

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

Validation in-vivo des techniques d'élastographie ultrasonore, invasive et non-invasive, à l'aide d'un modèle porcin

Hasti Valiallah
Institut de génie biomédical

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de maîtrise en sciences appliquées

(Génie biomédical)

SEPTEMBRE 2012

Université de Montréal

Ce mémoire intitulé :

**Validation in-vivo des techniques d'élastographie
ultrasonore, invasive et non-invasive, à l'aide d'un modèle
porcin**

présenté par : Hasti Valiallah

en vue de l'obtention du diplôme de : Maitrise és sciences appliquées

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

M. Philippe Comtois, Ph.D., président rapporteur

M. Guy Cloutier, Ph.D., membre et directeur de recherche

M. Gilles Soulez, M.D., M.Sc., membre et codirecteur de recherche

M. Claude Kaffmann, Ph.D., membre du jury

Résumé

Il est maintenant admis que la composition de la plaque athérosclérotique est un déterminant majeur de sa vulnérabilité à se rompre. Vu que la composition de la plaque affecte ses propriétés mécaniques, l'évaluation locale des propriétés mécaniques de la plaque d'athérome peut nous informer sur sa vulnérabilité. L'objectif est de comparer les techniques d'élastographie ultrasonores endovasculaire (EVE) et non-invasive (NIVE) en fonction de leur potentiel à identifier les composantes calcifiées et lipidiques de la plaque. Les acquisitions intravasculaire et extravasculaire ont été effectuées sur les artères carotidiennes de neuf porcs hypercholestérolémiques à l'aide d'un cathéter de 20 MHz et d'une sonde linéaire de 7.5 MHz, respectivement. Les valeurs de déformation radiale et axiale, rapportés par EVE et NIVE, ont été corrélées avec le pourcentage des zones histologiques calcifiées et lipidiques pour cinq plaques. Nos résultats démontrent une bonne corrélation positive entre les déformations et les composantes calcifiées ($r^2 = 0.82$, $P = 0.034$ valeur par EVE et $r^2 = 0.80$, $P = 0.041$ valeur par NIVE). Une forte corrélation entre les déformations axiales et les contenus lipidiques par NIVE ($r^2 = 0.92$, P -value = 0.010) a été obtenue. En conclusion, NIVE et EVE sont des techniques potentielles pour identifier les composants de la plaque et aider les médecins à diagnostiquer précocement les plaques vulnérables.

Mots clés : plaque vulnérable; élastographie ultrasonore non-invasive; élastographie ultrasonore invasive; déformation axiale; modèle porcin; histologie

Abstract

It is now widely accepted that plaque composition is a major determinant of plaque's vulnerability to rupture. Since composition of the plaque affects its mechanical properties, the local assessment of mechanical properties of atherosclerotic plaque may inform us about plaque's vulnerability. The objective is to compare ultrasonic endovascular elastography (EVE) versus non-invasive vascular elastography (NIVE) according to their potential to identify plaque contents. Intravascular and extravascular acquisitions were performed on carotid arteries of nine hypercholesterolemic minipigs with a 20 MHz catheter and a 7.5 MHz standard probe, respectively. Radial and axial strain values, reported by EVE and NIVE respectively, were correlated with histological area of lipid and calcium for five plaques. Our results demonstrate a good positive correlation between strains and calcified contents ($r^2=0.82$, P-value=0.034 by EVE and $r^2=0.80$, P-value= 0.041 by NIVE). Additionally, there is a strong correlation between axial strains and lipid contents by NIVE ($r^2=0.92$, P-value= 0.010). In conclusion, NIVE and EVE are the potential techniques to identify plaque components and to help physicians to early diagnose the vulnerable plaques.

Keywords: vulnerable plaque; non-invasive ultrasound elastography; invasive ultrasound elastography; axial strain; porcine model; histology

Contenu

Chapitre I. Athérosclérose	1
1. Quelques statistiques	1
2. AVC et athérosclérose	2
3. Pathogenèse de l'athérosclérose	4
3.1 La cible pariétale artérielle pour l'athérosclérose : l'intima	4
3.2 Initiation de la lésion d'athérosclérose	6
3.3 Progression de l'athérosclérose et classification histologique	7
3.4 Diagnostic et suivi de l'athérosclérose	11
3.5 Instabilité de la plaque et facteurs mécaniques.....	12
Chapitre II. Techniques d'imagerie vasculaire.....	17
1. Techniques non-invasives.....	17
2. Techniques invasives	24
3. Résumé	33
4. Imagerie de l'élasticité ou élastographie	34
4.1 Elastographie vs. échographie.....	36
4.2 Différentes stratégies pour le calcul de l'élastogramme.....	36
5. Objectifs de ce mémoire	42
Chapitre III. Étude expérimentale in-vitro sur un modèle d'artère en gel PVA-C	44
1. Matériel et méthode	44
1.1 Dispositif expérimental.....	44
1.2 Segmentation des contours intérieur et extérieur du fantôme.....	46
1.3 Estimation de la déformation axiale et radiale à l'aide de l'algorithme LSME	46
2. Résultats	49
2.1 Segmentation	49
2.2 Élastogrammes EVE et NIVE	50
2.3 Moyenne des cartes NIVE et EVE	52
3. Limitations liées à l'étude expérimentale	54
Chapitre IV. Étude clinique in-vivo	55
1. Matériel et méthode	55
1.1 Modèle animal.....	56
1.2 Acquisitions ultrasonores	58

1.3 Technique NIVE	60
1.4 Technique EVE	61
1.5 Calcul de l'élastogramme	63
1.6 Étude de corrélation et acquisition des données histologiques	67
2. Résultats	72
2.1 Description des porcs	72
2.2 État des carotides à T5	73
2.3 Premier sous-objectif : distinction des segments normaux vs. pathologiques.....	74
2.4 Deuxième sous-objectif : corrélation avec l'histologie	81
Chapitre V. Discussion	89
1. Comparaison des techniques NIVE et EVE : étude in-vitro	90
2. Considérations méthodologiques in-vivo.....	93
3. Comportement mécanique des segments normaux et pathologiques.....	94
4. Déformation des plaques en fonction de la surface calcifiée	98
5. Déformation des plaques en fonction de la surface lipidique	100
6. Limitation.....	103
Chapitre VI. Conclusion	104
Références.....	106
Annexe.....	122
A1. La formulation mathématique du LSME	122
A1.1 Un problème de minimisation	122
A1.2 Le LSME : un estimateur basé sur un modèle de formation d'images échographiques.....	124
A1.3 L'implémentation du LSME	128
A2. Valeurs de déformations individuelles.....	133
A2.1 Segments pathologiques et normaux	133
A2.2 Valeurs de déformations individuelles avec les pourcentages des composantes	134

Liste des tableaux

Tableau 1 : Récapitulation des informations histologiques ou physiologiques révélées par chaque technique non-invasive (irradiante ou non), leur validation et l'état clinique de chacune..... 23

Tableau 2 : Récapitulation des informations histologiques ou physiologiques révélées par chaque technique invasive, leur validation et leur état clinique..... 32

Tableau 3 :Caractéristiques cliniques des porcs au début de l'étude (T0) et à la fin (T5), présentées par leur moyenne et leur écart type (moyenne \pm ET)..... 72

Tableau 4 : Tableau expliquant l'état de chaque carotide des porcs inclus dans notre étude selon leurs images échographiques. Les cellules en jaune sont les carotides utilisées pour le premier sous-objectif de notre étude *in-vivo* et les cellules en gris sont celles qui ne sont pas utilisées. La cellule pointillée réfère à une carotide qui a seulement été utilisée pour l'étude EVE de cet objectif..... 74

Tableau 5 : Tableau présentant les résultats obtenus avec NIVE et EVE pour les quatre paramètres de déformation. Les résultats sont représentés par leur moyenne et leur écart type (moyenne \pm ET). Une différence significative entre les groupes normal et pathologique est acceptée pour une valeur de P inférieure à 0.05 (en gras)..... 77

Tableau 6 : Description histologique de chaque plaque utilisée dans cette étude. Les cellules en vert signifient que la plaque a été imagée par la sonde externe et/ou interne pour la modalité NIVE et/ou EVE. Les cellules hachurées indiquent les plaques non imagées par la technique. On constate qu'au total, il y a trois plaques qui sont imagées par les deux techniques (#4, une plaque du porc #7et #8)..... 80

Tableau 7 : Tableau récapitulatif de la distance du fil, ainsi que celles du segment normal et pathologique pris sur chaque carotide étudiée par EVE. Les distances sont mesurées par rapport à la bifurcation carotidienne selon l’histologie. Les cellules en vert signifient que les deux segments normal et pathologique se trouvent du même côté du fil (avant ou après la sténose)..... 94

Tableau 8 : Tableau récapitulatif de la distance du fil, ainsi que celle du segment normal et pathologique pris sur chaque carotide étudiée par NIVE. Les distances sont mesurées par rapport à la bifurcation carotidienne et selon l’histologie. Pour certains cas, les distances sont approximatives. Les cellules en vert signifient que les deux segments sont pris du même côté du fil et les cellules en rose signifient que les segments normaux et pathologiques se trouvent de deux côtés différents du fil..... 96

Tableau 9 :Tableau présentant les résultats obtenus avec NIVE pour les quatre paramètres de déformation (sans considérer les cas non-appariés). Les résultats sont représentés par leur moyenne et leur écart type (moyenne \pm ET)..... 96

Liste des figures

- Figure 1 :** Représentation graphique des causes des décès survenus en 2008..... 1
- Figure 2 :** Des zones calcifiées très intenses (montrées par les flèches) ont été détectées par tomographie axiale (CT) au niveau du bulbe de la carotide interne chez une momie qui a vécu pendant la 18e dynastie (Allam, Thompson et al. 2011)..... 4
- Figure 3 :** Structure schématisée d'une artère saine. Modifiée de : <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/36874/artery>..... 5
- Figure 4 :** Représentation schématique des différentes étapes de la réponse inflammatoire. De gauche à droite : entrée des LDLs, oxydation des LDLs et activation des cellules endothéliales, sécrétion des chémokines, migration directionnelle des monocytes vers l'intérieur de la paroi, formation des macrophages et des cellules dendritiques, digestion des LDLs neutres et modifiées par les macrophages, amplification du processus par les macrophages montrées par la ligne pointillée. Figure tirée et modifiée de (Moore and Tabas 2011)..... 8
- Figure 5 :** La progression d'une lésion d'athérosclérose est montrée sous une forme simplifiée : d'une paroi artérielle normale (à gauche) à une paroi avec une plaque d'athérosclérose et de thrombose superposée (extrême droite). Cette dernière morphologie est associée à la complication majeure de l'athérosclérose soit la rupture de la plaque. Chaque étape du développement de la lésion est également attribuée à un chiffre romain (en blanc) selon la classification de "American Heart Association "(Stary 2000); figure tirée et modifiée de (Sanz and Fayad 2008)..... 9
- Figure 6 :** Les deux méthodes de référence pour l'estimation du degré de la sténose de la lumière carotidienne: N.A.S.C.E.T (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) et E.C.S.T (European Carotid Surgery Trial). Figure tirée et modifiée de <http://www.pvicmeonline.com/secure/cve202/cve202-2.asp>..... 12

Figure 7 : Illustration de l'accumulation progressive de lipides au sein d'une paroi artérielle qui aboutit à une plaque vulnérable classique (paroi droite) avec ses caractéristiques cellulaires et moléculaires (montrées par les lettres a-j); modifiée de <http://brainmind.net/BrainLecture12.html>..... 13

Figure 8 : (A) Distribution des contraintes circonférentielles au sein de la structure 3D d'une plaque. La flèche indique le pic de contrainte (zone interne). (B) Image IVUS post-angioplastie de la section comprise entre S1 et S2. (C) Contours de l'image IVUS sur laquelle la zone de rupture réelle de la plaque est indiquée (flèche). Image tirée de (Treyve, Ohayon et al. 2003)..... 15

Figure 9 : Exemple d'images échographiques longitudinales d'une carotide (A) normale et (B) athérosclérotique. L'épaisseur de l'intima-média est représentée par les 2 lignes parallèles dans l'image A de l'artère carotide normale. La région segmentée dans l'image B (flèche jaune et épaisse) est une grande plaque non calcifiée (tiré de (Ibanez, Badimon et al. 2009))..... 19

Figure 10 : Exemple des images IRM d'un patient asymptomatique de 74 ans avec une sténose carotidienne de 80% dans sa carotide interne droite. Les images sont en pondération: (A) T1, (B) densité protonique (PD), (C) T1 avec le rehaussement du contraste et (D) T2. Ces images montrent une grande plaque excentrique avec un noyau nécrotique important sans hémorragie intraplaque (flèche) (tirée de (Saam, Raya et al. 2009))..... 20

Figure 11 : Exemples de l'imagerie échographique, TDM et F-18 TEP chez un patient de 50 ans présentant une sténose modérée (50% à 60%). (A) l'image échographique longitudinale montrant une plaque hétérogène. (B) la TDM (à gauche), la TEP couplée avec la TDM (TEP-TDM) (au milieu) et F-18 TEP (à droite) révèlent une inflammation correspondant à la lésion juste en dessous des zones calcifiées. Le cône d'ombre à gauche de l'image échographique (A) correspond aux calcifications qui sont également identifiées sur l'image TDM (la flèche sur l'image B). Tirée de (Graebe, Pedersen et al. 2010)..... 22

Figure 12 : Représentation d'une lésion avec noyau lipidique couverte par une chape fibreuse : (à gauche) l'image histologique sur laquelle les cœurs lipidiques sont marqués par (*), (A) la carte couleur correspondante construite par IB-IVUS, (B) la carte couleur correspondante construite par VH-IVUS (Okubo, Kawasaki et al. 2008)..... 26

Figure 13 : Exemple d'image d'une plaque coronaire in-vivo par A) TCO et B) IVUS. Sur l'image par TCO, la plaque lipidique est démontrée par une zone homogène et de faible intensité (flèche) s'étendant du près de la lumière du vaisseau à l'épaule de la plaque (pointes de flèche). L'épaisseur minimale de la chape fibreuse mesurée à cet endroit est égale à $20 \pm 3 \mu\text{m}$. L'artéfact causé par le guide du cathéter est montré par (*). Sur l'image IVUS correspondante, la zone de faible intensité associée à la plaque (flèche) est également identifiée au même endroit, mais la chape fibreuse est difficile à visualiser et donc son épaisseur ne peut pas être mesurée par cette technique. Tirée de (Jang, Bouma et al. 2002))..... 28

Figure 14 : (A) L'image échographique longitudinale intravasculaire (pull-back) de l'artère antérieure descendante coronaire gauche d'un homme de 57 ans avec un infarctus aigu du myocarde. La rupture de la plaque a été observée sur le côté proximal de la plaque (*). (B) Une élévation focale des contraintes de cisaillement a été observée sur la surface de la plaque (cercle). Cette région correspond au même endroit où la rupture a eu lieu (*) (Fukumoto, Hiro et al. 2008)..... 31

Figure 15 : Représentation d'un fantôme avec trois inclusions ayant des propriétés mécaniques (rigidité) variées avant (gauche) et après (droite) l'application d'une compression interne radiale (P). La réponse de chaque région à cette contrainte est différente selon sa propre propriété mécanique. L'inclusion molle (montrée par la couleur orange) se déplace et se déforme plus par rapport à l'inclusion rigide (montrée par la couleur marron). On considère que ce dernier type de tissu se déplace uniquement, sans déformation. Les zones avec une rigidité intermédiaire (montrées par la couleur verte) se déforment plus que les zones dures (marron), mais moins que les parties molles (orange)..... 35

Figure 16 : A) Image photographique d'un fantôme représentant un vaisseau avec une inclusion excentrique plus molle à l'intérieur. B) Images IVUS acquises à deux niveaux de pression différents, P_1 et P_2 . C) Image d'élastographie obtenue par le traitement des signaux RFs associés. Dans cet exemple, l'élastogramme révèle la présence de l'inclusion molle et déformable par rapport à son entourage plus rigide, alors que cette inclusion n'est pas détectable à partir des images IVUS acquises à un seul niveau de pression. Modifiée de (Safar and Frohlich 2007)..... 37

Figure 17 : Fonction d'intercorrélation (en bas) entre une fenêtre d'un signal 1D pré-compression (bleu en haut) et celle d'un signal post-compression (rouge en haut). La position du pic de la fonction d'intercorrélation sera utilisée pour estimer le mouvement relatif entre les deux signaux fenêtrés. Modifiée de (Choquette 2011))..... 38

Figure 18 : Schéma du montage expérimental du fantôme PVA-C sous pression. Le niveau de pression dans le fantôme est contrôlé par la hauteur d'eau dans la colonne. Le gradient de pression appliqué entre chaque acquisition successive est équivalent à 101 mm de perte de l'eau (soit 1kPa) à l'aide d'un robinet ajusté au montage. 44

Figure 19 : Schématisation descriptive de la reconstruction de l'ensemble de dix séquences de compression progressive de la paroi. Ce modèle a été utilisé pour les acquisitions externe et interne. A) niveaux de pression. B) différentes séries d'images acquises. C) ordre du pas de pression..... 46

Figure 20 : Démonstration de la différence de pression (P) entre chaque paire d'images RFs successives ($\Delta P = P_2 - P_1$). Cette différence de pression est utilisée pour l'estimation de la déformation axiale par NIVE à partir des images longitudinales externes (en haut de l'image) et de la déformation radiale par EVE à partir des images transversales internes (en bas de l'image). 47

Figure 21 : Exemple de segmentation des bords du fantôme PVA-C dans un cas extravasculaire (à gauche) et aussi dans un cas intravasculaire (à droite)..... 49

Figure 22 : Exemple d'obtention de huit cartes EVE à partir d'une séquence de compression progressive interne.	50
Figure 23 : Exemple d'une carte NIVE (l'image de gauche) et EVE (l'image de droite) superposées sur leurs images d'échographie correspondante. Pour ces cartes, la valeur moyenne de la déformation sur toute la région segmentée a été calculée (ici -0.48% pour NIVE et -0.47% pour EVE).	51
Figure 24 : Moyennes \pm déviation standard des déformations axiales et radiales (n=10) pour tous les pas de pression de 1 kPa. Pour les déformations axiales par NIVE (montrées par les carrés rouges), les déviations standards ne sont pas visibles, car elles sont moins de 0.006%.	52
Figure 25 : Graphe représentant la déformation axiale et radiale cumulée.....	52
Figure 26 : Représentation schématique de la durée de l'étude incluant les tâches effectuées au début (T0) et à la fin (T5) du protocole.....	54
Figure 27 : Sites imagés par la sonde externe et le cathéter IVUS. Les parties proximale, centrale et distale sont imagées par le transducteur externe pour NIVE et le milieu de chaque section d'un centimètre après la bifurcation (montré par les points bleus) est imagé par le cathéter IVUS à position fixe.	58
Figure 18 : Les limites du segment normal à segmenter : la première ligne hyperéchogène après la lumière sur l'image échographique constitue l'interface lumière-intima et la deuxième est l'interface média-adventice, porc #4, carotide droite, partie distale.....	60
Figure 29 : Illustration d'une petite plaque qui a été imagée par le cathéter IVUS, mais pas par la sonde externe dans une vue axiale (à gauche). La même image selon une autre projection est montrée à droite. Les sites imagés par le cathéter sont montrés par les lignes pointillées en noir et les parties de la paroi imagées par la sonde externe sont montrées par la ligne bleue. (Image tirée et modifiée de http://www.healthplexus.net/topics/cardiovascular).....	61

Figure 20 : Exemple des élastogrammes calculés à partir des fenêtres de différentes tailles pour voir l'impact sur le résultat : A) élastogramme de référence, B) élastogramme calculé à partir d'une fenêtre de 50 pixels, C) élastogramme calculé à partir d'une fenêtre de 600 pixels.	63
Figure 31 : Exemple des courbes de déformation axiale instantanée par NIVE (en haut) et cumulée (en bas) pendant cinq cycles cardiaques. Les paramètres quantitatifs extraits sont la dilatation maximale (DM) à partir de la courbe instantanée et l'amplitude de déformation (ADC) à partir de la courbe cumulée. (Porc #8, carotide droite, plaque à 78 mm après la bifurcation).	65
Figure 32 : Exemple d'une courbe de « strain rate » obtenue (en bas de l'image) en dérivant la courbe de déformation radiale (par EVE) filtrée (en haut de l'image) par rapport au temps. Les maxima de la courbe de « strain rate » sont aussi montrés. (Porc #4, carotide droite, plaque à 27mm après la bifurcation).	66
Figure 33 : Schéma explicatif de la réalisation des coupes histologiques avec différentes interdistances choisies selon l'intérêt de la zone, à partir de la bifurcation carotidienne. (Figure tirée de (Marchane 2011)).	67
Figure 34 : Exemple de différentes colorations appliquées à trois lames associées à une section sériée d'une même coupe histologique (porc #8, carotide droite) : (a) coloration HPS, (b) coloration Movatt, (c) coloration Von Kossa.	68
Figure 35 : Illustration des étapes de segmentation des composantes : (a) rognage du bord de la plaque par le logiciel Photoshop, b) activation de la loupe à partir de la barre d'outils du plug-in et (c) sélection de quelques points de référence à l'aide de la loupe pour segmenter la composante calcifiée en marron avec la coloration Von Kossa.....	70
Figure 36 : Résultat de l'analyse histologique pour estimer le pourcentage du lipide par rapport à la surface totale d'une plaque : le nombre de pixels de la surface de la plaque et celui du lipide pour les régions segmentées sont donnés. Le pourcentage de l'aire lipidique	

par rapport à l'aire totale de cette plaque est égal à 12% ($= (207660/1672199)*100$). Porc #8, carotide droite. 71

Figure 37 : Exemple de la segmentation d'un segment normal par les méthodes semi-automatiques sur les images externes (à gauche) et IVUS (à droite), avec les cartes de déformation superposées (NIVE et EVE). (Porc #6, partie distale de la carotide droite). La déformation en couleur est relative et exprimée en pourcent. 75

Figure 38 : Graphes représentant la distribution de chaque paramètre de déformation axiale par NIVE pour deux groupes normal (N=6) et pathologique (N=6). Une différence significative entre les groupes est acceptée pour une valeur de P inférieur à 0.05..... 78

Figure 39: Graphes représentant la distribution de chaque paramètre de déformation radiale par EVE pour deux groupes normal (N=7) et pathologique (N=7). Une différence significative entre les groupes est acceptée pour une valeur de P inférieur à 0.05 (*)..... 79

Figure 40 : Résultats de la segmentation semi-automatique d'une plaque sur une image externe d'une vue longitudinale (à gauche) et de la segmentation manuelle de la même plaque sur une image interne d'une vue transversale (à droite). (Porc #4, la partie centrale de la carotide droite.) 81

Figure 41: A) Sélection de 10 points de référence sur la coloration Von Kossa d'une plaque
B) Segmentation des calcifications sur la plaque (le pourcentage calculé pour les calcifications a été égal à 49%). (Porc #4, carotide droite à la distance 29.7 mm sous de la bifurcation)..... 82

Figure 42 : Graphes représentant les résultats obtenus pour la corrélation des paramètres de déformation par **NIVE** et la composante calcifiée. La pression moyenne en mmHg et le ΔP (la pression systolique - diastolique) mesurés lors de l'acquisition des images RFs de chaque plaque sont aussi notés à côté de chaque rond. Une corrélation significative est acceptée pour une valeur de P inférieure à 0.05 (en vert)..... 83

Figure 43 : Graphes représentant les résultats obtenus pour la corrélation des paramètres de déformation par **EVE** et la composante calcifiée. La pression moyenne en mmHg et le ΔP (la pression systolique – diastolique) mesurés lors de l’acquisition des images RFs de chaque plaque sont aussi notés à côté de chaque rond. Une corrélation significative est acceptée pour une valeur de P inférieure à 0.05 (en vert). 84

Figure 44 : Graphes représentant les résultats obtenus pour la corrélation des paramètres de déformation axiale par **NIVE** et la composante lipidique. La pression moyenne en mmHg et le ΔP (la pression systolique – diastolique) mesurés lors de l’acquisition des images RFs de chaque plaque sont aussi notés à côté de chaque rond. Une corrélation significative est acceptée pour une valeur de P inférieure à 0.05 (en vert)..... 86

Figure 45 : Graphes représentant les résultats obtenus pour la corrélation des paramètres de déformation par **EVE** et la composante lipidique. La pression moyenne en mmHg et le ΔP (la pression systolique – diastolique) mesurés lors de l’acquisition des images RFs de chaque plaque sont aussi notés à côté de chaque rond. Une corrélation significative est acceptée pour une valeur de P inférieure à 0.05 (en vert). 87

Liste des abréviations, sigles et acronymes

1D :	Unidimension
ADC :	Amplitude de déformation cumulée
AIT:	Adaptative intimal thickening
AHA:	American Heart Association
ATP :	Adénosine triphosphate
AVC :	Accident vasculaire cérébral
CCPA :	Conseil canadien de protection des animaux
CIPA :	Comité institutionnel de protection des animaux
CML :	Cellules musculaires lisses
DM :	Déformation maximale
ΔP :	Gradient de pression
ε :	Déformation
E:	Module d'Young
ECST:	European Carotid Surgery Trial
EVE:	Endovascular elastography
FDG:	Fluorodésoxyglucoses
HPS:	Hématoxyline-Phloxine-Safran
IB-IVUS :	Integrated backscatter
IMT :	Épaisseur de l'intima-média
IRM :	Imagerie par résonance magnétique
IRM_IV :	Imagerie par résonance magnétique intravasculaire
IVUS :	Intravascular ultrasound
LDL :	Lipoprotéine athérogène de faible densité
LEE :	Limitante élastique externe
LEI :	Limitante élastique interne
LSME:	Lagrangian Speckle Model Estimator
MEC :	Matrice extracellulaire
ModeB :	Brightness mode
N.A.S.C.E.T:	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NIVE :	Non-invasive vascular elastography
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé

P :	Pression
PD :	Densité protonique
PVA-C :	Polyvinyl alcohol cryogel
RF :	Ondes de radiofréquence
σ :	Contrainte
SPIR :	Spectroscopie proche infrarouge
SR :	Strain rate
T0, T5 :	Le début et la fin de l'étude <i>in-vivo</i>
TCFA :	Thin cap fibroatheroma
TCO :	Tomographie par cohérence optique
TDM :	Tomodensitométrie multicoupes
TEMP :	Tomographie d'émission monophotonique
TEP :	Tomographie par émission de positrons
Tiff :	Tagged image file format
TH :	Hétérogénéité thermique
TSL :	Teinte, saturation et luminosité
VH-IVUS :	IVUS-histologie virtuelle

Liste des symboles et unités de mesure

°C :	degré centigrade
kg :	kilogramme
kPa:	kilo Pascal
L:	litre
Mg :	milligramme
ml :	millilitre
MHz :	mégahertz (1, 000,000 Hz)
mmHg :	millimètre de mercure
mmole :	millimole

À Mansoureh et Nasser qui sont
toujours à côté de moi ...

Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude au Dr. Guy Cloutier, mon directeur de mémoire, pour avoir encadré ce travail de recherche avec beaucoup de compétence, d'enthousiasme et de disponibilité. Merci pour son support, ses conseils, son aide, son optimisme et la confiance qu'il m'a accordée tout au long de ces années.

J'aimerais remercier tous ceux sans qui ce travail ne serait pas ce qu'il est, aussi bien par les discussions que j'ai eues avec eux, mais aussi leurs suggestions ou contributions. Je pense ici au Dre. Marie-Hélène Roy-Cardinal, Mme Elizabeth Mercure et Dr. Younes Majdouline.

Je tiens également à adresser mes vifs et sincères remerciements à M. Boris Chayer pour sa gentillesse et pour son aide lors de réalisation de mon expérimentation *in-vitro*.

Je remercie Dr. Gilles Soulez, mon codirecteur, pour sa disponibilité, malgré son emploi du temps chargé, durant ses journées de recherche pour valider les segmentations des images échographiques et la Dre. Sophie Lerouge pour sa disponibilité pour valider la caractérisation des coupes histologiques.

Je remercie aussi Dr. François Destrempe pour ses algorithmes de segmentation, sa disponibilité pour résoudre les problèmes et sa passion pour expliquer et nous familiariser avec le monde étrange et fascinant des mathématiques.

Je souhaite également remercier vivement la Dre. Louise Allard pour sa précieuse aide dans la correction de mon manuscrit de mémoire. Merci pour sa grande patience, son calme et son sens de l'humour pour me faire comprendre certains de mes défauts linguistiques.

Un grand merci à toute l'équipe du CRCHUM, pour son accueil chaleureux durant ces années, qui a su créer une atmosphère scientifique à la fois très sympathique d'entraide. Je tiens également à remercier Stephan, pour l'amitié, la correction de mes fautes de français

et les réponses à mes questions MATLAB qu'il avait toujours dans sa poche; Ali, pour avoir corrigé un gros chapitre de mon mémoire pendant ses vacances ; Zhao, pour avoir corrigé les segments normaux de l'étude NIVE avec une patience admirable; Anthony, pour son aide et enfin ma famille iranienne au labo, Shahrokh, Zahra, Forough et Marzieh qui ont adouci l'éloignement de mon pays.

Je remercie Dr. Damien Garcia pour ses conseils, son visage souriant et ses efforts pour changer mon humour.

Je n'oublierai pas le soutien de ma petite et nouvelle famille, Peiman, tout au long de ces derniers temps. Enfin, une pensée émue et profonde pour mes parents Mansoureh et Nasser, mes frères Sina et Rouzbeh.

Je remercie chaleureusement, messieurs Dr. Philippe Comtois et Dr. Claude Kauffmann d'avoir bien voulu me faire l'honneur d'accepter d'être rapporteurs de ce mémoire.

Le soutien financier de ce travail a été accordé par le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada (CRSNG) au Dr. Guy Cloutier.

Introduction

Au Canada, en tant que société industrialisée, les maladies cardiovasculaires figurent au premier rang des causes de décès (www.who.int). L'athérosclérose, qui est à l'origine des accidents cérébraux vasculaires ischémiques, est une maladie inflammatoire chronique qui altère la structure de la paroi vasculaire. Celle-ci débute par l'accumulation de dépôts lipidiques dans la paroi artérielle et engendre lentement l'obstruction des artères (sténoses) par un rétrécissement important de la lumière du vaisseau sanguin. L'obstruction de la lumière peut également arriver soudainement par une rupture spontanée de la plaque d'athérome vulnérable. Cette dernière est le cas le plus fréquent (environ 60%) (Casscells, Naghavi et al. 2003). Nous savons aujourd'hui que l'évaluation du degré de la sténose ne permet pas de prévoir les accidents subits suite à la rupture des plaques vulnérables, soient celles qui ne rétrécissent pas nécessairement la lumière d'une manière importante, mais qui sont mécaniquement instables.

L'évaluation locale des propriétés mécaniques de la plaque et de ses composantes peut révéler des informations utiles sur la vulnérabilité et ainsi prévenir des conséquences cliniques (accidents vasculaires cérébraux, infarctus et autres ischémies). Le développement d'outils valides et fiables pour le suivi de la progression de l'athérosclérose est donc indispensable pour déterminer le risque cardiovasculaire et également pour identifier les individus qui ont besoin d'interventions rapides.

Les études histologiques menées sur ce sujet ont établi les biomarqueurs des plaques vulnérables. Il existe actuellement certaines techniques d'imagerie comme la Tomodensitométrie multicoupes (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour nous renseigner sur certaines caractéristiques de la plaque vulnérable. Toutefois, leur utilisation présente plusieurs inconvénients, dont les coûts élevés, le danger engendré par la radiation ainsi que le manque de disponibilité.

Une partie des activités de recherche du Laboratoire de Biorhéologie et d'Ultrasonographie Médicale (LBUM) au centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM) porte sur l'imagerie médicale appliquée aux pathologies artérielles. Le LBUM a

proposé deux nouvelles approches d'investigations des mouvements des tissus vasculaires en utilisant l'échographie ultrasonore afin d'estimer certaines propriétés biomécaniques de l'artère et de la plaque d'athérosclérose dont la déformation. La première est l'élastographie vasculaire non intrusive (NIVE), soit une technique non-invasive utilisant des images échographiques acquises par une sonde standard extracorporelle (Maurice, Ohayon et al. 2004). La deuxième est une technique invasive appelée l'élastographie endovasculaire ultrasonore (EVE) (Maurice, Ohayon et al. 2004b). Cette dernière utilise des images échographiques intravasculaires acquises par l'insertion d'un cathéter. Ces deux approches utilisent l'algorithme de calcul Lagrangian Speckle Model Estimator (LSME) pour l'estimation de déformation (Maurice and Bertrand 1999). Des études *in-vitro* sur des fantômes vasculaires et quelques études préliminaires *in-vivo* ont permis de valider cet algorithme (Maurice, Brusseau et al. 2005; Schmitt, Soulez et al. 2007; Maurice, Fromageau et al. 2008).

Dans le cadre de ce projet de maîtrise, l'objectif général consiste à valider ces deux dernières techniques d'imagerie au LBUM. Nous cherchons à démontrer l'efficacité de l'élastographie extra et intravasculaire NIVE et EVE dans la caractérisation des plaques vulnérables, et ce, en visant trois objectifs :

1. Comparer les deux techniques dans des conditions similaires avec un fantôme vasculaire en polymère afin de démontrer que NIVE et EVE donnent des résultats semblables.
2. Évaluer, selon chaque technique, le comportement mécanique des parois pathologiques et saines d'une même carotide porcine.
3. Faire des études de corrélation entre les valeurs de déformation obtenues par chaque technique et l'histologie à l'aide d'un modèle de porcs hypercholestérolémiques.

Ce mémoire comporte 5 chapitres :

Le **chapitre I** présente quelques statistiques sur les maladies cardio-vasculaires et plus précisément sur les accidents vasculaires cérébraux. Par la suite, la structure d'une artère

saine y est décrite. La formation et l'évolution de parois atteintes d'athérosclérose et la vulnérabilité de la plaque d'athérome sont également expliquées.

Le **chapitre II** dévoile une revue de la littérature des techniques d'imagerie utilisées en recherche ou en clinique visant l'évaluation de la vulnérabilité de la plaque. Les techniques d'élastographie sont plus particulièrement abordées à la fin de ce chapitre. La mise en contexte de ce projet de maîtrise y est également indiquée.

Le **chapitre III** présente l'étude *in-vitro* réalisée à l'aide d'un fantôme PVA-C pour démontrer que NIVE et EVE donnent des résultats semblables dans des conditions similaires. Les résultats de cette étude y sont exposés.

Le **chapitre IV** présente l'étude *in-vivo* réalisée à l'aide d'un modèle de porcs hypercholestérolemiques. Ce chapitre inclut la méthodologie et les résultats obtenus pour cette étude. Les deuxième et troisième objectifs sont visés dans ce chapitre.

Les **chapitres V et VI** mettent fin à ce mémoire en proposant une discussion et une conclusion générale qui dressent un bilan des résultats obtenus comparés avec ceux présentés par d'autres chercheurs ainsi que les limitations de cette étude.

Chapitre I. Athérosclérose

Ce premier chapitre expose les aspects fondamentaux relatifs à l'athérosclérose et les motivations sous-jacentes au développement des techniques d'imagerie capables d'identifier les composantes de la plaque d'athérosclérose.

1. Quelques statistiques

Les maladies cardiovasculaires réfèrent à l'ensemble des désordres affectant le cœur et les vaisseaux sanguins. Elles sont le premier responsable des décès chaque année dans le monde. Selon le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), ces maladies ont fait plus de 17 millions de victimes en 2008 (voir figure 1). On estime par ailleurs que d'ici 2030 les maladies cardiovasculaires resteront la première cause de décès avec plus de 23 millions de victimes par année.¹

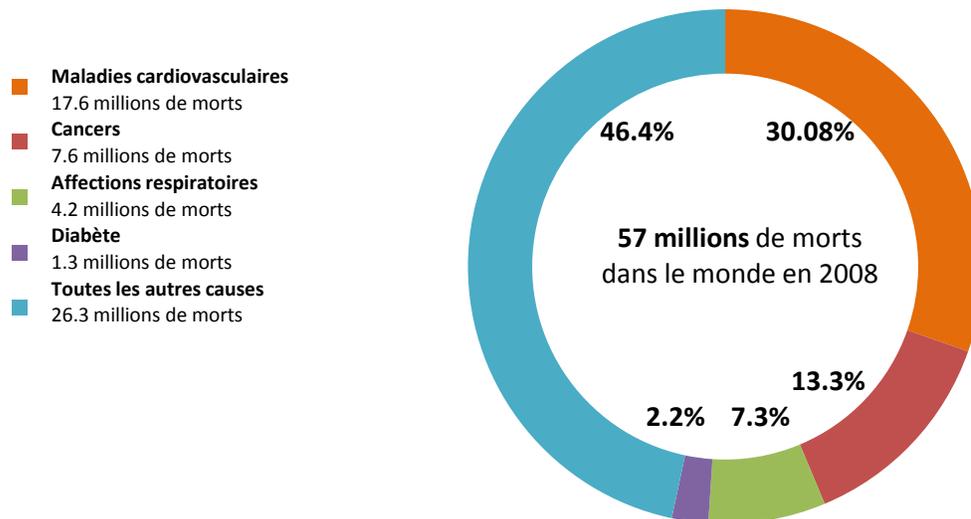


Figure 1 : Représentation graphique des causes des décès survenus en 2008²

De ces maladies cardiovasculaires, l'accident vasculaire cérébral (AVC) (une perte soudaine du fonctionnement du cerveau provoquée par un arrêt brutal de la circulation sanguine)

¹<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/index.html>.

²http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2011/ncds_20110427/fr/index.html.

figure au premier rang des causes de décès dans les pays industrialisés tels que le Canada. En 2008, 6.2 millions de personnes sont décédées des suites de cette maladie³.

L'agence de la santé publique du Canada a recensé 315 000 Canadiens ayant souffert des Conséquences d'un AVC en 2009⁴. Ce nombre exclut les gens vivant en institution et nécessitant des soins de réadaptation. L'AVC est également une cause d'incapacité importante. Sur 100 personnes ayant survécu à un AVC en 2009 seulement 12 ont récupéré entièrement leur état physique et 88 autres vivent avec des séquelles dont la gravité varie selon le type d'AVC, la région du cerveau atteinte et l'étendue de la lésion. Parmi les personnes atteintes de séquelles, 29 récupèrent avec une légère incapacité, 47 conservent une incapacité importante et 12 ont une perte d'autonomie grave ayant besoin de soins à long terme.

Tout compte fait, d'un point de vue économique, l'AVC coûte 2.5 billions de dollars chaque année au Canada en frais directs et indirects⁵. Le budget alloué au traitement ainsi qu'à la prise en charge de la personne atteinte d'un AVC est tel que la prévention, le diagnostic précoce et le suivi clinique des facteurs de risque de cette maladie deviennent de plus en plus importants.

2. AVC et athérosclérose

Tel que mentionné précédemment, l'AVC est un épisode aigu qui survient lorsque le sang ne peut irriguer adéquatement le cerveau. Quelques AVC (20% des cas) sont de type hémorragique. Ils surviennent lorsqu'un saignement à l'intérieur du cerveau empêche l'irrigation d'une région cérébrale. Cette hémorragie est provoquée soit par une rupture d'anévrisme, soit à cause d'une malformation des vaisseaux sanguins du cerveau.

Plus des trois quarts des AVC (80%) sont de type ischémique, dus à une occlusion au niveau des artères nourrissant le cerveau. On distingue aussi deux différents types d'AVC ischémiques: embolique et thrombotique. Pour le premier groupe, l'occlusion est causée

³<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/fr/index.html>.

⁴<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/2009/cvd-avc/index-fra.php>, Datée de 2009-06-10.

⁵<http://www.canadianstrokenetwork.ca/wp-content/uploads/2010/07/brainwaves100en.pdf>,
<http://www.strokecongress.ca>.

par un caillot formé ailleurs dans l'organisme et qui est transporté au cerveau par la circulation sanguine, obstruant ainsi une des artères cérébrales. Pour les AVC ischémiques thrombotiques, l'occlusion est provoquée soit par la formation d'un caillot à l'intérieur d'une artère cérébrale, soit par la plaque d'athérome qui vient obstruer l'un des vaisseaux menant au cerveau. C'est ce dernier type d'AVC qui nous intéresse particulièrement dans cette étude.

Le processus graduel qui est à l'origine de la thrombose artérielle est l'athérosclérose, une maladie inflammatoire chronique qui altère la structure de la paroi vasculaire. Caractérisée par l'accumulation de dépôts lipidiques (cholestérol) dans la paroi artérielle, l'athérosclérose débute dès la jeunesse et engendre lentement et progressivement l'obstruction des artères (sténoses). Plusieurs facteurs favorisent son développement. Ces facteurs sont d'ordre génétique (hypercholestérolémie familiale), pathologique (l'hypertension artérielle ou le diabète) et métabolique (l'élévation anormale du taux de cholestérol). Toutefois, les mauvaises habitudes de vie (le tabagisme, la sédentarité et le régime alimentaire déséquilibré) sont les premiers facteurs pointés du doigt et contribuent à accélérer le développement de la maladie. À titre informatif, mentionnons en terminant que l'athérosclérose n'est pas une maladie des temps modernes. Une étude récente a révélé la présence d'athérosclérose chez des momies d'Égyptiens ayant vécu entre 1580 et 1550 av. J.C (Allam, Thompson et al. 2011)(Figure 2). "La conclusion qu'on peut tirer de cette étude est que les humains sont prédisposés à l'athérosclérose, c'est pourquoi il faut prendre les mesures préventives nécessaires pour qu'elle survienne le plus tard possible", conclut l'auteur de cette étude.

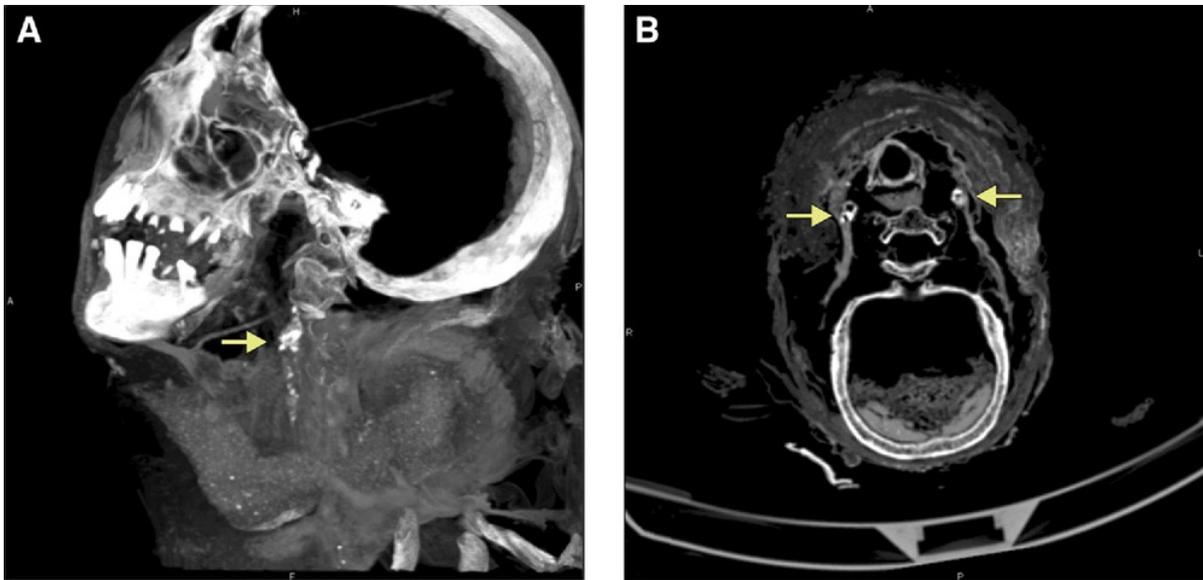


Figure 2 : Des zones calcifiées très intenses (montrées par les flèches) ont été détectées par tomographie axiale (CT) au niveau du bulbe de la carotide interne chez une momie qui a vécu pendant la 18e dynastie(Allam, Thompson et al. 2011).

3. Pathogenèse de l'athérosclérose

Du fait que l'athérosclérose se développe dans les parois artérielles, il est indispensable de connaître la structure des parois artérielles afin de comprendre la pathogenèse de cette maladie.

