HAL
open science

Étude de l'écoulement sanguin dans un anévrysme intracrânien avant et après traitement par stent flow diverter : quantification par traitement d'images de séquences angiographiques 2D

Damien Bresson

To cite this version:

Damien Bresson. Étude de l'écoulement sanguin dans un anévrysme intracrânien avant et après traitement par stent flow diverter : quantification par traitement d'images de séquences angiographiques 2D. Biomécanique [physics.med-ph]. Université de Technologie de Compiègne, 2016. Français. NNT : 2016COMP2308 . tel-01636663

HAL Id: tel-01636663

https://theses.hal.science/tel-01636663v1

Submitted on 16 Nov 2017

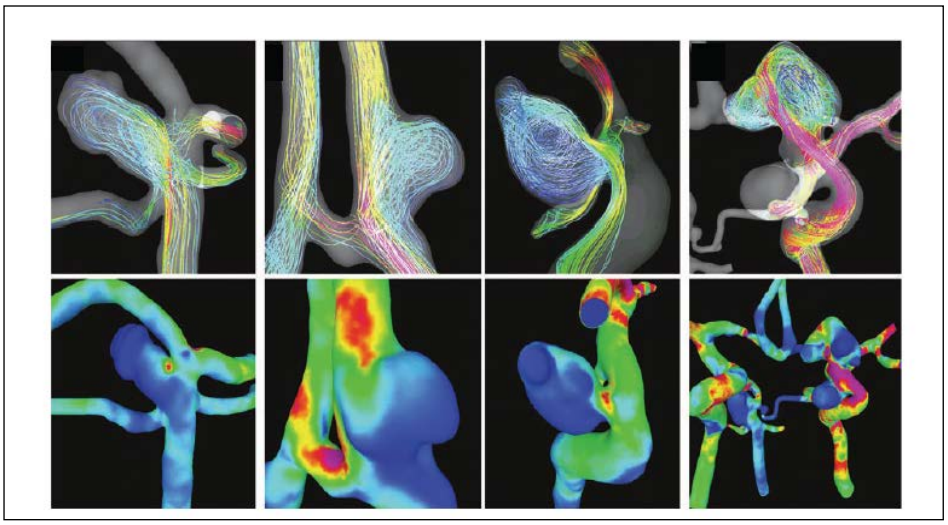
HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

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.

Par **Damien BRESSON**

Étude de l'écoulement sanguin dans un anévrysme intracrânien avant et après traitement par stent flow diverter : quantification par traitement d'images de séquences angiographiques 2D

Thèse présentée
pour l'obtention du grade
de Docteur de l'UTC



Soutenue le 14 novembre 2016
Spécialité : Biomécanique et Bio-ingénierie : Unité de Recherche Biomécanique et Bio-ingénierie (UMR-7338)

D2308

Mémoire de Thèse en vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE TECHNOLOGIE DE COMPIEGNE

Laboratoire : UMR CNRS 7338, Biomécanique et Bioingénierie

Soutenance le 14 novembre 2016

Présentée par
Damien Bresson

Etude de l'écoulement sanguin dans un anévrysme Intracrânien avant et après traitement par stent flow diverter : quantification par traitement d'images de séquences angiographiques 2D

Thèse dirigée par le Dr Cécile Legallais et le Pr Charbel Mounayer

Membres du jury

Mr PROUST François, Professeur	Rapporteur
Mr BALEDENT Olivier, Professeur	Rapporteur
Mr DESAL Hubert, Professeur	Examinateur
Mme CLAUDE Isabelle, Enseignant Chercheur	Examinateur
Mme LEGALLAIS Cécile, DR CNRS	Directrice de thèse
Mr MOUNAYER Charbel, Professeur	Directeur de thèse

Table des matières

TABLE DES MATIERES 2

LISTE DES ABREVIATIONS 10

LISTE DE FIGURES 12

LISTE DES TABLES 16

RESUME 17

1 INTRODUCTION 21

1.1 Problématique posée 21

1.2 Objectifs 24

1.3 Equipes rassemblées autour du projet 25

2 ETAT DES CONNAISSANCES 29

2.1 Principes de biomécanique circulatoire 29

2.1.1 Généralités 29

2.1.2 Paroi artérielle des artères cérébrales 29

2.1.3 Contraintes hémodynamiques 30

- Contraintes due à la pression artérielle 30
- Les contraintes de cisaillement 30

2.2 Anévrysmes intracrâniens 31

2.2.1 Définition 31

2.2.2 Anatomopathologie 32

2.2.3 Epidémiologie 33

a Prévalence des anévrysmes intracrâniens 33

a Incidence des hémorragies sous-arachnoïdiennes 33

b Facteurs de risques 33

- Facteurs de risque de présenter un AIC 33
- Facteur de risque de survenue d'une hémorragie sous-arachnoïdienne 34

2.2.4 Anévrysmes intracrâniens et hémodynamique 34
a Facteurs hémodynamiques 34
▪ Situations hémodynamiques pathologiques 34
▪ Régions anatomiques sujettes au développement d'AIC 35
b Transformation des contraintes mécaniques en signaux biologiques 36
c Contraintes mécaniques appliquées 36
d Variation du flux selon l'implantation de l'anévrysme : paroi latérale d'artère ou bifurcation 39

2.3 Exploration de la pathologie vasculaire 39
2.3.1 Imagerie médicale 40
a Imagerie par ultrasons 40
▪ Echographie morphologique 40
▪ Vélocimétrie Doppler 40
b Imagerie par résonance magnétique 41
▪ ARM avec injection de produit de contraste 42
▪ ARM sans injection de produit de contraste 42
c Imagerie par rayons X 44
▪ Les produits de contraste iodés 44
▪ Angioscanner 45
▪ Angiographie numérique soustraite 46
d Conclusion sur l'imagerie médicale 49
2.3.2 Méthodes expérimentales 51
a Méthodes in vitro 51
▪ Méthodes des colorants 51
▪ Méthodes de mesures optiques 52
b Méthodes in vivo 52
▪ Vélocimétrie en imagerie ultrasonore haute fréquence 52
▪ Vélocimétrie à image de particules sous rayons-X (X-Ray PIV) 52
2.3.3 Simulations numériques d'écoulement sanguin 53
a Principe 53
b Etapes des méthodes numériques 54
▪ La construction du modèle à étudier 54
▪ Choix du modèle mathématique adapté au problème 56
▪ Conditions aux limites 56
▪ Caractéristiques du fluide 56
▪ Simulations 56
▪ Visualisation/Interprétation 57
▪ Validation 57

2.4 Traitements des anévrysmes intracrâniens 57
2.4.1 Traitements classiques 57
a Traitement chirurgical 57
b Traitement Endovasculaire (TEV) 58
▪ Le coiling 58
▪ Le remodeling avec ballon 59
▪ Coiling avec remodeling associé par stent 59
2.4.2 Un traitement innovant : le traitement endovasculaire par stent « flow diverter » 59
a Rappel : qu'est-ce qu'un stent ? 59
b Qu'est-ce qu'un stent « flow diverter » ? 60
▪ Porosité 60
▪ Densité de pores 61
▪ Définition d'un stent flow diverter 62
▪ Les stents flow-diverter commercialisés 62
c Modification du flux sanguin par stent flow diverter 64
▪ Principe physique des écrans filtre 64
▪ Applications du stent FD aux anévrysmes intracrâniens 64
▪ Effets des stents FD sur le flux intra-anévrysmal 65
d Résumé de l'action du stent FD 72

2.5 Modèles animaux 72

2.6 Analyse fonctionnelle de l'écoulement sanguin basée sur l'angiographie 72
2.6.1 Le suivi de bolus 73
a Généralités 73
b Algorithmes de suivi de bolus 74
▪ Méthodes basées sur le temps de transport du bolus 74
▪ Techniques basées sur la distance traversée par le bolus entre deux images 77
▪ Technique basée sur les images temps/distance/intensité 78
▪ Méthodes de flot optique 79
2.6.2 Applications des méthodes de quantification de flux pour apprécier l'effet du stent FD 80
a Modifications observées par application de méthodes basées sur l'analyse des courbes temps/intensité 80
b Modifications observées par application de méthodes basées sur le flot optique 83
c Méthodes d'analyse des fréquences dans le domaine de Fourier 83
2.6.3 Conclusion sur les méthodes d'analyses de flux appliquées au stent FD 83

3 MATERIEL ET METHODES 87

3.1 Protocole expérimental 87
3.1.1 Mesures des paramètres hémodynamiques 87
a Mesure du débit 87
▪ Débitmètre 87
▪ Sonde de débitmètrie 87
b Mesure de pression 87
c Acquisition des signaux 88
3.1.2 Première phase de l'expérimentation : l'étape chirurgicale 88
a Protocole anesthésique 88
b Création chirurgicale d'un modèle animal d'anévrysme sacciforme 89
3.1.3 Seconde phase de l'expérimentation : acquisition des données d'imagerie et hémodynamiques 91
a Angioscanner 91
b Etape endovasculaire 91
▪ Imageur 91
▪ Injecteur 91
▪ Traitement endovasculaire 92
3.1.4 Synthèse des étapes concernant l'expérimentation animale 93

3.2 Configuration matériel/logiciel 95
3.2.1 Développement du logiciel d'analyse de l'écoulement sanguin 95
a Outils de programmation et d'intégration 95
b Outil de test 96
c Démarche de développement 96
3.2.2 Simulation numériques 97
a Outils de segmentation et de reconstruction 97
b Outils de maillage et solveur 97

4 DEVELOPPEMENT DU LOGICIEL DE TRAITEMENT D'IMAGES ANGIOGRAPHIQUES POUR L'ANALYSE DE L'ECOULEMENT SANGUIN 101

4.1 Objectifs et cahier des charges 101

4.2 Présentation du logiciel : interface graphique, fonctionnalités actuelles 101

4.3 Contenu/algorithmes 103
4.3.1 Segmentation de l'anévrysme 103
a Segmentation morphologique 104
b Segmentation par coupe de graphe 105
c Comparaison des segmentations 107

▪ Evaluation qualitative 108
▪ Evaluation quantitative de la segmentation 110
4.3.2 Courbes temps/intensité 111
a Création d'une courbes temps/intensité 111
b Détermination Temps d'arrivée du bolus de produit de contraste 112
c Ajustement 112
d Normalisation 113
e Extraction des paramètres des courbes TI 113
▪ Paramètres temporels 113
▪ Paramètres d'intensité 113
▪ Paramètres de vitesses 114
▪ Aires sous la courbe 114
f Signification des paramètres de la courbe pour la $ROI_{anévrysme}$ 114
4.3.3 Calcul de la vitesse moyenne du flux sanguin 115
a Principe 115
b Détermination de Δx 115
c Régions d'intérêts 116
d Calcul de delta t 117

4.4 Discussion et perspectives 117
4.4.1 Etat de développement actuel du logiciel 117
4.4.2 Perspectives de développement du logiciel, ajouts de nouvelles fonctionnalités 118
4.4.3 Perspectives d'utilisation cliniques du logiciel 119

5 MODELE ANIMAL D'AIC ET EVALUATION DES OUTILS D'ANALYSE DE L'ECOULEMENT DEVELOPPES 121

5.1 Choix du modèle animal 121

5.2 Chirurgie 123

5.3 Données hémodynamiques 124

5.4 Application du logiciel aux cas expérimentaux 125
5.4.1 Analyse des vitesses moyennes 126
a Description des séquences d'angiographie 2D utilisées 126
b Vitesses moyennes calculées à partir du débit 127
c Tracés des courbes delta T/distance 129
d Vitesses moyennes calculées à partir de l'algorithme et comparaison aux valeurs expérimentales 130

e Discussion concernant la mesure de vitesses moyennes 133
5.4.2 Analyse de la modification de flux après stenting 135
a Comparaison des paramètres pre et post stenting liées aux courbe temps intensité 135
b Discussion concernant la modification de flux après stenting 137

5.5 Etude de faisabilité des simulations numériques d'écoulements au sein de l'anévrysme 137
5.5.1 Segmentation et reconstruction 137
5.5.2 Maillage 138
5.5.3 Simulations numériques d'écoulement 139
5.5.4 Résultats et visualisation 140
5.5.5 Conclusion concernant les simulations numériques 141

5.6 Discussion et perspectives 142
5.6.1 Intérêt d'un modèle animal d'AIC 142
5.6.2 Perspectives d'amélioration du modèle porcin 144
a La chirurgie 144
b L'acquisition des données 145
- La pression 145
- Les séquence angiographiques 2D 145
5.6.3 Un modèle animal « optimisé » pour évaluer les dispositifs médicaux innovants 146

6 ETUDE CLINIQUE : ANALYSE DU POTENTIEL DU LOGICIEL DE TRAITEMENT D'IMAGES ANGIOGRAPHIQUES ET DEFINITION DE PARAMETRES PREDICTIFS DE L'OCCLUSION A LONG-TERME DE L'AIC 151

6.1 Introduction 151

6.2 Article 151

6.3 Discussion et perspectives 172

7 CONCLUSION 175

8 ANNEXES : 179

8.1 Notions de mécanique des fluides appliquée à la circulation sanguine 179
8.1.1 Définition d'un fluide 179
8.1.2 Notion de viscosité, de taux de cisaillement et de contrainte de cisaillement 179
8.1.3 Régimes d'écoulements 181

a Ecoulement laminaire 181
b Ecoulement turbulent 181
c Nombre de Reynolds 181
d Nombre de Reynolds et régime d'écoulement 182
e Nombre de Wormesley 182
8.1.4 Loi de Poiseuille 182
8.1.5 Définition des phénomènes de convection et de diffusion 183

8.2 Imagerie à rayons X 183
8.2.1 Les rayons X 183
8.2.2 Tube à Rayons X 184
8.2.3 Agrandissement de l'image radiante 185
8.2.4 Formation de l'image médicale à partir des rayons X 186
a Le film radiologique 186
b L'amplificateur de brillance 186
c Les capteurs plans 187
8.2.5 Contraste d'une image 188
8.2.6 Flou 188
8.2.7 Soustraction logarithmique 189

8.3 Vélocimétrie à imagerie de particule (PIV) 190

8.4 Score d'aide à la décision de traitement d'un anévrysme non rompu 191

8.5 Méthode du flux optique 192

8.6 Méthodes de mesure de débit sanguin 192
8.6.1 Mesure du débit par les ultrasons 192
- Débitmètre à effet Doppler 192
- Débitmètre par mesure de différence de temps de transit 192
8.6.2 Méthode de dilution 194
8.6.3 Méthode basée sur l'angiographie numérique soustraite 195

8.7 Traitement d'images 196
8.7.1 Généralités 196
a Image analogique : 196
b Image numérique : 196
c Notion de connexité et voisinage 196
8.7.2 Projection selon l'axe (z-projections) 197
8.7.3 Opérations morphologiques 197

a Les opérateurs de base en morphologie 197
- Dilatation 198
- Erosion 198
- Fermeture 199
- Ouverture 199

b Algorithme développé pour la segmentation morphologique 201
c Etapes de la méthode de segmentation morphologique illustrées 202
8.7.4 Méthode de la coupe de graphe 203
8.7.5 Résultats de la quantification de la segmentation : paramètre du taux de pixels mal classés 203
8.7.6 Méthode de Moore Neighborhood 204

8.8 Intérêt de la fonction gamma variée pour l'ajustement d'une courbe TI 204

8.9 Skewness 206

9 REFERENCES 209

Liste des abréviations

2D-DSA : DSA in 2 dimensions

3DRA : 3-D rotational angiography

ACI : artère carotide interne

AIC : anévrysmes intracrâniens

AINR : anévrysme intracrânien non rompu

AVC : accident vasculaire cérébral ou accidents vasculaires cérébraux

BAT : bolus arrival time (=temps d'arrivée du produit de contraste)

CFD : computational flow dynamics = computational hemodynamic analysis

CCD : Charged-coupled device (dispositifs à transfert de charge)

DSA : Digital subtraction angiography, digitaly subtracted angiography (angiographie numérique soustraite)

ECG : électrocardiogramme

eV : électron Volt

DSI : distance source image

DSO : distance source objet

DOI : distance objet image

FD : Flow diverter (diversion de flux)

Fps: Frame per seconds (nombre d'image par seconde)

FWHM : Full width at half maximum (largeur à intensité maximale diviséepar deux)

HSA : hémorragie sous-arachnoïdienne

HICP : hémorragie intracérébrale primitive

I_{Max} : intensité maximale

IS: Inflow slope (pente de la phase d'entrée du produit de contraste)

M: rapport d'agrandissement

MeSH : Medical Subjects Headings

MTT : mean time transit (temps moyen de transit)

NFD: non flow diverter

OS : outflow slope (pente de la phase de sortie du produit de contraste)

OS_{Mean} : average of the outflow slope (pente moyenne de sortie du produit de contraste)

OSn (n=1 to 3): average of the n third descending segment of the outflow phase

PCA : posterior cerebral artery (artère cérébrale postérieure)

PComA : Posterior communicating artery (artère communicante postérieure)

PED : pipeline embolization device

ROI : region of interest (region d'intérêt)

TCC : Time contrast curve (courbe temps contraste = courbe temps intensité)

TDM : tomodensitométrie

TTP : time to peak (temps correspondant à I_{Max})

WIA : wash-in area (aire sous la phase ascendante de la courbe temps contraste)

WOA : wash-out area (aire sous la phase descendante de la courbe temps contraste)

WSS : wall shear stress (contrainte de cisaillement pariétale exprimée en Pa ou en dyne/cm^2; 1 Pa= 10 dyne/cm^2)

Liste de figures

Figure 1 : Nombre de publications par année (MeSH Terms: flow and diverter and stents or stent) 22
Figure 2 : Résumé du projet, axes et sites de recherche 25
Figure 3 : Résumé des contraintes mécaniques (et de leur direction) appliquées à la paroi d'un vaisseau..... 31
Figure 4 : Schéma d'un anévrysme intracrânien sacciforme 31
Figure 5 : Anévrysme intracrânien diagnostiqué par des imageries non invasives. 32
Figure 6 : Sites de développement des AIC. A : anévrysme aux dépends d'une paroi latérale de la terminaison de l'artère carotide interne droite et B : anévrysme développé au niveau de la bifurcation de l'artère cérébrale moyenne gauche. 35
Figure 7 : Exemple de résultats de simulations numériques de flux pour 4 modèles réalistes d'AIC. Les lignes de courant sont représentées sur la ligne du haut, les contraintes de cisaillement sur la ligne du bas (d'après [78]) 37
Figure 8 : Illustration de la soustraction logarithmique 47
Figure 9 : : Imageur double arceau équipé de détecteurs plans numériques (Allura, Philips, The Netherlands).. 48
Figure 10 : Sculpture de Lego (Nathan Sawaya, deavita.fr). Les briques, assimilées à des voxels cubiques, donnent cet aspect en marche d'escalier, qui sera améliorée par l'algorithme des « marching cube ».) 55
Figure 11 : Exemple de cellules 2D et 3D, éléments retrouvés communément dans les maillages. 55
Figure 12 : Exclusion chirurgicale d'un anévrysme sous microscope. 58
Figure 13 : Embolisation d'un anévrysme (coiling simple) 58
Figure 14 : Illustration de la porosité d'un stent 61
Figure 15 : Illustration des paramètres porosité et densité de pores 62
Figure 16 : Stent Silk (Balt Extrusion, Montmorency, France) 62
Figure 17 : Profil parabolique du front de produit de contraste lié à l'écoulement de Poiseuille 74
Figure 18 : Schématisations des techniques d'analyse de flux par méthodes de temps de transit 75
Figure 19 : Tracés de courbes temps/intensité pour l'analyse des temps de transit 75
Figure 20 : Courbes temps intensité et principaux paramètres temporaux 76
Figure 21 : Illustration de la méthode de la courbe intensité/distance permettant de déterminer la distance entre deux images successives, Image 197 et 198 issues du cas n°2 . Les courbes représentent l'intégration de l'intensité le long de la ligne centrale de l'artère (surface jaune). 78
Figure 22: Exemple d'image paramétrique (from Rhode et al. IEEE Transactions On Medical Imaging, 2005) 78
Figure 23 : Transport de la luminosité sous tendant la méthode de flot optique (d'après Dominique Béréziat [230]) 79
Figure 24 : Paramètres considérés par Ionita et al. [231] 80
Figure 25 : Ajustement de la courbe temps intensité à une somme de fonction représentant le phénomène convectif et le phénomène diffusif (d'après Sadasivan et al., 2009)) 81
Figure 26 : Calcul du rapport des débits artère 82
Figure 27 : Sonde de mesure du débit sanguin Transonic (d'après Transonic.com, Transonic Systems, Inc, USA) 87
Figure 28 : Installation du porc lors de la chirurgie 89

Figure 29: Chirurgie ; anévrysme (Flèche large), carotide commune (flèche étroite), sonde de débitmètre (tête de flèche) 90
Figure 30 : Temps opératoire, vue finale après chirurgie. 90
Figure 31: Stents implantés lors des expérimentations animales. 92
Figure 32 : Etapes de la réalisation du modèle animal 94
Figure 33 : ImageJ (Fiji). Barre d'outils de ImageJ. Exemple d'opération sur ImageJ 95
Figure 34 : Chaine de processus de développement d'un algorithme. 97
Figure 35 : Interface graphique proposée par le logiciel développé sous ImageJ. 102
Figure 36 : Fenêtre des résultats. Les valeurs numériques sont situées dans la partie gauche, les outils de détection du BAT, de raccourcissement de courbes, de filtrage ainsi que les courbes elles-mêmes dans la partie droite. 103
Figure 37 : Etapes de la première méthode de segmentation utilisant la méthode morphologique 105
Figure 38 : Etapes de la deuxième méthode de segmentation utilisant la méthode dite du « Lazy Snapping ».. 107
Figure 39 : Segmentations représentées dans chacun des 9 cas de patients présentant un anévrysme. 108
Figure 40 : Evaluation qualitative de segmentation du collet (A) du sac (B). 109
Figure 41 : Evaluation qualitative globale de la segmentation de l'anévrysme 109
Figure 42 : Détermination de BAT 112
Figure 43 : Paramètres calculés, dans notre étude, à partir des courbes temps intensité 114
Figure 44 : Approximation de la vitesse moyenne dans une artère idéale de section constante 115
Figure 45 : Détection des contours et squelettisation de l'artère appliqués aucas expérimental n°4 116
Figure 46 : Illustration du décalage Δt entre les courbes TI correspondant aux régions d'intérêts proximale et distale. 117
Figure 47 : Choix du modèle porcin d'anévrysme intracrânien 123
Figure 48 : Enregistrement d'une courbe de débit (courbe bleue) et de pression (courbe verte) après injection d'un bolus de produit de contraste (volume 8cc , débit 4cc/s, activation de l'injecteur au temps marqué par le trait noir). Les méthodes de mesure utilisées sont décrite paragraphe 3.3.1. 125
Figure 49: Exemples d'images angiographiques (cas n°6). 127
Figure 50 : Courbe de débit lors de l'injection du produit de contraste au débit de 4cc/s pendant 2 secondes (cas n°2). 128
Figure 51 : Calcul de Δt pour différentes valeurs de Δx (Cas 4) 129
Figure 52 : Evolution de Δt en fonction de Δd de la distance inter ROIs (cas 2). Les deux premier points pourtant séparés d'environ 8 mm affichent le même Δt 130
Figure 53 : Positionnements des ROIS pour le calcul de V1 et V2 (cas 4) 131
Figure 54 : Comparaison vitesse calculée et vitesse mesurée pour injection à 1cc/s 132
Figure 55 : Comparaison vitesse calculée et vitesse mesurée pour injection à 2cc/s 132
Figure 56 : Comparaison vitesse calculée et vitesse mesurée pour injection à 4ccs 133
Figure 57 : Illustrations de l'absence de modification de flux par un stent NFD 135
Figure 58 Illustrations des modifications de flux par un stent FD (cas n°5) 136

