



HAL
open science

Hémodynamique cardiaque : modèles biomécaniques et modalités échocardiographiques pour l'application clinique

Damien Garcia

► **To cite this version:**

Damien Garcia. Hémodynamique cardiaque : modèles biomécaniques et modalités échocardiographiques pour l'application clinique. Biomécanique [physics.med-ph]. Université Claude Bernard Lyon 1, 2020. tel-04902572

HAL Id: tel-04902572

<https://hal.science/tel-04902572v1>

Submitted on 21 Jan 2025

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Public Domain



Université Claude Bernard



HABILITATION À DIRIGER DES RECHERCHES

Université Claude Bernard LYON 1

par

Damien GARCIA

**Hémodynamique cardiaque : modèles biomécaniques et
modalités échocardiographiques pour l'application clinique**

Soutenue le

~~17 décembre 2019~~ (grève nationale « Gilets Jaunes »)

~~7 avril 2020~~ (covid-19)

7 juillet 2020

devant le jury composé de :

Erwan Donal

Mickaël Tanter

Irène Vignon-Clémentel

Cyril Lafon

Hervé Liebgott

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Directeur de Recherche INSERM

Directrice de Recherche INRIA

Directeur de Recherche INSERM

Professeur des Universités

Rapporteur

Rapporteur

Rapporteuse

Examineur

Examineur



TABLE DES MATIÈRES

1. Préambule	5
2. Cheminement scientifique international.....	7
3. Curriculum Vitae.....	10
4. Publications de recherche	16
5. Thèmes de recherche	21
6. Sténose aortique et hypertension artérielle : modèles biomécaniques.....	23
6.1. Modèle théorique de la sténose aortique	26
6.1.1. Écoulement à travers une sténose aortique.....	26
6.1.2. Relation pression-débit pour une sténose aortique	27
6.2. Modèle ventriculo-valvulo-vasculaire V^3	34
6.2.1. Relation pression-volume du ventricule gauche	34
6.2.2. Modèle de Windkessel à 3 éléments.....	35
6.2.3. Le modèle V^3	37
6.3. Sténose aortique et hypertension artérielle	40
6.3.1. Impact sur le travail ventriculaire	41
6.3.2. Impact sur l'hypertrophie ventriculaire gauche	42
6.4. Sténose aortique et réserve coronarienne	45
6.5. « Et alors ? », demande le clinicien.....	54
6.6. Lien avec mes travaux actuels et futurs.....	56
7. Écoulement intraventriculaire par échocardiographie Doppler	58
7.1. L'IVFM : méthode n°1.....	61
7.2. L'IVFM : méthode n°2.....	66
7.3. La vortographie Doppler	74
7.4. « Et alors ? », demande le clinicien.....	79
7.5. Lien avec mes travaux actuels et futurs.....	79

8. Échocardiographie Doppler dite « ultrarapide »	81
8.1. Échocardiographie par ondes circulaires : sommation cohérente avec compensation de mouvement	84
8.2. Étude simultanée des dynamiques du myocarde et du vortex intraventriculaire	87
8.3. Estimation des mouvements myocardiques I	89
8.4. Estimation des mouvements myocardiques II	94
8.5. « Et alors ? », demande le clinicien	99
8.6. Lien avec mes travaux actuels et futurs	101
9. Tempori servire.....	102
9.1. To stent or not to stent?	102
9.2. Le cœur à vue d'œil.....	105
9.3. L'IVFM 3-D.....	107
9.4. Autres projets en cours	110
9.4.1. Différence de pressions intraventriculaires.....	110
9.4.2. MUST : Matlab UltraSound Toolbox.....	112
9.4.3. Manométrie intravasculaire par Doppler vectoriel	115
10. Épilogue	119
11. Références	121



1. PRÉAMBULE

J'ai réalisé la majeure partie de mon parcours scientifique à Montréal (Québec, Canada). Excepté durant mon stage postdoctoral à Madrid (Espagne), j'y ai vécu de 1997 à 2016. Cette expatriation volontaire a débuté par un stage de DEA¹ (diplôme d'études approfondies) de mécanique, d'une durée de 6 mois, au laboratoire de génie biomédical de l'IRCM (Institut de Recherches Cliniques de Montréal). Ce laboratoire de recherche était alors dirigé par Louis-Gilles Durand, professeur à l'université de Montréal. Ce stage fut un catalyseur et a marqué le début de ma carrière scientifique, essentiellement dans les domaines de la biomécanique et imagerie cardiaques.

Je suis revenu en France, avec ma famille, dans le courant de l'année 2016. Notamment avec l'aide sincère et les encouragements ininterrompus d'Hervé Liebgott, j'ai été accueilli dans l'équipe d'imagerie ultrasonore de CREATIS (Centre de Recherche en Acquisition et Traitement de l'Image pour la Santé), à Villeurbanne, en tant que chercheur invité. Pierre Lantelme, chef de service de cardiologie des HCL Groupement Hospitalier Nord – Hôpital de la Croix-Rousse, m'a ensuite octroyé un contrat d'un an de chargé d'études cliniques. Ce laps de temps m'a donné l'occasion de passer les concours INSERM (CR1). Ayant été classé premier de la commission CSS6 (Santé publique, Technologies de la santé), je suis désormais chercheur INSERM dans l'équipe d'imagerie ultrasonore de CREATIS et auteur du présent mémoire d'habilitation à diriger des recherches.

Je suis chercheur depuis 2008. Je suis devenu directeur de recherche au CRCHUM (Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal), et professeur au département de radiologie, radio-oncologie et médecine nucléaire de la faculté de médecine de l'université de Montréal en 2010. « Directeur de recherche » et « Professeur universitaire » étant deux statuts distincts en France, cette double entité m'a valu quelques quiproquos administratifs lorsque je me devais énumérer mon expérience professionnelle pour les institutions françaises. En tant que directeur de recherche au Canada, il m'a fallu faire des demandes de financement auprès des organismes subventionnaires Québécois ou Canadiens² pour embaucher assistants de recherche, stagiaires postdoctoraux et étudiants en maîtrise ou doctorat. J'ai obtenu un total d'environ 1.5 M \$CA de subventions de recherche et bourses salariales, en tant qu'investigateur principal, entre 2008 et 2015.

La qualification d' « habilitation à diriger des recherches » (HDR) n'existe pas au Canada. Les chercheurs sont *de facto* reconnus comme habilités à diriger des recherches dès lors qu'ils sont embauchés par une université et/ou un centre de recherche. En tant que chercheur français, je dois dorénavant convaincre mes pairs que je le suis également dans mon pays d'origine. Selon l'article 1 de l'arrêté du

¹ Le DEA était un diplôme national de l'enseignement supérieur français de troisième cycle, et fut délivré jusqu'en 2005.

² Notamment, les IRSC (Instituts de recherche en santé du Canada), CRSNG (Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada) et FRQ-S (Fonds de recherche du Québec- Santé).

23 novembre 1988³ relatif à l'habilitation à diriger des recherches, cette dernière « *sanctionne la reconnaissance du haut niveau scientifique du candidat, du caractère original de sa démarche dans un domaine de la science, de son aptitude à maîtriser une stratégie de recherche dans un domaine scientifique ou technologique suffisamment large et de sa capacité à encadrer de jeunes chercheurs.* » En vertu de cet arrêté, je tâcherai de démontrer, dans ce document et durant la soutenance qui suivra, que j'ai les qualités requises pour continuer à diriger des recherches en France.

Damien Garcia, à Lyon, septembre 2019

³ <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000298904>

2. CHEMINEMENT SCIENTIFIQUE INTERNATIONAL

Ingénieur de l'ESM2, École Supérieure de Mécanique de Marseille⁴, France, et diplômé d'un DEA de mécanique de l'université Aix-Marseille II, j'ai obtenu un doctorat de génie biomédical de l'université de Montréal, à l'IRCM (Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Canada), en novembre 2003. J'ai effectué mon projet de doctorat sous les directions de Louis-Gilles Durand⁵ et Philippe Pibarot⁶.

Suite à mon doctorat, j'ai été recruté en tant que « chercheur associé », dans ce même laboratoire, en 2004. Détenteur d'une bourse de recherche canadienne, j'ai ensuite réalisé un stage postdoctoral au département d'échocardiographie de l'hôpital Gregorio Marañón (Madrid, Espagne) en 2006-2008, sous la direction de Javier Bermejo. Je suis devenu chercheur au CRCHUM (Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal) en 2008, puis directeur de recherche au CRCHUM et professeur adjoint (« *assistant professor* »), au département de radiologie de l'université de Montréal (Canada), en août 2010. Mon unité de recherche (RUBIC, « *research unit of biomechanics & imaging in cardiology* ») était affiliée au LBUM, laboratoire de biorhéologie et ultrasonographie médicale dirigé par Guy Cloutier. J'ai finalement été promu professeur agrégé (« *associate professor* ») en 2016.

Depuis l'octroi de mon statut de directeur de recherche, il m'a été attribué 1.16 M CA\$ de subventions de recherche, en tant qu'investigateur principal (c.-à-d. porteur du projet). Les projets de mon ancienne unité de recherche au Canada (cf. mon site web personnel : www.biomecardio.com) étaient essentiellement axés sur l'analyse de l'écoulement sanguin par imagerie ultrasonore. Mes objectifs principaux étaient de développer de nouveaux marqueurs cliniques, non invasifs et mesurables par échocardiographie Doppler (imagerie ultrasonore cardiaque), afin d'améliorer le diagnostic de certaines maladies cardiovasculaires. Je me suis notamment intéressé à l'évaluation de la fonction cardiaque. Outre mes études précliniques, j'ai accordé une importance prépondérante au développement de nouvelles techniques d'imagerie ultrasonore, telle que la cartographie vectorielle de l'écoulement intraventriculaire ou l'échocardiographie Doppler à haute cadence d'images. Bien que non récente (Shattuck et al. 1984; Lockwood et al. 1998), l'imagerie ultrasonore dite communément « ultrarapide », basée sur l'émission de front d'ondes non convergents⁷ et la focalisation dynamique (ajustement de la focale en réception), s'est notamment démocratisée par les travaux du Laboratoire

⁴ Cette école d'ingénieurs ENSI a fusionné avec deux autres écoles d'ingénieurs pour former Centrale Marseille.

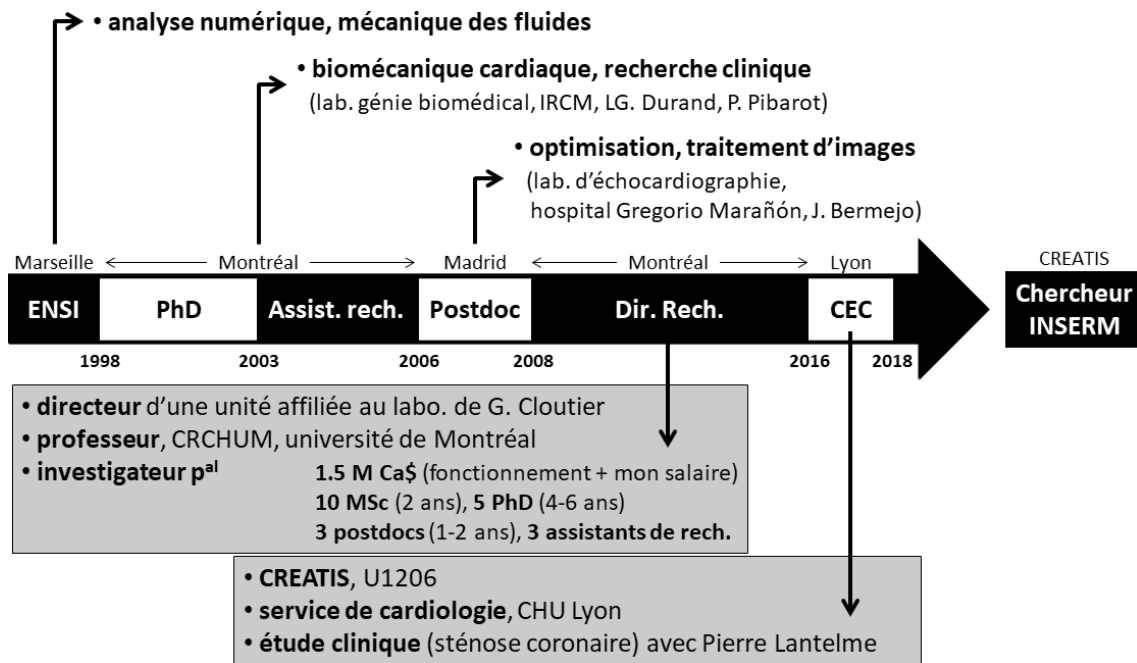
⁵ Louis-Gilles Durand a créé l'unité de recherche en génie biomédical à l'IRCM (Institut de recherches cliniques de Montréal) dans lequel j'ai effectué mon projet de doctorat. Il est devenu directeur exécutif de l'IRCM en 2011.

⁶ Philippe Pibarot est professeur au département de médecine de l'Université Laval, et titulaire de la chaire de recherche du Canada en cardiopathie valvulaire à l'Institut Cardiaque et Pulmonaire de Québec.

⁷ À l'exception du mode appelé MLT (« *multi-line transmit* »).

Ondes et Acoustique, ESPCI, et de la commercialisation d'appareils ultrasonores, à architecture ouverte, dédiés à la recherche. L'une de mes contributions dans ce domaine, essentiellement en échocardiographie Doppler, sera détaillée au chapitre 8, page 81.

Le schéma suivant résume mon parcours scientifique de ces vingt dernières années, de ma formation en école d'ingénieurs ENSI (Centrale Marseille), jusqu'à mon poste actuel de chercheur INSERM à CREATIS dans l'équipe d'imagerie ultrasonore.



Dans ce mémoire d'habilitation à diriger des recherches, je détaillerai essentiellement mes travaux de recherche et ceux de mon équipe ayant eu (ou pouvant avoir) des répercussions cliniques suffisamment significatives pour être mentionnées. Pour cette raison, mon article le plus cité (plus de 700 citations) ne sera pas décrit, car celui-ci concerne une technique de lissage rapide, robuste et non supervisée, pour données multidimensionnelles échantillonnées sur une grille régulière (Garcia 2010). Bien que je considère comme majeure la régularisation robuste et automatique⁸ de données issues de l'imagerie médicale, son impact clinique n'est pas direct. Quoique nécessaire, il s'agit en effet d'un simple outil d'analyse numérique.

Les deux prochains chapitres sont consacrés à mon curriculum vitae ainsi qu'à la liste de mes articles scientifiques et chapitres de livre. Seront ensuite abordés, dans les chapitres suivants, trois thèmes de projets de recherche relatifs à la biomécanique cardiaque et à l'imagerie cardiaque par ultrasonographie (échocardiographie). Le premier thème, essentiellement réalisé au cours de mon doctorat, puis en tant qu'assistant de recherche à l'IRCM, concerne **la sténose aortique et ses répercussion méca-**

⁸ Une approche robuste et automatique a l'avantage d'être peu dépendante des valeurs aberrantes (« outliers ») et de l'opérateur. Ceci peut s'avérer d'une importance capitale en imagerie médicale.

niques sur le ventricule gauche. Le second thème, que j'ai débuté durant mon stage postdoctoral madrilène et qui a perduré en tant que responsable du RUBIC au CRCHUM, traite de la **reconstruction de l'écoulement intraventriculaire et détection des vortex** dans le ventricule gauche par échocardiographie Doppler. Le troisième thème décrit une technique d'**imagerie cardiaque à haute cadence d'images** développée dans mon ancienne unité de recherche Montréalaise et présente plusieurs applications à potentiel clinique. La dynamique et cinématique du cœur, ainsi que l'imagerie ultrasonore cardiaque, forment tous deux le fil conducteur de ces trois thématiques de recherche. Avec mes années d'expérience, l'usage que j'ai fait de l'échocardiographie s'est complexifié (sans pour autant devenir compliqué). À la lecture de ces chapitres, vous pourrez constater que j'ai débuté ma carrière avec une simple utilisation des modes échocardiographiques standards, puis me suis dirigé vers des modes échographiques personnalisés par mon équipe de recherche. Je conclurai ce mémoire d'habilitation à diriger des recherches en proposant de nouvelles perspectives de recherche compatibles avec cette thématique alliant biomécanique et imagerie cardiaques. Il ne sera pas fait mention des projets parallèles que j'ai menés, ceux-ci étant essentiellement théoriques ou numériques, ou ayant trait à des sujets non cardiaques. Un aperçu de mes activités de recherche subsidiaires est donné par ma liste de publications intégrée dans le chapitre 4, page 16.

3. CURRICULUM VITAE

(mise à jour : octobre 2019)

Damien GARCIA

05/03/1974

www.biomecardio.com

Google Scholar : scholar.google.com/citations?user=oS0jWX4AAAAJ

ResearchGate : www.researchgate.net/profile/Damien_Garcia2

Publons : publons.com/researcher/2789599

• FORMATION

- 01/2000 – 09/2003 **Doctorat de Génie biomédical**
Faculté de médecine, Département de génie biomédical, Université de Montréal, Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Canada
- 01/1998 – 12/1999 **Maîtrise de Génie biomédical**
Faculté de médecine, Département de génie biomédical, Université de Montréal, Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Canada
- 09/1996 – 09/1997 **DEA, Diplôme d'Études Approfondies**
Mécanique des solides, Université Aix-Marseille II, Marseille, France
- 09/1994 – 09/1997 **Ingénieur en Mécanique**
École Supérieure de Mécanique de Marseille (ESM2, aujourd'hui Centrale Marseille), Université Aix-Marseille II, Marseille, France

• POSTE ACTUEL

- 12/2017 – présent **Chargé de recherche INSERM**
CREATIS, Centre de Recherche en Acquisition et Traitement de l'Image pour la Santé, INSERM U1206, CNRS UMR 5220, Villeurbanne, France

• POSTES PRÉCÉDENTS

- 12/2016 – 12/2017 **Chargé d'études cliniques**
Département de cardiologie, Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
- 06/2016 – 12/2017 **Professeur agrégé** (« *associate professor* »)
Faculté de médecine, Département de radiologie, radio-oncologie et médecine nucléaire, Université de Montréal, Canada
- 06/2010 – 06/2016 **Professeur adjoint** (« *assistant professor* »)
Faculté de médecine, Département de radiologie, radio-oncologie et médecine nucléaire, Université de Montréal, Canada
- 06/2010 – 06/2016 **Directeur de recherche**
CRCHUM, Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Canada

09/2008 – 05/2010	Chercheur adjoint Faculté de médecine, Département de radiologie, radio-oncologie et médecine nucléaire, Université de Montréal ; CRCHUM, Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Canada
09/2006 – 08/2008	Chercheur postdoctoral Département d'échocardiographie, Universidad Complutense de Madrid, Hôpital Gregorio Marañón, Madrid, Espagne
08/2003 – 08/2006	Chercheur associé Laboratoire de génie biomédical, IRCM, Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Canada

• BOURSES & PRIX

06/2015 – 06/2018	Supplément d'accélération à la découverte du CRSNG, Conseil de Recherches en Sciences Naturelles et en Génie du Canada (120.000 CA\$), Canada
07/2011 – 07/2015	Bourse de carrière du FRQ-S (support salarial), Fonds de Recherche du Québec – Santé (256.943 CA\$), Canada
01/2010 – 12/2010	Prix de la « <i>Birks family foundation</i> » (5.000 CA\$), Fondation des Maladies du Cœur et de l'AVC du Canada
09/2006 – 09/2008	Bourse postdoctorale du CRSNG, Conseil de Recherches en Sciences Naturelles et en Génie du Canada (80.000 CA\$)
09/2006 – 09/2008	Bourse postdoctorale du FRQ-S, Fonds de Recherche du Québec – Santé (60.000 CA\$), Canada
09/2005 – 09/2005	Prix du jeune chercheur de la société de biomécanique (1.000 €), France
07/2002 – 06/2003	Bourse de doctorat de la FMCC, Fondation des Maladies du Cœur et de l'AVC du Canada (20.030 CA\$), Canada
09/2001 – 07/2002	Bourse de doctorat de l'Institut de Génie Biomédical, Université de Montréal, (9.500 CA\$), Canada
01/2000 – 12/2000	Bourse de doctorat, « <i>Life Technology – Gibco</i> » (15.000 CA\$), Canada
01/2000 – 12/2000	Bourse de maîtrise de l'IRCM, Institut de Recherches Cliniques de Montréal (7.000 CA\$), Canada

• **DIRECTION ET SUPERVISION D'ÉTUDIANTS ET DE STAGIAIRES POSTDOCTORAUX**

- M.Sc. (2 ans)**
- Mlle **Forough Mehregan**. « *Doppler vortography: detection and quantification of the vortices in the left ventricle* », 09/2010 – 05/2013, récipiendaire d'une bourse FESP, 3000 CA\$. (directeur)
 - Mlle **Sarah Dort**. « *Vector flow mapping using plane wave ultrasound imaging* », 01/2011 – 06/2013, récipiendaire d'une bourse Méditis, 12650 CA\$. (directeur)
 - Mr **Daniel Posada**. « *Ultrafast echocardiography* », 01/2013 – 01/2015, récipiendaire d'un « IEEE travel support 2014 », 900 US\$ et de deux bourses « défi CRCHUM », 2 × 700 CA\$. (directeur)
- Ph.D. (Canada, 4 ans)**
- Mr **Jonathan Porée**. « *Évaluation de la biomécanique cardiovasculaire par élastographie ultrasonore non-invasive* », 09/2011 – 09/2016, récipiendaires de plusieurs bourses de l'université. (codirecteur)
 - Mr **Florian Joly**. « *Patient-specific computational flow dynamics in abdominal aortic aneurysm growth* », 01/2014 – 06/2018. (co-encadrement)
 - Mlle **Julia Faurie**. « *Ultrafast Doppler vortography* », 05/2014 – 05/2018, récipiendaire de « IEEE travel support 2015 », 800 US\$. (directeur)
- Ph.D. (France, 3 ans)**
- Mr **Philippe Joos**. « *Imagerie ultrasonore ultra-rapide dédiée à la quantification 3D du mouvement cardiaque* », 09/2013 – 09/2016. (co-encadrement)
 - Mlle **Emilia Badescu**. « *High-frame rate ultrasound methodologies for cardiac applications* », 09/2015 – 09/2018. (co-encadrement)
 - Mr **Florian Vixège**. « *Écoulement vectoriel intraventriculaire 3-D par échodoppler* », 01/2019 – 01/2022. (codirecteur)
 - Mr **Charles Jabour**. « *Évaluation de la résistance coronaire par analyse du fond d'œil* », 10/2019 – 10/2022. (codirecteur)
- Thèses de médecine**
- Mr **Amir Hodzic**. « *Gradient de pression intraventriculaire diastolique en échocardiographie : nouvel indice de relaxation active du ventricule gauche* », 2015 – 2016, Canada & France. (co-superviseur)
 - Mr **Léonard Descaillot**. « *Vortex intracardiaques et resynchronisation myocardique* », 2016 – 2017, France. (codirecteur)
- Postdoctorat**
- Dr **Shahrokh Shahriari**. « *A fluid dynamics-acoustics coupling model using smoothed particle hydrodynamics* », 04/2012 – 04/2013, récipiendaire d'une bourse FQRNT, 60000 CA\$, Canada. (directeur)
 - Dr **Nicolas Widynski**. « *Cardiac strain imaging using ultrafast ultrasound* », 08/2013 – 10/2014, Canada. (directeur)
 - Dr **Claude Kondo Assi**. « *A least-squares regularization scheme for intraventricular vector flow mapping* », 01/2015 – 12/2016, Canada. (directeur)
 - Dr **Rafika Ben Haj Slama**. « *Manométrie intravasculaire par échographie Doppler ultra-rapide* », 05/2018 – 04/2019, France. (directeur)

• ENSEIGNEMENT

2019 – 2021	« <i>UFFC-S 5-day course</i> » : organisateur principal d'une école internationale annuelle de 5 jours, « <i>Ultrasound motion imaging, Simulations & Phantom experimentations</i> » (www.biomecardio.com/UFFCschool2019)
depuis 2018	« <i>Short course</i> » durant l' <i>IEEE International Ultrasonics Symposium</i> , « <i>Motion estimation algorithms in ultrasound imaging: principles and hands-on development</i> »
05/2014 – 06/2016	<i>Imagerie médicale ultrasonore : principes & applications</i> , École Polytechnique de Montréal, dép. de génie biomédical, M.Sc et Ph.D, Canada
06/2013 – 06/2013	Professeur invité – « <i>Basic biomechanical concepts applied to the cardiovascular system</i> », « <i>Cardiac fluid dynamics & Doppler echocardiography</i> », Università degli Studi di Padova, dép. de génie civil, Italie
01/2012 – 01/2012	Intervenant – <i>Imagerie médicale ultrasonore : nouveaux outils diagnostiques</i> , École Polytechnique de Montréal, dép. de génie biomédical, M.Sc et Ph.D, Canada
01/2000 – 12/2005	Intervenant – <i>Mesure des flux et pressions sanguins, Pression artérielle et sons cardiaques</i> , École Polytechnique de Montréal, dép. de génie biomédical, M.Sc et Ph.D, Canada

• RESPONSABILITÉS INSTITUTIONNELLES

01/2014 – 06/2016	Membre du CIPA (Comité institutionnel de protection des animaux), CRCHUM, Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Canada
01/2014 – 06/2016	Membre du comité de conflits d'intérêts, CRCHUM, Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Canada
01/2011 – 06/2016	Membre du jury des conférences annuelles estudiantines du CRCHUM, Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Canada
06/2010 – 06/2016	Membre du comité du département de génie biomédical, École Polytechnique de Montréal, Département de génie biomédical, Canada

• RESPONSABILITÉS INTERNATIONALES

03/2016 – présent	Membre du comité technique, <i>IEEE International Ultrasonics Symposium, Medical Ultrasonics</i>
01/2016 – présent	Éditeur associé, <i>IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control</i>
09/2013 – présent	Modérateur de sessions orales, <i>IEEE International Ultrasonics Symposium</i>
01/2011 – présent	Réviseur externe de subventions (ANR, FWO, STW, IRSC, NSERC, RGC Hong Kong), total = 47
01/2008 – présent	Réviseur pour revues scientifiques, <i>IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, Ultrasound Med Biol, IEEE Trans Med Imag...</i> , total > 140

• **SUBVENTIONS DE RECHERCHE AU CANADA**

Total obtenu en tant que porteur de projet = 1,412,937 CA\$

- 06/2015 – 05/2020 *High-speed echographic particle image velocimetry (echo-PIV)*. NSERC (Natural Sciences and Engineering Research Council), discovery grant. **125,000 CA\$, porteur du projet**
- 06/2015 – 05/2018 *High-speed echographic particle image velocimetry (echo-PIV)*. NSERC, Accelerator Supplements Program. **120,000 CA\$, porteur du projet**
- 06/2015 – 05/2018 *Intracardiac vector flow mapping by ultrafast ultrasound*. FRQNT (Fonds de recherche du Québec - Nature et technologies), recherche en équipe. **152,189 CA\$, porteur du projet**
- 01/2014 – 12/2015 *Vortographie Doppler : comparaison avec la vélocimétrie par IRM cardiaque*. Fonds de la Recherche en Santé du Québec, Réseau de Bio-Imagerie du Québec (FRSQ-RBIQ, projets pilotes). **10,000 CA\$, porteur du projet**
- 07/2013 – 07/2015 *Tagging for ultrafast ultrasound*. Fonds France-Canada pour la Recherche (FFCR). **15,000 CA\$, porteur du projet** avec Pr. Liebgott, CREATIS, Lyon
- 10/2012 – 09/2017 *Plane wave quantitative ultrasound imaging of blood mechanical properties*. Canadian Institutes of Health Research (CIHR, operating grant). **763,348 CA\$, co-appliquant** (porteur du projet = Pr. Guy Cloutier, CRCHUM, Montréal)
- 04/2012 – 12/2012 *An innovative tool for intraventricular flow vector flow mapping by Doppler echocardiography - market assessment*. NSERC INNOV I2I (Idea to Innovation). **15,000 CA\$, porteur du projet**
- 12/2011 – 12/2014 *Évaluation de la fonction ventriculaire gauche par échocardiographie Doppler*. Département de radiologie, université de Montréal (subvention à l'établissement). **15,000 CA\$, porteur du projet**
- 06/2011 – 06/2014 *Évaluation échocardiographique de la fonction ventriculaire gauche au moyen d'un nouveau système d'imagerie de la dynamique fluide-paroi*. Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ, subvention à l'établissement). **45,000 CA\$, porteur du projet**
- 03/2011 – 02/2012 *Management of patients with aortic stenosis using a novel echocardiographic tool: a retrospective clinical study*. Fonds de la Recherche en Santé du Québec, Réseau de Bio-Imagerie du Québec (FRSQ-RBIQ, projets pilotes). **10,000 CA\$, porteur du projet**
- 09/2010 – 09/2015 *Echocardiographic assessment of global and regional left ventricular function using an original modality of coupled wall-fluid dynamics mapping*. Canadian Institutes of Health Research (CIHR, operating grant). **358,985 CA\$, porteur du projet**
- 09/2010 – 09/2015 *GPU accelerated smoothed particle hydrodynamics for 3-D large deformation fluid structure interaction*. Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC, discovery grant). **120,000 CA\$, porteur du projet** avec Dr Kaufmann, CRCHUM, Montréal
- 07/2010 – 07/2013 *Assessment of LV contractile function using coupled fluid-dynamics mapping*. Heart and Stroke Foundation of Canada (HSFC, grant-in-aid). **78,000 CA\$ +**

- 5,000 CA\$** (Prix Birks), porteur du projet
- 08/2008 – 07/2012 *Évaluation de la fonction ventriculaire gauche par échocardiographie Doppler.* Centre de recherche du centre hospitalier de l'université de Montréal (CRCHUM, subvention à l'établissement). **200.000 CA\$**, porteur du projet
- 07/2004 – 04/2010 *Impact of aortic stenosis and systemic arterial hypertension on coronary circulation and left ventricular function.* Canadian Institutes of Health Research (CIHR, operating grant). **259,960 CA\$**, co-appliquant (porteur du projet = Pr. Louis-Gilles Durand, IRCM, Montréal)

• **SUBVENTIONS DE RECHERCHE EN FRANCE** (depuis 2018)

Total obtenu en tant que porteur de projet = 358,491 €

- 03/2018 – 12/2019 *Vélocimétrie intraventriculaire ultrasonore 3-D.* FLI (France Life Imaging), WP4. **10,000 €**, porteur du projet
- 05/2018 – 04/2020 *Can we predict COronary Resistance by EYE examination? the COREYE project.* FFC (Fédération Française de Cardiologie), allocations Foudon. **248,491 €** (10,000 €/an), porteur du projet avec Pr. Pierre Lantelme, Hospices Civils de Lyon, France
- 01/2018 – 12/2019 INSERM, dotation d'installation. **30,000 €**, porteur du projet
- 03/2018 – 12/2019 *Manométrie intravasculaire par échographie Doppler ultra-rapide.* IDEXLYON, IMPULSION. **70,000 €**, porteur du projet avec Dr. François Varray, CREATIS, Lyon

4. PUBLICATIONS DE RECHERCHE

(mise à jour : octobre 2019)

• CHAPITRES DE LIVRE (en date d'octobre 2019)

1. **Garcia D**, Lantelme P, Saloux É. **Introduction to speckle tracking in cardiac ultrasound imaging.** *Handbook of speckle filtering and tracking in cardiovascular ultrasound imaging and video.* (Loizou CP, Pattichis CS, d'Hooge J, ed.) Institution of Engineering and Technology. 2018
2. **Garcia D**, Durand LG. **Modeling of aortic stenosis and systemic hypertension.** *Wiley encyclopedia of biomedical engineering.* (Metin Akay, ed.) Hoboken: John Wiley & Sons, Inc. 2006

• ARTICLES SCIENTIFIQUES (en date d'octobre 2019)

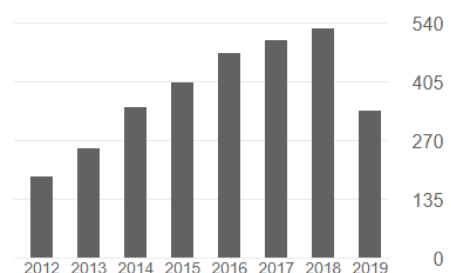
Les résumés et articles de conférence ne sont pas inclus dans la liste ci-dessous. Seuls les articles scientifiques publiés dans des revues avec comités de pairs sont mentionnés. Ces articles, ainsi que les chapitres de livre, sont disponibles en format PDF sur mon site web personnel : www.biomecardio.com

Parmi ces 58 articles scientifiques, je fus premier ou dernier auteur, c'est-à-dire rédacteur principal et/ou porteur du projet, pour 30 d'entre eux. Les étudiants, postdoctorants ou assistants de recherche Canadiens que j'ai dirigés ou codirigés sont auteurs ou coauteurs de >20 articles (depuis 2011).

Mon article (#35) le plus cité (> 700 selon Google Scholar, > 500 selon ResearchGate) est aussi celui publié, en 2010, dans un journal avec l'un des facteurs d'impact les plus bas (*Computational Statistics and Data Analysis*, IF 2018 = 1.32). Cet article doit sa popularité au code Matlab que j'ai rendu disponible dans *Matlab File Exchange* et qui permet de lisser des données multidimensionnelles, à plusieurs composantes, réparties sur une grille régulière. Une série temporelle de volumes de vecteurs vitesses 3-D en est un exemple. Cet algorithme a en outre la particularité d'être robuste, c'est-à-dire d'être peu sensible aux valeurs aberrantes (« *outlying values* »). Il est également non supervisé, ce qui signifie que le paramètre de lissage est déterminé automatiquement à partir des données initiales. Mon code Matlab a été sélectionné comme « *MATLAB Central Pick of the Week* »⁹. Cet algorithme de lissage a été utilisé par des chercheurs ou étudiants œuvrant dans des domaines très divers, de la détection d'exoplanètes¹⁰ à l'affectation du carbone non structuré à la croissance et au métabolisme des érables¹¹.

Selon Google Scholar, mon indice h est de 27, en date d'octobre 2019, et le nombre total de citations qu'ont reçu mes articles est > 3700.

	Toutes	Depuis 2014
Citations	3787	2594
indice h	27	23
indice i10	44	38



⁹ blogs.mathworks.com/pick/2016/07/29/smooth-your-data

¹⁰ dx.doi.org/10.1088/0067-0049/217/2/31

¹¹ dx.doi.org/10.1111/nph.12448

1. Grandjean A, Courand PY, Mouly-Bertin C, Berge C, Langevin F, Harbaoui B, **Garcia D**, Lantelme P. **Risk stratification in hypertension: NT-proBNP and R wave in aVL lead combination better than echocardiographic left ventricular mass.** *J Hypertension*, 2019; doi: 10.1097/HJH.0000000000002225
2. Badescu E, **Garcia D**, Joss P, Bernard A, Augeul L, Ferrera R, Viallon M, Petrusca L, Friboulet D, Liebgott H. **Comparison between multi-line transmission and diverging-wave imaging: assessment of image quality and motion estimation accuracy.** *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2019;66:1560-1572
3. **Garcia D**, Harbaoui B, van de Hoef TP, Meuwissen M, Nijjer SS, Echavarría-Pinto M, Davies JE, Piek JJ, Lantelme P. **Relationship between FFR, CFR and coronary vascular resistance – practical implications for FFR-guided percutaneous coronary intervention.** *PLoS ONE*, 2019;14(1):e0208612
4. Faurie J, Baudet M, Porée J, Cloutier G, Tournoux F, **Garcia D**. **Coupling myocardium and vortex dynamics in diverging-wave echocardiography.** *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2019;66:425-432
5. Shahriari S, **Garcia D**. Particle-based simulations of ultrasound flow imaging using smoothed particle hydrodynamics and linear acoustics. *Phys Med Biol*, 2018;63:205011
6. Madiena C, Faurie J, Porée J, **Garcia D**. **Color and vector flow imaging in parallel ultrasound with sub-Nyquist sampling.** *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2018;65:795-802
7. Porée J, Baudet M, Tournoux F, Cloutier G, **Garcia D**. **A dual tissue-Doppler optical-flow method for speckle tracking echocardiography at high frame rate.** *IEEE Trans Med Imaging*, 2018;37:2022-2032
8. Hodzic A, Chayer B, Diya W, Porée J, Cloutier G, P Milliez, H Normand, **Garcia D**, Saloux É, Tournoux F. **Accuracy of speckle tracking in the context of stress echocardiography in short axis view: an *in vitro* validation study.** *PLoS ONE*, 2018;13(3):e019380
9. Joos P, Porée J, Liebgott H, Vray D, Baudet M, Faurie J, Tournoux F, Cloutier G, Nicolas B, **Garcia D**. **High-frame-rate speckle tracking echocardiography.** *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2018;65: 720-728
10. Joly F, Soulez G, **Garcia D**, Lessard S, Kauffmann C. **Flow stagnation volume and abdominal aortic aneurysm growth: insights from patient-specific computational flow dynamics of Lagrangian-coherent structures.** *Comput Biol Med.* 92;2018:98-109
11. García-Duitama J, Chayer B, **Garcia D**, Goussard Y, Cloutier G. **Protocol for robust *in vivo* measurements of erythrocyte aggregation using ultrasound spectroscopy.** *Ultrasound Med Biol.* 43;2017:2871-2881
12. Gasse M, Milloz F, Roux E, **Garcia D**, Liebgott H, Friboulet D. **High-quality plane wave compounding using convolutional neural networks.** *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 64;2017:1637-1639
13. Assi KC, Gay E, Chnafa C, Mendez S, Nicoud F, Abascal JFPJ, Lantelme P, Tournoux F, **Garcia D**. **Intraventricular vector flow mapping – a Doppler-based regularized problem with automatic model selection.** *Phys Med Biol.* 62;2017:7131-7147
14. Faurie J, Assi KC, **Garcia D**. **Intracardiac vortex dynamics by high-frame-rate Doppler vortography – *in vivo* comparison with vector flow mapping and 4-D flow MRI.** *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 64;2017:424-432

15. Zhang M, Varray F, Besson A, Carrillo RE, Viallon M, **Garcia D**, Thiran JP, Friboulet D, Liebgott H, Bernard O. **Extension of Fourier-based techniques for ultrafast imaging in ultrasound with diverging waves.** *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 63;2016:2125-2136
16. Jensen J, Svetoslav N, Yu A, **Garcia D.** **Ultrasound vector flow imaging II: Parallel systems.** *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 63;2016:1722-1732
17. Jensen J, Svetoslav N, Yu A, **Garcia D.** **Ultrasound vector flow imaging I: Sequential systems.** *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 63;2016:1704-172
18. Porée J, Posada D, Hodzic A, Tournoux F, Cloutier G, **Garcia D.** **High-frame-rate echocardiography using coherent compounding with Doppler-based motion-compensation.** *IEEE Trans Med Imag.* 35;2016:1647-1657
19. Posada D, Pellissier A, Chayer B, Tournoux F, Cloutier G, **Garcia D.** **Staggered multiple-PRF ultrafast color Doppler.** *IEEE Trans Med Imag.* 35;2016:1510-1521
20. Porée J, **Garcia D**, Chayer B, Ohayon J, Cloutier G. **Noninvasive vascular elastography with plane strain incompressibility assumption using ultrafast coherent compound plane wave imaging.** *IEEE Trans Med Imag.* 34;2015:2618-2631.
21. Salles S, Chee A, **Garcia D**, Yu A, Vray D, Liebgott H. **2D Arterial wall motion imaging using ultrafast ultrasound and transverse oscillations.** *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 62;2015:1047-1058.
22. Salles S, Liebgott H, **Garcia D**, Vray D. **Full 3-D transverse oscillations for tissue motion estimation.** *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 62;2015:1473-1485.
23. García-Duitama J, Han A, Chayer B, **Garcia D**, Oelze M, Cloutier G. **Experimental application of ultrafast imaging concepts to spectral tissue characterization.** *Ultrasound Med Biol.* 41; 2015: 2506-2519.
24. Le Tarnec L, Destrempe F, Cloutier G, **Garcia D.** **A proof of convergence of the Horn and Schunck optical flow algorithm in arbitrary dimension.** *SIAM J Imaging Sci* 7;2014:277-293.
25. Majdouline Y, Ohayon J, Keshavarz-Motamed Z, Roy Cardinal MH, **Garcia D**, Allard L, Lerouge S, Arsenault F, Soulez G, Cloutier G. **Endovascular shear strain elastography can detect and characterize the severity of atherosclerotic plaques: *in vitro* and *in vivo* validations.** *Ultrasound Med Biol.* 40;2014:890-903.
26. Mehregan F, Tournoux F, Muth S, Pibarot P, Rieu R, Cloutier G, **Garcia D.** **Doppler vortography: a color Doppler approach for quantification of the intraventricular blood flow vortices.** *Ultrasound Med Biol.* 40;2014:210-221.
27. **Garcia D**, Le Tarnec L, Muth S, Montagnon E, Porée J, Cloutier G. **Stolt's *f-k* migration for plane wave ultrasound imaging.** *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 60;2013:1853-1867.
28. Pibarot P, **Garcia D**, Dumesnil J. **The energy loss index in aortic stenosis: from fluid mechanics concept to clinical application.** *Circulation.* 127;2013:1101-1104.
29. Stoyanova E, Trudel M, Felfly H, Lemsaddek W, **Garcia D**, Cloutier G. **Vascular endothelial dysfunction in β -thalassemia occurs despite increased eNOS expression and preserved vascular smooth muscle cell reactivity to NO.** *PLoS ONE.* 2012;7:e38089.

30. Wang G, **Garcia D**, Liu Y, de Jeu R, Dolman AJ. **A three-dimensional gap filling method for large geophysical datasets: Application to global satellite soil moisture observations.** *Environ Modell Softw.* 30; 2012:139-142.
31. Muth S, Dort S, Sebag IA, Blais MJ, **Garcia D**. **Unsupervised dealiasing and denoising of color-Doppler data.** *Med Image Anal.* 15;2011:577-588.
32. **Garcia D**. **A fast all-in-one method for automated post-processing of PIV data.** *Exp Fluids.* 50;2011:1247-59.
33. **Garcia D**, del Álamo JC, Tanné D, Cortina C, Yotti R, Bermejo J. **Time-resolved intraventricular full flow mapping by Doppler echocardiography.** *IEEE Trans Med Imag.* 29;2010:1701-1713.
34. Gaillard E, **Garcia D**, Kadem L, Pibarot P, Durand LG. **In-vitro investigation of the impact of aortic valve stenosis severity on left coronary artery flow.** *J Biomech Eng-T ASME.* 132;2010:044502-1.
35. **Garcia D**. **Robust smoothing of gridded data in one and higher dimensions with occurrence of missing values.** *Comput Statist Data Anal.* 54;2010:1167-1178.
36. Fenech M, **Garcia D**, Meiselman HJ, Cloutier G. **A particle dynamic model of red blood cell aggregation kinetics.** *Annals Biomed Eng.* 37;2009:2299-2309.
37. **Garcia D**, Camici PG, Durand LG, Rajappan K, Rimoldi OE, Pibarot P. **Left coronary blood flow and coronary flow reserve in patients with aortic stenosis.** *J Appl Physiol.* 106;2009:113-121.
38. Cortina C, Bermejo J, Yotti R, Desco MM, Rodríguez-Pérez D, Antoranz JC, Rojo-Álvarez JL, **Garcia D**, García-Fernández MA, Fernández-Avilés F. **Noninvasive assessment of the right ventricular filling pressure gradient.** *Circulation.* 116;2007:1015-1023.
39. **Garcia D**, Fenech M, Qin Z, Soulez S, Cloutier G. **Signal losses with real-time 3D power Doppler imaging.** *Ultrasound Med Biol.* 33;2007:1632-1639.
40. Stoyanova E, Trudel M, Felfly H, **Garcia D**, Cloutier G. **Characterization of circulatory disorders in β -thalassemic mice by non-invasive ultrasound biomicroscopy.** *Physiol Genom.* 29;2007:84-90.
41. Kadem L, **Garcia D**. **Are we using the right fluid mechanics principles?** (lettre). *Ann Thorac Surg.* 83;2007: 354.
42. **Garcia D**, Pibarot P, Kadem L, Durand LG. **Respective impacts of aortic stenosis and systemic hypertension on left ventricular hypertrophy.** *J Biomech.* 40;2007:972-980.
43. **Garcia D**, Kadem L. **What do you mean by aortic valve area: geometric orifice area, effective orifice area or Gorlin area?** *J Heart Valve Dis.* 15;2006:601-608.
44. Kadem L, **Garcia D**, Durand LG, Rieu R, Dumesnil JG, Pibarot P. **Value and limitations of peak-to-peak gradient for evaluation of aortic stenosis.** *J Heart Valve Dis.* 15;2006:609-616.
45. Blais C, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Loho N, Rader F, Baumgartner H, Beanlands RS, Chayer B, Kadem L, **Garcia D**, Durand LG, Pibarot P. **Projected valve area at normal flow rate improves the assessment of stenosis severity in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis: the multi-center TOPAS (Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis) study.** *Circulation.* 7;2006:711-721.
46. **Garcia D**, Kadem L, Savéry D, Pibarot P, Durand LG. **Analytical modeling of instantaneous maximal transvalvular pressure gradient in aortic stenosis.** *J Biomech.* 39;2006:3036-3044.

47. Kadem L, Knapp Y, Pibarot P, Bertrand E, **Garcia D**, Durand LG, Rieu R. **A new experimental method for the determination of the effective orifice area based on the acoustical source term.** *Exp Fluids*. 39;2005:1051-1060.
48. Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, Tongue A, Rieu R, **Garcia D**, Pibarot P. **Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on LV afterload and function in aortic stenosis: Implications for diagnosis and treatment.** *J Am Coll Cardiol*. 46;2005:291-298.
49. **Garcia D**, Pibarot P, Durand LG. **Analytical modeling of the instantaneous pressure gradient across the aortic valve.** *J Biomechanics*. 38;2005:1303-1311.
50. **Garcia D**, Barenbrug PJC, Durand LG, Dekker ALAJ, van der Veen FH, Maessen JG, Pibarot P. **A ventricular-vascular coupling model in presence of aortic stenosis.** *Am J Physiol Heart C*. 288;2005: H1874-H1884.
51. Kadem L, Dumesnil JG, Rieu R, Durand LG, **Garcia D**, Pibarot P. **Impact of systemic hypertension on the assessment of aortic stenosis.** *Heart*. 91;2005:354-361.
52. Cloutier G, Daronat M, Savéry D, **Garcia D**, Durand LG, Foster FS. **Non-Gaussian statistics and temporal variations of the ultrasound signal backscattered by blood at frequencies between 10-58 MHz: experimental results.** *J Acous Soc of Am*. 116;2004:566-577.
53. **Garcia D**, Pibarot P, Landry C, Allard A, Chayer B, Dumesnil JG, Durand LG. **Estimation of aortic valve effective orifice area by Doppler-echocardiography. Effects of flow rate and valve inflow shape.** *J Am Soc Echocardiography*. 17;2004:756-765.
54. **Garcia D**, Pibarot P, Dumesnil JG, Kadem L, Durand LG. **Discrepancies between catheter and Doppler estimates of valve effective orifice area can be predicted from the pressure recovery phenomenon. Practical implications with regards to quantification of aortic stenosis severity.** *J Am Coll Cardiol*. 41;2003:435-442.
55. Blais C, Pibarot P, Dumesnil JG, **Garcia D**, Chen D, Durand LG. **Comparison of valve resistance to effective orifice area regarding flow dependence.** *Am J Cardiol*. 88;2001:45-52.
56. Cloutier G, Qin Z, **Garcia D**, Soulez G, Oliva V, Durand LG. **Assessment of arterial stenosis in a flow model with power Doppler angiography: accuracy and observations on blood echogenicity.** *Ultrasound Med Biol*. 26;2000:1489-1501.
57. **Garcia D**, Pibarot P, Dumesnil JG, Sakr F, Durand LG. **Assessment of aortic valve stenosis severity: a new index based on the energy loss concept.** *Circulation*. 101;2000:765-771.
58. Durand LG, **Garcia D**, Sakr F, Sava H, Cimon R, Pibarot P, Fenster A, Dumesnil J. **A new flow model for Doppler ultrasound study of prosthetic heart valve flow.** *J Heart Valve Disease*. 8;1999:85-95.

5. THÈMES DE RECHERCHE

Après ces quelques pages centrées sur ma personne scientifique, nous allons dorénavant entrer dans le vif du sujet de ce mémoire. Les trois chapitres suivants décriront trois de mes principaux thèmes de recherche ayant eu trait à l'évaluation de la fonction du ventricule gauche. Deux points communs caractérisent mes projets : 1) l'utilisation de l'**échocardiographie** comme outil diagnostique non invasif, et 2) l'étude de la **biomécanique cardiaque** dans un contexte clinique, notamment la dynamique de l'écoulement sanguin. Le chapitre 9 donnera ensuite un aperçu de mes travaux en cours ou en devenir.

Le premier thème sur lequel j'ai passé mes premières années de recherche, depuis le début de mon doctorat, est la biomécanique liée à la sténose aortique. Mon projet de thèse, que j'ai réalisé au laboratoire de génie biomédical de l'institut de recherches cliniques de Montréal, était intitulé *Application du concept de perte de charge au diagnostic échocardiographique des sténoses aortiques*. J'ai proposé un indice clinique, mesurable par échocardiographie Doppler, qui reflète la perte de pression produite par un rétrécissement aortique. Celui-ci s'est avéré être un meilleur prédicteur de l'issue de cette valvulopathie (décès ou remplacement valvulaire) que l'aire valvulaire (Garcia et al. 2000; Garcia et al. 2003; Pibarot et al. 2013). Cette observation a été confirmée par une étude indépendante réalisée chez plus de 1500 patients (Bahlmann et al. 2013). Cet indice clinique basé sur la perte d'énergie est également mentionné dans de récentes recommandations cliniques de l'EACVI/ASE (*European Association of Cardiovascular Imaging / American Society of Echocardiography*) pour l'évaluation de la sténose aortique (Baumgartner et al. 2017). En qualité de chercheur associé, j'ai par la suite approfondi l'étude des répercussions de la sténose aortique sur la mécanique ventriculaire gauche. Ceci inclut, par exemple, son impact mécanique sur le travail ventriculaire ou sur la réserve coronarienne. Toutes ces études ont été basées sur des modèles biomécaniques « simples ». Par simplicité, il est ici question de modèles simplifiés à l'extrême, qui conservent toutefois un réalisme physiopathologique. Ces modèles, de type « *lumped parameter model* », simplifient la description du comportement du système physiologique complexe par le biais d'une série d'entités discrètes. Mathématiquement parlant, cette simplification réduit l'espace d'état du système à une dimension finie. Les équations aux dérivées partielles du système physique peuvent être alors réduites en équations différentielles ordinaires décrites par un nombre fini et limité de paramètres. Pour valider la véracité et l'utilité de ces modèles, les résultats fournis par mes simulations ont tous été comparés avec des données issues de patients.

Le second thème que j'aborderai est celui consacré à l'analyse de l'écoulement intraventriculaire gauche par échocardiographie Doppler. Je me suis initié à l'écoulement intracardiaque durant mon stage postdoctoral de deux ans à Madrid. Le nouveau mode d'imagerie qui en a résulté a été intégré dans des machines ultrasonores commercialisées par Hitachi (Tanaka et al. 2015). Cette modalité, alors accessible par les cliniciens, a été utilisée dans le cadre de plus de cent études cliniques. J'ai approfondi ce thème de recherche en tant que directeur de recherche à Montréal en proposant no-

tamment un algorithme plus robuste. Ce sujet a également été abordé dans le cadre de l'échocardiographie « ultrarapide » discuté dans le prochain paragraphe. L'analyse de l'écoulement intracardiaque par échocardiographie Doppler fait encore partie de mes thèmes actuels de recherche. Un étudiant au doctorat chez CREATIS (Florian Vixège) est chargé de rendre cette nouvelle modalité tridimensionnelle. Comme j'en discuterai plus loin, j'envisage également de mettre au point un logiciel clinique dans le but d'élaborer une étude multicentrique internationale. Ce second thème de recherche a joué un rôle de transition dans ma carrière scientifique ; le biomécanicien que j'étais s'est spécialisé dans le développement de techniques avancées par échocardiographie Doppler. Comme nous le verrons dans le chapitre 7, page 58, ce sont les images Doppler avant « *scan conversion* », représentées dans le repère polaire lié à la sonde, qui ont été utilisées pour reconstruire un champ de vitesses vectoriel. Néanmoins, il n'est pas exagéré d'avancer que je ne connaissais pas grand-chose aux ultrasons. C'est seulement lorsque je me suis intéressé à l'échocardiographie Doppler par émission d'ondes divergentes que j'ai pu réellement appréhender le fonctionnement intime de l'imagerie ultrasonore. Ainsi, de simple utilisateur, je suis devenu concepteur de nouveaux modes, simples à avancés. C'est précisément l'objet de mon troisième thème de recherche décrit dans ce mémoire.