3.1 La cible pariétale artérielle pour l'athérosclérose : l'intima

Quelle que soit l'artère (carotidienne, fémorale, aorte abdominale, etc...), la paroi artérielle saine est composée de trois couches concentriques : l'intima, la média et l'adventice (voir figure 3). La première couche est **l'intima**. Elle est bordée de la lumière par une couche continue de cellules endothéliales reposant sur une membrane basale. Cette couche comporte aussi un espace sous-endothélial constitué des macromolécules de la matrice extracellulaire. Les fibres de collagène, les fibres élastiques, les glycoprotéines de structure et les protéoglycanes, qui permettent à la MEC de jouer son rôle de soutien à la paroi artérielle, influencent les propriétés mécaniques de la paroi. La couche suivante, **la média**, est constituée d'unités de cellules musculaires lisses (CML) entourées de constituants macromoléculaires de la matrice extracellulaire (les fibres d'élastine). La proportion des composantes de la couche médiale de la paroi varie selon la fonctionnalité et le type

d'artère (musculaire ou élastique). Les artères musculaires (ex. artères tibiales et humérales) ont pour fonction de régulariser la pression sanguine par vasoconstriction et vasodilatation. Elles sont donc composées d'une couche médiale plus riche en cellules musculaires lisses qu'en fibres élastiques. En revanche, les artères élastiques qui sont chargées de transporter le sang du cœur vers les organes possèdent une couche médiale plus riche en fibres élastiques; les carotides font partie de cette catégorie. La dernière couche est **l'adventice**, elle est constituée des tissus conjonctifs.

Les frontières de la média avec les couches adjacentes sont des feuillets épais de fibres élastiques qui s'appellent "limitante élastique interne" (LEI) pour l'intima et "limitante élastique externe" (LEE) pour l'adventice.

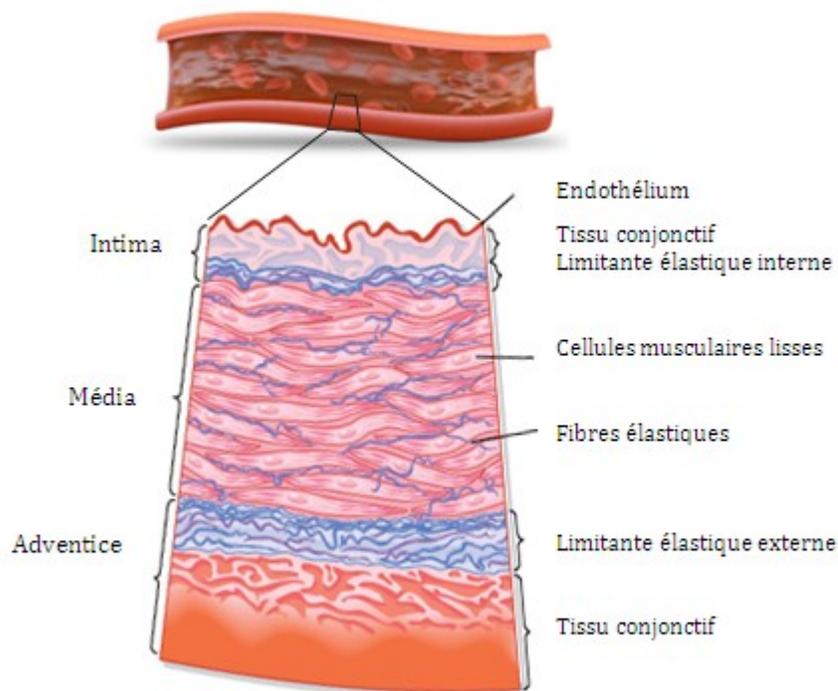


Figure 3 : Structure schématisée d'une artère saine. Modifiée de : <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/36874/artery>.

La paroi artérielle est capable d'adapter ses contours et son épaisseur pour maintenir le flux sanguin optimal tout au long de son parcours. Cette adaptation physiologique de la paroi, appelée "épaississement adaptatif de l'intima" (AIT= adaptative intimal thickening), est notamment observée dans les sites présentant des asymétries locales (au niveau d'une bifurcation de la carotide, par exemple) ou dans des artères courbées (entre autres les artères coronaires). L'intima de ces parois épaisses est riche en protéoglycanes et composée de cellules musculaires lisses (CMLs).

Il a été démontré que les sites présentant des asymétries locales comme la bifurcation sont particulièrement propices au développement de plaques d'athérome (Yazdani, Vorpahl et al. 2010). En effet, le sang applique des forces de frottement contre la paroi vasculaire lors de son passage. Tant que ces forces de frottement imposées directement sur l'endothélium sont constantes, elles modulent la structure et les fonctions des cellules endothéliales (Cunningham and Gotlieb 2004). L'asymétrie locale à ces zones (la bifurcation) perturbe l'écoulement sanguin, exerçant des contraintes de cisaillement faibles et oscillatoires sur les parois (Makris, Nicolaides et al. 2010). Cet événement perturbe l'homéostasie de l'endothélium vasculaire et est à l'origine de la dysfonction endothéliale (Topper and Gimbrone Jr 1999). Ceci expliquerait le développement préférentiel des plaques à ces endroits. Ces derniers ont pour conséquence principale d'accroître la perméabilité de la paroi artérielle, favorisant ainsi la pénétration des lipides et la migration de cellules inflammatoires dans la paroi de l'artère (Celermajer and David 1997).

3.2 Initiation de la lésion d'athérosclérose

Bien que les mécanismes physiopathologiques de la genèse de l'athérosclérose ne soient toujours pas complètement élucidés, l'hypothèse la plus prisée suggère que l'athérosclérose soit une réponse pariétale active de la paroi à la rétention des lipides. Cette hypothèse présente la rétention sous-endothéliale des lipoprotéines athérogènes de faible densité (LDLs) dans les sites propices au développement de plaque (ex. bifurcation) comme l'évènement initial du processus de l'athérosclérose (Williams and Tabas 1995). Elle est donc considérée comme un paradigme central dans la compréhension de la pathogenèse de cette maladie (Williams and Tabas 1998). L'entrée des lipoprotéines et leur rétention

dans l'espace sous-endothélial sont influencées principalement par leur concentration plasmatique dans le sang. L'état des parois artérielles telles que les lésions, la vascularisation déficiente causée par le diabète et la fragilité du segment lié à son emplacement peuvent aussi affecter la rétention des lipoprotéines (Tabas, Williams et al. 2007). Lorsque les LDLs sont retenues dans la paroi (voir figure 4), elles subissent des modifications (l'oxydation) qui entraînent une réponse inflammatoire chronique et amènent la formation du noyau nécrotique : une fois entrées dans la paroi, les lipoprotéines s'attachent aux protéoglycanes de la matrice extracellulaire (MEC), une étape qui favorise l'oxydation des LDLs. À la suite de la modification des LDLs, l'activation des cellules endothéliales survient. Les cellules endothéliales activées secrètent alors des chémokines. Ces derniers interagissent avec leurs récepteurs associés sur les monocytes circulants dans le sang. Cette fixation favorise la migration directionnelle des monocytes vers l'intérieur de la paroi. Dans les phases précoces de la maladie, la majorité des monocytes se transforment en macrophages et/ou en cellules dendritiques. Les macrophages contribuant, par leurs récepteurs, à attraper et à digérer les LDLs neutres et modifiées pourront également contribuer à modifier les LDLs, les retenir et amplifier le processus. Toutes ces différentes étapes de la réponse inflammatoire constituent les phases précoces de l'athérosclérose (voir section suivante).

3.3 Progression de l'athérosclérose et classification histologique

La plaque d'athérosclérose se caractérise par l'accumulation de lipides dans l'espace sous-endothélial accompagné d'infiltrations des immunocytes (ex. lymphocytes, macrophages et cellules dendritiques). Son évolution se présente sous six phases successives, chacune amenant des modifications histologiques différentes (Stary 2000) (voir figure 5).

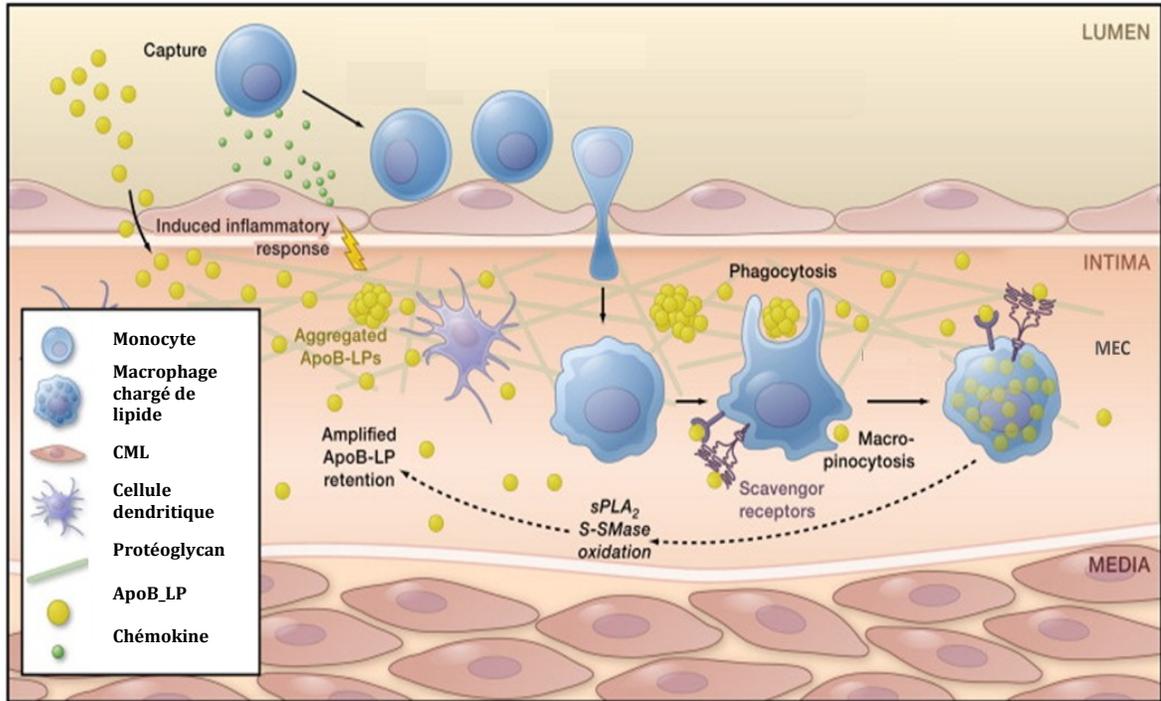


Figure 4 : Représentation schématique des différentes étapes de la réponse inflammatoire. De gauche à droite : entrée des LDLs, oxydation des LDLs et activation des cellules endothéliales, sécrétion des chémokines, migration directionnelle des monocytes vers l'intérieur de la paroi, formation des macrophages et des cellules dendritiques, digestion des LDLs neutres et modifiés par les macrophages, amplification du processus par les macrophages montrées par la ligne pointillée. Figure tirée et modifiée de (Moore and Tabas 2011).

Les deux premières phases correspondent à l'absorption des LDLs oxydées par les macrophages infiltrés dans l'espace sous-endothélial, soit la *formation de cellules spumeuses (type I)* et leur accumulation, constituant *les stries lipidiques (type II)*. Les lésions initiales (*types I et II*) correspondent à des lésions précoces qui peuvent être observées dès les premières semaines après la naissance. La fréquence de l'incidence de ces types de lésion augmente après l'âge de 10 ans. Avec le temps, la mort des cellules spumeuses par apoptose ou nécrose engendre de manière diffuse le dépôt de cholestérol dans la couche intimale, *lésion intermédiaire (type III)*. Ce type de plaque, dans la classification d'AHA, correspond à l'épaississement pathologique de l'intima. Il survient à un âge plus tardif, soit généralement après 20 ans. Aucune manifestation clinique n'est associée à ces types de lésions précoces (I, II, III)

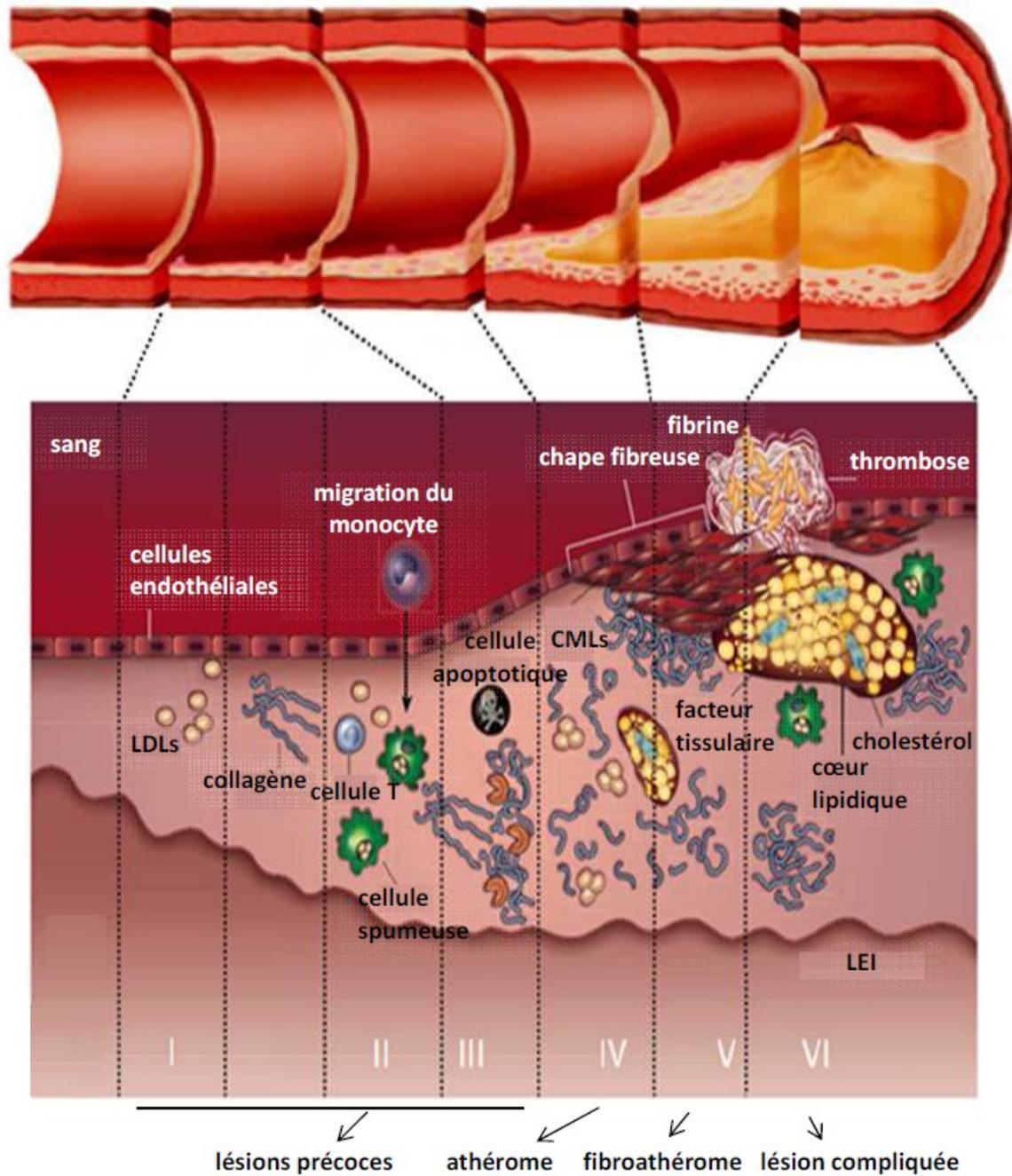


Figure 5 : La progression d'une lésion d'athérosclérose est montrée sous une forme simplifiée : d'une paroi artérielle normale (à gauche) à une paroi avec une plaque d'athérosclérose et de thrombose superposée (extrême droite). Cette dernière morphologie est associée à la complication majeure de l'athérosclérose soit la rupture de la plaque. Chaque étape du développement de la lésion est également attribuée à un chiffre romain(en blanc) selon la classification de "American Heart Association"(Stary 2000); figure tirée et modifiée de (Sanz and Fayad 2008).

Avec l'évolution de la maladie, l'accumulation des cholestérols extracellulaires avec les débris cellulaires forme le noyau nécrotique : un corps lipidique qui est appelé *athérome*

(*type IV*)(Hansson and Hermansson 2011). Ce stade est généralement observé après 40 ans et son incidence augmente avec l'âge.

Avec la progression de la plaque, l'inflammation engendrée par plusieurs facteurs (notamment les LDLs oxydées et les cellules endothéliales activées) provoque la migration des CMLs de la média vers l'intima. Ces CMLs secrètent les composantes de la matrice extracellulaire (MEC) dont l'essentiel est le collagène(George and Johnson 2010). L'ensemble des CMLs et la MEC composent une chape de protéines fibreuses qui s'ajoute à l'athérome, recouvrant le corps lipidique : *fibroathérome (type V)*. Une lésion de ce type peut être éventuellement symptomatique et devenir une lésion de type VI (décrite ci-après). L'incidence de cette lésion augmente avec l'âge et la prévalence des facteurs de risques(le tabagisme, l'hypertension, etc...).

Dès lors, la plaque progresse par la croissance du noyau lipidique et l'accumulation des macrophages à l'intérieur de la plaque (Fuster, Moreno et al. 2005). Le volume de la plaque augmente en fonction du contenu en lipide de celle-ci. Cela engendre un remodelage positif de la paroi du vaisseau qui se manifeste par l'expansion du vaisseau globale (la surface de la LEE augmente) sans compromettre le diamètre de la lumière. Lorsque l'augmentation du volume de la plaque dépasse la capacité de remodelage positif du vaisseau (moment où la plaque occupe environ 40% de la surface de la section), la plaque commence à empiéter sur la lumière et donc à créer une sténose (la surface de la LEI diminue). On parle ici de remodelage négatif ou constrictif. Tant que la chape fibreuse résiste, la plaque, à cette étape, n'a pas tendance à se rompre. On la qualifie alors de "stable". La chape permet alors à la plaque de résister aux agressions physiques (hémodynamiques) et chimiques (inflammation).

Selon la classification de l'AHA, trois sous-types sont reconnus pour la lésion de type V, dépendamment de son contenu : la lésion fibrolipidique (*fibroathérome*), telle qu'elle est décrite précédemment (*type Va*); la plaque avec le dépôt de calcium (*type Vb*); une plaque fibreuse dont l'essentiel est la fibrose avec ou sans un petit centre lipidique (*type Vc*).

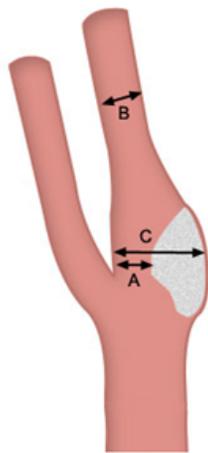
Bien que controversées, les plaques calcifiées ne sont pas nécessairement susceptibles de causer des événements cliniques (Alexopoulos and Raggi 2009), alors que les plaques fibreuses sont généralement considérées comme des plaques stables (Bot, Hofer et al. 2009). Celles-ci peuvent régresser, rester statiques ou grossir pendant des décennies jusqu'à ce qu'elles provoquent une occlusion ou sténose.

Suite à l'évolution de la plaque de type Va vers une complication, la fragilité de la chape fibreuse (voir la section sur l'instabilité de la plaque) rend la plaque susceptible d'une rupture ou d'une érosion endothéliale : *lésion compliquée (type VI)*. La rupture ou l'érosion de la plaque sera suivie par l'exposition du contenant de la plaque au flux sanguin, provoquant la coagulation du sang et la formation du thrombus. Le thrombus peut causer une occlusion suffisante pour déclencher un accident vasculaire ischémique aigu (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).

3.4 Diagnostic et suivi de l'athérosclérose

Tel que mentionné précédemment, aucune manifestation clinique n'est associée aux types lésionnels précoces de l'athérosclérose (stades I à III). Le diagnostic de l'athérosclérose dans ces stades précoces se fait alors généralement de façon fortuite (en présence d'un souffle à l'auscultation lors d'un examen systémique par un médecin généraliste ou d'un bilan préopératoire par exemple). Les symptômes n'apparaissent que tardivement (stade IV à VI), lorsqu'une artère est obstruée par une plaque suffisamment avancée ou un thrombus. Si le blocage se produit au niveau de la carotide, le patient peut subir une apparition brutale d'une paralysie, d'un déficit visuel, pouvant être transitoires ou permanents, ou encore d'un coma.

Suite à la recherche de l'origine de symptômes, lorsqu'un rétrécissement de la carotide est diagnostiqué, le traitement et les indications de la chirurgie sont directement liés au degré de sténose (rétrécissement). Deux grandes études ont présenté des méthodes différentes de calcul pour le degré de la sténose (N.A.S.C.E.T. et E.S.C.T.)⁴(Figure 6).



A: diamètre le plus étroit

B: diamètre d'une partie normale

C: diamètre original estimé à l'endroit le plus large

$$\text{N.A.S.C.E.T} : 1 - \frac{A}{B} \times 100$$

$$\text{E.S.C.T} : 1 - \frac{A}{C} \times 100$$

Figure 6 : Les deux méthodes de référence pour l'estimation du degré de la sténose de la lumière carotidienne: N.A.S.C.E.T (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) et E.C.S.T (European Carotid Surgery Trial). Figure tirée et modifiée de <http://www.pvicmeonline.com/secure/cve202/cve202-2.asp>.

Dans le milieu médical, il est maintenant pratique courante d'opérer les sténoses symptomatiques de plus de 70% (selon la méthode N.A.S.C.E.T, mesure du degré de sténose par rapport à la carotide d'avale)⁶. Cette évaluation ne permet pas de prévoir les accidents subits suite à la rupture des plaques vulnérables, soient celles qui ne rétrécissent pas nécessairement la lumière d'une manière importante, mais qui sont mécaniquement instables. D'autres critères sont donc recherchés afin de mieux identifier les patients les plus à risque de complications associées à l'athérosclérose. Certaines évidences basées sur des données d'autopsie confirment que ce sont la morphologie (pourcentage de l'aire sténosée, l'épaisseur de chape fibreuse et la taille du noyau lipidique) et la composition de la plaque qui déterminent principalement la vulnérabilité de celle-ci (Naghavi, Libby et al. 2003).

3.5 Instabilité de la plaque et facteurs mécaniques

On peut qualifier de "plaques instables", les plaques qui sont enclines à une fissure, à une érosion ou à une rupture spontanée et qui, par conséquent, peuvent causer une thrombose avant de former une sténose importante. L'étude de Falk (Falk, Shah et al. 1995) mentionne que les ruptures de plaques sont la cause de la majorité des décès subits suite à un accident

⁶<http://www.medix.free.fr/rub/angiographie-resonance-magnetique.php>.

vasculaire ischémique aigu (angor instable, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral; dépendamment du lieu de l'occlusion). Naghavi, quant à lui, désigne ces plaques du qualificatif de plaques vulnérables classiques (Naghavi, Libby et al. 2003).

Les études rétrospectives basées sur des autopsies de patients décédés des suites d'accidents coronaires aigus ont permis de révéler que les plaques ayant rompu sont caractérisées par un cœur lipidique important, une chape fibreuse fine avec une infiltration importante et dense des macrophages sur ou sous sa surface, des hémorragies intraplaques et parfois des nodules calcifiés (Naghavi, Libby et al. 2003).

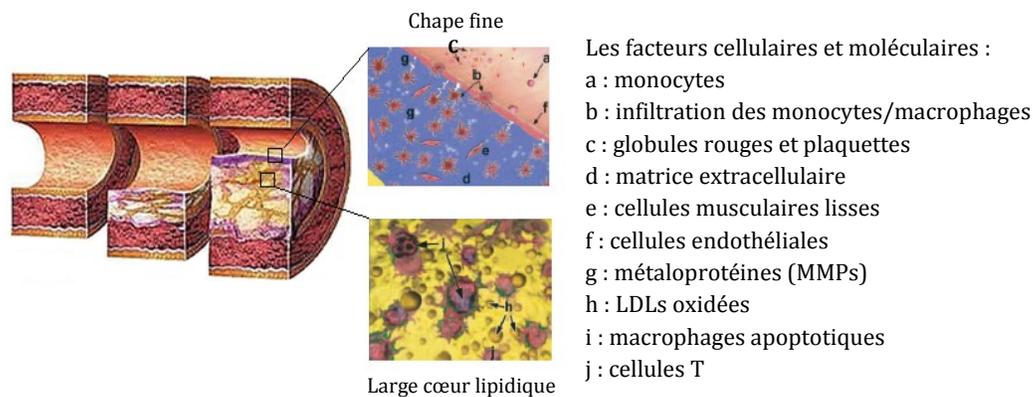


Figure 7 : Illustration de l'accumulation progressive de lipides au sein d'une paroi artérielle qui aboutit à une plaque vulnérable classique (paroi droite) avec ses caractéristiques cellulaires et moléculaires (montrées par les lettres a-j) ; modifiée de <http://brainmind.net/BrainLecture12.html>.

Les caractéristiques structurales, moléculaires et cellulaires de ce type de plaques vulnérables sont représentées à la figure 7. Ces plaques présentant des chapes fibreuses fines (TCFA pour <<thin cap fibroatheroma>>) correspondent aux plaques de type fibroathérome (V). Bien que cette caractérisation ait été faite à partir des observations de plaques coronaires, elle est considérée comme un paradigme central dans la compréhension de l'évolution des plaques d'athérome et peut donc être utilisée pour décrire les lésions d'athérosclérose carotidienne (Yazdani, Vorpahl et al. 2010).

Dans cette section, nous présentons plus spécifiquement l'effet mécanique et pathologique des variables qui sont impliquées dans la rupture de la plaque. Les facteurs biologiques sont

considérés comme un pré-requis pour un événement mécanique déclenchant la rupture. La rupture de la plaque peut être abordée soit comme une incapacité de la chape fibreuse à supporter une augmentation soudaine de la contrainte mécanique, ou en tant que point culminant de la progression de lésion chronique due à la contrainte ou à la fatigue cyclique (Versluis, Bank et al. 2006).

Différentes études ont mis en lumière les traits morphologiques associés aux plaques rompues concernant le cœur lipidique et la chape fibreuse. Virmani a identifié un centre nécrotique excentrique large, occupant environ un quart de la zone totale de la plaque ($23\pm 17\%$), dans 90% des plaques rompues (Virmani, Burke et al. 2006). Fuster a réalisé une étude de l'artère coronaire sur des spécimens histologiques et a révélé que les chapes fibreuses avec une épaisseur inférieure à $65\ \mu\text{m}$ sont présentes dans 95% des plaques rompues examinées (Fuster, Moreno et al. 2005). Richardson a, quant à lui, évalué à l'aide de simulations les différentes géométries des plaques qui ont provoqué une thrombose coronaire mortelle. Il a montré que lors de la systole, il y a une concentration élevée de contrainte de traction sur les bords de la capsule fibreuse, près de la frontière luminale (Richardson, Davies et al. 1989). Plusieurs études ont également montré que les plaques d'athérome coronariennes rompent principalement dans les zones où les contraintes circonférentielles sont maximales (Loree, Kamm et al. 1992; Cheng, Loree et al. 1993; Ohayon, Teppaz et al. 2001). Selon Arroyo, la concentration de contraintes mécaniques dans la région de la chape fibreuse serait probablement due à l'incapacité du cœur lipidique mou de supporter les forces mécaniques répétitives et importantes de la pression artérielle pulsatile. La figure 8 montre la distribution des contraintes circonférentielles au sein d'une plaque modélisée à l'aide de la méthode 3D aux éléments finis (Treyve, Ohayon et al. 2003). Lorsque la chape n'est pas suffisamment épaisse pour les supporter, la rupture survient (Arroyo and Lee 1999). En fait, les noyaux d'athérome importants contiennent plus de matière molle que les tissus fibreux. La souplesse du noyau lipidique permet un plus grand déplacement de la chape fibreuse, car il prend moins d'énergie pour se déformer que les autres tissus (Loree, Kamm et al. 1992).

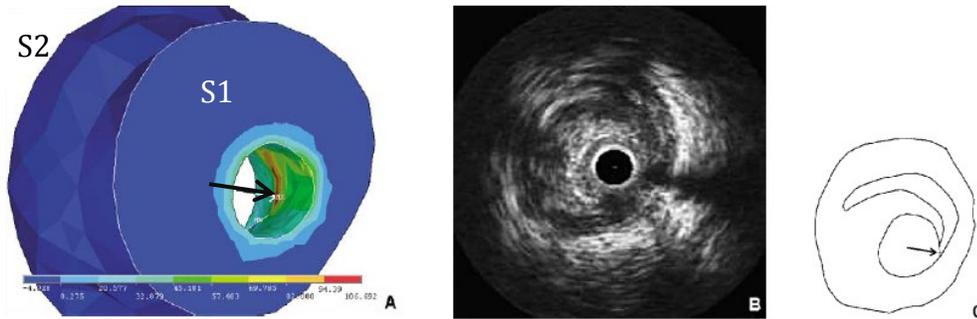


Figure 8 : (A) Distribution des contraintes circonférentielles au sein de la structure 3D d'une plaque. La flèche indique le pic de contrainte (zone interne). (B) Image IVUS post-angioplastie de la section comprise entre S1 et S2. (C) Contours de l'image IVUS sur laquelle la zone de rupture réelle de la plaque est indiquée (flèche). Image tirée de (Treyve, Ohayon et al. 2003).

Il a été suggéré que l'incapacité de la chape fibreuse due à la fatigue mécanique est le déclencheur ultime de la rupture de la plaque et est l'élément le plus critique en termes de la stabilité structurelle de la plaque (Mendez 2009).

Les autres facteurs mécaniques influençant l'instabilité de la plaque sont la fatigue mécanique de la chape fibreuse ("fatigue failure") (Gilpin 2005; Versluis, Bank et al. 2006), le flux hémodynamique (Doriot 2002), les propriétés anisotropes du tissu (notamment les propriétés élastiques anisotropes des tissus de collagène de la plaque) (Purslow, Wess et al. 1998; Zoumi, Lu et al. 2004; Sellaro, Hildebrand et al. 2007) et les propriétés viscoélastiques. Concernant ce dernier facteur, la vitesse à laquelle le sang circule dans la paroi pathologique pourrait avoir un effet important sur les contraintes mécaniques au sein de la plaque (Mendez 2009). Le comportement viscoélastique peut être décrit par le modèle Maxwell (Whorlow 1980) :

$$\frac{d\varepsilon}{dt} = \frac{\sigma}{\eta} + \frac{1}{E} \frac{d\sigma}{dt}$$

Où η est la viscosité du matériel, σ est la contrainte mécanique, $d\varepsilon/dt$ est la dérivée temporelle de la déformation, $d\sigma/dt$ est la dérivée temporelle de la contrainte et E est l'élasticité (le module de Young) du matériel. Dans un scénario viscoélastique, la plaque peut subir des valeurs de contraintes élevées ou plus faibles selon le taux de la déformation.

La caractérisation de la plaque vulnérable représente un domaine d'une grande importance en recherche, plus spécifiquement pour déterminer le risque d'un évènement vasculaire aigu. Cet objectif n'est atteint que par le développement des techniques d'imagerie permettant de déduire la vulnérabilité des plaques. Autrement dit, le développement d'outils d'imagerie est nécessaire pour affiner l'évaluation du risque de rupture, par une estimation des caractéristiques de la plaque, telles que la morphologie, la composition et la stabilité mécanique.

Chapitre II. Techniques d'imagerie vasculaire

Le premier chapitre a présenté l'importance du diagnostic précoce et du suivi clinique des plaques d'athérosclérose pour prévenir les AVC. Le présent chapitre s'intéresse aux techniques d'imagerie qui sont actuellement utilisées en clinique ou en recherche pour évaluer l'évolution de l'athérosclérose. Ces techniques visent à déduire la vulnérabilité de la plaque en se basant sur certaines caractéristiques morphologiques, moléculaires et mécaniques. Elles sont brièvement décrites dans ce chapitre selon leur stade actuel de validation, leurs capacités et leurs limitations. Une description plus approfondie des techniques d'élastographie complète le présent chapitre.

1. Techniques non-invasives

Chez les adultes, les mesures non-invasives de l'athérosclérose, basées sur une estimation de la sténose, se sont établies comme des outils valides et fiables pour déterminer le risque cardiovasculaire et identifier les individus qui ont besoin d'interventions rapides (Urbina, Williams et al. 2009). L'athérosclérose peut se manifester dans différents vaisseaux (aorte abdominale ou thoracique, artères coronaires, des membres inférieurs, carotidiennes ou intracérébrales). Le diagnostic et le suivi cliniques de cette maladie peuvent s'effectuer avec différentes techniques selon l'artère touchée. Dans le contexte de cette étude, seulement les techniques applicables aux artères carotidiennes et donnant des informations sur la vulnérabilité de la plaque sont abordées. Les critères de vulnérabilité ont été principalement définis en se référant à des études histologiques post-mortem. Les déterminants principaux sont la présence d'un cœur lipidique important recouvert d'une chape fibreuse fine et riche en macrophages (inflammation active). La forme excentrique de la plaque, une hémorragie intraplaque et la présence des nodules calcifiés sont également associées à la plaque vulnérable.

Échographie :

L'imagerie ultrasonore utilise les ondes acoustiques réfléchies par les tissus et capturées par une sonde piézoélectrique pour reconstruire l'anatomie (en mode B) et la fonctionnalité

(en mode doppler) du tissu étudié. La figure 9 montre un exemple d'image échographique d'une carotide normale et d'une carotide contenant une lésion athérosclérotique. Puisque le signal rétrodiffusé dépend de la nature du tissu (c.-à-d. de sa densité et de sa compressibilité), il diffère selon sa spécificité lipidique, calcique ou fibreuse. L'échographie ultrasonore peut donc qualifier la vulnérabilité et permettre la détection d'hémorragie intraplaque, d'un noyau lipidique et d'une néo vascularisation témoin de l'inflammation (Boussel, Saloner et al.). Toutefois, la sensibilité et la spécificité de cette modalité pour la détection de ces caractéristiques s'avèrent limitées et très variables (Gerrit 2010). Par exemple, pour la détection de l'hémorragie intraplaque, l'imagerie mode B offre une sensibilité variant entre 34% et 76% et une spécificité de 36% à 85% (Widder, Paulat et al. 1990, AbuRahma, Kyer et al. 1998).

Pour améliorer la détection des diverses composantes de la plaque, certains auteurs ont proposé la quantification de l'échogénicité qui correspond à l'intensité de l'image mode B (Kawasaki, Takatsu et al. 2001; Lal, Hobson et al. 2006; Ishizu, Seo et al. 2011). Néanmoins, la spécificité de l'échographie pour détecter la présence du cœur lipidique varie entre 57% et 80% (Gerrit, Sijbrands et al. 2010). D'autre part, quelques études ont exploité l'utilisation des microbulles de contraste produisant des signaux acoustiques intenses pour évaluer la néo vascularisation (Shah, Balan et al. 2007; Coli, Magnoni et al. 2008). Cette application a été testée avec succès sur des modèles animaux, mais est limitée à des protocoles de recherche.

Malgré tous les avantages associés à cette technique tels la disponibilité, la simplicité d'utilisation et le faible coût, l'échographie demeure limitée par sa faible résolution spatiale. En effet, celle-ci rend difficile l'interprétation qualitative et quantitative des images. D'autre part, lorsque des transducteurs à haute fréquence sont utilisés pour obtenir une meilleure résolution spatiale, la pénétration des ondes ultrasonores dans le tissu est compromise, rendant ainsi impossible l'imagerie des carotides. Bien que cette technique soit capable de fournir des informations sur certains éléments indicateurs de la vulnérabilité de la plaque, cette modalité n'est actuellement pas utilisée pour l'évaluation clinique des plaques vulnérables.

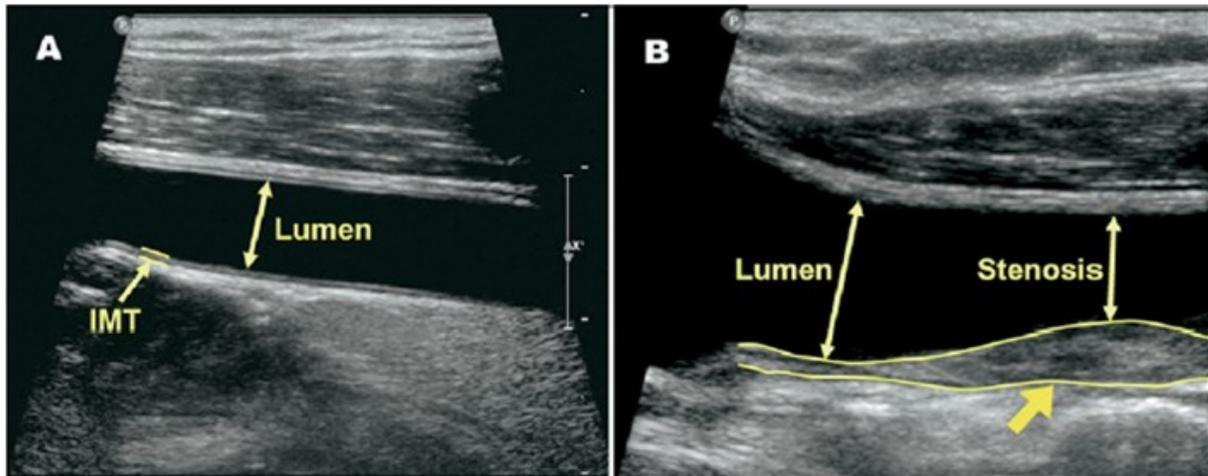


Figure 9: Exemple d'images échographiques longitudinales d'une carotide (A) normale et (B) athérosclérotique. L'épaisseur de l'intima-média est représentée par les 2 lignes parallèles dans l'image A de l'artère carotide normale. La région segmentée dans l'image B (flèche jaune et épaisse) est une grande plaque non calcifiée (tiré de (Ibanez, Badimon et al. 2009)).

Imagerie par résonance magnétique (IRM):

L'IRM est une modalité d'imagerie qui évalue la réponse biophysique des tissus transitoirement exposés aux pulsations des ondes radiofréquence (RFs) lorsqu'ils sont placés dans un champ magnétique important. Les mesures morphologiques de la paroi des vaisseaux carotidiens, faites en IRM, ont montré une forte corrélation avec les composantes observées en histologie (Cai, Hatsukami et al. 2005). Les chapes fibreuses instables (c.à.d. ulcérées, fissurées ou avec une épaisseur de moins de 0,25 mm) ont été détectées avec une sensibilité élevée (81%) et une spécificité de 90% (Mitsumori, Hatsukami et al. 2003). En utilisant différentes pondérations de contraste (T1, T2 ou densité protonique), cette modalité est également capable de détecter certains indicateurs de la vulnérabilité de la plaque tel l'hémorragie intraplaque, le cœur lipidique et la calcification avec une précision élevée (Gerrit, Sijbrands et al. 2010) (voir figure 10). D'ailleurs, l'injection de différents agents de contraste intraveineux permet d'évaluer l'angiogenèse et l'inflammation au sein de la plaque (Winter, Morawski et al. 2003; Korosoglou, Weiss et al. 2008). L'IRM permet donc d'identifier plusieurs caractéristiques associées à la plaque vulnérable, cependant, il reste encore à définir si la présence d'une plaque vulnérable en IRM est prédictive d'événements cardio-vasculaires. Les contre-indications à l'IRM, l'indisponibilité des imageurs, l'injection d'agent de contraste et le coût font partie des raisons limitant

l'utilisation de cette technique d'imagerie. Malgré tous les résultats prometteurs obtenus en IRM pour l'identification des indicateurs de la vulnérabilité, cette modalité n'est actuellement pas utilisée pour l'évaluation clinique des plaques vulnérables.

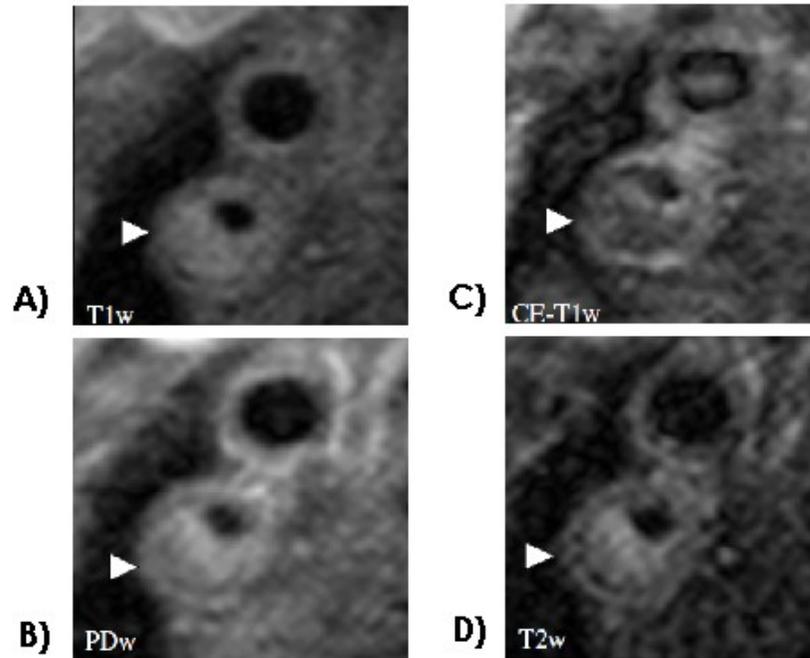


Figure 10 : Exemple des images IRM d'un patient asymptomatique de 74 ans avec une sténose carotidienne de 80% dans sa carotide interne droite. Les images sont en pondération : (A) T1, (B) densité protonique (PD), (C) T1 avec le rehaussement du contraste et (D) T2. Ces images montrent une grande plaque excentrique avec un noyau nécrotique important sans hémorragie intraplaque (flèche) (tirée de (Saam, Raya et al. 2009)).

Tomodensitométrie multicoupes (TDM) :

La TDM est une modalité d'imagerie basée sur l'absorption des rayons X par les tissus. La TDM est particulièrement utilisée pour la détection de la morphologie de la paroi du vaisseau. La sensibilité et la spécificité de cette méthode sont excellentes pour la détection du remodelage positif (100% et 90% respectivement) et l'excentricité de la plaque (100% pour les deux). L'excentricité de la plaque se définit comme l'épaisseur non symétrique de la plaque dans son ensemble. L'étude de Li a démontré une association importante entre l'ampleur de l'excentricité et la teneur en lipide de la plaque (Li, McDermott et al. 2010).

L'identification des composantes de la plaque (les calcifications, les tissus fibreux et le corps lipidique) se base sur la mesure de radiodensité, exprimée en unité de Hounsfield, et permet de démontrer une différence significative en densité pour ces composantes (Gerrit, Sijbrands et al. 2010). D'ailleurs, la TDM permet de détecter les plaques constituées de macrophages (une des caractéristiques des plaques vulnérables), en utilisant des agents de contraste à base d'iode qui s'accumulent dans ces derniers d'une manière sélective (Vancraeynest, Pasquet et al. 2011). Avec une qualité suffisante d'image, la TDM est aussi en mesure d'identifier des lésions calcifiées avec une bonne sensibilité (de Weert, Ouhlous et al. 2006). Toutefois, la sensibilité de cette modalité pour la détection des plaques non calcifiées reste limitée (Leber, Knez et al. 2004). Par ailleurs, la radiation et le chevauchement dans le spectre d'atténuation des composants lipidiques et fibreux limitent l'utilisation de cette technique pour identifier adéquatement ces deux structures. Cette technique n'est pas encore validée pour l'évaluation clinique de la plaque vulnérable.

Imagerie nucléaire :

L'imagerie nucléaire consiste à injecter un traceur radioactif au patient et à capturer sa radiation par des détecteurs externes. Cette technique ne donne pas les informations structurales, mais elle se distingue des autres modalités en fournissant des informations physiologiques sur la perfusion sanguine, l'hypoxie et divers métabolismes (ex. glucose, oxygène, lipides, etc...) ou sur la présence de biomarqueurs spécifiques de maladies. Parmi toutes les modalités d'imagerie nucléaires, la tomographie d'émission monophotonique (TEMP) et plus particulièrement la tomographie par émission de positrons (TEP), permettent de déduire et d'identifier certaines composantes de la plaque d'athérosclérose (ex. les macrophages). Cette dernière technique est grandement utilisée, car elle possède une meilleure résolution (~ 4 mm) que la TEMP. Dans le but d'imager les plaques d'athérosclérose, des radiotraceurs spécifiques ont été développés pour cibler particulièrement les cellules inflammatoires. Par exemple, la technique F-18 TEP est utilisée pour l'imagerie des macrophages métaboliquement actifs. L'isotope F-18 se fixe sur les fluorodésoxyglucoses (18-FDG) qui sont en compétition avec le glucose pour être absorbés par les macrophages actifs. Ainsi, l'activité métabolique est proportionnelle à

l'accumulation de F-18. Les 18-FDG marqués peuvent être quantifiés par la PET, fournissant des informations importantes sur l'activité inflammatoire des cellules (Rudd, Warburton et al. 2002). La figure 11 montre un exemple d'image par F-18 TEP révélant une inflammation importante d'une plaque carotidienne. Il a été démontré que le taux d'accumulation de 18-FDG dans les lésions symptomatiques est de 27% supérieur à celui observé dans les lésions asymptomatiques carotidiennes alors qu'il n'y a pas d'absorption du 18-FDG mesuré dans les artères carotides normales (Lerakis, Synetos et al. 2008). Malgré tout, la résolution spatiale faible, ainsi que la radiation limitent l'utilisation de cette technique. Cette modalité n'a pas encore été validée cliniquement pour l'identification de la plaque vulnérable et donc son utilisation à des fins cliniques reste limitée.

