

Titre: Caractérisation du comportement mécanique des tissus cardiaques
à l'effort

Auteur: Franck Mahalatchimy

Date: 2023

Type: Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis

Référence: Mahalatchimy, F. (2023). Caractérisation du comportement mécanique des tissus
cardiaques à l'effort [Mémoire de maîtrise, Polytechnique Montréal]. PolyPublie.
Citation: <https://publications.polymtl.ca/54858/>

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

URL de PolyPublie: <https://publications.polymtl.ca/54858/>
PolyPublie URL:

**Directeurs de
recherche:** Delphine Périé-Curnier
Advisors:

Programme: Génie biomédical
Program:

POLYTECHNIQUE MONTRÉAL

affiliée à l'Université de Montréal

Caractérisation du comportement mécanique des tissus cardiaques à l'effort

FRANCK MAHALATCHIMY

Institut de génie biomédical

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

Génie biomédical

Août 2023

POLYTECHNIQUE MONTRÉAL

affiliée à l'Université de Montréal

Ce mémoire intitulé :

Caractérisation du comportement mécanique des tissus cardiaques à l'effort

présenté par **Franck MAHALATCHIMY**

en vue de l'obtention du diplôme de *Maîtrise ès sciences appliquées*

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

Lama SÉOUD, présidente

Delphine PÉRIÉ-CURNIER, membre et directrice de recherche

Sofiane ACHICHE, membre

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier ma directrice de recherche Madame Delphine Périé-Curnier pour m'avoir conseillé et supporté à travers cette maîtrise recherche dans le cadre de mon double diplôme.

J'aimerais également remercier le docteur Agah Karakuzu, le professeur Nikola Stikov ainsi que les technologues de l'Institut de Cardiologie de Montréal pour nous avoir accordés de leur temps ainsi que pour leur aide sur les acquisitions IRM.

J'aimerais par la suite remercier mes collègues dans l'équipe de recherche de Madame Périé-Curnier pour les discussions autour du projet et leur contribution tout au long de ma maîtrise.

Enfin, j'aimerais remercier ma famille à 15 000 km de moi qui m'a soutenu tout au cours de mes études.

RÉSUMÉ

L'insuffisance cardiaque est une pathologie qui peut survenir suite à un infarctus du myocarde ou causé par d'autres cardiomyopathies. Depuis plusieurs années, la rigidité du ventricule gauche (VG) est considérée comme un éventuel indicateur de la fonction cardiaque et plusieurs méthodes ont été proposées afin de l'estimer par résolution de problème inverse à partir d'images issues de séquences de ciné-imagerie cardiaque par résonance magnétique (ciné-IRM). Cependant, aucune d'entre elles n'a encore évalué la rigidité du VG à partir d'images ciné-IRM collectées à l'effort. En conséquence, nous proposons d'évaluer la faisabilité de l'utilisation de données collectées à l'effort pour l'estimation de la rigidité du VG sur une cohorte de six volontaires sains (26 ± 4.56 ans). Pour ce faire, la méthode d'estimation des paramètres mécaniques à l'aide de la méthode des éléments finis a été utilisée. L'objectif de cette étude est de développer un modèle élément finis (MEF) patient-spécifique du VG à l'effort afin d'en caractériser la rigidité. Les participants ont été soumis à des acquisitions ciné-IRM et hémodynamiques au repos, lors d'un protocole d'effort isométrique et lors d'un protocole d'effort à l'ergomètre. Un MEF personnalisé du VG a été généré grâce à une méthode de morphose 3D pour chaque participant à partir des contours issus des segmentations des images ciné-IRM. Les MEF ont ensuite été utilisés dans une méthode d'optimisation basée sur les déplacements afin d'estimer la rigidité du VG des participants au repos et à l'effort. Les résultats de cette étude ont été analysés à l'aide de l'analyse de variance (ANOVA) à 1 facteur sur des mesures répétées et de l'ANOVA de Friedman dépendamment de la normalité des données en considérant une p-valeur inférieure à 0.05 comme statistiquement significative. Pour les rigidités estimées (Repos : 8.93 ± 5.15 kPa, Isométrique : 7.90 ± 5.43 kPa et Ergomètre : 7.88 ± 3.34 kPa), aucune différence notable n'a été relevée ($p > 0.1$). Sachant que la rigidité passive du VG n'est pas supposée changer à l'effort chez un patient sain, le modèle présenté dans cette étude a permis d'obtenir des rigidités similaires au repos et à l'effort. Cette étude a permis de démontrer la faisabilité d'un MEF personnalisé à partir de données collectées à l'effort. Ce travail constitue la première étude qui vient estimer la rigidité du VG à partir de séquences ciné-IRM à l'effort. À l'avenir, la méthode développée au cours de cette étude pourrait être utilisée sur des sujets pathologiques.

ABSTRACT

Heart failure is a pathology that can occur as a result of myocardial infarction or following other cardiac diseases. For several years, left ventricle (LV) stiffness has been considered as a possible indicator of cardiac function, and several methods have been proposed to estimate it by inverse optimization problem-solving using images from cardiac magnetic resonance imaging (CMR) sequences. However, none of them has yet assessed LV stiffness from CMR images collected during exercise. Accordingly, we propose to assess the feasibility of using data collected during exercise to estimate LV stiffness in a cohort of six healthy volunteers (26 ± 4.56 years). To this end, the finite element model (FEM) updating method was used to estimate mechanical parameters. The aim of this study was to develop a patient-specific FEM of the LV under stress, in order to characterize its mechanical behaviour. All participants underwent standard cine-MRI acquisitions at rest, during an isometric exercise protocol and during an ergometer exercise protocol. From the LV contours derived from CMR images, a customized LV FEM was generated using a 3D morphing method for each participant. The FEM was then used in a displacement-based optimization method to estimate the stiffness of the participants at rest and at stress. The results of this study were analyzed using a one-way repeated measures analysis of variance (ANOVA) and Friedmann ANOVA depending on the normality of the data, with a p-value of less than 0.05 being considered statistically significant. For the estimated LV stiffnesses (Rest: 8.93 ± 5.15 kPa, Isometric: 7.90 ± 5.43 kPa and Ergometer: 7.88 ± 3.34 kPa), no significant difference was found ($p > 0.1$). Given that the passive stiffness of the LV is not assumed to change during exercise in a healthy patient, the model presented in this study produced similar stiffnesses at rest and during exercise. This study demonstrated the feasibility of a personalized patient-specific MEF based on data collected during exercise. This is the first study to estimate LV stiffness from exercise cine-MRI sequences. In the future, the method developed in this study could be used on pathological subjects.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	III
RÉSUMÉ.....	IV
ABSTRACT	V
LISTE DES TABLEAUX.....	IX
LISTE DES FIGURES.....	X
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	XIII
LISTE DES ANNEXES.....	XV
CHAPITRE 1 INTRODUCTION	1
1.1 Contexte de l'étude et objectifs de recherche.....	1
1.2 Structure du mémoire	2
CHAPITRE 2 REVUE DE LITTÉRATURE.....	3
2.1 Structure et fonctionnement du cœur humain.....	3
2.2 Insuffisance cardiaque	5
2.3 Outils de diagnostic en cardiologie	6
2.3.1 Limites des outils de diagnostic au repos.....	7
2.4 Tests d'efforts en cardiologie	7
2.5 Comportement mécanique du myocarde du ventricule gauche.....	10
2.5.1 Caractérisation mécanique expérimental du myocarde.....	10
2.6 Modélisation du ventricule gauche.....	11
2.6.1 Loi de comportement passive du myocarde.....	12
2.6.2 Modélisation par éléments finis du ventricule gauche	13
2.6.3 Anisotropie du myocarde	14

2.7	Problème inverse d'estimation des propriétés mécaniques passives du myocarde	15
2.7.1	Fonctions objectifs	15
2.7.2	Limites et contraintes	16
2.7.3	Méthodes d'estimation inverse à l'aide de modèles éléments finis existantes	16
2.8	Points clés de la revue de littérature	18
CHAPITRE 3 MÉTHODES		20
3.1	Cohorte étudiée	20
3.2	Acquisition des données	21
3.2.1	Ciné-imagerie cardiaque par résonance magnétique	21
3.2.2	Protocole	21
3.3	Segmentation du ventricule gauche et analyse de la fonction cardiaque	23
3.4	Modélisation du ventricule gauche	25
3.4.1	Personnalisation des modèles éléments finis	26
3.4.2	Anisotropie du ventricule gauche	31
3.4.3	Loi de comportement hyperélastique transverse isotrope	32
3.4.4	Conditions aux limites et personnalisation des chargements	35
3.5	Procédure d'optimisation de la rigidité du ventricule gauche	36
3.5.1	Étude de convergence du maillage	39
3.5.2	Évaluation des reconstructions par morphose	40
3.5.3	Étude de faisabilité avec données synthétiques	40
3.6	Identification de la rigidité du ventricule gauche des participants	42
3.6.1	Validation du modèle	42
3.7	Analyse de répétabilité	42

3.8	Analyse de sensibilité sur les paramètres d'entrée du modèle	43
3.9	Méthodes d'analyse statistique.....	44
CHAPITRE 4	RÉSULTATS.....	45
4.1	Résultats de l'analyse de répétabilité.....	45
4.2	Résultats de l'analyse de la fonction cardiaque.....	45
4.3	Résultats de l'analyse de sensibilité	47
4.4	Évaluation des reconstructions par morphose 3D	50
4.5	Identification de la rigidité du ventricule gauche des participants	52
4.5.1	Validation du modèle au repos.....	53
4.5.2	Estimation de la rigidité à l'effort	54
CHAPITRE 5	DISCUSSION GÉNÉRALE.....	58
5.1	Limites de l'étude	61
CHAPITRE 6	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	64
6.1	Synthèse du travail.....	64
6.2	Futures directions	64
RÉFÉRENCES.....		66
ANNEXES		76

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 3.1 Caractéristiques de la cohorte reportées sous la forme de moyenne \pm écart-type. IMC : Indice de masse corporel.	20
Tableau 3.2 Liste des principales phases du cycle cardiaque identifiées pour les six participants lors de la segmentation sur un total de 25 phases. Le participant P02 n'ayant pas réalisé d'acquisition avec ergomètre, ce dernier n'est pas répertorié dans ce tableau pour cette catégorie.	24
Tableau 3.3 Résultats de l'analyse de convergence de maillage	39
Tableau 4.1 Paramètres globaux de la fonction cardiaque issus de la segmentation sur SEGMENT présentée sous la forme de moyenne \pm écart-type.....	46
Tableau 4.2 Paramètres mesurés avec le tensiomètre de l'Invivio Expression (PAS et PAD) et par l'ECG (FC) pendant les acquisitions présentées sous la forme de moyenne \pm écart-type....	47
Tableau 4.3 Comparaison entre les volumes de l'endocarde reconstruits par élément finis et les volumes de l'endocarde mesurés sur SEGMENT.....	51
Tableau 4.4 Résumé des valeurs de PTD estimées avec le modèle CircAdapt.	52
Tableau 4.5 Comparaison entre la rigidité du VG estimée par une étude antérieure et la rigidité au repos de l'étude actuelle présenté sous la forme de moyenne \pm écart-type.	53
Tableau 4.6 Résumé des valeurs de rigidité du VG estimées au repos et à l'effort.....	55

LISTE DES FIGURES

- Figure 2.1** Diagramme du cœur humain par Shereen Kadir - University of Dundee School of Medicine..... 3
- Figure 2.2** Les courbes de pression et de volume dans le ventricule gauche au cours du cycle cardiaque. Illustration tirée de Passand - Krug et al. (2013). 4
- Figure 2.3** À gauche, une illustration d'un ventricule gauche contenant des myofibres. À droite, six schémas représentant les différents tests de cisaillement simples sur un échantillon cubique de la paroi du ventricule gauche cardiaque avec \mathbf{f}_0 , \mathbf{s}_0 et \mathbf{n}_0 correspondant aux directions de la fibre, du feuillet et de la normale au feuillet respectivement. Illustration tirée de Guan et al. (2022). 11
- Figure 3.1** Placement d'un ergomètre sur une table d'IRM. Image modifiée et tirée de Gusso et al. (2012). 22
- Figure 3.2** Exemple de segmentation sur des vues CAX (a), 3CH (b) et 4CH (c). Les contours de couleurs rouges correspondent à l'endocarde et ceux en vert à l'épicarde. Tandis que le trait droit de couleur jaune sur les vues LAX correspond au niveau où se situe la première coupe sur la vue CAX..... 24
- Figure 3.3** Dimensions de la géométrie idéale du VG (a) et génération 3D par révolution de la géométrie sous Abaqus (b)..... 25
- Figure 3.4** Exemple de contours CAX dans MeshLab (a) et les contours importés sur MATLAB sous forme de nuage points (b) avec en un bleu l'épicarde et en rouge, l'endocarde..... 28
- Figure 3.5** Vue de côté d'une correction par translation du mauvais alignement des contours dus aux mouvements respiratoires avec les contours de l'épicarde en bleu, en vert le contour de la vue 4CH et en rouge le contour de la vue 3CH..... 29
- Figure 3.6** Sélection de PDC (points noirs) sur les surfaces du maillage idéal (a) et des contours CAX (b) avec en rouge la surface de l'endocarde, en bleu celle de l'épicarde. 30

- Figure 3.7** Exemple de morphose SPM avec les nœuds du maillage (points noirs) avant transformation **(a)** et les nœuds du maillage après morphose **(b)**. En bleu les contours de l'épicaarde et en rouge ceux de l'endocarde. 30
- Figure 3.8** Maillage avec la géométrie idéale du VG (vert) et des exemples de personnalisation géométrique par morphose 3D pour trois participants (rouge). 31
- Figure 3.9** Direction des fibres symbolisée par les traits bleus **(a)** et les conditions aux limites avec les nœuds du plan basal fixés (points rouges) dans toutes les directions au cours des simulations **(b)**..... 32
- Figure 3.10** Champ de déplacement estimé à partir des contours issus de la segmentation avec les points et flèches rouges font références à l'endocarde et le bleu à l'épicaarde. 36
- Figure 3.11** Organigramme de la méthode proposée avec en jaune les données d'acquisitions brutes, en bleu les logiciels utilisés pour le traitement, en vert les informations géométriques et de pression dérivées des acquisitions et en gris la procédure d'optimisation à l'aide des éléments finis..... 38
- Figure 3.12** Résultats de l'étude de faisabilité avec le changement dans la rigidité du VG au cours de l'optimisation pour un modèle idéal et un modèle personnalisé. 41
- Figure 3.13** Résultats de l'étude de faisabilité avec l'évolution de la valeur de la fonction objectif (REQM) au cours de l'optimisation pour un modèle idéal et un modèle personnalisé. 41
- Figure 4.1** Résultats du changement dans la rigidité du VG par rapport à la variation de PTD appliquée. 48
- Figure 4.2** Résultats du changement dans la rigidité du VG par rapport à la variation de l'orientation dans la couche des MEF. 48
- Figure 4.3** Résultats du changement dans la rigidité du VG en considérant différents niveaux de bruit gaussien. La valeur de référence est représentée par la ligne rouge en pointillée (4.89 kPa). Le box plot montre les médianes, les quartiles inférieurs et supérieurs ainsi que les valeurs aberrantes..... 49
- Figure 4.4** Pourcentage d'éléments tordus dans les maillages reconstruits. 50

Figure 4.5 Rigidité du VG estimée des participants au repos, à l'effort isométrique et à l'ergomètre.	54
Figure 4.6 Exemples de distribution des contraintes (S11) en MPa et de déformation (LE11) dans le sens des fibres pour le MEF personnalisé de P03 au repos (a) , à l'effort isométrique (b) et à l'ergomètre (c)	56
Figure 4.7 REQM résultant de l'optimisant de la rigidité du VG pour les trois catégories, repos, isométrique et ergomètre.	57

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

3D	Trois dimensions
3CH	3-chambres
4CH	4-chambres
ANOVA	Analyse de variance
CAX	Court axe
Ciné-IRM	Ciné-imagerie par résonance magnétique
DC	Débit cardiaque
ECG	Électrocardiogramme
FC	Fréquence cardiaque
FE	Fraction d'éjection
ICC	Coefficient de corrélation intra-classe
IMC	Indice de masse corporel
ICpFE	Insuffisance cardiaque avec préservation de la fraction d'éjection
IRMd	Imagerie par résonance magnétique de diffusion
LAX	Long axe
MEF	Modèles éléments finis
MVG	Masse du ventricule gauche
PAD	Pression artérielle diastolique
PAS	Pression artérielle systolique
PDC	Points de contrôle
PSF	Puissance de Seuil Fonctionnelle
PTD	Pression télédiastolique
rANOVA	Analyse de variance à 1 facteur sur des mesures répétées
REQM	Racine de l'écart quadratique moyen

SPM	Splines à plaque minces
VES	Volume d'éjection systolique
VG	Ventricule gauche
VTD	Volume télédiastolique
VTS	Volume télésystolique

LISTE DES ANNEXES

Annexe A Comparaison des contraintes et des déformations dans le myocarde des sujets entre le repos et l'effort	76
---	----

CHAPITRE 1 INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque est une maladie qui survient lorsque le cœur ne parvient plus à pomper suffisamment de sang pour satisfaire les besoins énergétiques du reste du corps. Elle peut survenir suite à un infarctus du myocarde ou être causée par d'autres pathologies cardiaques. Cette maladie reste néanmoins difficile à détecter dû au fait que dans certains cas, les symptômes peuvent ne pas être présents dans les premiers moments du développement de la maladie ou dans certains cas spécifiques d'insuffisance cardiaque. Les méthodes diagnostic actuelles les plus utilisées pour détecter cette pathologie sont l'échocardiographie transthoracique et l'analyse de biomarqueurs dans le sang par cathétérisme (Paulus et al., 2007). Cependant, les critères utilisés basés sur des données collectées au repos pour diagnostiquer cette pathologie se retrouvent insuffisants pour la détection préventive de la maladie. Il a été relevé que l'utilisation combinée de données collectées au repos et également à l'effort pourrait permettre de détecter des biomarqueurs et des changements généralement absents au repos (Huis In 't Veld et al., 2016). Mais bien que les méthodes de diagnostic classiques soient utilisables si incluses dans un protocole d'effort, elles restent invasives pour la plupart. Il est donc primordial de développer de nouvelles méthodes pour la détection précoce de l'insuffisance cardiaque de façon non invasive et qui pourraient bénéficier du potentiel qu'offrent les tests d'effort cliniques.

1.1 Contexte de l'étude et objectifs de recherche

La rigidité du ventricule gauche (VG) a le potentiel d'être un indicateur de la fonction cardiaque et plusieurs études ont établi des méthodes inverses d'estimation de ce paramètre basé sur des acquisitions de ciné-imagerie par résonance magnétique (ciné-IRM). Cependant, aucune d'entre elles n'a évalué la rigidité du VG à l'aide de données cliniques collectées à l'effort. Sachant qu'un test d'effort en cardiologie a la capacité de détecter des changements qui seraient absents au repos, l'hypothèse considérée ici est que le comportement mécanique du VG de patients atteints d'insuffisance cardiaque ou en début de maladie voit des variations à l'effort. Cette étude a pour objectif de caractériser la rigidité du VG à l'effort à l'aide d'un modèle éléments finis (MEF). Au

cours de cette étude, la méthode développée sera appliquée sur des sujets sains soumis à des séquences ciné-IRM à l'effort.

Le but à long terme de cette étude est le développement d'une méthode clinique non invasive et peu coûteuse permettant la détection précoce de l'insuffisance cardiaque avant que les patients n'aient subi des dommages irréversibles. Dans cette optique, les objectifs de recherche adressés dans cette étude sont les suivants :

1. Extraire des données relatives à la fonction cardiaque, les informations géométriques et de chargement à partir d'images ciné-IRM et de mesures de pression des participants au repos et à l'effort afin d'effectuer une reconstruction par éléments finis du VG qui soit patient-spécifique.
2. Analyser et comparer les paramètres de la fonction cardiaques des participants entre ceux obtenus au repos et ceux obtenus à l'effort.
3. Développer une méthode inverse d'estimation de la rigidité du VG à l'aide des MEF personnalisés.
4. Valider le MEF développé en comparant les rigidités obtenues au repos avec celles présentes dans une étude antérieure et effectuer une analyse de sensibilité sur les paramètres d'entrée du modèle.

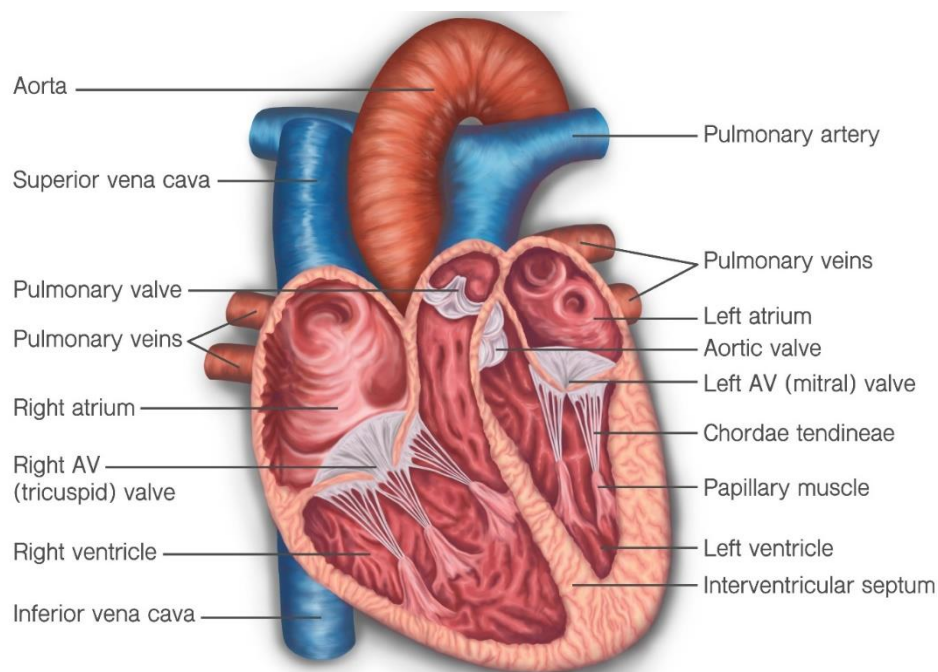
1.2 Structure du mémoire

Tout d'abord, on présente dans le second chapitre une revue de littérature qui viendra souligner les enjeux rencontrés en matière de diagnostic de l'insuffisance cardiaque et qui viendra également mettre en lumière les méthodes actuellement utilisées en termes de modélisation cardiaque pour l'estimation de paramètres mécaniques constitutifs du myocarde. Le troisième chapitre viendra introduire les méthodes employées au cours de l'étude pour le développement des MEF personnalisés, pour l'analyse de la fonction cardiaque de la cohorte, mais aussi celles utilisées pour l'identification la rigidité du VG par méthode inverse. Le chapitre 4, quant à lui, mettra en avant les résultats obtenus au cours de l'étude. Puis s'ensuivra une discussion sur les résultats obtenus dans le chapitre 5 et enfin une conclusion dans le chapitre 6.

CHAPITRE 2 REVUE DE LITTÉRATURE

2.1 Structure et fonctionnement du cœur humain

Le cœur est un organe musculaire situé dans la cage thoracique et se retrouve au centre du système cardiovasculaire. Ce dernier possède une structure complexe dont la fonction est d'envoyer du sang oxygéné au reste du corps. Il est globalement constitué de quatre chambres, les deux chambres supérieures sont appelées les oreillettes gauche et droite et les deux chambres inférieures sont appelés le ventricule droit et le VG. Le sang désoxygéné arrive dans l'oreillette droite par les veines caves inférieures et supérieures, l'oreillette droite le renvoie vers le ventricule droit à travers la valve tricuspide. Le ventricule droit vient alors pomper le sang à travers la valve pulmonaire et les artères pulmonaires afin d'être oxygéné au niveau des poumons. Le sang nouvellement oxygéné est alors envoyé vers l'oreillette gauche par les veines pulmonaires qui va à son tour le transmettre au VG par la valve mitrale qui a pour rôle d'envoyer le sang oxygéné au reste du corps à travers la valve aortique. La **Figure 2.1** représente la structure interne d'un cœur humain.



University of Dundee © University of Dundee School of Medicine. Illustrated by Shereen Kadir. This resource is shared under an Attribution-NonCommercial-NoDerivatives Creative Commons license (CC BY-NC-ND 4.0). You are free to copy and reuse this for non-commercial purposes but we ask that you acknowledge the University of Dundee when doing so. If you remix or modify this material, you may not distribute the modified material.

Figure 2.1 Diagramme du cœur humain par Shereen Kadir - University of Dundee School of Medicine.

Ces étapes sont répétées à chaque battement du cœur au cours du cycle cardiaque et la contraction de ce dernier peut se décomposer en plusieurs phases (Biga et al., 2019). La **Figure 2.2** représente l'évolution des courbes de pression et de volume au long du cycle cardiaque. Tout d'abord, une contraction isovolumétrique du VG qui marque le début de la systole ventriculaire et qui va causer une augmentation de la pression du sang contenu contenue dans la chambre jusqu'à la pression aortique de 80 mmHg en gardant constant le volume du ventricule. La seconde phase est la phase d'éjection ventriculaire qui débute dès lors que la pression du volume de sang dans le VG excède celle de l'aorte, le sang est alors pompé à travers la valve aortique à une pression de 125 mmHg suivi d'une chute à une pression de 100 mmHg qui vient marquer la fin de la systole, le volume de sang restant contenu dans le VG à cet instant se nomme le volume télésystolique (VTS) et correspond à environ 50-60 ml pour un adulte en position debout. La diastole ventriculaire débute par une relaxation isovolumétrique avec une diminution de la pression dans le VG jusqu'à 0 mmHg à volume constant. La seconde phase de la diastole débute lorsque la pression du ventricule gauche se retrouve inférieure à celle de l'oreillette, ce qui va causer le remplissage du ventricule depuis l'oreillette à travers la valve mitrale, cet événement vient marquer la fin du cycle cardiaque. Le volume de sang contenu dans le VG en fin de diastole est appelé précharge ou encore volume télédiastolique (VTD) et vaut approximativement 130 ml.

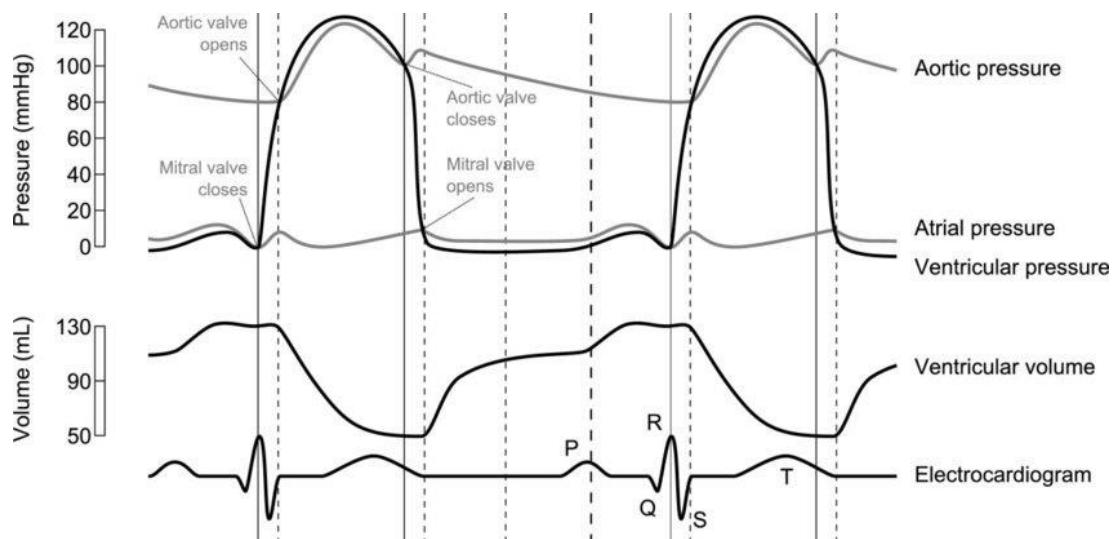


Figure 2.2 Les courbes de pression et de volume dans le ventricule gauche au cours du cycle cardiaque. Illustration tirée de Passand - Krug et al. (2013).