J'ai entièrement réalisé ce troisième thème de recherche en qualité de directeur de recherche, c'est-à-dire avec l'aide de mes étudiant·e·s en maîtrise et doctorat, au centre de recherche du centre hospitalier de l'université de Montréal (CRCHUM). Pour rappel, la maîtrise de recherche nord-américaine est d'une durée de deux ans et se solde généralement par la publication d'un article révisé par des pairs. Mon troisième thème de recherche concerne l'échocardiographie Doppler à très haute cadence d'images et à quelques applications. Comme je l'expliquerai au cours du chapitre 8, mon ancienne équipe Montréalaise a mis au point une approche originale pour obtenir des images de haute qualité à partir de larges fronts d'onde divergents. Nous avons également démontré, par le biais de détections numériques avancées, que notre méthode permet une estimation robuste des mouvements myocardiques. Dans un souci de validation, d'autodidactie et de pédagogie, j'ai développé mon propre simulateur de signaux radiofréquences ultrasonores, générés par une sonde linéaire et rétrodiffusés par un ensemble de diffuseurs ponctuels. Ce simulateur en langage Matlab sera documenté et fourni gracieusement à la communauté ultrasonore. Il a déjà fait l'objet de travaux pratiques au cours d'une école internationale¹² commanditée par la société de l'UFFC (*IEEE Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control Society*). Dans ce troisième volet de projets, la biomécanique y est réduite à la plus simple expression. Le lecteur ou la lectrice pourra constater que seule l'équation de continuité bidimensionnelle a été utilisée. Au fur et à mesure de ma carrière scientifique, la théorie de l'imagerie ultrasonore a eu tendance à supplanter la biomécanique cardiovasculaire. Que les biomécanicien·ne·s se rassurent ; la mécanique reste néanmoins omniprésente dans mes projets puisque je m'intéresse à l'écoulement sanguin et aux mouvements du myocarde. De plus, comme nous le verrons dans le chapitre 9, page 102, qui décrit quelques-uns de mes projets en cours, un retour significatif à la biomécanique est prévu, notamment par l'intermédiaire de projets sur l'analyse de l'écoulement coronaire.

¹² <http://www.biomecardio.com/UFFCschool2019/>

6. STÉNOSE AORTIQUE ET HYPERTENSION ARTÉRIELLE : MODÈLES BIOMÉCANIQUES

Dans ce chapitre, sont présentés les modèles biomécaniques qui ont fait l'objet de mes premiers projets de recherche. Comme le lecteur pourra le constater, il s'agit de modèles relativement simples et unidimensionnels : ils ne contiennent pas de géométries de type « *patient-specific* » qui sont actuellement en vogue dans la communauté biomécanique cardiovasculaire. Comme il en sera discuté en fin de chapitre, de tels modèles ont l'avantage d'être compatibles avec la clinique car ils comportent essentiellement des paramètres mesurables cliniquement.

Le texte de ce chapitre est majoritairement issu d'articles publiés entre 2000 et 2009, pour lesquels je fus le principal rédacteur et premier auteur.

1. Garcia D, Pibarot P, Dumesnil JG, Sakr F, Durand LG. Assessment of aortic valve stenosis severity: A new index based on the energy loss concept. *Circulation*. 2000;101:765-771.
2. Garcia D, Pibarot P, Dumesnil JG, Kadem L, Durand LG. Discrepancies between catheter and Doppler estimates of valve effective orifice area can be predicted from the pressure recovery phenomenon. Practical implications with regards to quantification of aortic stenosis severity. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:435-442.
3. Garcia D, Pibarot P, Landry C, Allard A, Chayer B, Dumesnil JG, Durand LG. Estimation of aortic valve effective orifice area by Doppler echocardiography: effects of valve inflow shape and flow rate. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17:756-765.
4. Garcia D, Pibarot P, Durand LG. Analytical modeling of the instantaneous pressure gradient across the aortic valve. *J Biomech*. 2005;38:1303-1311.
5. Garcia D, Barenbrug P, Pibarot P, Dekker A, van der Veen FH, Maessen JG, Dumesnil JG, Durand LG. A ventricular-vascular coupling model in the presence of aortic stenosis. *Am J Physiol*. 2005;288:H1874-H1884.
6. Garcia D, Kadem L, Savéry D, Pibarot P, Durand LG. Analytical modeling of instantaneous maximal transvalvular pressure gradient in aortic stenosis. *J Biomech*. 2006;39:3036-3044.
7. Garcia D, Durand LG. Modeling of aortic stenosis and systemic hypertension. *Wiley encyclopedia of biomedical engineering*. (Metin Akay, ed.) Hoboken: John Wiley & Sons, Inc. 2006.
8. Garcia D, Kadem L. What do you mean by aortic valve area: geometric orifice area, effective orifice area or Gorlin area? *J Heart Valve Dis*. 2006;15:601-608.
9. Garcia D, Pibarot P, Kadem L, Durand LG. Respective impacts of aortic stenosis and systemic hypertension on left ventricular hypertrophy. *J Biomech*. 2007;40:972-980.
10. Garcia D, Camici PG, Durand LG, Rajappan K, Gaillard E, Rimoldi OE, Pibarot P. Impairment of coronary flow reserve in aortic stenosis. *J Appl Physiol*. 2009;106:113-121.

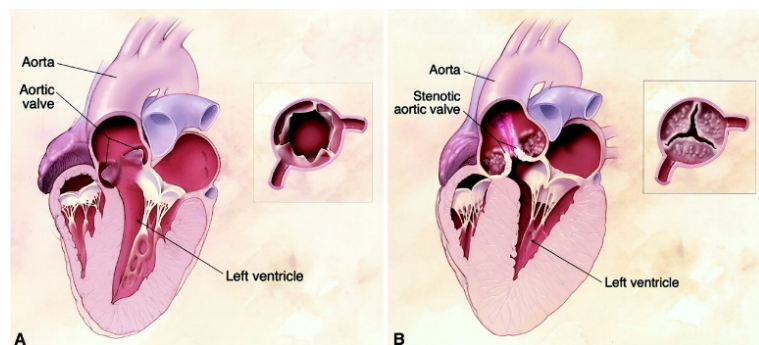
Les financements associés à ces projets, *en tant que doctorant*, totalisèrent **41.500 CA\$** : *Life Technology – Gibco*, Université de Montréal, Fondation des Maladies du Cœur du Canada.

La valve aortique est située entre le ventricule gauche et l'aorte. Elle maintient la circulation unidirectionnelle du sang, du ventricule gauche vers le système périphérique. La sténose ou rétrécissement aortique est la maladie cardiovasculaire la plus courante après l'hypertension et la coronaropathie, et représente la cause la plus fréquente de remplacement valvulaire (Tornos 2001; Nathaniel et al. 2010). Cette maladie se réfère au rétrécissement de l'ouverture de la valve aortique pendant l'éjection du ventricule gauche (Figure 1). Celui-ci peut être causé par une anomalie congénitale de la valve : par exemple, la valve possède parfois deux feuillets au lieu de trois (valve bicuspide). La cause la plus fréquente de la sténose aortique est aujourd'hui la calcification des cuspidés valvulaires, générée par une dégénérescence progressive de leurs tissus (sténose aortique dégénérative) (Nishimura 2002). Le rétrécissement de l'ouverture de la valve induit une obstruction du flux sanguin, du ventricule gauche vers l'aorte, ce qui entraîne une augmentation de la postcharge du ventricule gauche (Figure 1). Lorsque la sténose aortique s'aggrave, des symptômes tels que la dyspnée, l'angor et la syncope peuvent survenir, et la survie du patient est considérablement réduite en absence de thérapie (Nishimura 2002). Une fois que les patients développent des symptômes, un remplacement de la valve aortique est généralement nécessaire. Celui-ci peut être effectué à cœur ouvert (circulation extracorporelle) ou par voie percutanée (chirurgie minimalement invasive).

FIGURE 1

A : Cœur gauche sain ; B : Ventricule gauche hypertrophié en présence de sténose aortique dégénérative.

[source : (Nishimura 2002)]



Depuis le premier remplacement valvulaire aortique percutané (appelé TAVI pour « *transcatheter aortic valve implantation* ») en 2002, celui-ci s'est rapidement étendu comme solution thérapeutique ces dernières années. Le TAVI est l'option thérapeutique privilégiée chez les patients âgés (> 75 ans) et/ou à haut risque chirurgical. Le TAVI est néanmoins de plus en plus souvent réalisé chez des patients présentant un risque intermédiaire à faible et des patients moins âgés. La question non résolue de la durabilité à long terme des valves implantées est le principal défi à relever pour étendre le TAVI à des patients plus jeunes et à moindre risque chirurgical. Il est aussi à noter qu'une alternative thérapeutique ultrasonore, non invasive, pourrait voir le jour dans les années à venir. Pour traiter la sténose aortique, la société *Cardiawave* a mis au point un dispositif médical qui émet des ondes ultrasonores focalisées de haute intensité. Les cavitations localisées qui en découlent, fragmentent les calcifications afin de rétablir une certaine mobilité des feuillets valvulaires. Cette innovation a été testée dans un modèle ovin, avec des bioprothèses calcifiées ayant été explantées de patients (Villemain et al. 2017).

D'un point de vue biomécanique, la sténose aortique impose une charge supplémentaire à la pompe

cardiaque. Cette surcharge est aggravée en présence d'hypertension artérielle (systémique). Chez les patients atteints de sténose aortique, la prévalence de l'hypertension systémique varie de 30 à 40 % (Antonini-Canterin et al. 2003). L'hypertension systémique est due à une pression artérielle anormalement élevée dans les artères systémiques, c'est-à-dire dans les vaisseaux qui transportent le sang du cœur aux organes. Elle est généralement provoquée par deux facteurs physiologiques interreliés (Safar et al. 2003) : 1) une réduction du calibre des petites artères ou artéioles, avec une augmentation de la résistance vasculaire systémique et de la pression artérielle moyenne, et 2) une réduction de la compliance artérielle (capacité d'une artère à se distendre avec l'augmentation de la pression transmurale), avec pour résultat une augmentation de la pression pulsée (c'est-à-dire de la différence entre les pressions systolique et diastolique). Lorsque la sténose aortique coexiste avec l'hypertension artérielle, le ventricule gauche est confronté à une double surcharge de pression (d'origine valvulaire et vasculaire). Par conséquent, les symptômes de la sténose aortique se développent à un degré moindre d'obstruction valvulaire chez les patients hypertendus par rapport aux patients normotendus (Antonini-Canterin et al. 2003). En présence de sténose aortique et/ou hypertension artérielle, une hypertrophie compensatrice concentrique du ventricule gauche apparaît, qui contribue à préserver la capacité de la pompe cardiaque à fournir une pression adéquate. L'hypertrophie concentrique se caractérise principalement par un épaississement de la paroi du ventricule gauche. De nouvelles unités contractiles (sarcomères) sont générées en parallèle aux unités existantes, alors que le volume de la cavité intraventriculaire reste généralement inchangé. En absence d'insuffisance cardiaque, cette hypertrophie concentrique compense ainsi l'augmentation de l'effort de la paroi du ventricule gauche et tend à maintenir un débit cardiaque normal (Grossman et al. 1975; Berkin and Ball 2001). Dans la situation clinique de coexistence de surcharges valvulaire et vasculaire, il est difficile de différencier les événements causés par la sténose aortique, de ceux causés par l'hypertension. Une compréhension détaillée de leur impact respectif sur la fonction ventriculaire gauche aiderait à mieux prédire l'impact du remplacement valvulaire dans cette situation particulière. Il est toutefois difficile d'effectuer une analyse complète de l'interaction entre ces différentes pathologies dans le contexte d'une étude clinique, car cette approche nécessiterait une série de mesures physiologiques sur une large cohorte de patients. L'utilisation de modèles biomécaniques simples peut en partie résoudre ce dilemme.

Plusieurs modèles cardiovasculaires théoriques ont été proposés pour analyser l'effet des propriétés vasculaires et/ou de la sténose aortique sur la fonction ventriculaire gauche ; par exemple : (Fitchett 1991; Korakianitis and Shi 2006; Li et al. 1997; Segers et al. 2000; Smith et al. 2004; Ursino 1998; Žáček and Krause 1996). La plupart de ces modèles contiennent de nombreux paramètres d'entrée indépendants, ce qui rend leur interprétation physiologique problématique. Certains modèles numériques incluent l'effet de la sténose aortique (Korakianitis and Shi 2006; Li et al. 1997; Smith et al. 2004). Ces derniers supposent néanmoins une relation linéaire entre le débit transvalvulaire et la différence de pression à travers la sténose aortique. Comme nous le verrons, une telle représentation est inexacte. Pour pallier ces limites et étudier l'impact de la sténose aortique sur la fonction ventriculaire gauche, j'ai développé une représentation analytique de l'hémodynamique liée à la sténose aortique (Garcia et al. 2005b). Celle-ci a été incorporée dans un modèle cardiovasculaire simple, dit à « trois éléments de Windkessel » (Garcia et al. 2005a). Le modèle mathématique ventriculaire-valvulaire-vasculaire qui en découle (appelé modèle V^3), sa validation, ainsi que ses principales caractéristiques seront décrits dans ce chapitre. Seront d'abord explicitées l'hémodynamique de la sténose aortique ainsi que les hypothèses utilisées pour la dérivation du modèle analytique correspondant.

Les modèles ventriculaire et vasculaire seront ensuite brièvement décrits avant d'introduire le modèle V^3 . J'illustrerai certains résultats obtenus avec le modèle numérique V^3 et décrirai leurs implications cliniques potentielles.

6.1. MODÈLE THÉORIQUE DE LA STÉNOSE AORTIQUE

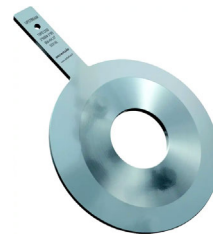
6.1.1. ÉCOULEMENT À TRAVERS UNE STÉNOSE AORTIQUE

Pour des raisons de commodité, la systole ventriculaire gauche est définie comme la période d'éjection, c'est-à-dire la période pendant laquelle le débit transvalvulaire (Q) est strictement positif. La configuration d'écoulement à travers une sténose aortique est très similaire à celle qui se produit dans les plaques à orifices (ou diaphragmes), utilisées comme dispositifs de mesure de débit par pression différentielle (Ward-Smith 1980a) (cf. Figure 2).

FIGURE 2

Un exemple de plaque à orifice utilisée pour la mesure de débit par pression différentielle.

[source : <http://deltafluid.fr/produit-2/plaque-a-orifice.html>]



Cet écoulement se caractérise par une contraction de l'écoulement jusqu'à la *vena contracta*, suivie d'une expansion abrupte (cf. Figure 3, page 29). La *vena contracta* correspond à l'endroit où la surface de la section transversale du jet est minimale (emplacement 2, Figure 3, page 29). Dans la suite du document, l'aire de la *vena contracta* sera nommée « *effective orifice area* » (*EOA*), en référence à une nomenclature parfois utilisée en échographie de la sténose aortique (Garcia and Kadem 2006). Dans la région de contraction, en amont de la *vena contracta*, une partie de la pression statique est convertie en pression dynamique (conversion d'énergie potentielle en énergie cinétique). La contraction d'un écoulement est un processus stable, avec pratiquement aucune perte d'énergie (Miller 1990). Au-delà de la *vena contracta*, le fluide décélère à mesure que la surface de la section transversale du jet augmente dans l'aorte ascendante. Le jet est rapidement diffusé dans une zone turbulente qui implique une importante dissipation d'énergie. Dans cette zone divergente, la pression statique augmente jusqu'à son maximum à l'endroit où se produit le rattachement de l'écoulement à la paroi (emplacement 3, Figure 3, page 29). La différence entre la pression ventriculaire gauche et la pression aortique au-delà de ce point de rattachement est généralement appelée gradient net de pression transvalvulaire (emplacement 3, Figure 3, page 29) ou TPG_{net} (Baumgartner et al. 1999). Il est à noter que les cardiologues utilisent plutôt l'expression « gradient de pression », alors qu'un physicien utili-

serait correctement « différence de pression », en réservant le terme « gradient » aux taux de variation de la pression par unité de distance. Pour rester cohérent avec la terminologie clinique, le terme « gradient de pression » sera conservé dans ce chapitre. La section suivante décrit en détail le développement théorique de l'expression du TPG_{net} instantané en fonction du débit transvalvulaire (Q) et de l'aire de la *vena contracta* (EOA). La dérivation mathématique a été détaillée dans (Garcia et al. 2005b) et est décrite dans la section qui suit.

6.1.2. RELATION PRESSION-DÉBIT POUR UNE STÉNOSE AORTIQUE

En accord avec les propriétés susmentionnées du flux transvalvulaire, le fluide est supposé idéal (c'est-à-dire incompressible et non visqueux) en amont de la *vena contracta*. Nous postulons également que la valve s'ouvre et se ferme quasi instantanément, et que son EOA reste constante durant la systole¹³. Par ailleurs, nous supposons que les profils de vitesse sont plats (écoulement de type bouchon). Enfin, par souci de simplicité, nous supposons que les aires respectives des sections de la chambre de chasse ventriculaire (section amont, emplacement 1, Figure 3, page 29) et de l'aorte ascendante (section aval, emplacement 3, Figure 3, page 29) sont égales et notées A . La gravitation n'ayant pas d'effet significatif sur le débit transvalvulaire et le sang étant un fluide incompressible dans notre situation, l'équation de Bernoulli généralisée utilisée le long de la ligne de courant reliant la chambre de chasse ventriculaire (emplacement 1) à l'aorte ascendante (emplacement 3) donne TPG_{net} :

$$TPG_{net} = P_{LV} - P_A = P_1 - P_3 = \frac{1}{2}\rho(v_3^2 - v_1^2) + \rho \int_1^3 \frac{\partial v}{\partial t} dl + E_L, \quad \text{EQ. 1}$$

où P , v et ρ représentent la pression, la vitesse et la densité du fluide. P_{LV} et P_A sont les pressions ventriculaire gauche et aortique. La coordonnée l est la coordonnée curviligne le long de la ligne de courant, et les indices se réfèrent aux numéros d'emplacement. E_L (« *energy loss* ») est la perte totale d'énergie induite par l'expansion du flux. Les surfaces des sections étant considérées similaires aux emplacements 1 et 3, et les profils de vitesse étant plats, $v_1 = v_3$. Par conséquent,

$$TPG_{net} = \rho \int_1^3 \frac{\partial v}{\partial t} dl + E_L. \quad \text{EQ. 2}$$

Selon la conservation de la masse, le débit transvalvulaire Q peut s'écrire $Q = A(l)v(l)$, où $A(l)$ est l'aire de la section occupée par le jet à l'emplacement l . Si nous supposons en outre que $A(l)$ n'est pas dépendante du temps, l'équation précédente peut être reformulée ainsi :

$$TPG_{net} = \rho \frac{\partial Q}{\partial t} \int_1^3 \frac{1}{A(l)} dl + E_L. \quad \text{EQ. 3}$$

Pour obtenir l'expression complète de TPG_{net} , il est nécessaire de connaître la perte d'énergie E_L . Puisque la perte d'énergie en amont de la *vena contracta* est négligeable (pour rappel, la contraction

¹³ Cette hypothèse est, en général, physiologiquement incorrecte pour des sténoses significatives. L'ouverture d'une valve sténosée dépend plus précisément de ses propriétés viscoélastiques et des forces appliquées sur les feuillets, ces dernières étant essentiellement liées aux gradients de pression intra-valvulaires.

d'un écoulement est un processus stable), E_L apparaît aussi dans l'équation de Bernoulli appliquée entre les emplacements 2 et 3 :

$$P_2 - P_3 = \frac{1}{2}\rho(v_3^2 - v_2^2) + \rho \int_2^3 \frac{\partial v}{\partial t} dl + E_L. \quad \text{EQ. 4}$$

En utilisant de nouveau la conservation de la masse, cette expression peut être réécrite ainsi :

$$P_2 - P_3 = \frac{1}{2}\rho Q^2 \left(\frac{1}{A^2} - \frac{1}{EOA^2} \right) + \rho \frac{\partial Q}{\partial t} \int_2^3 \frac{1}{A(l)} dl + E_L. \quad \text{EQ. 5}$$

Pour un volume de contrôle Ω , fixe, non déformable, et dont la frontière est notée Γ , la seconde loi du mouvement de Newton, appliquée à un flux incompressible peut s'écrire (Munson et al. 1994) :

$$\rho \int_{\Omega} \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} d\Omega + \rho \int_{\Gamma} \mathbf{v} \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} d\Gamma = \Sigma \mathbf{F}, \quad \text{EQ. 6}$$

où \mathbf{v} est le vecteur vitesse du fluide, \mathbf{n} est le vecteur unitaire normal pointant vers l'extérieur, et \mathbf{F} représente les forces qui agissent sur le contenant du volume de contrôle Ω . Nous considérons le fluide sanguin contenu dans un volume Ω , délimité par la paroi aortique et les sections des emplacements 2 et 3 (Figure 3, page 29). L'action de la gravité et les forces de cisaillement pariétales étant négligeables dans les conditions considérées, les seules forces axiales agissant sur le fluide contenu dans Ω sont les forces de pression à l'entrée (emplacement 2) et à la sortie (emplacement 3). Puisque les vitesses sont uniformes à ces emplacements, l'équation précédente appliquée au volume Ω devient :

$$\rho \int_{\Omega} \frac{\partial v}{\partial t} d\Omega - \rho v_2^2 EOA + \rho v_3^2 A = (P_2 - P_3)A. \quad \text{EQ. 7}$$

Encore une fois, la conservation de la masse conduit à :

$$\rho \int_2^3 \frac{\partial Q}{\partial t} dl + \rho Q^2 \left(\frac{1}{A} - \frac{1}{EOA} \right) = (P_2 - P_3)A. \quad \text{EQ. 8}$$

La combinaison des équations (EQ. 5) et (EQ. 8) permet alors d'obtenir la perte d'énergie :

$$E_L = \rho \frac{\partial Q}{\partial t} \left(\frac{1}{A} \int_2^3 dl - \int_2^3 \frac{1}{A(l)} dl \right) + \frac{1}{2}\rho Q^2 \left(\frac{1}{EOA} - \frac{1}{A} \right)^2. \quad \text{EQ. 9}$$

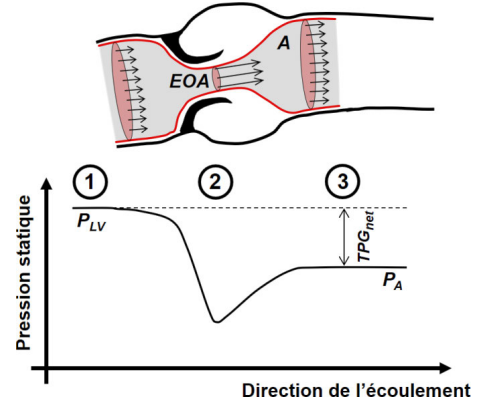
Finalement, cette équation combinée avec (EQ. 3) donne l'expression du TPG_{net} :

$$TPG_{net} = \rho \frac{\partial Q}{\partial t} \left(\frac{L_{23}}{A} + \int_1^2 \frac{1}{A(l)} dl \right) + \frac{1}{2}\rho Q^2 \left(\frac{1}{EOA} - \frac{1}{A} \right)^2. \quad \text{EQ. 10}$$

FIGURE 3

Écoulement et évolution de la pression statique à travers une sténose aortique. TPG_{net} = gradient net de pression transvalvulaire, P_{LV} = pression ventriculaire gauche, P_A = pression aortique.

[source : (Garcia and Durand 2006)]



$L_{2-3} = \int_2^3 dl$ représente la distance séparant la *vena contracta* (emplacement 2, Figure 3) de l'emplacement (3) où le jet se réattache à la paroi. Comme le montre l'équation (EQ. 10), TPG_{net} est gouverné par une accélération locale (impliquant $\partial Q/\partial t$) et convective (impliquant Q^2). Le premier terme entre parenthèses, lié à l'accélération locale et de prime abord inconnu, est entièrement défini par la géométrie du jet et est homogène à l'inverse d'une longueur. Nous définissons donc le paramètre λ , homogène à une longueur, comme suit :

$$\frac{1}{\lambda} = \rho \frac{L_{2-3}}{A} + \int_1^2 \frac{1}{A(l)} dl, \quad \text{EQ. 11}$$

ce qui simplifie l'écriture de l'équation (EQ. 10) :

$$TPG_{net} = \rho \frac{1}{\lambda} \frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{1}{2} \rho Q^2 \left(\frac{1}{EOA} - \frac{1}{A} \right)^2. \quad \text{EQ. 12}$$

Il est nécessaire de déterminer cette longueur λ pour obtenir une expression complète de la perte d'énergie. On peut remarquer, à partir de l'équation (EQ. 11), que lorsque EOA (c.-à-d. $A(l = 2)$) converge vers zéro, $1/\lambda$ tend vers $+\infty$. Au contraire, lorsque $EOA = A$ (absence de sténose), les emplacements 1, 2 et 3 sont superposés et $1/\lambda$ est donc égal à zéro. L'expression $1/\lambda$ dépend exclusivement de la géométrie du jet, et plus précisément des aires¹⁴ EOA et A , de sorte qu'une analyse dimensionnelle (Sonin 2004) donne la relation

$$\frac{\sqrt{A}}{\lambda} = f \left(\frac{A}{EOA} \right). \quad \text{EQ. 13}$$

Une fonction simple f , définie sur $[1; +\infty[$ qui remplit les deux conditions aux limites souhaitées (c.-à-d. $f(x) \rightarrow +\infty$ si $x \rightarrow +\infty$, et $f(1) = 0$), est la suivante :

$$\frac{\sqrt{A}}{\lambda} = \alpha \left(\frac{A}{EOA} - 1 \right)^\beta, \quad \text{EQ. 14}$$

¹⁴ Il est à noter que le nombre de Reynolds devrait aussi intervenir. Celui-ci est omis car nous sommes dans un régime fortement transitoire.

où α et β sont deux constantes strictement positives. En intégrant l'équation (EQ. 14) dans l'équation (EQ. 12), TPG_{net} devient :

$$TPG_{net} = \rho \frac{1}{\sqrt{A}} \frac{\partial Q}{\partial t} \alpha \left(\frac{A}{EOA} - 1 \right)^\beta + \frac{1}{2} \rho Q^2 \left(\frac{1}{EOA} - \frac{1}{A} \right)^2. \quad \text{EQ. 15}$$

Les deux constantes α et β ont été déterminées au moyen d'expériences *in vitro* réalisées dans un modèle de circulation transvalvulaire. Ce montage *in vitro* incluait une résistance systémique et une compliance aortique afin de générer des courbes de pression et débit réalistes, de type Windkessel. Neuf diaphragmes, simulant plusieurs formes et degrés de sévérité de sténose aortique, ont été testés sous plusieurs conditions physiologiques d'écoulement ($n = 82$ mesures expérimentales). Des mesures invasives de pression (cathéter micro-manométrique Millar) et de débit (débitmètre électromagnétique) ont été réalisées pour valider l'équation (EQ. 15). Une régression linéaire a donné $\alpha = 2\pi$ et $\beta = \frac{1}{2}$ ($r^2 = 0.84, n = 82$) (Garcia et al. 2005b). À partir de ces résultats, le TPG_{net} s'exprime finalement ainsi :

$$TPG_{net} = 2\pi\rho \frac{\partial Q}{\partial t} \sqrt{\frac{1}{EOA} - \frac{1}{A}} + \frac{1}{2} \rho Q^2 \left(\frac{1}{EOA} - \frac{1}{A} \right)^2. \quad \text{EQ. 16}$$

Dans cette équation, apparaît un paramètre homogène à une surface : $EOA \times A / (A - EOA)$. Il a été nommé « *energy loss coefficient*¹⁵ » (E_LCo) dans mon premier article scientifique (Garcia et al. 2000). Ce coefficient E_LCo intègre l'aire de la *vena contracta* et celle de l'aorte ascendante¹⁶. Il permet de simplifier l'équation (EQ. 16) sous la forme :

$$TPG_{net} = \frac{2\pi\rho}{\sqrt{E_LCo}} \frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{1}{2} \frac{\rho}{E_LCo^2} Q^2. \quad \text{EQ. 17}$$

Cette équation montre que, pour un certain débit transvalvulaire $Q(t)$, la différence de pression entre le ventricule gauche et l'aorte ascendante, c'est-à-dire TPG_{net} , dépend d'un paramètre valvulaire unique E_LCo . L'équation (EQ. 17) a été validée sur des bioprothèses valvulaires dans le modèle *in vitro* mentionné plus haut. Il a été démontré qu'elle permet de prédire le TPG_{net} instantané mesuré par des cathéters Millar micro-manométrique (Figure 4). J'invite le lecteur à se référer à (Garcia et al. 2005b) pour une description détaillée du protocole.

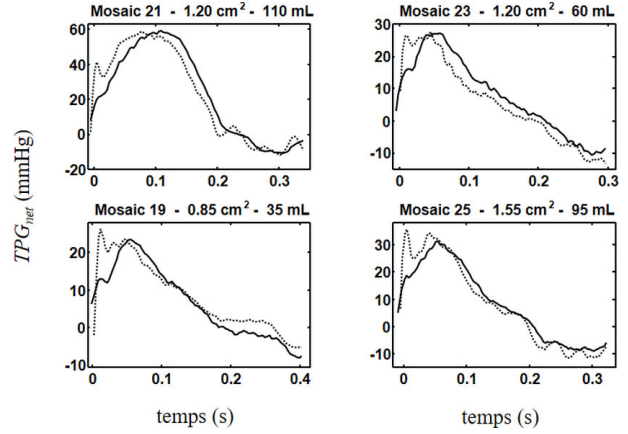
¹⁵ Le terme « coefficient » n'est pourtant pas approprié, un coefficient étant, de préférence, adimensionné. Les réviseurs de mes articles ne s'en sont pas plaints !

¹⁶ Bien que nous ayons supposé que les aires en aval (chambre de chasse ventriculaire) et en amont (aorte) soient toutes deux égales à A pour obtenir l'équation (EQ. 17), il peut être montré que c'est essentiellement l'aire de l'aorte qui influence TPG_{net} . L'aire A est donc apparentée à celle de l'aorte ascendante (mesurée au niveau de la jonction sino-tubulaire).

FIGURE 4

Quatre exemples illustrant la comparaison entre les TPG_{net} instantanés estimés (lignes pleines) et mesurés (lignes pointillées) dans des bioprothèses. Les titres se réfèrent au type de bioprothèse, à l' EOA et au volume d'éjection.

[source : (Garcia et al. 2005b)]



Une expression analytique du TPG_{net} , c'est-à-dire de la différence de pression entre les emplacements 1 et 3 de la Figure 3, page 29, vient d'être démontrée. Il est possible également de formuler la différence de pression entre les emplacements 1 et 2, c'est-à-dire entre la chambre de chasse ventriculaire et la *vena contracta*. Puisque cette différence de pression est la plus élevée (Figure 3), elle est notée TPG_{max} . Cette différence de pression TPG_{max} sera utilisée pour étudier l'impact d'une sténose aortique sur la réserve coronarienne (section 6.4, page 45). L'équation de Bernoulli est utilisée une nouvelle fois. Le long de la ligne de courant reliant la chambre de chasse ventriculaire (emplacement 1) à la *vena contracta* l'aorte (emplacement 2), celle-ci donne TPG_{max} :

$$TPG_{max} = P_{LV} - P_{VC} = P_1 - P_2 = \frac{1}{2}\rho(v_2^2 - v_1^2) + \rho \int_1^2 \frac{\partial v}{\partial t} dl, \quad \text{EQ. 18}$$

Contrairement à l'équation de Bernoulli utilisée pour déterminer TPG_{net} (EQ. 3, page 27), la perte d'énergie E_L n'est pas présente car celle-ci apparaît majoritairement en aval de la *vena contracta*, lorsque le jet diverge. Le débit transvalvulaire Q pouvant s'écrire $Q = A(l)v(l)$, où $A(l)$ est l'aire de la section occupée par le jet à l'emplacement l (hypothèse de profils plats), et sous l'hypothèse que $A(l)$ n'est pas dépendante du temps, l'équation précédente devient :

$$TPG_{max} = \frac{1}{2}\rho Q^2 \left(\frac{1}{EOA^2} - \frac{1}{A^2} \right) + \rho \frac{\partial Q}{\partial t} \int_1^2 \frac{1}{A(l)} dl. \quad \text{EQ. 19}$$

En utilisant un même raisonnement que précédemment, nous définissons le paramètre λ^* , homogène à une longueur, tel que

$$\frac{1}{\lambda^*} = \int_1^2 \frac{1}{A(l)} dl. \quad \text{EQ. 20}$$

Pour obtenir l'expression complète de TPG_{max} , $1/\lambda^*$ doit être déterminé. On peut noter que lorsque l' EOA (c'est-à-dire $A(l = 2)$) converge vers 0, ce terme tend vers $+\infty$. Au contraire, lorsque la sténose devient de moins en moins sévère, convergeant vers un cas de non-sténose, le site 2 tend vers le site 1, et $EOA = A$. Dans ce cas (absence de sténose), $1/\lambda^*$ est égal à zéro, ainsi que TPG_{max} . La géométrie de l'écoulement en amont dépend principalement de EOA et A (Gurevich 1965; Ward-Smith 1980b). Tout comme pour l'équation (EQ. 13), une analyse dimensionnelle donne :

$$\frac{\sqrt{A}}{\lambda^*} = f\left(\frac{A}{EOA}\right). \quad \text{EQ. 21}$$

Une expression simple de f , définie sur $[1; +\infty[$ qui remplit les conditions aux limites souhaitées (c.-à-d. $f(x) \rightarrow +\infty$ si $x \rightarrow +\infty$, et $f(1) = 0$), est la suivante :

$$\frac{\sqrt{A}}{\lambda^*} = \alpha \left[\left(\frac{A}{EOA} \right)^\beta - 1 \right]^\gamma, \quad \text{EQ. 22}$$

où α , β et γ sont trois constantes strictement positives à identifier. Conformément aux équations (EQ. 19), (EQ. 20) et (EQ. 22), l'expression de TPG_{max} peut alors s'écrire :

$$TPG_{max} = \frac{1}{2} \rho Q^2 \left(\frac{1}{EOA^2} - \frac{1}{A^2} \right) + \rho \alpha \frac{1}{\sqrt{A}} \frac{\partial Q}{\partial t} \left[\left(\frac{A}{EOA} \right)^\beta - 1 \right]^\gamma. \quad \text{EQ. 23}$$

Les constantes α , β et γ peuvent être déterminées de manière analytique. Considérons de nouveau L_{2-3} , la distance séparant la *vena contracta* de l'endroit au-delà duquel la pression statique est totalement récupérée (Figure 3, page 29). Cette longueur peut être exprimée en utilisant les équations (EQ. 11, page 29), (EQ. 14, page 29) et (EQ. 20) :

$$\frac{L_{2-3}}{A} = 2\pi \sqrt{\frac{1}{EOA} - \frac{1}{A} - \frac{1}{\lambda^*}}, \quad \text{EQ. 24}$$

ce qui donne, en utilisant l'équation (EQ. 22) :

$$\frac{L_{2-3}}{\sqrt{A}} = 2\pi \sqrt{\frac{A}{EOA} - 1} - \alpha \left[\left(\frac{A}{EOA} \right)^\beta - 1 \right]^\gamma. \quad \text{EQ. 25}$$

Il est facile de vérifier que L_{2-3} est nulle si $EOA = A$. Comme L_{2-3} ne peut être infinie, (L_{2-3}/\sqrt{A}) doit converger vers une constante strictement positive lorsque (A/EOA) tend vers $+\infty$, c'est-à-dire lorsque la sténose devient très sévère ($EOA \rightarrow 0$). Ces conditions conduisent à la solution unique suivante :

$$\alpha = 2\pi, \quad \beta = 1/2, \quad \gamma = 1. \quad \text{EQ. 26}$$

La différence de pression TPG_{max} devient alors :

$$TPG_{max} = \frac{1}{2} \rho Q^2 \left(\frac{1}{EOA^2} - \frac{1}{A^2} \right) + 2\pi \rho \frac{\partial Q}{\partial t} \left(\frac{1}{\sqrt{EOA}} - \frac{1}{\sqrt{A}} \right). \quad \text{EQ. 27}$$

Il est notable que l'expression du TPG_{max} instantané est différente de celle du TPG_{net} donnée par l'équation (EQ. 16, page 30). La Figure 5 illustre des courbes de TPG_{max} et de TPG_{net} simulées à partir du modèle V^3 qui sera décrit dans la section suivante.

FIGURE 5

TPG_{max} et TPG_{net} simulés par le modèle V^3 (EQ. 38, page 37) pour une sténose légère (EOA = 1.5 cm²) et sévère (EOA = 0.7 cm²). Volume d'éjection = 70 mL ; rythme cardiaque = 70 BPM.

[source : (Garcia et al. 2006)]

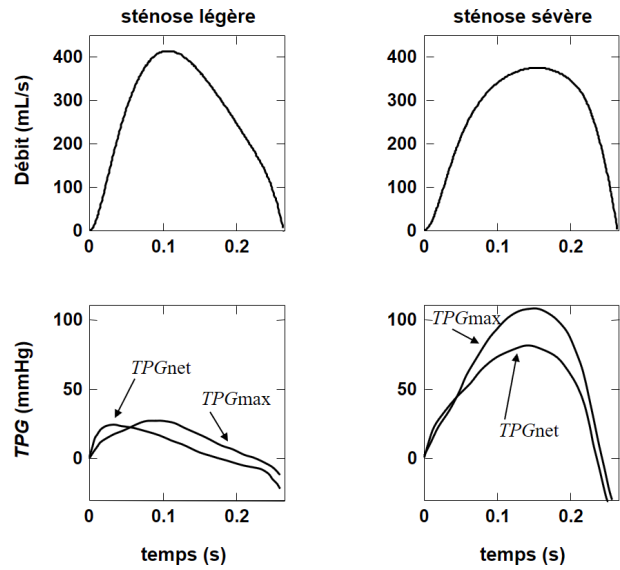
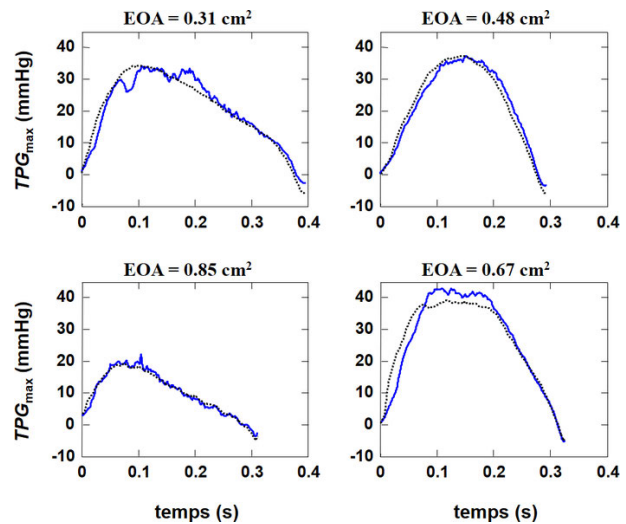


FIGURE 6

TPG_{max} prédits (courbes pointillées) et mesurés (courbes pleines) dans un modèle animal. Ces exemples correspondent aux quatre résultats médians en terme d'erreur relative. Ici, l'erreur relative est d'environ 8.5 %.

[source : (Garcia et al. 2006)]



L'expression du TPG_{max} a été validée dans un modèle animal porcin de sténose aortique. Une sténose supra-valvulaire a été créée chez 19 porcs à l'aide d'un ruban ombilical serré autour de l'aorte à 2 cm en aval de l'anneau valvulaire aortique. Des mesures locales de pression et de vitesse ont été réalisées pour différents degrés de sévérité de sténose (1 à 3 degrés par porc). Au total, 33 séries complètes d'acquisitions ont ainsi été obtenues. La figure précédente (Figure 6) montre quatre exemples obtenus avec ce modèle animal. J'invite le lecteur à se référer à (Garcia et al. 2006) pour une description plus détaillée du protocole et des résultats obtenus. Après cette étude exhaustive sur l'écoulement transvalvulaire aortique, plaçons-le dans un environnement cœur-vasseaux.

6.2. MODÈLE VENTRICULO-VALVULO-VASCULAIRE V^3

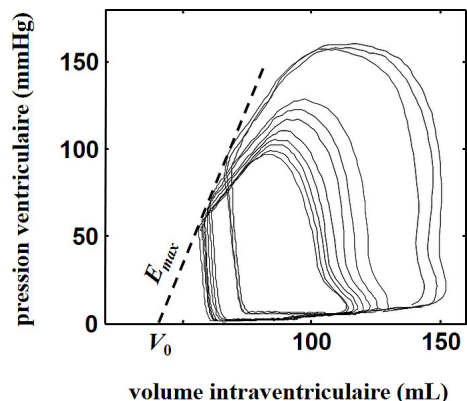
6.2.1. RELATION PRESSION-VOLUME DU VENTRICULE GAUCHE

Toute maladie cardiovasculaire modifie la contractilité (inotropie) du cœur. Dans certains contextes de recherche, des mesures invasives de courbes pression-volume peuvent être utilisées pour évaluer l'état inotrope du ventricule gauche (Burkhoff et al. 2005). En traçant la pression ventriculaire gauche (en mmHg) en fonction du volume de la cavité intraventriculaire (en mL), une boucle fermée, appelée « *PV loop* », est décrite. Dans cette représentation, le travail du ventricule gauche, pendant chaque battement cardiaque, est défini par la surface contenue dans une boucle pression-volume (Figure 7). Il a été démontré que le travail ventriculaire gauche caractérise efficacement l'impact hémodynamique de la sténose aortique (Bermejo et al. 2003). Si les conditions de charge du cœur sont modifiées par administration d'un vasoconstricteur (par exemple, phényléphrine) ou mécaniquement (par exemple, par occlusion de la veine cave inférieure), alors que la contractilité myocardique reste inchangée, on obtient une série de relations pression-volume telle que celle représentée sur la Figure 7. Les coins supérieurs gauche de ces boucles, correspondant aux fins des systoles successives, peuvent être reliés par une ligne de régression (Figure 7) dont la pente caractérise l'élastance maximale (E_{max}). L'intersection de cette ligne avec l'axe des abscisses (celui des volumes) est le volume résiduel (« *unloaded volume* », V_0). Une approximation linéaire peut conduire à une valeur négative de V_0 (Kass and Maughan 1988). Ainsi, V_0 n'a pas de réelle signification physique ou physiologique et s'apparente à un paramètre virtuel calculé par extrapolation. Cette approximation linéaire reste cependant largement appropriée sur une large gamme physiologique ou physiopathologique. Dans les années 70, Suga *et al.* (Suga et al. 1973) ont défini l'élastance instantanée du ventricule gauche par le rapport entre sa pression P_{LV} et son volume V décrétementé de V_0 :

$$E(t) = \frac{P_{LV}(t)}{V(t) - V_0}. \quad \text{EQ. 28}$$

FIGURE 7
Série de boucles pression-volume ventriculaire gauche obtenue chez un patient avec sténose aortique. E_{max} = élastance maximale, V_0 = volume résiduel.

[source : (Dekker et al. 2003)]



Senzaki *et al.* ont par la suite démontré que cette élastance instantanée, lorsqu'elle est normalisée temporellement et en amplitude, varie peu d'un cœur humain à l'autre, quelles que soient la fonction

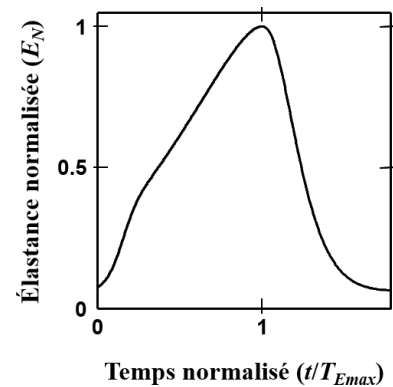
cardiaque et les conditions de charge (Senzaki et al. 1996). La Figure 8 représente l'élastance normalisée du ventricule gauche (E_N), telle que déterminée par Senzaki *et al.*, chez des patients et des sujets normaux. En raison de cette propriété générale de l'élastance normalisée, la pression ventriculaire gauche peut être reliée au volume ventriculaire gauche au moyen de trois paramètres indépendants, à savoir E_{max} , $T_{E_{max}}$ et V_0 :

$$E_{max}E_N(t/T_{E_{max}}) = \frac{P_{LV}(t)}{V(t)-V_0}. \quad \text{EQ. 29}$$

E_{max} représente l'élastance maximale, $T_{E_{max}}$ est le délai pour atteindre celui-ci, et V_0 correspond au volume ventriculaire résiduel. En combinant ce modèle biomécanique simple de la fonction ventriculaire gauche à un modèle, lui aussi simplifié, de la circulation systémique (le modèle de Windkessel à trois éléments), il devient possible de simuler la fonction systolique en présence de postcharge liée à l'hypertension systémique et/ou la sténose aortique. C'est ce qui sera démontré dans les deux sections suivantes.

FIGURE 8
Élastance normalisée du ventricule gauche, avec ou sans cardiomyopathie.

[source : (Senzaki et al. 1996)]



6.2.2. MODÈLE DE WINDKESSEL À 3 ÉLÉMENTS

Le modèle de Windkessel à trois éléments (WK-3) est un modèle unidimensionnel simplifié qui permet de simuler les pression et débit aortiques (Westerhof et al. 1971; Fogliardi et al. 1996). Il comporte trois paramètres vasculaires indépendants : l'impédance caractéristique de l'aorte proximale (Z_0), la compliance artérielle (C) et la résistance vasculaire systémique (R). La résistance R reproduit la résistance hydraulique des petites artères et des artérioles ; la compliance C reflète la capacité des grandes artères à se distendre sous une pression artérielle croissante ; l'impédance caractéristique Z_0 relie principalement le débit transvalvulaire (Q) à la pression aortique dans la gamme des hautes fréquences (c'est-à-dire dans la gamme hautement pulsatile). Un modèle analogue électrique du WK-3 est illustré à la Figure 9. P_A et P_{vc} y représentent la pression aortique et la pression veineuse centrale. En utilisant une notation complexe, l'impédance périphérique totale peut s'écrire :

$$Z^* = Z_0 + \frac{R}{1+j\omega RC}, \quad \text{EQ. 30}$$

où ω est la fréquence angulaire et $j = \sqrt{-1}$ est l'unité imaginaire. En utilisant la loi d'Ohm, ($\Delta P = P_A - P_{VC} = Z^*Q$), on obtient :

$$j\omega \Delta P + \frac{\Delta P}{RC} = \frac{Z_0+R}{RC}Q + j\omega Z_0Q, \quad \text{EQ. 31}$$

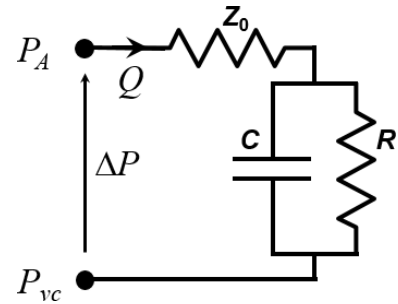
qui peut être reformulé dans le domaine temporel ($j\omega$ est remplacé par $\partial/\partial t$) :

$$\frac{\partial P_A(t)}{\partial t} + \frac{P_A(t)}{RC} = \frac{Z_0+R}{RC}Q(t) + Z_0 \frac{\partial Q(t)}{\partial t} + \frac{P_{vc}}{RC}. \quad \text{EQ. 32}$$

FIGURE 9

Représentation électrique du modèle de Windkessel WK-3 à trois éléments. P_A = pression aortique, P_{vc} = pression veineuse centrale, Q = débit cardiaque transaortique, Z_0 = impédance caractéristique aortique, R = résistance systémique vasculaire, C = compliance aortique.

[source : (Garcia and Durand 2006)]



On note t_0 le temps où débute l'éjection ventriculaire et T la période cardiaque. La résolution de cette équation différentielle donne la pression aortique (P_A) durant l'intervalle de temps $[t_0 ; t_0 + T]$:

$$P_A(t) = e^{-(t-t_0)/RC} \left(\int_{t_0}^t \frac{Q^*(\tau)}{C e^{-(\tau-t_0)/(RC)}} d\tau + DP_A \right). \quad \text{EQ. 33}$$

Q^* dépend du débit Q :

$$Q^*(\tau) = \frac{Z_0+R}{RC}Q(\tau) + Z_0 \frac{\partial Q(\tau)}{\partial \tau} + \frac{P_{vc}}{RC}, \quad \text{EQ. 34}$$

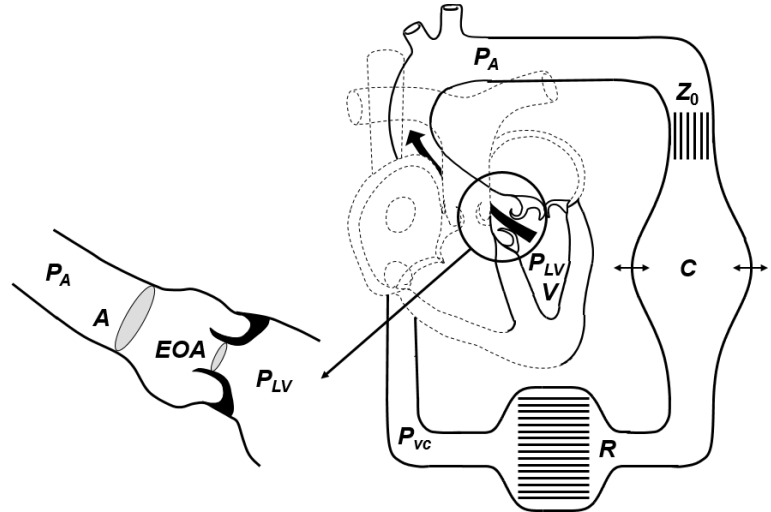
et la pression aortique télédiastolique (DP_A) est déterminée en utilisant la périodicité de P_A :

$$DP_A = \int_{t_0}^{t_0+T} \frac{Q^*(t)e^{(t-t_0)/(RC)}}{C e^{T/(RC)} - C} dt. \quad \text{EQ. 35}$$

Pour une pression veineuse centrale donnée P_{VC} , la représentation WK-3 décrite par les équations (EQ. 32) à (EQ. 35) relie la pression aortique au débit transvalvulaire à partir des trois paramètres vasculaires (Z_0 , R et C).

FIGURE 10

Représentation schématique du modèle V^3 . V = volume de la cavité ventriculaire, P_{LV} = pression ventriculaire gauche, P_A = pression aortique, P_{vc} = pression veineuse centrale, EOA = aire valvulaire, A = aire aortique, Z_0 = impédance caractéristique aortique, R = résistance systémique vasculaire, C = compliance aortique.



[source : (Garcia et al. 2005a)]

6.2.3. LE MODÈLE V^3

Le modèle ventriculo-valvulo-vasculaire V^3 (Figure 10) résulte de la combinaison des équations décrivant l'élastance ventriculaire normalisée $E_N(t/T_{E_{max}})$, le gradient net de pression transvalvulaire TPG_{net} , et la pression aortique (EQ. 29, EQ. 17, page 30, et EQ. 32). La somme $\partial(\text{EQ. 17})/\partial t + (\text{EQ. 17})/(RC)$ donne :

$$\left(\frac{\partial P_{LV}}{\partial t} + \frac{P_{LV}}{RC}\right) - \left(\frac{\partial P_A}{\partial t} + \frac{P_A}{RC}\right) = \frac{2\pi\rho}{\sqrt{E_L Co}} \left(\frac{\partial^2 Q}{\partial t^2} + \frac{1}{RC} \frac{\partial Q}{\partial t}\right) + \frac{\rho}{2 E_L Co^2} \left(2 \frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{Q}{RC}\right). \quad \text{EQ. 36}$$

Le terme $\partial P_A/\partial t + P_A/(RC)$ peut être exprimée en fonction du débit Q à partir de l'équation (EQ. 32), et la pression ventriculaire gauche P_{LV} est reliée à l'élastance et au volume ventriculaires par l'équation (EQ. 29). Pendant l'éjection, le débit transvalvulaire est défini par : $Q(t) = -\partial V(t)/\partial t$. L'expression (EQ. 36) devient alors :

$$\frac{2\pi\rho}{\sqrt{E_L Co}} \frac{\partial^3 V(t)}{\partial t^3} = a_3(t) \frac{\partial^2 V(t)}{\partial t^2} + a_2(t) \frac{\partial V(t)}{\partial t} + a_1(t)(V(t) - V_0) + \frac{P_{vc}}{RC}, \quad \text{EQ. 37}$$

avec

$$\begin{cases} a_1(t) = -\frac{E_{max}}{T_{E_{max}}} \frac{\partial E_N(\hat{t})}{\partial \hat{t}} - E_{max} \frac{E_N(\hat{t})}{RC} \\ a_2(t) = \frac{\rho}{2RC E_L Co^2} \frac{\partial V(t)}{\partial t} - \frac{Z_0 + R}{RC} - E_{max} E_N(\hat{t}), \\ a_3(t) = \frac{\rho}{E_L Co^2} \frac{\partial V(t)}{\partial t} - \frac{2\pi\rho}{RC\sqrt{E_L Co}} - Z_0 \end{cases} \quad \text{EQ. 38}$$

où \hat{t} est le temps normalisé ($t/T_{E_{max}}$). Au début de l'éjection (pour $t = t_0$), le volume ventriculaire V est le volume en fin de diastole (« left ventricular end-diastolic volume », $V(t_0) = LVEDV$) et $Q(t_0) = 0$. L'éjection débute lorsque la pression ventriculaire gauche atteint la pression aortique, et TPG_{net} est donc égal à zéro pour $t = t_0$. Selon l'équation (EQ. 16), $\partial Q/\partial t$ est donc également égal à 0 au

début de l'éjection. Puisque $Q(t) = -\partial V(t)/\partial t$ pendant l'éjection, les conditions initiales sont donc les suivantes :

$$V(t_0) = LVEDV; \frac{\partial V}{\partial t}(t_0) = 0; \frac{\partial^2 V}{\partial t^2}(t_0) = 0. \quad \text{EQ. 39}$$

L'équation différentielle non linéaire du 3^e ordre (EQ. 37), avec les conditions initiales ci-dessus, décrit le volume intraventriculaire gauche pendant l'éjection. La Figure 10 résume les paramètres ventriculo-valvulo-vasculaires nécessaires à la résolution du modèle V^3 .