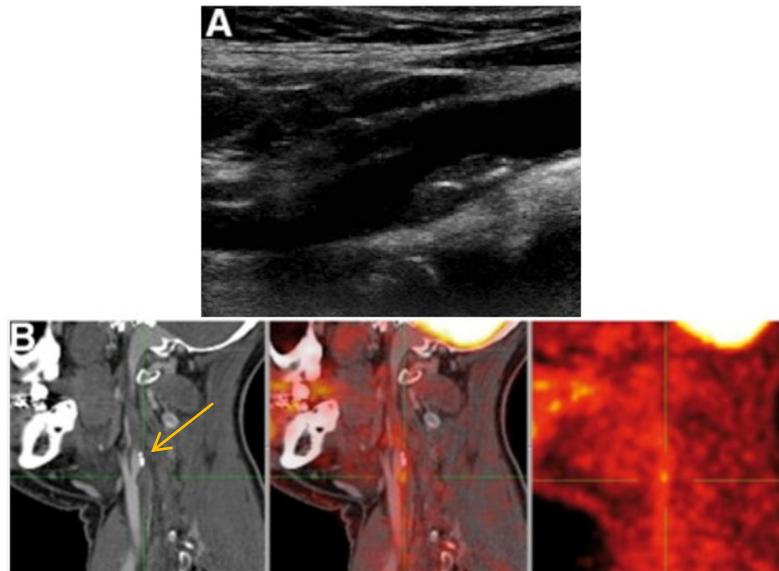


Figure 11 : Exemples de l'imagerie échographique, TDM et F-18 TEP chez un patient de 50 ans présentant une sténose modérée (50% à 60%). (A) l'image échographique longitudinale montrant une plaque hétérogène. (B) la TDM (à gauche), la TEP couplée avec la TDM (TEP-TDM) (au milieu) et F-18 TEP (à droite) révèlent une inflammation correspondant à la lésion juste en dessous des zones calcifiées. Le cône d'ombre à gauche de l'image échographique (A) correspond aux calcifications qui sont également identifiées sur l'image TDM (la flèche sur l'image B). Tirée de (Graebe, Pedersen et al. 2010).

Le tableau 1 résume les informations concernant le stade actuel de validation, les capacités et les limitations des techniques non-invasives.

Tableau 1 : Récapitulation des informations histologiques ou physiologiques révélées par chaque technique non-invasive (irradiante ou non), leur validation et l'état clinique de chacune.

Technique \ Information révélée	TCFA "thin cap fibroatheroma"	Néoangiogénèse	Composition de la plaque	Macrophage – inflammation	Patron excentrique, remodelage positif
Échocardiographie de contraste (Shah, Balan et al. 2007)	NA	c.c. : 0.68 ●	NA	NA	NA
IRM * (Korosoglou, Weiss et al. 2008) ♣ (Cai, Hatsukami et al. 2002) ♠ (Yuan, Zhang et al. 2002) # (Kooi, Cappendijk et al. 2003) ** (Kerwin, Hooker et al. 2003)	c.c. : 0.73 [♠] ●	c.c. : 0.67 ^{**} ●	c.c. : 0.93 * Se : 78%-92% [♣] Sp : 86%- 98% [♣] Acc : 87% [♣] ●	Se : 91% # Sp : 89% # Acc : 92% # ●	NA ●
TDM * (Motoyama, Sarai et al. 2009) ♣ (de Weert, Ouhlous et al. 2006) # (de Weert, Ouhlous et al. 2006) ** (Braunwald 2009)	c.c. : 0.88 # ●	NA ●	c.c. : 0.73 * Se : 90% [♣] Sp : 73% [♣] ●	c.c. : 0.63 ** ●	NA ●
TEP (Rudd, Myers et al. 2009)	NA	NA	NA	c.c. : 0.85 ●	NA

C.C. = coefficient de corrélation (à partir d'étude de corrélation avec l'histologie), Se=sensibilité, Sp=spécificité, Acc=incertitude, NA= non applicable, ● = largement utilisée en routine clinique, ● = doit être validée avec un groupe de patients plus grand, ● = expérience clinique limitée, ● = non utilisée actuellement pour l'évaluation clinique.

2. Techniques invasives

Les techniques invasives sont majoritairement utilisées une fois que les symptômes cliniques d'AVC sont apparus. Elles sont avantageuses lors de la recherche de l'anomalie pouvant expliquer les symptômes et pour orienter le traitement. L'angiographie conventionnelle est actuellement l'examen de référence pour le diagnostic, mais cette procédure invasive n'est utilisée que pour visualiser la lumière et quantifier son rétrécissement. Cette technique ne renseigne nullement sur la vulnérabilité de la plaque.

Encore une fois, dans le contexte de cette étude, seulement les techniques invasives évaluant les éléments déterminant la vulnérabilité de la plaque (comme la morphologie, la composition de la plaque, etc...) sont abordées.

Ultrasonographie intravasculaire (IVUS en anglais) :

Tout comme l'échographie standard, en utilisant les ondes acoustiques réfléchies par les tissus et capturées par une sonde piézoélectrique, l'IVUS fournit en temps réel des images transversales des caractéristiques anatomiques des plaques d'athérosclérose à l'aide d'un cathéter inséré dans l'artère. L'interprétation visuelle des niveaux de gris de l'image mode B permet de détecter certaines caractéristiques associées à la vulnérabilité de la plaque telles qu'une forme excentrique, la présence d'un cœur hypoéchogène (probablement représentant le noyau riche en lipides), le remodelage positif de la paroi du vaisseau, la présence d'un thrombus et les nodules de calcification (Vancraeynest, Pasquet et al. 2011). Toutefois, les différentes composantes de la plaque hétérogène (fibreuse-lipidique ou lipide-calcifiée) peuvent présenter des propriétés acoustiques comparables (échogénicité et texture) et, par conséquent, paraître assez similaires sur l'image IVUS (Schwartz and Touchard 2010). Cette raison limite l'utilisation de cette technique pour discriminer d'une manière précise les composantes de la plaque qui permettent de juger de sa vulnérabilité. En outre, à cause de la résolution spatiale limitée de cette technique (qui est toutefois supérieur à l'imagerie échographique standard externe), l'IVUS n'est pas capable d'identifier les chapes fibreuses fines (TCFA) dont l'épaisseur est inférieure à la résolution spatiale (une épaisseur au-dessous de 65 μm versus la résolution spatiale qui est entre 150

et 250 μm). Le caractère invasif est un autre inconvénient associé à cette technique. Néanmoins, pour l'évaluation du patron excentrique de la plaque et pour évaluer le remodelage vasculaire, cette technique est utilisée en routine clinique dans certains pays (comme la France et le Japon). En Amérique, cette technologie sert principalement d'outil de recherche.

Certaines études proposent une analyse quantitative des images IVUS, principalement basée sur la caractérisation des signaux de radiofréquence (RF), c.-à-d. avant démodulation et conversion en mode B (Mehta, McCrary et al. 2007). Deux différentes méthodes ont été proposées, soit l'analyse des données RFs avec un modèle autorégressif [IVUS-histologie virtuelle (IVUS-VH)] et la transformée de Fourier rapide [la puissance rétrodiffusée (IB-IVUS)].

VH-IVUS est une méthode qui utilise un modèle d'autorégression. Ce modèle convertit les données RF au spectre de puissance soit l'amplitude du signal ultrasonore rétrodiffusée en fonction de la fréquence. La régression linéaire de ces données permet l'identification des paramètres spectraux des signaux (ex. les puissances maximale et minimale et les fréquences correspondantes, la pente, l'ordonnée à l'origine, largeur à mi-hauteur et "integrated backscatter"). Basée sur des combinaisons de ces paramètres spectraux, la classification statistique regroupe les données RF dans l'une des quatre composantes de la plaque soient tissus fibreux, fibreux-lipidique, noyau nécrotique et calcifications. Les données RF associées à chaque composante de la plaque sont présentées par des codes de couleurs en fournissant des images paramétriques des composantes: vert (fibreux), vert clair (fibreux-lipidique), rouge (noyau nécrotique) et le blanc (calcifications denses)(Mehta, McCrary et al. 2007; Suh, Seto et al. 2011). Il a été démontré que VH-IVUS est capable de détecter les tissus fibreux, fibreux-lipidique, cœur lipidique et les calcifications avec une précision élevée (87.1%, 87.1%, 88.3% et 96.5% respectivement) (Nasu, Tsuchikane et al. 2006).

La transformation de Fourier (FFT) est une autre technique mathématique utilisée dans l'analyse des signaux RF rétrodiffusés. La FFT extrait des composantes de fréquence d'un signal à partir du signal original IVUS. "Integrated backscatter (IB) est la puissance

moyenne de la FFT du signal RF rétrodiffusé à partir d'un petit volume de tissu. Les valeurs de l'IB pour les composantes de plaques différentes peuvent alors être calculées pour construire des images paramétriques en couleur des tissus (Mehta, McCrary et al. 2007). La sensibilité de cette méthode est de 100% pour la détection des calcifications, 94% pour les tissus fibreux et 84% pour les plaques riches en lipides(Kawasaki, Bouma et al. 2006).

La figure 12 montre un exemple des cartes en couleur obtenues par VH-IVUS et IB-IVUS. Toutefois, l'analyse quantitative des signaux IVUS-RF permettant d'obtenir des images paramétriques de la plaque souffre des mêmes limitations que la modalité IVUS, soit la résolution spatiale limitée et le caractère invasif. Malgré ces limites, ces méthodes ont de plus en plus d'intérêt dans la recherche, principalement pour une validation clinique afin d'identifier la plaque vulnérable (Suh, Seto et al. 2011). VH-IVUS est utilisée en routine clinique, dans certains pays, pour évaluer certaines composantes de la plaque (tissu fibreux, fibreux-calcifié ou calcifié)(Vancraeynest, Pasquet et al. 2011).

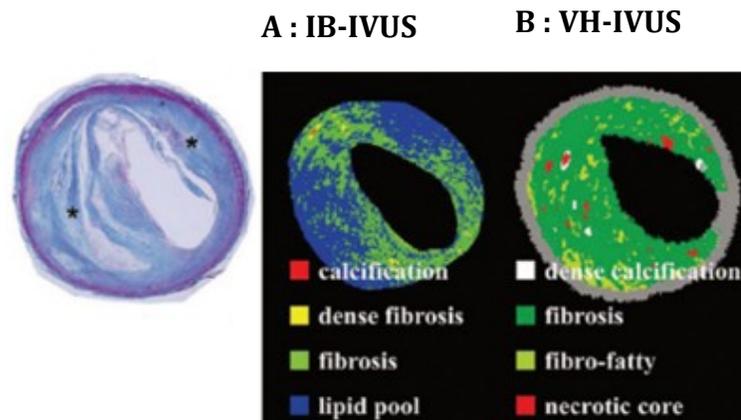


Figure 12 : Représentation d'une lésion avec noyau lipidique couverte par une chape fibreuse : (à gauche) l'image histologique sur laquelle les cœurs lipidiques sont marqués par (*), (A) la carte couleur correspondante construite par IB-IVUS, (B) la carte couleur correspondante construite par VH-IVUS (Okubo, Kawasaki et al. 2008).

Tomographie par cohérence optique (TCO):

La TCO est l'analogie optique de l'IVUS qui mesure la lumière rétrodiffusée «échos optiques" ou réfléchi par la paroi artérielle et crée une image de l'intensité de la lumière. Tout comme la technique IVUS, la capacité de la TCO pour identifier la plaque qui a un contenu majoritairement fibreux et les plaques riches en lipides a été démontrée (Takano, Jang et al. 2008). La figure 13 montre un exemple des images similaires produites par ces deux techniques pour une plaque lipidique. Toutefois, en raison de la résolution supérieure fournie par la TCO ($\sim 10 \mu\text{m}$), cette modalité est aussi capable d'identifier les chapes fibreuses fines(TCFA) et d'en mesurer leur épaisseur (Suh, Seto et al. 2011).Une autre capacité unique de la TCO est la détection des macrophages, qui sont relativement grands (20 à 50 μm) et donc capables de diffuser la lumière.

Toutefois, il n'est pas toujours évident de distinguer les lipides du calcium sur les images parce que ces deux composantes créent des régions de faible intensité et la seule différence entre elles est la netteté des frontières (les régions lipidiques ont des frontières diffuses et le calcium a des frontières nettes) (Manfrini, Mont et al. 2006). La nature invasive, la pénétration tissulaire limitée et la nécessité d'effectuer une occlusion temporaire de l'artère par un ballon afin d'interrompre le flux sanguin et d'injecter un bolus d'eau saline pour avoir une meilleure qualité d'image sont parmi les limitations qu'on peut nommer pour cette modalité. Cette technique est approuvée aux États-Unis pour un usage commercial pour évaluer les TCFA, et utilisée en recherche clinique pour l'évaluation des tissus fibreux, fibreux-calcifiés et lipidique (Suh, Seto et al. 2011; Vancraeynest, Pasquet et al. 2011).

Spectroscopie proche infrarouge (SPIR) :

Cette technique se base sur l'absorption de la lumière par les molécules organiques. Considérant que les différentes molécules n'absorbent et ne dispersent pas la lumière proche infrarouge (infra-red) de la même manière (Caplan, Waxman et al. 2006), la SPIR permet la caractérisation chimique des tissus biologiques et peut être utilisée pour évaluer la teneur en lipides et en protéines des plaques d'athérosclérose (Wang, Geng et al. 2002).

La probabilité de la présence de lipides sur le site d'interrogation est affichée sur une échelle de couleurs appelée un "chemogram". Cependant, la limite majeure de cette modalité dans l'identification des plaques vulnérables est qu'elle ne détecte que le cœur lipidique (Suh, Seto et al. 2011). Les autres composantes de la plaque vulnérable comme les composantes calciques et/ou fibreuses restent non identifiées par cette méthode. Par ailleurs, le caractère invasif et la résolution spatiale faible sont les principales limitations de cette technique qui n'a pas encore été validée cliniquement pour l'identification de la plaque vulnérable.

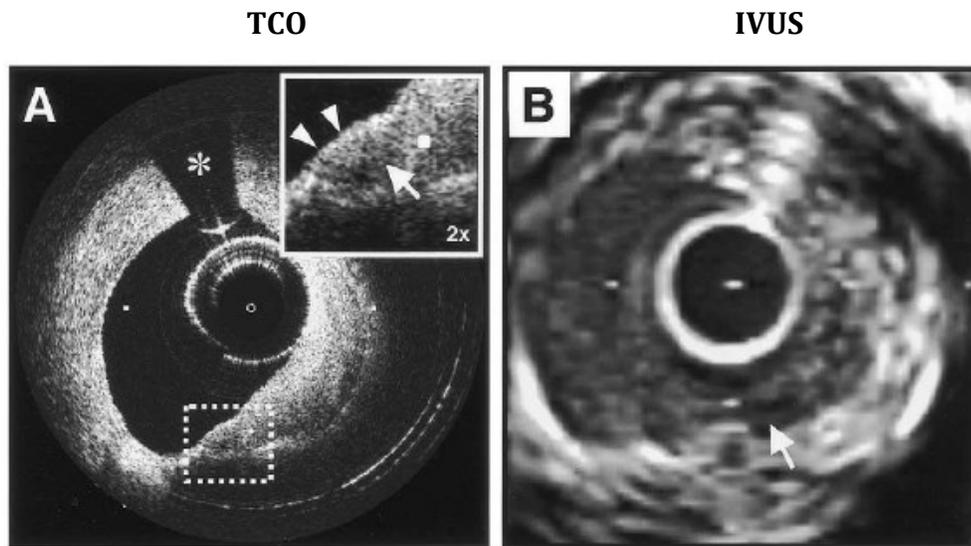


Figure 13 : Exemple d'image d'une plaque coronaire in-vivo par A) TCO et B) IVUS. Sur l'image par TCO, la plaque lipidique est démontrée par une zone homogène et de faible intensité (flèche) s'étendant du près de la lumière du vaisseau à l'épaule de la plaque (pointes de flèche). L'épaisseur minimale de la chape fibreuse mesurée à cet endroit est égale à $20 \pm 3 \mu\text{m}$. L'artéfact causé par le guide du cathéter est montré par (*). Sur l'image IVUS correspondante, la zone de faible intensité associée à la plaque (flèche) est également identifiée au même endroit, mais la chape fibreuse est difficile à visualiser et donc son épaisseur ne peut pas être mesurée par cette technique. Tirée de (Jang, Bouma et al. 2002)).

Imagerie par résonance magnétique intravasculaire (IRM-IV) :

L'IRM a été utilisée pour calculer le coefficient de diffusion d'eau dans les plaques d'athérosclérose en utilisant des sondes intravasculaires. L'autodiffusion (self diffusion) est caractérisée par des déplacements browniens des molécules d'eau qui sont affectés par la température et l'environnement moléculaire. En effet, la diffusion de l'eau est plus limitée

dans des régions lipidiques que dans les régions fibreuses ou calciques, possiblement dû à la présence des lipoprotéines (LDLs) oxydées dans ces régions, ce qui restreint la diffusion de l'eau pénétrant dans leur structure (Toussaint, Southern et al. 1997). Par conséquent, les tissus lipidiques sont caractérisés par un coefficient de diffusion moins élevé par rapport aux tissus environnants (Toussaint, Southern et al. 1997). Avec cette modalité, une image de l'indice de fraction de lipides est générée. Une limitation importante de l'IRM-IV est qu'elle génère une image n'identifiant qu'une seule composante de la plaque vulnérable, soit le cœur lipidique (Suh, Seto et al. 2011). En outre, le coût important, la nature invasive et la nécessité d'effectuer une occlusion temporaire de l'artère par un ballon afin d'interrompre le flux sanguin ainsi obtenir une meilleure qualité d'image sont les limitations associées à cette modalité. Vu que cette modalité n'a pas encore été validée cliniquement pour l'identification de la plaque vulnérable, son utilisation à des fins cliniques reste limitée.

Angioscopie :

L'angioscopie utilise la technologie de fibre optique pour la visualisation directe de la surface luminale de l'artère. Elle est donc capable d'identifier certaines compositions de la plaque selon l'apparence visuelle. Les couleurs de la plaque sont évaluées et classées selon un dégradé de jaune (Ueda, Ohtani et al. 2004). L'intensité de la couleur jaune est aussi un indicateur de l'épaisseur de la chape fibreuse, un jaune hyper intense étant associé aux chapes fibreuses fines recouvrant un noyau lipidique (Suh, Seto et al. 2011). Bien que les résultats obtenus avec cette modalité pour l'identification des plaques vulnérables soient prometteurs, il faut considérer que l'angioscopie n'image seulement que la surface luminale de la plaque. Il est donc impossible d'identifier des modifications dans la composition de la plaque (Suh, Seto et al. 2011). La nature invasive, la résolution spatiale limitée, la pénétration tissulaire limitée et la nécessité d'effectuer une occlusion temporaire de l'artère par un ballon pour injecter une eau saline sont parmi les limitations qu'on peut nommer pour cette modalité. Cette approche n'est pas utilisée cliniquement pour évaluer la plaque vulnérable.

Thermographie :

L'inflammation est associée à la vulnérabilité de la plaque et elle se manifeste par l'invasion locale des macrophages qui sont métaboliquement actifs avec un taux élevé de consommation d'ATP (adénosine triphosphate). Ce taux métabolique élevé augmente théoriquement la production de chaleur dans les zones d'accumulation des macrophages. À l'aide de cathéters thermographiques, l'hétérogénéité thermique (TH) peut être mesurée avec une précision de 0.05 °C (Suh, Seto et al. 2011). Cependant, il n'existe aucune preuve concluante que la TH est liée à la vulnérabilité de la plaque. En outre, une étude récente a montré que les variations de pression artérielle coronaire et de flux sanguin peuvent aussi modifier la température locale et que les élévations de température observées dans les études antérieures étaient possiblement dues à des artefacts (Cuisset, Beauloye et al. 2009). L'impact le plus important du flux sanguin sur les mesures de température est lié au refroidissement de la plaque par la circulation sanguine ("cooling effect") (Stefanadis, Toutouzas et al. 2004; Rzeszutko, Legutko et al. 2006). Différentes études suggèrent que l'interruption de l'écoulement systémique dans le segment interrogé peut être efficace pour obtenir des résultats de diagnostic de manière cohérente (Rzeszutko, Legutko et al. 2006).

Toutefois, cette modalité possède les mêmes limitations que l'angioscopie, soit la nature invasive, la résolution spatiale limitée, la pénétration tissulaire limitée et la nécessité d'effectuer une occlusion temporaire afin d'interrompre le flux sanguin et ainsi obtenir des résultats cohérents et reproductibles (Rzeszutko, Legutko et al. 2006). On n'utilise pas actuellement cette modalité pour l'évaluation clinique des plaques.

Imagerie des contraintes de cisaillement sanguin (basée sur l'ultrasonographie) :

Fukumoto a suggéré que des contraintes de cisaillement localement élevées étaient liées à une augmentation du risque de rupture de la plaque (Fukumoto, Hiro et al. 2008). L'évaluation 3-D de la contrainte de cisaillement imposée à la paroi vasculaire par la circulation du sang (supposée avec un écoulement laminaire) en imagerie IVUS pourrait s'avérer utile pour identifier les plaques vulnérables à risque de rupture (Vancraeynest, Pasquet et al. 2011). La figure 14 montre un exemple d'une plaque rompue dont le site de la

rupture a été observé par cette technique en détectant des contraintes de cisaillement élevées.

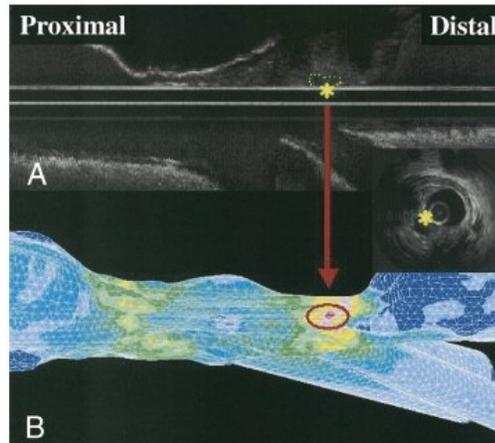


Figure 14 : (A) L'image échographique longitudinale intravasculaire (pull-back) de l'artère antérieure descendante coronaire gauche d'un homme de 57 ans avec un infarctus aigu du myocarde. La rupture de la plaque a été observée sur le côté proximal de la plaque (*). (B) Une élévation focale des contraintes de cisaillement a été observée sur la surface de la plaque (cercle). Cette région correspond au même endroit où la rupture a eu lieu (*) (Fukumoto, Hiro et al. 2008).

Toutefois, la limitation majeure de cette technique est qu'un écoulement turbulent du flux sanguin peut entraîner des erreurs dans le calcul de la contrainte de cisaillement. Lorsque le flux sanguin est turbulent, l'emplacement de l'élévation de la contrainte de cisaillement pourrait également être changé sur l'image (Fukumoto, Hiro et al. 2008). À cette limitation, on peut aussi ajouter la nature invasive et la résolution moins importante que les techniques optiques. On n'utilise pas actuellement cette modalité pour évaluer cliniquement les plaques vulnérables.

Le tableau 2 résume les informations concernant le stade actuel de validation, les capacités et les limitations des techniques invasives.

Tableau 2 : Récapitulation des informations histologiques ou physiologiques révélées par chaque technique invasive, leur validation et leur état clinique

Technique \ Information révélée	TCFA	Néoangiogénèse	Composition de la plaque	Macrophage - inflammation	Patron excentrique, remodelage positif
IVUS	NA ●	NA ●	NA ●	NA ●	NA ●
IVUS-RF *(Thim, Hagensen et al.) ‡(Nasu, Tsuchikane et al. 2006), (Nair, Kuban et al. 2002)	NA ●	NA	Acc : 80%-96%‡ ●	NA	NA
TCO *(Yabushita, Bouma et al. 2002) ‡(Tearney, Yabushita et al. 2003)	NA ●	NA	c.c. : 71% - 96%* Se : 90% - 98%* ●	c.c. : 0.84‡ Se : 0.70‡ Sp : 75%‡ ●	NA
SPIR (Moreno, Lodder et al. 2002)	Se : 77% Sp : 93% ●	NA	Se : 90% Sp : 93% ●	Se : 84% Sp : 89% ●	NA
IRM_IV (Schneiderman, Wilensky et al. 2005) (Larose, Yeghiazarians et al. 2005)	NA	NA	Se : 73% - 100% Sp : 81% - 89% ●	NA	NA
Angioscopie (Thieme, Wernecke et al. 1996)	NA	NA	Se : 94% ●	NA	NA
Thermographie (Casscells, Vaughn et al. 1996)	NA	NA	NA	c.c. : 0.68 ●	NA

C.C. = coefficient de corrélation (à partir d'une étude de corrélation avec l'histologie), Se= sensibilité, Sp= spécificité, Acc = incertitude, NA= non applicable, ● = largement utilisée en routine clinique, ● = doit être validée avec un groupe de patients plus grand, ● = expérience clinique limitée, ● = non utilisée actuellement pour l'évaluation clinique, TCFA = l'athérome avec une chape fibreuse fine

3. Résumé

Plusieurs modalités d'imagerie vasculaire, tant non-invasives qu'invasives, ont donné des résultats assez prometteurs pour renseigner sur la morphologie et la composition de la plaque (ex. lipide, calcifications, etc...) mais aucune n'est encore capable d'identifier sa vulnérabilité. D'ailleurs, certains éléments tels le prix, la complexité d'utilisation et la pertinence des informations limitent leur utilisation et leur validation. Par exemple, dans le cas qui nous intéresse, c.-à-d. la détermination de la vulnérabilité de la plaque pour prévenir l'AVC, l'imagerie par résonance magnétique s'avère une modalité prometteuse. En particulier, il a été démontré que l'IRM était capable d'évaluer *in-vivo*, d'une manière rigoureuse, les complications de la plaque d'athérosclérose carotidienne comme la rupture de la chape fibreuse (Hatsukami, Ross et al. 2000; Yuan, Zhang et al. 2002), l'hémorragie (Chu, Kampschulte et al. 2004), le cœur lipidique et les nodules calcifiées (Yuan, Mitsumori et al. 2001a; Yuan, Mitsumori et al. 2001b). Cette modalité possède toutefois des limitations bien connues, dont le coût. D'autres facteurs importants à considérer dans le choix de l'examen diagnostique sont la sécurité et le caractère invasif de la technique. Les techniques d'imagerie par cathéter (ex. les techniques IVUS ou TCO) sont parmi les plus invasives puisque le cathéter doit être positionné dans le segment artériel à imager. Il en résulte un risque de détacher les plaques instables. Toutefois, les techniques basées sur l'utilisation du cathéter sont des méthodes prisées pour l'évaluation précise des lésions d'athérosclérose.

Pour la plupart des techniques présentées ci-haut on associe la composition et la vulnérabilité de la plaque à des paramètres indirects comme la couleur (en angiographie) ou la température (en thermographie). Toutefois, nous savons que la rupture de la plaque est un phénomène mécanique compliqué induit principalement par la pression sanguine systémique qui déforme cette dernière (de Korte, Steen et al. 2000). Donc, l'évaluation locale des propriétés mécaniques de la plaque peut révéler des informations plus utiles sur la vulnérabilité et ainsi prévenir l'AVC.

Les techniques d'élastographie qui permettent d'évaluer la biomécanique de la plaque peuvent être implémentées via différentes modalités comme l'IRM, la TCO ou l'ultrason. Nous portons une attention particulière à l'élastographie ultrasonore dans la section qui

suit puisque cette thématique constitue le cœur de ce mémoire. Les aspects fondamentaux de l'élastographie ultrasonore sont donc présentés dans la suite de ce travail.

4. Imagerie de l'élasticité ou élastographie

La palpation est une technique pratiquée par les médecins depuis longtemps pour déterminer qualitativement l'élasticité de différents organes du corps humain et détecter la présence de zones plus ou moins rigides. La déformation est alors induite par l'application d'une pression à l'aide des doigts sur la surface de la peau. Théoriquement, ce phénomène peut se modéliser simplement par la loi de Hooke qui relie la contrainte unidirectionnelle (σ) à la déformation (ε), en introduisant le module d'Young E qui caractérise la rigidité du tissu (Giancoli 1993) :

$$\text{Module de Young } E \text{ (Pa)} = \sigma / \varepsilon;$$

Loi de Hooke simplifiée pour un milieu incompressible,
homogène et isotrope

En 1991, John Ophir, l'un des précurseurs dans le domaine de l'élastographie, a eu l'intuition d'appliquer ce modèle pour évaluer l'élasticité des tissus. Les fondements de l'élastographie statique reposent sur le principe que des différences d'élasticité d'un tissu peuvent être détectées lorsqu'ils sont faiblement comprimés. Ainsi les zones molles se déforment davantage que les zones dures (voir figure 15).

L'approche proposée par Ophir est basée sur la comparaison de deux images échographiques d'un tissu prises avant et après l'application d'une *compression statique* (1 à 2% de la dimension axiale originale). L'estimation locale du déplacement axial induit dans le tissu par la compression est alors calculée à l'aide d'un algorithme d'estimation du mouvement tel l'intercorrélation 1D. Cet algorithme, qui est détaillé à la section 4.2.1 permet de quantifier la ressemblance entre deux signaux unidimensionnels. Une fois que le mouvement interne du tissu est estimé à partir des déplacements des diffuseurs acoustiques, le champ de déformation s'obtient par dérivation par rapport à la profondeur. L'image codée du champ de déformation est appelée élastogramme.

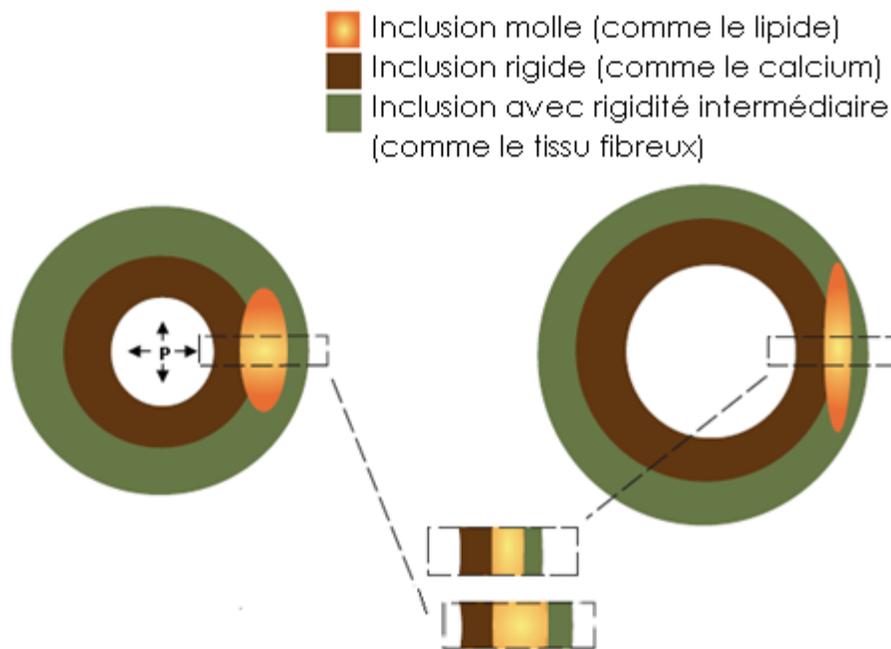


Figure 15 : Représentation d'un fantôme avec trois inclusions ayant des propriétés mécaniques (rigidité) variées avant (gauche) et après (droite) l'application d'une compression interne radiale (P). La réponse de chaque région à cette contrainte est différente selon sa propre propriété mécanique. L'inclusion molle (montrée par la couleur orange) se déplace et se déforme plus par rapport à l'inclusion rigide (montrée par la couleur marron). On considère que ce dernier type de tissu se déplace uniquement, sans déformation. Les zones avec une rigidité intermédiaire (montrées par la couleur verte) se déforment plus que les zones dures (marron), mais moins que les parties molles (orange).

L'élastographie statique a été initialement développée pour la détection et la caractérisation des tumeurs de sein (Garra, Céspedes et al. 1997). De nos jours, cette approche est aussi appliquée pour d'autres organes tels que la prostate, les reins et le foie (Krouskop, Wheeler et al. 1998; Righetti, Kallel et al. 1999). Considérant que dans les cas vasculaires, la paroi artérielle se déforme constamment à cause de la pression sanguine systémique, cette approche pourrait présenter une utilité pour ce type d'application et la déformation pourrait potentiellement être un bon paramètre de diagnostic pour l'athérosclérose (Safar and Frohlich 2007).

4.1 Elastographie vs. échographie

Pour estimer la cartographie des déformations (à l'aide des techniques d'élastographie), on utilise les images acquises soit à l'aide d'un cathéter intravasculaire (IVUS) ou d'une sonde standard extracorporelle. La carte d'élastographie qui se calcule à partir de ces images s'appelle l'élastographie intravasculaire et/ou l'élastographie extravasculaire, respectivement.

La performance de l'élastographie interne par rapport à l'échographie IVUS pour détecter les différentes zones tissulaires d'un objet est illustrée dans la figure 16. Un fantôme représentant un vaisseau durci avec une inclusion excentrique molle à l'intérieur a été imagé par un cathéter IVUS une première fois avec une certaine pression. Il apparaît que l'échographie n'arrive pas à dévoiler la présence du tissu mou à l'intérieur du fantôme ; l'échographie semble donc homogène. Le fantôme a été imagé une deuxième fois par le même cathéter à un niveau de pression plus élevé afin d'obtenir la carte d'élastographie à partir de ces deux images. L'élastogramme qui peut se calculer par différentes techniques (par exemple l'intercorrélation) fournit des informations sur la déformation et ici révèle la présence du tissu mou à l'intérieur du fantôme.

4.2 Différentes stratégies pour le calcul de l'élastogramme

Il existe plusieurs façons d'estimer la déformation locale du tissu en élastographie. Les techniques actuelles se regroupent en deux grandes catégories : les estimateurs indirects et directs, c'est à dire sans un calcul a priori du champ de déplacements.

4.2.1 : Estimateurs indirects des déformations

Ces méthodes se basent sur une estimation locale du déplacement pour laquelle un opérateur de gradient s'applique pour le calcul de la distribution de la déformation. L'approche proposée originalement par Ophir appartient à cette catégorie (Ophir, Cespedes et al. 1991). Il existe plusieurs méthodes permettant l'estimation locale du déplacement, dont la méthode par intercorrélation et par flux optique qui sont les plus populaires.

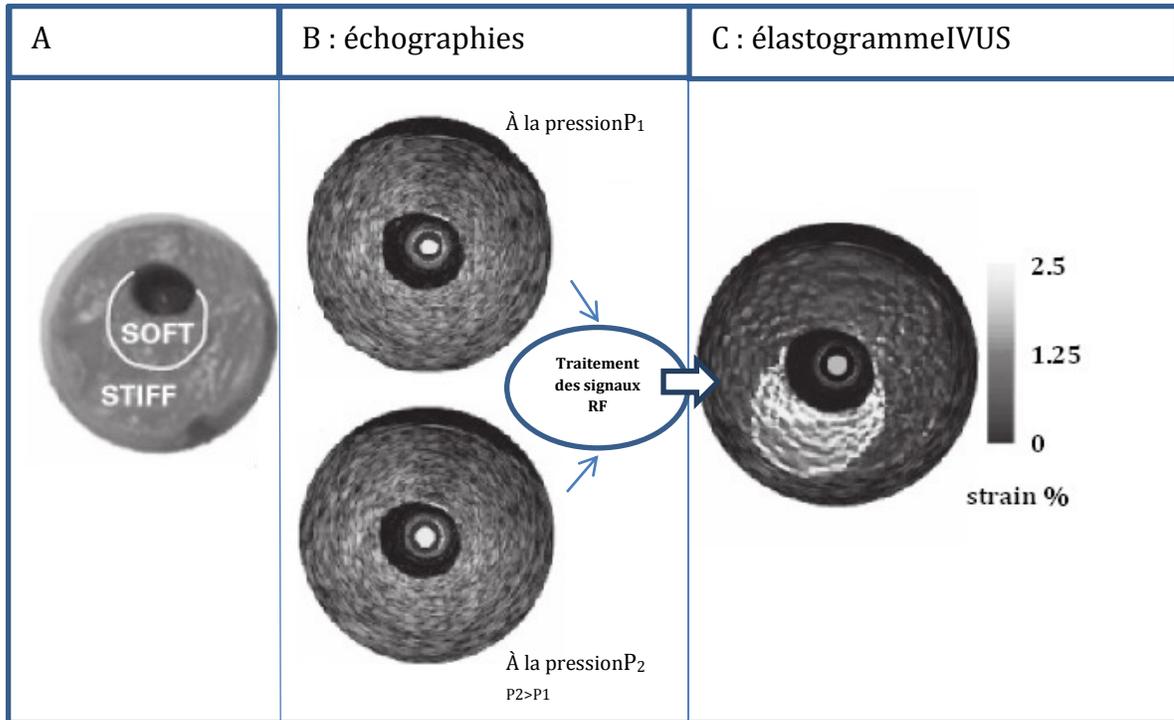


Figure 16 : A) Image photographique d'un fantôme représentant un vaisseau avec une inclusion excentrique plus molle à l'intérieur. B) Images IVUS acquises à deux niveaux de pression différents, P_1 et P_2 . C) Image d'élastographie obtenue par le traitement des signaux RFs associés. Dans cet exemple, l'élastogramme révèle la présence de l'inclusion molle et déformable par rapport à son environnement plus rigide, alors que cette inclusion n'est pas détectable à partir des images IVUS acquises à un seul niveau de pression. Modifiée de (Safar and Frohlich 2007).

4.2.1.a Estimation du déplacement par intercorrélation

Les estimateurs de déplacement basés sur l'intercorrélation 1D sont parmi les premières techniques utilisées dans le domaine de l'élastographie vasculaire. Leur simplicité rend possible leur mise en œuvre en temps réel en utilisant du matériel relativement peu coûteux. Pour cette méthode, le déplacement est estimé à partir de l'analyse de l'intercorrélation de paires des lignes d'échographie RFs (acquises avant et après le mouvement, dites aussi les signaux pré- et post-compression). En fait, le signal est découpé en plusieurs fenêtres et la fonction d'intercorrélation pour chaque petite fenêtre est calculée. Le déplacement relatif entre les deux signaux s'estime en trouvant le décalage du

pic de la fonction de corrélation par rapport à l'origine (figure 17). La distribution de la déformation dans le tissu est ensuite déterminée en calculant le gradient du champ du déplacement.

Basée sur le même principe que l'élastographie (1D), la palpographie est une technique plus rapide et robuste et donc, plus pertinente pour les applications *in-vivo* en temps réel (Baldewsing, Schaar et al. 2005). La différence entre ces deux techniques réside dans le fait que pour la palpographie la région d'intérêt est limitée à quelques microns (450 μm) autour de la paroi (soit les couches superficielles de la paroi artérielle à risque de rupture). Doyley a montré que cette technique est capable d'identifier les endroits ayant une déformation élevée, avec une sensibilité et une spécificité supérieures (88% et 89% respectivement) pour les échantillons post-mortem des plaques présentant des chapes fibreuses fines (Doyley, Mastik et al. 2001).

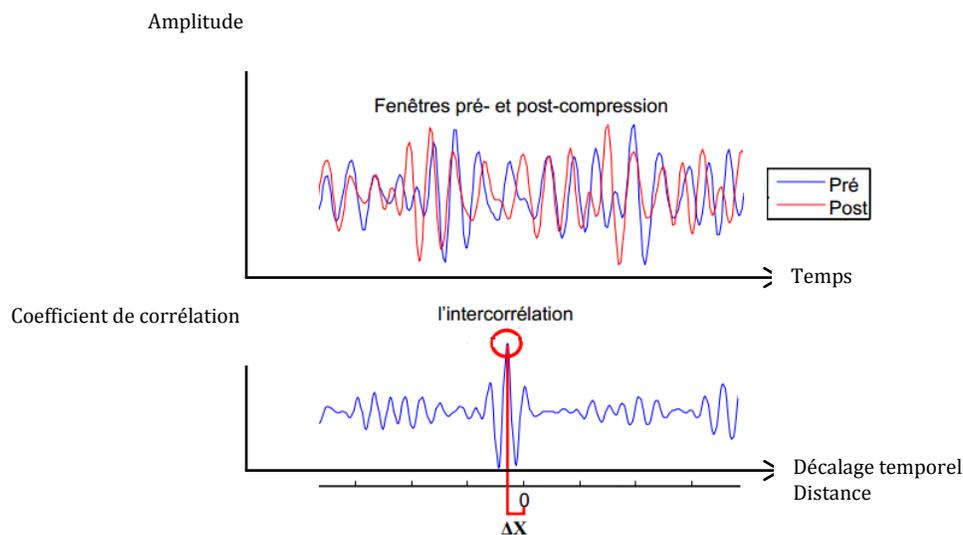


Figure 17 : Fonction d'intercorrélation(en bas) entre une fenêtre d'un signal 1D pré-compression (bleu en haut) et celle d'un signal post-compression (rouge en haut). La position du pic de la fonction d'intercorrélation sera utilisée pour estimer le mouvement relatif entre les signaux fenêtrés. Modifiée de (Choquette 2011).

Puisque l'intercorrélation est calculée sur les lignes RFs de l'image, elle constitue donc une technique 1D. De ce fait, les mouvements dans les autres dimensions engendrent des décorrélations importantes entre les signaux pré- et post-compression. Afin de minimiser cette erreur, de Korte propose de se limiter qu'aux images associées aux fins des diastoles,

où le mouvement de décorrélation est moins important (de Korte, Steen et al. 2000). Toutefois, l'unidimensionnalité de cet estimateur limite la performance de l'intercorrélacion pour décrire les mouvements compliqués des tissus (ex. le cas des plaques d'athérosclérose), parce que celui-ci n'évalue que les déplacements survenant dans la même direction que la propagation de l'onde ultrasonore ainsi que la projection des mouvements dans les autres directions sur l'axe de la propagation de l'onde (sous-estimation des déformations). Pour répondre à ces limitations, la technique 1D d'intercorrélacion a été étendue en 2D (Yeung, Levinson et al. 1998; Lubinski, Emelianov et al. 1999; Kaluzynski, Chen et al. 2001). Avec ces approches 2D, les déplacements internes et les champs de déformation sont mesurés sur une gamme dynamique large de mouvement du tissu. On peut, donc, s'attendre à avoir une meilleure résolution pour les images d'élasticité (O'Donnell, Skovoroda et al. 1994).

4.2.1.b Estimation du déplacement par flux optique

Une autre approche pour estimer le champ de déplacement consiste à déterminer le champ de vitesses produit par les textures des objets en mouvement. La distribution des vitesses peut être obtenue par l'estimation du flux optique. Cette méthode calcule pour chaque pixel le mouvement apparent entre deux images prises à deux moments différents. Les prémisses de base pour l'application de cette méthode sont un faible déplacement entre deux images successives et la conservation de l'intensité pour chaque pixel. Cependant, la non-uniformité du champ ultrasonore et les mouvements hors plan causent la perte de la cohérence entre des signaux et engendrent un bruit de décorrélation, ce qui augmente considérablement l'erreur sur le calcul du mouvement entre deux images (Schmitt 2006).

Rappelons qu'il est nécessaire d'appliquer un opérateur de gradient sur le champ des déplacements pour calculer la distribution de la déformation pour cette catégorie d'estimateurs. L'application de l'opérateur de gradient pour ces techniques (indirectes) engendrent un bruit important sur les cartes de déformation. Cela est principalement lié au fait que les opérateurs de gradient sont très sensibles à l'estimation bruitée du déplacement. Certaines stratégies ont été proposées pour une meilleure estimation du déplacement. Ryan et Foster ont suggéré l'utilisation de l'enveloppe de données RFs pour

l'estimation du déplacement par intercorrélation (Ryan and Foster 1997). L'avantage avec leur approche "envelope-based" est que la fonction d'intercorrélation est plus lisse par rapport à la fonction d'intercorrélation "RF-based". Ainsi leur méthode qui est moins sensible aux bruits fournit une meilleure estimation du déplacement (De Korte and Van Der Steen 2002). Bien que robuste, leur technique ne fournit pas une résolution et un rapport signal sur bruit suffisants pour les applications intravasculaires, peut-être en raison du mouvement du cathéter dans le vaisseau dû à la pression sanguine pulsatile (Safar and Frohlich 2007). Shapo et al. ont proposé l'utilisation des ballons non compliants dans l'artère afin de stabiliser le cathéter dans la lumière et ainsi calculer le mouvement du tissu de l'intérieur du ballon gonflé (Shapo, Crowe et al. 1996a; Shapo, Crowe et al. 1996b). Cette application a été faite pour maximiser la fiabilité du déplacement en déformant la paroi artérielle plus que dans les conditions physiologiques. Bien que leur technique soit capable de différencier les matériaux durs des matériaux mous dans des fantômes vasculaires, jusqu'à présent leur technique n'a pas été orientée vers des applications cliniques.

