure à droite a été extraite des données de CVI42. . . .	69
Figure 5.20	Comparaison des contours de pression observés (en haut) et simulés (en bas) à différents instants caractéristiques du cycle cardiaque : a) Début de systole, b) Fin de systole, c) Début de diastole, et d) Milieu de diastole.	70
Figure 5.21	Comparaison des résultats observés (à gauche) et simulés (à droite) aux pics de cisaillement (fin de systole et début de diastole).	71

Figure 5.22	Comparaison des vitesses observées (en haut) et simulées (en bas) à différents instants caractéristiques du cycle cardiaque : a) Milieu de systole, b) Début de diastole, et c) Fin de diastole.	71
Figure 6.1	Evolution surfacique du ventricule gauche reconstruit en 2D avec bonne distinction des phases du cycle cardiaque (sujet HV03 au repos). 1) Contraction isovolumique, 2) Systole, 3) Relaxation isovolumique, 4) Remplissage passif, 5) Diastase, 6) Remplissage actif.	80
Figure 6.2	Evolution surfacique du ventricule gauche reconstruit en 2D chez les patients présentant une faible démarcation des différentes étapes de la diastole.	81
Figure 6.3	Evolution surfacique du ventricule gauche reconstruit en 2D non monotone chez le patient P097.	82
Figure 6.4	Comparaison du cisaillement à la paroi entre les sujets HV et les patients HR, deux à deux. Les boîtes à moustache sont basées sur les mesures de cisaillement moyen aux cinq différentes zones, et aux sept différents temps du cycle cardiaque. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$	84
Figure C.1	Présentation des moyenne des différences relatives en %, maillage sans inflation.	120
Figure C.2	Présentation des moyennes des différences relatives en %, maillage avec inflation.	120
Figure C.3	Evolution de la vitesse maximale en fonction du temps caractéristique t^* pour un incrément de temps égal à $\frac{T}{200}$ <i>versus</i> $\frac{T}{300}$).	124
Figure C.4	Evolution de la vitesse maximale en fonction du temps caractéristique t^* pour le maillage fin <i>versus</i> le maillage ultra fin.	124

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

OMS	Organisation Mondiale de la Santé
LLA	Leucémie Lymphoblastique Aigüe
IRMc	Imagerie par Résonnance Magnétique cardiaque
VTD	Volume Télédiastolique
VTs	Volume Télésystolique
VES	Volume d'Ejection Systolique
IC	Index Cardiaque
2D	à 2 dimensions
3D	à 3 dimensions
4D	à 4 dimensions
ADN	Acide Desoxyribonucléique
FVM	Méthode des Volumes Finis
HR	Risque Elevé
SR	Risque Standard
HRdex	Risque Elevé avec dexrazoxane

LISTE DES ANNEXES

Annexe A	Analyse de Morris	106
Annexe B	Démarche d'automatisation du modèle ventriculaire gauche	107
Annexe C	Vérification de l'implémentation du mouvement de la paroi à l'aide d'un modèle simplifié	119
Annexe D	Reconstruction géométrique et interpolation temporelle	125

CHAPITRE 1 INTRODUCTION

Les pathologies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité dans le monde, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estimant celles-ci responsables de 31% des décès mondiaux en 2023. Pour ces raisons, l'OMS souligne l'intérêt d'une détection précoce et d'une prise en charge adaptée chez les personnes souffrant de maladies cardiovasculaires ou exposées à un risque élevé de maladies cardiovasculaires. Notamment, l'insuffisance cardiaque est une incapacité du cœur à répondre aux besoins de l'organisme, déclenchée par une atteinte musculaire ou valvulaire, et pouvant mener au décès du patient. Le mémoire présenté ici s'inscrit dans le projet PETALE du Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, dont l'objectif est l'étude des effets secondaires à long-terme chez les survivants de leucémie lymphoblastique aigüe (LLA) traités par doxorubicine, un agent de chimiothérapie. Suite à l'administration de doxorubicine, il a été observé une atteinte de la fonction cardiaque suite au traitement, notamment au niveau du ventricule gauche, pouvant mener à une insuffisance cardiaque. Le ventricule gauche est la chambre cardiaque responsable de l'envoi du sang riche en oxygène vers l'aorte et donc vers les muscles, organes et tissus de l'organisme. De ce fait, il s'agit de la chambre cardiaque principale de pompage du sang, possédant une paroi cardiaque plus épaisse que le ventricule droit, et une capacité de contraction plus importante [5,6]. Pour ces raisons, l'insuffisance cardiaque est souvent le résultat d'un défaut de la fonction ventriculaire gauche.

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, un remodelage de la paroi cardiaque est visible avec une modification des propriétés mécaniques. Liu et Wang (2019) [7] et Roe et al. (2017) [8] montrent par exemple une augmentation de la rigidité du tissu cardiaque du ventricule gauche en présence d'insuffisance cardiaque, liée à une dysfonction diastolique.

Toutefois, ces symptômes ne sont souvent visibles qu'une fois l'insuffisance cardiaque installée, et ne sont pas forcément adaptés à un diagnostic précoce de celle-ci. L'étude de la fonction cardiaque chez les survivants de LLA dans le cadre du projet PETALE a donc deux objectifs distincts : le développement d'un outil d'analyse et diagnostique non-invasif de la fonction cardiaque chez les survivants de LLA, afin d'identifier les patients à risque et leur proposer un suivi thérapeutique adapté, et plus globalement, l'identification de biomarqueurs précoces de l'insuffisance cardiaque. Au cours des années précédentes, il a ainsi été montré dans la cohorte de patients du projet PETALE, des changements myocardiques locaux, une réduction des déformations du myocarde [9], ou encore une baisse de la capacité cardiaque à l'effort [10]. Toutefois, la caractérisation de l'écoulement sanguin chez ces patients n'a jamais

été étudiée, que ce soit au repos ou suite à un effort physique. L'hypothèse avancée dans ce mémoire est qu'un remodelage pathologique précoce de la paroi et une altération de la fonction cardiaque, avant l'apparition de symptômes de dysfonction cardiaque, puissent entraîner une modification de l'écoulement sanguin dans les chambres cardiaques, et plus particulièrement dans le ventricule gauche. Ce remodelage pourrait également être plus visible durant un effort physique, où l'adaptation cardiovasculaire est plus importante et très dépendante de la santé cardiaque. Il est alors intéressant d'étudier les caractéristiques de l'écoulement sanguin chez des patients présentant un risque plus élevé de développer une insuffisance cardiaque afin de valider ou invalider cette hypothèse. Le but de ce mémoire est donc de proposer une méthode d'analyse de l'écoulement sanguin dans le ventricule gauche au repos et à l'effort, afin de tester cette hypothèse.

Dans un premier temps, une revue de la littérature sur le sujet sera dressée, avant de présenter la démarche scientifique suivie dans ce mémoire et les objectifs de celui-ci. Ensuite, un premier modèle patient-spécifique basé sur l'optimisation du modèle CircAdapt sera présenté, pour une simulation hémodynamique au repos et à différents paliers d'effort. Le chapitre suivant permettra de décrire les différentes étapes suivies pour le développement d'un modèle numérique par géométrie prescrite permettant la modélisation patient-spécifique de l'écoulement sanguin dans le ventricule gauche. Le modèle développé sera ensuite utilisé dans deux applications cliniques : chez les survivants de LLA, en comparaison à des sujets sains, et pour la simulation de l'effort, en comparaison à une simulation au repos. Finalement, une discussion globale des résultats obtenus sera proposée, avant de conclure.

CHAPITRE 2 REVUE DE LITTÉRATURE

Ce chapitre permet de dresser le contexte de l'étude des flux hémodynamiques dans le ventricule gauche. Dans un premier temps, une présentation de la physiologie cardiaque sera réalisée, en s'attardant plus particulièrement sur l'anatomie cardiaque, les paramètres hémodynamiques caractérisant la santé cardiaque, et finalement les caractéristiques de l'écoulement sanguin dans le ventricule gauche. Une deuxième partie traitera de l'application de l'Imagerie par Résonance Magnétique à la structure cardiaque (IRMc), en commençant par le fonctionnement de l'IRMc et une présentation des séquences d'acquisitions pertinentes à notre étude, ainsi qu'à l'étude de l'écoulement sanguin, puis en discutant des différents usages de l'IRMc dans le cadre du diagnostic précoce de l'insuffisance cardiaque chez les patients survivants de LLA ayant reçu de la doxorubicine. Une dernière partie traitera des possibilités de modélisation de l'hémodynamique cardiaque, via un modèle groupé, tel que CircAdapt, ou via un modèle numérique du ventricule gauche.

2.1 Physiologie cardiaque

Il convient dans un premier temps de rappeler les caractéristiques de la structure biologique d'intérêt : le cœur. Un premier point de cette revue de littérature concerne l'anatomie et le cycle cardiaque, un second, les paramètres hémodynamiques caractérisant la santé cardiaque, et un dernier point, les caractéristiques de l'écoulement sanguin dans le cœur.

2.1.1 Anatomie et cycle cardiaque

Le cœur est un organe vital complexe assimilable à une pompe, permettant ainsi la perfusion sanguine des organes et tissus, l'apport d'oxygène et de nutriments, et l'élimination des déchets de l'organisme [11]. Cet organe musculaire se situe au centre de la cage thoracique, logé entre les deux poumons, contenu dans le médiastin [12]. Il se divise en deux sous-parties, le cœur droit, responsable de la circulation sanguine pulmonaire, et le cœur gauche, responsable de la circulation systémique [13]. La liaison de ces deux sous-parties dans une même structure permet d'avoir une synchronisation parfaite de la circulation sanguine et un apport en oxygène et nutriments dans tout le corps. Chacune de ces deux sous-parties est constituée d'une oreillette (Figure 2.1, g et p) , chambre supérieure en lien avec le système veineux, et d'un ventricule (j et u), chambre inférieure en lien avec le système artériel, séparée par une valve atrioventriculaire (i et r). Les valves atrioventriculaires disposent d'une structure

anatomique constituée des muscles papillaires (v) et de cordages tendineux (k) les reliant à la paroi ventriculaire, empêchant le sang de retourner dans les oreillettes. Les valves aortiques et pulmonaires (s et t) séparent les ventricles et les artères, et ne disposent pas de ce dispositif anti-retour : les variations de pression au cours du cycle cardiaque empêchent un retour sanguin dans le ventricule. La valve mitrale est caractérisée par ses deux feuillets (valve bicuspide) tandis que les trois autres valves sont à trois feuillets (valves tricuspides). Le septum (w) sépare le ventricule droit et le ventricule gauche. La Figure 2.1 présente les principales structures cardiaques citées précédemment.

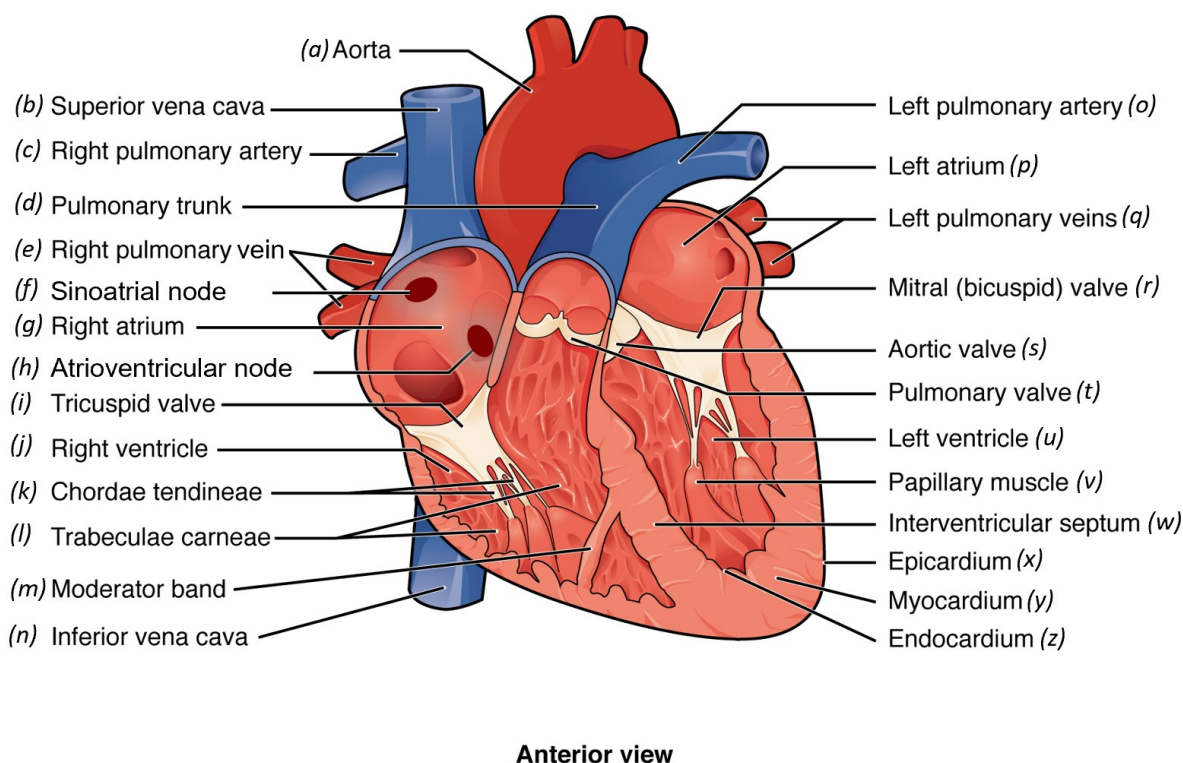


FIGURE 2.1 Section du cœur sous une vue antérieure caractérisant les principales structures de l'anatomie cardiaque. Tirée de [2].

La paroi cardiaque est constituée de trois couches, de l'extérieur vers l'intérieur : l'épicarde (x), feuillet interne du péricarde, le myocarde (y), composés des myocytes, cellules responsables de la contraction cardiaque, et de l'endocarde (z), en contact avec le sang [14]. Ces trois couches se retrouvent dans les parois de toutes les chambres cardiaques, mais diffèrent au niveau de leur épaisseur, notamment au niveau du myocarde.

2.1.2 Paramètres hémodynamiques cardiaques

L'hémodynamique cardiaque caractérise la science des propriétés physiques du sang et de sa circulation dans le cœur. D'un point de vue macroscopique, la circulation sanguine dans le cœur se définit par des phases de relaxation et de contraction ventriculaire et atriale, respectivement appelée la diastole et la systole. Tout ce processus est régi par deux phénomènes : la contraction et relaxation des fibres musculaires du tissu cardiaque, sous impulsion électrique, et la variation de la pression dans les chambres cardiaques. L'impulsion électrique, provenant du nœud sinoatrial (Figure 2.1.f), est tout d'abord envoyée aux oreillettes, puis reprise par le nœud atrioventriculaire (Figure 2.1.h) et enfin transmise aux myocytes le long du szeptum. Cette transmission retardée permet d'avoir une contraction coordonnée des cardiomyocytes, cellules musculaires du tissu cardiaque, au niveau des oreillettes et des ventricules. Par ailleurs, la diffusion de l'impulsion électrique se fait de façon progressive et contrôlée, afin d'éjecter le sang efficacement des chambres cardiaques. C'est ensuite la différence de pression entre les différentes chambres cardiaques qui va causer l'ouverture et la fermeture des valves cardiaques. Nous retrouvons en Figure 2.2 la relation entre le volume ventriculaire gauche, les signaux électrocardiogrammes et la pression, illustrant les différentes étapes du cycle cardiaque, sous la forme du diagramme de Wiggers [15].

Nous pouvons décrire plus précisément le cycle cardiaque à l'aide de données chiffrées. Nous nous intéressons ici à la circulation systémique. A la toute fin de la systole, le ventricule commence à se relâcher à un volume sanguin constant, il s'agit de la relaxation isovolumique (c). A ce stade, le volume sanguin est au plus bas, et appelé volume télésystolique (VTS). La diastole ventriculaire commence alors, et le ventricule se remplit progressivement de façon passive rapidement (d) puis plus lentement (e). Enfin, l'oreillette se contracte, correspondant à la systole atriale (f), le ventricule continue de se remplir jusqu'à la fermeture de la valve mitrale et l'atteinte du volume télédiastolique (VTD), volume sanguin maximal dans le ventricule. Le début de la systole ventriculaire est caractérisé par une contraction isovolumique (a), puis, lorsque la pression ventriculaire devient supérieure à la pression dans l'aorte, la valve aortique s'ouvre, et le sang est éjecté dans l'aorte (b). Le volume sanguin retourne à un niveau basal et un nouveau cycle commence [14]. La durée d'un cycle est caractérisée par la fréquence cardiaque (battements par minute, ou bpm), qui décroît avec l'âge du patient. Le volume d'éjection systolique (VES) correspond à la différence entre le VTD et le VTS. Nous pouvons ainsi déterminer la fraction d'éjection du sang, correspondant au VES, divisé par le VTD. Il est possible d'identifier la pression artérielle diastolique et la pression artérielle systolique dans l'aorte à l'aide d'un brassard à pression. Le débit cardiaque correspond au VES multiplié par la fréquence cardiaque. L'index cardiaque (IC) correspond quant à lui au débit

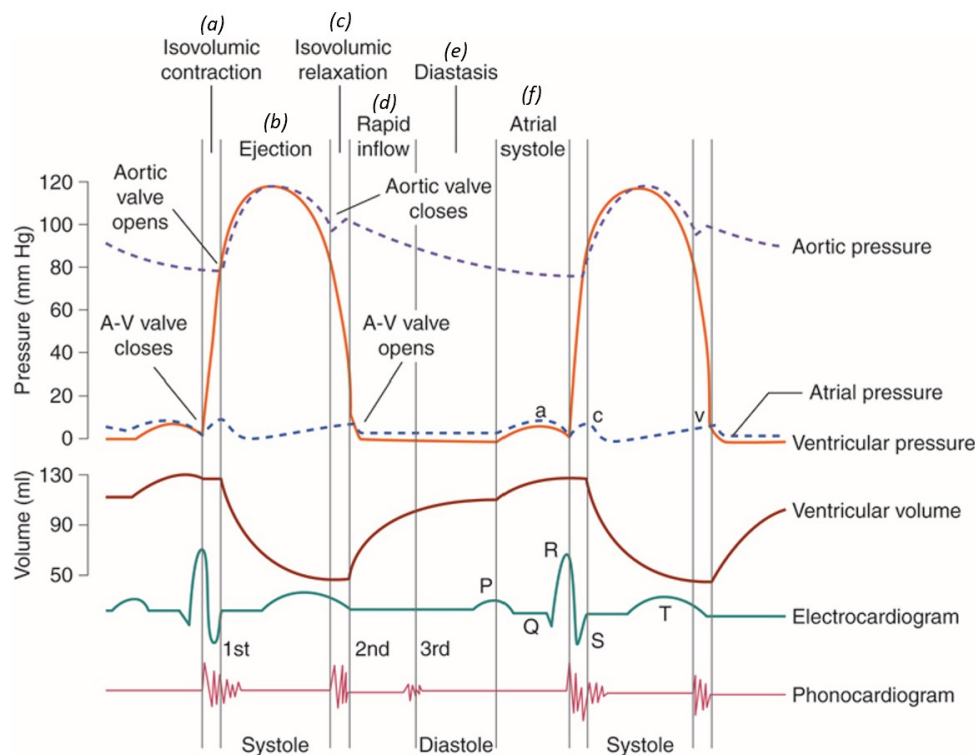


FIGURE 2.2 Diagramme de Wiggers chez le sujet sain. Tirée de [2].

cardiaque divisé par la surface corporelle. La Table 2.1 résume les valeurs physiologiques de référence chez l'humain adulte au repos. Les volumes sont indexés à la surface corporelle.

La connaissance de l'évolution de la pression et du volume ventriculaire au cours du cycle cardiaque permet de tracer la courbe pression-volume spécifique à un patient, et d'identifier la pré-charge, la post-charge, le VTD, le VTS, le niveau de compliance et de contractilité du ventricule. Ces différentes informations sont présentées en Figure 2.3. La pré-charge est liée au volume d'éjection systolique : augmenter la pré-charge revient à augmenter le VES, et inversement, la diminuer diminue le VES. La pré-charge suit la courbe de relation pression-volume télédiastolique. La compliance, inverse de la raideur, définit la capacité d'une structure à se déformer sous la contrainte. Dans le cas du ventricule, la compliance influence le VTD : augmenter la compliance augmentera le VTD, ceci caractérise un effet lusitrope positif. Cet effet est négatif lorsque la compliance diminue. L'effet inotrope est quant à lui lié à la contractilité et au VTS. Un effet inotrope positif aura pour effet d'augmenter ces deux paramètres. La post-charge caractérise la pression au VTD. Plus elle est élevée, moins le ventricule peut se contracter, et moins le VES est élevé : son augmentation s'associe à une baisse de performance cardiaque. La post-charge suit la courbe de relation pression-volume télésystolique. Le

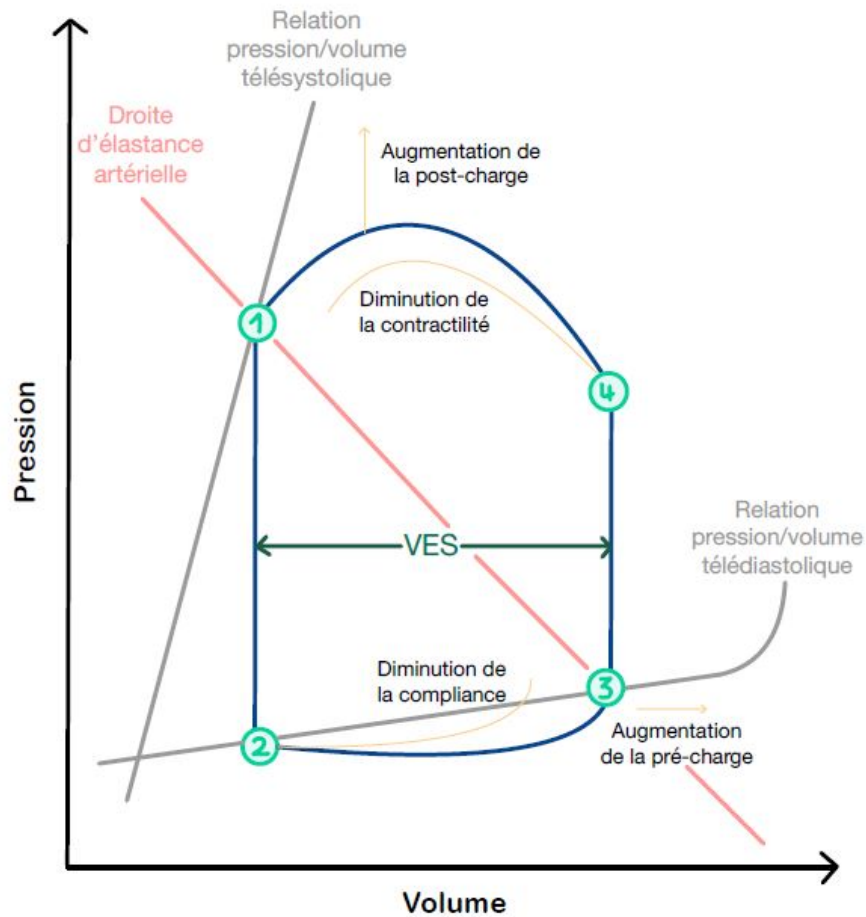


FIGURE 2.3 Courbe pression-volume au cours du cycle cardiaque. (1) Fin de systole et début de diastole, le cœur se relaxe à volume constant (relaxation isovolumique), la pression diminue jusqu'à arriver en (2). La valve mitrale s'ouvre, et remplissage du ventricule jusqu'à (3) (fin de diastole), début de systole : le muscle se contracte à volume constant (contraction isovolumique) ; et en (4) la valve aortique s'ouvre : il y a éjection dans l'artère. Fermeture de la valve aortique et retour à (1).

travail systolique représente l'aire formée par la courbe pression-volume, tandis que l'énergie potentielle est l'aire délimitée par les deux courbes de relation pression-volume télédiastolique et télésystolique, et l'extrémité haute et droite de la courbe pression-volume. Ces deux paramètres permettent l'analyse de l'efficacité cardiaque, qui constitue une indication clinique sur la santé cardiaque.

TABLEAU 2.1 Valeurs physiologiques cardiaques de référence.

Paramètres	Valeurs physiologiques normales	Références
Fréquence cardiaque	50 à 100 bpm	[16]
VTD	50 à 90 mL.m ⁻²	[17]
VTS	18 à 32 mL.m ⁻²	[17]
VES	50 à 65 mL.m ⁻²	[17]
Fraction d'éjection systolique	55 à 70%	[5]
Pression artérielle systolique	< 120 mmHg	[18]
Pression artérielle diastolique	< 80 mmHg	[18]
Débit cardiaque	5 à 6 L.min ⁻¹	[14]
Index cardiaque	2.5 et 4 L.min ⁻¹ .m ⁻²	[14]

2.1.3 Caractéristiques de l'écoulement sanguin

L'enchaînement des différentes étapes visibles en Figure 2.3 met en évidence une circulation sanguine dépendante de phénomènes synchronisés et parfaitement contrôlés. Les caractéristiques de l'écoulement sanguin dans le cœur sont alors des indicateurs particulièrement intéressants du fonctionnement cardiaque [19]. La répartition des courbes de pression et les champs de vitesse dans les chambres de cardiaques, les contraintes normales et de cisaillement à la paroi, ainsi que l'étude cinétique du flux sanguin (transferts et pertes d'énergie) [20] sont autant de variables caractérisant l'écoulement sanguin, et pouvant apporter des informations sur la santé cardiaque. Chez le sujet sain, Khalafvand et al. (2015) [20] et Hung et al. (2015) [21] ont développé un modèle numérique du ventricule gauche en 2D basé sur l'IRMc montrant que l'écoulement sanguin est transporté de façon optimal aussi bien en phase diastolique (de l'oreillette gauche vers le ventricule gauche) qu'en phase systolique (du ventricule gauche vers le sinus aortique). L'énergie est quasi-conservatrice, avec seulement 2% de perte d'énergie lors de la phase diastolique. Les auteurs montrent également en phase diastolique et systolique que le travail lié au cisaillement et la perte d'énergie, bien que faibles, sont équilibrés par une contraction et dilatation du ventricule optimale. De plus, il a été suggéré à de nombreuses reprises que l'écoulement sanguin dans le cœur joue un rôle crucial dans le développement cardiaque chez l'embryon [22, 23], le remodelage cardiaque au cours de la vie [24] et l'installation de pathologies cardiaques [25–28].

2.2 Imagerie par résonnance magnétique cardiaque

L'IRMc et l'échocardiographie sont des systèmes d'imagerie médicale de choix pour le diagnostic et le suivi des pathologies cardiaques. Elles sont également très intéressantes pour

visualiser et étudier l'écoulement sanguin dans le cœur. Dans le cadre de ce travail, nous nous intéresserons plus particulièrement à l'IRM pour la caractérisation de la cardiotoxicité induite par doxorubicine.

2.2.1 Fonctionnement de l'IRM et séquences d'acquisition d'intérêt

Dans un premier temps, nous rappelons brièvement le principe de l'IRM et les séquences d'acquisition utilisées couramment dans le cadre clinique.

IRM conventionnelle

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) est un outil d'analyse non invasif et non irradiant, permettant d'obtenir des informations à la fois anatomiques, structurales, biochimiques et dynamiques. L'IRM utilise le phénomène de la résonance magnétique nucléaire afin d'obtenir des vues en coupe de l'objet à analyser. Ce principe se base sur l'excitation de protons placés dans un champ magnétique uniforme (B_0), sous l'action d'impulsions électromagnétiques de fréquence appropriée, envoyées sur un plan donné. Ceci génère une modification temporelle de l'orientation des vecteurs d'aimantation des noyaux visés, également appelé *spin* du proton, selon l'axe du champs. Le retour à l'équilibre, ou relaxation, provoque une libération d'énergie sous forme d'ondes de radiofréquence caractéristiques, qui correspondent au signal enregistré par l'appareil de détection [29]. Le signal brut obtenu est alors stocké dans l'espace K, un espace fréquentiel, permettant de reconstituer une image 2D par transformée de Fourier inverse. L'objectif est d'obtenir un contraste suffisant entre les différents tissus afin de les caractériser, tout en réduisant le bruit, les artefacts et le temps d'acquisition.

Afin d'obtenir des informations propres au tissu ou au fluide analysé, des séquences d'ondes de radiofréquence et de gradients de champs magnétiques prédéterminées sont utilisées. Une séquence se constitue d'excitations par ondes de radiofréquence, d'un gradient pour l'encodage spatial, dont dépend l'encodage dans l'espace K et une acquisition des signaux obtenus dans ce même espace. Nous retrouvons notamment la séquence d'IRM écho spin, caractérisée par le temps d'écho et le temps de répétition. Cette séquence est réalisée en suivant le schéma suivant : émission d'une impulsion d'onde de radiofréquence à 90 degrés, émission d'une impulsion de rephasage à 180 degrés après la moitié du temps d'écho TE, et la lecture du signal à TE. Cet enchaînement est répété à chaque intervalle de temps TR, durant lequel une ligne de l'espace K est remplie à l'aide d'un encodage de phase variable. D'autres séquences existent, telles que les séquences écho spin rapide, les séquences inversion récupération, caractérisé par le temps d'inversion TI, ou les séquences écho de gradient [29,30]. Dans

le cas de l'IRM_c, les séquences sont régulièrement synchronisées avec les signaux enregistrés par électrocardiogrammes (*ECG-gated sequence*), afin d'obtenir des images de bonne qualité et caractérisant l'entièreté du cycle cardiaque.

IRM multi-paramétrique

Cette technique d'imagerie consiste à utiliser différentes séquences de résonance magnétique pour identifier différents paramètres propres aux tissus étudiés. Ceux-ci donnent une information pour l'analyse morphologique des tissus (via un *mapping*), mais reflètent également différentes propriétés tissulaires biochimiques ou encore biomécaniques. Ces séquences pondérées permettent d'identifier les paramètres intrinsèques aux tissus étudiés, tels que les temps de relaxation longitudinal T1 et transverse T2 et T2*, ou encore la densité de protons. La signification de ces paramètres n'est pas détaillée dans ce mémoire car ils ne seront pas étudiés par la suite, mais de plus amples informations sont disponibles dans la littérature, notamment le livre l'IRM pas-à-pas adapté du site internet eMRI IMAIOS [30]. Des relations ont notamment été mises en évidence entre le module de Young de tissus osseux et une combinaison des paramètres IRM, ou encore une relation entre les temps de relaxation et la densité du tissu osseux trabéculaire [31]. Dans le cœur, ces paramètres intrinsèques au tissu cardiaque mesurés par IRM permettent de mettre en évidence des changements structuraux du tissu. Huang et al. (2022) [32] ont par exemple identifié un T1 natif et un T2 significativement plus élevés chez les patients avec une myopathie inflammatoire idiopathique, en comparaison à des sujets sains. Les séquences de diffusion, tractographie, perfusion, spectroscopie, ou encore d'élastographie permettent également d'identifier des paramètres tels que le tenseur de diffusion, l'élasticité, la composition biochimique, ou le transfert d'aimantation des tissus.

Ciné IRM, tagging, IRM à contraste de phase

La séquence ciné IRM est une technique d'imagerie particulièrement adaptée à l'analyse d'organes sujets à des mouvements cycliques, et à la cinétique de ces derniers. En ce sens, elle est particulièrement intéressante pour l'analyse du cycle cardiaque. Elle se base sur l'utilisation de séquences d'écho de gradient ultra-rapides, et permet de visionner une série de coupes représentatives de l'organe analysé au cours du temps.

Le tagging consiste à reproduire des formes géométriques sur le tissu en amont de l'image ciné IRM, à l'aide d'impulsions de présaturation spatiales sélectives. Ce processus permet d'analyser plus amplement le mouvement à l'aide du suivi des modifications et de la déformation des motifs géométriques.

L'IRM à contraste de phase est quant à elle particulièrement adaptée pour l'analyse des mouvements fluidiques, tels que la circulation sanguine. Ce type d'imagerie permet la visualisation de l'écoulement sanguin, et d'encoder les champs de vitesse caractérisant le flux dans la direction perpendiculaire à la coupe d'acquisition ou dans le plan de cette coupe. Ces séquences sont également utilisées pour l'étude des déplacements et déformations des tissus. L'acquisition IRM de flux 4D repose sur un principe similaire, mais les vitesses sont encodées dans les 3 directions de l'espace durant un intervalle de temps donné.

2.2.2 Etude de l'écoulement sanguin dans le cœur.

L'utilisation de l'IRM pour la caractérisation de l'écoulement sanguin dans le cœur représente aujourd'hui un champs de travail très étudié, et particulièrement large. La Table 2.2 permet d'identifier certaines techniques d'analyses du flux sanguin dans le cœur basé sur l'IRM.

TABLEAU 2.2 Séquences IRM pour l'analyse de l'écoulement sanguin.

Séquence	Usage	Caractéristiques	Références
Ciné-IRM	Traitement d'images basé sur l'algorithme des flux optiques de Lucas et Kanade [33] pour l'obtention des champs de vitesse dans le ventricule dépendant de la résolution temporelle et spatiale de l'image	Temps d'acquisition plus long que l'échographie, résolution temporelle faible, données planaires (selon les coupes réalisées), validité et précision des données limitées et souvent erronées	[34–36]
IRM à contraste de phase	Encodage des vitesses en 2D lors de l'acquisition IRM (données planaires sur les vitesses en entrée et sortie des chambres cardiaques, études de probables shunts cardiaques, et interpolation de vitesses locales)	Temps d'acquisition similaire à la ciné-IRM, données planaires (selon les coupes réalisées), meilleures validité et précision qu'avec la méthode des flux optiques, résolution temporelle faible	[19, 34, 37]
IRM de flux 4D	Encodage des vitesses en 3D lors de l'acquisition IRM (données volumétriques, informations précises sur les champs de vitesse en 3D et dans le temps)	Temps d'acquisition long (dépendamment de la qualité spatiale et temporelle), qualité dépendante du patient (capacité à conserver une respiration constante, sans mouvement), données tridimensionnelles, post-processing complexe	[19, 29, 37, 38]

Ces techniques sont notamment utilisées pour la caractérisation de pathologies cardiaques congénitales [29, 37, 38], et de l'écoulement sanguin dans le cœur chez le sujet sain [34, 39]. Toutefois, lors de l'encodage des vitesses, la résolution temporelle de l'acquisition limite une analyse plus poussée du flux sanguin. La qualité de l'acquisition est également impactée par le

phénomène d'aliasing (choix de paramètre d'encodage inférieur à la vitesse maximale dans le ventricule), tandis qu'une vitesse trop élevée limite la résolution du champs de vitesse (faible précision sur les vitesses plus lentes). Finalement, l'analyse de flux 4D n'est pas adaptée pour une analyse du flux sanguin à l'effort en clinique, étant donnée la longue durée d'acquisition et la nécessité de rester immobile à respiration constante durant plusieurs dizaines de minutes.

2.2.3 Applications à la caractérisation de la cardiotoxicité induite par doxorubicine

L'IRMc représente une technique très intéressante pour l'analyse de la cardiotoxicité induite par la doxorubicine, étant donné les différentes possibilités offertes pour analyser le muscle cardiaque et la circulation sanguine. Après un bref descriptif de cette cardiotoxicité induite, nous présenterons quelques études utilisant l'IRMc pour détecter de façon précoce l'atteinte cardiaque liée à la doxorubicine.

Cardiotoxicité induite par la doxorubicine

La LLA est une hémopathie maligne avec un taux d'incidence de 1,8 cas pour 100 000 habitants par an aux Etats-Unis, comptant 6660 nouveaux cas et 1560 décès estimés en 2022 [40]. Cette pathologie est également un cancer pédiatrique, caractérisée par un pic d'incidence entre 2 et 5 ans. Elle est détectée chez 4 à 5 enfants sur 100 000 par an [41]. Il s'agit en effet de la deuxième cause de décès chez les enfants de moins de 15 ans en 2020 aux Etats-Unis [42]. Le principal traitement repose sur la chimiothérapie, via l'administration d'anthracyclines. Celles-ci favorisent la mort des cellules tumorales en inhibant la synthèse de l'ADN, via la réticulation de l'ADN. La doxorubicine est un médicament de la famille des anthracyclines couramment utilisé pour son activité anticancéreuse. Elle a significativement réduit le nombre de décès lié à la LLA, augmentant le taux de survie à 5 ans après le diagnostic à 80% à 90% en 2017, alors qu'il était quasiment nul avant 1960 [43]. Néanmoins, l'utilisation de la doxorubicine est aujourd'hui contestée [44], due à son action cardiotoxique. Cette cardiotoxicité se traduit par un taux plus élevé d'arythmies, de myocardites, de péricardites, de dysfonctions ventriculaires et plus particulièrement d'insuffisance cardiaque, les survivants de LLA ayant 5 à 15 fois plus de risque de développer une insuffisance cardiaque congestive [45]. L'âge relativement faible des patients est un facteur aggravant, le cœur des patients étant en pleine croissance lors de la chimiothérapie [46]. L'effet cardiotoxique est dans un premier temps asymptomatique, et peut ensuite faire surface aussi bien à court terme, durant le traitement, qu'à long terme, des années après la guérison du cancer. Dong et Chen (2018) [47] soulignent que 50% des patients ont des séquelles cardiaques dans les six ans qui suivent le traitement.

Une fois l'insuffisance cardiaque installée, les chances de survie diminuent grandement, avec plus de 50% de décès cinq ans après le diagnostic [45]. Les études de l'action cardiotoxique de la doxorubicine montrent la génération d'espèces oxydantes, une perturbation de l'apport en calcium, ainsi qu'un taux anormal d'apoptose et de nécrose [48]. Ces effets induisent tout d'abord une mort cellulaire occasionnelle et indépendante, puis une nécrose plus généralisée, entraînant une fibrose interstitielle dans le tissu cardiaque. Lorsque celle-ci devient multifocale et touche l'entiereté de la structure cardiaque, l'insuffisance cardiaque est installée [49]. A l'échelle macroscopique, les patients présentent une fréquence cardiaque plus élevée, une tension artérielle diastolique supérieure à 80 mmHg, un poids cardiaque augmenté, et une dilatation ventriculaire. La transplantation cardiaque représente dans la grande majorité des cas le seul traitement efficace lorsque la pathologie atteint un stade avancé [45]. De plus, le taux d'incidence de cardiomyopathies est très corrélé à la dose cumulée prescrite au patient. Dans une étude rétrospective effectuée en 1973 [50], le risque d'insuffisance cardiaque était de 4% pour une dose cumulée de doxorubicine comprise entre 500 et 550 mg/m² de surface corporelle. Pour une dose comprise entre 551 et 600 mg/m², 18% des patients étaient sujets à une insuffisance cardiaque. Ce risque passait à 36% lorsque la dose variait de 600 mg/m² à 999 mg/m², et dépassait 50% pour une dose cumulée supérieure à 1000 mg/m² de surface corporelle. Ces chiffres reflètent donc la nécessité d'évaluer la balance entre le bénéfice, traduit par l'effet antitumoral du médicament, et le risque, correspondant à la cardiotoxicité induite. Des stratégies cliniques ont été mises en place pour évaluer la cardiotoxicité de la doxorubicine. Une limite d'administration de doxorubicine de 500 mg/m² de surface corporelle a également été fixée pour prévenir les risques d'insuffisance cardiaque. Des substances cardioprotectrices telles que le dexrazoxane sont aujourd'hui administrées aux patients [51], mais leur effet à long terme reste à démontrer, ainsi que leur impact sur la fonction antitumorale de la doxorubicine [52]. Finalement, un dépistage des signes précoces de l'insuffisance cardiaque congestive est préconisé, afin de déterminer les patients à risque.

Diagnostic précoce de l'insuffisance cardiaque induite

Les larges possibilités d'analyses permises par l'IRMc en ont fait une technique d'intérêt pour la caractérisation de la cardiotoxicité induite par la doxorubicine. La table 2.3 résume les avancées réalisées dans le cadre du projet PETALE à partir de l'IRMc.

Les données recueillies jusqu'alors portent exclusivement sur le tissu ventriculaire, en particulier le myocarde, et l'analyse des déformations et déplacements tissulaires. Toutefois, l'étude de l'écoulement sanguin dans le cœur basé sur l'IRMc reste non explorée chez les survivants de LLA. Le suivi non-invasif par échocardiographie des paramètres hémodynamiques a pourtant

TABLEAU 2.3 Caractérisation de la cardiotoxicité induite par doxorubicine à l'aide de l'IRM dans le cadre du projet PETALE [1].

Séquence	Usage	Observations	Références
IRM multiparamétrique	Détermination de T1 et T2	Changements myocardiques locaux (étude du ventricule gauche)	[53]
IRM multiparamétrique avec agent de contraste	Détermination des pré et post-gadolinium T1, coefficient de partition du gadolinium	Changements myocardiques locaux, perfusion anormale (étude du ventricule gauche), risque de cardiomyopathies augmentant avec la dose cumulées de doxorubicine	[53]
Ciné-IRM	Segmentation du contour myocardique basée sur l'image et calcul des déplacements	Motif de déplacements similaires mais déplacements cumulés en systole et fraction d'éjection systolique réduits	[53]
Ciné-IRM	Segmentation et maillage pour modèle EF 2D basé sur l'image	Réduction des déformations myocardiques en fin de diastole, des contraintes myocardiques en début et fin de diastole	[53]
Ciné-IRM	Segmentation et maillage pour modèle EF 3D basé sur l'image	Paramètres géométriques 3D identiques aux sujets sains, baisse non significative de la rigidité passive du tissu myocardique	[54]
Ciné-IRM	Optimisation du modèle CircAdapt à partir de l'image	Pas de différence significative dans les propriétés mécaniques optimisées de la paroi ventriculaire gauche	[55]
Ciné-IRM	Application des flux optiques sur l'image pour l'analyse des déformations de la paroi ventriculaire	Augmentation de la déformation de cisaillement	[35]
Ciné-IRM	Application des flux optiques couplés à la méthode des champs virtuels	Changement au niveau de la distribution des propriétés myocardiques au cours du cycle cardiaque	[35]
Ciné-IRM	Etude de l'effet cardiotoxique chez le miniporc (modèle animal)	Croissance cardiaque limitée, diminution des contraintes myocardiques durant la systole et fin de diastole, de T2	[56]
Ciné-IRM	Optimisation du modèle CircAdapt à partir de l'image et simulation à l'effort	Meilleure visibilité de la dégradation de la santé cardiaque à l'effort et efficacité cardiaque diminuée	[10]

montré son intérêt pour la caractérisation de la cardiotoxicité [57].

2.3 Modélisation de l'hémodynamique du ventricule gauche

Le cœur pompe le sang à travers l'organisme à l'aide de contractions musculaires synchronisées. Les changements structuraux observés jusqu'alors chez les survivants de LLA incitent donc à penser que les caractéristiques de l'écoulement sanguin sont modifiées chez ces pa-

tients. Nous cherchons ici à mettre en place un modèle cardiaque basé sur l'IRMc pour la simulation de l'écoulement sanguin dans le cœur.

2.3.1 Modèle groupé : CircAdapt

Le modèle CircAdapt est un modèle computationnel du système cardio-vasculaire humain regroupant à la fois le cœur et le système circulatoire sous forme de modules, tel que présenté en Figure 2.4.

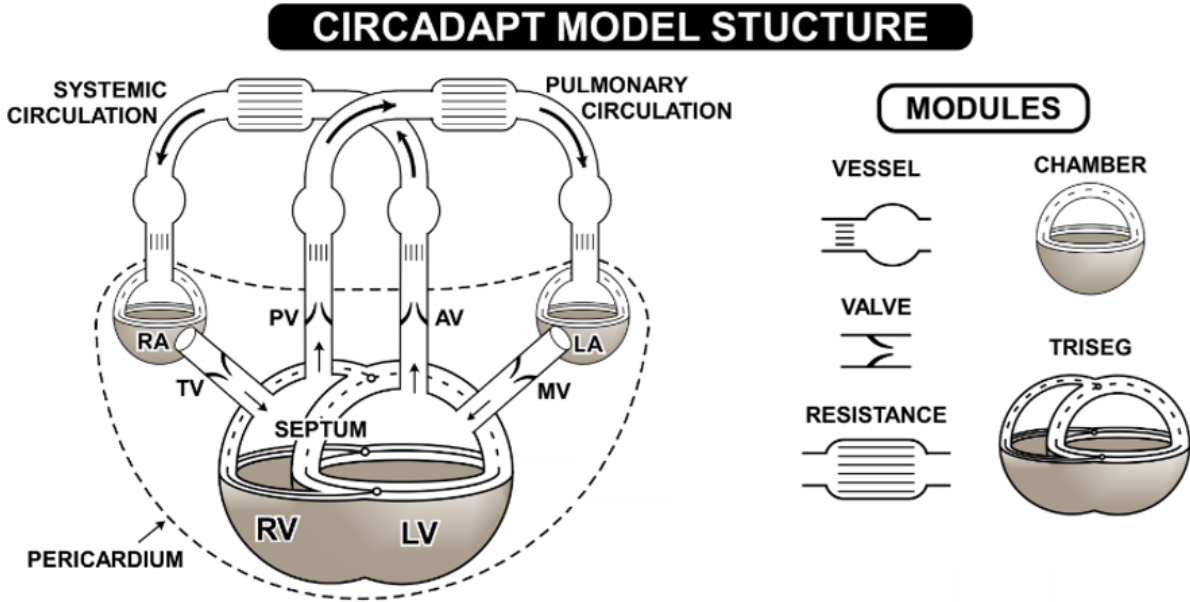


FIGURE 2.4 Représentation schématique du modèle CircAdapt. Tirée de [3].