FIGURE 11
Pression ventriculaire gauche (P_{LV}), pression aortique (P_A) et volume ventriculaire simulés avec le modèle V^3 , dans des conditions hémodynamiques normales. L'échelle de temps couvre plus d'un cycle cardiaque.

[source : (Garcia et al. 2005a)]

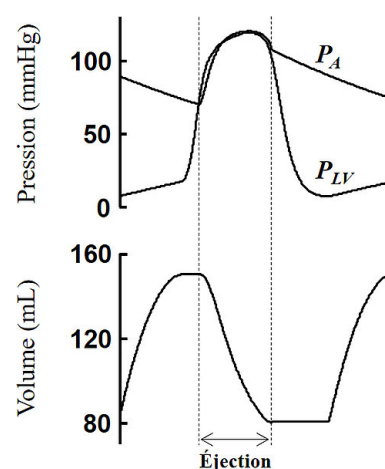
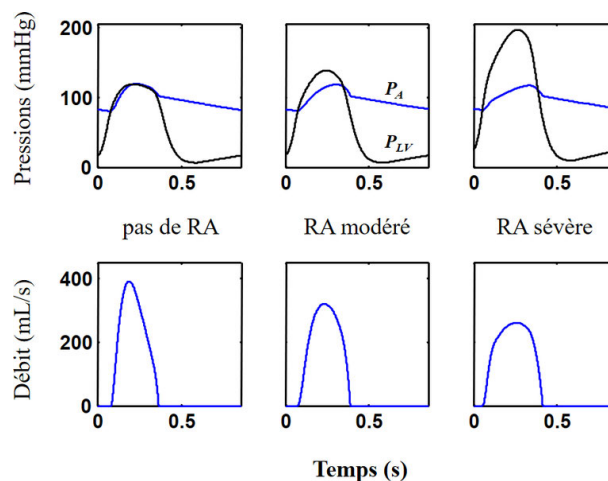


FIGURE 12
Pression ventriculaire gauche (P_{LV}), pression aortique (P_A) et débit transvalvulaire (volume d'éjection = 70 mL) simulés avec le modèle V^3 , pour des sténoses aortiques (rétrécissement aortique, RA) absente à sévère.

[source : (Garcia and Durand 2006)]

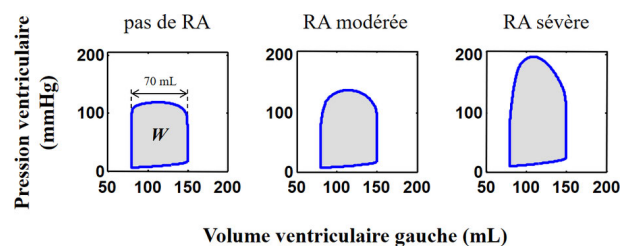


Note : La résolution numérique du modèle V^3 se résume comme suit. La référence temporelle ($t = 0$) est fixée au début de la contraction isovolumique. Une pression télédiastolique ($DP_{A\{k=0\}}$) est choisie arbitrairement (par exemple, 80 mmHg). Le début de l'éjection t_0 est alors déterminée à partir de l'équation (EQ. 29, page 35), de manière à satisfaire la condition suivante : $E_{max} E_N(t_0/T_{E_{max}}) = DP_A/(LVEDV - V_0)$. Le volume de la cavité ventriculaire pendant l'éjection, $V(t)$, est ensuite calculé à partir de l'équation (EQ. 37) en utilisant une méthode de Runge-Kutta d'ordre 4, à partir de t_0 jusqu'à ce que $\partial V(t)/\partial t$ atteigne zéro. Le débit transvalvulaire pendant l'éjection vérifie $Q(t) = -\partial V(t)/\partial t$, puis est supposé nul pendant le reste du cycle cardiaque (absence de régurgitation aortique). La pression aortique durant un cycle cardiaque complet est ensuite déduite des équations (EQ. 33) à (EQ. 35) ; une nouvelle pression diastolique $DP_{A\{k+1\}}$ est alors obtenue. Si l'erreur absolue $|DP_{A\{k+1\}} - DP_{A\{k\}}|$ dépasse une valeur donnée (par exemple, 0.1 mmHg), une nouvelle itération est effectuée en utilisant la dernière valeur DP_A , jusqu'à ce que la précision désirée soit atteinte. Connaissant $V(t)$, la pression ventriculaire pendant la contraction isovolumique, l'éjection et la relaxation isovolumique est finalement déterminée au moyen de l'équation (EQ. 29). Elle est interpolée linéairement pendant le remplissage ventriculaire. Le volume ventriculaire pendant le remplissage est interpolé quadratiquement de sorte que sa dérivée temporelle (et par conséquent le débit) soit nulle en fin de la diastole.

Les Figure 12 à Figure 14 montrent des courbes physiologiques simulées avec le modèle V^3 (état normotendu, avec ou sans sténose aortique, et conditions normales d'écoulement). Le modèle mathématique V^3 a été validé chez six patients pendant une chirurgie valvulaire, tel que décrit en détail dans (Garcia et al. 2005a). Des courbes pression-volume du ventricule gauche ont été mesurées au moyen de cathéter à conductance¹⁷, avant et après le remplacement de la valve aortique. En ajustant ses paramètres (résistance, compliance, coefficient de perte d'énergie valvulaire, etc.) par une méthode de minimisation, il a été démontré que le modèle V^3 permet de reproduire des volumes et pressions ventriculaires très réalistes. La Figure 14 compare les pressions intraventriculaires simulées avec celles mesurées durant la chirurgie. Il convient de noter que le modèle V^3 , sous sa forme actuelle, peut simuler exclusivement volume et pression ventriculaires gauches pour les périodes d'éjection et de contraction et relaxation isovolumiques. Ainsi, ce modèle V^3 , tel que présenté ici, ne peut pas être utilisé pour analyser la fonction diastolique.

FIGURE 13
Courbes pression-volume (volume d'éjection = 70 mL) simulées avec le modèle V^3 . Les surfaces grises représentent le travail ventriculaire (W).

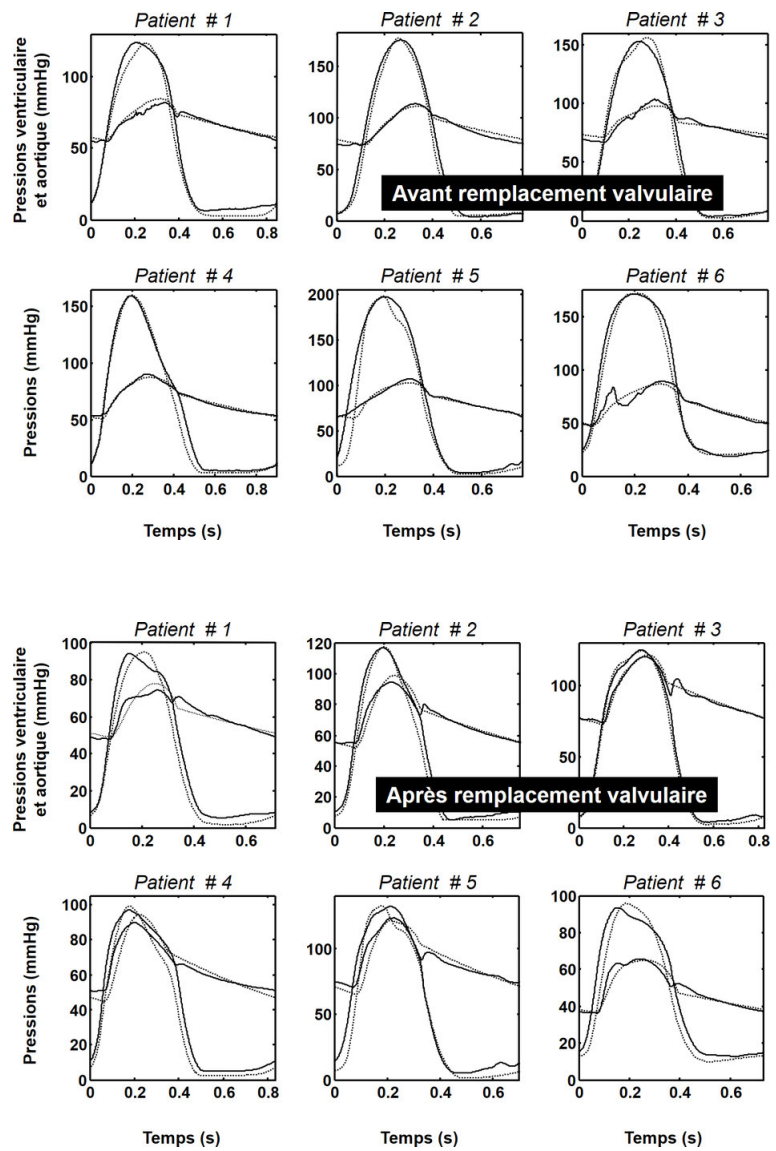
[source : (Garcia and Durand 2006)]



¹⁷ Un cathéter à conductance contient des électrodes en forme d'anneau sur sa longueur. Lorsqu'un courant constant, à haute fréquence et à faible amplitude, passe à travers les électrodes extérieures pour générer un champ électrique, la différence de potentiel entre les deux électrodes intérieures est inversement proportionnelle à la quantité de matériau conducteur (en l'occurrence le sang) à cet endroit. Après une calibration adéquate, il permet ainsi d'estimer des volumes intraventriculaires.

FIGURE 14
 Comparaison des pressions ventriculaire gauche et aortique (simulations, en pointillés, versus mesures invasives) chez six patients avec sténose aortique.

[source : (Garcia et al. 2005a)]



6.3. STÉNOSE AORTIQUE ET HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Comme mentionné plus haut, près de 40 % des patients avec sténose aortique ont également une hypertension systémique significative. La postcharge est donc « doublement » accrue chez de tels patients. En vue d'établir un diagnostic, un clinicien peut alors se demander si l'une des deux maladies a plus de répercussion sur l'insuffisance cardiaque. Il peut en effet s'avérer difficile de séparer les effets causés par la sténose aortique de ceux causés par l'hypertension, et donc de prédire si un remplacement valvulaire serait bénéfique. Ces patients peuvent représenter un défi diagnostique puisqu'ils peuvent être classés dans la catégorie d'une « sténose aortique symptomatique », mais sans avoir les critères de sévérité de sténose justifiant une intervention chirurgicale. Ayant à disposition un modèle

mathématique réaliste du complexe ventriculo-artérielle avec sténose aortique, il est possible d'analyser l'impact de cette dernière en présence d'hypertension artérielle.

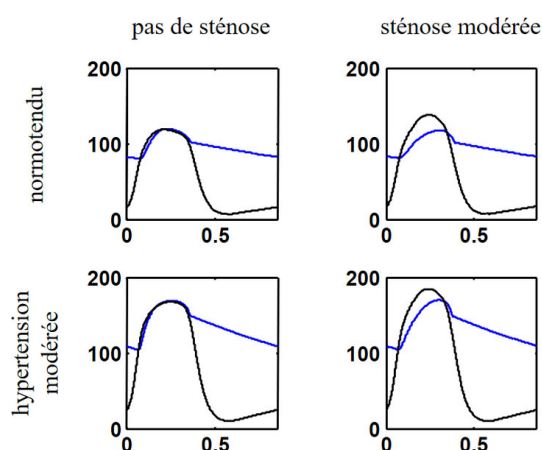
6.3.1. IMPACT SUR LE TRAVAIL VENTRICULAIRE

Nous avons simulé l'effet combiné de la sténose aortique et de l'hypertension artérielle sur le travail de la pompe ventriculaire gauche. La sévérité de la sténose aortique a été fixée de légère à sévère ($EOA = 1.75$ à 0.5 cm^2). Pour chaque degré de sévérité de sténose aortique, le niveau de tension artérielle a été progressivement augmenté, de normal à l'hypertension sévère (c.à.d. pressions systolique/diastolique = $120/80$ à $190/115 \text{ mmHg}$). Pour chaque degré d'hypertension, la résistance vasculaire systémique (R) et la compliance artérielle (C) ont été ajustées pour obtenir les pressions systolique et diastolique aortiques souhaitées (cf. tableau 2 de la publication (Garcia et al. 2007)). Ces pressions ont été sélectionnées selon la classification publiée par la société européenne d'hypertension (« *European Hypertension Society* ») (Guidelines Committee 2003). Les valeurs de R et C , déterminées par minimisation, sont comparables à celles mesurées chez des patients hypertendus (Chemla et al. 1998; Chemla et al. 2003). L'élastance maximale E_{max} a été ajustée, pour chaque simulation, afin d'obtenir un volume d'éjection normal (70 mL). Les valeurs choisies pour les autres paramètres cardiovasculaires sont énumérées dans le tableau 1 publié dans (Garcia et al. 2007). La Figure 15 illustre quatre simulations obtenues avec une sténose aortique absente ou modérée ($EOA = 1 \text{ cm}^2$), avec ou sans hypertension modérée ($170/105 \text{ mmHg}$). Les paramètres valvulaires standards (pic de gradient de pression, gradient de pression moyen, et pic de vitesse transvalvulaire) sont conformes à ceux mesurés chez des patients. Par exemple, le gradient moyen de 55 mmHg , et le pic de vitesse de 5.3 m/s , avec une aire valvulaire (EOA) de 0.5 cm^2 , représentent tous deux des valeurs typiques observées chez des patients atteints de sténose aortique sévère.

FIGURE 15

Pressions ventriculaire gauche et aortique (mmHg) simulées avec le modèle V^3 , en présence de sténose aortique modérée et/ou hypertension modérée.

[source : (Garcia et al. 2007)]



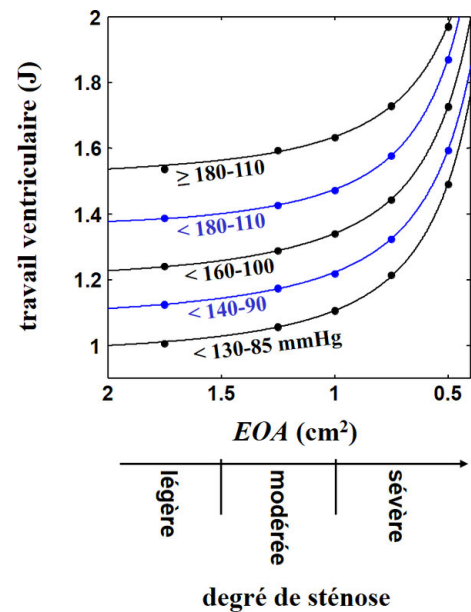
La pression ventriculaire gauche maximale est largement augmentée lorsque l'hypertension coexiste avec la sténose aortique (sténose modérée seule = 139 mmHg ; sténose + hypertension modérées = 185 mmHg). Il en est par conséquent de même du travail ventriculaire gauche (sténose modérée seule

= 1.11 J ; sténose + hypertension modérées = 1.47 J). L'influence théorique de la double charge, liée à la sténose aortique et l'hypertension, sur le travail du ventricule gauche est représentée par la Figure 16. Ce graphique montre que l'hypertension artérielle a un effet majeur sur le travail ventriculaire, même à un stade léger. Par contre, une augmentation de la sévérité de la sténose aortique, de légère à modérée, ($EOA > 1 \text{ cm}^2$) a un faible impact sur le travail du ventricule. Cependant, ce travail augmente exponentiellement dès lors que la sténose aortique devient sévère ($EOA < 0.75-1 \text{ cm}^2$).

FIGURE 16

Travail ventriculaire gauche pour différents degrés de sténose aortique et d'hypertension artérielle. Un point représente une simulation réalisée avec le modèle V^3 .

[source : (Garcia and Durand 2006)]



6.3.2. IMPACT SUR L'HYPERTROPHIE VENTRICULAIRE GAUCHE

Dans le cas d'une hypertrophie « adéquate », le ventricule fonctionne normalement et peut s'adapter à la surcharge de pression. Au fur et à mesure que de nouveaux sarcomères sont générés, les contraintes systoliques de la paroi ventriculaire gauche sont alors maintenues dans une plage normale (Grossman et al. 1975; Berkin and Ball 2001). En admettant que les contraintes de traction (axiales) des fibres musculaires myocardiques soient réparties de façon homogène, Arts *et al.* ont montré que la contrainte axiale des fibres musculaires ventriculaires gauches (σ_f) peut être liée à la pression ventriculaire gauche (P_{LV}) et au rapport du volume de la cavité sur celui de la paroi (V/V_W) par la relation suivante (Arts et al. 1991; Vendelin et al. 2002) :

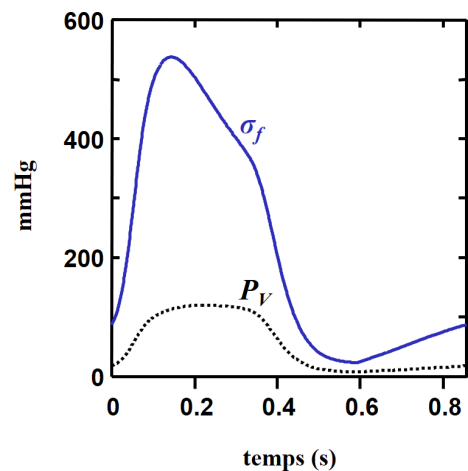
$$\frac{P_{LV}}{\sigma_f} = \frac{1}{3} \ln \left(1 + \frac{V_W}{V} \right). \quad \text{EQ. 40}$$

Selon certaines études théoriques, les contraintes et raccourcissements axiaux des fibres myocardiques peuvent être considérés uniformes¹⁸ dans la paroi d'un ventricule gauche qui fonctionne normalement. Cette homogénéité des contraintes axiales des myofibrilles conduirait à une efficacité de contraction optimale (Arts et al. 1994; Vendelin et al. 2002). Conformément à ces considérations physiologiques, nous avons donc supposé que la contrainte axiale des myofibrilles (σ_f), au cours d'un cycle cardiaque, est maintenue à une valeur « normale ». En appliquant l'équation (EQ. 40) avec un volume standard de la paroi ventriculaire gauche V_W de 120 mL, et en utilisant des courbes de pression et de volume ventriculaires gauches simulées dans des conditions normotendues et sans sténose aortique (Figure 11), la contrainte de traction moyenne des myofibrilles serait de 185 mmHg. Sous l'hypothèse qu'une hypertrophie ventriculaire gauche « adéquate » maintienne la valeur moyenne de σ_f à 185 mmHg, il est alors possible d'estimer le volume de paroi (V_W) pour chaque ensemble de simulations (P_{LV}, V) à partir de l'équation (EQ. 40). La Figure 17 illustre la variation de la pression ventriculaire gauche (P_{LV}) et de la contrainte σ_f , pendant le cycle cardiaque, dans des conditions physiologiques normales.

FIGURE 17

Pression ventriculaire gauche (P_{LV}) et contrainte axiale des myofibrilles ventriculaires gauche (σ_f), telles que simulées à partir des équations (EQ. 37) et (EQ. 40), sous des conditions physiologiques normales (normotendu, valve aortique saine).

[source : (Garcia et al. 2007)]



Les simulations montrent que le volume de la paroi ventriculaire gauche (V_W) augmente linéairement avec la sévérité de l'hypertension. Par contre, celui-ci augmente de manière exponentielle lorsque la sténose aortique devient sévère, pour une sévérité donnée de l'hypertension (Figure 18). Une sténose aortique légère ou modérée ($EOA > 1 \text{ cm}^2$) a peu d'effets sur l'hypertrophie, contrairement à une hypertension légère ou modérée. Selon les simulations, une sténose aortique modérée ($EOA = 1.25 \text{ cm}^2$) induit une faible augmentation (10 mL) du volume de la paroi ventriculaire gauche (soit une augmentation de 8 %), alors qu'une hypertension modérée (170/105 mmHg) induit une augmentation de 89 mL (74 %). Néanmoins, une sténose aortique très sévère ($EOA = 0.5 \text{ cm}^2$) a un impact prépondérant sur l'hypertrophie ventriculaire gauche (augmentation de 138 mL = 115 % d'augmentation).

¹⁸ Bien que cette observation fut (est encore ?) controversée, au moment de l'écriture de ce mémoire d'H.D.R., je n'ai pas effectué de revue de littérature récente à ce sujet. Puisse le lecteur me pardonner cette paresse scientifique.

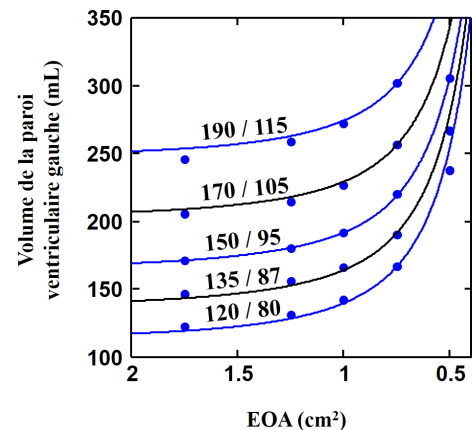
Une méthode de minimisation permet de résumer en une équation les effets relatifs de la sténose aortique et de l'hypertension systémique sur le volume ventriculaire gauche ($r^2 = 0.989$) :

$$V_W = 0.78 \left(\frac{A}{EOA} - 1 \right)^{2.35} + 214 \left(\frac{P_{\text{systolique}}}{120} - 1 \right) + 120 \text{ mL.} \quad \text{EQ. 41}$$

FIGURE 18

Volume théorique de la paroi ventriculaire gauche (V_W) en fonction de l'aire valvulaire (EOA), pour différents degrés d'hypertension systémique. Les nombres au-dessus des courbes font référence aux pressions aortiques systolique et diastolique, et chaque point représente une simulation. Les courbes de régression sont issues de l'équation (EQ. 41).

[source : (Garcia et al. 2007)]

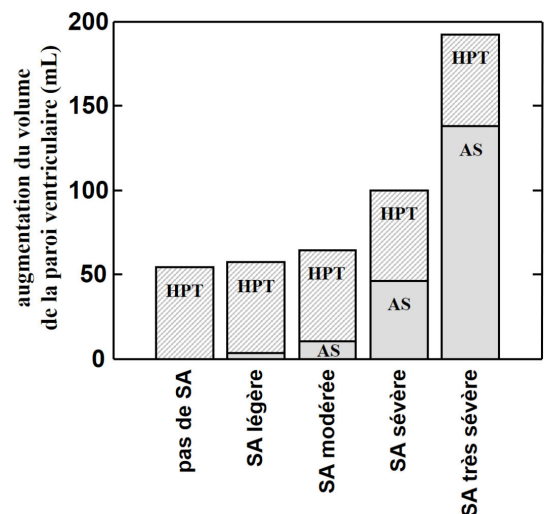


Il est à noter que, selon cette équation, V_W a une valeur normale de 120 mL en l'absence de sténose aortique ($EOA = A = 5 \text{ cm}^2$) et dans des conditions normotendues (pression systolique = $P_{\text{systolique}} = 120 \text{ mmHg}$). La Figure 18 illustre les effets concomitants de la sténose aortique et de l'hypertension systémique sur l'hypertrophie ventriculaire gauche. La Figure 19 révèle la contribution relative d'une sténose aortique, en présence d'hypertension légère-moderée (150/95 mmHg), sur l'augmentation du volume de la paroi ventriculaire gauche. L'influence de la sténose aortique légère à modérée est clairement mineure comparativement à celle liée à l'hypertension systémique.

FIGURE 19

Augmentation théorique du volume de la paroi ventriculaire gauche pour différentes sévérités de sténose aortique en présence d'hypertension (150/95 mmHg). SA ou AS = sténose aortique, HPT = hypertension.

[source : (Garcia et al. 2007)]

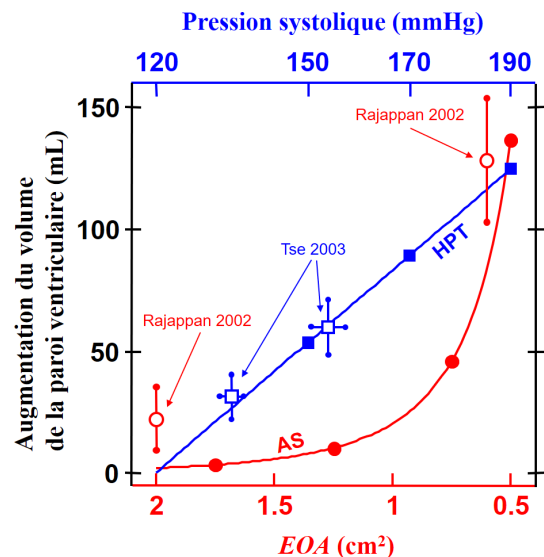


Très peu d'études¹⁹ ont porté sur le degré d'hypertrophie ventriculaire gauche chez les patients atteints de sténose aortique ou (exclusivement) d'hypertension systémique, avant et après traitement. Rajappan *et al.*, ainsi que Tse *et al.*, ont utilisé la résonance magnétique cardiovasculaire pour déterminer la masse ventriculaire gauche, avant et après le traitement de la sténose aortique et de l'hypertension (Rajappan *et al.* 2002a; Tse *et al.* 2003). Les simulations sont relativement cohérentes avec les mesures rapportées par Rajappan *et al.* et Tse *et al.* (Figure 20).

FIGURE 20

Influence de la sténose aortique (composante AS, cercles) ou de l'hypertension systémique (composante HPT, carrés), exclusivement, sur l'augmentation du volume de la paroi ventriculaire gauche. Ces deux courbes sont issues de l'équation (EQ. 41). Les données fléchées représentent des résultats cliniques obtenus chez des patients atteints de sténose aortique (Rajappan *et al.* 2002a) ou d'hypertension systémique (Tse *et al.* 2003).

[source : (Garcia *et al.* 2007)]



Nous avons, à notre disposition, un modèle biomécanique analytique permettant de prédire, ou comprendre, les répercussions hémodynamiques d'une sténose aortique – en présence ou absence d'hypertension systémique – sur la fonction contractile du ventricule gauche. Nous verrons, dans la section 6.5, page 54, si ces équations peuvent être d'une certaine utilité clinique. Avant cela, nous parachevons notre incursion biomécanique en la complétant par la circulation coronarienne.

6.4. STÉNOSE AORTIQUE ET RÉSERVE CORONARIENNE

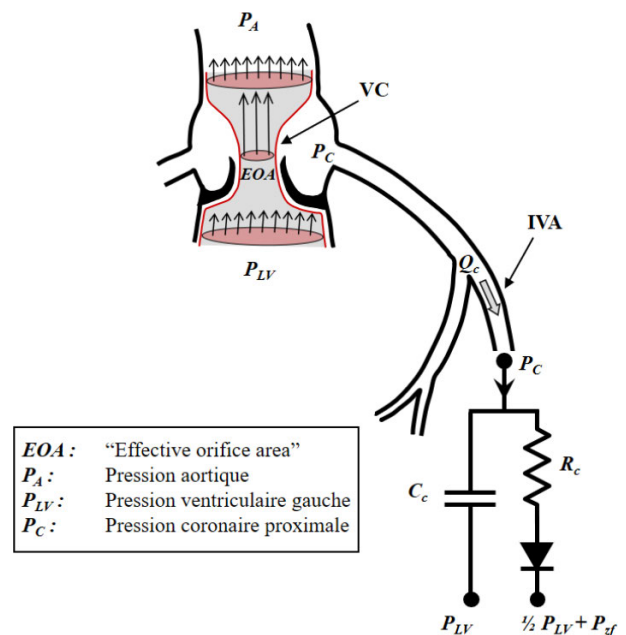
La réserve coronarienne (*CFR*, « *coronary flow reserve* ») est le rapport entre le débit sanguin coronaire maximal et celui au repos. Chez un sujet sain, cette *CFR* est de 3-4, ce qui signifie que le débit coronaire peut être multiplié jusqu'à 3 à 4 fois afin de subvenir à un effort intense. En pratique clinique, la *CFR* est généralement estimée en utilisant le débit maximal obtenu par dilatation optimale du réseau coronaire (condition appelée « hyperémie ») induite par des agents pharmacologiques (adénosine, dipyridamole). Il s'agit d'une mesure globale qui intègre le débit dans les grandes artères

¹⁹ À tout le moins, au moment de la rédaction de l'article, c.-à-d. en 2006-2007.

coronaires épiscopardiques et dans la microcirculation (Kaufmann and Camici 2005). Une *CFR* anormalement basse peut être due à un rétrécissement des artères coronaires épiscopardiques (sténose coronaire) ou, en l'absence de maladie athérosclérotique visible, peut refléter un dysfonctionnement de la microcirculation coronaire. Les patients avec une sténose aortique ont une *CFR* altérée, même en présence d'artères coronaires saines (Julius et al. 1997). Cette réduction de *CFR* limite la capacité de la circulation coronaire à augmenter son débit pour répondre à la demande d'oxygène myocardique. Ceci représente une double peine pour la pompe ventriculaire gauche : elle a besoin de plus d'oxygène pour contrecarrer l'augmentation de la post-charge et fournir un travail plus important (cf. la section précédente), mais sa capacité à augmenter cet apport d'oxygène est mise à mal par une réduction de la *CFR*. La réduction de la *CFR* est le facteur clef responsable de l'ischémie myocardique chez les patients atteints de sténose aortique, d'autant plus en présence d'hypertension artérielle (Rajappan et al. 2002b).

FIGURE 21
 Combinaison du modèle V^3 ventriculaire-valvulaire-vasculaire avec un modèle unidimensionnel de circulation coronaire. *IVA* = artère interventriculaire antérieure, Q_c = débit intracoronaire, R_c et C_c = résistance et compliance coronaires, P_f = « zero-flow pressure ».

[source : (Garcia et al. 2009)]



Il subsiste encore des interrogations quant aux mécanismes qui sous-tendent la déficience de la *CFR* chez les patients avec une sténose aortique (Gould and Carabello 2003; Gould and Johnson 2016; Lumley et al. 2016; Michail et al. 2018). L'hypertrophie ventriculaire gauche concentrique, typiquement associée à la présence de sténose aortique, était initialement considérée comme la cause principale d'une *CFR* réduite chez ces patients (Schwitter et al. 1992; Gould and Carabello 2003). Cependant, Rajappan *et al.* ont rapporté que la *CFR* corrèle mieux avec les indices hémodynamiques de sévérité de la sténose aortique (c.-à-d. aire valvulaire et gradient de pression transvalvulaire), qu'avec la masse ventriculaire gauche (Rajappan et al. 2002b). En outre, chez les patients atteints de sténose sévère et exempts de coronaropathie obstructive significative, les symptômes ischémiques, tels que l'angine de poitrine, sont généralement soulagés immédiatement après le remplacement de la valve aortique, alors que l'hypertrophie ventriculaire gauche régresse graduellement sur plusieurs mois. Par conséquent, ces résultats suggèrent que la charge de travail anormalement élevée, induite par la sténose, pourrait être l'un des principaux mécanismes responsables de l'altération de la *CFR* et donc de l'ischémie myocardique. Afin d'apporter quelques éclaircissements biomécaniques sur l'effet de la

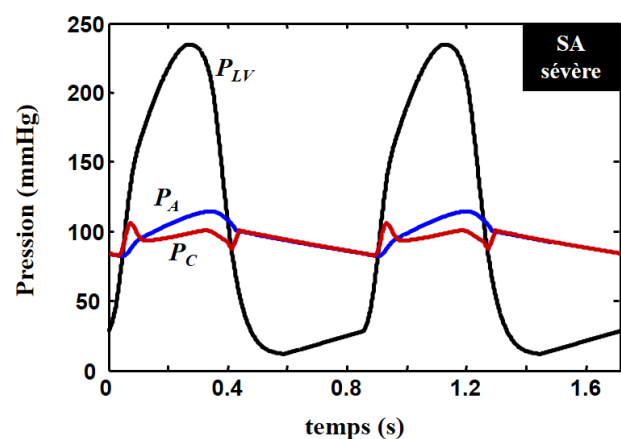
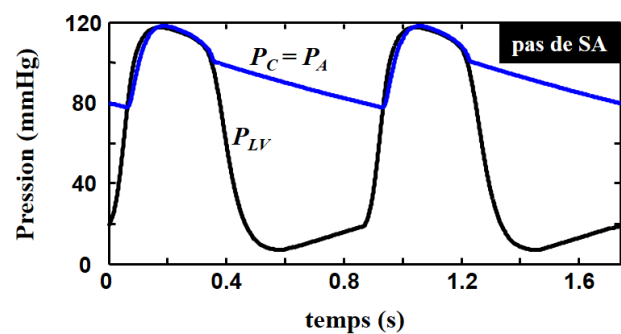
sténose aortique sur la réserve coronarienne, le modèle V^3 ventriculaire-valvulaire-vasculaire, décrit à la section 6.2.3, page 37, a été couplé à un modèle unidimensionnel de circulation coronarienne (Figure 21).

Pour rappel, lorsque le sang s'écoule à travers une sténose aortique, il se forme un jet qui se contracte et obtient sa section minimale au niveau de la *vena contracta* (Figure 3, page 29). Le TPG_{max} représente la différence entre la pression ventriculaire et celle dans la *vena contracta*. Cette dernière étant localisée au niveau de l'entrée coronaire gauche, la pression statique (P_C) y est donc similaire à celle de la *vena contracta* lors de l'éjection. Ainsi :

$$\begin{cases} P_C(t) = P_{LV}(t) - TPG_{max}(t) & \text{pendant l'éjection,} \\ P_C(t) = P_A(t) & \text{sinon.} \end{cases} \quad \text{EQ. 42}$$

Il est ainsi possible de simuler les pressions à l'entrée (c.-à-d. les pressions proximales) des artères coronaires en combinant le modèle V^3 (EQ. 37) et l'expression du TPG_{max} (EQ. 27). À titre d'exemple, la figure suivante (Figure 22) montre des courbes de pression obtenues par simulation avec une sténose aortique très sévère ($EOA = 0.4 \text{ cm}^2$) et des conditions – quelque peu irréalistes pour une sténose de cette sévérité – de débit et de pression normales.

FIGURE 22
Courbes de pression simulées en absence de sténose aortique (SA) ou en présence de SA très sévère ($EOA = 0.4 \text{ cm}^2$), avec des conditions d'écoulement normales. P_{LV} = pression ventriculaire gauche, P_A = pression aortique, P_C = pression coronarienne proximale.



[source : (Garcia et al. 2009)]

Pour simuler l'écoulement intracoronaire dans l'artère interventriculaire antérieure (ou IVA), la topologie coronaire vasculaire et microvasculaire a été considérée comme un réseau répétitif de N

couches individuelles, rangées en parallèle, de l'épicaarde vers l'endocarde. Un modèle analogue électrique d'un tel réseau est illustré à la Figure 23. Une seule couche est caractérisée par une résistance (r_c), en parallèle avec un condensateur (c_c). Les potentiels électriques de sortie sont différents d'une couche à la suivante, et augmentent de l'épicaarde (où le potentiel de sortie est nul) à l'endocarde. Un potentiel électrique (P_{zf}) a été ajouté à la sortie du réseau pour simuler l'effet de la pression dite de débit nul (« zero-flow pressure », (Spaan 1985)).

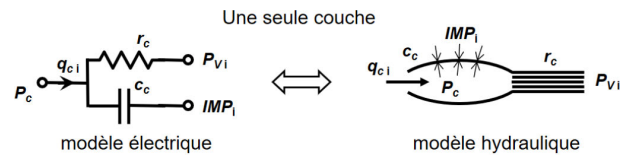
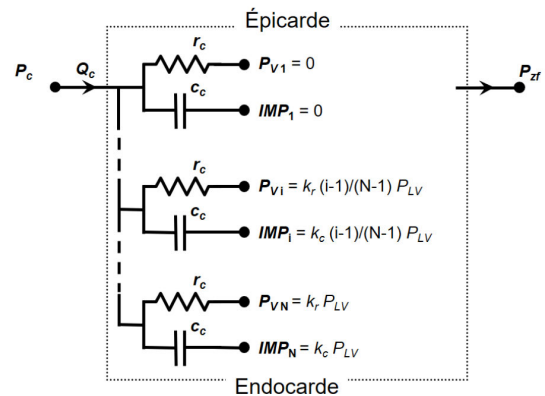


FIGURE 23
Modèle unidimensionnel de circulation coronarienne. Cette circulation est représentée par une répétition de couches élémentaires identiques, de l'épicaarde vers l'endocarde, toutes constituées d'une résistance et d'une compliance. Les paramètres impliqués sont explicités dans le texte.

[source : (Garcia et al. 2009)]



Comme l'ont suggéré Holenstein et Nerem (Holenstein and Nerem 1990), nous avons supposé que la différence de potentiel entre les bornes du condensateur n° i est fonction de la pression « transmurale » ($= P_c - IMP_i$), où IMP_i représente la pression intramyocardique au niveau de la couche n° i . L'équivalence électrique / hydraulique représentée sur la Figure 23 en donne une interprétation. La différence de potentiel aux bornes de la résistance est, quant à elle, fonction de la différence entre la pression à l'entrée de l'IVA (P_c) et la pression veineuse (P_{Vi}). Sous l'hypothèse que les pressions intramyocardique et veineuse (IMP_i et P_{Vi}) varient linéairement avec la profondeur pariétale, que celles-ci sont nulles à l'épicaarde (paroi extérieure), et qu'elles sont proportionnelles à la pression ventriculaire au niveau de l'endocarde (paroi intérieure), il s'ensuit, pour la couche n° i :

$$\begin{cases} P_{Vi} = k_r \frac{(i-1)}{(N-1)} P_{LV} \\ IMP_i = k_c \frac{(i-1)}{(N-1)} P_{LV} \end{cases}, \quad \text{EQ. 43}$$

où k_r et k_c sont deux constantes. En postulant que les unités résistives et capacitives sont indépendantes de la profondeur (c.à.d. r_c et c_c sont aussi des constantes, cf. Figure 23), le débit coronarien Q_c , modélisé par le schéma de la Figure 21, s'écrit alors (cf. l'annexe de (Garcia et al. 2009) pour une démonstration) :

$$Q_C = \frac{1}{R_c} (P_C - 0.5k_r P_{LV} - P_{zf}) + C_c \frac{\partial}{\partial t} (P_C - 0.5k_c P_{LV}). \quad \text{EQ. 44}$$

Les paramètres R_c et C_c sont les résistance et compliance coronaires, totales, du réseau proposé. Afin d'être consistant avec le modèle résistif proposé par Judd *et al.* (Judd and Mates 1991), nous avons fixé $k_r = 1$. Certaines études ont montré que la pression intramyocardique (*IMP*) est une à trois fois plus élevée que la pression intraventriculaire (P_{LV}) (Stein et al. 1980; Heineman and Grayson 1985; Mihalescu and Abel 1994). Nous avons alors choisi, de manière heuristique, $k_c = 2$. Enfin, une diode idéale a été ajoutée pour empêcher tout reflux du côté veineux (Downey and Kirk 1975). Par conséquent, l'équation précédente (EQ. 44) devient :

$$Q_C = \frac{1}{R_c} \mathcal{R} \left(P_C - \frac{1}{2} P_{LV} - P_{zf} \right) + C_c \frac{\partial}{\partial t} (P_C - P_{LV}). \quad \text{EQ. 45}$$

La fonction \mathcal{R} est la fonction rampe ($\mathcal{R}(x) = x$ si $x \geq 0$; $\mathcal{R}(x) = 0$ si $x < 0$). La pression P_{zf} et la compliance coronarienne totale (C_c) sont relativement indépendantes de la postcharge si le tonus vasomoteur demeure intact (Judd and Mates 1991). Ces deux paramètres ont donc été maintenus constants dans le modèle biomécanique. Une valeur de 22 mmHg a été choisie pour la pression P_{zf} (Nanto et al. 2001) alors que la compliance C_c a été fixée à $4 \cdot 10^{-4}$ mL/mmHg (cf. l'annexe de (Garcia et al. 2009) pour plus de détails). L'intégration du débit coronarien Q_C (EQ. 45), sur un cycle cardiaque complet, élimine le flux capacitif et donne le flux sanguin moyen dans l'IVA :

$$\overline{Q_C} = \frac{1}{R_c} \overline{\mathcal{R} \left(P_C - \frac{1}{2} P_{LV} - P_{zf} \right)}. \quad \text{EQ. 46}$$

Lorsque la postcharge augmente, comme cela se produit avec une sténose aortique, la consommation d'oxygène myocardique augmente également (Suga 1990). L'autorégulation métabolique entraîne alors une dilatation des vaisseaux distaux artériolaires intramyocardiques, ce qui se manifeste par une réduction de la résistance coronaire R_c . Il en résulte une augmentation du débit basal (Hoffman and Spaan 1990). Ce débit coronarien moyen $\overline{Q_C}$ est proportionnel à la demande en oxygène du myocarde (Braunwald et al. 1957), qui est elle-même liée linéairement à l'aire dite « pression-volume » du ventricule gauche (*PVA*, « pressure-volume area ») et à l'élastance maximale (E_{max}) (Suga et al. 1987). La relation entre les débits coronariens avec ou sans (*SA*) sténose aortique peut alors être exprimée ainsi :

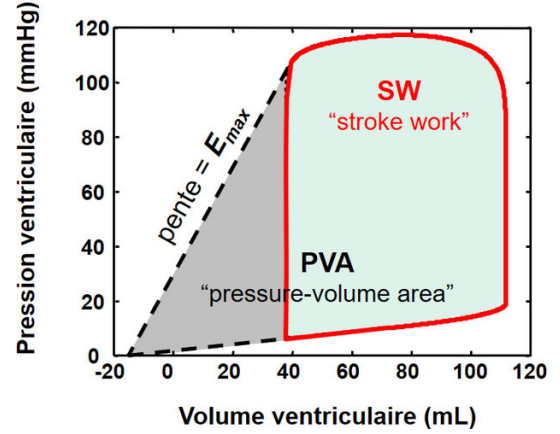
$$\frac{\overline{Q_C}}{Q_C^{SA}} = \frac{a PVA + b E_{max} + c}{a PVA^{SA} + b E_{max}^{SA} + c}. \quad \text{EQ. 47}$$

Note : Les paramètres ventriculaires *PVA* et E_{max} peuvent être estimés, *in vivo*, à partir de courbes pression-volume du ventricule gauche mesurées par cathéter à conductance. Ces deux paramètres sont illustrés à la Figure 24 (cf. aussi Figure 7, page 34, obtenue chez un patient). Ils peuvent être aisément calculés pour des courbes de pression-volume simulées par le modèle ventriculo-valvulo-vasculaire V^3 .

FIGURE 24

Courbe pression-volume du ventricule gauche. À partir de cette courbe, peuvent être déterminés les paramètres E_{max} (élastance maximale) et PVA (« pressure-volume area »), tous deux nécessaires à l'estimation de la demande en oxygène du myocarde. Cf. aussi Figure 7, page 34.

[source : (Garcia et al. 2009)]



Les valeurs de PVA^{SA} ($= 1.4$ J) et E_{max}^{SA} ($= 1.6$ mmHg/mL) ont été estimées à partir de simulations sans sténose aortique (cf. l'annexe de (Garcia et al. 2009) pour plus de détails). Les valeurs assignées aux coefficients a , b et c ont été celles publiés dans (Suga 1990). La résistance coronarienne peut alors être déterminée à partir des équations (EQ. 46) et (EQ. 47) :

$$R_c = \left(\frac{a PVA^{SA} + b E_{max}^{SA} + c}{a PVA + b E_{max} + c} \right) \frac{\mathcal{R} \left(P_C - \frac{1}{2} P_{LV} - P_{zf} \right)}{\overline{Q_C}^{SA}}. \quad \text{EQ. 48}$$

Le débit coronarien en absence de sténose aortique ($\overline{Q_C}^{SA}$) a été fixé, en moyenne, à 55 mL/min (cf. annexe de (Garcia et al. 2009)). Nous sommes intéressés à la réserve coronarienne CFR en présence de sténose aortique (SA). Comme expliqué plus haut, la réserve coronarienne est le rapport entre le débit coronarien en hyperémie (vasodilatation artériolaire maximale) et le débit coronarien basal (au repos) :

$$CFR = \frac{\overline{Q_C}^{hyperémie}}{\overline{Q_C}^{basal}} = \frac{R_{C_{basal}}}{R_{C_{hyperémie}}}. \quad \text{EQ. 49}$$

Si l'on admet, quelque peu abusivement, que la résistance coronarienne hyperémique demeure inchangée, chez un même patient, durant la progression de la sténose aortique, c.-à-d. $R_{C_{hyperémie}}^{SA} = R_{C_{hyperémie}}^{SA}$, la réserve coronarienne avec sténose aortique peut alors s'écrire :

$$CFR^{SA} = \frac{R_{C_{basal}}^{SA}}{R_{C_{basal}}^{SA}} CFR^{SA} = 3.3 \frac{R_{C_{basal}}^{SA}}{R_{C_{basal}}^{SA}}. \quad \text{EQ. 50}$$

La réserve coronarienne sans sténose aortique (CFR^{SA}) a été fixée, en moyenne, à 3.3 (Rigo 2005).

En résumé, le modèle V^3 couplé au modèle vasculaire coronarien permet de simuler :

1. la pression et le volume intraventriculaires gauches (P_{LV} et V , EQ. 29 page 35 et EQ. 37 page 37),
2. à partir desquels peuvent être déduites l'aire pression volume (PVA) et l'élastance maximale (E_{max}) du ventricule gauche (Figure 24),
3. la pression coronarienne proximale (P_C , EQ. 42),
4. les résistances coronariennes, avec et sans sténose aortique (R_C , EQ. 48),
5. et finalement, la réserve coronarienne en présence de sténose aortique (CFR^{SA} , EQ. 50).

Pour étudier comment la réserve coronarienne CFR est affectée par la sténose aortique, 1000 simulations, reflétant 1000 patients hypothétiques, ont été réalisées avec une sténose légère à très sévère. Les valeurs de chaque paramètre hémodynamique, présent dans le modèle V^3 + coronaire (fréquence cardiaque, volume d'éjection, résistance et compliance systémiques et compliance, pression veineuse, débit coronarien basal normal, « zero-flow pressure », ...), ont été choisies aléatoirement et indépendamment selon des distributions normales, dont les moyennes et écarts-types ont été répertoriées dans la littérature (cf. Tableau 1 de (Garcia et al. 2009)). Par exemple, le volume d'éjection a été sélectionné, au hasard, selon une loi gaussienne de moyenne 74 mL et d'écart-type 15 mL. Les aires valvulaires (EOA), quant à elles, ont été choisies aléatoirement selon une loi uniforme continue sur l'intervalle $[0.3 - 2 \text{ cm}^2]$. Cinq séries supplémentaires de 100 simulations ont également été effectuées avec des valeurs de EOA de 0.5, 1, 1.5, 2 et 4 cm^2 , afin d'analyser en détail l'impact de différentes sévérités de sténose aortique (très sévère, sévère, modérée, légère, absente) sur la réserve coronarienne.

FIGURE 25

Débits coronaires simulés, avec ou sans sténose aortique (SA). Les sections S et D représentent les phases systolique et diastolique. À titre de comparaison, sont incluses des images de Doppler spectral issues de la littérature.

[source : (Garcia et al. 2009)]

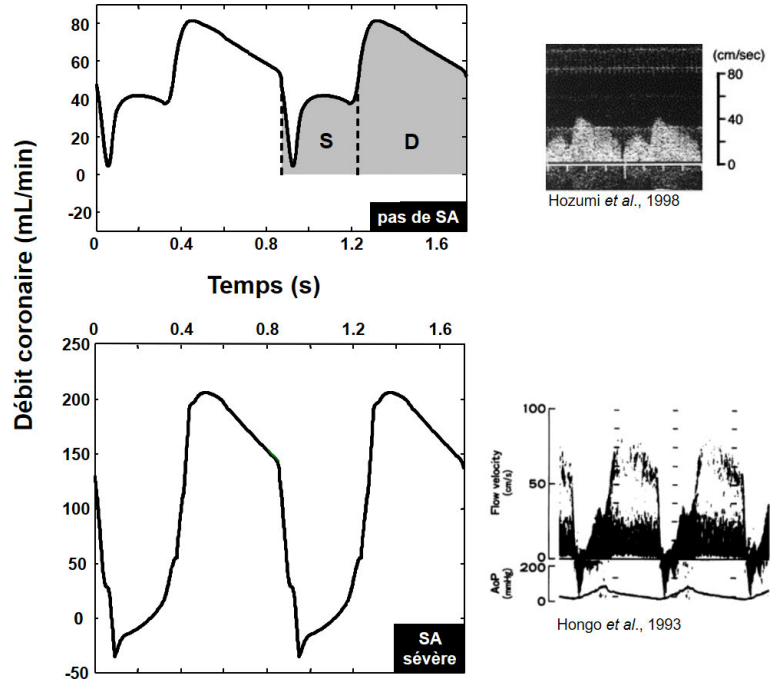
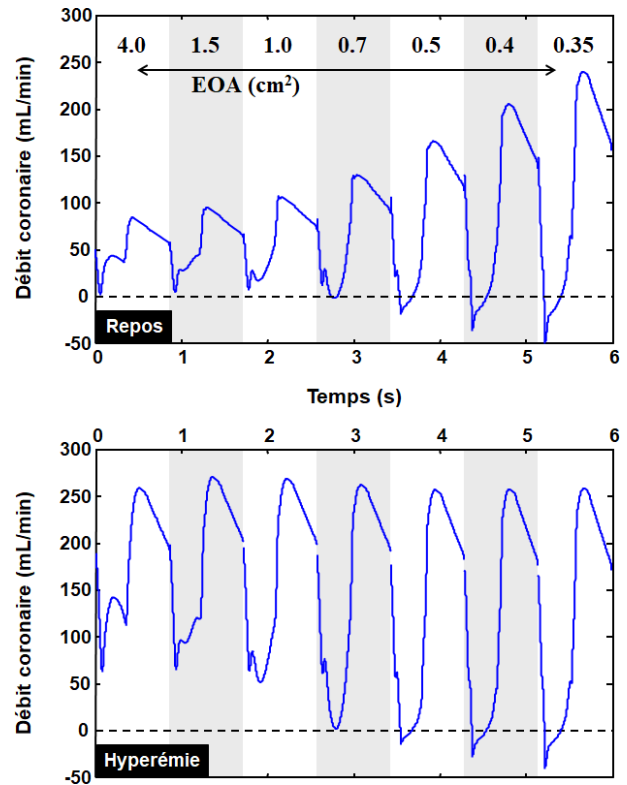


FIGURE 26

Débits coronaires simulés, au repos ou en hyperémie, pour différents degrés de sténose aortique (absente à très sévère). Cf. aussi Figure 27.

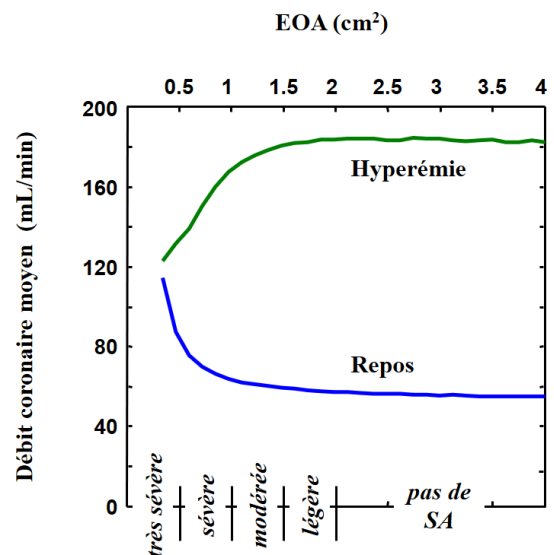
[source : (Garcia et al. 2009)]



Les courbes de débit coronarien, simulées par le modèle biomécanique, sont très similaires à celles mesurées chez des sujets normaux, ou chez des patients avec sténose aortique (Yoshikawa et al. 1993; Kenny et al. 1994; Hozumi et al. 1998; Hildick-Smith and Shapiro 2000). Sans sténose aortique, le flux coronarien d'entrée présente un profil appelé « biphasique » (Figure 25, en haut), et le débit coronarien systolique (S) représente environ 25% du débit total (S+D). En présence de sténose aortique, le débit systolique est réduit (Figure 25, en bas), et ce d'autant plus que la sténose devient sévère, en raison de l'augmentation prononcée de la pression intramyocardique pendant la systole. Le débit systolique devient inexistant lorsque l'aire valvulaire est inférieure à 0.5 cm² (Figure 25). Lorsque la sténose est très sévère (p. ex., $EOA = 0.4 \text{ cm}^2$, Figure 25), l'écoulement devient rétrograde (reflux vers l'aorte), tel qu'observé chez des patients (Hongo et al. 1993; Kenny et al. 1994; Carroll and Falsetti 1976; Hildick-Smith and Shapiro 2000). La Figure 26 montre que le débit coronarien diastolique augmente de façon marquée dès lors que la sténose devient de plus en plus sévère, c'est-à-dire lorsque l'aire valvulaire EOA diminue. En effet, à mesure que la gravité de la sténose aortique augmente, le débit coronarien total (diastolique et systolique) au repos doit augmenter pour répondre à l'augmentation de la demande myocardique associée à l'élévation de la postcharge (Figure 27). Le débit coronarien hyperémique, quant à lui, est réduit car la pression motrice ($P_C - 0.5P_{LV} - P_{zf}$), régissant la perfusion coronarienne et donc l'apport myocardique, diminue lorsque la sévérité de la sténose s'aggrave (Figure 27). Ces mécanismes contribuent tous deux à la dégradation de la réserve coronarienne (CFR), telle qu'observé en présence de sténose aortique (Figure 28). Les 1000 simulations sont représentées par le nuage de points de la Figure 28. En accord avec les observations cliniques, celles-ci ont montré que la réserve coronarienne est réduite lorsque l'aire valvulaire diminue. Une régression non linéaire montre que la dégradation de la réserve coronarienne en fonction de l'aire valvulaire est exponentielle ($CFR = 3.3 - 4.2 e^{-1.76 EOA}$; $r = 0.92$; $p < 10^{-9}$; EOA en cm²).