Figure 59 : Segmentation et reconstruction 3D (cas n°4). 138
Figure 60 : Maillage hybride surfacique obtenu avec T-grid (Cas n°2)..... 138
Figure 61 : Maillage de surface vu sous un autre angle et coupe au niveau du collet mettant en évidence des éléments géométriques tétraédriques plus petits à proximité de la paroi. 139
Figure 62 : Onde de débit au cours d'un cycle cardiaque (Cas n°2)..... 139
Figure 63 : Profil de vitesses obtenu dans un plan de coupe longitudinal de l'anévrysme (cas n°2). La flèche noire indique le sens du flux. 140
Figure 64 : Vecteurs vitesse visualisés au sein de deux plans de coupe dans la région du flux entrant. La courbe verte en haut à gauche simule l'onde de débit et permet d'apprécier l'évolution des vélocités en fonction de la systole et de la diastole. 141
Figure 65 : Mise en correspondance des lignes de courant visualisées après simulations numériques d'écoulement et des séquences angiographiques 2D. Les flèches blanches soulignent un endroit particulier de modification de direction d'une ligne de courant sur la CFD qui est remarquablement visible sous la forme d'une frontière de même contour entre deux régions d'intensités de gris différentes..... 142
Figure 66 : Nombre de publication sur le sujet des modèles animaux d'AI (MESH : intracranial ; aneurysm ; animal ; model) dans la littérature depuis 1960..... 143
Figure 67 : Illustration de l'amortissement des pressions entre un cathéter guide de diamètre interne 1,4 mm et un micro cathéter de 0,5 mm de lumière interne. 145
Figure 68 : Illustration de la synchronisation actuelle, imprécise. 146
Figure 69 : Solutions envisagées pour synchroniser les séquences d'angiographie et les données hémodynamiques. 146
Figure 70 : Cycle de vie d'un dispositif implantable 147
Figure 71 : Ecoulement obtenu par cisaillement 179
Figure 72 : Schéma d'un tube à rayons X..... 185
Figure 73: Rapport d'agrandissement en imagerie à rayons X..... 186
Figure 74 : Flou géométrique (f) 188
Figure 75 : Illustration pour expliquer la différence entre soustraction linéaire et soustraction logarithmique . 189
Figure 76 : Principe de la vélocimétrie à image de particules (https://wwwcg.in.tum.de) 190
Figure 77 : Principe du débitmètre par mesure du temps de transit..... 193
Figure 78 : Méthode de mesure du débit par dilution 195
Figure 79 : Connexité et voisinage 197
Figure 80 : Illustration de l'opération de projection selon l'axe Z..... 197
Figure 81 : Illustration de la dilatation morphologique 198
Figure 82 : Illustration de l'érosion morphologique 199
Figure 83 : Illustration de la fermeture morphologique..... 199
Figure 84 : Illustration de l'ouverture morphologique 200
Figure 85 : Etapes de segmentation à partir de l'image binaire « du plus grand objet » 202
Figure 86 : Méthode de la coupe de graphe (issu de mygsoc.blogspot.com) 203

Figure 87 : Méthode de Moore Neighborhood de détection des contours d'une image binaire. 204
Figure 88 : Illustration du critère de maillage : la « skewness » ou distorsion (d'après Mougey [285]) 206

Liste des tables

Tableau 1 : Résumé des principales techniques d'imagerie pour explorer la pathologie vasculaire 50
Tableau 2 : Liste des Stents Flow diverter et historique règlementaire..... 63
Tableau 3 : Caractéristiques des stents flow diverter commercialisés 63
Tableau 4 : Principales séries cliniques d'AIC traités par stent FD 70
Tableau 5 : Résumé des modèles animaux d'anévrysme intracrâniens..... 72
Tableau 6 : Mesures de Yasnoff 111
Tableau 7 : Résultats des expérimentations 124
Tableau 8 : Débits et pressions expérimentales relevées lors des expérimentations 125
Tableau 9 : Vitesses moyennes estimées à partir des mesures de débit expérimentales..... 129
Tableau 10 : Tableau des erreurs moyennes, pour chaque vitesse d'injection du PC..... 133
Tableau 11 : Moyennes, déviation standard et pourcentage de modification des paramètres de temps intensité des anévrysmes traités par stent NFD 135
Tableau 12 : Moyennes, déviation standard et pourcentage de modification des paramètres de temps intensité des anévrysmes traités par stent NFD 136
Tableau 13 : Unruptured Intracranial Aneurysms Treatment Score (UIATS) 191
Tableau 14 : Pourcentage de pixels mal classés 204

Résumé

Les anévrysmes intracrâniens (AIC) sont des malformations artérielles développées au dépend des vaisseaux qui vascularisent le parenchyme cérébral. Leur rupture provoque une hémorragie intracrânienne, appelée hémorragie sous-arachnoïdienne, responsable d'une mortalité importante ou de séquelles fonctionnelles lourdes. Le traitement préventif de ces lésions est fréquemment réalisé lors d'une procédure endovasculaire (appelée coiling), par implantation, au sein de la poche artérielle pathologique, de spires métallique en platine à détachement contrôlé (les coils). La présence de ce matériel provoque une thrombose de la poche ce qui entraine secondairement une exclusion de l'anévrysme de la circulation artérielle. Une modalité de traitement endovasculaire plus récente fait appel à un dispositif implantable innovant appelé stent " flow diverter " (FD) que l'on déploie en regard de l'orifice qui fait communiquer l'artère et l'anévrysme : le collet anévrysmal. Ces stents FD, au design particulier, associant une faible porosité à une densité de pores élevée, agissent comme des " déflecteurs " et diminuent le flux sanguin entrant et sortant de l'anévrysme. L'objectif du traitement demeure toujours l'exclusion de l'anévrysme mais celle-ci est obtenue indirectement en agissant sur la " porte d'entrée " de l'anévrysme (le collet) et non plus directement sur la poche anévrysmale elle-même. Il ne s'agit plus alors de remplir le sac anévrysmal avec des coils mais de provoquer une thrombose stable et pérenne en altérant uniquement le flux sanguin qui le pénètre.

Cette modalité thérapeutique novatrice a suscité un engouement important de la part des neuroradiologues interventionnels depuis 2007, date des premières implantations en Europe. Cependant, bien que reposant sur les capacités d'un tel dispositif à modifier le flux, on constate qu'il existe très peu d'outils d'imagerie disponibles actuellement et capables de quantifier ces modifications en un délai raisonnable pour pouvoir être exploité lors du traitement endovasculaire.

De cette constatation clinique est né un projet collaboratif dont la finalité était le développement d'un outil logiciel basé sur les séquences d'angiographie numérisées soustraites et capable de mesurer au moins un des aspects du flux sanguin (et donc de ses modifications). La démarche de recherche mise en œuvre s'est effectuée en trois étapes. Premièrement, une étape expérimentale portant sur la réalisation d'un modèle " optimisé " d'AIC permettant le recueil de données hémodynamiques et d'imagerie. Puis, une étape de recherche plus fondamentale comprenant deux parties : d'une part des simulations numériques réalisées dans le cadre d'un modèle 3D réaliste d'AIC et d'autre part l'analyse d'images angiographiques. Au cours de cette étape, nous avons utilisé des outils de traitement d'images existants et développé certains algorithmes, puis les avons validés avant de les implémenter sous JAVA pour créer un outil logiciel d'analyse de flux. Enfin, la dernière étape du projet a consisté en l'exploitation du logiciel pour étudier une série clinique de patients traités d'un AIC par stent FD. Elle a permis de mettre en évidence certains facteurs prédictifs d'exclusion de l'anévrysme à long terme susceptible d'avoir un impact, en temps réel, sur le traitement des AIC par stent FD.

Mots clés :

Anévrysmes intracrâniens, modèle animal, angiographie numérisée soustraite, flux sanguin, simulations numériques, traitement d'images, courbes temps-intensité, facteurs prédictifs d'occlusion

Summary:

Intracranial aneurysms treatment based on intra aneurysmal flow modification tend to replace traditionally coiling in many cases and not only complex aneurysms for which they were initially designed. Dedicated stents (low porosity, high pores density stents) called “flow diverter” stents are deployed across the neck of the aneurysm to achieve this purpose. The summation of three different mechanisms tend to lead to the healing of the aneurysm: immediate flow alteration due to the mechanical screen effect of the stent, physiological triggering of acute or progressive thrombus formation inside the aneurysm’s pouch and long term biological response leading in neointima formation and arterial wall remodeling. This underlying sequence of processes is also supposed to decrease the recanalization rate. Scientific data supporting the flow alteration theory are numerous and especially computational flow dynamics (CFD). These approaches are very helpful for improving biomechanical knowledge of the relations between blood flow and pathology, but they do not fit in real-time treatments.

Neuroendovascular treatments are performed under dynamic x-ray modality (digital subtracted angiography - DSA-). However, in daily practice, FD stents are sized to the patient’s 3D vasculature anatomy and then deployed. The flow modification is then evaluated by the clinician in an intuitive manner: the decision to deploy or not another stent is based solely on a visual estimation. The lack of tools available in the angioroom for quantifying in real time the blood flow hemodynamics should be pointed out. It would make sense to take advantage of functional data contained in contrast bolus propagation and not only anatomical data.

Thus, we proposed to create a flow software based on angiographic analysis. This software was built using algorithms developed and validated on 2D-DSA sequences obtained in a swine intracranial aneurysm model. This intracranial animal model was also optimized to obtain 3D vascular imaging and experimental hemodynamic data that could be used to realize realistic computational flow dynamic. In a third step, the software tool was used to analyze flow modification from angiographic sequences acquired during unruptured IA from patients treated with a FD stent. Finally, correlation between flow change and aneurysm occlusion at long term follow-up with the objective of identifying predictive markers of long term occlusion was performed.

Key words:

Intracranial aneurysm, animal model, digital subtracted angiography, blood flow, computational flow dynamics, medical image processing, time-contrast curve, predictive factors of occlusion

Chapitre I : Introduction

1 Introduction

1.1 Problématique posée

Les anévrysmes intracrâniens (AIC) sont des dilatations localisées de la paroi artérielle qui exposent au risque de rupture. Un tel évènement, appelé hémorragie sous-arachnoïdienne, survient avec une incidence d'environ 9/100 000 personnes/an [1]. Les hémorragies sous-arachnoïdiennes (HSA) forment un des sous-groupes de la famille des accidents vasculaires cérébraux (AVC en français, stroke en anglais) ; les autres étant constitués par les hémorragies intracérébrales primitives et les accidents vasculaires ischémiques. Malgré la faible proportion de l'incidence des HSA (0,8 à 7,0% des AVC) comparée aux autres types d'AVC (l'incidence des infarctus se situe entre 67,3% et 80,5% et celle des hémorragies intracérébrales entre 6,5 et 19,6%), ce sous-groupe lié aux ruptures d'AIC constitue une entité remarquable au sein des AVC du fait d'un pronostic très péjoratif en terme de morbi-mortalité et du fait qu'il est lié, le plus souvent, à une cause vasculaire, l'anévrysme cérébral, pour laquelle il existe un traitement préventif [2, 3]. Il s'agit, en effet, d'un évènement de survenue très brutale touchant une population en âge de travailler (âge médian 50 ans) et qui conduit à un taux de mortalité à 30 jours avoisinants les 40% et à un taux de dépendance fonctionnelle d'environ 50% parmi les survivants [4, 5]. Outre les conséquences médicales dramatiques en terme de décès et de handicap, l'impact socio-économique est majeur et le coût a été évalué récemment à 510 millions de livres annuel rien que pour l'HSA en Grande Bretagne [6].

Dans le domaine de la pathologie vasculaire cérébrale, l'imagerie diagnostique, de plus en plus en accessible, permet fréquemment de découvrir des lésions vasculaires asymptomatiques dont les AIC constituent le plus grand groupe. Des traitements préventifs de ces lésions, associés à un risque acceptable, sont proposés aux patients quotidiennement afin d'éviter une éventuelle mais dramatique hémorragie. Ces traitements consistent en l'exclusion de la poche anévrysmale de la vascularisation artérielle. Deux types de modalités thérapeutiques, très différentes l'une de l'autre, coexistent pour atteindre cet objectif : d'une part, la microchirurgie dont le but est d'appliquer, au niveau du collet de l'anévrysme, un clip en titane [7] et d'autre part le traitement endovasculaire qui consiste, dans la majorité des cas, à implanter, au sein de la poche artérielle pathologique et sous contrôle des rayons X, des spires métalliques en platine à détachement contrôlé que l'on appelle « coils » [8, 9]. La présence de ce matériel provoque alors une thrombose de la poche et donc l'exclusion de l'anévrysme de la circulation artérielle.

Ces deux traitements sont, à certains égards complémentaires mais, bien qu'utilisant une modalité d'imagerie basée sur un rayon ionisant, les techniques thérapeutiques endovasculaires s'imposent chaque jour un peu plus dans la pratique médicale. Elles reposent d'une part sur les systèmes d'imagerie interventionnelle mais aussi, comme nous l'avons dit, sur le développement et l'utilisation de dispositifs médicaux implantables de plus en plus performants.

Une modalité de traitement endovasculaire plus récente fait appel à un dispositif implantable innovant appelé stent " flow diverter " (FD) qui une fois déployé en regard du collet de l'anévrysme agit comme un écran. Ces dispositifs étaient initialement spécifiquement destinés au traitement de certains anévrysmes complexes pour lesquels les prises en charge classiques, endovasculaires et/ou chirurgicales, n'étaient pas techniquement envisageables ou bien associées à un risque exagérément élevé de complications post-opératoires.

L'objectif de ce traitement demeurait, bien entendu, l'exclusion de l'anévrysme mais cette occlusion était obtenue indirectement en agissant sur la " porte d'entrée " de l'anévrysme (le collet) et non plus directement sur la poche anévrysmale elle-même : il ne s'agit plus alors de remplir le sac anévrysmal avec des coils mais de provoquer sa thrombose en ralentissant uniquement le flux sanguin qui le pénètre. Ces stents FD, au design particulier, associant une faible porosité à une densité de pores élevée, agissent comme des " déflecteurs " diminuant le flux sanguin entrant et sortant de l'anévrysme, réduisant les forces de cisaillement et provoquant une thrombose physiologique secondaire dans un délai de quelques jours à quelques mois. L'effet mécanique, immédiat, de diversion du flux (diversion du flux)[10-12] n'est donc pas seul responsable de la guérison à distance de l'anévrysme. Il initie et s'associe à un effet physiologique de thrombo-formation [13, 14] et à un mécanisme biologique d'endothélialisation progressive du stent [15, 16]. Ces trois effets se combinent pour permettre une exclusion stable et pérenne de l'anévrysme associé à un remodelage de la paroi artérielle [17].

Les premières implantations de stents FD, en Europe, datent de 2007. Cette modalité thérapeutique, en rupture de paradigme avec le " classique coiling " a suscité un engouement important de la part d'une majorité des neuroradiologues interventionnels qui ont utilisés les stents FD, rapidement et largement, chez les patients porteurs d'anévrysmes complexes. Le nombre de publications au sujet des stents FD qui a augmenté exponentiellement depuis 2007 témoigne de cet attrait (**Figure 1**) ; chacun voulant y voir le maillon manquant dans l'éventail des moyens interventionnels destinés à traiter les AIC les plus complexes. Le problème des " recanalisations " à court et à long terme posées par les anévrysmes larges (diamètre supérieur à 15 mm) ou géants (diamètre supérieur à 20 mm) thrombosés ou ayant un rapport collet/sac défavorable [18] (collet/sac > 1,2) semblait résolu. D'autre part, l'absence d'implantation de matériel au sein de l'anévrysme laissait espérer, après résorption physiologique du thrombus intra anévrysmal, en la rétraction progressive de la poche anévrysmale et implicitement en la disparition des symptômes cliniques parfois associés à l'effet de masse de ces anévrysmes de « gros » volume [19].

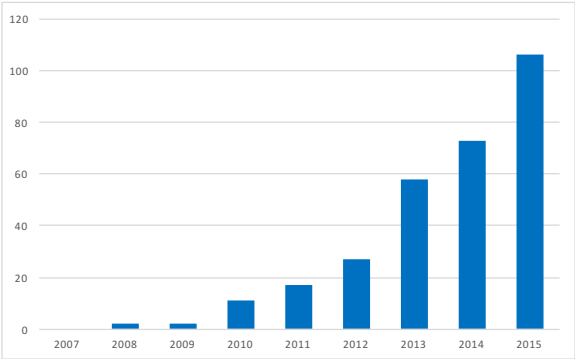


Figure 1 : Nombre de publications par année (MeSH Terms: flow and diverter and stents or stent)

Le stent FD, en apportant à la neuroradiologie interventionnelle une nouvelle approche thérapeutique, est devenu un symbole de dispositif médical (DM) innovant ; il a été la source d'un investissement sans précédent de la part des fabricants de matériel endovasculaire : en 2007, deux stents étaient proposés sur le marché, ils sont

actuellement sept à avoir obtenu le marquage CE (**Tableau 2, page 57)**. De nouvelles compagnies ont même été créées portées par la conception de ce seul dispositif par ailleurs très onéreux.

Si la plupart des traitements, en neuroradiologie interventionnelle, reposaient essentiellement sur la seule nécessité de visualiser l'anatomie (en 2D ou en reconstruction 3D) pour positionner des coils dans le sac anévrysmal, les traitements par stent FD nécessiteraient, maintenant, de pouvoir mesurer l'altération du flux sanguin. S'il était porteur d'espoir de voir certains anévrysmes traités plus simplement que par des interventions chirurgicales complexes ou bien par des occlusions de l'artère porteuse, le FD stent a soulevé également nombre d'interrogations dans la communauté neurochirurgicale mais aussi dans la communauté de la neuroradiologie interventionnelle. Car il est vrai que ce domaine de la thérapie « mini-invasive » progresse si vite que, parfois, les techniques et/ou DM n'ont pas le temps d'être correctement évalués avant d'être utilisés.

Si l'effet de stents à faible porosité avait été testé in vitro par différentes méthodes [11, 20-23], les premiers modèles commercialisés en 2008 après obtention du marquage CE (le Silk stent, Balt Extrusion, Montmorency, France puis le Pipeline Embolization Device, PED, ev3 Neurovascular, Irvine, CA, USA) ont été implantés sans que les études in vivo et cliniques que l'on est en droit d'attendre des DM de classe III aient pu être réalisées [24]. Ceci s'expliquait d'une part du fait d'une faiblesse de la législation de DM de classe III (modifiée en septembre 2007[25]) et d'autre part du fait d'un nombre d'indications relativement restreint pour ce type de matériel difficilement compatible avec la mise en place de larges études cliniques randomisées comme celles que l'on peut observer en thérapie endovasculaire coronarienne.

De fait, les premières séries cliniques et cas rapportés traités par stent FD, à partir de 2010, mettaient en évidence: a) un surcroît de morbi-mortalité lié à des accidents thrombotiques [26] et/ou hémorragiques aigus et/ou retardés [27] [28] ; b) une inefficacité thérapeutique à long terme (persistance de la circulation du sac anévrysmal) évaluée à environ 20% des cas [29].

La seconde pierre d'achoppement, motivant à elle seule l'initiation de ce travail, portait sur la simple constatation que le fait de déployer un stent FD en regard d'un anévrysme n'implique que rarement (au moins pour le type d'anévrysmes complexes pour lesquels les stents FD étaient indiqués initialement) une exclusion immédiate de l'anévrysme. En clair, une fois le stent FD déployé, le contrôle angiographique immédiat met en évidence une opacification persistante de l'anévrysme. Malgré le fort pourcentage d'occlusion à long terme, il reste un nombre non négligeable d'anévrysmes qui ne seront pas guéris à long terme et qu'il parait utile de dépister.

Si, de fait, le principe du stent FD repose en grande partie sur ses capacités à modifier le flux sanguin, ces modifications ne sont pas mesurées quantitativement mais appréciées uniquement subjectivement (visuellement) par l'opérateur sur les séquences d'angiographie cérébrale 2D acquises après le déploiement du stent FD. De plus, si l'on constate physiologiquement que la stagnation du flux sanguin entraine la survenue d'une coagulation locale et la formation d'un thrombus, les objectifs ou seuils à atteindre, en terme de modifications de flux, pour espérer obtenir une exclusion à long terme de l'anévrysme ne sont pas précisément connus [30, 31]. Dès lors, il est légitime de se poser la question suivante : sur quels arguments objectifs se baser pour déployer ou non un second stent FD afin d'accentuer éventuellement cette diversion de flux sanguin sachant que chaque nouveau déploiement est associé à un risque de complication [32] (sans parler du coût d'un stent FD) ?

1.2 Objectifs

En angiographie 2D, on s'appuie sur l'injection (bolus) d'un produit de contraste pour visualiser la morphologie des vaisseaux d'intérêt, une fois qu'ils sont remplis de ce produit. Cependant, les informations fonctionnelles contenues lors la propagation du bolus paraissent d'un intérêt majeur dans les traitement actuels et futurs des pathologies neurovasculaires en général et des AIC en particulier, bien qu'elles ne soient ni directement, ni facilement accessibles.

C'est pour tenter d'apporter une réponse très concrète à ces différentes interrogations initiées par la problématique des stents FD, et plus généralement des dispositifs de type FD, que nous avons développé un projet de recherche portant sur l'analyse du flux sanguin. L'objectif était de développer un modèle animal sur lequel puissent être testés les DM (et plus spécifiquement les stents FD) et un outil logiciel d'analyse du flux sanguin basé sur les séquences d'angiographie. Pour que ce travail ait un lien direct avec le traitement endovasculaire réalisé au quotidien en salle d'angiographie (afin qu'il puisse y être transposé), nous avons donc cherché à quantifier les modifications de flux sanguin, avant et après stenting, après implantation d'un stent FD en utilisant les séquences d'angiographie numérisée soustraites les plus communément réalisées dans la pratique quotidienne, à savoir les séquences 2D-DSA.