La paroi cardiaque est séparée en trois parties distinctes, une couche externe protectrice nommée l'épicaarde, une couche interne musculaire nommée le myocarde et une couche interne nommée l'endocarde. Le rôle de l'épicaarde est de protéger les couches internes du cœur et participe également à la production du fluide péricardique. Le myocarde est la couche la plus épaisse de la paroi cardiaque, il est composé de fibres musculaires que l'on appelle les myocytes et est responsable de la contractilité du cœur. Bien que l'épaisseur du myocarde varie selon les différentes zones du cœur, le VG est l'endroit où il est le plus épais étant donné que ce ventricule a pour rôle de fournir la pression nécessaire pour pomper le sang fraîchement oxygéné au reste de l'organisme. L'endocarde quant à lui est composé d'une couche de cellules épithéliales appelée endothélium et possède approximativement une épaisseur similaire à l'épicaarde (Holzapfel & Ogden, 2009). L'alignement des fibres musculaires a été investigué dans la littérature sur des cœurs de chien et il en ressort que l'orientation des fibres varie de façon transmurale de -70° à l'épicaarde jusqu'à 80° au niveau de l'endocarde. Il est également intéressant de souligner qu'au niveau de la paroi septale, l'orientation des fibres dans l'endocarde droit est d'approximativement -70° (Wong & Kuhl, 2014). Le VG, quant à lui, peut être considéré comme un ensemble homogène de fibres myocardiques (Holzapfel & Ogden, 2009), avec lui aussi une variation de leurs orientations de façon transmurale d'approximativement -60° à la surface de l'épicaarde jusqu'à 60° à la surface de l'endocarde d'après les découvertes de Streeter et al. (1969).

2.2 Insuffisance cardiaque

On estime qu'environ 64.3 millions de personnes dans le monde souffrent d'insuffisance cardiaque, c'est une pathologie que l'on retrouve généralement chez les personnes âgées, mais qui est également en augmentation chez les plus jeunes (Groenewegen et al., 2020). L'insuffisance cardiaque se caractérise par une baisse de la capacité du cœur à fournir suffisamment de sang au reste du corps. Les causes les plus courantes d'insuffisance cardiaque sont les dommages causés par un infarctus du myocarde (Canada). Mondialement, le coût de cette pathologie constitue un réel fardeau économique. En effet, en 2012, on l'estime à 108 milliards de dollars américains chaque année (Cook et al., 2014). Même si elle est très répandue, l'insuffisance cardiaque reste difficile à diagnostiquer et les patients qui en sont atteints peuvent ne montrer aucune anomalie lors de tests cliniques classiques (Hobbs et al., 2000). Dans ce cas, on parle d'insuffisance cardiaque

avec préservation de la fraction d'éjection (ICpFE), la fraction d'éjection (FE) étant la proportion de sang éjectée du cœur à chaque battement. Ce type d'insuffisance cardiaque reste le plus difficile à diagnostiquer et représente aujourd'hui environ 50% des nouveaux cas (Huis In 't Veld et al., 2016).

2.3 Outils de diagnostic en cardiologie

Il existe de nombreuses méthodes utilisées pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque. Parmi elles, on retrouve les tests sanguins qui sont utilisés pour détecter la présence de biomarqueurs de la pathologie ou autres signes de maladies pouvant affecter le cœur. Comme biomarqueur spécifique aux tests sanguins, on retrouve le peptide cérébral natriurétique, une neurohormone que l'on peut retrouver dans les deux ventricules, mais également dans l'atrium. Le peptide cérébral natriurétique est utilisé aussi bien pour le diagnostic que pour le pronostic. En effet, le niveau de peptide cérébral natriurétique dans le sang est un puissant prédicteur du risque de mort ou autres accidents cardiovasculaires chez les patients présentant une insuffisance cardiaque (Inamdar & Inamdar, 2016). Ce dernier est très utilisé pour le diagnostic chez les patients avec une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite. Cependant, ce test seul n'est pas recommandé dû aux variations qui peuvent survenir selon l'âge, le sexe, la comorbidité ou encore le traitement reçu par le patient, mais s'avère prometteur si utilisé en combinaison avec d'autres marqueurs cliniques (Yoo, 2014).

Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque nécessitent un suivi à base d'imagerie médicale, mais les récentes avancées en imagerie cardiaque permettent à ces modalités d'être également utilisées en tant qu'outils de diagnostic. L'échocardiographie transthoracique est la modalité d'imagerie recommandée pour les patients présentant des signes d'insuffisance cardiaque. Elle permet de déterminer la taille des ventricules, l'épaisseur de la paroi cardiaque et permet aussi d'évaluer la fonction ventriculaire grâce à l'estimation de la FE, ce qui permet de proposer au patient une thérapie adaptée (Inamdar & Inamdar, 2016). Il est intéressant de souligner qu'une échocardiographie transthoracique est pareillement utilisée pour évaluer la dysfonction diastolique suite à la définition d'une nouvelle catégorie d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection intermédiaire, la FE des patients avec ce type d'insuffisance cardiaque est d'environ 41-49% (Ponikowski et al., 2016) et leur comportement est similaire aux patients avec ICpFE (Adigopula

& Grapsa, 2018). Une modalité d'imagerie qui occupe un rôle important dans le pronostic et la prise de décision en cardiologie est le ciné-IRM. Cette dernière permet d'évaluer le volume du VG et la FE mais possède également de nombreux avantages comparés aux autres modalités d'imagerie. En effet, le ciné-IRM possède un plus grand champ de vision, une meilleure précision et la capacité de caractériser les tissus cardiaques du myocarde grâce aux images pondérées T1 et T2. En ce qui concerne l'insuffisance cardiaque, le ciné-IRM permet de déterminer la cause de la pathologie grâce à son habileté à évaluer la taille et la fonction ventriculaire (Adigopula & Grapsa, 2018). La tomодensitométrie cardiaque est une modalité d'imagerie à rayons X qui permet d'obtenir une bonne évaluation de la fonction et de la structure cardiaque ainsi que des artères coronaires (Butler, 2007). La tomодensitométrie cardiaque offre la possibilité d'évaluer la taille de la zone d'un infarctus avec une précision similaire à celle du ciné-IRM et son utilisation en combinaison avec un électrocardiogramme (ECG) permet de réduire la durée de l'analyse et l'exposition aux radiations. La tomодensitométrie cardiaque représente une alternative correcte au ciné-IRM pour les patients qui présentent des conditions incompatibles avec la résonance magnétique (Behar et al., 2017).

2.3.1 Limites des outils de diagnostic au repos

De récentes études ont montré que des tests cliniques avec un patient en condition d'effort avaient le potentiel de détecter des biomarqueurs qui ne sont pas présents au repos (Borlaug et al., 2010). Particulièrement pour les patients atteints d'une ICpFE avec qui les méthodes de mesure non invasives actuelles ne sont pas suffisantes pour détecter un dysfonctionnement diastolique (Huis In 't Veld et al., 2016). En effet, lors du début de la maladie, la pression du VG pourrait ne pas être plus élevée que la normale chez les patients atteints d'une ICpFE (Penicka et al., 2010). Par conséquent, incorporer des tests d'efforts en plus des mesures faites au repos permettrait d'améliorer la précision des méthodes de diagnostics cliniques (Huis In 't Veld et al., 2016).

2.4 Tests d'efforts en cardiologie

Parmi les tests d'efforts utilisés en cardiologie, l'échocardiographie transthoracique à l'effort est centrale dans le diagnostic et le pronostic pour les patients qui présentent une dysfonction

diastolique de grade 1 au repos (Adigopula & Grapsa, 2018), c'est-à-dire que les patients atteints voient la période de relaxation de leur VG altérée entre deux battements (Little & Oh, 2009). Ce type d'examen est généralement réalisé à l'aide d'un tapis roulant ou d'un ergomètre (Adigopula & Grapsa, 2018). Avec le tapis roulant, le protocole d'effort le plus courant est celui de Bruce (Vilcant & Zeltser, 2022), le patient va exécuter l'exercice à différents niveaux de difficultés pendant 3 minutes chacun jusqu'à l'apparition de symptômes de déconditionnement ou autres anomalies au niveau de la pression du sang ou de la fréquence cardiaque (Pellikka et al., 2020). En ayant recours au tapis roulant, les images d'effort ne pourront être récoltées qu'après l'exercice, il est donc primordial de réaliser les acquisitions dans les 1-2 minutes qui suivent l'exercice afin d'éviter que les mouvements de la paroi cardiaque ne se stabilisent (Pellikka et al., 2020). Des images seront également récoltées au repos et pendant la récupération. Quant à un exercice réalisé avec l'ergomètre, il a l'avantage de pouvoir être réalisé en même temps que l'échocardiographie et permet donc d'obtenir des images du cœur au pic d'effort (Armstrong & Zoghbi, 2005). Au cours du protocole avec l'ergomètre, les patients réalisent l'exercice avec une augmentation de la difficulté toutes les 2-3 minutes, également jusqu'à l'apparition d'anomalies cardiaques ou autres complications observées dans les images durant l'exercice (Pellikka et al., 2020). Quel que soit le type d'exercice, il est commun de le combiner à un ECG dans le milieu clinique (Daubert et al., 2020). Il est par ailleurs courant de provoquer un effort chez le patient de façon pharmacologique considérant le fait que les exercices physiques peuvent introduire des artéfacts de mouvements dans les images (Kossaiy et al., 2020), une méthode invasive, mais adaptée pour les patients incapables de fournir un effort physique (Armstrong & Zoghbi, 2005). Les médicaments généralement utilisés pour l'échocardiographie d'effort sont la dobutamine, le dipyridamole et l'adénosine, la dobutamine étant l'agent médicamenteux le plus utilisé dû à sa viabilité (Sicari et al., 2009). Le protocole standard d'un examen d'échocardiographie d'effort à la dobutamine a été définie en 2007 par la société américaine d'échocardiographie (Pellikka et al., 2007). Lors de ce protocole, une dose de dobutamine de départ de 5 µg/kg par minute est administrée au patient puis est augmentée toutes les 3-5 minutes pour finalement atteindre une dose finale de 40 µg/kg par minute, l'objectif étant d'atteindre 85% de la fréquence cardiaque maximale normale en fonction de l'âge du patient (Dudzinski et al., 2014). Le ciné-IRM est également exploitée lors de tests à l'effort, notamment grâce à ses nombreux avantages cités précédemment, mais, car cette modalité possède une meilleure performance de diagnostic que d'autres modalités. Lors de cette procédure, l'effort est

également généré chez le patient avec un agent médicamenteux. Dès lors que la fréquence cardiaque du patient a suffisamment augmenté, un agent de contraste à base de gadolinium est introduit afin de pouvoir visualiser le flux sanguin. Durant ces acquisitions, on vient récupérer différentes vues de l'organe cardiaque comme la vue court axe (CAX) qui est une coupe transversale du VG en considérant le plan perpendiculaire à l'axe qui aligne le plan basal et l'apex du VG. Puis, il y a les vues longs axes (LAX) récupérées le long de l'axe allant du plan basal à l'apex du VG. L'acquisition des images peut se décomposer en plusieurs étapes, suite à l'introduction de l'agent de contraste, trois images en coupe CAX du ventricule gauche sont récupérées pendant une durée de 2 minutes pour évaluer une possible ischémie cardiaque, puis vient une acquisition ciné-IRM sur une durée de 15 minutes comprenant les coupes LAX et CAX afin d'évaluer la fonction et l'anatomie cardiaque. Ensuite, une série de trois images CAX du ventricule gauche est de nouveau récupérée au repos pendant une injection additionnelle d'agent de contraste, et enfin des images avec rehaussement tardif après injection de gadolinium sont acquises après 5 minutes de délai dans le but d'évaluer la viabilité du myocarde (Patel et al., 2021).

En dehors des tests d'efforts associés à des modalités d'imageries, on retrouve également des protocoles pour évaluer les propriétés hémodynamiques des patients. La pression des ventricules, la pression moyenne des artères pulmonaires et la pression artérielle pulmonaire d'occlusion sont mesurées par cathétérisme. Ces dernières sont d'abord mesurées au repos puis au cours de l'exercice comprenant le commencement, le pic d'effort et la phase de récupération (Borlaug et al., 2010). D'autres paramètres hémodynamiques importants pour le développement de traitement comme le débit cardiaque (DC) sont estimés à partir d'une mesure de la consommation d'oxygène chez le patient, la méthode la plus répandue pour estimer le DC étant la méthode de Fick (de Boode et al., 2007). L'objectif est de détecter des anomalies dans les mesures hémodynamiques qui ne seraient pas présentes au repos, notamment pour les patients souffrant d'un début d'ICpFE (Borlaug et al., 2010). La cardiographie d'impédance est également une méthode de mesure des paramètres hémodynamiques, mais elle a l'avantage d'être simple et non invasive en comparaison du cathétérisme (Goldkorn et al., 2020). Cette méthode est basée sur la mesure de la bio-impédance électrique thoracique à l'aide d'électrodes, pour fournir une estimation du DC (Miles et al., 1993). En effet, les variations de volume et de la vitesse du sang dans l'aorte entraînent des variations de la bio-impédance thoracique, laquelle est mesurée et affichée sous forme de tracé de cardiographie d'impédance. De récentes études suggèrent que les résultats obtenus avec une cardiographie

d'impédance après un effort physique ont le potentiel d'améliorer le diagnostic pour la détection de pathologie cardiaque comme l'ischémie myocardique (Goldkorn et al., 2020).

2.5 Comportement mécanique du myocarde du ventricule gauche

Le myocarde du VG est une structure composite composée de myocytes, d'une matrice extracellulaire et de vaisseaux sanguins, ce qui lui confère un comportement anisotrope et fortement non-linéaire. Les propriétés mécaniques du myocarde passif sont fréquemment utilisées pour évaluer la fonction cardiaque étant donné qu'il a un impact direct sur la performance du VG (Wang, V. Y. et al., 2013; Zile et al., 2004). En effet, la réponse biomécanique du ventricule gauche à une insuffisance cardiaque ou un infarctus du myocarde entraîne des changements structurels et géométriques comme la dilatation du ventricule ou encore une perte de sa contractilité, ce qui peut entraîner une perte de la fonction ventriculaire (Wenk et al., 2011; Zile et al., 2004). Il est donc primordial d'avoir une bonne compréhension de son comportement mécanique pour le traitement de cardiomyopathies (Li, D. S. et al., 2020).

2.5.1 Caractérisation mécanique expérimental du myocarde

En considérant une échelle d'environ 1-3 mm, le myocarde peut être décrit comme ayant un comportement orthotrope avec trois plans orthogonaux entre eux, longitudinal, circonférentiel et radial (Holzapfel & Ogden, 2009; Li, D. S. et al., 2020). L'implication des fibres dans le comportement mécanique du myocarde a été évaluée expérimentalement par le passé sur des échantillons de myocarde du VG. L'anisotropie causée par l'orientation des myocytes rend insuffisants les tests mécaniques uniaxiaux pour ce qui est de capturer le comportement tridimensionnel du tissu myocardique (Kohl et al., 2001; Usyk & McCulloch, 2003). La différence dans la réponse biomécanique des différentes orientations des fibres résultante des tests de cisaillement simple de Dokos et al. (2002) à partir d'échantillons de cœurs de porc montrent que le myocarde est plus résistant au cisaillement dans les plans qui impliquent une extension des fibres. La **Figure 2.3** illustre différents modes de cisaillement simples sur un échantillon de tissu myocardique. Les propriétés mécaniques biaxiales passives du myocarde ont été évaluées par le passé sur des VG de chien (Demer & Yin, 1983; Novak et al., 1994; Yin, F. C. et al., 1987). Les

résultats de ces tests détaillent les différentes réponses mécaniques entre les différentes directions du matériau et illustrent de façon similaire aux tests de cisaillement un comportement fortement non-linéaire et anisotrope. Plus récemment, des tests combinés de cisaillement triaxial et d'extension biaxial ont été réalisés sur échantillons de myocarde de ventricule humain (Gültekin et al., 2016; Sommer et al., 2015; Sommer et al., 2013). Les résultats viennent illustrer un comportement viscoélastique avec une rigidité et une hystérésis mécanique plus élevées dans la direction des fibres que dans les directions transversales. Il est également intéressant de souligner que la rigidité du tissu myocardique semble diminuée avec l'âge du donneur (Sommer et al., 2013). Des tests menés sur des tissus myocardiques soumis à différents niveaux de contraintes hydrostatiques conduits par Vossoughi et al. (1980) ont permis de conclure que le myocarde est globalement incompressible comme beaucoup d'autres tissus biologiques mous et peut être considéré comme étant hyperélastique.

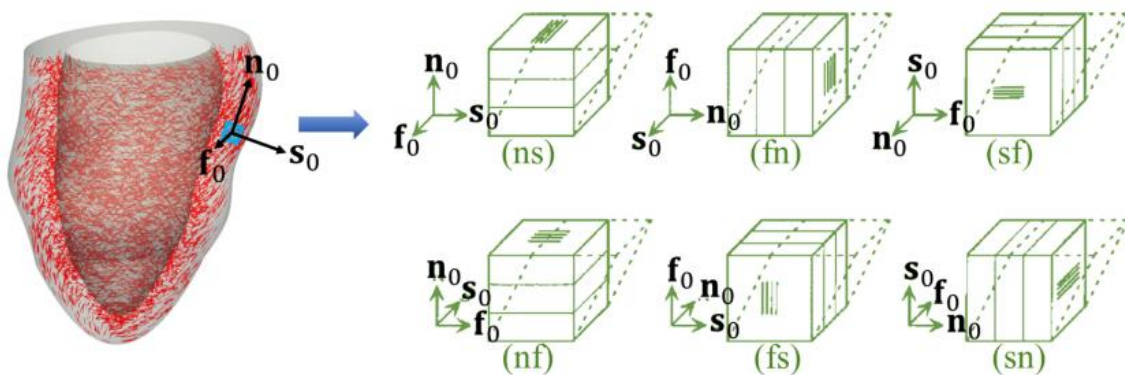


Figure 2.3 À gauche, une illustration d'un ventricule gauche contenant des myofibres. À droite, six schémas représentant les différents tests de cisaillement simples sur un échantillon cubique de la paroi du ventricule gauche cardiaque avec f_0 , s_0 et n_0 correspondant aux directions de la fibre, du feuillet et de la normale au feuillet respectivement. Illustration tirée de Guan et al. (2022).

2.6 Modélisation du ventricule gauche

En comparaison des études expérimentales, les modèles mathématiques du VG permettent de créer des conditions de chargement non applicables en conditions réelles. Ils permettent également de faire varier de nombreux paramètres avec un coût moindre (Li, W., 2020). Ces modèles se basent

sur la résolution d'équations non-linéaires incluant de l'électrophysiologie, de la mécanique des fluides et de la mécanique des solides, que ce soit indépendamment ou de manière combinée (Chabiniok et al., 2016). Ces modèles sont personnalisables en termes de structure, d'anatomie et de paramètres constitutifs. Les modèles numériques personnalisés du VG offrent le potentiel d'évaluer la fonction cardiaque dans différentes conditions physiologiques et de thérapie (Corral-Acero et al., 2020; Li, W., 2020).

2.6.1 Loi de comportement passive du myocarde

D'après ce qui a été cité précédemment, il est donc important de modéliser la réponse biomécanique passive du myocarde du VG comme étant solide, incompressible, anisotrope et élastique non-linéaire. De ce fait, la relation contrainte-déformation passive du myocarde a souvent été définie comme étant celle d'un matériau hyperélastique incompressible (Guccione et al., 1995; Holzapfel & Ogden, 2009; Kohl et al., 2001). Ces lois de comportement sont définies sous une forme de fonctions de densité d'énergie de déformations et les premières à avoir été proposées pour décrire le myocarde étaient principalement isotropes transverses afin de tenir compte de l'anisotropie du myocarde (Costa, Hunter, Rogers, et al., 1996; Costa, Hunter, Wayne, et al., 1996; Guccione et al., 1991; Humphrey et al., 1990a, 1990b). Néanmoins, même si ces modèles sont anisotropes, ils ne tiennent pas compte de l'orthotropie du tissu myocardique. Ces modèles ont servi par la suite à définir les premiers modèles orthotropes (Kohl et al., 2001; Schmid et al., 2006) dont la fonction de densité d'énergie de déformation est de type Fung (Fung et al., 1979). Cette dernière a plus tard été utilisée par plusieurs auteurs dans la littérature pour modéliser le comportement passif du myocarde (Genet, M. et al., 2014; Nasopoulou et al., 2017; Wang et al., 2018; Xi, J. et al., 2013; Zhang et al., 2021). Cependant, il est intéressant de souligner que la plupart des modèles utilisent des paramètres qui ne possèdent pas de significations physiques claires, car ils se basent sur une description phénoménologique de la structure fibreuse du myocarde (Wang, H. M. et al., 2013). Afin de tenir compte des propriétés orthotrope locales du myocarde, une fonction de densité d'énergie à huit paramètres a été développé par Holzapfel et Ogden (2009), cette dernière s'exprime comme suit :

$$\psi = \frac{a}{2b} e^{b(I_1-3)} + \sum_{i=f,s} \frac{a_i}{2b_i} (e^{b_i(I_{4i}-1)^2} - 1) + \frac{a_{fs}}{2b_{fs}} (e^{b_{fs}I_{8fs}^2} - 1) \quad (2.1)$$

Avec a , b , a_f , a_s , b_f , b_s , a_{fs} et b_{fs} les huit paramètres de la loi de comportement où les composantes a s'expriment en unité de pression et les composantes b sont sans dimension. Avec f et s les directions dans le sens de la fibre et dans les sens des feuillets respectivement. Et I_1 l'invariant isotropes, I_{4f} et I_{4s} les invariants transverses isotrope et I_{8fs} l'invariant orthotrope (Holzapfel & Ogden, 2009).

2.6.2 Modélisation par éléments finis du ventricule gauche

À partir de la loi de comportement constitutive du modèle et après avoir défini des conditions aux limites adaptées, les déformations et les contraintes dans le myocarde peuvent être évaluées en résolvant les équations d'équilibre. Parmi les méthodes numériques de résolution, une des plus appréciées est celle basée sur les éléments finis (Wang, H. M. et al., 2013).

Parmi les paramètres d'entrée dans un MEF, la géométrie du VG peut être modélisée comme étant une géométrie idéale (Bovendeerd et al., 1996). Elle peut également être récupérée à partir de données cliniques pour la création d'un modèle plus réaliste et plus précisément à partir d'images médicales. L'imagerie ciné-IRM est communément utilisée dû à sa capacité de pouvoir capturer totalement la géométrie du VG avec une meilleure qualité qu'avec d'autres modalités comme l'échocardiographie transthoracique en trois dimensions (3D) (Yang, D. et al., 2017). Afin de capturer la géométrie du VG, la première étape est la segmentation des contours de l'épicarde et de l'endocarde. La géométrie 3D peut alors être récupérée à l'aide de logiciels qui vont exporter les surfaces correspondant aux contours segmentés pour ensuite pouvoir y générer un maillage éléments finis utilisable en simulation (Genet, M. et al., 2015). Il est aussi possible de créer un maillage éléments finis d'un VG personnalisé en appliquant un champ de déformation à un modèle idéal estimé à partir d'images ciné-IRM (Nasopoulou et al., 2017).

Les conditions aux limites et de chargement représentent des paramètres appliqués à un modèle numérique afin d'atteindre la convergence. Dans le cas d'un MEF du VG, ces dernières doivent représenter les circonstances physiologiques dans lesquels le ventricule gauche fonctionne. Parmi

les conditions de chargement utilisées, on a la pression intraventriculaire appliquée sur la surface de l'endocarde dont la valeur peut être récupérée cliniquement par cathétérisme ou estimé à l'aide de modèles mathématiques du cœur (Artz, 2019). Les conditions aux limites sont quant à elles employées sont les contraintes imposées aux nœuds d'un modèle. Dans la littérature, il est commun de contraindre les déplacements des nœuds sur le plan basal afin de représenter le fait que l'anneau mitral et l'anneau aortique sont plus rigides que le myocarde du VG (Genet, Martin et al., 2016).

2.6.3 Anisotropie du myocarde

Après la génération d'un MEF 3D, l'anisotropie du myocarde peut être considérée en configurant les directions des fibres, feuilletts et les normales aux feuilletts à chaque élément du maillage. Une méthode communément utilisée revient à estimer l'orientation des fibres à chaque élément suivant un patron préétabli à partir de connaissances a priori (Franzone et al., 1998; Nasopoulou et al., 2017; Wang, H. M. et al., 2013). Il est également possible de modéliser l'anisotropie de façon plus fidèle à la réalité à partir de données histologiques. En effet, l'orientation des fibres peut être estimée à partir d'images haute résolution obtenues avec une imagerie par résonance magnétique de diffusion (IRMd). Cette modalité permet de calculer la distribution des directions de diffusion des molécules d'eau dans une image de tissus biologiques (Lopez-Perez et al., 2015). À partir des images obtenues, l'orientation des fibres est incluse dans le MEF en considérant que le premier vecteur propre associé à chaque voxel d'une image IRMd correspond à la direction longitudinale des myocytes (Holmes et al., 2000). Cette modalité a déjà été utilisée pour la construction d'un atlas de l'architecture fibreuse du cœur humain à partir d'acquisitions IRMd ex vivo sur une dizaine de cœurs prélevés dans les 24h après la mort de sujets sains (Lombaert et al., 2012). Cependant, l'utilisation des informations obtenues avec un IRMd in vivo reste limitée par sa grande sensibilité aux artefacts de mouvement et ne permet donc pas encore de fournir l'orientation des fibres totalement spécifique à un patient (Lopez-Perez et al., 2015).

2.7 Problème inverse d'estimation des propriétés mécaniques passives du myocarde

La rigidité ventriculaire a souvent été évaluée par le passé en analysant les courbes de pression-volume collectées cliniquement (Zile et al., 2004). Cependant, cette méthode ne permet pas de distinguer les éléments ou pathologies qui contribuent à la rigidité du VG. En effet, une augmentation de la synthèse de collagène dans le cas d'une fibrose ou la présence d'une hypertrophie myocardique peuvent toutes deux provoquer une augmentation de la rigidité du VG de façon équivalente (Nasopoulou et al., 2017). La rigidité du VG étant considérée depuis plusieurs années comme un indicateur potentiel de la fonction cardiaque dans le cas de patients avec insuffisance cardiaque (Westermann et al., 2008), la possibilité de déterminer la cause d'une altération de la rigidité ventriculaire pourrait contribuer à la détection de l'insuffisance cardiaque. L'évaluation de la rigidité du myocarde à partir de modèles biomécaniques constitue un problème inverse d'estimation des paramètres mécaniques constitutifs du tissu à partir de chargements et de déformations connues. Ces problèmes inverses ont été traités à travers la littérature à l'aide de différentes stratégies d'optimisation afin de relier les paramètres des modèles à des données cliniques (Balaban et al., 2018; Genet, M. et al., 2014; Nair et al., 2007; Nasopoulou et al., 2017; Zhang et al., 2021).