FIGURE 27
Débits coronaires simulés, au repos ou en hyperémie, pour différents degrés de sténose aortique (absente à très sévère). Cf. aussi Figure 26.

[source : (Garcia et al. 2009)]



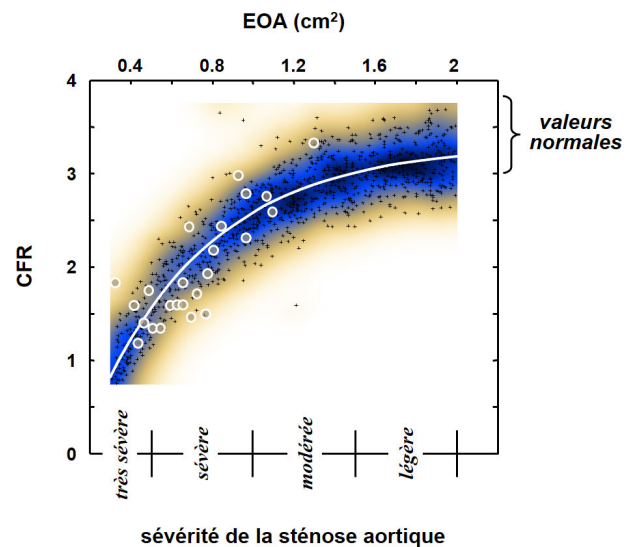
Pour valider le modèle théorique, nous avons comparé les réserves coronariennes simulées à celles mesurées chez 24 patients présentant une sténose aortique isolée, modérée à sévère, et des artères coronaires angiographiquement normales. Les caractéristiques des patients et la méthodologie ont

été décrites en détail dans (Rajappan et al. 2002b). Pour résumer, l'aire valvulaire (EOA) a été mesurée par échocardiographie Doppler transthoracique, à l'aide de l'équation de continuité. Le débit sanguin myocardique (\overline{Q}_C) a été déterminé, au repos et sous hyperémie induite par injection de dipyridamole, par tomographie par émission de positons (TEP). La réserve coronarienne (CFR) a été calculée par le rapport entre le débit hyperémique et celui au repos (EQ. 49, page 50). Les réserves coronariennes simulées concordent convenablement avec celles mesurées par TEP chez les 24 patients ($r = 0.77$; $p < 10^{-4}$), ce qui tend à cautionner le bien-fondé du modèle biomécanique (Figure 28).

FIGURE 28

Le nuage de points comporte 1000 réserves coronariennes (CFR) simulées chez 1000 patients hypothétiques. La courbe exponentielle $CFR = 3.3 - 4.2 e^{-1.76 EOA}$ a été déterminée aux moindres carrés. Les cercles blancs représentent des mesures effectuées par PET chez 24 patients.

[source : (Garcia et al. 2009)]



6.5. « ET ALORS ? », DEMANDE LE CLINICIEN

Selon la lectrice ou le lecteur, de ses connaissances et de ses intérêts scientifiques, les équations analytiques décrivant ces modèles biomécaniques simplifiés impressionnent, exaspèrent ou indiffèrent. Certain·e·s passent possiblement par les trois états d'esprit. Après avoir jeté un œil rapide ou perplexe sur ces formules et les courbes simulées, un·e clinicien·ne peut légitimement se poser la question suivante : « Et alors ? Que diable puis-je faire avec tout ça ? ». Dans cette situation, je lui réponds, en premier lieu, que ces simulations validées mettent en exergue l'effet de l'état vasculaire sur les symptômes liés à la sténose aortique. Comment la circulation systémique interagit avec le ventricule gauche en présence de sténose aortique reste, en effet, généralement mal compris.

Un modèle biomécanique simple a permis par exemple de démontrer que l'aire de l'aorte ascendante peut influencer, de manière significative, les répercussions d'une sténose aortique dans certains cas cliniques. Rappelons que dans la pratique échocardiographique courante, la sévérité d'une sténose aortique est évaluée par la différence de pression transvalvulaire maximale (TPG_{max}), l'aire valvulaire (EOA) et/ou la vitesse maximale du jet. Ces trois paramètres ne tiennent pas compte de l'aorte. L'étude théorique décrite dans la section 6.1, page 26, démontre pourtant le rôle de l'aire aortique, présente dans le coefficient de perte d'énergie $E_L Co$. Nous avons démontré que l' $E_L Co$, ainsi que sa

version indexée par la surface corporelle du patient (« *energy loss index* », $E_L I$), prédisent mieux l'apparition des symptômes liés à la sténose aortique (Garcia et al. 2000). Plus récemment, une étude indépendante, publiée en 2013 dans *Circulation* et réalisée sur 1563 patients asymptomatiques avec sténose aortique, a conclu que cet $E_L I$ améliore la prédiction des symptômes (Bahlmann et al. 2013). Les auteurs suggèrent que l' $E_L I$ devrait être systématiquement mesuré chez les patients asymptomatiques. Les récentes recommandations cliniques de l'EACVI/ASE (*European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography*) préconisent également la mesure de l' $E_L I$ (Baumgartner et al. 2017). Il est néanmoins souligné que cet indice peut introduire une certaine variabilité liée à la mesure de l'aire aortique.

Le modèle ventriculaire-valvulaire-vasculaire V^3 décrit à la section 6.2, page 34, a également permis d'illustrer l'influence notable de l'hypertension artérielle sur la fonction ventriculaire gauche en présence de sténose aortique. Bien que cet effet de double charge eût été attendu d'un point de vue biomécanique, les répercussions cliniques de l'hypertension systémique chez les patients avec sténose aortique sont relativement peu documentées. À cet égard, une étude récente, réalisée chez plus de 1600 patients (Bahlmann et al. 2019), souligne l'importance d'évaluer l'hypertension et la fonction artérielle, en plus de la sévérité de la sténose, dans l'évaluation des patients atteints de rétrécissement aortique. En outre, il a été démontré qu'une faible compliance artérielle (cf. EQ. 33, page 36) est associée à une mortalité cardiovasculaire plus élevée chez ces patients, sans diabète ou autre maladie cardiovasculaire.

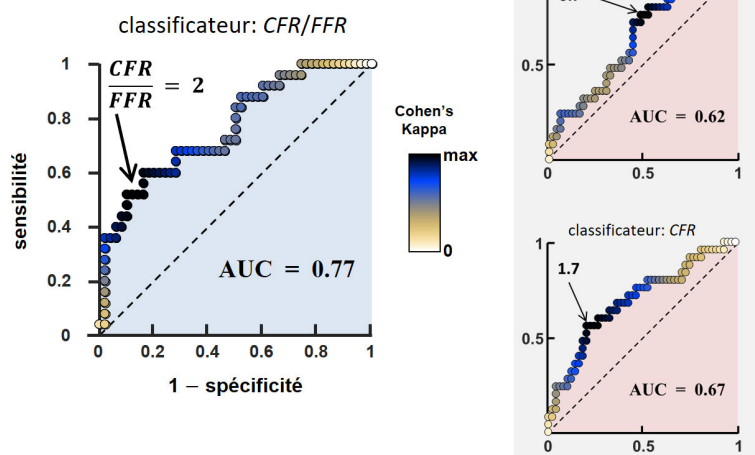
De tels modèles biomécaniques, de par leur relative simplicité et leur nombre limité de variables indépendantes, permettent de distinguer les paramètres hémodynamiques pouvant avoir un impact non négligeable sur la fonction cardiaque. Les résultats des simulations, si tant est qu'ils soient compatibles avec la pratique clinique, peuvent alors guider le ou la chercheur-e en vue de l'élaboration d'une étude clinique. Pour citer un dernier exemple, le modèle V^3 permet de prédire que l'accélération du sang au niveau de la chambre de chasse ventriculaire, mesurable par Doppler spectral pulsé, ainsi que les pression pulsée et diastolique (ou systolique), mesurables par sphygmomanomètre, ont tous trois des effets prépondérants sur la fonction contractile du ventricule gauche. Il serait, en théorie, recommandé de déterminer ces trois paramètres indépendants chez les patients avec une sténose aortique pour mieux prédire les symptômes. Valider une telle hypothèse nécessiterait le suivi longitudinal d'une large cohorte de patients.

Risque d'ischémie myocardique après angioplastie

FIGURE 29

Analyse ROC. Efficacité du rapport CFR/FFR pour distinguer l'ischémie myocardique après intervention coronaire percutanée (N = 75 lésions). AUC = aire sous la courbe ROC. Les disques colorés représentent la statistique kappa de Cohen. Les courbes ROC des classificateurs FFR et CFR sont représentées à des fins de comparaison. L'efficacité de CFR/FFR est supérieure.

[source : (Garcia et al. 2019)]



6.6. LIEN AVEC MES TRAVAUX ACTUELS ET FUTURS

Mes premières années de recherche furent essentiellement axées sur la biomécanique cardiovasculaire. L'imagerie ultrasonore était alors pour moi un simple outil de mesure. Je me suis, par la suite, consacré au développement de nouveaux outils, telles que l'imagerie de l'écoulement intraventriculaire et l'imagerie échocardiographique à haute cadence d'images, qui feront l'objet des chapitres suivants. J'avais alors quelque peu délaissé les simulations biomécaniques pour m'adonner à la régularisation de problèmes mal posés et au traitement de signaux acoustiques. Les circonstances liées à mon retour en France et les collaborations qui s'ensuivirent, avec des cardiologues interventionnels des Hospices Civils de Lyon (Pierre Lantelme et Brahim Harbaoui), m'ont permis un retour (apprécié) dans le développement de modèles biomécaniques cardiovasculaires. Mes collègues cardiologues s'intéressent en particulier à l'évaluation d'une sténose coronaire, à savoir si celle-ci nécessite une intervention percutanée par la pose d'un stent. La décision de cette intervention est actuellement basée sur la mesure de la FFR (« fractional flow reserve ») par guide de pression²⁰. Or, bien que la FFR soit de plus en plus utilisée pour gérer la coronaropathie, des études cliniques récentes montrent que celle-ci classe mal les lésions chez environ 30 % des patients atteints de sténose intermédiaire. D'après un raisonnement biomécanique rudimentaire, il apparaît que la prise en compte additionnelle de la réserve coronarienne (CFR ²¹) peut aider à la prise de décision clinique pendant l'angiographie coro-

²⁰ La FFR est une mesure invasive de la sévérité d'une sténose coronaire épicaudique. Elle représente le rapport entre la pression distale (P_d) et la pression proximale (= aortique, P_a) ($FFR = P_d/P_a$) déterminée pendant une hyperémie induite pharmacologiquement. Une lésion avec une $FFR \leq 0.80$ est généralement jugée ischémique, alors qu'il est admis qu'une lésion avec une $FFR > 0.80$ est peu susceptible de produire une ischémie myocardique.

²¹ Pour rappel, la CFR reflète la capacité vasodilatatrice du réseau microvasculaire coronaire. Elle est définie comme le rapport entre le débit sanguin coronaire hyperémique (maximal) et le débit coronaire au repos.

narienne. En particulier, nous prévoyons que le rapport *CFR/FFR* puisse avoir une capacité pronostique substantielle pour prédire le soulagement de l'ischémie après angioplastie coronaire. Cette hypothèse a été validée sur 75 rétrécissements coronaires (Figure 29), par des mesures pré et post intervention percutanée (Garcia et al. 2019). Afin de valider cette hypothèse, une étude prospective (incluant >200 patients avec sténose coronarienne) est réalisée, au moment de la rédaction de ce mémoire, dans le cadre d'un projet nommé *COREYE* (identificateur²² ClinicalTrials : NCT03739073) pour lequel nous a été octroyée une subvention de 248 k€ (Fédération Française de Cardiologie, allocations Foudon). Celle-ci s'inscrivant naturellement dans l'analyse de la fonction cardiaque, la thématique coronarienne continuera fort probablement de faire partie de mes futurs projets scientifiques.

Une *CFR* inférieure à 2 est utilisée pour distinguer les lésions coronariennes susceptibles de générer une ischémie myocardique.

²² <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03739073>

7. ÉCOULEMENT INTRAVENTRICULAIRE PAR ÉCHOCARDIOGRAPHIE DOPPLER

Ce chapitre décrit l'une de mes thématiques principales de recherche, à savoir l'étude de l'écoulement intra-ventriculaire gauche par échocardiographie Doppler. Celle-ci a débuté lors de ma formation postdoctorale à Madrid, en Espagne, de 2006 à 2008. J'ai, par la suite, poursuivi cet axe de recherche en tant que directeur de recherche à Montréal, au Canada. Plusieurs de mes étudiant·e·s (M.Sc. ou Ph.D.) ou post-doctorants s'y sont investi·e·s. En tant que chercheur INSERM à CREATIS, je continue de me pencher sur ce sujet. Au moment de la rédaction de ce mémoire, un étudiant au doctorat (Mr. Florian Vixège) que je codirige est en train d'adapter la méthode 2-D, décrite dans ce chapitre, au 3-D, par le biais de l'écho-Doppler triplan. Plus de détails seront donnés dans le chapitre 9, page 102.

Les publications relatives à cette thématique, publiées entre 2010 et 2019, pour lesquelles je fus le premier auteur ou dernier auteur (directeur de projet) sont les suivantes :

1. Garcia D, del Álamo JC, Tanné D, Yotti R, Cortina C, Bertrand E, Antoranz JC, Pérez-David E, Rieu R, Fernández-Avilés F, Bermejo J. Two-dimensional intraventricular flow mapping by digital processing conventional color-Doppler echocardiography images. *IEEE Trans Med Imaging*. 2010;29:1701-1713.
2. Mehregan F, Tournoux F, Muth S, Pibarot P, Rieu R, Cloutier G, Garcia D. Doppler vortography: a color Doppler approach for quantification of the intraventricular blood flow vortices. *Ultrasound Med Biol*. 2014;40:210-221.
3. Faurie J, Baudet M, Assi KC, Auger D, Gilbert G, Tournoux F, Garcia D. Intracardiac vortex dynamics by high-frame-rate Doppler vortography – in vivo comparison with vector flow mapping and 4-D flow MRI. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2017;64:424-432.
4. Assi KC, Gay E, Chnafa C, Mendez S, Nicoud F, Abascal JFPJ, Lantelme P, Tournoux F, Garcia D. Intraventricular vector flow mapping – a Doppler-based regularized problem with automatic model selection. *Phys Med Biol*. 2017;62:7131–7147.
5. Faurie J, Baudet M, Porée J, Cloutier G, Tournoux F, Garcia D. Coupling myocardium and vortex dynamics in diverging-wave echocardiography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2019;66:425-432.

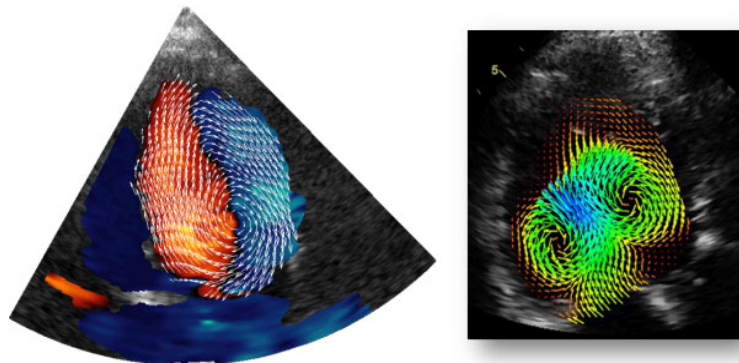
Les financements associés à ces projets, *en tant que porteur de projet*, totalisèrent **80.000 CA\$** (bourse postdoctorale) + **278.000 CA\$** (subventions de fonctionnement) : Conseil de Recherches en Sciences Naturelles et en Génie du Canada, Fondation des Maladies du Cœur du Canada, Fonds de Recherches du Québec – Santé, Université de Montréal...

Pendant la diastole, lorsque le sang s'écoule de l'oreillette gauche vers le ventricule gauche à travers la valvule mitrale, il se forme un large vortex qui occupe la majeure partie de la cavité intraventriculaire (Figure 30). Ce vortex, dont la rotation s'effectue dans le sens naturel de l'écoulement intraventriculaire, redirige le flux sanguin vers la chambre de chasse ventriculaire gauche. Il facilite ainsi le transit de l'écoulement vers l'aorte pendant l'éjection (Bermejo et al. 2015). Lorsque le remplissage du ventricule gauche est altéré (présence d'une dysfonction diastolique), une modification du flux sanguin peut survenir, avec un impact significatif sur les vortex intracardiaques (Abe et al. 2013). Il a été rapporté, par exemple, qu'il existe un lien physiologique entre le volume du vortex et celui du cœur sain, alors que ce lien est perdu chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque (Arvidsson et al. 2016). Il s'avère ainsi que le vortex intraventriculaire gauche pourrait être un biomarqueur clef de la fonction cardiaque. En particulier, l'importance clinique de la formation de tourbillons intraventriculaires a été soulignée par Pedrizzetti *et al.* (Pedrizzetti et al. 2014).

FIGURE 30

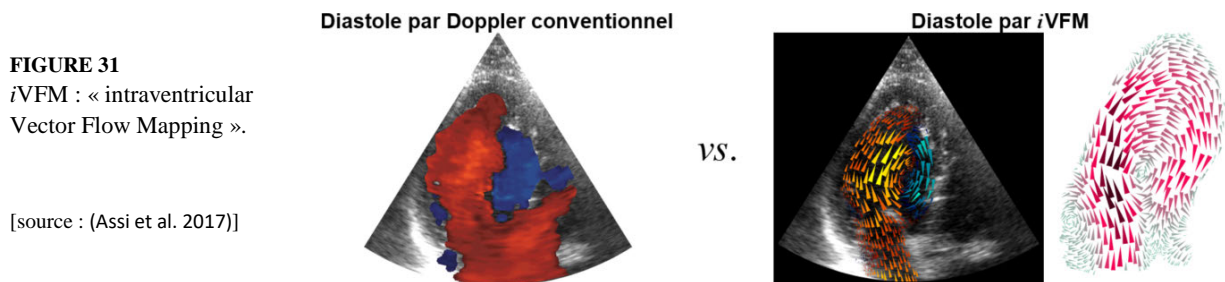
À gauche, ventricule sain ; à droite : ventricule dilaté. Alors que le cœur sain est caractérisé par un large vortex, le vortex principal du cœur dilaté est réduit par la présence d'un second vortex anormalement large.

[source : (Garcia et al. 2010; Assi et al. 2017)]



La caractérisation exhaustive du vortex intraventriculaire peut être réalisée sous la condition qu'un champ vectoriel de vitesses soit disponible. La résonance magnétique cardiaque (CMR) et l'échographie avec agents de contraste sont les modalités d'imagerie médicale les plus couramment utilisées pour analyser l'écoulement sanguin intraventriculaire gauche (Sengupta et al. 2012). La vélocimétrie par CMR requiert un recalage temporel rétrospectif pour reconstruire l'écoulement intracardiaque avec une résolution temporelle suffisante (Elbaz et al. 2014). À l'heure actuelle, cette approche ne peut être utilisée en routine clinique en raison de la durée de l'examen et de sa faible disponibilité. La vélocimétrie par imagerie ultrasonore a, quant à elle, l'avantage d'être portable et peu coûteuse (Jensen et al. 2016b). La vélocimétrie par échocardiographie avec agents de contraste (souvent appelée « *echo-PIV* », « *echographic particle image velocimetry* ») est basée sur le suivi des « *speckles* », c.-à-d. les motifs d'interférence présents sur les images ultrasonores. Les agents de contraste accentuent le signal rétrodiffusé par le sang (Kim et al. 2004; Abe et al. 2013). L'écho-PIV avec agents de contraste a été utilisée en recherche clinique pour analyser la dynamique des vortex qui se forment dans la cavité intraventriculaire gauche (Abe et al. 2013; Agati et al. 2014). Bien que plus adaptée que l'IRM pour la clinique, son principal inconvénient est l'administration de microbulles par voie intraveineuse, ce qui rend cette procédure quelque peu fastidieuse pour un usage de routine. Une étude récente a toutefois montré que cette technique est possible, chez les nouveau-nés, sans agent de contraste (Fadnes et al. 2014). Comme méthode alternative à la CMR et à l'écho-PIV, j'ai proposé l'IVFM (« *intraventricular Vector Flow Mapping* ») par échocardiographie Doppler (Figure 30 et Figure 31). Cette

technique, publiée en 2010 (Garcia et al. 2010), est basée sur le post-traitement des données Doppler couleur. Elle est aujourd’hui implantée dans des échographes Hitachi (Tanaka et al. 2015). Plus de précisions sont données dans la section suivante. L’iVFM a l’avantage d’être 100% compatible avec les contraintes cliniques, car elle utilise l’échocardiographie Doppler et rien de plus. Puisque l’iVFM fournit une cartographie vectorielle 2-D, et possiblement 3-D²³, il est possible de caractériser le vortex intraventriculaire, par exemple par sa taille et sa vorticité. Mon  quipe Monr alaise a également développé une approche simplifiée, que nous avons nommée « *vortographie Doppler* », permettant d’estimer la vorticité centrale du vortex (Garcia et al., 2010 ; Mehregan et al., 2014 ; Faurie et al., 2016). La vortographie Doppler sera également décrite dans ce chapitre (section 7.3, page 74).



L’ chocardiographie Doppler est la modalité d’imagerie clinique de prédilection pour évaluer l’écoulement dans les cavités cardiaques. Les vitesses Doppler représentent les projections orthogonales des vecteurs de vitesse réels sur les lignes d’échographie, ce qui conduit à une information unidimensionnelle incomplète du champ de vitesses sanguines. Pour cette raison, le Doppler couleur cardiaque est généralement utilisé comme simple outil de visualisation dans un contexte clinique. Au cours de la dernière décennie, plusieurs chercheurs se sont intéressés à la reconstruction des champs de vecteurs de vitesses intracardiaques par post-traitement d’images Doppler couleur. Arigovindan *et al.* (Arigovindan et al. 2007) ont reconstruit des champs vectoriels 2-D en combinant deux images Doppler acquises à partir de fenêtres acoustiques transthoraciques différentes. Gomez et ses collaborateurs (Gomez et al. 2015) ont généralisé cette technique et proposé une reconstruction tridimensionnelle à l’aide de plusieurs images Doppler volumétriques couleur. Lorsque l’on combine des images ou des volumes Doppler, les vues échocardiographiques doivent être significativement différentes pour que le problème de reconstruction soit bien posé. Ceci peut être une contrainte majeure dans une situation clinique car le nombre de fenêtres acoustiques pour un Doppler couleur de qualité est limité. De plus, des recalages temporels et spatiaux précis sont nécessaires pour faire concorder les séries de Doppler couleur acquises au cours des battements cardiaques successifs. Les premières méthodes de reconstruction vectorielle 2-D, basées sur des images Doppler couleur à vue unique, ont été rapportées dans (Garcia et al. 2010) et (Uejima et al. 2010). La première méthode d’iVFM (« *intraventricular vector flow mapping* ») que j’ai développée (Garcia et al. 2010) fonctionne dans le système de coordonnées polaires associé à un secteur apical de type « trois cavités » (Figure 32). Elle consiste à d -

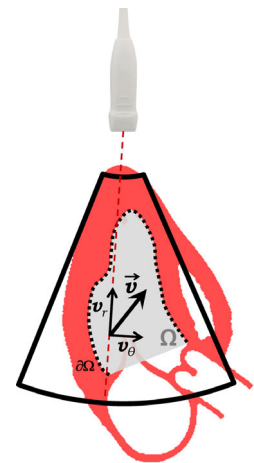
²³ L’iVFM 3-D est en cours de développement en utilisant l’ chocardiographie Doppler en mode triplan. Plus de détails sont donnés dans la section 9.3, page 107.

duire les composantes transversales (c.-à-d. angulaires) des vecteurs vitesses à partir des vitesses Doppler (c.-à-d. les composantes radiales) en intégrant l'équation de continuité 2-D le long de la direction angulaire. Je décrirai cette approche dans la prochaine section 7.1. Cette méthode *i*VFM est maintenant intégrée dans les échographes Hitachi (Tanaka et al. 2015) et a été l'outil d'études cliniques récentes pour étudier les flux intraventriculaires chez des patients avec cardiomyopathie (Nogami et al. 2013; Ro et al. 2014).

FIGURE 32

L'algorithme *i*VFM est résolu dans le système de coordonnées polaires associé au secteur Doppler. L'*i*VFM permet de reconstruire un champ de vitesses 2-D, $\vec{v}(r, \theta)$, à partir des composantes Doppler. Ω représente la région d'intérêt (cavité intraventriculaire) de frontière $\partial\Omega$ (endocarde).

[source : (Assi et al. 2017)]



Cette première approche examine chaque ligne transversale indépendamment, ce qui génère des discontinuités le long des directions radiales. Des alignements apicaux incorrects peuvent également entraîner des incohérences significatives. De plus, le premier algorithme d'*i*VFM ne peut pas être adapté au Doppler couleur 3-D. Pour ces raisons, nous avons généralisé l'*i*VFM en utilisant une méthode 2-D basée sur des moindres carrés régularisés, avec sélection automatique des paramètres de régularisation. Cette seconde approche sera détaillée dans la section 7.2, page 66.

7.1. L'*i*VFM : MÉTHODE N°1

Intéressons-nous dans un premier temps à la méthode originale 2-D, publiée en 2010 (Garcia et al. 2010). Nous nous plaçons dans un système de coordonnées polaires $\{r, \theta\}$ dont le pôle est le centre du secteur représenté à la Figure 32. En échocardiographie transthoracique conventionnelle, les faisceaux ultrasonores successifs qui forment l'image ont une direction radiale. Le Doppler couleur fournit les projections de vitesses, entachées de bruit, le long de ces faisceaux. Par convention, les vitesses Doppler u_D sont positives lorsque le sang s'écoule vers la sonde ultrasonore. Nous notons $v_D = -u_D$ pour assurer la compatibilité du signe entre v_D et les composantes radiales v_r du champ de vitesses réelles \vec{v} . En utilisant cette notation, les vitesses Doppler peuvent alors être définies par :

$$v_D(r, \theta) = \vec{v}(r, \theta) \cdot \vec{e}_r + \eta(r, \theta) \equiv v_r(r, \theta) + \eta(r, \theta). \quad \text{EQ. 51}$$

où \vec{e}_r est le vecteur unitaire radial, et η représente le bruit Doppler. À partir de ces informations incomplètes et bruitées, nous souhaitons obtenir une estimation $\{\hat{v}_r, \hat{v}_\theta\}$ des composantes réelles, radiales et angulaires $\{v_r, v_\theta\}$, du champ de vitesses sanguines. En supposant que l'écoulement est majoritairement bidimensionnel dans le plan considéré (plan « trois cavités »), le débit massique qui traverse ce plan peut être négligé dans l'équation de continuité. Cette hypothèse permet d'estimer les deux composantes vectorielles à partir des seules vitesses Doppler. Les composantes radiales sont estimées en lissant les vitesses Doppler :

$$\hat{v}_r = \mathcal{S}(v_D), \quad \text{EQ. 52}$$

où l'opérateur \mathcal{S} est un lisseur robuste et non supervisé, basé sur des moindres carrés régularisés et défini par des transformées en cosinus discrets (Garcia 2010). L'équation de continuité 2-D en coordonnées polaires s'écrit :

$$\partial_\theta \hat{v}_\theta = -r \partial_r \hat{v}_r - \hat{v}_r. \quad \text{EQ. 53}$$

Cette équation relie les vitesses angulaires (\hat{v}_θ) et les vitesses Doppler lissées (\hat{v}_r) par une simple équation aux dérivées partielles du premier ordre, qui peut être résolue si une condition aux frontières est fournie. La résolution de l'équation de continuité (EQ. 53) dans la zone Ω délimitée par l'endocarde donne deux solutions. La première est la solution « latérale », c'est-à-dire que l'on considère la condition à la limite inféro-latérale (paroi de gauche sur la Figure 32). La seconde solution, nommée « septale », correspond à la paroi antéro-septale (paroi de droite sur la Figure 32).

$$\begin{cases} \hat{v}_\theta^l(r, \theta) = \hat{v}_{\theta^l} + \int_{\theta^l}^\theta \partial_\theta \hat{v}_\theta d\theta = \hat{v}_{\theta^l} + \int_{\theta^l}^\theta (r \partial_r \hat{v}_r + \hat{v}_r) d\theta \\ \hat{v}_\theta^s(r, \theta) = \hat{v}_{\theta^s} + \int_{\theta^s}^\theta \partial_\theta \hat{v}_\theta d\theta = \hat{v}_{\theta^s} + \int_{\theta^s}^\theta (r \partial_r \hat{v}_r + \hat{v}_r) d\theta \end{cases} \quad \text{EQ. 54}$$

Les vitesses angulaires respectives \hat{v}_{θ^l} et \hat{v}_{θ^s} sont celles au niveau des parois latérale et septale. Elles peuvent être estimées par échocardiographie, par capture de mouvement (« *speckle tracking* », que nous verrons plus loin, (Garcia et al. 2017)). Une autre manière de les déterminer est d'assumer que l'écoulement sanguin est parallèle à la paroi (condition de glissement), hypothèse acceptable au vu de la faible résolution spatiale de l'échocardiographie Doppler. Les deux solutions de (EQ. 54) ne sont pas égales, car l'écoulement n'a pas réellement lieu sur le plan considéré ; des composantes hors-plan existent. Pour réduire le biais, ces deux solutions peuvent être combinées en utilisant une fonction poids $\omega(r, \theta)$:

$$\hat{v}_\theta(r, \theta) = \omega \hat{v}_{\theta^l} + (1 - \omega) \hat{v}_{\theta^s}. \quad \text{EQ. 55}$$

Cette fonction poids doit vérifier les conditions nécessaires suivantes :

$$|\omega(r, \theta)| \leq 1 ; \omega(r, \theta^l) = 1 ; \omega(r, \theta^s) = 0. \quad \text{EQ. 56}$$

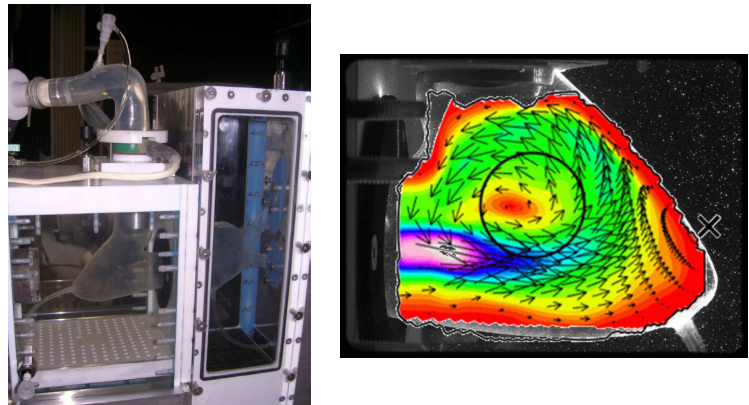
À titre d'exemple, la fonction poids peut être définie par une simple fonction linéaire :

$$\omega(r, \theta) = \frac{\theta - \theta^s}{\theta^l - \theta^s}. \quad \text{EQ. 57}$$

Il est à noter que seules quelques lignes de code sont nécessaires pour résoudre ce problème. Néanmoins, la solution $(\hat{v}_r, \hat{v}_\theta)$, fournie par les équations (EQ. 54), (EQ. 55) et (EQ. 57), comporte des discontinuités radiales car celle-ci est issue d'une série de solutions, chacune obtenue pour un r fixé. Il est alors conseillé de lisser au préalable la fonction poids $\omega(r, \theta)$, ou la solution $\hat{v}_\theta(r, \theta)$, dans la direction radiale.

FIGURE 33
Modèle *in vitro* (IRPHE, Marseille, France) dans lequel a été validée la technique d'*iVFM* n°1. L'image de droite représente l'écoulement mesuré par vélocimétrie par images de particules (PIV).

[source : (Tanné et al. 2010)]



La technique d'*iVFM* n°1 décrite dans cette section a été validée *in vitro* (Figure 33), dans un montage réaliste de ventricule gauche dynamique de l'IRPHE (Marseille, France). Les vitesses de référence y ont été mesurées par la méthode optique de vélocimétrie par images de particules (PIV = « *particle image velocimetry* », (Garcia 2011)). Des mesures échocardiographiques Doppler y ont été effectuées simultanément. Les champs de vitesses estimés par *iVFM*, ainsi que des propriétés du vortex, ont été comparés avec ceux obtenus par PIV. La méthode de reconstruction a également été validée, chez des patients et sujets volontaires, à partir de champs de vitesses obtenus par résonance magnétique cardiaque. Il en a été conclu que l'erreur due à l'hypothèse d'écoulement plan est proche de 15 % et n'entrave pas, ou peu, la caractérisation des propriétés des vortex, dans un ventricule gauche normal ou dilaté. La Figure 34 illustre un cycle cardiaque obtenu chez un volontaire sain. La Figure 35 représente des lignes de courant intraventriculaires pour deux patients.

FIGURE 34
Écoulement intraventriculaire gauche obtenu par
iVFM chez un volontaire sain.

[source : (Garcia et al. 2010)]

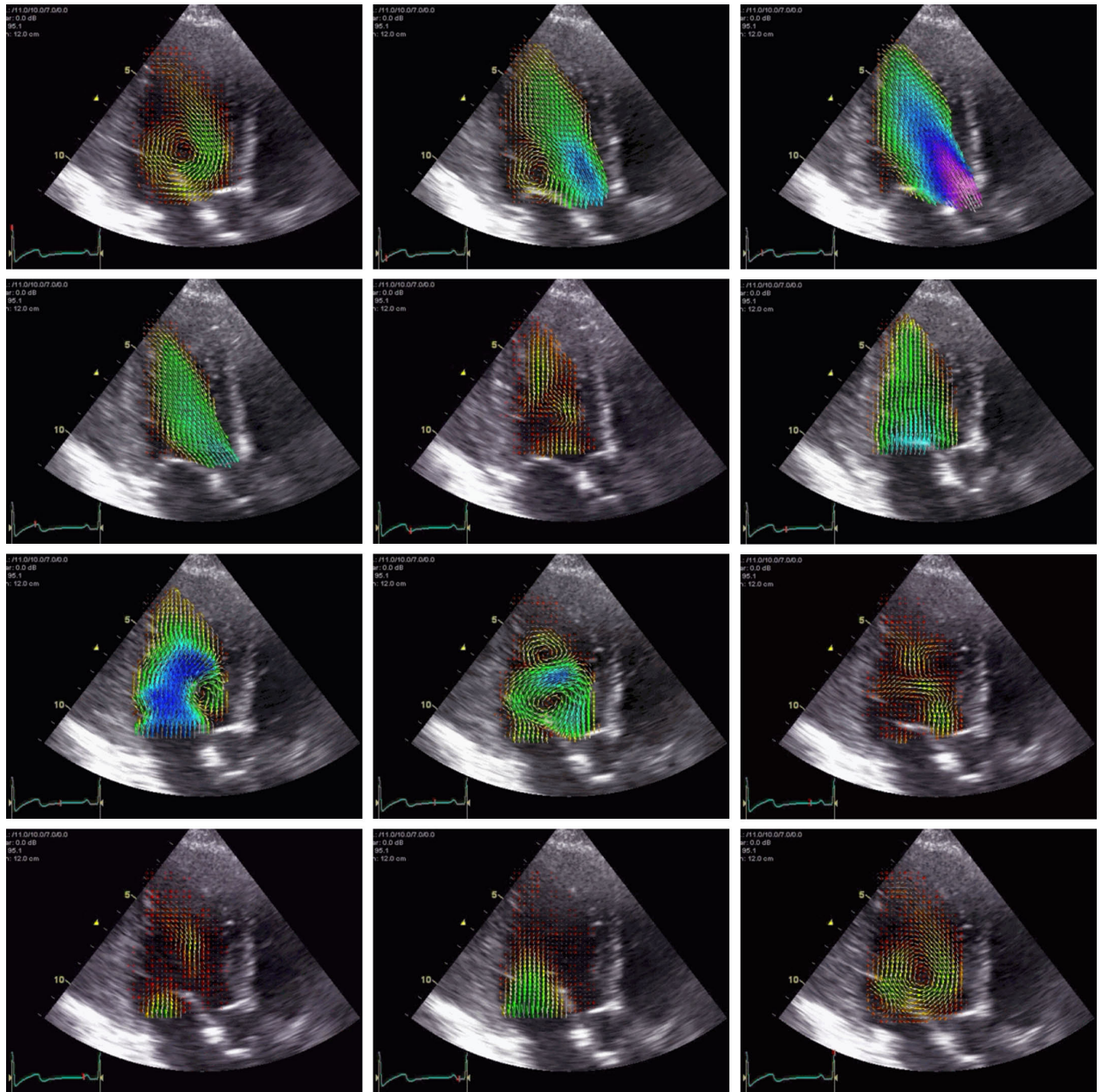


FIGURE 35
Lignes de courant obtenues par *i*VFM chez deux patients.

[source : (Garcia et al. 2010)]

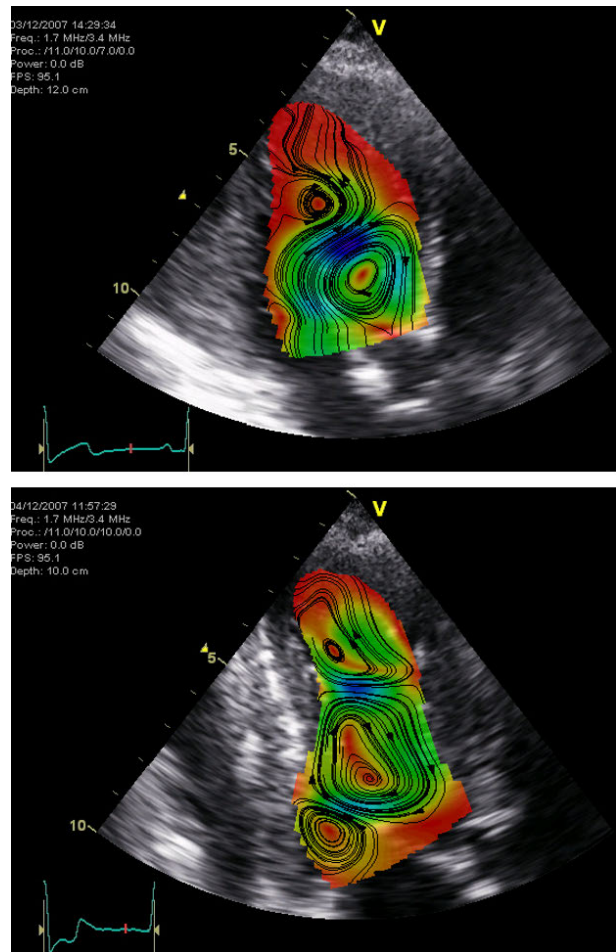


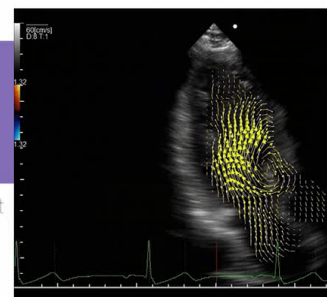
FIGURE 36
De la recherche à l'application médicale. L'algorithme *i*VFM n°1 est disponible sur certains échographes Hitachi. Il a fait l'objet de près d'une centaine de publications cliniques.

[source : <https://www.youtube.com/watch?v=XubAf0z-ZNo>]

HITACHI
Inspire the Next

VFM
Vector Flow Mapping

Evaluates Flow Dynamics in the Heart
and Vessels in a Whole New Way



J'invite le lecteur à se référer à l'article publié dans *IEEE Transactions on Medical Imaging* pour plus de détails (Garcia et al. 2010). Comme cela a été mentionné plus haut, la technique d'IVFM décrite dans cette section a été implantée (sans collaboration aucune) dans des échographes Hitachi (Tanaka et al. 2015) (Figure 36). Il s'ensuit que cette technique a été testée, dans plusieurs cohortes, pour explorer des questions cliniques spécifiques. Bien que ces articles concluent que l'énergie cinétique de l'écoulement intraventriculaire, ou que certaines propriétés du vortex, puissent être des biomarqueurs de la fonction cardiaque, nous sommes encore loin de pouvoir établir un éventuel consensus clinique quant à la recommandation d'un indice, diagnostique ou pronostique, basé sur l'IVFM. Nous reviendrons sur ce point plus loin.

7.2. L'IVFM : MÉTHODE N°2

Comme on vient juste de le voir, l'algorithme n°1 d'IVFM résout le problème ligne (angulaire) par ligne dans un repère polaire. Nous avons constaté que cette approche n'est pas optimale si la sonde n'est pas alignée dans l'axe apex-valve mitrale. En outre, cet algorithme ne peut être généralisé pour une éventuelle reconstruction 3-D. D'où l'IVFM n°2. Au contraire de son aîné, l'IVFM n°2 résout le problème sur l'intégralité du domaine d'intérêt, simultanément. Le champ de vitesses estimé ($\hat{v}_r, \hat{v}_\theta$) est celui qui minimise, aux moindres carrés, une fonction coût décrite ci-après. Pour rappel, nous avons à notre disposition le champ de vitesses Doppler défini par l'EQ. 51. Il nous faut estimer un champ de vitesses \hat{v} , de composantes ($\hat{v}_r, \hat{v}_\theta$), qui, il est souhaitable, reflète au mieux le champ de vitesses réel \vec{v} , de composantes (v_r, v_θ). Dans la méthode d'IVFM globale, le problème de l'estimation du champ de vitesses est réécrit comme un problème de minimisation :

$$\hat{v} = \arg \min_{\vec{v}} J(\vec{v}), \quad \text{EQ. 58}$$

où la fonction coût J est définie ainsi :

$$\begin{aligned} J(\vec{v}) &= J_0(\vec{v}) + \lambda_1 J_1(\vec{v}) + \lambda_2 J_2(\vec{v}) + \lambda_3 J_3(\vec{v}) \\ &= \underbrace{\int_{\Omega} (v_r - v_D)^2}_{1) \text{ ajustement aux vitesses Doppler}} + \lambda_1 \underbrace{\int_{\Omega} (r \partial_r v_r + v_r + \partial_\theta v_\theta)^2}_{2) \text{ contrainte sur la divergence}} + \lambda_2 \underbrace{\int_{\partial\Omega} (\vec{v} \cdot \vec{d}_{\text{paroi}})^2}_{3) \text{ conditions aux frontières}} + \dots \\ &\quad \lambda_3 \underbrace{\sum_{m \in \{r, \theta\}} \int_{\Omega} (r^2 \partial_r^2 v_m)^2 + 2(r \partial_r \partial_\theta v_m)^2 + (\partial_\theta^2 v_m)^2}_{4) \text{ contrainte de lissage}}. \end{aligned} \quad \text{EQ. 59}$$

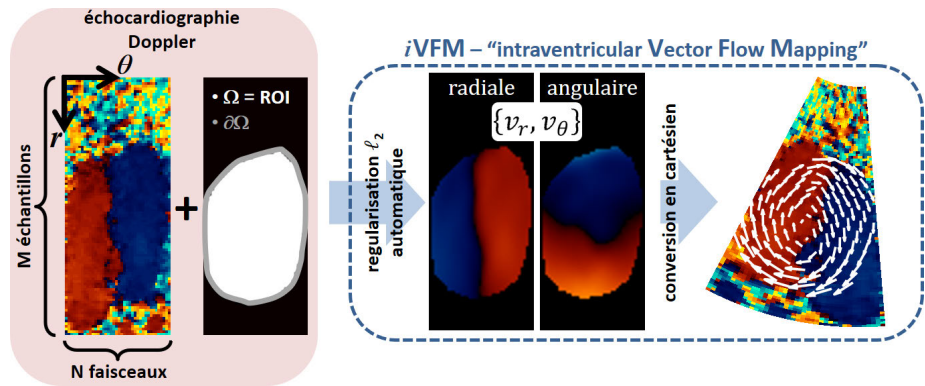
1. Le premier terme J_0 assure l'ajustement des composantes radiales aux vitesses Doppler.
2. Le deuxième terme J_1 est associé à l'hypothèse de divergence 2-D nulle, telle qu'effectuée pour l'IVFM n°1 (Garcia et al. 2010) ; $r \text{div}(\vec{v}) = r \partial_r v_r + v_r + \partial_\theta v_\theta = 0$ est l'expression de la conservation de la masse en coordonnées polaires, en assumant que les composantes hors-plan sont négligeables. Comme nous en avons discuté, cette hypothèse est acceptable dans le plan correspondant à la vue apicale dite trois-cavités

3. Le troisième terme J_2 est lié aux conditions aux frontières, sur l'endocarde (paroi cardiaque interne). Le vecteur unitaire \vec{d}_{paroi} est situé sur la paroi $\partial\Omega$. Comme pour l'IVFM n°1, nous avons choisi $\vec{d}_{\text{paroi}} = \vec{n}_{\text{paroi}}$, c'est-à-dire égaux aux vecteurs unitaires normaux à la surface pariétale. En d'autres termes, nous privilégions (aux moindres carrés) un écoulement parallèle à la paroi. Il est à noter que d'autres conditions (par exemple, celles de non-glissement) pourraient être imposées avec cette approche.
4. Le dernier terme J_3 , qui comporte des dérivées partielles de second ordre avec des termes croisés, favorise les champs de vitesses estimés spatialement lisses. Il régularise le problème inverse.

La Figure 37 offre un aperçu de la méthode iVFM globale.

FIGURE 37

Principe de l'algorithme iVFM global dans le système de coordonnées polaires associé au secteur Doppler. Ω représente la région d'intérêt (cavité intraventriculaire) de frontière $\partial\Omega$ (endocarde).



[source : (Assi et al. 2017)]

Une solution du problème de minimisation (EQ. 58) a été calculée sur une grille polaire régulière (pas radiaux et angulaires constants = h_r et h_θ). Les opérateurs différentiels de la fonction de coût (EQ. 59) ont été remplacés par leur contrepartie discrète, au moyen de stencils à trois points. En utilisant des normes ℓ_2 , le schéma discrétisé est alors réduit à un système linéaire, comme illustré ci-dessous. Pour obtenir une formulation matricielle compacte, les matrices décrites (notation en caractères majuscules gras) ci-après sont toutes de taille $(M \times N)$, où N est le nombre de faisceaux ultrasonores et M le nombre d'échantillons par faisceau (Figure 37).

- La matrice \mathbf{V}_D contient les vitesses Doppler négatives. Elle est obtenue en prenant le négatif de la matrice Doppler « brute » exportée de l'appareil échographique (Vivid, GE), par l'intermédiaire du logiciel clinique EchoPAC (GE Healthcare).
- \mathbf{V}_r et \mathbf{V}_θ contiennent les vitesses radiales et angulaires à estimer.
- \mathbf{R} contient les coordonnées radiales des nœuds de la grille.
- \mathbf{N}_r et \mathbf{N}_θ contiennent les composantes radiale et angulaire des vecteurs unitaires normaux à la paroi interne cardiaque (endocarde). Ils vérifient $(\mathbf{N}_r)_{k,l}$ et $(\mathbf{N}_\theta)_{k,l} = 0$ si l'élément (k, l) n'est pas sur l'endocarde.
- Nous travaillons avec les éléments situés à l'intérieur et à la périphérie de la région définie par la cavité ventriculaire gauche. Cette région est définie par la matrice binaire $\mathbf{\Delta}$, avec $(\mathbf{\Delta})_{k,l} = 1$ si l'élément (k, l) est à l'intérieur ou à la périphérie de la région d'intérêt ; $(\mathbf{\Delta})_{k,l} = 0$ sinon.

Les matrices étant explicitées, nous définissons maintenant les vecteurs colonnes (notation en caractères minuscules gras) qui leur sont associées. Ces vecteurs sont tous de taille $(MN \times 1)$ et sont obtenus par vectorisation (opérateur vec) :

$$\mathbf{v}_D = \text{vec}(\mathbf{V}_D), \mathbf{v}_r = \text{vec}(\mathbf{V}_r), \mathbf{v}_\theta = \text{vec}(\mathbf{V}_\theta), \mathbf{r} = \text{vec}(\mathbf{R}), \mathbf{n}_r = \text{vec}(\mathbf{N}_r), \mathbf{n}_\theta = \text{vec}(\mathbf{N}_\theta) \text{ et } \boldsymbol{\delta} = \text{vec}(\boldsymbol{\Delta}).$$

Nous définissons finalement \mathbf{I}_q , la matrice identité de taille $(q \times q)$, et \mathbb{I}_q , le vecteur colonne ne contenant que des 1 et de taille $(q \times 1)$. Les produits d'Hadamard (terme à terme) et de Kronecker sont notés \circ et \otimes . Le carré terme à terme est noté $\mathbf{r}^{\circ 2} = \mathbf{r} \circ \mathbf{r}$. Les matrices de taille $(q \times q)$ des opérateurs dérivés du premier et du second ordre, basés sur un stencil à trois points, sont notées $\dot{\mathbf{D}}_q$ et $\ddot{\mathbf{D}}_q$. On note enfin $\mathbf{v} = [\mathbf{v}_r^T \ \mathbf{v}_\theta^T]^T$ le vecteur colonne de taille $(2MN \times 1)$, solution discrète du problème de minimisation. La dérivation mathématique du système linéaire est décrite en détail dans l'annexe de l'article publié dans *Physics in Medicine and Biology* (Assi et al. 2017). En utilisant ces notations, la fonction coût discrétisée peut s'écrire :

$$J(\mathbf{v}) = (\mathbf{Q}_0 \mathbf{v} - \mathbf{v}_D)^T (\mathbf{Q}_0 \mathbf{v} - \mathbf{v}_D) + \sum_{l=1 \dots 3} \lambda_l \mathbf{v}^T \mathbf{Q}_l^T \mathbf{Q}_l \mathbf{v}, \quad \text{EQ. 60}$$

où $\mathbf{Q}_0, \mathbf{Q}_1, \mathbf{Q}_2$ sont trois matrices creuses de taille $(MN \times 2MN)$, et \mathbf{Q}_3 est une matrice creuse de taille $(6MN \times 2MN)$. Elles sont définies ainsi (cf. (Assi et al. 2017) pour les détails) :

$$\begin{aligned} \mathbf{Q}_0 &= [1 \ 0] \otimes \mathbf{I}_{MN} \\ \mathbf{Q}_1 &= \left[\frac{1}{h_r} (\mathbf{r} \mathbb{I}_{MN}^T) \circ (\mathbf{I}_N \otimes \dot{\mathbf{D}}_M) + \mathbf{I}_{MN}, \quad \frac{1}{h_\theta} \dot{\mathbf{D}}_N \otimes \mathbf{I}_M \right] \\ \mathbf{Q}_2 &= [\text{diag}(\mathbf{n}_r), \quad \text{diag}(\mathbf{n}_\theta)] \\ \mathbf{Q}_3 &= \begin{bmatrix} \mathbf{I}_2 \otimes \frac{1}{h_r^2} \left((\mathbf{r}^{\circ 2} \mathbb{I}_{MN}^T) \circ (\mathbf{I}_N \otimes \ddot{\mathbf{D}}_M) \right) \\ \mathbf{I}_2 \otimes \frac{2}{h_r h_\theta} \left((\mathbf{r} \mathbb{I}_{MN}^T) \circ (\dot{\mathbf{D}}_N \otimes \dot{\mathbf{D}}_M) \right) \\ \mathbf{I}_2 \otimes \frac{1}{h_\theta^2} (\ddot{\mathbf{D}}_N \otimes \mathbf{I}_M) \end{bmatrix} \end{aligned} \quad \text{EQ. 61}$$

L'opérateur diag dénote une matrice diagonale²⁴. La minimisation de la fonction coût $J(\mathbf{v})$ (EQ. 60 et EQ. 61) donne le système linéaire suivant :

$$\begin{aligned} \mathbf{A} \mathbf{v} &= \mathbf{b}, \text{ avec} \\ \mathbf{A} &= \mathbf{Q}_0^T \mathbf{Q}_0 + \sum_{l=1 \dots 3} \lambda_l \mathbf{Q}_l^T \mathbf{Q}_l = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \otimes \mathbf{I}_{MN} + \sum_{l=1 \dots 3} \lambda_l \mathbf{Q}_l^T \mathbf{Q}_l, \\ \text{et } \mathbf{b} &= \mathbf{Q}_0^T \mathbf{v}_D = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} \otimes \mathbf{v}_D. \end{aligned} \quad \text{EQ. 62}$$

La matrice \mathbf{A} est creuse, symétrique et de taille $(2MN \times 2MN)$, et \mathbf{b} est un vecteur colonne de taille $(2MN \times 1)$. De par son expression, et parce que les scalaires λ_l sont strictement positifs, \mathbf{A} est semi-définie positive. Sa propriété définie positive est garantie si \mathbf{Q}_2 est définie correctement, c'est-à-dire si les conditions aux frontières rendent \mathbf{A} non singulière. Les paramètres de régularisation λ_l doivent être suffisamment grands pour que le problème soit bien conditionné. Le système linéaire (EQ. 62)

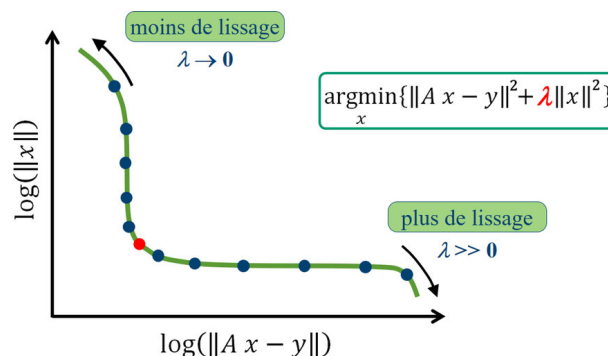
²⁴ Si \mathbf{x} est un vecteur de longueur q , alors $\text{diag}(\mathbf{x})$ est une matrice diagonale d'ordre q qui contient les composantes de \mathbf{x} sur sa diagonale

peut être résolu efficacement par une décomposition de Cholesky. En pratique, puisque seuls les éléments dans et en bordure de Ω sont considérés, Q_0 et b doivent être quelque peu modifiés :

$$Q_0 = [1 \ 0] \otimes \text{diag}(\delta) ; \quad b = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} \otimes (\text{diag}(\delta) v_D). \quad \text{EQ. 63}$$

FIGURE 38
Principe de la courbe en L pour la sélection automatique du paramètre de régularisation.