Ce projet inclut trois axes qui seront développés successivement dans la suite de ce travail et qui sont schématisés **Figure 2** :

1. Un axe d'expérimentation animale basé sur la mise au point et l'optimisation d'un modèle animal d'AIC. Il s'agissait, dans cette étape, de standardiser : a) la création d'un anévrysme sur une des carotides communes du porc, b) l'acquisition de paramètres physiologiques hémodynamiques (pression sanguine et débit sanguin au sein de la carotide commune, c) l'acquisition de plusieurs modalités d'imagerie, réalisées avant et/ou après traitement endovasculaire de l'anévrysme ainsi créé et destinées à être analysées lors de l'étape de traitement d'images.
2. Un axe de recherche plus fondamental portant à la fois sur le traitement d'images angiographiques pour le développement d'outils informatiques indispensable à notre problématique d'analyse du flux et sur les simulations numériques de flux pour pouvoir comparer les résultats obtenus. Ces étapes constituaient les bases nécessaires au développement d'un logiciel d'analyse de flux sanguin ayant le double objectif de permettre, d'une part une meilleure compréhension de la modification du flux après implantation d'un stent FD, d'autre part une prise en charge « patient spécifique » guidée par les modifications de flux mesurées.
3. Un axe de recherche clinique basé sur une cohorte de patients traités par stent FD et pour lesquels le logiciel serait utilisé et évalué. L'objectif de cette étude clinique étant : a) de déterminer les modifications de flux après implantations de stent FD et, surtout, b) de les corréler au résultat angiographique à long terme (exclusion de l'anévrysme sur l'angiographie cérébrale de contrôle à 6 mois et un an). Le but final était de déterminer des paramètres prédictifs de guérison secondaire susceptibles d'influer en temps réel et de façon anticipée sur le traitement endovasculaire par stent FD.

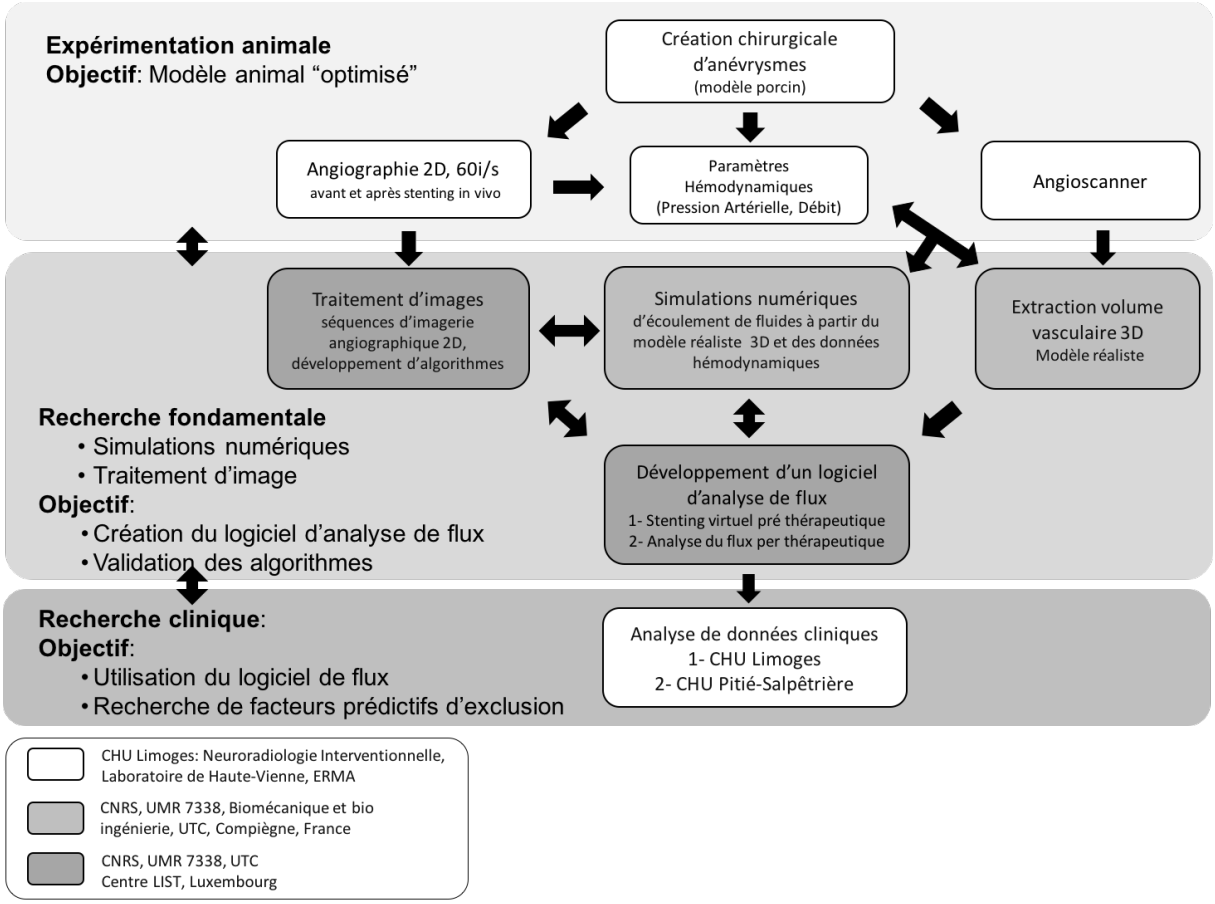


Figure 2 : Résumé du projet, axes et sites de recherche

1.3 Equipes rassemblées autour du projet

Ce projet, de par les nombreuses compétences auxquelles il faisait appel, a nécessité de rassembler différentes équipes de recherche parmi lesquelles :

- L'unité CNRS, UMR 7338 Laboratoire Biomécanique et Bioingéniérie, équipe Interactions Fluides/Structures à l'Université De Technologie de Compiègne (Directrice Pr M.C. Ho Ba Tho).

  Ces travaux étaient en lien étroit avec la thématique de caractérisation d'écoulements sanguins appliqués à certaines situations physiologiques et/ou pathologiques (exemple d'écoulements sanguins appliqués aux fistules artérioveineuses créées pour la dialyse extra-rénale par exemple [9]). Il s'agissait donc de recherche fondamentale ayant pour but d'expliquer des problèmes médicaux concrets.
- L'association de trois structures localisées au niveau du CHU de Limoges :
  - Le Service de Neuroradiologie interventionnelle du CHU de Limoges (Pr C. Mounayer).
  - L'Equipe de Recherche Médicale Appliquée (Pr C. Yardin), faculté de médecine de Limoges abritée au sein de l'institut GEIST (Génomique, Environnement, Immunité, Santé et Thérapeutiques), fédération de recherche CNSR 3503 au sein de l'Université de Limoges.
  - Le laboratoire Départemental d'Analyses et de Recherche de la Haute-Vienne (Dr Claude-Yves Couquet) qui héberge le laboratoire de chirurgie expérimentale.

- Le Luxembourg Institute of Science and Technology (LIST, anciennement appelé Centre Henri Tudor), situé au Luxembourg (Dr Andreas Jahnen, manager R&D, Christian Moll, ingénieur R&D). Ce centre de recherche développe des applications logicielles de traitement d'images sous Java et ImageJ : leurs compétences en programmation et développement paraissaient nécessaires à la création du logiciel d'analyse de flux [10].
- Le Service de neuroradiologie interventionnelle de la Pitié-Salpêtrière (Pr J. Chiras, Dr N. Sourour, Dr F. Clarençon) qui a participé à l'étude clinique menée chez les patients.

Chapitre 2 : Etat des connaissances

2 Etat des connaissances

2.1 Principes de biomécanique circulatoire

2.1.1 Généralités

Le sang est un fluide (**Annexe 8.1.1**) constitué d'une suspension de particules (45% environ, parmi lesquels des globules rouges (95%), de globules blancs et des plaquettes) au sein de plasma. La proportion de particules dans le sang et notamment celle des globules rouges (appelée hématocrite) influence le comportement du sang.
Celui-ci est apporté aux tissus grâce à l'action du cœur dont les contractions périodiques permettent sa circulation ininterrompue. A chaque cycle cardiaque, un volume d'environ 70 ml de sang est éjecté avec une pression de 120 mm Hg dans l'aorte, compartiment dans lequel il règne une pression moyenne de 70 mmHg. L'onde de pression générée par le cœur progresse le long des artères, se réfléchit partiellement sur chaque bifurcation rencontrée, est progressivement amortie, emprunte le réseau capillaire qui vascularise les tissus (cardiaque, digestifs, osseux, cérébral…) et finalement retourne au cœur par le réseau veineux. En première approximation, chez un individu bien portant le processus de pompage est répété 70 fois par minute, 100 000 fois par jour ou encore 2 à 3 milliard de fois au cours de la vie. On comprend alors que cette onde de pression nécessaire à la vie puisse également générer des contraintes sur les vaisseaux traversés.
Le sang est un fluide particulaire incompressible dont le comportement est à priori de type non Newtonien, c'est-à-dire que sa viscosité (**Annexe 8.1.2**) varie en fonction des conditions hémodynamiques. Cependant, dans les conditions de cisaillement élevé, la viscosité du sang devient constante et ce dernier peut être assimilé à un fluide Newtonien. De telles conditions sont validées expérimentalement au cours de la systole et pour des vaisseaux de plus de 0,5 mm de diamètre [33]. Cette hypothèse est faite dans de nombreux articles concernant les AIC.
Les artères cérébrales ont un diamètre interne qui varie de 1 à 5 mm. L'épaisseur de la paroi est de 0,1 à 0,6 mm. L'écoulement qui s'y applique est de type pulsatile du fait de la contractilité cardiaque. Le débit moyen est de 300 à 350 ml/min pour les carotides internes (section moyenne : 0,22 cm^2), de 70 à 90 ml/min pour les artères cérébrales antérieures (section moyenne 0,1 cm^2) et de 130 ml/min pour chacune des artères cérébrales moyennes (section de passage : 0,15 cm^2,) [34]. La vitesse sanguine moyenne dans l'artère cérébrale moyenne, qui est le siège de nombreux anévrysme, est généralement de l'ordre 0,3 à 0,5 m/s., ce qui correspond à un nombre de Reynolds (**Annexe 8.1.3**) de 400 à 600 pour un fluide newtonien [35] et donc à un écoulement de type laminaire à transitionnel [36]. Cependant, cet écoulement du fait de conditions hémodynamiques plus soutenues et/ou associé à une géométrie artérielle favorisante peut devenir turbulent.

2.1.2 Paroi artérielle des artères cérébrales

Les artères intracrâniennes normales répondent toutes à un modèle commun d'organisation. Leur paroi est constituée de trois tuniques qui, de la lumière vers la périphérie de l'artère, sont : l'intima, la media et l'adventice. L'intima est la tunique la plus interne et la plus fine. Elle est constituée de cellules endothéliales formant une couche interne monocellulaire étanche en contact avec le sang circulant (l'endothélium) et d'une couche de

cellules musculaires lisses vasculaires. L'endothélium possède des fonctions biologiques majeures au nombre desquelles des activités métaboliques (synthèse de substances vasoactives, conversion de l'angiotensine.), la thromborésistance et différentes fonctions immunitaires. La média est plus épaisse et constituée principalement de cellules musculaires lisses et d'une lame d'élastine. Dans les artères élastiques, les plus nombreuses, les limites de la média sont la lame interne (la limitante élastique interne), plus ou moins continue alors que la couche externe de la média est formée d'un tissu conjonctif fibro-élastique (constituée de collagène et d'élastine mélangés) appelée limitante élastique. On rappelle que les artères intracrâniennes, à la différence des artères dans le reste du corps, ne possèdent pas de limitante élastique externe.

Il n'existe pas ou peu de tissu de soutien périvasculaire et plusieurs études ont montré une désorganisation structurale de la paroi artérielle au niveau des bifurcations [37]. Ces constatations suggèrent une susceptibilité ou une faiblesse pariétale accrue en cas de contraintes hémodynamiques exercées de façon chronique dans ces régions.

2.1.3 Contraintes hémodynamiques

Les contraintes mécaniques (exprimées en force par unité de surface dyn/cm2) sont de deux types : la première, perpendiculaire à la paroi, est associée à la pression artérielle et la seconde, tangentielle à la paroi, provient du flux sanguin : on l'appelle contrainte de cisaillement (shear stress en anglais).

- Contraintes due à la pression artérielle

La pression transmurale est la force principale appliquée à une artère : il s'agit de la différence entre la pression intravasculaire et extravasculaire. Elle varie selon le temps (de caractère pulsé) et s'exerce perpendiculairement à la paroi du vaisseau sous la forme d'un gradient de pression ce qui a pour effet de distendre le vaisseau longitudinalement et circonférentiellement (**Figure 3**). A cette force répond une force de tension, la contrainte circonférentielle, qui s'oppose à la distension du vaisseau sous l'effet de la pression sanguine et qui est liée au collagène et aux fibres d'élastine contenues dans la paroi artérielle.

- Les contraintes de cisaillement

Cette force de friction est induite par le mouvement d'un fluide visqueux au contact d'une surface. Elle s'exerce parallèlement à l'axe du vaisseau (**Figure 3**) et, augmente quand la vélocité ou la viscosité du sang augmente [38]. La contrainte de cisaillement s'exerce parallèlement à la paroi et dans la direction du flux. Dans un cylindre, l'amplitude des forces de cisaillement est estimée par la loi de Poiseuille qui établit que la force de cisaillement est proportionnelle à la viscosité et inversement proportionnelle à la puissance cubique du diamètre interne. Les valeurs habituelles sont autour de 10 à 70 dyn/cm^2 dans le réseau artériel [38]. De nombreuses expérimentations montrent que les contraintes de cisaillement influencent de manière importante le remodelage artériel. Les contraintes de cisaillement pariétale (WSS, wall shear stress en anglais) sont les forces de frictions qui sont tout particulièrement étudiées car elles entrainent une réponse biologique de l'endothélium vasculaire.

Dans l'artère cérébrale moyenne, on peut évaluer une contrainte de cisaillement pariétale d'environ 20-30 dyn/cm^2 selon la loi de Poiseuille.

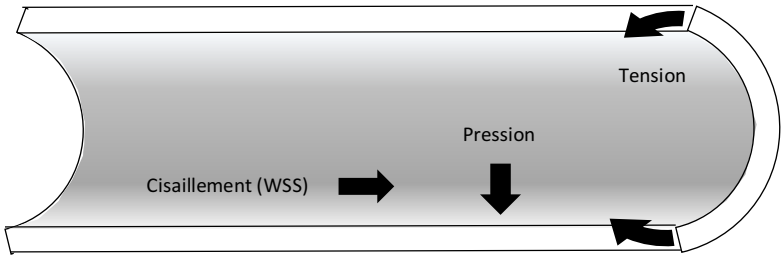


Figure 3 : Résumé des contraintes mécaniques (et de leur direction) appliquées à la paroi d'un vaisseau.

2.2 Anévrysmes intracrâniens

2.2.1 Définition

Les anévrysmes intracrâniens sont des malformations vasculaires artérielles définies comme une perte de parallélisme des parois d'une artère. Ils sont, le plus fréquemment, sacciformes, en forme de poche arrondie (95%), c'est-à-dire que l'orifice qui fait communiquer l'anévrysme avec son artère porteuse est de diamètre plus réduit que la poche anévrysmale elle-même **(Figure 8)**. Plus rarement, ils sont fusiformes.

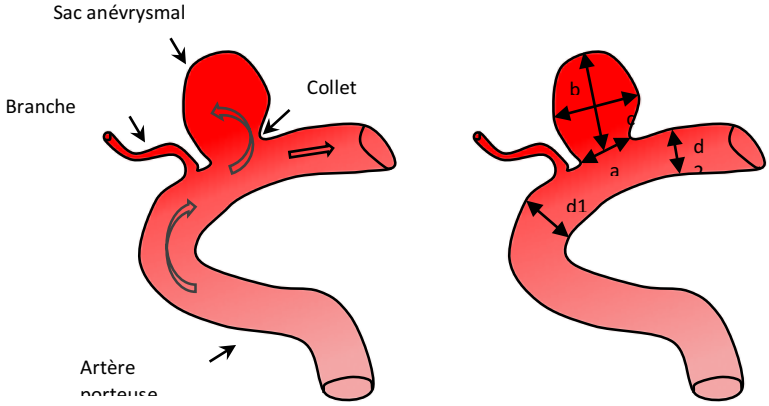


Figure 4 : Schéma d'un anévrysme intracrânien sacciforme

La majorité des anévrysmes intracrâniens se développent sur les artères cérébrales de large diamètre (de 2 à 5 mm) situées à la base du crâne, ou dans des replis du cerveau que l'on appelle des scissures (**Figure 9**). Ces artères courent dans un espace anatomique, appelé espace sous-arachnoïdien compris entre deux structures méningées : la pie-mère, membrane translucide qui adhère au parenchyme cérébral et l'arachnoïde qui passe en pont entre la pie-mère et la dure-mère, autre membrane continue et épaisse qui tapisse la face interne du crâne. Les anévrysmes se développent préférentiellement sur un réseau anastomotique, appelé polygone de Willis, qui relie la circulation cérébrale antérieure alimentée par les artères carotides internes à la circulation postérieure issues des artères vertébrales.

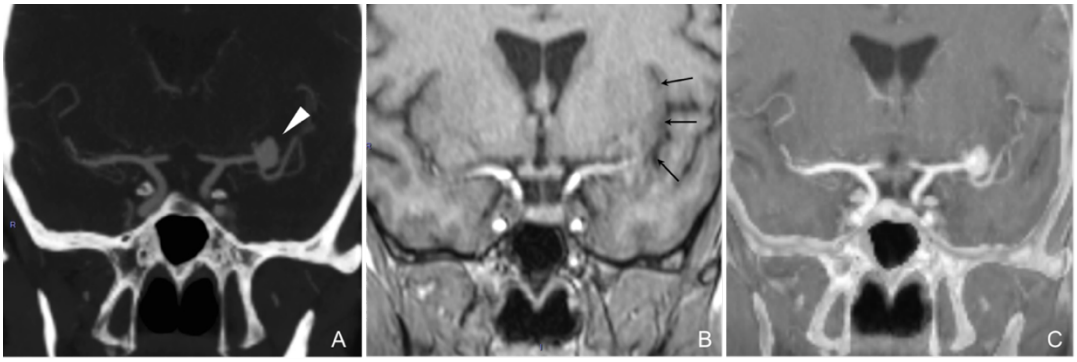


Figure 5 : Anévrysme intracrânien diagnostiqué par des imageries non invasives.

A : Angioscanner en coupe coronale. Anévrysme de la bifurcation de l'artère cérébrale moyenne gauche (tête de flèche blanche). B : IRM séquence T1 avec gadolinium en coupe coronale. La scissure sylvienne appelée « vallée » sylvienne est marquée par les flèches noires. C : Après fusion des deux coupes coronales A et B l'on constate que l'anévrysme et les artères cérébrales sont situés dans les espaces sous-arachnoïdiens en « dehors » du cerveau.

On caractérise un anévrysme selon différents critères :

- sa localisation (l'artère qui le porte sur le polygone de Willis, anévrysme développé sur la paroi latérale de l'artère porteuse ou bien au niveau d'une bifurcation artérielle),
- ses mesures (taille du collet -a-, grand axe -b- et petit axe -c-) : les anévrysmes sacciformes sont classés arbitrairement en trois catégories selon la taille de leur plus grand diamètre : petits < 15 mm, larges entre 15 et 25 mm et enfin géants > 25 mm. Le rapport collet/sac (dimensions b/a de la **Figure 8**) définit le caractère étroit ou large du collet : un rapport collet/sac >1 correspond à un anévrysme à collet large [18].
- sa morphologie (régulier ou non, polylobé…)

Il est également important de préciser la morphologie et les dimensions de l'artère qui porte l'anévrysme dans le cas d'utilisation de ballons et/ou de stents.

2.2.2 Anatomopathologie

La paroi anévrysmale, élément clef dans la compréhension de la survenue et de la croissance de l'AIC, est encore relativement peu étudiée. Ceci est en partie lié à la difficulté à obtenir des pièces anatomo-pathologiques (nombre faible de patients nécessitant une chirurgie et difficulté de pouvoir prélever un fragment significatif de paroi anévrysmal au décours d'un traitement chirurgical).

Histologiquement, l'anévrysme correspond à une zone de fragilité pariétale, associant disparition de la média et fragmentation de la lame élastique interne et de la matrice extracellulaire responsables d'une expansion vers l'extérieur du vaisseau des couches internes de la paroi artérielle. Des phénomènes inflammatoires liés à des dépôts lipidiques de l'athérosclérose sont susceptibles de contribuer à la formation d'AIC, de même que certaines pathologies héréditaires [39, 40].

2.2.3 Epidémiologie

a Prévalence des anévrysmes intracrâniens

La prévalence des anévrysmes intracrâniens non rompus (AINR) est estimée, dans la littérature, par deux types d'études : celles basées sur des séries autopsiques et celles basée sur des séries d'imagerie diagnostique. La prévalence des séries d'imagerie est plus élevée. Vlak et al. dans une revue systématique et méta-analyse de 68 études portant sur 21 pays établissent la prévalence des AINR à 3,2% (95%, intervalle de confiance : 1,9-5,2) dans une population sans co-morbidités ajustée pour un âge moyen de 50 ans et un sexe ratio de 1 [41]. Dans cette même méta-analyse, la prévalence des AINR est similaire quelle que soit la région du globe contrairement à ce qui a souvent été rapporté. En particulier, il ne semble pas que les populations finlandaise et japonaise aient une prévalence accrue par rapport aux autres régions.

a Incidence des hémorragies sous-arachnoïdiennes

De nos jours, les AINR sont de plus en plus souvent diagnostiqués. D'une part, les examens d'imagerie spécifiques sont de plus en plus accessibles, d'autre part ils sont de plus en plus performants. Les patients chez qui l'on découvre un anévrysme de façon fortuite sont donc de plus en plus nombreux et les AINR représentent donc un motif de consultation fréquent pour les neurochirurgiens, les neurologues et bien entendu les neuroradiologues interventionnels. Tout l'enjeu de ces consultations est d'apprécier le risque de rupture auquel est exposé le patient chez qui l'on a découvert un ou plusieurs anévrysmes et de le comparer au risque d'un traitement préventif.
La notion la plus fréquemment utilisée est celle du risque annuel de rupture qu'il faut bien analyser à l'aune de l'espérance de vie du patient. Cette valeur est évaluée statistiquement d'après les données d'études cliniques accumulées au fil du temps. Le caractère imparfait de ces études cliniques est relevé par de nombreux auteurs et leurs conclusions ainsi que celle des méta-analyses qui en sont issues sont sujettes à controverses [42]. D'après un travail de Wermer et al. portant sur des séries de suivi de patients porteurs d'un AINR à plus de 10 ans, la survenue d'une HSA est évaluée à 1,3% an (CI : 0,9 à 1,8) [43]. Dans un article plus récent datant de 2014 et consistant en une revue de 8382 patients issus de six études prospectives différentes vis à vis de la survenue de l'évènement « HSA », Greving et al. évalue ce risque de rupture, dans le pire cas, à environ 1% par an, risque estimé pour une population de moins de 70 ans présentant un anévrysme de la communication antérieure de moins de 10 mm et ayant pour facteurs de risque un tabagisme et une hypertension artérielle [44]. La morbi-mortalité consécutive à une HSA est très élevée, aux alentours de 50 à 80 % [45-51].

b Facteurs de risques

La littérature traitant de ce sujet est vaste et rend compte de la difficulté à répondre à cette question sur le plan épidémiologique. En effet, la mise en évidence des facteurs de risques dépend des études réalisées (critères, rigueur, taille de l'étude…) et de la population sur lesquelles elles ont été réalisées [42].