Ce modèle permet de simuler aussi bien l'hémodynamique que la mécanique du cycle cardiaque et offre une visualisation battement par battement de l'évolution de variables hémodynamiques. Développé par Lumens et al. [3, 58], le modèle simule l'entièreté de la circulation sanguine dans l'organisme afin de représenter un chargement physiologique et réaliste. Le modèle se définit par un set d'équations différentielles et se caractérise par un nombre fini de variables caractérisant la système cardio-vasculaire. Ces variables, liées aux équations du modèle, définissent de façon unique l'hémodynamique et la mécanique du cycle cardiaque [59] [60]. Le modèle peut également être décrit par les quatre types de modules le composant : les chambres cardiaques (ventricules et oreillettes), les valves cardiaques, les tubes et les résistances. Les cavités ventriculaires sont entourées de trois parois pour représenter l'anatomie cardiaque : le paroi ventriculaire droite, le sseptum (entre les deux cavités), et

la paroi ventriculaire gauche. Ces parois se caractérisent par un ou plusieurs patches contractiles. Plus spécifiquement, le tissu myocardial est modélisé par un comportement élastique non linéaire, et contenant des fibres musculaires se contractant et se relaxant au cours du cycle cardiaque. Les modules artériels et veineux sont quant à eux modélisés par des tubes caractérisés par une impédance liée aux ondes de pression et une compliance non-linéaire. L’impact des petits vaisseaux pulmonaires et du réseau capillaire se traduit lui par des résistances périphériques non-linéaires. Ces différents modules sont connectés par des valves, elles-mêmes caractérisées par une inertie et un gradient de pression. L’ouverture de ces valves est ainsi dépendante de l’amplitude du flux qui la traverse et du gradient de pression au travers de la valve. Finalement, il est possible d’adapter le modèle pour une simulation à l’effort, afin d’obtenir des informations sur la santé cardiaque potentiellement non visibles au repos.

CircAdapt représente donc un modèle très complet pour représenter la circulation cardiovasculaire, avec un nombre de variables limité. Ce modèle est donc relativement aisé à adapter à un patient donné, ou à une pathologie donnée. Les créateurs du modèle ont par exemple utilisé ce modèle pour étudier la thérapie de resynchronisation cardiaque [61] ou pour autres troubles du rythme cardiaque [62], ainsi que pour l’étude de l’insuffisance cardiaque [63].

Toutefois, à ce jour, l’étude de l’hémodynamique cardiaque chez les survivants de LLA via l’optimisation du modèle CircAdapt n’a pas été étudiée. Pourtant, l’écoulement au niveau des valves cardiaques aortiques et mitrales, fortement impacté par la santé cardiaque sont déterminantes pour l’écoulement sanguin dans le ventricule gauche. Le modèle CircAdapt représente donc une piste très intéressante pour une étude préliminaire sur l’hémodynamique du ventricule gauche aussi bien au repos qu’à l’effort.

2.3.2 Modèle numérique de l’écoulement sanguin dans le ventricule gauche

Un modèle numérique se base avant tout sur un modèle mathématique décrivant le phénomène réel d’intérêt. Les équations caractérisant l’écoulement fluide dans une structure donnée sont l’équation de continuité, ou équation de conservation de la masse, et les équations de Navier-Stokes, ou équations de conservation de la quantité de mouvement et de l’énergie. La mécanique des fluides numériques pour l’étude du flux sanguin repose très généralement sur l’utilisation de la méthode des volumes finis (FVM), permettant une conservation locale des quantités décrites précédemment.

La FVM consiste à diviser le volume global en volumes de contrôle, cette étape introduit une erreur de discrétisation, via le passage des formes intégrales des équations constitutives à des équations algébriques aux centres des volumes de contrôle. Celles-ci étant non linéaires, une erreur de linéarisation est également introduite. Cette erreur dépendra du seuil de tolérance

choisi lors de la résolution itérative des équations algébriques. Une étude de convergence est donc à réaliser, à la fois pour étudier l'impact de la discrétisation (raffinement du maillage) et l'erreur tolérée des résidus (diminution de la tolérance). La résolution de ces équations est dans tous les cas dépendante à la fois des propriétés du fluide, ici le sang, des conditions aux frontières et des conditions initiales.

L'hypothèse la plus simplifiée est de considérer le sang comme incompressible et newtonien. Les valeurs de masse volumique et de viscosité choisies sont alors respectivement proches de $\rho = 1,06 \text{ g.cm}^{-3}$ et $\mu = 0,0035 \text{ Pa.s}$ [64] [20] [25]. Pour un fluide newtonien incompressible, le tenseur de contrainte visqueuse peut être décrit de la façon suivante :

$$\underline{\tau} = \mu(\nabla \vec{v} + \nabla(\vec{v}^t)) \quad (2.1)$$

Si l'incompressibilité peut être supposée dans une large structure telle que le cœur, l'hypothèse de viscosité constante aurait un effet significatif sur les résultats de la simulation [65] [66]. Ces deux études portent sur l'analyse des résultats obtenus avec différents modèles visqueux, et montrent que certains paramètres hémodynamiques sont dépendants du modèle choisi (newtonien ou non newtonien), notamment les contraintes de cisaillement. En effet, le sang est un fluide complexe à l'échelle microscopique, constitué de différentes cellules (hématies, plaquettes, cellules immunitaires...) et molécules (protéines, hormones, lipides, glucides...) [67]. Le sang est aujourd'hui reconnu comme un fluide rhéofluidifiant, visco-élastique et thixotrope [68]. Les modèles visqueux dépendent principalement du taux de cisaillement $\dot{\gamma}$, également nommé gradient de vitesse, et décrivant la variation spatiale de la vitesse de l'écoulement. Afin de simplifier le modèle, nous considérerons dans un premier temps que le sang a une viscosité dynamique constante, de $0,0035 \text{ Pa.s}$ [64]. Pour l'étude du flux sanguin dans le cœur, l'écoulement est non stationnaire.

2.3.3 Modèle numérique basé sur l'IRMc

Afin d'obtenir une modélisation patient-spécifique, différentes méthodes ont été développées pour réaliser une modélisation hémodynamique dans le ventricule gauche basée sur l'IRMc.

Modèle basé sur une géométrie prescrite

Cette méthode consiste à assimiler la frontière du domaine fluide à la paroi intérieure de la chambre cardiaque étudiée, si bien que les chargements du fluide sur le solide ne sont pas pris en compte. Cette méthode ne permet donc pas d'étudier les interactions entre le fluide et le solide, ni la réponse du solide aux chargements fluidiques. Par ailleurs, elle ne

prend pas en compte la pression appliquée par le solide sur le fluide, et permet seulement d'indiquer une condition de vitesse à la frontière. Afin d'implémenter le mouvement de la paroi ventriculaire, une formulation arbitrairement Lagrangienne-Eulérienne des équations est préférée. Les formes intégrales des équations de continuité et de Navier-Stokes sont alors respectivement [64] :

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_V \rho dV + \int_S \rho(\vec{v} - \vec{v}_b) \cdot \vec{n} dS = 0 \quad (2.2)$$

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_V \rho \vec{v} dV + \int_S (\rho \vec{v}(\vec{v} - \vec{v}_b) + p\mathbf{I} - \underline{\tau}) \cdot \vec{n} dS = 0 \quad (2.3)$$

où ρ est la densité du fluide, $\vec{v}$ est la vitesse vectorielle du fluide, $\vec{v}_b$ est la vitesse vectorielle de la frontière, $\vec{n}$ est le vecteur normal à la surface dS , S est la surface de la frontière en mouvement, p est la pression, $\mathbf{I}$ est le tenseur unitaire, et $\underline{\tau}$ est le tenseur de contrainte visqueuse.

La géométrie de la chambre cardiaque, qui représentera donc la frontière du domaine fluidique, peut être obtenue de diverses façons. Une première méthode consiste à décrire une structure simplifiée du cœur. Cette géométrie peut par exemple prendre la forme d'un cône [69], d'une ellipsoïde tronquée [70] ou d'une sphéroïde allongée [71] pour étudier l'écoulement sanguin dans le ventricule gauche. Les caractéristiques de ces géométries (longueur, variation de diamètres, plans de troncature,...) sont autant de variables pouvant être modifiées pour que ce modèle simplifié prenne en compte les spécificités anatomiques de chaque patient. Ces modèles sont relativement simples à mettre en place, puisqu'ils nécessitent la réalisation d'une unique géométrie primaire, adaptable selon le moment du cycle cardiaque et les données extraites de l'image. Une formulation décrite par l'utilisateur sur des logiciels de simulation classiques permettent d'obtenir une géométrie mobile dans le temps, pour reproduire le cycle cardiaque [72]. Cette simplification représente également un gain de temps lors de la phase de calcul. Toutefois, une simplification trop importante pourrait limiter la visualisation d'effets liés à la cardiotoxicité induite par la doxorubicine, et ne pas fournir de détails suffisamment précis pour évaluer les signes précoces de cette cardiotoxicité. Il s'agit également d'une simplification très réductrice de l'anatomie ventriculaire, qui nécessiterait une validation adaptée des résultats obtenus.

Une autre méthode consiste à segmenter les images cardiaques obtenues afin d'obtenir un modèle précis de la chambre cardiaque étudiée. Une fois l'image segmentée, il est possible d'en extraire la forme tout au long du cycle cardiaque, et de réaliser des interpolations pour une meilleure résolution temporelle. Cette méthode est plus difficile à mettre en place, car

elle nécessite une certaine expertise pour réaliser la segmentation de l'image (connaissance de l'anatomie cardiaque ou accessibilité à un logiciel de traitement d'images cardiaques). De plus, lors de l'étape de discrétisation, la correspondance entre les différents maillages temporels obtenus sera moins aisée à évaluer, la géométrie étant beaucoup plus complexe. Un maillage structuré est alors plus adapté pour obtenir des nœuds correspondants au cours du cycle cardiaque [73] [74] [75].

Modèle basé sur la méthode des frontières immergées

Cette méthode a été spécialement décrite par Charles Peskin [76] pour l'étude de l'écoulement sanguin dans le cœur, dans le but d'étudier plus précisément l'interaction entre la paroi ventriculaire et le fluide. La paroi ventriculaire est assimilée à des fibres élastiques immergées dans le fluide de façon ponctuelle [77]. L'interaction avec le fluide est alors approximée à des fonctions d'interpolation basée sur une distribution de Dirac. Les équations constitutives du domaine fluide sont résolues dans une grille cartésienne, et les forces ponctuelles générées par les parois ventriculaires sont assimilées à des forces fictives dont les valeurs représentent les conditions physiologiques. La formulation arbitrairement Lagrangienne-Eulérienne n'est alors plus adaptée pour simuler la dynamique du fluide, et les équations constitutives doivent être adaptées à la méthode employée. Le fluide est représenté par des vitesses eulériennes et une pression calculée dans chaque élément du maillage. L'avantage de cette méthode est qu'elle se base sur l'extraction de la géométrie de la chambre cardiaque à partir de l'image, mais nécessite seulement le maillage de la grille cartésienne. Les frontières assimilées à des fibres élastiques génèrent des forces lors de leur déplacement appliquées aux nœuds voisins, dans le domaine fluide, approximée à l'aide de fonctions basées sur la distribution de Dirac. Ceci génère un mouvement du fluide. Les vitesses de la paroi sont ensuite interpolées à partir de la dynamique fluide, en se basant sur la condition de non-glissement, et le déplacement est calculé pour obtenir la nouvelle frontière. Cette démarche est suivie pour un pas de temps donné, afin d'obtenir une simulation du cycle cardiaque [72].

Ce modèle est particulièrement adapté pour l'étude du mouvement des valves cardiaques, principalement régi par le mouvement du fluide et les variations de pression. La faible précision sur les conditions aux frontières, interpolées plutôt qu'extraites de l'image, rend néanmoins son usage limité dans le cadre clinique, et pour l'analyse spécifique au patient [66]. Des modèles similaires ont été adaptés de cette méthode (objets immergés, frontière immergée curvilinéaire), regroupés sous le nom de modèle d'interaction fluide-structure fictive [72].

Modélisation de l'interaction fluide-structure réaliste

Dans le cas du cœur, les modèles d'interaction fluide-structure permettent d'étudier à la fois la dynamique du fluide dans le cœur, mais également son impact sur la paroi ventriculaire, les valves cardiaques, ou encore les artères en sortie des ventricules. Pour cette raison, ce modèle est actuellement le plus avancé pour l'analyse couplée des parois cardiaques et du flux sanguin. Généralement, le comportement de la structure, *i.e* la paroi, est simulé à l'aide de la méthode des éléments finis, la dynamique du fluide, *i.e* le sang, à l'aide de la FVM, et des algorithmes de couplage liés aux propriétés des tissus et du sang sont intégrés.

La géométrie initiale de la chambre cardiaque étudiée est obtenue à partir de l'image cardiaque, soit par segmentation, soit par adaptation d'une géométrie simplifiée, comme vu précédemment. Ce type de simulation est particulièrement adaptée pour étudier la diastole ventriculaire, lorsque celui-ci est relâché et se remplit progressivement. En effet, la géométrie du ventricule extraite peut être donnée comme condition initiale. La simulation peut alors être réalisée pour étudier l'interaction entre le fluide et la paroi pré-contrainte (simulant la relaxation du myocarde), ainsi que la dynamique de remplissage. En revanche, elle reste difficile à mettre en place lorsqu'il s'agit de simuler la systole, où la contraction des myocytes doit être décrite par des modèles mathématiques plus complexes. Par ailleurs, faire concorder le mouvement simulé de la paroi cardiaque avec le mouvement mesuré à l'image s'avère complexe, une démarche d'optimisation des paramètres de la paroi cardiaque pourrait être nécessaire pour y parvenir.

Par ailleurs, le logiciel doit à la fois simuler le comportement du ventricule et du fluide et réaliser des études de convergence à chaque pas de temps. Une définition trop complexe peut mener à une divergence des résidus lors de la résolution itérative, ou alourdir le temps nécessaire à la convergence.

La Table 2.4 présente les modèles décrits dans la littérature pour le ventricule gauche spécifique aux patients basés sur l'imagerie par résonance magnétique, leurs spécificités et la méthode de validation utilisée.

TABLEAU 2.4 Modèles pour la simulation de l'écoulement sanguin dans le ventricule gauche spécifique au patient.

Auteurs	Méthode	Valves	Spécificités	Méthode de validation
Fumagalli et al. (2020) [78]	GP (ventricule), IBM (valve mitrale)	Oui	Modèle 3D de la systole pour un sujet atteint de cardiomyopathie hypertrophique avec mouvement systolique antérieur avec un solveur non identifié, sang approximé à un fluide newtonien	Comparaison avec des données écho-Doppler
Miyauchi et al. (2019) [79]	GP	Non	Modèle 3D du cycle cardiaque complet pour un sujet sain adapté à un cas de fibrillation atriale avec le solveur ANSYS FLUENT, sang approximé à un fluide newtonien	N/A
Sacco et al. (2018) [80]	GP	Non	Modèle 3D pour l'étude stationnaire de l'impact de trabéculatation dans le ventricule gauche durant la diastole avec le solveur Alya (solveur en interne), sang approximé à un fluide newtonien	N/A
Yamada et al. (2018) [81]	GP	Non	Modèle 3D du cycle cardiaque complet pour un sujet sain avec le solveur ANSYS FLUENT, sang approximé à un fluide newtonien	N/A
Gao et al. (2017) [82]	IBM	Oui	Modèle 3D du cycle cardiaque complet pour un sujet sain avec le solveur open-source IBAMR, sang approximé à un fluide newtonien	Comparaison des variables physiologiques du modèle avec les valeurs cliniques
Imanparast et al. (2017) [83]	FSI	Non	Modèle 3D du cycle cardiaque complet pour un sujet sain avec infarctus myocardique ajouté artificiellement avec le solveur ADINA FSI, sang approximé à un fluide newtonien	Comparaison avec données IRM d'infarctus du myocarde
Doost et al. (2017) [64]	GP	Oui	Modèle 2D du cycle cardiaque complet pour un sujet sain avec le solveur ANSYS FLUENT, sang approximé à un fluide newtonien	N/A
Imanparast et al. (2016) [84]	FSI	Oui	Modèle 3D du cycle cardiaque complet pour un sujet sain avec le solveur ADINA FSI, sang approximé à un fluide newtonien	N/A
Doost et al. (2016) [65]	GP	Non	Modèle 3D du cycle cardiaque complet pour un sujet sain avec le solveur ANSYS FLUENT, étude des modèles visqueux du sang (fluide non-newtonien)	N/A

Su et al. (2016) [85]	GP	Oui	Modèle 3D du cycle cardiaque complet pour un sujet sain et un sujet atteint d'hypertension artérielle pulmonaire avec le solveur ANSYS FLUENT, sang approximé à un fluide newtonien	N/A
Khalafvand et al. (2015) [20]	GP	Oui	Modèle 2D et 3D du cycle cardiaque complet pour un sujet sain avec le solveur ANSYS FLUENT, sang approximé à un fluide newtonien	N/A
Nguyen et al. (2015) [86]	GP	Non	Modèle 3D du cycle cardiaque complet pour 4 sujets sains et 2 sujets atteint de dysfonction diastolique avec un solveur CFD en interne, sang approximé à un fluide newtonien	Comparaison qualitative avec les données obtenues par Echo-PIV
Muehlhausen et al. (2015) [87]	FSI	Non	Modèle 3D du cycle cardiaque complet pour un sujet sain avec un solveur couplé FLUENT, MpCCI, et Abaqus, sang approximé à un fluide non-newtonien avec le modèle de Carreau	N/A
Su et al. (2014) [88]	GP	Non	Modèle 3D du cycle cardiaque complet pour un sujet sain et un sujet atteint d'une cardiomyopathie hypertrophique avec le solveur ANSYS FLUENT, sang approximé à un fluide newtonien	N/A
Su et al. (2014) [89]	GP, FSI	Non	Modèle 2D du cycle cardiaque complet pour un sujet sain avec le solveur ANSYS FLUENT (dynamique des deux valves simulées par FSI), sang approximé à un fluide newtonien	N/A
Khalafvand et al. (2014) [26]	GP	Non	Modèle 3D du cycle cardiaque complet pour un sujet sain et deux sujets avant/après reconstruction chirurgicale ventriculaire avec le solveur ANSYS FLUENT, sang approximé à un fluide newtonien	N/A
Moosavi et al. (2014) [90]	GP	Non	Modèle 3D du cycle cardiaque complet pour un sujet sain avec le solveur ADINA, sang approximé à un fluide newtonien	N/A
de Vecchi et al. (2013) [91]	FSI	Non	Modèle 3D de la diastole pour un sujet sain et 2 sujets atteints du syndrome d'hypoplasie du ventricule gauche avec un solveur en interne couplé au solveur matriciel MUMPS, sang approximé à un fluide newtonien	N/A
Nguyen et al. (2013) [92]	GP	Non	Modèle 3D du cycle cardiaque complet pour un sujet sain avec un solveur non identifié, sang approximé à un fluide newtonien	N/A

Le et Sotiropoulos (2013) [93]	IBM	Non	Modèle 3D de la diastole pour un sujet sain avec le solveur FSI-CURVIB flow solver, sang approximé à un fluide newtonien	Comparaisons des valeurs physiologiques avec la littérature
Lassila et al. (2012) [94]	GP	Non	Modèle 3D du cycle cardiaque complet pour un sujet suite à AVC, infarctus et régurgitation mitrale modérée avec le code open-source LifeV	Comparaison des valeurs de pression et débit cardiaque avec un modèle de système hydraulique en boucle fermée
Dimasi et al. (2012) [95]	GP	Non	Modèle 3D de la systole pour un sujet sain avec le solveur ANSYS FLUENT, sang approximé à un fluide newtonien	Comparaison des résultats pour différents modèles de la valve mitrale
Khalafvand et al. (2012) [96]	GP	Non	Modèle 3D du cycle cardiaque complet pour un patient avant/après reconstruction chirurgicale du ventricule avec le solveur ANSYS-CFX, sang approximé à un fluide newtonien	N/A
Khalafvand et al. (2012) [97]	GP	Non	Modèle 2D du cycle cardiaque complet pour 3 sujets sains et 3 sujets suite à un infarctus avec le solveur ANSYS-CFX, sang approximé à un fluide newtonien	N/A
Tay et al. (2011) [98]	IBM	Non	Modèle 3D du cycle cardiaque complet pour un sujet sain avec un solveur non identifié, sang approximé à un fluide newtonien	Comparaison avec les données cliniques de la littérature
Krittian et al. (2010) [99]	FSI	Non	Modèle 3D du cycle cardiaque complet pour un sujet sain avec un solveur couplé FLUENT, MpCCI, et Abaqus, sang approximé à un fluide non-newtonien avec le modèle de Carreau	Comparaison qualitative des champs de vitesse avec un modèle circulatoire
Doenst et al. (2009) [100]	GP	Non	Modèle 3D du cycle cardiaque complet pour un sujet avant/après reconstruction chirurgicale du ventricule avec un solveur non identifié, sang approximé à un fluide non-newtonien avec le modèle de Cross adapté	Comparaison qualitative des champs de vitesse avec un modèle circulatoire
Schenkel et al. (2009) [75]	GP	Non	Modèle 3D du cycle cardiaque complet pour un sujet sain avec le solveur STAR-CD, sang approximé à un fluide non-newtonien avec le modèle de Cross adapté	Comparaison qualitative des champs de vitesse avec des données IRM de cartographie des vitesses
Long et al. (2008) [74]	GP	Non	Modèle 3D du cycle cardiaque complet pour 6 sujets sains avec le solveur ANSYS-CFX, sang approximé à un fluide newtonien	Comparaison qualitative des champs de vitesse avec des données IRM de cartographie des vitesses

Reik et al. (2007) [101]	GP	Non	Modèle 3D du cycle cardiaque complet pour un sujet sain et un sujet avant/après reconstruction chirurgicale du ventricule avec le solveur STAR-CD, sang approximé à un fluide non-newtonien avec le modèle de Cross adapté	N/A
Merrifield et al. (2004) [102]	GP	Non	Modèle 3D du cycle cardiaque complet pour 6 sujets sains, sang approximé à un fluide newtonien avec le solveur ANSYS-CFX	Comparaison des champs de vitesse avec des données IRM de cartographie des vitesses
Long et al. (2004) [103]	GP	Non	Modèle 3D du cycle cardiaque complet pour un sujet sain avec le solveur ANSYS-CFX, sang approximé à un fluide newtonien	N/A
Saber et al. (2003) [104]	GP	Non	Modèle 3D du cycle cardiaque complet pour un sujet sain avec le solveur STAR-CD, sang approximé à un fluide newtonien	Comparaison qualitative des champs de vitesse avec des données IRM de cartographie des vitesses et de la littérature
Saber et al. (2001) [73]	GP	Non	Modèle 3D du cycle cardiaque complet pour un sujet sain avec le solveur STAR-CD, sang approximé à un fluide newtonien	N/A

CHAPITRE 3 DEMARCHE SCIENTIFIQUE ET OBJECTIFS

Dans ce chapitre, nous présentons la démarche scientifique suivie et les objectifs principaux de ce mémoire. Dans un premier temps, la cohorte de patients chez qui les tests ont été réalisés est présentée. Ensuite, nous discutons des différentes possibilités pour la modélisation de l'hémodynamique ventriculaire gauche, et la pertinence d'une simulation de l'effort. Ceci permet ensuite de présenter les objectifs de ce mémoire.

3.1 Cohorte de patients

Notre cohorte de patient se constitue de quatre catégories : patients avec risque standard d'insuffisance cardiaque (dose cumulée de doxorubicine reçue inférieure à 200 mg/m^2) **SR**, patients avec risque élevé d'insuffisance cardiaque (dose cumulée de doxorubicine reçue supérieure à 200 mg/m^2) **HR**, patients avec un risque élevé d'insuffisance cardiaque (dose cumulée de doxorubicine reçue supérieure à 200 mg/m^2) ayant reçu du dexrazoxane (agent thérapeutique avec effet cardioprotecteur) **HRdex**, et enfin sujets sains (sans pathologie cardiaque connue) **HV**.

L'hypothèse avancée est l'observation d'une modification pathologique de l'écoulement sanguin dans le ventricule chez les patients survivants de LLA par rapport aux sujets sains, et dans une plus grande mesure chez les patients HR, en comparaison aux patients avec risque standard, et aux patients ayant reçu du dexrazoxane. D'un point de vue physique, ces modifications sont attendues au niveau des échanges énergétiques (transfert d'énergie, perte d'énergie), caractérisé par des variations du cisaillement à la paroi, des contours de pression ou encore des champs de vitesse.

Les survivants de LLA ont un risque 5 à 15 fois plus élevés par rapport aux autres enfants et jeunes adultes de développer une insuffisance cardiaque. Une insuffisance cardiaque installée est une condition menaçant la vie du patient, où la transplantation cardiaque est souvent l'unique traitement. Ainsi, identifier des marqueurs précoces de la santé cardiaque pour ces patients permettrait d'améliorer et d'adapter le suivi thérapeutique des patients plus à risque, et d'évaluer l'effet de différentes thérapies.

3.2 Choix des modalités d'étude de l'hémodynamique

L'outil diagnostique le plus fiable de cardiomyopathies est le cathétérisme cardiaque pour la réalisation d'une biopsie endomyocardique, afin d'effectuer une étude histologique, et la mesure

des paramètres hémodynamiques intracardiaques (gradients de pression, vitesse sanguine, débit cardiaque). Cet outil est toutefois limité car cher, invasif, parfois risqué pour le patient, et souvent indisponible [52]. Dès lors, réaliser un cathétérisme régulier dans le cadre d'un suivi thérapeutique devient impossible [48]. Ainsi, l'utilisation de l'imagerie médicale s'est imposée pour mettre en évidence des changements dans la structure myocardiale et les propriétés mécaniques des tissus [105] [106]. La tomodensitométrie, l'imagerie par résonnance magnétique cardiaque et l'échocardiographie sont des techniques non-invasives et donc nettement moins risquées, permettant d'obtenir des informations sur la santé cardiaque. Toutefois, ces modalités d'imagerie présentent certaines limites empêchant d'étudier précisément l'écoulement cardiaque (résolution temporelle, résolution spatiale, étude 2D VS 3D, qualité de l'acquisition, ou encore reproductibilité et répétabilité de la mesure). Dans le cadre de ce mémoire, il a donc été décidé de combiner les mesures obtenues avec l'imagerie médicale par résonnance magnétique cardiaque avec les outils de modélisation et de simulation en mécanique numérique.

3.2.1 Personnalisation du modèle CircAdapt

Le modèle CircAdapt a déjà été utilisé au cours du projet PETALE dans le cadre de la maîtrise en recherche de Tanguy Artz (2019). La méthode employée consistait à étudier, parmi les variables du modèle CircAdapt, les plus impactantes sur l'évolution du volume et de la pression dans les ventricules droit et gauche. En se basant sur le volume mesuré à l'IRMc au repos, il a ainsi été possible d'optimiser trois variables relatives : la rigidité passive du ventricule gauche, la contractilité du ventricule gauche, et la chute de pression du système vasculaire.

Toutefois, ce modèle n'a à ce jour pas été personnalisé pour l'étude de l'hémodynamique du ventricule gauche, et plus particulièrement, pour l'étude de l'évolution temporelle du flux sanguin dans la valve mitrale et la valve aortique, soit en entrée et en sortie du ventricule.

3.2.2 Développement d'un modèle numérique de l'hémodynamique du ventricule gauche patient-spécifique

Si le modèle CircAdapt fournit des informations plutôt globales sur l'hémodynamique cardiaque, il ne permet pas d'étudier plus spécifiquement l'écoulement sanguin. A l'aide de l'IRMc, il est pourtant possible d'extraire la géométrie du ventricule gauche au cours du temps, afin de réaliser une étude de l'écoulement sanguin *in silico*. Etant donné que l'image nous donne des informations suffisamment précises sur la géométrie du ventricule gauche de façon spécifique à chaque patient, le modèle numérique par géométrie prescrite, décrit au

chapitre précédent, est particulièrement adapté pour l'étude de l'écoulement sanguin.

3.3 Pertinence de l'étude de l'hémodynamique à l'effort

Jusqu'ici, les modèles évoqués sont utilisés dans le cadre d'un cœur au repos. Que ce soit pour la personnalisation du modèle CircAdapt, ou pour le développement du modèle numérique du ventricule gauche, la modélisation repose sur des mesures obtenues par imagerie médicale au repos.

Les protocoles d'effort sont à ce jour très utilisés pour évaluer la santé cardiaque. En effet, l'effort se caractérise au niveau du cœur par une adaptation physiologique et morphologique, afin de subvenir au besoin de l'organisme en oxygène et nutriments, et éliminer les déchets produits. Dès lors, il devient pertinent d'adapter les deux modèles utilisés pour simuler l'effort chez notre cohorte de patients.

3.4 Objectifs

L'objectif de ce mémoire est d'identifier des changements subtils au niveau de la fonction cardiaque chez les survivants de LLA. Les sous-objectifs sont classés comme suit :

1. Personnaliser le modèle CircAdapt pour l'étude du flux sanguin aux valves cardiaques du ventricule gauche, au repos et à l'effort ;
2. Développer un modèle numérique par géométrie prescrite de l'écoulement sanguin dans le ventricule gauche spécifique à chaque patient ;
3. Vérifier et valider l'implémentation du modèle numérique chez le sujet sain ;
4. Déterminer d'éventuels changements dans les paramètres hémodynamiques extraits du modèle liés au risque de développer une insuffisance cardiaque ; et,
5. Adapter le modèle numérique par géométrie prescrite de l'écoulement sanguin dans le ventricule gauche pour une simulation à l'effort.

Le chapitre 4 traitera de la personnalisation du modèle CircAdapt, ainsi que son utilisation pour la simulation de l'effort chez notre cohorte de patients. Le chapitre 5 présentera la nouvelle méthode développée pour simuler l'écoulement sanguin dans le ventricule gauche, basée sur un modèle par géométrie prescrite. Enfin, le chapitre 6 discutera de l'application de la méthode développée dans un contexte clinique, soit chez notre cohorte de patients, au repos, et chez des sujets sains, au repos et à l'effort.

CHAPITRE 4 MODELISATION DE L'HEMODYNAMIQUE DU VENTRICULE GAUCHE : OPTIMISATION DU MODELE CIRCADAPT ET SIMULATION DE L'EFFORT

Ce chapitre est une version écrite adaptée et traduite en français de la présentation orale et de la présentation par poster réalisées par l'étudiante. Ces présentations ont été réalisées durant le *18th International Symposium on Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, qui s'est tenu à Paris du 3 au 5 mai 2023.

4.1 Introduction

La doxorubicine, un médicament de la famille des anthracyclines, est principalement connue pour inhiber la progression de cancers et stimuler la mort cellulaire tumorale. Cet agent de chimiothérapie est utilisé dans divers cancers, notamment la leucémie lymphoblastique aigüe (LLA) [107]. Ce cancer, majoritairement pédiatrique, possède un pic d'incidence chez les enfants âgés de 2 à 5 ans [108]. Grâce à la découverte des anthracyclines, et plus particulièrement de la doxorubicine, les chances de survie cinq ans après le diagnostic sont de 85% à 90% aujourd'hui, contre 0 à 5% en 1960 [43]. Cependant, malgré son utilisation large et son efficacité prouvée, l'administration de la doxorubicine reste un sujet disputé parmi le corps médical. En effet, la doxorubicine est maintenant associée à des effets secondaires, notamment cardiotoxiques, aux conséquences sur le long-terme, et dépendant de la dose administrée. Chez 2,2% des survivants de LLA, cet effet se traduit par l'installation d'une insuffisance cardiaque et menace la vie des patients. Diverses stratégies ont été mises en place afin d'évaluer la cardiotoxicité liée à la doxorubicine [9] : études histologiques, imagerie médicale, protocoles de suivis cliniques, cependant, prédire les cardiomyopathies induites par la doxorubicine reste un défi.

Pourtant, cet enjeu se traduit en réalité par deux objectifs :

1. Identifier les patients survivants de LLA les plus à risque d'une insuffisance cardiaque induite par la doxorubicine ; et,
2. Identifier des biomarqueurs précoces de l'insuffisance cardiaque de manière générale, via l'étude d'une cohorte de patients présentant ce phénotype particulier.

Couplée à l'imagerie par résonnance magnétique cardiaque, la modélisation hémodynamique et patient-spécifique du système cardio-vasculaire permettrait de mieux comprendre le mécanisme et le remodelage caractérisant cette cardiotoxicité. En effet, l'étude de l'hémody-

namique du ventricule gauche dans diverses pathologies cardiaques a montré son intérêt à plusieurs reprises [66, 90, 109].

Le modèle CircAdapt est un modèle du système cardio-vasculaire permettant d’obtenir des caractéristiques assez générales sur l’hémodynamique cardiaque : évolution de la pression moyenne dans les chambres cardiaques, ou encore débit moyen au travers des valves et de la circulation vasculaire. Ce modèle est une piste intéressante afin de modéliser de manière globale la circulation sanguine propre à chacun de nos patients, et d’identifier d’éventuels biomarqueurs de cardiomyopathies induites par la doxorubicine chez notre cohorte de patients.

Toutefois, afin de personnaliser le modèle, des données caractéristiques et précises sont nécessaires pour déterminer un set de variables du modèle propres à chaque patient. Cela requiert un important travail d’analyse d’images médicales, voir même des données nécessitant une intervention invasive. Par exemple, une biopsie serait nécessaire pour estimer la rigidité des différentes parois cardiaques.

Dans le cadre de ce travail, nous souhaitons nous intéresser plus particulièrement à l’hémodynamique du ventricule gauche. Le modèle CircAdapt permet, une fois la simulation effectuée, d’extraire le débit sanguin et la vitesse sanguine moyenne au niveau des valves cardiaques, et plus particulièrement au niveau de la valve aortique et de la valve mitrale. L’objectif est donc de proposer une personnalisation relativement simple du modèle CircAdapt afin d’extraire l’évolution du débit sanguin au travers de ces deux valves au cours du cycle cardiaque et pour chacun de la cohorte de sujets PETALE survivants de LLA.

Afin d’obtenir un modèle patient-spécifique, une possibilité est d’avoir recours à une démarche d’optimisation inverse. Plus spécifiquement, nous partons de données connues sur le patient, et nous cherchons à reproduire ces données à l’aide du modèle CircAdapt, en faisant varier des variables d’entrée judicieusement choisies. L’objectif est d’optimiser de façon inverse les variables du modèle CircAdapt, afin de faire corrélérer les variables de sortie du modèle CircAdapt avec les données mesurées. Cette méthode a notamment montré son intérêt dans le mémoire de Tanguy Artz (2019) [55]. En effet, Artz réalise une analyse de sensibilité pour l’identification de variables d’entrée et de sortie d’intérêt du modèle CircAdapt. En identifiant des couples de variables entrée-sortie particuliers, il a pu effectuer une optimisation inverse de la rigidité et de la contractilité de la paroi ventriculaire gauche chez les survivants de LLA. Dans le cadre de ce mémoire, nous nous intéresserons plus particulièrement à l’identification de la vitesse moyenne au niveau des valves du ventricule gauche.

Une fois le modèle personnalisé, il devient également possible d’étudier l’adaptation à l’effort de celui-ci, et ainsi d’obtenir davantage de paramètres caractérisant l’hémodynamique

ventriculaire gauche chez notre cohorte de patients.

Ce chapitre s'articule donc en trois temps :

1. Analyse de sensibilité du modèle CircAdapt ;
2. Personnalisation du modèle CircAdapt par rétro-ingénierie et optimisation inverse chez notre cohorte de patients pour l'identification de la vitesse moyenne au niveau des valves du ventricule gauche ; et,
3. Simulation de l'effort via l'utilisation des modèles personnalisés pour notre cohorte de patients.

4.2 Matériels et méthodes

Cette section présente les matériels et méthodes utilisés pour personnaliser le modèle CircAdapt et procéder à une simulation de l'effort. La Figure 4.1 schématise les étapes successives réalisées. La structure de cette figure est reprise dans cette section, ainsi que dans les résultats et celle-ci sera détaillée.

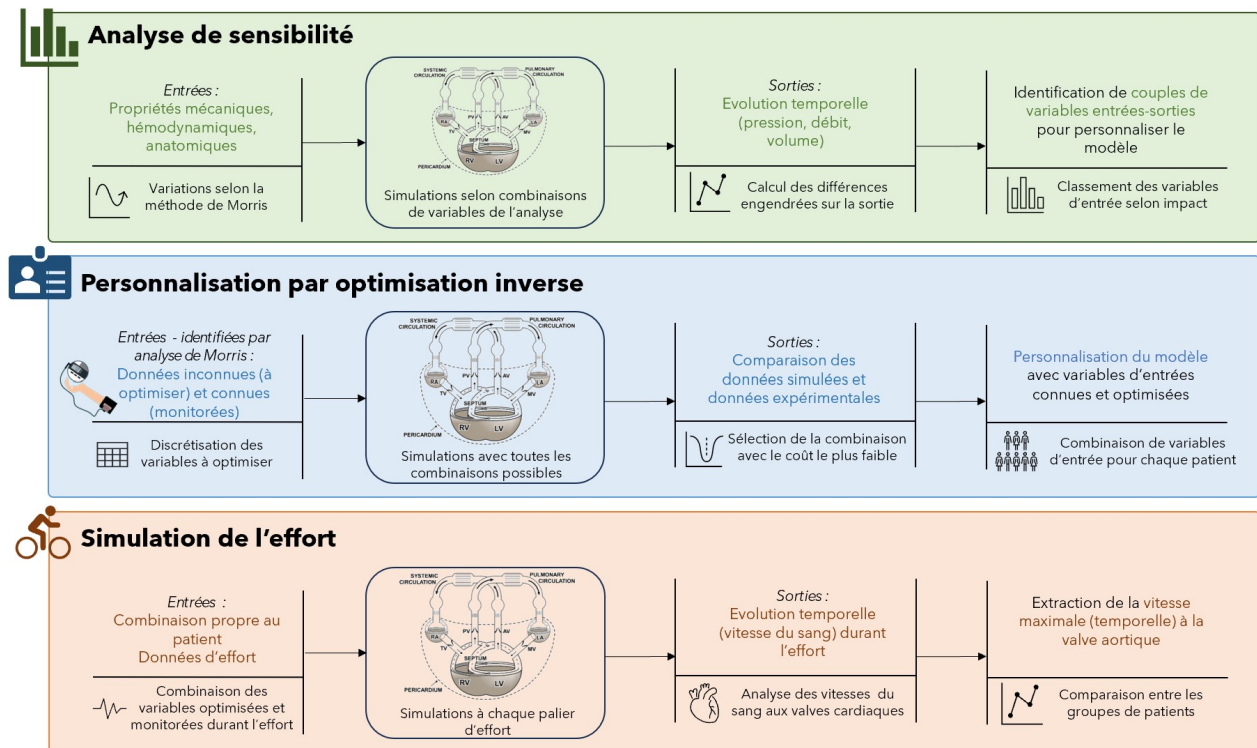


FIGURE 4.1 Schéma des étapes suivies au cours afin de personnaliser le modèle CircAdapt et simuler l'effort chez notre cohorte de patients.

4.2.1 Cohorte de patients et tests réalisés

L'étude est réalisée dans le cadre du projet PETALE, qui vise à étudier les effets négatifs de la doxorubicine sur la santé des survivants de LLA [1]. Suite à l'obtention du consentement volontaire des patients, et l'approbation éthique du projet, 53 patients ont été introduits dans cette étude, et ont été divisés selon leur risque de développer un risque cardiaque :

- Patients au risque standard, ayant reçu une dose cumulée de doxorubicine inférieure à $200\text{mg}/\text{m}^2$: catégorie SR ($n = 12$) ;
- Patients au risque élevé, ayant reçu une dose cumulée de doxorubicine supérieure à $200\text{mg}/\text{m}^2$: catégorie HR ($n = 23$) ;
- Patients au risque élevé, ayant reçu une dose cumulée de doxorubicine supérieure à $200\text{mg}/\text{m}^2$ et un agent cardioprotecteur, le dexrazoxane, à une dose dix fois supérieure à celle de la doxorubicine : catégorie HRdex ($n = 18$) ;

La Table 4.1 donnent les informations cliniques concernant ces patients.

TABLEAU 4.1 Données caractérisant la cohorte de patients.

Données	SR	HR	HRdex
Age (années)	23 ± 6	20 ± 5	26 ± 7
Age au diagnostic (années)	5 ± 2	9 ± 9	10 ± 5
Dose de doxorubicine reçue (mg/mm^2)	60 ± 11	293 ± 48	289 ± 36
Sexe	9F/3M	12F/11M	15F/3M

Ces patients ont suivi un examen échographique thoracique complet (Vivid 9 machine, GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin) en accord avec les recommandations de la littérature [110], et notamment une échocardiographie Doppler, permettant de mesurer le rapport E/A mitral. Ce rapport correspond au ratio des pics de vitesse E et A à la valve mitrale, occurring durant le remplissage passif du ventricule gauche (pic E), et durant la contraction atriale gauche (pic A). Les constantes cardiaques (pression artérielle, fréquence cardiaque et débit cardiaque) ont également été monitorées durant ce protocole.

Un test d'effort cardiorespiratoire (CPET) a également été réalisé sur un ergomètre électromagnétique (Ergoline, ER900, Bitz, Germany). Le protocole par incrément McMaster, un des plus utilisés en clinique pour mesurer la consommation en oxygène des participants, a été utilisé [111]. Ce protocole permet de mettre en place une puissance d'effort basée sur la taille, le poids, et le sexe du participant, pour une durée de CPET située entre 8 et 12 minutes. Concrètement, les participants pédalent à une fréquence de 50 à 70 rotations par minutes, avec une augmentation de la charge de 25 à 50W toutes les deux minutes. A la fin de chaque incrément du test d'effort, des paramètres de la santé cardiaque sont monitorés à

l'aide de l'appareil de suivi de l'hémodynamique cardiaque PhysioFlow (PhysioFlow, Manatec Biomedical, Macheren, France), notamment : la fréquence cardiaque et le débit cardiaque. La pression artérielle est mesurée en parallèle de la mesure des signaux ECG à ces mêmes instants (Tango M2, SunTech Medical, Morrisville, NC, USA).

4.2.2 Modèle CircAdapt

Le modèle CircAdapt, présenté de façon générale en Chapitre 1, prend un nombre fini de variables caractéristiques de la circulation sanguine permettant de modéliser l'hémodynamique du cœur droit et du cœur gauche de façon relativement précise. Par ailleurs, à l'aide de ces variables adaptables, ce modèle a prouvé son utilité pour la modélisation patient-spécifique de la structure cardiaque [3,58]. Il permet également, en modifiant conjointement la fréquence cardiaque, le débit cardiaque, et la pression artérielle moyenne de simuler l'effort chez chaque patient, en utilisant le modèle personnalisé. Le modèle CircAdapt a été développé sous deux formes : une application avec une interface utilisateur, permettant de comprendre simplement le fonctionnement et l'application du modèle, et les codes CircAdapt correspondant au modèle de l'application. Ainsi, la personnalisation et l'adaptabilité à l'effort du modèle peuvent être visualisées aisément sur l'application CircAdapt (CircAdapt 2023, application disponible sur www.circadapt.org/), mais dans un souci de simplicité, les codes Matlab correspondant à l'application ont été utilisés dans ce mémoire. Les codes ont été conservés tels quels, seules les variables d'entrée d'intérêt ont été modifiées pour personnaliser le modèle. Nous nous intéressons ici plus particulièrement à l'évolution temporelle de la vitesse sanguine moyenne au niveau des valves cardiaques ventriculaires gauches (voir Figure 4.2, avec visualisation de la valve aortique AV et mitrale MV).