2.7.1 Fonctions objectifs

Un problème direct peut être transformé en problème inverse en comparant les résultats obtenus à la fin d'une simulation à des données cliniques suivant la formulation d'une fonction objectif adaptée. Les données comparées dans les fonctions objectifs peuvent être géométriques, par exemple, on peut mesurer l'erreur totale relative entre les déplacements simulés et les déplacements provenant des mesures cliniques au cours de la diastole (Asner et al., 2016), en calculant le pourcentage d'erreur dans le sens des moindres carrés entre les déplacements simulés et ceux obtenus cliniquement (Miller, R. et al., 2018b) ou encore en mesurant l'erreur relative entre le volume de la cavité du VG à celui mesuré sur des patients au cours du chargement diastolique. Les fonctions objectifs peuvent également être exprimées avec des critères énergétiques, comme en comparant l'énergie interne et l'énergie externe en fin de diastole (Nasopoulou et al., 2017). Différentes fonctions objectifs peuvent être combinées afin d'affiner l'estimation des paramètres

constitutifs, comme en additionnant une fonction objectif qui mesure la différence entre les déformations diastoliques simulées et cliniques et une fonction qui mesure l'écart relatif entre les volumes de la cavité du VG simulé et mesuré cliniquement en fin de diastole (Gao et al., 2015; Zhang et al., 2021). On peut aussi combiner deux fonctions objectifs en les utilisant alternativement dans une procédure en plusieurs étapes, en faisant varier les paramètres à optimiser et les paramètres fixés à chaque étape afin de considérer l'affiliation de certains paramètres aux critères mesurés (Gao et al., 2015).

2.7.2 Limites et contraintes

L'utilisation de lois constitutives comprenant plusieurs paramètres peuvent rendre difficile la résolution de problèmes inverses. En effet, il n'est pas possible mathématiquement d'estimer une unique combinaison de paramètres mécaniques quand ceux-ci sont multiples (Rumindo et al., 2020), un problème qui est dû au fait que les paramètres mécaniques peuvent produire un comportement identique dans une plage de données spécifique (Palit et al., 2018). Afin de résoudre ce problème, il est courant de simplifier le problème d'optimisation en fixant un ou plusieurs paramètres, par exemple en posant un ratio entre deux paramètres dans le but d'améliorer la robustesse à la variation de paramètres initiaux dans la procédure d'optimisation (Zhang et al., 2021). Le manque de données peut également avoir pour conséquence de ne pas contraindre suffisamment l'estimation des paramètres mécaniques, il est alors nécessaire de rajouter des contraintes dans la procédure d'optimisation pour produire une solution optimale (Palit et al., 2018; Xi, Jiahe et al., 2011).

2.7.3 Méthodes d'estimation inverse à l'aide de modèles éléments finis existantes

Plusieurs MEF du VG sont recensés dans la littérature, certains de ces modèles développés récemment sont décrits par la suite à titre d'exemples.

Le modèle FE développé par Wang, H. M. et al. (2013) a été utilisé par Gao et al. (2015) afin d'évaluer le potentiel de l'utilisation des courbes pression-volume et des déformations dans le VG pour l'estimation des paramètres mécaniques du myocarde. La géométrie du VG a été reconstruite

à partir d'images ciné-IRM en fin de diastole de trois patients en bonne santé. La configuration de référence a également été définie en fin de diastole et le modèle était constitué de 48,050 éléments hexaédriques. Le comportement anisotrope du myocarde a été considéré en introduisant l'orientation des fibres à chaque nœud du modèle suivant un patron préétabli avec une distribution pour l'angle d'orientation des feuillettes allant de 45° depuis la surface endocardique jusqu'à -45° sur la surface de l'épicarde et l'orientation maximum des fibres allant de -60° sur la surface de l'épicarde à 60° sur la surface de l'endocardique. Le myocarde a été modélisé avec une loi constitutive de Holzapfel-Ogden (Holzapfel & Ogden, 2009) à huit paramètres. Les paramètres constitutifs du myocarde ont été déterminés à l'aide d'une méthode d'optimisation alternée en comparant les déformations et le volume de la cavité du ventricule gauche simulés avec ceux obtenus à partir d'images ciné-IRM. Les résultats obtenus avec leur modèle démontrent que les paramètres mécaniques du myocarde peuvent être estimés à l'aide de courbe pression-volume et des déformations mesurés sur des patients sains.

Nasopoulou et al. (2017) ont développé un MEF du VG afin d'introduire une nouvelle procédure qui permettrait d'identifier une unique combinaison des paramètres mécaniques du myocarde. Dans cette étude, un total de 8 patients âgés de 36 à 76 ans comprenant 7 patients atteints d'insuffisance cardiaque et un patient contrôle en bonne santé. La géométrie du VG au cours du cycle cardiaque a été extraite à partir de données cliniques par ajustement d'un maillage généré synthétiquement en comparant des images ciné-IRM et une mesure de la pression par cathétérisme qui ont permis d'identifier la géométrie du VG au cours de la fenêtre diastolique. La géométrie du ventricule gauche au niveau de pression minimum en fin de diastole a été choisie comme géométrie de référence pour les simulations de chaque patient, le maillage éléments finis était constitué de 12 à 16 éléments hexaédriques cubiques. La microstructure cardiaque a également été prise en compte en incluant l'orientation des fibres dans le myocarde à partir de mesures expérimentales de Streeter et al. (1969) en assumant une distribution linéaire de -60° depuis l'épicarde jusqu'à 60° à la base de l'endocardique de façon transmurale. Le comportement passif du myocarde a été modélisé par une loi hyperélastique incompressible transversalement isotrope de Guccione (Guccione et al., 1991) reformulée afin de réduire le nombre de paramètres de 4 à 2. À l'aide d'une combinaison d'une fonction de coût basée sur l'énergie et une autre basée sur les déplacements, leur modèle permettait d'estimer des paramètres mécaniques du myocarde en accord avec ceux présents dans la littérature.

Plus récemment, Zhang et al. (2021) ont développé une méthode inverse du gradient de déformation pour le calcul de la déformation diastolique afin de valider son efficacité à estimer la rigidité diastolique dans certaines régions du cœur. Un total de 14 patients a participé à cette étude dont six patients en bonne santé et huit patients ayant subi un infarctus du myocarde. La géométrie du VG a été extraite à partir d'images ciné-IRM. Le VG en début de diastole a été choisi comme géométrie de référence pour le MEF et ce dernier était constitué de 2700 éléments hexaédriques. L'orientation des fibres a aussi été prise en compte en assignant une orientation à chaque élément du modèle suivant un patron préétabli où l'orientation des myofibres variaient de façon transmurale de -41° au niveau de l'épicarde jusqu'à $+66^\circ$ à l'endocarde. Le myocarde du VG passif a été modélisé avec une loi constitutive hyperélastique incompressible de Guccione (Guccione et al., 1991). Selon les auteurs, la méthode a permis d'estimer les paramètres mécaniques du myocarde distant, ce qui est une première pour des patients post-infarctus du myocarde. Les résultats ont également permis de mettre en évidence le potentiel de la rigidité transversale du myocarde distant comme nouvel indice pour la détection de la dysfonction diastolique chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde.

2.8 Points clés de la revue de littérature

Suite à la revue de littérature, on peut résumer les concepts les plus importants qui encadrent les objectifs de recherche. Il a été défini que l'insuffisance cardiaque est une pathologie qui a pour impact une altération de la fonction cardiaque et qui consiste un enjeu majeur pour les années à venir à cause de l'augmentation du nombre de cas. On sait également que les outils de diagnostic utilisés actuellement pour la détecter atteignent leurs limites dans les cas d'insuffisance cardiaques en début de maladie ou avec FE préservée. Le développement de protocoles d'effort dans les méthodes de diagnostic basés sur des analyses hémodynamiques ou images ciné-IRM permettent d'évaluer des indicateurs de pathologies cardiaques qui ne seraient pas présents au repos chez les malades. On relève aussi que le myocarde du VG doit être considéré comme un matériau hyperélastique, anisotrope et incompressible. De récentes études ont pu mettre en évidence que la rigidité du myocarde pourrait se révéler être un biomarqueur intéressant pour la détection d'une dysfonction cardiaque chez les patients et son estimation à l'aide de modèles éléments finis a fait l'objet de nombreuses études récemment, mais uniquement à partir de données cliniques collectées

au repos. On en ressort que les paramètres mécaniques obtenus par résolution de problèmes inverses à l'aide d'un modèle éléments finis du VG à l'effort pourraient s'avérer être des biomarqueurs intéressant pour la détection précoce de l'insuffisance cardiaque.

CHAPITRE 3 MÉTHODES

Dans ce chapitre, on présente les caractéristiques de la cohorte étudiée ainsi que le protocole d’acquisition réalisé. Nous présentons également notre méthode de reconstruction 3D du ventricule gauche des sujets à partir des images ciné-IRM ainsi que les différentes étapes de modélisation par éléments finis. Puis, on décrira la procédure d’optimisation qui sera appliquée sur les modèles reconstruits afin de déterminer la rigidité du VG au repos et à l’effort.

3.1 Cohorte étudiée

Le recrutement des sujets a été réalisé après avoir reçu l’approbation éthique de la part des Comités d’éthique de la recherche de Polytechnique Montréal et du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine à Montréal. La cohorte était constituée de sujets sains comprenant un nombre égal de participants de même sexe. Parmi eux, trois individus de sexe masculin de 23 ans chacun et trois individus de sexe féminin âgés entre 24 et 34 ans. Les caractéristiques des participants sont répertoriées dans le **Tableau 3.1**.

Tableau 3.1 Caractéristiques de la cohorte reportées sous la forme de moyenne \pm écart-type. IMC : Indice de masse corporel.

	Sexe masculin	Sexe féminin	Total
Nombre de sujets	3	3	6
Age (ans)	23 \pm 0.00	29 \pm 5.00	26 \pm 4.56
Taille (m)	1.78 \pm 0.06	1.63 \pm 0.04	1.71 \pm 0.09
Masse (kg)	72.06 \pm 5.97	63.43 \pm 7.01	67.75 \pm 7.50
IMC	22.82 \pm 1.29	23.84 \pm 3.39	23.33 \pm 2.36

3.2 Acquisition des données

Les acquisitions comprenaient de l'imagerie ciné-IRM, mais également des mesures de tensions artérielles. Les participants sont passés au travers de ces acquisitions dans trois conditions distinctes, au repos et lors de deux catégories d'efforts différentes. Les détails concernant les acquisitions et les protocoles utilisés sont décrits comme suit.

3.2.1 Ciné-imagerie cardiaque par résonance magnétique

Les acquisitions ciné-IRM ont été réalisées sur un système Skyra 3 Tesla de Siemens (Siemens Healthcare, Erlangen, Allemagne) à l'Institut de Cardiologie de Montréal. Les images ont été acquises au travers d'une séquence de type précession libre en régime permanent (*balanced steady state free precession*) avec synchronisation à l'ECG à l'aide d'une antenne pour le corps à 18 canaux. Un nombre fixe de 10 coupes a été collecté en vue CAX, une seule coupe pour les vues LAX 2-chambres, 3-chambres (3CH) et 4-chambres (4CH) sur plusieurs phases d'apnées avec une précision temporelle de 25 phases au cours du cycle cardiaque pour chacune des coupes. Les paramètres d'imagerie utilisés sont les suivants : un angle de bascule de 45°, un temps de répétition de 43.5 ms, un temps d'écho de 1.36 ms, un facteur iPAT de 3, une matrice d'acquisition de taille 147x180, taille de pixel dans le plan de 2.0x2.0 mm et une épaisseur de coupe de 10.0 mm.

3.2.2 Protocole

Dans un premier temps, une première série d'acquisitions a été réalisée pour tous les participants au repos. Par la suite, les participants ont été soumis à deux protocoles d'effort distincts réalisables directement dans l'IRM. Le premier protocole consistait en un effort isométrique pour lequel les participants devaient presser des balles d'exercices pour les mains et réaliser des manœuvres de Valsalva pour lesquelles ils devaient atteindre et maintenir une pression de 40 mmHg. Au début du protocole, on demandait aux participants d'alterner entre des périodes de manœuvres de Valsalva et de compression des balles entrecoupées de périodes de pause. Puis, on procédait à l'acquisition ciné-IRM en leur demandant de maintenir la contraction musculaire sur les balles tout le long de l'acquisition. Le deuxième protocole consistait en un effort avec un ergomètre compatible avec la résonance magnétique et ce dernier était installé au niveau des pieds sur la table de l'IRM, une

illustration de la configuration est présentée sur la **Figure 3.1**. Seul cinq des participants ont réalisé cet exercice. Avant l'exercice, les informations des participants tels que l'âge, le poids et la taille ont été utilisées afin de calculer leur Puissance de Seuil Fonctionnelle (PSF). La PSF représente la puissance de pédalage maximale qu'un individu est capable de maintenir pendant une heure complète (Mc et al., 2023). Le protocole à l'ergomètre consistait en un échauffement à 20% de la PSF durant 2 min, puis la puissance augmente sur 2 paliers de 1 min pour enfin atteindre un palier final à 70% de la PSF avec 4 min de pédalage après lequel le participant s'arrête de pédaler et la séquence ciné-IRM est immédiatement lancée.

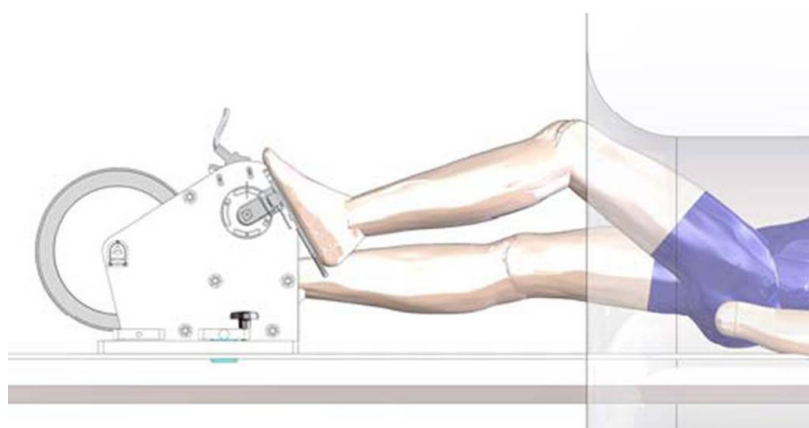


Figure 3.1 Placement d'un ergomètre sur une table d'IRM. Image modifiée et tirée de Gusso et al. (2012).

En parallèle des acquisitions ciné-IRM, des mesures de tensions artérielles ont été réalisées à l'aide du moniteur patient Invivo Expression (Phillips, Amsterdam, Pays-bas) muni d'un tensiomètre compatible avec la résonance magnétique. Les mesures de tensions artérielles ont été réalisées pour les trois catégories d'acquisitions, repos, effort isométrique et à l'ergomètre. Les mesures de tension comprennent la pression artérielle systolique (PAS) et la pression artérielle diastolique (PAD). La fréquence cardiaque (FC) a quant à elle été enregistrée directement avec l'ECG intégré à l'appareil IRM.

3.3 Segmentation du ventricule gauche et analyse de la fonction cardiaque

La première étape pour la création d'un MEF patient-spécifique nécessite tout d'abord de segmenter et d'extraire les caractéristiques géométriques des images ciné-IRM acquises. L'analyse des images ciné-IRM a été réalisée l'aide du logiciel SEGMENT v3.3 R10187c (Medviso AB, Lund, Suède). Dans un premier temps, les contours de l'endocarde et de l'épicarde ont été segmentés automatiquement à l'aide de la fonction de segmentation automatique basée sur l'intelligence artificielle du logiciel SEGMENT (Berggren et al., 2020), et des corrections manuelles ont été effectuées quand cela s'avérait nécessaire. Une fois la segmentation effectuée, les étapes du cycle cardiaque sont identifiées en se basant sur la courbe du volume de l'endocarde résultante. La fin de systole correspond à la phase avec le volume intraventriculaire le plus bas et la fin de diastole correspond à la phase avec le volume intraventriculaire le plus élevé et correspond à la première phase de la séquence dans le logiciel SEGMENT. La rigidité du myocarde est évaluée au moment où le VG montre un comportement passif, cette étape correspond à la fin de la diastole et débute au moment de la diastase (Doyle et al., 2013; McCulloch & Omens, 1991). Compte tenu de cela, la phase correspondant à la diastase a été manuellement identifiée à partir de la courbe de volume en localisant l'instant où la valve mitrale était en position fermée sur la vue 4CH au cours du remplissage passif du VG (Gamba, 2019). Les phases du cycle cardiaque identifiées pour les participants sont répertoriées dans le **Tableau 3.2**. Étant donné que la phase respiratoire est quasiment identique pendant l'acquisition pour les différentes vues, on part du principe que les étapes du cycle cardiaque identifiées sur la vue CAX peuvent être transposées aux vues LAX (Yang, D. et al., 2017), ce qui nous permet de segmenter les contours de l'épicarde sur les vues 3CH et 4CH aux phases correspondant à la diastase et en fin de diastole. La **Figure 3.2** montre un exemple de segmentation réalisée sur les vues CAX, 3CH et 4CH. Le logiciel SEGMENT nous retourne automatiquement les paramètres de la géométrie cardiaque suivants après segmentation sur les vues CAX : la masse du ventricule gauche (MVG) mesurée en fin de diastole (Myerson et al., 2002), le VTD, le VTS, le volume d'éjection systolique (VES), le DC et la FE. Ces paramètres étant des indicateurs de la fonction cardiaque, ces derniers ont été analysés afin d'évaluer les différences de comportement entre le repos et l'effort chez les participants. Les contours de la vue CAX résultants de la segmentation, les contours de l'épicarde segmentés sur les vues 3CH et 4CH à la diastase vont par la suite être utilisés dans le but de reconstruire par éléments finis le VG des participants.

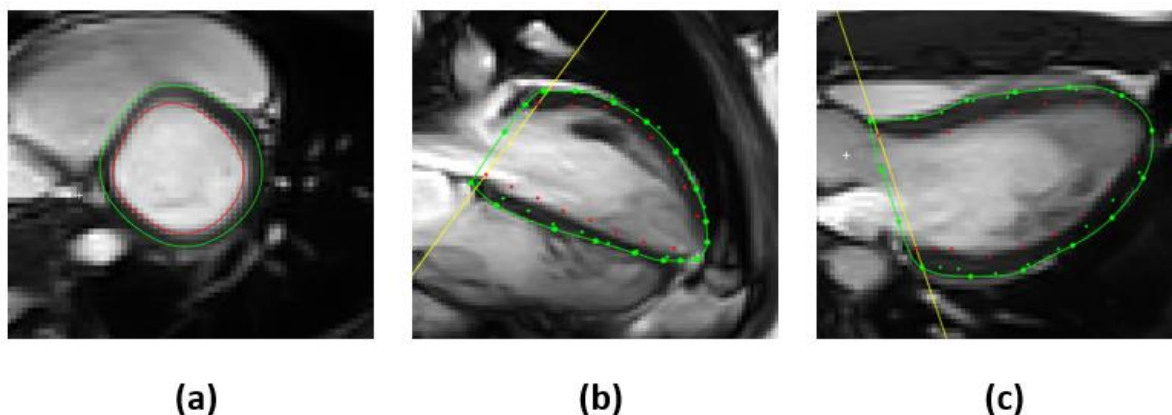


Figure 3.2 Exemple de segmentation sur des vues CAX (a), 3CH (b) et 4CH (c). Les contours de couleurs rouges correspondent à l'endocarde et ceux en vert à l'épicarde. Tandis que le trait droit de couleur jaune sur les vues LAX correspond au niveau où se situe la première coupe sur la vue CAX.

Tableau 3.2 Liste des principales phases du cycle cardiaque identifiées pour les six participants lors de la segmentation sur un total de 25 phases. Le participant P02 n'ayant pas réalisé d'acquisition avec ergomètre, ce dernier n'est pas répertorié dans ce tableau pour cette catégorie.

Cohorte	Catégorie	Fin de diastole	Fin de systole	Diastase
P01	Repos	1	10	16
P02	Repos	1	7	16
P03	Repos	1	10	16
P04	Repos	1	10	19
P05	Repos	1	10	19
P06	Repos	1	9	16
P01	Isométrique	1	9	17
P02	Isométrique	1	10	18
P03	Isométrique	1	11	18
P04	Isométrique	1	10	19
P05	Isométrique	1	12	20
P06	Isométrique	1	9	18
P01	Ergomètre	1	10	18
P03	Ergomètre	1	10	22
P04	Ergomètre	1	11	21
P05	Ergomètre	1	11	21
P06	Ergomètre	1	10	19

3.4 Modélisation du ventricule gauche

Tout d'abord, une géométrie idéale du VG a été créée avec le logiciel Abaqus v2022 (Dassault Systèmes, Vélizy-Villacoublay, France). Ce dernier va par la suite être personnalisé avec les contours issus de la segmentation des participants. La géométrie idéale a été définie comme celle d'un ellipsoïde tronqué (Gerach et al., 2022; Hassaballah et al., 2013; Le Rolle et al., 2020; Nasopoulou et al., 2017), avec une hauteur de la troncature de 20 mm au-dessus du petit axe de l'ellipsoïde, la longueur du petit axe est de 50 mm et la distance de l'apex intérieur au plan basal de 80 mm (Gerach et al., 2022), le tout avec une épaisseur de la paroi ventriculaire constante de 7 mm. La **Figure 3.3** illustre le croquis de l'ellipsoïde tronqué ainsi que la géométrie 3D générée par révolution.

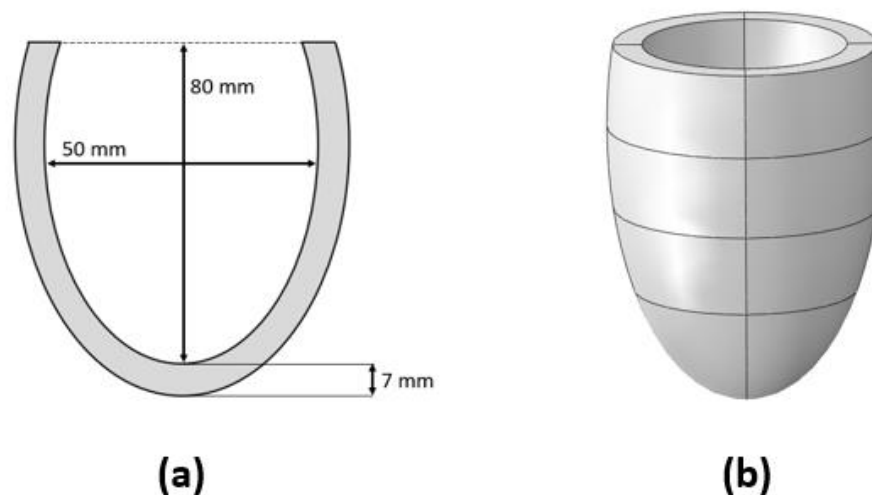


Figure 3.3 Dimensions de la géométrie idéale du VG (a) et génération 3D par révolution de la géométrie sous Abaqus (b).

Différents maillages de la géométrie idéale avec différentes tailles d'éléments ont été générés afin d'effectuer une analyse de convergence du maillage, cette dernière sera détaillée plus loin dans le mémoire. Il est important de souligner qu'imposer le nombre d'éléments dans la paroi et donc le nombre de couches est nécessaire pour la prise en compte par la suite de l'anisotropie dans la paroi myocardique.

3.4.1 Personnalisation des modèles éléments finis

La première étape pour la création d'un MEF patient spécifique est de reconstruire géométriquement le VG. Au cours de cette étude, une méthode de morphose 3D a été utilisée afin d'appliquer un champ de déformation non linéaire estimée à partir des segmentations sur la géométrie idéale décrite dans la section précédente (Su et al., 2015; Xu & Kenjereš, 2021; Zhao et al., 2020). Pour ce faire, les contours issus de la segmentation (CAX et LAX) ainsi que les coordonnées des nœuds du maillage éléments finis généré à partir de la géométrie idéale sont importés dans le logiciel MATLAB vR2021b (MathWorks, Natick, CA, États-Unis). Un algorithme de recalage sera ensuite appliqué entre contours et les nœuds du maillage afin de les placer dans la même configuration de référence. Durant les acquisitions ciné-IRM, les mouvements du participant lors de l'apnée peuvent introduire des artéfacts de mouvements (Tan et al., 2013) dans les images qui pourraient impacter la reconstruction. Dans notre étude, ces derniers sont corrigés par des translations rigides dans le plan de chaque coupe sachant que les mouvements du cœur pendant les phases de respiration est principalement composé de mouvements rigides (Yang, Dong et al., 2017). Pour finir, on vient utiliser une technique de morphose 3D de type splines à plaques minces (SPM) (Bookstein, 1989) afin d'appliquer sur la géométrie idéale du VG un champ de déformation estimée à partir des contours issus de l'étape de segmentation. La morphose est une technique d'interpolation qui va estimer une surface passant par un groupe points de contrôle (PDC) sources définis sur une géométrie (modèle idéal) et un autre groupe de PDC sur une géométrie cible (contours CAX). Dans notre étude, cette méthode a été implémentée sur MATLAB.

La première étape à suivre pour réaliser la morphose SPM est de résoudre le système suivant afin de calculer le facteur de transformation linéaire A et le facteur de pondération non linéaire W (Sinthanayothin & Bholsithi, 2010) :

$$\begin{bmatrix} K & P \\ P^T & O(4,4) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} W \\ A \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} V \\ O(4,3) \end{bmatrix} \quad (3.1)$$

Avec $O(4,4)$ une matrice de zéros de taille 4x4, $O(4,3)$ une matrice de zéros de taille 4x3, P une matrice composée d'une colonne de 1 et des coordonnées des PDC sources que l'on peut écrire de la façon suivante :

$$P = \begin{bmatrix} 1 & x_1 & y_1 & z_1 \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ 1 & x_N & y_N & z_N \end{bmatrix} \quad (3.2)$$

Avec N le nombre de paires de PDC et P^T , la transposée de P . Puis, on définit la matrice K qui est composée des distances euclidiennes entre chaque PDC qui doivent être satisfaites pour la morphose :

$$K = \begin{bmatrix} 0 & U(r_{1,2}) & \dots & U(r_{1,N-1}) & U(r_{1,N}) \\ U(r_{2,1}) & 0 & \dots & U(r_{2,N-1}) & U(r_{2,N}) \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ U(r_{N-1,1}) & U(r_{N-1,2}) & \dots & 0 & U(r_{N-1,N}) \\ U(r_{N,1}) & U(r_{N,2}) & \dots & U(r_{N,N-1}) & 0 \end{bmatrix} \quad (3.3)$$

Avec $U(r_{i,j})$ la distance euclidienne entre deux points i et j :

$$U(r_{i,j}) = \sqrt{(x_j - x_i)^2 + (y_j - y_i)^2 + (z_j - z_i)^2} \quad (3.4)$$

Enfin, on a la matrice V qui est composée des nouvelles coordonnées des points obtenus après morphose :

$$V = \begin{bmatrix} x'_1 & y'_1 & z'_1 \\ \dots & \dots & \dots \\ x'_N & y'_N & z'_N \end{bmatrix} \quad (3.5)$$

Maintenant que nous avons décrit la méthode de morphose SPM, nous allons présenter plus en détails les étapes à suivre afin de personnaliser un modèle du VG à partir des segmentations :

Étape 1 : Les contours de l'endocarde et de l'épicarde segmentés à la diastase sur les images ciné-IRM sont d'abord exportés depuis SEGMENT au format STL puis convertis en format xyz à l'aide du logiciel libre MeshLab v2022.02 (Logiciel de traitement de maillage 3D développé par l'Institut des Sciences et Technologies de l'Information du Conseil national de la recherche italien). Le format xyz est un format qui décrit un nuage de points dans lequel les points initialement présents sur le maillage STL sont répertoriés en trois colonnes correspondant aux coordonnées x, y et z. Ils sont enfin importés dans le logiciel MATLAB. Un exemple du format STL issu de SEGMENT sous MeshLab et les points des contours correspondant extraits sous MATLAB sont illustrés sur la **Figure 3.4**.