4.2.2 Estimateurs directs des déformations

L'estimation directe de la déformation permet d'augmenter la qualité des images d'élastographie et de réduire le nombre d'opérateurs appliqués. Certains de ces estimateurs calculent la déformation à partir des spectres des signaux RFs sans avoir besoin du calcul de déplacement (Konofagou, Varghese et al. 2000; Varghese, Konofagou et al. 2000). Cependant, plus la taille des fenêtres choisie pour le calcul de la transformation de Fourier est petite (résolution spatiale), plus l'estimation de la déformation est locale et précise, ce qui joue sur la résolution dans le domaine fréquentiel (résolution fréquentielle) et la fréquence de coupure (fréquence maximale du spectre) (Schmitt 2006). Donc, il faut toujours trouver un compromis entre la résolution spatiale et la résolution fréquentielle pour optimiser l'estimation.

Parmi les estimateurs qui calculent la déformation d'une manière directe, on peut citer celui qui estime la déformation en appliquant la corrélation entre des signaux dans leur représentation complexe (Bae and Kim 2006). Chaque portion du tissu est initialement repérée approximativement sur deux images consécutives par un estimateur de grands

mouvements par exemple la méthode d'intercorrélation. Les résultats de cet estimateur sont ensuite utilisés pour le calcul de la corrélation spatiale. La phase de la corrélation spatiale, en tant que nombre complexe, est calculée et convertie en déformation axiale (les déformations parallèles à la direction des faisceaux ultrasonores, typiquement dans la même direction que la compression) (Bae and Kim 2007). Dans leur approche, la déformation maximale détectable est inversement proportionnelle à la fréquence centrale de la sonde et au déplacement de la fenêtre du calcul d'intercorrélation entre deux images successives (Bae and Kim 2007). D'autre côté, l'équipe d'Ophir a démontré que la limite supérieure de la résolution axiale en élastographie est contrôlée par la fréquence centrale du transducteur et la largeur de bande passante. Toutefois, un choix inapproprié des paramètres utilisés pour traiter les données ultrasonores acquises (c.à.d. largeur de la fenêtre de l'intercorrélation et le déplacement entre les fenêtres consécutives) peut compromettre la meilleure résolution réalisable (Righetti, Ophir et al. 2002). En conséquence, la résolution axiale de l'image d'élastographie peut être dégradée par un mauvais choix de ces paramètres, ce qui est une grande limitation pour cet estimateur (Bae and Kim 2007).

Le Lagrangian Speckle Model Estimator (LSME) dont la théorie a été décrite par Maurice et Bertrand (Maurice and Bertrand 1999) est un algorithme de calcul des déformations qui a d'abord été proposé par notre équipe pour des applications extravasculaires (Maurice, Ohayon et al. 2004a). Cet algorithme a ensuite été adapté pour les applications intravasculaires (Maurice, Ohayon et al. 2004b). Le LSME estime à la fois le déplacement ainsi que sa dérivée spatiale (déformation). Par ailleurs, cet algorithme fournit le tenseur complet 2D de la déformation qu'il n'est pas possible d'avoir avec les autres algorithmes proposés et évaluant un seul élément de cette matrice (généralement la déformation axiale). La robustesse et le fait de calculer la déformation dans le temps (sur plusieurs cycles cardiaques) sont les autres avantages mis en évidence par le LSME. L'annexe 1 décrit la formulation mathématique du LSME ainsi que quelques détails d'implémentation. Nous avons utilisé cet algorithme dans le cadre de ce mémoire afin d'évaluer la déformation de la plaque d'athérosclérose à partir d'images échographiques RF externes et intravasculaires.

5. Objectifs de ce mémoire

La rupture de la plaque d'athérosclérose est à l'origine de la plupart des accidents vasculaires ischémiques (environ 60%) (Casscells, Naghavi et al. 2003). On sait aujourd'hui que la vulnérabilité de la plaque est un indice important à vérifier pour la prévention d'AVC. Les outils de diagnostic disponibles permettent d'identifier la présence de certains éléments de la vulnérabilité tels le cœur lipidique, la chape fibreuse, l'inflammation active, la forme excentrique, l'hémorragie intraplaque ou la calcification, mais, à ce jour, aucune de ces techniques n'offre une bonne performance pour identifier la vulnérabilité. Afin de mieux identifier les patients à risque, des outils de diagnostic supplémentaires doivent être mis au point. La vulnérabilité de la plaque à se rompre est un phénomène mécanique compliqué influencé principalement par la contrainte exercée sur sa surface (les contraintes hémodynamiques et la pression intraluminale). Or, parmi toutes les techniques d'imagerie en développement pour l'identification de la vulnérabilité de la plaque, celles capables de mesurer les propriétés mécaniques (l'élasticité) des plaques semblent plus appropriées.

Deux techniques ultrasonores d'élastographie, non-invasive et invasive, ont récemment été proposées par notre équipe (Maurice, Daronat et al. 2005; Maurice, Fromageau et al. 2007). Elles sont basées sur le même algorithme de calcul (LSME). L'élastographie non-invasive (NIVE – «non-invasive vascular elastography») utilise les échographies externes en coupe longitudinale acquises par une sonde standard extracorporelle alors que l'élastographie endovasculaire ou EVE («endovascular elastography») utilise les images en coupe transversale de l'artère prises par un cathéter IVUS.

Ce projet de maîtrise s'inscrit dans un contexte de validation *in-vivo* de ces deux techniques. Une première section (chapitre III) est dédiée à la présentation d'une expérimentation *in-vitro* sur fantôme représentant un vaisseau normal pressurisé statiquement. Elle a été réalisée pour démontrer la similitude des données obtenues de ces deux techniques dans des conditions identiques. Dans un deuxième temps, au chapitre IV, le potentiel de chaque technique pour l'identification des composantes lipidique et/ou calcique de la plaque

d'athérosclérose carotidienne a été comparé, en utilisant les coupes histologiques comme référence obtenues d'un modèle porcin.

Chapitre III. Étude expérimentale *in-vitro* sur un modèle d'artère en gel PVA-C

Dans ce chapitre, nous présentons une étude expérimentale pour valider la similarité des modalités d'imagerie NIVE et EVE dans l'identification des propriétés mécaniques d'une artère fabriquée en polymère. Afin de faciliter la compréhension, la méthodologie, les résultats et la conclusion de l'étude *in-vitro* seront présentés dans une même section.

1. Matériel et méthode

1.1 Dispositif expérimental

Une étude a démontré que le PVA-C (« PolyVinyl Alcohol Cryogel ») est un matériel idéal pour la fabrication de fantômes utilisés dans le cadre d'études portant sur le flux sanguin et l'élasticité pariétale vasculaire, puisque ce matériel possède les mêmes propriétés acoustiques et élastiques que les tissus vasculaires et les tissus biologiques mous (Chu and Rutt 1997; Surry, Austin et al. 2004). D'ailleurs, la vitesse du son dans le PVA-C se trouve dans les limites physiologiques, soient entre 1500 et 1600 ms^{-1} (Robinson, Ophir et al. 1991; Brusseau, Fromageau et al. 2001). Nous avons utilisé un fantôme homogène en PVA-C dont les caractéristiques géométriques sont de 8.4 mm pour le diamètre luminal, 3 mm pour l'épaisseur de la paroi et 84 mm pour la longueur. Ce fantôme a été fabriqué avec 6 cycles de gel – dégel. Dans l'axe circonférentiel, l'élasticité équivalente à ces conditions a été mesurée à 290 kPa. Le protocole de préparation du fantôme en PVA-C a été décrit dans (Fromageau, Gennisson et al. 2007).

Le fantôme élastique et homogène de PVA-C a été monté dans un bassin rempli d'eau (figure 18) dont la température est stabilisée à celle de la pièce (18 ± 1 °C). L'extrémité gauche du fantôme est branchée à une colonne d'eau et l'autre côté, à un introducteur du cathéter auquel un robinet est ajusté. Ces deux dispositifs permettent de régler la pression appliquée aux parois internes du fantôme. Neuf niveaux de pression variant entre 15 et 7 kPa, avec un décrétement de 1 kPa, soit 101 mm d'eau par niveau, ont été utilisés. La pression interne a été mesurée à l'aide d'un manomètre (Fluke, DPM4) connecté aussi à

l'introducteur du cathéter. Après chaque diminution de 101 mm de la hauteur d'eau dans la colonne à l'aide du robinet, un laps de temps d'environ 20 secondes était laissé pour permettre la stabilisation de la pression locale à l'intérieur du vaisseau avant l'acquisition des images RFs.

L'acquisition externe des images RFs a été faite à l'aide du système Sonix RP (Ultrasonix, Vancouver, Canada) avec un transducteur linéaire de 10 MHz. Les données enregistrées se formatent en système cartésien. L'acquisition interne a été réalisée par un scanneur intravasculaire ultrasonore (IVUS) (Endosonics Inc, CA, USA) équipé d'un cathéter de 20 MHz. Les images RFs de ces acquisitions internes ont été obtenues à l'aide d'une plateforme (modèle Remora, Volcano Therapeutics, Rancho, Cordova, CA, USA) couplée au scanneur IVUS. Les données RFs acquises par le scanneur IVUS se formatent en système polaire. Les signaux RFs ont été numérisés à une fréquence de 40 MHz pour les acquisitions externes et 100 MHz pour les acquisitions internes. La position de la sonde externe et celle du cathéter étaient fixes tout au long de l'expérimentation afin d'éliminer les artefacts de mouvement et permettre d'obtenir une bonne correspondance spatiale entre les élastogrammes NIVE et EVE.

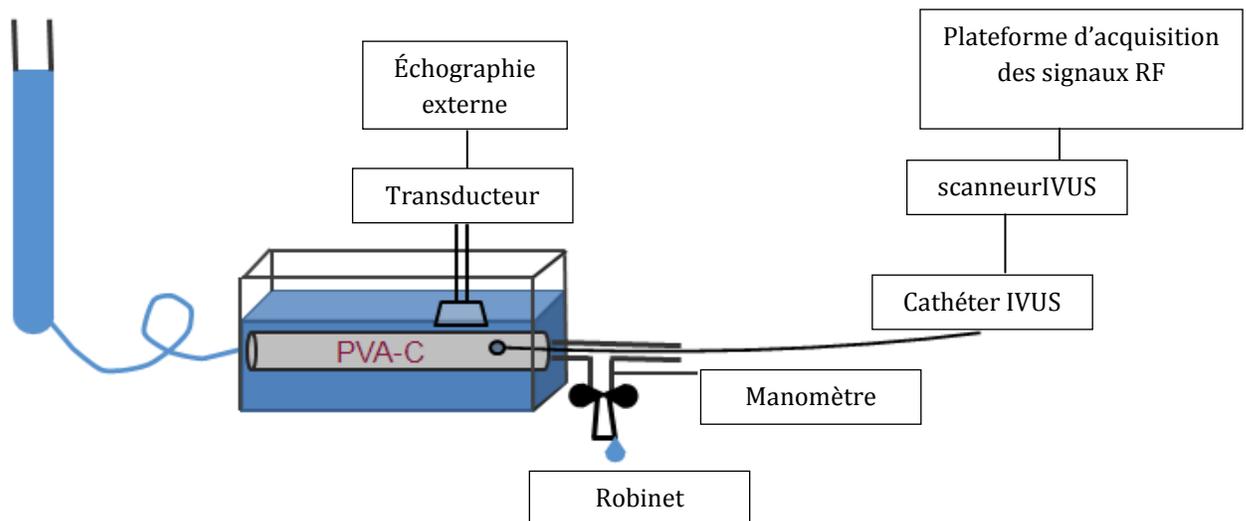


Figure 18 : Schéma du montage expérimental du fantôme PVA-C sous pression. Le niveau de pression dans le fantôme est contrôlé par la hauteur d'eau dans la colonne. Le gradient de pression appliqué entre chaque acquisition successive est équivalent à 101 mm de perte de l'eau (soit 1kPa) à l'aide d'un robinet ajusté au montage.

À chacun des neuf niveaux de pression, 10 images RFs d'une vue longitudinale externe du fantôme sont acquises à l'aide de la sonde externe et 10 images RFs d'une vue transversale interne du fantôme le sont à l'aide du cathéter IVUS. À noter que pour les images longitudinales, la coupe d'intérêt a été choisie de manière à avoir le maximum de la lumière du vaisseau dans l'image. Dans ce cas, la sonde est située le plus près possible du centre du vaisseau pour ne pas perdre de cohérence du signal affectant l'estimation (Schmitt 2006). Afin de simuler la compression progressive de la paroi du vaisseau telle qu'observée *in-vivo* lors des pulsations cardiaques, ces images, organisées dans un ordre croissant, ont été utilisées pour construire 10 séquences de 9 images (pour les 9 niveaux de pression) (voir l'image 19).

1.2 Segmentation des contours intérieur et extérieur du fantôme

La segmentation des contours de la paroi du fantôme est une étape importante pour construire un masque permettant de calculer la déformation que pour la région d'intérêt, soit la paroi du vaisseau. Sur les images RFs externes, les bordures de la paroi du fantôme ont été segmentées par une méthode semi-automatique (Destrempes, Meunier et al. 2011). Brièvement, cet algorithme nécessite la segmentation manuelle de quelques points sur une première image puis répète cette segmentation de référence sur toutes les autres images de la séquence. Pour les vues transversales internes, la segmentation des contours du fantôme a été faite manuellement pour toutes les images.

1.3 Estimation de la déformation axiale et radiale à l'aide de l'algorithme LSME

À partir de chaque paire d'images RFs de la séquence de compression (pour un ΔP donné constant de 1 kPa), les déformations axiales et radiales ont été estimées pour chaque pixel de la région segmentée (figure 20), en utilisant l'algorithme LSME. Le principe de cet estimateur est décrit en annexe.

Une séquence de compression

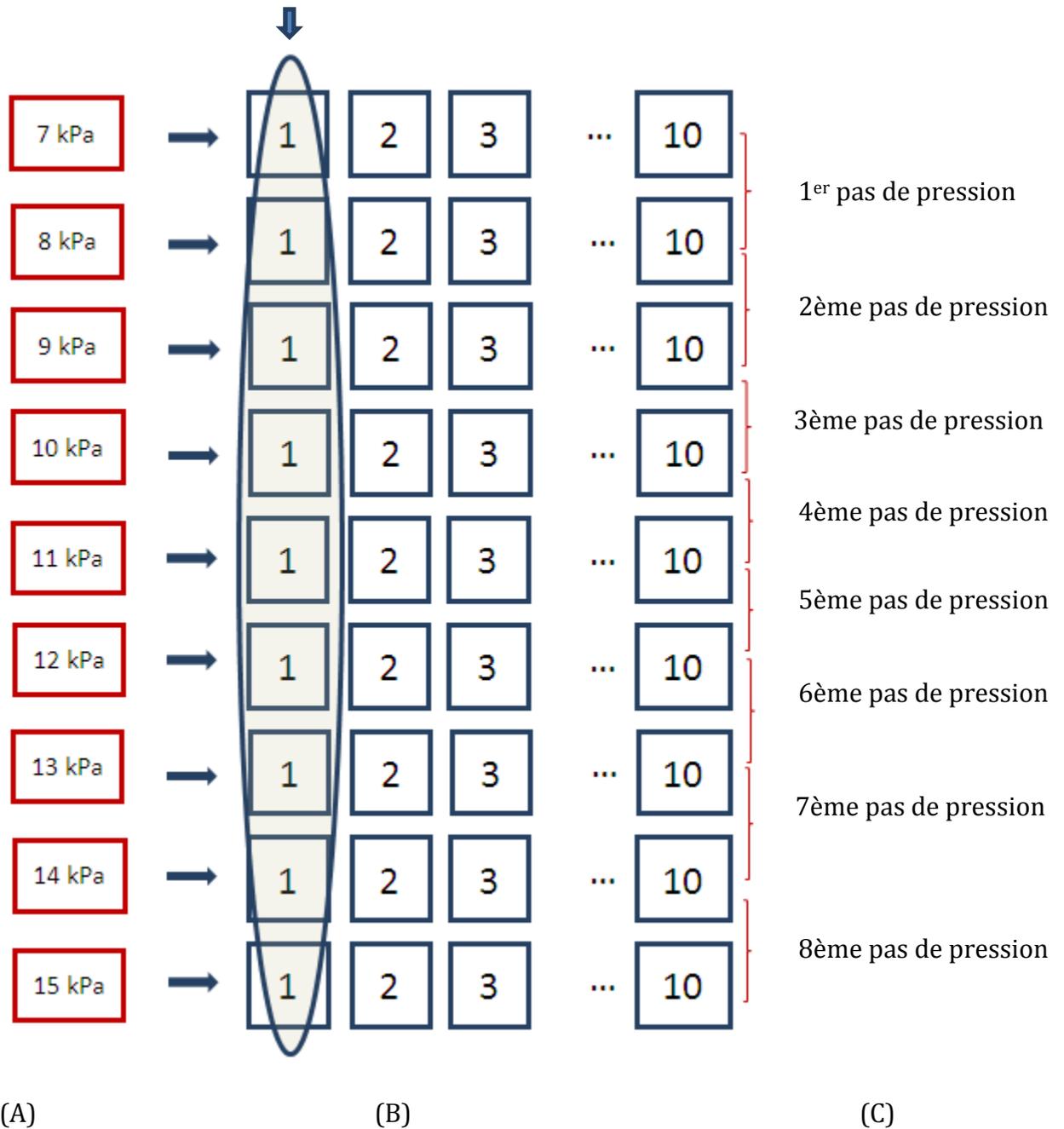


Figure 19 : Schématisation descriptive de la reconstruction de l'ensemble de dix séquences de compression progressive de la paroi. Ce modèle a été utilisé pour les acquisitions externe et interne. A) niveaux de pression. B) différentes séries d'images acquises. C) ordre du pas de pression.

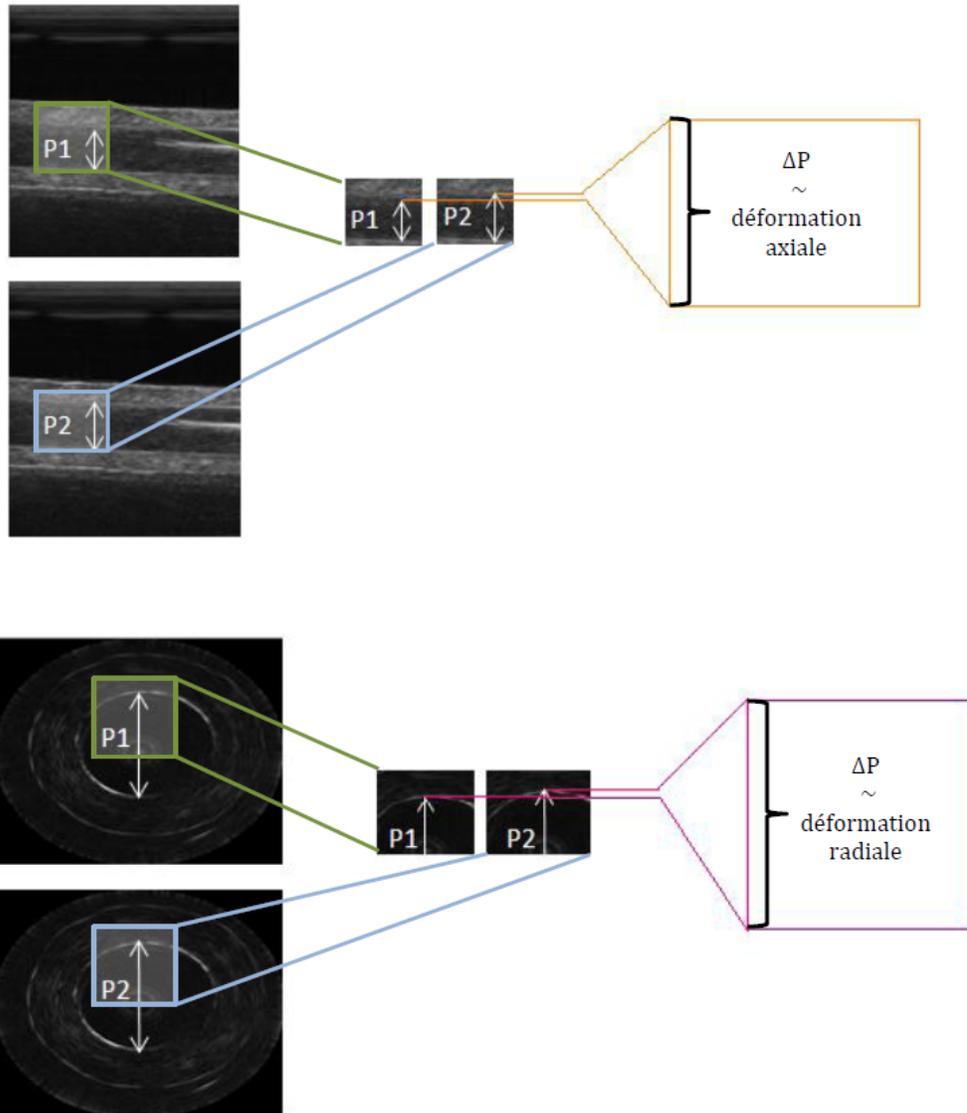


Figure 20 : Démonstration de la différence de pression (P) entre chaque paire d'images RFs successives ($\Delta P = P_2 - P_1$). Cette différence de pression est utilisée pour l'estimation de la déformation axiale par NIVE à partir des images longitudinales externes (en haut de l'image) et de la déformation radiale par EVE à partir des images transversales internes (en bas de l'image).

Les paramètres du calcul de la déformation tels que la taille de la fenêtre de mesure et le pas de déplacement de la fenêtre pour balayer toute la région d'intérêt ont été choisis équivalents à ceux des expérimentations *in-vivo* décrites plus loin (chapitre IV). Pour l'estimation de la déformation axiale par NIVE, ces paramètres sont 0,77 mm x 2,96 mm (40*20 pixels) pour la taille de la fenêtre et 2 pixels pour le pas de chevauchement dans

tous les sens. Pour l'estimation de la déformation radiale par EVE, ces paramètres sont 0,462 mm x 0,48 mm pour la taille de la fenêtre avec un pas de 4 et 2 pixels dans les directions radiales et circonférentielles.

2. Résultats

L'analyse des données correspondant aux résultats de ce chapitre a nécessité les étapes suivantes : soient la segmentation, le calcul des élastogrammes NIVE et EVE, ainsi que le moyennage des cartes NIVE et EVE à partir des 10 acquisitions pour chaque pas de pression.

2.1 Segmentation

La figure 21 présente un exemple de segmentation de la paroi du fantôme sur une image d'échographie externe et une image d'échographie IVUS. Afin d'éviter d'inclure la lumière (région interne du vaisseau) et l'eau entourant le vaisseau dans notre calcul, on a laissé une mince bande sur les bords de la paroi lors de la segmentation. La région segmentée a été utilisée ensuite pour le calcul de l'élastogramme.

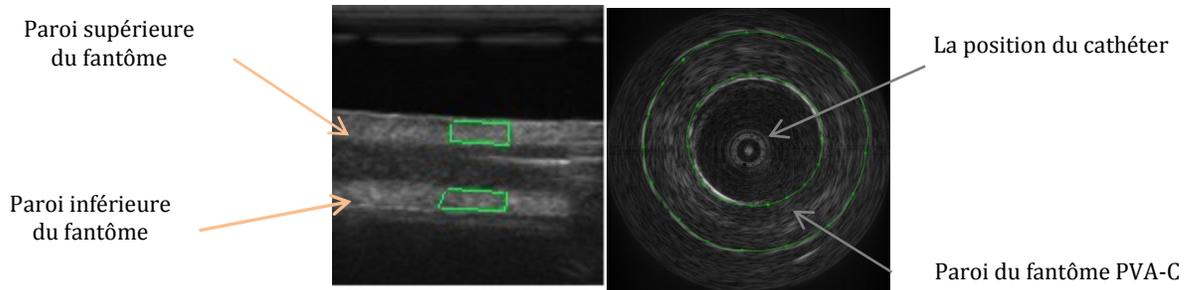


Figure 21 : Exemple de segmentation des bords du fantôme PVA-C dans un cas extravasculaire (à gauche) et aussi dans un cas intravasculaire (à droite).

2.2 Élastogrammes EVE et NIVE

Pour chaque pixel de la région segmentée, les déformations radiale (EVE) et axiale (NIVE) ont été calculées. À partir d'ici, nous utilisons le terme de la carte NIVE pour la distribution des déformations axiales et le terme de la carte EVE pour se référer à la distribution des déformations radiales. Vu que chaque carte, NIVE et/ou EVE, se calcule à partir de deux images d'une séquence de compression sous un pas de pression égale à 1kPa, huit cartes NIVE et huit cartes EVE ont été obtenues pour chaque séquence de compression progressive externe et interne, n=10 (figure22).

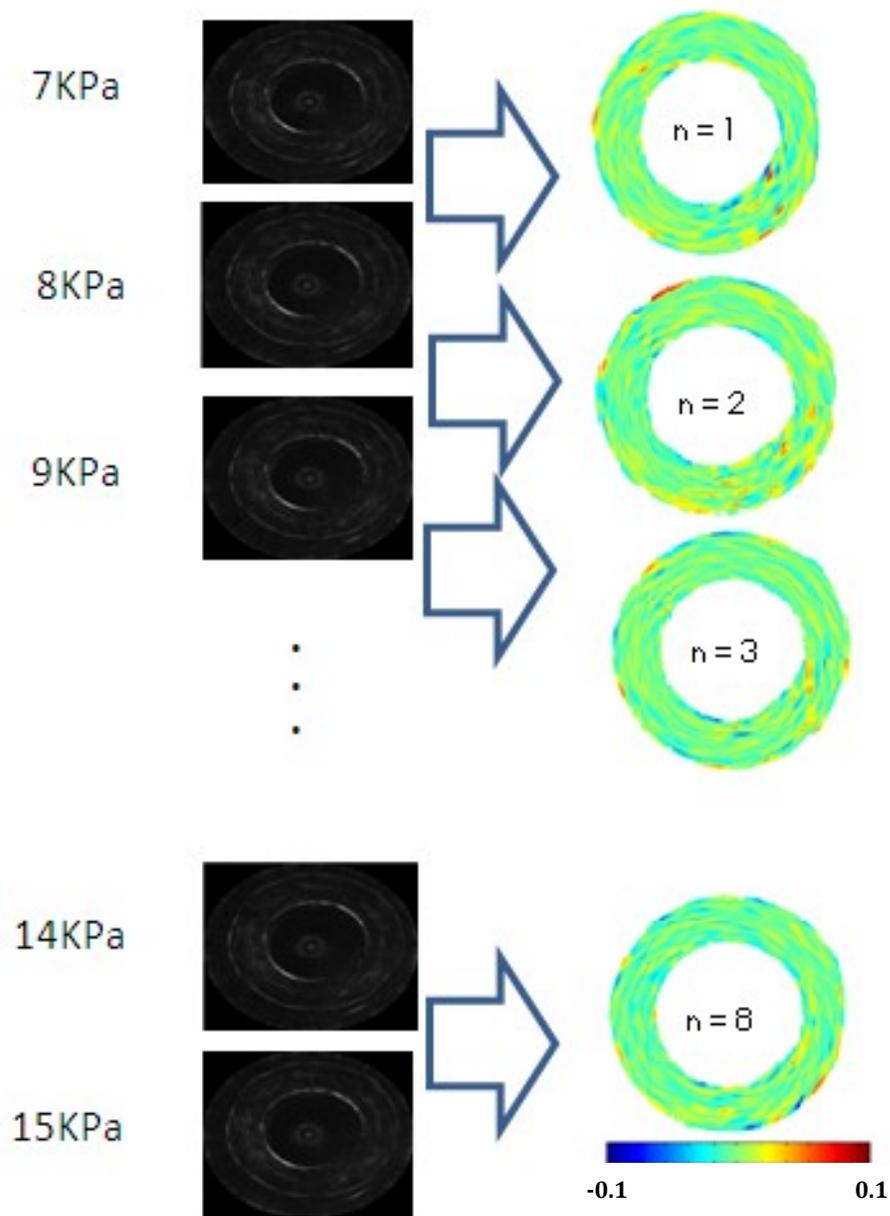


Figure 22 : Exemple d'obtention de huit cartes EVE à partir d'une séquence de compression progressive interne.

2.3 Moyenne des cartes NIVE et EVE

Les valeurs des déformations axiales de tous les pixels à l'intérieur de la région segmentée sur une carte NIVE ont été moyennées pour donner une déformation par carte. Les mêmes calculs ont été faits pour EVE (figure 23).

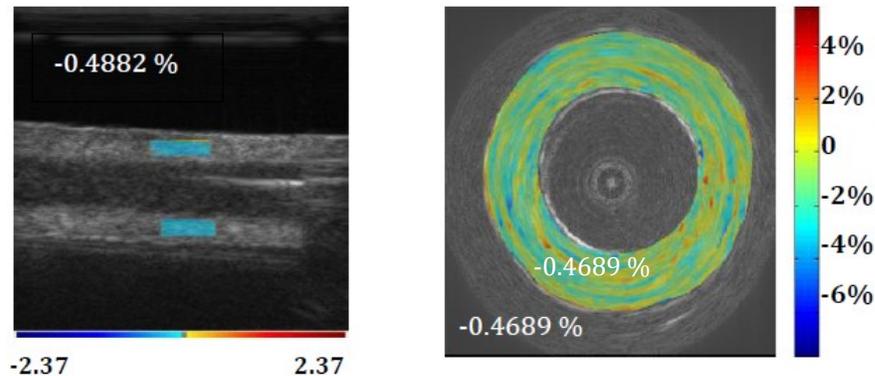


Figure 23 : Exemple d'une carte NIVE (l'image de gauche) et EVE (l'image de droite) superposées sur leurs images d'échographie correspondante. Pour ces cartes, la valeur moyenne de la déformation sur toute la région segmentée a été calculée (ici -0.48% pour NIVE et -0.47% pour EVE).

À chaque pas de pression, les valeurs moyennes de déformation ont aussi été moyennées sur l'ensemble des 10 séquences. Ces résultats sont affichés au graphe suivant (figure 24). Malgré l'utilisation du même pas de pression (soit 1kPa) entre deux images, la même valeur de déformation n'est pas obtenue, ce qui met en évidence la non-linéarité du matériel PVA-C. De manière intéressante (pour chaque technique), la déformation augmente d'une valeur près de 0.2% au premier pas de pression à une valeur près de -0.4 au dernier pas de pression. On voit que dans 6 cas sur 8 pas de pression de 1 kPa, les deux techniques estiment des valeurs similaires pour la déformation axiale et radiale. Dans les deux cas, cette déformation correspond à celle mesurée parallèlement à la normale de l'axe du vaisseau. La variabilité importante des résultats d'EVE pourrait être liée à l'état usé de notre cathéter.

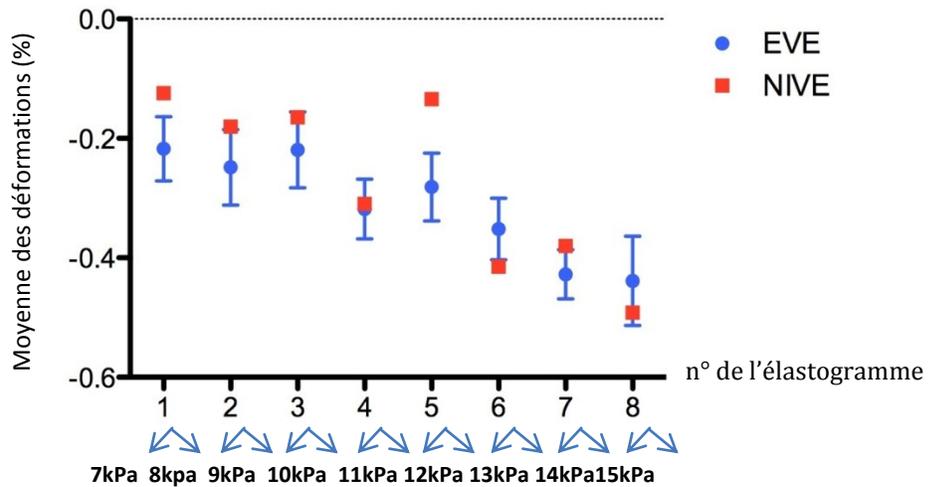


Figure 24 : Moyennes \pm déviation standard des déformations axiales et radiales ($n=10$) pour tous les pas de pression de 1 kPa. Pour les déformations axiales par NIVE (montrées par les carrés rouges), les déviations standards ne sont pas visibles, car elles sont moins de 0.006%.

Pour mieux démontrer l'équivalence des déformations NIVE et EVE, nous montrons à la figure 25 les valeurs moyennes de déformation cumulée au fur et à mesure que la pression augmente. Ces résultats représentent encore la moyenne sur l'ensemble des 10 séquences. La pente constante de la ligne droite obtenue par NIVE et EVE démontre une augmentation de la déformation de même tendance en fonction de l'incrément de pression de 1 kPa.

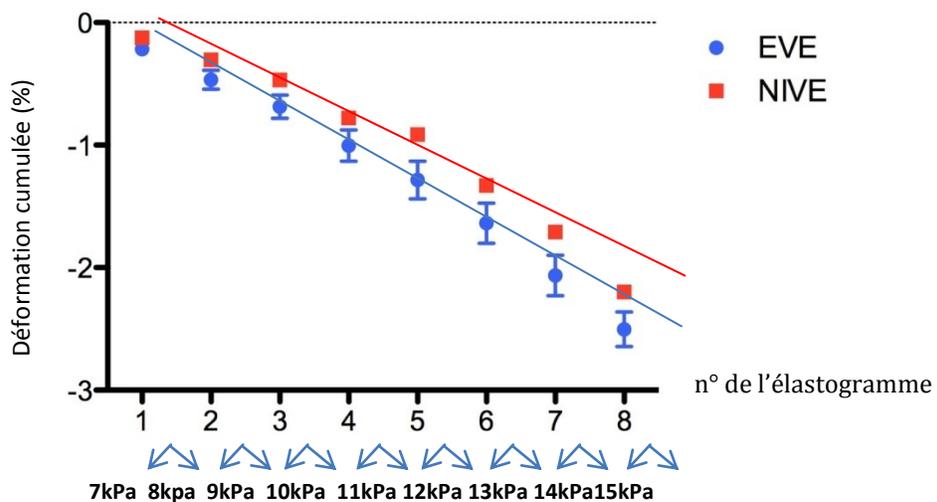


Figure 25 : Graphe représentant la déformation axiale et radiale cumulée

Les résultats de l'étude *in-vitro* seront discutés dans le chapitre discussion (chapitre V).

3. Limitations liées à l'étude expérimentale

Cette étude a été réalisée pour montrer que NIVE et EVE donnent des résultats semblables pour la déformation d'un tissu donné dans des conditions similaires. En revanche, cette expérimentation a été effectuée pour des états statiques où à chaque niveau de pression la synchronisation d'enregistrement des données RFs avec la mesure de la pression a été faite manuellement. Cette approche ne nous permet pas de prendre en compte les effets dynamiques qui sont rencontrés dans les conditions *in-vivo*.

Enfin, nous avons mis en place un protocole expérimental permettant d'estimer la déformation axiale et radiale d'un même fantôme en polymère (PVA-C) dans des conditions similaires pour différents niveaux de pression. L'ensemble de la chaîne de mesures pour l'estimation de la déformation axiale par NIVE et radiale par EVE inclut l'utilisation d'un échographe lié à une sonde extra et intravasculaire, des plateformes d'acquisition des signaux RFs, des algorithmes de segmentation et un algorithme de calcul des déformations (LSME dans les systèmes de repère cartésien et polaire). La même chaîne de mesures sera utilisée pour trouver les déformations des plaques en conditions *in-vivo* (chapitre suivant).

Chapitre IV. Étude clinique in-vivo

Dans l'étude précédente, nous avons démontré *in-vitro* la similarité des données obtenues à l'aide des techniques NIVE et EVE dans l'estimation des propriétés mécaniques d'un vaisseau de polymère PVA-C. Nous pouvons ainsi conclure que les deux techniques donnent les mesures semblables de déformation de la paroi, que ces données soient obtenues de façon axiale (par NIVE) ou radiale (par EVE) à des fréquences différentes. Afin de valider *in-vivo* la capacité de ces techniques à identifier les composantes des plaques d'athérome qui les rendent vulnérables (lipides et calcifications), nous utilisons un modèle de porc hypercholestérolémique. Pour cette étude, les coupes histologiques des carotides seront utilisées à titre de référence pour déterminer les différents types de tissus présents dans la plaque.

1. Matériel et méthode

Le protocole de notre étude *in-vivo* fait partie intégrante d'un protocole plus élaboré (Soulez, Lerouge et al. accepté 2012). Dans ce protocole, l'état des carotides a été suivi toutes les 4 semaines jusqu'à la 20e semaine de l'étude à l'aide d'acquisitions échographiques externes (figure 26). Par définition, le temps correspondant au début de cette étude est T0 (moment de l'induction du diabète) tandis que le T5 correspond au 5e mois de l'étude (la fin de l'étude et l'euthanasie des porcs). Le présent mémoire est basé sur les acquisitions faites seulement à ce dernier temps (T5).

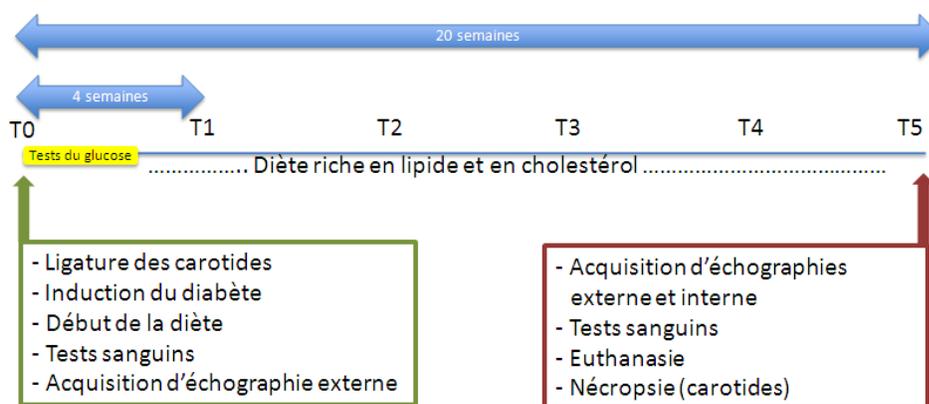


Figure 26 : Représentation schématique de la durée de l'étude incluant les tâches effectuées au début (T0) et à la fin (T5) du protocole.

1.1 Modèle animal

Étant donné que le système cardiovasculaire et le profil lipidique (LDL, HDL) du porc sont très similaires à celui de l'homme, cet animal s'est révélé être un excellent modèle pour l'étude des maladies cardiovasculaires et de l'athérosclérose (Swindle and Adams 1988; Gemma, Teresa et al. 2011). Notre protocole d'expérimentation animale a été approuvé par le Comité institutionnel de protection des animaux (*CIPA*) du CHUM selon les règles du Conseil canadien de protection des animaux (*CCPA*). Nous avons choisi d'utiliser des porcs Sinclair parce qu'ils restent plus petits en vieillissant, ce qui rend la manipulation plus facile. Neuf porcs Sinclair (Sinclair Research Center, Missouri, USA), dont le poids et l'âge moyens au début du protocole (à T0) étaient de 34.5 ± 8 kg et de 215 ± 38 jour sont complétés l'ensemble du protocole (T0 à T5). Pour induire chez les porcs des plaques d'athérosclérose carotidiennes avancées dans une courte période, la ligature partielle de l'artère carotidienne, l'hypercholestérolémie et le diabète ont été combinés.

1.1.1 Ligature partielle des carotides

Il a été démontré que l'utilisation des ballonnets d'angioplastie blesse la paroi artérielle et cause une réponse pathophysiologique de la paroi (Steele, Chesebro et al. 1985). Cette approche a donc été utilisée par plusieurs auteurs pour stimuler le développement de l'athérosclérose chez le porc (Steele, Chesebro et al. 1985; Schwartz, Murphy et al. 1990; Schwartz, Huber et al. 1992). Néanmoins, l'utilisation des ballonnets engendre de nombreuses occlusions thrombotiques (Recchia, Abendschein et al. 1995). Ishii et Shi ont montré qu'une suture partielle au niveau de la carotide avec du fil chirurgical permanent constituait une solution alternative intéressante pour induire des lésions avancées d'athérosclérose avec moins d'occlusions thrombotiques (Ishii, Vinuela et al. 2006; Shi, Feng et al. 2009). Dans notre étude, les deux carotides des porcs ont été ligaturées partiellement à l'aide de cette même technique chirurgicale, mais en utilisant alternativement du fil résorbable (4-0 Vicryl J504, Ethicon braided polyglactin 910, Cornelia, GA) ou permanent (4-0 Prolene 8204, Ethicon blue monofilament polypropylene, Cornelia, GA) et un écarteur de 1.3mm sur la surface externe du vaisseau à 4 cm en dessous

de la bifurcation. Cet écarteur a été enlevé produisant ainsi une sténose de 70% à 80% en réduction de diamètre (selon North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, N.A.S.C.E.T).

Soulez et al. ont évalué la pertinence de l'utilisation des fils résorbables par rapport aux fils permanents lors de la suture (Soulez, Lerouge et al. accepté 2012). Ils concluent que l'utilisation des fils résorbables engendre des plaques d'athérosclérose plus diversifiées se rapprochant davantage des plaques d'athérosclérose humaines. Ces fils se résorbent après quelques semaines et ils n'interfèrent plus avec la souplesse de la paroi vasculaire et l'hémodynamique du vaisseau contrairement aux fils permanents avec lesquels la sténose originale demeure tout au long du protocole.

1.1.2 Induction du diabète et régime riche en cholestérol

Il a été démontré que le développement de la maladie de l'artère coronaire chez le porc s'accélère en combinant l'induction du diabète et un régime alimentaire riche en cholestérol (Boullion, Mokolke et al. 2003). Cette approche a été utilisée dans notre étude pour accélérer le développement des plaques carotidiennes.

Une semaine après la ligature des carotides, le diabète a été induit par une destruction des cellules bêta du pancréas à l'aide d'une injection intra-artérielle de streptozotocine (à une dose de 120 mg/kg diluée dans 9.5 ml de dextrose) via l'artère fémorale vers le tronc cœliaque. Les porcs ont été gardés à jeun 24 heures avant l'injection. 60% de la dose a été injectée lentement dans la partie proximale de l'artère splénique et 40% dans la partie proximale de l'artère gastroduodénale, tel que réalisé par Tal et al. chez un modèle de primate (Tal, Hirshberg et al. 2004). Si la concentration de glucose mesurée à jeun après une semaine était inférieure à 10 mmole/L, une seconde injection de streptozotocine était administrée selon le même protocole⁷.

⁷ Trois porcs inclus dans l'étude originale ont nécessité une deuxième injection.

Pour induire l'hypercholestérolémie, les porcs ont été nourris selon une diète riche en lipides et en cholestérol (TD.96366 Swine High-fat Diet; Harlan Teklad, Madison, MI, USA) pendant 20 semaines (débutant une semaine après la chirurgie). Les porcs ont été nourris deux fois par jour (nourriture totale de 1.5 kg) et avaient un accès ad libitum à l'eau. Si nécessaire, pour maintenir le gain de poids attendu, les porcs avaient accès à un supplément de nourriture (diète normale). La croissance hebdomadaire des porcs en poids a été maintenue à environ 1% de leur poids.

1.2 Acquisitions ultrasonores

Pour l'étude qui nous concerne, les acquisitions échographiques ont été effectuées sur les deux carotides des porcs après la 20^{ème} semaine de diète hypercholestérolémique. Le rythme cardiaque et la pression sanguine ont également été notés toutes les cinq minutes, durant l'examen échographique.

L'enregistrement des données RFs externes a été fait avec le système Sonix RP (Ultrasonix, Vancouver, Canada) à l'aide d'une sonde linéaire de 38 mm ayant une fréquence centrale de 7.5 MHz. La fréquence d'échantillonnage était de 20MHz. Les acquisitions extravasculaires ont été réalisées sur trois différentes parties de la carotide après la bifurcation dont la partie centrale incluait la ligature. Les deux autres sections étaient proximale et distale à cette dernière ⁸(voir figure 27).

En ce qui concerne l'acquisition interne, les données RFs ont été acquises également à la 20^{ème} semaine avec un scanner IVUS (Endosonics, Volcano Therapeutics, CA, USA) couplé à une plateforme de numérisation (Rémora). Le scanner Volcano est équipé d'un transducteur multiélément fonctionnant à une fréquence centrale de 10 ou 20 MHz. La fréquence centrale utilisée et celle d'échantillonnage étaient de 20 et 100 MHz, respectivement. Pour les acquisitions internes, la position du cathéter a été fixée au milieu de chaque section d'un centimètre après la bifurcation jusqu'à environ 8 cm en dessous de celle-ci (voir figure 27).