[adapté de : (Hansen and O’Leary 1993)]



La méthode \mathcal{NFM} n°2 conduit à un problème régularisé multiparamétrique (trois paramètres λ_l). Si chacun y va de ses paramètres, de nombreuses solutions différentes peuvent être trouvées pour un même jeu de données. Il n’est pas souhaitable que deux cardiologues puissent obtenir deux champs de vitesses significativement différents pour une même échocardiographie Doppler. Une méthode de sélection automatique est primordiale dans un contexte clinique. La méthode de la courbe en L (Hansen and O’Leary 1993) est l’une des approches bien connues pour la sélection d’un seul paramètre de régularisation (Figure 38). Il permet de trouver un compromis optimal entre l’ajustement aux données fournies et le degré de régularisation (compromis biais-variance). La courbe en L (appelée ainsi en raison de sa forme typique) consiste en une représentation log-log de la « norme résiduelle » par rapport à la « norme de régularisation » pour un ensemble de valeurs de paramètres de régularisation. Le coin de la courbe en L (point de courbure maximale) correspond au paramètre de régularisation « optimal » (Hansen 2000) (Figure 38). L’approche de l’hypersurface L a été introduite pour étendre la méthode de la courbe en L aux problèmes de régularisation multiparamétrique (Belge et al. 2002). Nous avons opté pour cette technique pour sélectionner les paramètres de manière non supervisée. J’invite le lecteur à se référer à l’article (Assi et al. 2017) pour plus de détails à ce sujet. Dans l’éventualité de développement d’un logiciel clinique, cette approche assurera une bonne reproductibilité inter-opérateur.

Pour tester le nouvel algorithme \mathcal{NFM} dans des conditions physiologiques réalistes, nous avons utilisé un modèle de mécanique des fluides numérique (CFD, « computational fluid dynamics ») développé par Chnafa *et al* (Chnafa et al. 2014; Chnafa et al. 2015) (collaboration avec Franck Nicoud, IMAG CNRS UMR 5149, Montpellier, France). Dans ce modèle CFD, les cavités cardiaques et la dynamique de la paroi ont été extraites d’images 4-D acquises par tomodensitométrie (Figure 39). Une méthode de type ALE (« Arbitrary Lagrangian Eulerian ») a été adoptée pour traiter les mouvements de grande amplitude des tissus cardiaques. Plusieurs cycles complets d’écoulement intracardiaque ont été simulés dans le cœur gauche. Des détails sur la technique numérique peuvent être trouvés dans (Chnafa et al. 2014; Chnafa et al. 2015). Des images Doppler virtuelles ont été obtenues dans une grille polaire

régulière (64 faisceaux, 100 échantillons par faisceau) en extrayant les composantes radiales des vitesses. Une vue apicale long-axe (trois cavités) a été reproduite. Du bruit a été ajouté aux vitesses Doppler (SNR = 60 dB). Les vecteurs vitesses ont été reconstruits dans le plan considéré à partir de l'*i*VFM n°2. Des conditions de glissement ont été choisies aux frontières (au sens des moindres carrés, c.-à-d. $\vec{d}_{\text{paroi}} = \vec{n}_{\text{paroi}}$, EQ. 59). Les vitesses et vorticités estimées par l'*i*VFM ont été comparées à celles issues de la CFD. Certains résultats sont représentés sur les Figure 40 et Figure 41. L'article publié dans *Physics in Medicine and Biology* (Assi et al. 2017) fournit une liste exhaustive des validations effectuées.

FIGURE 39

L'*i*VFM a été validé dans un modèle CFD réaliste d'écoulement intracardiaque gauche (IMAG, Montpellier, France).

[source : (Chnafa et al. 2014; Chnafa et al. 2016)]

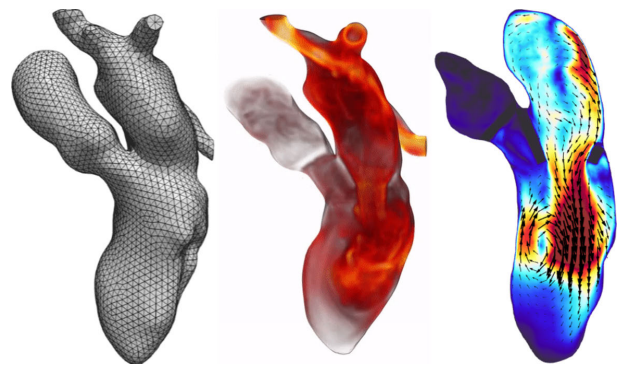
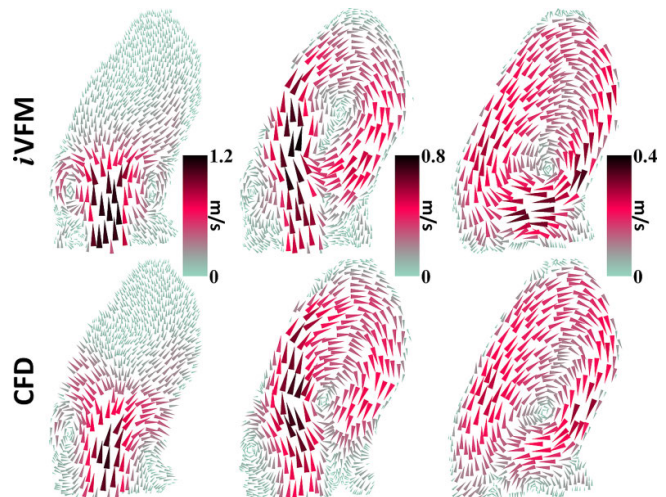


FIGURE 40

Analyse dans le modèle cardiaque CFD : comparaison des champs de vecteurs de vitesses intraventriculaires (*i*VFM / CFD). Ces instants correspondent aux numéros de vues 50, 60 et 70 de la Figure 41.

[source : (Assi et al. 2017)]



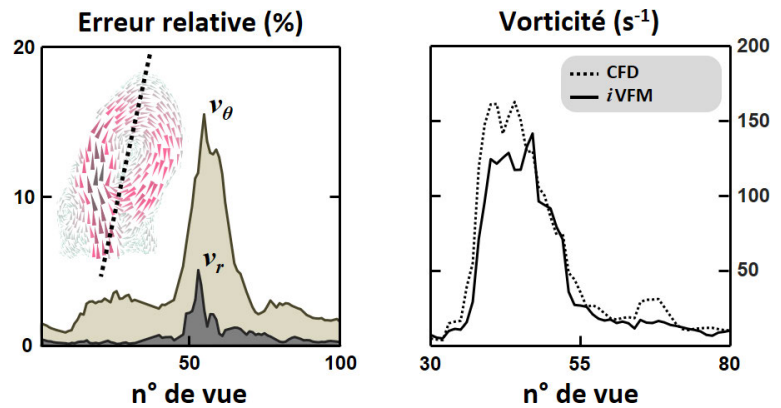
Afin de mettre en évidence le flux sanguin intraventriculaire et la formation du vortex, la nouvelle technique *i*VFM a finalement été testée, rétrospectivement, chez plusieurs patients, sans régurgitation mitrale ni arythmie, et ayant eu une échocardiographie Doppler de bonne qualité. Des images

écho-Doppler du flux intraventriculaire gauche ont été acquises dans la vue apicale trois-cavités, à l'aide d'un échographe Vivid e9 (GE Healthcare) et d'une sonde cardiaque de 2.5 MHz. Les vitesses Doppler ont été extraites en utilisant le logiciel EchoPAC (GE Healthcare). L'endocarde a été segmenté manuellement. Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique humaine du CHUM (Centre Hospitalier de l'Université de Montréal).

FIGURE 41

Analyse dans le modèle cardiaque CFD. Figure de gauche : comparaison entre les vecteurs vitesses issus de l'*i*VFM et de la CFD. Les composantes radiale et angulaire ont été comparées le long de l'axe apex-mitral (ligne pointillée). Figure de droite : comparaison des vorticités centrales.

[source : (Assi et al. 2017)]



Les cartes de flux vectorielles générées par l'*i*VFM rendent les écoulements intraventriculaires clairement perceptibles. La formation du vortex, et son évolution durant la diastole, peuvent être appréciées sur la Figure 42. Sur cette séquence, le vortex principal a été détecté et mis en évidence par le critère d'Okubo-Weiss (Weiss 1991). La Figure 43 illustre des flux diastoliques chez trois autres patients, révélant le large vortex qui se forme dans la cavité cardiaque.

FIGURE 42
 Cartographie du flux vectoriel intraventriculaire, chez un patient, durant un cycle cardiaque. Les vortex ont été détectés par le critère d'Okubo-Weiss (flèches claires). Seule la partie du vortex tournant dans le sens horaire est représentée.

[source : (Assi et al. 2017)]

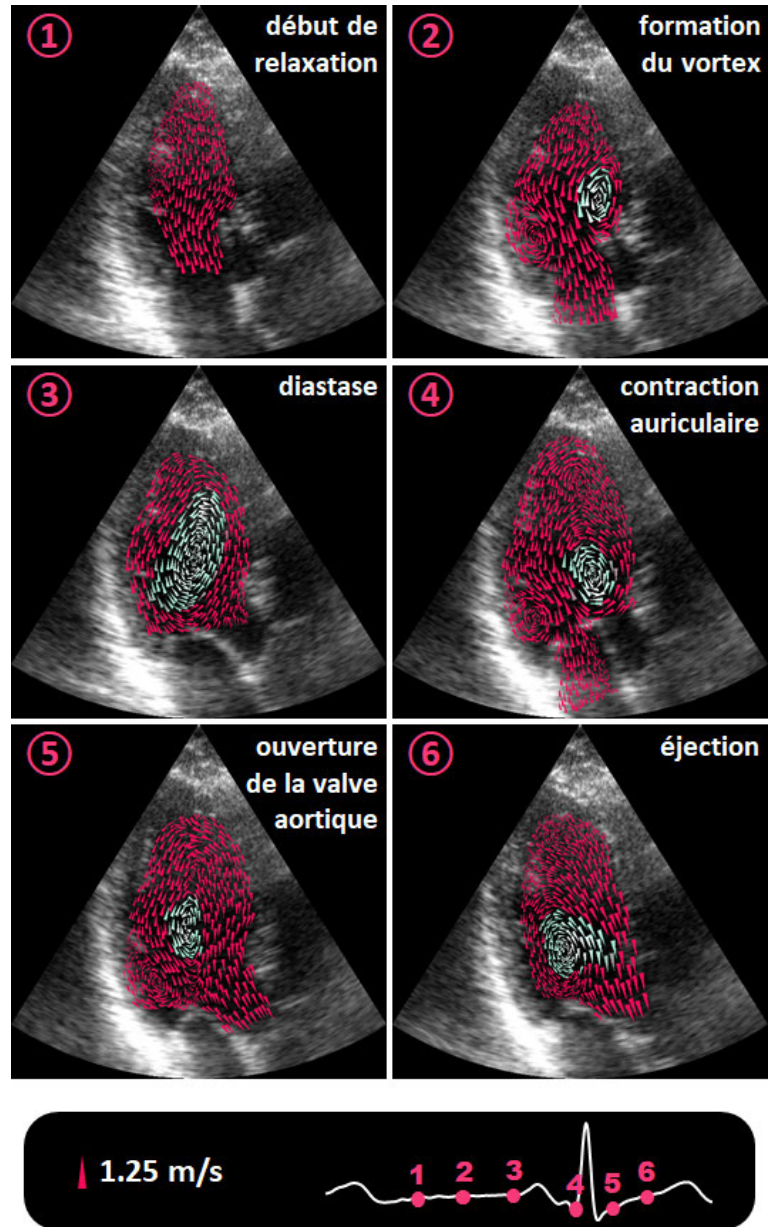
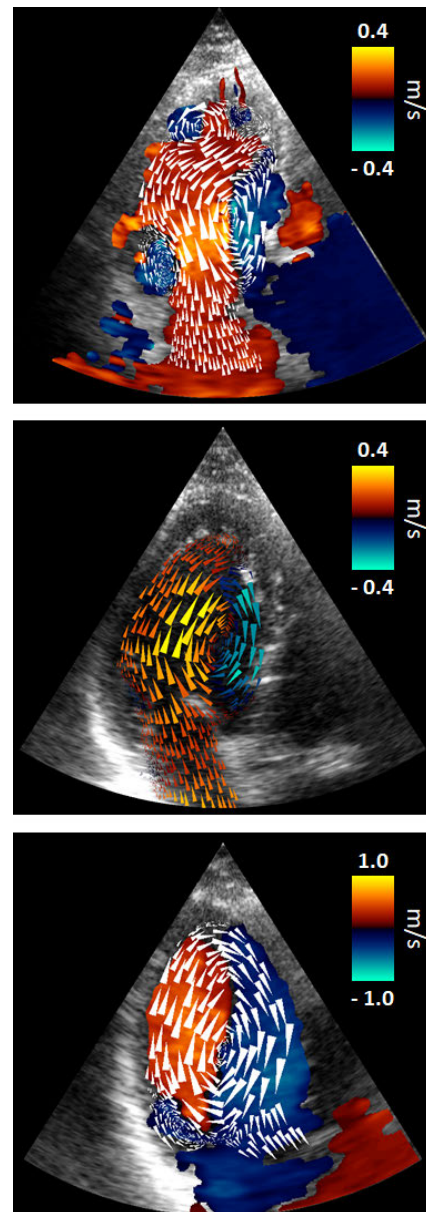


FIGURE 43

Vortex intraventriculaire diastolique chez trois patients, tel que donné par l'*i*VFM. Les couleurs rouge/bleu représentent les vitesses Doppler à partir desquelles la cartographie vectorielle a été reconstruite.

[source : (Assi et al. 2017)]



Nous venons de voir comment il est possible d'apercevoir et de quantifier le vortex principal par la technique de l'*i*VFM. L'*i*VFM est une méthode simple, et compatible avec la recherche clinique, car elle nécessite un appareil échographique conventionnel, une vue standard, et un post-traitement rapide. Quant à savoir si cette nouvelle technique pourrait devenir un outil de routine clinique en diastologie, un très long chemin d'investigations reste à parcourir. Il en sera discuté plus loin.

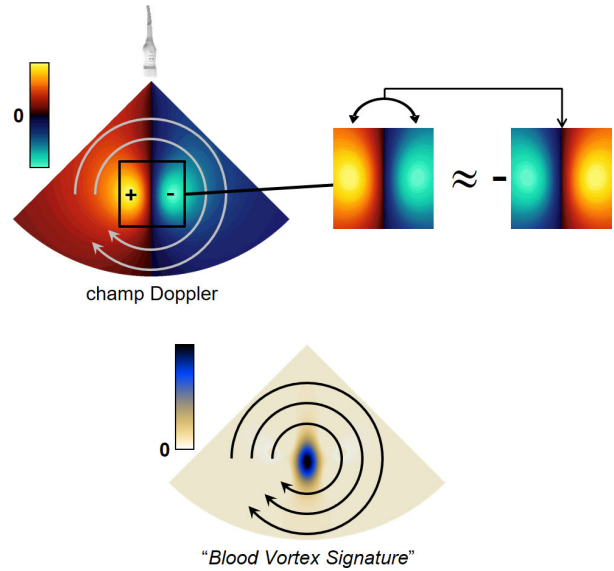
Avant de conclure ce chapitre, poursuivons cette saga tourbillonnaire en exposant une autre méthode développée par mon ancienne équipe Montréalaise. Celle-ci est simplifiée à l'extrême. Elle permet de détecter le centre du vortex et d'y estimer la vorticité, sans avoir recours à une reconstruction vectorielle préalable. Cette technique a été nommée « vortigraphie Doppler ».

7.3. LA VORTOGRAPHIE DOPPLER

Un vortex peut être considéré comme un arrangement d'écoulement particulier, qui a un mouvement tourbillonnant rapidement autour de son centre. Il se caractérise essentiellement par sa vorticité centrale, qui reflète sa vitesse angulaire locale. Lorsqu'une sonde ultrasonore insonifie un milieu sanguin contenant un flux tourbillonnaire, le champ Doppler est caractérisé par une configuration distinctive qui peut être exploitée pour décrire le vortex de manière quantitative. En raison de la nature centrosymétrique d'un vortex, son imagerie Doppler présente une ligne de zéros, entourée de deux optima de vitesses de signes opposés (Figure 44). La technique de « vortographie Doppler » repose sur cette propriété « miroir négatif » : un retournement gauche-droite d'une petite région centrée sur le noyau du vortex modifie essentiellement son signe (Figure 44).

FIGURE 44

En présence d'un large vortex, le Doppler couleur présente une caractéristique « miroir négatif » par rapport à la ligne ultrasonore traversant le centre du vortex. Le paramètre proposé, « Blood Vortex Signature », permet de détecter le centre du vortex à partir de cette propriété.



[source : (Mehregan et al. 2014)]

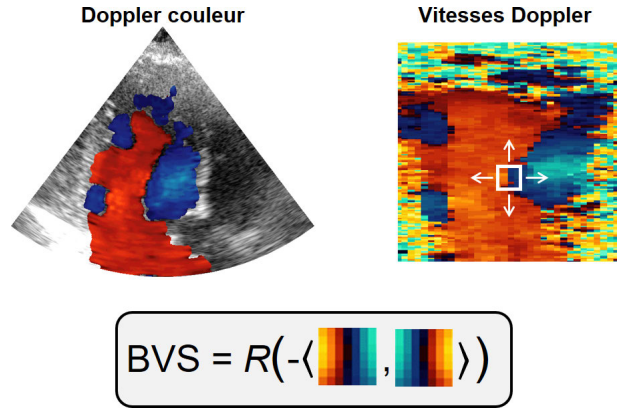
Mathématiquement parlant, si (r_c, θ_c) désigne les coordonnées polaires du centre du vortex, les vitesses Doppler u_D autour du point (r_c, θ_c) suivent une fonction (quasi) impaire par rapport à la composante angulaire θ :

$$u_D(r, \theta - \theta_c) \approx -u_D(r, \theta_c - \theta) \text{ si } r \approx r_c \text{ et } \theta \approx \theta_c. \quad \text{EQ. 64}$$

Pour détecter les emplacements (r_c, θ_c) des noyaux de vortex, il faut alors déterminer les régions où la vitesse Doppler vérifie l'équation (EQ. 64). Pour cela, nous avons proposé un filtre simple qui donne un paramètre appelé *BVS* (« *blood vortex signature* ») dont le barycentre correspond au centre du vortex. Il est rappelé que nous travaillons sur une grille polaire régulière $(r_i, \theta_j)_{i=1 \dots M, j=1 \dots N}$, où $(M \times N)$ est la taille de la matrice Doppler \mathbf{U}_D . (Figure 37, page 67). Soit \mathbf{w}_D^{ij} une matrice qui représente un bloc de taille $(2m + 1) \times (2n + 1)$, et centré sur (r_i, θ_j) :

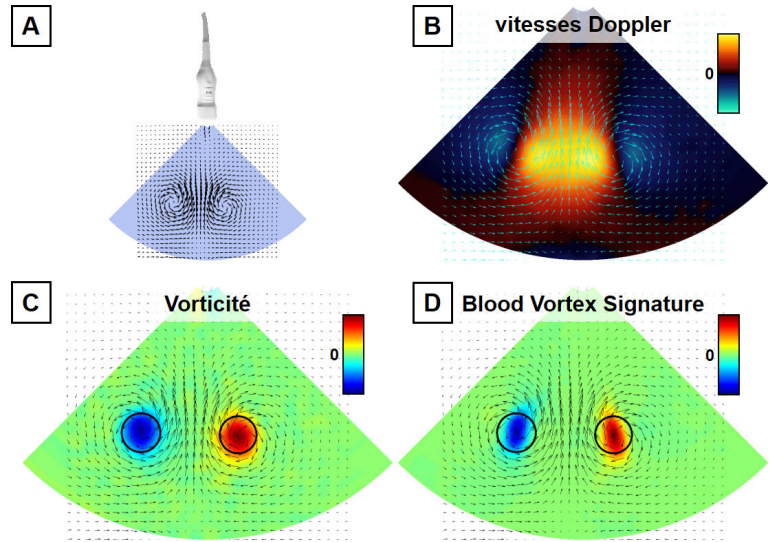
$$\mathbf{w}_D^{ij} = [\mathbf{U}_D(r_k, \theta_l)]_{k=i-m \dots i+m, l=j-n \dots j+n}. \quad \text{EQ. 65}$$

FIGURE 45
Calcul du « *Blood Vortex Signature* » en utilisant une fenêtre glissant sur la matrice des vitesses Doppler.



[adapté de : (Mehregan et al. 2014)]

FIGURE 46
Vortographie Doppler appliquée sur une paire de vortex. Une paire de vortex est insounifiée (A) pour obtenir les vitesses Doppler (B). Les *BVS* permettent de détecter les centres des vortex (D). À noter qu'un signe a été associé aux *BVS* pour clarifier le sens de rotation. La vorticité est donnée à titre de comparaison (C).



[source : (Mehregan et al. 2014)]

Nous définissons maintenant J_q , la matrice identité anti-diagonale²⁵ de taille $(q \times q)$, et \mathcal{R} la fonction rampe. Le paramètre *BVS* est défini par :

$$BVS_{ij} = BVS(r_i, \theta_j) = \mathcal{R}(-\langle \mathbf{w}_D^{ij}, \mathbf{w}_D^{ij} J_{(2n-1)} \rangle). \quad \text{EQ. 66}$$

L'opérateur $\langle A, B \rangle = \text{tr}(A^T B)$ dénote un produit scalaire. La fonction rampe permet d'éliminer les valeurs négatives. Le principe du *BVS* est illustré à la Figure 45, et un exemple sur une paire de vortex est donné à la Figure 46. Les barycentres des régions de *BVS* à valeur élevée coïncident, de manière

²⁵ Par exemple, $J_3 = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \end{bmatrix}$

raisonnable, avec les centres des vortex. La vorticité centrale, c'est-à-dire la vorticité au cœur du vortex de coordonnées (r_c, θ_c) , est donnée par :

$$\omega_c = \frac{1}{r_c} \left(\frac{\partial}{\partial r} (r v_\theta) - \frac{\partial v_r}{\partial \theta} \right) \Big|_{r=r_c, \theta=\theta_c}, \quad \text{EQ. 67}$$

où v_r et v_θ sont les composantes radiale et angulaire de la vitesse. Les vitesses Doppler sont reliées aux vitesses radiales par la relation $u_D = -v_r$. En supposant que le vortex est axisymétrique à proximité de son centre, c.-à-d. défini par un cercle centré sur $\{r_c, \theta_c\}$ pour des $\{r, \theta\}$ suffisamment proches de $\{r_c, \theta_c\}$, les dérivées vérifient

$$\frac{\partial}{\partial r} (r v_\theta) = \frac{-\partial v_r}{\partial \theta} \text{ si } (r, \theta) \approx (r_c, \theta_c). \quad \text{EQ. 68}$$

La vorticité centrale du vortex peut alors être déterminée à partir des vitesses Doppler :

$$\omega_c = \left(\frac{-2}{r} \frac{\partial v_r}{\partial \theta} \right) \Big|_{r_c, \theta_c} = \frac{2}{r_c} \frac{\partial u_D}{\partial \theta} \Big|_{r_c, \theta_c}. \quad \text{EQ. 69}$$

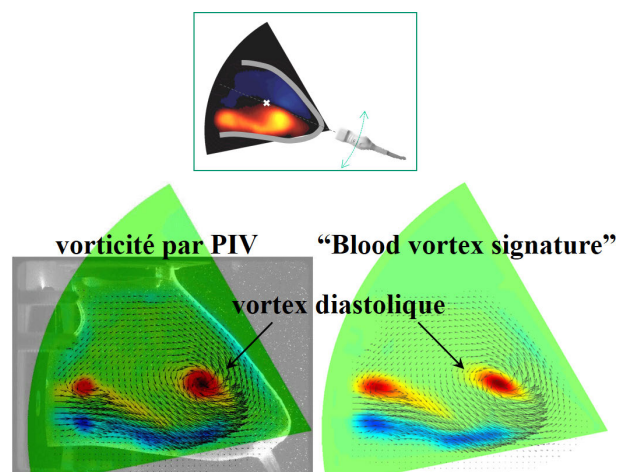
En résumé, la vortographie Doppler fonctionne ainsi (Figure 46) :

1. Le « *Blood Vortex Signature* » (*BVS*) est mesurée pendant la diastole, à partir des vitesses Doppler couleur, en utilisant l'équation (EQ. 66).
2. Les régions de *BVS* isolées, suffisamment larges, dénotent la présence de tourbillons (généralement au nombre de 1 ou 2).
3. Leurs centres respectifs (r_c, θ_c) sont approximés par les barycentres de ces régions.
4. Les vorticités centrales sont estimées à l'aide de l'équation (EQ. 69).

FIGURE 47

Des champs de Doppler couleur ont été créés à partir de champs de vitesse PIV (vélocimétrie par images de particules) intraventriculaires *in vitro* (IRPHE, Marseille, France). La vorticité centrale du vortex diastolique principal, mesurée par vortographie Doppler, a été comparée à celle dérivée du PIV. Plusieurs angles d'insonification ont été testés (Figure 33, page 63).

[source : (Mehregan et al. 2014)]

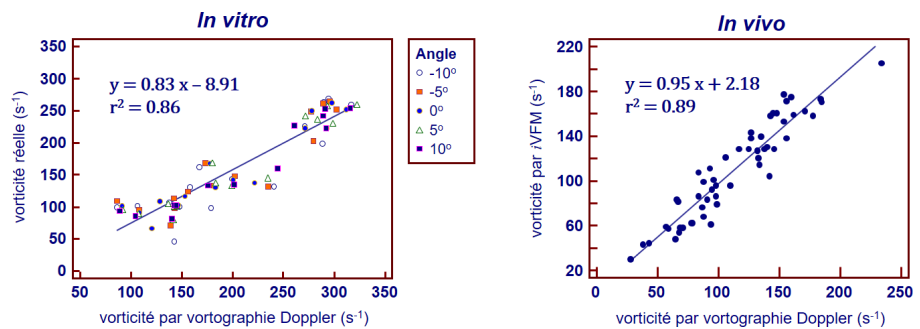


La vortographie Doppler a été testée et validée par le biais de simulations, d'expérimentations *in vitro* et comparée avec l'IVFM n°1. Plusieurs champs Doppler de vortex idéaux et axisymétriques, de type Lamb-Oseen, ont été simulés en utilisant le logiciel de simulation ultrasonore Field II (Jensen and Munk 1997). Les données expérimentales utilisées pour la validation de l'IVFM n°1 (Figure 33, page 63), issues de la PIV et du montage réaliste de cœur gauche, ont été réanalysées. Les vorticités estimées par vortographie Doppler ont été comparées avec celles déterminées par IVFM n°1 chez 19 patients (âge = 57 ± 16 ans, 12 normotendus, 7 hypertendus) pour un total de 55 images Doppler durant le remplissage rapide diastolique. Quelques résultats expérimentaux *in vitro* et *in vivo* sont présentés à la Figure 48. La

Figure 49 illustre trois cas échocardiographiques. J'invite la lectrice et le lecteur à se référer à l'article publié dans *Ultrasound in Medicine and Biology* pour plus de détails sur la méthodologie et les résultats (Mehregan et al. 2014).

FIGURE 48
Quelques résultats de comparaison issus des mesures expérimentales *in vitro* et *in vivo*.

[source : (Mehregan et al. 2014)]



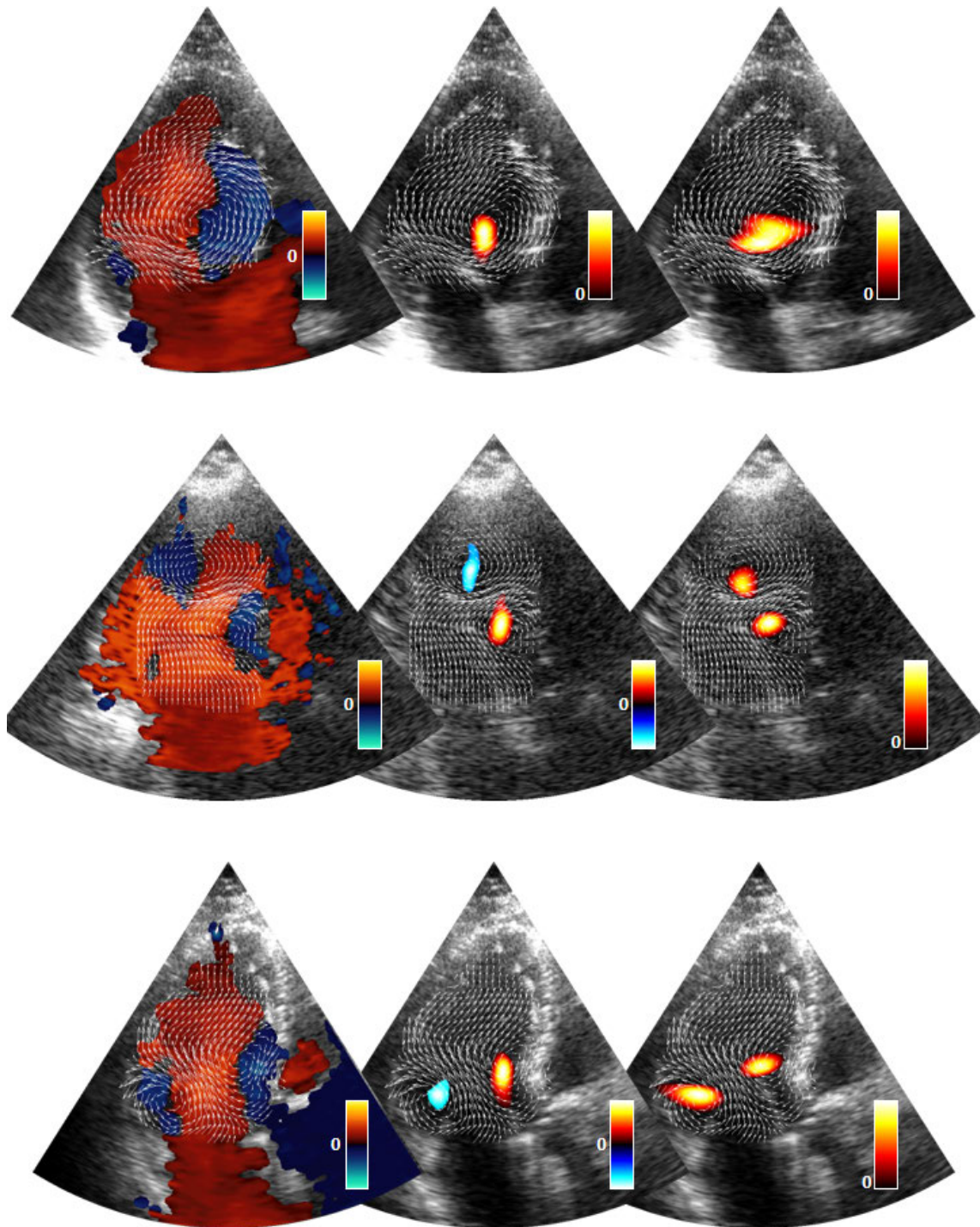


FIGURE 49

Cartographie *i*VFM et vortographie Doppler chez trois sujets. La 1^{ère} colonne représente les flux vectoriels mesurés par *i*VFM n°1 superposés sur les images Doppler originales. Les *BVS* (« *blood vortex signature* ») sont indiqués dans la 2^{ème} colonne. Des *BVS* de large amplitude indiquent la présence d'un vortex majeur. Les flux vectoriels mesurés par *i*VFM sont affichés à des fins de comparaison. La 3^{ème} colonne représente le critère Okubo-Weiss dérivé des champs de vitesse issus de l'*i*VFM. Le critère Okubo-Weiss est positif dans les zones de forte vorticité. Les images de la 1^{ère} rangée proviennent d'un sujet normo-
 tendu avec une échocardiographie normale.

[source : (Mehregan et al. 2014)]

7.4. « ET ALORS ? », DEMANDE LE CLINICIEN

Dans ce chapitre, j'ai fait mention de deux nouveaux outils de post-traitement d'images Doppler pour visualiser l'écoulement intraventriculaire et quantifier le large vortex qui se forme durant le remplissage. Le contexte en est la diastologie. En effet, l'évaluation précise de la fonction diastolique reste l'un des problèmes non résolus de la cardiologie diagnostique. La littérature récente démontre un intérêt de recherche croissant à l'étude des vortex intraventriculaires, car ceux-ci semblent caractériser la fonction diastolique de manière précoce (Sengupta et al. 2012; Abe et al. 2013; Bermejo et al. 2015). Dans un contexte de recherche clinique, les modalités utilisées sont la résonance magnétique cardiaque, l'écho-PIV et la technique du « *Vector Flow Mapping* » par échocardiographie Doppler. Comme nous l'avons vu, le VFM a été rendu disponible aux cliniciens par Hitachi (Tanaka et al. 2015). Cette disponibilité facilite la mise en œuvre d'études cliniques portant sur l'analyse du flux intracardiaque (Nogami et al. 2013; Ro et al. 2014). S'il s'avère qu'une analyse plus exhaustive de cet écoulement puisse améliorer l'évaluation de la fonction diastolique, l'VFM pourrait alors avoir un réel impact clinique. Néanmoins, il ne s'agit pas de reproduire l'histoire du « *strain imaging* » que je me permets de rappeler ici.

Malgré quelques milliers d'articles publiés sur ce sujet durant ces 20 dernières années, la technique du *strain imaging*, qui consiste à estimer les déformations locales du myocarde, peine à démontrer son utilité clinique, en raison d'un manque de robustesse et de la complexité de son utilisation (Farsalinos et al. 2015). Seule la déformation longitudinale globale (GLS, « *global longitudinal strain* ») est un paramètre de déformation suffisamment robuste. Par conséquent, le GLS est actuellement le seul paramètre de déformation myocardique qui peut être utilisé, en toute sécurité, en pratique clinique courante. Avec les années, les aspects locaux, initialement souhaités, ont alors disparu au profit du seul aspect global. Il est à espérer que les progrès continus de l'imagerie médicale ultrasonore puissent permettre de revenir à la véritable source des principes fondateurs du *strain imaging*, à savoir la détection des dysfonctionnements régionaux du myocarde.

À l'instar du *strain imaging*, l'imagerie du flux intraventriculaire pourrait rester sur la table du seul chercheur clinicien si celui-ci s'avère être trop complexe et peu reproductible. Pour optimiser les chances que l'VFM voie le jour dans la pratique clinique de routine, les algorithmes se doivent être rapides, robustes, non supervisés et reproductibles. Il en est de même pour les indices cliniques proposés. Une longue route reste à parcourir. Il est probable que l'intelligence artificielle y aura un rôle déterminant à jouer.

7.5. LIEN AVEC MES TRAVAUX ACTUELS ET FUTURS

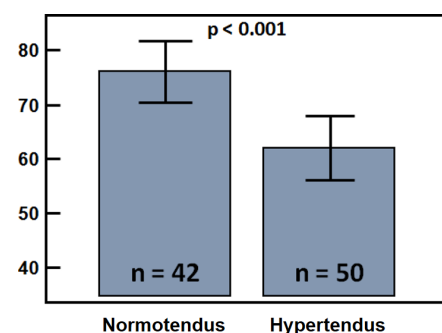
Avec l'aide de mes collègues et étudiant-e-s, j'ai développé l'VFM (Garcia et al. 2010) et ai proposé, quelques années plus tard, un algorithme global, non supervisé et robuste (Assi et al. 2017). Mon objectif à court terme est désormais de rendre l'VFM disponible aux cardiologues et d'envisager une étude multicentrique avec mes collaborateurs français, canadiens et espagnols. Seule une étude

de cette envergure permettrait de répondre à la question quant à savoir si la caractérisation du vortex intraventriculaire a un réel rôle à jouer en diastologie. Ma piste actuelle est la mise au point d'un logiciel à usage facile pour le chercheur cardiologue avec l'aide de *SurgiQual Institute*, une société siégeant près de Grenoble, spécialisée, entre autres, sur les dispositifs logiciels à des fins cliniques²⁶. Avec un tel logiciel et son utilisation sur une large cohorte de patients, il sera alors possible, le cas échéant, de cibler un biomarqueur *IVFM* de la fonction diastolique. Une étude pilote, que nous avons menée à Montréal, sur 92 patients normotendus ou hypertendus (sans dysfonction systolique ou diastolique détectable par échocardiographie), a dévoilé que la taille du vortex semblait réduite chez les hypertendus²⁷ asymptomatiques (Figure 50). Outre sa vorticité, la géométrie relative du vortex est une piste à explorer.

FIGURE 50

Taille du vortex (en %) relativement à celui du ventricule gauche chez 92 patients avec fonctions systolique et diastolique normales. Sujets normotendus, taille = 76 ± 17 % ; sujets (pré-)hypertendus, taille = 62 ± 21 %.

[source : résultats non publiés]



Dans un premier temps, nous pourrions analyser, de manière longitudinale, l'intérêt potentiel de l'*IVFM* chez des patientes oncologiques (cancer du sein). Les traitements en oncologie peuvent en effet présenter des risques de cardiotoxicité. En détecter les signes précoces permettrait d'adapter la prise en charge ou de réévaluer le rapport bénéfice/risque du traitement oncologique. Dès lors que le logiciel sera au point, d'autres études multicentriques pourraient être mises en œuvre. Il est à noter que ce logiciel inclura également la mesure des différences de pression intraventriculaire par M-mode couleur (Yotti et al. 2005), un paramètre hémodynamique prometteur pour l'évaluation de la fonction cardiaque qui sera brièvement abordé dans la section 9.4.1, page 110.

L'*IVFM* présenté dans ce chapitre est bidimensionnel. Or, l'écoulement intracardiaque, il va de soi, est tridimensionnel. Au vu des progrès technologiques et informatiques, l'échocardiographie 3-D est actuellement en plein essor. Au moment de l'écriture de ce mémoire, un étudiant au doctorat (Florian Vixège) dirigé par Didier Vray, et que je codirige, a débuté, en janvier 2019, ses travaux sur l'*IVFM* tridimensionnel. L'*IVFM* 3-D permettra de reconstruire l'écoulement vectoriel tridimensionnel intraventriculaire à partir d'un mode Doppler appelé « tri-plan ». L'*IVFM* 3-D sera présenté dans le chapitre 9 relatif à mon programme de recherche pour les années à venir.

²⁶ www.surgiqua-l-institute.com

²⁷ L'hypertension est un facteur de risque principal de dysfonction diastolique.

8. ÉCHOCARDIOGRAPHIE DOPPLER

DITE « ULTRARAPIDE »

Depuis le début de ma carrière scientifique, comme il est notable par les deux chapitres précédents, je me suis essentiellement investi sur la biomécanique cardiovasculaire. Bien que l'échocardiographie fasse partie de la majorité de mes projets de recherche et publications, elle fut utilisée, à mes débuts, comme simple outil de mesure de vitesses : Doppler spectral pour l'analyse des sténoses aortiques, Doppler couleur pour l'IVFM. Soyons honnêtes, je n'étais pas en mesure de comprendre un appareil d'échographie. En tant que directeur de recherche à Montréal, dès 2008, j'ai pris l'initiative d'investiguer l'imagerie ultrasonore à haute cadence d'images, communément appelée imagerie ultrasonore ultrarapide. L'aventure a débuté avec ma première publication sur ce sujet en 2013, qui est désormais, contre toute attente, un papier très cité du domaine. Mon choix s'est par la suite porté sur l'utilisation des techniques ultrarapides pour l'amélioration de l'échocardiographie Doppler : obtention d'images B-mode de haute qualité à plus de 200 images/s, Doppler de couleur sans « *aliasing* », Doppler tissulaire vectoriel à haute résolution spatio-temporelle... Nombre de mes étudiant·e·s (M.Sc. ou Ph.D.) s'y sont investi·e·s. Ce chapitre décrit les contributions scientifiques du RUBIC à l'échocardiographie Doppler « ultrarapide ».

Les publications relatives à cette thématique, publiées entre 2013 et 2019, pour lesquelles je fus le premier auteur ou dernier auteur (directeur de projet) sont les suivantes :

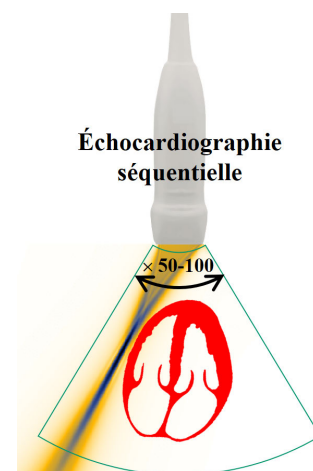
1. Garcia D, Le Tarnec L, Muth S, Montagnon E, Porée J, Cloutier G. Stolt's f-k migration for plane wave ultrasound imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2013;60:1853-1867.
2. Posada D, Porée J, Pellissier A, Chayer B, Tournoux F, Cloutier G, Garcia D. Staggered multiple-PRF ultrafast color Doppler. *IEEE Trans Med Imaging* 2016;35:1510-1521.
3. Porée J, Posada D, Hodzic A, Tournoux F, Cloutier G, Garcia D. High-frame-rate echocardiography using coherent compounding with Doppler-based motion-compensation. *IEEE Trans Med Imaging*. 2016;35:1647-1657.
4. Jensen J, Nikolov S, Yu ACH, Garcia D. Ultrasound vector flow imaging: II: parallel systems. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2016;63:1722-1732.
5. Faurie J, Baudet M, Assi KC, Auger D, Gilbert G, Tournoux F, Garcia D. Intracardiac vortex dynamics by high-frame-rate Doppler vortography – in vivo comparison with vector flow mapping and 4-D flow MRI. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2017;64:424-432.
6. Joos P, Porée J, Liebgott H, Vray D, Baudet M, Faurie J, Tournoux F, Cloutier G, Nicolas B, Garcia D. High-frame-rate speckle tracking echocardiography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2018;65:720-728.
7. Porée J, Baudet M, Tournoux F, Cloutier G, Garcia D. A dual tissue-Doppler optical-flow method for speckle tracking echocardiography at high frame rate. *IEEE Trans Med Imaging*. 2018;37:2022-2032.
8. Madiena C, Faurie J, Porée J, Garcia D. Color and vector flow imaging in parallel ultrasound with sub-Nyquist sampling. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2018;65:795-802.
9. Faurie J, Baudet M, Porée J, Cloutier G, Tournoux F, Garcia D. Coupling myocardium and vortex dynamics in diverging-wave echocardiography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2019;66:425-432.

Les financements associés à ces projets, *en tant que porteur de projet*, totalisèrent **870.000 CA\$** (subventions de fonctionnement) : Instituts de Recherche en Santé du Canada, Conseil de Recherches en Sciences Naturelles et en Génie du Canada, Fondation des Maladies du Cœur du Canada, Fonds de Recherche du Québec – Santé...

Grâce à sa grande accessibilité, sa rapidité d'application et son faible coût, l'échocardiographie trans-thoracique est la première modalité en imagerie cardiovasculaire. C'est aussi la seule modalité d'imagerie qui permet des représentations dynamiques du cœur en temps réel. L'échocardiographie bidimensionnelle conventionnelle utilise des transmissions séquentielles, focalisées, pour créer une image cardiaque, ligne par ligne (Figure 51). Dans ce schéma d'acquisition, pour une profondeur maximale fixée, la cadence d'images dépend principalement du nombre de ces lignes, ce qui produit un compromis entre la résolution temporelle et l'échantillonnage spatial latéral. En pratique, près de 80 images par seconde sont obtenues avec la technique d'acquisition séquentielle en mode B. Cette fréquence d'images est généralement suffisante pour un diagnostic standard. Elle est également appropriée pour l'imagerie de déformation (« *strain imaging* ») au repos, qui nécessite des cadences d'images idéalement supérieures à 50 images par seconde (Blessberger and Binder 2010). Les outils échocardiographiques, récemment mis au point pour quantifier les propriétés mécaniques des tissus ou les événements physiologiques transitoires, exigent toutefois des fréquences d'images plus élevées (Cikes et al. 2014; Tanter and Fink 2014). Avec l'avènement récent de l'imagerie ultrasonore à haute fréquence d'images (aussi appelée « ultrarapide »), il est par exemple possible de suivre l'activité électromécanique du myocarde, ce qui pourrait être d'un intérêt pour le diagnostic de l'arythmie (Provost et al. 2011). L'estimation de la rigidité locale du myocarde est une autre application prometteuse (Villemain et al. 2019). Il est fort probable que l'échocardiographie à haute cadence produira des progrès diagnostiques manifestes, en particulier lorsque le mouvement du fluide ou celui du tissu doivent être étudiés.

FIGURE 51
Échocardiographie conventionnelle requérant une série séquentielle d'émissions ultrasonores focalisées.

[source : (Garcia et al. 2017)]

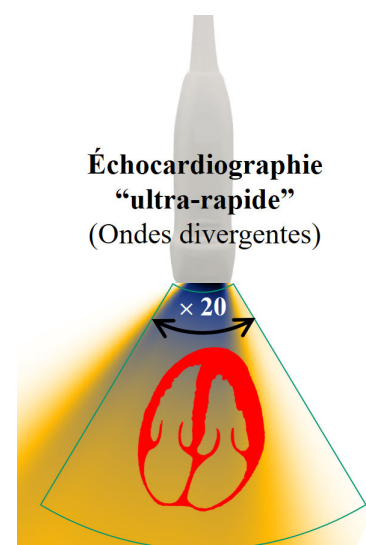


Le calcul parallèle, le transfert de données à haute performance et les processeurs haute vitesse ont récemment changé radicalement l'imagerie ultrasonore. Au lieu de transmettre une série d'émissions focalisées successives (Figure 51), de larges fronts d'onde, plans ou circulaires (Figure 52), peuvent être émis pour insonifier de larges zones. Plusieurs faisceaux focalisés peuvent également être transmis simultanément. Quelle que soit la méthode d'émission sélectionnée, les signaux rétrodiffusés sont en général enregistrés par tous les éléments de la sonde pour reconstruire une image en post-traitement. Une méthode de reconstruction simple, qui est également la plus populaire, est celle du « *delay-*

and-sum » (DAS). Cette technique consiste à additionner les amplitudes²⁸ des signaux reçus le long des hyperboles de diffraction générées par les rétrodiffuseurs du milieu insonifié. Puisque l'énergie acoustique est répartie sur un large secteur, les images ultrasonores individuelles, obtenues par transmissions non focalisées, sont généralement de basse qualité si aucun traitement supplémentaire n'est effectué. Pour générer des images de qualité à partir de fronts d'onde larges, il est nécessaire d'effectuer quelques émissions consécutives et de sommer les images (radiofréquences ou enveloppes complexes) individuelles qui en résultent de manière dite cohérente (c.à.d. en phase). Le cœur est un organe particulièrement difficile à imager (taille réduite de la sonde, tissus profonds, grands mouvements). Dû aux amples déplacements du myocarde, une sommation cohérente nécessite de tenir compte du mouvement lors du processus de rephasage, aspect qui fut ignoré jusqu'à présent en échocardiographie transthoracique.

FIGURE 52
Échocardiographie « ultrarapide » par émission d'ondes divergentes.

[source : (Porée et al. 2016; Garcia et al. 2017)]



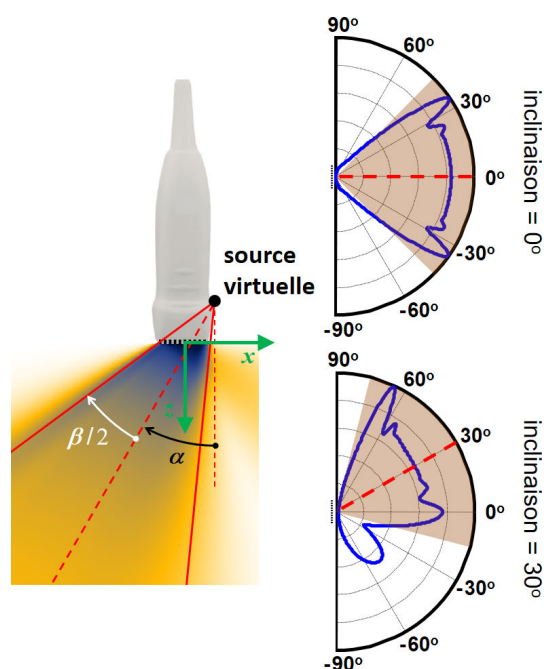
Mon ancienne équipe Montréalaise a mis au point une séquence d'ondes circulaires, que nous avons appelée « triangulaire », pour obtenir des échocardiographies de qualité à plus de 200 images par seconde (Porée et al. 2016). L'échocardiographie à haute cadence nous a permis d'analyser le mouvement du myocarde et celui du sang intraventriculaire, simultanément (Faurie et al. 2019). Nous avons également profité de la haute résolution temporelle pour déterminer les vitesses myocardiques à des cadences d'images élevées, par le biais d'une méthode de minimisation utilisant le flux optique et le Doppler tissulaire (Porée et al. 2018). La quantification des déplacements a également été testée en utilisant une méthode standard basée sur la corrélation croisée (Joos et al. 2018). Ce projet a marqué ma collaboration avec l'équipe de l'imagerie ultrasonore de CREATIS. Philippe Joos, alors étudiant au doctorat sous la supervision de Barbara Nicolas et Hervé Liebgott, a séjourné dans mon ancien laboratoire durant plusieurs mois. Cette collaboration a porté ses fruits puisque, dorénavant chercheur INSERM à CREATIS, je suis en train de rédiger ce mémoire d'H.D.R. La séquence particulière en triangle, ainsi que les applications que nous en avons faites *in vivo*, sont décrites dans ce chapitre. Toutes les

²⁸ Si la technique DAS est effectuée sur des enveloppes complexes (signaux I/Q), des rotations de phase doivent y être incluses.

acquisitions échocardiographiques ont été réalisées, au LBUM²⁹ du CRCHUM³⁰, au moyen d'un appareil échographique de recherche Verasonics (V-1-128, Verasonics Inc., Redmond, WA).

FIGURE 53
Front d'onde circulaire de largeur angulaire β et d'inclinaison α . Une inclinaison $\alpha = 30^\circ$ entraîne ici un lobe de réseau à -50° .