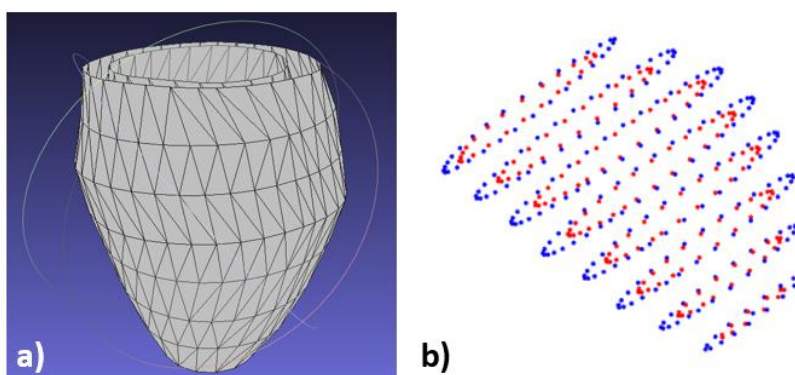


Figure 3.4 Exemple de contours CAX dans MeshLab (a) et les contours importés sur MATLAB sous forme de nuage points (b) avec en un bleu l'épicarde et en rouge, l'endocarde.

Étape 2 : Par la suite, un maillage hexaédrique est généré à partir de la géométrie idéale et les nœuds résultants de ce même maillage ainsi que leurs coordonnées sont également importés dans MATLAB. Un algorithme de recalage en plusieurs étapes a été développé afin d'aligner les contours et les nœuds du modèle idéal dans la configuration utilisée par Abaqus. Tout d'abord, un premier alignement est appliqué à l'aide d'un algorithme de recalage itératif du point le plus proche (*Iterative Closest Point*) entre les contours de l'épicarde correspondant au plan basal des deux nuages de points. La transformation estimée est ensuite utilisée sur le reste des points des contours complets (endocarde et épicarde) et enfin, on vient centrer le nuage de points des contours avec le nuage de points constitués des nœuds du modèle idéal. Le nombre de points présents sur chaque contour est ensuite augmenté par une interpolation de spline.

Étape 3 : Les contours CAX de l'épicaarde sont centrés indépendamment par translation dans le plan de chaque coupe à l'intérieur des contours 3CH et 4CH que l'on considère comme la vérité terrain de la forme de l'épicaarde, sachant que ce dernier est supposé avoir une surface lisse (Tan et al., 2013). Les contours de l'endocarde se trouvant dans le même plan que ceux de l'endocarde correspondant, les translations estimées pour les corrections des contours épicaardiaux sont également valables pour les contours de l'endocarde. L'alignement des contours est illustré sur la **Figure 3.5**.

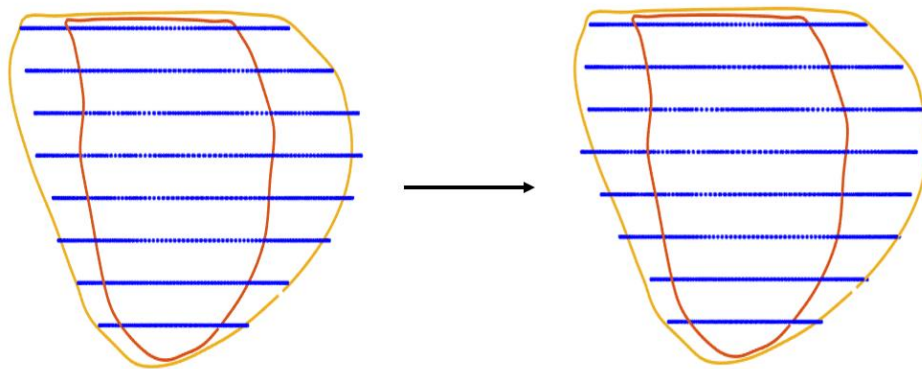


Figure 3.5 Vue de côté d'une correction par translation du mauvais alignement des contours dus aux mouvements respiratoires avec les contours de l'épicaarde en bleu, en vert le contour de la vue 4CH et en rouge le contour de la vue 3CH.

Étape 4 : Ensuite, des PDC sources sont sélectionnés sur les points définissant les surfaces de l'endocarde et de l'épicaarde du maillage idéal. Similairement des PDC cibles sont sélectionnés sur les contours CAX. Chaque PDC cible se voit associé un PDC source selon un critère du plus proche voisin en distance euclidienne. Un PDC est également placé sur l'extrémité de l'apex sur la surface de l'épicaarde du maillage idéal et la position de son homologue a été déterminée en mesurant la distance entre le plan basal et l'apex sur les vues 4CH. Un exemple de sélection de PDC est montré sur la **Figure 3.6**.

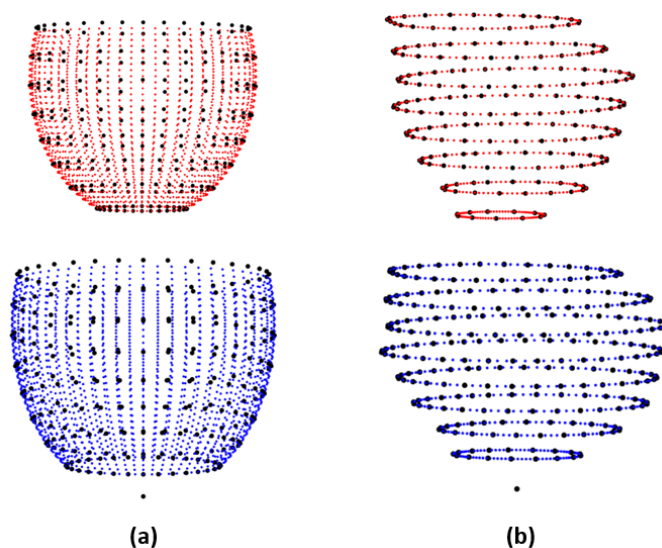


Figure 3.6 Sélection de PDC (points noirs) sur les surfaces du maillage idéal (a) et des contours CAX (b) avec en rouge la surface de l'endocarde, en bleu celle de l'épicaide.

Étape 5 : Enfin, un champ de déformation obtenu par l'algorithme de morphose SPM est estimé entre les PDC cibles et les PDC sources et appliqué aux nœuds du maillage idéal afin de personnaliser la géométrie. Un exemple de morphose peut être visualisé sur la **Figure 3.7**. Les nœuds déformés sont renvoyés sur le logiciel Abaqus et seront utilisés dans le processus de modélisation décrit dans les sections suivantes.

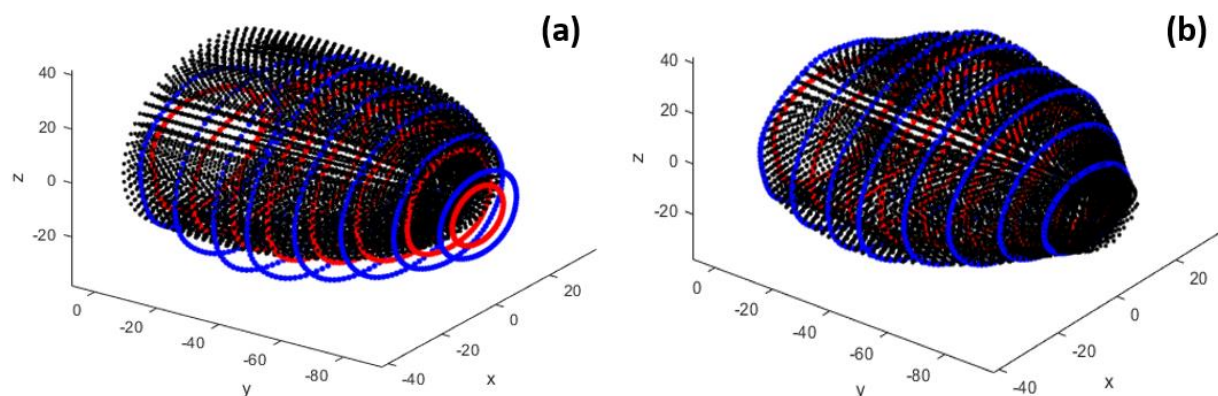


Figure 3.7 Exemple de morphose SPM avec les nœuds du maillage (points noirs) avant transformation (a) et les nœuds du maillage après morphose (b). En bleu les contours de l'épicaide et en rouge ceux de l'endocarde.

Il est important de souligner que la méthode décrite est applicable quelle que soit la densité de maillage choisie sur la géométrie idéale. Des exemples de maillages personnalisés géométriquement sont illustrés sur la **Figure 3.8**.

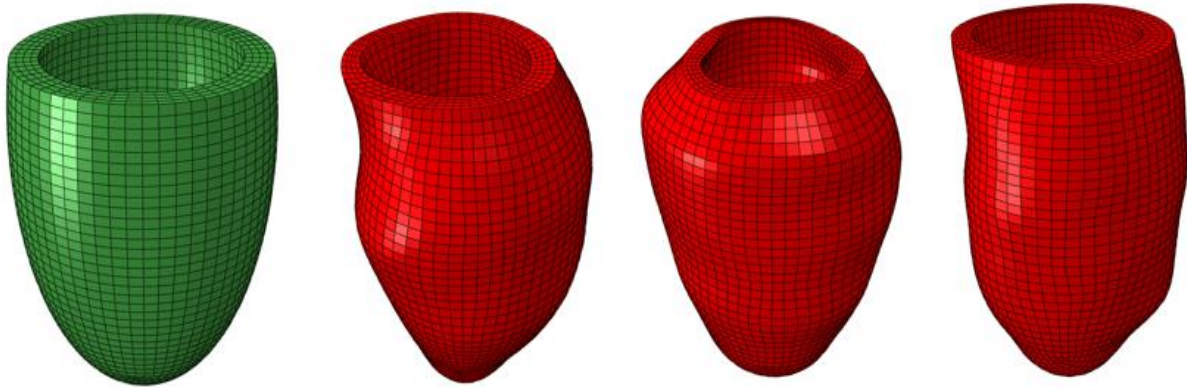


Figure 3.8 Maillage avec la géométrie idéale du VG (vert) et des exemples de personnalisation géométrique par morphose 3D pour trois participants (rouge).

3.4.2 Anisotropie du ventricule gauche

Une fois la géométrie personnalisée, une étape essentielle est la considération de l'anisotropie du myocarde en considérant l'orientation des myofibres dans le modèle. Pour ce faire, la microstructure a été prise en compte dans le module orientation de Abaqus en assignant une orientation locale dans chaque élément du MEF avec une variation linéaire allant de -60° dans la couche d'élément au niveau de l'épicarde jusqu'à 60° dans la couche d'élément de l'endocarde (Miller, R. et al., 2018a; Nasopoulou et al., 2017) d'après les résultats des travaux de Streeter et al. (1969). Un exemple de l'orientation dans la direction des fibres dans un MEF est illustré sur la **Figure 3.9 (a)**.

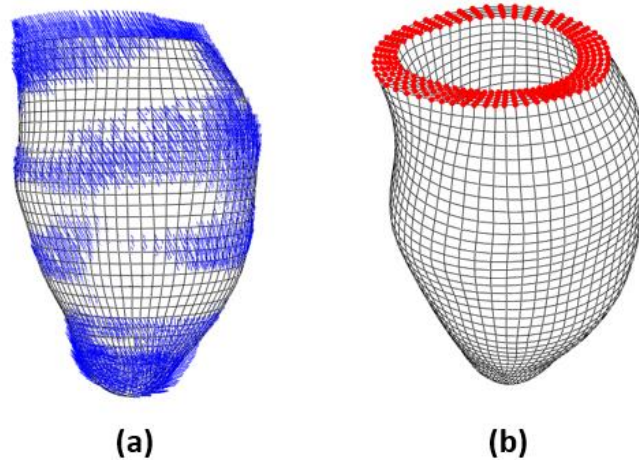


Figure 3.9 Direction des fibres symbolisée par les traits bleus **(a)** et les conditions aux limites avec les nœuds du plan basal fixés (points rouges) dans toutes les directions au cours des simulations **(b)**.

3.4.3 Loi de comportement hyperélastique transverse isotrope

Pour chacun des modèles reconstruits, le myocarde a ensuite été modélisé comme étant un matériau hyperélastique incompressible isotrope transverse à l'aide d'une loi anisotrope de type Fung disponible dans Abaqus (Smith, 2009). La fonction de densité d'énergie de déformation associée à la loi définie par Fung et al. (1979) dans Abaqus s'exprime de la façon suivante :

$$\psi = \frac{1}{2}C(e^Q - 1) \quad (3.6)$$

Avec C en kPa un paramètre représentant la rigidité globale du myocarde et le paramètre Q une fonction des composantes du tenseur des déformations de Green-Lagrange E défini de la façon suivante dans Abaqus (Smith, 2009) :

$$Q = E : B : E \quad (3.7)$$

Avec E le tenseur des déformations de Green-Lagrange exprimé localement :

$$E = \begin{bmatrix} E_{ff} & E_{fs} & E_{fn} \\ E_{fs} & E_{ss} & E_{sn} \\ E_{fn} & E_{sn} & E_{nn} \end{bmatrix} \quad (3.8)$$

Avec les six composantes indépendantes du tenseur des déformations Green-Lagrange E_{ff} , E_{ss} , E_{nn} les déformations dans les directions de la fibre (f), du feuillet (s) et de la normale au feuillet (n), et E_{fs} , E_{fn} , E_{sn} les déformations de cisaillement dans les plans (fs), (fn) et (sn) respectivement (Xi, J. et al., 2013). Et B , un tenseur symétrique d'ordre quatre constitué des paramètres d'anisotropie. Grâce à la représentation de Kelvin pour un tenseur d'ordre quatre avec de petites symétries (Genet, Martin et al., 2016), on peut écrire le tenseur B comme suit avec la définition utilisée dans Abaqus/Standard (Smith, 2009):

$$B = \begin{bmatrix} b_{1111} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & b_{2222} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & b_{3333} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & b_{1212} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & b_{1313} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & b_{2323} \end{bmatrix} \quad (3.9)$$

Par la suite, on définit les paramètres d'anisotropie b_{1111} , b_{2222} , b_{3333} , b_{1212} , b_{1313} , et b_{2323} de façon à obtenir un comportement transverse isotrope (Genet, Martin et al., 2016) :

$$\left\{ \begin{array}{l} b_{1111} = b_f \\ b_{2222} = b_t \\ b_{3333} = b_t \\ b_{1212} = \frac{b_{ft}}{2} \\ b_{1313} = \frac{b_{ft}}{2} \\ b_{2323} = \frac{b_t}{2} \end{array} \right. \quad (3.10)$$

Avec b_f , b_{ft} et b_t qui correspondent respectivement à la réponse mécanique du tissu du myocarde dans la direction de la fibre, dans le plan transverse et dans les plans de cisaillement transverse à la fibre (Nasopoulou et al., 2017). On choisit de fixer ces paramètres de la façon suivante : $b_f = 19.13$, $b_{ft} = 10.67$ et $b_t = 12.76$ d'après les résultats de Xi, J. et al. (2013) pour un participant sain, faisant du paramètre de la rigidité globale C , le seul paramètre à estimer.

En utilisant la formulation de Voigt (Duong et al., 2015), le tenseur des déformations Green-Lagrange peut être réécrit comme suit :

$$E = \begin{bmatrix} E_{ff} & E_{fs} & E_{fn} \\ E_{fs} & E_{ss} & E_{sn} \\ E_{fn} & E_{sn} & E_{nn} \end{bmatrix} \rightarrow E = \begin{bmatrix} E_{ff} \\ E_{ss} \\ E_{nn} \\ 2E_{fs} \\ 2E_{fn} \\ 2E_{sn} \end{bmatrix} \quad (3.11)$$

On peut alors réécrire l'équation (3.2) également à l'aide la notation de Voigt (Duong et al., 2015):

$$Q = E^T \cdot B \cdot E \quad (3.12)$$

On obtient alors pour la forme fonctionnelle de Q :

$$Q = b_f E_{ff}^2 + b_{ft} (2E_{fs}^2 + 2E_{fn}^2) + b_t (E_{ss}^2 + E_{nn}^2 + 2E_{sn}^2) \quad (3.13)$$

Cette forme de Q obtenue est strictement équivalente aux lois de comportement transverses isotropes utilisées dans la littérature (Genet, Martin et al., 2016).

3.4.4 Conditions aux limites et personnalisation des chargements

Les conditions aux limites sont nécessaires à la convergence des MEF. Au cours de cette étude, les nœuds situés sur le plan basal des modèles personnalisés ont été fixés dans toutes les directions au cours de la simulation (Nasopoulou et al., 2017). Un exemple des nœuds concernés par les conditions aux limites peut être observé sur la **Figure 3.9 (b)**. Pour ce qui relève du chargement, dans nos modèles, la nature du chargement était une pression uniforme correspondant à la pression télédiastolique (PTD) des participants. Cette dernière a été obtenue à l'aide du modèle numérique du cœur CircAdapt (Arts et al., 2005). CircAdapt est un modèle libre à paramètres localisés du cœur développé par l'institut CARIM de l'université de Maastricht (Lumens & Delhaas, 2012). Ce dernier permet de simuler le système cardiovasculaire humain avec la possibilité de modifier les paramètres d'entrée du modèle. Au cours de cette étude, le modèle CircAdapt a été utilisée afin d'avoir une estimation de la pression intraventriculaire à partir des mesures issues des acquisitions suivant les travaux de Artz (2019) de façon non invasive par rapport à la mesure par cathéter qui n'est pas recommandée cliniquement pour des sujets sains (Gamba, 2019). Pour ce faire, les paramètres issus de la segmentation (DC) et ceux issus des mesures de tension artérielles (PAS, PAD et FC) ont été utilisés afin d'optimiser les paramètres les plus influents du modèle CircAdapt qui sont : la chute de pression artério-veineuse, la MVG et la contractilité du ventricule gauche (Artz, 2019). Ces paramètres sont alors optimisés en minimisant l'erreur moyenne entre la courbe de volume retournée par le modèle CircAdapt et celle issue de la segmentation sur la vue CAX. Une fois l'optimisation terminée, on obtient une courbe de pression en 25 points qui couvre le cycle cardiaque que l'on viendra synchroniser avec les images ciné-IRM en associant le point où la pression est minimum à la phase de diastase (Gamba, 2019). Une fois la courbe de pression

synchronisée, le premier point de la courbe correspond alors à la PTD qui sera appliquée en tant que chargement dans les modèles pour l'estimation de la rigidité du VG. Au cours des simulations, cette pression a été appliquée linéairement sur la surface de l'endocarde afin de simuler une inflation passive du VG en fin de diastole.

3.5 Procédure d'optimisation de la rigidité du ventricule gauche

Afin de pouvoir estimer la rigidité du VG, on doit d'abord établir une stratégie d'optimisation. Au cours cette étude, une méthode d'optimisation basé sur les déplacements du VG a été utilisée (Miller, R. et al., 2018b; Nasopoulou et al., 2017). Pour ce faire, un champ de déplacement est d'abord estimé à partir des contours CAX segmentés à la diastase et ceux en fin de diastole préalablement. Le champ de déplacement résultant est ensuite interpolé par une méthode d'interpolation cubique aux nœuds du MEF afin de rendre ces déplacements comparables avec les déplacements issus des nœuds du modèle en fin de simulation. Le champ de déplacement interpolé aux nœuds résultant constitue alors les déplacements objectifs pour le processus d'optimisation. La **Figure 3.10** illustre l'estimation du champ de déplacement objectif estimé à partir des contours segmentés.

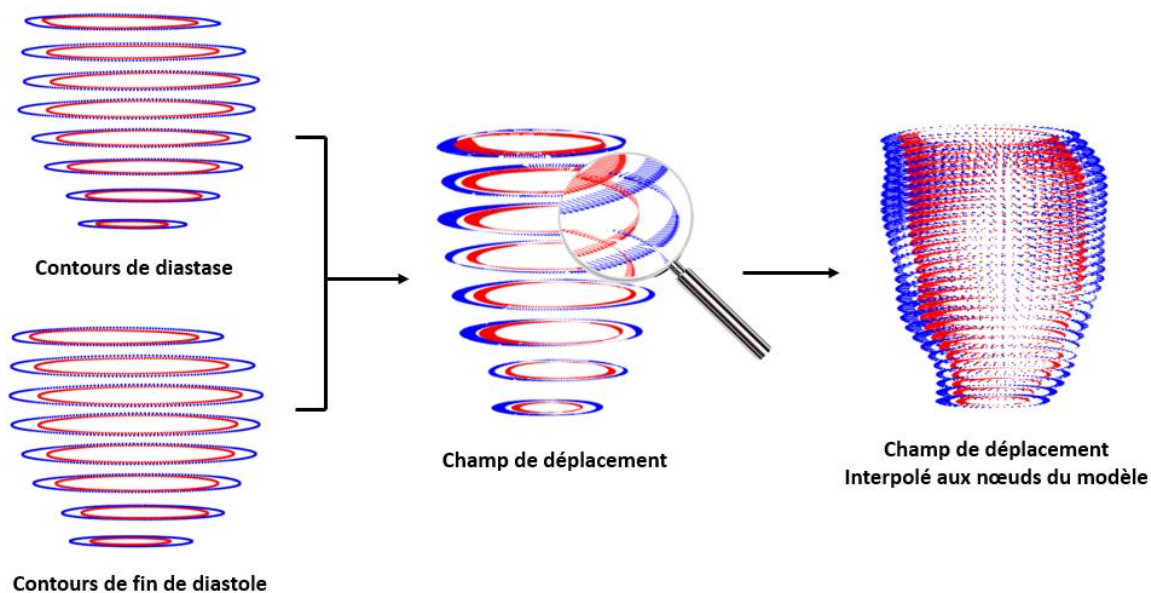


Figure 3.10 Champ de déplacement estimé à partir des contours issus de la segmentation avec les points et flèches rouges font références à l'endocarde et le bleu à l'épicarde.

L'optimisation de la rigidité C a été réalisée avec Abaqus utilisé comme solveur direct avec les conditions de simulation décrites dans les sections précédentes. Seuls les déplacements issus des nœuds sur les surfaces de l'endocarde et de l'épicarde, à l'exception de ceux présents sur le plan basal, ont été considérés lors de l'optimisation, ces derniers étant fixés au cours de la simulation. Durant le processus d'optimisation, notre objectif est de minimiser la racine de l'écart quadratique moyen (REQM) entre les déplacements issus des segmentations et ceux issus de la simulation que l'on exprime avec la fonction objectif suivante :

$$REQM = \sqrt{\frac{\sum^N \sum^{x,y,z} (U_{dat} - U_{sim})^2}{N}} \quad (3.14)$$

Avec U_{dat} les déplacements issus de la segmentation en mm, U_{sim} les déplacements résultants de la simulation également en mm et N le nombre total de nœuds.

L'optimisation a été réalisée avec la méthode de Nelder-Mead à l'aide de la fonction *fminsearch* dans MATLAB pendant laquelle la rigidité du VG a été estimée de façon à minimiser la fonction objectif (3.14). Un organigramme de la procédure d'optimisation peut être visualisée sur la **Figure 3.11**. Le lien entre MATLAB et Abaqus a été établi à l'aide de la toolbox *Abaqus2Matlab* (Papazafeiropoulos et al., 2017). Cette toolbox permet de générer les fichiers d'entrée d'Abaqus, de lancer des simulations depuis MATLAB et facilite le post-traitement des résultats de simulation. Les analyses ont été effectuées dans les locaux de l'École Polytechnique Montréal sur un ordinateur muni d'un processeur Intel Core i7 de 11^{ème} génération à huit cœurs, de 32 Go de mémoire vive et d'une carte graphique NVIDIA GeForce RTX 3060. Dans Abaqus, quatre cœurs parmi les huit disponibles ont été utilisés en parallèle afin de réduire le temps de simulation.

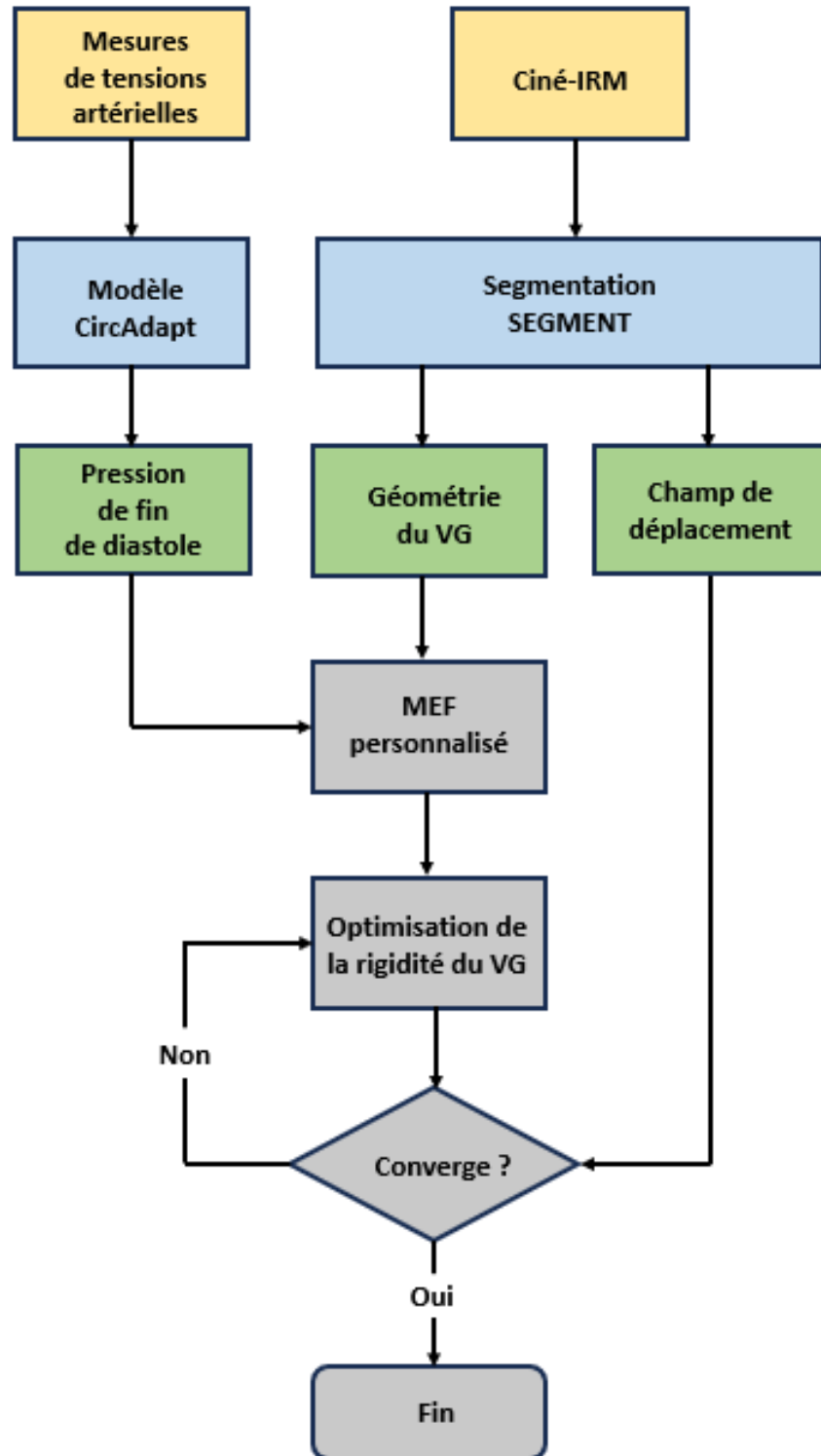


Figure 3.11 Organigramme de la méthode proposée avec en jaune les données d'acquisitions brutes, en bleu les logiciels utilisés pour le traitement, en vert les informations géométriques et de pression dérivées des acquisitions et en gris la procédure d'optimisation à l'aide des éléments finis.