⁸ Les termes proximale et distale se réfèrent à la distance par rapport à la bifurcation carotidienne.

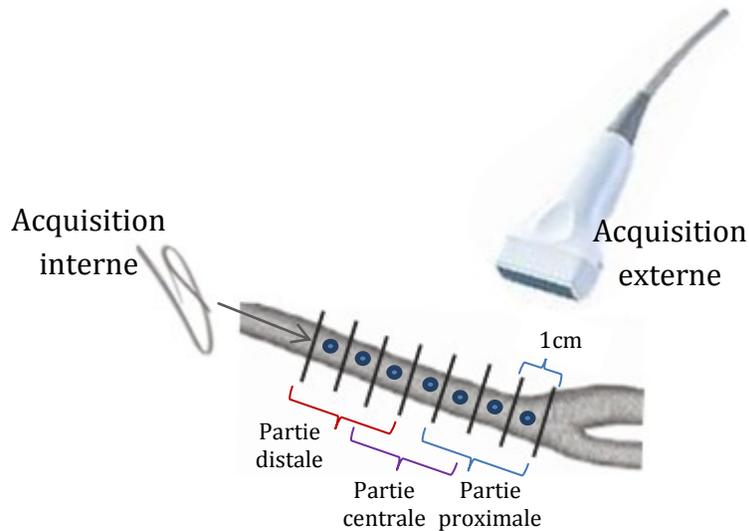


Figure 27 : Sites imagés par la sonde externe et le cathéter IVUS. Les parties proximale, centrale et distale sont imagées par le transducteur externe pour NIVE et le milieu de chaque section d'un centimètre après la bifurcation (montré par les points bleus) est imagé par le cathéter IVUS à position fixe.

Avant de présenter les étapes de post-traitement des acquisitions ultrasonores pour chaque technique, il devient pertinent de rappeler l'objectif principal de cette étude *in-vivo* qui est l'évaluation de chaque technique NIVE et EVE pour identifier les composantes lipidique et/ou calcique de la plaque d'athérosclérose carotidienne. La première hypothèse propose que chaque technique nous permette d'observer des comportements mécaniques différents entre les segments normaux et pathologiques. Cette phase de notre travail constitue le premier sous-objectif de notre étude *in-vivo*. La deuxième hypothèse est que les deux techniques sont capables d'identifier les composantes lipidiques et calcifiées de la plaque. Cette dernière constitue le deuxième sous-objectif de notre étude *in-vivo*. La description des étapes de post-traitement pour le premier sous-objectif est abordée aux sections 1.3, 1.4 et 1.5. La section 1.6 est consacrée au deuxième sous-objectif.

1.3 Technique NIVE

1.3.1 Choix des images

Afin de réaliser notre premier sous-objectif, nous avons eu besoin de choisir deux groupes de segment pathologique et normal de la paroi. Pour ce faire, toutes les séquences d'images en coupes longitudinales acquises par la sonde externe ont été révisées par un expert (Dr. Gilles Soulez) et celles présentant des anomalies dans leur paroi artérielle ont été prises comme paroi pathologique (vérifié par l'histologie). Les images sur lesquelles la paroi était saine (toujours en vérifiant par l'histologie) ont été incluses dans le groupe normal. Sur ces images, les segments pathologiques et normaux ont été segmentés à l'aide des méthodes décrites dans la section suivante.

1.3.2 Segmentation des images échographiques des segments pathologiques et normaux

Les segments pathologiques constituent tous les cas d'épaississement de la paroi et les plaques visibles sur les images échographiques (selon Dr. Gilles Soulez). Pour les parois avec épaississement, l'ensemble de l'intima et de la média est segmenté et pour les plaques les limites de ces dernières sont considérées.

Pour les segments normaux, la surface délimitée par la première ligne hyperéchogène après la lumière (l'interface lumière-intima) et l'interface média-adventice des images échographiques a été segmentée (voir figure 28). L'épaisseur de la partie segmentée correspond à l'épaisseur connue dans la littérature et nommée épaisseur intima-média (IMT) qui est d'environ 0.3 mm pour une carotide normale de porc (Duivenvoorden, de Groot et al. 2009). Sur les images externes, la segmentation a été faite sur une largeur d'un cm (0.5 mm de chaque côté du minimum de l'IMT) pour être conservateur et éviter de prendre les parties pathologiques de la paroi (Sidhu and Desai 1997).

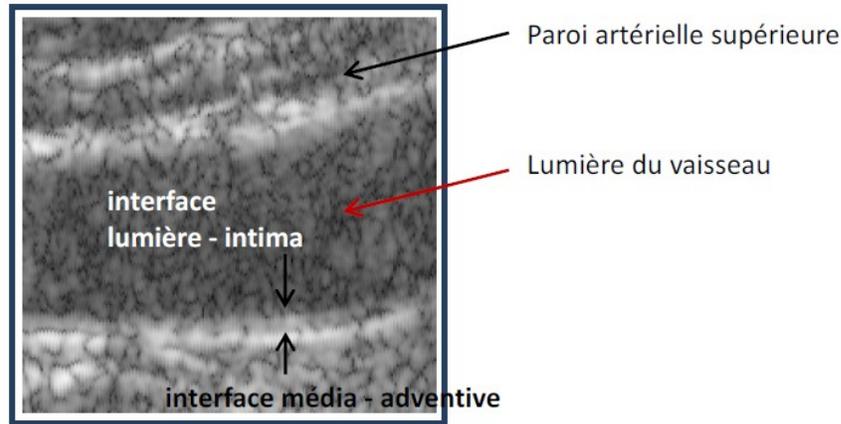


Figure 38 : Les limites du segment normal à segmenter : la première ligne hyperéchogène après la lumière sur l'image échographique constitue l'interface lumière-intima et la deuxième est l'interface média-adventice, porc #4, carotide droite, partie distale.

Toutes les segmentations ont été faites sur les images mode B construites à partir des signaux RFs pour avoir une meilleure visualisation des bords de la paroi et de la plaque. La même méthode semi-automatique que celle choisie pour l'étude *in-vitro* a été utilisée pour les segmentations des parois saines et pathologiques (voir le paragraphe 1.1.2 du chapitre III) (Destrempes, Meunier et al. 2009; Destrempes, Meunier et al. 2011).

1.4 Technique EVE

1.4.1 Choix des images

La même stratégie a été utilisée pour choisir les groupes normal et pathologique à partir des images IVUS acquises. Toutes les séquences d'images ont été révisées par un radiologue expert (Dr. Gilles Soulez). Les images sur lesquelles la paroi était saine ont été prises dans le groupe normal et celles présentant des anomalies dans leur paroi artérielle ont été mises dans la catégorie pathologique (vérifié par l'histologie). La discontinuité des acquisitions internes par rapport à celles externes (voir la figure 27) fait que dans deux cas, on n'a pas pu avoir les mêmes segments pathologiques imagés par EVE et NIVE. En effet, si la plaque se trouvait entre deux sites imagés par le cathéter IVUS, l'acquisition interne de cette

plaque pour EVE a été manquée. Par ailleurs, il existe deux autres cas pathologiques imagés par EVE qui ont été manqués par NIVE. Cela pourrait être dû à la position de la plaque par rapport à la sonde externe (voir figure 29).

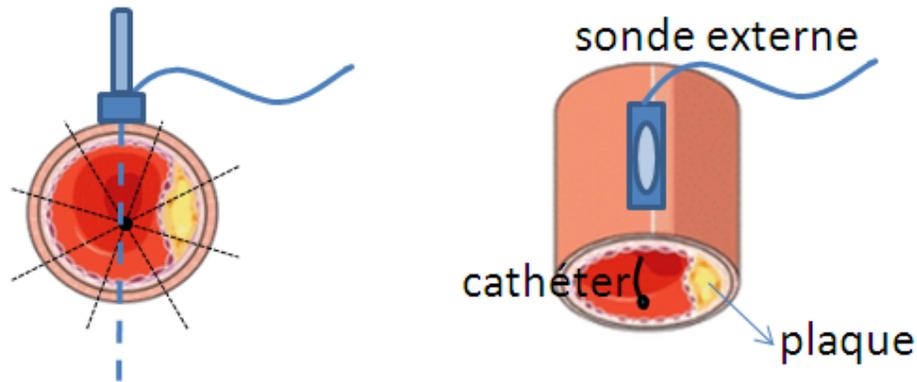


Figure 29: Illustration d'une petite plaque qui a été imagée par le cathéter IVUS, mais pas par la sonde externe dans une vue axiale (à gauche). La même image selon une autre projection est montrée à droite. Les sites imagés par le cathéter sont montrés par les lignes pointillées en noir et les parties de la paroi imagées par la sonde externe sont montrées par la ligne bleue. (Image tirée et modifiée de <http://www.healthplexus.net/topics/cardiovascular>)

Sur ces images, les segments pathologiques et normaux ont été segmentés à l'aide des méthodes décrites dans la section suivante.

1.4.2 Segmentation des images échographiques des segments pathologiques et normaux

Les segments pathologiques constituent les cas d'épaississement de la paroi et les plaques visibles sur les images échographiques (selon Dr. Gilles Soulez). Pour les parois avec épaississement, l'ensemble de l'intima et de la média a été segmenté et pour les plaques, la surface délimitée par les bords de ces dernières a été considérée. Les segmentations de l'ensemble de l'intima et de la média pathologique et les contours de la plaque sur les images IVUS mode B ont été faites manuellement.

Pour définir le segment normal sur les images IVUS (celles qui ne présentent aucune anomalie) un anneau de 0.308 mm d'épaisseur sur la paroi pariétale a été choisi pour le masque des segmentations. Lorsqu'il n'y avait pas de segment sain de disponible, la paroi

en face de la plaque a été considérée comme segment normal (demi-cercle). Sur les images IVUS mode B, les segments normaux ont été segmentés à l'aide d'une adaptation d'une méthode semi-automatique basée sur le modèle "fast-marching" (Cardinal, Meunier et al. 2006).

Toutes les segmentations ont été faites par l'étudiante (Hasti Valiallah) et ont été validées par un radiologue (Dr. Gilles Soulez). Pour ces régions segmentées, les élastogrammes NIVE et EVE ont été calculés comme suit.

1.5 Calcul de l'élastogramme

1.5.1 Paramètre du calcul de NIVE et EVE

Pour calculer les élastogrammes, les paramètres tels que la taille de la fenêtre et le pas de déplacement de cette dernière pour balayer toute la région d'intérêt doivent être déterminés. Pour l'estimation de la déformation axiale par NIVE, la taille de la fenêtre a été fixée à 0.77 mm × 2.96 mm (20×20 pixels). De même, pour l'estimation de la déformation radiale par EVE, ce paramètre a été choisi d'une taille de 0.462 mm × 0.48 mm (60×30 pixels). Ces paramètres se sont avérés être les meilleurs choix après quelques tests sur nos données *in-vivo* chez le porc, nous permettant de détecter des petites structures comme les poches lipidiques, tout en maintenant la robustesse de l'algorithme. L'impact de ce paramètre choisi sur l'estimation de déformation a été montré par des méthodes de simulation dans une étude précédente (Simon 2009)(voir figure 30). La figure 30A montre les résultats théoriques, la figure 30B montre un résultat bruité dû à la petite taille de la fenêtre de mesure et la figure 30C montre un résultat excessivement lissé dû à une trop grande taille de fenêtre. Par ailleurs, un pas de 2 pixels dans toutes les directions pour NIVE et EVE a été sélectionné pour lisser l'estimation des déformations. Les paramètres ci-haut mentionnés pour l'étude *in-vivo* correspondent à ceux choisis pour nos tests *in-vitro* sur fantôme de PVA-C.

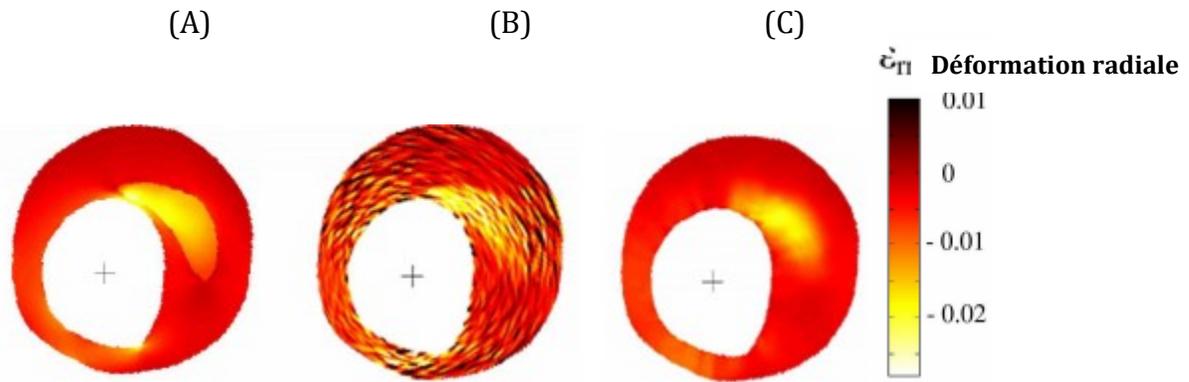


Figure 30 : Exemple des élastogrammes calculés à partir des fenêtres de différentes tailles pour voir l'impact sur le résultat : A) élastogramme de référence, B) élastogramme calculé à partir d'une fenêtre de 50 pixels, C) élastogramme calculé à partir d'une fenêtre de 600 pixels.

1.5.2 Index cliniques choisis à partir des courbes instantanée et cumulée de déformation

Afin d'avoir des informations quantitatives à partir de chaque élastogramme estimé, toutes les valeurs de déformations dans la région d'intérêt ont été moyennées en une seule valeur. En procédant de la même manière sur quelques cycles cardiaques, on obtient une courbe de déformation (courbe instantanée de la déformation). Nous avons proposé quatre paramètres de déformations : déformation maximale, amplitude de déformation cumulée, le maximum et le minimum du taux de changement de la déformation ("strain rate" qui est le terme choisi dans la littérature (Naim, Cloutier et al. accepté en août 2012)). La déformation maximale (DM) se définit comme la moyenne des pics maximaux de la courbe instantanée sur plusieurs cycles cardiaques (figure 31). Par convention, les valeurs positives de déformation correspondent à une dilatation (pendant la diastole) (Massonnet and Cescotto 1994; Larsson, Kremer et al. 2011). L'amplitude de déformation cumulée (ADC), deuxième paramètre de déformation choisi, s'obtient à partir de la courbe cumulée de la déformation. Afin d'avoir cette courbe, on accumule les valeurs de déformation instantanée pendant chaque cycle cardiaque. L'ADC se définit comme la moyenne des différences entre le pic maximal et le pic minimal de la courbe de déformation cumulée sur plusieurs cycles cardiaques (figure 31). Le taux de changement de la déformation de la paroi artérielle (ou de la plaque) pendant les cycles cardiaques choisis constitue une autre

courbe de déformation à partir de laquelle deux autres paramètres sont extraits. Ces paramètres de déformation sont décrits dans le paragraphe suivant.

1.5.3 Filtrage des courbes de déformation et calcul du "strain rate"

Par définition, le strain rate (SR) est la dérivée temporelle de la courbe instantanée de déformation. Vu que des variations brutales des déformations sont parfois obtenues expérimentalement, une étape de filtrage de la courbe instantanée est pré-requise à l'estimation de ce paramètre (figure 32). Pour filtrer les courbes, on a effectué une convolution de la courbe de déformation avec un filtre passe-bande dont les fréquences de coupure sont mises à la fréquence respiratoire (0.33 Hz, équivalent à 20 respirations par minute) et deux fois la fréquence cardiaque de chaque porc de sorte que toutes les fréquences harmoniques sont éliminées.

Le pic maximal de « strain rate » (SRmax) signifie le taux de changement de déformation lors du passage d'une compression maximale à une dilatation maximale, alors que le pic minimal de « strain rate » (SRmin) représente le taux de changement de déformation lors du passage d'une dilatation maximale à une compression maximale. Nous prenons la moyenne des pics sur plusieurs cycles cardiaques en guise de paramètre quantitatif.

Avant de décrire les étapes de post-traitement qui ont été effectuées pour le deuxième sous-objectif visant à comparer les techniques NIVE et EVE selon leur potentiel à identifier les composantes des plaques d'athéromes, il appert de préciser le choix des plaques d'athérome, d'obtenir des données d'élastographie et de calculer le pourcentage de l'aire de chaque composante sur l'image histologique.

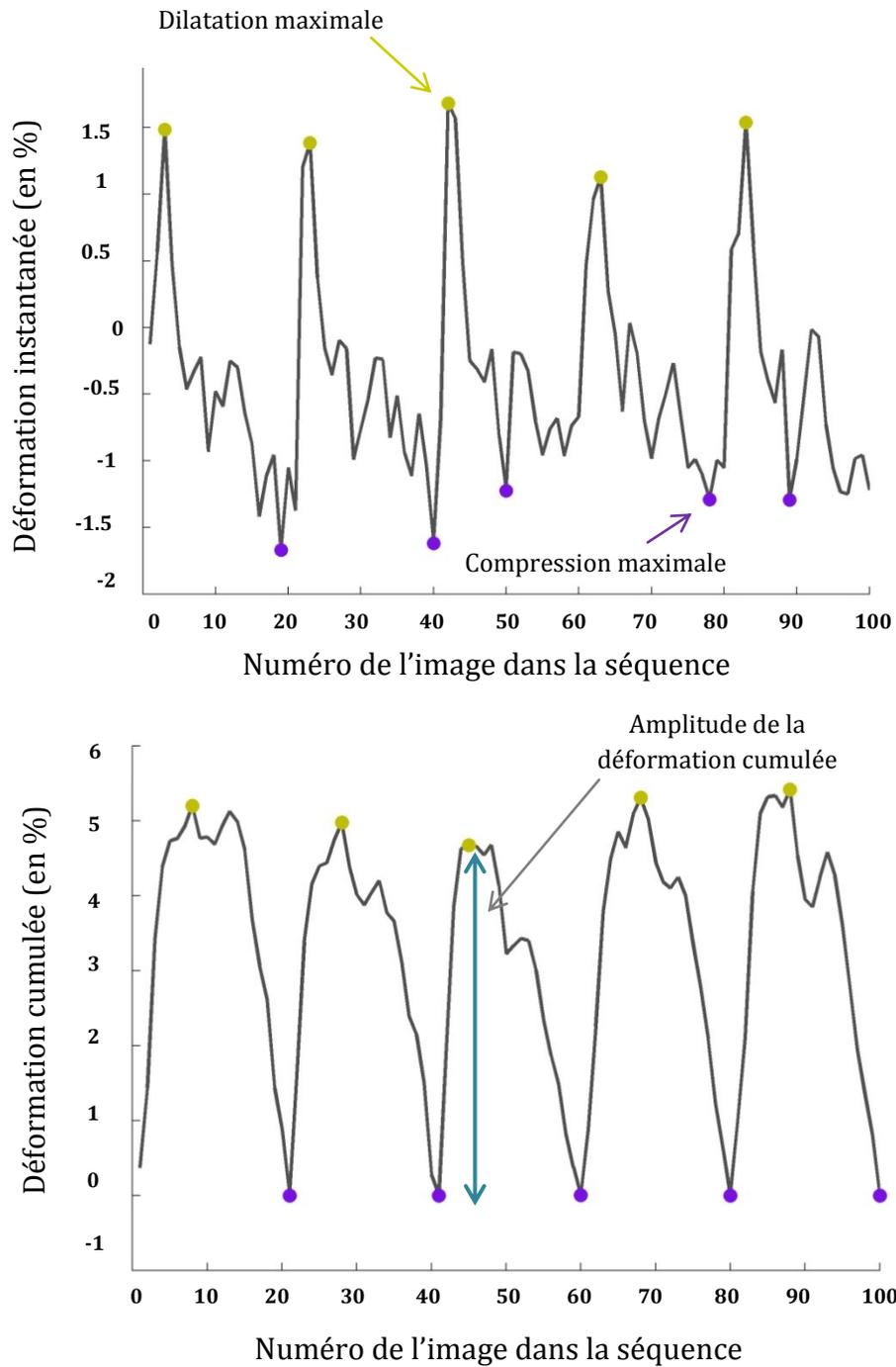


Figure 31 : Exemple des courbes de déformation axiale instantanée par NIVE (en haut) et cumulée (en bas) pendant cinq cycles cardiaques. Les paramètres quantitatifs extraits sont la dilatation maximale (DM) à partir de la courbe instantanée et l'amplitude de déformation (ADC) à partir de la courbe cumulée. (Porc #8, carotide droite, plaque à 78 mm après la bifurcation).

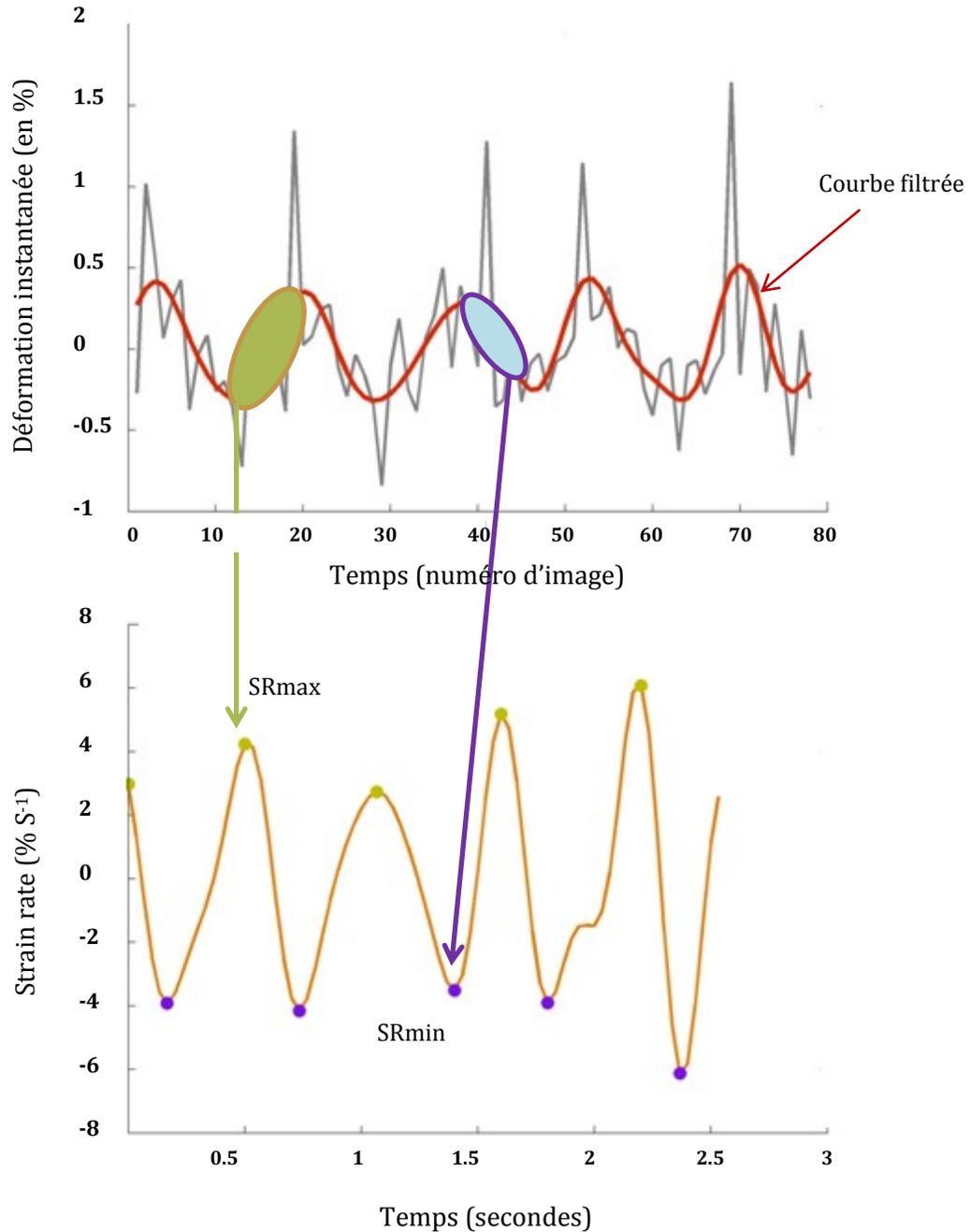


Figure 32 : Exemple d'une courbe de « strain rate » obtenue (en bas de l'image) en dérivant la courbe de déformation radiale (par EVE) filtrée (en haut de l'image) par rapport au temps. Les maxima de la courbe de « strain rate » sont aussi montrés. (Porc #4, carotide droite, plaque à 27mm après la bifurcation).

1.6 Étude de corrélation et acquisition des données histologiques

Le deuxième sous-objectif de notre étude vise à évaluer le potentiel de chaque technique à identifier les composantes calcifiées et lipidiques de la plaque. Pour ce faire, les segments pathologiques pris pour le premier sous-objectif ont été réutilisés. Les données NIVE et EVE

seront donc corrélées avec les données de l'analyse histologique décrite dans les sous-sections suivantes.

1.6.1 Préparation des sections histologiques et coloration choisie

Après les acquisitions échographiques, les porcs ont été euthanasiés et leurs artères carotidiennes ont été excisées pour l'analyse histologique. Avant d'être prélevées, les carotides ont d'abord été perfusées pendant 5 minutes à une pression de 150 mmHg par une solution saline, et ensuite, par une solution de formaline 10% tamponnée durant 60 minutes. La longueur des artères excisées a été adaptée à celle d'origine par une fixation de leurs extrémités sur un liège. Les carotides ont été fixées durant 48h une seconde fois dans la solution de formaline 10% tamponnée avant d'être sectionnées et enrobées de paraffine.

Par la suite, des tranches fines transversales de 6 μm de ces artères ont été réalisées en coupant la carotide toutes les 5 mm à partir de la bifurcation. Lorsque la plaque d'athérosclérose qui avait été observée en échographie interne se présentait, les coupes étaient resectionnées en série avec une distance de 400 μm entre chaque coupe (voir figure 33). La coloration HPS (Hématoxyline-Phloxine-Safran) a été utilisée comme coloration de base pour toutes les sections et des colorations spécifiques telles que Movatt et Von Kossa ont été faites sur les sections sériées des plaques pour révéler leur contenus (figure 34).

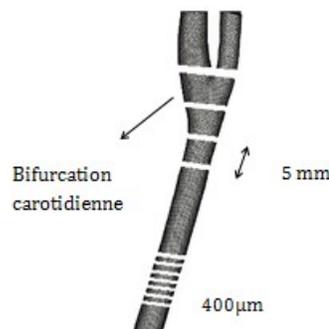


Figure 33 : Schéma explicatif de la réalisation des coupes histologiques avec différentes interdistances choisies selon l'intérêt de la zone, à partir de la bifurcation carotidienne. (Figure tirée de (Marchane 2011)).

La coloration Movat permet en effet de différencier les fibres élastiques (en noir) et le collagène (en jaune verdâtre). Nous appliquons une coloration Von Kossa pour mettre en évidence plus spécifiquement la composante calcique (noir-marron). Étant donné que les lipides se dissolvent lors de la préparation des coupes, les zones vides communes entre toutes les colorations ont été considérées comme des zones lipidiques.

1.6.2 Numérisation des lames histologiques

Toutes les lames histologiques (sections disposées sur les lames en verre) ont été numérisées avec un scanner Hamamatsu NDP Nanozoomer. Le format Tiff (Tagged Image File Format) a été choisi afin de compresser les images sans perte d'information et parce qu'il permet d'avoir toute la section de l'artère en image avec un agrandissement de 25x.

La correspondance entre les images numériques des coupes histologiques et les images échographiques a été recherchée et vérifiée par un radiologue (Dr. Gilles Soulez). Pour ce faire, on s'est basé sur la distance de la plaque par rapport à la bifurcation. Pour les images échographiques des tatouages ont été mis sur la peau des porcs à temps zéro à chaque cm sous la bifurcation pour nous permettre de repérer les sections à étudier. Lors de la coupe histologique la distance par rapport à la bifurcation a été notée lors du découpage des carotides. La forme générale de la lumière et l'endroit sténosé par la ligature qui étaient bien visibles sur les images échographiques, plus particulièrement sur les images IVUS, nous ont aussi aidés à faire la correspondance.

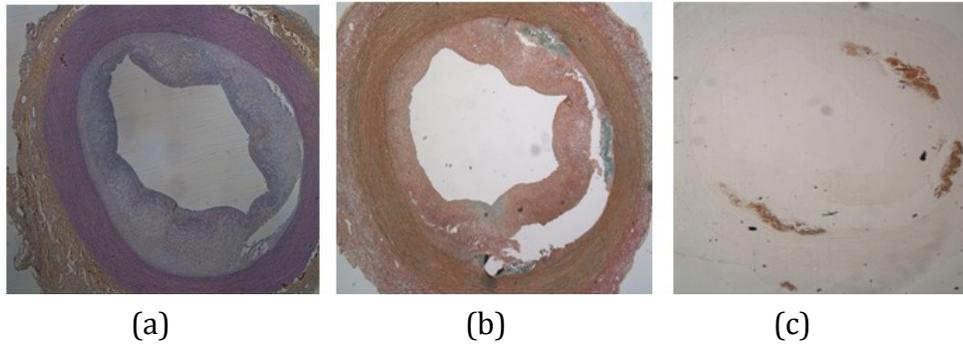


Figure 34 : Exemple de différentes colorations appliquées à trois lames associées à une section sériée d'une même coupe histologique (porc #8, carotide droite) : (a) coloration HPS, (b) coloration Movatt, (c) coloration Von Kossa.

L'aire totale de la plaque ainsi que celle de chaque composante lipidique et calcifiée ont été segmentées à l'aide du logiciel Image J, un logiciel libre de traitement d'images. La segmentation des composantes tissulaires a été réalisée à l'aide d'un plug-in d'image J développé à l'Université Joseph-Fourier de Grenoble qui a permis une analyse quantitative des composantes de la plaque (S. Le Floc'h et A. Fertin, Laboratoire TIMC_IMAG, Université Joseph-Fourier, Grenoble, France).

1.6.3 Segmentation des images histologiques numériques

1.6.3.a Segmentation des frontières de la plaque

Afin de nous concentrer exclusivement sur la plaque, une segmentation du contour a été pré-requise à l'utilisation du plug-in de segmentation des composantes. Ce rognage a priori s'est fait à l'aide du logiciel Photoshop par l'étudiante (H.V.) basé sur les notes manuscrites d'un pathologiste (Dr. Romeo).

1.6.3.b Plug-in de segmentation des composantes

Sur la région conservée après le rognage (soit la plaque), les nodules en marron (avec la coloration Von Kossa) ont été segmentés comme calcifications et les vacuoles en blanc (avec la coloration Movatt ou HPS) ont été segmentées comme composantes lipidiques. La méthodologie programmée de ce plug-in de segmentation consiste à sélectionner les pixels de l'image dont la coloration est proche de celle choisie comme référence. Les points de référence se choisissent pour chaque composante à l'aide d'une loupe (figure 35).

Ce logiciel permet également de définir ou de changer la taille de la loupe, ainsi que le nombre de points de références à sélectionner sur l'image histologique. Lorsque le nombre de points définis à l'étape précédant est atteint, il nous faut choisir les paramètres de l'analyse. Une valeur près de 1 a été choisie pour l'intervalle de confiance autour des points de référence (qui est une valeur normalisée entre 0 et 1) pour se limiter qu'aux pixels ayant une couleur très proche de celle de la moyenne des points de référence. Des filtres peuvent également être appliqués afin d'enlever les effets d'escalier donnés par la compression (JPEG).

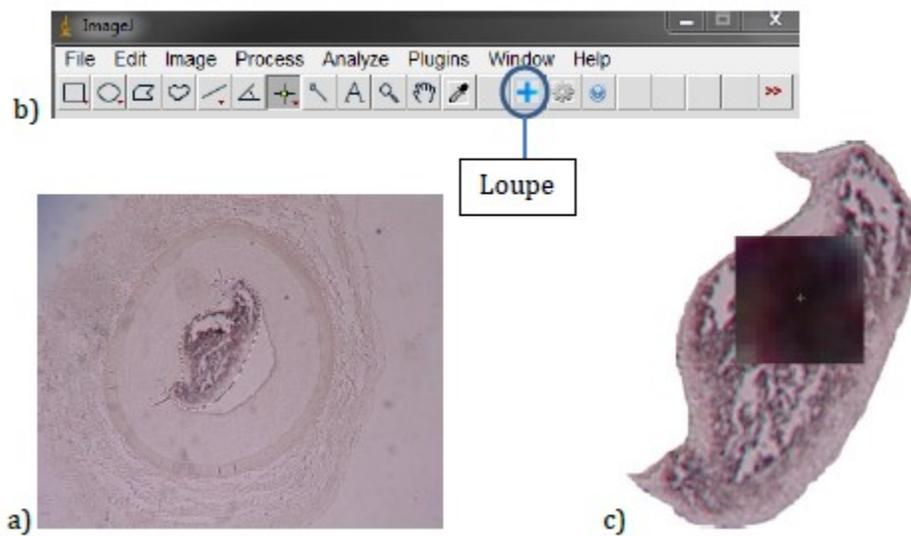


Figure 35 : Illustration des étapes de segmentation des composantes : (a) rognage du bord de la plaque par le logiciel Photoshop, b) activation de la loupe à partir de la barre d'outils du plug-in et (c) sélection de quelques points de référence à l'aide de la loupe pour segmenter la composante calcifiée en marron avec la coloration Von Kossa.

Pour nos images en format TIFF, aucun filtre n'est requis. Une fois que tous les paramètres sont choisis, l'algorithme de segmentation est lancé et la segmentation des couleurs se fait dans l'espace TSL pour Teinte, Saturation et Luminosité. Avec un fond de teinte claire sur la coupe histologique, l'algorithme permet de trouver le nombre de pixels de la plaque ayant la coloration proche de celle des x points de référence sélectionnés par l'utilisateur (la composante d'intérêt). Le nombre total des pixels de la plaque est aussi donné. Le rapport

entre les pixels de la composante et le nombre total des pixels de la plaque multiplié par cent nous fournit le pourcentage de l'aire de la composante d'intérêt (voir figure 36).

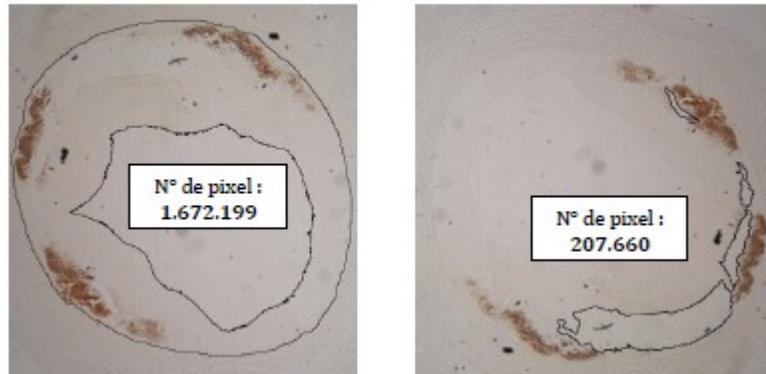


Figure 36 : Résultat de l'analyse histologique pour estimer le pourcentage du lipide par rapport à la surface totale d'une plaque : le nombre de pixels de la surface de la plaque et celui du lipide pour les régions segmentées sont donnés. Le pourcentage de l'aire lipidique par rapport à l'aire totale de cette plaque est égal à 12% (= $(207660/1672199)*100$). Porc #8, carotide droite.

2. Résultats

À titre de rappel, l'objectif de cette étude *in-vivo* est d'évaluer le potentiel de chaque technique NIVE et EVE à identifier les composantes lipidique et/ou calcique de la plaque d'athérosclérose carotidienne. Nous avons deux hypothèses à vérifier. La première hypothèse propose que chaque technique nous permette d'observer des comportements mécaniques différents entre les segments normaux et pathologiques. Cette étude constitue le premier sous-objectif de notre travail *in-vivo*. La deuxième hypothèse est que les deux techniques sont capables d'identifier les composantes lipidiques et calcifiées de la plaque. Cette dernière constitue le deuxième sous-objectif de notre étude *in-vivo*.

2.1 Description des porcs

L'âge moyen des 9 porcs au début de l'étude était de 215 ± 38 jours, et de 374 ± 39 jours à la fin. Le poids moyen gagné par les porcs au cours de l'étude était de $39 \text{ kg} \pm 112 \%$ (43.6 kg). Le taux moyen de glucose à jeun est passé de 3.3 ± 1.2 mmole/L (à T0) à 13 ± 5.4 mmole/L au temps T5. Sept porcs ont été diabétiques pendant toute la durée de l'étude (T1 à T5), alors

que pour un porc (#3) le niveau du glucose est revenu à la normale (vers 5.3 mmole/L) 4 semaines après le début de l'étude. Les valeurs de la glycémie à jeun d'un autre porc (#5), tout au long de l'étude, indique qu'il était à un état limite entre le diabète et l'intolérance au glucose selon l'"American Association of Diabetes " (Bellinger, Merricks et al. 2006). Les taux moyens de cholestérol total au départ et à T5 ont varié de 2.5 ± 0.4 à 21.0 ± 16.9 mmol / L, tandis que les valeurs de cholestérol LDL pour T0 et T5 sont passées de 1.0 ± 0.4 à 10.7 ± 7.0 mmol / L. Ces caractéristiques sont présentées dans le tableau 3. Pour avoir plus de détails sur les caractéristiques des porcs, voir l'article (Soulez, Lerouge et al. accepté 2012).

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques des porcs au début de l'étude (T0) et à la fin (T5), présentées par leur moyenne et leur écart type (moyenne \pm ET).

Caractéristiques cliniques	mesures à T0	mesures à T5
Âge (jours)	215 ± 38	374 ± 39
Taux moyen de glucose (mmole/L)	3.3 ± 1.2	13 ± 5.4
Taux moyen de cholestérol total (mmole/L)	2.5 ± 0.4	21.0 ± 16.9
Taux moyen de cholestérol LDL (mmole/L)	1.0 ± 0.4	10.7 ± 7.0

2.2 État des carotides à T5

Dans le groupe des carotides qui ont été suturées par le fil permanent, le degré de la sténose à T5 était de 68 à 95% alors que dans les carotides qui ont été suturées par le fil résorbable, le degré de la sténose variait entre 28 et 97% (selon N.A.S.C.E.T). Parmi toutes les 18 carotides disponibles, 6 carotides n'ont pu être retenues pour notre étude parce qu'elles ont été totalement ou partiellement obstruées ("near occlusion"), engendrant ainsi l'absence de pression sanguine appliquée sur la paroi lors de l'introduction du cathéter IVUS. Nous avons donc eu 12 carotides utilisables dans cette étude. L'état de toutes les carotides est commenté dans le tableau 3 présenté dans la section suivante.

2.3 Premier sous-objectif : distinction des segments normaux vs. pathologiques

2.3.1 Carotides utilisées

Pour cet objectif, on évalue le comportement mécanique des segments normaux et pathologiques des carotides selon leurs paramètres de déformation estimés par chaque technique NIVE et EVE.

En se référant aux figures 27 et 29, on comprend que certaines plaques n'ont pu être imagées que par l'une des deux techniques (soit EVE ou NIVE). La figure 29b démontre que certaines parties de la plaque peuvent se retrouver dans une partie de l'artère non visible dans le plan d'image externe. Pour les plaques non imagées par EVE, la raison est que la plaque a été située entre deux segments de la carotide.

Une carotide à l'état obstrué (carotide gauche du porc #9) a exceptionnellement été utilisée pour l'étude EVE. La raison est qu'à la partie transversale de la carotide qui a été imagée par le cathéter IVUS, une pression sanguine a été détectée permettant la déformation de la paroi vasculaire. Le nombre des carotides à étudier par EVE est donc égal à 7. À cause des images longitudinales externes non interprétables de cette carotide thrombosée, le nombre des carotides à étudier pour NIVE reste égal à 6. Afin d'élucider la nature des rejets nous amenant à passer du nombre optimal de 12 carotides au nombre de 6 (NIVE) ou 7 (EVE) artères utilisables, le lecteur peut se référer au tableau 4.

Sur les images échographiques des carotides utilisées pour ce premier objectif, nous avons comparé DM, ADC, SRmax et SRmin pour les segments pathologiques et les segments normaux.

Tableau 4 : Tableau expliquant l'état de chaque carotide des porcs inclus dans notre étude selon leurs images échographiques. Les cellules en jaune sont les carotides utilisées pour le premier sous-objectif de notre étude *in-vivo* et les cellules en gris sont celles qui ne sont pas utilisées. La cellule pointillée réfère à une carotide qui a seulement été utilisée pour l'étude EVE de cet objectif.

Côté Porc	fil	Carotide gauche	fil	Carotide droite
Porc #1(19)	permanent	Les sites imagés ne présentent aucune anomalie	résorbable	Plaque (Type II avec calcification) au niveau de la bifurcation et un épaissement au niveau du fil
Porc #2(22)	permanent	La coupe histologique correspondante a été manquée	résorbable	Les sites imagés ne présentent aucune anomalie
Porc #3(24)	résorbable	Totalement thrombosée	permanent	Bord de la lumière ni celui de la plaque ne sont identifiables sur l'image échographique
Porc #4(27)	résorbable	Épaississement de la paroi selon l'image échographique (la coupe histologique est non interprétable pour confirmer)	permanent	Deux plaques (type IV) et un épaissement
Porc #5(28)	résorbable	Totalement thrombosée	permanent	Totalement thrombosée
Porc #6(29)	permanent	Bord de la lumière ni celui de la plaque ne sont identifiables sur l'image échographique (pour les deux techniques NIVE et EVE)	résorbable	Plaques (les composantes non identifiables)
Porc #7(30)	permanent	Totalement thrombosée	résorbable	Plaques (type IV)
Porc #8(31)	permanent	Les sites imagés ne présentent aucune anomalie	résorbable	Plaques (type V avec calcification)
Porc #9(32)	permanent	Partiellement thrombosée. plaque avant la sténose	résorbable	Partiellement thrombosée et le bord du vaisseau sur l'image échographique n'est pas identifiable (pour les deux techniques NIVE et EVE)

2.3.2 Segmentation des images d'échographie extra et intravasculaire

La figure 37 présente un exemple de segmentation d'un segment normal sur les images extra et intravasculaire.

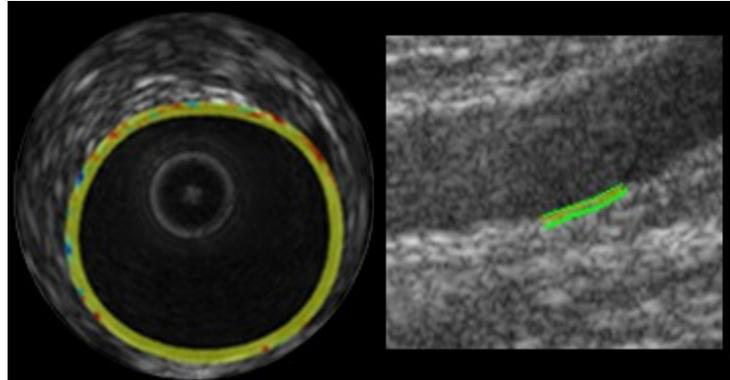


Figure 37 : Exemple de la segmentation d'un segment normal par les méthodes semi-automatiques sur les images externes (à gauche) et IVUS (à droite), avec les cartes de déformation superposées (NIVE et EVE). (Porc #6, partie distale de la carotide droite). La déformation en couleur est relative et exprimée en pourcent.

Pour les acquisitions externes, afin de valider l'état sain des segments normaux, l'IMT ("intima-media thickness") des carotides en ces sites a été comparé avec l'IMT mesuré sur les images échographiques acquises à T0, avant l'induction du diabète et la diète hypercholestérolémique, segmentées par la même technique automatique (Destrempe, Meunier et al. 2009). Aucune différence significative n'a été trouvée entre ces deux groupes selon le test t (l'IMT à T0 est égale à 0.37 ± 0.0667 mm et l'IMT à T5 est égale à 0.3517 ± 0.16 mm, valeur de $P = 0.25$). L'état sain des segments choisis a donc été validé pour notre étude.

Pour les acquisitions internes, la paroi opposée de la plaque a été considérée comme segment normal pour deux cas (carotide droite du porc #4 et carotide gauche du porc #9). Puisqu'aucun examen IVUS n'était fait au début de l'étude, au temps T0, il ne fut pas possible de vérifier l'état sain des segments choisis pour l'étude EVE.

2.3.3 Paramètres de déformation

Le comportement mécanique des segments normaux et celui des segments présentant une pathologie (quel que soit son stade d'avancement) ont été comparés pour chaque technique d'imagerie en prenant en compte les quatre paramètres de déformation disponibles, soient DM, ADC, SRmax et SRmin. Le test non paramétrique Mann-Whitney a été utilisé pour comparer les deux groupes et le seuil de la signification statistique (valeur de P) a été fixé à 0.05.