[source : (Porée et al. 2016)]



8.1. ÉCHOCARDIOGRAPHIE PAR ONDES CIRCULAIRES : SOMMATION COHÉRENTE AVEC COMPENSATION DE MOUVEMENT

Comme nous venons de le voir, plusieurs images distinctes doivent être combinées pour créer une image de haute qualité. Pour obtenir des images cardiaques, nous avons opté pour une série d'émissions circulaires dont les champs de pression acoustique englobent le cœur (Figure 52). La largeur angulaire de chaque front d'onde a été maintenue inchangée (90 degrés pour une vue « quatre cavités »). Seuls les angles d'inclinaison ont été modifiés. Il est essentiel d'utiliser des angles d'inclinaison aussi grands que possible pour obtenir une large ouverture virtuelle, et donc une meilleure résolution latérale. Cependant, comme l'illustre la Figure 53, de grands angles d'inclinaison peuvent conduire à des lobes de réseau de transmission nuisibles. L'angle d'inclinaison maximal acceptable que nous avons déterminé pour une sonde cardiaque adulte de 2-3 MHz, émettant un front d'onde large de 90° , est de $\pm 25^\circ$. Aussi, afin de limiter les effets des lobes de réseau en réception, nous avons estimé que 32 images individuelles doivent être associées pour obtenir une image finale de haute qualité. Pour résumer, nous avons utilisé des séries de 32 émissions ayant des angles d'inclinaison répartis linéairement entre -25° et $+25^\circ$. Des explications exhaustives sont disponibles dans l'article publié dans *IEEE Transactions of Medical Imaging* (Porée et al. 2016). Dans la technique du « *delay-and-sum* »

²⁹ Laboratoire de Biorhéologie et d'Ultrasonographie Médicale (www.lbum-crchum.com), dirigé par Guy Cloutier

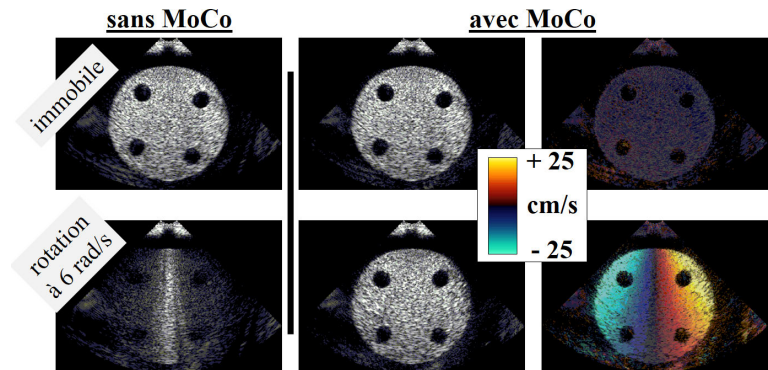
³⁰ Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (www.chumontreal.qc.ca/crchum)

(DAS, ou migration), les ajustements de phase sont déterminés à partir des temps de parcours de l'onde, à l'origine de la sonde ultrasonore, vers le rétrodiffuseur, et de retour vers les éléments de la sonde. Si les diffuseurs se déplacent de façon significative entre deux transmissions consécutives, les retards de phase dus au mouvement doivent également être pris en compte pour optimiser la qualité de l'image. Une compensation de mouvement est alors requise. La Figure 54 illustre la dégradation de la sommation cohérente si cette compensation de mouvement est omise lors de la génération d'une image d'un tissu mobile.

FIGURE 54

Effet de la compensation de mouvement (MoCo) sur un disque tournant de 10 cm de diamètre. La colonne de droite représente le Doppler tissulaire.

[source : (Porée et al. 2016)]



Pour estimer le mouvement, nous avons utilisé le Doppler tissulaire, tel que représenté sur la colonne de droite de la Figure 54. Le champ Doppler ne fournit que les composantes de déplacements parallèles aux axes de propagation du front d'onde. Il s'est avéré que cette limitation n'en est pas vraiment une au vu de la faible résolution latérale par rapport à celle axiale. La façon dont les 32 transmissions inclinées doivent être agencées a une grande influence. Sans entrer dans les détails (Porée et al. 2016), une compensation de mouvement réalisée à partir d'une séquence linéaire d'inclinaisons (c.à.d. de -25 à $+25^\circ$ dans notre cas) rephase les lobes secondaires et entraîne une dégradation significative de l'image. Pour éliminer ces artefacts, nous avons opté pour une séquence « triangulaire » (cf. Figure 55). Les phases Doppler ϕ_{MoCo} sont alors estimées à partir de deux autocorrélations \mathfrak{R} , l'une correspondant à la phase ascendante de la séquence triangulaire, la seconde à la phase descendante (Figure 55) :

$$\phi_{\text{MoCo}}(x, z) = \frac{1}{2} \angle \{ \mathfrak{R}_1 \mathfrak{R}_2 \}. \quad \text{EQ. 70}$$

Si le nombre d'émissions utilisées est de $2M$ (où $2M = 32$ dans notre cas), les autocorrélations sont données par :

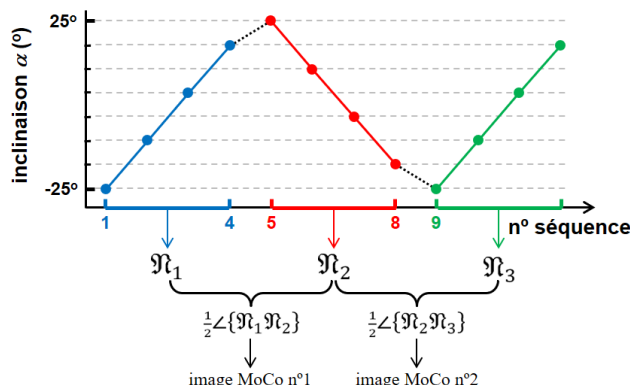
$$\mathfrak{R}_1(x, z) = \sum_{m=1}^{M-1} \frac{IQ_m \overline{IQ_{m+1}}}{|IQ_m IQ_{m+1}|} \quad \text{et} \quad \mathfrak{R}_2(x, z) = \sum_{m=M}^{2M-1} \frac{IQ_m \overline{IQ_{m+1}}}{|IQ_m IQ_{m+1}|}. \quad \text{EQ. 71}$$

où $IQ_m = IQ(x, z, \tau_m)$ est le $m^{\text{ème}}$ échantillon (parmi les $2M$) de l'enveloppe complexe I/Q, c.-à-d. celui correspondant à la $m^{\text{ème}}$ transmission ($\tau = \text{« slow-time »}$). À noter que les signaux I/Q sont ici des signaux migrés (après un « *delay-and-sum* »). Le déplacement Doppler associé à (EQ. 70), entre deux émissions consécutives, est $(c/f_0)(\phi_{\text{MoCo}}/4\pi)$. Celui-ci permet de recalcr les enveloppes complexes

individuelles afin d’obtenir leur sommation cohérente. Cette approche en triangle a l’avantage de sommer les lobes principaux de manière constructive, tandis que les lobes secondaires sont additionnés de manière destructive (plus de détails dans (Porée et al. 2016)).

FIGURE 55

Séquence triangulaire utilisée pour la compensation de mouvement (MoCo). Bien que nous ayons utilisé 32 transmissions pour créer chaque image, seules 8 transmissions sont présentées par souci de clarté. $\mathfrak{N}_1, \mathfrak{N}_2, \mathfrak{N}_3$ sont trois autocorrélations successives.



[source : (Porée et al. 2016)]

L’importance du MoCo, pour l’échocardiographie par ondes non focalisées, est mise en évidence sur la Figure 56. Une vue apicale quatre-cavités ainsi qu’une vue parasternale long-axe, toutes deux réalisées avec un échographe de recherche (Verasonics), y sont présentées. Une cadence de 250 images/s a été obtenue. Cet exemple illustre clairement qu’une compensation de mouvement doit être intégrée à la sommation cohérente pour éviter toute perte d’information. Outre l’aspect visuel et la géométrie, le MoCo permet de conserver la texture de l’imagerie ultrasonore. Nous verrons dans la section 8.3 l’intérêt de celui-ci pour la détection de mouvement 2-D par « *speckle tracking* ». Auparavant, jetons un œil à l’analyse simultanée des vitesses myocardiques et intraventriculaires par échocardiographie Doppler « ultrarapide ».

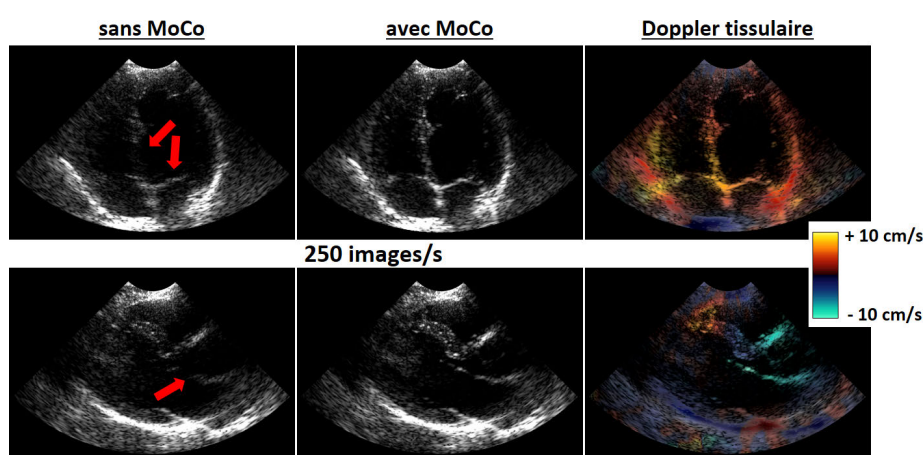


FIGURE 56

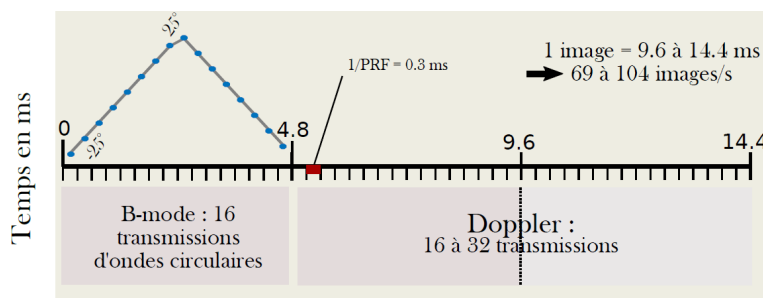
La séquence décrite dans ce chapitre (32 fronts d’onde circulaires de 90° de large, inclinaisons de -25° à $+25^\circ$, séquence triangulaire, 250 images/s) a été testée dans le ventricule gauche d’un volontaire sain. La sommation cohérente a été effectuée avec et sans MoCo. Les flèches pointent les pertes de signal en absence de MoCo.

[source : (Porée et al. 2016)]

8.2. ÉTUDE SIMULTANÉE DES DYNAMIQUES DU MYOCARDE ET DU VORTEX INTRAVENTRICULAIRE

Pour obtenir des indices relatifs à la paroi du myocarde et à l'écoulement intracardiaque, un échographe doit effectuer des examens ultrasonographiques distincts. Pour en citer quelques-uns : 1) imagerie Doppler tissulaire pour évaluer la vitesse de l'anneau mitral et/ou les déformations myocardiques ; 2) Doppler couleur pour visualiser le flux intracardiaque ; et 3) Doppler spectral pulsé pour obtenir les vitesses sanguines à travers la valve mitrale. En pratique clinique, ces modalités ne peuvent être réunies en une seule acquisition en raison de la fréquence d'images limitée de l'échocardiographie conventionnelle. Non seulement ces acquisitions distinctes allongent la durée de l'examen, mais elles peuvent aussi ajouter un certain biais dû à la variation du rythme cardiaque lorsqu'il s'agit de combiner les indices sanguins et tissulaires (par exemple, le ratio E/e'). En outre, le mode Doppler couleur est une modalité « duplex » qui nécessite, alternativement, des séquences spécifiques au mode B et au mode Doppler. En échocardiographie Doppler (B-mode + Doppler) conventionnelle chez l'adulte, le ventricule gauche est imagé à une fréquence de 10 à 20 images par seconde, ce qui correspond généralement à 7-15 images par cycle cardiaque pour un sujet dont le rythme cardiaque est de 80. Cette cadence est beaucoup trop basse pour déchiffrer l'ensemble du cycle diastolique en un seul battement cardiaque.

FIGURE 57
Séquence duplex (B-mode + Doppler). La séquence B-mode est celle décrite dans la section précédente (ici 16 transmissions au lieu de 32). 16 à 32 ondes circulaires (non inclinées) ont été transmises pour le mode Doppler couleur.



[source : (Faurie et al. 2019)]

L'échocardiographie Doppler par émissions d'ondes circulaires pourrait être une solution appropriée pour résoudre ces problèmes. Forts de nos résultats obtenus avec le MoCo, c'est ce que nous avons entrepris. En transmettant de larges ondes circulaires, nous avons atteint des fréquences d'images qui nous ont permis d'étudier, simultanément, l'évolution des vorticités diastoliques et la dynamique de l'anneau mitral, à haute résolution temporelle. Nous avons utilisé une séquence d'ultrasons multimodale (Figure 57), chez 12 volontaires en santé, pour déterminer le mouvement du tissu myocardique et la dynamique du flux sanguin intracardiaque. Ces séquences nous ont permis de produire des images contenant, à la fois, mode B, Doppler tissulaire et Doppler couleur (Figure 58). Nous avons obtenu une cadence moyenne de ~ 80 images/s. Pour quantifier la dynamique des vortex, nous avons eu recours à la vortographie Doppler, méthode décrite à la section 7.3, page 74. Les vitesses de l'anneau mitral, ainsi que celles du flux sanguin transmitral, ont également été mesurées afin d'en déduire des indices cardiaques diastoliques standards (E/A, E/e'). L'indice E/A désigne un rapport de vitesses

transmitrales durant la diastole : le pic de vitesse durant la relaxation ventriculaire (onde protodiastolique E) divisé par le pic de vitesse durant la contraction auriculaire (onde télédiastolique A). Chez un jeune adulte, E/A est généralement égal à 1.5. L'indice E/e' désigne le rapport de la vitesse E avec le pic de vitesse protodiastolique de l'anneau mitral (e'). Un rapport E/e' < 8 dénote généralement des pressions de remplissage normales. Afin de vérifier la validité des indices déterminés par échocardiographie par ondes circulaires (au moyen de l'appareil de recherche Verasonics), les mesures des ratios E/A et E/e' ont été répétées avec un appareil échocardiographique clinique (Vivid q, GE Healthcare) en utilisant les modes standards (Doppler spectral pulsé et Doppler tissulaire). Une très bonne concordance entre les deux approches a été constatée (Figure 59), ce qui tend à valider notre séquence échocardiographique basée sur la transmission d'ondes circulaires.

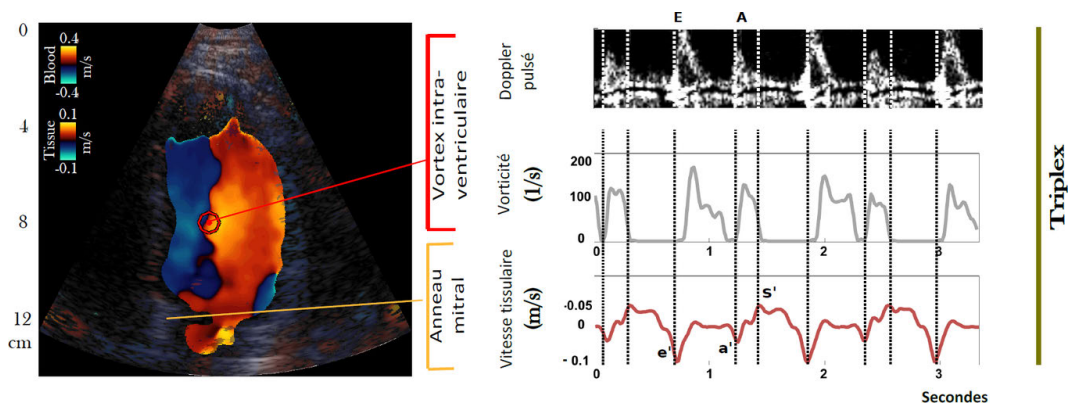
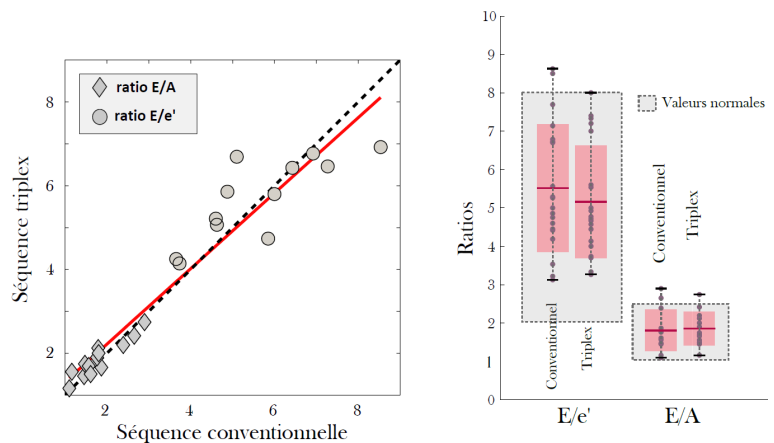


FIGURE 58
Le mode que nous avons dénommé « triplex » permet d'obtenir, en un cycle cardiaque et à haute résolution temporelle, 1) le flux transmitral (ondes E et A), 2) la vorticité du vortex principal, 3) la vitesse de l'anneau mitral.

[source : (Faurie et al. 2019)]

FIGURE 59
Indices diastoliques E/A et E/e' chez 12 volontaires sains. Comparaison de l'échocardiographie par ondes circulaires (Verasonics) avec l'échocardiographie conventionnelle (Vivid q, GE). La ligne de régression a pour équation $y = 0.90x + 0.42$; $r^2 = 0.96$.



[source : (Faurie et al. 2019)]

La simultanéité des mesures rend possible d'estimer les différences de phase des différents phénomènes dynamiques, à savoir la contraction myocardique, le flux transmitral et la formation du vortex. La vorticité, tout comme l'écoulement mitral, présente deux pics (proto- et télédiastolique, Figure 58). Nous avons conservé une nomenclature similaire et avons appelé ces deux pics E_v et A_v , le suffixe v faisant référence au vortex. Chez les 12 volontaires sains, le délai E- E_v fut de 71 ± 30 ms, alors que celui A- A_v fut de 32 ± 30 ms. De même, les délais respectifs $e'-E_v$ et $a'-A_v$ (délai anneau mitral-vortex) furent de 81 ± 30 ms et 40 ± 20 ms. Il est probable que le délai télédiastolique est plus court car le vortex est déjà formé durant la contraction auriculaire. On pourrait s'attendre à ce que ces délais augmentent, c'est-à-dire que le vortex se forme plus tardivement, si la fonction de remplissage est altérée. Cette hypothèse serait à vérifier chez des sujets hypertendus. Les détails de l'étude décrite dans cette section sont disponibles dans l'article publié dans *IEEE Transactions of UFFC* (Faurie et al. 2019).

Mécaniquement et physiologiquement parlant, il est évident, et document , qu'il existe un couplage dynamique fluide-structure (sang-myocarde) au sein du ventricule gauche. Les techniques actuelles d'échocardiographie rendent non aisées l'analyse de l'écoulement intraventriculaire et la quantification de son interaction avec le myocarde. Il est fort probable qu'une connaissance approfondie, ou, à tout le moins, moins limitée de ce phénomène pourrait apporter des indications diagnostiques sur la fonction diastolique. Nous venons de voir que l' chocardiographie Doppler à haute cadence d'images, par émissions d'ondes circulaires, a le potentiel de rendre mesurable cette interaction fluide/structure cardiaque. Il devient envisageable de quantifier le flux intracardiaque, notamment par le biais de l'étude de son vortex. En outre, il est également possible de l'examiner dans un contexte tissulaire myocardique et d'étudier son interdépendance avec celui-ci. Quel qu'en soit l'usage, l' chocardiographie Doppler par émissions d'ondes larges plutôt que des ondes focalisées a probablement un fort potentiel clinique. Dans les deux sections qui suivent, je reviens à la recherche plus fondamentale et tente de montrer comment l'échocardiographie à ondes divergentes pourrait améliorer l'estimation des déplacements myocardiques.

8.3. ESTIMATION DES MOUVEMENTS MYOCARDIQUES I

Le « *speckle tracking* » par  chocardiographie (STE) est une méthode quantitative utilisée pour évaluer la dynamique du mouvement cardiaque. Il permet de mesurer les vitesses et les déformations du myocarde sur les vues court-axe ou long-axe, et fournit des informations sur la synchronisation et la fonction cardiaques (Geyer et al. 2010). Lorsque le *speckle tracking*  chocardiographique, STE, est utilisé pour estimer les déformations et taux de déformation, cette technique est également appelée « *strain imaging* » (Gorcsan III and Tanaka 2011). Le STE est un outil quantitatif essentiel dans la recherche clinique en cardiologie. Néanmoins, comme nous l'avons vu page 79, son utilisation reste très limitée en pratique clinique. Pour rappel, seule la déformation longitudinale globale (GLS, « *global longitudinal strain* ») est recommandée dans certaines cardiomyopathies. Les algorithmes de STE utilisent généralement des algorithmes de « *block matching* » (recalages locaux par correspondance de

blocs) pour suivre les « *speckles*³¹ » dans une séquence d'images ultrasonores (D'hooge 2007). Dans la pratique clinique actuelle, il est admis qu'une fréquence d'images de 50 à 80 images/s retourne des conditions optimales pour le *speckle tracking* pour un cœur au repos battant à environ 70 battements par minute (Voigt et al. 2014). Dans certaines situations, comme pour l'évaluation et la prise en charge de la coronaropathie, il peut être recommandé d'augmenter la fréquence cardiaque lors d'un examen échocardiographique, c'est-à-dire d'effectuer une échocardiographie de stress, par une épreuve d'effort ou par injection intraveineuse d'un agent inotrope positif (Marwick 2003).

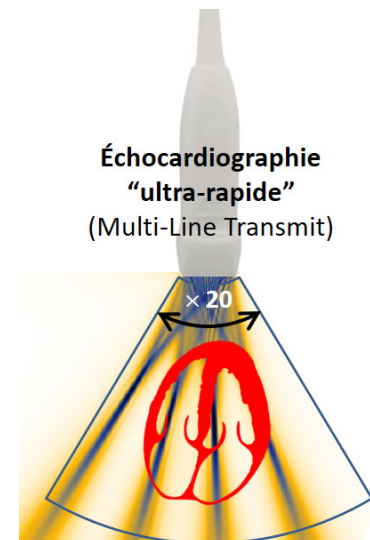
Dans un myocarde stressé, les événements mécaniques deviennent plus courts ; la fréquence d'acquisition devrait donc être augmentée (probablement proportionnellement) avec la fréquence cardiaque (jusqu'à 120-140 battements par minute) (Voigt et al. 2014). L'acquisition du myocarde ventriculaire gauche complet, à des fréquences d'images aussi élevées, est un défi avec les systèmes d'imagerie conventionnels. Pour cette raison, aucun consensus n'a été atteint quant à l'incorporation de la STE en échocardiographie de stress. L'échocardiographie à haute cadence (100 à 500 images par seconde dans nos études) par l'utilisation de fronts d'onde divergents pourrait y remédier (Andersen et al. 2016; Cikes et al. 2014).

Plusieurs techniques ont été proposées au cours des dernières années pour augmenter la fréquence des images en échocardiographie transthoracique, tout en préservant, autant que possible, leur qualité. Des séquences d'émissions basées sur des faisceaux focalisés ou non ont été proposées. La technique dite de « transmission multi-ligne » (*MLT*) en est un exemple (cf. Figure 60). Dans le schéma *MLT*, plusieurs faisceaux focalisés sont transmis simultanément dans différentes directions (Mallart and Fink 1992). L'imagerie Doppler tissulaire par cette technique *MLT*, à plus de 200 images par seconde, a récemment été rapportée (Tong et al. 2016). Comme nous l'avons vu dans les sections précédentes (Figure 53, page 84), l'imagerie ultrasonore cardiaque ultrarapide est également possible avec des ondes divergentes (Hasegawa and Kanai 2011; Papadacci et al. 2014; Porée et al. 2016). Pour rappel, afin d'obtenir des images de haute qualité par ondes non focalisées, il est essentiel de combiner de façon cohérente des images provenant de différents angles d'émission, car les images individuelles sont de qualité sous-optimale. La composition cohérente (« *coherent compounding* ») corrige les retards de phase liés aux temps de parcours aller-retour des ondes ultrasonores. Cette technique améliore la qualité d'image des tissus immobiles ou lents. Cependant, comme nous l'avons démontré dans la section 8.1, si les mouvements rapides sont négligés, des interférences destructrices peuvent dégrader le contraste et la résolution spatiale. L'intégration de la compensation de mouvement (*MoCo*) dans ce processus de composition permet d'assurer une sommation réellement cohérente et améliore ainsi considérablement la qualité de l'image (Figure 56, page 86).

³¹ Le terme « *speckle* » désigne l'aspect granuleux présent sur les images échographiques. Ceux-ci sont générés par les interférences constructives et destructives inhérentes à l'imagerie ultrasonore pour laquelle les longueurs d'onde utilisées sont plus larges que les diffuseurs tissulaires.

FIGURE 60
Échocardiographie « ultrarapide » par émission simultanée de plusieurs faisceaux focalisés (MLT = « *multi-line transmit* »).

[source : (Garcia et al. 2017)]



Revenons au STE. Cette technique, basée sur la conservation locale des *speckles*, ne peut être appliquée si des artefacts, ou une qualité d'image médiocre, compromettent la reconnaissance des *speckles* d'une image à la suivante. Comme l'illustre la Figure 56, page 86, la composition cohérente pour l'échocardiographie ultrarapide peut produire des pertes de signal significatives si le MoCo n'est pas intégré. C'est particulièrement vrai lorsque les déplacements axiaux du myocarde sont importants, notamment pendant la diastole (onde e') et les systoles auriculaire (a') ou ventriculaire (S') (cf. Figure 58, page 88). À l'inverse, les *speckles* semblent bien préservés lorsque la compensation de mouvement MoCo est prise en compte, ce qui pourrait assurer une estimation efficace des mouvements myocardiques à des fréquences cardiaques élevées. Nous avons alors émis l'hypothèse que l'échocardiographie à haute cadence, basée sur le MoCo, permet de quantifier les mouvements cardiaques rapides. Les méthodes de « *speckle tracking* » sont le plus souvent basées sur l'appariement de blocs (« *block matching* ») par corrélation croisée. Un appariement par corrélation croisée fournit des déplacements pixelliques. Un raffinement sous-pixellique est requis lorsque les déplacements d'une image à l'autre sont inférieurs à la taille du pixel. Bien que nous ayons testé trois méthodes classiques de raffinement sous-pixellique (pic de corrélation, phase de corrélation, et flux optique), seule celle basée sur le flux optique sera mentionnée dans ce rapport car cette technique a fourni les meilleurs résultats *in vivo*. Pour parodier Wikipedia, « le flux optique est le mouvement apparent des objets, surfaces et contours d'une scène visuelle, causé par le mouvement relatif entre un observateur (l'œil ou une caméra) et la scène ». Dans notre situation, la scène visuelle est représentée par les motifs de *speckles* de l'image ultrasonore, et l'observateur est la sonde ultrasonore. Nous avons utilisé une méthode très classique, celle de Lucas-Kanade, qui est une méthode différentielle. La forme différentielle du flux optique peut être déterminée en utilisant la dérivée particulaire de l'intensité locale I de l'image :

$$\frac{DI}{Dt}(x, z) = 0 \Rightarrow \frac{\partial I}{\partial t} + (\mathbf{v} \cdot \nabla)I = 0. \quad \text{EQ. 72}$$

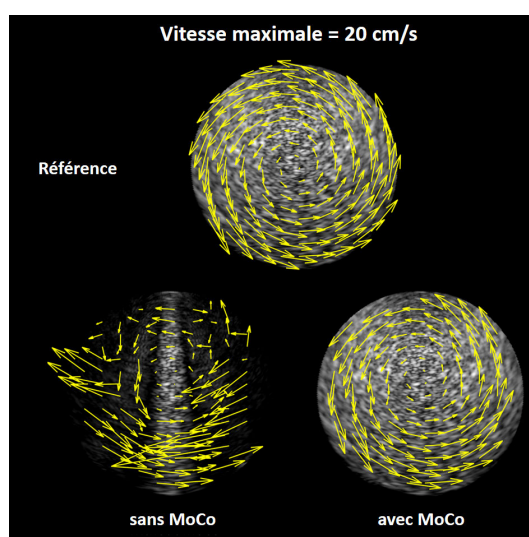
L'équation (EQ. 72) fait intervenir les dérivées temporelle et spatiales de l'intensité. Ces dernières peuvent être estimées par le biais de différences finies. Dans la méthode de Lucas-Kanade, le flux optique est supposé constant dans le voisinage local d'un pixel considéré. Les paramètres $\partial I / \partial t$ et ∇I étant

connus, la vitesse de ce pixel v est estimée en résolvant l'équation du flux optique pour tous les pixels de ce voisinage par une méthode des moindres carrés (Lucas and Kanade 1981).

Le STE a été testé avec l'échocardiographie par ondes divergentes et MoCo, telle que décrite à la section 8.1, page 84. Une cadence de 500 images/s a été obtenue. Les déplacements locaux ont été déterminés par STE à partir des enveloppes réelles (amplitudes des signaux I/Q après sommation cohérente). Chaque cartographie de déplacements a été obtenue en utilisant 20 images consécutives par sommation des corrélations croisées, et raffinement sous-pixellique par la méthode du flux optique. Le STE a d'abord été validé, *in vitro*, sur un disque rotatif, de 10 cm de diamètre, imitant des vitesses myocardiques normales à supérieures à la normale. Le STE à haute cadence d'images (« *high-frame-rate speckle tracking echocardiography* ») a ensuite été analysé, *in vivo*, sur le ventricule gauche de dix volontaires sains. Comme lors de nos études précédentes, les signaux ultrasonores ont été générés et acquis à l'aide d'un scanner Verasonics. Outre les déplacements (vectoriels) myocardiques, la déformation longitudinale globale (GLS) a également été déterminée, celle-ci étant considérée comme un marqueur robuste de la fonction systolique, comme nous en avons discuté auparavant. Pour rappel, le GLS reflète la contraction longitudinale relative (en pourcentage) du myocarde. Le pic systolique de GLS est autour de -20% chez les sujets normaux. Les courbes temporelles de GLS, ainsi que leur pic systolique, mesurés par échocardiographie à 500 images/s ont été comparés à ceux obtenus avec un scanner clinique (GE Healthcare, Vivid q, ~80 images/s) et le logiciel commercial EchoPAC (GE Healthcare). Nous avons confirmé, sur le disque *in vitro*, que le STE à 500 images/s est fonctionnel quand la compensation de mouvement MoCo est intégrée. Sans grande surprise, nous avons également constaté que la MoCo était essentielle en présence de grands mouvements (Figure 61). Des erreurs relatives autour de 5-7 % ont été notées dans la direction axiale (c.-à-d. dans la direction de propagation des fronts d'onde), et ce, pour des amplitudes de vitesse pouvant atteindre 30 cm/s. Dans la direction perpendiculaire, ces erreurs relatives furent de 12 à 18 %.

FIGURE 61
STE (« *speckle tracking echocardiography* ») à 500 images/s (*in vitro*) sur une rotation rigide. MoCo = *motion compensation*.

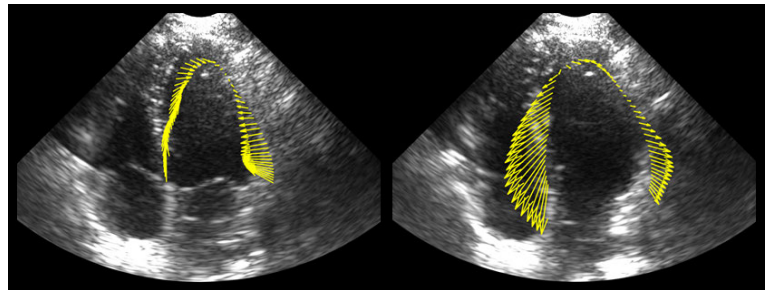
[source : (Joos et al. 2018)]



Le STE a également été concluant chez les dix volontaires, en particulier avec la méthode sous-pixellique basée sur le flux optique. La Figure 62 illustre un exemple en pics de systole et de diastole. La

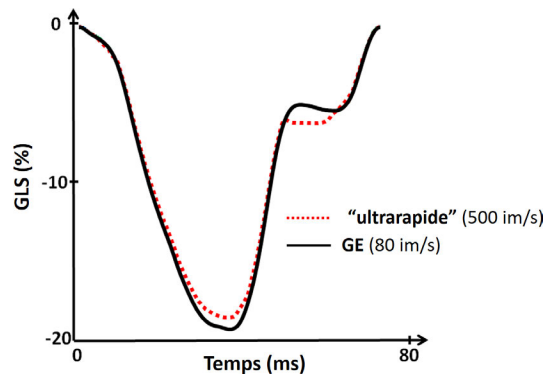
courbe de GLS correspondante fut quasiment similaire à celle obtenue avec l'appareil ultrasonore clinique (Figure 63), ce qui tend à confirmer l'efficacité de notre méthode à haute cadence d'images. Les pics de GLS qui furent obtenus chez les 10 volontaires sont représentés sur la Figure 64 et comparés avec ceux déterminés par la méthode standard. Bien qu'un test de Student apparié ne montre pas de différence significative ($p = 0.33$), une plus large variance a toutefois été observée avec la méthode proposée par rapport à la méthode conventionnelle. La méthodologie et les résultats de l'étude décrite dans cette section sont disponibles en détail dans l'article publié dans *IEEE Transactions of UFFC* (Joos et al. 2018). Puisque le Doppler tissulaire est disponible par le procédé MoCo, il nous a paru judicieux d'utiliser cette information et de le combiner avec la mesure fournie par le flux optique pour améliorer la précision du STE à haute cadence d'images. Cette approche est décrite dans la prochain section.

FIGURE 62
Exemple de STE (« *speckle tracking echocardiography* ») à 500 images/s *in vivo*, sur un volontaire sain. Gauche = systole ; Droite = diastole.



[source : (Joos et al. 2018)]

FIGURE 63
Courbes de GLS (« *global longitudinal strain* »), chez un volontaire sain, par STE (« *speckle tracking echocardiography* ») standard (GE) ou à 500 images/s (Verasonics).

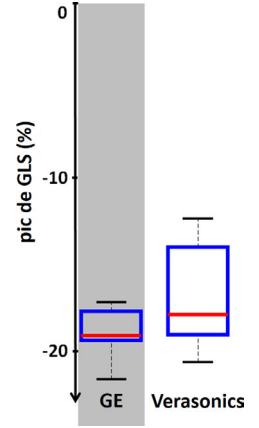


[source : (Joos et al. 2018)]

FIGURE 64

Pics de GLS (« *global longitudinal strain* »), chez dix volontaires sains, par STE (« *speckle tracking echocardiography* ») standard (GE) ou à 500 images/s (Verasonics).

[source : (Joos et al. 2018)]



8.4. ESTIMATION DES MOUVEMENTS MYOCARDIQUES II

Pour améliorer la performance des méthodes de flux optique sur les images ultrasonores, Porrás *et al.* et Tavakoli *et al.* (Tavakoli et al. 2014; Porrás et al. 2016) ont récemment proposé sa combinaison avec l'imagerie Doppler tissulaire (TDI = « *tissue Doppler imaging* ») en utilisant des séquences entrelacées de mode B et TDI. En utilisant l'imagerie ultrasonore conventionnelle, ces séquences duplex sont limitées par leur fréquence d'images relativement faible (<30 images/s). Nous nous sommes inspirés de ces travaux pour développer une technique robuste d'estimation des mouvements myocardiques par échocardiographie ultrarapide.

Dans cette section, est décrite la méthode de régularisation que nous avons proposée (Porée et al. 2018) pour reconstruire les champs de vecteurs vitesse myocardiques pour l'échocardiographie-MoCo à partir d'ondes divergentes. Bénéficiant de la nature duplex intrinsèque de la méthode d'échocardiographie que nous avons développée (Porée et al. 2016), décrite à la section 8.1, page 84, les modes B et TDI ont été combinés dans une approche d'optimisation. Il s'agit, en quelque sorte, d'une extension de l'algorithme classique d'Horn-Schunck (Horn and Schunck 1981; Le Tarnec et al. 2014) adaptée à l'échocardiographie ultrarapide. C'est une approche globale qui consiste à minimiser une fonctionnelle, définie comme la somme pondérée de :

1. la norme ℓ^2 de la dérivée matérielle de l'intensité (flux optique, cf. EQ. 72 page 91) des enveloppes réelles (images en mode B), pour évaluer les composantes 2-D des vitesses,
2. la norme ℓ^2 des résidus des vitesses tissulaires axiales Doppler, pour améliorer la précision de l'estimateur,
3. un terme de régularisation quadratique qui impose un lissage spatial sur les champs des vecteurs vitesse.

Mathématiquement parlant, il nous faut déterminer un champ de vitesses $\hat{\vec{v}}$, de composantes (\hat{v}_x, \hat{v}_z) , qui estime le champ de vitesses réel \vec{v} , de composantes (v_x, v_z) . Le problème de minimisation s'écrit :

$$\hat{\vec{v}} = \arg \min_{\vec{v}} J(\vec{v}), \quad \text{EQ. 73}$$

où la fonction coût J est définie ainsi :

$$\begin{aligned}
J(\vec{v}) &= (1 - \lambda_1) J_{\text{of}}(\vec{v}) + \lambda_1 J_{\text{D}}(\vec{v}) + \lambda_2 J_{\text{Reg}}(\vec{v}) \\
&= (1 - \lambda_1) \underbrace{\int_{\Omega} \omega_{\text{of}} (\vec{d}_{\text{of}} \cdot \vec{v} - v_{\text{of}})^2}_{1) \text{ flux optique}} + \lambda_1 \underbrace{\int_{\Omega} \omega_{\text{D}} (\vec{d}_{\text{D}} \cdot \vec{v} - v_{\text{D}})^2}_{2) \text{ ajustement aux vitesses Doppler}} + \dots \\
&\quad \lambda_2 \underbrace{\int_{\Omega} \{(\vec{\nabla} \text{div}(\vec{v}))^2 + (\vec{\nabla} \text{curl}(\vec{v}))^2\}}_{3) \text{ contrainte de lissage}}.
\end{aligned} \tag{EQ. 74}$$

1. Le premier terme J_{of} est liée à l'équation du flux optique (EQ. 72). $\vec{d}_{\text{of}} = \vec{\nabla}I / \|\vec{\nabla}I\|$ représente le gradient normalisé de l'intensité. Il donne l'orientation locale de la texture de l'image. $v_{\text{of}} = -\partial_t I / \|\vec{\nabla}I\|$ est la vitesse apparente (optique) le long de la direction \vec{d}_{of} . La normalisation par $\|\vec{\nabla}I\|$ assure que la fonctionnelle possède la dimension d'une vitesse au carré.
2. Le second terme J_{D} assure l'ajustement aux vitesses Doppler. \vec{d}_{D} est un vecteur unitaire qui représente la direction de l'axe Doppler.
3. Le dernier terme J_{Reg} comporte des dérivées partielles de second ordre avec des termes croisés. Il favorise des champs de vitesses spatialement lisses et régularise le problème inverse.

Les divergences et rotationnels présents dans le troisième terme J_{Reg} s'écrivent, $\text{div}(\vec{v}) = \partial_x v_x + \partial_z v_z$ et $\text{curl}(\vec{v}) = -\partial_z v_x + \partial_x v_z$. Nous avons utilisé une méthode itérative de pondération pour rejeter les valeurs aberrantes locales (« *outliers* ») qui pourraient apparaître en raison des mouvements hors plan, *clutter* ou bruit d'acquisition. Les fonctions poids associées au flux optique et aux vitesses Doppler (ω_{of} et ω_{D}) ont été initialisées en utilisant l'expression :

$$\omega_0 = \frac{2V_{\text{N}} - \sigma_{\text{D}}}{2V_{\text{N}} + \sigma_{\text{D}}}, \tag{EQ. 75}$$

où V_{N} est la vitesse de Nyquist et σ_{D} l'écart-type Doppler tissulaire. Puisque $\sigma_{\text{D}} \in [0, 2V_{\text{N}}]$, la pondération initiale $\omega_0 \in [0, 1]$. Ces poids réduisent la contribution des échantillons présentant une large variance Doppler. Les poids ont ensuite été mis à jour, de manière itérative, en utilisant les résidus calculés à la $i^{\text{ème}}$ étape : $r_{\text{of}}^i = \vec{d}_{\text{of}} \cdot \vec{v}^i - v_{\text{of}}$ et $r_{\text{D}}^i = \vec{d}_{\text{D}} \cdot \vec{v}^i - v_{\text{D}}$. Une fonction bisquare $\rho(r) = (1 - (r/(6m))^2)^2$, où m est l'écart absolu médian (« *median absolute deviation* »), permet d'assigner des poids faibles aux données ayant des résidus élevés :

$$\omega_{\text{of}}^{i+1} = \omega_0 \cdot \rho(r_{\text{of}}^i), \quad \omega_{\text{D}}^{i+1} = \omega_0 \cdot \rho(r_{\text{D}}^i). \tag{EQ. 76}$$

En pratique, deux ou trois itérations suffisent pour assurer la robustesse de l'algorithme aux valeurs aberrantes. La résolution de (EQ. 76) est similaire à celle de l' λ VFM global (EQ. 59, page 66). Une solution du problème de minimisation (EQ. 76) a été calculée sur une grille Cartésienne régulière de taille $(M \times N)$ avec des pas axiaux h_z et latéraux h_x constants. Les opérateurs différentiels de la fonction de coût (EQ. 76) ont été approximés par leur contrepartie discrète, au moyen de stencils à trois points. En utilisant la norme ℓ_2 , le schéma discrétisé est alors réduit à un système linéaire, comme illustré ci-après. Les matrices qui interviennent (notation en caractères majuscules gras) sont toutes de taille $(M \times N)$.

- La matrice \mathbf{V}_{of} contient les vitesses du flux optique définies plus haut.
- La matrice \mathbf{V}_D contient les vitesses Doppler tissulaires (négatives, cf. EQ. 51 page 62).
- \mathbf{V}_x et \mathbf{V}_z contiennent les vitesses latérales et axiales à estimer.
- $\mathbf{D}_{\text{of},x}$, $\mathbf{D}_{\text{of},z}$ contiennent les composantes latérales et axiales du vecteur unitaire \vec{d}_{of} explicité plus haut.
- $\mathbf{D}_{D,x}$, $\mathbf{D}_{D,z}$ contiennent les composantes latérales et axiales du vecteur unitaire \vec{d}_D décrivant l'axe Doppler.

Les vecteurs colonnes (notation en caractères minuscules gras) qui leur sont associées sont tous de taille $(MN \times 1)$ et sont obtenus par vectorisation (opérateur vec) :

$$\mathbf{v}_D = \text{vec}(\mathbf{V}_D), \mathbf{v}_{\text{of}} = \text{vec}(\mathbf{V}_{\text{of}}), \mathbf{v}_x = \text{vec}(\mathbf{V}_x), \mathbf{v}_z = \text{vec}(\mathbf{V}_z), \mathbf{d}_{D,x} = \text{vec}(\mathbf{D}_{D,x}), \mathbf{d}_{D,z} = \text{vec}(\mathbf{D}_{D,z}), \\ \mathbf{d}_{\text{of},x} = \text{vec}(\mathbf{D}_{\text{of},x}), \mathbf{d}_{\text{of},z} = \text{vec}(\mathbf{D}_{\text{of},z}).$$

Tout comme nous l'avons fait pour l'IVFM global, nous définissons par \mathbf{I}_k , la matrice identité de taille $(k \times k)$, et $\mathbb{1}_k$, le vecteur colonne ne contenant que des 1 et de taille $(k \times 1)$. Pour rappel, les produits d'Hadamard (terme à terme) et de Kronecker sont notés \circ et \otimes . Les matrices de taille $(k \times k)$ des opérateurs dérivés du premier et du second ordre, basés sur un stencil à trois points, sont notées $\dot{\mathbf{D}}_k$ et $\ddot{\mathbf{D}}_k$. On note enfin $\mathbf{v} = [\mathbf{v}_x^T \ \mathbf{v}_z^T]^T$ le vecteur colonne de taille $(2MN \times 1)$, solution discrète du problème de minimisation. La dérivation mathématique du système linéaire est décrite en détail dans l'annexe de l'article publié dans *IEEE Transactions of Medical Imaging* (Porée et al. 2018). En utilisant ces notations, la fonction coût discrétisée peut s'écrire :

$$J(\mathbf{v}) = (1 - \lambda_1)(\mathbf{Q}_{\text{of}}\mathbf{v} - \mathbf{v}_{\text{of}})^T \mathbf{W}_{\text{of}}^i (\mathbf{Q}_{\text{of}}\mathbf{v} - \mathbf{v}_{\text{of}}) + \lambda_1(\mathbf{Q}_D\mathbf{v} - \mathbf{v}_D)^T \mathbf{W}_D^i (\mathbf{Q}_D\mathbf{v} - \mathbf{v}_D) + \lambda_2(\mathbf{v}^T \mathbf{Q}_{\nabla\text{div}}^T \mathbf{Q}_{\nabla\text{div}} \mathbf{v} + \mathbf{v}^T \mathbf{Q}_{\nabla\text{curl}}^T \mathbf{Q}_{\nabla\text{curl}} \mathbf{v}), \quad \text{EQ. 77}$$

où $\mathbf{W}_{\text{of}}^i = \text{diag}(\omega_{\text{of}}^i)$ et $\mathbf{W}_D^i = \text{diag}(\omega_D^i)$ sont des matrices diagonales de taille $(MN \times MN)$ qui contiennent les poids locaux associés au flux optique et aux vitesses Doppler. \mathbf{Q}_{of} et \mathbf{Q}_D sont deux matrices creuses de taille $(MN \times 2MN)$, et $\mathbf{Q}_{\nabla\text{div}}$ et $\mathbf{Q}_{\nabla\text{curl}}$ des matrices de taille $(2MN \times 2MN)$. Les matrices \mathbf{Q} sont définies ainsi (se référer à l'annexe de (Porée et al. 2018) pour plus de détails) :

$$\mathbf{Q}_{\text{of}} = [\text{diag}(\mathbf{d}_{\text{of},x}) \quad \text{diag}(\mathbf{d}_{\text{of},z})] \\ \mathbf{Q}_D = [\text{diag}(\mathbf{d}_{D,x}) \quad \text{diag}(\mathbf{d}_{D,z})] \\ \mathbf{Q}_{\nabla\text{div}} = \begin{bmatrix} \frac{1}{h_x^2} (\ddot{\mathbf{D}}_N \otimes \mathbf{I}_M) & \frac{1}{h_z h_x} (\dot{\mathbf{D}}_N \otimes \dot{\mathbf{D}}_M) \\ \frac{1}{h_z h_x} (\dot{\mathbf{D}}_N \otimes \dot{\mathbf{D}}_M) & \frac{1}{h_z^2} (\mathbf{I}_N \otimes \ddot{\mathbf{D}}_M) \end{bmatrix} \\ \mathbf{Q}_{\nabla\text{curl}} = \begin{bmatrix} -\frac{1}{h_z h_x} (\dot{\mathbf{D}}_N \otimes \dot{\mathbf{D}}_M) & \frac{1}{h_x^2} (\ddot{\mathbf{D}}_N \otimes \mathbf{I}_M) \\ -\frac{1}{h_z^2} (\mathbf{I}_N \otimes \dot{\mathbf{D}}_M) & \frac{1}{h_z h_x} (\dot{\mathbf{D}}_N \otimes \dot{\mathbf{D}}_M) \end{bmatrix} \quad \text{EQ. 78}$$

La minimisation de la fonction coût $J(\mathbf{v})$ (EQ. 77 et EQ. 78) donne le système linéaire suivant :

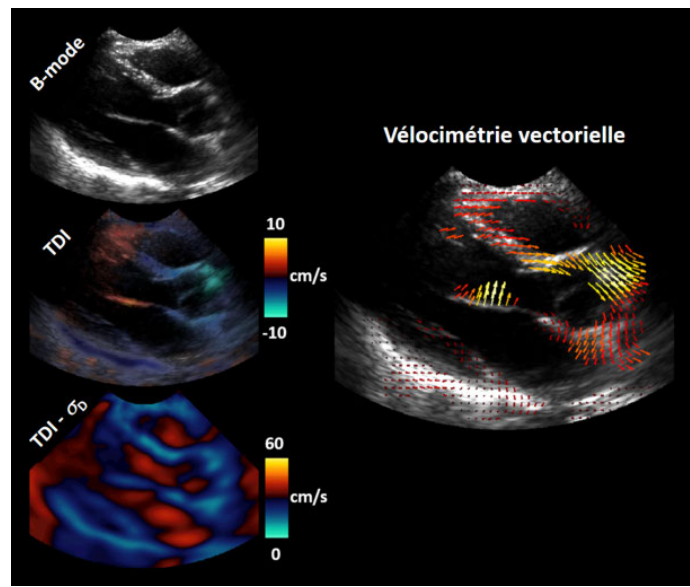
$$\mathbf{A}\mathbf{v} = \mathbf{b}, \text{ avec} \\ \mathbf{A} = (1 - \lambda_1) \mathbf{Q}_{\text{of}}^T \mathbf{W}_{\text{of}} \mathbf{Q}_{\text{of}} + \lambda_1 \mathbf{Q}_D^T \mathbf{W}_D \mathbf{Q}_D + \lambda_2 (\mathbf{Q}_{\nabla\text{div}}^T \mathbf{Q}_{\nabla\text{div}} + \mathbf{Q}_{\nabla\text{curl}}^T \mathbf{Q}_{\nabla\text{curl}}), \quad \text{EQ. 79} \\ \text{et } \mathbf{b} = (1 - \lambda_1) \mathbf{Q}_{\text{of}}^T \mathbf{W}_{\text{of}} \mathbf{v}_{\text{of}} + \lambda_1 \mathbf{Q}_D^T \mathbf{W}_D \mathbf{v}_D.$$

La matrice \mathbf{A} est creuse, symétrique et de taille $(2MN \times 2MN)$, et \mathbf{b} est un vecteur colonne de taille $(2MN \times 1)$. Le paramètre λ_1 a été fixé à $\lambda_1 = 0.5$. Le paramètre λ_2 a été déterminé à partir de la fréquence de coupure d'un filtre spatial passe-bas, choisi en fonction de la résolution spatiale, tel qu'expliqué dans (Porée et al. 2018). Pour récapituler, la méthode que nous avons développée permet, à partir des données issues de l'échocardiographie à ondes divergentes avec MoCo, d'obtenir un champ vectoriel de vitesses tissulaires sur le plan de l'image (Figure 65).

FIGURE 65

La méthode de minimisation fournit une cartographie vectorielle des vitesses myocardiques, à haute cadence d'images (500 images/s). Elle se base sur les images B-mode, le Doppler tissulaire (TDI, « tissue Doppler imaging »), et la variance Doppler (TDI- σ_D).

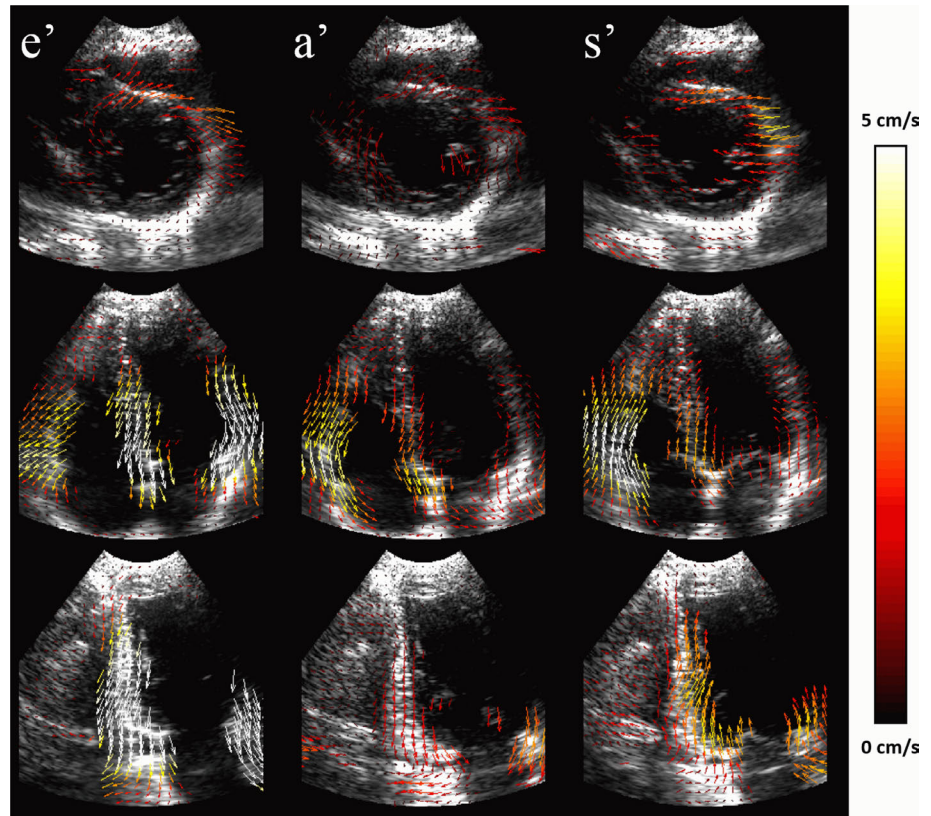
[source : (Porée et al. 2018)]



Comme pour la méthode classique de l'appariement de blocs décrite dans la section précédente (8.3, page 89), l'approche globale combinant flux optique et Doppler (appelons la *foD*) a été validée sur le disque rotatif, jusqu'à des vitesses atteignant 20 cm/s. Les signaux ultrasonores ont été générés et acquis en utilisant l'appareil ultrasonore Verasonics. La méthode *foD* a également été testée chez cinq volontaires sains. N'ayant pas de référence, nous avons comparé, pour chaque sujet, les vues long-axe parasternale et apicale. Pour ces vues, les composantes de vitesse v_x de l'une sont les v_z de l'autre et vice versa. Cette approche méthodologique permet d'analyser la précision de l'estimation des composantes latérales v_x . Les résultats *in vitro* (se référer à (Porée et al. 2018) pour les détails) montrent que la méthode *foD* est plus précise (biais et variance moindres) que l'appariement de blocs par corrélation croisée. La méthode *foD* bénéficie en effet des vitesses Doppler et du *speckle tracking* par flux optique. Elle est également moins sensible au bruit du fait de la présence du terme de lissage. La Figure 66 illustre différentes vues échographiques de cartographie vectorielle, chez un sujet sain, réalisées durant les pics de diastole (e' et a') et systole (S') ventriculaires. La figure qui suit (Figure 67) compare les vues apicales et parasternales en pic de systoles auriculaires (a') et ventriculaires (S'), obtenues chez ce même volontaire.