4.2.3 Analyse de sensibilité

Cette section correspond à la première partie du schéma présenté en Figure 4.1. L'analyse de sensibilité consiste à déterminer les variables d'entrée d'une fonction ayant le plus d'impact sur des variables d'intérêt en sortie de cette fonction. Mathématiquement, si l'on a une fonction f prenant en entrée le vecteur X , et donnant en sortie le vecteur Y , il s'agit d'étudier comment les perturbations des composantes de X vont entraîner des perturbations sur les composantes de Y . En d'autres termes, cela revient à classer les variables d'entrée selon leur degré d'influence sur les variables de sortie du modèle. La méthode de Morris est une méthode d'analyse de sensibilité de *screening* locale et 'One At a Time'. Ce type de méthode permet l'analyse de petites variations d'une valeur donnée (une composante du vecteur X d'entrée) sur les valeurs de sorties. Dans le cas d'un modèle nécessitant un long temps de calcul ou

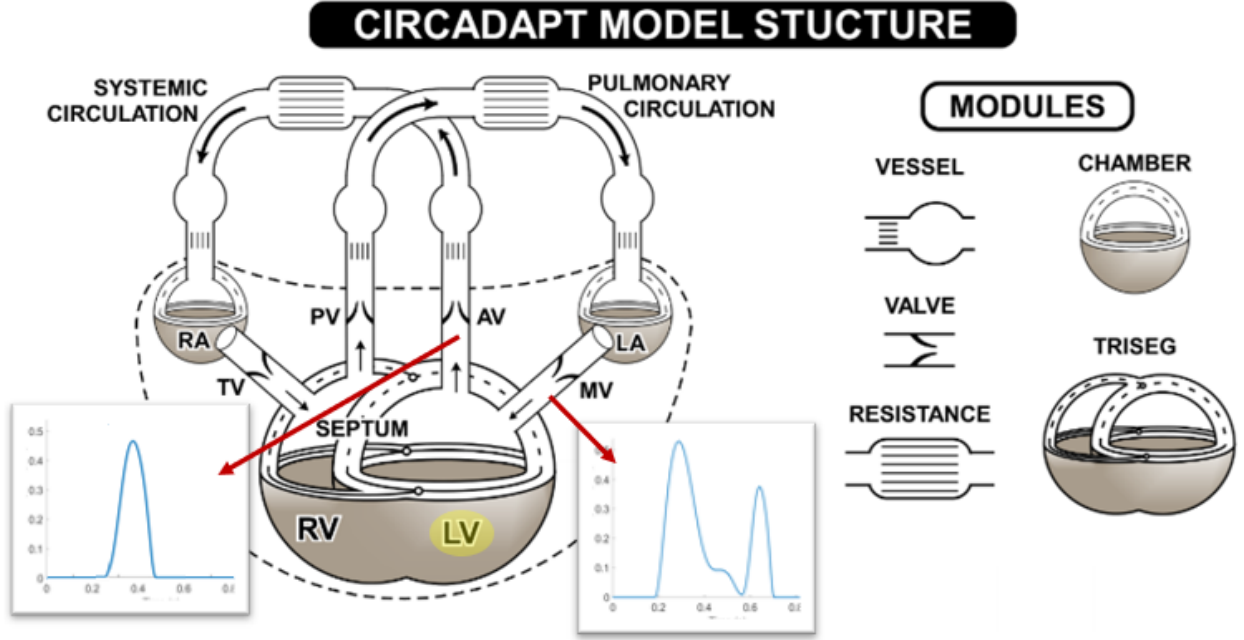


FIGURE 4.2 Modèle CircAdapt et variables simulées d'intérêt. AV : valve aortique, MV : valve mitrale, PV : valve pulmonaire, TV : valve tricuspide, LV : ventricule gauche, RV : ventricule droit, RA : oreillette droite, LA : oreillette gauche. Figure adaptée de [3].

présentant plusieurs dizaines de variables d'entrée, la méthode de Morris permet d'effectuer relativement simplement et rapidement un tri parmi ces variables selon leur influence. Elle se base plus spécifiquement sur la théorie des effets élémentaires développée par Morris en 1991 [112]. Elle repose sur le suivi d'un certain nombre de trajectoire, chaque trajectoire étant caractérisée par des variations par incrément et successives de chaque variables d'entrée. Les incréments sont dépendants du niveau p , cette valeur correspondant au nombre de valeurs discrétisées que peut prendre chaque variable. Les variations se font de manière aléatoire d'une trajectoire à l'autre. L'effet élémentaire $d_{i,j}(X)$, ou EE, est défini par la variation de la variable en sortie y par rapport à la variation de la variable j en entrée sur une trajectoire i . Mathématiquement, cela se traduit par la relation suivante, pour une trajectoire i , avec Δ un multiple prédéfini de $\frac{p}{p-1}$:

$$d_{i,j}(Y) = \frac{y(x_1, x_2, \dots, x_j + \Delta, \dots, x_n) - y(X)}{\Delta} \quad (4.1)$$

Les statistiques μ_j , μ_j^* et σ_j sont alors respectivement égales à la moyenne, la moyenne des valeurs absolues et l'écart-type des effets élémentaires :

$$\mu_j = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n d_{i,j}(Y) \quad (4.2)$$

$$\mu_j^* = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |d_{i,j}(Y)| \quad (4.3)$$

$$\sigma_j = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (d_{i,j}(Y) - \mu_j)^2} \quad (4.4)$$

L'analyse de Morris consiste à représenter graphiquement l'écart-type σ_j en fonction de la moyenne μ_j^* . Les facteurs d'entrées aux effets négligeables sont proches de l'origine. Les facteurs situés en haut à droite du graphique ont un fort effet linéaire, tandis que les facteurs en haut à gauche ont des effets non-linéaires ou agissent en interaction avec d'autres facteurs. L'influence de 23 entrées du modèle CircAdapt est étudiée sur différentes variables de sortie, le long de 30 trajectoires, et pour un niveau p égal à 10.

La Table A.1 en Annexe A présente les entrées utilisées et l'intervalle sur lequel elles ont été discrétisées en 10 valeurs. Ces intervalles ont été sélectionnés selon des valeurs physiologiquement possibles au repos tout en permettant une bonne convergence du modèle CircAdapt. Il est à noter que les valeurs des propriétés des chambres cardiaques sont des facteurs des valeurs définies dans le modèle CircAdapt [3], ces valeurs étant des moyennes basées sur un certain nombre de sujet sains. Les valeurs des propriétés de rigidité des composants vasculaires ont été définies en fonction des possibilités proposées par l'application CircAdapt (CircAdapt 2023, application disponible sur www.circadapt.org/).

4.2.4 Optimisation inverse

Une fois l'analyse de sensibilité réalisée, cela permet d'identifier des couples de variables d'entrée et de sortie permettant d'optimiser de façon inverse des variables d'entrée d'intérêt. Ceci correspond à la seconde partie du schéma en Figure 4.1. Il s'agit de tester un nombre fini de combinaisons de ces variables d'entrée afin d'obtenir une variable de sortie la plus proche de sa valeur mesurée *in vivo*. Mathématiquement, cela revient à définir une fonction de coût, avec X la combinaison de variables d'entrée, m le nombre de variables de sortie étudiées, y_i une variable de sortie d'intérêt, et $\tilde{y}_i$ la valeur mesurée de cette variable de sortie :

$$F(X) = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \sqrt{(y_i(X) - \tilde{y}_i)^2}, \quad (4.5)$$

Pour obtenir un vecteur X optimisé, les l variables d'entrée identifiées caractérisant ce vecteur X sont discrétisées de manière à obtenir 10 valeurs à tester par variable d'entrée, représentant ainsi 10^l combinaisons à tester. La combinaison permettant d'avoir le coût minimum est alors retenue comme combinaison optimisée.

4.2.5 Simulation de l'effort

L'effort est simulé pour chaque patient en utilisant le modèle CircAdapt personnalisé, en faisant varier les valeurs de fréquence cardiaque, de débit cardiaque, et de pression artérielle moyenne, tel que monitoré durant l'effort CPET. La Table 4.2 présente un exemple de données utilisées pour un patient. Les valeurs sont obtenues en calculant la moyenne d'au minimum trois mesures successives.

TABLEAU 4.2 Exemple de données cardiaques monitorées durant l'effort chez un patient.

Fréquence cardiaque (/min)	Débit cardiaque (L/min)	Pression artérielle moyenne (mmHg)	Chargement (W)
100	9,85	90	0
108	11,01	91	25
113	12,5	88	50
124	14,38	88	75
136	16,54	97	100
147	18,3	103	125
157	20,11	98	150
171	23,01	101	175
182	24,19	95	200
191	25,81	107	225

4.2.6 Analyses statistiques

Les résultats d'optimisation des variables du modèle CircAdapt entre les différents groupes de patients, les effets de l'effort dans chaque groupe de patients ainsi que les différences entre chaque groupe à un palier d'effort donné ont été analysés à l'aide d'un test ANOVA à un facteur. Le seuil de significativité est fixé pour une *valeur p* inférieure à 0,05. Cette *valeur p* correspond à la probabilité que les valeurs au repos et à l'effort ne soient pas différents en réalité (hypothèse nulle représentant la réalité).

4.3 Résultats

Cette section présente les résultats obtenus pour les trois étapes décrites en Figure 4.1. Dans un premier temps, les résultats de l’analyse de sensibilité du modèle CircAdapt sont présentés. En fonction des variables identifiées, le modèle a été optimisé de façon patient-spécifique : ces résultats sont présentés en seconde partie. Finalement, les modèles optimisés ont été utilisés pour simuler l’effort pour chaque patient.

4.3.1 Analyse de Morris

L’analyse de sensibilité suivant la méthode de Morris a permis de déterminer les variables du modèle CircAdapt ayant le plus d’impact sur la vitesse du sang au niveau de la valve mitrale, de la valve aortique et de la pression au niveau de la valve aortique. Ces résultats sont présentés dans les Figures 4.3, 4.4 et 4.5.

Par ailleurs, le tracé de l’écart-type en fonction des moyennes absolues des EE est présenté ci-dessous pour ces trois variables en Figures 4.6, 4.7 et 4.8.

Ces graphiques permettent de noter que les variables du modèle CircAdapt ont une forte interaction entre elles et la présence d’influence non-linéaire sur les variables de sortie étudiées. Par exemple, dans le cas de la vitesse à la valve mitrale, on note un rapport proche de 1 pour la majeure partie des variables, et donc des effets majoritairement linéaires. Toutefois, pour la pression artérielle, on remarque des variables telles que la masse ventriculaire gauche, ou le composant de rigidité de la circulation pulmonaire veineuse avec un écart-type très élevé, indiquant des effets non-linéaires ou interdépendants. Ceci est également observé pour la vitesse du sang à la valve aortique.

Toutefois, nous pouvons identifier des variables ayant plus d’impact que d’autres, et donc éliminer certaines variables aux effets négligeables. Nous rappelons que nous nous intéressons ici aux vitesses sanguines au niveau des valves du ventricule gauche. Nous observons notamment que ces trois variables de sortie : l’évolution de la vitesse du sang à la valve mitrale et à la valve aortique sont sensibles à des variables très similaires. Nous notons notamment l’influence du débit cardiaque (CO), de la fréquence cardiaque (HR), de la pression artérielle moyenne (Pr), de la rigidité de l’oreillette gauche (LAS) et du ventricule gauche (LVS), de la contractilité du ventricule gauche (LVC), de la masse du ventricule gauche, les composants de rigidité de la circulation veineuse pulmonaire (PulmVen) et de la circulation artérielle systémique (SystArt) et de la chute de pression artérioveineuse (PDrop).

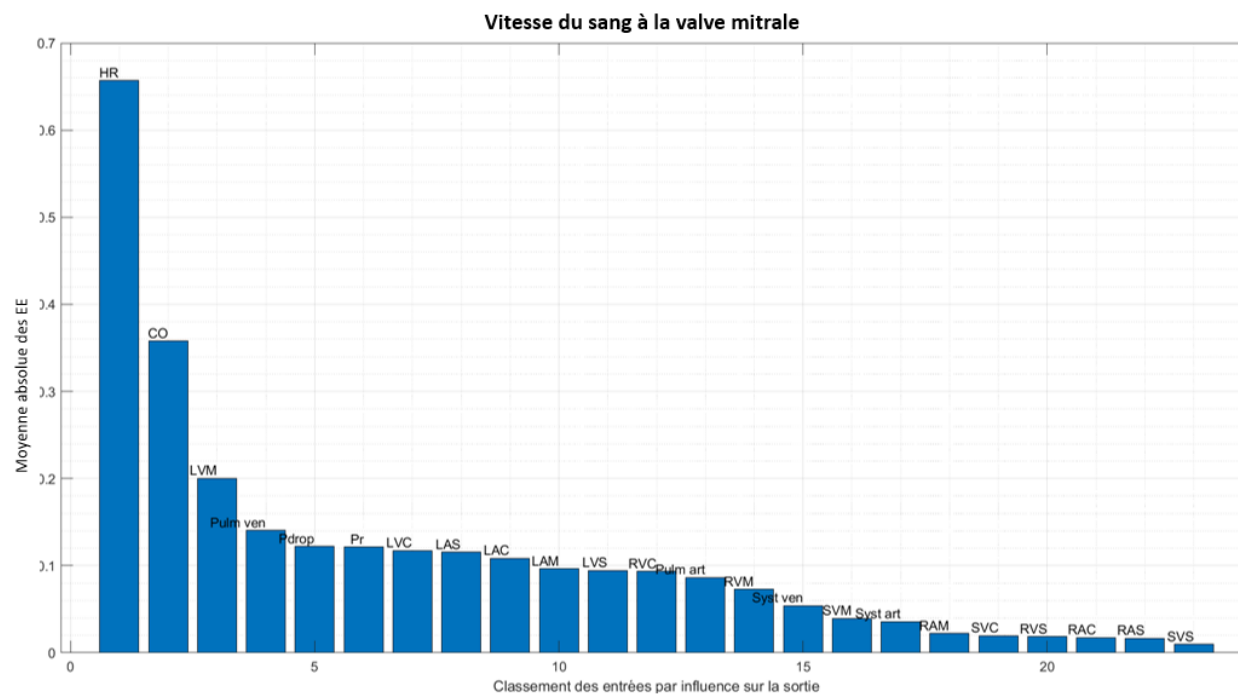


FIGURE 4.3 Influence des variables d'entrée classées par la valeur de la moyenne absolue des EE sur la vitesse du sang à la valve mitrale. Les acronymes sont détaillés en Annexe A.

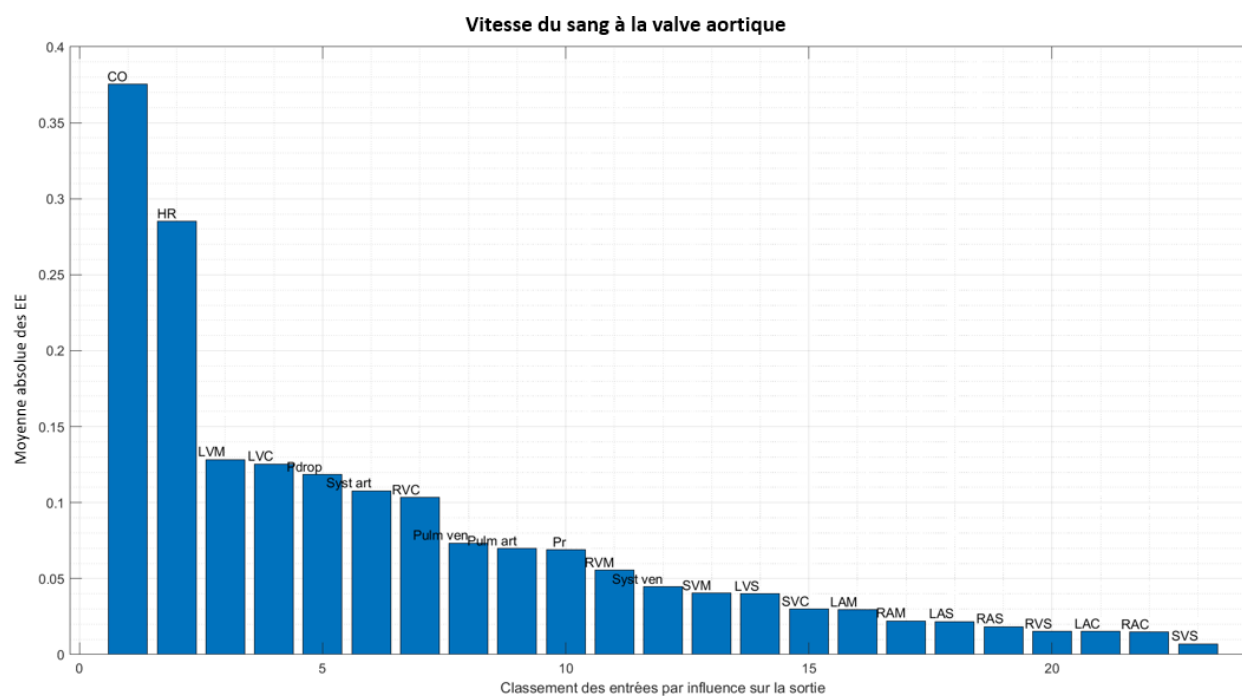


FIGURE 4.4 Influence des variables d'entrée classées par la valeur de la moyenne absolue des EE sur la vitesse du sang à la valve aortique. Les acronymes sont détaillés en Annexe A.

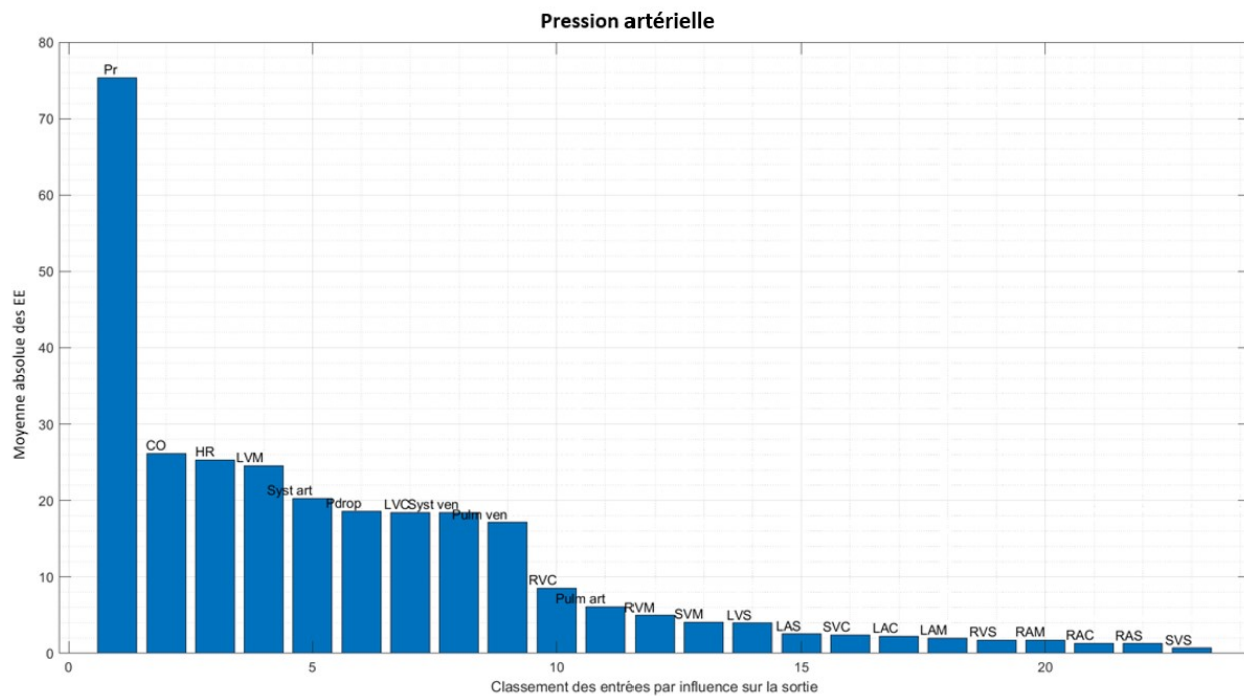


FIGURE 4.5 Influence des variables d'entrée classées par la valeur de la moyenne absolue des EE sur la pression à la valve aortique. Les acronymes sont détaillés en Annexe A.

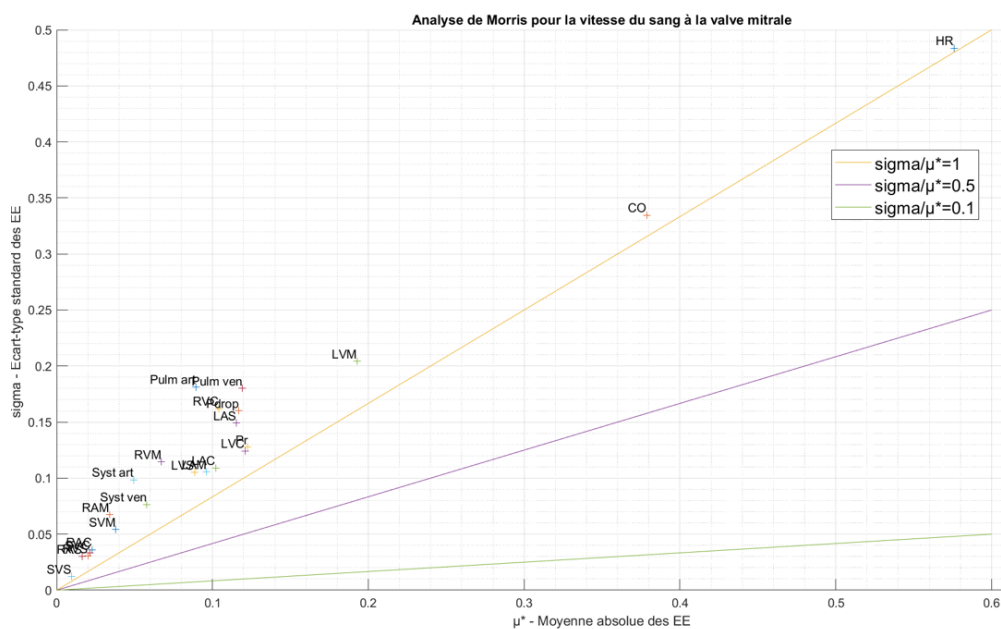


FIGURE 4.6 Résultats de l'analyse de Morris sur la vitesse du sang à la valve mitrale. Les acronymes sont détaillés en Annexe A.

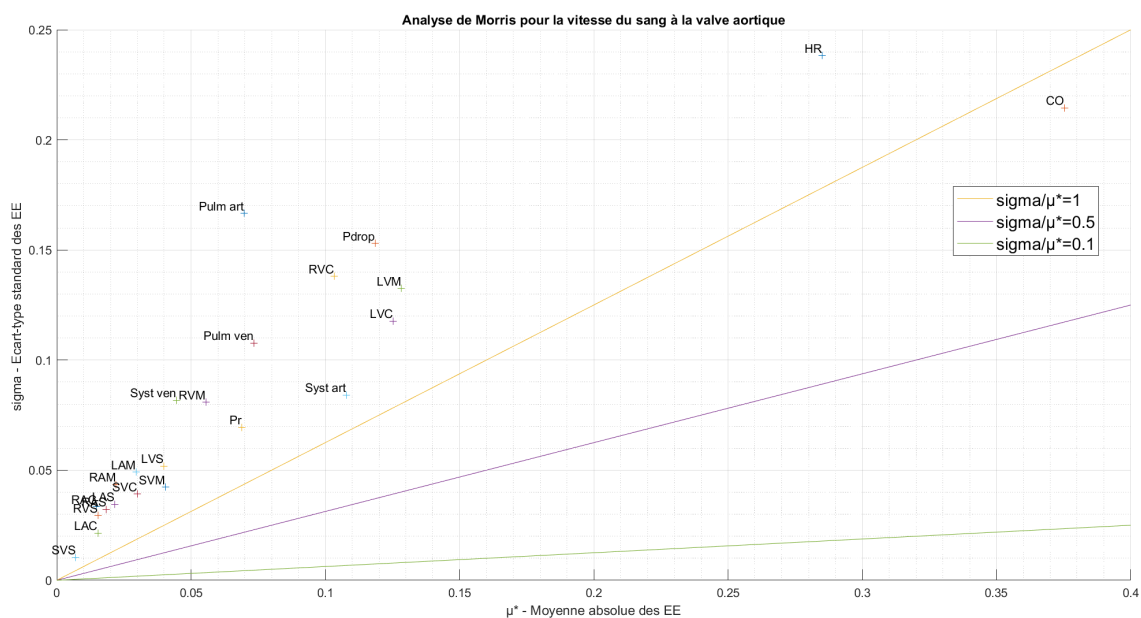


FIGURE 4.7 Résultats de l'analyse de Morris sur la vitesse du sang à la valve aortique. Les acronymes sont détaillés en Annexe A.

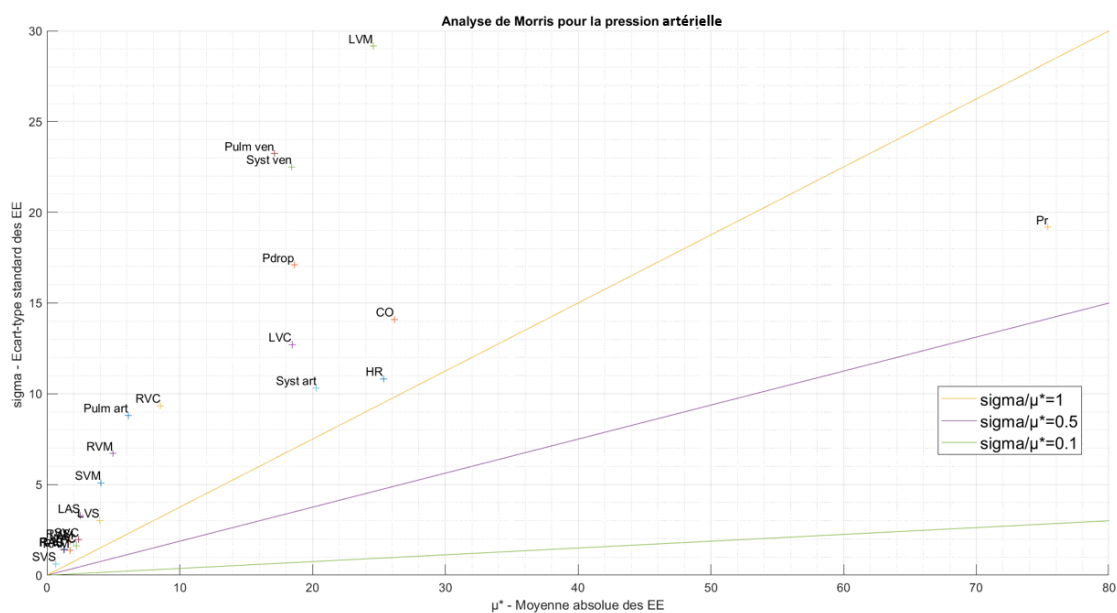


FIGURE 4.8 Résultats de l'analyse de Morris sur la pression à la valve aortique. Les acronymes sont détaillés en Annexe A.

4.3.2 Optimisation du modèle CircAdapt

Comme souligné précédemment, le débit cardiaque (CO), la fréquence cardiaque (HR), la pression artérielle moyenne (Pr), la rigidité de l'oreillette gauche (LAS) et du ventricule gauche (LVS), la contractilité du ventricule gauche (LVC), la masse du ventricule gauche, des composants de rigidité de la circulation veineuse pulmonaire (PulmVen) et artérielle systémique (SystArt), et la chute de pression artérioveineuse (PDrop) représentent les variables d'entrée du modèle CircAdapt ayant une forte influence sur les vitesses du sang aux valves du ventricule gauche.

Parmi ces variables, le débit cardiaque (CO), la fréquence cardiaque (HR), et la pression artérielle moyenne (Pr) ont été monitorés au repos, durant le protocole d'échocardiographie Doppler chez chacun de nos patients. Par ailleurs, la contractilité (LVC) et la rigidité du ventricule gauche (LVS), ainsi que la chute de pression artérioveineuse (PDrop), ont précédemment été personnalisés au sein de notre laboratoire pour notre cohorte de patients à l'aide de données IRM [10] [113].

Ayant à notre disposition le ratio E/A mesuré par échocardiographie Doppler, cette variable de sortie caractéristique de la vitesse du sang à la valve mitrale semble intéressante pour personnaliser les variables d'entrée restantes : la rigidité de l'oreillette gauche (LAS), la masse du ventricule gauche (LVM), et les composants de rigidité de la circulation veineuse pulmonaire (PulmVen) et artérielle systémique (SystArt). Toutefois ce ratio E/A ne permet pas d'avoir une solution unique, étant donné que, mathématiquement, un nombre infini de couple de vitesses E et A peuvent donner un même ratio. Pour cette raison, la pression artérielle a également été analysée lors de l'analyse de Morris. En effet, les extrema de cette pression ont été monitorés durant le suivi clinique chez chaque patient. De plus, la pression artérielle est sensible à des variables d'entrée similaires.

Finalement, les variables d'entrée connues ont été utilisées pour une première personnalisation du modèle CircAdapt. Ensuite, la rigidité de l'oreillette gauche, la masse ventriculaire gauche, et les composants de rigidité de la circulation veineuse pulmonaire et de la circulation systémique artérielle ont été optimisées. Cette optimisation a été réalisée afin d'avoir une fonction de coût minimale basée sur le ratio E/A et les extrema de la pression artérielle (pression artérielle diastolique et systolique). L'optimisation a été jugée satisfaisante pour une différence absolue de 0,1 sur le ratio E/A, et de 10 mmHg pour les extrema de la pression artérielle. Ceci a été obtenu pour 45 patients, sur les 53 patients initialement présents dans la cohorte.

Les variables optimisées moyennes pour chaque groupe de patients sont présentées en Figure 4.9. Nous ne retrouvons pas de différence significative entre les différents groupes SR,

HR et HRdex, excepté pour la rigidité de l'oreillette gauche (LAS) (p-value égale à 0,03). Les données de référence du modèle CircAdapt (CircAdapt 2023, application disponible sur www.circadapt.org/) sont indiquées par une ligne pointillée rouge, ces données étant basées sur les valeurs mesurées chez le sujet sain. Nous notons une masse ventriculaire gauche relativement plus faible, et des composants de rigidité du système veineux pulmonaire relativement plus élevé chez chacun des trois groupes par rapport à la référence CircAdapt.

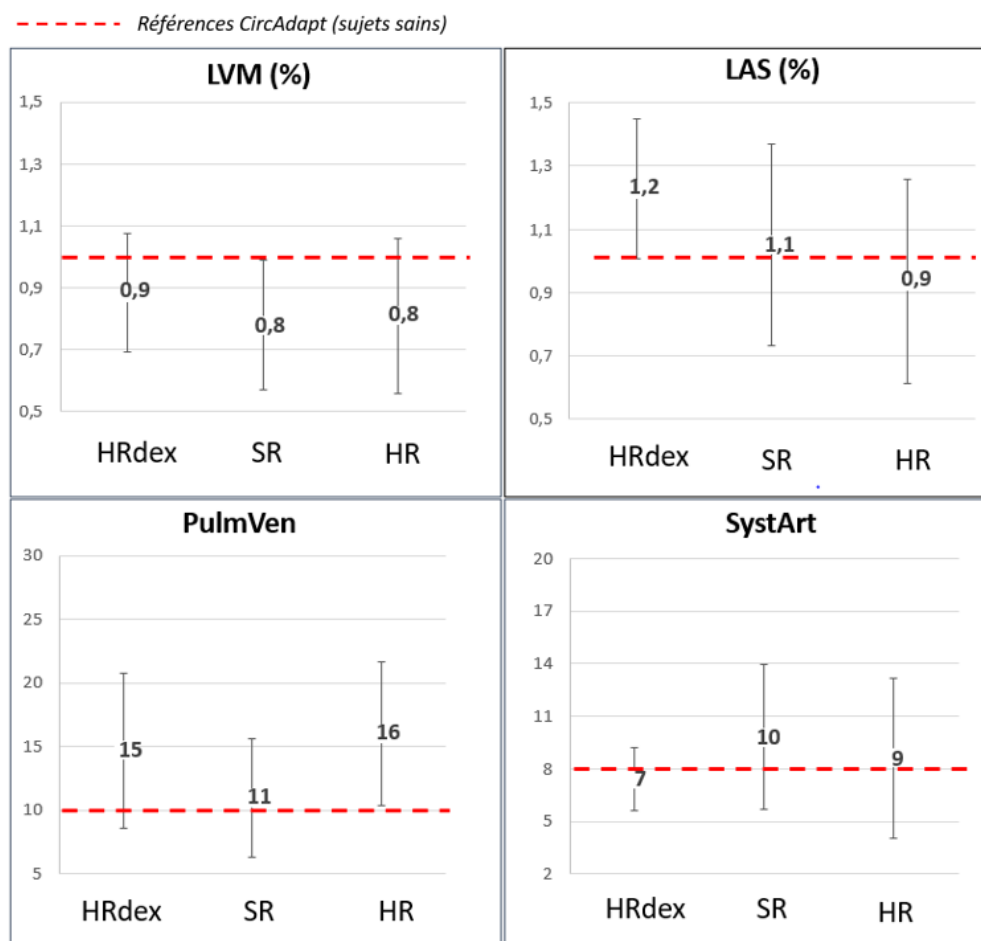


FIGURE 4.9 Résultats de l'optimisation du modèle CircAdapt selon la catégorie de patients.

4.3.3 Simulation de l'effort

Suite à la personnalisation du modèle CircAdapt, les données monitorées durant le CPET pour chaque patient ont été utilisées pour simuler l'effort. En effet, le modèle CircAdapt est particulièrement adapté pour s'ajuster à l'effort, en fonction des variables d'entrée suivantes : fréquence cardiaque, débit cardiaque et pression artérielle moyenne. Suite aux simulations aux différents paliers d'effort disponibles pour chaque patient, la vitesse maximale temporelle

aux valves a été extraite. Il faut toutefois noter que le modèle CircAdapt personnalisé n'est pas parvenu à converger chez 3 patients. En effet, le modèle circAdapt consiste à simuler plusieurs cycles successifs jusqu'à stabilisation des résultats, ce qui n'était pas observé chez ces 3 patients lors de la simulation de l'effort. La Figure 4.10 présente les vitesses maximales temporelles moyennes à la valve aortique à chaque chargement obtenues pour les différents groupes. La vitesse maximale temporelle à la valve mitrale n'est pas présentée ici, car aucune différence qualitative ou quantitative n'était observée entre les différents groupes.

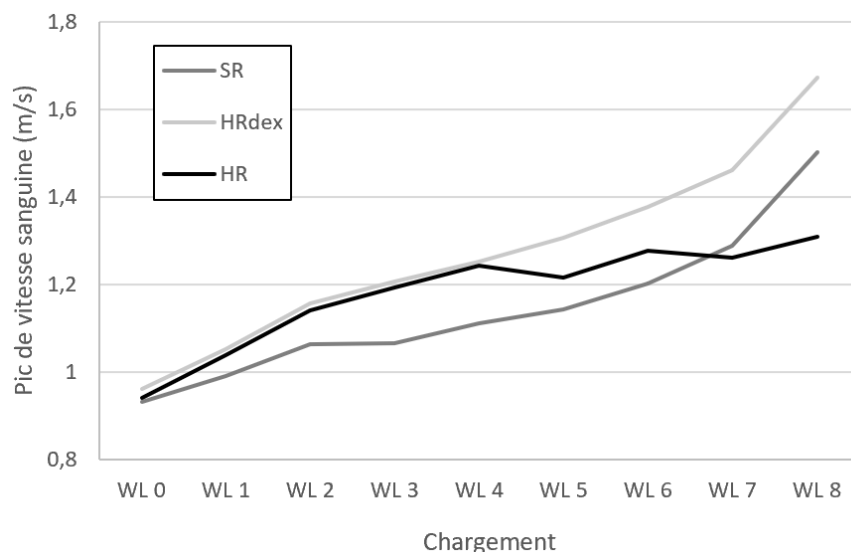


FIGURE 4.10 Evolution de la vitesse maximale temporelle moyenne pour chaque groupe de patients avec augmentation de l'effort. HR : $n = 20$, SR : $n = 10$, HRdex : $n = 12$. WL 0 : 0-25W, WL 1 : 25-50W, WL 2 : 50-75W, WL 3 : 75-100W, WL 4 : 100-125W, WL 5 : 125-150W, WL 6 : 150-175W, WL 7 : 175-200W, WL 8 : 200W-225W.

L'analyse statistique ANOVA à un facteur montre une différence significative entre les différents paliers d'effort pour chacun des groupes de patients. Ce résultat montre que l'effort a bien un effet sur la fonction cardiaque pour chaque groupe de patients. Toutefois, si l'on analyse uniquement les chargements 4 à 8, correspondant à des chargements allant de 100W à 225W, la significativité n'est plus présente pour le groupe HR, contrairement aux deux autres groupes. En effet, on peut noter la présence d'un plateau à partir du chargement 4. Par ailleurs, on observe une disparité croissante dans le groupe HR avec l'augmentation du chargement, avec un écart-type standard de 0,3 m/s au WL1 à 1 m/s au WL8, tandis qu'elle reste constante dans les autres groupes (écart-type standard proche de 0,3 m/s). Finalement, aucune différence n'a été relevée entre les groupes lors de l'analyse individuelle des paliers d'effort.

4.4 Discussion et conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons présenté un protocole de personnalisation du modèle CircAdapt pour l'analyse de la vitesse du sang au niveau des valves cardiaques. Une analyse de sensibilité du modèle CircAdapt a été réalisée dans le but d'identifier les variables les plus influentes sur les vitesses sanguines au niveau des valves du ventricule gauche. Des variables influentes similaires ont été retrouvées pour ces deux données simulées, ainsi que pour la pression artérielle. En optimisant de façon inverse ces variables par rapport aux données mesurées chez ces patients, il a été possible de personnaliser le modèle pour 45 patients sur 53. Ces résultats montrent l'intérêt du modèle CircAdapt pour la simulation patient-spécifique. Toutefois, ces résultats sont à nuancer car il est difficile de vérifier que l'optimisation obtenue est appropriée, les variables optimisées ne pouvant être mesurées qu'à partir d'une biopsie et en réalisant des études comparatives (par exemple, mesure de la rigidité passive de l'oreillette gauche, ou masse du ventricule gauche). Par ailleurs, un nombre limité de variables a pu être optimisé dû à la durée de calcul nécessaire pour l'optimisation (plusieurs heures pour un patient). Nous pouvons par exemple noter que la rigidité de l'oreillette gauche a été optimisée, mais pas la contractilité de celle-ci, ce qui peut interférer sur le modèle personnalisé obtenu. De plus, le choix de variables mesurées utilisées pour l'optimisation pourrait être amélioré : notamment, il serait plus intéressant d'utiliser les deux pics de vitesse à la valve mitrale, et le pic de vitesse à la valve aortique, pour une optimisation plus précise, et favoriser l'unicité de la solution. Toutefois, ces variables n'ont pas été monitorées durant l'acquisition échocardiographique, mais ce serait une future piste d'amélioration de notre protocole. Une autre suggestion serait de combiner un algorithme d'optimisation mathématique avec l'optimisation inverse du modèle CircAdapt, tel que cela est fait avec le module Bioptim dans le cadre de la simulation musculosquelettique [114], afin d'obtenir une personnalisation du modèle moins coûteuse en temps de calcul tout en étant plus complète.

Malgré ces limites, la personnalisation du modèle CircAdapt réalisée donne des résultats cohérents avec la cohorte de patients étudiés et les données de la littérature. En effet, nous retrouvons une masse ventriculaire gauche plus faible que la référence CircAdapt, ce qui concorde avec l'âge moyen des patients, ceux-ci étant des adolescents et jeunes adultes, avec une majorité de femmes pour les groupes SR et HRdex, et une moyenne d'âge plus faible chez les patients HR.

Par ailleurs, il a été relevé dans la littérature qu'un remodelage des vaisseaux sanguins pouvait être observé chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque [115–117]. Ce remodelage se traduit par une augmentation de la rigidité des vaisseaux, une modification de leur diamètre, ou encore une augmentation de la pression vasculaire. Dès lors, l'augmentation de la rigidité

des veines pulmonaires dans les groupes HRdex et HR, et de la rigidité des artères systémiques chez les patients SR, bien que non significatives, pourraient être liées aux effets cardiotoxiques de la doxorubicine. Ces résultats suscitent un intérêt pour l'étude du système vasculaire chez notre cohorte de patient.

Enfin, les résultats obtenus pour la rigidité de l'oreillette droite restent difficilement interprétables, car ceux-ci se situent dans un intervalle physiologique pour notre cohorte de patients, bien que significativement différents entre les groupes.

Par ailleurs, la personnalisation du modèle CircAdapt a montré son intérêt pour la simulation de l'effort, et l'étude de l'évolution de variables hémodynamiques difficilement analysables *in vivo*. Les résultats suggèrent un changement subtil de la capacité cardiaque au niveau du ventricule gauche chez les patients ayant un haut risque de pathologie cardiaque. Une augmentation de la disparité est également visible avec l'augmentation du chargement dans ce groupe. Ceci est cohérent avec le fait qu'un taux plus important de ces patients présentent des troubles cardiaques. Finalement, avant l'atteinte du palier 5, on note une vitesse sanguine maximale à travers la valve aortique plus faible chez les patients SR que HR ou HRdex. Cela pourrait également être du à une atteinte de la fonction cardiaque. En effet, si les patients HR ont reçu une dose plus importante de doxorubicine, les patients SR ont été diagnostiqués et donc traités à un âge plus faible (Table 4.1. Or, il a été noté qu'un âge relativement faible au diagnostic était un facteur aggravant pour la santé cardiaque, le cœur étant en plein développement et nécessitant une croissance plus importante jusqu'à l'âge adulte [46]. Ces résultats restent néanmoins discutables, car tous les patients n'ont pas atteint un chargement de 200 à 225W (WL 8). En effet, seulement 2 patients par groupe ont atteint ce palier, et 4 à 7 patients par groupe ont atteint le palier 175 à 200W (WL 7). Il serait alors intéressant d'étendre l'étude à un nombre plus important de patients pour confirmer ces résultats.

Ces résultats préliminaires suscitent donc un intérêt pour une étude de l'hémodynamique gauche plus poussée, et notamment à l'effort, où des différences sont observées entre les groupes. Par ailleurs, le projet PETALE n'avait pas pour objectif initial de comparer les résultats obtenus avec la cohorte de patients avec des données provenant de sujets sains. Il est donc intéressant, pour une étude future, d'intégrer des sujets sains pour une meilleure comparaison, et une meilleure compréhension des facteurs de risque de l'insuffisance cardiaque induite par la doxorubicine, tel que l'âge au diagnostic, ou la dose de doxorubicine reçue. Afin d'étudier plus amplement l'hémodynamique du ventricule gauche chez les survivants de LLA au repos et à l'effort, il paraît intéressant d'utiliser la FVM pour la simulation de l'écoulement sanguin dans le ventricule gauche. Ce sujet est ainsi traité dans les deux chapitres suivants.

CHAPITRE 5 MODELISATION DE L'HEMODYNAMIQUE DU VENTRICULE GAUCHE : DEVELOPPEMENT D'UN MODELE NUMERIQUE PAR GEOMETRIE PRESCRITE

5.1 Introduction

L'analyse de l'écoulement sanguin dans le ventricule gauche présente un intérêt certain pour mieux comprendre aussi bien le fonctionnement que le dysfonctionnement de la pompe cardiaque. Dès le développement embryonnaire, il a été montré qu'une modification pathologique du flux sanguin favorise l'apparition de malformation congénitale [23]. A l'âge adulte, une modification du flux sanguin est observée lors de l'adaptation à l'effort [24] ou lors d'un remodelage pathologique, avant même l'apparition de symptômes [27, 118, 119].

Différents modèles d'analyse du flux sanguin à l'aide de la mécanique des fluides numériques sont présentés en Chapitre 1 : modèle par géométrie prescrite, modèle d'interaction fluide-structure fictive et modèle d'interaction fluide-structure réaliste [66, 72]. Etant donné les avantages et contraintes de ces différents modèles, il a été choisi de développer un modèle par géométrie prescrite. En effet, nous nous intéressons dans le cadre de ce mémoire plus particulièrement au mouvement fluidique, plutôt qu'au chargement sur la paroi et la réponse de celle-ci. De ce point de vue, ajouter une interaction entre le fluide et le flux n'apportait pas d'informations supplémentaires d'intérêt par rapport à l'étude réalisée. De plus, ce modèle est relativement complexe à personnaliser, puisqu'il nécessite de connaître la contractilité de la paroi ventriculaire, l'application de cette contractilité via l'orientation des fibres musculaires, mais également les propriétés passives du myocarde. Finalement, le modèle par géométrie prescrite repose sur l'extraction de la géométrie ventriculaire gauche au cours du temps, acquise via l'imagerie médicale, et donc de représenter au mieux la variation géométrique du domaine fluidique pour chaque patient. En ce sens, ce modèle suit une démarche d'implémentation fixe, mais une géométrie de domaine fluidique adaptable à chaque patient, d'où la possibilité de personnaliser le modèle.

Un deuxième choix de simulation a été de réaliser une étude en 2D, en se basant sur les données de la littérature. Doost et al. (2017) [64] dressent notamment une longue liste de modèles par géométrie prescrite 3D et 2D, mais justifient leur choix de modèle 2D par différentes raisons. Dans un premier temps, le temps de calcul lié à un modèle 3D est bien plus long, de plusieurs jours, contre quelques heures pour un modèle 2D. Ceci représente un premier obstacle à l'application d'un modèle 3D à une cohorte de patients. Ensuite, si les auteurs soulignent que la simulation 3D fournit des informations plus réalistes sur l'hémody-

namique intraventriculaire, la modélisation 2D permet de montrer plus aisément la formation de vortex intraventriculaire [20] et s'illustre par une plus grande facilité à extraire des résultats analysables et interprétables. Finalement, Khalafvand et al. (2015) [20] comparent leurs résultats de simulation 2D et 3D, et observent des courbes de pression très similaires, et des caractéristiques de transfert d'énergie et une dynamique en accord entre le modèle 2D et 3D.

Ainsi, au vu de ces choix de simulation, ce chapitre s'articule donc en trois temps :

1. Développement d'un modèle numérique de l'écoulement sanguin dans le cœur par géométrie prescrite 2D et adaptable ;
2. Vérification de l'implémentation du modèle ; et ,
3. Validation du modèle.