En ce qui concerne la modalité NIVE, aucune différence significative n'a été trouvée entre les groupes normal et pathologique pour les 4 paramètres observés. Concernant la modalité EVE, le paramètre DM nous permet de distinguer les segments normaux avec une déformation plus élevée par rapport aux segments pathologiques (valeur de P: 0.04). Ces résultats sont présentés au tableau 5.

Les graphes de boxplot de ces résultats sont présentés aux figures 38 et 39. Ces figures permettent de représenter simplement la distribution de valeurs par rapport à la médiane (trait épais central) dans une boîte s'étendant entre le quartile 0.25 et le quartile 0.75 et entre les extremums. La tendance des segments normaux à se déformer davantage par rapport aux segments pathologiques, selon EVE, est démontrée à la deuxième figure.

Tableau 5 :Tableau présentant les résultats obtenus avec NIVE et EVE pour les quatre paramètres de déformation. Les résultats sont représentés par leur moyenne et leur écart type (moyenne \pm ET). Une différence significative entre les groupes normal et pathologique est acceptée pour une valeur de P inférieure à 0.05 (en gras).

Paramètre de déformation	DM		ADC		SRmax		SRmin	
	Patho.	Normal	Patho.	Normal	Patho.	Normal	Patho.	Normal
NIVE	1.07 ± 0.32	0.45 ± 0.38	2.48 ± 0.81	1.86 ± 1.74	4.16 ± 1.34	4.38 ± 3.89	-4.56 ± 1.80	-4.42 ± 3.09
Valeur de P	0.06		0.24		0.39		0.82	
EVE	0.62 ± 0.29	1.10 ± 0.42	1.88 ± 0.99	2.29 ± 0.84	3.55 ± 0.97	4.22 ± 1.53	-3.36 ± 1.21	-4.15 ± 2.03
Valeur de P	0.04		0.32		0.38		0.53	

NIVE

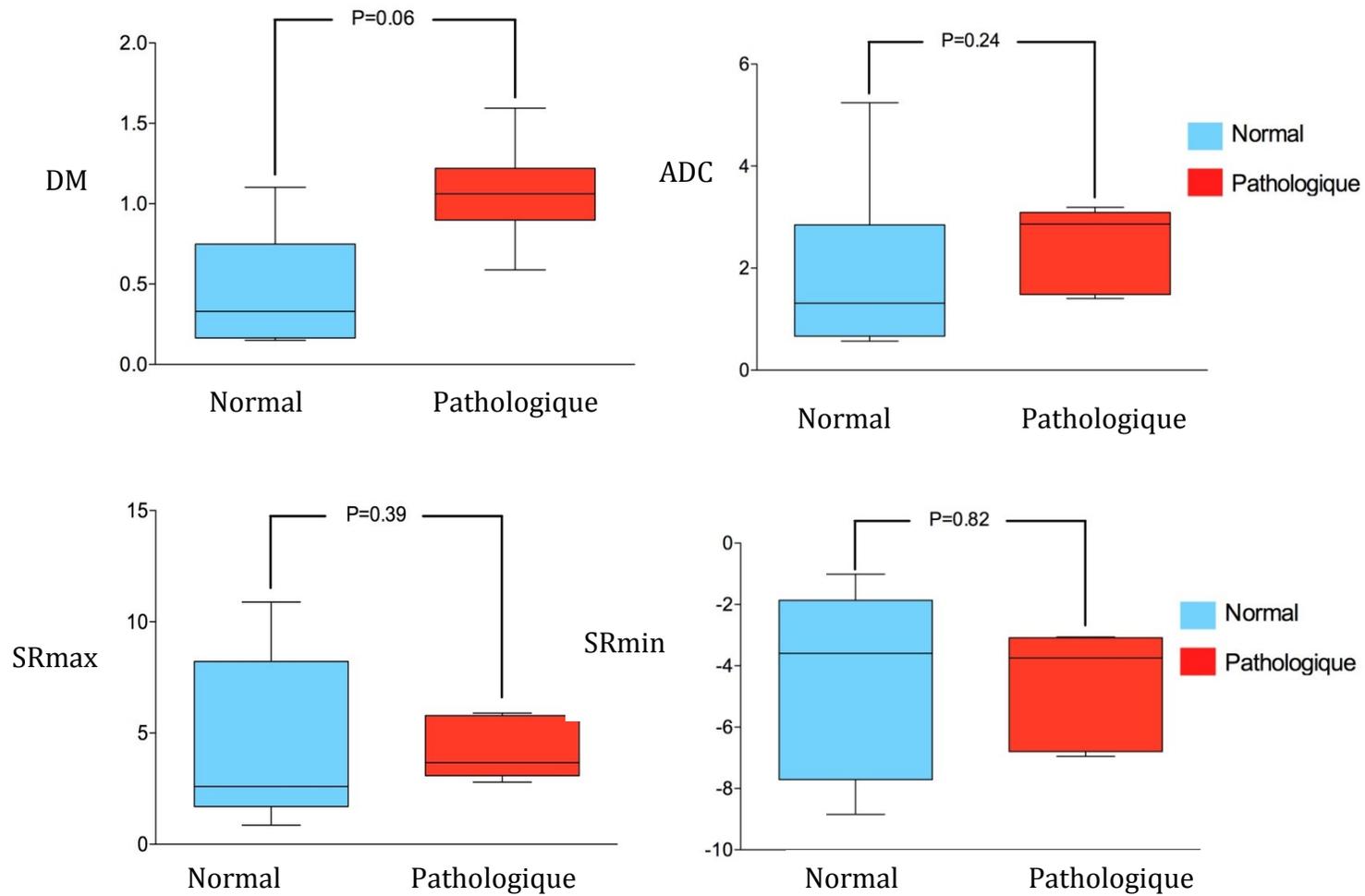


Figure 38 : Graphes représentant la distribution de chaque paramètre de déformation axiale par NIVE pour deux groupes normal (N=6) et pathologique (N=6). Une différence significative entre les groupes est acceptée pour une valeur de P inférieur à 0.05.

EVE

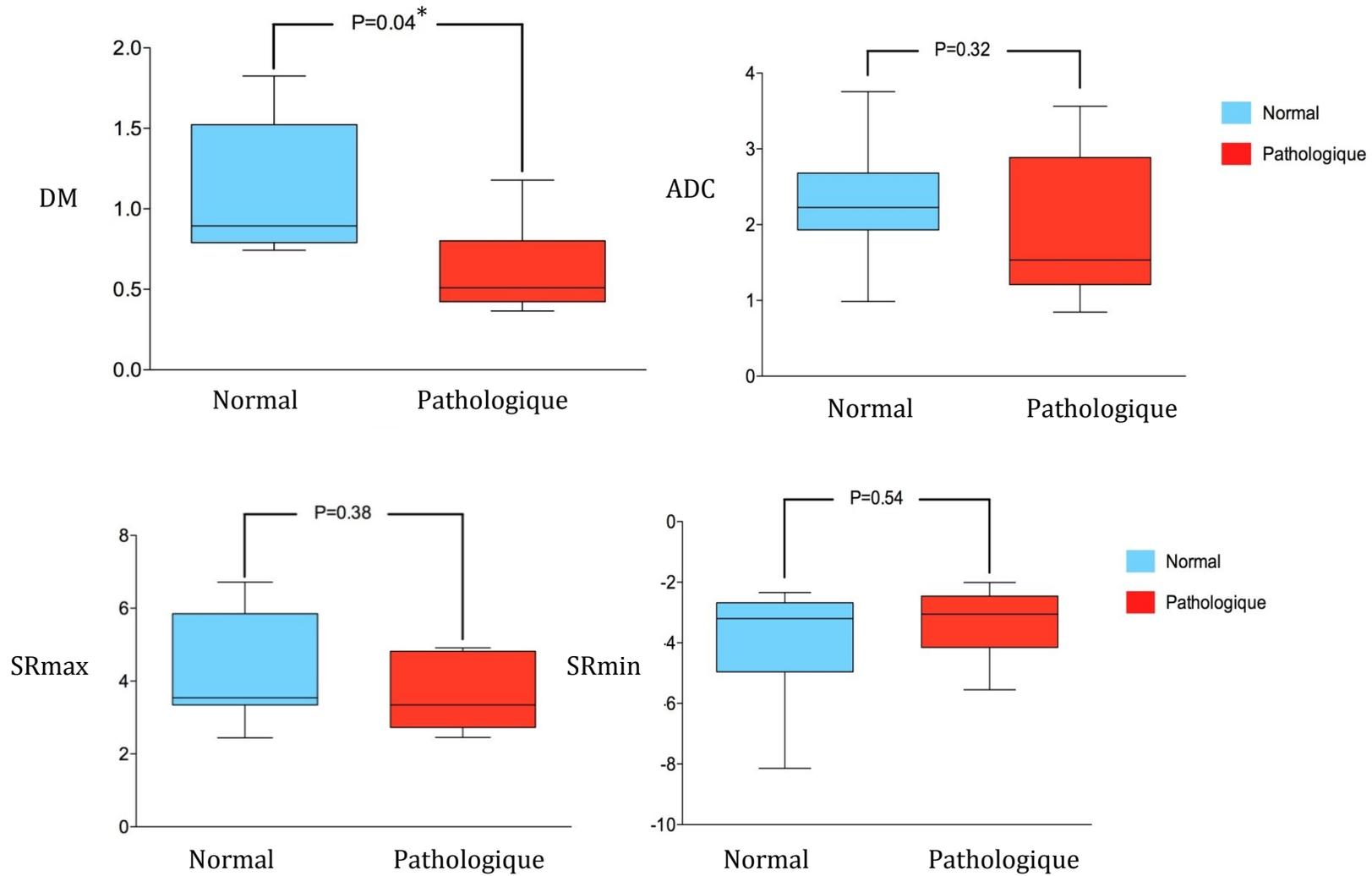


Figure 39: Graphes représentant la distribution de chaque paramètre de déformation radiale par EVE pour deux groupes normal (N=7) et pathologique (N=7). Une différence significative entre les groupes est acceptée pour une valeur de P inférieur à 0.05 (*).

2.4 Deuxième sous-objectif : corrélation avec l'histologie

2.4.1 Base de données

Pour le deuxième sous-objectif *in-vivo* où on compare les techniques NIVE et EVE selon leur potentiel à identifier les composantes lipidiques et calcifiées des plaques d'athéromes, les mêmes carotides de la section précédente sont utilisées. Sur ces carotides, les segments pathologiques ont présenté 10 plaques d'athéroscléroses (de type II à type VI). Parmi celles-ci, deux plaques ont été exclues (sur la carotide droite du porc #29 et la carotide gauche du porc #27) vu que leurs images histologiques associées étaient non interprétables ne permettant pas d'identifier leurs composantes. La plaque associée à la carotide gauche du porc #32 a été également exclue de cette base de données à cause de son état obstrué. Dans l'étude précédente (premier objectif) cette plaque a été considérée parce que les segments pathologique et normal se trouvaient sur la même image par EVE. Donc l'influence de la pression artérielle était la même pour les deux conditions (pathologique et normal). Pour une description des plaques qui ont été utilisées pour chaque technique dans ce deuxième sous-objectif, le lecteur peut se référer au tableau 6.

Tableau 6 : Description histologique de chaque plaque utilisée dans cette étude. Les cellules en vert signifient que la plaque a été imagée par la sonde externe et/ou interne pour la modalité NIVE et/ou EVE. Les cellules hachurées indiquent les plaques non imagées par la technique. On constate qu'au total, il y a trois plaques qui sont imagées par les deux techniques (#4, une plaque du porc #7 et #8).

Description de la plaque	NIVE	EVE
#1 (droite) : plaque de Type II avec légères calcifications sur la limitante interne (LEI) (au niveau de la bifurcation)		
#1 (droite) : un épaissement (au niveau du fil)		
#4 (droite) : petite plaque de type IV avec calcifications		
#4 (droite) : un épaissement de l'intima-média		
#4 (droite) : plaque de type IV avec calcifications granulaires		
#7 (droite) : lésion athéromateuse riche en cellules spumeuses (type IV)		
#8 (droite) : plaque inflammatoire entre IV et V avec calcification précoce		

2.4.2 Segmentation des images d'échographie extra et intra vasculaire

La figure 40 présente un exemple de segmentation d'une plaque sur les images extra et intravasculaire.

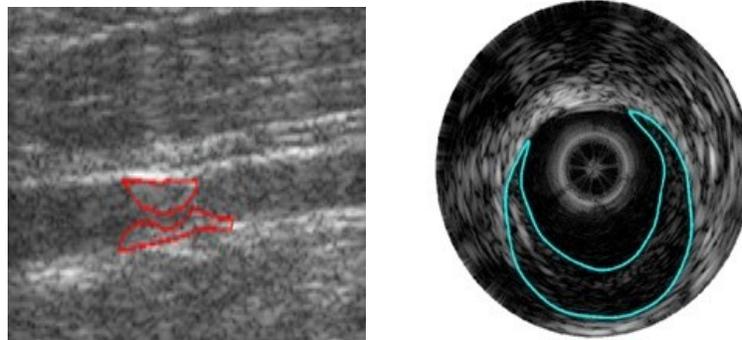


Figure 40 : Résultats de la segmentation semi-automatique d'une plaque sur une image externe d'une vue longitudinale (à gauche) et de la segmentation manuelle de la même plaque sur une image interne d'une vue transversale (à droite). (Porc #4, la partie centrale de la carotide droite.)

2.4.3 Segmentation des images numérisées d'histologie

La figure 41 présente un exemple de segmentation des composantes calcifiées d'une plaque d'athérome de type IV avec calcifications granulaires précoces.

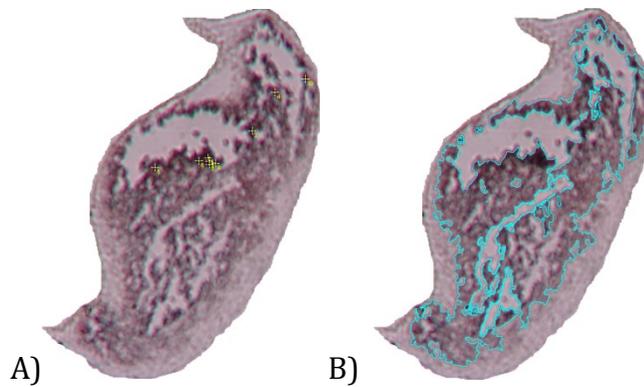


Figure 41: A) Sélection de 10 points de référence sur la coloration Von Kossa d'une plaque B) Segmentation des calcifications sur la plaque (le pourcentage calculé pour les calcifications a été égal à 49%). (Porc #4, carotide droite à la distance 29.7 mm sous de la bifurcation).

2.4.4 Paramètres de déformation versus pourcentage de calcifications

La première composante à être étudiée est le calcium. Les valeurs de quatre paramètres de déformation (DM, ADC, SRmax et SRmin) estimées par chaque technique sont corrélées avec le pourcentage de l'aire de cette composante sur les coupes histologiques.

Les résultats obtenus pour ces paramètres de déformation par NIVE et EVE sont présentés dans les graphes des figures 42 et 43. Une corrélation positive a été trouvée entre les paramètres de déformation et le pourcentage de la composante calcifiée. Cette corrélation a été significative pour le paramètre SRmax estimé par NIVE (valeur de P : 0.041) et pour le paramètre ADC estimé par EVE (valeur de P : 0.034).

Donc, plus la quantité du calcium augmente, plus la plaque se déforme et par conséquent les paramètres de déformations sont élevés, qu'ils soient mesurés par échographie externe ou IVUS.

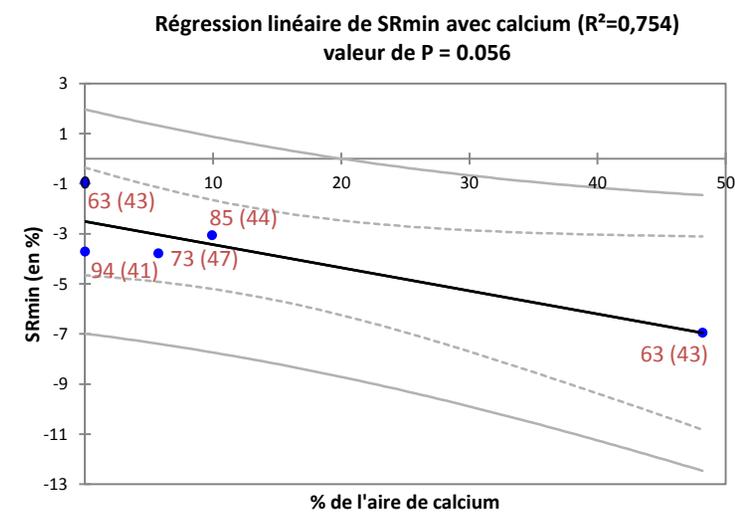
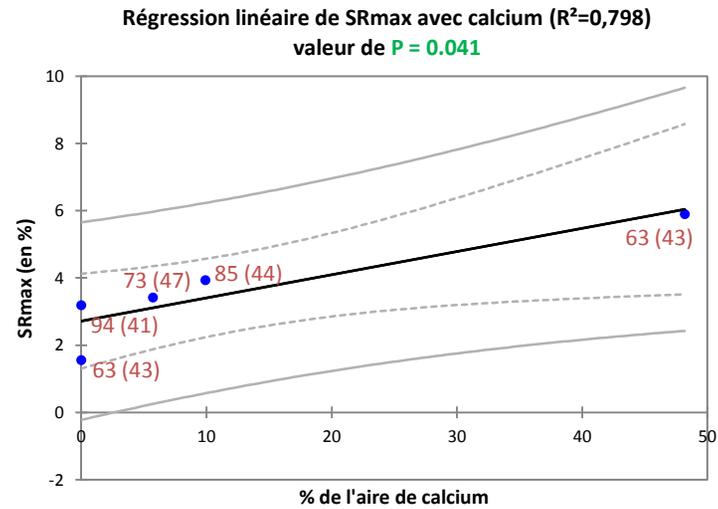
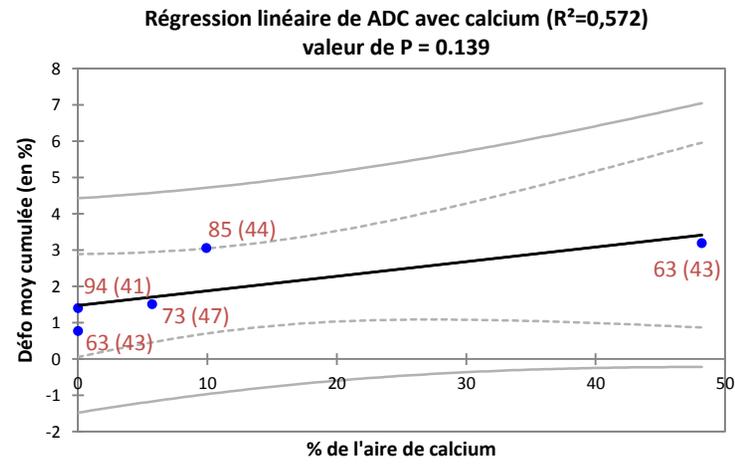
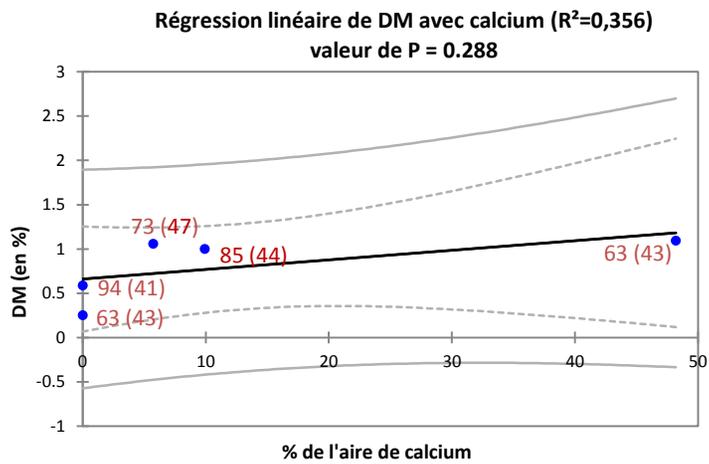
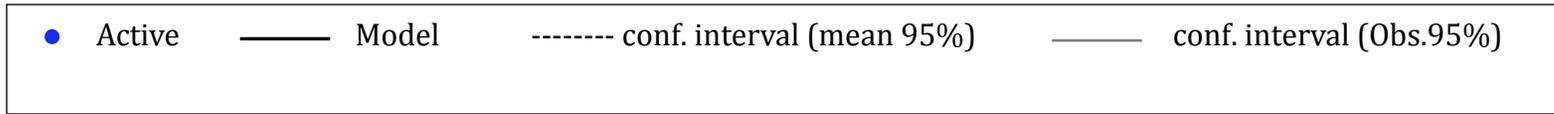


Figure 42 : Graphes représentant les résultats obtenus pour la corrélation des paramètres de déformation par NIVE et la composante calcifiée. La pression moyenne en mmHg et le ΔP (la pression systolique – diastolique) mesurés lors de l’acquisition des images RFs de chaque plaque sont aussi notés à côté de chaque rond. Une corrélation significative est acceptée pour une valeur de P inférieure à 0.05 (en vert).

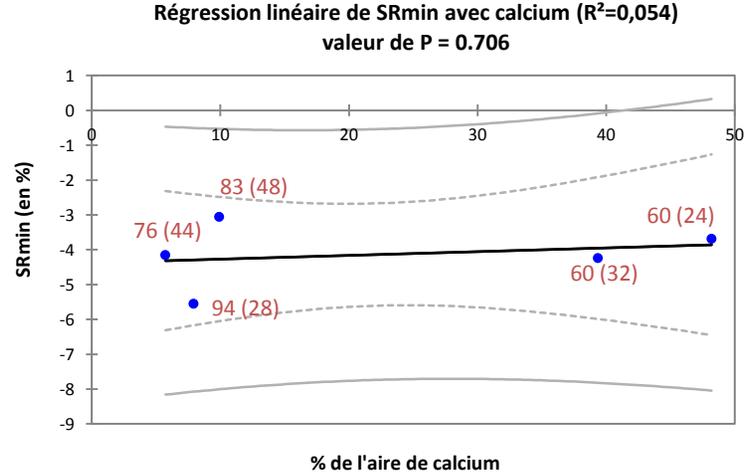
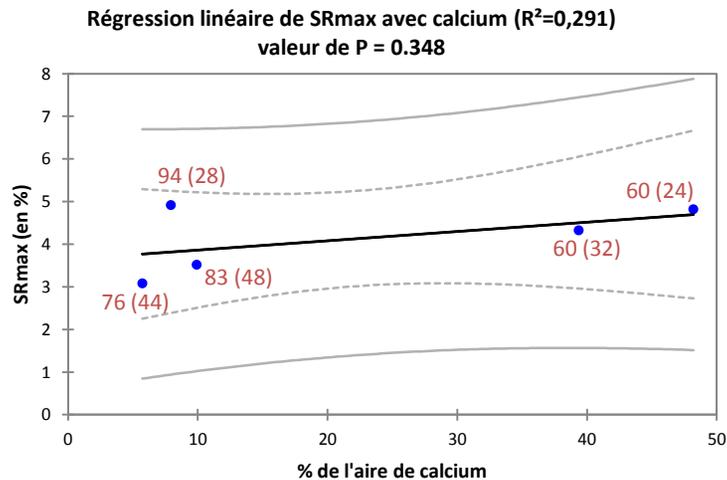
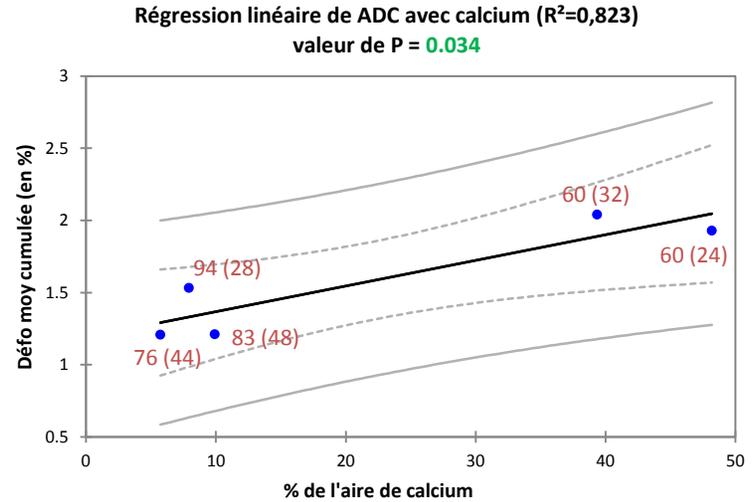
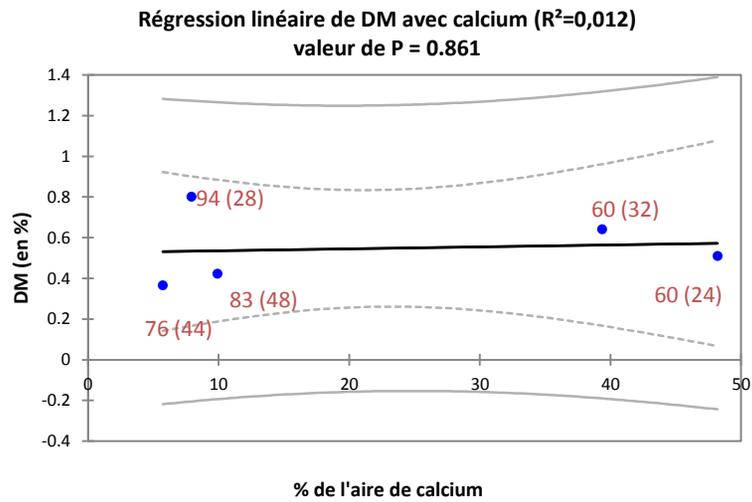
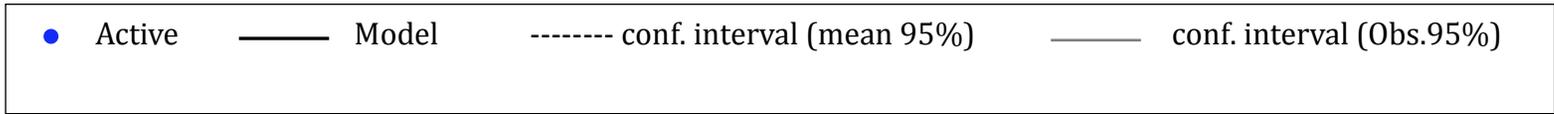


Figure 43 : Graphes représentant les résultats obtenus pour la corrélation des paramètres de déformation par EVE et la composante calcifiée. La pression moyenne en mmHg et le ΔP (la pression systolique - diastolique) mesurés lors de l'acquisition des images RFs de chaque plaque sont aussi notés à côté de chaque rond. Une corrélation significative est acceptée pour une valeur de P inférieure à 0.05 (en vert).

2.4.5 Paramètres de déformation versus pourcentage de lipide

La deuxième composante à être étudiée est le lipide. Les valeurs de quatre paramètres de déformation (DM, ADC, SRmax et SRmin) estimées par chaque technique sont corrélées avec le pourcentage de l'aire de cette composante sur les coupes histologiques.

Les résultats obtenus pour ces paramètres de déformation par NIVE et EVE sont présentés dans les graphes des figures 44 et 45. Pour NIVE, une corrélation positive a été trouvée entre le pourcentage de la composante lipidique et le paramètre de déformation, ADC, (valeur de P: 0.01). Par contre, par EVE aucune corrélation significative entre les paramètres de déformation et l'aire de la composante lipidique n'a été trouvée.

Ces résultats de l'étude *in-vivo* seront discutés dans le chapitre suivant, en tenant compte les résultats de l'étude *in-vitro*.

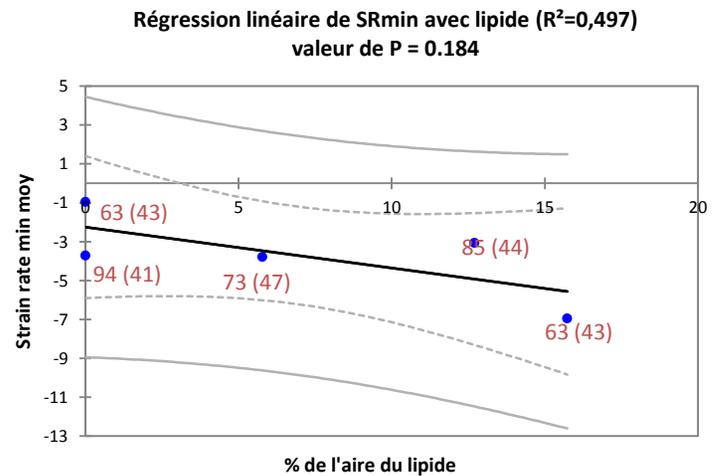
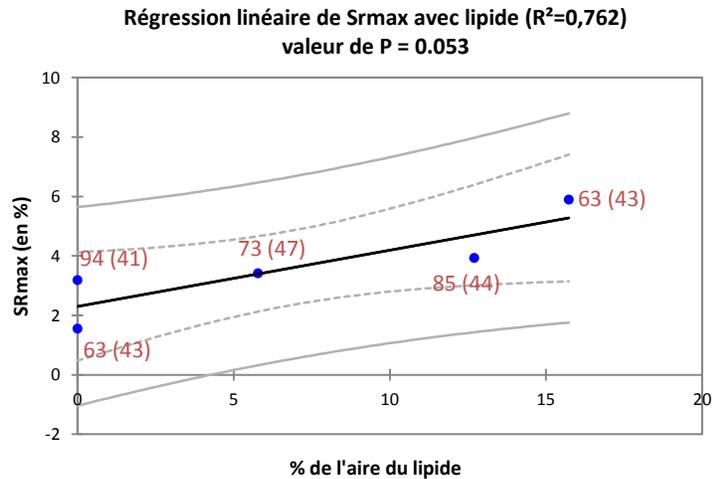
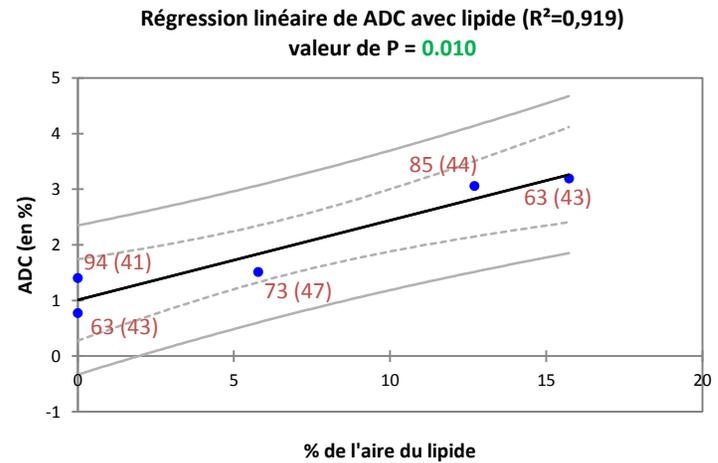
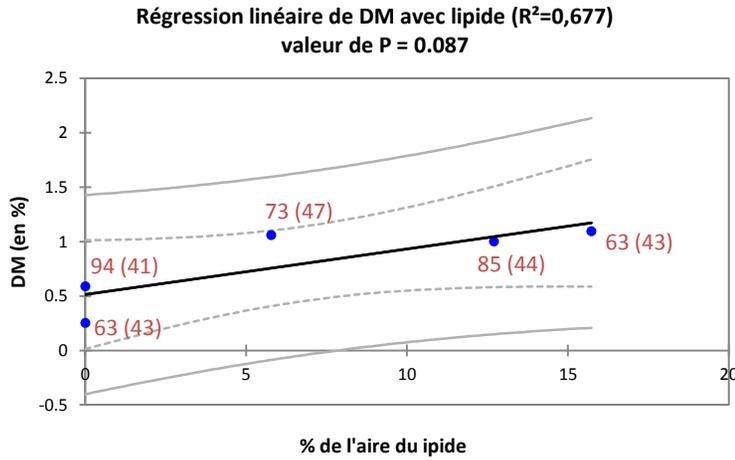
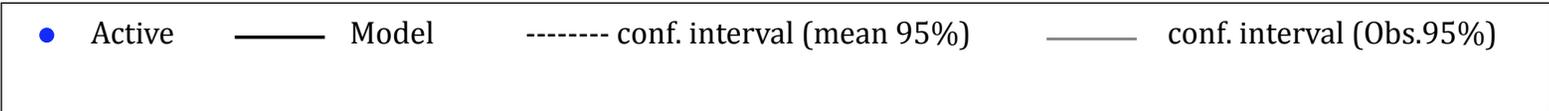


Figure 44 : Graphes représentant les résultats obtenus pour la corrélation des paramètres de déformation axiale par NIVE et la composante lipidique. La pression moyenne en mmHg et le ΔP (la pression systolique – diastolique) mesurés lors de l’acquisition des images RFs de chaque plaque sont aussi notés à côté de chaque rond. Une corrélation significative est acceptée pour une valeur de P inférieure à 0.05 (en vert).

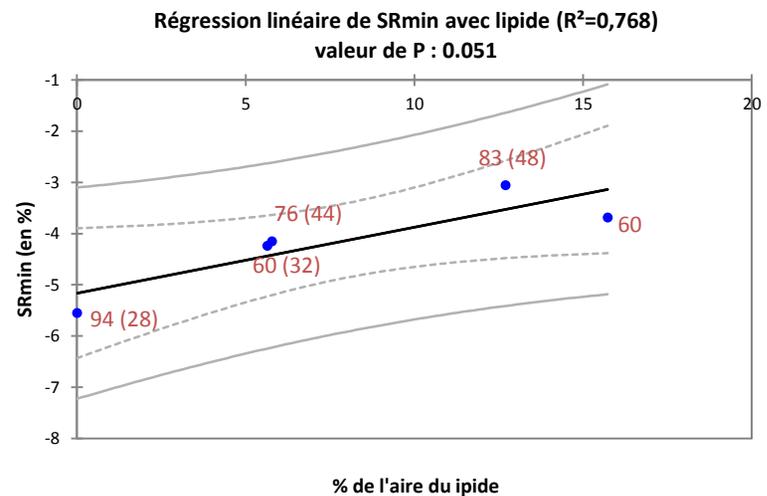
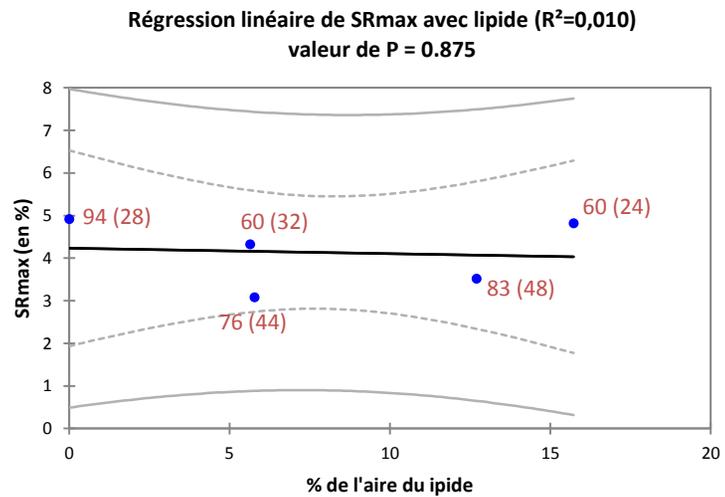
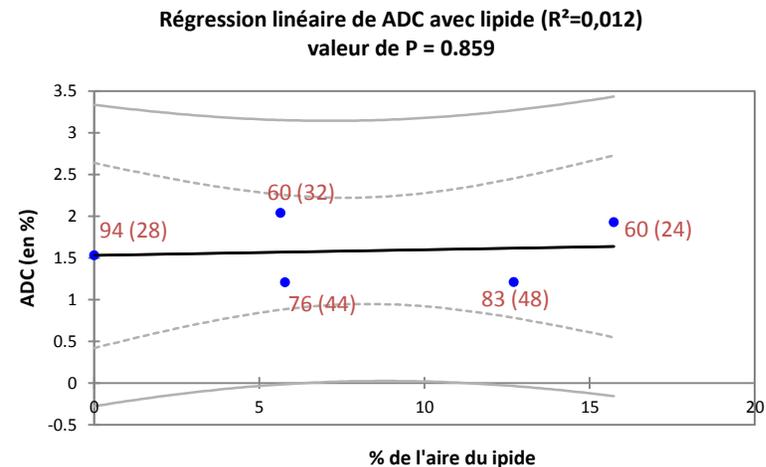
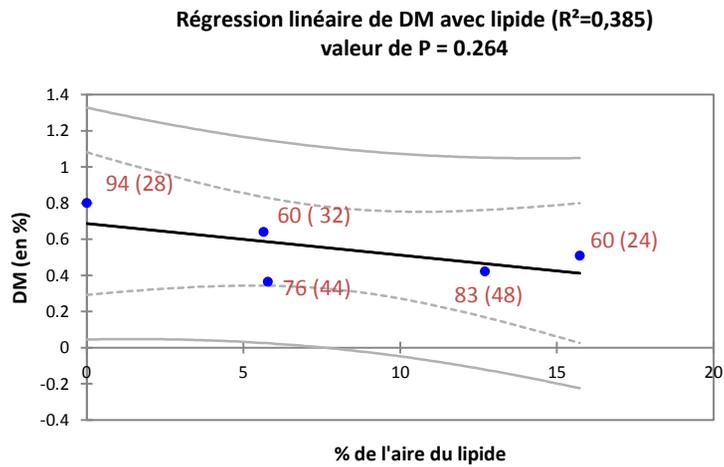
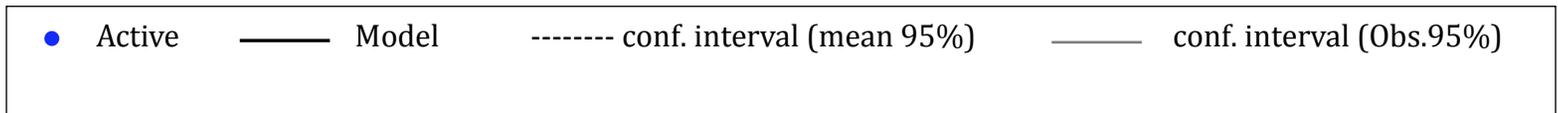


Figure 45 : Graphes représentant les résultats obtenus pour la corrélation des paramètres de déformation par EVE et la composante lipidique. La pression moyenne en mmHg et le ΔP (la pression systolique - diastolique) mesurés lors de l'acquisition des images RFs de chaque plaque sont aussi notés à côté de chaque rond. Une corrélation significative est acceptée pour une valeur de P inférieure à 0.05 (en vert).

Chapitre V. Discussion

La rupture de la plaque d'athérosclérose est à l'origine de la plupart des accidents vasculaires ischémiques (Casscells, Naghavi et al. 2003). On sait aujourd'hui que la vulnérabilité de la plaque est un indice important à considérer pour la prévention d'AVC. Les outils diagnostiques disponibles actuellement permettent d'identifier certaines caractéristiques de la plaque vulnérable tels le cœur lipidique, la chape fibreuse, l'inflammation active, la forme excentrique, l'hémorragie intraplaque ou la calcification, mais, à ce jour, aucune n'est encore capable de déterminer sa vulnérabilité. Afin de mieux identifier les patients à risque, des outils de diagnostic supplémentaires doivent être mis au point. La rupture de la plaque est un phénomène mécanique compliqué induit principalement par la pression sanguine systémique qui déforme cette dernière. Or, parmi toutes les techniques d'imagerie en développement pour l'identification de la vulnérabilité de la plaque, celles capables de mesurer les propriétés mécaniques (l'élasticité) des plaques semblent particulièrement appropriées.

L'élastographie ultrasonore pourrait permettre de renforcer l'orientation du diagnostic en évaluant la biomécanique de la plaque d'athérosclérose à l'aide d'images échographiques. Une évaluation qualitative ou quantitative de la rigidité tissulaire peut être réalisée soit par des méthodes dynamiques (quand les tissus subissent des vibrations mécaniques de basse fréquence) ou impulsionnelles (quand le milieu n'est plus excité en continu, mais avec une impulsion basse fréquence), soit par des méthodes statiques (quand le tissu est mécaniquement soumis à une compression généralement manuelle). Des développements importants sont en cours dans de nombreux laboratoires de recherche; lorsqu'une compression dynamique ou impulsionnelle est utilisée pour déformer le tissu, nous parlons de l'élastographie dynamique. Dans l'élastographie statique, la compression mécanique du tissu est du type incrémental. Nous parlons d'élastographie quasi-statique lorsque nous exploitons la pulsation naturelle du tissu. Les technologies NIVE et EVE évaluées dans ce mémoire entrent dans la catégorie des technologies quasi-statiques.

Nous avons étudié deux techniques d'élastographie ultrasonores non-invasive et invasive développées par notre équipe : l'élastographie non-invasive (NIVE) et l'élastographie endovasculaire (EVE)(Maurice, Daronat et al. 2005; Maurice, Fromageau et al. 2007). Les deux techniques utilisent les images échographiques et elles sont basées sur le même algorithme de calcul : soit le « Lagrangian Speckle Model Estimator (LSME) ». Contrairement aux autres techniques qui utilisent une compression externe ou la pression de radiation pour déformer le tissu (Ophir, Céspedes et al. 1991; Fatemi and Greenleaf 1998; Itoh, Ueno et al. 2006), cet algorithme estime la déformation des composantes de la plaque induite par la pulsation naturelle cardiaque (Maurice, Ohayon et al. 2004).

Ce projet de maîtrise s'inscrivait dans un contexte de validation *in-vivo* de ces deux techniques. La première partie du travail a été dédiée à une expérimentation *in-vitro* sur fantôme représentant un vaisseau normal pressurisé statiquement pour s'assurer de la similitude des résultats obtenus avec les deux techniques. Dans un deuxième temps, nous avons évalué le potentiel de chaque technique pour l'identification des composantes lipidique et/ou calcique de la plaque d'athérosclérose carotidienne, en utilisant les coupes histologiques comme référence obtenues d'un modèle porcin. Nous avons également évalué le comportement mécanique des segments normaux et pathologiques des carotides présentant différents stades de la maladie, par les modalités NIVE et EVE.

Dans un premier temps, les résultats de l'étude *in-vitro* seront discutés. Nous allons ensuite traiter des résultats *in-vivo*, en considérant notre choix méthodologique, dans les sections 2 à 5 du présent chapitre.

1. Comparaison des techniques NIVE et EVE : étude in-vitro

Nous avons démontré dans des conditions similaires, la capacité des techniques NIVE et EVE à fournir des résultats semblables dans l'estimation de la déformation le long de l'axe du faisceau ultrasonore, c-à-d axiale par NIVE et radiale par EVE. Nous avons réalisé une étude *in-vitro* à l'aide d'un vaisseau de polymère PVA-C. Il a été démontré que des fantômes

en PVA-C présentent un comportement mécanique similaire à celui des artères, ce qui les rend très appropriés pour des études d'élastographie des carotides (Chu and Rutt 1997).

Le premier élément concerne la non-linéarité du polymère PVA-C qui a été soulignée par plusieurs études expérimentales (Millon, Mohammadi et al. 2006; Pazos, Mongrain et al. 2009; Floc'h, Cloutier et al. 2010). Avec un dispositif expérimental identique à celui utilisé dans notre étude, Le Floch a étudié la non-linéarité du PVA-C avec quelques fantômes de différente dureté (Floc'h, Cloutier et al. 2010). Dans son étude, la non-linéarité de PVA-C a été démontrée par une évaluation du module de Young d'un fantôme homogène mou (1 cycle de gel-dégel) et de deux fantômes rigides (6 cycles de gel-dégel) avec des inclusions. Simulant des plaques d'athérosclérose. Il a montré une augmentation significative du module de Young en fonction de l'amplitude de la déformation (radiale) pour le fantôme homogène qui a été imposé par des pas de pression de 0.5 kPa (de zéro à 5 kPa) et pour deux fantômes rigides qui ont subi des pas de pression de 0.25 kPa (de zéro à 2.5 kPa).

Nos résultats expérimentaux permettent de confirmer cet effet non linéaire du fantôme en PVA-C. L'augmentation de la déformation du fantôme d'une valeur près de -0.2% au premier pas de pression à une valeur près de -0.4% au dernier pas de pression démontre ce comportement non linéaire du PVA-C. En effet tel qu'illustré à la figure 24 (à la section 2.3 du chapitre 3) la variation du module de Young du PVA-C en fonction de la pression imposée par incréments de 1kPa a résulté en des valeurs de déformation différentes.

En ce qui concerne la similarité des données NIVE et EVE, nous sommes les premiers à comparer ces deux techniques pour une même série d'échantillons. Cependant, plusieurs auteurs ont fait des tests *in-vitro* comparables, soit avec des acquisitions externes en vues transversales des fantômes double couche de PVA-C(Maurice, Daronat et al. 2004c), soit avec des acquisitions internes des fantômes homogènes(Brusseau, Fromageau et al. 2001; Floc'h, Cloutier et al. 2010).