FIGURE 66
 Vitesses myocardiques, à haute cadence d'images (500 images/s), chez un volontaire sain. Les colonnes e', a' et S' correspondent aux pics diastolique et systolique. La 1^{ère} ligne représente une vue court-axe. Les deux suivantes sont des vues apicales « quatre cavités » et « deux cavités ».

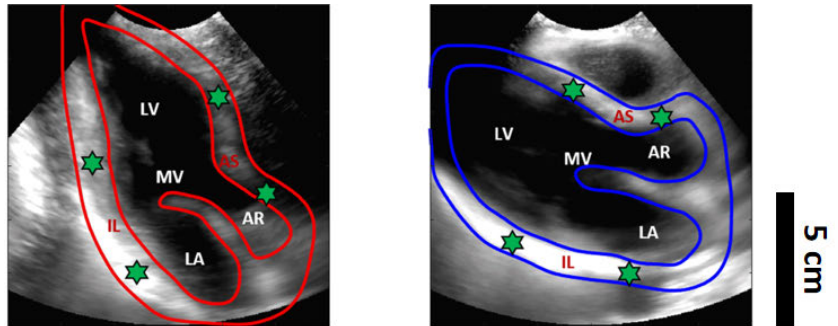
[source : (Porée et al. 2018)]



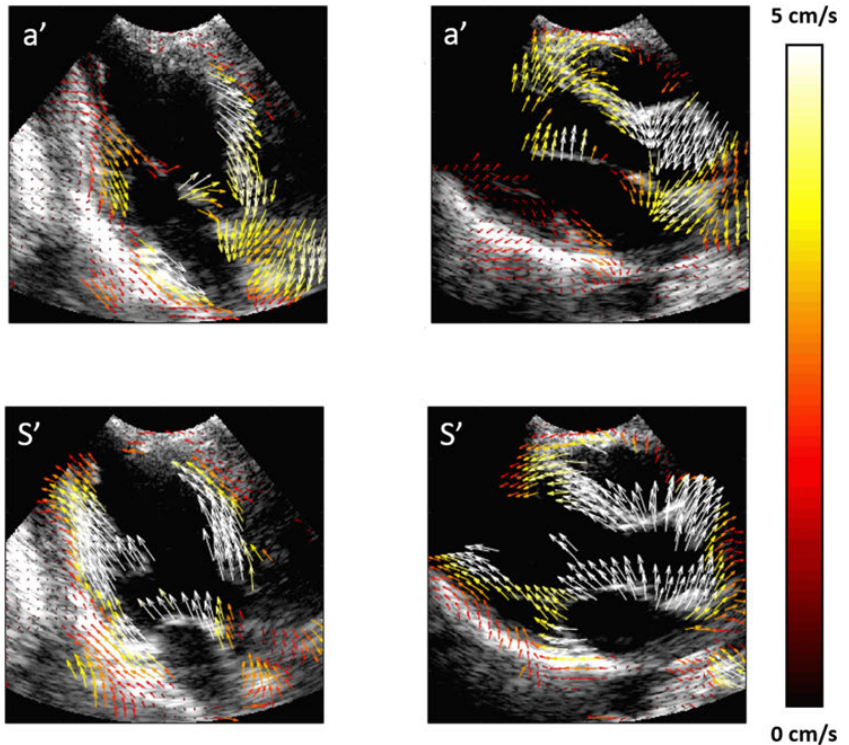
Nos résultats, en adéquation avec l'étude précédente basée sur l'appariement de blocs, confirment que la vélocimétrie myocardique est possible, et précise, avec la méthode d'échocardiographie ultrarapide (500 images/s) par émission d'ondes circulaires. Ils démontrent que l'estimation des vitesses myocardiques pourrait bénéficier d'une méthode globale, avancée, combinant *speckle tracking* par flux optique et Doppler tissulaire. En effet, la méthode de minimisation proposée semble réduire le biais et la variance de l'estimateur. La méthodologie et les résultats de l'étude décrite dans cette section sont disponibles en détail dans l'article publié dans *IEEE Transactions of Medical Imaging* (Porée et al. 2018).

FIGURE 67

Les vues long-axe apicale et paras-ternale à 3 cavités représentent le même plan cardiaque à partir de deux points de vue différents (première rangée). Les deux vues ont été recalées à l'aide de marqueurs anatomiques (étoiles vertes) pour une validation quantitative.



[source : (Porée et al. 2018)]



8.5. « ET ALORS ? », DEMANDE LE CLINICIEN

Le lecteur ou la lectrice, qu'il ou qu'elle soit étudiante, chercheuse, clinicienne ou simplement tombée par hasard sur ce mémoire, se repose probablement la sempiternelle question « *Well, so what?* ». Cette question est légitime pour deux raisons. Tout d'abord, quel est l'intérêt d'obtenir une cadence pouvant atteindre 500 images/s ? Alors que les systèmes actuels peuvent produire près de 100 images/s et que les cardiologues s'en contentent largement. Ils doivent même parfois réduire la cadence pour améliorer le *speckle tracking* ! Il doit aussi être rappelé que l'échocardiographie ultrarapide ne rend pas plus rapide et n'améliore pas les modes Doppler spectraux continu et pulsé. En second lieu, comme nous en avons discuté auparavant, l'estimation complète des déplacements (et des déformations) myocardiques ne peut être utilisée en routine clinique à cause de la faible reproductibilité des algorithmes. C'est pourquoi, seule la déformation globale donnée par le paramètre GLS est recommandée. Pourquoi donc proposer un énième estimateur de mouvements du myocarde ?

Nombre de chercheurs, alors qu'ils savent démontrer un scepticisme non voilé envers les travaux de leurs pairs, ont la faculté de faire preuve d'un optimisme exacerbé lorsqu'il s'agit de leurs propres projets. À l'image de ces chercheurs, manifestons donc notre enthousiasme, et tentons de répondre à nos évaluateurs défiants.

L'échocardiographie ultrarapide, nous l'avons vu, ne se résume pas aux simples images B-mode en niveaux de gris. Il rend par exemple possible la combinaison de plusieurs modes (Doppler de couleur, Doppler spectral, B-mode) en un même cycle cardiaque. Bien que cela reste pour le moment hypothétique, des mesures précises des déphasages entre la dynamique de la paroi et celle du fluide pourraient améliorer l'évaluation de la fonction cardiaque. Cette analyse du couplage paroi/sang pourrait aussi être réalisée en échocardiographie de stress, ce qui serait d'un réel intérêt clinique. Il serait pertinent d'évaluer l'impact clinique de tels paramètres de déphasage. Quant au *speckle tracking*, nous avons clairement démontré qu'il est réalisable à 400-500 images/s. Même si nous nous sommes limités à des volontaires sains et au repos, il est fort probable que nos méthodes soient applicables chez des patients sous conditions de stress (effort ou agent inotrope positif). Le GLS pourrait alors, en théorie, être déterminé quelles que soient les conditions hémodynamiques. Néanmoins, rien ne prouve que notre algorithme serait plus reproductible qu'un autre pour une estimation exhaustive des déplacements. En se reposant sur nos résultats actuels, il est impossible de conclure qu'il serait mieux adapté que les méthodes conventionnelles pour l'évaluation des déformations myocardiques régionales.

Il est à noter que toutes les nouvelles techniques ultrasonores décrites dans ce mémoire entrent dans le cadre de l'échocardiographie bidimensionnelle et pourraient être généralisées pour des volumes et voxels. Or, l'échocardiographie 3-D (conventionnelle) est en plein essor et fait l'objet de nombreuses publications cliniques. Sa principale limite est sa faible résolution temporelle. Plusieurs cycles cardiaques successifs doivent être combinés, avec les problèmes pratiques et numériques qui en résultent, pour obtenir une séquence exploitable (mesures de volumes, déformations...). C'est probablement dans ce domaine que les avancées en échocardiographie à haute cadence d'images pourraient avoir un impact clinique significatif. Pour citer une répercussion clinique simple, une mesure précise de la fraction d'éjection – celle-ci est actuellement basée sur deux mesures planaires – serait réalisable, en échocardiographie de stress ou de repos. L'échocardiographie 3-D par émission d'ondes sphériques demeure limitée à l'heure actuelle, essentiellement pour des raisons techniques. L'utilisation de plusieurs centaines de canaux de réception rendent la pratique encombrante en terme d'équipements et de post-traitements des données (Jensen et al. 2013; Provost et al. 2014; Petrusca et al. 2017). Ces limites techniques seront vraisemblablement résolues dans quelques années.

8.6. LIEN AVEC MES TRAVAUX ACTUELS ET FUTURS

Lorsque que j'étais directeur de recherche à Montréal, mes étudiants et moi avons passé plusieurs années sur l'échocardiographie à haute cadence. La liste des publications majeures a été mentionnée en début de chapitre. Avec le recul, le papier clef est celui décrivant la compensation de mouvements, lors du processus de sommation cohérente, et publié dans *IEEE Transactions of Medical Imaging* en 2016 (Porée et al. 2016). L'obtention d'images échocardiographiques de haute qualité à plus de 200 images par seconde nous a donné l'opportunité d'aborder plusieurs projets de recherche relatifs aux mouvements cardiaques et intracardiaques. Sans humilité aucune, j'affirmerais que nous avons réalisé les meilleures images cardiaques de la communauté ultrasonore avec un appareil échographique de recherche. Outre la technique du MoCo, nous le devons en partie à la forte collaboration que nous avons avec les cardiologues. Ils et elles se sont remarquablement adapté-e-s au Verasonics. Mon opinion est que, techniquement, nous en avons fait le tour. Toute étude supplémentaire au sujet de quelques améliorations serait fort probablement jugée incrémentale. L'étape suivante qui viendrait logiquement serait de répondre à nos cliniciens : « Et alors ? » Il serait essentiel de leur démontrer que l'échocardiographie à haute cadence peut avoir un impact majeur sur l'évaluation de la fonction cardiaque. Par exemple, comme il a déjà été mentionné, par le biais de paramètres de déphasage paroi/fluide ou par son utilisation en échographie de stress. Certes, mais nous nous confrontons à un obstacle de taille : l'utilisation d'un échographe de recherche au chevet du patient. Il serait très laborieux de réaliser une étude, avec un scanner Verasonics, sur une population suffisamment large pour démontrer un intérêt statistiquement significatif. Cette visée me paraît périlleuse et très ambitieuse. Pour être honnête, je ne suis pas très enclin à me lancer dans une telle entreprise au vu des difficultés qui seront rencontrées : démarches administratives fastidieuses, locaux non adaptés à l'accueil de patients, et disponibilité limitée des cardiologues liée à leur surcharge clinique.

Une voie alternative est de poursuivre les études techniques en l'adaptant à l'imagerie 3-D rapide. C'est la voie actuellement empruntée par l'équipe d'imagerie ultrasonore de CREATIS, notamment avec les travaux antérieurs de plusieurs étudiant-e-s. Il n'est pas judicieux que je m'y engage, du moins, en tant que porteur de projet. Hervé Liebgott et Barbara Nicolas de CREATIS dirigent ou codirigent actuellement plusieurs projets à cet égard. Tous deux m'offrent l'occasion de pouvoir intervenir en tant que collaborateur ou co-superviseur. Il est vraisemblable que je risque de m'écarter peu à peu de l'échocardiographie dite ultrarapide pour me consacrer à l'écoulement cardiovasculaire et ses potentiels impacts cliniques. Je fais le pari que mes travaux antérieurs sur l'échographie cardiaque à haute cadence inspireront des ingénieurs de GE Healthcare ou Philips, au même titre que mes travaux sur l'VF-M ont encouragé ceux d'Hitachi. Cela semble par ailleurs être le cas d'après mes discussions avec certains d'entre eux. Comment je compte consacrer mes prochaines années de recherche est décrit dans le prochain et dernier chapitre. Je les souhaite, en grande partie, cliniques. Bien entendu, je ne peux me résoudre à quitter la recherche fondamentale. Les lecteurs et lectrices auront en effet constaté combien j'aime manipuler des équations.

9. TEMPORI SERVIRE

Ce chapitre est consacré à certains de mes futurs objectifs de recherche, ou pour être précis, à ceux que j'envisage d'atteindre. Deux des projets sont menés par deux étudiants au doctorat que je codirige (Charles Jabour et Florian Vixège). Charles et Florian sont actuellement sous la direction de Didier Vray dans l'équipe d'imagerie ultrasonore de CREATIS. Le projet de Charles concerne l'estimation de la résistance coronarienne par l'analyse d'images du fond d'œil. Il sera décrit dans la seconde section de ce chapitre. Florian est en charge de développer et de valider l'*i*VFM 3-D, une version tridimensionnelle de l'*i*VFM n°2 décrite à la section 7.2, page 66. Ce projet est décrit à la troisième section de ce chapitre. Dans la première section, je présenterai un thème de recherche en cours avec les cardiologues interventionnels de l'hôpital de la Croix-Rousse (Pierre Lantelme et Brahim Harbaoui). Il découle d'une étude sur les sténoses coronaires, que j'ai menée avec eux et d'autres cardiologues dès mon arrivée à Lyon (Garcia et al. 2019). Enfin, dans la quatrième et dernière section, je présenterai d'autres projets relatifs à l'imagerie ultrasonore et en cours de réalisation. Il va de soi qu'à moyen terme, certains projets pourraient être modifiés, abandonnés ou élargis. D'autres, au contraire, pourraient être ajoutés. Ce chapitre indique mes objectifs au moment de la rédaction de ce mémoire d'H.D.R. Ceux-ci seront certainement différents dans les années à venir, selon les aléas scientifiques et au gré des circonstances et opportunités.

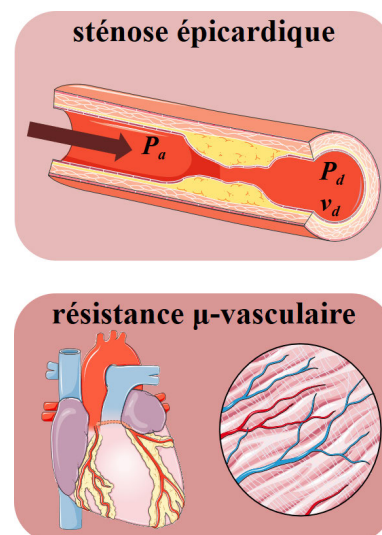
9.1. TO STENT OR NOT TO STENT?

Parmi les maladies cardiovasculaires, la coronaropathie (maladie coronarienne) est la maladie la plus courante. Une coronaropathie stable est associée à un rétrécissement (sténose) des artères du cœur occasionné par la formation de plaques athérosclérotiques (Figure 68). Les principales sociétés de médecins recommandent une intervention percutanée pour traiter les sténoses coronariennes. L'intervention coronarienne percutanée (emploi d'un stent) est une intervention minimalement invasive, non chirurgicale, guidée par des images radiographiques. En France, 226 patients pour 100,000 habitants ont subi une intervention coronarienne percutanée en 2014, et ce nombre annuel est toujours en augmentation (Wilkins et al. 2017).

FIGURE 68

Une ischémie myocardique peut être engendrée par une sténose épiscopardique (phénomène local) et/ou une résistance accrue au niveau de la circulation microvasculaire (phénomène diffus).

[source : (Garcia et al. 2019)]



En présence d'une sténose, le cardiologue doit choisir entre un soulagement de la sténose (intervention coronarienne percutanée, voire pontage) ou un traitement médical. Cette décision est basée de préférence sur l'ischémie liée à la sténose et le risque de complication aiguë (rupture/érosion de la plaque, thrombose). L'évaluation directe d'une sténose coronarienne repose communément sur l'angiographie coronaire fournie par la coronarographie. La quantification du rétrécissement sténotique peut être visuelle ou automatisée. Cette approche est dans la plupart des cas insuffisante pour établir un diagnostic complet. La *FFR* est donc préconisée pour estimer si une lésion coronarienne peut causer une ischémie myocardique (De Bruyne and Sarma 2008). Cette technique, disponible en routine clinique, est actuellement utilisée dans 15% des angiographies en France. La *FFR* est une mesure invasive de la sévérité d'une sténose coronarienne épiscopardique. Elle représente le rapport entre la pression distale (P_d) et la pression proximale (= aortique, P_a) ($FFR = P_d/P_a$, Figure 68) déterminée pendant une hyperémie induite pharmacologiquement. La *FFR* est mesurée au cours d'une coronarographie en introduisant un guide de pression. Il est désormais reconnu qu'une stratégie de revascularisation guidée par la *FFR* réduit significativement les événements et les procédures par rapport à un diagnostic basé sur une simple mesure géométrique. Une lésion avec une $FFR \leq 0.80$ est généralement jugée ischémique, alors qu'il est admis qu'une lésion avec une $FFR > 0.80$ est peu susceptible de produire une ischémie myocardique. Cependant, comme nous le verrons, la *FFR* ne peut à elle seule prédire l'ischémie cardiaque avec précision puisque cet indice ne tient pas compte de certaines informations sur le débit.

La réserve coronarienne (*CFR*) reflète la capacité vasodilatatrice du réseau microvasculaire coronaire. Elle est définie comme le rapport entre le débit sanguin coronaire hyperémique (maximal) et le débit coronaire au repos. Une *CFR* anormale peut être due à un rétrécissement des artères coronaires épiscopardiques (sténose) et/ou peut refléter un dysfonctionnement de la microcirculation coronaire. Outre la *FFR*, l'impact d'une sténose épiscopardique sur la perfusion myocardique peut être évalué par la *CFR*, estimée par un guide Doppler ou par thermodilution. Tout comme une $FFR \leq 0.8$, une $CFR < 2$ permet de distinguer les lésions coronariennes susceptibles de déclencher une ischémie myocardique (Ferrari et al. 1999). Mais les choses ne sont pas aussi simples : bien que la *FFR* et la

CFR visent toutes deux à identifier les lésions sujettes à l'ischémie, elles sont discordantes pour près de 30% des sténoses intermédiaires ! (van de Hoef et al. 2014).

La *FFR* est censée permettre d'évaluer l'ischémie induite par la sténose. Il en va de même pour la *CFR*. Toutefois, comme le soulignent de récentes études cliniques, ces deux indices donnent des diagnostics contradictoires chez un nombre important de patients. L'ischémie peut en effet être induite par la sténose elle-même et/ou par une résistance accrue dans les lits artériels et artériolaires distaux. La *FFR* seule, ou la *CFR* seule, sont donc incapables de distinguer les effets respectifs de la sténose et de la résistance microvasculaire sur l'ischémie (Figure 68). Par conséquent, la *FFR* et la *CFR* ne sont pas des critères diagnostiques indépendants permettant de décider clairement si une intervention coronarienne est nécessaire. Malgré leur importance clinique dans l'évaluation de la physiologie coronarienne, leur interrelation demeure mal comprise. Pour réconcilier les deux paramètres, mes collègues cardiologues interventionnels et moi-même avons récemment démontré et validé, dans 299 lésions ($r^2 = 0.97, y = 0.96x - 0.02$), la relation biomécanique entre la *CFR* et la *FFR*. Le lien entre ces paramètres peut se résumer ainsi :

$$CFR = 1 + FFR \left(\frac{BMR}{HMR} - 1 \right), \quad \text{EQ. 80}$$

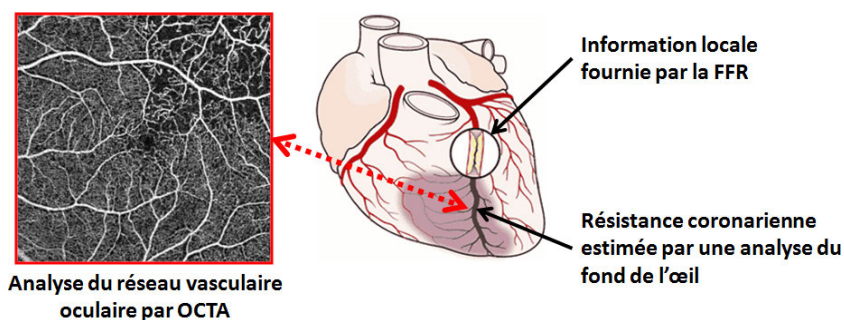
où *BMR* et *HMR* représentent les résistances microvasculaires basale et hyperémique. La dérivation de cette équation est détaillée dans l'annexe de l'article publié dans *PLoS ONE* (Garcia et al. 2019). L'expression ci-dessus démontre que les résistances microvasculaires basales et hyperémiques gouvernent cette prétendue discordance entre la *FFR* et la *CFR*. Il s'ensuit que, non seulement les mesures fondées sur la pression, mais aussi celles sur le débit devraient être prises en compte dans la pratique de la cardiologie interventionnelle. En particulier, il s'avère que le rapport *CFR/FFR* pourrait être d'une importance clinique majeure pour optimiser le traitement individuel des patients, c'est-à-dire pour minimiser le risque d'ischémie myocardique après angioplastie. Cette hypothèse a été validée rétrospectivement, sur 75 sténoses coronaires (Figure 29, page 56), par des mesures pré et post intervention percutanée (Garcia et al. 2019). Une analyse ROC a montré que l'aire sous la courbe est plus élevée avec *CFR/FFR* (0.77) qu'avec *FFR* (0.62) ou *CFR* (0.67) seules. Le seuil qui maximise l'indice κ (kappa) de Cohen est $CFR/FFR = 2$. Ainsi, cela constitue notre hypothèse, si $CFR/FFR > 2$, la pose d'un stent pourrait être reportée. Dans le cas contraire, elle serait préconisée. Afin de valider cette hypothèse, une étude prospective sera envisagée. La demande de financement pour l'appel à projets RHU 2018 (Recherche Hospitalo-Universitaire en santé), portée par Pierre Lantelme, cardiologue interventionnel aux HCL (Hospices Civils de Lyon), n'a pas été retenue. Ce n'est que partie remise. Cet imposant dossier RHU sera partitionné en demandes moins ambitieuses (ANR, FFC, ...) pour vérifier la validité de notre hypothèse. Il est à noter que notre hypothèse pourra être en partie testée dans le cadre du projet *COREYE* (identificateur ClinicalTrials : NCT03739073) pour lequel nous a été octroyée une subvention de 248 k€ en 2018 (Fédération Française de Cardiologie, allocations Foudon).

9.2. LE CŒUR À VUE D'ŒIL

Nous venons de le voir, la *FFR* est désormais recommandée pour indiquer une intervention coronarienne percutanée. Le bénéfice d'une angioplastie est néanmoins limité, en terme de soulagement de l'ischémie, chez les patients avec une résistance coronarienne relativement élevée, et ce, malgré une *FFR* < 0.8 (Johnson et al. 2012). La *FFR* caractérise en effet l'impact d'une sténose focale, mais néglige la microcirculation coronaire qui représente pourtant près de 90% du volume sanguin coronaire. Si la maladie coronarienne diffuse est significative (Figure 68), la *FFR* seule ne permet donc pas d'établir si la sténose peut être responsable d'une ischémie. Sous ces conditions, une angioplastie peut finalement s'avérer superflue. Ceci a notamment été observé chez des patients diabétiques (Liu et al. 2016). C'est pour cette raison que des études récentes démontrent qu'une mesure de la résistance microvasculaire coronarienne ou de la *CFR*, associée à celle de la *FFR*, pourrait améliorer la décision thérapeutique en présence de sténose intermédiaire. Ces indices ne peuvent être déterminés qu'à partir de mesures invasives de l'hémodynamique intracoronaire (pressions et débits), par guides de pression et Doppler ou thermodilution. Un tel examen hémodynamique complet n'est généralement réalisé qu'à des fins de recherche clinique. Puisque des mesures de flux intracoronaires ne peuvent être envisagées en routine clinique, une estimation non invasive des résistances coronaires aurait un impact diagnostique majeur en coronarographie. Nous avons émis l'hypothèse que cette résistance coronaire peut être appréciée par l'intermédiaire d'un examen ophtalmologique du fond d'œil.

FIGURE 69

La connaissance de la résistance microvasculaire coronarienne améliore le diagnostic de la sténose coronarienne. L'objectif du projet est d'estimer cette résistance coronarienne, de manière non invasive, par une analyse du fond de l'œil.



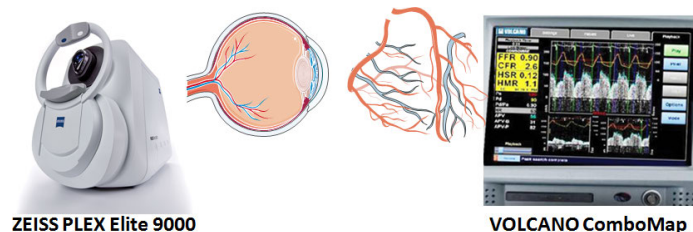
La choroïde, située sous le plan rétinien, est le tissu vasculaire principal de l'œil. Elle est constituée de deux segments : un segment externe comprenant les gros vaisseaux choroïdiens, et un segment interne constitué d'une maille microvasculaire irriguant la rétine et appelé choriocapillaire. À l'inverse de la microcirculation coronarienne, la rétine et la choroïde sont des sites pour lesquelles la microcirculation peut être aperçue directement. Des travaux récents de recherche ont établi un lien entre les signes vasculaires oculaires et la maladie coronarienne. Ceux-ci indiquent que les empreintes microvasculaires rétinienne et choroïdienne pourraient fournir un indice sur la santé de la microvascularisation coronarienne (Figure 69). Plusieurs caractéristiques de la microvascularisation rétinienne, telles que sa dimension fractale, sa tortuosité, ou sa sparsité, ont été associées à l'étendue et à la gravité de la maladie coronarienne (Wang et al. 2006; Liew et al. 2011; Wang et al. 2018). En particulier, l'équipe de Pierre Lantelme s'était penchée sur la puissance diagnostique du phénotype de la rétinopathie sur les mortalités coronariennes, cérébrovasculaires et rénales (Harbaoui et al. 2015). Ces études dévoilent que l'analyse vasculaire de l'œil permet d'étudier la pathologie de la circulation coronarienne.

Dans notre projet de recherche, nous évaluerons, quantitativement, la résistance coronarienne en analysant les structures microvasculaires rétiniennes et choroïdiennes.

Alors que les atteintes des vaisseaux rétiens sont bien décrites et ont été associées à certaines maladies cardiovasculaires et coronariennes, les altérations de la vascularisation choroïdienne et de la microcirculation choriocapillaire ont été peu étudiées. Ces microvaisseaux et capillaires, situés sous la rétine, sont en effet moins accessibles par des examens standards, étant donné sa situation sous-rétinienne. La microvascularisation choriocapillaire consiste en un réseau de capillaires, monocouche et dense, de 10 à 40 μm d'épaisseur. Il a été montré que l'organisation des flux choriocapillaires est un biomarqueur de l'état vasculaire systémique, et est corrélée aux différents facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension, diabète, âge) (Choi et al. 2017; Spaide 2016). Au vu de ces travaux récents, il est fort probable qu'une analyse multiparamétrique de la microcirculation rétinienne, combinée à celle de la choroïde, puisse permettre une évaluation précise de la microcirculation coronarienne.

FIGURE 70

Les réseaux microvasculaires oculaire et coronariens seront tous deux quantifiés. Le réseau oculaire sera analysé de manière non invasive. La résistance microvasculaire coronarienne sera mesurée par guide pression + Doppler.

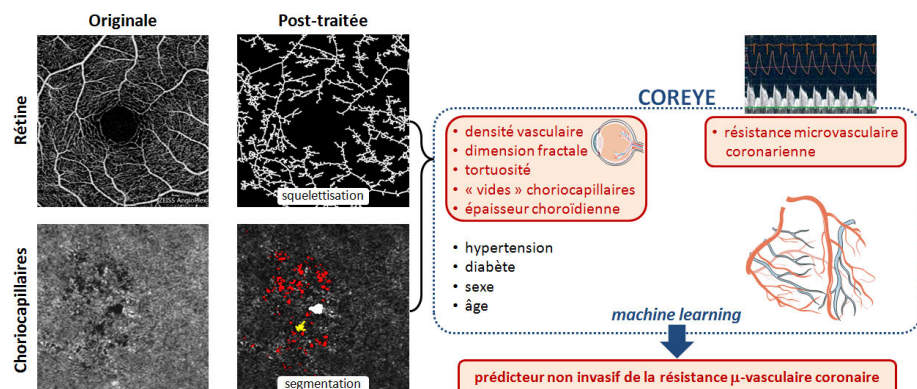


Dans le projet *COREYE*, la résistance coronarienne est mesurée par guides de pression et Doppler chez des patients avec sténose coronaire intermédiaire (Philips Volcano, ComboWire). Un examen de fond de l'œil est ensuite réalisé par rétinophotographie standard et par OCT (tomographie en cohérence optique) angiographique. Les microvascularisations rétiniennes et choroïdiennes seront quantifiées par le biais d'une série de paramètres caractérisant leur géométrie, structure et perfusion (Figure 71). Une technique d'apprentissage automatique (« *machine learning* ») sera utilisée pour analyser cette série de données oculaires et déterminer un prédicteur de la résistance microvasculaire coronarienne. Actuellement, très peu de moyens permettent d'approcher les résistances microvasculaires coronariennes. La mesure de la *CFR* à l'aide d'un guide spécifique (ComboWire, Philips Volcano) est la façon la plus étudiée. Les résistances peuvent également être déterminées par une méthode de thermodilution, mais cette technique est encore prématurée (Harbaoui and Muller 2017). Le ComboWire est un guide de pression de diamètre 0.36 mm permettant une évaluation physiologique avancée de l'hémodynamique coronarienne. Il s'agit d'un guide particulier qui, contrairement au guide de pression standard, permet en plus de mesurer un flux Doppler continu. Il représente actuellement la référence pour la mesure invasive des résistances microvasculaires coronariennes. Le ComboWire fournit les courbes de pression et vitesse, simultanément, lorsqu'il est utilisé avec le système ComboMap (Figure 70). Dans ce projet, le guide ComboWire est utilisé lors d'un examen coronarographique de routine. Les paramètres standards, *FFR* et *CFR*, ainsi que la résistance microvasculaire coronarienne, sont évalués. Le ComboWire fournit ainsi les mesures (invasives) de référence. Comme nous venons de le spécifier,

une angiographie par tomographie en cohérence optique (« *Optical Coherence Tomography Angiography* » – OCTA) est réalisée en plus d'une rétinophotographie. L'OCTA est une technique d'imagerie vasculaire rapide, ne nécessitant aucune injection de produit de contraste (Figure 70). Outre son caractère non invasif et facile d'utilisation, l'OCTA possède l'avantage de fournir des informations fonctionnelles tridimensionnelles en profondeur. Elle permet une évaluation détaillée du système vasculaire rétinien en haute résolution. Les appareils les plus récents intègrent une source à balayage spectral permettant l'accès à des plans plus profonds, tel que le réseau choriocapillaire. Un intérêt particulier sera porté sur ce réseau et sa perfusion locale car, comme nous l'avons vu, il serait plus discriminant et sensible pour dépister des troubles ischémiques des réseaux microvasculaires. Nos collaborateurs ophtalmologues de l'hôpital de la Croix-Rousse, Lyon (Thibaud Mathis et Laurent Kodjikian) possèdent un tel équipement OCT-A (PLEX Elite 9000, Carl Zeiss Meditec) (Mathis et al. 2018). Seules quelques équipes ophtalmologiques dans le monde ont cette technologie à leur disposition et donc cette expertise. Bien qu'il soit attendu que l'analyse du fond d'œil puisse révéler la microcirculation coronarienne, aucun modèle mécanistique ne peut être proposé dû à la complexité du phénomène. Une série de paramètres oculaires clés seront alors déterminés par traitement d'images. Une étude statistique sera ensuite réalisée par apprentissage automatique (« *machine learning* ») pour décrire la relation entre les paramètres oculaires (non invasifs) issus de l'OCTA et la résistance microvasculaire coronarienne mesurée par ComboWire. À l'issue du projet COREYE, nous espérons posséder un nouvel outil pronostique complémentaire pour les sténoses intermédiaires.

FIGURE 71

Les images oculaires seront post-traitées. Plusieurs paramètres clés en seront déduits. Une régression non linéaire par apprentissage automatique (« *machine learning* ») permettra d'établir un marqueur non invasif de la résistance coronaire.



9.3. L'IVFM 3-D

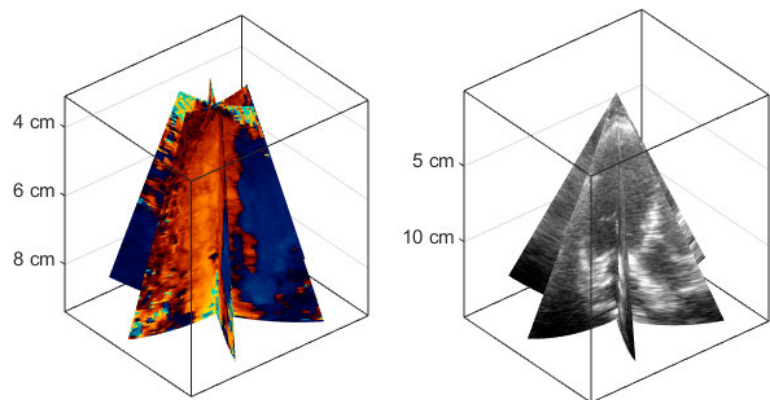
Comme discuté au chapitre 7, page 58, de récentes études cliniques montrent que la quantification du flux sanguin intraventriculaire pourrait mener à un diagnostic précoce de l'insuffisance cardiaque. Pour rappel, comme méthode alternative à l'IRM et à l'écho-PIV, j'ai proposé l'IVFM (« *intraventricular Vector Flow Mapping* ») par échocardiographie Doppler classique (Garcia et al. 2010). En raison de sa disponibilité commerciale (Tanaka et al. 2015), cette modalité innovante a fait l'objet de plus de 160 études cliniques scientifiques, dont plusieurs dans des revues de cardiologie à très fort impact. Comme

il a été explicité à la section 7.2, page 66, j'ai proposé, avec l'aide de mon ancienne équipe et de collègues actuels, une nouvelle version de l'*iVFM* (Assi et al. 2017), beaucoup plus efficiente que la forme précédente adoptée par Hitachi. Cette nouvelle version a aussi l'avantage d'être transférable en 3-D. Compte tenu du succès de l'*iVFM* par imagerie Doppler et de l'engouement pour l'imagerie ultrasonore 3-D, la suite logique fut de développer l'*iVFM* 3-D. C'est précisément ce que vise Florian Vixège durant son doctorat.

Pour atteindre notre objectif de développer une modalité *iVFM*-3D robuste, et à usage clinique clé en main, nous adopterons une méthodologie similaire à celle précédemment utilisée en 2D et décrite dans le chapitre 7 (Assi et al. 2017). La vélocimétrie intraventriculaire par *iVFM*-3D sera générée à partir de vitesses Doppler acquises dans un mode « tri-plan » (Figure 72), mode disponible dans les plus récents appareils à ultrasons de GE Healthcare (Vivid e95). Les champs Doppler tri-planaires seront extraits avant « *scan conversion* », c'est-à-dire dans un repère sphérique associé à la sonde cardiaque, à l'aide du logiciel EchoPAC de GE Healthcare. Les vitesses Doppler seront post-traitées en utilisant une méthode d'optimisation pour créer un champ de vitesse vectoriel volumique.

FIGURE 72

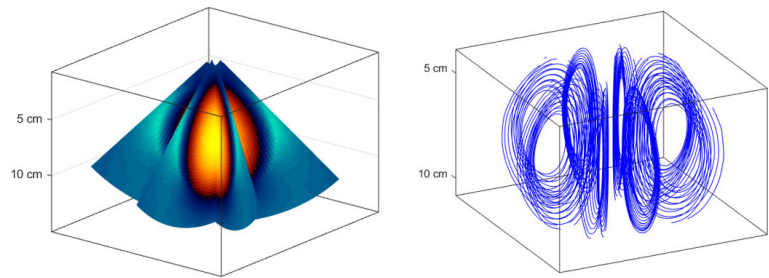
Doppler de couleur « triplan » dans un ventricule gauche. Gauche : Doppler couleur. Droite : Imagerie en mode B. Le but de l'*iVFM* 3-D est de reconstruire le flux sanguin intraventriculaire à partir de ces données cliniques.



Il est rappelé que le Doppler couleur fournit les composantes de vitesse projetées le long des faisceaux ultrasonores. Dans un repère sphérique, les vitesses Doppler correspondent alors à une estimation des composantes radiales (EQ. 51, page 62). Le but de l'*iVFM*-3D est de générer des champs vectoriels 3-D (volumique et à trois composantes : radiale, zénithale et azimutale) à partir de ces champs Doppler scalaires. Pour un instant donné du cycle cardiaque, ceci signifie qu'un volume intraventriculaire de vitesses sera obtenu à partir de trois plans Doppler apicaux « long-axe ». Nous utiliserons une méthode de minimisation en adaptant l'algorithme 2-D. L'algorithme 3-D, écrit en langage Matlab, a déjà été développé, et testé sur un modèle analytique de vortex, par Florian Vixège (Figure 73). Pour obtenir un problème bien posé, les contraintes de la fonction de coût sont liées à la conservation de la masse, ainsi qu'aux conditions aux limites sur l'endocarde. Une contrainte de lissage y est également ajoutée par souci de régularisation, tout comme dans le problème 2-D. Les paramètres de régularisation seront déterminés automatiquement. Cette étape sera essentielle pour optimiser la reproductibilité intra- et inter-opérateurs.

FIGURE 73

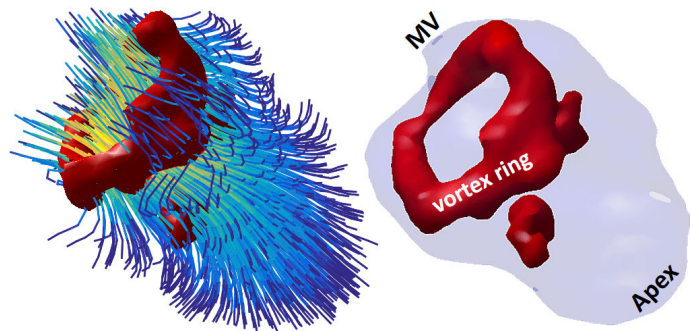
Simulation du Doppler de couleur « triplan » dans un tourbillon de Hill. Gauche : Doppler couleur simulé. Droite : Lignes de courant après reconstruction par *iVFM* 3-D.



L'algorithme *iVFM*-3D sera testé, optimisé et validé en utilisant des données simulées. Pour ce faire, nous utiliserons un modèle dynamique 3D très réaliste (Figure 39, page 70) du flux intracardiaque gauche (Chnafa et al. 2014), mis au point dans l'équipe de l'un de nos collaborateurs (Franck Nicoud, IMAG, Montpellier). Ce modèle avait été utilisé pour valider l'*iVFM* 2D n°2 (Assi et al. 2017). De nouveaux champs de vitesses intraventriculaires seront simulés pour inclure des caractéristiques ventriculaires qui peuvent affecter le vortex (dynamique d'entrée, zones infarctées, hypertrophie excentrique). Les vitesses obtenues par *CFD* (« *computational fluid dynamics* ») seront intégrées dans un logiciel de simulation ultrasonore de mon cru (Shahriari and Garcia 2018), pour produire des plans de Doppler couleur similaires à ceux obtenus en clinique. L'étape suivante consistera à valider l'*iVFM* 3-D échocardiographique chez des volontaires. L'*iVFM* 3-D sera comparée à la vélocimétrie 4-D par résonance magnétique cardiaque (Figure 74), selon un protocole *in vivo* similaire à celui publié en 2017 (Faurie et al. 2017), après approbation par le comité d'éthique. Des mesures échocardiographiques et IRM seront effectuées chez des sujets sains et des patients, sous la supervision d'un cardiologue et d'un radiologue (Pierre-Yves Courand et Loïc Bussel) de CREATIS.

FIGURE 74

Vélocimétrie intraventriculaire par résonance magnétique cardiaque 4-D. Gauche : Lignes de courant pendant le remplissage rapide. Droite : Anneau de vortex qui se forme en aval de la valve mitrale en début de remplissage.



[source : (Faurie et al. 2017)].

Afin que nous puissions tester l'*iVFM* 2-D et 3-D chez des patients, nous développerons en parallèle un logiciel de recherche clinique destiné aux cardiologues, dans le but de faciliter l'analyse 2-D ou 3-D des vortex intracardiaques dans le service d'échocardiographie. L'objectif à moyen terme est de distribuer ce logiciel à des collègues cardiologues nationaux et internationaux et de mener une étude multicentrique pour vérifier si des biomarqueurs d'imagerie basés sur le vortex intraventriculaire peuvent permettre un dépistage clinique précoce de l'insuffisance cardiaque. Le développement de ce

logiciel sera fait sous contrat, avec l'aide de *SurgiQual Institute*, une société spécialisée sur les dispositifs logiciels à des fins cliniques³².

9.4. AUTRES PROJETS EN COURS

D'autres projets sont également en cours. Il est difficile de juger si ceux-ci perdureront. Cela dépendra si je parviens à démontrer leur intérêt clinique (différence de pressions intraventriculaires, manométrie intravasculaire) ou pédagogique (codes Matlab pour l'imagerie ultrasonore).

9.4.1. DIFFÉRENCE DE PRESSIONS INTRAVENTRICULAIRES

La mesure des différences de pressions intraventriculaires par M-mode Doppler a été proposée il y a plus de 20 ans (Greenberg et al. 1994; Greenberg et al. 2001). Le M-mode Doppler s'apparente au Doppler couleur à l'exception que celui-ci est obtenu le long d'une unique ligne, ce qui permet d'obtenir une haute résolution temporelle. Un exemple en est donné sur la figure suivante (Figure 75). La différence entre les pressions diastoliques au niveau de l'apex (pointe du cœur) et au niveau de l'anneau mitral (base) caractérise le remplissage ventriculaire. Il a été suggéré que la mesure du pic de pression pourrait faciliter l'évaluation de la fonction diastolique. L'approche pour déduire cette différence de pressions est similaire à celle adoptée pour l'évaluation de la sténose aortique (section 6.1.1, page 26). La perte d'énergie liée à la viscosité est négligeable dans le ventricule gauche. Sous l'hypothèse que la ligne Doppler est confondue avec une ligne de courant, l'équation (EQ. 18, page 31) peut être adaptée à la cavité intraventriculaire :

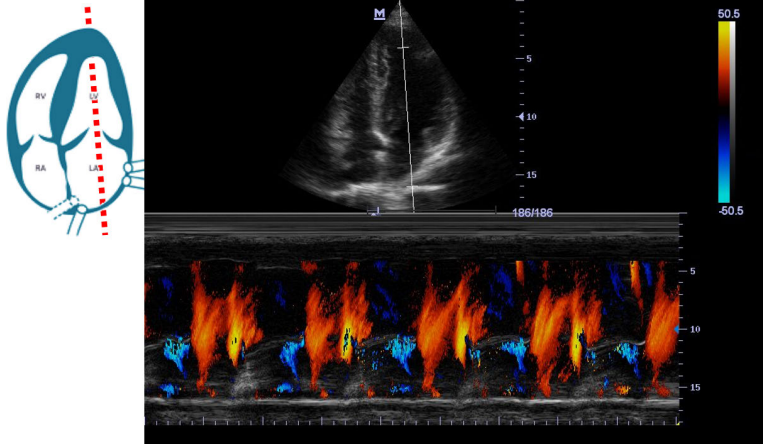
$$\Delta P_{intraVG} = P_{base} - P_{apex} = \frac{1}{2} \rho (v_{apex}^2 - v_{base}^2) + \rho \int_{base}^{apex} \frac{\partial v}{\partial t} dl, \quad \text{EQ. 81}$$

où nous rappelons que P , v et ρ sont respectivement la pression, la vitesse et la densité du fluide. La coordonnée l est la coordonnée curviligne le long de la ligne de courant (= ligne du M-mode Doppler, cf. Figure 75). En général, c'est la valeur maximale de la différence de pression qui est référée comme marqueur échocardiographique potentielle de la fonction de remplissage.

³² www.surgiqua1-institute.com

FIGURE 75

M-mode couleur dans le cœur gauche en vue apicale « 4 cavités ». Le Doppler couleur (en bas) représente les vitesses Doppler le long de la ligne (en haut), entre les deux curseurs, en fonction du temps (axe des abscisses).

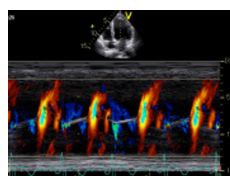


Malgré le potentiel clinique de cette approche, celle-ci a été quelque peu délaissée pour plusieurs raisons probables. La raison principale est qu'il n'existe aucun logiciel clinique pour estimer cette différence de pression. Les méthodes décrites dans les articles publiés consistent à déduire les vitesses Doppler à partir des images échocardiographiques couleur (généralement en format jpeg) et de la barre de légende des vitesses. C'est une approche peu robuste qui dépend fortement de la qualité des images. Ces vitesses sont alors traitées numériquement pour en déduire la différence de pression base-apicale. Des dérivées temporelles sont requises. Les vitesses Doppler doivent donc être lissées adéquatement, c'est-à-dire ni trop, ni trop peu, pour éviter tout risque de sous-estimer ou surestimer les pics de différences de pressions. Pour rendre la technique aussi robuste et aussi reproductible que possible, nous avons développé notre propre logiciel en langage Matlab. Celui-ci utilise, non pas les images Doppler jpeg, mais les vitesses Doppler brutes, non post-traitées, accessibles via le logiciel EchoPAC de GE Healthcare sous format HDF (« *hierarchical data file* »). Les vitesses Doppler sont lissées de manière robuste et non supervisée en utilisant le lisseur « universel » que j'ai développé (Garcia 2010), basé sur la transformée en cosinus discrets, et désormais utilisé dans plusieurs domaines scientifiques (plus de 700 citations répertoriées par Google Scholar).

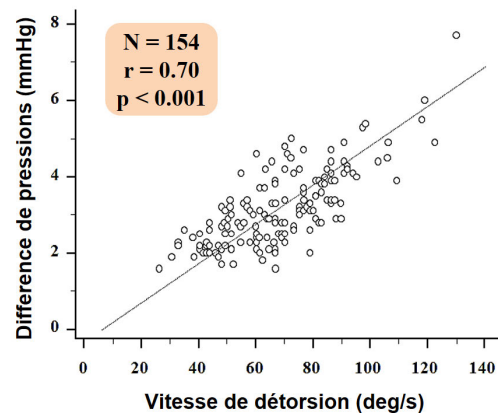
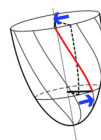
FIGURE 76

Corrélation entre la vitesse de détorsion du ventricule gauche et la différence de pressions intraventriculaires.

[source : résultats non publiés]



vs.



Mes collègues cardiologues (François Tournoux, Montréal, Canada et Amir Hodzic, Caen, France) et moi avons réalisé une étude clinique, chez 154 patients, afin de tester ce pic de différence de pressions intraventriculaires. Nous n'en sommes pas encore au stade de l'étude longitudinale. Le pic de pression a donc été comparé avec la vitesse de détorsion du ventricule. Il est en effet connu que celui-ci est un excellent marqueur de la fonction diastolique (Omar et al. 2015). Il n'est pas utilisé en clinique car il requiert deux images échographiques court-axe de qualité, à la base et à l'apex, pour effectuer un « *speckle tracking* ». Dans notre étude, cette technique n'était faisable que chez 70% des patients (contre 96% pour le M-mode Doppler). Nos résultats ont démontré une très bonne corrélation entre les pics de vitesse de détorsion et de différence de pression (Figure 76). Il est à noter que des corrélations moindres ont été observées avec les indices échocardiographiques diastoliques conventionnels (E, e', E/e', ...). Ces résultats préliminaires semblent démontrer que le paramètre basé sur le M-mode Doppler pourrait être un marqueur prometteur de la fonction diastolique, probablement plus discriminant que les paramètres standards. Encore faut-il le démontrer dans une étude multicentrique longitudinale.

Afin que nous puissions tester le potentiel clinique de la différence de pressions intraventriculaires, il sera nécessaire de mettre au point un logiciel clinique, d'utilisation aisée, destiné aux cardiologues. L'objectif est de distribuer ce logiciel à des collègues cardiologues nationaux et internationaux, équipés d'échographes GE, afin de mener une étude multicentrique. Nous envisageons, dans un premier temps, de tester ce paramètre chez des patientes oncologiques (cancer du sein). Les traitements en oncologie peuvent en effet présenter des risques de cardiotoxicité. En détecter les signes précoces permettrait d'adapter la prise en charge ou de réévaluer le rapport bénéfice/risque du traitement oncologique. Tout comme pour l'IVFM, il est prévu que le développement de ce logiciel se fasse sous contrat avec *SurgiQual Institute*.

9.4.2. MUST : MATLAB ULTRASOUND TOOLBOX

Bien que je ne donne que quelques heures de cours universitaires par an sur l'imagerie ultrasonore, je m'investis significativement dans la formation des étudiants, médecins ou chercheurs. Je donne quatre heures de cours au congrès annuel *International Ultrasonics Symposium*. Mon cours est intitulé « *Motion Estimation Algorithms in Ultrasound Imaging: Principles and Hands-On Development* ». En avril 2019, j'ai organisé, avec l'aide de mes collègues de CREATIS, une école de 5 jours appuyée par l'UFFC-S (« *IEEE Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control Society* ») dont le thème portait sur l'imagerie ultrasonore et l'estimation des mouvements (« *Ultrasound motion imaging, Simulations & Phantom experimentations* »). Nous souhaitons poursuivre cette expérience et organiser un cours annuel de plusieurs jours, désormais sous la bannière de CREATIS. J'ai aussi été plusieurs fois invité par Philips pour intervenir en tant qu'orateur lors de sessions de type *workshop* destinées à des ingénieurs ou cliniciens, sur l'imagerie Doppler et l'hémodynamique coronarienne.

Je partage également mon expérience et savoir-faire par le partage de codes Matlab, ouverts et très documentés. Pour ne citer que l'exemple principal, le code Matlab de mon algorithme de lissage « multi-usage », disponible sur *Matlab File Exchange*, a été sélectionné comme « *Matlab Central pick*

of the week » pour sa simplicité et efficacité³³. La documentation détaillée que j’apporte à mes codes a également été vantée par la communauté de Matlab³⁴. Pour des fins pédagogiques, il est primordial que les algorithmes soient en effet très bien documentés et illustrés par une série d’exemples clairs.

FIGURE 77
Champs de pression acoustique simulés avec la boîte à outil Matlab MUST.

[source : résultats non publiés]

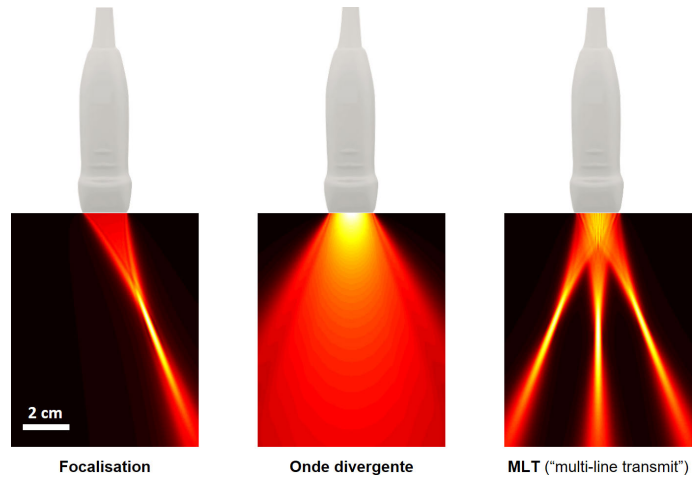
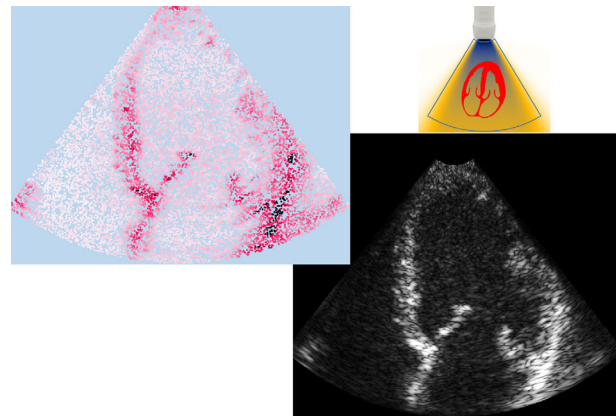


FIGURE 78
Image échocardiographique simulée avec la boîte à outil Matlab MUST.