- Facteurs de risque de présenter un AIC

La prévalence des AIC est plus élevée chez les femmes et tend à augmenter avec l'âge. D'autres facteurs acquis sont associés à une prévalence plus élevée : une hypertension artérielle, un tabagisme, une consommation

excessive d'alcool, avoir un parent du premier degré ayant eu une hémorragie sous-arachnoïdienne et enfin un antécédent d'HSA [48, 52]. Des pathologies héréditaires (polykystose rénale autosomique dominante, collagénoses) sont également associées avec un risque supplémentaire de présenter un AIC [53, 54].

- Facteur de risque de survenue d'une hémorragie sous-arachnoïdienne

Parmi les facteurs de risques d'une rupture d'AIC, on retrouve des facteurs liés à l'anévrysme au moment de sa découverte : en particulier sa taille (risque augmenté à partir de 7 mm) et sa localisation (les anévrysmes de la circulation postérieure se rompent davantage). Les autres facteurs prédictifs de rupture, liés cette fois-ci au patient, sont le sexe, l'âge, l'hypertension artérielle, un tabagisme, un antécédent d'HSA, l'origine géographique du patient (le Japonais et les Finlandais sont plus exposés aux HSA) [55].

Parmi ces huit facteurs de risques globalement admis par la communauté scientifique, seuls six, en analyse multi variée, ont un poids suffisants pour faire partie du score PHASES (acronyme anglais de Population, Hypertension, Age, Size, Earlier SAH and Site of the aneurysm) d'estimation de risque de rupture d'un anévrysme à 5 ans [44]. Le sexe, le tabac et l'existence d'AIC multiples n'ont pas été retenus dans le score PHASES car n'était pas responsable d'un sur risque de ruptures de AIC au regard de six premiers risques énumérés ci-dessus sous représentés dans les populations étudiées pour l'établissement du score PHASES. D'autres scores d'aide à la décision pour traiter préventivement ou non un anévrysme ont été développés ces dernières années. Un score intéressant mais un peu plus complexe car prenant en compte davantage de facteurs de risque est celui décrit par Etminan [56] et développé par un groupe de travail réunissant neurologues, neuroradiologues et neurochirurgiens. Ce score est rapporté en **Annexe 8.4**.

2.2.4 Anévrysmes intracrâniens et hémodynamique

a Facteurs hémodynamiques

Pour de nombreux auteurs, une anomalie pariétale ne peut à elle seule expliquer l'existence de certains anévrysmes. Deux situations peuvent conduire au développement d'un AIC puis à sa rupture : une contrainte hémodynamique favorisante (c.-à-d. anormalement élevée d'un point de vue physiologique et prolongée dans le temps) s'exerçant sur des parois normales ou bien une contrainte hémodynamique normale s'exerçant sur des zones pariétales anormalement fragiles [57, 58]. Ces contraintes s'expriment du fait de conditions hémodynamiques générales (augmentation de débit, hypertension artérielle) ou de régions anatomiques particulières (bifurcation). Si de nombreux facteurs hémodynamiques peuvent contribuer à la survenue d'un AIC, à leur croissance et/ou à leur rupture, l'ordonnancement de ces facteurs, leur poids et les mécanismes précis qui les mettent en jeu ne sont toujours pas clairement cernés [59].

- Situations hémodynamiques pathologiques

La pratique clinique permet de constater la présence préférentielle d'anévrysmes dans certaines régions anatomiques ou dans le cadre de certaines pathologies qui laissent à penser que le flux sanguin pourrait jouer un rôle dans le développement, la croissance ou la rupture d'AIC. En effet, les AIC sont fréquemment rencontrés au niveau des bifurcation artérielles (**Figure 10**) qui pourtant sont le siège d'une disposition de fibres de collagène

dont l'orientation et l'épaisseur paraissent répondre aux contraintes hémodynamiques supplémentaires s'exerçant dans ces zones anatomiques particulières [37].

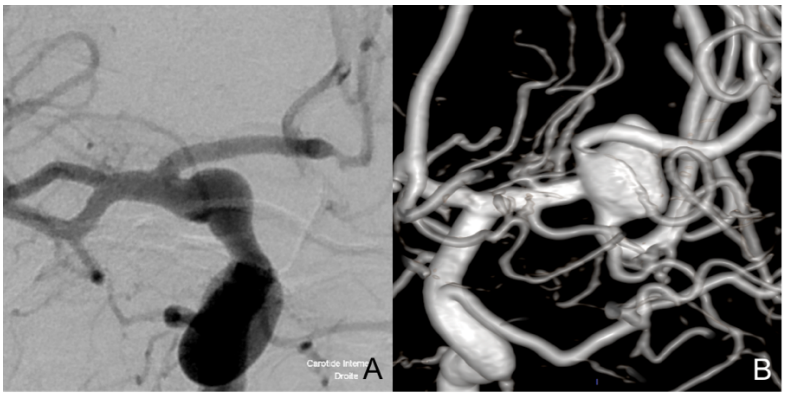


Figure 6 : Sites de développement des AIC. A : anévrysme aux dépends d'une paroi latérale de la terminaison de l'artère carotide interne droite et B : anévrysme développé au niveau de la bifurcation de l'artère cérébrale moyenne gauche.

Certains anévrysmes « de novo » ou accroissements du diamètre d'un anévrysme préexistant ont aussi été décrits dans des situations pathologiques caractérisées par une augmentation du débit sanguin au sein de l'artère porteuse. Il s'agit des cas d'occlusion carotidienne pour lesquels la carotide controlatérale restante doit par la suite assurer un débit supplémentaire pour perfuser, via des anastomoses artérielles, l'hémisphère controlatéral [60] ou bien des cas de malformations artérioveineuses cérébrales (MAV) qui soumettent les artères afférentes à un débit anormalement élevé et sur lesquelles on peut observer (y compris à distance de la MAV) des anévrysmes sacculaires [61]. Ces observations pourraient être fortuites mais l'apparition d'un anévrysme sur une artère carotide dont l'autre a été occluse peu de temps auparavant, et la disparition d'anévrysme d'hyper débit chez des patients traités de leur MAV cérébrale, n'est pas exceptionnelle [62]. Le caractère dynamique de la croissance ou de la disparition d'un anévrysme parallèlement aux modifications de flux témoigne de la responsabilité de l'hémodynamique dans la genèse des AIC.

Bien que l'on en connaissance pas les mécanismes précisément, un régime de pression artérielle élevée s'exerçant de façon prolongée engendre des modifications structurelles de la paroi artérielle associées aux risques de genèse, et de rupture d'un AIC [63].

- Régions anatomiques sujettes au développement d'AIC

Une autre constatation est la prédominance d'anévrysmes sacciformes qui se forment soit au dépend de la paroi latérale d'une artère porteuse en aval immédiat d'un segment dont la courbure est très prononcée soit au niveau de bifurcations artérielles, typiquement la terminaison du tronc basilaire ou la bifurcation de l'artère cérébrale moyenne [64].

b Transformation des contraintes mécaniques en signaux biologiques

Nous avons vu que les deux contraintes principales s'appliquant aux parois du vaisseau sont la pression transmurale et les contraintes de cisaillement pariétales. Loin d'être passive, la paroi d'un vaisseau est active et s'adapte aux contraintes mécaniques qui lui sont appliquées car elle est capable de transformer un signal mécanique en une réponse biologique conduisant en un remodeling pariétal souvent défavorable (lésion d'athérome, lésion anévrysmale). L'ensemble de ce mécanisme est appelé mécano-transduction et fait appel aux récepteurs présents au niveau de la cellule endothéliale. En surface, ils sont sensibles aux forces de cisaillement générées par la friction du sang sur la surface endoluminale des cellules endothéliales. D'autres protéines transmembranaires, tels les intégrines qui ont un rôle d'ancrage au sein de la matrice extra cellulaire peuvent transmettre et moduler la tension mécanique dans la cellule. D'autres mécanismes sont en jeu tels la mise en action des canaux ioniques initiée par les contraintes mécaniques et qui vont provoquer des cascades complexes d'évènements biochimiques au sein de la cellule. Ces différentes voies aboutissent à l'induction de facteurs de transcription qui contrôle l'expression des gênes, agissent sur le cycle cellulaire en provocant la prolifération ou bien l'apoptose [65]. Des régimes turbulents décrits au sein d'AIC entrainent des réponses anormales de l'endothélium qui provoque l'accumulation de substance cytotoxiques et pro inflammatoire aboutissant à l'amincissement de la paroi et exposant au risque de rupture.

Cebral et al. [66], dans une étude basée sur les simulations numériques réalisées à partir des volumes réalistes d'AI rompus, rapportait que le point de rupture était le plus souvent localisé au niveau de la zone de la paroi la plus fine, la plus rigide et sur laquelle s'appliquait des valeurs anormalement élevées de cisaillement [66].

c Contraintes mécaniques appliquées

Des valeurs non physiologiques des contraintes mécaniques appliquées à l'artère entrainent des lésions endothéliales, des lésions de type athérosclérose mais aussi des déformations pariétales anévrysmales [38].

En ce qui concerne les contraintes de cisaillement qui ont été beaucoup étudiées, des valeurs élevées rendent compte, pour de nombreux auteurs de lésions pariétales de type anévrysmal. Des valeurs élevées sont, pour la plupart des auteurs, responsables de la survenue de ces lésions [67-71]. Cependant, des réponses pathologiques des cellules endothéliales ont été mises en évidence pour des valeurs basses de contraintes de cisaillement. Les conséquences peuvent être des réponses pro inflammatoires, une activation des métalloprotéines, une apoptose, une dégradation de la matrice extra cellulaire et un « remodeling » vasculaire [38, 71-73]. Donc, qu'elles soient élevées ou basses, des valeurs de contraintes de cisaillement anormales peuvent générer de lésions anévrysmales de différents phénotypes. Ainsi une tentative de corrélation des contraintes hémodynamiques et des lésions anévrysmales anatomopathologiques a été faite : des valeurs élevées de cisaillement seraient à l'origine d'anévrysmes de petites tailles à parois fines et susceptibles de se rompre alors que des valeurs basses favoriseraient des anévrismes de type athéroscléreux, à parois épaisses et infiltrées dont les thromboses intravasculaires ne seraient pas rares [70].

Trois phases de l'histoire naturelle des AIC sont admises : leur genèse, leur augmentation de taille et pour certains leur rupture. La genèse serait initiée par des contraintes de cisaillement anormalement élevées au niveau des parois de l'artère. A l'état de sac, le dôme de l'anévrysme subit en général des contraintes de cisaillement

inférieures aux valeurs physiologiques qui rendraient compte de phénomènes inflammatoires de type athérosclérose. Certaines études sont contradictoires sur le rapport entre les contraintes de cisaillement et la croissance et/ou la rupture des AI. Certains auteurs expliquent des ruptures liées à des stagnations de flux, des thromboses et des lésions de parois secondaires aux réactions inflammatoires [74], d'autres des ruptures liées aux conséquences d'un hyper débit entrainant des vélocités importantes et des contraintes de cisaillement anormalement élevées. [75, 76]. Pour exemple, dans une étude de simulations numériques portant sur 20 modèles réalistes d'anévrysme de l'ACM, Shojima et al. retrouvait des contraintes de cisaillement environ 40 fois plus élevées (environ 145 dyn/cm^2 contre 3,6 dyn/cm^2) que les contraintes appliquées au vaisseau dans les régions normales [77].

L'anatomie, la géométrie de l'artère porteuse, des artères efférentes et de l'anévrysme a un rôle déterminant dans l'amplitude, la localisation et la direction des forces exercées sur les paroi d'un vaisseau telles que la tension ou la contrainte de cisaillement. Des exemples de simulations numériques réalisées pour différentes géométries réalistes sont rassemblés **Figure 11**.

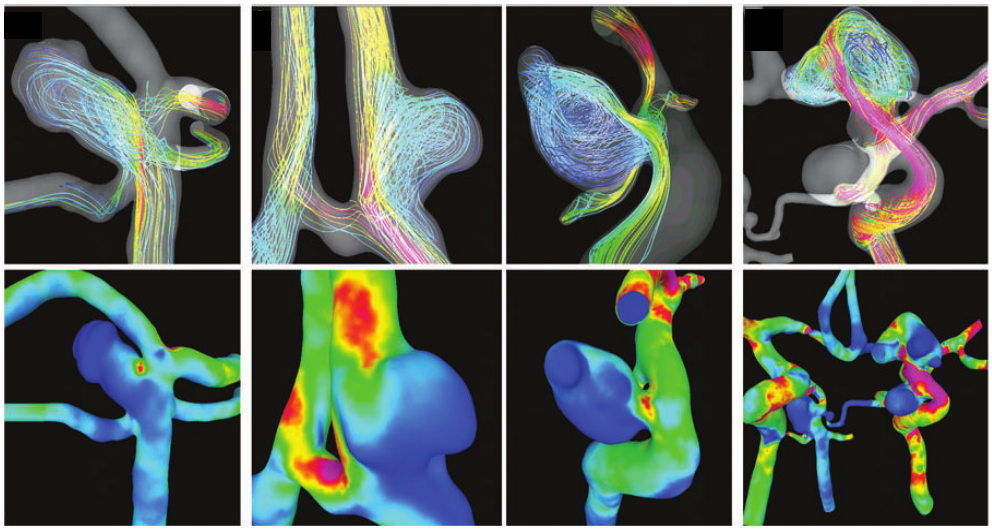


Figure 7 : Exemple de résultats de simulations numériques de flux pour 4 modèles réalistes d'AIC. Les lignes de courant sont représentées sur la ligne du haut, les contraintes de cisaillement sur la ligne du bas (d'après [78]).

Le rôle des variations de pression est plus difficile à évaluer car les mesures de pressions et de gradient de pression sont plus complexes que les mesures de vélocités (et donc de contraintes de cisaillement).

La pression transmurale est un facteur indiscutable favorisant de la croissance et de la rupture des AIC. A cela s'ajoute, au niveau d'une bifurcation ou d'un anévrysme, le pression dynamique résultante de l'énergie cinétique du fluide rencontrant un obstacle (ou point de stagnation) et qui s'ajoute à la pression transmurale est susceptible de varier considérablement. Cette augmentation locale de la pression dynamique est considérée comme essentielle par certains auteurs [64, 79] et déterminante dans l'explication de la naissance d'anévrysme au niveau de bifurcations artérielles et de la rupture d'anévrysme au niveau des dômes (une augmentation de pression modérée est liée à une zone de stagnation). Pour d'autres auteurs, cette variation de la pression dynamique, en valeur absolue, serait négligeable par rapport à la pression transmurale. Ainsi, Shojima et al., en utilisant les

simulations numériques, ont démontré que la pression dynamique ne modifiait la pression intra anévrysmale qu'à hauteur de 1% seulement ce qui diminuerait d'autant sa responsabilité dans la rupture anévrysmale [80]. Toutefois, il n'est pas exclu que de faibles variations locales puissent rendre compte de phénomènes pathologiques à long terme.

Enfin, de rares études ont pris en compte le caractère élastique des paroi anévrysmales en réalisant des simulations numériques avec interaction fluide/structure [81]. Ces expérimentations permettent de déterminer, outre les contraintes de cisaillement, les forces de tension au niveau de la paroi de l'anévrysme. Les résultats de ces articles confirment l'existence de force de tension maximales au niveau du dôme de l'anévrysme. Les contraintes de cisaillement seraient responsables de la genèse et de la croissance des AIC alors que les forces de tension, dont le maximum correspond au site de rupture habituelle des AIC, seraient responsables des ruptures anévrysmales [82].

La diffusion et le raffinement des méthodes numériques sont tels qu'elles s'appliquent non seulement aux études de flux dans les AIC isolés mais aussi dans le cadre de modèles d'AIC réalistes traités avec des stents FD et dans des conditions de flux pulsatiles elles aussi réalistes. La plupart des travaux de CFD sont basés sur l'hypothèse d'un écoulement sanguin laminaire du fait d'un nombre de Reynolds inférieur à 500. Cette hypothèse souvent justifiée permet de justifier le choix des méthodes de simulations avec des maillages contenant de quelques centaines à quelques millions de cellules et des pas de temps de 100 à 4000 par cycle cardiaque.

La description du comportement du flux n'est plus le seul objectif : on cherche maintenant à corréler l'hémodynamique avec la clinique et les données anatomiques voire histopathologiques. Le but est d'unifier la théorie physiopathologique de la genèse, de la croissance puis de la rupture de l'AIC.

L'une des équipes les plus avancées dans ce domaine est celle de Juan Cebral qui en 2015 [66] , a étudié en simulations numériques une série de 9 anévrysmes intracrâniens rompus et pour lesquels la zone de rupture avait pu être précisément localisée sur des imageries reconstruites en 3D. Les contraintes hémodynamiques ont été calculées (WSS) grâce aux simulations numériques. Les contraintes mécaniques internes à la paroi anévrysmale ont été déterminées en utilisant des structures tests de modèle de paroi artérielle auxquelles ont été appliquées les forces hémodynamiques issues de calculs précédents. Enfin les propriétés pariétales (épaisseur et rigidité) ont été modulées par la distribution spatiale des contraintes de cisaillement pariétales pour tester l'hypothèse principale : déterminer le modèle dont les propriétés biomécaniques pariétales corroborent au mieux les contraintes hémodynamiques et la zone de rupture connue. La réponse apportée est que le modèle le plus discriminant est celui associant une paroi fine et rigide en regard de contraintes de cisaillement élevées. En retournant le processus d'un point de vue causal, on comprend que ce type de contraintes hémodynamiques est responsable d'un amincissement et d'une plus grande rigidité de la paroi. Cependant, le mécanisme biologique interne à la paroi et capable d'aboutir à un tel remodeling artériel reste pour le moment largement inexpliqué.

Plus récemment, une étape supplémentaire a été réalisée afin de corréler les données hémodynamiques locales à l'examen microscopique d'une paroi d'un anévrysme intracrânien réséquée [83]. Il s'agit là d'une étude complexe qui nécessite à la fois une parfaite organisation transversale entre chercheurs fondamentaux et cliniciens mais aussi un équipement et des outils d'analyse spécifiques. La méthodologie combine simulations numériques réalistes, résection de tissu au cours d'une chirurgie, imagerie micro CT, impression 3D d'anévrysme,

recalage des modèles 3D, microscopie multi-photon et recalage spatial local des caractéristiques hémodynamiques intrasaculaires et des propriétés pariétales en regard. Les résultats sont en attentes.

d Variation du flux selon l'implantation de l'anévrysme : paroi latérale d'artère ou bifurcation

Dans les anévrysmes se développant au dépend de la paroi latérale, le flux entrant heurte la partie distale du collet, est dévié de manière ascendante vers le dôme de l'anévrysme à sa distalité puis passe en regard du dôme et se dirige en suivant la paroi de l'anévrysme vers la partie proximale du sac puis du collet. Enfin le sang reflue vers l'artère porteuse. La zone soumise à la plus grande contrainte est la zone distale du collet : les vitesses sanguines et les forces de cisaillement y sont élevées.

La pression intra-anévrysmale et systémique est identique : la pression au niveau du dôme devrait donc être inchangée. Des articles font état cependant, d'une pression quelque peu diminuée après mesures in vivo [84]. Cet écart, faible, est estimé entre 5 à 15%, pourrait être en relation avec des imprécisions de mesure. Les contraintes de cisaillement y sont variables car elles dépendent de la vitesse du sang et donc de la géométrie de l'anévrysme.

Dans les anévrysmes dits de bifurcation, le flux entrant se répercute directement vers le dôme de l'anévrysme sans réflexion sur les parois latérales du sac. Il est alors renvoyé vers le collet puis les artères efférentes. La pression au sommet du sac est importante, car il s'agit d'un impact et l'énergie cinétique est directement transformée en énergie potentielle.

L'ensemble des travaux et des théories de formation, de croissance et de rupture des AIC désigne donc les contraintes hémodynamiques liées au flux sanguin comme facteur causal majeur. Les analyses quantitative et qualitative de l'écoulement paraissent indispensables pour permettre une bonne compréhension des mécanismes biomécaniques en jeu dans cette pathologie.

2.3 Exploration de la pathologie vasculaire

Deux types d'informations complémentaires sont souhaitables dans la prise en charge d'une pathologie vasculaire : les informations d'ordre morphologique et les informations d'ordre fonctionnelle.

Les premières reflètent l'anatomie du patient et peuvent concerner la paroi vasculaire, la lumière vasculaire ou le réseau vasculaire. Existe-il un anévrysme, une sténose ou bien encore une malformation artério-veineuse cérébrale ? Les secondes peuvent permettre de quantifier certaines grandeurs physiques auxquelles thérapeutes et chercheurs souhaitent accéder pour permettre une meilleure compréhension de certaines pathologies, de leur origine et/ou de leurs conséquences. Parmi ces grandeurs physiques, les principales sont les champs de vitesses et de pression et les valeurs qui en découlent comme les contraintes de cisaillement, les vorticités et des paramètres tels que l'index de cisaillement oscillatoire (OSI, oscillatory shear index) [85].

En effet, la mesure de la vitesse d'un fluide pose un réel défi ; plus encore dans le cas du sang in vivo. Abordant le sujet de la pathologie anévrysmale, il nous paraît nécessaire, à ce stade, de faire le point sur les différentes modalités d'imagerie ou techniques qui permettent la visualisation des structures vasculaires et/ou la quantification de grandeurs physiques caractérisant l'écoulement sanguin au sein de celles-ci.

Les modalités et méthodes sont nombreuses et s'appliquent à des situations cliniques ou expérimentales très différentes dans le domaine médical et/ou de la biomécanique. Le but de ce chapitre est de donner un aperçu relativement exhaustif des différentes techniques, de leur mise en œuvre, de leurs contraintes et des informations qu'elles fournissent. On insistera pour chacune d'elle sur le type d'information obtenue : morphologique ou fonctionnelle.

2.3.1 Imagerie médicale

Trois familles d'examens d'imagerie dédiées au explorations vasculaires seront abordées : les techniques ultrasonores, les techniques de résonance magnétique et enfin les techniques basées sur les rayons X (angioscanner et angiographie).

a Imagerie par ultrasons

Cette modalité utilise l'ultrason, onde mécanique de même nature que le son mais de fréquence supérieure (entre 20.10^3 et 10^7 Hertz) qui se propage au travers des milieux solides, liquides ou gazeux. L'analyse de la propagation d'ondes ultrasonores chez un patient permet d'accéder à une imagerie morphologique ou fonctionnelle basée sur l'effet Doppler.

- Echographie morphologique

Cette méthode, largement appliquée en médecine du fait de son caractère non invasif, d'un relatif faible coût des appareils et d'une simplicité de mise en œuvre, a trouvé quelques applications en pathologies neurologiques [86, 87]. La technique la plus répandue est l'échographie mode B qui permet de visualiser les tissus explorés sous la forme d'une image 2D en intensité de gris.

Cependant, une limite majeure de son utilisation pour l'exploration des vaisseaux intracrâniens est la boîte crânienne qui constitue un obstacle important aux ultrasons. L'échographie morphologique n'est donc utilisée que dans de rares circonstances où le crâne ne fait pas obstacle (chez l'enfant au travers de la fontanelle, chez l'adulte au cours d'une chirurgie où un volet crânien est réalisé).

- Vélocimétrie Doppler

L'effet Doppler, qui repose sur l'analyse de la modification de fréquence du faisceau réfléchi d'ultrasons par des particules en mouvement, permet d'accéder à la vitesse des cibles en mouvement : les éléments figurés du sang se déplaçant avec le fluide et recevant un train d'onde ultrasonore de fréquence connue renvoient vers la source de l'émission un écho à une fréquence décalée par l'effet Doppler.