Maurice et al. ont réalisé une étude expérimentale sur des fantômes en PVA-C double couches mimant des petits vaisseaux qui ont été pressurisés de manière incrémentale (avec

un pas de pression de 4mmHg correspondant à 0.5 kPa)(Maurice, Daronat et al. 2005). L'estimation de la déformation radiale a été faite à l'aide de l'algorithme de calcul LSME en utilisant des images échographiques externes en vue transversale (acquise par un système ultrasonore de haute résolution, 32MHz). Dans son étude, l'acquisition des données RFs correspondait au système de coordonnées cartésiennes (x et y), alors que le mouvement des vaisseaux est dans le système polaire (r et θ). Afin de se débarrasser des artefacts mécaniques, il a donc proposé d'utiliser un paramètre de caractérisation invariant et indépendant du système de repère et de l'orientation, soit la déformation de Von Mises. Ce paramètre est défini comme une combinaison de tous les éléments du tenseur de déformation incluant les déformations axiale/latérale et les cisaillements axial/latéral. Et selon sa définition possède toujours des valeurs positives. En considérant leur pas de pression (soit la moitié de celui utilisé dans notre étude), les déformations du PVA-C pour deux différentes duretés (2 et 8 cycles de gel - dégel) ont été estimées entre 1 et 3%, ce qui est à peu près du même ordre de grandeur que nos résultats pour les déformations axiale et radiale.

Brusseau et al. ont également utilisé des fantômes en PVA-C pour valider leur méthode adaptative de l'estimation de la déformation (Brusseau, Fromageau et al. 2001). Les fantômes utilisés dans leur étude ont été pressurisés par une augmentation manuelle du volume d'eau dans le fantôme à l'aide d'une seringue (avec une augmentation de 1.2% du diamètre interne du fantôme entre deux images successives). L'acquisition des données RFs s'est fait à l'aide d'un scanneur CVIS équipé d'un transducteur monoélément fonctionnant à des fréquences centrales de 30 à 40MHz. Leur méthode d'estimation de la déformation radiale est basée sur le calcul des facteurs d'échelle provenant de la différence de phase entre les signaux pré et post-compression. Pour un fantôme PVA-C rigide (avec 3 cycles de gel-dégel), les valeurs de déformation ont été estimées à 2.5%, ce qui est du même ordre de grandeur que nos résultats pour un fantôme rigide. Dans leur étude, le pas de pression imposé pour donner une telle déformation n'a pas été rapporté, ce qui est une limitation importante.

Pour conclure, malgré certaines différences entre les techniques NIVE et EVE tels l'échantillonnage temporel (« frame rate ») et la résolution spatiale 2D, nous avons montré que ces techniques sont capables de fournir des résultats similaires pour un même fantôme dans des conditions données. Lors d'une application *in-vivo*, on peut donc s'attendre à trouver des valeurs similaires pour une plaque donnée si les conditions hémodynamiques sont identiques.

2. Considérations méthodologiques in-vivo

Les conditions hémodynamiques (le débit, la vitesse sanguine, la vasomotricité -fermeture et ouverture des vaisseaux-, la résistance des vaisseaux à l'écoulement sanguin et la pression artérielle) jouent un rôle important dans l'étude des comportements mécaniques des plaques et cet aspect doit être considéré lors de l'interprétation des résultats obtenus avec les deux techniques d'élastographie. Notamment, la pression artérielle (surtout le ΔP) est en lien direct avec la déformation des plaques (loi de Hooke) et peut influencer davantage nos observations. Elle ne reste pas constante le long de l'arbre artériel et elle peut varier selon divers facteurs. Premièrement, le frottement du sang sur les parois cause une diminution de la pression artérielle au fur et à mesure qu'on s'éloigne du cœur (Fredericq 1883). La présence des sténoses engendre également une perte de pression. L'utilisation des fils pour ligaturer des carotides afin d'induire les plaques dans notre modèle porcin crée une sténose au niveau de la partie centrale de la carotide commune. La perte de pression due à la présence de ces sténoses cause donc une différence entre la pression s'appliquant sur la paroi artérielle en amont et en aval de la sténose. Les segments qui sont après la sténose (en partant du cœur) subissent une pression locale moins importante par rapport à ceux qui se trouvent avant la sténose. Ainsi, puisque le frottement du sang et les sténoses localisées (Marques, Spruijt et al. 2002) causent, ensemble, des pertes de charge sur les segments se trouvant après les sténoses, l'endroit où les segments analysés se situent par rapport à la sténose (amont ou aval) sera considéré lors de la discussion des résultats.

Par ailleurs, lors de la comparaison du comportement mécanique de deux groupes de segments : normaux et pathologiques, il est préférable que les segments aient des conditions hémodynamiques identiques pour ne pas introduire de facteurs confondants. L'idéal est que chaque paire de segments à comparer soit prise du même côté de la sténose pour qu'elles soient soumises aux mêmes conditions hémodynamiques. Tel a été le cas pour toutes les paires analysées par EVE et pour 4 paires (sur 6) analysées par NIVE. Toutefois, pour deux parois pathologiques situées avant le fil (en partant du cœur), nous n'avons pu trouver un segment normal que sur la carotide interne et après la sténose. L'impact de ce choix sera discuté plus loin (section 3).

Enfin, dans le but d'avoir un test plus robuste et d'avoir un maximum d'éléments à comparer à partir du nombre limité de nos échantillons, nous avons analysé des segments pathologiques regroupant des plaques de différents types (type II à type V).

3. Comportement mécanique des segments normaux et pathologiques

Lors de l'évaluation du comportement mécanique des segments normaux et pathologiques, tel qu'observée avec EVE, une déformation maximale significativement plus élevée pour le groupe normal par rapport au groupe pathologique (N=7) a été trouvée ($1.10\% \pm 0.42\%$ vs. $0.62\% \pm 0.29\%$, valeur de P : 0.04). Ces résultats suggèrent que le segment artériel est plus rigide lorsqu'il est pathologique. Pour cette technique, chacune des 7 paires de segments normaux et pathologique a été analysée dans des conditions hémodynamiques similaires puisqu'elle se trouvait du même côté de la sténose (trois paires après le fil créant la sténose et quatre paires avant, en partant du cœur) (voir le tableau 7).

Tableau7 : Tableau récapitulatif de la distance du fil, ainsi que celles du segment normal et pathologique pris sur chaque carotide étudiée par EVE. Les distances sont mesurées par rapport à la bifurcation carotidienne selon l'histologie. Les cellules en vert signifient que les deux segments normal et pathologique se trouvent du même côté du fil (avant ou après la sténose).

	Le fil Distance en mm	Segment pathologique Distance en mm	Segment normal Distance en mm
#1 droite	20	0	10
# 4 gauche	43	46	55
#4 droite	34	29	27
# 6 droite	25	30	40
# 7 droite	22	70	80
# 8 droite	24	78	>86
# 9 gauche	27	20	20

Ces résultats sont en accord avec d'autres études soulignant la rigidité de la paroi atteinte d'athérosclérose (Hirai, Sasayama et al. 1989; Nagaraj, Kim et al. 2005; Roman, Devereux et al. 2005; Beaussier, Masson et al. 2008; Kawasaki, Fukuda et al. 2009; Larsson, Kremer et al. 2011). Nagaraj et al. ont utilisé un modèle de porc Yucatan avec des lésions athéromateuses carotidiennes induites par la dénudation des cellules endothéliales ainsi que le régime riche en cholestérol. En utilisant des images IVUS acquises avant et 8 semaines après la dénudation, ils ont évalué le changement dans l'élasticité des parois artérielles en présence de l'athérosclérose à l'aide d'analyse par éléments finis. Après 8 semaines post dénudation, le module d'élasticité était plus élevé qu'au temps T0 (début de leur étude). Ce résultat démontre la rigidification de la paroi vasculaire avec la progression des lésions (Nagaraj, Kim et al. 2005). Larsson et al. ont également montré la faisabilité d'un algorithme "speckle-tracking based" pour une estimation simultanée de la déformation radiale (le long de l'axe du faisceau ultrasonore) et longitudinale (perpendiculaire à l'axe) *in silico* et *in-vivo* à l'aide d'images échographiques externes. Les valeurs de déformation radiale et longitudinale ont été estimées comme la pente des déplacements moyens des parois selon leur position spatiale radiale et longitudinale. En concordance avec l'étude de Kawasaki, Larsson a trouvé des valeurs de déformations radiales moins élevées chez des patients présentant des maladies cardiovasculaires par rapport à celles d'un groupe normal du même âge.

O'Rourke et Nichols suggèrent que l'augmentation de la rigidité de la paroi atteinte d'athérosclérose pourrait être causée par la fatigue mécanique due à l'inflation et le recule cycliques. Cette dernière pourrait induire des microfissurations et des hémorragies conduisant à une réparation physiologique par une augmentation des matériaux fibreux dans la plaque (O'Rourke and Nichols 2005). Dans le cadre d'un article en cours nous allons évaluer longitudinalement la rigidification des parois carotidiennes au fur et à mesure que l'athérosclérose se développe.

Néanmoins, il est important de considérer également le type du fil utilisé dans les cas étudiés par EVE. Pour deux cas (porcs #4 droite et #9) une sténose importante (65% et 95%, respectivement) a été créée par le fil permanent. Pour imager les segments associés, se trouvant après le fil, le cathéter a dû passer à travers de ces sténoses sévères. Cela peut engendrer des perturbations importantes dans la circulation sanguine après la sténose et que la présence du fil permanent peut justifier la rigidification de ces segments pathologiques. Cet aspect doit être considéré lors des études subséquentes.

Bien que des différences entre les segments normaux et pathologiques soient obtenues avec EVE, NIVE ne permet pas de mettre en évidence une différence significative entre le comportement mécanique de ces deux groupes (valeur de P supérieur à 0.05 pour tous les paramètres de déformation, voir l'annexe 3 (A3.1) pour les valeurs de déformation obtenues pour chaque segment). Les conditions hémodynamiques et l'endroit où les segments étaient situés par rapport à la sténose doivent être considérés lors de l'interprétation de ces résultats. Il convient de prendre en compte qu'un tiers des paires ne sont pas appariés pour NIVE (voir le tableau 7). En effet, lors de cette étude nous n'avons pas pu trouver un segment normal situé du même côté du fil que le segment pathologique (deux cas sur 6). Pour ces deux cas, nous avons donc comparé les propriétés mécaniques de deux parties d'une carotide qui ne sont pas probablement déformées à une même pression, ce qui pourrait engendrer un biais dans nos résultats.

Tableau 8 : Tableau récapitulatif de la distance du fil, ainsi que celle du segment normal et pathologique pris sur chaque carotide étudiée par NIVE. Les distances sont mesurées par rapport à la bifurcation carotidienne et selon l'histologie. Pour certains cas, les distances sont approximatives. Les cellules en vert signifient que les deux segments sont pris du même côté du fil et les cellules en rose signifient que les segments normaux et pathologiques se trouvent de deux côtés différents du fil.

	Le fil Distance en mm	Segment pathologique Distance en mm	Segment normal Distance en mm
#1 droite	20	20-30	Au-dessus de la bifurcation (sur la carotide interne)
#4 gauche	43	45	entre 70 et 90
#4 droite	34	27-32	entre 60 et 80
# 6 droite	25	20-30	entre 70 et 90
# 7 droite	22	62-70	entre 40 et 60
# 8 droite	24	74-86	>90

En excluant ces deux paires non appariées de notre étude, nous avons quatre paires pour lesquelles les conditions hémodynamiques sont semblables. Avec cette nouvelle base de données (ayant les paires de segments qui sont pris du même côté de la sténose), NIVE ne révèle toujours pas de différence significative entre la déformation des groupes normal et pathologique (valeurs de $P > 0.1$) et les deux groupes présentent donc des comportements mécaniques comparables selon NIVE (voir le tableau 9). Cela peut être dû au nombre d'échantillons limité ($n=4$).

Tableau 9: Tableau présentant les résultats obtenus avec NIVE pour les quatre paramètres de déformation (sans considérer les cas non-appariés). Les résultats sont représentés par leur moyenne et leur écart type (moyenne \pm ET).

paramètre	DM		ADC		SRmax		SRmin	
	Patho.	Normal	Patho.	Normal	Patho.	Normal	Patho.	Normal
Moyenne \pm ET	1.17 \pm 0.31	0.60 \pm 0.39	2.57 \pm 0.72	2.48 \pm 1.88	3.97 \pm 1.27	5.72 \pm 4.16	-4.16 \pm 1.75	-5.70 \pm 2.98

Le petit nombre d'échantillons disponible pour NIVE ($n=4$) limite la conclusion pouvant être tirée de cette étude. Toutefois, basé sur nos résultats de l'étude *in-vitro*, on croit qu'avec un nombre d'échantillons plus important avec des paires appariées, NIVE serait capable de donner les mêmes résultats qu'EVE. Néanmoins, à cause de la meilleure résolution axiale associée à EVE par rapport à l'autre technique (0.0077 vs. 0.0385), il est logique qu'EVE soit plus sensible que NIVE. La sous-estimation des valeurs de déformation

estimées par NIVE qui est due à l'angle entre le mouvement de la plaque et l'axe de l'acquisition doit être aussi considérée.

4. Déformation des plaques en fonction de la surface calcifiée

La calcification se retrouve dans la plupart des lésions d'athérome avancées, mais peut exister également en petites quantités dans les lésions précoces (Wexler, Brundage et al. 1996). Le rôle des calcifications comme critère d'instabilité ou de stabilité de la plaque est sujet à controverses (Boussel and Douek 2008). Une étude sur une large cohorte de patients nommée « Northern Manhattan Study (NOMAS) » a montré la relation entre la présence de calcifications carotidiennes et le risque d'épisode d'AVC et suggère que la présence de calcifications doit être considérée comme un marqueur de risque (Prabhakaran, Singh et al. 2007). Toutefois, Kitamura et al. ont effectué une étude de suivi sur 4.5 ans sur une cohorte de 1385 hommes et ont démontré un risque d'AVC moins élevé chez des patients avec des plaques calcifiées. Ils mentionnent que ce sont les plaques non-calcifiées (avec l'IMT épais) qui sont plus à risque de provoquer des AVC (Kitamura, Iso et al. 2004). Au cours de cette étude, nous avons évalué l'impact de la surface de calcium sur la déformation.

Nous avons comparé le pourcentage de la moyenne des paramètres de déformation obtenu par NIVE et par EVE avec le pourcentage de l'aire calcifiée de la plaque (voir l'annexe A3.2 pour les valeurs individuelles des déformations pour chaque porc). NIVE révèle une corrélation positive entre la valeur absolue de taux de changement de la déformation avec le pourcentage de l'aire de la composante calcifiée ($R^2 = 0.80$ pour SRmax et $R^2 = 0.75$ pour SRmin). EVE présente aussi une corrélation positive entre la valeur de déformation radiale avec le pourcentage de l'aire calcifiée ($R^2 = 0.83$ pour ADC). Ces résultats vont dans le même sens que les résultats d'études précédentes évaluant la déformation axiale des plaques d'athérosclérose carotidiennes en présence de calcifications (Schmitt, Soulez et al. 2007; Naim, Cloutier et al. accepté en août 2012). L'étude de Schmitt portant sur quelques cas *in-vivo* a démontré que la présence de la calcification dans une plaque peut causer une augmentation de la contrainte mécanique sur les tissus environnants. Naim a évalué la faisabilité de NIVE à caractériser les composantes des plaques carotidiennes chez 31

patients avec plus de 50 % de sténose (23 asymptomatiques et 8 symptomatiques). Cette étude suggère une corrélation positive et linéaire entre les valeurs de déformation ADC et la valeur absolue de SRmin des plaques et le pourcentage du calcium observé (maximum volumique à 15% dans cette dernière étude). Toutefois, d'un point de vue théorique cette corrélation devrait inverser au-delà d'un certain pourcentage de calcium. En effet, pour des pourcentages de calcium plus élevés, l'ensemble de la plaque est supposé se déformer de moins en moins à cause de sa structure rigidifiée par la calcification. À notre connaissance, aucune autre étude *in-vivo* similaire n'existe pour valider nos résultats, mais plusieurs simulations et études *in-vitro* ont été réalisées. Ces études sont discutées dans les pages qui suivent.

Vu que la déformation d'un tissu est directement liée à la contrainte appliquée et aussi à ses propriétés mécaniques, nous pouvons citer le travail de Huang et al.. Ils ont étudié la distribution de la contrainte à l'intérieur de la plaque pour évaluer le rôle des calcifications sur l'instabilité des plaques hétérogènes (plus particulièrement de leur rupture) (Huang, Virmani et al. 2001). Leur approche pour examiner la relation entre la calcification et la contrainte maximale de l'échantillon consistait à tester cette dernière à l'aide d'étude par simulation (éléments finis). L'étude ne révèle aucune corrélation entre le pourcentage surfacique de calcium et la contrainte maximale. Cela signifie que la présence de calcification dans la plaque n'induit pas de contraintes plus élevées dans la lésion et basé sur ces résultats, l'auteur de cette étude suggère les effets bénéfiques de la calcification dans la stabilisation de la plaque. Il est cependant important de noter que les échantillons histologiques utilisés dans leur étude présentaient une aire importante de calcification (bulk calcification) située plus profondément dans l'intima. D'un point de vue mécanique, cette stabilisation est liée à la rigidification de la structure de la plaque due à la présence de la calcification (Vengrenyuk, Carlier et al. 2006). Vengrenyuk et al. avec leur modèle théorique 3D de rupture de la chape fibreuse prédisent que les inclusions calcifiées plus importantes sont plus stables et que la concentration de la contrainte diminue avec l'augmentation de la taille calcique (Vengrenyuk, Carlier et al. 2006). Il faut mentionner ici que les plaques qui sont examinées dans notre étude sont des plaques avec des

calcifications granulaires précoces et plus superficielles (c.-à-d. plus près de la lumière vasculaire).

Le mécanisme de la rupture de la plaque vulnérable due à la présence de calcifications a été décrit récemment par plusieurs études de simulation (Vengrenyuk, Carlier et al. 2006; Bluestein, Alemu et al. 2008). Le travail de l'équipe de Einav a démontré l'effet délétère des *microcalcifications* sur la vulnérabilité de la plaque (Bluestein, Alemu et al. 2008). Selon leur travail, il existe une augmentation significative de la contrainte au sein de la plaque développée autour de l'endroit calcifié et se propageant vers les parties déformables de la plaque (ex. les lipides). Vengrenyuk et al. ont également réalisé une analyse théorique qui prédit que la présence d'une inclusion calcifiée au bord de la chape fibreuse est plus dangereuse que si elle se trouve dans la partie centrale de la chape. En effet, ils ont observé une concentration plus importante de la contrainte de traction circonférentielle (avec une augmentation de 2 fois) derrière la chape, rendant cette région particulièrement vulnérable (Vengrenyuk, Carlier et al. 2006).

Basé sur ce qui est présenté, une hypothèse qui permettrait d'expliquer l'augmentation des valeurs de déformation en fonction de la calcification est que la présence des calcifications granulaires dans nos plaques intensifie la contrainte mécanique appliquée sur les autres tissus environnants, comme le tissu lipidique, et cause une augmentation de leur amplitude de déformation. En moyennant les déformations sur toute la plaque, la valeur estimée pour la déformation est donc influencée par cette augmentation. Une conclusion importante qu'on peut tirer de cette partie est que chacune de ces techniques, NIVE et EVE, a mis en évidence l'impact de calcification sur la déformation de la plaque, soit par sa déformation, soit par sa vitesse de déformation ("strain rate"). Ces résultats démontrent une corrélation positive entre l'aire de la calcification et la déformation exprimée selon les paramètres SRmax pour NIVE et l'ADC pour EVE.

5. Déformation des plaques en fonction de la surface lipidique

La majorité des AVCs (environ 60%) sont causés par la rupture des plaques vulnérables et instables. Les plaques molles qui subissent des déformations importantes au cours du cycle

cardiaque sont plus inclinées à se rompre et causer un accident cérébral(Shi, Mitchell et al. 2008).Tel que documenté, c'est la composition relative de ces plaques en lipides et en tissus fibreux qui indique leur vulnérabilité et leur tendance à se rompre(Griffon, Cohen et al. 2007).Plus précisément, les plaques molles comportant un cœur lipidique important et une chape fibreuse relativement fine sont considérées instables (Naghavi, Libby et al. 2003).À l'inverse, les plaques les plus stables sont celles qui ont un cœur lipidique de petite taille, isolé de la lumière par une chape fibreuse épaisse. Au cours de cette étude, nous avons évalué l'impact de la surface lipidique sur la déformation.

Notre étude montre une corrélation positive significative entre les valeurs de déformation axiale (ADC) et le pourcentage de l'aire lipidique par NIVE (voir l'annexe A3.2 pour les résultats individuels de chaque plaque). Pour le paramètre DM, cette corrélation tendait à être significative (valeur de $P=0.08$). Ces résultats coïncident avec ceux rapportés dans d'autres études *in-vivo* (de Korte, Siervogel et al. 2002; Shi, Mitchell et al. 2008; Zhang, Su et al. 2011). Par une technique d'élastographie ultrasonore intravasculaire basée sur l'analyse des images mode B, Zhang et al. ont comparé la valeur de la déformation radiale pour différents types de plaques (lipidiques, fibreuses et fibreuses-lipidiques) sur des artères rénales de porcs. Une analyse d'intercorrélation a été utilisée pour estimer les déformations. Zhang conclut que les plaques ayant des inclusions lipidiques possèdent des valeurs de déformation plus importantes par rapport aux autres types de tissu(Zhang, Su et al. 2011). De Korte et al. sont également arrivés à la même conclusion en utilisant l'élastographie ultrasonore intravasculaire basée sur le traitement des signaux de radiofréquence (de Korte, Siervogel et al. 2002). Les artères athérosclérotiques iliaque et fémorale des porcs Yucutan ont été étudiées et les déformations ont également été estimées à l'aide d'une analyse d'intercorrélation. Leur étude suggère que les plaques lipidiques possèdent des valeurs de déformation plus élevées que celles constituées de tissus fibreux(de Korte, Siervogel et al. 2002). Shi et al., quant à eux, ont réalisé une étude *in-vivo* chez des patients (symptomatique et asymptomatique) présentant des sténoses carotidiennes et ont utilisé une méthode d'intercorrélation pour estimer la déformation. À partir des images échographiques externes (acquises par une sonde linéaire de 11 MHz), ils ont d'abord évalué le déplacement accumulé pendant chaque cycle cardiaque. Cette valeur

cumulée a ensuite été utilisée pour déduire la déformation axiale cumulée. Dans son étude, des valeurs de déformations axiales cumulées plus élevées ont été associées aux plaques lipidiques.

En ce qui concerne l'étude EVE, une corrélation marginalement significative a été trouvée entre la valeur absolue du taux de changement de déformation (SRmin) et le pourcentage de l'aire lipidique, soit inversement proportionnel. Au premier regard, ce résultat semble contradictoire avec celui obtenu par NIVE pour SRmax, soit une corrélation proportionnelle. Nous nous référons aux deux moments d'un cycle cardiaque (Stoylen, Slordahl et al. 2001; Abraham, Dimaano et al. 2007) lors de la définition de ces paramètres de déformation. SRmax (taux positif maximal de changement de déformation) représente le taux de changement de la déformation diastolique (« diastolic strain rate ») (Lai, Redheuil et al. 2009) et SRmin (taux négatif maximal de changement de déformation) représente le taux de changement de la déformation systolique (« systolic strain rate ») (Ghonimy, Adel et al. 2011). Donc, selon nos résultats, plus la surface lipidique est importante, NIVE prédit que le taux de changement de la déformation diastolique est élevé et EVE suggère que le taux de changement de déformation systolique est moins important. Ces deux observations doivent être confirmées dans une base de données plus importante pour pouvoir en tirer la conclusion.

Enfin, l'ensemble des résultats obtenus pour les deux techniques propose que lors de l'évaluation de l'impact des composantes calcifiées et lipidiques sur la déformation, NIVE donne des résultats plus significatifs et cohérents par rapport à EVE (voir les graphiques dans les figures 38-41). Toutefois, la corrélation des valeurs de déformation en vue longitudinale avec des résultats histologiques en vue transversale pour NIVE pourrait être critiquée. Cela pourrait être lié à l'utilisation du cathéter IVUS dans EVE. La présence de ce dernier perturbant la circulation sanguine et affectant la pression exercée sur chacune des plaques peut être un facteur confondant dans cette étude.

6. Limitation

Il y a quelques limitations dans cette étude. La première limite de notre étude est le petit nombre d'échantillons. Malheureusement, plusieurs carotides ont été exclues de notre étude, car elles étaient obstruées de manière importante. Étant donné les points manquants dans nos graphes surtout pour les composantes calcifiées (entre 10 et 45% de l'aire), il est difficile de trouver le modèle exact pour décrire le comportement mécanique des plaques en fonction de leur contenu. De plus, dû à ce nombre limité de données, nous n'avons pas pu avoir des résultats significatifs pour tous les quatre paramètres de déformation (DM, ADC, SRmax et SRmin). Il nous faut une base de données plus importante afin d'obtenir des résultats cohérents pour tous les quatre paramètres. Dans notre étude, nous pouvons justifier l'échantillonnage de seulement quelques cas pour deux raisons importantes, soient le coût important pour un suivi de 6 mois de chaque porc et également l'exclusion de plusieurs carotides vu l'obstruction de manière importante de celles-ci.

Une autre limitation de notre étude est de corréliser les résultats de déformation de la plaque en vue longitudinale (obtenus par NIVE) avec des résultats histologiques en vue transversale. Pour avoir une meilleure correspondance entre NIVE et l'histologie, une méthode de segmentation 3D des coupes histologiques serait préférable.

Chapitre VI. Conclusion

Dans le but d'une validation clinique des nouvelles techniques d'élastographie non-invasive et invasive, NIVE et EVE, nous avons réalisé une comparaison entre ces deux techniques selon différents aspects. Les résultats de notre étude *in-vitro* sur le fantôme nous ont d'abord confirmé la similarité de ces techniques en donnant les mêmes résultats de déformation pour un tissu dans des conditions identiques.

Dans les applications *in-vivo*, la NIVE et l'EVE ont premièrement été évaluées pour différencier les segments normaux de ceux pathologiques. Contrairement à NIVE pour lequel le choix des segments normaux n'a pas été optimal, EVE était capable de discriminer la déformation plus importante des segments normaux par rapport aux segments pathologiques. À la lumière des résultats obtenus par l'étude *in-vitro*, on croit qu'avec une série des paires des segments normal et pathologique subissant les mêmes conditions hémodynamiques, NIVE serait capable de donner des mêmes résultats qu'EVE.

Dans un deuxième temps, chaque technique a été évaluée selon son potentiel pour identifier les composantes lipidiques et calcifiées. La technique NIVE a démontré une augmentation du taux de la déformation diastolique en fonction de la surface calcifiée lors de l'évaluation de l'impact de celle-ci sur la déformation. Pour la composante lipidique, NIVE a associé une déformation plus élevée aux plaques avec une surface lipidique importante. En ce qui concerne la technique EVE, celle-ci a démontré une augmentation de la déformation en fonction de la surface calcifiée et a dévoilé une diminution du taux de la déformation systolique en fonction de la surface lipidique.

Pour conclure, nous avons montré la faisabilité des techniques NIVE et EVE pour identifier les composantes lipidiques et calcifiées des plaques et donc, potentiellement pour discerner la vulnérabilité des plaques. Toutefois, une optimisation plus approfondie des techniques est nécessaire pour quantifier la composition des plaques carotidiennes. L'identification précoce des plaques vulnérables constitue un pas important vers la prévention des AVC.

Cependant, dans le choix de l'examen diagnostique, il est ressorti que les techniques invasives sont prisées par rapport aux techniques non-invasives pour l'évaluation précise des lésions d'athérosclérose. La technique EVE en tant que modalité d'imagerie intravasculaire basée sur l'utilisation du cathéter est parmi ces méthodes. Cependant, cette technique invasive n'est pas adaptée pour détecter les plaques d'athérome instables chez les patients à risque élevé d'accident vasculaire (Vancraeynest, Pasquet et al. 2011); l'intervention invasive risque toujours d'entraîner le détachement d'une plaque instable ou d'un fragment de caillot et ainsi de causer une embolie. Les infections liées à l'utilisation de cathéters intravasculaires sont aussi une cause majeure de la morbidité et de la mortalité aux États-Unis (Slaughter 2004). Ainsi, la validation clinique de NIVE comme l'analogue non-invasif d'EVE, donnant les mêmes informations qu'EVE mais dans les conditions plus sécurisantes, pourrait être une contribution importante de notre étude pour prévenir l'AVC.

Références

- AbuRahma, A. F., P. D. Kyer, et al. (1998). "The correlation of ultrasonic carotid plaque morphology and carotid plaque hemorrhage: clinical implications." Surgery 124(4): 721-728.
- Alexopoulos, N. and P. Raggi (2009). "Calcification in atherosclerosis." Nature Reviews Cardiology 6(11): 681-688.
- Allam, A. H., R. C. Thompson, et al. (2011). "Atherosclerosis in Ancient Egyptian Mummies: The Horus Study." JACC Cardiovascular Imaging: j. jcmg. 2011.02. 002v1.
- Arroyo, L. H. and R. T. Lee (1999). "Mechanisms of plaque rupture." Cardiovascular research 41(2): 369.
- Bae, U. and Y. Kim (2006). Ultrasonic direct strain estimation using temporal and spatial correlation
WO Patent WO/2006/026,552.
- Bae, U. and Y. Kim (2007). "Angular strain estimation method for elastography." Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions on 54(12): 2653-2661.
- Baldewsing, R. A., J. A. Schaar, et al. (2005). "Intravascular Ultrasound Elastography: A Clinician's Tool for Assessing Vulnerability and Material Composition of Plaques." Studies in health technology and informatics 113: 75.
- Beaussier, H., I. Masson, et al. (2008). "Carotid plaque, arterial stiffness gradient, and remodeling in hypertension." Hypertension 52(4): 729-736.
- Bellinger, D. A., E. P. Merricks, et al. (2006). "Swine models of type 2 diabetes mellitus: insulin resistance, glucose tolerance, and cardiovascular complications." Iilar Journal 47(3): 243.
- Bluestein, D., Y. Alemu, et al. (2008). "Influence of microcalcifications on vulnerable plaque mechanics using FSI modeling." Journal of biomechanics 41(5): 1111-1118.
- Bot, P. T. G., I. E. Hofer, et al. (2009). "Increased expression of the transforming growth factor- β signaling pathway, endoglin, and early growth response-1 in stable plaques." Stroke 40(2): 439-447.
- Boullion, R. D., E. A. Mokolke, et al. (2003). "Porcine model of diabetic dyslipidemia: insulin and feed algorithms for mimicking diabetes mellitus in humans." Comparative medicine 53(1): 42-52.

Boussel, L. and P. Douek (2008). "Intérêt de l'exploration par IRM de la paroi athéromateuse carotidienne." quotidien des JFR'08 (lundi 27 Octobre,).

Boussel, L., D. Saloner, et al. "Mise au point sur l'IRM haute résolution de la plaque carotidienne."

Braunwald, E. (2009). "Noninvasive detection of vulnerable coronary plaques: locking the barn door before the horse is stolen." Journal of the American College of Cardiology 54(1): 58.

Brusseau, E., J. Fromageau, et al. (2001). "Axial strain imaging of intravascular data: results on polyvinyl alcohol cryogel phantoms and carotid artery." Ultrasound in medicine & biology 27(12): 1631-1642.

Cai, J., T. S. Hatsukami, et al. (2005). "In vivo quantitative measurement of intact fibrous cap and lipid-rich necrotic core size in atherosclerotic carotid plaque." Circulation 112(22): 3437-3444.

Cai, J. M., T. S. Hatsukami, et al. (2002). "Classification of human carotid atherosclerotic lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging." Circulation 106(11): 1368-1373.

Caplan, J. D., S. Waxman, et al. (2006). "Near-infrared spectroscopy for the detection of vulnerable coronary artery plaques." Journal of the American College of Cardiology 47(8): C92-C96.

Cardinal, M. H. R., J. Meunier, et al. (2006). "Intravascular ultrasound image segmentation: a three-dimensional fast-marching method based on gray level distributions." Medical Imaging, IEEE Transactions on 25(5): 590-601.

Casscells, W., M. Naghavi, et al. (2003). "Vulnerable atherosclerotic plaque." Circulation 107(16): 2072-2075.

Casscells, W., W. Vaughn, et al. (1996). "Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaques: possible implications for plaque rupture and thrombosis." The Lancet 347(9013): 1447-1449.

Celermajer, M. and S. David (1997). "Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible?" Journal of the American College of Cardiology 30(2): 325-333.

Cheng, G. C., H. M. Loree, et al. (1993). "Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions. A structural analysis with histopathological correlation." Circulation 87(4): 1179-1187.

- Choquette, D. (2011). Elastographie ultrasonore et localisation des zones de tension dans les muscles du bras, Ecole Polytechnique de Montreal.
- Chu, B., A. Kampschulte, et al. (2004). "Hemorrhage in the atherosclerotic carotid plaque: a high-resolution MRI study." Stroke 35(5): 1079-1084.
- Chu, K. C. and B. K. Rutt (1997). "Polyvinyl alcohol cryogel: an ideal phantom material for MR studies of arterial flow and elasticity." Magnetic Resonance in Medicine 37(2): 314-319.
- Coli, S., M. Magnoni, et al. (2008). "Contrast-Enhanced Ultrasound Imaging of Intraplaque Neovascularization in Carotid Arteries: Correlation With Histology and Plaque Echogenicity." Journal of the American College of Cardiology 52(3): 223-230.
- Cuisset, T., C. Beauloye, et al. (2009). "In vitro and in vivo studies on thermistor-based intracoronary temperature measurements: Effect of pressure and flow." Catheterization and Cardiovascular Interventions 73(2): 224-230.
- Cunningham, K. S. and A. I. Gotlieb (2004). "The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis." Laboratory investigation 85(1): 9-23.
- de Korte, C. L., M. J. Siervogel, et al. (2002). "Identification of atherosclerotic plaque components with intravascular ultrasound elastography in vivo." Circulation 105(14): 1627-1630.
- de Korte, C. L., M. J. Siervogel, et al. (2002). "Identification of atherosclerotic plaque components with intravascular ultrasound elastography in vivo a Yucatan pig study." Circulation 105(14): 1627-1630.
- de Korte, C. L., A. F. W. Steen, et al. (2000). "Characterization of plaque components and vulnerability with intravascular ultrasound elastography." Physics in Medicine and biology 45: 1465.
- De Korte, C. L. and A. F. W. Van Der Steen (2002). "Intravascular ultrasound elastography: an overview." Ultrasonics 40(1): 859-865.
- de Weert, T. T., M. Ouhlous, et al. (2006). "In vivo characterization and quantification of atherosclerotic carotid plaque components with multidetector computed tomography and histopathological correlation." Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 26(10): 2366-2372.
- Destrempe, F., J. Meunier, et al. (2011). "Segmentation of Plaques in Sequences of Ultrasonic B-Mode Images of Carotid Arteries Based on Motion Estimation and a Bayesian Model." Biomedical Engineering, IEEE Transactions on(99): 1-1.

- Destrempes, F., J. Meunier, et al. (2009). "Segmentation in ultrasonic B-mode images of healthy carotid arteries using mixtures of Nakagami distributions and stochastic optimization." Medical Imaging, IEEE Transactions on 28(2): 215-229.
- Doriot, P. A. (2002). "Estimation of the supplementary axial wall stress generated at peak flow by an arterial stenosis." Physics in Medicine and biology 48(1): 127.
- Doyley, M., F. Mastik, et al. (2001). "Advancing intravascular ultrasonic palpation toward clinical applications." Ultrasound in medicine & biology 27(11): 1471-1480.
- Duivenvoorden, R., E. de Groot, et al. (2009). "Comparison of in vivo carotid 3.0-T magnetic resonance to B-mode ultrasound imaging and histology in a porcine model." JACC Cardiovascular Imaging 2(6): 744.
- Falk, E., P. K. Shah, et al. (1995). "Coronary plaque disruption." Circulation 92(3): 657-671.
- Fatemi, M. and J. F. Greenleaf (1998). "Ultrasound-stimulated vibro-acoustic spectrography." Science 280(5360): 82-85.
- Floc'h, S. L., G. Cloutier, et al. (2010). "On the potential of a new IVUS elasticity modulus imaging approach for detecting vulnerable atherosclerotic coronary plaques: in vitro vessel phantom study." Physics in Medicine and biology 55: 5701.
- Fredericq, L. (1883). Elements de physiologie humaine, Hoste.
- Fromageau, J., J. L. Gennisson, et al. (2007). "Estimation of polyvinyl alcohol cryogel mechanical properties with four ultrasound elastography methods and comparison with gold standard testings." Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions on 54(3): 498-509.
- Fukumoto, Y., T. Hiro, et al. (2008). "Localized Elevation of Shear Stress Is Related to Coronary Plaque Rupture:: A 3-Dimensional Intravascular Ultrasound Study With In-Vivo Color Mapping of Shear Stress Distribution." Journal of the American College of Cardiology 51(6): 645-650.
- Fuster, V., P. R. Moreno, et al. (2005). "Atherothrombosis and High-Risk Plaque:: Part I: Evolving Concepts." Journal of the American College of Cardiology 46(6): 937-954.
- Garra, B. S., E. I. Cespedes, et al. (1997). "Elastography of breast lesions: initial clinical results." Radiology 202(1): 79-86.
- Gemma, V., P. Teresa, et al. (2011). "Atherosclerosis and Thrombosis: Insights from Large Animal Models." Journal of Biomedicine and Biotechnology.

George, S. J. and J. Johnson (2010). Atherosclerosis: molecular and cellular mechanisms, Wiley-VCH.

Gerrit, L., E. J. Sijbrands, et al. (2010). "Noninvasive Imaging of the Vulnerable Atherosclerotic Plaque." Curr Probl Cardiol 35: 556-591.

Ghonimy, R., M. Adel, et al. (2011). "Strain rate imaging for the evaluation of left ventricular function after patent ductus arteriosus closure." Heart mirror journal 5(3).

Giancoli, D. C. (1993). Physique générale: Mécanique et thermodynamique, De Boeck Université.

Gilpin, C. M. (2005). "Cyclic loading of porcine coronary arteries."

Graebe, M., S. F. Pedersen, et al. (2010). "18F-FDG PET and ultrasound echolucency in carotid artery plaques." JACC Cardiovascular Imaging 3(3): 289.

Griffon, C., C. Cohen, et al. (2007). "Athérome: épidémiologie et physiopathologie le malade polyathéromateux." La Revue du praticien 57(7): 797-803.

Hansson, G. K. and A. Hermansson (2011). "The immune system in atherosclerosis." Nature Immunology 12(3): 204-212.

Hatsukami, T. S., R. Ross, et al. (2000). "Visualization of fibrous cap thickness and rupture in human atherosclerotic carotid plaque in vivo with high-resolution magnetic resonance imaging." Circulation 102(9): 959-964.

Hirai, T., S. Sasayama, et al. (1989). "Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. A noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis [published erratum appears in Circulation 1989 Dec; 80 (6): 1946]." Circulation 80(1): 78-86.

Huang, H., R. Virmani, et al. (2001). "The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques." Circulation 103(8): 1051-1056.

Ibanez, B., J. J. Badimon, et al. (2009). "Diagnosis of atherosclerosis by imaging." The American Journal of Medicine 122(1): S15-S25.

Ishii, A., F. Vinuela, et al. (2006). "Swine model of carotid artery atherosclerosis: experimental induction by surgical partial ligation and dietary hypercholesterolemia." American journal of neuroradiology 27(9): 1893-1899.

Ishizu, T., Y. Seo, et al. (2011). "Prognostic impact of plaque echolucency in combination with inflammatory biomarkers on cardiovascular outcomes of coronary artery disease patients receiving optimal medical therapy." Atherosclerosis.

- Itoh, A., E. Ueno, et al. (2006). "Breast Disease: Clinical Application of US Elastography for Diagnosis1." Radiology 239(2): 341-350.
- Jang, I. K., B. E. Bouma, et al. (2002). "Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound." Journal of the American College of Cardiology 39(4): 604-609.
- Kaluzynski, K., X. Chen, et al. (2001). "Strain rate imaging using two-dimensional speckle tracking." Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions on 48(4): 1111-1123.
- Kawasaki, M., B. E. Bouma, et al. (2006). "Diagnostic accuracy of optical coherence tomography and integrated backscatter intravascular ultrasound images for tissue characterization of human coronary plaques." Journal of the American College of Cardiology 48(1): 81-88.
- Kawasaki, M., H. Takatsu, et al. (2001). "Noninvasive quantitative tissue characterization and two-dimensional color-coded map of human atherosclerotic lesions using ultrasound integrated backscatter* 1:: Comparison between histology and integrated backscatter images." Journal of the American College of Cardiology 38(2): 486-492.
- Kawasaki, T., S. Fukuda, et al. (2009). "Direct measurement of wall stiffness for carotid arteries by ultrasound strain imaging." Journal of the American Society of Echocardiography 22(12): 1389-1395.
- Kerwin, W., A. Hooker, et al. (2003). "Quantitative magnetic resonance imaging analysis of neovasculature volume in carotid atherosclerotic plaque." Circulation 107(6): 851-856.
- Kitamura, A., H. Iso, et al. (2004). "Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men." Stroke 35(12): 2788-2794.
- Konofagou, E. E., T. Varghese, et al. (2000). "Spectral estimators in elastography." Ultrasonics 38(1): 412-416.
- Kooi, M., V. Cappendijk, et al. (2003). "Accumulation of ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in human atherosclerotic plaques can be detected by in vivo magnetic resonance imaging." Circulation 107(19): 2453-2458.
- Korosoglou, G., R. G. Weiss, et al. (2008). "Noninvasive Detection of Macrophage-Rich Atherosclerotic Plaque in Hyperlipidemic Rabbits Using." Journal of the American College of Cardiology 52(6): 483-491.

- Korosoglou, G., R. G. Weiss, et al. (2008). "Noninvasive detection of macrophage-rich atherosclerotic plaque in hyperlipidemic rabbits using" positive contrast" magnetic resonance imaging." Journal of the American College of Cardiology 52(6): 483.
- Krouskop, T. A., T. M. Wheeler, et al. (1998). "Elastic moduli of breast and prostate tissues under compression." Ultrasonic imaging 20(4): 260.
- Lai, H., A. Redheuil, et al. (2009). "HIV infection and abnormal regional ventricular function." The International Journal of Cardiovascular Imaging (formerly Cardiac Imaging) 25(8): 809-817.
- Lal, B. K., I. Hobson, et al. (2006). "Noninvasive identification of the unstable carotid plaque." Annals of vascular surgery 20(2): 167-174.
- Larose, E., Y. Yeghiazarians, et al. (2005). "Characterization of human atherosclerotic plaques by intravascular magnetic resonance imaging." Circulation 112(15): 2324-2331.
- Larsson, M., F. Kremer, et al. (2011). "Ultrasound-based radial and longitudinal strain estimation of the carotid artery: a feasibility study." Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions on 58(10): 2244-2251.
- Leber, A. W., A. Knez, et al. (2004). "Accuracy of multidetector spiral computed tomography in identifying and differentiating the composition of coronary atherosclerotic plaques:: A comparative study with intracoronary ultrasound." Journal of the American College of Cardiology 43(7): 1241-1247.
- Lerakis, S., A. Synetos, et al. (2008). "Imaging of the vulnerable plaque: noninvasive and invasive techniques." The American journal of the medical sciences 336(4): 342.
- Li, F., M. M. G. McDermott, et al. (2010). "Research The association of lesion eccentricity with plaque morphology and components in the superficial femoral artery: a high-spatial-resolution, multi-contrast weighted CMR study."
- Loree, H. M., R. Kamm, et al. (1992). "Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels." Circulation research 71(4): 850-858.
- Lubinski, M. A., S. Y. Emelianov, et al. (1999). "Speckle tracking methods for ultrasonic elasticity imaging using short-time correlation." Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions on 46(1): 82-96.
- Makris, G., A. Nicolaidis, et al. (2010). "Introduction to the biomechanics of carotid plaque pathogenesis and rupture: review of the clinical evidence." British Journal of Radiology 83(993): 729.