[source : résultats non publiés]



Dans cette démarche pédagogique, je suis en train de finaliser une boîte à outils Matlab que je nommerai MUST (« *Matlab ultrasound toolbox* »). Lorsque j’étais directeur de recherche à Montréal, j’ai écrit une série de programmes Matlab pour réaliser les mesures échographiques avec les Verasonics (calcul des délais, estimation des champs de pression acoustique, simulation d’images ultrasonores...) et pour en analyser les données (« *beamforming* », démodulation, Doppler de couleur...). Au fur et à mesure des années et des étudiant·e·s, ces programmes ont évolué pour atteindre leur forme définitive, documentée et exempte de bugs (majeurs). Ces programmes ont tous été utilisés dans nombre de nos publications récentes (Porée et al. 2016; Posada et al. 2016; Faurie et al. 2017; Garcia et al.

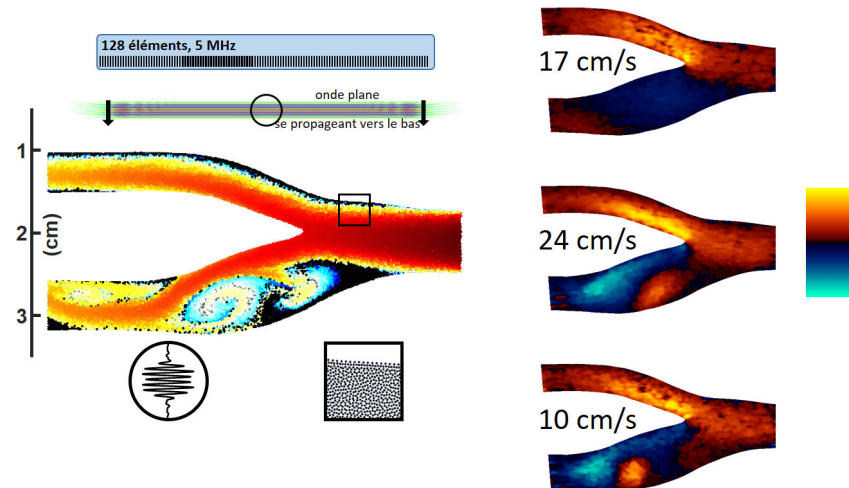
³³ <https://blogs.mathworks.com/pick/2016/07/29/smooth-your-data/>

³⁴ <https://blogs.mathworks.com/community/2016/07/29/getting-by-with-a-little-help/>

2017; Madiena et al. 2018; Shahriari and Garcia 2018). Les trois figures de cette section (Figure 77, Figure 78, Figure 79) montrent quelques simulations obtenues avec MUST : champs de pression acoustique, image B-mode, champs de vitesses Doppler.

FIGURE 79
Champs de vitesses Doppler simulés avec la boîte à outil Matlab MUST.

[source : (Shahriari and Garcia 2018)]

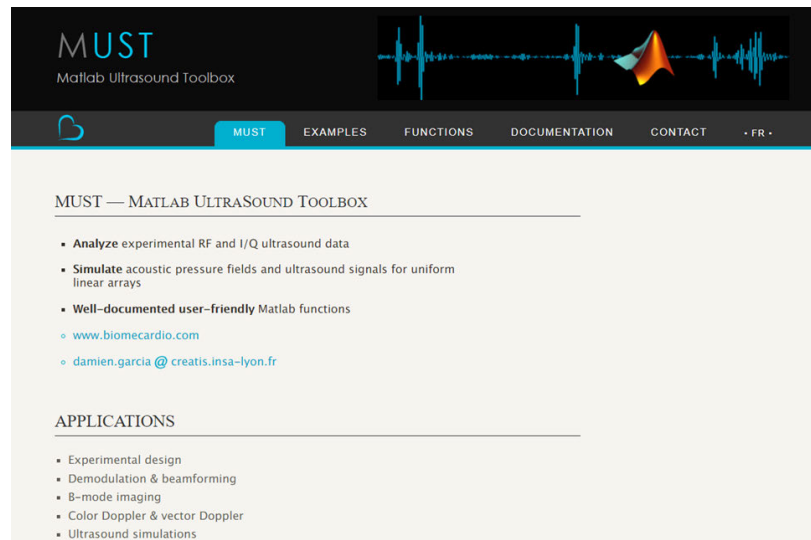


Outre l'usage qu'en ont fait les étudiant-e-s pour leurs expérimentations, ces codes ont été utilisés lors des cours de notre école internationale. Les retours très positifs m'ont encouragé à ouvrir et à partager cette boîte à outils auprès de la communauté d'imagerie ultrasonore. Je suis alors en train de rédiger le manuel d'utilisation ainsi que le site web (Figure 80), tous deux enrichis de nombreux exemples. Cette entreprise est assez chronophage. Il est de mon opinion que les programmes et documents associés doivent être extrêmement clairs. Dans le cas contraire, un tel projet, de quelque envergure qu'il soit, serait rapidement ignoré par les pairs. J'ai aussi le vague objectif de rédiger un ouvrage qui récapitule, de manière claire et détaillée, toutes les étapes de l'imagerie ultrasonore. À savoir si je me lance dans un tel projet dépendra du succès de MUST. Il existe déjà un logiciel gratuit très populaire dans notre communauté, Field II³⁵, développé par le danois Jørgen Jensen. Ce logiciel a eu des répercussions majeures dans la recherche ultrasonore, car il a permis, et permet encore, le développement et la validation de nouvelles méthodes à moindre coût. MUST comporte également un simulateur d'imagerie ultrasonore. À l'inverse de Field II, il est totalement ouvert et entièrement rédigé en Matlab, ce qui facilite grandement sa compréhension. L'approche numérique étant différente, mon simulateur est bien plus rapide que Field II, très facile d'utilisation et parallélisable. Modifier les habitudes de la communauté et les convaincre d'utiliser mon simulateur n'en représente pas moins un certain défi. Seule la version 2-D de MUST sera proposée dans un premier temps. Je proposerai une version 3-D sous la condition que MUST démontre un certain succès.

³⁵ <https://field-ii.dk/>

FIGURE 80
Site web donnant accès à la boîte à outil
Matlab MUST.

[source : www.biomecardio.com/MUST]



9.4.3. MANOMÉTRIE INTRAVASCULAIRE PAR DOPPLER VECTORIEL

L'enjeu de ce projet est de déterminer, par échographie Doppler, les pertes de charge (pertes de pression) liées à une sténose vasculaire carotidienne. La sténose vasculaire est une réduction du diamètre d'un vaisseau sanguin. La sténose carotidienne est impliquée dans près de 20% des accidents vasculaires cérébraux. Son évaluation clinique se limite actuellement à de simples mesures géométriques. Notre objectif est de mettre au point et valider une nouvelle technique non invasive pour mesurer la sévérité de la sténose : la manométrie intravasculaire par écho-Doppler ultrarapide. Cette méthode permettra de mesurer le coefficient de perte de charge lié à sténose, paramètre caractérisant adéquatement l'effet dynamique d'une constriction d'écoulement. Une stagiaire postdoctorale, Rafika Ben Haj Slama, s'est investie dans ce projet durant un an et en a prouvé la faisabilité à partir de simulations 2-D et 3-D. Ce projet a été financé par Impulsion Idex Lyon. Une vidéo Youtube est disponible pour plus d'informations³⁶. François Varray, maître de conférences chez CREATIS, est également en charge de ce projet. Malheureusement, au vu de la courte durée subventionnaire (un an), ce projet n'a pu être finalisé. Nous tâcherons d'impliquer un-e nouvel-le étudiant-e dès lors que l'occasion se présentera.

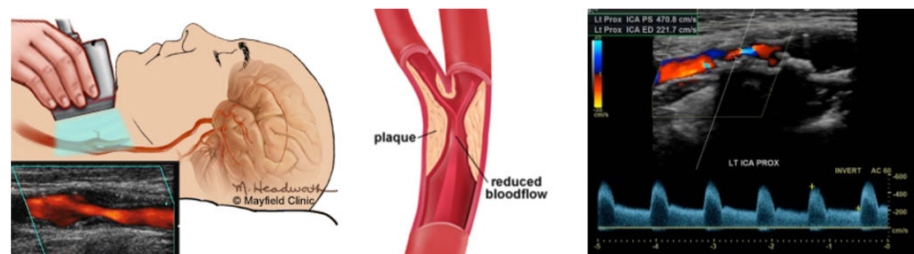
Le but d'un tel projet est de proposer un indice objectif de sévérité de la sténose carotidienne et une méthode pour l'évaluer. Nous nous consacrons à la carotide interne, non seulement parce qu'elle est facilement accessible par ultrasons, mais aussi par son rôle physiologique. La carotide interne est l'une des deux branches artérielles qui proviennent de l'artère carotide commune (Figure 81). C'est la carotide qui alimente le cerveau. Une sténose carotidienne désigne un rétrécissement de la carotide. Celle-ci est généralement causée par un processus athérosclérotique se manifestant par l'accumulation de corps gras et de dépôts de cholestérol (formation de plaques). Lorsque les artères carotidiennes sont obstruées, le risque d'accident vasculaire cérébral augmente. En France, 15 à 20% des accidents vasculaires cérébraux, incluant les ischémies cérébrales transitoires, sont liés à une sténose carotidienne.

³⁶ www.youtube.com/watch?v=7en_nLZxfUw

L'angiographie, imagerie par rayons X qui nécessite l'injection d'un produit de contraste, a longtemps été considérée comme la méthode standard d'évaluation de la sténose carotidienne. L'échographie Doppler est désormais devenue la modalité clinique de prédilection pour examiner l'aspect macroscopique des plaques ainsi que les caractéristiques de l'écoulement sanguin (Figure 81). Les recommandations cliniques préconisent des mesures anatomiques (% de rétrécissement) et vélocimétriques (pics de vitesses sanguines) pour établir un diagnostic et une classification de la sténose par échodoppler. Outre les limites techniques inhérentes à l'imagerie ultrasonore conventionnelle, la limite principale de cette approche est essentiellement méthodologique. D'un point de vue dynamique des fluides, les conséquences hémodynamiques d'une restriction d'écoulement vasculaire ne peuvent pas être évaluées à partir des seuls pics de vitesse et du taux de constriction. Le but principal sera de mettre au point et valider une nouvelle approche pour évaluer la sévérité de la sténose carotidienne. L'indice clinique proposé devra être « sensé » d'un point de vue mécanique, et mesurable de manière non invasive par échographie Doppler.

FIGURE 81
Évaluation d'une sténose carotidienne interne par échographie Doppler.

[source : images du web]

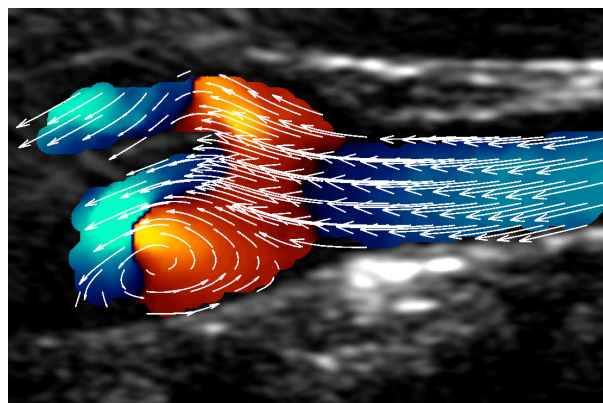


Un paramètre standard, utilisé en dynamique des fluides, pour caractériser toute perte de pression dans un écoulement est le « coefficient de perte de charge », ou coefficient de perte de pression, noté ici ξ . Il est défini par le rapport entre la perte de pression, générée dans notre cas par une constriction, et l'énergie cinétique en amont. Le coefficient ξ lié à une sténose vasculaire ne peut pas être déduit à partir des seules mesures échographiques recommandées en clinique (c.à.d. % restriction et vitesses maximales). Comme nous l'avons vu dans ce mémoire d'H.D.R., celui-ci peut être estimé dans des cas particuliers, telle que la sténose aortique (section 6.1.1, page 26). Une sténose vasculaire est néanmoins géométriquement complexe ; il s'ensuit que ce coefficient ξ ne peut être déterminé, de manière non invasive, qu'en connaissant le champ complet des vitesses. La déduction des pressions relatives intravasculaires à partir d'un champ de vitesses a déjà été analysée dans le contexte de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (Ebberts and Farneback 2009). Les pressions relatives peuvent être en effet déduites en intégrant l'équation de dynamique des fluides de Navier-Stokes. L'utilisation de l'IRM à cette fin clinique reste néanmoins marginale pour des raisons de coût et de disponibilité. L'avènement récent de l'imagerie ultrasonore dit ultrarapide (cadence d'images augmentée de 10 à 100 fois) a rendu l'imagerie vectorielle du flux (« *vector flow imaging* », *VFI*) versatile et aisément accessible (Jensen et al. 2016a; Jensen et al. 2016b; Madiena et al. 2018). L'estimation des pressions relatives par *VFI* ultrarapide a été proposée dans un article récent par Olesen *et al.* (Olesen et al. 2014). L'approche décrite dans cette étude n'est toutefois pas compatible avec les besoins cliniques puisqu'elle assume que les pertes de pression sont négligeables, c.à.d. que les vaisseaux sont sains. Le problème inverse y est simplifié outre mesure.

FIGURE 82

Imagerie vectorielle de flux, dans une bifurcation carotidienne, par échographie Doppler ultrarapide. Le vortex dans le bulbe carotidien est particulièrement visible.

[sources : (Dort et al. 2012; Madiena et al. 2018)]

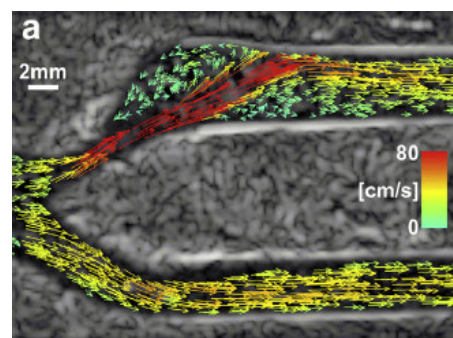


Dans notre étude, des cartographies vectorielles de l'écoulement intra-carotidien seront générées par échographie Doppler ultrarapide en utilisant la technique décrite dans (Madiena et al. 2017). Des ondes planes seront transmises à une cadence d'environ 10.000 émissions par seconde en utilisant une séquence originale, que nous avons décrite dans un article récent (Posada et al. 2016), permettant de doubler voire tripler la vitesse limite de Nyquist. Les composantes des vecteurs vitesses seront estimées par filtrage spatial (« *beamforming* », (Madiena et al. 2017)). La Figure 82 illustre un exemple dans une bifurcation carotidienne saine. Les pressions relatives seront déduites en intégrant l'équation de Poisson. Nous utiliserons une méthode de moindres carrés régularisés avec sélection automatique des paramètres, afin d'éviter toute subjectivité de l'opérateur. Comme mentionné à la section 7.2, page 66, nous avons mis récemment cette technique à profit pour reconstruire les champs de vitesses intracardiaques (Assi et al. 2017).

FIGURE 83

Imagerie vectorielle de flux dans le fantôme de bifurcation carotidienne de l'équipe d'Alfred Yu, Canada. Une collaboration permettra de valider notre technique dans des conditions pathophysiologiques.

[source : (Yiu et al. 2014)]



L'approche que nous avons proposée a d'ores et déjà été validée par des simulations de dynamique de fluides dans des bifurcations carotidiennes, avec ou sans sténose, par Dr. Rafika Ben Haj Slama. Au vu des objectifs cliniques, la modalité de manométrie échographique qui sera proposée se doit aussi être validée dans des conditions pathophysiologiques plus réalistes. Avant de devoir envisager des expérimentations animales, la manométrie intravasculaire échographique sera d'abord analysée dans un fantôme vasculaire de sténose carotidienne par l'intermédiaire d'une collaboration internationale.

Ce fantôme, compatible avec l'échographie Doppler, a été mis au point par l'équipe du Pr. Alfred Yu, Waterloo, Canada (Yiu et al. 2014) (cf. Figure 83). Les pertes de charge et coefficients, estimés de manière non invasive, seront comparés avec les mesures de références fournies par des capteurs de pression et débitmètre.

10. ÉPILOGUE

Ainsi s'achève ce mémoire d'H.D.R. Puisse la lectrice ou le lecteur me pardonner tout manque d'uniformité d'un chapitre ou d'une section à l'autre. J'ai tenté de rédiger un document qui puisse résumer, en partie, près de 20 ans (depuis le début de mon doctorat) de carrière scientifique. J'espère m'être adéquatement plié aux requêtes de l'article 1 de l'arrêté du 23 novembre 1988 relatif à l'habilitation à diriger des recherches. Je remercie très sincèrement les trois rapporteurs qui auront accepté de lire et évaluer ce mémoire et de faire part de leurs commentaires critiques. Leurs points de vue et leurs retours sur mes projets et ma démarche scientifique me seront d'un grand intérêt.

Domaine		Cardiaque	Biomécanique, hémodynamique	Échographie, échocardiographie	Méthodes numériques	Traitement de signaux et d'images
Thématique						
Sténose aortique + Ventricule gauche 2000 – 2009		++	+++	0	+	0
Écoulement intracardiaque 2010 – 2019		+++	+	++	+++	+
Échocardiographie ultrarapide 2013 – 2019		+++	0	+++	++	+++
Sténose coronaire	en cours	+++	++	0	+	0
MUST		0	0	+++	+++	+++
Différence de pression intraventriculaire		+++	++	++	++	+
Manométrie vasculaire		+	++	++	++	++

FIGURE 84

Récapitulatif de mes principaux projets antérieurs et de mes projets en cours. Le contenu scientifique y est présenté à titre indicatif (0 : sans contenu ; +++ : contenu principal).

Dans le cadre de ce mémoire d'H.D.R., il m'a fallu faire un choix parmi les projets de recherche sur lesquels mon ancienne équipe du RUBIC et moi se sommes penchés. J'ai tenté d'organiser ce mémoire en une structure à peu près cohérente, axée sur le thème cardiaque. Le tableau de la Figure 84 récapitule la structure de mon mémoire en donnant un résumé de mes thématiques de recherche passées et de mes principaux projets en cours. Il est assez notable que mes projets, à l'origine biomécaniques, se sont de plus en plus portés vers la théorie de l'imagerie ultrasonore. Alors qu'au début de ma thèse, je ne connaissais de l'échocardiographie que les modes Doppler spectraux continu et pulsé, je mettrai bientôt en ligne une boîte à outils Matlab, avancée et exhaustive, destinée aux expérimentations et

simulations ultrasonores. Durant mes dernières années de recherche, l'utilisation d'appareils échographiques de recherche m'a quelque peu fait délaisser la clinique. Il est en effet difficile d'envisager des études cliniques d'envergure avec de tels appareils puisqu'il s'agit de mettre au point une nouvelle technique, sans nécessairement en étudier, avec profondeur, son impact clinique. Aussi, pour des raisons techniques, pratiques et logistiques, il est malcommode d'utiliser un échographe de recherche au chevet du patient. Mon souhait est désormais de remettre l'aspect clinique au premier plan. J'ambitionne par exemple de distribuer un logiciel pour cardiologues permettant de déterminer les différences de pression intraventriculaires et quantifier les vortex, aisément et dans un cadre clinique conventionnel. J'aurai ainsi l'opportunité de réaliser des études multicentriques afin de pouvoir conclure si de tels paramètres ont un réel bénéfice clinique, ou s'ils doivent être mis au rebut, au côté des bonnes idées qui se révèlent finalement inutiles.

11. RÉFÉRENCES

- Abe H, Caracciolo G, Kheradvar A, Pedrizzetti G, Khandheria BK, Narula J, Sengupta PP. Contrast echocardiography for assessing left ventricular vortex strength in heart failure: a prospective cohort study. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging* 2013;14:1049–1060.
- Agati L, Cimino S, Tonti G, Cicogna F, Petronilli V, De Luca L, Iacoboni C, Pedrizzetti G. Quantitative analysis of intraventricular blood flow dynamics by echocardiographic particle image velocimetry in patients with acute myocardial infarction at different stages of left ventricular dysfunction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1203–1212.
- Andersen MV, Moore C, Arges K, Sjøgaard P, Østergaard LR, Schmidt SE, Kisslo J, Von Ramm OT. High-frame-rate deformation imaging in two dimensions using continuous speckle-feature tracking. *Ultrasound Med Biol* 2016;42:2606–2615.
- Antonini-Canterin F, Huang G, Cervesato E, Faggiano P, Pavan D, Piazza R, Nicolosi GL. Symptomatic aortic stenosis: does systemic hypertension play an additional role? *Hypertension* 2003;41:1268–1272.
- Arigovindan M, Suhling M, Jansen C, Hunziker P, Unser M. Full motion and flow field recovery from echo Doppler data. *IEEE Trans Med Imaging* 2007;26:31–45.
- Arts T, Bovendeerd PH, Prinzen FW, Reneman RS. Relation between left ventricular cavity pressure and volume and systolic fiber stress and strain in the wall. *Biophys J* 1991;59:93–102.
- Arts T, Prinzen FW, Snoeckx LH, Rijcken JM, Reneman RS. Adaptation of cardiac structure by mechanical feedback in the environment of the cell: a model study. *Biophys J* 1994;66:953–961.
- Arvidsson PM, Kovács SJ, Töger J, Borgquist R, Heiberg E, Carlsson M, Arheden H. Vortex ring behavior provides the epigenetic blueprint for the human heart. *Sci Rep* 2016;6.
- Assi KC, Gay E, Chnafa C, Mendez S, Nicoud F, Abascal JFPJ, Lantelme P, Tournoux F, Garcia D. Intraventricular vector flow mapping—a Doppler-based regularized problem with automatic model selection. *Phys Med Biol* 2017;62:7131–7147.
- Bahlmann E, Cramariuc D, Saeed S, Chambers JB, Nienaber CA, Kuck K-H, Lønnebakken MT, Gerds E. Low systemic arterial compliance is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality in aortic valve stenosis. *Heart* 2019;105:1507–1514.
- Bahlmann E, Gerds E, Cramariuc D, Gohlke-Baerwolf C, Nienaber CA, Wachtell K, Seifert R, Chambers JB, Kuck KH, Ray S. Prognostic value of energy loss index in asymptomatic aortic stenosis. *Circulation* 2013;127:1149–1156.
- Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, Lancellotti P, LeFevre M, Miller F, Otto CM. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:372–392.
- Baumgartner H, Stefanelli T, Niederberger J, Schima H, Maurer G. “Overestimation” of catheter gradients by doppler ultrasound in patients with aortic stenosis: a predictable manifestation of pressure recovery. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1655–1661.

- Belge M, Kilmer ME, Miller EL. Efficient determination of multiple regularization parameters in a generalized L-curve framework. *Inverse Probl* 2002;18:1161.
- Berkin KE, Ball SG. Essential hypertension: the heart and hypertension. *Heart* 2001;86:467–475.
- Bermejo J, Martínez-Legazpi P, Álamo JC del. The clinical assessment of intraventricular flows. *Annu Rev Fluid Mech* 2015;47:315–342.
- Bermejo J, Odreman R, Feijoo J, Moreno MM, Gómez-Moreno P, García-Fernández MA. Clinical efficacy of Doppler-echocardiographic indices of aortic valve stenosis: a comparative test-based analysis of outcome. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:142–151.
- Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart* 2010;96:716–722.
- Braunwald E, Sarnoff SJ, Case RB, Stainsby WN, Welch GH. Hemodynamic determinants of coronary flow: effect of changes in aortic pressure and cardiac output on the relationship between myocardial oxygen consumption and coronary flow. *Am J Physiol* 1957;192:157–163.
- Burkhoff D, Mirsky I, Suga H. Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 2005;289:H501–H512.
- Carroll RJ, Falsetti HL. Retrograde coronary artery flow in aortic valve disease. *Circulation* 1976;54:494–499.
- Chemla D, Antony I, Lecarpentier Y, Nitenberg A. Contribution of systemic vascular resistance and total arterial compliance to effective arterial elastance in humans. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 2003;285:H614–H620.
- Chemla D, Hébert J-L, Coirault C, Zamani K, Suard I, Colin P, Lecarpentier Y. Total arterial compliance estimated by stroke volume-to-aortic pulse pressure ratio in humans. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 1998;274:H500–H505.
- Chnafa C, Mendez S, Moreno R, Nicoud F. Using image-based CFD to investigate the intracardiac turbulence. In: Quarteroni A, ed. *Model Heart Circ Syst* Springer International Publishing, 2015. pp. 97–117.
- Chnafa C, Mendez S, Nicoud F. Image-based large-eddy simulation in a realistic left heart. *Comput Fluids* 2014;94:173–187.
- Chnafa C, Mendez S, Nicoud F. Image-based simulations show important flow fluctuations in a normal left ventricle: what could be the implications? *Ann Biomed Eng* 2016;44:3346–3358.
- Choi W, Waheed NK, Moulton EM, Adhi M, Lee B, Carlo TD, Jayaraman V, Bauman CR, Duker JS, Fujimoto JG. Ultra-high speed swept source optical coherence tomography angiography of retinal and choriocapillaris alterations in diabetic patients with and without retinopathy. *Retina* 2017;37:11–21.
- Cikes M, Tong L, Sutherland GR, D'hooge J. Ultrafast cardiac ultrasound imaging: technical principles, applications, and clinical benefits. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:812–823.
- De Bruyne B, Sarma J. Fractional flow reserve: a review. *Heart* 2008;94:949–959.
- Dekker ALAJ, Barenbrug PJC, van der Veen FH, Roekaerts P, Mochtar B, Maessen JG. Pressure-volume loops in patients with aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 2003;12:325–332.
- D'hooge J. Principles and different techniques for speckle tracking. In: Marwick T, Yu C-M, Sun JP, eds. *Myocardial Imaging Tissue Doppler Speckle Track* Blackwell Publishing Ltd, 2007. pp. 17–25.

- Dort S, Muth S, Swillens A, Segers P, Cloutier G, Garcia D. Vector flow mapping using plane wave ultrasound imaging. 2012 IEEE Int Ultrason Symp 2012. pp. 330–333.
- Downey JM, Kirk ES. Inhibition of coronary blood flow by a vascular waterfall mechanism. *Circ Res* 1975;36:753–760.
- Ebbers T, Farnebäck G. Improving computation of cardiovascular relative pressure fields from velocity MRI. *J Magn Reson Imaging JMRI* 2009;30:54–61.
- Elbaz MSM, Calkoen EE, Westenberg JJM, Lelieveldt BPF, Roest AAW, van der Geest RJ. Vortex flow during early and late left ventricular filling in normal subjects: quantitative characterization using retrospectively-gated 4D flow cardiovascular magnetic resonance and three-dimensional vortex core analysis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:78.
- Fadnes S, Nyrnes SA, Torp H, Lovstakken L. Shunt flow evaluation in congenital heart disease based on two-dimensional speckle tracking. *Ultrasound Med Biol* 2014;40:2379–2391.
- Farsalinos KE, Daraban AM, Ünlü S, Thomas JD, Badano LP, Voigt J-U. Head-to-head comparison of global longitudinal strain measurements among nine different vendors: the EACVI/ASE inter-vendor comparison study. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1171–1181.
- Faurie J, Baudet M, Assi KC, Auger D, Gilbert G, Tournoux F, Garcia D. Intracardiac vortex dynamics by high-frame-rate Doppler vortography – in vivo comparison with vector flow mapping and 4-D flow MRI. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2017;64:424–432.
- Faurie J, Baudet M, Poree J, Cloutier G, Tournoux F, Garcia D. Coupling myocardium and vortex dynamics in diverging-wave echocardiography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2019;66:425–432.
- Ferrari M, Schnell B, Werner GS, Figulla HR. Safety of deferring angioplasty in patients with normal coronary flow velocity reserve. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:82–87.
- Fitchett DH. LV-arterial coupling: interactive model to predict effect of wave reflections on LV energetics. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 1991;261:H1026–H1033.
- Fogliardi R, Di Donfrancesco M, Burattini R. Comparison of linear and nonlinear formulations of the three-element windkessel model. *Am J Physiol* 1996;271:H2661–2668.
- Garcia D. Robust smoothing of gridded data in one and higher dimensions with missing values. *Comput Stat Data Anal* 2010;54:1167–1178.
- Garcia D. A fast all-in-one method for automated post-processing of PIV data. *Exp Fluids* 2011;50:1247–1259.
- Garcia D, Barenbrug PJC, Pibarot P, Dekker ALAJ, van der Veen FH, Maessen JG, Dumesnil JG, Durand L-G. A ventricular-vascular coupling model in presence of aortic stenosis. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 2005a;288:H1874–H1884.
- Garcia D, Camici PG, Durand L-G, Rajappan K, Gaillard E, Rimoldi OE, Pibarot P. Impairment of coronary flow reserve in aortic stenosis. *J Appl Physiol* 2009;106:113–121.
- Garcia D, del Álamo JC, Tanné D, Yotti R, Cortina C, Bertrand E, Antoranz JC, Pérez-David E, Rieu R, Fernández-Avilés F, Bermejo J. Two-dimensional intraventricular flow mapping by digital processing conventional color-Doppler echocardiography images. *IEEE Trans Med Imaging* 2010;29:1701–1713.
- Garcia D, Dumesnil JG, Durand L-G, Kadem L, Pibarot P. Discrepancies between catheter and Doppler estimates of valve effective orifice area can be predicted from the pressure recovery phenomenon. Practical implications with regard to quantification of aortic stenosis severity. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:435–442.

- Garcia D, Durand L-G. Aortic stenosis and systemic hypertension, modeling of. Wiley Encycl Biomed Eng Hoboken: John Wiley & Sons, Inc. 2006.
- Garcia D, Harbaoui B, van de Hoef TP, Meuwissen M, Nijjer SS, Echavarría-Pinto M, Davies JE, Piek JJ, Lantelme P. Relationship between FFR, CFR and coronary microvascular resistance - Practical implications for FFR-guided percutaneous coronary intervention. *PLoS ONE* 2019;14:e0208612.
- Garcia D, Kadem L. What do you mean by aortic valve area: geometric orifice area, effective orifice area, or gorlin area? *J Heart Valve Dis* 2006;15:601–608.
- Garcia D, Kadem L, Savéry D, Pibarot P, Durand L-G. Analytical modeling of the instantaneous maximal transvalvular pressure gradient in aortic stenosis. *J Biomech* 2006;39:3036–3044.
- Garcia D, Pibarot P, Dumesnil JG, Sakr F, Durand L-G. Assessment of aortic valve stenosis severity. A new index based on the energy loss concept. *Circulation* 2000;101:765–771.
- Garcia D, Pibarot P, Durand L-G. Analytical modeling of the instantaneous pressure gradient across the aortic valve. *J Biomech* 2005b;38:1303–1311.
- Garcia D, Pibarot P, Kadem L, Durand L-G. Respective impacts of aortic stenosis and systemic hypertension on left ventricular hypertrophy. *J Biomech* 2007;40:972–980.
- Garcia D, Saloux E, Lantelme P. Introduction to speckle tracking in cardiac ultrasound imaging. *Handb Speckle Filter Track Cardiovasc Ultrasound Imaging Video Institution of Engineering and Technology*, 2017.
- Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, Nesser H-J, Khandheria B, Narula J, Sengupta PP. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:351–369.
- Gomez A, Vecchi A de, Jantsch M, Shi W, Pushparajah K, Simpson JM, Smith NP, Rueckert D, Schaeffter T, Penney GP. 4D blood flow reconstruction over the entire ventricle from wall motion and blood velocity derived from ultrasound data. *IEEE Trans Med Imaging* 2015;34:2298–2308.
- Gorcsan III J, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1401–1413.
- Gould KL, Carabello BA. Why angina in aortic stenosis with normal coronary arteriograms? *Circulation* 2003;107:3121–3123.
- Gould KL, Johnson NP. Ischemia in aortic stenosis: new insights and potential clinical relevance. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:698–701.
- Greenberg NL, Vandervoort PM, Firstenberg MS, Garcia MJ, Thomas JD. Estimation of diastolic intraventricular pressure gradients by Doppler M-mode echocardiography. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol* 2001;280:H2507–H2515.
- Greenberg NL, Vandervoort PM, Thomas JD. Estimation of diastolic intraventricular pressure gradients from color Doppler M-mode spatiotemporal velocities: analytical Euler equation solution. *Comput Cardiol* 1994. pp. 465–468.
- Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975;56:56–64.
- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011.
- Gurevich MI. Theory of jets in ideal fluids. New York and London: Academic Press, 1965.

- Hansen P, O'Leary D. The use of the L-curve in the regularization of discrete ill-posed problems. *SIAM J Sci Comput* 1993;14:1487–1503.
- Hansen PC. The L-curve and its use in the numerical treatment of inverse problems. *Comput Inverse Probl Electrod* Ed P Johnston Adv Comput Bioeng WIT Press, 2000. pp. 119–142.
- Harbaoui B, Courand P-Y, Milon H, Fauvel J-P, Khettab F, Mechtouff L, Cassar E, Girerd N, Lantelme P. Association of various blood pressure variables and vascular phenotypes with coronary, stroke and renal deaths: Potential implications for prevention. *Atherosclerosis* 2015;243:161–168.
- Harbaoui B, Muller O. Quantification of absolute coronary blood flow and microvascular resistance. *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10:e005916.
- Hasegawa H, Kanai H. High-frame-rate echocardiography using diverging transmit beams and parallel receive beamforming. *J Med Ultrason* 2011;38:129–140.
- Heineman FW, Grayson J. Transmural distribution of intramyocardial pressure measured by micropipette technique. *Am J Physiol* 1985;249:H1216-1223.
- Hildick-Smith DJ, Shapiro LM. Coronary flow reserve improves after aortic valve replacement for aortic stenosis: an adenosine transthoracic echocardiography study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1889–1896.
- Hoffman JI, Spaan JA. Pressure-flow relations in coronary circulation. *Physiol Rev* 1990;70:331–390.
- Holenstein R, Nerem RM. Parametric analysis of flow in the intramyocardial circulation. *Ann Biomed Eng* 1990;18:347–365.
- Hongo M, Goto T, Watanabe N, Nakatsuka T, Tanaka M, Kinoshita O, Yamada H, Okubo S, Sekiguchi M. Relation of phasic coronary flow velocity profile to clinical and hemodynamic characteristics of patients with aortic valve disease. *Circulation* 1993;88:953–960.
- Horn BKP, Schunck BG. Determining optical flow. *Artif Intell* 1981;17:185–203.
- Hozumi T, Yoshida K, Ogata Y, Akasaka T, Asami Y, Takagi T, Morioka S. Noninvasive assessment of significant left anterior descending coronary artery stenosis by coronary flow velocity reserve with transthoracic color Doppler echocardiography. *Circulation* 1998;97:1557–1562.
- Jensen J, Nikolov S, Yu ACH, Garcia D. Ultrasound vector flow imaging: II: parallel systems. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2016a;63:1722–1732.
- Jensen JA, Holten-Lund H, Nilsson RT, Hansen M, Larsen UD, Domsten RP, Tomov BG, Stuart MB, Nikolov SI, Pihl MJ, Du Y, Rasmussen JH, Rasmussen MF. SARUS: A synthetic aperture real-time ultrasound system. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2013;60:1838–1852.
- Jensen JA, Munk P. Computer phantoms for simulating ultrasound B-mode and CFM images. *Acoust Imaging* Springer, Boston, MA, 1997. pp. 75–80.
- Jensen JA, Nikolov S, Yu ACH, Garcia D. Ultrasound vector flow imaging: I: sequential systems. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2016b;63:1704–1721.
- Johnson NP, Kirkeeide RL, Gould KL. Is discordance of coronary flow reserve and fractional flow reserve due to methodology or clinically relevant coronary pathophysiology? *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:193–202.
- Joos P, Porée J, Liebgott H, Vray D, Baudet M, Faurie J, Tournoux F, Cloutier G, Nicolas B, Garcia D. High-frame-rate speckle-tracking echocardiography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2018;65:720–728.

- Judd RM, Mates RE. Coronary input impedance is constant during systole and diastole. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol* 1991;260:H1841–H1851.
- Julius BK, Spillmann M, Vassalli G, Villari B, Eberli FR, Hess OM. Angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. Mechanisms and pathophysiological concepts. *Circulation* 1997;95:892–898.
- Kass DA, Maughan WL. From “Emax” to pressure-volume relations: a broader view. *Circulation* 1988;77:1203–1212.
- Kaufmann PA, Camici PG. Myocardial blood flow measurement by PET: technical aspects and clinical applications. *J Nucl Med* 2005;46:75–88.
- Kenny A, Wisbey CR, Shapiro LM. Profiles of coronary blood flow velocity in patients with aortic stenosis and the effect of valve replacement: a transthoracic echocardiographic study. *Br Heart J* 1994;71:57–62.
- Kim HB, Hertzberg JR, Shandas R. Echo PIV for flow field measurements in vivo. *Biomed Sci Instrum* 2004;40:357–363.
- Korakianitis T, Shi Y. Numerical simulation of cardiovascular dynamics with healthy and diseased heart valves. *J Biomech* 2006;39:1964–1982.
- Le Tarnec L, Destrepes F, Cloutier G, Garcia D. A proof of convergence of the Horn-Schunck optical flow algorithm in arbitrary dimension. *SIAM J Imaging Sci* 2014;7:277–293.
- Li JK-J, Zhu JY, Nanna M. Computer modeling of the effects of aortic valve stenosis and arterial system afterload on left ventricular hypertrophy. *Comput Biol Med* 1997;27:477–485.
- Liew G, Mitchell P, Rohtchina E, Wong TY, Hsu W, Lee ML, Wainwright A, Wang JJ. Fractal analysis of retinal microvasculature and coronary heart disease mortality. *Eur Heart J* 2011;32:422–429.
- Liu Z, Matsuzawa Y, Herrmann J, Li J, Lennon RJ, Crusan DJ, Kwon T-G, Zhang M, Sun T, Yang S, Gulati R, Bell MR, Lerman LO, Lerman A. Relation between fractional flow reserve value of coronary lesions with deferred revascularization and cardiovascular outcomes in non-diabetic and diabetic patients. *Int J Cardiol* 2016;219:56–62.
- Lockwood GR, Talman JR, Brunke SS. Real-time 3-D ultrasound imaging using sparse synthetic aperture beamforming. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 1998;45:980–988.
- Lucas BD, Kanade T. An iterative image registration technique with an application to stereo vision. *IJCAI81* 1981. pp. 674–679.
- Lumley M, Williams R, Asrress KN, Arri S, Briceno N, Ellis H, Rajani R, Siebes M, Piek JJ, Clapp B, Redwood SR, Marber MS, Chambers JB, Perera D. Coronary Physiology during exercise and vasodilation in the healthy heart and in severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:688–697.
- Madiena C, Faurie J, Porée J, Garcia D. Color and vector flow imaging in ultrafast ultrasound with sub-Nyquist sampling. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2017;
- Madiena C, Faurie J, Porée J, Garcia D. Color and vector flow imaging in parallel ultrasound with sub-Nyquist sampling. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2018;65:795–802.
- Mallart R, Fink M. Improved imaging rate through simultaneous transmission of several ultrasound beams. *SPIE Proc* 1992;1733:120–130.
- Marwick TH. Stress echocardiography. *Heart* 2003;89:113–118.

- Mathis T, Delaunay B, Cahuzac A, Vasseur V, Mauget-Faÿsse M, Kodjikian L. Choroidal neovascularisation triggered multiple evanescent white dot syndrome (MEWDS) in predisposed eyes. *Br J Ophthalmol* 2018;102:971–976.
- Mehregan F, Tournoux F, Muth S, Pibarot P, Rieu R, Cloutier G, Garcia D. Doppler vortography: a color Doppler approach to quantification of intraventricular blood flow vortices. *Ultrasound Med Biol* 2014;40:210–221.
- Michail M, Davies JE, Cameron JD, Parker KH, Brown AJ. Pathophysiological coronary and microcirculatory flow alterations in aortic stenosis. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:420.
- Mihailescu LS, Abel FL. Intramyocardial pressure gradients in working and nonworking isolated cat hearts. *Am J Physiol* 1994;266:H1233-1241.
- Miller DS. Internal flow systems. 2nd ed. Cranfield, Bedford : BHRA, 1990.
- Munson BR, Young DF, Okiishi TH. Viscous flow in pipes. *Fundam Fluid Mech* 2nd edition. John Wiley & Sons, Inc., 1994. pp. 455–547.
- Nanto S, Masuyama T, Takano Y, Hori M, Nagata S. Determination of coronary zero flow pressure by analysis of the baseline pressure-flow relationship in humans. *Jpn Circ J* 2001;65:793–796.
- Nathaniel S, Saligram S, Innasimuthu AL. Aortic stenosis: an update. *World J Cardiol* 2010;2:135–139.
- Nishimura RA. Aortic valve disease. *Circulation* 2002;106:770–772.
- Nogami Y, Ishizu T, Atsumi A, Yamamoto M, Kawamura R, Seo Y, Aonuma K. Abnormal early diastolic intraventricular flow “kinetic energy index” assessed by vector flow mapping in patients with elevated filling pressure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:253–260.
- Olesen JB, Villagomez Hoyos CA, Traberg MS, Jensen JA. Non-invasive estimation of pressure gradients in pulsatile flow using ultrasound. *Ultrason Symp IUS 2014 IEEE Int* 2014. pp. 2257–2260.
- Omar AMS, Vallabhajosyula S, Sengupta PP. Left ventricular twist and torsion: research observations and clinical applications. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8.
- Papadacci C, Pernot M, Couade M, Fink M, Tanter M. High-contrast ultrafast imaging of the heart. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2014;61:288–301.
- Pedrizzetti G, La Canna G, Alfieri O, Tonti G. The vortex, an early predictor of cardiovascular outcome? *Nat Rev Cardiol* 2014;11:545–553.
- Petrusca L, Varray F, Souchon R, Bernard A, Chapelon JY, Liebgott H, N’Djin WA, Viallon M. A new high channels density ultrasound platform for advanced 4D cardiac imaging. *Proc IEEE Int Ultrason Symp* 2017;1–4.
- Pibarot P, Garcia D, Dumesnil JG. Energy loss index in aortic stenosis. From fluid mechanics concept to clinical application. *Circulation* 2013;127:1101–1104.
- Porée J, Baudet M, Tournoux F, Cloutier G, Garcia D. A dual tissue-Doppler optical-flow method for speckle tracking echocardiography at high frame rate. *IEEE Trans Med Imaging* 2018;37:2022–2032.
- Porée J, Posada D, Hodzic A, Tournoux F, Cloutier G, Garcia D. High-frame-rate echocardiography using coherent compounding with Doppler-based motion-compensation. *IEEE Trans Med Imaging* 2016;35:1647–1657.
- Porras AR, Alessandrini M, Mirea O, D’hooge J, Frangi AF, Piella G. Integration of multi-plane tissue Doppler and B-Mode echocardiographic images for left ventricular motion estimation. *IEEE Trans Med Imaging* 2016;35:89–97.

- Posada D, Porée J, Pellissier A, Chayer B, Tournoux F, Cloutier G, Garcia D. Staggered multiple-PRF ultrafast color Doppler. *IEEE Trans Med Imaging* 2016;35:1510–1521.
- Provost J, Nguyen VT-H, Legrand D, Okrasinski S, Costet A, Gambhir A, Garan H, Konofagou EE. Electromechanical wave imaging for arrhythmias. *Phys Med Biol* 2011;56:L1–L11.
- Provost J, Papadacci C, Arango JE, Imbault M, Fink M, Jean-Luc Gennisson, Tanter M, Pernot M. 3D ultrafast ultrasound imaging in vivo. *Phys Med Biol* 2014;59:L1–L13.
- Rajappan K, Melina G, Bellenger NG, Amrani M, Khaghani A, Pennell DJ, Yacoub MH. Evaluation of left ventricular function and mass after Medtronic Freestyle versus homograft aortic root replacement using cardiovascular magnetic resonance. *J Heart Valve Dis* 2002a;11:60–65.
- Rajappan K, Rimoldi OE, Dutka DP, Ariff B, Pennell DJ, Sheridan DJ, Camici PG. Mechanisms of coronary microcirculatory dysfunction in patients with aortic stenosis and angiographically normal coronary arteries. *Circulation* 2002b;105:470–476.
- Rigo F. Coronary flow reserve in stress-echo lab. From pathophysiologic toy to diagnostic tool. *Cardiovasc Ultrasound* 2005;3:8.
- Ro R, Halpern D, Sahn DJ, Homel P, Arabadjian M, Lopresto C, Sherrid MV. Vector flow mapping in obstructive hypertrophic cardiomyopathy to assess the relationship of early systolic left ventricular flow and the mitral valve. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1984–1995.
- Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864–2869.
- Schwittler J, Eberli FR, Ritter M, Turina M, Krayenbuehl HP. Myocardial oxygen consumption in aortic valve disease with and without left ventricular dysfunction. *Br Heart J* 1992;67:161–169.
- Segers P, Stergiopoulos N, Westerhof N. Quantification of the contribution of cardiac and arterial remodeling to hypertension. *Hypertension* 2000;36:760–5.
- Sengupta PP, Pedrizzetti G, Kilner PJ, Kheradvar A, Ebbers T, Tonti G, Fraser AG, Narula J. Emerging trends in CV flow visualization. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:305–316.
- Senzaki H, Chen CH, Kass DA. Single-beat estimation of end-systolic pressure-volume relation in humans. A new method with the potential for noninvasive application. *Circulation* 1996;94:2497–2506.
- Shahriari S, Garcia D. Meshfree simulations of ultrasound vector flow imaging using smoothed particle hydrodynamics. *Phys Med Biol* 2018;63:1–12.
- Shattuck DP, Weinschenker MD, Smith SW, Ramm OT von. Explososcan: a parallel processing technique for high speed ultrasound imaging with linear phased arrays. *J Acoust Soc Am* 1984;75:1273–1282.
- Smith BW, Chase JG, Nokes RI, Shaw GM, Wake G. Minimal haemodynamic system model including ventricular interaction and valve dynamics. *Med Eng Phys* 2004;26:131–139.
- Sonin AA. A generalization of the Π -theorem and dimensional analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:8525–8526.
- Spaan JA. Coronary diastolic pressure-flow relation and zero flow pressure explained on the basis of intramyocardial compliance. *Circ Res* 1985;56:293–309.
- Spaide RF. Choriocapillaris flow features follow a power law distribution: implications for characterization and mechanisms of disease progression. *Am J Ophthalmol* 2016;170:58–67.

- Stein PD, Marzilli M, Sabbah HN, Lee T. Systolic and diastolic pressure gradients within the left ventricular wall. *Am J Physiol* 1980;238:H625-630.
- Suga H. Ventricular energetics. *Physiol Rev* 1990;70:247–277.
- Suga H, Sagawa K, Shoukas AA. Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ Res* 1973;32:314–322.
- Suga H, Yasumura Y, Nozawa T, Futaki S, Igarashi Y, Goto Y. Prospective prediction of O₂ consumption from pressure-volume area in dog hearts. *Am J Physiol* 1987;252:H1258-1264.
- Tanaka T, Asami R, Kawabata K, Itatani EK, Uejima T, Nishiyama T, Okada T. Intracardiac VFM technique using diagnostic ultrasound system. *Hitachi Rev* 2015;64:488–492.
- Tanné D, Bertrand E, Kadem L, Pibarot P, Rieu R. Assessment of left heart and pulmonary circulation flow dynamics by a new pulsed mock circulatory system. *Exp Fluids* 2010;48:837–850.
- Tanter M, Fink M. Ultrafast imaging in biomedical ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2014;61:102–119.
- Tavakoli V, Bhatia N, Longaker RA, Stoddard MF, Amini AA. Tissue Doppler imaging optical flow (TDIOF): a combined B-mode and tissue Doppler approach for cardiac motion estimation in echocardiographic images. *IEEE Trans Biomed Eng* 2014;61:2264–2277.
- Tong L, Ramalli A, Tortoli P, Fradella G, Caciolli S, Luo J, D’hooge J. Wide-angle tissue Doppler imaging at high frame rate using multi-line transmit beamforming: an experimental validation in-vivo. *IEEE Trans Med Imaging* 2016;35:521–528.
- Tornos P. New aspects in aortic valve disease. *Rev Esp Cardiol* 2001;54 Suppl 1:17–21.
- Tse H-F, Cheung BMY, Ng W, Chan JKF, Devereux RB, Lau C-P. Regression of left ventricular hypertrophy after treatment of hypertension: comparison of directed M-echocardiography with magnetic resonance imaging in quantification of serial mass changes. *J Card Fail* 2003;9:122–127.
- Uejima T, Koike A, Sawada H, Aizawa T, Ohtsuki S, Tanaka M, Furukawa T, Fraser AG. A new echocardiographic method for identifying vortex flow in the left ventricle: numerical validation. *Ultrasound Med Biol* 2010;36:772–788.
- Ursino M. Interaction between carotid baroregulation and the pulsating heart: a mathematical model. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 1998;275:H1733–H1747.
- van de Hoef TP, Lavieren MA van, Damman P, Delewi R, Piek MA, Chamuleau SAJ, Voskuil M, Henriques JPS, Koch KT, Winter RJ de, Spaan JAE, Siebes M, Tijssen JGP, Meuwissen M, Piek JJ. Physiological basis and long-term clinical outcome of discordance between fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve in coronary stenoses of intermediate severity. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:301–311.
- Vendelin M, Bovendeerd PHM, Engelbrecht J, Arts T. Optimizing ventricular fibers: uniform strain or stress, but not ATP consumption, leads to high efficiency. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H1072-1081.
- Villemain O, Correia M, Mousseaux E, Baranger J, Zarka S, Podetti I, Soulat G, Damy T, Hagège A, Tanter M, Pernot M, Messas E. Myocardial stiffness evaluation using noninvasive shear wave imaging in healthy and hypertrophic cardiomyopathic adults. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:1135–1145.
- Villemain O, Robin J, Bel A, Kwiecinski W, Bruneval P, Arnal B, Rémond M, Tanter M, Messas E, Pernot M. Pulsed cavitation ultrasound softening: A new noninvasive therapeutic approach for calcified bioprosthetic valve stenosis. *JACC Basic Transl Sci* 2017;2:372–383.

- Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Kolias TJ, d'Hooge J, Aurigemma GP, Thomas JD, Badano LP. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;16:1–11.
- Wang JJ, Liew G, Wong TY, Smith W, Klein R, Leeder SR, Mitchell P. Retinal vascular calibre and the risk of coronary heart disease-related death. *Heart* 2006;92:1583–1587.
- Wang SB, Mitchell P, Liew G, Wong TY, Phan K, Thiagalingam A, Joachim N, Burlutsky G, Gopinath B. A spectrum of retinal vasculature measures and coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2018;268:215–224.
- Ward-Smith AJ. Internal fluid flow: the fluid dynamics of flow in pipes and ducts. Oxford University press, 1980a.
- Ward-Smith AJ. The fluid dynamics of flow in pipes and duct. Intern Fluid Flow Oxford: Clarendon Press, 1980b.
- Weiss J. The dynamics of enstrophy transfer in two-dimensional hydrodynamics. *Phys Nonlinear Phenom* 1991;48:273–294.
- Westerhof N, Elzinga G, Sipkema P. An artificial arterial system for pumping hearts. *J Appl Physiol* 1971;31:776–781.
- Wilkins E, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, Burns R, Rayner M, Townsend N. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network AISBL, Brussels, 2017.
- Yiu BYS, Lai SSM, Yu ACH. Vector projectile imaging: time-resolved dynamic visualization of complex flow patterns. *Ultrasound Med Biol* 2014;40:2295–2309.
- Yoshikawa J, Akasaka T, Yoshida K, Takagi T. Systolic coronary flow reversal and abnormal diastolic flow patterns in patients with aortic stenosis: assessment with an intracoronary Doppler catheter. *J Am Soc Echocardiogr* 1993;6:516–524.
- Yotti R, Bermejo J, Desco MM, Antoranz JC, Rojo-Álvarez JL, Cortina C, Allué C, Rodríguez-Abella H, Moreno M, García-Fernández MA. Doppler-derived ejection intraventricular pressure gradients provide a reliable assessment of left ventricular systolic chamber function. *Circulation* 2005;112:1771–1779.
- Žáček M, Krause E. Numerical simulation of the blood flow in the human cardiovascular system. *J Biomech* 1996;29:13–20.