Le doppler continu émet et réceptionne, par le biais de deux cristaux, un faisceau d'ultrasons continu. Il a comme principal inconvénient une mauvaise de résolution spatiale car le signal reçu est indépendant de la profondeur (la fréquence Doppler mesurée est la résultante des fréquences Doppler extraites du signal, moyenne des signaux provenant de l'ensemble des vaisseaux traversés).

Le Doppler pulsé autorise un réglage de la fréquence de répétition entre deux impulsions et permet, à la différence du doppler continu de déterminer la profondeur d'analyse du signal Doppler et la sensibilité au flux (les flux lents demandent une fréquence de répétition basse, de 700 à 800 Hz alors que les flux rapides nécessitent une

fréquence de l'ordre de 2 à 4 kHz). Les flux très rapides, à la différence du doppler continu, ne peuvent pas être analysés.

Des modes Doppler couleur ou mode B couleur ont été développés, ils combinent l'acquisition alternée d'une image morphologique bi-dimensionnelle et du signal Doppler focalisé en profondeur. Les informations de flux sont superposées aux images mode B en niveau de gris. Les flux se dirigeant vers la sonde sont rouges et les flux s'éloignant de la sonde sont bleus.

Des explorations vasculaires basées sur les méthodes doppler peuvent être réalisées si une fenêtre acoustique temporale est trouvée [88], plus exceptionnellement lors d'actes chirurgicaux : Holscher et al. ont ainsi analysé le flux au sein d'un anévrysme géant [89].

Les paramètres tels que les contraintes de cisaillements sont très difficilement obtenues en pratique clinique. Seule la technique de vélocimétrie par imagerie de particules à l'aide d'ultrasons permet d'obtenir les champs de vitesses dans des géométries ou des fluides opaques. Cette technique n'a pas d'application pour le moment en pathologie vasculaire intracrânienne [90].

Les explorations ultrasonores, malgré tous leurs avantages, sont donc limitées en pratique clinique par l'obstacle constitué par la boite crânienne. Elles sont, cependant, parfaitement adaptées, dans les autres situations (vaisseaux abordés lors de chirurgie ou d'expérimentations animales, absence d'obstacle osseux) et permettent d'accéder aux vitesses, en temps réel, de l'écoulement sanguin. Leur avantage principal demeure le caractère non intrusif et la possibilité de les utiliser en milieu opaque.

b Imagerie par résonance magnétique

L'IRM est une modalité d'imagerie qui, dans le domaine médical, peut apporter, pour tout organe, des informations anatomiques et/ou fonctionnelles par le biais de l'étude d'une propriété intrinsèque du noyau de l'atome : le spin. N'étant pas physicien, la description du principe physique sur lequel se base l'IRM pour générer des images ne sera pas détaillé ici. Des ouvrages abordant plus simplement les bases physiques nécessaires pour la compréhension et l'analyse quotidienne des examens d'imagerie par résonance magnétique sont disponibles [91].

Néanmoins, on retiendra que l'acquisition d'une image IRM nécessite deux étapes essentielles : 1) un première étape d'excitation des spins réalisée par des impulsions de radiofréquence ; 2) une seconde étape d'échantillonnage et de localisation qui permet la formation de l'image à l'aide des gradients de champs magnétiques. La formation de l'image nécessite une transformation (transformée de Fourier 2D) du codage fréquentiel du signal RMN vers la construction d'une image en 2 dimensions en intensité de gris.

Les méthodes d'exploration vasculaire sont basées soit sur l'utilisation d'un produit de contraste dont la répartition intravasculaire va être imagée, soit sur l'exploitation du flux physiologique dont l'excitation va être à l'origine du signal et de l'image obtenue. Deux méthodes principales exploitent le flux physiologique et permettent d'accéder à tout ou partie des informations morphologiques ou fonctionnelles :

- les techniques d'ARM tirant parti du phénomène de renforcement paradoxal, permettent d'obtenir un fort contraste entre les tissus stationnaires et le volume sanguin circulant : il s'agit du phénomène de temps de vol ;

- les techniques exploitant le déphasage de l'aimantation transversale des spins mobiles soumis à un gradient : il s'agit de la technique de contraste de phase.

▪ ARM avec injection de produit de contraste

Cet examen offre un meilleur rapport signal/bruit que les techniques réalisées sans injection de produit de contraste. Le contraste est assuré par les chélates de Gadolinium qui raccourcissent fortement le T1.
Plus rapide et capable d'explorer de plus grands volumes, cette technique est moins sensible aux flux turbulents.

▪ ARM sans injection de produit de contraste

♦ Technique de l'angiographie par temps de vol :

L'ARM par temps de vol est utilisée communément car elle ne nécessite pas d'injection de produit de contraste. Le but est de favoriser le phénomène d'entrée de coupe ou de rehaussement paradoxal qui est maximal pour les séquences d'écho de gradient.

Phénomène de renforcement paradoxal :

Quand les tissus stationnaires subissent des impulsions de radiofréquence rapprochées (TR très courts), ils n'ont pas le temps de se relaxer : le signal diminue donc au fur et à mesure des impulsions appliquées. A l'inverse, dans la même coupe, le sang circulant apporte des protons qui n'ont pas été soumis aux même impulsions et qui ont donc gardé une aimantation longitudinale maximale : le signal intraluminal est rehaussé par rapport à celui des tissus stationnaires.

La qualité du signal dépend de plusieurs facteurs :

- de la vitesse sanguine et du type de flux (le signal sera meilleur pour des flux rapides)
- de l'orientation du vaisseau par rapport à la coupe (le signal sera meilleur si la coupe est perpendiculaire à l'axe du vaisseau)
- des paramètres de la séquence : un TR de la séquence court, un angle de bascule important et une faible épaisseur de coupe conduiront à un meilleur rehaussement du signal du flux.

Cette technique d'imagerie peut se faire en 2D à l'aide d'une imagerie en temps de vol effectuée sur une pile de coupes fines. Cela a l'avantage d'améliorer le signal des flux lents (imagerie veineuse) mais de conduire à une moins bonne résolution spatiale. L'imagerie TOF 3D permet d'obtenir une bonne résolution spatiale : c'est l'imagerie la plus employée dans l'étude du polygone de Willis où les vitesses sont plus élevées.
Cette imagerie est utilisée pour les données morphologiques qu'elle apporte. Un moyen d'optimisation de la séquence est la possibilité d'ajouter une bande de pré-saturation pour sélectionner la direction du flux à visualiser. L'étude de la déformation de cette bande de pré-saturation permet une approche, au plus semi-quantitative, du flux [92].

♦ Angiographie par contraste de phase

Les séquences de contraste de phase (phase contrast angiography, PCA) donnent accès à des informations qualitatives et quantitatives sur le flux sanguin, telles que la direction et la vitesse, en recueillant la phase de la magnétisation transversale des protons soumis à un gradient bipolaire.

Phénomène de déphasage

La phase, grandeur physique considérée dans cette technique, correspond à la mesure de la position angulaire de précession du proton. Pour les protons stationnaires, l'application d'un gradient bipolaire, constitué d'un premier lobe positif et d'un second lobe identique mais négatif entraine un déphasage identique des spins qui une fois soustrait sera annulé. Pour les protons mobiles du sang, le gradient inversé entraine une différence de phase non nulle.

Or, pour un gradient bipolaire d'intensité et de durée déterminée, le déphasage des spins mobiles est proportionnel à leur vitesse. La mesure des déphasages, mesurés en degrés de - 180° à + 180°, permet donc de calculer la vitesse. Cette technique (IRM de flux) a été décrite en 1982 (Moran 1982). Elle peut être appliquée sur une coupe 2D épaisse ou bien sur un volume 3D.

En 2D, le temps d'acquisition est court mais il faut faire attention à ce que le plan de coupe soit bien perpendiculaire à la direction du flux afin d'éviter un biais de mesure de vitesse. En 3D, la reconstitution d'une image tridimensionnelle du flux sanguin rend nécessaire l'acquisition de trois images dont chacune est issue de l'application d'un gradient bipolaire orienté successivement dans chacune des trois directions de l'espace. Ceci peut occasionner des examens de durée prolongée (supérieure à 20-30 min). En IRM de flux 4D, on intègre des informations sur le flux sanguin au sein d'un volume et au cours d'un cycle cardiaque

Par ailleurs, le protocole d'acquisition des IRM en contraste de phase permet également d'obtenir une image morphologique pondérée en T1 : on peut à la fois établir une correspondance entre les flux visualisés et les structures anatomiques mais aussi accéder à des informations supplémentaires telles que le débit (estimé à partir de la section des artères et de la vitesse moyenne intra-luminale). En pathologie cérébrale, un logiciel de quantification de débit au niveau des artères du polygone de Willis est disponible (NOVA, non invasive optimal vessel analysis, Vassol Inc, Illinois) (Karmonik, Klucznik et al. 2008).

Les techniques d'imagerie IRM basées sur le contraste de phase ont progressé depuis 1980. Une meilleure résolution spatiale est désormais accessible et les durées d'acquisitions ont été réduites permettant par exemple la réalisation d'une IRM de flux 4D de l'ordre de 5 à 10 minutes [93]. Des mesures quantitatives de flux, incluant la détermination des champs de vitesse et les forces de cisaillement sur la paroi ajoutent une nouvelle dimension à l'angiographie non invasive [94]. Cette technique a été testée dans des modèles d'anévrysme in vitro et comparée aux données de simulations numériques d'écoulement réalisées pour le même volume : la similarité des directions des vecteurs de WSS a été confirmée mais une sous-estimation de leur valeurs a été observée [94]. Celle-ci est expliquée par la relativement faible résolution spatiale de l'IRM en contraste de phase. Les auteurs mettent donc l'accent sur la nécessité d'améliorer au mieux la résolution spatiale quand ce type de séquence est destiné à l'étude des contraintes de cisaillement pariétales. Des études in vivo ont également été publiées sur des petites séries d'AIC et laissent espérer que l'on parviendra un jour à déterminer des facteurs pronostiques de rupture [95].

Le cas particulier de l'étude des modifications de flux à l'aide de l'IIR de flux 4D a été décrite par Pereira et al. [96]. Il semble que l'étude du flux soit réalisable malgré les artéfacts métalliques liés au stent. Cet examen paraît donc intéressant pour le suivi des AIC traités par stents FD.

L'amélioration de la résolution spatiale observée avec une IRM à 7T permet, en outre, de faire des corrélations entre ce type de mesure et l'épaisseur de la paroi artérielle [97].
Les limites de cette technique concernent les flux complexes ou turbulents à l'origine de déphasages intra-voxels et d'une perte de signal au niveau de boucles vasculaires, de bifurcations ou de sténoses. De plus une connaissance, à priori, des valeurs de vitesses du flux est nécessaire pour permettre un encodage satisfaisant de la phase qui évite toute erreur de mesure de vitesse par repliement [98].

c Imagerie par rayons X

Les examens d'imagerie dont il est question dans les paragraphes suivants sont basés sur les rayons X. Un rappel sur les rayons X et les principes de la formation de l'image médicale à partir des rayons X est proposé **Annexe 8.2.** Le chapitre concernant l'angiographie numérique soustraite sera davantage détaillé car il s'agit de l'examen que nous avons utilisé dans notre travail d'analyse du flux sanguin.

- Les produits de contraste iodés

L'imagerie par rayons X permet d'avoir accès indirectement aux informations d'ordre densitométrique de tissu constituant le corps en analysant l'atténuation d'un faisceau de rayon X qui le traverse. Cependant, dans le corps humain, en dehors des structures très denses que sont les os et très peu denses comme l'air (poumon, tube digestif, et cavités aériques sinusiennes de la face et du crâne), nombre de tissu ont des densités si voisines qu'elles ne peuvent être séparées par les techniques de radiographie usuelle.
Les produits de contraste en radiologie ont pour but de majorer artificiellement le contraste naturel des compartiments anatomiques ou pathologiques dans lequel ils sont introduits, distribués ou éliminés. Le contraste étant dépendant du coefficient d'atténuation linéaire, des composants ayant un chiffre Z élevé sont préférentiellement choisi dans la composition des produits de contraste.
L'iode avec un numéro atomique à 53 allié à une faible toxicité et une facilité de liaison aux composés organiques en fait un composant de choix pour la synthèse des produits de contraste. La plupart sont hydrosolubles et peuvent être soit avalés ou injectés directement dans le secteur vasculaire. Ces deux types d'injection sont utilisés dans les explorations vasculaires : l'injection intraveineuse dans l'angioscanner, l'injection intra-artérielle lors des examens d'angiographie artérielle.
Lorsque l'on a injecté un produit de contraste, on parle d'image « injectée » ; en l'absence de produit de contraste, on parle d'image « non injectée ». Plusieurs phases se déroulent successivement suite à l'injection de produit de contraste. La première est la phase d'injection vasculaire, veineuse puis très rapidement artérielle (utilisée en angioscanner) ou d'emblée artérielle (angiographie artérielle). La seconde phase est interstitielle avant que le produit de contraste, qui ne pénètre pas dans les cellules soit excrétées finalement, dans les urines (l'épuration est principalement rénale).
En première approximation, on considérera que l'intensité du signal angiographique mesurée et la concentration de produit de contraste sont reliées par une relation de type linéaire [99]. Cette proportionnalité (plus la concentration est élevée plus l'intensité est importante) est susceptible néanmoins d'être quelque peu modifiée pour différentes raisons. La première est liée à l'effet de renforcement du rayon énergétique incident d'où son

appellation « beam hardening » en anglais. Rappelons que ce faisceau incident n'est pas mono-énergétique mais poly-énergétique. Or l'absorption se fait préférentiellement sur les rayons X de plus faible énergie (d'où le « beam hardening). Comme le coefficient d'atténuation de l'iode (μ_{iode}) ne dépend pas seulement de la densité de l'iode mais également de l'énergie du faisceau incident, il s'ensuit que μ_{iode} diminue parallèlement à l'augmentation de l'épaisseur de produite de contraste et de l'épaisseur du patient. Des études ont montré que ces erreurs liées aux coefficients d'atténuation de l'iode et des tissus étaient négligeables pour l'iode (<5%) mais plus élevées pour les tissus [100].

La seconde raison est due au rayonnement diffusé qui est responsable de nombre d'erreur de mesures densitométriques. L'erreur liée à ce diffusé peut être diminuée lors de l'acquisition par la collimation (grille anti-diffusante), la technique de l'«air-gap» qui réduisent la proportion du rayonnement diffusé perçue par le détecteur ou par des techniques de post traitement (algorithmes de correction du diffusé) .

- Angioscanner

Le scanner ou examen tomodensitométrique (TDM) s'est énormément développé depuis ses premières versions commercialisées datant de 1971. Sur les systèmes récents, il associe un système imageur composé d'un ou deux tubes rotatifs à rayons X, des détecteurs multiples disposés en couronne, un lit mécanisé capable de translater le patient au sein du faisceau de rayons X et un système informatique extrêmement performant capable de reconstituer l'image. Le scanner s'affranchit de la projection plane bidimensionnelle et permet les reconstructions volumiques à partir de calculs basés sur les travaux mathématiques théoriques de Joseph Radon menés au début du siècle et permettant de reconstituer un objet tridimensionnel à partir d'un nombre infini de ses projection bidimensionnelles [101].

Actuellement, l'acquisition est hélicoïdale, continue, et les temps de calculs sont de quelques secondes à quelques minutes avant de pouvoir reconstruire le volume de tout ou partie d'un corps. Les scanners sont également dotés de différents logiciels permettant l'automatisation de certaines tâches, l'aide à l'acquisition et le post traitement d'images. Ces outils sont bien entendu différents en fonction des organes à explorer et du type d'exploration réalisée.

L'angioscanner est un examen pour imager le système artériel et/ou veineux. Un bolus de produit de contraste est injecté par voie intraveineuse puis une séquence hélicoïdale débutant au cou et finissant au niveau du vertex est déclenché en fonction de la structure vasculaire à explorer. Le principe repose sur la réalisation des coupes au moment où la structure vasculaire à explorer est remplie de produit de contraste. Pour une acquisition des artères, l'acquisition est lancée manuellement ou automatiquement quand le produit de contraste arrive au niveau de la carotide commune.

L'analyse des coupes natives et de coupes dans tous les plans de l'espace obtenues après reconstruction et en intensité de projection maximale (maximal intensity projection, MIP en anglais) l'utilisation de logiciels de reconstruction 3D permet le diagnostic d'anévrysme avec une excellente sensibilité et une très bonne spécificité [102, 103]. L'étude morphologique et les mesures de l'anévrysme peuvent être obtenues avec des résolutions proches de l'angiographie numérisée.

L'angioscanner, en dehors des informations anatomiques, qu'il fournit peut également apporter des informations fonctionnelles en rapport avec la perfusion cérébrale dont le principe est issu de la méthode de dilution décrite en **Annexe 8.6.2**.

- Angiographie numérique soustraite

Pour pallier le problème de difficultés de discrimination de tissus de densité similaires, l'imagerie dynamique, appelée fluoroscopie, peut être associée à l'injection de produit de contraste afin de permettre l'opacification des structures dans lesquelles il est injecté.

Cette technique se prête parfaitement à l'opacification des structures vasculaires au cours desquelles les injections sont souvent réalisées directement dans le compartiment artériel ou veineux à partir d'un cathéter introduit dans la lumière vasculaire. Cela suppose donc, pour le patient, de subir un examen dit « invasif » mais qui reste cependant bien toléré s'il est encadré de précautions particulières et s'il est réalisé par une équipe entrainée.

Ce type d'exploration est le plus souvent réalisé en ambulatoire sous anesthésie locale. L'avantage est de pouvoir délivrer un volume de produit de contraste au débit souhaité et dans l'artère choisie de façon sélective. La quantité de produit de contraste utilisée est moindre et la qualité d'image supérieur du fait d'une moindre dilution et de l'application de rehausseur d'images (filtres et diaphragme notamment) sur la zone explorée. Le produit de contraste est injecté soit manuellement soit à l'aide d'un injecteur automatisé asservi au système imageur. Injecté directement en intraartériel sa dilution est plus faible ce qui renforce le contraste. Ce type d'examen est utilisé dans tous types de vaisseaux : membres, abdomen, thorax, cœur, cou tête. Du fait de son caractère invasif, l'angiographie n'est souvent réalisée que si les examens non invasifs réalisées en première instance ne sont pas suffisants pour poser un diagnostic. Elle permet alors de conforter ou de préciser un diagnostic du fait du caractère dynamique irremplaçable et de la résolution spatiale de grande qualité (intérêt de l'imagerie 3D DSA).

Cette technique d'imagerie vasculaire dynamique alliée au développement de dispositifs médicaux spécifiques à donner naissance à un secteur thérapeutique en pleine évolution depuis une vingtaine d'année : la radiologie interventionnelle. Nous nous intéresserons ici à la neuroradiologie interventionnelle qui consiste dans le traitement des pathologies vasculaires intracrâniennes essentiellement.

- La théorie

Le sang auquel est mélangé le produit de contraste sera donc temporairement opaque aux rayons X ce qui se traduira par une chute de l'intensité du signal sur l'image (couleur noire). Cependant en neuroradiologie interventionnelle l'opacification des vaisseaux se situe au niveau cervical ou plus souvent dans le compartiment intracrânien : il s'agit d'une boite osseuse dont l'épaisseur est de 3 à 12 mm par endroit. Le faisceau de rayons X qui doit traverser à deux reprises cette épaisseur osseuse se voit absorbé de façon conséquente et plus encore en regard des os de la face qui sont susceptibles de se superposer majorant ainsi l'atténuation. Il en résulte que la chute de signal liée à l'opacification des vaisseaux, dont le diamètre est de 0,5 mm à 5 mm tout au plus, aboutit à des, images faiblement contrastées et par conséquent difficile d'interprétation.

Pour résoudre cette difficulté, on réalise une opération de traitement d'image appelée soustraction : il s'agit de gommer les structures hyperdenses (os mais aussi amalgames dentaires, matériel radio opaque se projetant sur

le crâne…) pour ne garder que les vaisseaux opacifiés. Ainsi, lors d'une angiographie numérique soustraite, une série d'images est acquise avec une certaine fréquence. La première image, appelée « masque », est obtenue sans injection de produit de contraste et sauvegardée comme image numérique ; les suivantes sont des images obtenues après injection du bolus du produit de contraste dans l'artère. La soustraction des images avant et après injection de produit de contraste prend en compte le caractère exponentiel de l'atténuation des rayons X en réalisant une soustraction logarithmique de l'image « masque » à chacune des images injectées selon l'équation :

$$\ln(masque + injectée) - \ln(masque) = \ln\,(injectée)$$

La soustraction logarithmique sur laquelle repose le principe des angiographies est illustrée **Figure 4** et expliquée en **Annexe 8.2.7**.

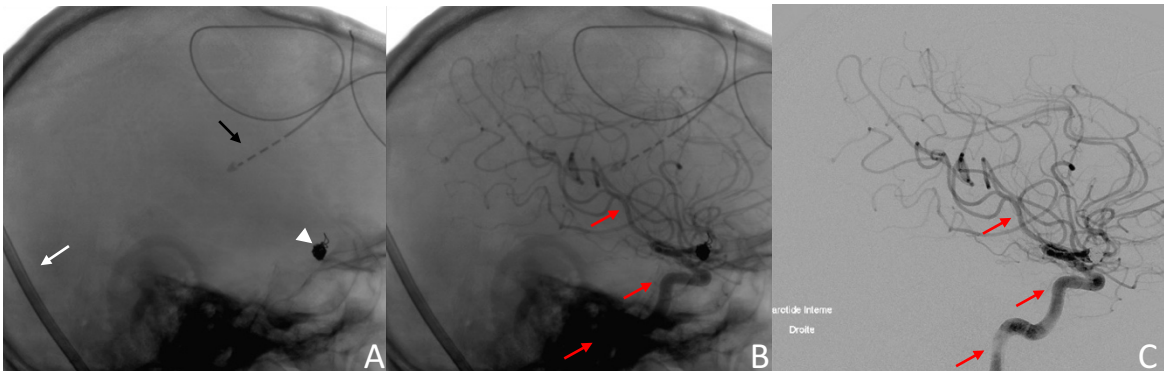


Figure 8 : Illustration de la soustraction logarithmique

Crâne de profil au décours du coiling d'un anévrysme de l'artère communicante antérieure. A : cliché non soustrait (image « masque ») ; les coils radio-opaques sont visibles (tête de flèche blanche) de même que le cathéter de dérivation ventriculaire externe (flèche noire) et qu'un câble d'un appareil de surveillance anesthésique (flèche blanche) ; B : même incidence, la carotide interne droite est opacifiée (flèche rouges) ; C : Après soustraction (logarithmique), les artères sont bien mieux visibles et les éléments gênants la lecture (os, coils, câble, cathéter ont été « gommés ».