Ce chapitre est divisée en trois sections : description de la méthode de développement du modèle, les résultats associés à ce développement, et une discussion sur le modèle final obtenu.

5.2 Matériels et méthodes

Cette section décrit la méthode suivie pour contruire le modèle, vérifier son implémentation, et procéder à une validation.

5.2.1 Segmentation et reconstruction de la géométrie cardiaque

Une analyse par IRMc du cœur a été réalisée chez une femme de 34 ans, de 1,60 mètre et 71kg, en bonne santé, et ne suivant pas de traitement particulier. Les acquisitions comprennent une séquence ECG-gated cine TruFISP à 3T (Siemens SkyraTM) utilisant une antenne RF à 18 canaux, permettant d'obtenir 25 phases du cycle cardiaque. L'acquisition a été réalisée au repos, allongé, sans mouvement du patient précédant ou durant l'étude. La vue trois-chambres est utilisée pour extraire la géométrie 2D. La démarche suivante, décrite en Figure 5.1, a été suivie :

- Tracé manuel point par point du contour endocardial du ventricule gauche sur les 25 phases du cycle cardiaque (Segment, Medviso) ;
- Extraction de la position du point médian entre les valves aortiques sur les 25 phases du cycle cardiaque (Segment, Medviso) ;
- Extraction des coordonnées (x,y) du contour obtenu ;
- Reconstruction de la géométrie sous MATLAB R2021b (©The MathWorks, Inc.) ;
- Interpolations spatiale et temporelle (détaillés dans la suite du mémoire) ;
- Création automatique de la première géométrie avec sélections nommées dans SpaceClaim (©ANSYS Inc.).

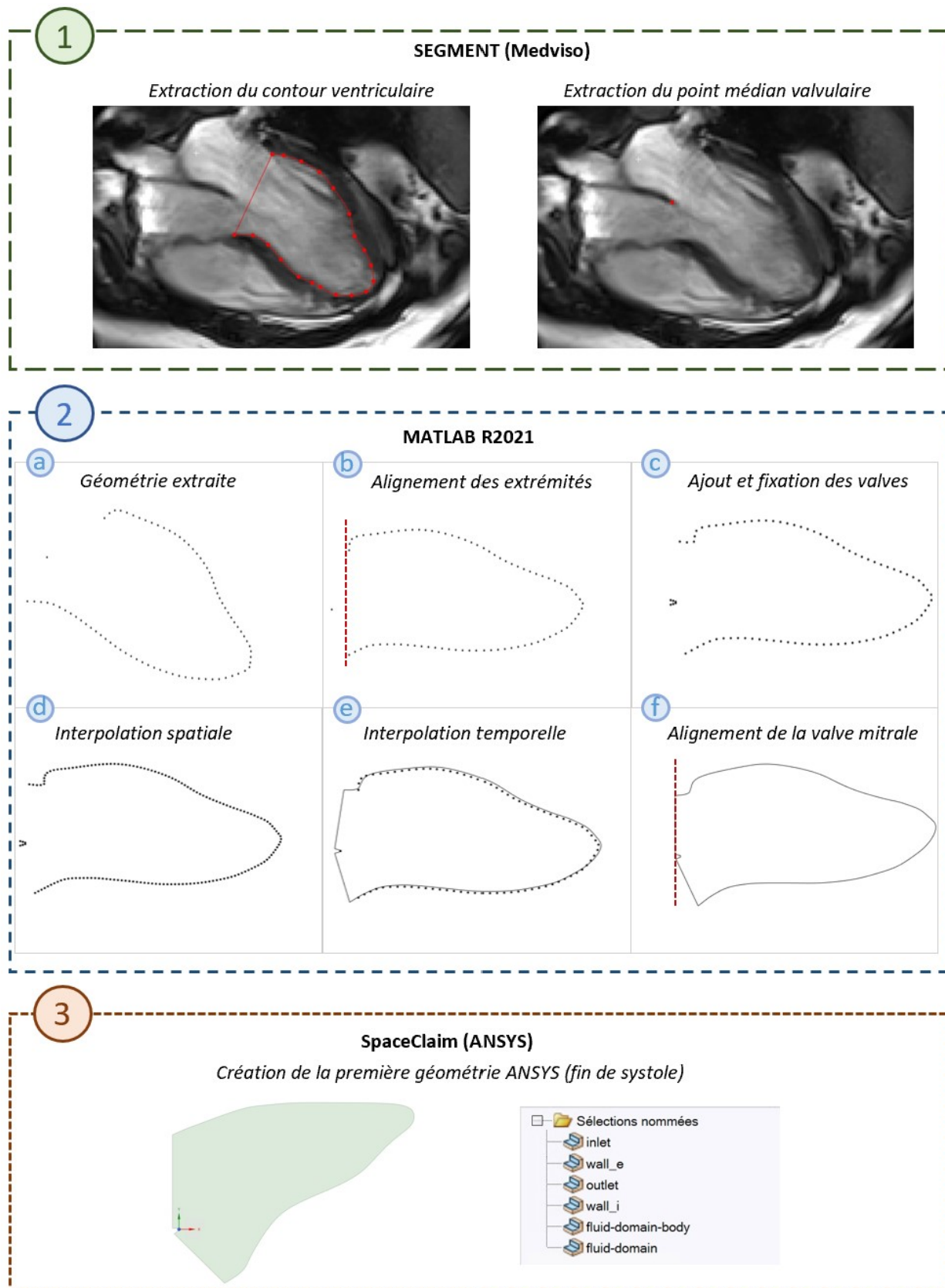


FIGURE 5.1 Méthode de reconstruction géométrique et création de la première géométrie sur SpaceClaim.

Le choix de fixation des valves (étapes 2.b et 2.c) a été réalisé en raison de différents facteurs. Dans un premier temps, il a été noté que c'était la zone du ventricule gauche la moins mobile au cours du mouvement cardiaque. La variation était située autour de 1mm, soit largement inférieure au mouvement de l'apex, zone de forte contraction ventriculaire. Par ailleurs, fixer les valves permettaient d'avoir une entrée et une sortie du fluide immobile, et donc de faciliter l'implémentation du modèle de FVM. Finalement, cela concorde avec les données de la littérature, où les auteurs utilisant une méthode par géométrie prescrite fixaient la zone valvulaire [20, 64, 66].

Afin d'implémenter le maillage dynamique, une discrétisation spatiale est réalisée durant l'interpolation spatiale (étape 2.c) : les contours extraits de Segment sont discrétisés selon le nombre de points nécessaires. Chaque point a ainsi une trajectoire qui lui est propre et pouvant être récupérée sur Fluent pour mettre à jour le maillage au cours du temps. Finalement, étant donné la faible résolution temporelle de l'acquisition IRMc, des géométries fictives intermédiaires ont été interpolées (étape 2.e), afin d'obtenir des mouvements lisses de la paroi cardiaque. Ces deux interpolations spatiales et temporelles seront discutées dans les résultats en lien avec la mise en place du modèle.

5.2.2 Maillage du domaine fluide

Une fois la géométrie extraite, il est nécessaire de procéder à la discrétisation spatiale du domaine fluidique. La géométrie du ventricule en fin de systole, i.e. présentant la surface la plus faible, est prise comme première géométrie et est utilisée pour générer le maillage. La paroi cardiaque étant en mouvement, le maillage doit pouvoir suivre la variation de position des contours du domaine fluide, tel que décrit en Figure 5.2. Pour cela, le contour endocardial est discrétisé en un nombre choisi de points sous Matlab, dont le déplacement au cours du temps est connu. Sous ANSYS, un dimensionnement d'arête est ajouté sur ce même contour afin d'obtenir un nombre correspondant de divisions.

L'identité et la position 2D de chaque nœud du maillage est acquise à l'aide d'une fonction définie par l'utilisateur sous FLUENT au temps 0 (Figure 5.2.1). Cette fonction consiste à écrire dans un fichier l'identité des nœuds et leur position. Cette position est ensuite utilisée pour trouver le point correspondant dans la structure @MATLAB (Figure 5.2.2). Ainsi, pour chaque identité de nœud, la trajectoire du point défini dans la structure @MATLAB correspondant à ce nœud lui est associée dans un fichier tabulé (Figure 5.2.3). Ceci permettra de mettre à jour le maillage à chaque pas de temps avec une option de remaillage pour garantir des éléments de bonne qualité, et une option de lissage pour permettre le mouvement des éléments du domaine fluide proportionnellement à la distance à la paroi ventriculaire.

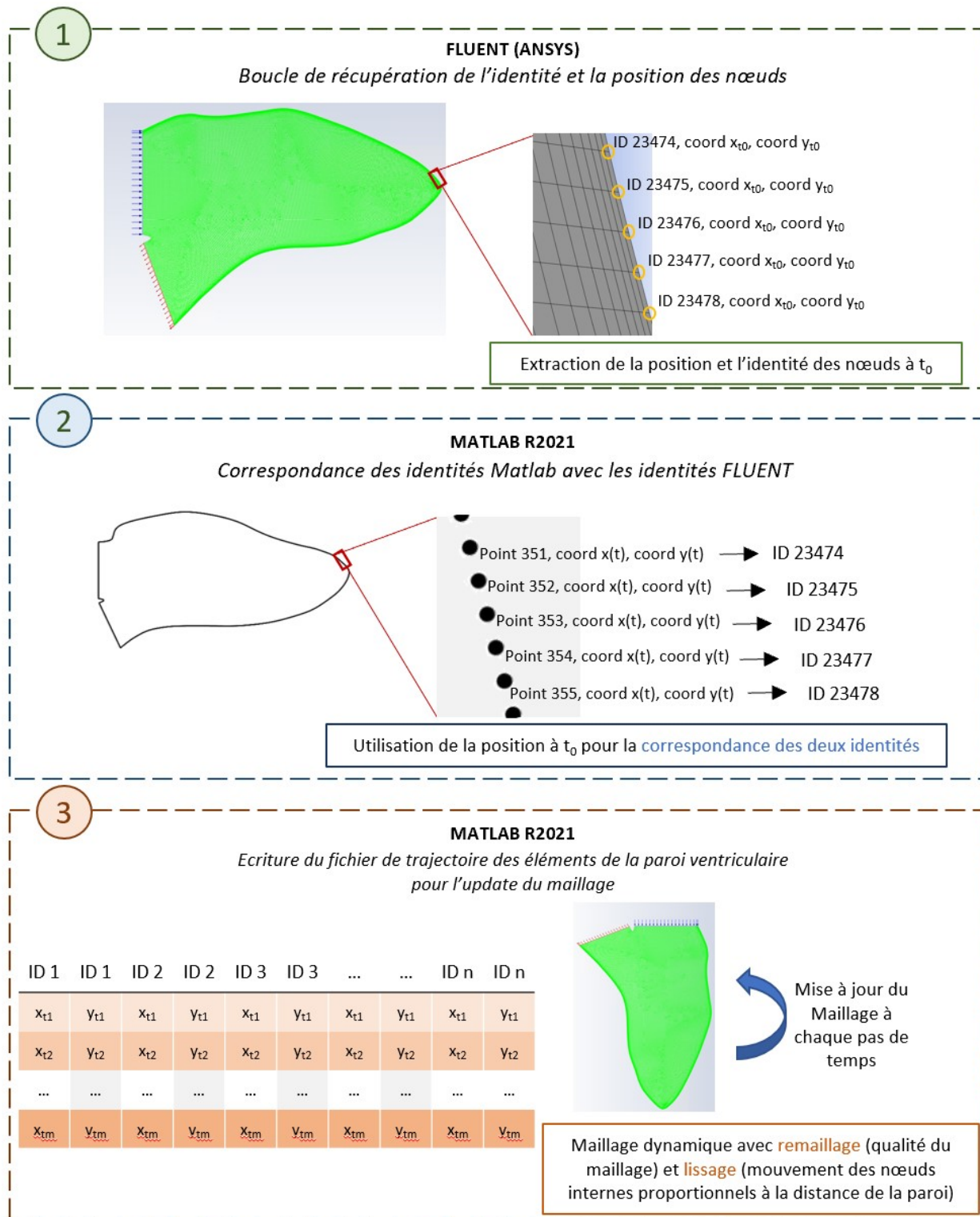


FIGURE 5.2 Méthode d'implémentation du maillage dynamique sous Fluent, et automatisé sous Matlab R2021.

C'est à l'aide d'une fonction définie par l'utilisateur de type `DEFINE_GRID_MOTION` liée à une fonction `DEFINE_ON_DEMAND` que la nouvelle position de chaque nœud du maillage à chaque nouveau pas de temps est récupérée.

5.2.3 Modèle mathématique

Cette section présente les différents choix de modélisation mathématique effectués pour le développement du modèle.

Matériau

Le sang est considéré incompressible et newtonien, avec une masse volumique de $1060 kg.m^{-3}$ et une viscosité dynamique de $0.0035 Pa.s$ (Chapitre 1). Tel que discuté en Chapitre 1, le sang n'est pas un fluide newtonien, mais peut être assimilé comme tel dans une large structure. Il s'agit également d'une simplification du modèle qui pourra être étudiée plus amplement par la suite.

Equations gouvernantes

Les équations de Navier-Stokes sont utilisées dans une formulation arbitrairement Lagrangienne-Eulérienne. Les formes intégrales des équations de continuité et de Navier-Stokes sont alors respectivement [64] :

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_V \rho dV + \int_S \rho(\vec{v} - \vec{v}_b) \cdot \vec{n} dS = 0 \quad (5.1)$$

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_V \rho \vec{v} dV + \int_S (\rho \vec{v}(\vec{v} - \vec{v}_b) + p\vec{I} - \underline{\tau}) \cdot \vec{n} dS = 0 \quad (5.2)$$

où ρ est la masse volumique du fluide, $\vec{v}$ est la vitesse vectorielle du fluide, $\vec{v}_b$ est la vitesse vectorielle de la frontière, $\vec{n}$ est le vecteur normal à la surface dS , S est la surface de la frontière en mouvement, p est la pression, $\vec{I}$ est le tenseur unitaire, et $\underline{\tau}$ est le tenseur de contrainte visqueuse.

Le tenseur de contrainte visqueuse peut être décrit de la façon suivante :

$$\underline{\tau} = \mu(\nabla \vec{v} + \nabla(\vec{v}^t)) \quad (5.3)$$

Conditions aux limites

Comme indiqué précédemment, le mouvement de la paroi ventriculaire est implémenté par une fonction définie par l'utilisateur, et une condition de non-glissement est ajoutée. Le fluide en contact avec la paroi a donc la même vitesse que celle-ci. Ensuite, le couple de conditions entrée-sortie est défini en relation avec la variation surfacique du domaine fluide. Mathématiquement, nous pouvons décrire une vitesse v_i ($m.s^{-1}$) en fonction de la variation de surface A_v (m^2), de la longueur de la valve l (en m , reconstruite en 2D) et du pas de temps Δt (s), telle que :

$$v_n = \frac{A_v^n - A_v^{n-1}}{\Delta t \times l} \quad (5.4)$$

Lorsque cette vitesse est positive (diastole), une vitesse d'entrée est indiquée au niveau de la valve mitrale, et lorsqu'elle est négative (systole), une vitesse de sortie est indiquée au niveau de la valve aortique. De cette manière, la conservation de la masse est respectée lors de la simulation de l'écoulement sanguin. La vitesse d'entrée est imposée par une condition *velocity-inlet* sous FLUENT et la vitesse de sortie par une condition *mass-flow-outlet*. Ceci permet de respecter la quantité de flux sortant, car il dépend de la vitesse moyenne du fluide en sortie, sans appliquer une vitesse fixe à chacun des noeuds de la sortie.

Les valves n'étant pas modélisées et leur mouvement n'étant pas implémenté, un profil d'entrée a été imposé afin d'approximer le profil réel d'écoulement au travers des valves. Ce profil est inspiré du mouvement des valves cardiaques visibles lors de l'IRM et interpolé au cours du cycle cardiaque. Pour cela, la diastole est divisée en 3 temps de durée identique : remplissage passif (valve s'ouvrant rapidement), diastase (valve se refermant lentement) et remplissage actif (valve s'ouvrant puis se refermant). Afin de limiter les discontinuités, l'ouverture et la fermeture des valves se fait de façon linéaire. Un exemple est présenté en Figure 5.3. La durée de ces trois phases est identiques d'une phase à l'autre (un tiers de la durée de la diastole) afin de simplifier le modèle. De même, le diamètre d'ouverture est relatif à la longueur de la valve reconstruite, et est identique pour chaque simulation, peu importe la provenance des images. Ainsi, la personnalisation de la durée de chaque phase, ainsi que le diamètre d'ouverture des valves pour chaque patient pourraient représenter une amélioration du modèle.

Un profil spatial parabolique est également utilisé pour simplifier le profil d'entrée spatial, et permettre une bonne convergence des résidus. En effet, cela évite d'avoir une vitesse imposée à un élément, et une vitesse nulle à l'élément voisin, créant une discontinuité de vitesse à cet endroit. L'étude de sensibilité du profil spatial d'entrée (parabolique, constant, mesuré via l'imagerie médicale, par exemple) n'est pas traitée dans ce mémoire, car elle représente un

chapitre du travail de maîtrise de Pierre Dubois (mémoire présenté à l'été 2023).

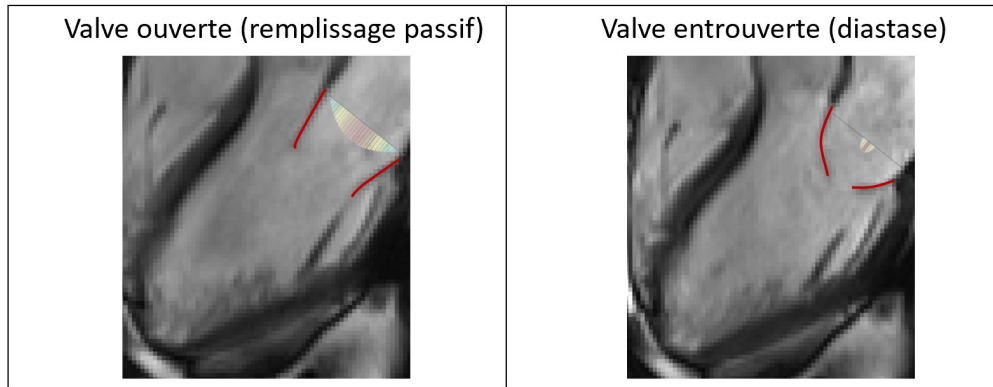


FIGURE 5.3 Visualisation du profil parabolique spatial de la vitesse d'entrée (valve mitrale) en deux temps du cycle cardiaque.

Résolution numérique

Le nombre de Reynolds dans le ventricule gauche peut être calculé en utilisant la vitesse maximale du sang à la valve mitrale, le diamètre moyen de la valve mitrale, la viscosité dynamique du sang et la masse volumique du sang. Ceci donne un nombre de Reynolds oscillant entre 500 et 4000 selon que l'on se situe au pic des phases diastolaires et systolaires. Dès lors, une turbulence peut être présente au niveau de l'écoulement sanguin. Toutefois, à des fins de simplification, le flux est considéré laminaire. Il faut noter que c'est une approximation qui est très fréquemment réalisée dans ce type de simulation [66, 72]. L'algorithme utilisé pour la résolution numérique est l'algorithme SIMPLE, basé sur la pression. Le modèle est initialisé à une pression relative nulle et une vitesse nulle sur tout le domaine fluidique.

5.2.4 Vérification du modèle

La vérification du modèle s'effectue en trois étapes :

1. Vérification de la méthode d'implémentation de mouvement de la frontière sur un modèle simplifié (indentation mobile) et de l'indépendance des résultats vis-à-vis de la résolution spatiale et temporelle utilisée pour ce modèle simplifié ;
2. Vérification de l'indépendance des résultats vis-à-vis de la discrétisation temporelle, de la discrétisation spatiale et des erreurs de linéarisation pour le modèle ventriculaire gauche ; et,
3. Vérification de l'indépendance des résultats vis-à-vis du nombre de cycles cardiaques simulés.

Vérification de la méthode d'implémentation du mouvement de la frontière : modèle simplifié d'indentation mobile

Dans un premier temps, cette vérification consiste à répéter une simulation déjà effectuée sur un modèle simple caractérisé par le mouvement d'une paroi, avec notre méthodologie d'implémentation de mouvement de la paroi. Le modèle utilisé est celui présenté par Pedley et Stephanoff [120] dans le cadre d'une étude expérimentale et théorique. Le modèle est ensuite repris par Demirdžić et Perić (1990) [4] afin de proposer une méthode par volumes finis de simulation de l'écoulement fluide dans un domaine arbitraire aux frontières mobiles. Shadpour (2008) [121] propose également une méthode d'implémentation de mouvement de la paroi en reprenant ce modèle. La paroi inférieure de ce modèle est caractérisée par une indentation mobile s'allongeant et se rétractant au cours d'une période T . La vitesse caractéristique du fluide est définie par $\bar{U}$.

La géométrie du modèle est présentée en Figure 5.4.

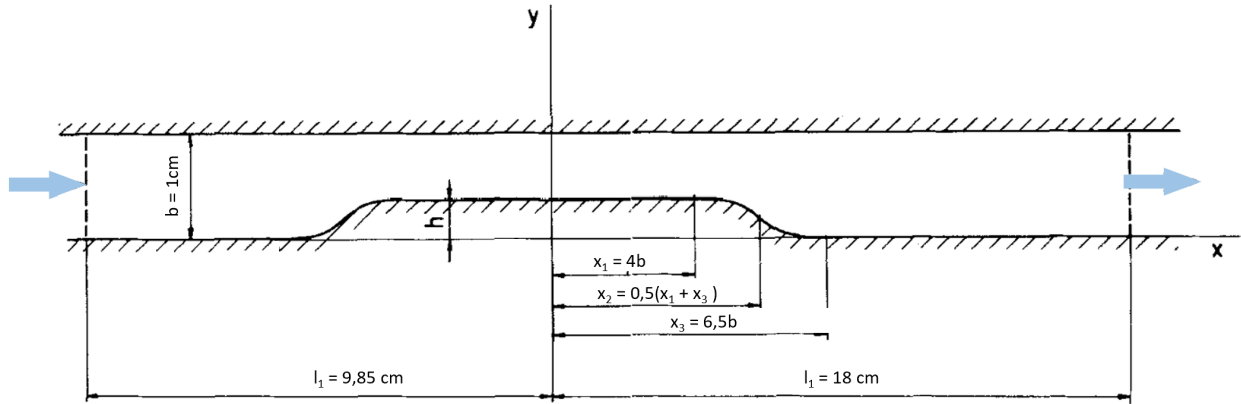


FIGURE 5.4 Géométrie du modèle simple utilisé pour la vérification du maillage dynamique. Adaptée de [4].

La paroi supérieure est immobile, et la paroi inférieure est initialement une droite qui lui est parallèle. L'indentation est définie par sa hauteur $y(x)$, définie par :

$$y(x) = \begin{cases} h & \text{pour } 0 < x < x_1 \\ 0.5 * h[1 - \tanh(a(x - x_2))] & \text{pour } x_1 < x < x_3, a = 4,14 \\ 0 & \text{pour } x > x_3 \end{cases} \quad (5.5)$$

Avec :

$$h = 0.5 * h_{max}[1 - \cos(2\pi t^*)], \quad h_{max} = 0,38b \quad (5.6)$$

$$\text{avec } t^* = \frac{t - t_0}{T},$$

Le temps t_0 représente le temps à partir duquel le flux est développé et stationnaire, l'indentation commence à se mouvoir. Le nombre de Reynolds et de Strouhal, tels que définis par Shadpour (2008) et Demirdžić et Perić (1990) [4] [121], sont respectivement :

$$Re = \frac{\bar{U}b}{\nu} = 507 \quad (5.7)$$

$$St = \frac{b}{\bar{U}T} = 0.0037 \quad (5.8)$$

Le profil est considéré entièrement développé lorsque la paroi inférieure entre en mouvement. Afin de reproduire ce modèle avec notre méthode d'implémentation du mouvement du maillage, la géométrie et son mouvement sont décrits dans un programme ®MATLAB. Les propriétés du fluide sont définies telles que :

$$\nu = 2 * 10^{-5} \text{ m}^2.s^{-1}$$

De par la définition des nombres de Reynolds et de Strouhal, nous avons :

$$\bar{U} = 1 \text{ m.s}^{-1}$$

$$T = 266.5ms$$

Les conditions aux limites sont définies sous Fluent selon la littérature [4,121] :

TABLEAU 5.1 Conditions aux limites du modèle.

Condition	Type
Paroi supérieure	Paroi fixe avec condition de non-glissement
Paroi inférieure	Paroi mobile avec condition de non-glissement
Entrée	Vitesse avec profil parabolique dépendant de y tel que : $6 * \bar{U} * \frac{y}{b} [1 - \frac{y}{b}]$
Sortie	Pression relative nulle

La discrétisation spatiale est définie par un dimensionnement global, un nombre de divisions par paroi (inférieure et supérieure). Une inflation est ajoutée de façon optionnelle en contact

avec la paroi pour une meilleure modélisation de la couche limite. La résolution temporelle est caractérisée par le nombre de maillage utilisés pour une période T de simulation. Différentes valeurs de ces paramètres de résolution spatiale, de résolution temporelle et d'inflation sont testées, tels que présentés respectivement dans les tables 5.2, 5.3 et 5.4. Ces paramètres ont été définis afin de correspondre aux données de la littérature : Shadpour utilise un maillage similaire au maillage fin, avec un pas de temps de $\frac{T}{50}$ et Demirdžić et Perić un maillage similaire au maillage très fin, avec un pas de temps de $\frac{T}{200}$.

TABLEAU 5.2 Paramètres de résolution spatiale.

Paramètres	Maillage grossier	Maillage fin	Maillage très fin
Dimensionnement global	2 mm	1 mm	0,8 mm
Nombre de divisions	200	400	600

TABLEAU 5.3 Paramètres de résolution temporelle.

Géométrie par période	Pas de temps correspondant
30	0,0089 s
50	0,0053 s
100	0,0027 s
200	0,0013 s

TABLEAU 5.4 Paramètres de la couche limite (si présente).

Paramètres	Valeurs
Croissance	1.2
Epaisseur	3 mm
Nombre de couches	6

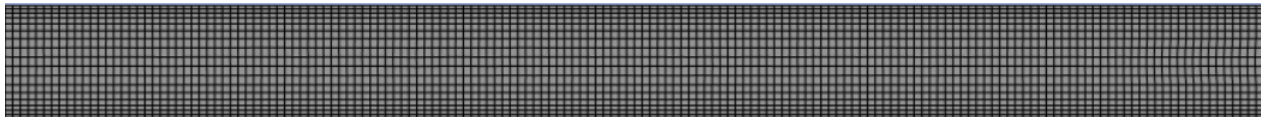


FIGURE 5.5 Zone de l'indentation maillée selon les caractéristiques du maillage fin avec inflation (couche limite).

Au total, 24 simulations sont réalisées afin de tester chacune des combinaisons de paramètres de résolution spatiale et temporelle, avec ou sans inflation. Finalement, afin de s'assurer d'une indépendance des résultats vis-à-vis de la résolution temporelle, une dernière simulation est réalisée avec un incrément de temps égal à $\frac{T}{300}$.

L'entiereté de l'implémentation du modèle et de la simulation a été automatisée à l'aide de fonctions MATLAB prenant comme entrée la Table présentée en Annexe C. La reconstruction de la géométrie, le maillage de la surface, la description des paramètres de simulation, ainsi que le lancement de la simulation est fait automatiquement à l'aide de ces fonctions. Le post-traitement est fait manuellement à l'aide de CFD-Post.

Dans un second temps, la méthodologie utilisée dans ce cas simple a été reprise dans le cas du ventricule gauche. Le mouvement de la paroi étant extrait de l'image par segmentation manuelle, cela implique l'incorporation d'erreurs dans l'extraction de la géométrie de notre modèle. L'extraction de la géométrie se faisant image après image, il convient de lisser le signal obtenu pour obtenir une segmentation satisfaisante. Par ailleurs, la résolution temporelle de l'IRMc n'était pas suffisante, une interpolation temporelle est nécessaire pour limiter les erreurs lors de la résolution numérique de notre simulation transitoire. Pour cette raison, différentes techniques d'interpolation ont été testées et comparées. Dans un premier temps, une interpolation par courbe de Bézier a été sélectionnée. Elle a ensuite été comparée avec une interpolation et lissage par spline cubique avec différents paramètres de lissage p . Egalement, les écarts entre les données segmentées et les données interpolées et lissées sont comparés pour chacune de ces méthodes, et les écarts sur des résultats d'intérêt de la simulation sont commentés.

Vérification de l'indépendance des résultats vis-à-vis de la discrétisation spatiale et temporelle

Afin de vérifier l'indépendance des résultats vis-à-vis des erreurs numériques du modèle ventriculaire gauche, cinq différents maillages à une résolution spatiale différente ont été réalisés, couplés à quatre différentes résolutions temporelles. Egalement, la convergence des résidus a été testées jusqu'à 1.10^{-8} . Le maillage 1 et la résolution temporelle 1 ont été fixés en fonction du cas simplifié réalisé précédemment. Les maillages plus raffinés ainsi que les résolutions temporelles plus faibles ont été fixées en fonction des données de la littérature [20,64]. Une inflation est ajoutée sur une couche de 2mm, divisée en 20 couches, avec un facteur de croissance de 1,1.

TABLEAU 5.5 Paramètres de résolution spatiale.

Paramètres	Maillage 1	Maillage 2	Maillage 3	Maillage 4	Maillage 5
Dimensionnement global	1 mm	0,5 mm	0,3 mm	0,15 mm	0,08 mm
Nombre de divisions	200	400	600	1000	2000

TABLEAU 5.6 Paramètres de résolution temporelle.

Paramètres	T1	T2	T3	T4
Géométrie par période	200	500	1000	2000
Pas de temps correspondant	0,0056 s	0,0022 s	0,0011 s	0,000056 s

Vérification de l'indépendance des résultats vis-à-vis du nombre de cycles simulés

Les conditions initiales imposées au modèle ne représentent pas la réalité physiologique, puisque le cycle précédent n'est pas simulé, et les variables de pression et de vitesse ne sont en réalité pas nulles sur la totalité du domaine fluide. Pour ces raisons, il est nécessaire de simuler plusieurs cycles pour déterminer le nombre de cycles nécessaires à simuler pour avoir un résultat répétable d'un cycle à l'autre. Pour cela, 10 cycles successifs ont été simulés en utilisant un paramètre de lissage de 0,99995, le maillage 3, et la résolution temporelle 3 (choix réalisés en adéquation avec les résultats obtenus et présentés en Section 5.3.3).

5.2.5 Validation du modèle

La validation du modèle repose sur la comparaison entre les données simulées, et les données extraites par IRMc chez le même sujet sain. Plus spécifiquement, un protocole d'encodage 4D du flux sanguin dans le ventricule gauche a été réalisé chez le sujet. Ce protocole permet d'encoder les vitesses du sang dans l'espace, et via l'usage du logiciel CVI42 (© 2023 Circle Cardiovascular Imaging Inc.) d'extraire les caractéristiques de cet écoulement. Le plan initial utilisé correspondait à celui-ci de la vue 3-chambres du cœur, et a été extrudé en 3D de manière à visualiser l'entière du ventricule gauche. Le paramètre VENC (velocity encoding) utilisé, devant être supérieur à la vitesse maximale dans le ventricule gauche, a été fixé à 150 cm/s. La résolution spatiale utilisée était isotrope et de $2,1\text{mm}^3$, et la résolution temporelle de 25 phases pour un cycle cardiaque. Le temps d'acquisition était de 19 minutes. Afin de limiter les artéfacts liés au mouvement respiratoire du sujet, un navigateur a été utilisé, afin de suivre le mouvement du diaphragme. Les données fluidiques ont été extraites à l'aide de la méthode d'extraction proposée par Circle en conservant les paramètres de décodage et de pré-traitement sélectionnés par le logiciel. La segmentation a été réalisée manuellement afin de ne conserver que le ventricule gauche. Finalement, CVI42 permet d'obtenir des informations sur les lignes de courant du fluide, les vecteurs vitesses eulériens et lagrangiens, les contraintes de cisaillement à la paroi, ainsi que la répartition de la pression dans le ventricule. Il est également possible de définir la position de la valve mitrale et aortique pour obtenir l'évolution de la vitesse moyenne à travers ces valves.

5.3 Résultats

Cette section présente les résultats obtenus lors du développement du modèle. La section 5.3.1 présente les résultats obtenus avec le modèle simplifié d'indentation mobile, ainsi qu'une vérification de l'indépendance des résultats vis-à-vis de la discrétisation spatiale et temporelle. Les paramètres de discrétisation identifiés ont ensuite servis de discrétisation grossière pour le modèle ventriculaire. La section 5.3.2 discute de la reconstruction géométrique et de l'influence des paramètres d'interpolation et de lissage lors de la reconstruction de l'évolution temporelle de la géométrie ventriculaire. La section 5.3.3 présente les résultats obtenus avec une étude d'indépendance des résultats vis-à-vis des paramètres de discrétisation, afin de fixer une discrétisation spatiale et temporelle adéquate. La section 5.3.4 discute de l'importance de simuler un nombre donné de cycle pour extraire les données caractérisant le flux sanguin. Finalement la section 5.3.5 présente les résultats de simulation obtenus et les compare aux données extraites de l'image, dans un but de valider le modèle créé.

5.3.1 Vérification de la méthode d'implémentation du mouvement de la frontière mobile

Les vitesses maximales à différents temps caractéristiques t^* , (avec $t^* = \frac{t-t_0}{T}$) sont comparés avec les vitesses maximales décrites par Demirdžić et Perić [4], données dans la Table 5.7.

TABLEAU 5.7 Vitesse maximale extraite de la simulation de Demirdžić et Perić, pour un incrément de temps de $\frac{T}{200}$.

Temps caractéristiques t^*	Vitesses maximales ($m.s^{-1}$)
0.2	2.20
0.3	2.53
0.4	2.64
0.5	2.38
0.6	1.99
0.7	1.73
0.8	1.56
0.9	1.5
1	1.51

La Figure 5.6 permet de rendre compte visuellement de la convergence des résultats vers les résultats présentés par Demirdžić et Perić [4] lorsque la discrétisation spatiale est de plus en plus fine. La Figure 5.7 permet de visualiser la convergence des résultats vers les résultats présentés par Demirdžić et Perić [4] lorsque l'incrément de temps diminue.

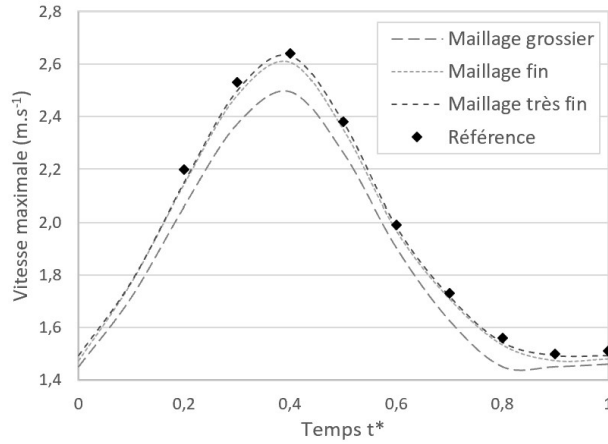


FIGURE 5.6 Evolution de la vitesse maximale en fonction du temps caractéristique t^* à différentes résolution spatiale, pour une résolution temporelle caractérisée par un incrément de temps de $\frac{T}{200}$.

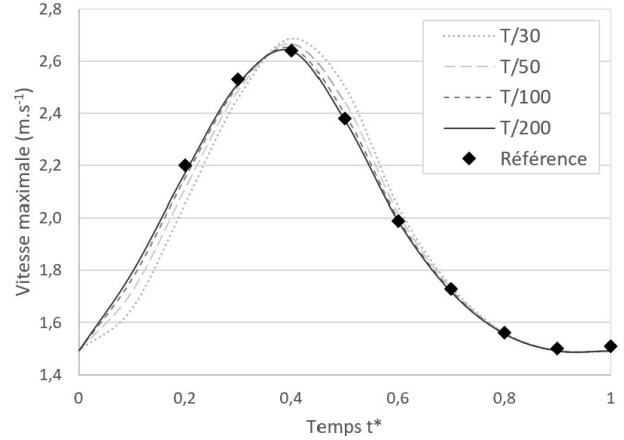


FIGURE 5.7 Evolution de la vitesse maximale en fonction du temps caractéristique t^* à différentes résolution temporelle, pour un maillage fin.

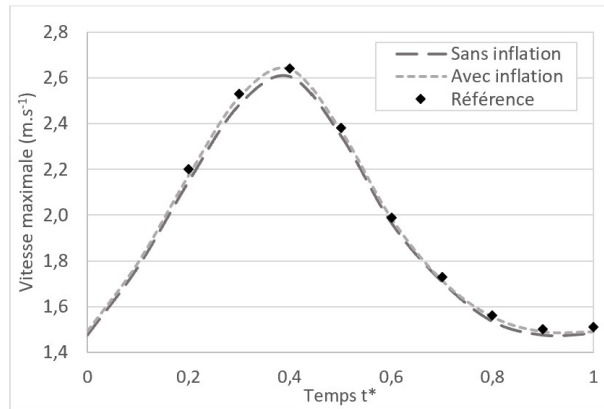


FIGURE 5.8 Evolution de la vitesse maximale en fonction du temps caractéristique t^* pour un maillage fin et un incrément de temps de $\frac{T}{200}$, sans inflation et avec ajout d'inflation.

Pour un incrément de temps de $\frac{T}{200}$ et un maillage initial fin, nous pouvons également visualiser l'effet de l'ajout de l'inflation au niveau des parois inférieures et supérieures. Les résultats sont présentés en Figure 5.9.

Ces différents résultats ont permis de fixer le maillage et la résolution temporelle pour la comparaison des résultats avec les études antérieures réalisées. Le maillage fin avec inflation et un incrément de temps de $\frac{T}{200}$ permettent d'obtenir des différences relativement très faibles : 0,79% de différence relative en moyenne. Ainsi, ce maillage est un compromis idéal entre temps de calcul et correspondance des résultats avec la littérature.

Les résultats quantitatifs sont présentés en Annexe B dans les Tableaux C.1 et C.2.

Si nous nous intéressons au cisaillement à la paroi, nous retrouvons des résultats très similaires à l'étude de Demirdžić et Perić. La Figure 5.9 regroupe les résultats graphiques présentés par Demirdžić et Perić, et les résultats obtenus avec un maillage initial fin avec inflation et un incrément de temps de $\delta t = \frac{T}{200}$.

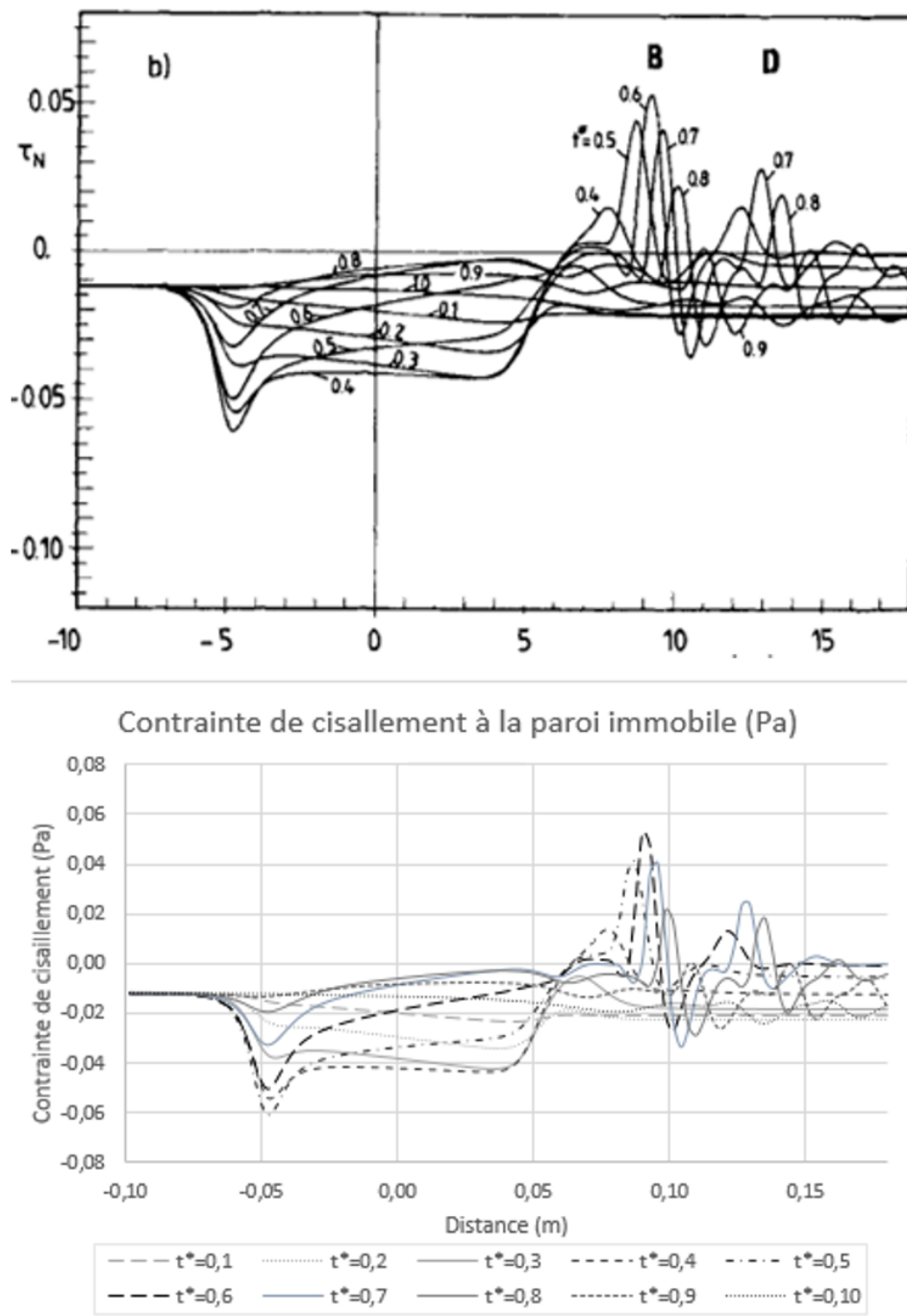


FIGURE 5.9 Evolution de la contrainte de cisaillement aux différentes positions de la paroi supérieure (immobile) à différents temps caractéristiques. Le graphe en haut correspond aux résultats de Demirdžić et Perić, et le graphe en bas aux résultats de cette étude.

Les représentations schématiques présentées en Annexe C montrent par ailleurs que les résultats obtenus caractérisant les lignes de courant pour un incrément de temps de $\frac{T}{50}$ et $\frac{T}{200}$

sont respectivement très similaires aux résultats de Shadpour, dont les résultats sont obtenus pour un incrément de temps $\frac{T}{50}$, et de Demirdžić et Perić, qui utilisent un incrément de temps de $\frac{T}{200}$.

Les contours de pression ne sont pas présentés ici, mais nous retrouvons une grande correspondance visuelle entre les contours de notre étude à $\delta t = \frac{T}{50}$ et celle de Shadpour, et également de notre étude $\delta t = \frac{T}{200}$ et celle de Demirdžić et Perić.

Finalement, les résultats présentés en Annexe C mettent en évidence une indépendance des résultats vis-à-vis de l'incrément de temps utilisé ($\frac{T}{200}$ versus $\frac{T}{300}$) et du type de maillage initial. Le maillage plus raffiné est caractérisé par un dimensionnement global de 0,5mm, 1000 divisions sur les parois inférieures et supérieures, et une inflation d'épaisseur identique, discrétisée en 12 couches.

5.3.2 Reconstruction géométrique et interpolation temporelle

La méthode de maillage dynamique ayant été vérifiée et les résolutions spatiales et temporelles discutées dans un modèle simplifié, l'étape suivante a été de tester différentes techniques d'interpolation spatiale et temporelle pour la géométrie ventriculaire. Afin d'obtenir de bons résultats de simulation, il a été noté qu'une continuité en tangence du mouvement de chaque point de la paroi ventriculaire était nécessaire. En effet, sans continuité de tangence (C1), des sauts de pression statique non physiologiques étaient observés. Dans le cas de l'interpolation spatiale, nous disposons de 80 points de segmentation par géométrie temporelle extraite de l'image. La démarche suivie a donc été de créer une courbe spline cubique passant par ces points de segmentation à l'aide de la fonction `@MATLAB fnplt(cscvn([X;Y]))`, avec les vecteurs X et Y contenant les coordonnées de la géométrie interpolée. Ensuite, la courbe est discrétisée linéairement en un nombre de points choisi. Cette démarche est effectuée pour les 25 géométries extraites de l'image. C'est au niveau de l'interpolation temporelle qu'un travail plus conséquent doit être effectué. En effet, une interpolation passant par tous les points de segmentation n'est pas adaptée étant donné l'usage d'une segmentation manuelle non lissée. Concrètement, les erreurs de segmentation, même en étant faibles, ont une répercussion notamment durant la diastole, où le volume ventriculaire reste relativement constant après le remplissage passif et avant la contraction atriale. Ces erreurs ont un impact sur la croissance de la surface ventriculaire segmentée : on observe notamment une perte de la monotonie de l'évolution de la surface (visible en Figure 5.10). En effet, pour respecter la conservation de la masse, une perte de volume sanguin devrait être associée à cette perte de surface, ce qui ne correspondrait pas à l'état physiologique de la valve aortique, fermée durant la diastole.