3.5.1 Étude de convergence du maillage

Une étude de convergence du maillage a été réalisée sur le MEF personnalisé d'un participant sélectionné aléatoirement parmi les géométries au repos. Un total de cinq maillages différents a été créé avec différentes densités. Plus précisément des maillages de 1600, 4452, 8256, 13264 et 27190 éléments hexaédriques linéaires avec une formulation hybride (C3D8H). La formulation hybride des éléments est utilisée dans le cas d'un modèle incompressible ou quasi-incompressible (Smith, 2009), ce qui est le cas avec la loi de comportement de matériau utilisée pour le myocarde dans cette étude. Une PTD physiologique de 1.0 kPa a été utilisée comme chargement en considérant les conditions aux limites décrites dans les sections précédentes. L'objectif de cette étude est de déterminer le nombre d'éléments nécessaire à la convergence des critères suivants : contrainte maximum dans le sens de la fibre (S11) au milieu du ventricule, déformation logarithmique maximum dans le sens de la fibre (LE11) et déplacement maximum (Umax) aux nœuds du modèle. Les résultats de l'étude de convergence sont répertoriés dans le **Tableau 3.3**.

Tableau 3.3 Résultats de l'analyse de convergence de maillage

Nombre d'éléments	S11 (kPa)	LE11	Umax (mm)
1600	4.9	0.096	3.75
4452	6.29	0.103	3.65
8256	6.82	0.109	3.63
13264	6.89	0.109	3.64
27190	6.61	0.114	3.64

On constate une différence inférieure à 5% dans le changement de LE11 et de S11 avec des maillages plus fins que 8256 éléments, et une différence inférieure à 1% dans le changement de Umax pour les maillages plus fins que 4452 éléments. On a pu en conclure qu'un minimum de

8256 éléments est requis pour atteindre la convergence du modèle. Dans les prochaines sections, seuls les résultats d'optimisation obtenus avec un maillage de 8256 éléments seront présentés.

3.5.2 Évaluation des reconstructions par morphose

La méthode de morphose SPM peut s'avérer abrupte et compte tenu de cela, nous avons décidé d'évaluer les reconstructions 3D réalisés avec la méthode décrite dans la section 3.4.1. Tout d'abord nous avons évalué la qualité du maillage en quantifiant les éléments tordus qui auraient pu apparaître après morphose. Puis, nous avons évalué la fiabilité du volume reconstruit. Pour ce faire, les volumes de la cavité des modèles du VG reconstruits ont été comparés aux valeurs de volumes issues de la segmentation à la diastase avec le logiciel SEGMENT. Le volume décrit par les nœuds des maillage reconstruits sur la surface de l'endocarde a été calculée à l'aide de la fonction *alphashape* dans MATLAB.

3.5.3 Étude de faisabilité avec données synthétiques

La faisabilité de la méthode d'optimisation proposée a été évaluée en estimant la rigidité du VG avec des données d'entrées connues. Pour ce faire, un modèle idéal correspondant à la géométrie idéale avant morphose et un modèle personnalisé d'un participant avec une rigidité C imposée de 2.0 kPa ont été soumis à une PTD physiologique de 1.0 kPa. Le champ de déplacement résultant aux nœuds des simulations de ces modèles a été utilisée en tant que champ de déplacement objectif. La méthode d'optimisation proposée a alors été appliquée afin de retrouver la rigidité C injectée. Les courbes d'optimisation résultantes de l'étude de faisabilité peuvent être visualisés sur la **Figure 3.12** avec l'évolution de la rigidité C au cours de l'optimisation où on constate que les courbes sont parfaitement superposées. L'évolution de la fonction objectif REQM peut quant à elle être visualisée sur la **Figure 3.13**. La méthode proposée a permis d'estimer la rigidité injectée de 2.0 kPa dans les deux cas de figure sur un total de 16 itérations avec un temps d'optimisation légèrement plus élevée de 16.96 min pour le modèle personnalisé par rapport à 15.76 min pour le modèle idéal.

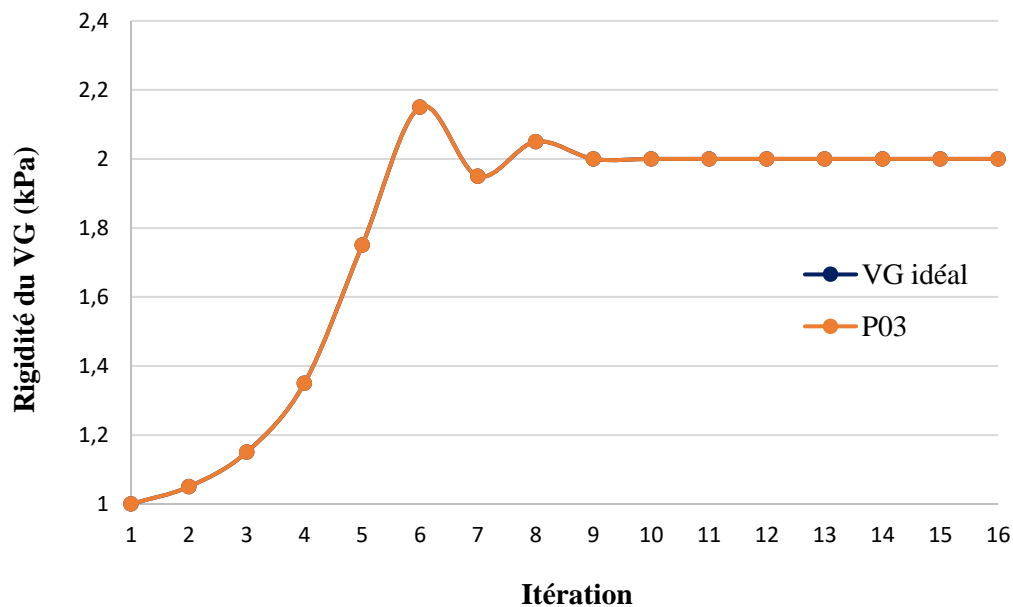


Figure 3.12 Résultats de l'étude de faisabilité avec le changement dans la rigidité du VG au cours de l'optimisation pour un modèle idéal et un modèle personnalisé.

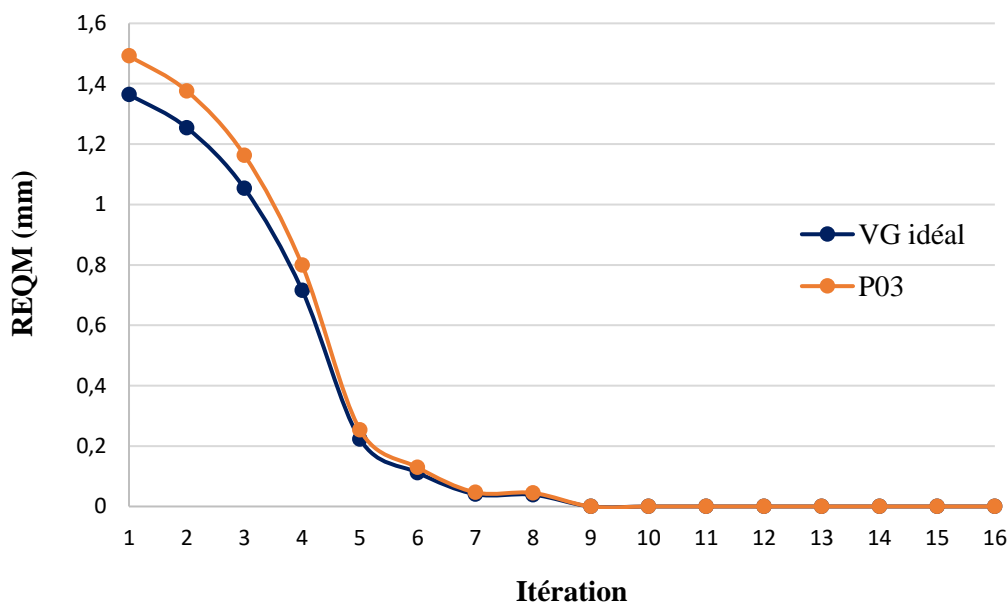


Figure 3.13 Résultats de l'étude de faisabilité avec l'évolution de la valeur de la fonction objectif (REQM) au cours de l'optimisation pour un modèle idéal et un modèle personnalisé.

3.6 Identification de la rigidité du ventricule gauche des participants

Afin d'identifier la rigidité du VG des participants, des MEF personnalisés géométriquement par morphose 3D à partir des segmentations et sur la base du maillage issu de l'analyse de convergence ont été créés. La stratégie d'optimisation proposée a alors été appliquée et les rigidités du VG résultantes pour les trois catégories, repos, effort isométrique et à l'ergomètre ont été comparées.

3.6.1 Validation du modèle

Le modèle proposé dans cette étude a été validé en comparant les valeurs de rigidités optimisées pour les participants au repos à ceux présents dans une étude antérieure réalisée avec le même IRM, la même séquence d'acquisition, le même protocole et avec un MEF avec la diastase également considérée comme configuration de référence pour l'estimation de la rigidité du VG (Gamba, 2019). Dans cette étude, la caractérisation mécanique du VG a été menée sur différentes catégories de sujets comprenant des survivants de leucémie ayant reçu différents dosages d'un médicament anticancéreux.

3.7 Analyse de répétabilité

Au cours de l'étude, les paramètres de la fonction cardiaque ont été mesurés dans les images ciné-IRM à l'aide de la segmentation automatique disponible dans le logiciel SEGMENT. En considérant le fait que, comme mentionné dans la section 3.3, des corrections manuelles ont été effectuées quand cela s'avérait nécessaire, on en déduit que les segmentations sont alors susceptibles d'être impactées par la variabilité inter et intra-opérateur et donc inclure des erreurs qui peuvent venir compromettre la mesure des paramètres. C'est pour cette raison que nous avons décidé d'effectuer une analyse de répétabilité suivant la procédure utilisée par McGibbon (2003) afin d'évaluer la fiabilité des segmentations. Dans ce but, trois opérateurs ont chacun segmentés à trois reprises des séquences d'images ciné-IRM au repos provenant de trois participants différents. Pendant l'analyse, aucun des opérateurs n'avait accès aux résultats des autres opérateurs ni aux informations des participants analysés. Les paramètres mesurés issus des segmentations considérés pour l'étude de répétabilité sont le VTD, le VTS, le VES, la FE et la MVG (Yin, G. et al., 2022). L'Analyse de variance (ANOVA) à 2 facteurs sur des mesures répétées a été utilisée pour chaque

paramètre issu des segmentations des différents opérateurs et les termes de variances résultants ont été utilisés afin de calculer le coefficient de corrélation intra-classe (ICC) de la façon suivante :

$$ICC = \frac{MSBS - MSE}{MSBS + (k - 1)MSE + \frac{k}{n}(MSBM - MSE)} \quad (3.15)$$

Avec MSBS la variance inter-sujets, MSBM la variance inter-opérateur et MSE la variance de l'erreur, k le nombre d'opérateurs et n le nombre de sujets.

L'évaluation de la répétabilité a été conduite en appliquant les seuils de fiabilité décrits par Collins et De Luca (1993) pour l'interprétation des valeurs d'ICC : les valeurs d'ICC inférieures à 0.4 ont été associées à une mauvaise fiabilité, les valeurs entre 0.4 et 0.75 à une fiabilité modérée et les valeurs supérieures à 0.75 furent associées à une excellente fiabilité.

3.8 Analyse de sensibilité sur les paramètres d'entrée du modèle

Une analyse de sensibilité a été réalisée afin d'analyser l'impact des paramètres d'entrée du modèle sur l'optimisation de la rigidité du VG. Pour ce faire, trois modèles reconstruits au repos ont été sélectionnés aléatoirement parmi les six participants (P01, P03 et P04). L'analyse de sensibilité a été conduite en faisant varier individuellement les paramètres suivants : la PTD utilisée comme chargement, la distribution des fibres dans les couches des modèles et le niveau de bruit présent dans le champ de déplacement objectif. L'analyse de sensibilité sur la pression intraventriculaire appliquée dans les modèles a été réalisée en faisant varier la PTD autour de la valeur physiologique télédiastolique de 1.0 kPa, allant de 0.5 kPa à 1.5 kPa avec un pas de 0.25 kPa. Dans cette étude, une orientation transmurale de l'orientation des fibres de $-60/+60^\circ$ a été considérée, l'analyse de sensibilité sur l'orientation des fibres à travers le myocarde a été réalisée afin d'évaluer l'impact de ce choix de modélisation. Pour ce faire, l'orientation maximale des fibres a été variée entre deux bornes extrêmes de $-30^\circ/30^\circ$ à $-90^\circ/90^\circ$ avec un pas absolu de 15° tout en conservant une PTD de 1.0 kPa pour le chargement. Dans le but d'évaluer la robustesse de notre stratégie d'optimisation à la qualité des images ciné-IRM, une analyse de sensibilité au bruit a été réalisée uniquement sur un participant (P01). Sachant que le bruit présent dans les images IRM peut être modélisé comme

un bruit gaussien additif (Chaudhari & Kulkarni, 2021; Miller, Renee, 2018), un bruit gaussien a alors été ajouté aux déplacements issus de la segmentation utilisés pour l'optimisation à l'aide de la fonction *randn* dans MATLAB avec une amplitude correspondant à un pourcentage de l'écart-type des déplacements mesurés en x, en y et en z. Une PTD constante de 1.0 kPa a également été considérée au cours de cette analyse. La rigidité a été optimisée pour les pourcentages de bruit entre 5% et 50 % et réalisée sur un total de 30 optimisations afin de capturer l'aspect aléatoire du bruit (Miller, Renee, 2018) et les résultats ont été comparés à la valeur de rigidité de référence obtenue sans bruit. L'amplitude du bruit a été déterminée à l'aide de l'expression suivante :

$$\sigma_{\text{bruit}} = N_{\%} \cdot \sigma_u \quad (3.16)$$

Avec σ_{bruit} l'amplitude du bruit gaussien ajoutée, $N_{\%}$ le pourcentage de bruit et σ_u l'écart-type des déplacements mesurés sur les contours issus de la segmentation.

3.9 Méthodes d'analyse statistique

Dans cette étude, les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Statistica v14.0.1 (TIBCO Software, Palo Alto, CA, États-Unis). Les valeurs des paramètres des variables continues sont présentés sous la forme moyenne \pm écart-type. Pour l'analyse statistique, la normalité des données a été vérifiée l'aide du test de Shapiro-Wilk et le test de sphéricité de Mauchley a été utilisé afin de vérifier l'égalité des variances dans le cadre de tests sur des mesures répétées. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide d'une ANOVA à 1 facteur sur des mesures répétées (rANOVA) tandis que l'ANOVA de Friedmann a été utilisée dans les cas d'absence de normalité des données. Le test post-hoc de Tukey HSD a été utilisé pour les comparaisons multiples. Au cours de cette étude, une p-valeur inférieure à 0.05 a été considérée comme étant statistiquement significative dans le cas de toutes nos analyses.

CHAPITRE 4 RÉSULTATS

Dans ce chapitre, on présente les résultats obtenus à l'aide des MEF personnalisés pour la caractérisation mécanique du VG à l'effort. Premièrement, on présente les résultats de l'étude de répétabilité menée sur les segmentations. Puis, on reporte les résultats de l'analyse de la fonction cardiaque des participants ainsi que les comparaisons entre le repos et l'effort. Enfin, on présente les résultats de rigidités du VG issus de la méthode inverse d'estimation menée sur les MEF patients-spécifiques au repos et pour les deux catégories d'effort, isométrique et à l'ergomètre.

4.1 Résultats de l'analyse de répétabilité

La répétabilité inter-opérateur et intra-opérateur a été évaluée à l'aide du coefficient ICC sur les paramètres de la géométrie cardiaque retournés par des mesures répétées avec le logiciel SEGMENT. La répétabilité inter-opérateur a été évaluée comme étant excellente pour le VTD et la MVG (ICC : entre 0.82 et 0.94) et comme étant modérée pour le VTS, le VES et la FE (ICC : entre 0.41 et 0.61). Pour ce qui est de la répétabilité intra-opérateur, cette dernière a été évaluée comme étant excellente pour tous les paramètres (ICC : entre 0.96 et 0.99). D'après les résultats on peut en conclure sur une répétabilité modérée à excellente des mesures issues des segmentations avec le logiciel SEGMENT.

4.2 Résultats de l'analyse de la fonction cardiaque

Les résultats des paramètres issus des segmentations sur les images ciné-IRM des participants au repos et pour les deux catégories d'effort sont répertoriés dans le **Tableau 4.1** sous forme de moyenne et d'écart-type. Les mêmes participants ayant été soumis aux acquisitions repos et à l'effort, seule la MVG mesurée au repos a été reportée. Quant aux paramètres de tensions artérielles et de fréquence cardiaque mesurés au cours des acquisitions, ils sont reportés dans le **Tableau 4.2** également sous la forme moyenne et d'écart-type.

Tableau 4.1 Paramètres globaux de la fonction cardiaque issus de la segmentation sur SEGMENT présentée sous la forme de moyenne \pm écart-type.

	Repos	Isométrique	Ergomètre
VTD (ml)	146.83 \pm 20.03	145.67 \pm 29.55	123.40 \pm 4.62
VTS (ml)	60.33 \pm 12.23	60.67 \pm 17.56	44.40 \pm 9.32
VES (ml)	86.67 \pm 10.23	85.17 \pm 15.50	74.40 \pm 14.08
FE (%)	59.17 \pm 3.87	58.83 \pm 5.42	62.40 \pm 8.02
DC (l/min)	5.58 \pm 0.54	6.20 \pm 0.82	7.66 \pm 1.26
MVG (g)	95.17 \pm 12.09	-	-

À partir de la **Tableau 4.1**, on constate que le VTD des participants à l'ergomètre est inférieur à celui reporté au repos et à l'effort isométrique, mais on constate également que l'écart type est considérablement plus faible à l'ergomètre. Cependant, pas de différence statistiquement significative n'a été identifiée pour cette variable (rANOVA $p > 0.1$). La même tendance peut être constatée pour le VTS à l'ergomètre qui est significativement inférieur aux VTS reportés au repos et à l'effort isométrique (rANOVA $p < 0.05$). Le VES à l'ergomètre est légèrement inférieur par rapport aux autres groupes, mais pas de différence statistiquement significative n'a été détectée (rANOVA $p > 0.1$). La FE est légèrement plus élevée à l'ergomètre mais encore une fois, aucune différence statistiquement notable n'a pu être identifiée (rANOVA $p > 0.1$). Le DC est plus élevé à l'effort, mais seul le DC à l'ergomètre est significativement supérieur à celui mesuré au repos (rANOVA $p < 0.05$).

Tableau 4.2 Paramètres mesurés avec le tensiomètre de l’Invivio Expression (PAS et PAD) et par l’ECG (FC) pendant les acquisitions présentées sous la forme de moyenne \pm écart-type.

	Repos	Isométrique	Ergomètre
PAS (mmHg)	116.50 \pm 15.24	127.83 \pm 13.53	126.40 \pm 13.79
PAD (mmHg)	65.17 \pm 17.97	72.50 \pm 13.81	65.20 \pm 17.73
FC (bpm)	65.17 \pm 7.25	74.17 \pm 10.65	104.60 \pm 18.69

Les mesures au repos montrent une PAS inférieure par rapport aux deux protocoles d’effort, mais aucune différence statistiquement significative n’a été identifiée (rANOVA $p > 0.1$). La PAD tend à être plus élevée à l’effort isométrique, mais encore une fois, aucune différence significative avec les autres conditions d’acquisitions (rANOVA $p > 0.1$). La FC à l’effort isométrique est légèrement plus élevée qu’au repos, mais seule la FC à l’ergomètre est significativement plus élevée que les autres conditions (rANOVA $p < 0.05$).

4.3 Résultats de l’analyse de sensibilité

Les résultats de l’analyse de sensibilité sur la pression sont illustrés sur la **Figure 4.1** et nous montrent que la rigidité du VG augmente proportionnellement avec la PTD comme attendu (Gamba, 2019). On remarque également que la rigidité augmente d’environ 2 kPa à chaque pas de 0.5 kPa de la PTD, ce qui souligne l’impact important de la pression de chargement sur l’estimation de la rigidité. Les résultats sur la sensibilité au changement de l’orientation des fibres peuvent être visualisés sur la **Figure 4.2**. Ils montrent que la rigidité décroît quand on tend vers une distribution $-90/90^\circ$ à l’exception de P04 où il y a une légère décroissance, mais ensuite se rigidifie jusqu’à dépasser P01 et P03. On remarque aussi que plus l’angle augmente, plus les valeurs de rigidité semblent converger autour de 4.6 kPa.

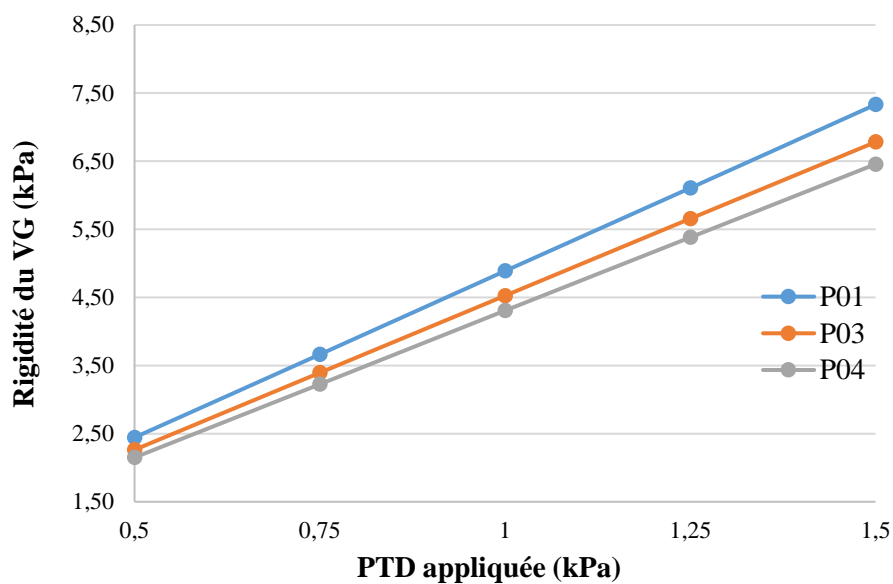


Figure 4.1 Résultats du changement dans la rigidité du VG par rapport à la variation de PTD appliquée.

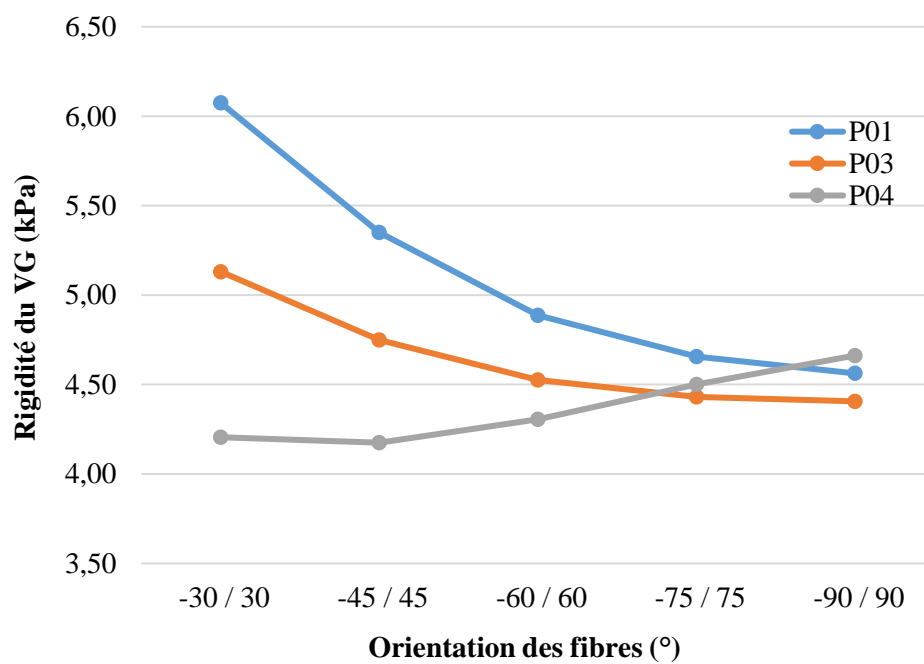


Figure 4.2 Résultats du changement dans la rigidité du VG par rapport à la variation de l'orientation dans la couche des MEF.

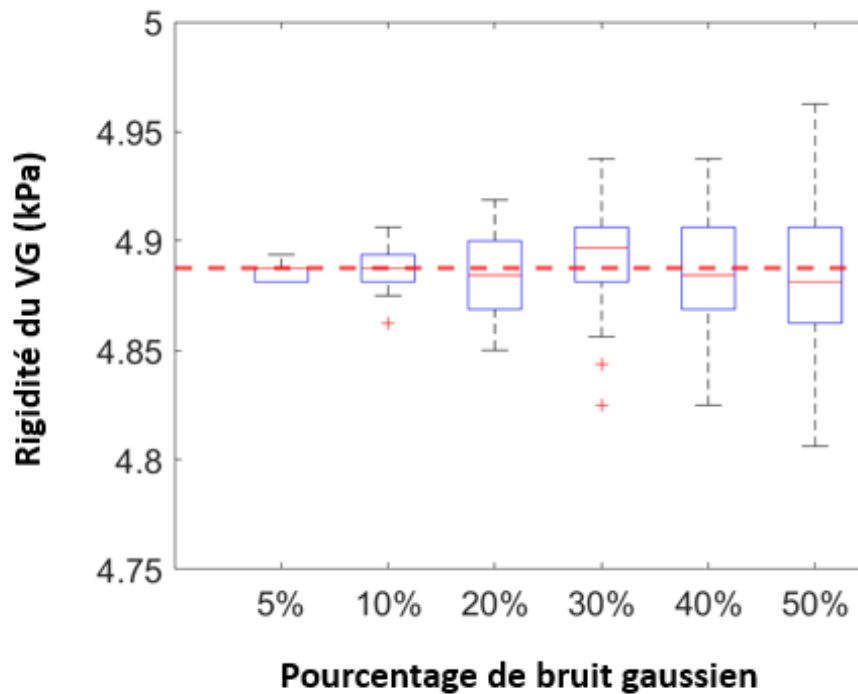


Figure 4.3 Résultats du changement dans la rigidité du VG en considérant différents niveaux de bruit gaussien. La valeur de référence est représentée par la ligne rouge en pointillée (4.89 kPa). Le box plot montre les médianes, les quartiles inférieurs et supérieurs ainsi que les valeurs aberrantes.