Bien entendu, on comprend bien que cette soustraction n'est optimale que si les images ne sont pas décalées dans l'espace au cours de l'acquisition ce qui implique que le patient ne bouge pas la tête pendant toute la durée de l'acquisition. De tels mouvements involontaires restent cependant inévitables et là encore une solution a été apportée par le traitement d'image. Ce problème épineux de recalage des images après mouvement du patient a fait l'objet de très nombreux travaux [104]. Aujourd'hui tous les systèmes imageurs intègrent des fonctions de soustraction avec recalage pour permettre un résultat optimum. Ces algorithmes sont nombreux mais ne peuvent pas parfaitement corriger tous les mouvements de grandes amplitudes [105]. Leur existence ne dispense donc pas d'essayer de limiter les mouvements du patient.

Lors des traitements réalisés sous anesthésie générale, la sédation permet de limiter nettement ces artéfacts de mouvements.

- La pratique

L'angiographie cérébrale est réalisée avec un système d'acquisition radiographique doté de deux arceaux indépendants l'un de l'autre et équipés de détecteurs plans numériques. Ce système permet de réaliser, simultanément, deux incidences différentes (**Figure 5**).

Figure 9 : : Imageur double arceau équipé de détecteurs plans numériques (Allura, Philips, The Netherlands)

Le patient est couché sur le dos sur la table d'examen. Un abord fémoral est réalisé, après anesthésie locale, par ponction directe de l'artère qui permet d'introduire un premier cathéter court dans l'artère fémorale. Un second cathéter long est introduit dans le premier et guidé, sous scopie, via l'artère fémorale commune puis l'aorte vers les artères carotides internes ou les artères vertébrales. Les arceaux restant fixes, on suit la progression des cathéters en translatant la table d'examen.

Chacun des vaisseaux à destinée intracrânienne, est cathétérisé sélectivement à son origine au niveau cervical. Les arceaux de scopie sont alors centrés sur le crâne et positionnés dans l'incidence souhaitée. La séquence d'acquisition est lancée : une première image est faite sans injection de PC et sert de masque comme nous l'avons dit pour être soustraite aux images suivantes qui sont réalisées avec injection de PC.

Les clichés sont pris habituellement à une fréquence de deux images/ seconde pendant une durée de quelques secondes (5 à 10 secondes) permettant ainsi de visualiser successivement l'évolution du produit de contraste dans les vaisseaux. On distingue trois phases :

- une phase artérielle où seules les artères sont injectées.
- une phase parenchymateuse pendant laquelle le produit de contraste diffuse dans les tissus cérébraux (2 secondes)
- enfin, la phase veineuse qui correspond à l'opacification des veines et sinus veineux.

Il existe donc une information dynamique de propagation du produit de contraste qui nous renseigne sur la morphologie et la vitesse du flux sanguin des différents compartiments traversés par le produit de contraste [106]. Cette information, qui nous intéresse tout particulièrement ne fait cependant l'objet d'une analyse systématique en pratique quotidienne.

♦ Les différentes modalités d'angiographie numérique soustraite

Angiographie numérique soustraite 2D (2D-DSA) : les acquisitions angiographiques les plus anciennes et les plus fréquemment réalisées sont bi dimensionnelles. La résolution temporelle est fixée par l'opérateur entre 1 image/seconde et 60 image/seconde sur les appareils les plus récents. Le champ de vue est adapté en fonctions des souhaits de l'opérateur. La résolution spatiale est actuellement d'environ 0,1 mm isotropique.

L'inconvénient principal est la superposition des structures vasculaires sur l'image ce qui peut gêner l'analyse des images.

Angiographie numérique soustraire 3D (3D-DSA) : l'acquisition d'un volume a été décrite à la fin des années 1990 [107] et est réalisée maintenant en pratique courante lors des procédures endovasculaires. L'arceau qui porte le détecteur plan et le tube à rayons X réalise deux rotations (sur 200 à 220 degrés) permettant en quelques secondes l'acquisition de deux séries complètes de 150 à 275 images prises à intervalle angulaire fixe: la première série, réalisée avant injection de produit de contraste (au temps artériel, est constituée d'images « masques » qui seront soustraites à chacune des images de la seconde série acquise dans le même angle mais après injection de produit de contraste. Le volume reconstruit sur des consoles dédiées peut être visualisé en mode MIP (maximum intensity projection), VR (volume rendering) ou endoscopie virtuelle. Cette technique permet une étude 3D de l'anatomie, donc plus précise pour évaluer les structures anatomiques proches de l'anévrysme, du collet et des artères à proximité. Ceci en fait une méthode complémentaire de l'angiographie 2D-DSA [108] dont la résolution spatiale demeure supérieure . L'inconvénient majeur est la perte de toute information dynamique.

L'angiographie numérique soustraite 4D : cette méthode, très récente, permet l'acquisition d'une série de volumes 3D entièrement résolus dans le temps (d'où l'appellation « 4D ») en apportant les données temporelles provenant de projections standard aux données spatiales issues du volume 3D. L'angiographie 4D-DSA permet donc à partir d'une seule injection de produit de contraste et d'une rotation de l'arceau d'obtenir une série d'images résolues dans le temps qui peuvent être vues sous n'importe quel angle et à n'importe quel moment du remplissage vasculaire par le produit de contraste. Cette technique très prometteuse allie, grâce à l'utilisation de détecteurs plan, une résolution temporelle et une résolution spatiale plus élevées que celles fournies par les techniques d'angiographie conventionnelle par IRM ou par scanner [109]. Les volumes explorés sont caractérisés par une résolution spatiale isotropique d'environ 0,5 mm et une résolution temporelle d'environ 30 images/seconde.

d Conclusion sur l'imagerie médicale

En conclusion, la plupart des modalités d'imagerie permettent d'accéder à une visualisation très précise de l'anatomie 2D et 3D. L'examen par IRM, non irradiant, sera si possible préféré. Dans le domaine, spécifique, de l'écoulement sanguin qui nous préoccupe, différents examens donne accès à des mesures de vélocités et de débit, parmi lesquels l'ultrasonographie et l'imagerie par résonance magnétique cérébrale. L'ultrasonographie trouve certaines applications dans le domaine de le domaine de la pathologie cérébrale mais son application dans le domaine neurologique reste essentiellement de type diagnostique et non thérapeutique [110]. L'IRM thérapeutique connaît déjà plusieurs applications mais son utilisation qui devrait se développer reste encore faible pour différentes raisons de coûts et de compatibilité de matériel [111]. L'angioscanner ne donne pas accès à ce type d'information.

Un résumé des différentes modalités d'examens d'imagerie de la pathologie vasculaire et des données qu'elles permettent d'obtenir est fourni **tableau 1.**

Type d'imagerie médicale	Invasif	Contraste	Thérapeu-tique	Anatomie	Résolution spatiale	Résolution temporelle	Caractérisation écoulement			Avantages	Inconvénients
							débit	vitesse	champs de vitesses		
Ultrason										Sans risque	
Doppler	non	-	-	-	+/-	+++	+	+	Vélocimétrie		Doppler transcrânien
Mode B	non	-	-	+++	0,1-1	+++	-	-	-	Non invasif, peu couteux	Peu adapté pour l'intracranien
Mode B couleur	non	-	-	+++	0,1-1		+	+	-		
Rayons X											
AngioScanner	non	PC iodé	-	+++	0,2-0,3		-	-	-	Résolution élevée	irradiation
Angiographie	oui	PC iodé	+++	+++	0,2-3	+++	+/-	+/-	+/-	résolution, thérapeutique	Risques , coût, irradiation
IRM											
Séquence morphologiques			-	+++	0,2-0,4		+	+	+	non invasif, anatomie	acquisition plus longue, coût, CI (pace maker), pas de données fonctionnelles
MRA											
Contrast enhanced-MRA	non	+	-	angiographie, 2D, 3D	0,3	-	-	-	-	résolution spatiale	injection de gadolinium
Gado-MRA 4D	non	+	-	3D dynamique	0, 75-0,95	50 ms à 75 ms	-	-	-	résolution spatiale	injection de gadolinium
Non contrast enhanced-MRA											
TOF	non	-	-	angiographie, 2D, 3D	0,7	-	-	-	-	rapide, bonne résolution sspatiale	parenchyme cérébral, paroi artérielle non étudiés
4D-TOF	non	-	-	3D dynamique	0,9-1	150 ms					
Phase-contrast MRA	non	-	-	angiographie, 2D, 3D	0,5	-	+	+	+		champs de vitesse, durée acquisition longue
4D-Flow MRI	non	-	-	3D dynamique	+	++	+	+	+	informations dynamiques, non invasive	résolutions temporelle et sapatiale inférieures à la DSA

MRA: magnetic resonance angiography; PC: produit de contraste; TOF: time of flight; ASL: arterial spin labelling

Tableau 1 : Résumé des principales techniques d'imagerie pour explorer la pathologie vasculaire

Finalement, cet aperçu des examens d'imagerie semble plaider pour l'utilisation de l'angiographie pour analyser l'écoulement de flux et ses modifications après traitement. Modalité thérapeutique par excellence, elle fournit des informations morphologiques qui sont les informations principalement exploitées à l'heure actuelle par les interventionnistes. Une autre partie de ces informations est de caractère dynamique et pourrait permettre l'analyse cinématique du flux sanguin. Le **chapitre 2.6**. abordera plus en détails l'analyse de l'écoulement sanguin par angiographie.

2.3.2 Méthodes expérimentales

Les méthodes expérimentales sont dédiées à l'évaluation fonctionnelle de l'écoulement sanguin. Chacune a ses avantages et ses inconvénients. Nous distinguerons les méthodes qualitatives basées sur la perception visuelle des méthodes quantitatives qui donnent accès au champ des vitesses.

Les méthodes quantitatives, plus récentes que les méthodes qualitatives ont permis des avancées importantes dans de nombreux domaines et aussi bien à des échelles microscopiques que macroscopiques (biologie, hémostase, micro et macro circulation). Les méthodes permettant d'accéder aux champs des vecteurs vitesse à partir desquels on peut extraire les contraintes de cisaillement sont essentiellement de deux types : i) les méthodes in vitro sur banc d'essai parmi lesquelles l'anémométrie laser doppler (DLA, la vélocimétrie par imagerie particulaire (PIV), et ii) les techniques de simulations numériques d'écoulement (CFD).

Les mesures de pression sont quant à elles accessibles, de façon ponctuelle dans certaines régions du flux si l'on déplace un capteur de pression : ceci peut être réalisé in vitro ou in vivo. L'accès aux données de champ de pression est possible, de nos jours, par l'utilisation de la simulations numérique d'écoulements. Ces méthodes seront décrites plus amplement dans les sections suivantes.

a Méthodes in vitro

Les méthodes in vitro sont basées sur le suivi d'un traceur injecté dans un fluide (gaz ou liquide) circulant dans un banc de simulation. Le traceur s'immisce dans une zone du fluide et la rend visible donnant ainsi accès à son évolution. Les traceurs peuvent être de natures différentes selon les méthodes.

- Méthodes des colorants

Dans le cas de colorants, l'analyse de l'écoulement est uniquement qualitative. Il ne s'agit que de techniques de visualisation qui aident à la compréhension du phénomène mais qui n'apportent pas de données quantitatives telles que la vitesse et ses fluctuations. Ce type de méthode est très ancien ; Reynolds s'en est servi, au cours d'une expérience en 1883, pour démontrer la transition du flux laminaire vers un flux instable puis turbulent [112]. Plus récemment, en 1972, pour la pathologie anévrysmale, Roach et al. ont utilisé des modèles en verres reproduisant des anévrysme implantés sur des portions du polygone de Willis pour illustrer l'hémodynamique en conditions pathologiques. Dans cette expérimentation, le nombre de Reynolds variait de 500 à 1500, les bifurcations étaient symétriques ou asymétriques et l'angle des bifurcations était modifié [113]. Par la suite, ces

méthodes ont été utilisées dans des modèles réalistes rigides ou en silicone. Enfin, les méthodes d'enregistrement analogiques puis numériques ont permis d'affiner l'analyse visuelle des phénomènes physiques.
Cette technique impose, bien évidemment, que le circuit d'écoulement et le liquide (ce qui est le plus souvent le cas) soit translucides. Il faut par ailleurs bien choisir le colorant : sa densité doit être la même que celle du fluide étudié et sa viscosité similaire afin de ne pas perturber l'écoulement du fluide étudié.

- Méthodes de mesures optiques

Des techniques bien plus performantes ont été développées dans les années 1970, utilisant comme traceur des particules ayant pour propriétés de diffuser la lumière. Ces méthodes dites « optiques » par analyse de la diffusion de la lumière par des particules en mouvements permettent d'accéder au champ des vitesses. L'avantage de cette technique est sa non intrusivité : elle ne perturbe pas le milieu dans lequel on effectue la mesure. Comme souvent, l'application de ces méthodes au domaine médical n'est venue que secondairement. Parmi ces méthodes, on distingue, la fluorescence induite par laser (laser induced fluorescence en anglais) [20, 114], la vélocimétrie laser doppler (Laser doppler anemometry en anglais LDA) [115] ou bien la vélocimétrie à imagerie de particules (PIV , particle imaging velocimetry en anglais).
Seul le principe sur lequel repose la PIV a été décrit en **Annexe 8.3**. Elle permet de mesurer des champs de vitesses instantanées alors que la LDA ne permet qu'une mesure locale de vitesse. Les deux techniques permettent d'accéder aux contraintes de cisaillement. Ces méthodes ne sont en revanche qu'exceptionnellement utilisées pour le calcul de la pression et seulement sous certaines conditions [116].
De façon identique aux méthodes des colorants, l'illumination nécessite des milieux translucides. Les possibilités expérimentales sont nombreuses : les résines et le silicone permettent d'étudier le comportement d'un fluide similaire au sang dans des modèles réalistes, l'utilisation de pompes permet de simuler un flux stationnaire ou pulsatile.

b Méthodes in vivo

- Vélocimétrie en imagerie ultrasonore haute fréquence

Des nouvelles techniques d'imagerie ultrasonore (évoquées dans la partie imagerie clinique) permettent d'accéder aux champs de vitesses en combinant un faisceau à haute fréquence dont la résolution spatiale est très importante, la possibilité d'acquérir de coupes multi plans à fréquence très élevée, l'utilisation de micro bulles d'agents de contraste comme traceur et des algorithmes d'analyse de mouvement du speckle. Ces techniques sont utilisées dans la recherche, et principalement pour l'analyse de la microcirculation, avec des résultats très prometteurs [117]. Des utilisations de la vélocimétrie à ultrasons ont été décrites pour déterminer des champs de vitesse chez l'animal : dans un article remarquablement bien illustré, Leow et al. décrivent cette technique pour l'analyse de l'écoulement sanguin dans une aorte de lapin [118].

- Vélocimétrie à image de particules sous rayons-X (X-Ray PIV)

Malgré tous les avantages de la PIV, cette technique n'est réalisable que dans des milieux translucides, ce qui reste un facteur limitant majeur. Pour pallier cette contrainte, une équipe a, très récemment, développé une méthode alliant l'imagerie rayons-X à la PIV (dénommée X-Ray PIV en anglais) qui pourrait trouver de nombreuses

applications dans le domaine médical. Jung et al. l'a décrite pour la première fois, en 2013, en la validant sur un modèle in vitro [119] puis a exploité le fait qu'elle permettait un accès aux données hémodynamiques du flux en milieu opaque dans un modèle animal in vivo [120]. Le traceur utilisé est constitué de microbulles de CO_2 et l'étude hémodynamique a été effectuée dans une aorte de rat.

2.3.3 Simulations numériques d'écoulement sanguin

Tout comme les méthodes in vitro, les études numériques sont réalisables avec des modèles simples ou bien avec des géométries réalistes [121]. Elles présentent deux avantages principaux. D'une part, elles permettent d'accéder à des paramètres difficiles à mesurer expérimentalement (gradients de pression, gradient de contraintes de cisaillement à la paroi) d'autre part elles offrent une possibilité de modifier, plus ou moins simplement, les paramètres du modèle (débits, pression, géométrie du vaisseau) [122]. Enfin, la simulation peut inclure la mise en place d'un dispositif endovasculaire modélisé lui aussi : coils [123] ou stent FD (technique du stenting virtuel [124]). La contrepartie de cette méthode est son temps de mise en œuvre qui en fonction du modèle, des paramètres imposés, peut s'étendre de plusieurs heures à plusieurs jours. A titre d'exemple, Shojima rapportent que le temps de calcul de simulation numérique pour un anévrysme était d'environ 48 heures [77].

Il s'agit d'une méthode exigeante dont la mise en œuvre est facilitée par des logiciels « accessibles » mais dont la critique et l'interprétation des résultats nécessitent idéalement, à chaque étape, des connaissances théoriques approfondies. Par ailleurs, un équipement spécifique en terme de matériel (il faut pouvoir disposer de calculateurs puissants car les calculs requièrent d'importantes ressources en terme de mémoire vive notamment) et de logiciels (des logiciels différents sont souvent nécessaires pour réaliser toutes les étapes qui seront décrites par la suite) est nécessaire. Ces méthodes numériques, utilisées depuis longtemps dans le domaine de l'ingénierie, sont en plein essor dans le domaine médical depuis une vingtaine d'années.

La communauté scientifique et médicale s'intéressant à la biomécanique a reconnu très tôt le potentiel des simulations numériques d'écoulements. Les premiers travaux reposent, encore une fois, sur des modèles simplifiés de vaisseau à la géométrie idéale [123, 125]. Plus récemment, l'association du très fort développement de l'imagerie non invasive, de l'informatique avec des stations de travail aux processeurs toujours plus performants, et des outils sophistiqués de traitement d'images ont rendu possible, grâce aux techniques de CFD, la simulation d'écoulements pulsatiles physiologiques dans des modèles anatomiquement réalistes. Ces études confirment l'importance de travailler sur des géométries et des profils de flux spécifiques du patient afin de mieux comprendre l'environnement hémodynamique local [122].

a Principe

L'écoulement sanguin, comme tout fluide, est régi par les lois physiques de la conservation de la masse, de la quantité de mouvement et de l'énergie d'un fluide circulant qui peuvent être mises en équations. Les simulations numériques de flux ou computational fluid dynamics (CFD), en résolvant numériquement les équations différentielles, sous couverts d'approximations choisies, permettent d'appréhender l'hémodynamique à l'aide d'outils mathématiques complexes.

Ces calculs mettent en œuvre plusieurs étapes : la segmentation, la reconstruction de la surface du modèle, le maillage surfacique et volumique, le calcul numérique et enfin sa visualisation et son interprétation.

Chaque étape est l'occasion de réaliser des choix différents (imageurs et paramètres techniques pour l'acquisition des volumes, algorithme de reconstruction, techniques de maillage) et de simplifications (paroi rigide et non viscoélastique, flux stationnaire ou pulsatile) qui interviennent dans la résolution des calculs. Les méthodes numériques sont également nombreuses et ont pour but de transformer un problème continu en un problème discret (l'espace et le temps devront donc être discrétisés).

La multitude des options laisserait à penser que les résultats obtenus puissent aussi être très variables. En pratique, les résultats et mesures obtenues sont moins dispersés que le nombre d'étapes et la variabilité des outils que l'on peut choisir à chaque étape ne le laisseraient présager. A titre d'exemple, une étude regroupant plusieurs laboratoires, menant chacun de leur côté des simulations numériques d'écoulement sur une problématique identique, a montré une bonne cohérence des résultats dans la prédiction de chute de pression dans un modèle réaliste d'anévrysme géant [126].

De l'avis des experts, une des étapes la plus importante en CFD est le maillage dont la qualité retentit fortement sur le résultat final : un soin particulier doit être apporté lors de cette phase et plus spécifiquement au niveau de zones où les flux attendus sont complexes : apex des bifurcations, zone d'entrée de l'anévrysme [77, 127].

Bien entendu, la question de la validation des résultats obtenus par les simulations numériques s'est rapidement posée dans la communauté scientifique. Différents éléments de réponses ont été apportés en comparant les résultats obtenus via différentes méthodes : en particulier les mesures obtenues par le biais de la PIV ont corroboré les résultats des méthodes numériques [125, 128, 129].

b Etapes des méthodes numériques

- La construction du modèle à étudier

Pour les modèles réalistes, la construction est l'aboutissement des étapes suivantes :

- Imagerie volumique de la structure concernée

Les modalités sont multiples incluant l'angioscanner, l'IRM, l'angiographie 3D. La résolution spatiale est un critère très important. La taille des voxels isotropiques est de l'ordre de 0,7 mm^3 pour un volume acquis à l'IRM [130], de 0,3 mm^3 [131] pour l'angioscanner et également l'ordre de 0,3 mm^3 pour les reconstructions 3D d'angiographie rotationnelles [132]. En particulier, les acquisitions angiographiques rotationnelles consistent en l'acquisition de 100 à 200 projections reparties sur une rotation de l'arceau de 200° et à une fréquence de 25 à 30 images/s. La taille de la matrice est soit de 1024 x 1024, soit de 512 x 512 pour un champ de vue d'environ 16 à 20 cm.

- Segmentation et reconstruction : obtention d'un maillage de surface à partir de données d'imagerie brutes.

Il s'agit d'extraire la région à modéliser : le volume d'intérêt. Des méthodes de segmentations (manuelles, semi-automatiques, automatiques) qui visent à regrouper les éléments d'une image possédant une propriété commune (niveau de gris, maximum local du gradient définissant les contours…), de filtrage et d'amélioration de l'image peuvent être combinées pour permettre la sélection de la région d'intérêt. A l'issue de cette étape, les voxels sont

catégorisés comme appartenant ou n'appartenant pas au volume d'intérêt. Cependant, si l'on considère les voxels comme étant des cubes (cadre d'une isotropie parfaite) les frontières présentes des aspects en marches d'escalier (**Figure 6**).

La technique des « marching cubes », qui ne sera pas détaillée ici, a été développée pour générer une approximation polyédrique (la surface élémentaire est triangulaire) de la surface du volume binaire issu de la segmentation [133].

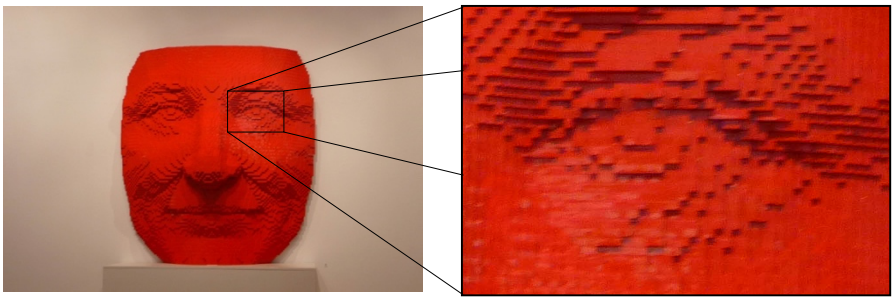


Figure 10 : Sculpture de Lego (Nathan Sawaya, deavita.fr). Les briques, assimilées à des voxels cubiques, donnent cet aspect en marche d'escalier, qui sera améliorée par l'algorithme des « marching cube ».)

♦ Maillage du modèle

Les équations qui décrivent l'écoulement sont résolues par les calculs effectués de manière discrète. Le domaine de calcul est défini par un maillage volumique qui permet une discrétisation d'un milieu continu et qui représente le fluide (le sang) et les faces solides (parois artérielles) qui interviennent dans le modèle. Un maillage est donc nécessaire pour permettre les simulations numériques. Le maillage volumique est créé à partir du maillage de surface. Rappelons, à cette occasion, que la discrétisation au niveau temporel est également indispensable (les intervalles sont appelés des pas de temps, time step en anglais) si l'on veut étudier un écoulement non stationnaire.