Une première approche a été d'utiliser une interpolation par courbe de Bézier, mais cette ap-

proche lissait de façon trop importante la segmentation réalisée, si bien que l'on s'éloignait de la réalité géométrique propre au patient (Figure 5.10). L'erreur est d'autant plus importante au niveau de la systole, tel que visible en Figure 5.11.

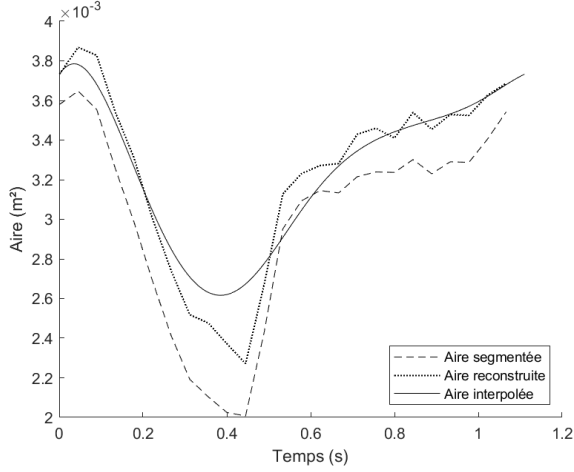


FIGURE 5.10 Evolution de la surface ventriculaire gauche avec une interpolation basée sur les courbes de Bézier.

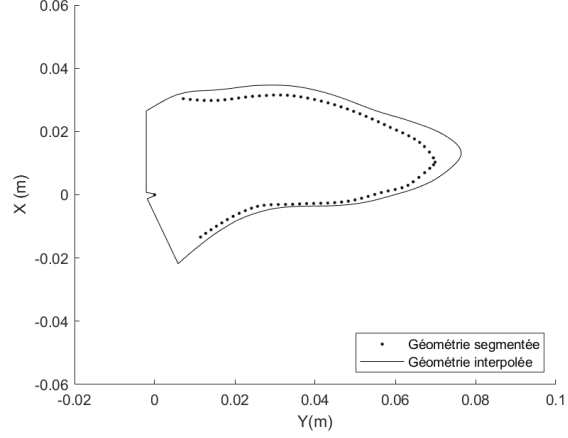


FIGURE 5.11 Géométrie reconstruite et interpolée en fin de systole.

Une seconde approche a été de lisser le mouvement de chaque point de la géométrie segmentée au cours du temps avant interpolation spatiale. Ensuite, une spline suivant ce mouvement lissé est créée pour chaque point et discrétisée selon la résolution temporelle souhaitée. Cette fois-ci, la géométrie interpolée est trop proche de la segmentation, avec une évolution non monotone de la surface.

Finalement, la méthode sélectionnée par la suite a recours à la fonction $csaps(x,y,p)$ avec x le vecteur temps correspondant à l'interpolation souhaitée, y la coordonnée à interpoler, et p le paramètre de lissage. Cette fonction consiste à créer une spline cubique lissée minimisant l'erreur et la variabilité de la courbe :

$$p \sum_{j=1}^n |y_j - f(x_j)|^2 + (1-p) \int |f''(t)|^2 dt \quad (5.9)$$

Avec n la longueur du vecteur x (correspondant au vecteur temps souhaité), et l'intégrale étant sur le plus petit intervalle contenant les valeurs de x [122].

Cette fonction permet de lisser la segmentation, tout en minimisant l'erreur par rapport à la segmentation réalisée, en faisant varier le paramètre de lissage p . En étudiant un point proche de l'apex, on peut notamment observer les erreurs de segmentation sur la coordonnée y , atteignant 2mm (la résolution de l'image étant 1,25mm). Un paramètre de lissage opti-

mal devrait donc suffisamment suivre la coordonnée x tout en permettant le lissage de la coordonnée y . La Figure 5.12 montre les résultats obtenus pour différents paramètres p .

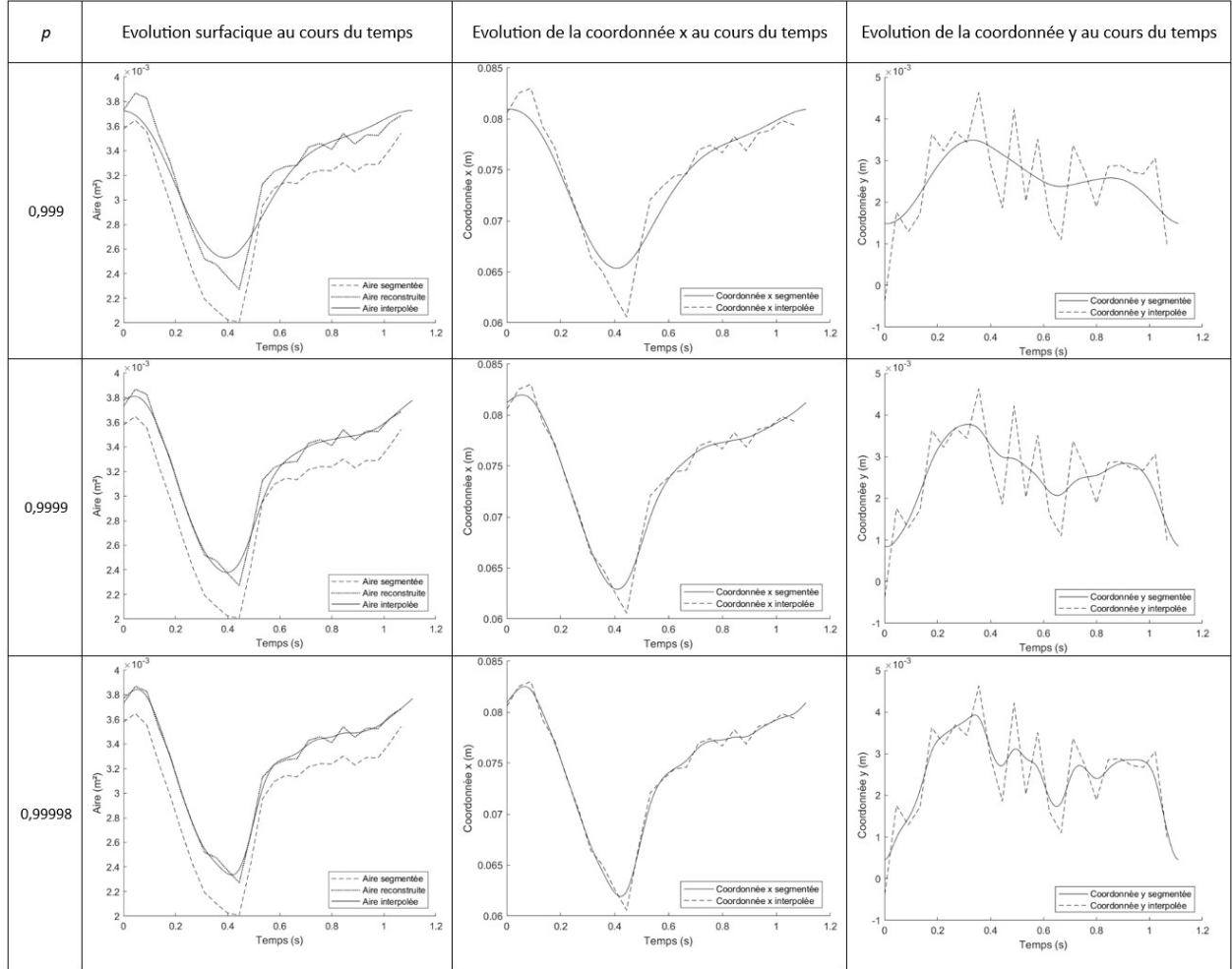


FIGURE 5.12 Comparaison des interpolations obtenues pour différentes valeurs du paramètre de lissage p . La première colonne donne la valeur de p utilisée, la deuxième montre l'évolution de la surface de la géométrie interpolée en comparaison aux géométries reconstruites et segmentées. La troisième colonne montre l'évolution de la coordonnée x d'un point proche de l'apex, et la quatrième colonne de la coordonnée y . Au-dessus de $p = 0,99998$, l'évolution de la surface n'est plus monotone.

Nous pouvons observer que l'erreur est maximale au niveau de la fin de systole, lorsque la surface est la plus faible. Cette erreur est en moyenne de 6,1mm pour un paramètre p égal à 0,999, contre 2,4mm pour une paramètre p de 0,99998. La Figure 5.13 permet de rendre compte visuellement de la localisation de cette erreur, située au niveau de l'apex. Si nous nous intéressons à la géométrie en fin de diastole, lorsque la surface est la plus élevée, l'erreur maximale est de 2,7mm à $p = 0,999$, contre moins d'un millimètre à $p = 0,99998$.

A p supérieur ou égal à 0,9999, cette erreur est localisée proche des valves fixes, et donc indépendante de la qualité de la segmentation. Ceci peut être visualisé en Figure 5.13. Ainsi, afin d'analyser l'impact de ce paramètre de lissage, une simulation a été effectuée pour des valeurs de p égales à 0,9999, 0,99995 et 0,99998.

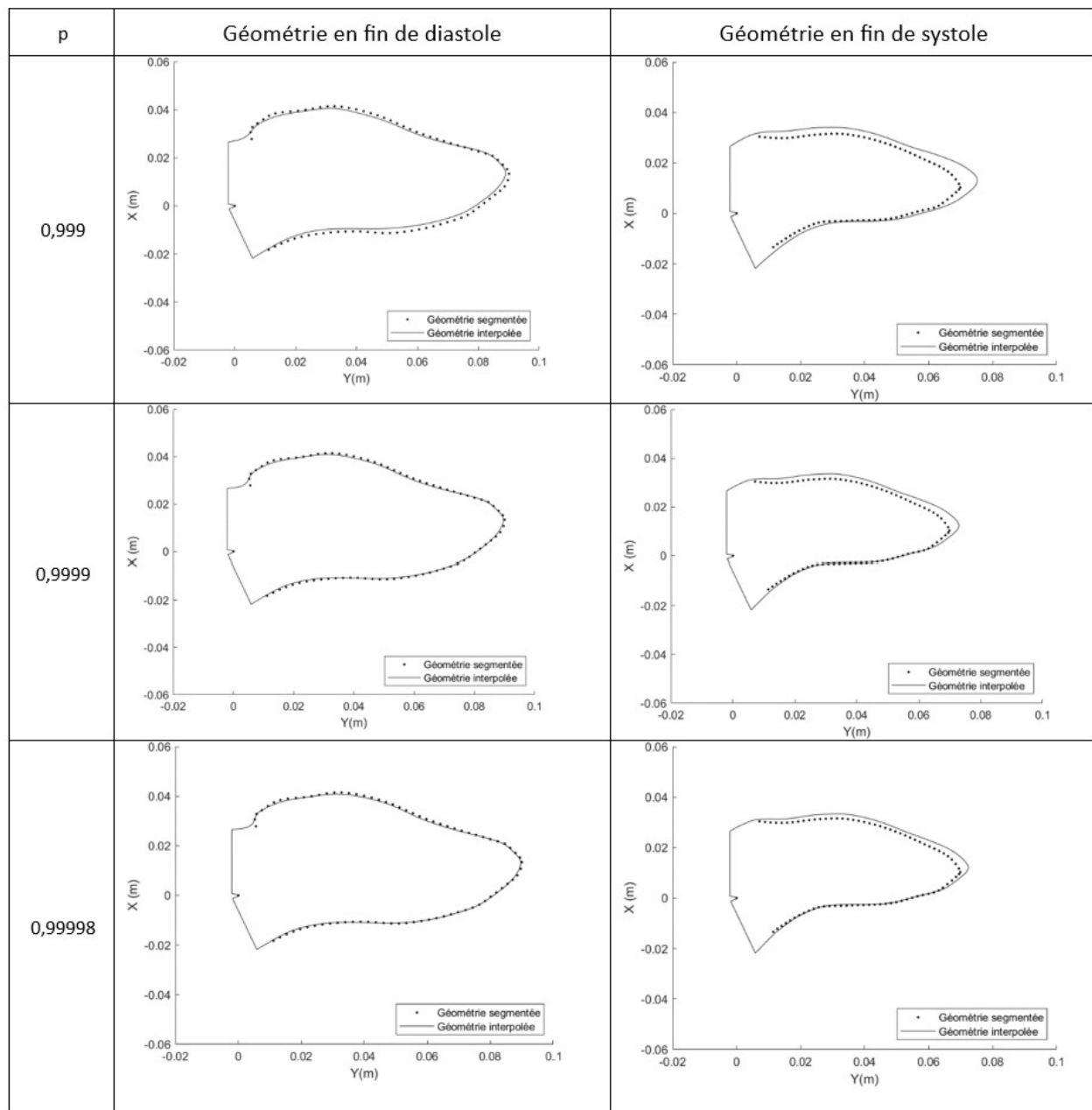


FIGURE 5.13 Comparaison des interpolations obtenues pour différentes valeurs du paramètre de lissage p . Les géométries montrées sont celles en fin de systole et en fin de diastole.

Les paramètres de reconstruction géométrique et de simulation sont identiques et ont été

décrits précédemment, seule la valeur du paramètre de lissage p est différente. La résolution spatiale de l'analyse est caractérisée par un dimensionnement global de 0,3mm et un nombre de division à la paroi ventriculaire égal à 600, avec une inflation au niveau de la couche limite. La résolution temporelle était de 1000 maillages pour un cycle cardiaque, soit un pas de temps de 0,0011 seconde.

Nous observons que la variation de $1/2000$ dans le facteur de lissage (passage de 0,9999 à 0,99995) a une forte influence sur les valeurs de sortie, avec une différence relative moyenne de 15% au niveau de la vitesse moyenne, de 20,7% au niveau du cisaillement moyen à la paroi ventriculaire, de 27,2% au niveau de la pression dynamique moyenne, et de 28% au niveau de la vorticité maximale. Si nous comparons les résultats pour $p = 0,99995$, et $p = 0,99998$, des différences similaires sont observées : 16,6% pour la vitesse moyenne, 21% pour le cisaillement moyen à la paroi, 30,7% pour la pression dynamique moyenne et 35% pour la vorticité maximale.

Les comparaisons de contours de pression sont présentées en Annexe D à différents temps caractéristiques du cycle cardiaque. Globalement, ces résultats concordent avec les différences observées précédemment : plus le paramètre de lissage est élevé, plus on observe un gradient de pression élevé au sein du ventricule, avec notamment une vorticité plus importante. Par ailleurs, un mouvement de la paroi moins lissé concorde avec un cisaillement plus élevé. Les résultats observés pour un paramètre de lissage de 0,99998 donnent lieu à des pics de cisaillement liés à un mouvement de la paroi non lissé, et donc bruités. Un paramètre de lissage entre 0,9999 et 0,99995 semble donc plus approprié. Par ailleurs, entre ces deux résultats, nous retrouvons des résultats qualitativement similaires, avec des pics de cisaillement aux mêmes temps caractéristiques. Les contours de pression présentés en Annexe D montrent également des résultats qualitativement similaires pour un paramètre de lissage de 0,9999 et 0,99995, avec des zones de vorticité semblables.

5.3.3 Vérification de l'indépendance des résultats vis-à-vis de la discrétisation spatiale et temporelle

Cette vérification a été réalisée pour un paramètre de lissage p égal à 0,99995. Une variation conjointe de la résolution temporelle et de résolution spatiale a permis de fixer une résolution spatiale optimale de 0,3 mm et 600 divisions à la paroi ventriculaire, et une résolution temporelle de 1000 maillages par cycle cardiaque (pas de temps de 0,0011 seconde). La Figure 5.14 présente les résultats obtenus à différentes résolutions temporelles pour le cisaillement moyen et maximal à la paroi, ainsi que la vitesse moyenne.

Dans le cas de la résolution spatiale, la différence moyenne au niveau du cisaillement maximal

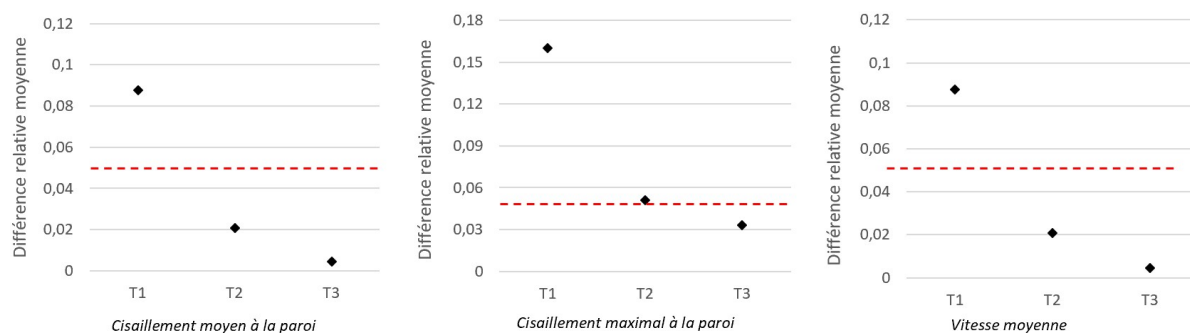


FIGURE 5.14 Vérification de l'indépendance des résultats vis-à-vis de la résolution temporelle. Les différences relatives sont calculées par rapport à la résolution la plus faible (T4). La ligne pointillée rouge correspond à un seuil de 5%.

n'a pas été prise en compte, car un bruit occurrait durant la systole au niveau de la valve aortique fixe, ce qui faussait les résultats obtenus. En dehors de la systole, cette différence moyenne était toutefois très faible : 0,8%. L'erreur au niveau de la vitesse maximale a été étudiée plutôt que la vitesse moyenne, car Fluent calcule la vitesse moyenne à un temps donné sans pondérer la vitesse en un élément par rapport à la taille de celui-ci. Cela donnait lieu à une vitesse artificiellement plus faible pour les maillages plus grossiers due à la présence de la couche limite plus fine, caractérisée par une vitesse relativement plus faible. Les résultats sont présentés en Figure 5.15.

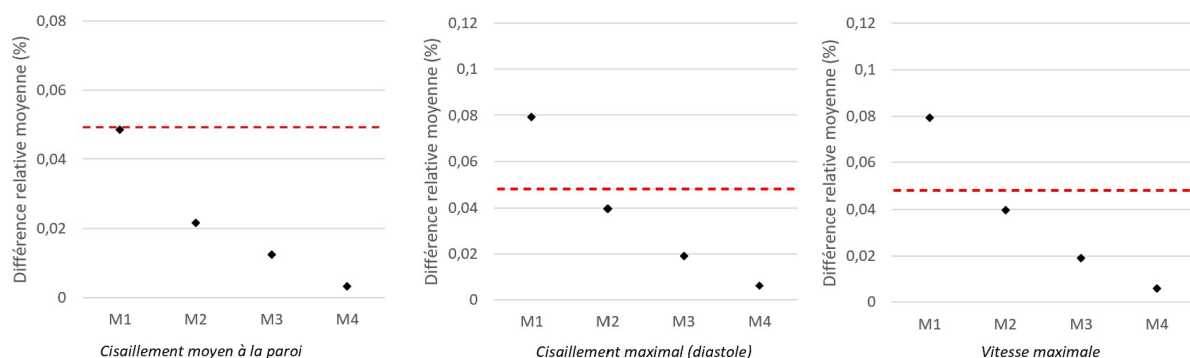


FIGURE 5.15 Vérification de l'indépendance des résultats vis-à-vis de la résolution spatiale. Les différences relatives sont calculées par rapport à la résolution la plus faible (M5). La ligne pointillée rouge correspond à un seuil de 5%.

La Figure 5.16 permet également de rendre compte d'une bonne indépendance des résultats au niveau des champs de vitesse au sein du ventricule gauche, via la comparaison des résultats obtenus avec le maillage 3 et le maillage 5.

Finalement, la Figure 5.17 renforce la justification du choix du maillage 3 plutôt que le

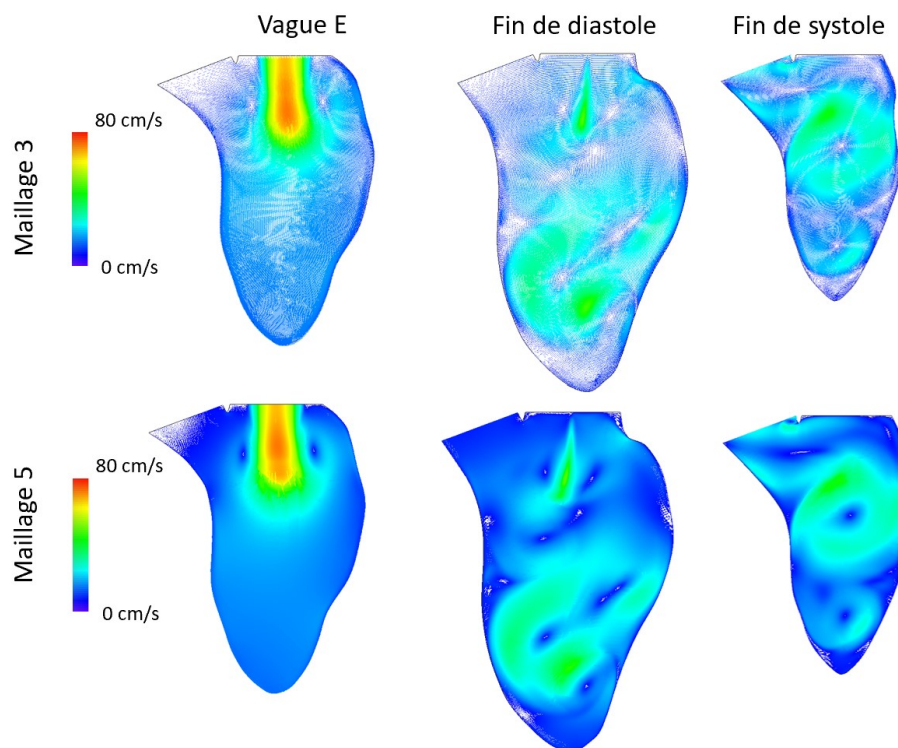


FIGURE 5.16 Visualisation des champs de vitesse à différents temps du cycle cardiaque, montrant une bonne indépendance des résultats entre le maillage 3 et le maillage 5.

maillage 2. En effet, nous observons une meilleure correspondance des résultats avec les maillages 4 et 5, notamment en fin de systole.

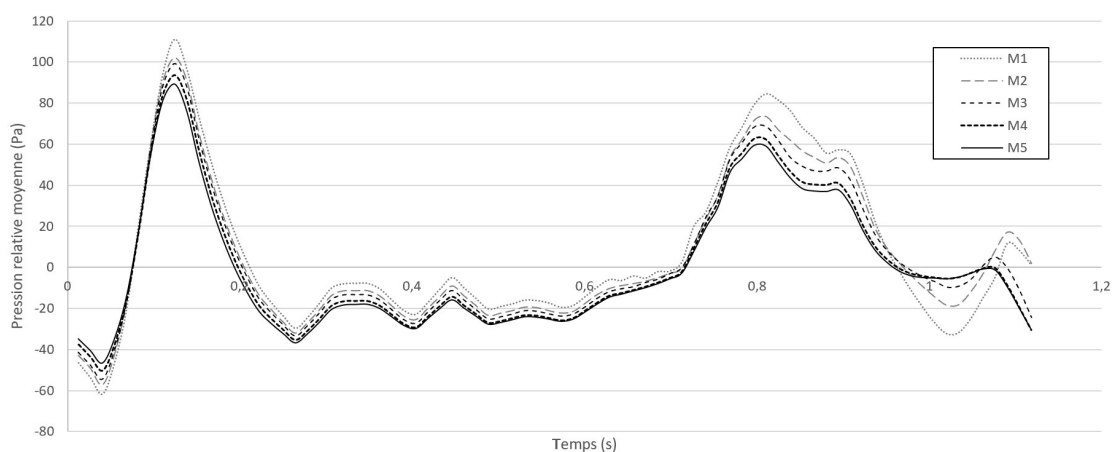


FIGURE 5.17 Evolution de la pression relative moyenne au cours du cycle cardiaque simulé pour les différents maillages étudiés.

Finalement, les erreurs de linéarisation ont été testées jusqu'à 10^{-8} et montrent des résultats identiques à partir de résidus égaux à 10^{-6} . Ces résultats rejoignent les résultats de Pierre Dubois, montrant des résultats relativement identiques entre 10^{-6} et 10^{-12} , avec des différences relatives inférieures à 1% pour la pression relative moyenne et le cisaillement moyen.

5.3.4 Vérification de l'indépendance des résultats vis-à-vis du nombre de cycles simulés

Pour un paramètre de lissage de 0,99995, nous pouvons noter que les cycles se répètent par bloc de deux à partir du troisième cycle. En effet, le cycle 3 et 4 sont très proches du cycle 5 et 6, et du cycle 7 et 8, respectivement. Les différences relatives restent néanmoins présentes en comparant les cycles deux à deux, mais stagnent autour de 5% pour la vitesse moyenne, et 10% pour le cisaillement moyen ou la vitesse moyenne sur une ligne fixe choisie arbitrairement. Les contours de pression restent qualitativement semblables. Etant donné que les cycles 3, 5 et 7 sont plus ressemblant au cycle 1, correspondant à des conditions initiales non physiologiques, il a été décidé de réaliser les analyses sur les cycles pairs, et plus particulièrement le cycle 4. La Figure 5.18 permet de rendre compte visuellement des ressemblances entre le cycle 4 et les cycles pairs suivants (ici, le cycle 6).

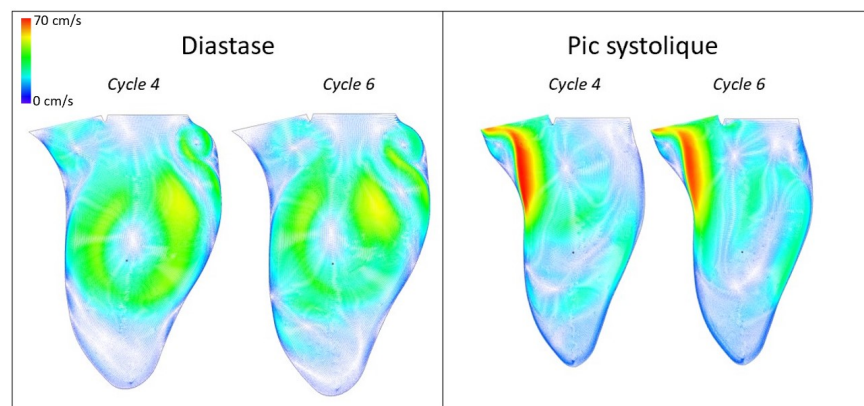


FIGURE 5.18 Comparaison des cycles 4 et 6 à deux temps du cycle cardiaque.

5.3.5 Validation

Dans un premier temps, nous souhaitons comparer les conditions de vitesse d'entrée et de sortie par rapport aux données extraites de CVI42. La Figure 5.19 permet de comparer visuellement les vitesses de la simulation pour deux paramètres de lissage $p = 0,9999$ et $p = 0,99995$, et les vitesses extraites du logiciel CVI42.

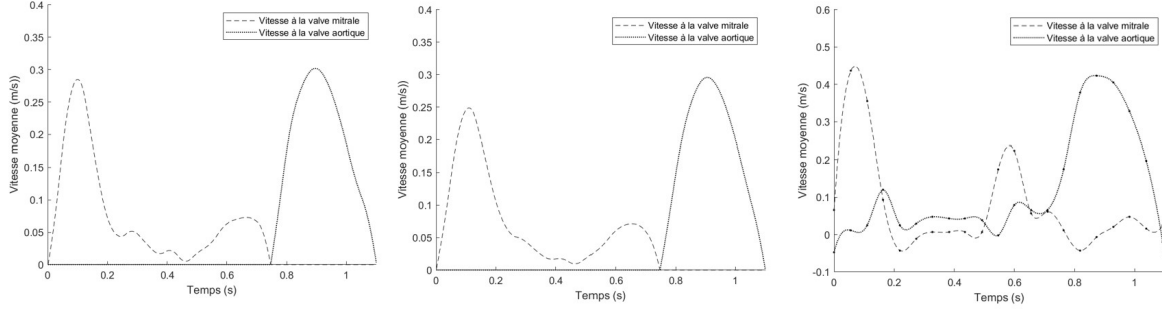


FIGURE 5.19 Comparaison des conditions appliquées à l'entrée du flux et à la sortie (évolution de la vitesse moyenne au cours du temps). La Figure à gauche est obtenue pour $p = 0,99995$, la Figure centrale pour $p = 0,9999$ et la Figure à droite a été extraite des données de CVI42.

Nous observons des pics de vitesse au même temps du cycle cardiaque, et un profil global très similaire. Toutefois, ces pics sont plus élevés dans les données tirées de l'image (facteur 1,5 par rapport à la simulation à $p = 0,99995$ aux deux valves). Cette erreur peut notamment prendre sa source du choix de modélisation 2D, qui omet les zones ventriculaires non en contact avec les valves aortiques et mitrales. En effet, cela induit un débit plus important pour remplir le volume 3D, que ce qui est calculé pour une surface 2D extrudée. De plus, le diamètre fixé dans notre simulation ne correspond pas exactement au diamètre d'ouverture réel des valves, il faut aussi noter que ce diamètre varie selon le plan de la valve étudié dans le cas réel. Une surestimation de ces longueurs pourraient ainsi expliquer une vitesse moyenne plus faible. Notamment, le plan sélectionné pour la reconstruction ventriculaire correspondant à la valve aortique est légèrement en amont de la position réelle de la valve, entraînant une longueur de zone de sortie légèrement supérieure au diamètre réel de la valve aortique.

Il faut aussi noter que les vitesses extraites de CVI42 sont très bruitées : ceci peut être dû au mouvement du sujet, l'acquisition étant faite sur plusieurs minutes, à des bruits dans l'encodage des vitesses, ou une définition imprécise des valves cardiaques lors de la segmentation. Les résultats suivants sont présentés pour $p = 0,99995$ au cycle 4, mais les résultats commentés sont relativement similaires pour un paramètre de lissage $p = 0,9999$ au cycle 3.

Enfin, notre simulation ne prend pas en compte la contraction isovolumique, ni la relaxation isovolumique, lorsque les deux valves sont fermées. En effet, afin de respecter la conservation de la masse, et la masse volumique du sang étant une constante, une vitesse d'entrée ou de sortie non nulle est toujours appliquée.

Afin de comparer les contours de pression, la pression relative en un point centré à 10mm de la base a été calculée à partir de l'image et dans notre simulation. Nous retrouvons un

schéma similaire dans les données simulées et mesurées à l'image, tel que visible en Figure 5.20. Les ordres de grandeur sont également très similaires, avec une pression relative entre -2 et 2 mmHg (1mmHg = 133 Pa). Le gradient de pression est plus élevé dans notre simulation, avec une plus grande variation notamment durant la diastase. Ceci peut être attribué à la différence de résolution spatiale entre les deux analyses.

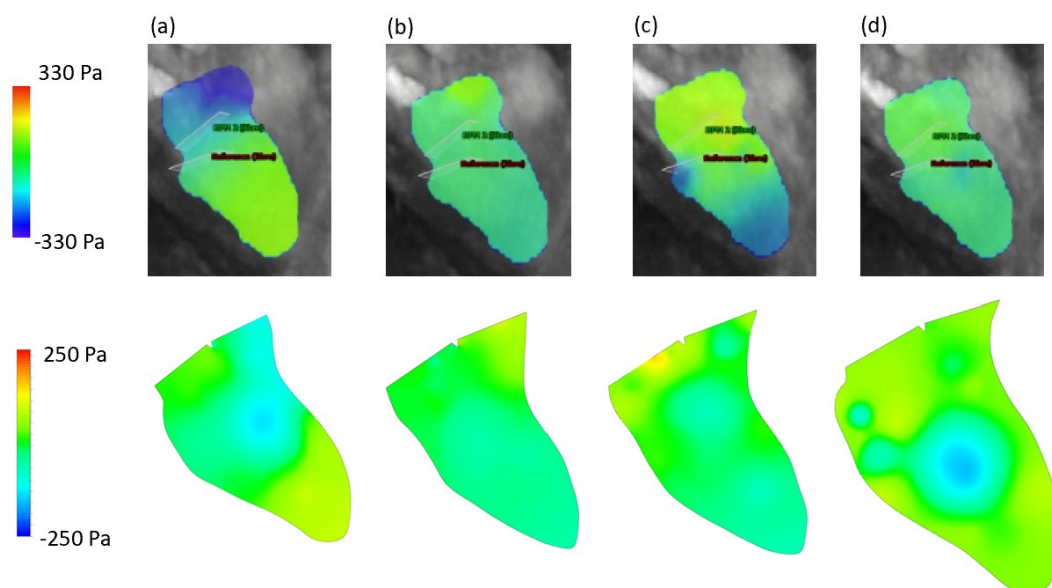


FIGURE 5.20 Comparaison des contours de pression observés (en haut) et simulés (en bas) à différents instants caractéristiques du cycle cardiaque : a) Début de systole, b) Fin de systole, c) Début de diastole, et d) Milieu de diastole.

Si nous comparons le cisaillement à la paroi, l'ordre de grandeur est similaire, avec un cisaillement variant de 0 à 1,02 Pa sur les données extraites de CVI42, et de 0 à 14 Pa dans les données extraites de la simulation. Toutefois, ce pic de cisaillement à 14 Pa n'intervient que durant un court instant durant la systole, et correspond plus à un bruit proche de la valve aortique, qui est fixée pour simplifier la simulation. Ceci est visible par la croix rouge au niveau de la valve aortique, en Figure 5.21. Outre ces valeurs, les zones de haut cisaillement sont très proches de ce qui est obtenu à partir de l'IRM de flux 4D. La Figure 5.21 permet de comparer visuellement ces résultats.

En effet, les valeurs moyennes de cisaillement oscillent entre 0,2 et 1 Pa dans notre simulation, avec des pics similaires en milieu de diastole et en fin de systole à environ 4 à 9 Pa (en omettant les valeurs aberrantes). Nous pouvons également relever que le cisaillement moyen augmentait avec la résolution temporelle et spatiale lors des simulations, et que cette résolution est beaucoup plus faible dans le cas de l'image. Par ailleurs, le cisaillement obtenu est dans le même ordre de grandeur que le cisaillement obtenu par échocardiographie VFM (*vector*

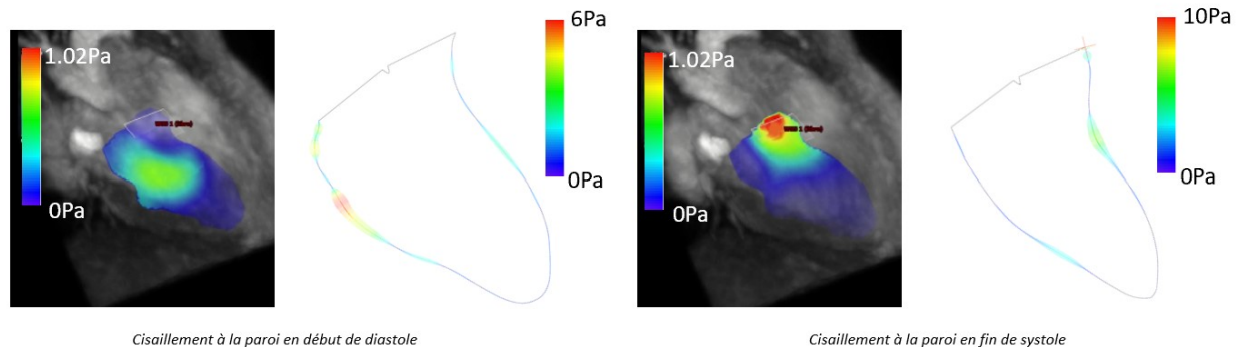


FIGURE 5.21 Comparaison des résultats observés (à gauche) et simulés (à droite) aux pics de cisaillement (fin de systole et début de diastole).

flow mapping) chez le sujet sain, soit 0,5 Pa à 1 Pa en moyenne [123], avec des zones plus contraintes, proches de 10Pa [124].

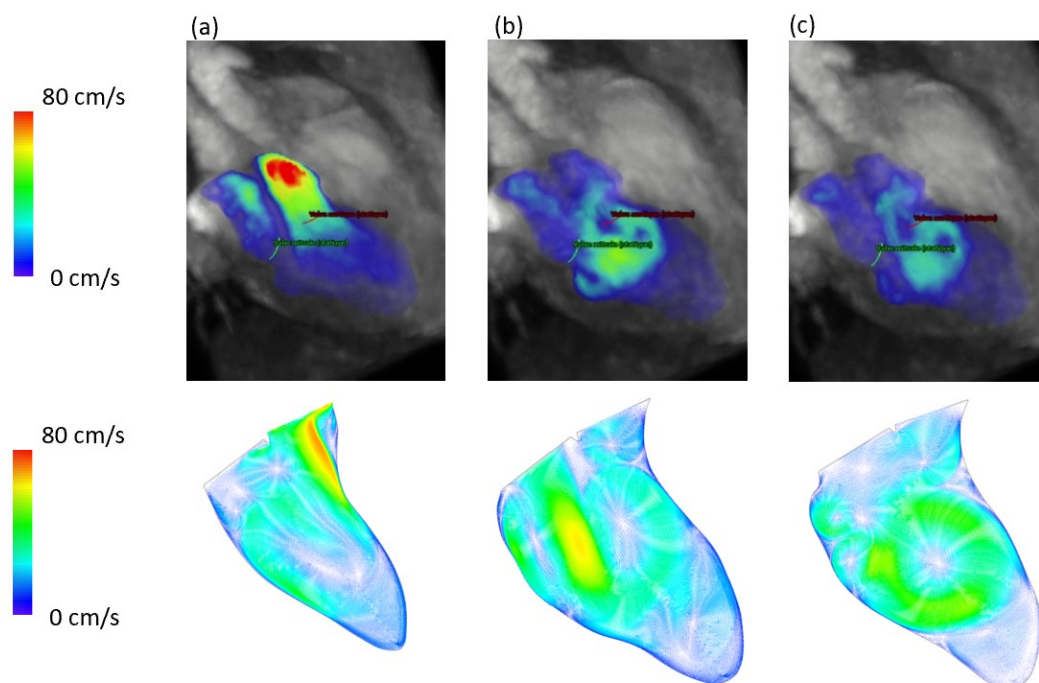


FIGURE 5.22 Comparaison des vitesses observées (en haut) et simulées (en bas) à différents instants caractéristiques du cycle cardiaque : a) Milieu de systole, b) Début de diastole, et c) Fin de diastole.

Enfin, la formation d'un vortex asymétrique en milieu de diastole (Figure 5.22) est observé aussi bien à l'image qu'à l'aide de la simulation. Durant la systole, si nous négligeons le pic de vitesse après le passage de la valve aortique, nous avons une vitesse maximale de $0,55 m.s^{-1}$

au niveau de l'image, et de $0,71m.s^{-1}$ pour la simulation. Après le pic de vague E, ces vitesses maximales sont respectivement de $0,57m.s^{-1}$ et $0,67m.s^{-1}$, et en fin de systole, de $0,41m.s^{-1}$ et $0,51m.s^{-1}$. Ainsi, la vitesse maximale simulée est de 15 à 30% supérieure que celle mesurée. Il faut toutefois noter que la résolution spatiale utilisée pour l'acquisition de l'image est très élevée, de 2,1 mm, comparée à celle de la simulation de 0,3mm. Ceci implique que les pics de vitesse ne sont pas aussi précis que dans la simulation et pourrait expliquer les différences observées.

5.4 Discussion et conclusion

Lors de cette étude, un modèle de l'écoulement sanguin dans le ventricule gauche basée sur l'IRMc est proposé. Ce modèle a été développé chez un sujet sain, sans pathologie cardiaque connue, afin d'étudier sa faisabilité. Différents choix de modélisation ont été réalisés, notamment une modélisation par géométrie prescrite en 2D, en absence de modélisation des valves cardiaques. Ceci a permis de développer un protocole automatisé de simulation du flux sanguin adaptable à la géométrie ventriculaire gauche de chaque patient. Différents paramètres du modèle ont été analysés. En suivant les recommandations de l'ASME V&V 40 [125], un protocole de vérification et de validation du modèle a été suivi.

Dans un premier temps, l'implémentation du maillage dynamique a été vérifiée via l'utilisation d'un modèle simplifié provenant de la littérature. Les résultats obtenus avec la méthode proposée dans ce chapitre fournissait des résultats très similaires à ceux présentés par [121] et [120]. Les paramètres de résolution temporelle et spatiale ont également pu servir de base pour notre modèle d'écoulement sanguin dans le ventricule gauche.

Ensuite, des conditions aux frontières ont été imposées afin de respecter la conservation de la masse, en utilisant la variation de surface du maillage pour calculer la vitesse du sang en entrée et en sortie du modèle. Afin d'être plus proche de la réalité physiologique, un profil spatial parabolique a été imposé en entrée, et son implémentation a été vérifiée visuellement. Ceci n'a pas été fait pour la valve aortique car celle-ci n'est pas du tout visible sur l'image, mais un travail sur ce profil pourrait représenter une éventuelle amélioration du modèle.

Une analyse de sensibilité sur l'interpolation temporelle utilisée a été réalisée, et montre un fort impact de ce paramètre. Ainsi, il en ressort que pour la réalisation de comparaison, un même paramètre doit être sélectionné pour toutes les simulations. Toutefois, cet impact est bien à prendre en compte dans l'analyse des résultats, et nécessiterait une étude plus approfondie pour comprendre plus précisément son origine ou encore ce qui peut être attribué à la qualité de la segmentation manuelle.

Par la suite, une résolution spatiale et temporelle ont pu être fixées pour des analyses futures, afin de limiter les erreurs numériques liées et permettre une meilleure comparaison des résultats d'un sujet à un autre.

Enfin, le modèle a été validé en se basant sur les données extraites de l'imagerie de flux 4D. Ces résultats sont néanmoins à nuancer, car l'acquisition de données via l'imagerie est également faussée par la résolution spatiale et temporelle utilisée, bien plus faible que celle utilisée dans notre simulation, par le phénomène d'aliasing, ou encore par les paramètres de pré-traitement des données encodées. Toutefois, l'ordre de grandeur des données analysées suggère que le modèle développé est très proche de la réalité physiologique, et fournit une base intéressante pour l'analyse du flux sanguin dans le ventricule gauche. Par ailleurs, que ce soit à l'image ou via la simulation, nous observons la formation d'un vortex asymétrique en milieu de diastole. Plusieurs études suggèrent qu'une stagnation du fluide proche de l'apex favoriserait le risque de thrombose, et que la présence de ce vortex permettrait de limiter ce risque tout en diminuant la perte d'énergie et de quantité de mouvement [20, 64, 126, 127].

Pour conclure, une modélisation de l'écoulement sanguin 2D dans le ventricule gauche basée sur l'IRMc est présentée pour l'analyse de différentes caractéristiques de cet écoulement. Une méthodologie de vérification et de validation a été suivie afin de déterminer l'applicabilité de notre modèle pour étudier l'hémodynamique du ventricule gauche de façon plus poussée que le modèle CircAdapt utilisé précédemment. Les résultats obtenus sont encourageants pour l'utilisation de ce modèle pour l'analyse de l'écoulement sanguin chez notre cohorte de patients survivants de LLA. Ainsi, le chapitre suivant traitera de l'application de ce modèle chez les survivants de LLA, chez le sujet sain, et pour la simulation de l'effort.

CHAPITRE 6 MODELISATION DE L’HEMODYNAMIQUE DU VENTRICULE GAUCHE : APPLICATIONS DU MODELE PAR GEOMETRIE PRESCRITE CHEZ LES SURVIVANTS DE LLA ET SIMULATION DE L’EFFORT

6.1 Introduction

L’insuffisance cardiaque, caractérisant l’incapacité du cœur à pomper une quantité suffisante de sang au sein de l’organisme, est lié à un haut risque de mortalité et de morbidité dans le monde [7]. Au Québec, plus de 160 000 personnes de plus de 40 ans présentaient une insuffisance cardiaque en 2016, amenant sa prévalence à 3.7%, d’après le rapport du Bureau d’information et d’études en santé des populations de l’Institut national de santé publique du Québec. Ce même rapport indique que malgré la diminution de la mortalité, la prévalence et l’incidence ajustées entre 2005 et 2016, le nombre de cas augmente annuellement, aussi bien chez les hommes que chez les femmes [128]. La prévalence est d’autant plus élevée chez les hommes de plus de 75 ans, où elle dépasse 10%. Chez les patients présentant comme diagnostic premier et principal l’insuffisance cardiaque, le taux de mortalité ne décroît pas significativement durant cette période. Dès lors, le diagnostic précoce de l’insuffisance cardiaque représente un défi de taille afin de réduire la mortalité et la morbidité qui y sont associées.

La dysfonction ventriculaire gauche est la principale cause de l’insuffisance cardiaque, et se traduit par l’incapacité du ventricule gauche à éjecter efficacement le sang vers l’aorte. Or, dès la formation de l’embryon, les charges hémodynamiques sont des paramètres clés du bon développement du muscle cardiaque [22, 23], et ceci se retrouve également dans le remodelage cardiaque au cours de la vie [24, 25]. La cohorte de patients du projet PETALE présente alors un phénotype d’intérêt pour étudier les signes précurseurs de l’insuffisance cardiaque. En effet, s’ils ne développeront pas d’insuffisance cardiaque dans la grande partie des cas, une majorité des patients présente des signes morphologiques ou symptomatiques de légères cardiopathies [46]. Nous supposons ainsi qu’en étudiant l’écoulement sanguin chez ces patients, il serait possible d’identifier des biomarqueurs précoces de cardiopathies, et plus spécifiquement, d’insuffisance cardiaque.