La **Figure 4.3** montre les résultats de l'analyse de sensibilité sur le bruit présent dans le champ de déplacement objectif sous forme d'un box plot. On constate que la variance dans l'estimation de la rigidité augmente avec l'amplitude du bruit gaussien ajoutée comme attendu (Miller, Renee, 2018). On relève qu'avec un niveau de bruit de 50%, l'erreur d'estimation maximum relevée est de 1.5% par rapport à la valeur de rigidité de référence estimée sans bruit, ce qui nous permet de conclure sur la robustesse de notre stratégie d'optimisation basée sur les déplacements face à la qualité des données.

4.4 Évaluation des reconstructions par morphose 3D

Les résultats de l'évaluation des reconstructions par éléments finis des participants peuvent être visualisé sur la **Figure 4.4** pour ce qui de la qualité du maillage. Tandis que les résultats relatifs à la comparaison entre les volumes reconstruits et ceux mesurés dans SEGMENT sont reportés dans le **Tableau 4.3**.

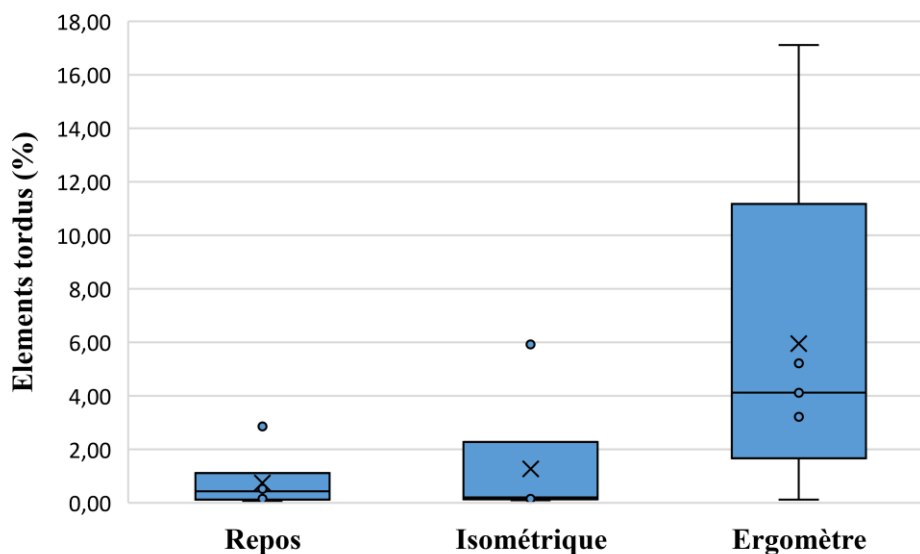


Figure 4.4 Pourcentage d'éléments tordus dans les maillages reconstruits.

On relève qu'en moyenne on se retrouve avec seulement 0.74% d'éléments tordus pour les reconstructions au repos, 1.27% pour ceux à l'effort isométrique et 5.96% à l'ergomètre. On a pu également constater que pour la majorité, ces éléments tordus se situent dans la zone apicale. La raison de leur apparition peut être due au manque d'informations géométriques au niveau de l'apex dans notre méthode de morphose, et cette dernière est abordée dans le prochain chapitre.

Tableau 4.3 Comparaison entre les volumes de l'endocarde reconstruits par élément finis et les volumes de l'endocarde mesurés sur SEGMENT.

Cohorte	Catégorie	Volume mesuré à la diastase (ml)	Volume reconstruit à la diastase (ml)	Erreur relative (%)
P01	Repos	132	123.36	6.5
P02	Repos	134	124.41	7.2
P03	Repos	139	131.39	5.5
P04	Repos	109	102.31	6.1
P05	Repos	119	107.31	9.8
P06	Repos	157	147.59	6.0
P01	Isométrique	133	122.78	7.7
P02	Isométrique	138	130.80	5.2
P03	Isométrique	145	135.58	6.5
P04	Isométrique	77	73.23	4.9
P05	Isométrique	115	100.56	12.6
P06	Isométrique	162	151.98	6.2
P01	Ergomètre	102	95.40	6.5
P03	Ergomètre	117	111.76	4.5
P04	Ergomètre	102	100.66	1.3
P05	Ergomètre	115	106.43	7.5
P06	Ergomètre	116	111.05	4.3

À partir du **Tableau 4.3**, on constate que l'erreur relative entre le volume reconstruit dans les MEF et le volume segmenté à la diastase est d'environ 7% pour les reconstructions au repos et à l'effort isométrique, 5% pour l'ergomètre et de 6% globalement. De façon similaire que pour l'apparition d'éléments tordus, le manque d'information géométrique sur la forme de l'apex peut venir impacter la reconstruction du volume total de l'endocarde. Néanmoins, cette erreur de reconstruction reste globalement faible.

4.5 Identification de la rigidité du ventricule gauche des participants

Les PTD des participants ont été estimées à l'aide du modèle CircAdapt à partir des paramètres issus de la segmentation (DC et FE) et ceux issus des mesures de tensions (PAS et PAD). Les résultats sont répertoriés dans le **Tableau 4.4** pour les trois conditions. On constate que la PTD est légèrement supérieure à l'effort isométrique et moins élevée à l'ergomètre mais aucune différence significative n'a été détectée (ANOVA de Friedmann $p > 0.1$). On remarque également que pour le sujet P04, la PTD a significativement augmentée à l'ergomètre alors qu'elle a diminué pour les autres participants. Les PTD estimées ont été appliquées en tant que chargement dans les MEF reconstruits afin d'appliquer la méthode d'optimisation de la rigidité du VG des participants.

Tableau 4.4 Résumé des valeurs de PTD estimées avec le modèle CircAdapt.

Cohorte	Repos	Isométrique	Ergomètre
P01	1.42	1.35	1.41
P02	1.3	2.1	-
P03	1.35	1.11	0.71
P04	1.2	1.16	3.35
P05	1.54	3.15	1.19
P06	3.41	2.13	0.8
Moyenne	1.70	1.83	1.26
Écart-type	0.84	0.79	1.08

D'après le **Tableau 4.4**, on remarque que les PTD estimées au repos sont légèrement supérieures à 1.0 kPa à l'exception de P06 avec une PTD de 3.41 kPa drastiquement plus élevée que les autres. Pour l'effort isométrique, on constate une augmentation de la pression chez P02 et P05 de presque le double de celle estimée au repos et également une légère diminution chez P01, P03, P04 et P06. À l'ergomètre, on constate une diminution nette de la PTD chez P03, P05 et P06 avec des valeurs inférieures à 1.0 kPa pour P03 et P06. Chez le sujet P01, la PTD est restée identique à l'ergomètre par rapport au repos et on remarque une augmentation significative de la pression chez P04 avec une PTD de 3.35 kPa bien supérieure à celle des autres sujets pour l'ergomètre.

4.5.1 Validation du modèle au repos

Dans un premier temps, nous avons validé notre MEF en comparant les rigidités du VG obtenu chez les participants au repos avec ceux obtenus dans une étude antérieure sur des survivants de leucémies ayant reçu différents dosages d'un médicament anticancéreux (Gamba, 2019). Selon le dosage reçu, ces derniers ont été classés selon trois groupes de niveaux de risque pour leur santé, risque standard, risque élevé et ceux qualifiés de risque élevé ayant reçu un traitement cardioprotecteur. Dans cette étude, la rigidité du VG a également été estimée en fin de diastole en considérant la diastase comme configuration de référence pour la reconstruction de MEF personnalisés. La comparaison des rigidités estimées est répertoriée dans le **Tableau 4.5** et sachant que dans la loi de comportement utilisée par Gamba (2019), la rigidité est définie comme la moitié de C, les valeurs ont alors été multipliées par un facteur 2 pour la cohérence des comparaisons.

Tableau 4.5 Comparaison entre la rigidité du VG estimée par une étude antérieure et la rigidité au repos de l'étude actuelle présenté sous la forme de moyenne \pm écart-type.

Études	Catégorie de sujet	Rigidité du VG (kPa)
Gamba (2019)	Risque standard	8.0 ± 2.6
	Risque élevé	7.0 ± 2.2
	Risque élevé avec traitement cardioprotecteur	7.4 ± 2.6
Étude actuelle	Sain	8.93 ± 5.15

Il est important de souligner que l'étude de Gamba (2019) comprenait également des sujets sains. Cependant, à cause de la piètre qualité des mesures réalisées sur ces participants, les résultats obtenus sur ces derniers n'ont pas été répertoriés ici. Nous avons donc décidé de comparer nos résultats au repos avec ceux obtenus avec le groupe ayant le risque de développer une cardiomyopathie le plus faible (Risque standard). À partir du **Tableau 4.5**, on remarque que notre stratégie d'optimisation de la rigidité du VG a permis de prédire des valeurs avec un ordre de

grandeur en accord avec les résultats de Gamba (2019). On constate également que la rigidité estimée au repos dans notre étude est légèrement plus élevée que pour les sujets du groupe risque standard.

4.5.2 Estimation de la rigidité à l'effort

La rigidité du VG des participants a ensuite été estimée dans les deux catégories d'effort, isométrique et à l'ergomètre, puis comparée aux valeurs obtenues au repos. Les résultats ont été présentés sous la forme d'un box plot sur la **Figure 4.5** mais aussi les résultats détaillés pour chaque sujet dans le **Tableau 4.6**.

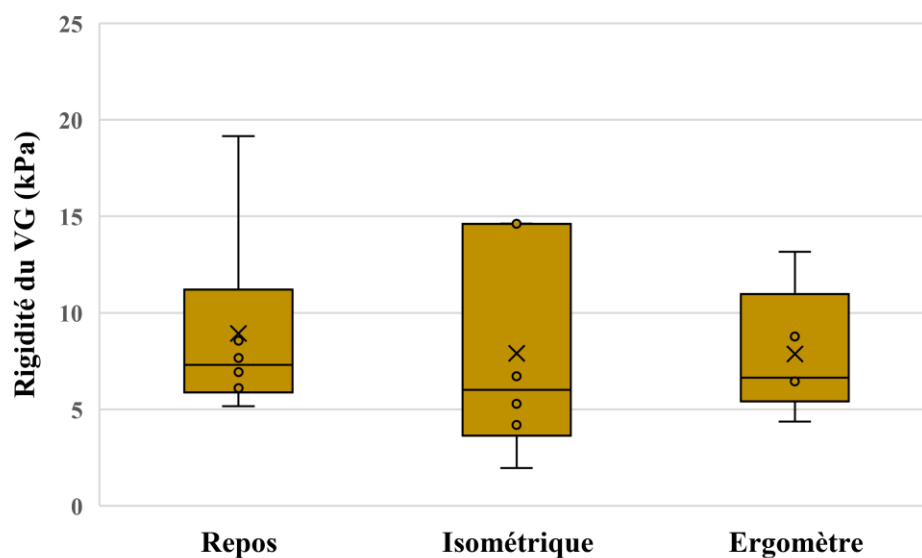


Figure 4.5 Rigidité du VG estimée des participants au repos, à l'effort isométrique et à l'ergomètre.

Tableau 4.6 Résumé des valeurs de rigidité du VG estimées au repos et à l'effort.

Cohorte	Repos	Isométrique	Ergomètre
P01	6.94	6.72	4.36
P02	7.66	4.20	-
P03	6.10	5.29	8.77
P04	5.16	1.95	13.17
P05	8.55	14.63	6.63
P06	19.16	14.61	6.45
Moyenne	8.93	7.90	7.88
Écart-type	5.15	5.43	3.34

D'après le **Tableau 4.6**, on constate que les rigidités estimées du VG des participants tendent à être plus élevées au repos bien que la PTD de chargement soit légèrement supérieure à l'effort isométrique. Mais, on remarque également que pour les valeurs de rigidités restent similaires pour les deux types d'effort. Néanmoins, aucune différence statistiquement significative n'a été relevée entre les trois catégories (ANOVA de Friedman $p > 0.1$). On remarque que l'écart-type est plus élevé au repos et à l'effort isométrique. Ceci est dû à la présence de valeurs aberrantes dont deux d'entre elles sont issues du même participant, P06. Pour ce dernier, les PTD estimées à l'aide du modèle CircAdapt étaient de 3.41 kPa au repos et 2.13 kPa à l'effort isométrique, ce qui est bien supérieur aux PTD des autres participants dans ces mêmes catégories. Similairement pour P05 qui s'est vu attribué une pression de 3.15 kPa à l'effort isométrique. La pression ayant un effet important dans la méthode d'estimation, comme montré avec l'étude de sensibilité, cette dernière a grandement impacté la rigidité estimée. Un exemple de distribution des contraintes et des déformations pour un MEF patient-spécifique (P03) avec rigidité optimisée est illustré sur la **Figure 4.6**, les contraintes sont exprimées en MPa en raison du système d'unités utilisé dans Abaqus au cours de cette étude.

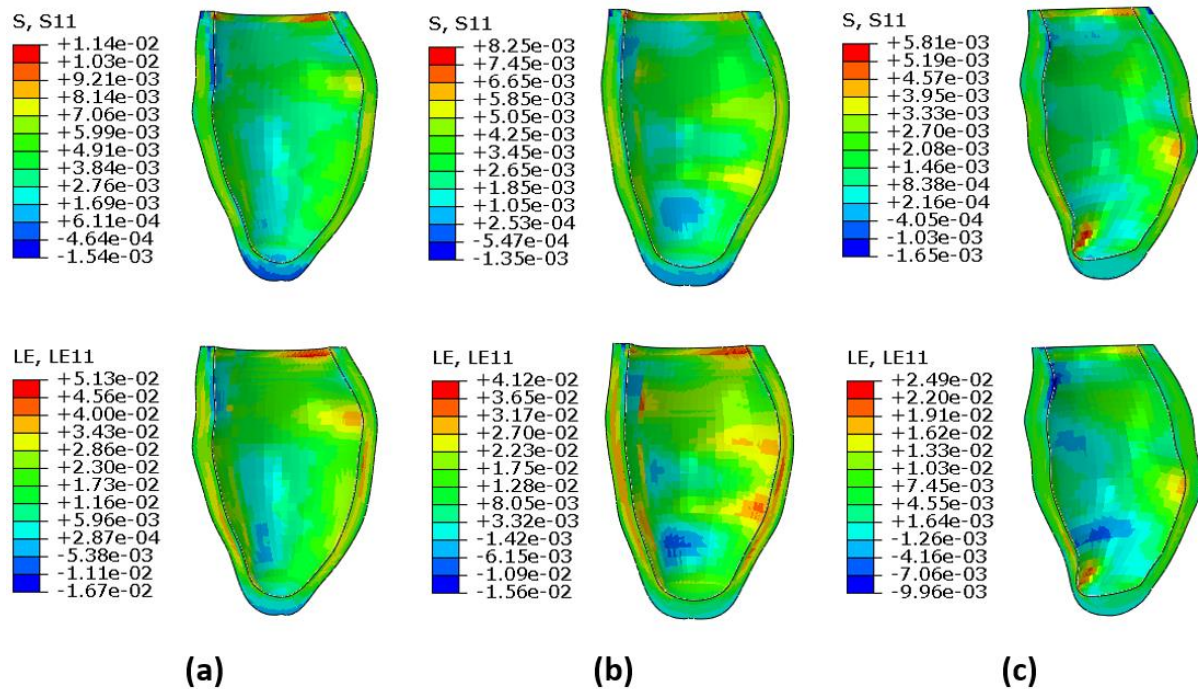


Figure 4.6 Exemples de distribution des contraintes (S11) en MPa et de déformation (LE11) dans le sens des fibres pour le MEF personnalisé de P03 au repos (a), à l'effort isométrique (b) et à l'ergomètre (c).

Les distributions des contraintes et des déformations des autres participants sont illustrées en Annexe. Chez le sujet P01, on constate une diminution des contraintes et des déformations à l'effort isométrique mais une augmentation des déformations à l'ergomètre et plus particulièrement au milieu du ventricule. Chez P02, les contraintes et les déformations sont globalement plus élevées à l'effort isométrique avec une déformation plus importante située dans la zone basale à l'effort isométrique. Pour P03, les contraintes et les déformations sont moins élevées à l'effort mais on a relevé une déformation plus élevée au milieu du ventricule pour l'effort isométrique. Chez P04, on constate une augmentation des contraintes et des déformations à l'effort mais de façon beaucoup plus prononcée à l'effort isométrique. On constate également des déformations plus élevées dans la zone basale pour l'ergomètre. Dans le cas de P05, on remarque une augmentation globale des contraintes et des déformations à l'effort isométrique et une diminution de ces mêmes paramètres à l'ergomètre. Et enfin pour P06, on constate une diminution des contraintes et des déformations à l'effort bien que plus prononcée à l'ergomètre. On remarque également une concentration de

contraintes et de déformations dans la zone basale au repos et à l'effort isométrique et moins prononcée à l'ergomètre par rapport à une concentration de ces mêmes paramètres dans le milieu du ventricule à l'ergomètre.

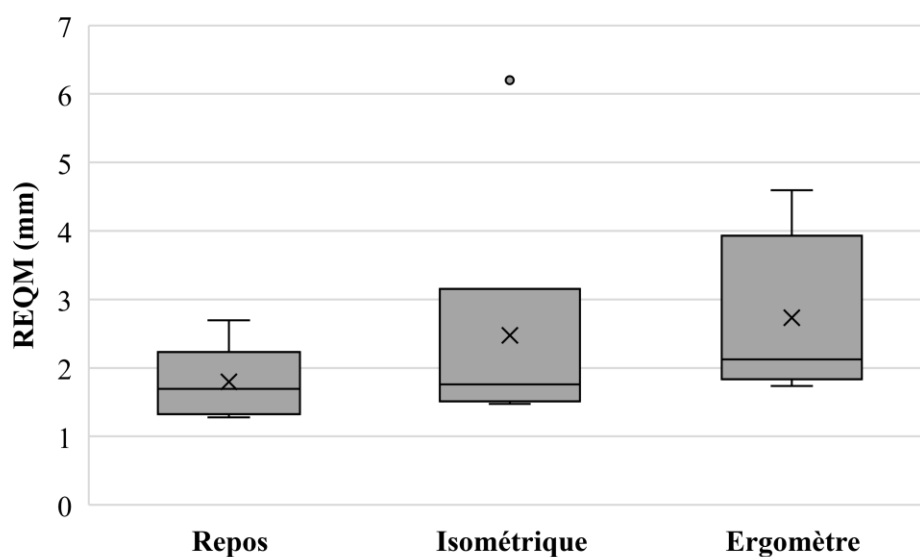


Figure 4.7 REQM résultant de l'optimisant de la rigidité du VG pour les trois catégories, repos, isométrique et ergomètre.

La REQM qui représente l'erreur d'optimisation a également été analysée, un box plot des erreurs d'optimisation est montré sur la **Figure 4.7**. On constate, pour ce qui est de l'erreur d'optimisation, elle est inférieure au repos par rapport aux autres catégories, mais aucune différence significative n'a été détectée (ANOVA de Friedman $p > 0.1$). Cette différence peut s'expliquer par la présence d'artéfacts de mouvements dans les images acquises à l'effort dus à l'intensification des mouvements respiratoires causés par l'exercice (Craven et al., 2020). La méthode d'optimisation étant basée sur une comparaison des déplacements issus des images ciné-IRM, on suspecte que les artéfacts de mouvements aient pu impacter l'estimation de la rigidité.

CHAPITRE 5 DISCUSSION GÉNÉRALE

Dans cette étude, des MEF personnalisés de participants sains reconstruits dans le cadre d'exercices physiques ont été utilisés dans une procédure d'optimisation afin de caractériser mécaniquement leur comportement à l'effort. Tout d'abord, une évaluation de la fonction cardiaque des participants a été réalisée en analysant les images ciné-IRM collectées au repos et dans deux catégories d'effort différentes, isométrique et à l'ergomètre. Par la suite, ces valeurs ont été comparées aux valeurs obtenues au repos. Il a été relevé que les valeurs de VTD mesurées chez les participants restent relativement identiques à l'effort isométrique et diminuent à l'ergomètre par rapport au repos à l'exception du sujet P04. Cette chute du VTD à l'ergomètre est plus prononcée que pour des études précédentes chez des sujets sains où ce dernier restait inchangé ou augmentait légèrement (Holwerda et al., 2006; Steding-Ehrenborg et al., 2013). Cette différence peut s'expliquer par la différence dans le protocole à l'ergomètre où l'intensité de l'exercice menant à une FC élevée aurait pu réduire le temps de remplissage diastolique et donc le volume présent dans le VG en fin de diastole (Kagami et al., 2022). On note également que le sujet P04 a réagi différemment que les autres à l'effort dans le cas du VTD dont la valeur a considérablement diminué à l'effort isométrique et est resté identique à l'ergomètre ce qui est l'inverse des autres participants. On estime alors que le sujet P04 ne pourrait pas totalement être considéré comme un sujet sain dû à un comportement cardiaque relativement différent des autres sujets, ces différences sont également illustrées dans certains des autres paramètres volumiques par la suite. Pour le VTS on a pu constater la même tendance chez la majorité des sujets qu'avec le VTD, les valeurs restent stables à l'effort isométrique et diminuent à l'ergomètre à l'exception des sujets P04 et P05. La valeur de VTS chez le sujet P04 diminue à l'effort isométrique mais aussi à l'ergomètre alors que chez le sujet P05, le VTS est resté identique au repos et dans les deux catégories d'effort. Dans le cas du VES, on a relevé que les valeurs mesurées restent stables à l'effort isométrique à l'exception d'une augmentation chez P02 et d'une diminution chez P04. A l'ergomètre, on a relevé une augmentation du VTS chez P04, une diminution plus prononcée chez P03 et P06 et des valeurs relativement identiques pour P01 et P05 par rapport au repos. Les valeurs mesurées de FE restent quant à elles stables dans les deux catégories d'effort à l'exception d'une augmentation chez P04. Le DC est quant à lui identique à l'effort isométrique chez P01, P03, P04 et P06 et a légèrement augmenté chez P02 et P05. A l'ergomètre on a pu constater une plus grande augmentation du DC chez les

sujets à l'exception de P05 où il a très peu augmenté et P06 où il est resté identique. L'augmentation du DC s'explique par l'augmentation significative de la FC à l'ergomètre par rapport au repos ($p < 0.05$) avec des valeurs avoisinant 100 bpm contre des valeurs autour de 75 bpm à l'effort isométrique et 65 bpm au repos. Nous avons également constaté une différence dans la qualité des images ciné-IRM. En effet, l'effort physique en IRM vient altérer la qualité des acquisitions à cause des mouvements respiratoires des sujets. Cependant, on a pu constater que la qualité des images à l'ergomètre a été beaucoup plus impactée que celles à l'effort isométrique qui ont une qualité équivalente aux images acquises au repos. Bien que des différences aient été relevées à l'effort parmi les indicateurs de la fonction cardiaque issus des segmentations, seuls le VTS et le DC à l'ergomètre se sont révélés être significativement différents des valeurs obtenues au repos ($p < 0.05$). Ces différences pour ces paramètres à l'ergomètre sont intimement liées. En effet, l'augmentation de la FC à l'ergomètre entraîne une augmentation du DC afin de subvenir aux besoins de l'organisme pendant l'exercice physique. Donc, on se trouve avec un volume sanguin inférieur dans le VG en fin de systole. L'absence de différence significative chez les autres paramètres peut s'expliquer par le manque de contrôle sur l'effort exercé par les participants. En effet, dans le cadre de l'effort isométrique, on avait un contrôle sur le Valsalva mais pas sur la pression exercée sur les balles, ce qui peut induire des différences entre les sujets. Alors que pour l'ergomètre, il a été difficile d'atteindre la puissance théorique calculée pour les participants et il a été d'autant plus dur de la maintenir sur la dernière phase du protocole, ce qui a pu induire des variations entre les différents participants.

Les mesures de tensions artérielles prises pendant les acquisitions ont également été analysées afin d'évaluer l'effet des deux catégories d'effort. Pour la PAS, on a remarqué une nette augmentation à l'effort isométrique chez les sujets sauf chez P04 où cette dernière est restée constante. On constate une légère augmentation de la PAS à l'ergomètre, encore une fois à l'exception de P04 qui garde une valeur identique à celle mesurée au repos. Quant à la PAD, on a pu relever une augmentation à l'effort isométrique de façon similaire que pour la PAS à l'exception d'une diminution pour P04. Pour l'ergomètre, on a pu remarquer une diminution de la PAD chez les sujets P03 et P04, une légère augmentation chez P01 et P05, et une valeur identique à celle relevée au repos pour P06. D'après ce qui a été dit précédemment, on remarque que l'effort n'a pas le même effet d'un sujet à l'autre. On constate également que le protocole d'effort isométrique est plus à même de faire augmenter la pression artérielle notamment la PAD par rapport à l'ergomètre

qui aura plutôt tendance à augmenter la fréquence cardiaque de façon significative. Cette différence dans l'effet des protocoles était attendue étant donné que l'effort isométrique est un effort inotrope. Cette analyse a également permis d'extraire les données géométriques nécessaires à la conception de MEF personnalisés géométriquement par morphose 3D et le nombre d'éléments utilisés dans les modèles reconstruits résulte d'une étude de convergence de maillage. Le modèle numérique du cœur CircAdapt a été utilisé afin de faire une estimation non invasive de la pression intraventriculaire en fin de diastole des participants qui a ensuite été utilisée comme chargement dans les MEF. Bien que l'effort ait impacté les valeurs de pression intraventriculaire chez les participants, aucune différence significative n'a été détectée ($p > 0.1$). En effet, l'effort n'a pas eu le même effet sur la PTD des sujets, ce que l'on pourrait également expliquer par le manque de contrôle sur l'effort exercé et donc sur les mesures de tension artérielle utilisées pour l'estimation de la PTD.