Un maillage est défini par son repère, les points qui le constituent (affectés de coordonnées), les cellules (reliant n de ces points), le caractère rectiligne ou courbe des côtés ou des faces des cellules.

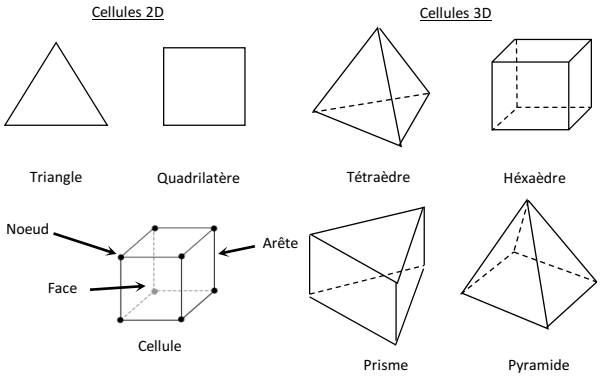


Figure 11 : Exemple de cellules 2D et 3D, éléments retrouvés communément dans les maillages.

Il est aussi caractérisé par sa dimension (2D ou 3D), son volume, sa finesse (surface ou volume moyen des cellules composant le maillage), la géométrie des cellules (polyèdre convexe reliant en général 4 de ces points –tétraèdre, 6 de ces points -prisme-, 8 de ces points hexaèdre). Différents types de maillage sont possibles (**Figure 7**).

Les « variables solutions » sont calculées au niveau des nœuds puis interpolées. On comprend alors que plus les points sont espacés plus le résultat pourrait être imprécis et plus ils sont rapprochés, plus le maillage sera couteux en temps de calcul. Toute la difficulté de l'étape du maillage est de trouver le bon compromis entre le coût du calcul et la précision des résultats. Cette étape est importante et plusieurs logiciels offrent la possibilité d'affiner ce maillage dans les régions où un comportement complexe est attendu, c'est-à-dire dire dans notre cas au niveau des zones anatomiques où l'on pense que la solution va beaucoup varier (collet, branche artérielle de proximité, dôme par exemple). Les logiciels de maillage (appelés « mailleurs ») proposent des estimateurs d'erreurs qui permettent d'apprécier la qualité du maillage avant de passer à l'étape suivante.

- Choix du modèle mathématique adapté au problème

Un ensemble d'équation, dites équations de Navier-Stokes, régissent l'évolution d'un fluide Newtonien incompressible. Elles sont issues des lois de conservation de la masse et de la quantité de mouvement (l'équation de la chaleur n'est pas prise en compte dans notre cas). Leur formalisation conduit à un système d'équations différentielles aux dérivées partielles (EDP) dont les inconnues principales sont les vitesses (sous forme de vecteur) les pressions (sous forme de scalaire). Les solutions de ces EDP sont approchées par le calcul par différentes méthodes. La résolution de ces équations ne peut se faire qu'exceptionnellement de façon analytique.

- Conditions aux limites

L'introduction de conditions aux limites, c'est-à-dire de contraintes sur les valeurs que vont prendre les solutions des équations de Navier-Stokes est indispensable pour pouvoir résoudre ces équations. Définir ces conditions implique d'identifier la position des frontières (entrée(s) et sortie(s) du système, parois), assigner des informations sur ces frontières tout en respectant le nombre de degré de liberté du problème. Par exemple, les conditions aux limites imposent le profil de vitesse à l'entrée du volume à étudier, la condition de non-glissement à la paroi (vitesse nulle sur les parois et une pression libre en sortie). On peut choisir de résoudre un problème stationnaire (la vitesse d'entrée ne varie pas en fonction du temps) ou instationnaire représentatif d'un écoulement pulsatile.

- Caractéristiques du fluide

Il convient aussi, pour résoudre le problème, de référencer les propriétés physiques du fluide, et en particulier sa masse volumique et sa viscosité. Dans le cas du sang, on a vu que cette dernière peut dépendre des conditions d'écoulement, mais en général, une approximation de fluide newtonien (viscosité indépendante de la vitesse) peut suffire.

- Simulations

La transcription informatique des méthodes mathématiques se fait à l'aide de logiciel que l'on appelle des solveurs. On y importe le modèle « maillé » et on définit les différentes propriétés du fluide et ou de la paroi ainsi que les conditions initiales du système, ainsi que, le cas échéant, les paramètres temporels (pas de temps). Toutes ces informations doivent permettre d'obtenir, après un certain de temps de calcul, et si le problème est bien posé, une solution convergente.

- Visualisation/Interprétation

Les solutions calculées à chaque pas de temps ne sont pas toutes utiles pour l'utilisateur. Une sélection et une mise en forme est donc nécessaire pour une aider à la compréhension des résultats.

- Validation

Les mesures réalisées peuvent être soient comparées à des études similaires soit à des mesures obtenues par d'autres méthodes issues de l'expérimentation (mesures de débits) ou dans notre cas du traitement d'image angiographique.

2.4 Traitements des anévrysmes intracrâniens

2.4.1 Traitements classiques

La question du traitement d'un AIC se pose dans deux situations très différentes. La première est celle d'un saignement aigu dont nous avons dit qu'il engageait le pronostic vital. L'hémorragie sous-arachnoïdienne impose l'hospitalisation du patient en urgence dans un centre spécialisé et l'anévrysme rompu doit être exclu de la circulation sanguine en urgence pour éviter tout resaignement qui aggraverait le diagnostic [134]. La seconde situation qui concerne les anévrysmes de découverte fortuite (sans symptôme qui puisse être relié à leur présence) est moins urgente mais soulève un certain nombre de questions.

En effet, il n'y a pas de consensus strict sur la prise en charge des AIC non rompus et leur traitement fait d'ailleurs débat depuis plusieurs années. La tendance actuelle est de proposer un traitement à partir d'une taille du sac anévrysmal supérieure ou égale à 6-7 mm, taille « seuil » pour laquelle on estime que le risque de rupture spontanée cumulé est supérieur au risque d'un traitement préventif. Le caractère préventif du traitement impose une certaine prudence et chaque traitement est discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire. Ainsi, en fonction des facteurs de risques discutés précédemment (l'âge, une HTA, des comorbidités, des antécédents de rupture d'un autre anévrysme, de sa configuration et des facteurs favorisants connus de rupture -polykystose, anévrysmes familiaux-), une décision est prise pour proposer ou non au patient un traitement de l'AIC qu'il présente. Dès lors que le traitement est décidé, on discute de la modalité technique de ce traitement, qui peut être endovasculaire ou chirurgicale. Pour résumer, la décision du traitement d'un anévrysme non rompu est fondée sur une balance bénéfice du traitement / risque de rupture spontanée de l'anévrysme. En l'absence de traitement, une surveillance radiologique est souhaitable.

a Traitement chirurgical

C'est le plus ancien : il consiste, après ouverture du crâne, à disséquer, sous microscope opératoire, les artères de la base du crâne et à positionner un clip au niveau du collet de l'anévrysme (Figure 12).

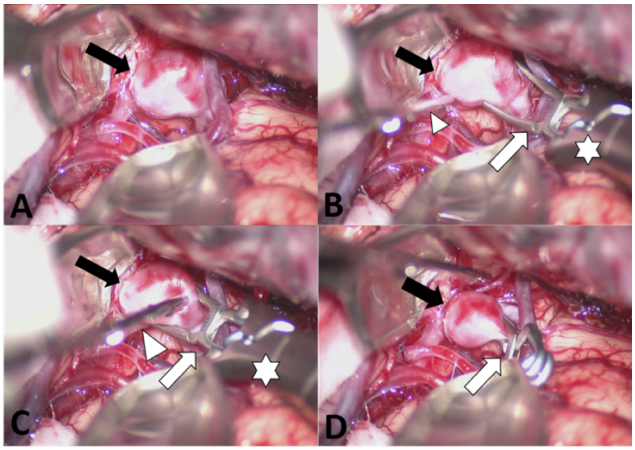


Figure 12 : Exclusion chirurgicale d'un anévrysme sous microscope.
A : Anévrysme disséqué. B : Clip ouvert présenté au collet. C : Clip ouvert positionné au collet. D: après pose du clip. Flèche noire : anévrysme. Flèche blanche : clip. Tête de flèche blanche : aspirateur. Etoile blanche : extrémité de la pince à clip.

b Traitement Endovasculaire (TEV)

Le TEV est plus récent et ne s'est réellement développé qu'à partir des années 90 avec l'arrivée des spirales de platine à détachement contrôlé [8, 9] : les coils. Réalisé dans une salle d'angiographie dédiée à la neuroradiologie interventionnelle, le traitement endovasculaire propose différentes alternatives thérapeutiques pour le traitement des anévrysmes.

- Le coiling

L'extrémité d'un micro cathéter, après navigation sous contrôle angiographique, est positionnée dans l'anévrysme. Des coils sont alors introduits dans le micro cathéter puis déployés et largués dans l'anévrysme. Les dimensions des coils, dont on trouve plusieurs formes sur le marché, sont choisies en fonction de la forme et de la dimension de l'anévrysme après reconstruction 3D. La présence de ce matériel au sein du sac provoque une thrombose de la poche anévrysmale et donc l'exclusion de l'anévrysme de la circulation artérielle (**Figure** 13).

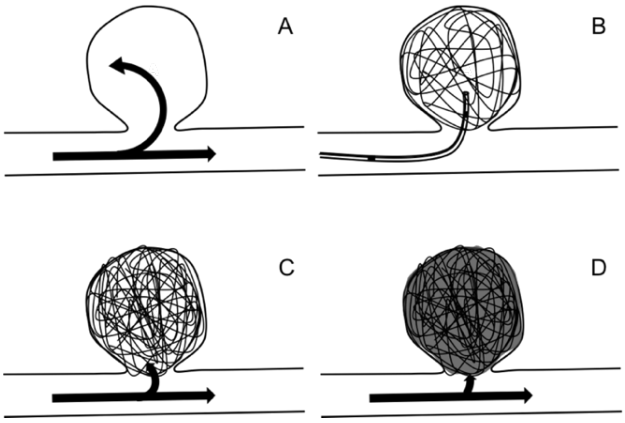


Figure 13 : Embolisation d'un anévrysme (coiling simple)

- Le remodeling avec ballon

Cette technique décrite par Moret et al. [135] utilise un ballon positionné en regard du collet de l'anévrysme et gonflé au moment du déploiement des coils à l'intérieur de l'anévrysme. Ce ballon contraint les coils à l'intérieur du sac et est très utile dans les anévrysmes à collet larges difficilement accessibles au coiling simple. Il est également une protection en cas de rupture inopinée de l'anévrysme car l'inflation du ballon permet l'arrêt immédiat de l'hémorragie sous-arachnoïdienne.

- Coiling avec remodeling associé par stent

Le principe est le même qu'avec le ballon : le stent est positionné en regard du collet de l'anévrysme et les spires de coils viennent prendre appui sur lui. Dans ce type de « remodeling », le micro cathéter est positionné soit avant le déploiement du stent (« jailing cathéter ») soit après, auquel cas il faut cathétériser le sac anévrysmal au travers des mailles du stent. La technique peut être appliquées avec deux stents quand le collet de l'anévrysme se situe à une bifurcation, comme c'est le cas d'un anévrysme de l'extrémité du tronc basilaire par exemple.
Pour les mêmes raisons qu'énoncées plus haut, cette technique sera rarement utilisée en période aigue de la rupture d'un anévrysme.

2.4.2 Un traitement innovant : le traitement endovasculaire par stent « flow diverter »

Le concept sur lequel repose le stent FD est un cas particulier d'écoulements de fluides au travers d'un écran au sens physique du terme, c'est à dire toute structure imposant une résistance au flux du fluide étudié. Cette problématique, indéfectiblement liée aux métiers d'ingénierie, avait déjà été abordée dans les domaines de l'aéronautique, de l'ingénierie chimique (filtres, filtres coalescents…) de l'hydraulique après la seconde mondiale [136, 137]. Les objectifs étaient alors de modifier les conditions d'écoulement d'un fluide (gaz, ou liquide) pour répondre à des besoins aussi divers que contrôler un flux d'air en soufflerie, mélanger des composants dans l'industrie chimique [138]. Ces propriétés, bien connues dans le domaine de l'ingénierie, ont trouvé une application dans le domaine biomédical bien des années plus tard.
Dans les paragraphes suivants on se propose de répondre aux questions suivantes : quelles sont les propriétés du stent FD (de l'écran filtre), de quelle façon est modifié le flux (changement de pression, de vitesse, de régime d'écoulement) ?

a Rappel : qu'est-ce qu'un stent ?

Un stent est un dispositif médical implantable ressemblant à un treillis tubulaire métallique. Initialement, Les stents ont été conçus pour rétablir une lumière artérielle suffisante dans les sténoses d'origine athéromateuse et utilisés principalement en cardiologie dans la pathologie athéromateuse des artères coronaires. Ils sont le plus souvent métalliques mais de nouveaux stents sont en polymère bio résorbable (acide polylactique) [139].
Dans le domaine de la neuroradiologie interventionnelle et plus particulièrement pour le traitement des anévrysmes, le stent est destiné à s'appliquer sur les parois de l'artère qui porte l'anévrysme et à couvrir la surface du collet de celui-ci. Les stents utilisés en neuroradiologie interventionnelle sont habituellement des stents auto expansibles faits d'un maillage en alliage à mémoire de forme (chrome cobalt ou nickel titane -nitinol-). Ils sont

délivrés à l'endroit désiré après navigation dans les artères intracrâniennes et sont déployés en regard du collet après retrait de la gaine qui les contraint.

Les stents expansibles sur ballonnet ne sont plus utilisés dans les pathologies cérébrovasculaires et les stents couverts (maillage tubulaire recouvert d'une fine membrane synthétique imperméable) sont exceptionnellement utilisés car pas assez flexibles (les artères intra crâniennes ont la particularité d'être très tortueuses) et très thrombogènes [140].

Le stent est caractérisé par :

- le matériau avec lequel il est fabriqué (acier, alliages à mémoire de forme Chrome-cobalt, nitinol (Ni-Ti-Naval Ordonance Laboratory).
- la géométrie et l'architecture : tube, anneau, spirale, grillage et « multi design »
- les procédés mis en œuvre lors de la fabrication (tressés ou découpés laser)

Ces caractéristiques confèrent au stent des propriétés mécaniques parmi lesquelles :

- la force radiale : résistance à une force compressive externe au stent. La force radiale doit être suffisante pour remplir la fonction de soutien de l'artère ou des coils sans engendrer de réponse exagérée de la paroi qui surviendrait en cas de traumatisme exagéré.
- la flexibilité : capacité du stent à la flexion. Cette caractéristique est fondamentale en neuroradiologie interventionnelle où les artères traitées sont très courbes : seule une bonne flexibilité va permettre d'amener le stent sur son site définitif d'implantation longitudinale. La flexibilité imposée par l'anatomie humaine explique que les stents couverts, trop rigides, ne sont qu'exceptionnellement adaptés à la problématique intracrânienne.
- la conformabilité : adaptation à la géométrie de l'artère où se situe la lésion pour permettre un bon recouvrement circonférentiel.
- la radio opacité : permet le repérage du stent sous rayons X après son déploiement.
- le raccourcissement : différence entre la longueur du stent non déployé et sa longueur après déploiement.
- la couverture du vaisseau : ratio entre la quantité de métal du stent sur la quantité de vaisseau libre
- le scaffolding: quantité de support fourni par le stent

b Qu'est-ce qu'un stent « flow diverter » ?

Un stent FD, comme son nom l'indique, doit pouvoir dévier le flux ; ceci est rendu possible grâce à la conjonction de deux facteurs : la porosité et la densité de pores.

- Porosité

La porosité d'un stent se définit comme un pourcentage de surface libre de métal. C'est donc le rapport entre la surface de stent non couverte de métal et la surface de stent couverte par du métal illustré **Figure 14**. La porosité est liée à l'épaisseur e du filament utilisé (ou découpé) pour le stent et la surface des mailles.

$$Porosité = \frac{Surface\ sans\ métal}{Surface\ couverte\ par\ du\ métal} = \frac{Surface_{a'b'c'd'}}{Surface_{abcd}}$$

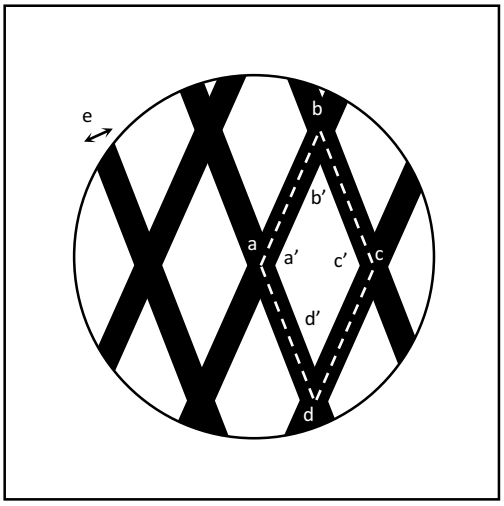


Figure 14 : Illustration de la porosité d'un stent

Bien entendu, la porosité est variable selon le diamètre de l'artère dans lequel il est implanté. Le stent se déploie plus ou moins et les mailles sont plus ou moins resserrées.

Le stent est un dispositif qui se déploie et dont les unités cellulaires sont susceptibles de se modifier. Il est par ailleurs destiné à être implanté dans une structure anatomique tortueuse et dont la section n'est pas constante. Enfin, son déploiement est assuré manuellement et des forces de poussée ou de traction sont exercées sur le stent pendant son implantation qui sont susceptibles d'aboutir à une compaction ou bien à une distension des mailles du stent. Tous ces facteurs expliquent le fait que la porosité n'est pas constante pour un stent donné mais qu'elle dépend du stent, de l'artère et des contraintes imposées au stent lors de son déploiement [141]. On définit plutôt :

- La porosité nominale : elle correspond à la porosité du stent calculée pour un déploiement à diamètre fixé. Ces données sont délivrées par les fabricants.
- La porosité « effective » : il s'agit de la porosité réelle une fois le stent déployé dans un vaisseau. Cette mesure est compliquée à obtenir en condition réelle (scanner à très haute résolution spatiale). Chez l'animal on peut la mesurer après sacrifice, prélèvement et analyse de l'artère et du stent [142].

▪ Densité de pores

La densité de pores, illustrée **Figure 15**, correspond au nombre de pore par unité de surface (nombre pores/mm^2).

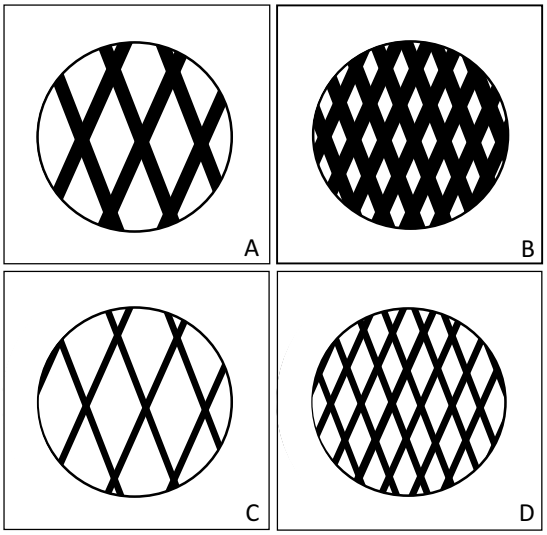


Figure 15 : Illustration des paramètres porosité et densité de pores

A et B représentent des stents dont l'épaisseur du filament est identique. B a une densité de pores supérieure
C et D représentent des stents dont l'épaisseur du filament, identique, est plus petite qu'en A et B. D a une densité de pores supérieure
A et D ont une porosité identique mais une densité de pores différentes.

- Définition d'un stent flow diverter

Il n'y a pas de définition très précise d'un stent FD. Appartiennent à ce groupe tous les stents qui modifient le flux de façon conséquente. D'un point de vue expérimental, la porosité est l'élément déterminant dans la capacité d'un stent à modifier le flux. En pratique, on retiendra que des stent ayant une porosité nominale comprise entre 60 et 75% sont considérés comme des stents FD [11, 143].

En pratique clinique, l'efficacité d'un stent FD n'est pas seulement lié à la porosité idéale telle que décrite au décours des expérimentations in vitro ou des simulations numériques mais dépend également d'autres facteurs telle la thrombogénicité qui augmente quand la porosité diminue.

- Les stents flow-diverter commercialisés

Les stents FD (dont un exemple est montré Figure 16) sont des dispositifs implantables de classe III et nécessitent, à ce titre, de répondre à certaines obligations légales de conformité. En Europe, l'obtention du marquage CE spécifique et aux Etats-Unis l'autorisation de la FDA (Food en Drug Administration) sont nécessaires pour pouvoir utiliser ces dispositifs. Un résumé des stents FD et de leur date de régularisation est visible **tableau 2.**

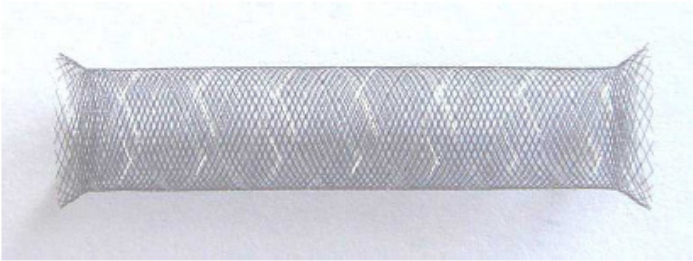


Figure 16 : Stent Silk (Balt Extrusion, Montmorency, France)

Dénomination	Marquage CE	FDA approval	Compagnie
Silk Flow Diverter	janv-08	non	Balt Extrusion, France
PED (Pipeline Embolization Device)	juin-08	avr-11	ev3-Covidien, USA
Surpass Flow Diverter	août-11	non	Stryker Neurovasculaire, USA
p64 Flow Modulation device	oct-12	non	Phenox, Germany
Derivo Embolization Device	oct-12	non	Acandis, Germany
FRED (Flow Re Direction Endoluminal Device)	déc-13	non	MicroVention Terumo, USA
PED Flex (Pipeline Flex Embolization Device)	mars-14	févr-15	ev3-CovideinUSA

Tableau 2 : Liste des Stents Flow diverter et historique règlementaire

Un résumé des caractéristiques techniques des principaux stents FD est fourni Tableau 3

Appellation	Alliage	Filaments /Marqueurs	Particularité	Epaisseur fil (micromètres)	Auto-expansible / réintégrable	Porosité (%)	Densité de pores (nb/mm2)	Taille des cellules (mm2)	Diamètres (mm)	Longueurs (mm)
Silk Flow Diverter	Nitinol	48 fils tressés/ 4 fils de platine	tressé	35	Oui/90%*	45-65	dnd	0,01-0,025	3-5,5	15-40
Silk Plus	Nitinol	48 fils tressés/ 8 fils de platine	tressé	35	Oui/90%	45-65	dnd	0,02-0,05 mm2	2-6,5	15-75
Pipeline Embolization Device	Chrome/Cobalt	48 fils tressés	tressé	30	Oui/90%	65-70	dnd	dnd	2,5-5	10-35
Pipeline Flex Embolization Device	75% Chrome/Cobalt 25% platine/tungstène	48 fils tressés	tressé	30	Oui/90%	65-70	dnd	dnd	2,5-5	10-35
FRED (Flow Re Direction Endoluminal Device)	Nitinol	48 filaments pour le stent interne/16 filaments pour le stent externe	stent dans un stent	dnd	Oui/90%	dnd	dnd	dnd	3,5-5,5	7-56
Surpass Flow Diverter	Chrome/Cobalt	48 (2,5mm) à 96 (5mm) /12 fils de platines	tressé	25 ou 36 (fonction diamètre)	Oui/90%	70	21-32	dnd	2,5-5,3	10-50
p64 Flow Modulation device	Nitinol	64 filaments/ 2 fils de platines	tressé, détachable	dnd	Oui/100%	51-60	dnd	dnd	2,5-5	9-30
Derivo Embolization Device	Nitinol	48 fils de nitinol avec cœur en platine	tressé	dnd	Oui/90%	62-65	15-19	0,042-0,053	3,5-6	15-50

* le pourcentage indique le pourcentage de déploiement maximum autorisant la réintégration du stent

Tableau 3 : Caractéristiques des stents flow diverter commercialisés

c Modification du flux sanguin par stent flow diverter

▪ Principe physique des écrans filtre

D'un point de vue physique, tout fluide incompressible passant au travers d'un écran avec une vitesse relativement importante subit une dissipation d'énergie, liée à la perte de pression (encore appelée perte de charge) de part et d'autre de l'écran. Des turbulences locales sous formes de tourbillons se forment immédiatement après l'écran et tendent à se dissiper de façon exponentielle quand le flux s'éloigne de l'écran [144]. Cette chute de pression provient de la contribution des deux résistances : l'une liée à la viscosité, l'autre d'origine inertielle. La résistance liée à la viscosité est prépondérante dans les zones de flux laminaires où la chute de pression est liée à l'amortissement visqueux. A des débits plus importants, l'effet lié à la viscosité s'estompe et les pertes de pression inertielles conduisent à la formation de vortex turbulents et de chute de pressions dues aux contractions et expansion brutales du fluide au contact de l'écran.