Ainsi, le développement de modèles numériques de l’écoulement sanguin dans le ventricule gauche spécifique à chacun de ces patients représente une piste d’intérêt pour l’identification de ces biomarqueurs. Un paramètre d’intérêt caractérisant la santé cardiaque est le cisaillement à la paroi. Dong et al. (2022) [124] montrent notamment une variation du cisaillement

à la paroi au cours de la vie, et selon le sexe. Dans le cadre pathologique, Ji et al. (2018) [123] ont étudié le cisaillement à la paroi estimé à partir d'images échocardiographiques chez des patients atteints de cardiomyopathies hypertrophiques, caractérisées par un épaississement excessif de la paroi cardiaque. Ils ont ainsi observé des différences significatives à différentes phases du cycle cardiaque entre ces patients et des sujets sains. L'impact de l'hémodialyse, qui consiste à suppléer la fonction rénale à l'aide d'un système de circulation sanguine extra-corporel, a également été investigué par Hong et al. (2022) [129]. En absence de pathologies cardiaques, les patients traités présentaient tout de même un cisaillement moyen à la paroi plus faible que la normale, que ce soit durant la systole ou durant la diastole. Ainsi, cette étude se concentre sur le cisaillement à la paroi à différentes phases du cycle cardiaque, chez les patients survivants de LLA, en comparaison à des sujets sains.

Par ailleurs, lors d'un effort physique, l'organisme nécessite un apport accru d'oxygène et de nutriments, cet apport étant permis par un travail augmenté du cœur. Lors d'un effort, la fréquence cardiaque va augmenter, jusqu'à atteindre un niveau suffisant pour l'exercice. En parallèle, la contraction du muscle cardiaque va s'intensifier, augmentant le volume d'éjection systolique (VES). De par ces augmentations, le débit sanguin devient plus important, pouvant aller jusqu'à 22 L/min , voire 40 L/min pour une personne entraînée [130]. Au sein du système vasculaire, une série d'adaptation va également avoir lieu, avec constriction des vaisseaux présents dans les organes au repos, et dilatation des vaisseaux présents dans les organes à l'effort. La pression artérielle va également augmenter, conjointement à l'augmentation du débit cardiaque. Au sein des chambres cardiaques, c'est donc l'intégralité de l'écoulement qui va être perturbé par cet effort accru du cœur. Chez les personnes présentant une insuffisance cardiaque, le cœur présente des difficultés à s'adapter, entraînant essoufflement, vertige, nausée, incapacité à réaliser l'effort. Adapter le modèle numérique de l'écoulement sanguin à l'effort représente donc un moyen d'analyse encore plus précis de la santé cardiaque, et potentiellement, un moyen d'identifier les patients les plus à risque d'insuffisance cardiaque.

Ce chapitre a donc deux objectifs principaux :

- Application du modèle chez notre cohorte de patients et analyse des résultats obtenus en comparaison à des sujets sains ;
- Application du modèle pour simuler l'effort chez le sujet sain, et analyse des résultats obtenus en comparaison au repos.

6.2 Matériels et méthodes

Cette section présente la méthode suivie pour appliquer le modèle développé au Chapitre 5 à notre cohorte de patients. Les sujets introduits dans l'étude ainsi que les tests réalisés sont

présentés. Ensuite, le protocole suivi pour la simulation de l'hémodynamique ventriculaire gauche chez chaque sujet est résumé. Finalement, la méthode d'analyse des données extraites de la simulation est introduite.

6.2.1 Cohorte de patients et tests réalisés

L'étude est réalisée en lien avec le projet PETALE, dont l'objectif est d'identifier des facteurs de risque de cardiopathies chez les survivants de LLA, et de prévenir les effets secondaires de la doxorubicine [1]. Suite à l'obtention du consentement volontaire des patients, et l'approbation éthique du projet, 10 patients survivants de LLA et 5 patients sains ont été introduits dans cette étude :

- Patients au risque standard SR, ayant reçu une dose cumulée de doxorubicine inférieure à $200\text{mg}/\text{m}^2$: catégorie SR ($n = 5$) ;
- Patients au risque élevé HR, ayant reçu une dose cumulée de doxorubicine supérieure à $200\text{mg}/\text{m}^2$: catégorie HR ($n = 5$) ;
- Sujets sains HV, sans pathologies cardiaques ou respiratoires connues, ne suivant aucun traitement particulier ($n = 5$) ;

L'inclusion des patients a été faite de manière à faire correspondre l'âge et le sexe des patients étudiés entre les différents groupes (SR, HR et HV). En effet, Dong et al. (2022) [124] montrent des différences significatives au niveau des contraintes de cisaillements selon l'âge et le sexe du sujet. Le Tableau 6.1 reprend les données caractérisant chacun des groupes.

TABLEAU 6.1 Données générales sur les patients étudiés et correspondance entre sujet sain, patient SR et patient HR.

HV			SR				HR			
ID	Age	Sexe	ID	Age	Sexe	Doxorubicine reçue (mg/mm^2)	ID	Age	Sexe	Doxorubicine reçue (mg/mm^2)
HV01	34	F	P038	28	F	58,82	P197	30	F	283,79
HV02	23	H	P154	24	H	48,21	P081	24	H	352,14
HV03	24	F	P155	24	F	85,71	P158	24	F	337,5
HV04	23	H	P151	21	H	60,56	P094	24	H	273,64
HV05	29	F	P097	25	F	60,56	P108	28	F	279,02

Pour chaque sujet, une acquisition par IRMc (Siemens SkyraTM, antenne RF à 18 canaux) a été réalisée afin d'obtenir une vue trois chambres du cœur, suivant le protocole décrit dans le chapitre précédent, au repos.

Les sujets sains ont également suivi le protocole d'effort suivant, suite à l'acquisition IRM réalisées au repos. Ce protocole a été développé et optimisé en amont en monitorant des

variables hémodynamiques avec l'outil d'analyse PhysioFlow, et un brassard de pression. Les deux types d'exercices utilisés sont le vasalva et le *Hand grip*. Le vasalva consiste en une expiration forcée dans un tuyau fermé, menant à une surpression intrathoracique. Le *Hand grip* consiste à comprimer une balle d'exercice dans chacune des deux mains à un pourcentage de sa force maximale. D'un point de vue physiologique, l'objectif de ce protocole est d'augmenter la pression artérielle durant les 3 à 5 minutes suivant l'effort, tout en limitant l'augmentation de la fréquence cardiaque, cette augmentation étant associée à une altération de la qualité de l'image cardiaque. Le vasalva et le *Hand grip* représentent donc des exercices inotropes de résistance d'intérêt pour atteindre cet objectif. Le protocole a été développé en majeure partie par Egidie Uwase, étudiante au doctorat. Durant l'acquisition IRM, un brassard de pression permet de suivre la pression artérielle du sujet, et un manomètre permet de mesurer la pression appliquée par le sujet durant le vasalva. Le protocole est réalisé allongé, dans la machine d'imagerie, et consiste en l'enchaînement des séquences suivantes :

- Vasalva de 15 secondes (pression appliquée par le sujet de 30 à 40mmHg, à travers un embout désigné pour l'étude)
- Repos de 15 secondes
- Vasalva de 15 secondes (pression appliquée par le sujet de 30 à 40mmHg, à travers un embout désigné pour l'étude)
- Repos de 15 secondes
- *Hand grip* à environ 50% de la force maximale, de manière à serrer la balle le plus fort possible, pendant 20 secondes
- Repos de 15 secondes
- Vasalva de 15 secondes (pression appliquée par le sujet de 30 à 40mmHg, à travers un embout désigné pour l'étude)
- Repos de 15 secondes
- Vasalva de 15 secondes (pression appliquée par le sujet de 30 à 40mmHg, à travers un embout désigné pour l'étude)
- Repos de 15 secondes
- *Hand grip* à environ 30% de la force maximale, de manière à serrer la balle le plus fort possible, pendant toute la durée de l'acquisition

Le Tableau 6.2 rend compte des variables hémodynamiques monitorées au repos et suite au protocole d'effort, durant l'acquisition IRM, ainsi que la pression moyenne appliquée par le sujet durant le vasalva.

Parmi les trois variables hémodynamiques monitorées, nous n'observons pas de différence significative entre le repos et l'effort (Test des rangs signés de Wilcoxon pour échantillons appariés). La fréquence cardiaque est systématiquement supérieure entre le repos et l'effort

TABLEAU 6.2 Paramètres hémodynamiques mesurés chez les sujets sains au repos et suite au protocole d'effort.

Patient	Etat	Fréquence cardiaque	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Vasalva (mmHg)
HV01	Repos	58	124	83	N/A
HV01	Effort	89	141	91	41
HV02	Repos	54	112	61	N/A
HV02	Effort	70	130	73	42
HV03	Repos	70	102	50	N/A
HV03	Effort	75	107	54	41
HV04	Repos	60	106	53	N/A
HV04	Effort	68	112	59	38
HV05	Repos	75	145	99	N/A
HV05	Effort	88	145	94	35

(valeur p égal à 0,063). Nous observons une augmentation de la pression artérielle chez les sujets 1 à 4, mais pas chez le sujet 5. Les valeurs p liée à la pression artérielle systolique (PAS) et à la pression artérielle diastolique (PAD) sont respectivement p égal à 0,1 et p égal à 0,19.

6.2.2 Simulation de l'écoulement sanguin dans le ventricule gauche

Le modèle développé et décrit en Chapitre 5 a été utilisé pour les sujets des trois groupes (HR, SR, HV) au repos, et chez les sujets HV suite au protocole d'effort. A des fins de comparaison entre les patients, des résolutions spatiales et temporelles identiques ont été utilisées, soit un dimensionnement global de 0,3mm, un dimensionnement en 600 divisions de la paroi ventriculaire gauche, et un total de 1000 maillages par cycle cardiaque. Le quatrième cycle a été analysé chez chacun des patients étudiés. Finalement, un paramètre de lissage p de 0,99995 a été utilisé pour réaliser l'interpolation temporelle.

6.2.3 Analyse des résultats de simulation

Le logiciel CFD-Post a été utilisé afin d'extraire les données caractéristiques de l'écoulement sanguin simulé. Le cisaillement à la paroi a été extrait à différents temps du cycle cardiaque. L'identification de ces temps est faite telle qu'indiqué en Tableau 6.3. Le temps caractéristique utilisé est normalisé tel que : $t^* = \frac{t-t_0}{T}$, avec le t le temps réel, t_0 le temps correspondant au début du cycle étudié, et T la durée d'un cycle cardiaque.

Les données extraites à chaque temps pour la totalité de la paroi ventriculaire gauche ont été

TABLEAU 6.3 Périodes caractéristiques étudiées au cours du cycle cardiaque.

Période	Identification du temps t^*
Relaxation isovolumique	Temps caractéristique égal à 1%
Remplissage passif rapide du ventricule	Pic de vitesse E à la valve mitrale (pic de vitesse lors du remplissage passif)
Remplissage passif lent du ventricule	Minimum de vitesse à la valve mitrale après le remplissage rapide passif et avant la contraction atriale
Remplissage actif du ventricule gauche	Pic de vitesse A à la valve mitrale (pic de vitesse lors du remplissage actif)
Contraction isovolumique	Début de l'éjection du sang à la valve aortique
Milieu de la systole	Pic d'éjection du sang à la valve aortique
Fin de la systole	Temps caractéristique égal à 99%

divisées spatialement en cinq régions de longueur identique : la zone basale côté valve mitrale, la zone médiane côté valve mitrale, la zone apicale, la zone médiane côté valve aortique, et la zone basale côté valve aortique. Le cisaillement moyen de ces cinq zones a été extrait et comparé entre les différents groupes, ainsi qu'entre le repos et l'effort.

6.2.4 Analyse statistique

Les données extraites caractérisant chaque patient ont été analysées statistiquement à l'aide d'un test des rangs signés de Wilcoxon [131] pour échantillons appariés, afin de comparer les résultats obtenus entre les groupes SR et HV, les groupes HR et HV, et entre le repos et l'effort chez les sujets HV. Une analyse de Friedman [132] a été réalisée pour comparer les trois groupes HR, SR et HV, au repos. Pour l'analyse chez les survivants de LLA, les données ont été appariées selon le sexe et l'âge des patients, tel que présenté au Tableau 6.1. Pour l'analyse entre le repos et l'effort, les données ont été appariées selon le sujet étudié.

6.3 Résultats

Cette section présente les résultats obtenus, qui s'articulent autour de trois points : étude de la reconstruction géométrique chez chacun des patients, comparaison des résultats entre les différents groupes de patients, comparaison des résultats entre le repos et l'effort.

6.3.1 Reconstruction géométrique

Cette section présente les résultats liés à la reconstruction de la géométrie ventriculaire gauche utilisée pour réaliser les différentes simulations. Un premier point discute de façon assez

générale les reconstructions obtenues pour notre cohorte, et un deuxième point compare les reconstructions liées au repos et les reconstructions liées à l'effort.

Etude de l'évolution surfacique de la reconstruction géométrique au cours du cycle cardiaque

La première étape de l'application du modèle consiste à vérifier la bonne implémentation de celui-ci chez chacun de nos patients, en particulier la reconstruction géométrique du ventricule gauche en 2D. La Figure 6.1 rend compte d'une évolution surfacique permettant une bonne distinction des phases du cycle cardiaque.

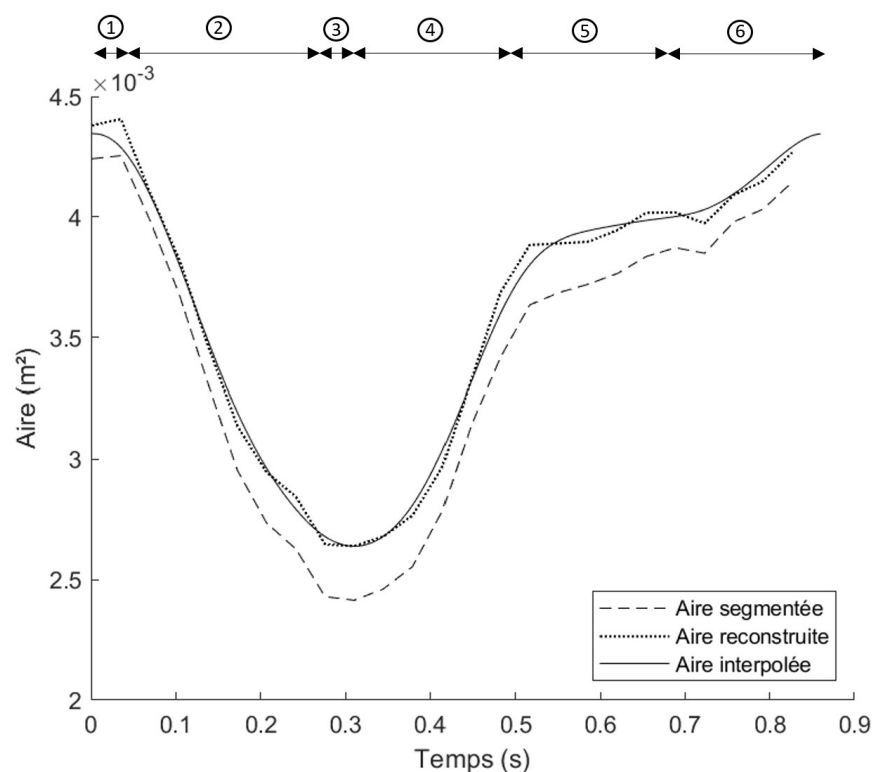


FIGURE 6.1 Evolution surfacique du ventricule gauche reconstruit en 2D avec bonne distinction des phases du cycle cardiaque (sujet HV03 au repos). 1) Contraction isovolumique, 2) Systole, 3) Relaxation isovolumique, 4) Remplissage passif, 5) Diastase, 6) Remplissage actif.

Dans la majeure partie des cas, la reconstruction a donné un résultat satisfaisant, c'est-à-dire une évolution monotone de la surface durant la diastole et durant la systole. Nous notons toutefois une difficulté à distinguer la phase de remplissage passif de la phase de remplissage actif, ainsi que la diastase, chez les sujets P108, P154 et P197, tel que visible en Figure 6.2. Une observation similaire est faite pour la reconstruction du ventricule à l'effort chez tous les sujets sains, en particulier HV03, HV04 et HV05.

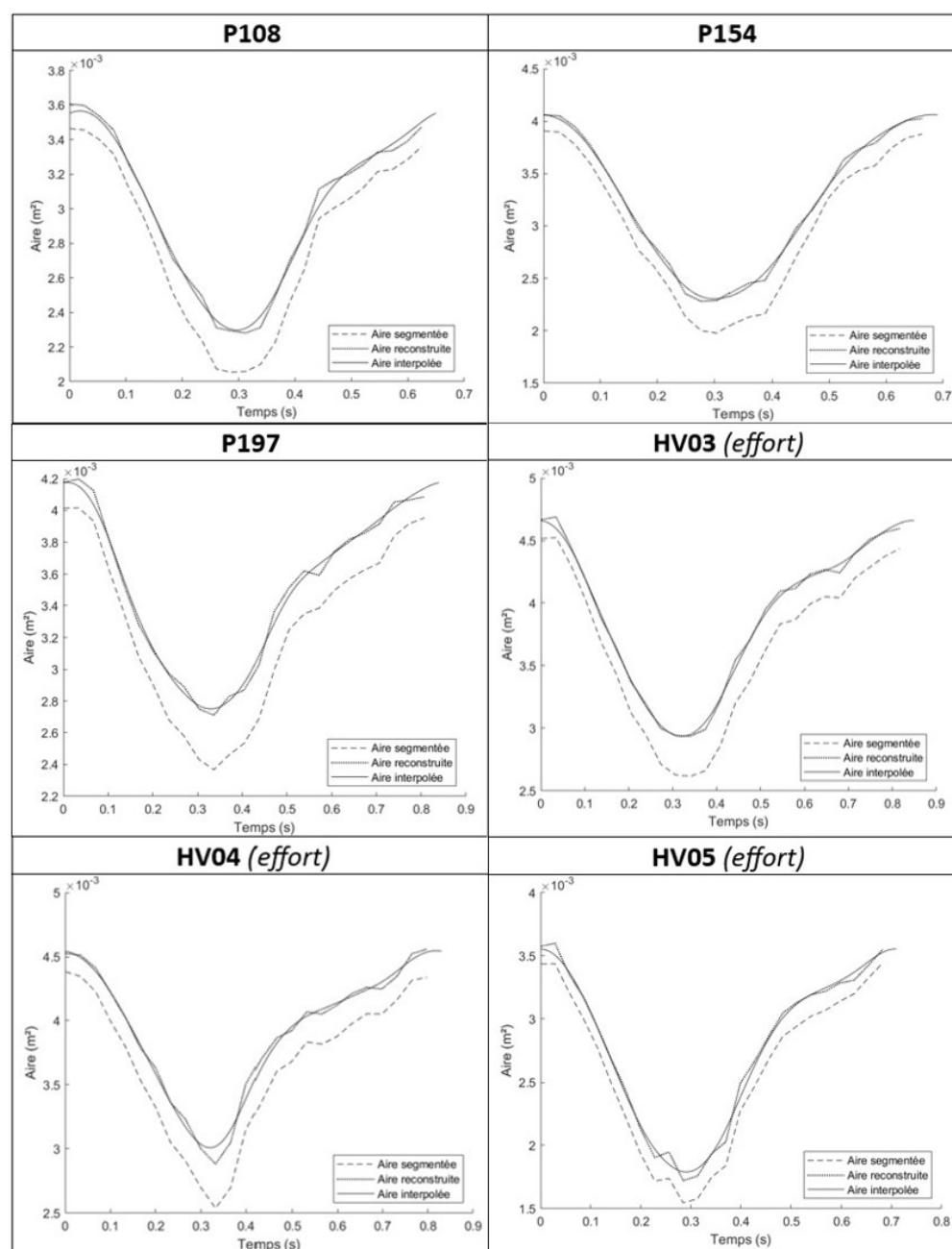


FIGURE 6.2 Evolution surfacique du ventricule gauche reconstruit en 2D chez les patients présentant une faible démarcation des différentes étapes de la diastole.

La contribution atriale au remplissage du ventricule gauche est également plus faible chez le sujet HV05, et le patient P151, visible par la faible évolution surfacique durant le remplissage actif du ventricule gauche.

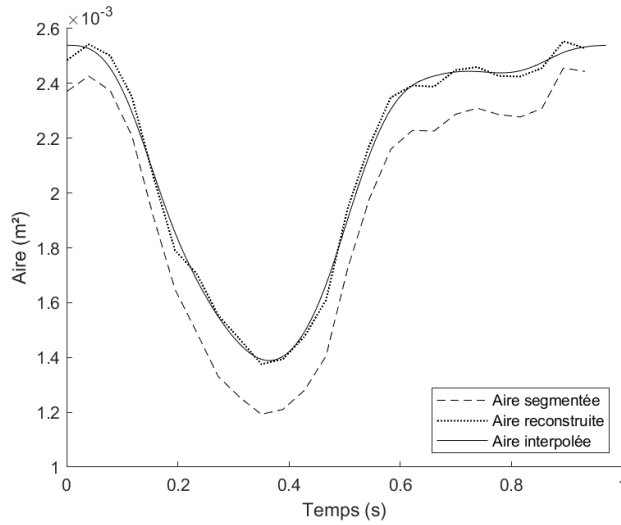


FIGURE 6.3 Evolution surfacique du ventricule gauche reconstruit en 2D non monotone chez le patient P097.

Pour les autres patients, et la totalité des sujets sains au repos, la démarcation entre les différentes phases du cycle cardiaque est bien présente. Néanmoins, chez les patients P038, P097, P155 et le sujet sain HV02, l'évolution de la surface n'est pas monotone durant la diastase, et ce même avec un paramètre de lissage p de 0,9999. Un exemple est présenté en Figure 6.3. Ainsi, nous notons une très faible expulsion de sang à la valve aortique chez ces patients durant la diastase. Celle-ci reste néanmoins très faible, inférieure à $0,005 \text{ m.s}^{-1}$, soit moins d'1% de la vitesse maximale aux valves. Nous considérons cette vitesse négligeable par rapport à la vitesse du flux sanguin au sein du ventricule gauche.

Comparaison des reconstructions géométriques au repos et à l'effort

Le Tableau 6.4 présente une comparaison des géométries reconstruites au repos et à l'effort.

TABLEAU 6.4 Comparaison des géométries tirées de l'acquisition au repos et de l'acquisition à l'effort. STS : surface télésystolique, STD : surface télédiastolique, SES : surface d'éjection systolique.

Patient	Différence surfacique globale	Différence de STS	Différence de STD	Différence de SES
HV01	-2,5%	+2,8%	-1,8%	-9%
HV02	+2,6%	+2,9%	+4,1%	+5,4%
HV03	+8,6%	+11%	+7,2%	+0,9%
HV04	+6,4%	+10,5%	+4,2%	-6,4%
HV05	+14,1%	+22,9%	+10,8%	+0,7%

Les différences relatives des données à l'effort y sont présentées par rapport aux données au repos. Excepté chez le sujet HV01, nous retrouvons une augmentation du volume ventriculaire à l'effort, ce qui est en accord avec un effort en résistance. Toutefois, cette augmentation se fait tout au long du cycle cardiaque, même durant la systole. En effet, nous n'observons pas d'augmentation de la surface d'éjection systolique, pourtant généralement observée à l'effort. Seul le sujet HV02 présente une augmentation de la surface d'éjection systolique. Une analyse du volume ventriculaire (reconstruction 3D) serait nécessaire pour confirmer ces résultats.

Une fois les reconstructions analysées, les simulations ont été réalisées. Il faut noter que la convergence des cycles a été étudiée chez chaque patient. Chez la majorité des sujets, les cycles étaient répétables un à un dès le troisième cycle et nous ne retrouvons pas de bloc de deux cycles tels que cela était observé chez le sujet HV01 en Chapitre 5. Une minorité de sujet présentait un schéma cyclique similaire au sujet HV01. Pour ces raisons, il a été décidé d'analyser le cycle 4 pour la totalité des patients.

6.3.2 Caractéristique de l'écoulement sanguin chez les survivants de LLA

Dans un premier temps, le cisaillement moyen tout au long du cycle cardiaque a été comparé entre les deux groupes de patients et les sujets sains. Le cisaillement moyen global à la paroi est systématiquement plus faible chez les patients HR en comparaison aux sujets HV (valeur p égale à 0,0625). Le Tableau 6.5 permet de mieux cibler les différences entre ces deux groupes selon la zone du ventricule gauche étudiée. Le Tableau 6.6 présente quant à lui les résultats spécifiques à chaque temps du cycle cardiaque.

TABLEAU 6.5 Comparaison du cisaillement à la paroi (Pa) entre le groupe HR et le groupe HV, selon la zone du ventricule gauche étudiée (moyenne des mesures temporelles).

Zone	HV : Moyenne $\pm$ écart-type	HR : Moyenne $\pm$ écart-type	Valeur p
Basale côté valve mitrale	1,31 $\pm$ 0,57	1,18 $\pm$ 0,73	0,37
Médiane côté valve mitrale	1,48 $\pm$ 0,97	0,88 $\pm$ 0,52	0,0001
Apicale	0,46 $\pm$ 0,23	0,24 $\pm$ 0,16	0,00001
Médiane côté valve aortique	1,24 $\pm$ 0,63	0,82 $\pm$ 0,55	0,0002
Basale côté valve aortique	1,96 $\pm$ 0,82	1,57 $\pm$ 0,86	0,06

TABLEAU 6.6 Comparaison du cisaillement à la paroi (Pa) entre le groupe HR et le groupe HV, selon le temps du cycle cardiaque étudié (moyenne des mesures spatiales).

Zone	HV : Moyenne $\pm$ écart-type	HR : Moyenne $\pm$ écart-type	Valeur p
Relaxation isovolumique	1,16 $\pm$ 0,70	0,95 $\pm$ 0,80	0,06
Vague E	1,29 $\pm$ 0,91	0,70 $\pm$ 0,52	0,0001
Diastase	1,61 $\pm$ 1,13	0,95 $\pm$ 0,70	0,002
Vague A	1,33 $\pm$ 0,87	0,91 $\pm$ 0,62	0,05
Contraction isovolumique	1,21 $\pm$ 0,81	0,92 $\pm$ 0,60	0,12
Pic d'éjection systolique	1,49 $\pm$ 0,95	1,17 $\pm$ 0,93	0,005
Fin de systole	1,06 $\pm$ 0,66	0,97 $\pm$ 0,99	0,51

La Figure 6.4 présente les résultats obtenus pour chaque duo de patients HV et HR.

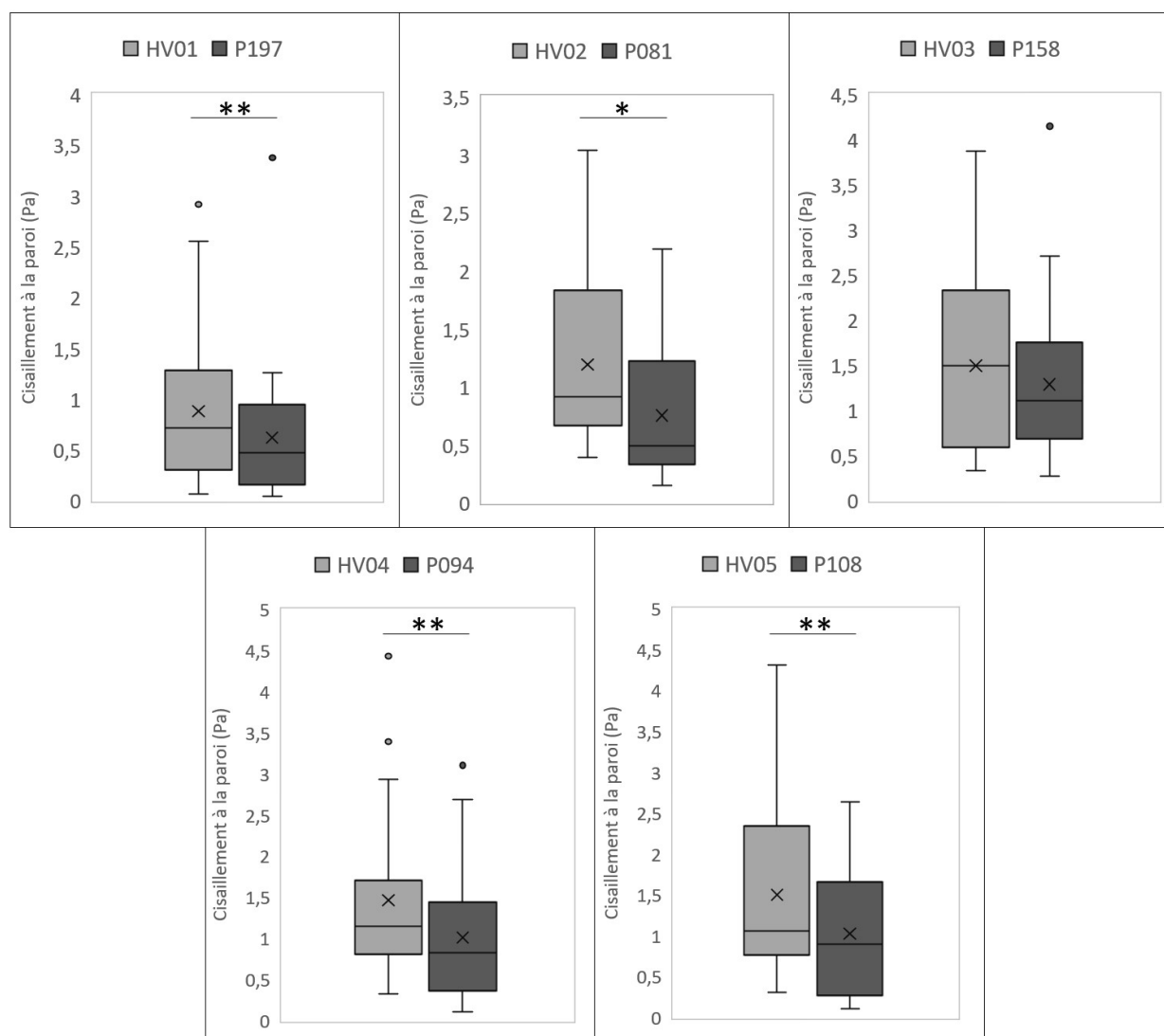


FIGURE 6.4 Comparaison du cisaillement à la paroi entre les sujets HV et les patients HR, deux à deux. Les boîtes à moustache sont basées sur les mesures de cisaillement moyen aux cinq différentes zones, et aux sept différents temps du cycle cardiaque. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Aucune différence notable n'a été observée entre le groupe HV et le groupe SR pour le cisaillement moyen global : il était dans certain cas plus élevé chez le patient SR que chez le sujet HV, dans certain cas plus faible. L'analyse de Friedman entre les trois groupes ne met pas en évidence de différence au niveau du cisaillement moyen global. Toutefois, une valeur p significative est obtenue entre les groupes pour différents cisaillements moyens propres à la zone étudiée, ou à la phase du cycle cardiaque étudiée. Notamment, ceci est observé pour le cisaillement moyen à la zone apicale ($p=0,0004$), ou encore durant la vague E ($p=0,001$).

6.3.3 Caractéristique de l'écoulement sanguin à l'effort

Les cisaillements moyens aux différentes zones du ventricule gauche et aux différents temps du cycle cardiaque lors de l'effort sont significativement plus élevés chez les sujets HV01 et HV05, et significativement plus faibles chez les sujets HV03 et HV04. Chez le sujet HV02, nous observons une augmentation non significative du cisaillement à la paroi.

Si nous nous intéressons plus précisément aux différentes zones du ventricule gauche, et à un temps du cycle cardiaque, peu de différences sont observées entre le repos et l'effort. Les seules différences observées sont au niveau du cisaillement moyen à la zone médiane côté valve mitrale durant la vague E, significativement plus faible (valeur p égal à 0,031) pendant l'effort, et du cisaillement moyen à la zone basale côté valve mitrale durant la contraction isovolumique, significativement plus élevé (valeur p égale 0,019) pendant l'effort. Toutefois, le faible nombre de patients ne permet pas d'avoir une validité importante des résultats observés.

6.4 Discussion et conclusion

Au cours de cette étude, le modèle de simulation de l'hémodynamique ventriculaire gauche a pu être appliqué dans 20 cas différents (5 patients HR, 5 patients SR, 5 sujets HV au repos et suite à un effort).

La méthode d'automatisation développée a pu être appliquée dans la totalité des cas ; seule la segmentation manuelle était à réaliser avant de lancer automatiquement la simulation. Nous notons toutefois que la période diastolique, et plus particulièrement la diastase, est problématique de part l'évolution quasi nulle du volume ventriculaire gauche. Ceci occasionne en effet une évolution non monotone de la surface lors de la reconstruction en 2D. L'impact de cette variation, bien que très légère en comparaison au reste des mouvements ventriculaires, serait à étudier pour s'assurer qu'elle est négligeable. Une solution serait de réduire le nombre de géométries segmentées lors de la diastase pour conserver la monotonie. Néanmoins, nous avons vu chez d'autres patients une distinction très faible entre les différentes phases de la diastole avec une évolution constante de la surface. Un travail plus approfondi de la segmentation ventriculaire gauche serait donc une piste de recherche future pour améliorer le modèle développé. Ce travail pourrait également prendre en compte le mouvement spécifique aux patients des valves cardiaques, et donc permettre un profil temporel personnalisé pour chaque patient, plutôt qu'un modèle uniformisé. Les différents temps liés à chaque phase diastolique pourraient également être spécifiques à chaque patient.

Le modèle développé permet tout de même une personnalisation suffisante pour observer

une différence entre les sujets sains et les patients HR. Globalement, nous observons une diminution de la contrainte de cisaillement chez les patients à haut risque de développer une pathologie cardiaque induite par la doxorubicine. Si les résultats ne sont pas significativement différents entre la population SR et HV, nous notons tout de même un cisaillement moyen significativement plus faible chez les patients P151 et P197, comparativement aux sujets HV04 et HV05. Il reste difficile de déterminer si ces différences sont réellement liées à un signe de pathologies cardiaques ou propres à des différences non pathologiques chez les différents sujets. La littérature est peu développée sur l'effet des contraintes de cisaillement sur la paroi ventriculaire gauche. Dans le cas de l'hypertrophie ventriculaire gauche, le cisaillement à la paroi était plus élevé durant le remplissage passif et actif du ventricule, et plus faible durant la diastase [123]. La doxorubicine a été associée à un effet plutôt opposé, c'est-à-dire à une cardiomyopathie dilatée [106] et non hypertrophique. Physiologiquement, la cardiopathie hypertrophique va être caractérisée par une paroi épaisse, entraînant un défaut de la dilatation ventriculaire lors de la diastole. La cardiomyopathie dilatée entraînera plutôt une paroi plus fine, et une diminution de la contraction cardiaque lors de la systole. Les résultats obtenus sont donc difficilement interprétables comparativement à la littérature, mais le fait d'observer des résultats opposés à une cardiopathie hypertrophique semble cohérent. Par ailleurs, dans le cas de l'étude vasculaire, un faible cisaillement à la paroi est associé à un risque plus élevé de thrombose et de sténose [133]. En effet, un cisaillement plus faible et perturbé favorise le stress oxydatif et l'inflammation de la paroi endothéliale via l'activation de voies de signalisation pro-apoptotique et l'expression augmentée de cellules adhévises. Ainsi, le cisaillement plus faible observé pourrait être associé à un défaut de la pompe cardiaque.

Au sein de notre laboratoire, différents paramètres ont été étudiés afin de mieux identifier les patients à risque de pathologies cardiaques. L'activité physique, notamment, joue un rôle cardioprotecteur, si bien que les patients ayant une activité physique régulière présentent une meilleure santé cardiaque. Il serait donc intéressant, lors de l'application du modèle à une plus large cohorte de sujets, d'incorporer un marqueur de cette activité physique dans l'analyse, par exemple, la consommation maximale d'oxygène.

Par ailleurs, l'analyse à l'effort n'a pas permis de conclure sur l'effet de l'effort sur les contraintes de cisaillement au sein du ventricule gauche. Toutefois, si nous nous intéressons aux paramètres hémodynamiques mesurés suite au protocole d'effort, nous observons une évolution assez variable d'un sujet à l'autre. Les patients HV03 et HV04, notamment, présentent une faible augmentation de la pression artérielle diastolique et systolique. Chez le patient HV05, présentant une légère hypertension au repos, la pression artérielle systolique est identique et la pression artérielle diastolique diminue à l'effort. Les patients HV01 et HV05, qui présentent une pression artérielle relativement plus élevée au repos ($>120/80\text{mmHg}$),

ont un cisaillement moyen augmentant à l'effort. D'un autre côté, les sujets HV03 et HV04, ayant une pression artérielle plus faible ($<110/60$), ont un cisaillement moyen diminuant à l'effort. Dans notre laboratoire, Franck Mahalatchimy (étudiant à la maîtrise) s'est également intéressé aux propriétés mécaniques du myocarde au repos et à l'effort. En utilisant les données hémodynamiques monitorées au repos et à l'effort pour personnaliser superficiellement le modèle CircAdapt, il observe une baisse de la pression intraventriculaire à l'effort chez les patients HV03 et HV04 (respectivement -5% et -18%), une pression similaire chez le patient HV05 (-3%) et une hausse de la pression intraventriculaire à l'effort chez les sujets HV01 et HV02 (respectivement $+105\%$ et $+62\%$). En utilisant une méthode d'optimisation inverse basée sur l'image et la méthode des éléments finis, l'estimation du composant de rigidité de la paroi ventriculaire évolue également de façon variable d'un patient à un autre à l'effort. La rigidité diminue chez les sujets HV02, HV04 et HV05, respectivement de -45% , -13% et -62% , reste similaire chez le sujet HV03 (-3%) et augmente de 71% chez le sujet HV01. Ainsi, les résultats obtenus ne montrent pas une tendance générale que ce soit au niveau des caractéristiques fluidiques (cisaillement à la paroi) ou des caractéristiques tissulaires (rigidité du tissu du myocarde). Finalement, l'étude de la reconstruction géométrique ne met pas en évidence une augmentation du volume d'éjection systolique, qui devrait être observé lors d'un effort en résistance. Ainsi, il serait intéressant de tester le modèle avec différents protocoles d'effort et sur un nombre plus large de patients pour étudier plus amplement son applicabilité. L'application du modèle à l'effort ne semble à ce stade pas pertinent chez notre cohorte de patients survivants de LLA. Une amélioration du protocole ou une meilleure compréhension de son effet serait nécessaire pour passer à une analyse de processus pathologiques tels que celui observé après traitement par doxorubicine.

Au cours de cette étude, seul le cisaillement a été étudié, mais il est possible de s'intéresser à d'autres variables extraites de la simulation de l'hémodynamique ventriculaire gauche. Notamment, la perte d'énergie, les gradients de pression ou encore la vorticité sont autant de paramètres qui pourraient être étudiés chez notre cohorte de patients.

Finalement, cette étude a permis d'appliquer le modèle développé au Chapitre 5 et de valider la démarche d'automatisation créée chez le sujet HV01 en l'utilisant dans 19 autres cas. Des pistes d'amélioration du modèle ont été évoquées. Une étude incorporant un nombre plus important de patients serait alors nécessaire pour perfectionner le modèle développé, et mieux comprendre les changements subtils occurring dans le ventricule gauche chez les survivants de LLA. L'élargissement du nombre de variables étudiées obtenues via la simulation pourrait également permettre de dresser un portrait plus précis de la cardiotoxicité induite par la doxorubicine.

CHAPITRE 7 CONCLUSION

Ce dernier chapitre permet de dresser une conclusion des travaux réalisés dans ce mémoire. Une première partie synthétise les travaux réalisés. Ensuite, les résultats obtenus sont critiqués, afin de développer les futures améliorations possibles.

7.1 Synthèse des travaux

Ce mémoire avait pour but l'étude de l'écoulement sanguin dans le ventricule gauche chez les patients survivants de LLA ayant reçu de la doxorubicine, à l'aide de la modélisation et la simulation numérique basée sur l'imagerie médicale. Un premier chapitre a permis de dresser les caractéristiques de l'hémodynamique cardiaque ainsi que les modalités d'imagerie IRM permettant de caractériser la santé cardiaque et l'écoulement sanguin dans le ventricule gauche. Les données connues sur l'effet de la doxorubicine ont également été discutées. Les possibilités de modélisation ont été présentées, et deux modèles ont été retenus : le modèle CircAdapt, constituant un modèle groupé de la circulation sanguine cardiaque et vasculaire et permettant une étude assez générale et superficielle de l'hémodynamique ventriculaire gauche, et un modèle basé sur la simulation du flux sanguin au sein de la chambre cardiaque reconstruite à partir de l'image.

Ainsi, le chapitre suivant a permis de dresser les objectifs du mémoire, c'est-à-dire l'étude de l'hémodynamique chez les survivants de LLA de manière générale, à l'aide du modèle CircAdapt, et de manière plus précise, à l'aide d'un modèle à développer basé sur une méthode par géométrie prescrite. Egalement, un objectif complémentaire était d'utiliser ces modèles pour simuler l'hémodynamique cardiaque au repos et à l'effort.

Le chapitre 4 présente les résultats obtenus après personnalisation du modèle CircAdapt pour chaque patient. Les données personnalisées au repos ne mettent pas en évidence des caractéristiques propres aux survivants de LLA à plus haut risque de développer une insuffisance cardiaque, comparativement aux survivants de LLA à risque standard. Toutefois, l'utilisation du modèle personnalisé et des données monitorées durant un protocole d'effort sur vélo pour simuler l'effort montre un changement subtil de la fonction cardiaque à de hauts niveaux d'effort (chargement supérieur à 100W) chez les patients HR. Ces résultats ont donc soulevé l'intérêt pour une étude plus approfondie de l'hémodynamique ventriculaire gauche au repos et à l'effort, et l'introduction de sujets sains dans l'étude, pour une meilleure comparaison.

Le chapitre 5 présente la construction du modèle de l'hémodynamique ventriculaire gauche

par géométrie prescrite basée sur l'IRMc chez un sujet sain. Différents paramètres liés à la construction du modèle ont été discutés, que ce soit au niveau de l'interpolation spatiale et temporelle pour la reconstruction géométrique, ou au niveau de la discrétisation du domaine fluide et la résolution temporelle de l'analyse. L'implémentation du maillage dynamique a été vérifiée dans un cas simple et les résultats sont très similaires aux données de la littérature. Finalement, le modèle de l'hémodynamique ventriculaire gauche appliqué au sujet sain a été comparé aux données provenant de l'IRM de flux 4D et à la littérature. Les résultats obtenus montrent un ordre de grandeur similaire, un écoulement sanguin aux schémas identiques, et des caractéristiques de cet écoulement très proches.

Ainsi, le modèle développé au cours de ce mémoire a été appliqué chez 10 patients survivants de LLA, divisés en deux groupes selon leur risque de développer une pathologie cardiaque. Des sujets sans pathologie cardiaque sélectionnés de manière à faire correspondre l'âge et le sexe avec les patients survivants de LLA ont été introduits dans l'étude. Les résultats montrent une baisse de la contrainte de cisaillement chez les patients à plus haut risque de développer une insuffisance cardiaque. Cette baisse est cohérente avec une fonction cardiaque affectée, et notamment avec une cardiomyopathie dilatée induite par la doxorubicine. Chez les patients à risque standard, les résultats sont plus mitigés, avec une variabilité plus importante dans la comparaison avec les sujets sains. Finalement, le modèle a été utilisé avec des images acquises suite à un protocole d'effort. Les résultats obtenus sont très variables d'un patient à un autre et ne permettent pas de conclure sur une tendance particulière.

7.2 Limitations de la solution proposée et perspectives de recherche future

Les limitations et les perspectives de recherche future sont présentées séparément pour chacun des deux modèles de l'hémodynamique ventriculaire gauche. Finalement, des pistes d'améliorations globales sont présentées.

7.2.1 Personnalisation du modèle CircAdapt

La personnalisation du modèle CircAdapt a été possible pour 45 patients sur 53. En effet, chez 8 patients, la combinaison offrant le plus faible coût ne permettait pas d'avoir des variables en sortie suffisamment proches des variables monitorées. Ainsi, chez ces patients, il serait peut être nécessaire d'ajuster plus amplement le modèle pour obtenir un résultat acceptable. Egalement, parmi les 45 patients, la simulation de l'effort n'a pas été possible chez 3 patients car la résolution du modèle n'aboutissait pas à une convergence des résultats. A nouveau, une adaptation plus poussée du modèle pourrait être nécessaire. Finalement, tous les patients

n'ont pas atteint le niveau d'effort maximal, dépendamment de leur taille, poids, âge ou de leur capacité physique. Il serait donc intéressant d'étendre l'étude à un nombre plus large de patients pour pouvoir conclure avec plus de certitude sur les résultats observés.