Une méthode d'optimisation basée sur les déplacements du VG a ensuite été proposée dans le but de caractériser mécaniquement le VG des participants. Cette méthode a d'abord été appliquée sur des données synthétiques afin d'en évaluer la faisabilité. Ensuite, elle a été appliquée sur les MEF personnalisés reconstruits au repos et les résultats ont été comparés avec ceux obtenus dans une étude antérieure pour valider notre modèle. La méthode a ensuite été étendue aux MEF reconstruits à l'effort isométrique et à l'ergomètre et les résultats furent comparés à ceux obtenus au repos. D'après les résultats, on relève que les valeurs de rigidité supérieures à 10 kPa correspondent aux sujets pour lesquels une PTD nettement supérieure à 2 kPa a été estimée. Sachant que la valeur de pression intraventriculaire physiologique en fin de diastole est autour de 1.0 kPa, on considère les valeurs de rigidités obtenues avec ces pressions comme étant des valeurs aberrantes. L'amplitude des valeurs de pression associées à ces valeurs aberrantes peut s'expliquer par notre méthode d'estimation de la pression avec CircAdapt. En effet, seulement 5 paramètres sur un total 23 ont été personnalisés dans le modèle CircAdapt. Une personnalisation limitée a pu empêcher le modèle de totalement capturer le comportement cardiaque chez certains participants et donc de conduire à des valeurs de PTD au-delà des standards. Globalement, les résultats montrent que la rigidité obtenue au repos est légèrement supérieure à celles obtenues pour les deux catégories d'effort, même avec des conditions de chargement d'intensité différentes, mais rien de significatif ($p > 0.1$). L'absence de différence ici était attendue de par le fait que la rigidité du VG n'est pas censée varier chez des sujets sains entre le repos et l'effort.

Grâce aux rigidités estimées, nous avons pu simuler la fin de diastole chez les sujets au repos et à l'effort. Les contraintes et les déformations présentes dans le myocarde en fin de simulation ont également été analysées. On constate que l'augmentation ou la diminution globale des contraintes dans les modèles cités précédemment va de pair avec l'augmentation ou la diminution de la pression dans le ventricule gauche. En effet, pour plusieurs sujets, les contraintes étaient plus élevées à l'effort isométrique alors que peu de changements ont été relevés à l'ergomètre. L'effort isométrique est supposé faire grimper la PTD, donc l'augmentation des contraintes pour ce protocole était attendue. À l'ergomètre, on vient essentiellement augmenter la fréquence cardiaque, on ne s'attend donc pas à des variations au niveau des contraintes dans le VG.

5.1 Limites de l'étude

La présente étude rencontre certaines limites. Nous avons eu l'opportunité d'effectuer des acquisitions avec deux protocoles d'effort différents et les mouvements respiratoires induits par l'exercice peuvent créer des artéfacts dans les images et venir compromettre l'analyse des images et donc l'évaluation des indicateurs de la fonction cardiaque (Craven et al., 2020). Ce phénomène était beaucoup plus prononcé sur les images ciné-IRM issues du protocole avec ergomètre de par la nature de cet exercice à augmenter de façon significative la fréquence cardiaque et les variations de cette dernière pour un ciné-IRM contrôlé par ECG peuvent impacter la qualité de l'acquisition (Nacif et al., 2012). Pour ce qui est de l'effort en lui-même, on a constaté des effets différents sur les sujets, notamment à l'effort isométrique. Bien qu'avec ce type d'effort, on ait l'avantage de ne pas augmenter considérablement la fréquence cardiaque, nous n'avions pas autant de contrôle au cours du protocole qu'avec l'ergomètre où l'on avait un retour sur la puissance de pédalage des participants. En effet, pendant le protocole d'effort isométrique, nous n'avions pas de retour sur la force exercée sur les balles d'exercice de la part des sujets.

Dans les acquisitions ciné-IRM utilisée pour la reconstruction des MEF, on était limité à une dizaine de coupes pour la vue CAX pour la précision spatiale et 25 phases pour la précision temporelle. Un nombre supérieur de coupes demanderait un temps d'acquisition supérieur, mais permettrait d'avoir une reconstruction plus fidèle de la géométrie du VG, mais également une meilleure estimation du champ de déplacement utilisée pour l'optimisation de la rigidité. Tandis qu'avec une précision temporelle de seulement 25 phases pour l'ergomètre, on peut ne pas détecter

des changements dans le VG durant un effort intense qui seraient observables avec un nombre supérieur de phases.

Au niveau de la reconstruction, on a pu constater la présence d'éléments tordus dans les maillages résultants de la personnalisation par morphose, cela peut venir du fait que dans la méthode de morphose proposée, la majorité des PDC utilisés sont localisés sur la surface de l'endocarde et de l'épicarde, mais qu'un seul PDC est considéré sur l'apex, ce qui a pour conséquence que la transformation sera de moins bonne qualité dans cette zone du VG et donc favoriser l'apparition d'éléments tordus. Une autre conséquence du manque de données au niveau de la zone apicale pour la morphose a été de légères erreurs dans la reconstruction du volume de l'endocarde par éléments finis.

On a également rencontré certains obstacles au cours de la modélisation du VG dans notre étude. Dans l'absence de mesures de pression réelle, la PTD des participants a été estimée à l'aide du modèle CircAdapt à partir de mesures de tensions réalisées en mêmes temps que les acquisitions ciné-IRM. Cependant, cette dernière ne reflète qu'une estimation de la pression réelle des participants. La pression de chargement ayant un impact significatif dans l'estimation des propriétés mécaniques du VG comme illustrée avec l'étude de sensibilité, il se peut que l'utilisation d'une pression approximée ait introduit des erreurs dans les résultats de rigidités obtenus. La configuration de référence pour les simulations qui a été considérée dans notre étude est la diastase en sachant que c'est le moment où la pression dans le VG est la plus faible, cependant cette dernière n'est pas nulle pour autant et ne représente qu'une approximation de la géométrie de référence. L'ajout d'une phase de succion dans le VG pourrait permettre d'obtenir une configuration de référence à un niveau de pression nul (Stimm et al., 2022). Au cours de cette étude, la méthode d'estimation de la rigidité s'est déroulée sur la période de fin de diastole et donc, ne permet d'évaluer que les propriétés mécaniques passives du VG. Au cours de la modélisation, la distribution des fibres dans la paroi du VG était identique pour tous les participants en raison de l'absence de données histologiques qui leur était propre. L'anisotropie jouant un rôle important le comportement mécanique du VG, une distribution des fibres personnalisée pour les sujets permettrait de mieux identifier les différences dans la rigidité du VG. Puis, seules les propriétés passives du VG ont été considérées dans notre étude, il serait intéressant de considérer les propriétés actives du cœur en simulant également la période de systole afin d'évaluer la différence dans la contractilité du VG entre le repos et l'effort.

Dans cette étude, des modèles ont été reconstruits pour six participants au repos et à l'effort isométrique, et sur uniquement cinq d'entre eux à l'ergomètre. Le nombre de sujets considéré ici est amplement suffisant dans le cas d'une étude de faisabilité d'un modèle à l'effort. Cependant, on a des raisons de penser que la taille de la cohorte a pu impacter la puissance des tests statistiques et donc notre capacité à évaluer les différences dans les indicateurs de la fonction cardiaque entre le repos et l'effort. Si l'on devait étendre la méthode d'estimation de la rigidité du VG à l'effort à des patients pathologiques, il serait pertinent de considérer un nombre plus large de sujets si l'on veut détecter les changements dans la rigidité du myocarde.

CHAPITRE 6 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

6.1 Synthèse du travail

Pour conclure, cette étude avait pour objectif d'établir la faisabilité d'un MEF personnalisé à partir du VG à partir d'images ciné-IRM collectées à l'effort et de l'utiliser dans une méthode inverse afin d'en estimer le paramètre mécanique passif. Après une étape de segmentation, les données géométriques du VG ont servi à reconstruire un modèle éléments finis de ce dernier avec une méthode de morphose 3D de type SPM. Le myocarde a été considéré dans les modèles comme étant un matériau hyperélastique incompressible isotrope transverse. La pression utilisée en tant que chargement dans les MEF a été estimée de façon totalement non invasive à l'aide du modèle CircAdapt à partir de données issues de la segmentation mais aussi à l'aide de mesures de tensions réalisées en parallèles des acquisitions. La rigidité globale du VG a été estimée à l'aide d'une stratégie d'optimisation basée sur les déplacements mesurés dans les images ciné-IRM. La faisabilité de la méthode a été évaluée sur des données synthétiques et a par la suite été appliquée sur les MEF patients-spécifiques reconstruits au repos et à l'effort. La méthode proposée a permis d'estimer la rigidité du VG au repos et pour les deux catégories d'effort. Cette étude a également permis de démontrer la faisabilité d'un MEF patient-spécifique à l'effort. La rigidité du VG étant considéré comme un indicateur potentiel de la fonction cardiaque, la méthode développée dans cette étude pourrait être étendue à des patients pathologiques afin de détecter des changements dans le myocarde à l'effort qui ne seraient pas présents au repos.

6.2 Futures directions

Les études précédentes qui avaient pour but d'estimer les paramètres mécaniques passifs du VG étaient basées sur des images ciné-IRM collectées au repos. Notre étude est, à ce jour, la première à réaliser une estimation de la rigidité du VG à l'effort à partir de séquences ciné-IRM réalisées à l'effort. La méthode décrite dans ce mémoire ayant été uniquement appliquée sur des participants sains, il serait intéressant de l'étendre à une cohorte de sujets pathologiques. Pour ce faire, de possibles améliorations de la méthode proposée dans cette étude sont décrites par la suite.

Tout d'abord, une première étape serait de réaliser des acquisitions ciné-IRM avec une résolution temporelle supérieure pour le cycle cardiaque, ce qui pourrait nous aider à détecter des changements géométriques dans le VG plus précisément qu'avec seulement 25 phases et donc d'améliorer l'évaluation de la fonction cardiaque, mais également notre méthode de reconstruction 3D. Cela vaut également pour la résolution spatiale en augmentant le nombre de coupes dans la vue CAX à 12-14 contours, ce qui aurait pour conséquence un calcul des volumes plus précis lors de la segmentation, mais augmenterait également la fiabilité du champ de déplacement estimé en fin de diastole pour l'optimisation de la rigidité. Dans cette étude, la durée d'une acquisition SAX était d'environ 1 min 50 s comprenant 5 phases d'apnée et augmenter les résolutions temporelles et spatiales est coûteux en temps d'acquisition. Cela aurait pour effet d'allonger la durée de l'apnée et donc d'être une source d'inconfort pour les sujets. Ensuite, dans le but d'améliorer les reconstructions, il serait bon de collecter plus de PDC sur l'ensemble du VG mais aussi d'implémenter un algorithme d'amélioration de la qualité du maillage résultant de la personnalisation géométrique. En effet, la transformation géométrique par morphose SPM peut s'avérer abrupte et cela limiterait l'apparition d'éléments déformés, ce qui serait bénéfique pour les simulations. Et, pour terminer, il serait pertinent d'inclure la simulation du cycle cardiaque complet comprenant la systole et la diastole dans son intégralité dans les MEF. La systole nécessitant l'implémentation des propriétés mécaniques actives du myocarde, la loi de comportement proposée dans notre étude est insuffisante. Cela nécessiterait de créer une sous-routine Abaqus afin de considérer à la fois le comportement mécanique passif et actif du VG comme par exemple à l'aide d'un modèle de Hill. L'ajout de la période de systole permettrait alors de venir évaluer la contractilité du VG à l'effort.

RÉFÉRENCES

- Adigopula, S., & Grapsa, J. (2018). Advances in Imaging and Heart Failure: Where are we Heading? *Card Fail Rev*, 4(2), 73-77. <https://doi.org/10.15420/cfr.2018.5.2>
- Armstrong, W. F., & Zoghbi, W. A. (2005). Stress echocardiography: current methodology and clinical applications. *J Am Coll Cardiol*, 45(11), 1739-1747. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.12.078>
- Arts, T., Delhaas, T., Bovendeerd, P., Verbeek, X., & Prinzen, F. (2005). Adaptation to mechanical load determines shape and properties of heart and circulation: The CircAdapt model. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 288, H1943-1954. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00444.2004>
- Artz, T. (2019). *Caractérisation de la cardiotoxicité induite par la doxorubicine : modélisation avec le modèle CircAdapt* [Mémoire de maîtrise, Polytechnique Montréal]. <https://publications.polymtl.ca/3939/>
- Asner, L., Hadjicharalambous, M., Chabiniok, R., Peresutti, D., Sammut, E., Wong, J., . . . Nordsletten, D. (2016). Estimation of passive and active properties in the human heart using 3D tagged MRI. *Biomech Model Mechanobiol*, 15(5), 1121-1139. <https://doi.org/10.1007/s10237-015-0748-z>
- Balaban, G., Finsberg, H., Funke, S., Haland, T. F., Hopp, E., Sundnes, J., . . . Rognes, M. E. (2018). In vivo estimation of elastic heterogeneity in an infarcted human heart. *Biomech Model Mechanobiol*, 17(5), 1317-1329. <https://doi.org/10.1007/s10237-018-1028-5>
- Behar, J. M., Rajani, R., Pourmorteza, A., Preston, R., Razeghi, O., Niederer, S., . . . Rinaldi, C. A. (2017). Comprehensive use of cardiac computed tomography to guide left ventricular lead placement in cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*, 14(9), 1364-1372. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.04.041>
- Berggren, K., Hedstrom, E., Steding Ehrenborg, K., Carlsson, M., Engblom, H., & Ostenfeld, E. (2020). Multiple convolutional neural networks for robust myocardial segmentation. *proceedings of SSBA*.
- Biga, L., Quick, D., Dawson, S., Harwell, A., Hopkins, R., Kaufmann, J., . . . Runyeon, J. (2019). *Anatomy & Physiology*. Oregon State Open Educational Resources.
- Bookstein, F. L. (1989). Principal warps: thin-plate splines and the decomposition of deformations. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 11(6), 567-585. <https://doi.org/10.1109/34.24792>
- Borlaug, B. A., Nishimura, R. A., Sorajja, P., Lam, C. S., & Redfield, M. M. (2010). Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*, 3(5), 588-595. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930701>
- Bovendeerd, P. H., Arts, T., Delhaas, T., Huyghe, J. M., Campen, D. H. v., & Reneman, R. S. (1996). Regional wall mechanics in the ischemic left ventricle: numerical modeling and dog experiments. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 270(1), H398-H410. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1996.270.1.H398>

- Butler, J. (2007). The emerging role of multi-detector computed tomography in heart failure. *J Card Fail*, 13(3), 215-226. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2006.11.014>
- Canada, A. d. l. S. P. d. Rapport du Système canadien de surveillance des maladies chroniques : Les maladies du cœur au Canada, 2018. Rapport. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/maladies-et-affections/rapport-maladies-coeur-canada-2018.html>
- Chabiniok, R., Wang, V. Y., Hadjicharalambous, M., Asner, L., Lee, J., Sermesant, M., . . . Nordsletten, D. A. (2016). Multiphysics and multiscale modelling, data–model fusion and integration of organ physiology in the clinic: ventricular cardiac mechanics. *Interface Focus*, 6(2), 20150083. <https://doi.org/doi:10.1098/rsfs.2015.0083>
- Chaudhari, A., & Kulkarni, J. (2021). Noise estimation in single coil MR images. *Biomedical Engineering Advances*, 2, 100017. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bea.2021.100017>
- Collins, J. J., & De Luca, C. J. (1993). Open-loop and closed-loop control of posture: A random-walk analysis of center-of-pressure trajectories. *Experimental Brain Research*, 95(2), 308-318. <https://doi.org/10.1007/BF00229788>
- Cook, C., Cole, G., Asaria, P., Jabbour, R., & Francis, D. P. (2014). The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol*, 171(3), 368-376. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.12.028>
- Corral-Acero, J., Margara, F., Marciniak, M., Rodero, C., Loncaric, F., Feng, Y., . . . Lamata, P. (2020). The ‘Digital Twin’ to enable the vision of precision cardiology. *European Heart Journal*, 41(48), 4556-4564. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa159>
- Costa, K. D., Hunter, P. J., Rogers, J. M., Guccione, J. M., Waldman, L. K., & McCulloch, A. D. (1996). A three-dimensional finite element method for large elastic deformations of ventricular myocardium: I--Cylindrical and spherical polar coordinates. *J Biomech Eng*, 118(4), 452-463. <https://doi.org/10.1115/1.2796031>
- Costa, K. D., Hunter, P. J., Wayne, J. S., Waldman, L. K., Guccione, J. M., & McCulloch, A. D. (1996). A three-dimensional finite element method for large elastic deformations of ventricular myocardium: II--Prolate spheroidal coordinates. *J Biomech Eng*, 118(4), 464-472. <https://doi.org/10.1115/1.2796032>
- Craven, T. P., Tsao, C. W., La Gerche, A., Simonetti, O. P., & Greenwood, J. P. (2020). Exercise cardiovascular magnetic resonance: development, current utility and future applications. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 22(1), 65. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00652-w>
- Daubert, M. A., Sivak, J., Dunning, A., Douglas, P. S., Coyne, B., Wang, T. Y., . . . Velazquez, E. J. (2020). Implications of Abnormal Exercise Electrocardiography With Normal Stress Echocardiography. *JAMA Internal Medicine*, 180(4), 494-502. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.6958>
- de Boode, W. P., Hopman, J. C., Daniels, O., van der Hoeven, H. G., & Liem, K. D. (2007). Cardiac output measurement using a modified carbon dioxide Fick method: a validation study in ventilated lambs. *Pediatr Res*, 61(3), 279-283. <https://doi.org/10.1203/pdr.0b013e318030d0c6>

- Demer, L. L., & Yin, F. C. (1983). Passive biaxial mechanical properties of isolated canine myocardium. *J Physiol*, 339, 615-630. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1983.sp014738>
- Dokos, S., Smaill, B. H., Young, A. A., & LeGrice, I. J. (2002). Shear properties of passive ventricular myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 283(6), H2650-2659. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00111.2002>
- Doyle, M. G., Tavoularis, S., & Bougault, Y. (2013). SIMULATION OF THE STATIC INFLATION OF THE PASSIVE LEFT VENTRICLE TO AN END-DIASTOLIC STATE. *Transactions of the Canadian Society for Mechanical Engineering*, 37(4), 1091-1104. <https://doi.org/10.1139/tcsme-2013-0093>
- Dudzinski, D., Gilstrap, L., Bhatia, S., & Weiner, R. (2014). Dobutamine stress echocardiography: a review and update. *Research Reports in Clinical Cardiology*. <https://doi.org/10.2147/rrcc.S43947>
- Duong, M. T. n., Itskov, M., & Weichert, D. (2015). *Hyperelastic Modeling and Soft-Tissue Growth Integrated with the Smoothed Finite Element Method-SFEM*.
- Franzone, P. C., Guerri, L., Pennacchio, M., & Taccardi, B. (1998). Spread of excitation in 3-D models of the anisotropic cardiac tissue. II. Effects of fiber architecture and ventricular geometry. *Math Biosci*, 147(2), 131-171. [https://doi.org/10.1016/s0025-5564\(97\)00093-x](https://doi.org/10.1016/s0025-5564(97)00093-x)
- Fung, Y. C., Fronek, K., & Patitucci, P. (1979). Pseudoelasticity of arteries and the choice of its mathematical expression. *Am J Physiol*, 237(5), H620-631. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1979.237.5.H620>
- Gamba, M. (2019). *Subtle Changes in Hyperelastic Properties of Myocardium With Cardiotoxicity Remodeling From Cardiac Magnetic Resonance* [Mémoire de maîtrise, Polytechnique Montréal]. <https://publications.polymtl.ca/3846/>
- Gao, H., Li, W. G., Cai, L., Berry, C., & Luo, X. Y. (2015). Parameter estimation in a Holzapfel-Ogden law for healthy myocardium. *J Eng Math*, 95(1), 231-248. <https://doi.org/10.1007/s10665-014-9740-3>
- Genet, M., Chuan Lee, L., Ge, L., Acevedo-Bolton, G., Jeung, N., Martin, A., . . . Guccione, J. M. (2015). A Novel Method for Quantifying Smooth Regional Variations in Myocardial Contractility Within an Infarcted Human Left Ventricle Based on Delay-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *J Biomech Eng*, 137(8), 081009. <https://doi.org/10.1115/1.4030667>
- Genet, M., Lee, L. C., Kuhl, E., & Guccione, J. (2016). Abaqus/Standard-based quantification of human cardiac mechanical properties.
- Genet, M., Lee, L. C., Nguyen, R., Haraldsson, H., Acevedo-Bolton, G., Zhang, Z., . . . Guccione, J. M. (2014). Distribution of normal human left ventricular myofiber stress at end diastole and end systole: a target for in silico design of heart failure treatments. *J Appl Physiol (1985)*, 117(2), 142-152. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00255.2014>
- Gerach, T., Appel, S., Wilczek, J., Golba, K. S., Jadczyk, T., & Loewe, A. (2022). Dyssynchronous Left Ventricular Activation is Insufficient for the Breakdown of Wringing Rotation. *Frontiers in Physiology*, 13. Original Research. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.838038>

- Goldkorn, R., Naimushin, A., Rozen, E., & Freimark, D. (2020). Early post-stress decrease in cardiac performance by impedance cardiography and its relationship to the severity and extent of ischemia by myocardial perfusion imaging. *BMC Cardiovasc Disord*, 20(1), 354. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01639-2>
- Groenewegen, A., Rutten, F. H., Mosterd, A., & Hoes, A. W. (2020). Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*, 22(8), 1342-1356. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1858>
- Guan, D., Mei, Y., Xu, L., Cai, L., Luo, X., & Gao, H. (2022). Effects of dispersed fibres in myocardial mechanics, Part I: passive response. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 19(4), 3972-3993. <https://doi.org/10.3934/mbe.2022183>
- Guccione, J. M., Costa, K. D., & McCulloch, A. D. (1995). Finite element stress analysis of left ventricular mechanics in the beating dog heart. *J Biomech*, 28(10), 1167-1177. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(94\)00174-3](https://doi.org/10.1016/0021-9290(94)00174-3)
- Guccione, J. M., McCulloch, A. D., & Waldman, L. K. (1991). Passive material properties of intact ventricular myocardium determined from a cylindrical model. *J Biomech Eng*, 113(1), 42-55. <https://doi.org/10.1115/1.2894084>
- Gültekin, O., Sommer, G., & Holzapfel, G. A. (2016). An orthotropic viscoelastic model for the passive myocardium: continuum basis and numerical treatment. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 19(15), 1647-1664. <https://doi.org/10.1080/10255842.2016.1176155>
- Gusso, S., Salvador, C., Hofman, P., Cutfield, W., Baldi, J. C., Taberner, A., & Nielsen, P. (2012). Design and testing of an MRI-compatible cycle ergometer for non-invasive cardiac assessments during exercise. *Biomed Eng Online*, 11, 13. <https://doi.org/10.1186/1475-925x-11-13>
- Hassaballah, A. I., Hassan, M. A., Mardi, A. N., & Hamdi, M. (2013). An inverse finite element method for determining the tissue compressibility of human left ventricular wall during the cardiac cycle. *PLoS One*, 8(12), e82703. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082703>
- Hobbs, F. D., Davis, R. C., & Lip, G. Y. (2000). ABC of heart failure: Heart failure in general practice. *BMJ*, 320(7235), 626-629. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7235.626>
- Holmes, A. A., Scollan, D. F., & Winslow, R. L. (2000). Direct histological validation of diffusion tensor MRI in formaldehyde-fixed myocardium. *Magnetic Resonance in Medicine*, 44(1), 157-161. [https://doi.org/https://doi.org/10.1002/1522-2594\(200007\)44:1<157::AID-MRM22>3.0.CO;2-F](https://doi.org/https://doi.org/10.1002/1522-2594(200007)44:1<157::AID-MRM22>3.0.CO;2-F)
- Holverda, S., Gan, C. T.-J., Marcus, J. T., Postmus, P. E., Boonstra, A., & Vonk-Noordegraaf, A. (2006). Impaired Stroke Volume Response to Exercise in Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(8), 1732-1733. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.01.048>
- Holzapfel, G. A., & Ogden, R. W. (2009). Constitutive modelling of passive myocardium: a structurally based framework for material characterization. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, 367(1902), 3445-3475. <https://doi.org/10.1098/rsta.2009.0091>

- Huis In 't Veld, A. E., de Man, F. S., van Rossum, A. C., & Handoko, M. L. (2016). How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the value of invasive stress testing. *Neth Heart J*, *24*(4), 244-251. <https://doi.org/10.1007/s12471-016-0811-0>
- Humphrey, J. D., Strumpf, R. K., & Yin, F. C. (1990a). Determination of a constitutive relation for passive myocardium: I. A new functional form. *J Biomech Eng*, *112*(3), 333-339. <https://doi.org/10.1115/1.2891193>
- Humphrey, J. D., Strumpf, R. K., & Yin, F. C. (1990b). Determination of a constitutive relation for passive myocardium: II. Parameter estimation. *J Biomech Eng*, *112*(3), 340-346. <https://doi.org/10.1115/1.2891194>
- Inamdar, A. A., & Inamdar, A. C. (2016). Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization. *J Clin Med*, *5*(7). <https://doi.org/10.3390/jcm5070062>
- Kagami, K., Obokata, M., Harada, T., Kato, T., Wada, N., Adachi, T., & Ishii, H. (2022). Diastolic Filling Time, Chronotropic Response, and Exercise Capacity in Heart Failure and Preserved Ejection Fraction With Sinus Rhythm. *Journal of the American Heart Association*, *11*(13), e026009. <https://doi.org/doi:10.1161/JAHA.121.026009>
- Kohl, P., Noble, D., Hunter, P. J., Costa, K. D., Holmes, J. W., & McCulloch, A. D. (2001). Modelling cardiac mechanical properties in three dimensions. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, *359*(1783), 1233-1250. <https://doi.org/doi:10.1098/rsta.2001.0828>
- Kossaify, A., Bassil, E., & Kossaify, M. (2020). Stress Echocardiography: Concept and Criteria, Structure and Steps, Obstacles and Outcomes, Focused Update and Review. *Cardiol Res*, *11*(2), 89-96. <https://doi.org/10.14740/cr851>
- Le Rolle, V., Galli, E., Danan, D., El Houari, K., Hubert, A., Donal, E., & Hernández, A. I. (2020). Sensitivity Analysis of a Left Ventricle Model in the Context of Intraventricular Dyssynchrony. *Acta Biotheoretica*, *68*(1), 45-59. <https://doi.org/10.1007/s10441-019-09362-y>
- Li, D. S., Avazmohammadi, R., Merchant, S. S., Kawamura, T., Hsu, E. W., Gorman, J. H., 3rd, . . . Sacks, M. S. (2020). Insights into the passive mechanical behavior of left ventricular myocardium using a robust constitutive model based on full 3D kinematics. *J Mech Behav Biomed Mater*, *103*, 103508. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2019.103508>
- Li, W. (2020). Biomechanics of infarcted left ventricle: a review of modelling. *Biomed Eng Lett*, *10*(3), 387-417. <https://doi.org/10.1007/s13534-020-00159-4>
- Little, W. C., & Oh, J. K. (2009). Echocardiographic evaluation of diastolic function can be used to guide clinical care. *Circulation*, *120*(9), 802-809. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.869602>
- Lombaert, H., Peyrat, J. M., Croisille, P., Rapacchi, S., Fanton, L., Cheriet, F., . . . Ayache, N. (2012). Human atlas of the cardiac fiber architecture: study on a healthy population. *IEEE Trans Med Imaging*, *31*(7), 1436-1447. <https://doi.org/10.1109/TMI.2012.2192743>
- Lopez-Perez, A., Sebastian, R., & Ferrero, J. (2015). Three-dimensional cardiac computational modelling: methods, features and applications. *BioMedical Engineering OnLine*, *14*, 35. <https://doi.org/10.1186/s12938-015-0033-5>