- Manfrini, O., E. Mont, et al. (2006). "Sources of error and interpretation of plaque morphology by optical coherence tomography." The American journal of cardiology 98(2): 156-159.
- Marques, K. M. J., H. J. Spruijt, et al. (2002). "The diastolic flow-pressure gradient relation in coronary stenoses in humans." Journal of the American College of Cardiology 39(10): 1630.
- Massonnet, C. and S. Cescotto (1994). Mécanique des matériaux, De Boeck Supérieur.
- Maurice, R. L. and M. Bertrand (1999). "Lagrangian speckle model and tissue-motion estimation-theory [ultrasonography]." Medical Imaging, IEEE Transactions on 18(7): 593-603.
- Maurice, R. L., A. Brusseau, et al. (2005). "On the potential of the Lagrangian speckle model estimator to characterize atherosclerotic plaques in endovascular elastography: In vitro experiments using an excised human carotid artery." Ultrasound in medicine & biology 31(1): 85-91.
- Maurice, R. L., M. Daronat, et al. (2005). "Non-invasive high-frequency vascular ultrasound elastography." Physics in Medicine and biology 50: 1611.
- Maurice, R. L., M. Daronat, et al. (2004c). "Non-invasive elasticity imaging in small vessels: validation on tissue-mimicking phantoms." Ultrasonic Imaging and Signal Processing, Proc. SPIE vol 5373, ed W F Walker and S Y Emelianov (Bellingham, WA: SPIE): pp 184-92.
- Maurice, R. L., J. Fromageau, et al. (2007). "On the potential of the Lagrangian estimator for endovascular ultrasound elastography: in vivo human coronary artery study." Ultrasound in medicine & biology 33(8): 1199-1205.
- Maurice, R. L., J. Fromageau, et al. (2008). "Characterization of atherosclerotic plaques and mural thrombi with intravascular ultrasound elastography: a potential method evaluated in an aortic rabbit model and a human coronary artery." Information Technology in Biomedicine, IEEE Transactions on 12(3): 290-298.
- Maurice, R. L., J. Ohayon, et al. (2004b). "Adapting the Lagrangian speckle model estimator for endovascular elastography: Theory and validation with simulated radio-frequency data." The Journal of the Acoustical Society of America 116: 1276.
- Maurice, R. L., J. Ohayon, et al. (2004). "Noninvasive vascular elastography: Theoretical framework." Medical Imaging, IEEE Transactions on 23(2): 164-180.

- Maurice, R. L., J. Ohayon, et al. (2004a). "Noninvasive vascular elastography: Theoretical framework." Medical Imaging, IEEE Transactions on 23(2): 164-180.
- Mehta, S. K., J. R. McCrary, et al. (2007). "Intravascular ultrasound radiofrequency analysis of coronary atherosclerosis: an emerging technology for the assessment of vulnerable plaque." European Heart Journal 28(11): 1283.
- Mehta, S. K., J. R. McCrary, et al. (2007). "Intravascular ultrasound radiofrequency analysis of coronary atherosclerosis: an emerging technology for the assessment of vulnerable plaque." European Heart Journal 28(11): 1283-1288.
- Mendez, G. (2009). A computational study to assess the effect of the coronary hemodynamics on the mechanical stresses of stenotic atherosclerotic plaques.
- Mercure, E., G. Cloutier, et al. (2008). "Performance evaluation of different implementations of the Lagrangian speckle model estimator for non-invasive vascular ultrasound elastography." Medical physics 35: 3116.
- Millon, L., H. Mohammadi, et al. (2006). "Anisotropic polyvinyl alcohol hydrogel for cardiovascular applications." Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials 79(2): 305-311.
- Mitsumori, L. M., T. S. Hatsukami, et al. (2003). "In vivo accuracy of multisequence MR imaging for identifying unstable fibrous caps in advanced human carotid plaques." Journal of Magnetic Resonance Imaging 17(4): 410-420.
- Moore, K. J. and I. Tabas (2011). "Macrophages in the Pathogenesis of Atherosclerosis." Cell 145(3): 341-355.
- Moreno, P. R., R. A. Lodder, et al. (2002). "Detection of lipid pool, thin fibrous cap, and inflammatory cells in human aortic atherosclerotic plaques by near-infrared spectroscopy." Circulation 105(8): 923-927.
- Motoyama, S., M. Sarai, et al. (2009). "Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome." Journal of the American College of Cardiology 54(1): 49-57.
- Nagaraj, A., H. Kim, et al. (2005). "Porcine carotid arterial material property alterations with induced atheroma: an in vivo study." Medical engineering & physics 27(2): 147-156.
- Naghavi, M., P. Libby, et al. (2003). "From vulnerable plaque to vulnerable patient." Circulation 108(14): 1664-1672.

Naim, C., G. Cloutier, et al. (accepté en août 2012). "Characterization of Carotid Plaques with Ultrasound Elastography: Feasibility and Correlation with High-Resolution Magnetic Resonance Imaging." European Radiology.

Nair, A., B. D. Kuban, et al. (2002). "Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis." Circulation 106(17): 2200-2206.

Nasu, K., E. Tsuchikane, et al. (2006). "Accuracy of In Vivo Coronary Plaque Morphology Assessment: A Validation Study of In Vivo Virtual Histology Compared With In Vitro Histopathology." Journal of the American College of Cardiology 47(12): 2405-2412.

O'Donnell, M., A. R. Skovoroda, et al. (1994). "Internal displacement and strain imaging using ultrasonic speckle tracking." Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions on 41(3): 314-325.

O'Rourke, M. F. and W. W. Nichols (2005). "Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension." Hypertension 45(4): 652-658.

Ohayon, J., P. Teppaz, et al. (2001). "In-vivo prediction of human coronary plaque rupture location using intravascular ultrasound and the finite element method." Coronary artery disease 12(8): 655-663.

Okubo, M., M. Kawasaki, et al. (2008). "Tissue characterization of coronary plaques: comparison of integrated backscatter intravascular ultrasound with virtual histology intravascular ultrasound." Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society 72(10): 1631.

Ophir, J., I. Cespedes, et al. (1991). "Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues." Ultrasonic imaging 13(2): 111-134.

Pazos, V., R. Mongrain, et al. (2009). "Polyvinyl alcohol cryogel: optimizing the parameters of cryogenic treatment using hyperelastic models." Journal of the mechanical behavior of biomedical materials 2(5): 542-549.

Prabhakaran, S., R. Singh, et al. (2007). "Presence of calcified carotid plaque predicts vascular events: the Northern Manhattan Study." Atherosclerosis 195(1): e197-e201.

Purslow, P. P., T. Wess, et al. (1998). "Collagen orientation and molecular spacing during creep and stress-relaxation in soft connective tissues." The Journal of Experimental Biology 201(1): 135-142.

- Recchia, D., D. R. Abendschein, et al. (1995). "The Biologic Behavior of Balloon Hyperinflation-Induced Arterial Lesions in Hypercholesterolemic Pigs Depends on the Presence of Foam Cells." Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 15(7): 924-929.
- Richardson, P. D., M. Davies, et al. (1989). "Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques." The Lancet 334(8669): 941-944.
- Righetti, R., F. Kallel, et al. (1999). "Elastographic characterization of HIFU-induced lesions in canine livers." Ultrasound in medicine & biology 25(7): 1099-1113.
- Righetti, R., J. Ophir, et al. (2002). "Axial resolution in elastography." Ultrasound in medicine & biology 28(1): 101-113.
- Robinson, D., J. Ophir, et al. (1991). "Pulse-echo ultrasound speed measurements: progress and prospects." Ultrasound in medicine & biology 17(6): 633-646.
- Roman, M. J., R. B. Devereux, et al. (2005). "Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases." Hypertension 46(1): 194-199.
- Rudd, J., E. Warburton, et al. (2002). "Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography." Circulation 105(23): 2708.
- Rudd, J. H. F., K. S. Myers, et al. (2009). "Relationships Among Regional Arterial Inflammation, Calcification, Risk Factors, and Biomarkers" CLINICAL PERSPECTIVE. Circulation: Cardiovascular Imaging 2(2): 107-115.
- Ryan, L. and F. Foster (1997). "Ultrasonic measurement of differential displacement and strain in a vascular model." Ultrasonic imaging 19(1): 19-38.
- Rzeszutko, Å., J. Legutko, et al. (2006). "Assessment of culprit plaque temperature by intracoronary thermography appears inconclusive in patients with acute coronary syndromes." Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 26(8): 1889-1894.
- Saam, T., J. G. Raya, et al. (2009). "High resolution carotid black-blood 3T MR with parallel imaging and dedicated 4-channel surface coils." Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 11: 41.
- Safar, M. and E. D. Frohlich (2007). Atherosclerosis, large arteries and cardiovascular risk, Karger.
- Sanz, J. and Z. A. Fayad (2008). "Imaging of atherosclerotic cardiovascular disease." Nature 451(7181): 953-957.

Schmitt, C. (2006). Élastographie vasculaire non-intrusive: vers un outil complémentaire pour la caractérisation de l'athérosclérose carotidienne.

Schmitt, C., G. Soulez, et al. (2007). "Noninvasive vascular elastography: toward a complementary characterization tool of atherosclerosis in carotid arteries." Ultrasound in medicine & biology 33(12): 1841-1858.

Schneiderman, J., R. L. Wilensky, et al. (2005). "Diagnosis of thin-cap fibroatheromas by a self-contained intravascular magnetic resonance imaging probe in ex vivo human aortas and in situ coronary arteries." Journal of the American College of Cardiology 45(12): 1961-1969.

Schwartz, R., J. Murphy, et al. (1990). "Restenosis after balloon angioplasty. A practical proliferative model in porcine coronary arteries." Circulation 82(6): 2190-2200.

Schwartz, R. S., K. C. Huber, et al. (1992). "Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model." Journal of the American College of Cardiology 19(2): 267-274.

Schwartz, R. S. and A. G. Touchard (2010). "Detecting Vulnerable Plaque Using Invasive Methods." Asymptomatic Atherosclerosis: 475-481.

Sellaro, T. L., D. Hildebrand, et al. (2007). "Effects of collagen fiber orientation on the response of biologically derived soft tissue biomaterials to cyclic loading." Journal of Biomedical Materials Research Part A 80(1): 194-205.

Shah, F., P. Balan, et al. (2007). "Contrast-enhanced ultrasound imaging of atherosclerotic carotid plaque neovascularization: a new surrogate marker of atherosclerosis?" Vascular Medicine 12(4): 291-297.

Shapo, B., J. Crowe, et al. (1996a). "Strain imaging of coronary arteries with intraluminal ultrasound: experiments on an inhomogeneous phantom." Ann Arbor 1001: 48109-2122.

Shapo, B. M., J. R. Crowe, et al. (1996b). "Displacement and strain imaging of coronary arteries with intraluminal ultrasound." Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions on 43(2): 234-246.

Shi, H., C. C. Mitchell, et al. (2008). "Preliminary in vivo atherosclerotic carotid plaque characterization using the accumulated axial strain and relative lateral shift strain indices." Physics in Medicine and biology 53: 6377.

Shi, Z. S., L. Feng, et al. (2009). "Vulnerable plaque in a Swine model of carotid atherosclerosis." American journal of neuroradiology 30(3): 469-472.

- Sidhu, P. and S. Desai (1997). "A simple and reproducible method for assessing intimal-medial thickness of the common carotid artery." British Journal of Radiology 70(829): 85-89.
- Simon, L. (2009). Modulo-graphie vasculaire: Application à l'identification in-vivo du module de Young local des plaques athérosclérotiques, Université Joseph Fourier.
- Slaughter, S. E. (2004). "Intravascular catheter-related infections: Strategies for combating this common foe." Postgraduate medicine 116(5): 59-66.
- Soulez, G., S. Lerouge, et al. (accepted 2012). "Creation of vulnerable carotid atherosclerotic plaques in a swine model combining partial ligation and diabetic dyslipidemia." journal of vascular and interventional radiology.
- Stary, H. C. (2000). "Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update." Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 20(5): 1177.
- Steele, P. M., J. H. Chesebro, et al. (1985). "Balloon angioplasty. Natural history of the pathophysiological response to injury in a pig model." Circulation research 57(1): 105-112.
- Stefanadis, C., K. Toutouzas, et al. (2004). "The cooling effect of coronary blood flow on heart: a new approach." JOURNAL OF INVASIVE CARDIOLOGY 16: 455-458.
- Suh, W. M., A. H. Seto, et al. (2011). "Intravascular Detection of the Vulnerable Plaque." Circulation: Cardiovascular Imaging 4(2): 169.
- Surry, K., H. Austin, et al. (2004). "Poly (vinyl alcohol) cryogel phantoms for use in ultrasound and MR imaging." Physics in Medicine and biology 49: 5529.
- Swindle, M. M. and R. J. Adams (1988). Experimental surgery and physiology: induced animal models of human diseases, Williams & Wilkins.
- Tabas, I., K. J. Williams, et al. (2007). "Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications." Circulation 116(16): 1832.
- Takano, M., I. K. Jang, et al. (2008). "In vivo comparison of optical coherence tomography and angioscopy for the evaluation of coronary plaque characteristics." The American journal of cardiology 101(4): 471-476.
- Tal, M. G., B. Hirshberg, et al. (2004). "Induction of Diabetes in Nonhuman Primates by Means of Temporary Arterial Embolization and Selective Arterial Injection of Streptozotocin." Radiology 230(1): 163-168.

- Tearney, G. J., H. Yabushita, et al. (2003). "Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography." Circulation 107(1): 113-119.
- Thieme, T., K. D. Wernecke, et al. (1996). "Angioscopic evaluation of atherosclerotic plaques: validation by histomorphologic analysis and association with stable and unstable coronary syndromes." Journal of the American College of Cardiology 28(1): 1-6.
- Thim, T., M. K. Hagensen, et al. "Unreliable Assessment of Necrotic Core by Virtual Histology Intravascular Ultrasound in Porcine Coronary Artery Disease Clinical Perspective." Circulation: Cardiovascular Imaging 3(4): 384-391.
- Topper, J. N. and M. A. Gimbrone Jr (1999). "Blood flow and vascular gene expression: fluid shear stress as a modulator of endothelial phenotype." Molecular medicine today 5(1): 40-46.
- Toussaint, J. F., J. F. Southern, et al. (1997). "Water diffusion properties of human atherosclerosis and thrombosis measured by pulse field gradient nuclear magnetic resonance." Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 17(3): 542.
- Toussaint, J. F., J. F. Southern, et al. (1997). "Water diffusion properties of human atherosclerosis and thrombosis measured by pulse field gradient nuclear magnetic resonance." Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 17(3): 542-546.
- Treyve, F., J. Ohayon, et al. (2003). "Répartition des contraintes au sein d'une plaque d'athérome coronarienne chez l'homme obtenue à partir d'un modèle 3D aux éléments finis." Comptes Rendus Mécanique 331(6): 449-454.
- Ueda, Y., T. Ohtani, et al. (2004). "Assessment of plaque vulnerability by angioscopic classification of plaque color." American heart journal 148(2): 333-335.
- Urbina, E. M., R. V. Williams, et al. (2009). "Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents." Hypertension 54(5): 919-950.
- Vancraeynest, D., A. Pasquet, et al. (2011). "Imaging the Vulnerable Plaque." Journal of the American College of Cardiology 57(20): 1961-1979.
- Varghese, T., E. Konofagou, et al. (2000). "Direct strain estimation in elastography using spectral cross-correlation." Ultrasound in medicine & biology 26(9): 1525-1537.
- Vengrenyuk, Y., S. Carlier, et al. (2006). "A hypothesis for vulnerable plaque rupture due to stress-induced debonding around cellular microcalcifications in thin fibrous caps." Proceedings of the National Academy of Sciences 103(40): 14678-14683.

Versluis, A., A. J. Bank, et al. (2006). "Fatigue and plaque rupture in myocardial infarction." Journal of biomechanics 39(2): 339-347.

Virmani, R., A. P. Burke, et al. (2006). "Pathology of the vulnerable plaque." Journal of the American College of Cardiology 47(8): C13-C18.

Wang, J., Y. J. Geng, et al. (2002). "Near-infrared spectroscopic characterization of human advanced atherosclerotic plaques* 1." Journal of the American College of Cardiology 39(8): 1305-1313.

Wexler, L., B. Brundage, et al. (1996). "Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications: a statement for health professionals from the American Heart Association." Circulation 94(5): 1175-1192.

Whorlow, W. (1980). "Rheological techniques, Edition Ellis Horwood Limited." 394.

Widder, B., K. Paulat, et al. (1990). "Morphological characterization of carotid artery stenoses by ultrasound duplex scanning." Ultrasound in medicine & biology 16(4): 349-354.

Williams, K. J. and I. Tabas (1995). "The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis." Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 15(5): 551.

Williams, K. J. and I. Tabas (1998). "The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced." Current opinion in lipidology 9(5): 471.

Winter, P. M., A. M. Morawski, et al. (2003). "Molecular imaging of angiogenesis in early-stage atherosclerosis with α v β 3-integrin-targeted nanoparticles." Circulation 108(18): 2270.

Yabushita, H., B. E. Bouma, et al. (2002). "Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography." Circulation 106(13): 1640-1645.

Yazdani, S. K., M. Vorpahl, et al. (2010). "Pathology and vulnerability of atherosclerotic plaque: identification, treatment options, and individual patient differences for prevention of stroke." Current treatment options in cardiovascular medicine 12(3): 297-314.

Yeung, F., S. F. Levinson, et al. (1998). "Multilevel and motion model-based ultrasonic speckle tracking algorithms." Ultrasound in medicine & biology 24(3): 427-441.

Yuan, C., L. M. Mitsumori, et al. (2001b). "Carotid Atherosclerotic Plaque: Noninvasive MR Characterization and Identification of Vulnerable Lesions1." Radiology 221(2): 285-299.

Yuan, C., L. M. Mitsumori, et al. (2001a). "In vivo accuracy of multispectral magnetic resonance imaging for identifying lipid-rich necrotic cores and intraplaque hemorrhage in advanced human carotid plaques." Circulation 104(17): 2051-2056.

Yuan, C., S. Zhang, et al. (2002). "Identification of fibrous cap rupture with magnetic resonance imaging is highly associated with recent transient ischemic attack or stroke." Circulation 105(2): 181-185.

Zhang, P. F., H. J. Su, et al. (2011). "Atherosclerotic plaque components characterization and macrophage infiltration identification by intravascular ultrasound elastography based on b-mode analysis: validation in vivo." The International Journal of Cardiovascular Imaging (formerly Cardiac Imaging) 27(1): 39-49.

Zoumi, A., X. Lu, et al. (2004). "Imaging coronary artery microstructure using second-harmonic and two-photon fluorescence microscopy." Biophysical journal 87(4): 2778.

Annexe

A1. La formulation mathématique du LSME

A1.1 Un problème de minimisation

Supposons deux images I prises à deux moments différents t et $t+dt$, soit avant et après la compression. Pour estimer la déformation à partir de ces deux images, le LSME peut être mathématiquement formulé comme une solution qui minimise l'erreur quadratique entre les deux images et donne la correspondance entre elles :

$$E = \|I(p_1, p_2, t) - I(p_1, p_2, t + dt)_{Tr \text{ et } TL 2D}\|^2 \quad (1)$$

Dans cette équation, I est l'imageRF définie par le niveau de gris et caractérisée par sa texture, dite "speckle" et p_i représente les coordonnées associées à la position du speckle. Les termes Tr et TL correspondent à une translation dans le temps et une transformation géométrique linéaire des coordonnées. Cette dernière se définit aussi en fonction de la déformation (pour la description mathématique, voir l'équation (6)).

Le changement du patron des speckles est dû à deux mécanismes, soit les modifications de leur morphologie et/ou leur mouvement. Le premier peut se manifester comme une source d'erreur et cause des variations dans l'estimation du déplacement. Afin de contrebalancer cette décorrélation, l'estimateur LSME se base sur une description lagrangienne du mouvement des speckles. Cela permet de suivre localement les caractéristiques du champ de déplacement (par exemple l'intensité) comme s'ils étaient une propriété du matériel conservée dans le temps ($\frac{dI(p_1(t), p_2(t))}{dt} = 0$). Une image compensée pour les effets de

décorrélation des speckles s'appelle LSI pour "lagrangian speckle image" (Maurice and

Bertrand 1999). En remplaçant l'image $I(p_1, p_2, t + dt)$ dans l'équation (1) par l'image LSI, on obtient :

$$E = \|I(p_1, p_2, t) - LSI(p_1, p_2, t + dt)_{Tr \text{ et } TL_{2D}}\|^2 \quad (2)$$

La résolution de ce problème de minimisation fournit les paramètres optimaux pour les deux matrices Tr et TL , celles que le LSME cherche à estimer. La définition des paramètres des matrices Tr et TL , ou bien leurs éléments, varient selon le repère utilisé lors de l'enregistrement des données RFs acquises par la sonde externe ou le cathéter; dans le cas cartésien (pour NIVE), les éléments de la matrice Tr sont la translation axiale/latérale et les éléments de la matrice TL sont la déformation axiale/latérale (TL_{11} , TL_{22} , respectivement) et le cisaillement axial/latéral (TL_{12} , TL_{21} , respectivement). Dans le cas polaire (pour EVE), les éléments de la matrice Tr sont la translation radiale/circonférentielle, et les éléments de la matrice TL sont la déformation radiale/circonférentielle (TL_{11} , TL_{22} , respectivement) et le cisaillement radial/circonférentiel (TL_{12} , TL_{21} , respectivement).

Pour résoudre le problème de minimisation de l'équation (2) et trouver les paramètres de déformation, plusieurs implémentations du LSME ont été proposées. Les différentes implémentations du LSME comprennent trois qui opèrent de manière itérative et une autre basée sur le flux optique. Deux des implémentations itératives évaluent le mouvement du tissu par la méthode Levenberg-Marquardt (L&M). Elles se différencient par le calcul de certains paramètres tel que le déterminant de TL^{-1} (Maurice, Ohayon et al. 2004a; Maurice, Ohayon et al. 2004b). La troisième implémentation itérative, nommée $ITER^c$, prend en considération le mouvement du patron du speckle et suppose que les pixels ne subissent pas seulement une transformation spatiale, mais aussi un changement linéaire d'intensité. Ce changement d'intensité est introduit par un coefficient multiplicatif et un coefficient additif (Schmitt, Soulez et al. 2007). La dernière implémentation est basée sur le flux optique (FO). Du fait que cette dernière ne demande aucun calcul itératif, le temps de traitement est réduit par un facteur 30 (Mercure, Cloutier et al. 2008). La fiabilité de ces implémentations a été évaluée (Mercure, Cloutier et al. 2008) ; celle basée sur le FO est

présentée comme un choix optimal à cause de son temps de calcul court, ainsi que sa robustesse pour l'estimation de la déformation et du cisaillement.

Les méthodes de flux optique décrivent le mouvement apparent (déplacement) entre deux images prises à deux moments différents. Vu que les équations de flux optique sont exprimées en fonction de la vitesse (ou bien du déplacement)⁹, il devient indispensable de relier les paramètres de déformation au déplacement avant de décrire l'implémentation FO utilisée dans le cadre de ce mémoire. Cette description se retrouve au paragraphe A1.3.

A1.2 Le LSME : un estimateur basé sur un modèle de formation d'images échographiques

L'algorithme LSME est aussi un estimateur basé sur un modèle qui décrit le mouvement des tissus (Maurice, Ohayon et al. 2004). Vu que les tissus vasculaires et leurs frontières sont généralement hétérogènes et que la déformation de la paroi vasculaire également hétérogène en présence d'athérosclérose, le mouvement tissulaire s'évalue pour de petites fenêtres, dites fenêtres de mesure (FM). Ces fenêtres sont définies par leur taille et leur chevauchement. À condition que le mouvement reste petit au sein de ces fenêtres, la déformation peut se considérer constante et affine. Une transformation affine correspond à une translation dans le temps (*Tr*) avec une transformation géométrique linéaire (*TL*) des coordonnées. En exprimant le mouvement (au sein d'une FM) par les deux premiers termes de la série de Taylor pour un cas tridimensionnel avec l'hypothèse que l'origine est située à (0, 0, 0), il s'écrit comme suit :

$$\begin{pmatrix} p_1 \\ p_2 \\ p_3 \end{pmatrix} = \underbrace{\begin{pmatrix} p_1(0,0,0,t) \\ p_2(0,0,0,t) \\ p_3(0,0,0,t) \end{pmatrix}}_{\text{translation (Tr)}} + \underbrace{\begin{pmatrix} \frac{\partial p_1}{\partial p_{10}} & \frac{\partial p_1}{\partial p_{20}} & \frac{\partial p_1}{\partial p_{30}} \\ \frac{\partial p_2}{\partial p_{10}} & \frac{\partial p_2}{\partial p_{20}} & \frac{\partial p_2}{\partial p_{30}} \\ \frac{\partial p_3}{\partial p_{10}} & \frac{\partial p_3}{\partial p_{20}} & \frac{\partial p_3}{\partial p_{30}} \end{pmatrix}}_{\text{transformation géométrique linéaire (TL)}} \begin{pmatrix} p_{10} \\ p_{20} \\ p_{30} \end{pmatrix} \quad (3)$$

translation (Tr)

transformation géométrique linéaire (TL)

⁹Champ de déplacement et champ de vitesse sont identiques à condition qu'un intervalle de temps unitaire soit considéré.

Le vecteur (p_1, p_2, p_3) représente les coordonnées associées à la nouvelle position du point initial (p_{10}, p_{20}, p_{30}) . Vu que la déformation est toujours définie en fonction du gradient de déplacement, une autre formulation de l'équation (3) décrivant le mouvement des tissus selon leur déplacement (U_1, U_2, U_3) pourrait être plus intéressante. Le vecteur de déplacement peut se trouver en retranchant le vecteur de position initiale (p_{10}, p_{20}, p_{30}) de chaque côté de l'équation (3) :

$$\begin{pmatrix} U_1 \\ U_2 \\ U_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} p_1 - p_{10} \\ p_2 - p_{20} \\ p_3 - p_{30} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} p_1(0,0,0,t) \\ p_2(0,0,0,t) \\ p_3(0,0,0,t) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \frac{\partial p_1}{\partial p_{10}} & \frac{\partial p_1}{\partial p_{20}} & \frac{\partial p_1}{\partial p_{30}} \\ \frac{\partial p_2}{\partial p_{10}} & \frac{\partial p_2}{\partial p_{20}} & \frac{\partial p_2}{\partial p_{30}} \\ \frac{\partial p_3}{\partial p_{10}} & \frac{\partial p_3}{\partial p_{20}} & \frac{\partial p_3}{\partial p_{30}} \end{pmatrix}_{(0,0,0,t)} \begin{pmatrix} p_{10} \\ p_{20} \\ p_{30} \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} p_{10} \\ p_{20} \\ p_{30} \end{pmatrix} \quad (4)$$

Le réarrangement de cette dernière donne :

$$\begin{pmatrix} U_1 \\ U_2 \\ U_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} p_1 - p_{10} \\ p_2 - p_{20} \\ p_3 - p_{30} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} p_1(0,0,0,t) \\ p_2(0,0,0,t) \\ p_3(0,0,0,t) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \frac{\partial p_1}{\partial p_{10}} - 1 & \frac{\partial p_1}{\partial p_{20}} & \frac{\partial p_1}{\partial p_{30}} \\ \frac{\partial p_2}{\partial p_{10}} & \frac{\partial p_2}{\partial p_{20}} - 1 & \frac{\partial p_2}{\partial p_{30}} \\ \frac{\partial p_3}{\partial p_{10}} & \frac{\partial p_3}{\partial p_{20}} & \frac{\partial p_3}{\partial p_{30}} - 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} p_{10} \\ p_{20} \\ p_{30} \end{pmatrix} \quad (5)$$

Matrice de déformation

Afin d'étudier la déformation en 2 dimensions, l'équation (2) s'écrit comme :

$$\begin{pmatrix} U_1 \\ U_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} p_1 - p_{10} \\ p_2 - p_{20} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} p_1(0,0,0,t) \\ p_2(0,0,0,t) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \frac{\partial p_1}{\partial p_{10}} - 1 & \frac{\partial p_1}{\partial p_{20}} \\ \frac{\partial p_2}{\partial p_{10}} & \frac{\partial p_2}{\partial p_{20}} - 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} p_{10} \\ p_{20} \end{pmatrix} \quad (6)$$

LT - I (matrice d'identité)

Où $\begin{pmatrix} \frac{\partial p_1}{\partial p_{10}} - 1 & \frac{\partial p_1}{\partial p_{20}} \\ \frac{\partial p_2}{\partial p_{10}} & \frac{\partial p_2}{\partial p_{20}} - 1 \end{pmatrix}$ est la matrice de déformation en 2D.

La matrice de déformation est montrée avec le symbole Δ dans ce mémoire. Les éléments de la matrice Δ sont :

$$\Delta_{11} = \frac{\partial p_1 - \partial p_{10}}{\partial p_{10}} = \frac{\partial U_1}{\partial p_1}; \quad \Delta_{22} = \frac{\partial p_2 - \partial p_{20}}{\partial p_{20}} = \frac{\partial U_2}{\partial p_2};$$

$$\Delta_{12} = \frac{\partial U_1}{\partial p_2}; \quad \Delta_{21} = \frac{\partial U_2}{\partial p_1};$$

D'autre part, d'après la mécanique des milieux continus, les composantes du tenseur de déformation, ε , sont aussi définies à partir des éléments de la matrice de déformation via :

$$\varepsilon_{ij}(t) = \frac{1}{2}(\Delta_{ij}(t) + \Delta_{ji}(t)) \quad i, j = 1, 2; \quad (7)$$

Donc,

$$\varepsilon = \begin{pmatrix} \varepsilon_{11} & \varepsilon_{12} \\ \varepsilon_{21} & \varepsilon_{22} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{1}{2}(\Delta_{11}(t) + \Delta_{11}(t)) & \frac{1}{2}(\Delta_{12}(t) + \Delta_{21}(t)) \\ \frac{1}{2}(\Delta_{21}(t) + \Delta_{12}(t)) & \frac{1}{2}(\Delta_{22}(t) + \Delta_{22}(t)) \end{pmatrix}$$

$$= \begin{pmatrix} \Delta_{11} & \frac{1}{2}(\Delta_{12}(t) + \Delta_{21}(t)) \\ \frac{1}{2}(\Delta_{21}(t) + \Delta_{12}(t)) & \Delta_{22} \end{pmatrix} \quad (8)$$

Dans la suite de cette annexe, les bases physiques associées à chaque système, cartésien et polaire, seront utilisées pour généraliser les définitions présentées ci-haut.

- Dans le repère cartésien, les coordonnées correspondantes sont x, y et z . Pour un cas bidimensionnel, le vecteur de déplacement (U) se présente comme :

$$\begin{pmatrix} U_x \\ U_y \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x - x_0 \\ y - y_0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x(0,0,t) \\ y(0,0,t) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \frac{\partial x}{\partial x_0} - 1 & \frac{\partial x}{\partial y_0} \\ \frac{\partial y}{\partial x_0} & \frac{\partial y}{\partial y_0} - 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_0 \\ y_0 \end{pmatrix} \quad (9)$$

Matrice de déformation (Δ)

Toujours en considérant la relation entre le tenseur de déformation ε et Δ (voir l'équation 7), on a :

$$\varepsilon_{xx} = \Delta_{xx} = \frac{\partial U_x}{\partial x}; \varepsilon_{yy} = \Delta_{yy} = \frac{\partial U_y}{\partial y};$$

$$\varepsilon_{xy}(t) = \varepsilon_{yx}(t) = \frac{1}{2}(\Delta_{xy}(t) + \Delta_{yx}(t));$$

avec : $\Delta_{xy}(t) = \frac{\partial U_x}{\partial y}$ et $\Delta_{yx}(t) = \frac{\partial U_y}{\partial x}$.

- Dans le repère polaire, le champ de déplacement, la matrice de déformation et le tenseur s'écrivent par rapport aux bases physiques associées au système polaire; soient e_r , e_θ et e_ϕ . Les coordonnées polaires correspondantes sont r , θ et ϕ . Le vecteur de déplacement pour un cas à deux dimensions est (U_r, U_θ) et les paramètres de déformation sont :

$$\varepsilon_{rr} = \Delta_{rr} = \frac{\partial U_r}{\partial r}; \varepsilon_{\theta\theta} = \Delta_{\theta\theta} = \frac{1}{r} \left(\frac{\partial U_\theta}{\partial \theta} + U_r \right);$$

$$\varepsilon_{r\theta}(t) = \varepsilon_{\theta r}(t) = \frac{1}{2}(\Delta_{r\theta}(t) + \Delta_{\theta r}(t))$$

Avec : $\Delta_{r\theta}(t) = \frac{1}{r} \left(\frac{\partial U_r}{\partial \theta} + U_\theta \right)$ et $\Delta_{\theta r}(t) = \frac{\partial U_\theta}{\partial r}$.

À noter qu'avec l'hypothèse d'incompressibilité des tissus biologiques une isotropie est aussi considérée pour chaque fenêtre de mesure (FM); ce qui fait que la trace de la matrice de déformation et donc celle du tenseur de déformation soient égales à zéro :

$$\Delta_{11} - \Delta_{22} = 0; \Delta_{11} = -\Delta_{22}$$

A1.3 L'implémentation du LSME

Pour des petits mouvements, l'image prise au temps $t + dt$ peut être développée en série de Taylor (dont les termes d'ordres élevés sont négligés) et s'écrit :

$$I(p_i + U_i, t + dt) = I(p_i, t) + \frac{\partial I(p_i, t)}{\partial p_i} U_i + \frac{\partial I(p_i, t)}{\partial t} dt \quad (10)$$

où p_i est la position d'un pixel, U_i dénote le déplacement de ce pixel entre t et $t + dt$, $\frac{\partial I}{\partial p_i}$ et $\frac{\partial I}{\partial t}$ représentent la dérivée partielle de $I(p_i, t)$ par rapport à p_i et t , respectivement.

En réarrangeant l'équation (10) on obtient :

$$\begin{aligned} dI &= \frac{\partial I(p_i, t)}{\partial p_i} U_i \\ &+ \frac{\partial I(p_i, t)}{\partial t} dt \end{aligned} \quad (11)$$

dont la dérivée particulière (la dérivée totale par rapport au temps) donne l'équation du flux optique :

$$dI/dt = \frac{\partial I(p_i, t)}{\partial p_i} U_i/dt + \frac{\partial I(p_i, t)}{\partial t} \quad (12)$$

Le terme $\frac{\partial I}{\partial t}$ représente le taux de variation temporelle de $I(p_i, t)$ dans le système de référence Eulérien (observateur), alors que dI/dt dénote la variation intrinsèque de p_i pendant qu'il se déplace vers $(p_i + U_i)$ pendant $t + dt$ (du fait qu'on suit la particule dans son mouvement). L'équation du flux optique est généralement présentée comme :

$$\frac{dI}{dt} = \vec{\nabla} I(P_i, t) \cdot \vec{v}(P_i, t) + \frac{\partial I(P_i, t)}{\partial t} \quad (13)$$

où $\vec{\nabla}$ et \vec{v} dénotent la dérivée partielle et la vitesse respectivement.

Tant que les conditions de l'acquisition des signaux ne sont pas changées et que le mouvement du tissu (au sein de la FM) reste petit, on suppose que l'intensité du signal de chaque speckle reste constante dans le temps. Avec cette hypothèse, l'équation (13) s'écrit comme suit et s'appelle l'équation de flux optique sous contrainte (OFCE, en anglais) :

$$OFCE: \quad 0 = \vec{\nabla} I(P_i, t) \cdot \vec{v}(P_i, t) + \frac{\partial I(P_i, t)}{\partial t} \quad (14)$$

Toujours, dans le but de généraliser le LSME dans les deux systèmes cartésien et polaire, OFCE doit s'écrire selon les bases physiques associées à chaque système.

- Système cartésien :

En ce qui concerne l'équation du flux optique en coordonnées cartésiennes, OFCE pour une séquence de deux images dans l'intervalle de temps dt , en utilisant la notion de l'image LSI, s'écrit comme suit:

$$OFCE : \quad 0 = I_x V_x + I_y V_y + \overset{\check{I}_t}{\text{[Oval]}} \quad (15)$$

où I_x, I_y sont les dérivées partielles de $I(x, y, t)$ par rapport à x, y et V_x et V_y sont les vitesses. Les vitesses dans cette équation peuvent se remplacer par les déplacements¹⁰. En considérant l'équation (9) qui décrit le vecteur de déplacement (U_x, U_y) en fonction des paramètres de translation et de déformation, l'équation (15) peut se réécrire de la manière suivante :

$$-\check{I}_t = (Tr_{11} + \Delta_{xx} x + \Delta_{xy} y) I_x + (Tr_{21} + \Delta_{yx} x + \Delta_{yy} y) I_y \quad (16)$$

¹⁰ Champ de déplacement et champ de vitesse sont identiques à condition de connaître l'intervalle de temps entre les deux images à t et $t+dt$.

où Tr_{11} et Tr_{21} (les éléments de la matrice de translation) ont remplacé directement les termes $x(0,0,t+dt)$ et $y(0,0,t+dt)$ dans l'équation (9).

Afin de résoudre l'équation (16) pour trouver tous les paramètres de translation et de déformation, on fait l'hypothèse que pour chaque fenêtre de mesure le flux est uniforme et que chaque pixel de cette fenêtre a la même vitesse (méthode de Lucas Kanade). Pour une fenêtre de mesure de taille $m \times n$, l'équation (17) s'écrit :

$$-\begin{pmatrix} \check{I}_{t_1} \\ \vdots \\ \check{I}_{t_{m \times n}} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x_1 I_{x_1} & y_1 I_{x_1} I_{x_1} & x_1 I_{y_1} y_1 I_{y_1} & I_{y_1} \\ \vdots & \ddots & \ddots & \vdots \\ x_{m \times n} I_{x_{m \times n}} & \dots & \dots & I_{y_{m \times n}} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \Delta_{xx} \\ \Delta_{xy} \\ Tr_x \\ \Delta_{yx} \\ \Delta_{yy} \\ Tr_y \end{pmatrix} \quad (17)$$

La solution de cette dernière équation fournit directement les composantes de la matrice de translation ainsi que celles de la matrice de déformation (Δ), satisfaisant aussi le problème de minimisation donné par l'équation (2).

- Système polaire :

Pour traiter les données polaires, un modèle plus complet est nécessaire pour une meilleure estimation de la déformation. Dans ce but, on utilise une autre approche pour développer la vitesse de chaque point $P_i(r_i, \theta_i)$, de l'équation (14), au voisinage du point $M_0(r_0, \theta_0)$ à l'aide de la série de Taylor du premier ordre :

$$\vec{v}(P_i, t) = \vec{v}(M_0, t) + \nabla \vec{v}_{(M_0, t)} \vec{d} M_0 P_i \quad (18)$$

La nouvelle expression de OFCE s'écrit comme :

$$0 = \vec{\nabla} I(P_i, t) \cdot \{ \vec{v}(M_0, t) + \nabla \vec{v}_{(M_0, t)} \vec{d} M_0 P_i \} + \frac{\partial I}{\partial t}(P_i, t) \quad (19)$$

où, dans l'ordre d'apparition:

$$\vec{\nabla} I(P_i, t) = \frac{\partial I}{\partial r}(r_i, \theta_i, t) e_r(P_i) + \frac{1}{r_i} \frac{\partial I}{\partial \theta}(r_i, \theta_i, t) e_\theta(P_i);$$

$$e_r(P_i) = \cos(\theta_i - \theta_0) e_r(M_0) + \sin(\theta_i - \theta_0) e_\theta(M_0);$$

$$e_{\theta}(P_i) = -\sin(\theta_i - \theta_0) e_r(M_0) + \cos(\theta_i - \theta_0) e_{\theta}(M_0);$$

$$\therefore \vec{\nabla} I(P_i, t) = \left(\cos(\theta_i - \theta_0) \frac{\partial I}{\partial r}(r_i, \theta_i, t) - \sin(\theta_i - \theta_0) \frac{1}{r_i} \frac{\partial I}{\partial \theta}(r_i, \theta_i, t) \right) e_r(M_0)$$

$$+ \left(\sin(\theta_i - \theta_0) \frac{\partial I}{\partial r}(r_i, \theta_i, t) + \cos(\theta_i - \theta_0) \frac{1}{r_i} \frac{\partial I}{\partial \theta}(r_i, \theta_i, t) \right) e_{\theta}(M_0);$$

$$\vec{v}(M_0, t) = v_{r0} e_r(M_0) + v_{\theta0} e_{\theta}(M_0);$$

$$\nabla \vec{v}_{(M_0, t)} = \begin{pmatrix} \frac{\partial v_r}{\partial r} & \frac{1}{r} \left(\frac{\partial v_r}{\partial \theta} - v_{\theta} \right) \\ \frac{\partial v_{\theta}}{\partial r} & \frac{1}{r} \left(\frac{\partial v_{\theta}}{\partial \theta} + v_r \right) \end{pmatrix}_{(r_0, \theta_0)} ;$$

et $\vec{d} M_0 P_i$ qui est la distance entre deux points P à (r_i, θ_i) et M_0 à (r_0, θ_0) se définit comme :

$$\vec{d} M_0 P_i = dR e_r + R d\theta e_{\theta}$$

$$\text{avec : } dR = r_i \cos(\theta_i - \theta_0) - r_0$$

$$R d\theta = r_i \sin(\theta_i - \theta_0)$$

$$\therefore \vec{d} M_0 P_i = (r_i \cos(\theta_i - \theta_0) - r_0) e_r(M_0) - r_i \sin(\theta_i - \theta_0) e_{\theta}(M_0);$$

En remplaçant les termes de l'équation (19) par leurs définitions (présentées ci-haut), cette équation donne un modèle plus complet basé sur le OFCE du premier ordre pour chaque point $P_i(r_i, \theta_i)$ autour du point $M_0(r_0, \theta_0)$ dans le repère polaire. Toujours avec les mêmes démarches que dans le repère cartésien, les paramètres de translation et de déformation s'obtiennent en résolvant l'OFCE décrit pour chaque point dans une fenêtre de mesure.

A2. Valeurs de déformations individuelles

A2.1 Segments pathologiques et normaux

NIVE	DM		ADC		SRmax		SRmin	
	patho.	normal	patho.	normal	patho.	normal	patho.	normal
#19Droite	0,58816414	0,17252422	1,40291661	0,57184687	3,18682659	0,86306907	-3,71020281	-1,01282161
#27Gauche	1,06543782	0,63377383	2,76186633	2,05394636	5,75003481	7,33475168	-6,74061775	-7,33507835
#27Droite	1,09434730	0,17664468	3,19333637	0,70506355	5,89567614	2,51763738	-6,94189603	-2,71052057
#29Droite	1,59479856	0,49574467	2,96265531	1,56009113	2,79914165	2,68513067	-3,09539533	-2,15122265
#30Droite	1,05878389	1,15404753	1,51190436	1,07077302	3,41604209	1,98047019	-3,78121805	-4,47689232
#31Droite	1,00035128	1,10258467	3,05868357	5,24165320	3,93192610	10,89198541	-3,05830088	-8,84563210

EVE	DM		ADC		SRmax		SRmin	
	patho.	normal	patho.	normal	patho.	normal	patho.	normal
#19Droite	0,80088915	0,74291005	1,53263994	0,98698335	4,91694455	2,44301818	-5,55102611	-2,34277652
#27Gauche	0,43422416	1,82561856	0,84531752	3,75462157	2,45186388	6,71904932	-2,6314679	-8,14194815
#27Droite	0,50938921	0,78966732	1,92944528	2,03009712	4,81855943	4,21164293	-3,68680705	-4,78756265
#29Droite	1,1784031	1,11353256	2,8863405	2,68097648	2,72795745	3,3463136	-2,0081051	-2,96657843
#30Droite	0,36516187	0,89411354	1,20860479	2,44657872	3,08043269	5,85335206	-4,15186593	-4,95829496
#31Droite	0,42232189	1,52344704	1,21160403	1,93156517	3,51740223	3,3992345	-3,05633917	-3,20170728
#32Gauche	0,61252663	0,79331597	3,56357973	2,22670268	3,34353316	3,54134228	-2,45914545	-2,68168011

A2.2 Valeurs de déformations individuelles avec les pourcentages des composantes

NIVE	DM	ADC	SRmax	SRmin	Lipide	Calcium
#19Droite(au niveau du fil)	0,58816414	1,40291661	3,18682659	-3,71020281	0	0
#27Droite(épaississement)	0,25197807	0,77268326	1,5536499	-0,94908267	0	0
#27Droite(plaque)	1,0943473	3,19333637	5,89567614	-6,9489603	15,7278413	48,195845
#30Droite	1,05878389	1,51190436	3,41604209	-3,78121805	5,777	5,726
#31Droite	1,00035128	3,05868357	3,9319261	-3,05830088	12,7	9,91388752

EVE	DM	ADC	SRmax	SRmin	Lipide	Calcium
#19Droite(au niveau de biff.)	0,80088915	1,53263994	4,91694455	-5,55102611	0	7,923
#27Droite (grosse plaque)	0,50938921	1,92944528	4,81855943	-3,68680705	15,7278413	48,1958451
#30Droite	0,36516187	1,20860479	3,08043269	-4,15186593	5,777	5,726
#31Droite	0,42232189	1,21160403	3,51740223	-3,05633917	12,7	9,913
#27Droite (petite plaque)	0,64071559	2,04080931	4,32484127	-4,23946043	5,64	39,36