7.2.2 Modélisation patient-spécifique de l'hémodynamique ventriculaire gauche basée sur l'IRMc

L'adaptation du modèle à chaque patient a montré une bonne applicabilité du modèle développé. Toutefois, la démarche de reconstruction géométrique du modèle a montré ces limites chez certain patients présentant une diastase très marquée. Une solution serait de réduire le nombre de géométrie à ce temps du cycle cardiaque pour éviter d'avoir une évolution non monotone de la surface lors de la diastole. Ceci serait toutefois à adapter en fonction du patient, car cela pourrait engendrer une perte d'information chez un autre patient à la diastase moins marquée. Egaleme nt, le modèle pourrait être mieux personnalisé en adaptant l'ouverture des valves par rapport à ce qui est visible sur l'image, et en ajustant la durée des différentes phases de la diastole, considérée ici égale pour le remplissage passif, la diastase et le remplissage actif. Néanmoins, nous observons des différences avec le niveau de personnalisation proposé. Ces résultats sont néanmoins à nuancer par rapport aux observations faites au chapitre 5 : notamment l'impact du paramètre de lissage p est relativement élevé, avec des différences de 10 à 15% sur le cisaillement moyen entre un paramètre de lissage p égal à 0,9999 et à 0,99995. Ces différences sont toutefois plus faibles que celles observées entre les patients HR et les sujets sains (baisse de 12 à 37% du cisaillement). Il serait nécessaire d'étendre largement le nombre de patients inclus dans l'étude pour valider ces résultats.

L'utilisation du modèle pour la simulation de l'effort est discutable. En effet, le protocole d'effort développé ne semble pas avoir d'effets suffisamment marqués pour observer une tendance générale chez les cinq sujets inclus dans l'étude. Toutefois, un effort plus important ou moins bien ciblé pourrait mener à une augmentation de la fréquence cardiaque et ainsi réduire la qualité de l'image pour la reconstruction du modèle. Des études plus poussées seraient nécessaires pour étudier la faisabilité d'un autre protocole d'effort. Il serait tout de même intéressant d'étendre l'étude réalisée avec le protocole actuel à un plus grand nombre de patients et élargir les variables étudiées, que celles-ci soient mesurées ou obtenues via la modélisation basée sur l'image, afin d'étudier d'éventuelles corrélations entre l'effet de l'effort et les données connues sur le patient. Par exemple, l'activité physique des sujets n'a pas été mesurée ou évaluée, malgré que celle-ci entraîne des changements structuraux non négligeables sur la fonction cardiaque. Ceci représente un exemple de données qui pourraient être introduites pour mieux caractériser l'effet de l'effort sur l'écoulement sanguin.

Enfin, seul le cisaillement à la paroi ventriculaire gauche a été analysé dans cette étude, toutefois d'autres paramètres permettraient une caractérisation plus complète de l'écoulement sanguin, tel que la perte d'énergie, la vorticité ou la pression à la paroi.

7.2.3 Recherches futures

Une piste de recherche future principale serait d'élargir la cohorte de patients inclus dans les différentes études réalisées. L'écoulement sanguin dans le ventricule gauche reste aujourd'hui peu étudié et peu caractérisé. L'imagerie médicale permet d'obtenir des informations d'intérêt sur cet écoulement, mais reste encore limitée de part la résolution spatiale, temporelle ou la qualité de l'image obtenues. Couplée aux techniques de modélisation, il est possible d'obtenir des informations plus ciblées en temps et dans l'espace, et spécifiques au patient, tel que démontré dans ce mémoire. Le modèle CircAdapt est un modèle très polyvalent et adaptable, et pourrait être couplé à un modèle numérique de l'écoulement sanguin dans le ventricule gauche. La fusion de ces modèles représente une piste d'intérêt pour avoir une simulation plus globale du système cardio-vasculaire propre à chaque patient. Ceci passe toutefois par une amélioration de la démarche d'optimisation du modèle CircAdapt, et possiblement une meilleure personnalisation des conditions d'entrée et de sortie dans le modèle de l'écoulement sanguin par géométrie prescrite.

RÉFÉRENCES

- [1] S. Marcoux, S. Drouin, C. Laverdière, N. Alos, G. Andelfinger, L. Bertout, D. Curnier, M. Friedrich, E. Kritikou, G. Lefebvre, E. Levy, S. Lippé, V. Marcil, M.-J. Raboisson, F. Rauch, P. Robaey, M. Samoilenko, C. Séguin, S. Sultan et D. Sinnett, “The PETALE study : Late adverse effects and biomarkers in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors,” *Pediatr Blood Cancer*, vol. 64, 2016.
- [2] O. College, “Anatomy & physiology - cc by 3.0,” June 2013. [En ligne]. Disponible : <http://cnx.org/content/col11496/1.6/>
- [3] J. Walmsley, T. Arts, N. Derval, P. Bordachar, H. Cochet, S. Ploux, F. W. Prinzen, T. Delhaas et J. Lumens, “Fast simulation of mechanical heterogeneity in the electrically asynchronous heart using the MultiPatch module,” *PLoS Comput Biol*, vol. 11, n°. 7, p. e1004284, 2015. [En ligne]. Disponible : <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pcbi.1004284>
- [4] I. Demirdžić et M. Perić, “Finite volume method for prediction of fluid flow in arbitrarily shaped domains with moving boundaries,” *Int. J. Numer. Meth. Fluids*, vol. 10, n°. 7, p. 771–790, 1990. [En ligne]. Disponible : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/flid.1650100705>
- [5] N. M. Fine. (2020) Insuffisance cardiaque (IC) - troubles cardiaques et vasculaires. [En ligne]. Disponible : <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/accueil/troubles-cardiaques-et-vasculaires/insuffisance-cardiaque/insuffisance-cardiaque-ic>
- [6] R. L. Winslow, D. F. Scollan, A. Holmes, C. K. Yung, J. Zhang et M. S. Jafri, “Electrophysiological modeling of cardiac ventricular function : from cell to organ,” *Annu Rev Biomed Eng*, vol. 2, p. 119–155, 2000.
- [7] W. Liu et Z. Wang, “Current understanding of the biomechanics of ventricular tissues in heart failure,” *Bioengineering (Basel)*, vol. 7, n°. 1, p. 2, 2019.
- [8] T. Røe, J. M. Aronsen, K. Skårdal, N. Hamdani, W. A. Linke, H. E. Danielsen, O. M. Sejersted, I. Sjaastad et W. E. Louch, “Increased passive stiffness promotes diastolic dysfunction despite improved ca²⁺ handling during left ventricular concentric hypertrophy,” *Cardiovasc Res*, vol. 113, n°. 10, p. 1161–1172, 2017.
- [9] M. Aissiou, F. Cheriet, D. Curnier, T. Hafyane, M. Friedrich, C. Laverdiere, G. Andelfinger, M. Krajcinovic, D. Sinnett et D. Perie, “Early detection of doxorubicin induced cardiotoxicity using myocardial t1 and t2 relaxation times,” *Canadian*

- Journal of Cardiology*, vol. 32, n°. 10, p. S298, 2016. [En ligne]. Disponible : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0828282X16306948>
- [10] E. Uwase, M. Caru, D. Curnier, M. Abasq, G. Andelfinger, M. Krajcinovic, C. Laverdière, D. Sinnett et D. Périé, “Cardiac mechanical performance assessment at different levels of exercise in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors,” 2022.
 - [11] J. Hall, *Guyton And Hall Textbook Of Medical Physiology*, 2011. [En ligne]. Disponible : <http://archive.org/details/guyton-and-hall-textbook-of-medical-physiology-pdfdrive.com>
 - [12] P. P. Bourgouin et R. Madan, “Imaging of the middle and visceral mediastinum,” *Radiol Clin North Am*, vol. 59, n°. 2, p. 193–204, 2021.
 - [13] J. I. Gupta et M. J. Shea. (2022) Biology of the heart - heart and blood vessel disorders. [En ligne]. Disponible : <https://www.msdmanuals.com/home/heart-and-blood-vessel-disorders/biology-of-the-heart-and-blood-vessels/biology-of-the-heart>
 - [14] F. Canon. Physiologie des systèmes intégrés, les principes et fonctions - la physiologie cardiaque. [En ligne]. Disponible : https://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/module_Physiologie_38.html
 - [15] J. R. Mitchell et J.-J. Wang, “Expanding application of the wiggers diagram to teach cardiovascular physiology,” *Adv Physiol Educ*, vol. 38, n°. 2, p. 170–175, 2014.
 - [16] C. Cordon, C. Berte, M.-O. Rioufol, M. Houelbecq et F. Baudry, *Module 2 AS/AP (aide-soignant auxiliaire de puériculture) : Etat clinique d’une personne*. Elsevier Masson, 2009.
 - [17] E. Masson. (2010) Table des valeurs normales (chez l’adulte). [En ligne]. Disponible : <https://www.em-consulte.com/article/295884/table-des-valeurs-normales-chez-ladulte>
 - [18] A. d. l. s. p. d. Canada. (2009) Hypertension. [En ligne]. Disponible : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies-chroniques/maladie-cardiovasculaire/hypertension.html>
 - [19] P. J. Kilner, G.-Z. Yang, A. J. Wilkes, R. H. Mohiaddin, D. N. Firmin et M. H. Yacoub, “Asymmetric redirection of flow through the heart,” *Nature*, vol. 404, n°. 6779, p. 759–761, 2000. [En ligne]. Disponible : <https://www.nature.com/articles/35008075>
 - [20] S. S. Khalafvand, T.-K. Hung, E. Y.-K. Ng et L. Zhong, “Kinematic, dynamic, and energy characteristics of diastolic flow in the left ventricle,” *Comput Math Methods Med*, vol. 2015, p. 701945, 2015.

- [21] T.-K. Hung, S. S. Khalafvand et E. Y.-K. Ng, “Fluid dynamic characteristics of systolic blood flow of the left ventricle,” *J. Mech. Med. Biol.*, vol. 15, n°. 3, p. 1550047, 2015. [En ligne]. Disponible : <https://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S0219519415500475>
- [22] M. Midgett, K. Thornburg et S. Rugonyi, “Blood flow patterns underlie developmental heart defects,” *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 312, n°. 3, p. H632–H642, 2017.
- [23] K. Courchaine et S. Rugonyi, “Quantifying blood flow dynamics during cardiac development : demystifying computational methods,” *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, vol. 373, n°. 1759, p. 20170330, 2018.
- [24] P. M. Arvidsson, J. Töger, M. Carlsson, K. Steding-Ehrenborg, G. Pedrizzetti, E. Heiberg et H. Arheden, “Left and right ventricular hemodynamic forces in healthy volunteers and elite athletes assessed with 4d flow magnetic resonance imaging,” *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 312, n°. 2, p. H314–H328, 2017.
- [25] G. Pedrizzetti, A. R. Martiniello, V. Bianchi, D. Antonio, P. Caso et G. Tonti, “Cardiac fluid dynamics anticipates heart adaptation,” *J Biomech.*, 2015. [En ligne]. Disponible : https://core.ac.uk/reader/53743748?utm_source=linkout
- [26] S. S. Khalafvand, L. Zhong et E. Y. K. Ng, “Three-dimensional CFD/MRI modeling reveals that ventricular surgical restoration improves ventricular function by modifying intraventricular blood flow,” *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, vol. 30, n°. 10, p. 1044–1056, 2014. [En ligne]. Disponible : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cnm.2643>
- [27] J. Eriksson, J. Zajac, U. Alehagen, A. F. Bolger, T. Ebbers et C.-J. Carlhäll, “Left ventricular hemodynamic forces as a marker of mechanical dyssynchrony in heart failure patients with left bundle branch block,” *Sci Rep*, vol. 7, n°. 1, p. 2971, 2017. [En ligne]. Disponible : <https://www.nature.com/articles/s41598-017-03089-x>
- [28] T. Lapinskas, G. Pedrizzetti, L. Stoiber, H.-D. Düngen, F. Edelmann, B. Pieske et S. Kelle, “The intraventricular hemodynamic forces estimated using routine CMR cine images : A new marker of the failing heart,” *JACC : Cardiovascular Imaging*, vol. 12, n°. 2, p. 377–379, 2019. [En ligne]. Disponible : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936878X18307381>
- [29] T. Yousaf, G. Dervenoulas et M. Politis, “Chapter two - advances in MRI methodology,” dans *International Review of Neurobiology*, ser. Imaging in Movement Disorders : Imaging Methodology and Applications in Parkinson’s Disease, M. Politis, édit. Academic Press, 2018, vol. 141, p. 31–76. [En ligne]. Disponible : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0074774218300758>

- [30] D. Hoa, A. Micheau, G. Gahide, E. Le Bars et P. Tahourel, *L'IRM : pas à pas*. Campus medica Éd. N & B, 2007.
- [31] S. Majumdar et H. K. Genant, “A review of the recent advances in magnetic resonance imaging in the assessment of osteoporosis,” *Osteoporosis Int*, vol. 5, n°. 2, p. 79–92, 1995. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1007/BF01623308>
- [32] L. Huang, Q. Tao, P. Zhao, S. Ji, J. Jiang, R. J. van der Geest et L. Xia, “Using multi-parametric quantitative MRI to screen for cardiac involvement in patients with idiopathic inflammatory myopathy,” *Sci Rep*, vol. 12, n°. 1, p. 9819, 2022.
- [33] B. D. Lucas et T. Kanade, “An iterative image registration technique with an application to stereo vision,” *Proceedings of Imaging Understanding Workshop*, p. pp. 121–130, 1981.
- [34] K. K. L. Wong, R. M. Kelso, S. G. Worthley, P. Sanders, J. Mazumdar et D. Abbott, “Noninvasive cardiac flow assessment using high speed magnetic resonance fluid motion tracking,” *PLOS ONE*, vol. 4, n°. 5, p. e5688, 2009. [En ligne]. Disponible : <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0005688>
- [35] A.-H. Begdouri, “Comportement mécanique du tissu cardiaque par flux optique et méthode des champs virtuels,” 2019. [En ligne]. Disponible : <https://publications.polymtl.ca/4166/>
- [36] K. K. L. Wong, Z. Sun et J. Tu, “Medical imaging and computer-aided flow analysis of a heart with atrial defect,” *Journal of Mechanics in Medicine and Biology*, 2012. [En ligne]. Disponible : <https://www.worldscientific.com/doi/epdf/10.1142/S0219519412500248>
- [37] V. Russo, L. Lovato et G. Ligabue, “Cardiac MRI : technical basis,” *Radiol med*, vol. 125, n°. 11, p. 1040–1055, 2020. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1007/s11547-020-01282-z>
- [38] J. Rizk, “4d flow MRI applications in congenital heart disease,” *Eur Radiol*, vol. 31, n°. 2, p. 1160–1174, 2021.
- [39] K. Jacobs, L. Hahn, M. Horowitz, S. Kligerman, S. Vasanaawala et A. Hsiao, “Hemodynamic assessment of structural heart disease using 4d flow MRI : How we do it,” *AJR Am J Roentgenol*, vol. 217, n°. 6, p. 1322–1332, 2021.
- [40] N. C. Institute. (2022) Acute lymphocytic leukemia - cancer stat facts. [En ligne]. Disponible : <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.html>
- [41] K. W. Phelan et A. S. Advani, “Novel therapies in acute lymphoblastic leukemia,” *Curr Hematol Malig Rep*, vol. 13, n°. 4, p. 289–299, 2018. [En ligne]. Disponible : <http://link.springer.com/10.1007/s11899-018-0457-7>

- [42] A. C. Society, “Cancer facts & figures 2020. special section : Cancer in adolescents and young adults.” p. 76, 2020. [En ligne]. Disponible : <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2020/cancer-facts-and-figures-2020.pdf>
- [43] H. Inaba, M. Greaves et C. G. Mullighan, “Acute lymphoblastic leukaemia,” *The Lancet*, vol. 381, n°. 9881, p. 1943–1955, 2013. [En ligne]. Disponible : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673612621874>
- [44] C. Carvalho, R. Santos, S. Cardoso, S. Correia, P. Oliveira, M. Santos et P. Moreira, “Doxorubicin : The good, the bad and the ugly effect,” *CMC*, vol. 16, n°. 25, p. 3267–3285, 2009. [En ligne]. Disponible : <http://www.eurekaselect.com>
- [45] S. Armenian et S. Bhatia, “Predicting and preventing anthracycline-related cardiotoxicity,” *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, vol. 38, p. 3–12, 2018.
- [46] S. E. Lipshultz, T. R. Cochran, V. I. Franco et T. L. Miller, “Treatment-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer,” *Nat Rev Clin Oncol*, vol. 10, n°. 12, p. 697–710, 2013.
- [47] J. Dong et H. Chen, “Cardiotoxicity of anticancer therapeutics,” *Front Cardiovasc Med*, vol. 5, p. 9, 2018.
- [48] M. Aissiou, D. Périé, F. Cheriet, N. S. Dahdah, C. Laverdière et D. Curnier, “Imaging of early modification in cardiomyopathy : the doxorubicin-induced model,” *Int J Cardiovasc Imaging*, vol. 29, n°. 7, p. 1459–1476, 2013.
- [49] A. Cascales, F. Pastor-Quirante, B. Sánchez-Vega, G. Luengo-Gil, J. Corral, G. Ortuño-Pacheco, V. Vicente et F. A. de la Peña, “Association of anthracycline-related cardiac histological lesions with NADPH oxidase functional polymorphisms,” *Oncologist*, vol. 18, n°. 4, p. 446–453, 2013.
- [50] E. A. Lefrak, J. Pitha, S. Rosenheim et J. A. Gottlieb, “A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity,” *Cancer*, vol. 32, n°. 2, p. 302–314, 1973.
- [51] K. Liesse, J. Harris, M. Chan, M. L. Schmidt et B. Chiu, “Dexrazoxane significantly reduces anthracycline-induced cardiotoxicity in pediatric solid tumor patients : A systematic review,” vol. 40, n°. 6, p. 417–425, 2018. [En ligne]. Disponible : <https://journals.lww.com/00043426-201808000-00001>
- [52] P. K. Singal et N. Iliskovic, “Doxorubicin-induced cardiomyopathy,” *N Engl J Med*, vol. 339, n°. 13, p. 900–905, 1998. [En ligne]. Disponible : <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199809243391307>

- [53] M. Aissiou, “Early detection of doxorubicin-induced cardiotoxicity using combined biomechanical modeling and multi-parametric cardiovascular MRI,” 2016. [En ligne]. Disponible : <https://publications.polymtl.ca/2212/>
- [54] M. Gamba, “Subtle changes in hyperelastic properties of myocardium with cardiotoxicity remodeling from cardiac magnetic resonance,” 2019. [En ligne]. Disponible : <https://publications.polymtl.ca/3846/>
- [55] T. Artz, “Caractérisation de la cardiotoxicité induite par la doxorubicine : modélisation avec le modèle CircAdapt,” 2019. [En ligne]. Disponible : <https://publications.polymtl.ca/3939/>
- [56] C. Balosetti, “Détection précoce de la cardiotoxicité due à la doxorubicine chez le miniporc par imagerie par résonance magnétique,” 2016. [En ligne]. Disponible : <https://publications.polymtl.ca/2294/>
- [57] F. Villani, R. Meazza et C. Materazzo, “Non-invasive monitoring of cardiac hemodynamic parameters in doxorubicin-treated patients : comparison with echocardiography,” *Anticancer Res*, vol. 26, n°. 1, p. 797–801, 2006.
- [58] J. Lumens, “Creating your own virtual patient with CircAdapt simulator,” *Eur Heart J*, vol. 35, n°. 6, p. 335–337, 2014.
- [59] T. Arts, T. Delhaas, P. Bovendeerd, X. Verbeek et F. W. Prinzen, “Adaptation to mechanical load determines shape and properties of heart and circulation : the CircAdapt model,” *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 288, n°. 4, p. H1943–1954, 2005.
- [60] J. Lumens, T. Delhaas, B. Kirn et T. Arts, “Three-wall segment (TriSeg) model describing mechanics and hemodynamics of ventricular interaction,” *Ann Biomed Eng*, vol. 37, n°. 11, p. 2234–2255, 2009.
- [61] P. R. Huntjens, S. Ploux, M. Strik, J. Walmsley, P. Ritter, M. Haissaguerre, F. W. Prinzen, T. Delhaas, J. Lumens et P. Bordachar, “Electrical substrates driving response to cardiac resynchronization therapy : A combined clinical-computational evaluation,” *Circ Arrhythm Electrophysiol*, vol. 11, n°. 4, p. e005647, 2018.
- [62] A. Lyon, M. van Mourik, L. Cruts, J. Heijman, S. C. A. M. Bekkers, U. Schotten, H. J. G. M. Crijns, D. Linz et J. Lumens, “Both beat-to-beat changes in RR-interval and left ventricular filling time determine ventricular function during atrial fibrillation,” *Europace*, vol. 23, n°. 23, p. i21–i28, 2021.
- [63] J. Lumens et T. Delhaas, “Cardiovascular modeling in pulmonary arterial hypertension : Focus on mechanisms and treatment of right heart failure using the CircAdapt model,” *The American Journal of Cardiology*, vol. 110, n°. 6, p.

- S39–S48, 2012-09. [En ligne]. Disponible : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914912015469>
- [64] S. N. Doost, L. Zhong, B. Su et Y. S. Morsi, “Two-dimensional intraventricular flow pattern visualization using the image-based computational fluid dynamics,” *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, vol. 20, n^o. 5, p. 492–507, 2017. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1080/10255842.2016.1250891>
- [65] —, “The numerical analysis of non-newtonian blood flow in human patient-specific left ventricle,” *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 127, p. 232–247, 2016. [En ligne]. Disponible : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169260715300742>
- [66] S. N. Doost, D. Ghista, B. Su, L. Zhong et Y. S. Morsi, “Heart blood flow simulation : a perspective review,” *BioMedical Engineering OnLine*, vol. 15, n^o. 1, p. 101, 2016. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1186/s12938-016-0224-8>
- [67] O. K. Baskurt et H. J. Meiselman, “Blood rheology and hemodynamics,” *Semin Thromb Hemost*, vol. 29, n^o. 5, p. 435–450, 2003. [En ligne]. Disponible : <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2003-44551>
- [68] A. Sequeira et J. Janela, “An overview of some mathematical models of blood rheology,” dans *A Portrait of State-of-the-Art Research at the Technical University of Lisbon*, M. S. Pereira, édit. Springer Netherlands, 2007, p. 65–87.
- [69] H. Azhari, M. Buchalter, S. Sideman, E. Shapiro et R. Beyar, “A conical model to describe the nonuniformity of the left ventricular twisting motion,” *Ann Biomed Eng*, vol. 20, n^o. 2, p. 149–165, 1992. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1007/BF02368517>
- [70] J. A. Vierendeels, K. Rienslagh, E. Dick et P. R. Verdonck, “Computer simulation of intraventricular flow and pressure gradients during diastole,” *Journal of Biomechanical Engineering*, vol. 122, n^o. 6, p. 667–674, 2000. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1115/1.1318941>
- [71] B. Baccani, F. Domenichini et G. Pedrizzetti, “Vortex dynamics in a model left ventricle during filling,” *European Journal of Mechanics - B/Fluids*, vol. 21, n^o. 5, p. 527–543, 2002. [En ligne]. Disponible : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0997754602012001>
- [72] S. Khalafvand, E. Ng et L. Zhong, “CFD simulation of flow through heart : a perspective review,” *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, vol. 14, n^o. 1, p. 113–132, 2011. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1080/10255842.2010.493515>

- [73] N. R. Saber, A. D. Gosman, N. B. Wood, P. J. Kilner, C. L. Charrier et D. N. Firmin, “Computational flow modeling of the left ventricle based on in vivo MRI data : Initial experience,” *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 29, n^o. 4, p. 275–283, 2001. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1114/1.1359452>
- [74] Q. Long, R. Merrifield, X. Y. Xu, P. Kilner, D. N. Firmin et G.-Z. Yang, “Subject-specific computational simulation of left ventricular flow based on magnetic resonance imaging,” *Proc Inst Mech Eng H*, vol. 222, n^o. 4, p. 475–485, 2008. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1243/09544119JEIM310>
- [75] T. Schenkel, M. Malve, M. Reik, M. Markl, B. Jung et H. Oertel, “MRI-based CFD analysis of flow in a human left ventricle : methodology and application to a healthy heart,” *Ann Biomed Eng*, vol. 37, n^o. 3, p. 503–515, 2009.
- [76] C. S. Peskin, “The immersed boundary method,” *Acta Numerica*, vol. 11, p. 479–517, 2002. [En ligne]. Disponible : <https://www.cambridge.org/core/journals/acta-numerica/article/immersed-boundary-method/95ECDAC5D1824285563270D6DD70DA9A>
- [77] R. Mittal, J. H. Seo, V. Vedula, Y. J. Choi, H. Liu, H. H. Huang, S. Jain, L. Younes, T. Abraham et R. T. George, “Computational modeling of cardiac hemodynamics : Current status and future outlook,” *Journal of Computational Physics*, vol. 305, p. 1065–1082, 2016. [En ligne]. Disponible : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021999115007627>
- [78] I. Fumagalli, M. Fedele, C. Vergara, L. Dede’, S. Ippolito, F. Nicolò, C. Antona, R. Scrofani et A. Quarteroni, “An image-based computational hemodynamics study of the systolic anterior motion of the mitral valve,” *Computers in Biology and Medicine*, vol. 123, p. 103922, 2020. [En ligne]. Disponible : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010482520302638>
- [79] S. Miyauchi, T. Yamada, K. Hosoi, T. Hayase et K. Funamoto, “Numerical analysis of the blood flow in the left ventricle with internal structures : Effect of trabeculae carneae models and atrial fibrillation,” *AIP Advances*, vol. 9, n^o. 10, p. 105209, 2019. [En ligne]. Disponible : <https://aip.scitation.org/doi/full/10.1063/1.5124730>
- [80] F. Sacco, B. Paun, O. Lehmkuhl, T. L. Iles, P. A. Iaizzo, G. Houzeaux, M. Vázquez, C. Butakoff et J. Aguado-Sierra, “Left ventricular trabeculations decrease the wall shear stress and increase the intra-ventricular pressure drop in CFD simulations,” *Frontiers in Physiology*, vol. 9, 2018. [En ligne]. Disponible : <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2018.00458>

- [81] T. Yamada, T. Hayase, S. Miyauchi et K. Funamoto, “Numerical analysis of the effect of trabeculae carneae models on blood flow in a left ventricle model constructed from magnetic resonance images,” *Journal of Biomechanical Science and Engineering*, vol. 13, n^o. 2, p. 17–00 597–17–00 597, 2018.
- [82] H. Gao, L. Feng, N. Qi, C. Berry, B. E. Griffith et X. Luo, “A coupled mitral valve—left ventricle model with fluid–structure interaction,” *Medical Engineering & Physics*, vol. 47, p. 128–136, 2017. [En ligne]. Disponible : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350453317301819>
- [83] A. Imanparast, N. Fatourae et F. Sharif, “Comprehensive computational assessment of blood flow characteristics of left ventricle based on in-vivo MRI in presence of artificial myocardial infarction,” *Mathematical Biosciences*, vol. 294, p. 143–159, 2017. [En ligne]. Disponible : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025556417301323>
- [84] A. Imanparast, N. Fatourae et F. Sharif, “The impact of valve simplifications on left ventricular hemodynamics in a three dimensional simulation based on in vivo MRI data,” *J Biomech*, vol. 49, n^o. 9, p. 1482–1489, 2016.
- [85] B. Su, R. S. Tan, J. L. Tan, K. W. Q. Guo, J. M. Zhang, S. Leng, X. Zhao, J. C. Allen et L. Zhong, “Cardiac MRI based numerical modeling of left ventricular fluid dynamics with mitral valve incorporated,” *Journal of Biomechanics*, vol. 49, n^o. 7, p. 1199–1205, 2016. [En ligne]. Disponible : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021929016302767>
- [86] V.-T. Nguyen, S. N. Wibowo, Y. A. Leow, H.-H. Nguyen, Z. Liang et H. L. Leo, “A patient-specific computational fluid dynamic model for hemodynamic analysis of left ventricle diastolic dysfunctions,” *Cardiovasc Eng Tech*, vol. 6, n^o. 4, p. 412–429, 2015. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1007/s13239-015-0244-8>
- [87] M.-P. Muehlhausen, U. Janoske et H. Oertel, “Implicit partitioned cardiovascular fluid–structure interaction of the heart cycle using non-newtonian fluid properties and orthotropic material behavior,” *Cardiovasc Eng Tech*, vol. 6, n^o. 1, p. 8–18, 2015. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1007/s13239-014-0205-7>
- [88] B. Su, J.-M. Zhang, H. C. Tang, M. Wan, C. C. W. Lim, Y. Su, X. Zhao, R. S. Tan et L. Zhong, “Patient-specific blood flows and vortex formations in patients with hypertrophic cardiomyopathy using computational fluid dynamics,” dans *2014 IEEE Conference on Biomedical Engineering and Sciences (IECBES)*, 2014, p. 276–280.
- [89] B. Su, L. Zhong, X.-K. Wang, J.-M. Zhang, R. S. Tan, J. C. Allen, S. K. Tan, S. Kim et H. L. Leo, “Numerical simulation of patient-specific left ventricular model with both mitral and aortic valves by FSI approach,” *Computer Methods and*

- Programs in Biomedicine*, vol. 113, n°. 2, p. 474–482, 2014. [En ligne]. Disponible : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169260713003817>
- [90] M.-H. Moosavi, N. Fatouraee, H. Katoozian, A. Pashaei, O. Camara et A. F. Frangi, “Numerical simulation of blood flow in the left ventricle and aortic sinus using magnetic resonance imaging and computational fluid dynamics,” *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, vol. 17, n°. 7, p. 740–749, 2014. [En ligne]. Disponible : <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10255842.2012.715638>
- [91] A. de Vecchi, D. A. Nordsletten, R. Razavi, G. Greil et N. P. Smith, “Patient specific fluid–structure ventricular modelling for integrated cardiac care,” *Med Biol Eng Comput*, vol. 51, n°. 11, p. 1261–1270, 2013. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1007/s11517-012-1030-5>
- [92] V.-T. Nguyen, C. J. Loon, H. H. Nguyen, Z. Liang et H. L. Leo, “A semi-automated method for patient-specific computational flow modelling of left ventricles,” vol. 18, n°. 4, p. 401–413, 2013. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1080/10255842.2013.803534>
- [93] T. B. Le et F. Sotiropoulos, “Fluid–structure interaction of an aortic heart valve prosthesis driven by an animated anatomic left ventricle,” *Journal of Computational Physics*, vol. 244, p. 41–62, 2013. [En ligne]. Disponible : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021999112004937>
- [94] T. Lassila, A. C. I. Malossi, M. Stevanella, E. Votta, A. Redaelli et S. Deparis, “Multiscale fluid-structure interaction simulation of anatomically correct left ventricle fluid dynamics with fictitious elastic structure regularization,” 2014.
- [95] A. Dimasi, E. Cattarinuzzi, M. Stevanella, C. A. Conti, E. Votta, F. Maffessanti, N. B. Ingels et A. Redaelli, “Influence of mitral valve anterior leaflet in vivo shape on left ventricular ejection,” *Cardiovasc Eng Tech*, vol. 3, n°. 4, p. 388–401, 2012. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1007/s13239-012-0105-7>
- [96] S. S. Khalafvand, E. Y.-K. Ng et L. Zhong, “Three-dimensional MRI-based computational fluid modeling of the left ventricle for patient before and after surgical ventricular restoration,” dans *2012 International Conference on Biomedical Engineering and Biotechnology*. IEEE, 2012, p. 637–640. [En ligne]. Disponible : <http://ieeexplore.ieee.org/document/6245200/>
- [97] S. S. Khalafvand, E. Y. K. Ng, L. Zhong et T. K. Hung, “Fluid-dynamics modelling of the human left ventricle with dynamic mesh for normal and myocardial infarction : Preliminary study,” *Computers in Biology and Medicine*, vol. 42, n°. 8, p.

- 863–870, 2012. [En ligne]. Disponible : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010482512001023>
- [98] W.-B. Tay, Y.-H. Tseng, L.-Y. Lin et W.-Y. Tseng, “Towards patient-specific cardiovascular modeling system using the immersed boundary technique,” *BioMedical Engineering OnLine*, vol. 10, n^o. 1, p. 52, 2011. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1186/1475-925X-10-52>
- [99] S. Krittian, U. Janoske, H. Oertel et T. Böhlke, “Partitioned fluid–solid coupling for cardiovascular blood flow,” *Ann Biomed Eng*, vol. 38, n^o. 4, p. 1426–1441, 2010. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1007/s10439-009-9895-7>
- [100] T. Doenst, K. Spiegel, M. Reik, M. Markl, J. Hennig, S. Nitzsche, F. Beyersdorf et H. Oertel, “Fluid-dynamic modeling of the human left ventricle : Methodology and application to surgical ventricular reconstruction,” *The Annals of Thoracic Surgery*, vol. 87, n^o. 4, p. 1187–1195, 2009. [En ligne]. Disponible : [https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975\(09\)00132-5/fulltext](https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975(09)00132-5/fulltext)
- [101] M. Reik, K. Spiegel, T. Doenst et H. Oertel, “Pathological human heart : Numerical approach to characterize the blood flow,” dans *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2006*, ser. IFMBE Proceedings, R. Magjarevic et J. H. Nagel, édit. Springer, 2007, p. 3400–3403.
- [102] R. Merrifield, Q. Long, X. Y. Xu, P. J. Kilner, D. N. Firmin et G. Z. Yang, “Combined CFD/MRI analysis of left ventricular flow,” dans *Medical Imaging and Augmented Reality*, ser. Lecture notes in Computer Science, G.-Z. Yang et T.-Z. Jiang, édit. Springer, 2004, p. 229–236.
- [103] Q. Long, R. Merrifield, G. Z. Yang, , X. Y. Xu, P. J. Kilner and et D. N. Firmin, “The influence of inflow boundary conditions on intra left ventricle flow predictions,” *Journal of Biomechanical Engineering*, vol. 125, n^o. 6, p. 922–927, 2004. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1115/1.1635404>
- [104] N. R. Saber, N. B. Wood, A. D. Gosman, R. D. Merrifield, G.-Z. Yang, C. L. Charrier, P. D. Gatehouse et D. N. Firmin, “Progress towards patient-specific computational flow modeling of the left heart via combination of magnetic resonance imaging with computational fluid dynamics,” *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 31, n^o. 1, p. 42–52, 2003. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1114/1.1533073>
- [105] M. Caru, D. Corbin, D. Périé, V. Lemay, J. Delfrate, S. Drouin, L. Bertout, M. Krajcinovic, C. Laverdière, G. Andelfinger, D. Sinnett et D. Curnier, “Doxorubicin treatments induce significant changes on the cardiac autonomic nervous system in childhood acute lymphoblastic leukemia long-term survivors,”

- Clin Res Cardiol*, vol. 108, n°. 9, p. 1000–1008, 2019. [En ligne]. Disponible : <http://link.springer.com/10.1007/s00392-019-01427-9>
- [106] M. Aissiou, D. Curnier, M. Caru, T. Hafyane, L. Leleu, M. Krajcinovic, C. Laverdière, D. Sinnett, G. Andelfinger, F. Cheriet et D. Périé, “Detection of doxorubicin-induced cardiotoxicity using myocardial t1 and t2 relaxation times in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors,” *Int J Cardiovasc Imaging*, 2021.
- [107] S. Rivankar, “An overview of doxorubicin formulations in cancer therapy,” *J Can Res Ther*, vol. 10, n°. 4, p. 853, 2014. [En ligne]. Disponible : <http://www.cancerjournal.net/text.asp?2014/10/4/853/139267>
- [108] M. Doumbia, J. Uwingabiye, A. Bissan, R. Rachid, S. Benkirane et A. Masrar, “Aspects épidémiologiques, cliniques, cytologiques et immunophénotypiques des leucémies aiguës chez les enfants : expérience du laboratoire d’hématologie du centre hospitalier universitaire IBN sina,” *Pan Afr Med J*, vol. 23, 2016. [En ligne]. Disponible : <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/23/258/full/>
- [109] G. Pedrizzetti, “On the computation of hemodynamic forces in the heart chambers,” *Journal of Biomechanics*, vol. 95, p. 109323, 2019. [En ligne]. Disponible : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021929019305354>
- [110] S. F. Nagueh, O. A. Smiseth, C. P. Appleton, B. F. Byrd, H. Dokainish, T. Edvardsen, F. A. Flachskampf, T. C. Gillebert, A. L. Klein, P. Lancellotti, P. Marino, J. K. Oh, B. A. Popescu et A. D. Waggoner, “Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography : An upyear from the american society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging,” *J Am Soc Echocardiogr*, vol. 29, n°. 4, p. 277–314, 2016.
- [111] O. Bar-Or et T. W. Rowland, *Pediatric exercise medicine : from physiologic principles to health care application*. Human Kinetics, 2004.
- [112] M. D. Morris, “Factorial sampling plans for preliminary computational experiments,” *Technometrics*, vol. 33, n°. 2, p. 161–174, 1991. [En ligne]. Disponible : <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00401706.1991.10484804>
- [113] E. Uwase, M. Caru, D. Curnier, M. Abasq, G. Andelfinger, C. Laverdière, D. Sinnett et D. Périé, “Relationship between cardiac mechanical properties and cardiac magnetic resonance imaging at rest in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors,” 2022.
- [114] B. Michaud, F. Bailly, E. Charbonneau, A. Ceglia, L. Sanchez et M. Begon, “Bioptim, a python framework for musculoskeletal optimal control in biomechanics,” *IEEE Trans. Syst. Man Cybern, Syst.*, vol. 53, n°. 1, p. 321–332, 2023. [En ligne]. Disponible : <https://ieeexplore.ieee.org/document/9808374/>

- [115] H. Just, “Peripheral adaptations in congestive heart failure : a review,” *Am J Med*, vol. 90, n^o. 5, p. 23S–26S, 1991.
- [116] V. V. Georgiopoulou, A. P. Kalogeropoulos, B. A. Borlaug, M. Gheorghiade et J. Butler, “Left ventricular dysfunction with pulmonary hypertension : Part 1 : epidemiology, pathophysiology, and definitions,” *Circ Heart Fail*, vol. 6, n^o. 2, p. 344–354, 2013.
- [117] E. Berthelot, M. T. Bailly, S. E. Hatimi, I. Robard, H. Rezgui, A. Bouchachi, D. Montani, O. Sitbon, D. Chemla et P. Assayag, “Pulmonary hypertension due to left heart disease,” *Arch Cardiovasc Dis*, vol. 110, n^o. 6, p. 420–431, 2017.
- [118] P. M. Arvidsson, J. Töger, G. Pedrizzetti, E. Heiberg, R. Borgquist, M. Carlsson et H. Arheden, “Hemodynamic forces using four-dimensional flow MRI : an independent biomarker of cardiac function in heart failure with left ventricular dyssynchrony?” *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 315, n^o. 6, p. H1627–H1639, 2018. [En ligne]. Disponible : <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.00112.2018>
- [119] J. Eriksson, A. F. Bolger, T. Ebbers et C.-J. Carlhäll, “Assessment of left ventricular hemodynamic forces in healthy subjects and patients with dilated cardiomyopathy using 4d flow MRI,” *Physiol Rep*, vol. 4, n^o. 3, p. e12685, 2016. [En ligne]. Disponible : <http://doi.wiley.com/10.14814/phy2.12685>
- [120] T. J. Pedley et K. D. Stephanoff, “Flow along a channel with a time-dependent indentation in one wall : the generation of vorticity waves,” *J. Fluid Mech.*, vol. 160, p. 337–367, 1985. [En ligne]. Disponible : https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0022112085003512/type/journal_article
- [121] A. Shadpour, “Unsteady incompressible navier-stokes simulations on deforming domains,” 2008. [En ligne]. Disponible : <https://scholar.uwindsor.ca/etd/8264>
- [122] M. R2023a, “Function csaps,” 2006. [En ligne]. Disponible : <https://fr.mathworks.com/help/curvefit/csaps.html>
- [123] L. Ji, W. Hu, Y. Yong, H. Wu, L. Zhou et D. Xu, “Left ventricular energy loss and wall shear stress assessed by vector flow mapping in patients with hypertrophic cardiomyopathy,” *Int J Cardiovasc Imaging*, vol. 34, n^o. 9, p. 1383–1391, 2018. [En ligne]. Disponible : <http://link.springer.com/10.1007/s10554-018-1348-7>
- [124] L. Dong, H. Li, X. Xu, M. Ren, W. Yu, W. Bai, D. Sun et J. Tian, “Analysis of diastolic left ventricular wall shear stress in normal people of different age groups,” *Front. Cardiovasc. Med.*, vol. 9, p. 953384, 2022. [En ligne]. Disponible : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.953384/full>

- [125] *Assessing the credibility of computational modeling through verification and validation : application to medical devices.* American Society of Mechanical Engineers, 2018.
- [126] J. H. Seo, V. Vedula, T. Abraham, A. C. Lardo, F. Dawoud, H. Luo et R. Mittal, “Effect of the mitral valve on diastolic flow patterns,” *Physics of Fluids*, vol. 26, n°. 12, p. 121901, 2014. [En ligne]. Disponible : <https://aip.scitation.org/doi/full/10.1063/1.4904094>
- [127] Seo et Mittal, “Effect of diastolic flow patterns on the function of the left ventricle.”
- [128] V. Kubuta Massamba, *Surveillance de l’insuffisance cardiaque au Québec : prévalence, incidence et mortalité de 2005-2006 à 2015-2016.* INSPQ, Institut national de santé publique du Québec, BiESP, Bureau d’information et d’études en santé des populations, 2019.
- [129] J. Hong, Y. Zhang, Y. Wang, T. Zhang, X. Wang et D. Xu, “Influence of a single hemodialysis on left ventricular energy loss and wall shear stress in patients with uremic cardiomyopathy assessed with vector flow mapping,” *Quant Imaging Med Surg*, vol. 12, n°. 8, p. 4059–4068, 2022.
- [130] M. J. Joyner et D. P. Casey, “Regulation of increased blood flow (hyperemia) to muscles during exercise : a hierarchy of competing physiological needs,” *Physiol Rev*, vol. 95, n°. 2, p. 549–601, 2015.
- [131] F. Wilcoxon, “Individual comparisons by ranking methods,” *Biometrics Bulletin*, vol. 1, n°. 6, p. 80, 1945. [En ligne]. Disponible : <https://www.jstor.org/stable/10.2307/3001968?origin=crossref>
- [132] M. Friedman, “A correction : The use of ranks to avoid the assumption of normality implicit in the analysis of variance,” *Journal of the American Statistical Association*, vol. 34, n°. 205, p. 109–109, 1939. [En ligne]. Disponible : <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01621459.1939.10502372>
- [133] P. Nigro, J.-i. Abe et B. C. Berk, “Flow shear stress and atherosclerosis : A matter of site specificity,” *Antioxidants & Redox Signaling*, vol. 15, n°. 5, p. 1405–1414, 2011. [En ligne]. Disponible : <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ars.2010.3679>

ANNEXE A ANALYSE DE MORRIS

TABLEAU A.1 Discrétisation des variables d'entrée du modèle CircAdapt pour l'analyse de Morris. L : *left*, gauche, R : *right*, droit, V : ventricule, A : *atria*, oreillette

Variables d'entrée	Borne inférieure	Borne supérieure
Débit cardiaque (CO)	5	18,5
Pression aortique moyenne (Pr)	80	170
Fréquence cardiaque (HR)	50	140
Rigidité LA (LAS)	0,4	1,75
Contractilité LA (LAC)	0,4	1,75
Masse LA (LAM)	0,4	1,75
Rigidité RA (RAS)	0,4	1,75
Contractilité RA (RAC)	0,4	1,75
Masse RA (RAM)	0,4	1,75
Rigidité LV (LVS)	0,4	1,3
Contractilité LV (LVC)	0,4	1,3
Masse LV (LVM)	0,4	1,3
Rigidité RV (RVS)	0,7	1,6
Contractilité RV (RVC)	0,4	1,75
Masse RV (RVM)	0,9	1,8
Rigidité Sceptum (SVS)	0,7	1,6
Contractilité Sceptum (SVC)	0,7	1,6
Masse Sceptum (SVM)	0,5	1,4
Rigidité des veines systémiques (SystVen)	5	23
Rigidité des artères systémiques (SystArt)	5	23
Rigidité des veines pulmonaires (PulmVen)	5	23
Rigidité des artères pulmonaires (PulmArt)	5	23
Chute de pression artérioveineuse (Pdrop)	6	60

ANNEXE B DÉMARCHE D'AUTOMATISATION DU MODÈLE VENTRICULAIRE GAUCHE

Les fonctions présentées ci-dessous sont la propriété de l'auteur. Tout usage ou adaptation doit faire référence à l'auteur, Agathe Bedoux. La fonction principale *main* permet de définir les paramètres de chaque simulation à réaliser, en se basant sur un fichier Excel défini au préalable.

```

1 % Author : Agathe Bedoux, M.Sc.A Student.
2 % This script allows to automatically run all the simulations for each
3 % patients and a determined set of parameters allowing to perform
4 % convergence analysis, test interpolation parameters or simulate blood ...
   flow
5 % for each patients, all based on an excel file sim2run.xlsx
6
7 %% Excel format : Patient, set, n_cycle, n_mesh, n_div_we, n_div_wi, ...
   global_sizing, n_inflation, g_inflation, t_inflation, res, it_max, ...
   int_param
8
9 % Patient :          PXXX ;
10 % set :             ID of test ;
11 % n_cycle :         number of cycles to simulate to reach convergence ;
12 % n_div_we :        number of divisions for LV wall ;
13 % n_div_wi :        number of divisions for intervalles wall ;
14 % global_sizing :   mesh size (except inflation and walls);
15 % n_inflation :     number of inflation lines;
16 % t_inflation :     thickness of inflation ;
17 % g_inflation :     inflation growth ;
18 % res :             all residuals size ;
19 % it_max :          max iterations per time step ;
20 % int_param :       smooth parameter for temporal interpolation
21
22 % Parametes are then stored in a structure S in the function run_sim
23
24
25 clear all
26 close all
27 clc
28
29 %test = 2 ;

```

```

30
31 %Lecture of simulations to perform
32 [r1, r2, set_sim] = xlsread('sim2run.xlsx') ;
33 clear r1 r2 ;
34
35 %Number of simulations to perform
36 N_PATIENT = size(set_sim,1) ;
37
38 %Add path to model functions
39 addpath('fSegmentation', 'fBoundary', 'fMesh', 'fSim') ;
40
41 %% Simulations' loop
42
43 for p = 1:N_PATIENT
44     global S ;
45     S = struct ;
46     Patient = set_sim(p,1) ;
47     Param = num2cell(cell2mat(set_sim(p,2:14))) ;
48     Input = horzcat(Patient,Param) ;
49     run_sim(Input{:}) ;
50     delete('temp_files/geom1.txt') ;
51     delete('temp_files/geom1.scdoc') ;
52     delete('temp_files/mech_script.py') ;
53     delete('temp_files/create_model.wbjn') ;
54     delete('temp_files/run_sim.wbjn') ;
55     delete('temp_files/LV_motion.c') ;
56     delete('temp_files/nodes_info.out') ;
57     clear S ;
58 end

```

La fonction *run_sim* est la fonction au cœur du modèle. Elle fait appel aux différentes fonctions de manière successive afin de mener au lancement de la simulation.

```

1 function run_sim(Patient, set, n_cycle, n_mesh, n_div_we, n_div_wi, ...
    global_sizing, n_inflation, g_inflation, t_inflation, res, it_max, ...
    a_inflation, int_param)
2
3 %Creation of the structure S
4 global S
5
6 S.Patient = Patient ;
7 S.ID = sprintf('PETALE_%s',Patient) ;

```

```

 8 S.Set = set ;
 9 S.Mesh.Inflation.n = n_inflation ;
10 S.Mesh.Inflation.g = g_inflation ;
11 S.Mesh.Inflation.t = t_inflation ;
12 S.Mesh.Inflation.ONOFF = a_inflation ;
13 S.Mesh.WE = n_div_we ;
14 S.Mesh.WI = n_div_wi ;
15 S.Mesh.global = global_sizing ;
16 S.Temp.N = n_mesh ;
17 S.Temp.Cycle = n_cycle + 1 ;
18 S.Sim.Res = res ;
19 S.Sim.IT = it_max;
20 S.Temp.MRI = 25 ; %Number of time steps in MRI acquisition (depending ...
    on MRI acquisition parameters)
21 S.Geom.IntParam = int_param ;
22
23 %% Getting patient's segmentation and information
24 patient = sprintf('%s_CINE_3CH',S.Patient) ;
25 addpath(patient) ; % to add path to segmentation
26
27 S = get_dt(S) ; %computation of dt absolute size based on Patient's ...
    heart rate
28
29 % Importing and prep the geometry
30 S = reorganise_seg(S) ;
31 S = redirect_seg(S) ;
32
33 % Spatial and temporal interpolation
34 S = seg_csaps(S) ;
35
36 % Creation of the txt structure containing points information from
37 % MATLAB file for SPACECLAIM (first geometry during end-systole)
38 matlab2ansys(S) ;
39
40 %% Semi-automatic method to get to FLUENT simulation
41 %Create geometry in SpaceClaim
42 system(['"C:\Program Files\ANSYS Inc\v211\scdm\SpaceClaim.exe" ...
    /RunScript="C:\Recherche\FLUENT\current_test\sc_script.scscrip" ...
    /ExitAfterScript=True']) ;
43
44 %Create script for meshing in mechanical
45 write_mesh_mechanical(S) ;
46
47 %Create script for getting nodes ID in FLUENT

```

```

48 write_script2get_nodes(S) ;
49
50 %Create workbench to obtain model and nodes ID
51 system(['"C:\Program Files\ANSYS ...
        Inc\v222\Framework\bin\Win64\RunWB2.exe" -B -R ...
        "C:\Recherche\FLUENT\current_test\temp_files\create_model.wbjn"']) ;
52 % Note: -B allows to run it in batchmode, -I in interactive mode
53
54 % Read transcript from FLUENT to get NODES ID
55 transcript='temp_files/nodes_info.out' ;
56 S = read_nodes_ID(transcript, S) ;
57
58 %To create the file containing the coordinates of the moving points
59 S = write_nodes_motion(S) ;
60
61 %To create udf function that will implement the moving geometry in FLUENT
62 write_udf4motion(S) ;
63
64 %% Creation of the boundary conditions .txt
65 %SURFACE DIFFERENCE BASED COMPUTATION
66 %Boundary conditions are implemented with velocity-inlet BC computed from
67 %the variations of surfaces in the geometry (in order to respect mass
68 %conservation)
69
70 [S] = get_speed(S) ; %compute mean speed at each time-step
71
72 %SPATIAL DISTRIBUTION OF INLET VELOCITY
73 %Mitral valve opening is estimated and inlet velocity adjusted + parabolic
74 %profile
75 S = compute_valve_opening(S) ;
76
77
78 %% Run simulation
79 %SPATIAL DISTRIBUTION OF INLET VELOCITY
80
81 get_pressure_ref(S) ; % set operating conditions in ANSYS
82 S.Temp.n_tot = S.Temp.N*(S.Temp.Cycle-1) ;
83 S.Temp.dt_s = num2str(S.Temp.dt) ;
84 write_script_sim(S) ;
85 system(['"C:\Program Files\ANSYS ...
        Inc\v222\Framework\bin\Win64\RunWB2.exe" -B -R ...
        "C:\Recherche\FLUENT\current_test\temp_files\run_sim.wbjn"']) ;
86
87 %End of simulation, before going to the next

```

```

88  rmpath(patient) ;
89
90  end

```

Les fonctions de reconstructions géométriques ne sont pas données ci-dessous, le Tableau B.1 permet de présenter leur rôle et décrire brièvement leur fonctionnement.