- Lumens, J., & Delhaas, T. (2012). Cardiovascular modeling in pulmonary arterial hypertension: focus on mechanisms and treatment of right heart failure using the CircAdapt model. *Am J Cardiol*, *110*(6 Suppl), 39s-48s. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.06.015>
- Mc, G. E., Mahony, N., Fleming, N., & Donne, B. (2023). Prediction of Rowing Functional Threshold Power Using Body Mass, Blood Lactate and GxT Peak Power Data. *Int J Exerc Sci*, *16*(4), 31-41.
- McCulloch, A. D., & Omens, J. H. (1991). Factors Affecting the Regional Mechanics of the Diastolic Heart. Dans L. Glass, P. Hunter, & A. McCulloch (édit.), *Theory of Heart: Biomechanics, Biophysics, and Nonlinear Dynamics of Cardiac Function* (p. 87-119). Springer New York.
- McGibbon, C. A. (2003). Inter-rater and intra-rater reliability of subchondral bone and cartilage thickness measurement from MRI. *Magn Reson Imaging*, *21*(7), 707-714. [https://doi.org/10.1016/s0730-725x\(03\)00107-3](https://doi.org/10.1016/s0730-725x(03)00107-3)
- Miles, D. S., Cox, M. H., Verde, T. J., & Gotshall, R. W. (1993). Application of impedance cardiography during exercise. *Biol Psychol*, *36*(1-2), 119-129. [https://doi.org/10.1016/0301-0511\(93\)90085-m](https://doi.org/10.1016/0301-0511(93)90085-m)
- Miller, R. (2018). *Identification of Transversely Isotropic Material Properties from Cardiac Magnetic Resonance Elastography*, ResearchSpace@ Auckland].
- Miller, R., Kolipaka, A., Nash, M. P., & Young, A. A. (2018a). Estimation of transversely isotropic material properties from magnetic resonance elastography using the optimised virtual fields method. *Int J Numer Method Biomed Eng*, *34*(6), e2979. <https://doi.org/10.1002/cnm.2979>
- Miller, R., Kolipaka, A., Nash, M. P., & Young, A. A. (2018b). Relative identifiability of anisotropic properties from magnetic resonance elastography. *NMR Biomed*, *31*(10), e3848. <https://doi.org/10.1002/nbm.3848>
- Myerson, S. G., Bellenger, N. G., & Pennell, D. J. (2002). Assessment of Left Ventricular Mass by Cardiovascular Magnetic Resonance. *Hypertension*, *39*(3), 750-755. <https://doi.org/doi:10.1161/hy0302.104674>
- Nacif, M. S., Zavodni, A., Kawel, N., Choi, E. Y., Lima, J. A., & Bluemke, D. A. (2012). Cardiac magnetic resonance imaging and its electrocardiographs (ECG): tips and tricks. *Int J Cardiovasc Imaging*, *28*(6), 1465-1475. <https://doi.org/10.1007/s10554-011-9957-4>
- Nair, A. U., Taggart, D. G., & Vetter, F. J. (2007). Optimizing cardiac material parameters with a genetic algorithm. *J Biomech*, *40*(7), 1646-1650. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2006.07.018>
- Nasopoulou, A., Shetty, A., Lee, J., Nordsletten, D., Rinaldi, C. A., Lamata, P., & Niederer, S. (2017). Improved identifiability of myocardial material parameters by an energy-based cost function. *Biomech Model Mechanobiol*, *16*(3), 971-988. <https://doi.org/10.1007/s10237-016-0865-3>
- Novak, V. P., Yin, F. C., & Humphrey, J. D. (1994). Regional mechanical properties of passive myocardium. *J Biomech*, *27*(4), 403-412. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(94\)90016-7](https://doi.org/10.1016/0021-9290(94)90016-7)

- Palit, A., Bhudia, S. K., Arvanitis, T. N., Turley, G. A., & Williams, M. A. (2018). In vivo estimation of passive biomechanical properties of human myocardium. *Med Biol Eng Comput*, 56(9), 1615-1631. <https://doi.org/10.1007/s11517-017-1768-x>
- Papazafeiropoulos, G., Muñoz-Calvente, M., & Martínez-Pañeda, E. (2017). Abaqus2Matlab: A suitable tool for finite element post-processing. *Advances in Engineering Software*, 105, 9-16. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.advengsoft.2017.01.006>
- Passand - Krug, J., Rose, G., Clifford, G., & Oster, J. (2013). ECG-based gating in ultra high field Cardiovascular magnetic resonance using an independent component analysis approach. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*, 15, 104. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-15-104>
- Patel, A. R., Salerno, M., Kwong, R. Y., Singh, A., Heydari, B., & Kramer, C. M. (2021). Stress Cardiac Magnetic Resonance Myocardial Perfusion Imaging: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*, 78(16), 1655-1668. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.022>
- Paulus, W. J., Tschöpe, C., Sanderson, J. E., Rusconi, C., Flachskampf, F. A., Rademakers, F. E., . . . Brutsaert, D. L. (2007). How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 28(20), 2539-2550. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm037>
- Pellikka, P. A., Arruda-Olson, A., Chaudhry, F. A., Chen, M. H., Marshall, J. E., Porter, T. R., & Sawada, S. G. (2020). Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 33(1), 1-41 e48. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.07.001>
- Pellikka, P. A., Nagueh, S. F., Elhendy, A. A., Kuehl, C. A., & Sawada, S. G. (2007). American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 20(9), 1021-1041. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2007.07.003>
- Penicka, M., Bartunek, J., Trakalova, H., Hrabakova, H., Maruskova, M., Karasek, J., & Kocka, V. (2010). Heart failure with preserved ejection fraction in outpatients with unexplained dyspnea: a pressure-volume loop analysis. *J Am Coll Cardiol*, 55(16), 1701-1710. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.076>
- Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., . . . Group, E. S. C. S. D. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 37(27), 2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- Rumindo, G. K., Ohayon, J., Croisille, P., & Clarysse, P. (2020). In vivo estimation of normal left ventricular stiffness and contractility based on routine cine MR acquisition. *Med Eng Phys*, 85, 16-26. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2020.09.003>

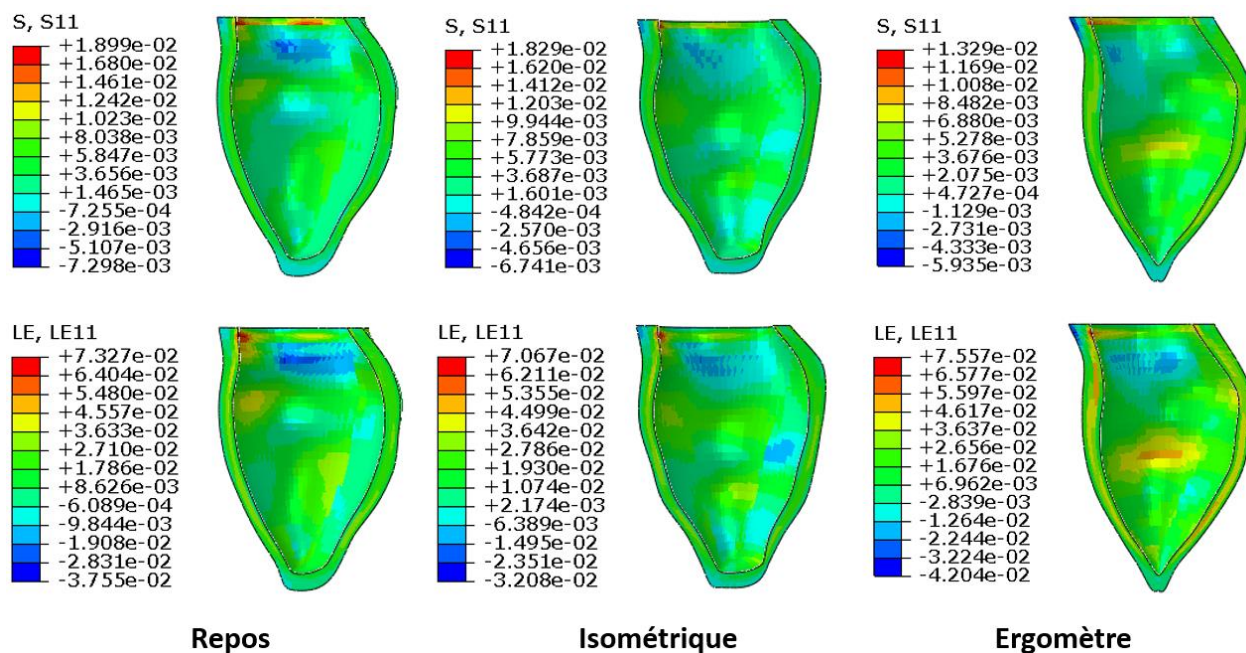
- Schmid, H., Nash, M. P., Young, A. A., & Hunter, P. J. (2006). Myocardial material parameter estimation—a comparative study for simple shear. *J Biomech Eng*, *128*(5), 742-750. <https://doi.org/10.1115/1.2244576>
- Sicari, R., Nihoyannopoulos, P., Evangelista, A., Kasprzak, J., Lancellotti, P., Poldermans, D., . . . European Association of, E. (2009). Stress Echocardiography Expert Consensus Statement—Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J*, *30*(3), 278-289. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn492>
- Sinthanayothin, C., & Bholsithi, W. (2010). *Skull Simulation from 2 View X-Ray Projections Using 3D Warping Technique*.
- Smith, M. (2009). *ABAQUS/Standard User's Manual, Version 6.9* (Dassault Systèmes Simulia).
- Sommer, G., Schriefl, A. J., Andra, M., Sacherer, M., Viertler, C., Wolinski, H., & Holzapfel, G. A. (2015). Biomechanical properties and microstructure of human ventricular myocardium. *Acta Biomater*, *24*, 172-192. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2015.06.031>
- Sommer, G., Schwarz, M., Kutschera, M., Kresnik, R., Regitnig, P., Schriefl, A. J., . . . Holzapfel, G. A. (2013). Biomechanical Properties of the Human Ventricular Myocardium. 58(SI-1-Track-D). <https://doi.org/doi:10.1515/bmt-2013-4108>
- Steding-Ehrenborg, K., Jablonowski, R., Arvidsson, P. M., Carlsson, M., Saltin, B., & Arheden, H. (2013). Moderate intensity supine exercise causes decreased cardiac volumes and increased outer volume variations: a cardiovascular magnetic resonance study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *15*(1), 96. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-15-96>
- Stimm, J., Nordsletten, D. A., Jilberto, J., Miller, R., Berberoğlu, E., Kozerke, S., & Stoeck, C. T. (2022). Personalization of biomechanical simulations of the left ventricle by in-vivo cardiac DTI data: Impact of fiber interpolation methods. *Frontiers in Physiology*, *13*. Original Research. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1042537>
- Streeter, D. D., Jr., Spotnitz, H. M., Patel, D. P., Ross, J., Jr., & Sonnenblick, E. H. (1969). Fiber orientation in the canine left ventricle during diastole and systole. *Circ Res*, *24*(3), 339-347. <https://doi.org/10.1161/01.res.24.3.339>
- Su, Y., Teo, S.-K., Lim, C., Zhong, L., & Tan, R. S. (2015). *Automatic generation of endocardial surface meshes with 1-to-1 correspondence from cine-MR images*.
- Tan, M. L., Su, Y., Lim, C. W., Selvaraj, S. K., Zhong, L., & Tan, R. S. (2013). A geometrical approach for automatic shape restoration of the left ventricle. *PLoS One*, *8*(7), e68615. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068615>
- Usyk, T. P., & McCulloch, A. D. (2003). Computational Methods for Soft Tissue Biomechanics. Dans G. A. Holzapfel & R. W. Ogden (édit.), *Biomechanics of Soft Tissue in Cardiovascular Systems* (p. 273-342). Springer Vienna.
- Vilcant, V., & Zeltser, R. (2022). Treadmill Stress Testing. Dans *StatPearls*. StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.
- Vossoughi, J., Vaishnav, R. N., & Patel, D. J. (1980). Compressibility of the Myocardial Tissue. *Advances in bioengineering, Bioengineering Division, American Society of Mechanical Engineers*, 45–48.

- Wang, H. M., Gao, H., Luo, X. Y., Berry, C., Griffith, B. E., Ogden, R. W., & Wang, T. J. (2013). Structure-based finite strain modelling of the human left ventricle in diastole. *Int J Numer Method Biomed Eng*, 29(1), 83-103. <https://doi.org/10.1002/cnm.2497>
- Wang, V. Y., Young, A. A., Cowan, B. R., & Nash, M. P. (2013). *Changes in In Vivo Myocardial Tissue Properties Due to Heart Failure*. Berlin, Heidelberg (p. 216-223).
- Wang, Z. J., Wang, V. Y., Bradley, C. P., Nash, M. P., Young, A. A., & Cao, J. J. (2018). Left Ventricular Diastolic Myocardial Stiffness and End-Diastolic Myofibre Stress in Human Heart Failure Using Personalised Biomechanical Analysis. *J Cardiovasc Transl Res*, 11(4), 346-356. <https://doi.org/10.1007/s12265-018-9816-y>
- Wenk, J. F., Eslami, P., Zhang, Z., Xu, C., Kuhl, E., Gorman, J. H., 3rd, . . . Guccione, J. M. (2011). A novel method for quantifying the in-vivo mechanical effect of material injected into a myocardial infarction. *Ann Thorac Surg*, 92(3), 935-941. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.04.089>
- Westermann, D., Kasner, M., Steendijk, P., Spillmann, F., Riad, A., Weitmann, K., . . . Tschöpe, C. (2008). Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. *Circulation*, 117(16), 2051-2060. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.716886>
- Wong, J., & Kuhl, E. (2014). Generating fibre orientation maps in human heart models using Poisson interpolation. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*, 17(11), 1217-1226. <https://doi.org/10.1080/10255842.2012.739167>
- Xi, J., Lamata, P., Niederer, S., Land, S., Shi, W., Zhuang, X., . . . Smith, N. P. (2013). The estimation of patient-specific cardiac diastolic functions from clinical measurements. *Med Image Anal*, 17(2), 133-146. <https://doi.org/10.1016/j.media.2012.08.001>
- Xi, J., Lamata, P., Shi, W., Niederer, S., Land, S., Rueckert, D., . . . Smith, N. (2011). *An Automatic Data Assimilation Framework for Patient-Specific Myocardial Mechanical Parameter Estimation*. Berlin, Heidelberg (p. 392-400).
- Xu, F., & Kenjereš, S. (2021). Numerical simulations of flow patterns in the human left ventricle model with a novel dynamic mesh morphing approach based on radial basis function. *Computers in Biology and Medicine*, 130, 104184. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2020.104184>
- Yang, D., Wu, P., Tan, C., Pohl, K., Axel, L., & Metaxas, D. (2017). *3D Motion Modeling and Reconstruction of Left Ventricle Wall in Cardiac MRI* (vol. 10263).
- Yang, D., Wu, P., Tan, C., Pohl, K. M., Axel, L., & Metaxas, D. (2017). 3D Motion Modeling and Reconstruction of Left Ventricle Wall in Cardiac MRI. *Funct Imaging Model Heart*, 10263, 481-492. https://doi.org/10.1007/978-3-319-59448-4_46
- Yin, F. C., Strumpf, R. K., Chew, P. H., & Zeger, S. L. (1987). Quantification of the mechanical properties of noncontracting canine myocardium under simultaneous biaxial loading. *J Biomech*, 20(6), 577-589. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(87\)90279-x](https://doi.org/10.1016/0021-9290(87)90279-x)
- Yin, G., Cui, C., An, J., Zhao, K., Yang, K., Li, S., . . . Zhao, S. (2022). Assessment of Left Ventricular Systolic Function by Cardiovascular Magnetic Resonance Compressed Sensing Real-Time Cine Imaging Combined With Area-Length Method in Normal Sinus Rhythm

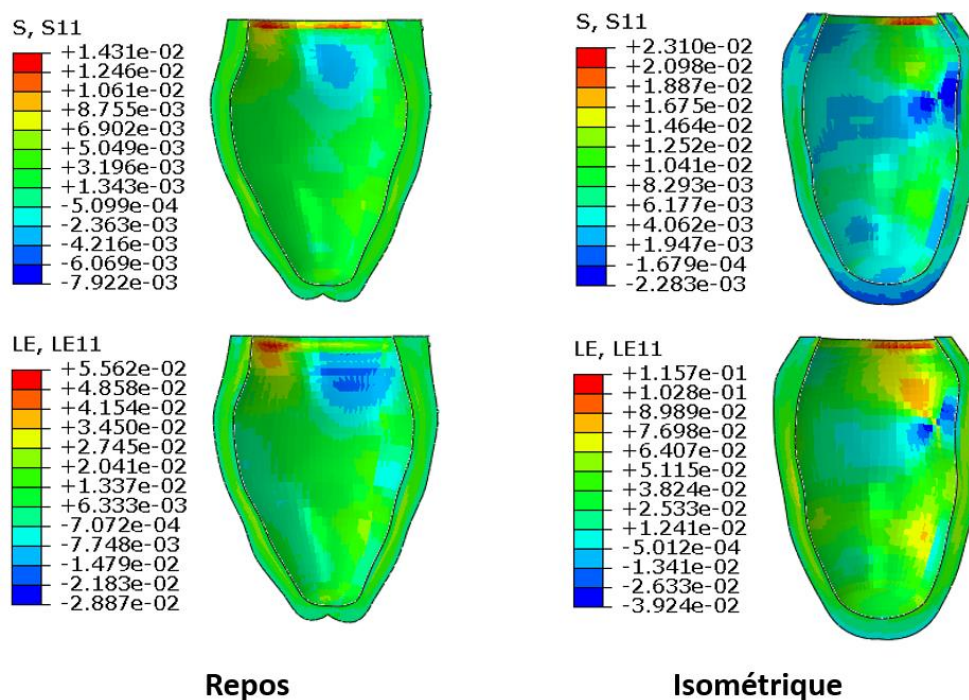
- and Atrial Fibrillation. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9. Original Research. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.896816>
- Yoo, B. S. (2014). Clinical Significance of B-type Natriuretic Peptide in Heart Failure. *J Lifestyle Med*, 4(1), 34-38. <https://doi.org/10.15280/jlm.2014.4.1.34>
- Zhang, Y., Wang, V. Y., Morgan, A. E., Kim, J., Tafreshi, R., Wallace, A. W., . . . Ratcliffe, M. B. (2021). Finite-element based optimization of left ventricular passive stiffness in normal volunteers and patients after myocardial infarction: Utility of an inverse deformation gradient calculation of regional diastolic strain. *J Mech Behav Biomed Mater*, 119, 104431. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2021.104431>
- Zhao, X., Teo, S.-K., Zhong, L., Leng, S., Zhang, J.-M., Low, R., . . . Tan, R.-S. (2020). Reference Ranges for Left Ventricular Curvedness and Curvedness-Based Functional Indices Using Cardiovascular Magnetic Resonance in Healthy Asian Subjects. *Scientific Reports*, 10(1), 8465. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65153-3>
- Zile, M. R., Baicu, C. F., & Gaasch, W. H. (2004). Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med*, 350(19), 1953-1959. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032566>

ANNEXE A COMPARAISON DES CONTRAINTES ET DES DÉFORMATIONS DANS LE MYOCARDE DES SUJETS ENTRE LE REPOS ET L'EFFORT

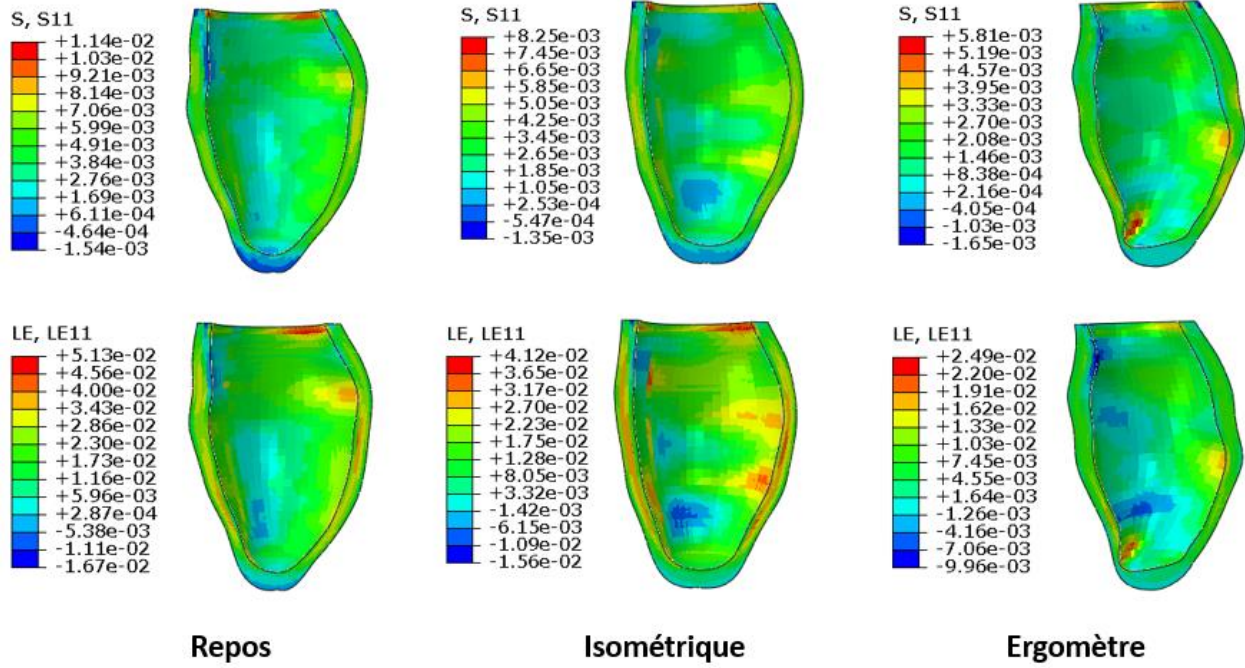
P01 :



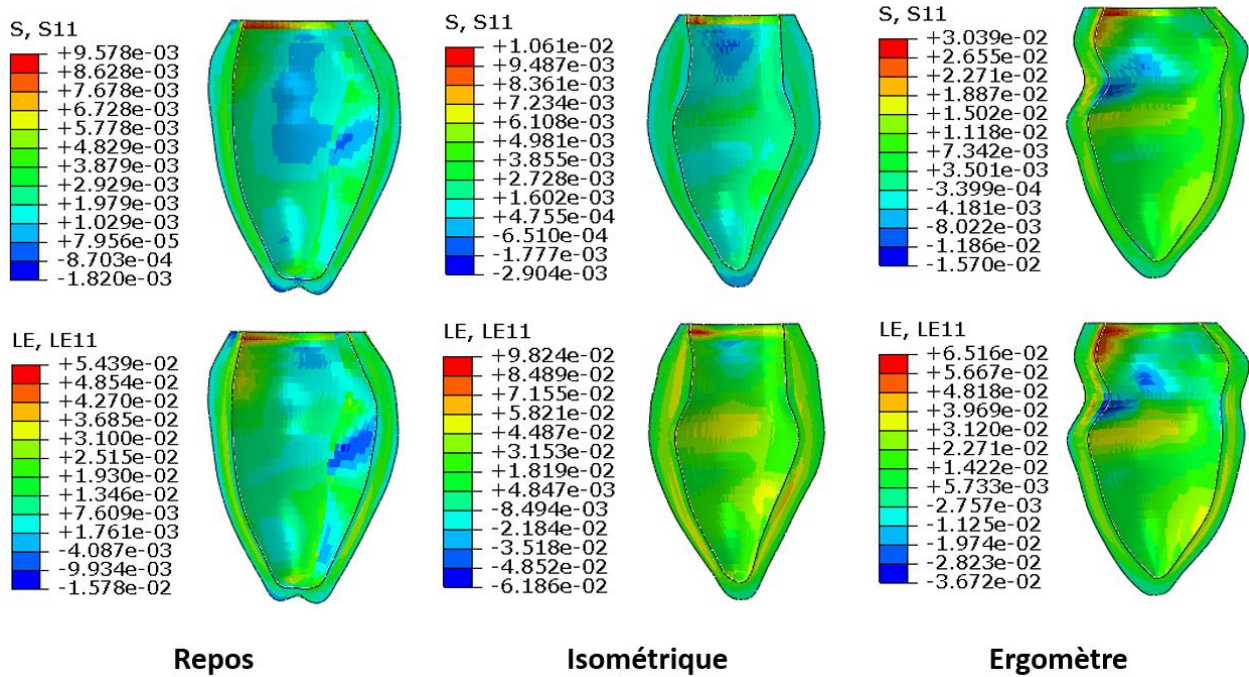
P02 :

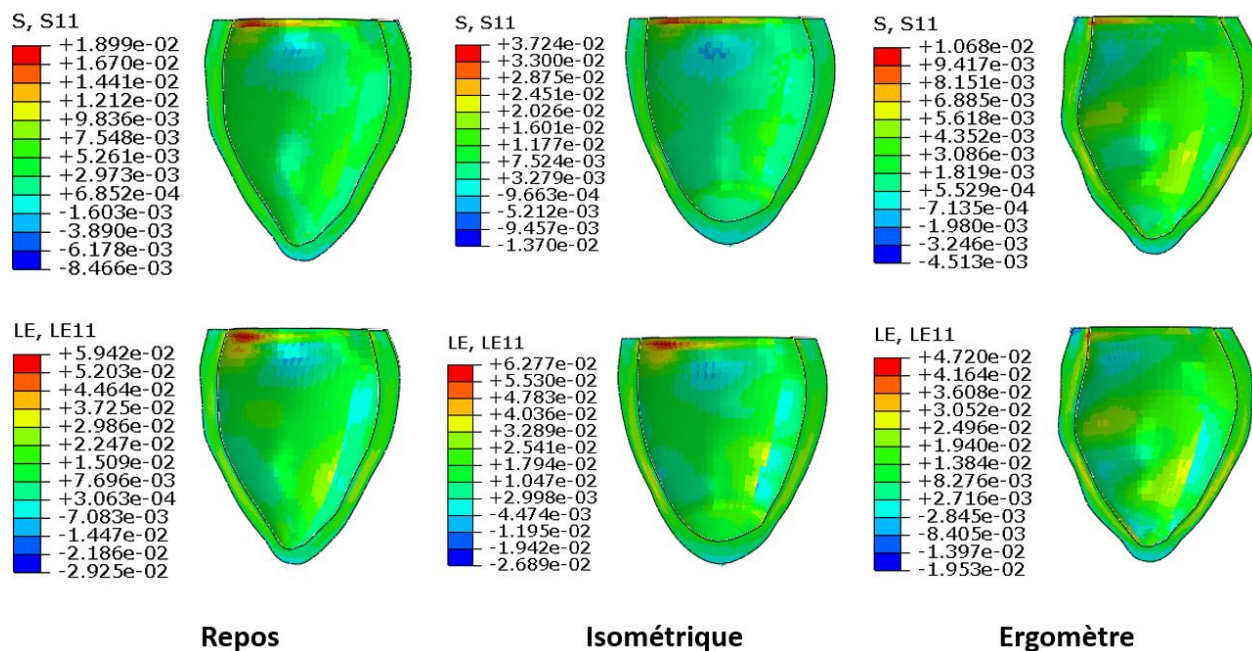


P03 :



P04 :



P05 :**P06 :**