TABLEAU B.1 Fonctions utilisées pour la reconstruction géométrique.

Fonction	Utilité et fonctionnement
<i>get_dt</i>	Calcule le pas de temps δt absolu, en fonction de la fréquence cardiaque du sujet lors de l'acquisition IRM et de la résolution temporelle souhaitée.
<i>reorganise_seg</i>	Importe la géométrie extraite de Segment dans la structure S, fixe le point médian valvulaire temporellement, et recalcule la position des points en fonction de ce point fixe.
<i>redirect_seg</i>	Orienté la géométrie exportée de manière à avoir les deux points extrêmes de la géométrie ventriculaire (i.e. à chaque valve) alignés verticalement lors du premier temps du cycle cardiaque.
<i>seg_csaps</i>	Ajoute les segments au niveau des valves, interpole la géométrie de façon spatiale (spline cubique) et de façon temporelle (spline cubique lissée), et oriente la valve mitrale verticalement pour faciliter l'implémentation du profil de vitesse en entrée.
<i>matlab2ansys</i>	Stocke les coordonnées des points caractérisant la géométrie en fin de systole selon 4 courbes : inlet, paroi ventriculaire, outlet, zone valvulaire, dans un fichier .txt lisible par SpaceClaim.

Le script SpaceClaim permettant de lire la structure .txt exporté de @MATLAB contenant les informations géométriques en fin de systole est présenté ci-dessous. Le langage utilisé est dérivé du Python. Ce script est lu via la commande *system* à la ligne 42 de la fonction *run_sim*.

```

1  # Insérer depuis un fichier
2  DocumentInsert.Execute(r"C:\Users\agath\Documents\current_test\temp_files\
3  geom1.txt", FileSettings1, GetMaps("eefeaeef2"))
4  # EndBlock
5
6  # Create surface
7  selection = Selection.Create(Curve1, Curve2, Curve3, Curve4)
8  secondarySelection = Selection.Empty()
9  options = FillOptions()
10 result = Fill.Execute(selection, secondarySelection, options, ...
    FillMode.Sketch, Info2)
11 # EndBlock

```

```

12
13 # Create Named Selection
14 primarySelection = Edge1
15 secondarySelection = Selection.Empty()
16 result = NamedSelection.Create(primarySelection, secondarySelection)
17 result = NamedSelection.Rename("Groupe1", "inlet")
18
19 primarySelection = Edge2
20 secondarySelection = Selection.Empty()
21 result = NamedSelection.Create(primarySelection, secondarySelection)
22 result = NamedSelection.Rename("Groupe1", "wall_e")
23
24 primarySelection = Edge3
25 secondarySelection = Selection.Empty()
26 result = NamedSelection.Create(primarySelection, secondarySelection)
27 result = NamedSelection.Rename("Groupe1", "outlet")
28
29 primarySelection = Edge4
30 secondarySelection = Selection.Empty()
31 result = NamedSelection.Create(primarySelection, secondarySelection)
32 result = NamedSelection.Rename("Groupe1", "wall_i")
33
34 primarySelection = Body1
35 secondarySelection = Selection.Empty()
36 result = NamedSelection.Create(primarySelection, secondarySelection)
37 result = NamedSelection.Rename("Groupe1", "fluid-domain-body")
38
39 primarySelection = Facel
40 secondarySelection = Selection.Empty()
41 result = NamedSelection.Create(primarySelection, secondarySelection)
42 result = NamedSelection.Rename("Groupe1", "fluid-domain")
43 # EndBlock
44
45 # Enregistrer le fichier
46 DocumentSave.Execute(r"C:\Users\agath\Documents\current_test\temp_files\
47 geom1.scdoc", FileSettings1)
48 # EndBlock

```

La fonction *write_mesh_mechanical* permet de créer automatiquement le script qui sera lu sur Mechanical pour créer le maillage de la première géométrie.

```

1 function write_mesh_mechanical(S)

```

```

2
3 filename = 'temp_files/mech_script.py' ;
4 FILE = fopen(filename,'w') ;
5
6 fprintf(FILE,'# Author : Agathe Bedoux \n');
7
8 fprintf(FILE,'mesh = Model.Mesh\n') ;
9 fprintf(FILE,'mesh.UseAdaptiveSizing = True\n') ;
10
11 fprintf(FILE,'# Wall sizing based on n_div_we\n') ;
12 fprintf(FILE,'edge = DataModel.GetObjectsByName("wall_e")\n') ; %use ...
    name given in spaceclaim
13 fprintf(FILE,'sizing1 = mesh.AddSizing()\n');
14 fprintf(FILE,'sizing1.Location = edge[0]\n');
15 fprintf(FILE,'sizing1.Type = SizingType.NumberOfDivisions\n') ;
16 fprintf(FILE,'sizing1.NumberOfDivisions = %i\n',S.Mesh.WE);
17 fprintf(FILE,'sizing1.Behavior = SizingBehavior.Hard\n') ;
18
19 if S.Mesh.Inflation.ONOFF == 1
20     fprintf(FILE,'# Wall sizing based on n_div_wi\n') ;
21     fprintf(FILE,'edge_in = DataModel.GetObjectsByName("wall_i")\n') ; ...
        %use name given in spaceclaim
22     fprintf(FILE,'sizing2 = mesh.AddSizing()\n');
23     fprintf(FILE,'sizing2.Location = edge_in[0]\n');
24     fprintf(FILE,'sizing2.Type = SizingType.NumberOfDivisions\n') ;
25     fprintf(FILE,'sizing2.NumberOfDivisions = %i\n',S.Mesh.WI);
26     fprintf(FILE,'sizing2.Behavior = SizingBehavior.Hard\n') ;
27 end
28
29 fprintf(FILE,'# Global sizing based on global_sizing\n') ;
30 fprintf(FILE,'surface = DataModel.GetObjectsByName("fluid-domain")\n') ...
    ; %use name given in spaceclaim
31 fprintf(FILE,'sizing3 = mesh.AddSizing()\n');
32 fprintf(FILE,'sizing3.Location = surface[0]\n');
33 fprintf(FILE,'sizing3.Type = SizingType.ElementSize\n') ;
34 fprintf(FILE,'sizing3.ElementSize = Quantity(%f, "m")\n',S.Mesh.global);
35 fprintf(FILE,'sizing3.Behavior = SizingBehavior.Hard\n') ;
36
37 if S.Mesh.Inflation.ONOFF == 1
38     fprintf(FILE,'# Inflation to create boundary layer\n') ;
39     fprintf(FILE,'inflation = mesh.AddInflation()\n');
40     fprintf(FILE,'inflation.Location = surface[0]\n') ;
41     fprintf(FILE,'inflation.BoundaryLocation = edge[0]\n');
42     fprintf(FILE,'inflation.InflationOption = 0\n');

```

```

43     fprintf(FILE, 'inflation.NumberOfLayers = %i\n', S.Mesh.Inflation.n);
44     fprintf(FILE, 'inflation.GrowthRate = %f\n', S.Mesh.Inflation.g);
45     fprintf(FILE, 'inflation.MaximumThickness = Quantity(%f, ...
        "m")\n', S.Mesh.Inflation.t);
46 end
47
48 fclose(FILE);
49
50 end

```

La géométrie SpaceClaim créée et le script de maillage sous Mechanical sont lues sous WorkBench à l'aide du script *create_model.wbpj*. Ce script est créé à partir de la fonction *write_script2get_nodes* et du fichier texte *get_nodes.txt*.

```

1  # Author : Agathe Bedoux
2  SetScriptVersion(Version="22.2.192")
3  # Save project for results visualisation
4  Save (
5      FilePath="C:/Users/agath/Documents/results/P158_test1.wbpj",
6      Overwrite=True)
7  # Create template and get geometry
8  templatel = GetTemplate(TemplateName="Fluid Flow")
9  system1 = templatel.CreateSystem()
10 geometry1 = system1.GetContainer(ComponentName="Geometry")
11 geometry1.SetFile(FilePath="C:/Users/agath/Documents/current_test/
12 temp_files/geom1.scdoc")
13 # Create mesh from .py script
14 meshComponent1 = system1.GetComponent(Name="Mesh")
15 mesh1 = system1.GetContainer(ComponentName="Mesh")
16 mesh1.Edit(Interactive=False)
17 script = ...
        open("C:/Users/agath/Documents/current_test/temp_files/mech_script.py", ...
            "r")
18 mesh1.SendCommand(Command=script.read(), Language="Python")
19 mesh1.Exit()
20 meshComponent1.Update(AllDependencies=True)

```

La suite du script *create_model.wbpj* met en place le modèle sous FLUENT et fait appel à la fonction *GET_NODES_ID*, écrite en langage C.

```

1 // Author : Agathe Bedoux
2 #include "udf.h"
3
4 // This function is to retrieve the nodes position in FLUENT in order ...
   to assign node motion and obtain a dynamic geometry of the LV in 2D
5
6 DEFINE_GRID_MOTION(GET_NODES_ID, domain, dt, time, dtime)
7 {
8     Thread *tf = DT_THREAD(dt);
9     face_t f;
10    Node *v;
11    int n;
12
13    SET_DEFORMING_THREAD_FLAG(THREAD_T0(tf));
14    begin_f_loop(f, tf)
15    {
16        f_node_loop(f, tf, n)
17        {
18            v = F_NODE(f, tf, n);
19            if (NODE_POS_NEED_UPDATE(v))
20            {
21                printf("%10.16f, %10.16f, ...
22                        %i\n", NODE_X(v), NODE_Y(v), NODE_ID(v));
23                NODE_POS_UPDATED(v);
24            }
25        }
26    }
27    end_f_loop(f, tf);
28 }

```

Afin d'extraire les données affichées via la fonction *GET_NODES_ID*, le *transcript* FLUENT *nodes_info.out* est créé pour exporter les identités et la position des nœuds sous FLUENT, vers @MATLAB. Brièvement, cette étape consiste à compiler la fonction *GET_NODES_ID* sous Fluent, l'importer, et à l'appliquer à la paroi ventriculaire dans l'onglet 'Dynamic Mesh'. Ensuite, après créé le *transcript* Fluent *nodes_info.out*, la fonction est activée à l'aide de l'outil 'Display Zone Motion'. Ceci permet d'avoir un fichier contenant ligne par ligne les coordonnées x et y des nœuds FLUENT, ainsi que l'identité de ces nœuds sous FLUENT.

Les fonctions détaillées dans le Tableau B.2 permettent de faire la correspondance entre le maillage Fluent et la trajectoire des points stockées sur @MATLAB.

TABLEAU B.2 Fonctions utilisées pour la correspondance des nœuds FLUENT avec leur trajectoire définie sous @MATLAB.

Fonction	Utilité et fonctionnement
<i>read_nodes_ID</i>	Lit le <i>transcript</i> Fluent <i>nodes_info.out</i> et classe les nœuds selon leur identité (ordre croissant).
<i>write_nodes_motion</i>	Fait la correspondance entre les nœuds Fluent et les trajectoires stockées sous @MATLAB, et écrit la trajectoire de chaque nœud au cours du temps dans le fichier <i>LV_Motion.dat</i> . L'ordre des nœuds sous Fluent est toujours identique après mise en ordre croissant des identités : point à la valve mitrale, point à la valve aortique, puis tous les points suivants de la valve mitrale à la valve aortique.
<i>write_udf4motion</i>	Ecrit la fonction UDF <i>LV_Motion.c</i> qui permet de lire fichier <i>LV_Motion.dat</i> et générer le mouvement de la paroi ventriculaire gauche.

La fonction *LV_Motion.c* est présentée ci-dessous, pour une résolution temporelle de 1000 maillages, une résolution spatiale de 600 divisions à la paroi ventriculaire gauche, et la simulation de 5 cycles cardiaques.

```

1 // Author : Agathe Bedoux
2 #include "udf.h"
3 #include "unsteady.h"
4 #include "dynamesh_tools.h"
5 //
6 // Declare variables
7 int n_row = 5001;
8 int n_col = 1202;
9 int i;
10 int row;
11 int col;
12 double **coord;
13 //
14 DEFINE_ON_DEMAND(Call_For_LV_Motion)
15 {
16     FILE* data;
17     data = fopen("LV_motion.dat", "r");
18     if (data == NULL)
19     {
20         Message("Error: Could not open data file\n");

```



```

65             NODE_Y(v) = coord[compt_t][compt_n+1];
66             NODE_POS_UPDATED(v);
67         }
68     }
69 }
70 end_f_loop(f, tf);
71 }

```

Les fonctions suivantes permettent de définir les conditions aux frontières, et sont décrites au Tableau B.3.

TABLEAU B.3 Fonctions utilisées pour définir les conditions aux frontières sous Fluent.

Fonction	Utilité et fonctionnement
<i>get_speed</i>	Calcule la différence de surface d'un pas de temps à un autre afin de déterminer la quantité de sang entrant ou sortant du ventricule. Détermine une vitesse d'entrée (valve mitrale) ou de sortie (valve aortique) pour respecter cette conservation de la quantité du sang.
<i>compute_valve_opening</i>	Calcule l'ouverture des valves, tel que le remplissage passif et la diastase représente 2/3 du temps diastolique, et le remplissage actif 1/3 de ce temps. L'ouverture des valves se fait de façon linéaire, d'un point fermé, à une ouverture totale, puis se referme jusqu'à 1/3 durant la diastase. Lors du remplissage actif, la valve s'ouvre de façon linéaire jusqu'à 2/3, avant de se refermer de façon linéaire également. Exporte les résultats (vitesses aux valves et ouverture de la valve aortique dans des fichiers .txt lu sous Fluent à l'aide de la commande <i>read-transient-table</i> . Crée le profil spatial parabolique implémenté sur Fluent.
<i>get_pressure_ref</i>	Applique une pression absolue nulle à un point localisé à 10mm de la base.
<i>write_script_sim</i>	Ecrit le script qui sera lu sous Fluent pour lancer automatiquement la simulation, compiler la fonction <i>LV_Motion</i> , et lire les fichiers .txt contenant les informations sur les conditions aux frontières. Se base sur le fichier texte <i>param_sim.txt</i> .

ANNEXE C VÉRIFICATION DE L'IMPLÉMENTATION DU MOUVEMENT DE LA PAROI À L'AIDE D'UN MODÈLE SIMPLIFIÉ

Un fichier tabulé contenant tous les paramètres est créé afin d'automatiser les simulations. L'inflation est ajoutée à l'aide d'un paramètre supplémentaire prenant la valeur 0 (pas d'inflation lors de la création du maillage), ou 1 (ajout de l'inflation avec les paramètres indiqués).

TABLEAU C.1 Simulations réalisées et paramètres de discrétisation temporelle et spatiale associés.

Maillage par période	Taille d'éléments (mm)	Nombre de divisions à la paroi	Epaisseur de l'inflation	Nombre de couches de l'inflation	Croissance de l'inflation
30	0,002	200	N/A	N/A	N/A
30	0,001	400	N/A	N/A	N/A
30	0,0008	600	N/A	N/A	N/A
50	0,002	200	N/A	N/A	N/A
50	0,001	400	N/A	N/A	N/A
50	0,0008	600	N/A	N/A	N/A
100	0,002	200	N/A	N/A	N/A
100	0,001	400	N/A	N/A	N/A
100	0,0008	600	N/A	N/A	N/A
200	0,002	200	N/A	N/A	N/A
200	0,001	400	N/A	N/A	N/A
200	0,0008	600	N/A	N/A	N/A
30	0,002	200	6	1,2	0,003
30	0,001	400	6	1,2	0,003
30	0,0008	600	6	1,2	0,003
50	0,002	200	6	1,2	0,003
50	0,001	400	6	1,2	0,003
50	0,0008	600	6	1,2	0,003
100	0,002	200	6	1,2	0,003
100	0,001	400	6	1,2	0,003
100	0,0008	600	6	1,2	0,003
200	0,002	200	6	1,2	0,003
200	0,001	400	6	1,2	0,003
200	0,0008	600	6	1,2	0,003

Les Figures C.1 et C.2 présentent respectivement les différences relatives mesurées entre les vitesses maximales présentées en Table 5.7 et nos simulations sans inflation et avec inflation. Ces différences sont exprimées en pourcentage (différence mesurée divisée par la valeur de la Table 5.7).

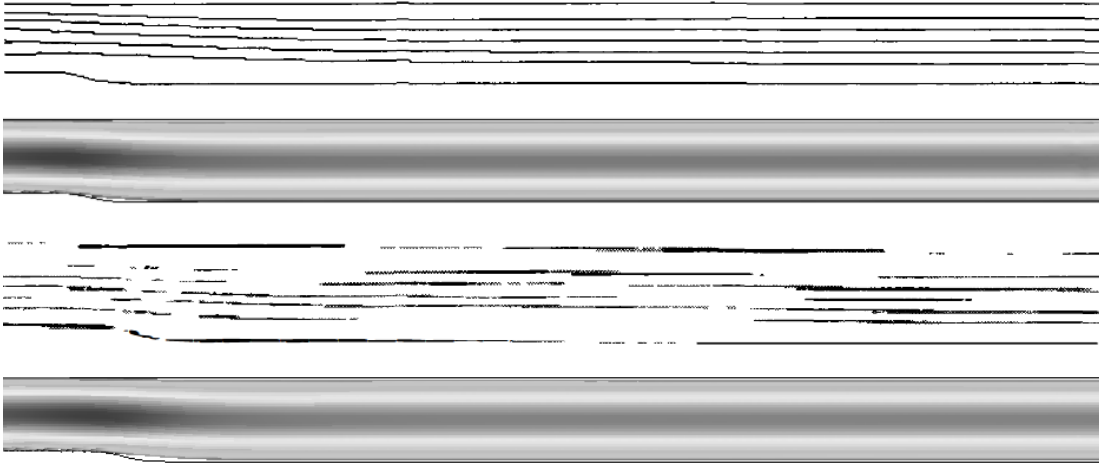
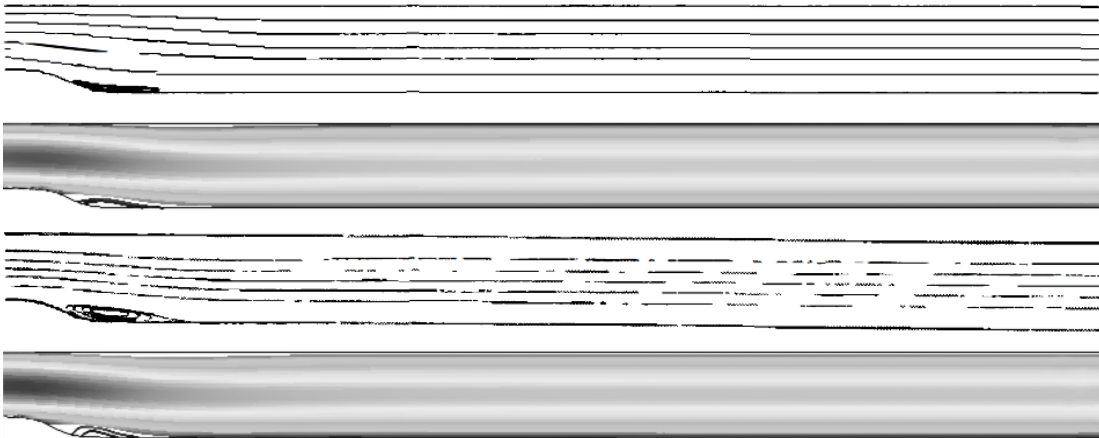
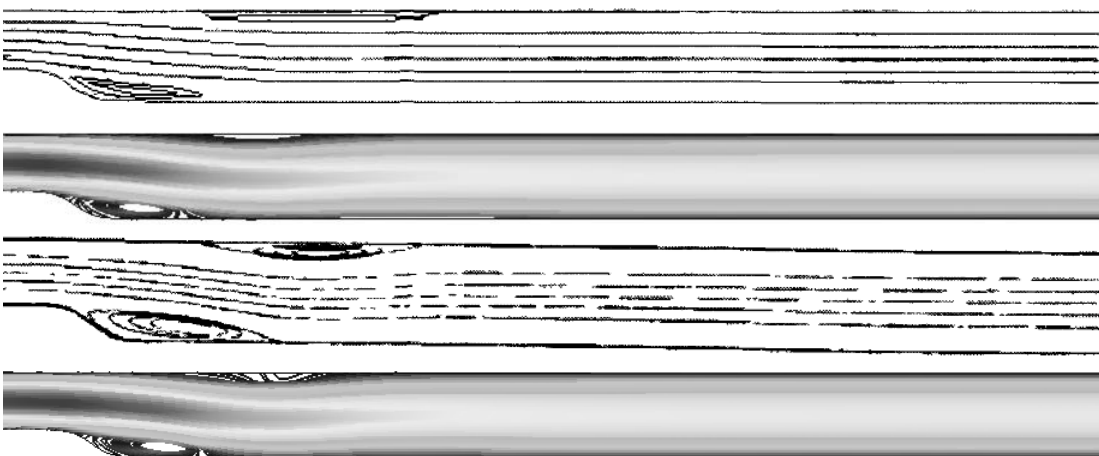
Résolution temporelle	T/30			T/50			T/100			T/200		
Résolution spatiale Temps relatif	Grossière	Fine	Très fine	Grossière	Fine	Très fine	Grossière	Fine	Très fine	Grossière	Fine	Très fine
0,2	11,14	7,77	7,59	8,77	5,18	4,91	7,09	3,36	3,05	6,32	2,50	2,23
0,3	8,18	4,15	3,56	7,11	2,96	2,33	6,48	2,25	1,58	6,21	1,94	1,26
0,4	3,86	0,45	1,36	4,51	0,23	0,68	5,11	0,87	0,04	5,45	1,25	0,34
0,5	0,04	4,12	5,25	2,31	1,60	2,73	4,12	0,34	0,80	5,00	1,30	0,17
0,6	1,61	1,56	2,56	3,02	0,20	1,06	3,92	0,70	0,05	4,42	1,16	0,40
0,7	4,39	0,17	0,69	5,14	0,46	0,06	5,72	0,92	0,40	6,01	1,16	0,64
0,8	7,12	1,09	0,51	7,24	1,35	0,77	7,18	1,47	0,90	7,05	1,60	1,03
0,9	3,60	1,67	0,40	3,53	1,67	0,40	3,47	1,67	0,40	3,33	1,67	0,40
1	4,24	2,32	1,06	4,17	2,32	1,06	3,77	2,32	1,06	3,31	1,85	1,06
Moyenne des différences relatives	4,91	2,59	2,55	5,09	1,77	1,56	5,21	1,55	0,92	5,23	1,60	0,84

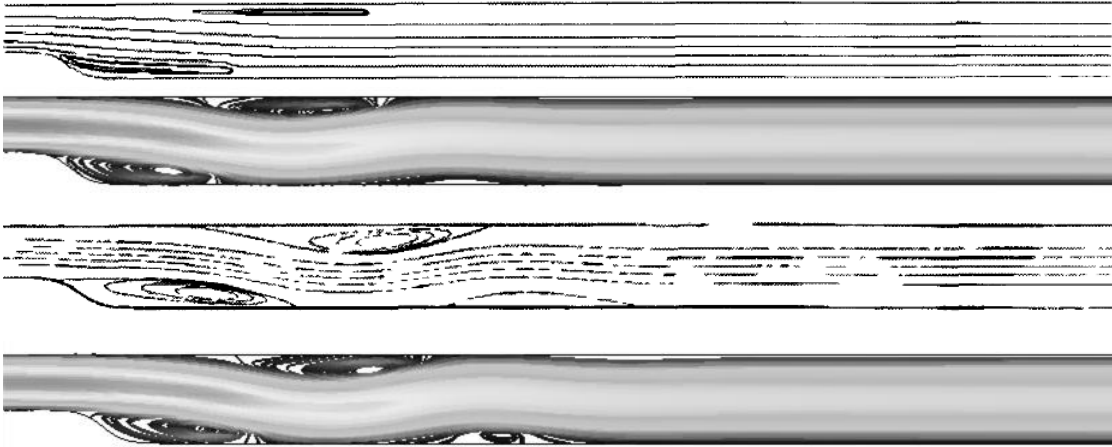
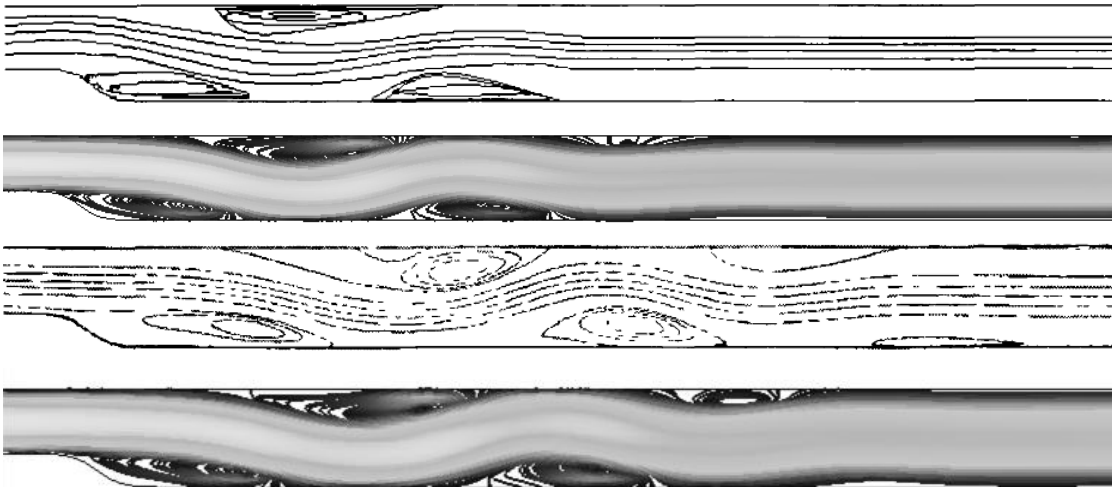
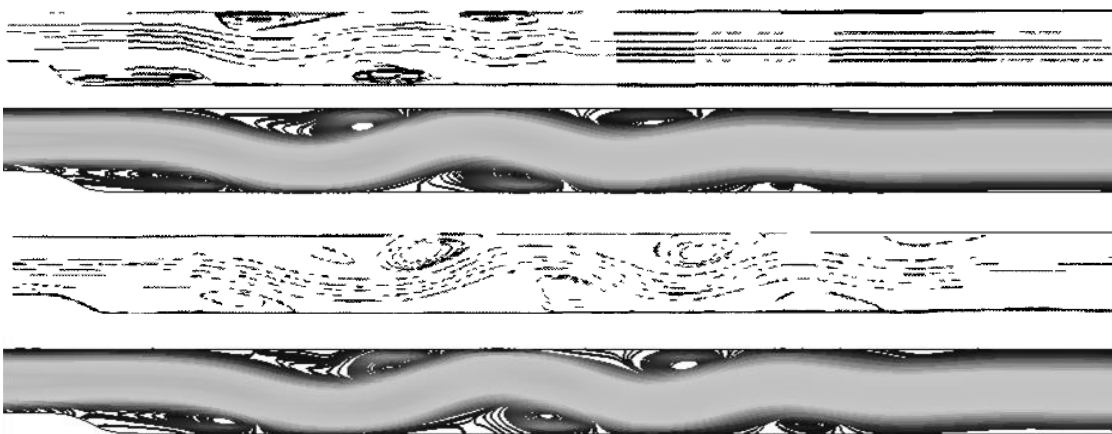
FIGURE C.1 Présentation des moyenne des différences relatives en %, maillage sans inflation.

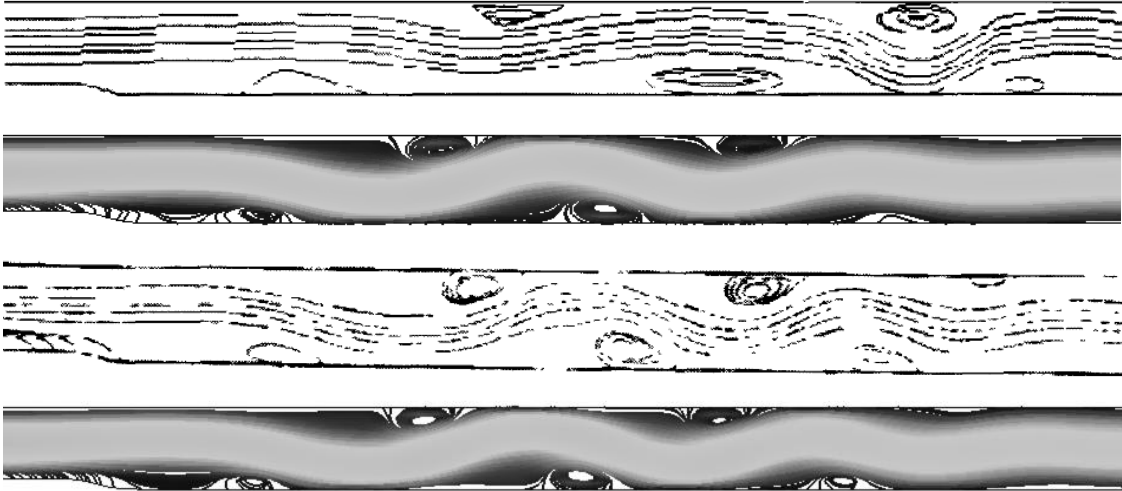
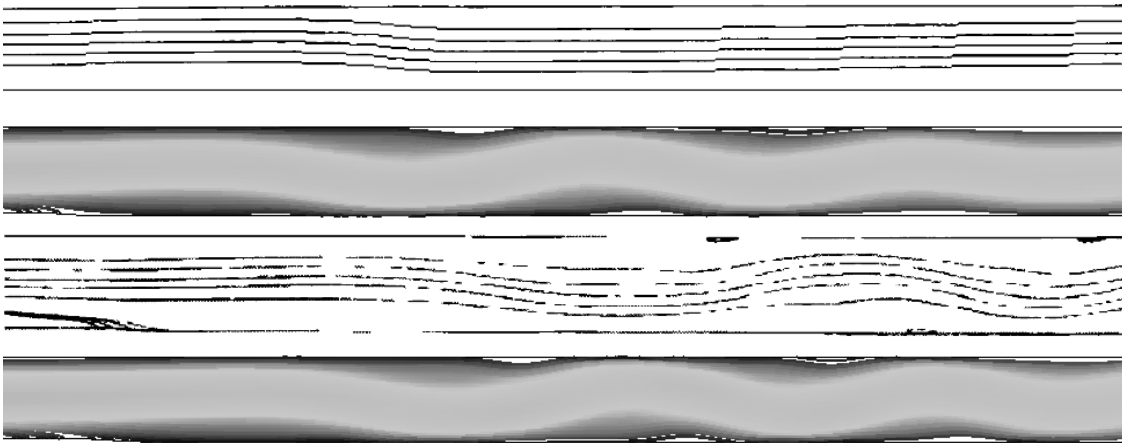
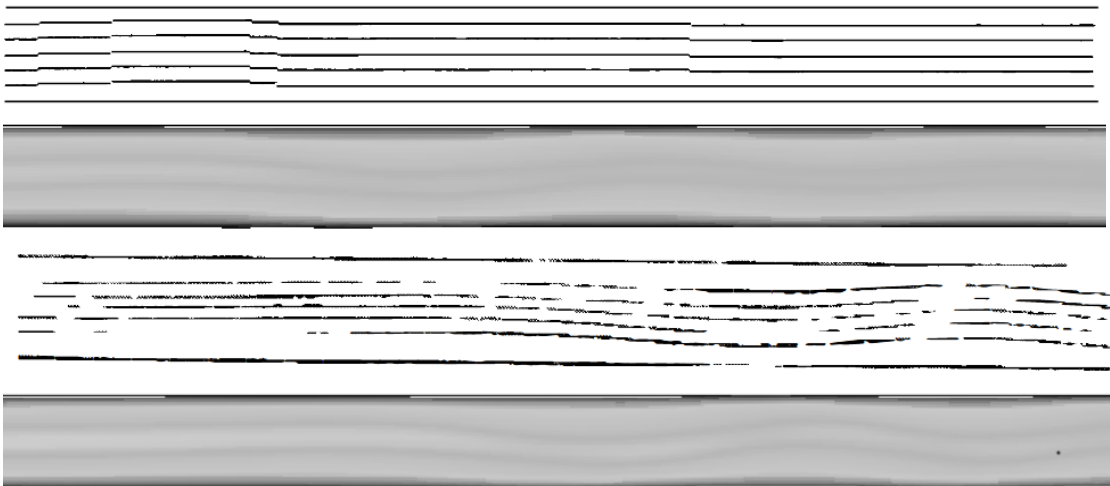
Résolution Temporelle	T/30			T/50			T/100			T/200		
Résolution spatiale Temps relatif	Grossière	Fine	Très fine	Grossière	Fine	Très fine	Grossière	Fine	Très fine	Grossière	Fine	Très fine
0,2	7,36	6,73	6,95	4,68	4,05	4,00	2,82	2,18	2,00	1,95	1,32	1,05
0,3	3,36	2,89	3,12	2,17	1,70	1,78	1,42	0,99	0,95	1,15	0,67	0,59
0,4	1,17	1,74	1,86	0,42	1,02	1,17	0,30	0,34	0,49	0,72	0,08	0,11
0,5	4,37	5,17	5,55	1,68	2,56	2,98	0,34	0,59	1,01	1,34	0,42	0,04
0,6	1,16	2,76	2,76	0,20	1,36	1,31	1,06	0,35	0,35	1,51	0,15	0,10
0,7	0,46	0,52	0,98	1,10	0,12	0,35	1,45	0,58	0,12	1,73	0,81	0,35
0,8	1,99	0,13	0,26	2,18	0,06	0,06	2,18	0,19	0,06	2,31	0,26	0,13
0,9	2,87	0,60	0,33	2,93	0,60	0,27	2,80	0,60	0,27	2,80	0,60	0,27
1	3,91	1,26	1,19	3,91	1,26	1,19	3,05	1,26	0,86	2,52	1,26	0,40
Moyenne des différences relatives	2,96	2,42	2,56	2,14	1,41	1,46	1,71	0,79	0,68	1,78	0,62	0,34

FIGURE C.2 Présentation des moyennes des différences relatives en %, maillage avec inflation.

A chaque temps caractéristique, les résultats suivants présentent les lignes de courant selon l'ordre : résultats obtenus par Shadpour, résultats obtenus pour $dt = \frac{T}{50}$, résultats de Demirdžić et Perić et résultats obtenus pour $dt = \frac{T}{200}$. Le maillage initial choisi est le maillage fin avec inflation.

$\Delta t^* = 0.2$

 $\Delta t^* = 0.3$

 $\Delta t^* = 0.4$


$\Delta t^* = 0,5$  $\Delta t^* = 0,6$  $\Delta t^* = 0,7$ 

$\hat{A} t^* = 0,8$  $\hat{A} t^* = 0,9$  $\hat{A} t^* = 1$ 

Les résultats suivant démontrent de l'indépendance des résultats vis-à-vis de la résolution temporelle et spatiale.

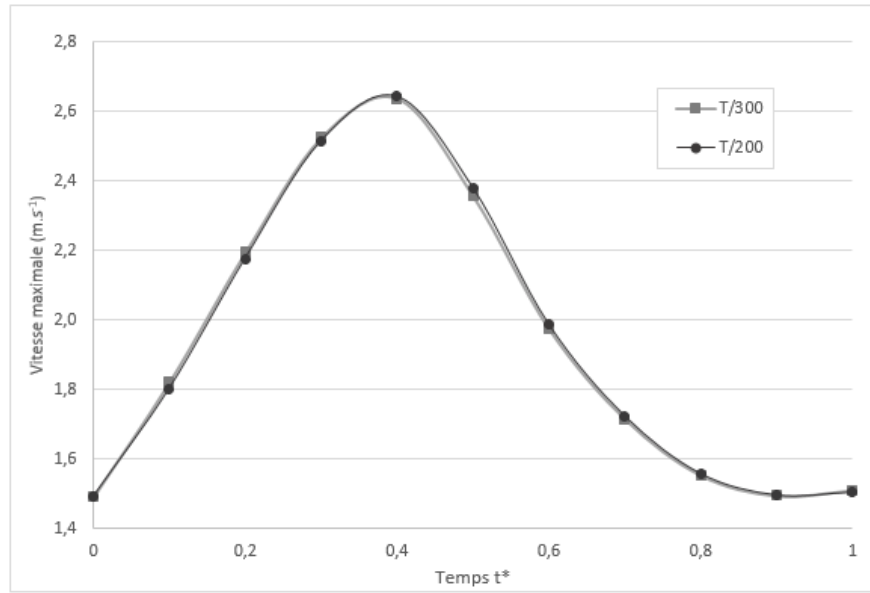


FIGURE C.3 Evolution de la vitesse maximale en fonction du temps caractéristique t^* pour un incrément de temps égal à $\frac{T}{200}$ versus $\frac{T}{300}$).

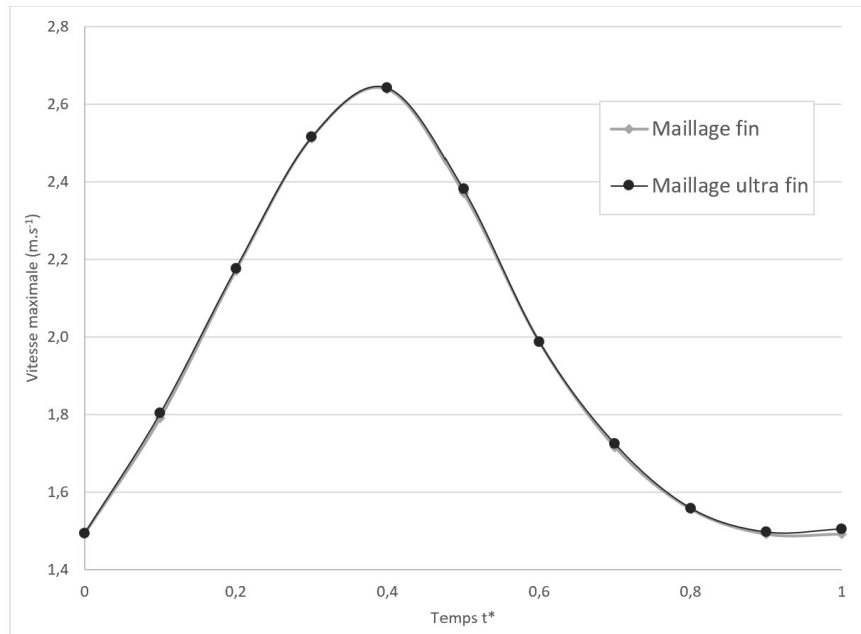


FIGURE C.4 Evolution de la vitesse maximale en fonction du temps caractéristique t^* pour le maillage fin versus le maillage ultra fin.

ANNEXE D RECONSTRUCTION GÉOMÉTRIQUE ET INTERPOLATION TEMPORELLE

Les pages suivantes contiennent des données comparatives de la pression statique au sein du ventricule gauche à différents paramètres de lissage p . L'échelle utilisée est identique d'un temps caractéristique à un autre, et pour tous les paramètres de lissage p . Elle est présentée ci-dessous.