Ainsi, écrans, grilles et maillages ont été utilisées pour modifier les régimes d'écoulements d'un fluide, contrôler les vitesses en aval de l'obstacle, faire chuter la pression d'un fluide au gré des nécessités. Ces modifications qualitative (régime de flux) et quantitative (modification des vitesses) du flux étant liées à la nature de l'écoulement initial et à la géométrie de la grille étudiée [138].

▪ Applications du stent FD aux anévrysmes intracrâniens

L'introduction du concept de diversion de flux et de son application au cas particulier des AIC remonte au milieu des années 1990 [145-147]. Comme souvent en médecine, il semble que cette idée innovante soit le fait d'une conjonction de plusieurs facteurs : l'existence d'une pathologie pour laquelle les traitements ne sont pas optimum (les AIC complexes), l'existence de DM conçus pour une autre indication et la capacité de certains médecins et/ou chercheurs à mettre en relation les deux maillons de la chaine et à envisager l'utilisation de certains outils ou dispositifs préexistants dans une pathologie pour laquelle ils n'étaient pas initialement destinés.

Le premier élément notable, dans l'ordre chronologique, a été l'apparition, à la fin des années 1980, des stents utilisés dans le traitement endovasculaire des dissections coronariennes survenant au décours d'une angioplastie. On rappelle, à cette occasion, que le premier stent coronarien a été implanté le 28 mars 1986 à Toulouse par le Dr J. Puel [148]. L'engouement a été immédiat et les recherches cliniques et fondamentales nombreuses.

Deux observations paraissent avoir conduit au concept de la modulation du flux pour traiter les AIC : l'une des premières constatations, issue de l'expérimentation animale, est le recouvrement du stent, quelques semaines après son implantation intra-artérielle, d'une couche de cellules endothéliales sans qu'il y ait une occlusion secondaire de l'artère: c'est ce que l'on appelle l'endothélialisation du stent [149]. La seconde observation, tirée de modèles animaux mais aussi de descriptions cliniques est le fait que l'apposition d'un stent pouvait provoquer l'occlusion complète d'un anévrysme sans que l'on introduise un dispositif quelconque au sein du sac anévrysmal [150, 151].

Wakhloo, entre autres, met en relation ces deux concepts et entrevoit la perspective de traiter les anévrysmes par diversion de flux alors que le traitement par coiling, révolution majeure déjà décrite dans le domaine de la

neuroradiologie ne datait que de quelques années. Bien entendu, la motivation de l'auteur dans l'article, datant de 1994 [150], portait uniquement sur les anévrysmes complexes fusiformes ou à collet large.

Par la suite, des études de simulations numériques de flux [152], des études in vitro [153] et des études réalisées in vivo chez l'animal [154] sont venues conforter les premières observations. Les premières implantations chez l'homme ont été faites parallèlement aux recherches qui permettaient d'enrichir la compréhension théorique et clinique du dispositif. Les résultats du traitement chez l'homme ont été rapportés par plusieurs équipes [32, 155]. Ce traitement n'était cependant pas standardisé notamment du point de vue des indications. De nombreux succès ont été décrits mais également un certain nombre de complications graves résultant probablement de réactions inflammatoires liées à la thrombose intra-anévrysmale engendrant une rupture secondaire de la paroi et un saignement intracrânien [28]. Ce saignement était d'autant plus grave que les patients étaient sous bi-antiagrégation plaquettaire.

Ces observations cliniques ont permis de comprendre que deux conditions intriquées paraissaient nécessaires pour aboutir à la thrombose intra-sacculaire : la première était d'obtenir une stagnation du flux sanguin dans l'anévrysme et la seconde une activation des plaquettes capable d'initier la formation du caillot sanguin [156]. Si l'on en reste à la seule problématique du flux sanguin, les modifications de flux liés au stenting, la caractérisation du flux sanguin intra anévrysmal, l'influence du design du stent (porosité, profil du maillage…) et de la courbure de l'artère porteuse ont fait l'objet de nombreuses publications [13, 115, 141, 142, 153, 157-169].

- Effets des stents FD sur le flux intra-anévrysmal

Dans ce contexte interviennent les modélisations et l'étude du flux sanguin au sens large : qu'il s'agisse de l'étude du flux comme promoteur du développement et/ou de la rupture d'un anévrysme, caractérisé lors d'analyses de flux réalisées sur des modèles expérimentaux (in vivo ou in vitro, sans ou avec mise en place d'un stent) ou des analyses de flux simulées par ordinateur (CFD).

♦ Etudes expérimentales

Etudes in vitro

Les premières occlusions d'anévrysme constatées en pratique clinique avec des stents non FD ont motivé la réalisation d'études in vitro dont le but était de mettre en évidence les altérations de flux lié au passage du sang à travers des stents de porosité variables. Les premières publications, basées sur la méthode des colorants ont été réalisées sur des modèles simples et datent des années 1980-1990.

Un exemple de cette méthode est magnifiquement illustré dans l'article rapporté par Imbesi et al. [170] qui, dans un modèle d'anévrysme en silicone issue d'une reconstruction 3D d'un anévrysme du tronc basilaire, met en évidence deux lignes de flux en injectant deux colorants de couleurs différentes. Cette expérience réalisée dans l'anévrysme seul puis secondairement à la mise en place d'un stent en regard de son collet démontre clairement les modifications du flux intra-anévrysmal sans les quantifier cependant.

Par la suite, la vélocimétrie à imagerie de particules s'avèrera rapidement être la méthode de référence car elle permet, comme nous l'avons souligné, une quantification (on accède au champ des vecteurs vitesse du plan étudié) et non pas simplement une analyse qualitative. Cette méthode a été appliqué aux AIC pour des géométries

simples rigides [23] puis secondairement plus complexes [20], réalistes, rigides ou en silicone [128, 129] et ce dans différentes conditions de flux (stationnaire ou pulsatile).

Les premiers tests in vitro, sur le sujet de la modification de flux au sein d'AIC après déploiement d'un stent FD, ont été effectués par Lieber et al. [11] et ont été réalisés dans des compartiments de section rectangulaire. Le modèle d'anévrysme choisi était celui d'une sphère implantée sur la paroi latérale de la cellule. L'étude consistait alors à étudier des stents de différentes porosités (les porosités ainsi testées s'échelonnaient entre 76% et 82%) sous des conditions de flux variable et dans des cellules tests de différentes sections. Dans cette étude, Lieber et al. ont utilisé la méthode de traceur à colorant pour visualiser le flux. Un traceur (de la rhodamine chlorid 590 - λ=59 nm) est injecté dans le flux et est visualisé sous forme de fluorescence quand il est illuminé par un faisceau laser à travers la section de test. Il ne reste alors plus qu'à photographier cette section fluorescente au moyen d'une vidéo digitale à haute fréquence (3 à 30 images / seconde).

Ces études ont montré que :

- Dans des conditions hémodynamiques « soutenues » (Womersley α=5,3 et Reynolds = 490/180/-30), des porosités de l'ordre de 76% modifient peu le flux intra anévrysmal alors qu'une porosité identique semble ralentir le flux pour des conditions hémodynamiques moins importantes (Wormersley α=2,7 et Re = 230/90/2). L'effet de la porosité s'exprime selon les conditions hémodynamiques. Plus le flux est important plus il faut diminuer la porosité si l'on veut altérer le flux intra anévrysmal.
- L'effet du stent se traduit par la formation d'un croissant de colorant qui stagne au niveau du dôme de l'anévrysme comme si le flux du sang à l'intérieur de l'anévrysme était découplé par le stent. Les vortex de moindre taille ne se forment qu'au niveau de la partie proximale du sac anévrysmal au contact du stent.
- L'effet du stent est corrélé à la porosité : moins il est poreux, plus l'effet de stagnation du flux est visible.

Il s'agit là des premières études et les stents utilisés étaient limités aux stents commercialisés. La porosité testée ne descendait pas en dessous de 76% car les stents FD n'avaient pas encore été développés. De plus, cette méthode de visualisation permettait l'analyse qualitative mais non quantitative de l'écoulement.

D'autres équipes [20, 171], ont abordé la problématique d'analyse des flux par la PIV. Les stents utilisés étaient des stents asymétriques dont la porosité était moins élevée sur une surface limitée, centrée au milieu du stent et destinée à couvrir la surface du collet. Les constatations vis-à-vis de l'effet du stent ont pu être précisées et quantifiées. La diminution des vitesses au sein de l'anévrysme a été observée ainsi que la restriction du vortex au sein de l'anévrysme du fait de l'apparition d'une zone de stagnation du flux à proximité du dôme de l'anévrysme. Les forces de cisaillement évaluées ont été divisées d'un facteur 100 proportionnellement à la diminution de la porosité du stent. Dans certains cas, l'inversion des contraintes de cisaillement correspondant à l'inversion du vortex a été mise en évidence suite au déploiement du stent FD.

Etudes in vivo

Les constatations rapportées dans les études in vitro ont été confirmées par des études in vivo. Les premières sont très antérieures à la mise sur le marché des premiers stent FD et abordent la thématique du stent et du coiling utilisés simultanément pour les anévrysmes à collet large. Ces études inaugurent les prémices du stent FD sans

verbaliser explicitement le principe de cette technique innovante [146, 147]. Wakhloo et al., prenant comme point de départ la problématique des anévrysmes fusiformes, se positionne comme la première équipe à envisager le traitement des AI par stenting seul [150] dans un modèle canin. Deux types de stents sont employés : des stents montés sur ballon très poreux et des stent auto expansibles en Nitinol. Les dimensions des anévrysmes ne sont pas communiquées (diamètre maximal entre 4 et 6 mm) mais sur une série de 14 anévrysme, 7 d'entre eux se sont thrombosés au décours immédiat du déploiement du stent et 3 ont été exclus lors d'une angiographie de contrôle effectuée à J7. Le contrôle angiographique répété à 3, 6 et 9 mois a permis d'observer que 2 anévrysmes étaient en partie « circulants » alors que les autres s'avéraient guéris avec une exclusion stable et prolongée. Dans cette série, l'utilisation de stent expansible sur ballon était à l'origine des échecs et de la survenue de sténoses secondaires de l'artère porteuse. Enfin, si cette étude ne portait pas directement sur l'étude des flux, elle comportait une analyse histologique et une étude au microscope à balayage électronique qui confirmaient la présence d'une néo intima recouvrant la surface du stent en regard de la surface du collet. Quelques mois plus tard paraît l'article de Geremia et al. davantage orienté sur la problématique du flux [145]. Si l'intérêt du traitement des AIC par stent seul y est clairement souligné, l'analyse des modifications reste qualitative. Des études ultérieures, conduite des années 2000 à nos jours, ont permis de reproduire ces résultats avec différents types de stents et dans différents modèles animaux [172-174].

L'apport indéniable des études in vivo est la mise en évidence des effets physiologiques et biologiques du traitement par stent FD. Le phénomène de thrombose, observé de façon aigue ou retardée lors des contrôles angiographiques, et sa transposition à l'homme reste un sujet de discussion car les modèles animaux n'ont pas nécessairement le même comportement biologique en terme de formation du clou plaquettaire et de phénomène de coagulation [175].

En revanche, la compréhension du processus lent mais déterminant d'endothélialisation du stent qui semblait assurer la cicatrisation pariétale et conditionner la guérison de l'AIC à long terme a été approfondie [15, 176, 177]. En effet, seule la tomographie en cohérence optique peut permettre d'étudier in vivo ou chez le patient l'implantation d'une « néo intima » sur un stent (résolution de l'ordre de 1 à 5 μm) mais à notre connaissance, cette technique, pour le moment, n'a fait l'objet de publication que dans le cadre de la pathologie coronarienne [178]. Les principales études portant sur la thématique de la colonisation cellulaire du stent ont été réalisées chez le porc [176], le chien [179] ou le lapin [180, 181]. Le protocole de ces études incluait le sacrifice régulier des animaux chez lesquels des stents FD étaient implantés. Dans l'étude de Kadirvel et al. portant sur 20 lapins traités d'un anévrysme induit par un stent FD (Pipeline Embolization Device, Covidien) , les sacrifices ont eu lieu à J1 (n=3), J3 (n= 3), J7 (n=3), M1 (n=2) et M2 (n=8). Les techniques d'immunohistochimie appliquées aux pièces anatomiques ont démontré [182]:

- Dès J1 :
    - une disparition des cellules endothéliales aux endroits où le stent était en contact avec l'intima
    - une colonisation des intersections des filaments du stent par des cellules inflammatoires
- De façon plus retardé à partir de J8 :
    - une re endothélialisation des régions « abimées » de l'artère porteuse

- une endothelialisation progressive du stent au niveau du collet à partir de sa périphérie (région adjacente de l'artère porteuse), les cellules progénitrices circulantes n'étant pas responsables de ce phénomène.

D'autres études in vivo ont démontré la survenue de sténoses modérées (le plus souvent inférieures à 10%) du vaisseau porteur en se basant soit sur l'angiographie [183] soit sur l'angioCT ou l'IRM [184]. Ces sténoses ont été retrouvées chez l'homme avec un pourcentage qui peut varier, tout degré de sténose confondu, d'une série à l'autre de 5% environ [185] à plus de 15% [186]. Du fait d'une grande variabilité en ce qui concerne les stents FD implantés, des thérapies anti-agrégantes prescrites (posologie, durée), des délais et du type de contrôle réalisé de l'emploi de différents stents utilisés, il est difficile d'analyser correctement le mécanisme de ces sténoses. Tout au plus peut-on dire qu'elles sont rarement symptomatiques et que, dès qu'elles sont diagnostiquées, elles doivent faire contrôler et/ou renforcer le traitement antiagrégant plaquettaire.

Les études in vivo ont également apportées une réponse expérimentale à la question de la perméabilité de branches perforantes situées à proximité de l'AIC. Cette situation, fréquente aussi bien dans la circulation postérieure (branches perforantes à destinée du tronc cérébral) que dans la circulation antérieure (artère ophtalmique et artère choroïdienne antérieure) a été à l'origine de complications neurologiques rapportées par plusieurs auteurs [187, 188]. Après implantation de stents FD dans l'aorte de lapins (diamètre d'environ 4 mm comparable à celui d'une carotide interne humaine), Dai et al. ont démontré la perméabilité à distance des artères lombaires (diamètre de 0,6 mm environ) recouvertes par un [15] ou des stents FD [183]. Ces observations ont été faites au début de l'ère de stents FD. Si elles avaient un caractère rassurant, certaines critiques n'autorisaient pas à penser qu'il n'y aurait aucun risque chez l'homme : le comportement biologique est différent ; certaines artères perforantes chez l'homme peuvent avoir un diamètre bien inférieur à 0,6 mm et enfin le traitement anti agrégant n'avait pas été conduit de la même façon. Berg et al. abordèrent ce même problème, en utilisant cette fois ci le modèle porcin et en le comparant à des simulations numériques [176]. Dans cette étude, l'importance du déploiement susceptible de modifier la porosité en regard de l'artère perforante est soulignée.

Simulations numériques d'écoulement

L'ensemble des études numériques rapportent globalement, après déploiement d'un stent FD, pour les anévrysmes localisé sur la paroi latérale les modifications suivantes :

- qualitativement : une modification de la zone d'impact du flux entrant qui, après implantation du stent FD, est observée à la partie proximale du collet. Le vortex est de plus petite taille et la sortie du sang se fait à la partie distale de l'anévrysme. Les lignes de courant, dans le cas des AIC latéraux, sont moins bien visualisées à proximité du dôme ce qui laisse à penser qu'il existe une zone de stase.
- quantitativement :
  - effet du stent FD sur les vitesses : la détermination des directions des vecteurs vitesse confirment l'entrée à la partie proximale ou médiane du collet et la sortie à la partie distale. Les vitesses sont diminuées de 50 à 95% [189] [10, 190, 191] par rapport à l'anévrysme non stenté. La dispersion des valeurs de vitesses s'explique par la diversité de paramètres influant sur la modification de la vitesse telles que la courbure de l'artère porteuse, le type de stent, la géométrie de l'anévrysme.

Les variations des conditions hémodynamiques. Les variations hémodynamiques entre la systole et la diastole rendent comptent de modifications de vélocités qui fluctuent en fonction du cycle cardiaque : l'effet « écran » des stents est maximum en diastole et les vitesses, observées au niveau du dôme, sont très faibles à nulles. Ce phénomène initie très probablement la thromboformation.

- Effet du stent FD sur les contraintes de cisaillement : les contraintes de cisaillement diminuent proportionnellement aux vitesses après stenting. De même que pour les vitesses, ces variations fluctuent au cours du cycle cardiaque.
- Effet du stent FD sur les pressions : celles-ci paraissent très peu modifiées. Une diminution modérée de la moyenne des pressions de quelques pourcents est retrouvée par certains auteurs [192, 193]. Dans certains cas, une augmentation minime à modérée a été constatée [194, 195]. Cette augmentation de pression est, selon certains auteurs, un des facteurs permettant d'expliquer les rares ruptures post-traitements [194, 196]. Les résultats contradictoires tiennent peut-être à la difficulté d'analyser les pressions : si les pressions moyennes varient peu, l'étendues des valeurs de pressions s'élargie notablement au sein de l'anévrysme traité par stent par FD [193].

♦ Etudes cliniques

Nous distinguerons deux types d'études cliniques : celles portant sur les résultats clinique et anatomiques du stenting par FD d'AIC et celles dont l'objet est explicitement d'analyser la modification du flux secondaire à la pose d'un stent FD : nous les appellerons les « études fonctionnelles ».

Résultats des études « anatomiques » cliniques

Les publications portant sur les résultats cliniques anatomiques des stents FD appartiennent à l'une des trois catégories suivantes : les études cliniques, les séries cliniques prospectives ou rétrospectives, mono ou multicentriques, et les « case reports ».

Aucune étude randomisée concernant les stent FD n'a été publiée à ce jour. Seules trois études randomisées sont en cours d'inclusion pour évaluer le traitement par stent FD des AIC non rompus « complexes » comparativement au traitement de référence par coiling avec ou sans stenting non FD [197, 198] voire même à l'abstention thérapeutique ou à la chirurgie [199].

Les études de registre prospectives mono ou multicentriques sont les plus solides. Parmi elles, l'étude PUFs (The Pipeline for Uncoilable or Failed aneurysms trial) a permis l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché américain du stent FD « Pipeline Embolization Device » en avril 2011 pour des indications relativement étroites [200].

Les principales études (nous n'avons sélectionné que les articles de langue anglaise et les séries de plus de 20 cas) sont rassemblées dans le **Tableau 4 page 71,** ce qui permet d'avoir un aperçu des résultats du traitement par stent FD. A noter que certains patients de séries publiés ont été inclus dans des études de registre prospective ; il existe donc quelques doublons de patients (et d'anévrysmes) parmi ces études.

On retiendra de ces études, les principaux aspects suivants relatifs au traitement par FD :

- ce traitement concerne essentiellement les AIC non rompus
- ce traitement initialement réservé aux AIC complexes tend à voir ses indications élargis (AIC traités plus petits, anévrysme de la circulation antérieure volontiers traités)
- la morbidité se situe aux alentours de 5%
- la mortalité est évaluée entre 3 à 4% environ
- le taux d'occlusion à distance est d'environ 75 à 80%.

Complications péri procédurales et à distance

Les « case reports » sont très nombreux et ont été l'occasion de rapporter des complications d'ordre technique lors de l'implantation ou bien survenant en période aigue ou à distance de l'implantation.

Les occlusions de branches artérielles à proximité :

Le recouvrement de certaines branches situées à proximité du collet de l'anévrysme par le stent FD est parfois inéluctable compte tenu du fait que les extrémités du stent doivent s'appuyer sur une portion saine de l'artère de plusieurs millimètres avant et après le collet de l'anévrysme afin de lui procurer une certaine stabilité. Ceci est susceptible de varier selon les conditions anatomiques (disparité de calibre et tortuosité de l'artère porteuse, longueur du collet…).

Auteurs	Type d'étude	Nombre de patients	Nombre d'anévrysmes	Type de stent FD						Morbidité %	Mortalité %	Occlusion % et (nb anévrysme contrôlés)
				PED	Silk	Surpass	FRED	p64	Derivo			
Lylyk et al. 2009	Mono/Prospective	53	63	72	–	–	–	–	–	0,0	0,0	94,0
Byrne et al. 2010	Multi./Prospect.	70	70	–	67	–	–	–	–	4,0	8,0	84 (68)
Lubicz et al. 2010	Multi./Prospect.	29	34	–	36	–	–	–	–	15,0	4,0	84,0
Berge et al. 2012	Multi./Retrosp.	65	77	–	73	–	–	–	–	7,8	3,0	68,0
Briganti et al. 2012	Multi./Retrosp.	273	295	182	151	–	–	–	–	3,7	5,9	85,0
McAuliffe et al. 2012	Multi./Prospect.	54	57	98	–	–	–	–	–	0,0	0,0	86,0
Fischer et al. 2012	Mono./Retrosp.	88	101	235	–	–	–	–	–	5,6	1,1	79 (101)
Khan etal., 2012	Multi./Retrosp.	56	58	123	–	–	–	–	–	10,0	7,0	68,0
Wagner et al. 2012	Mono./Retrosp.	22	26	–	23	–	–	–	–	5,0	5,0	68 (25)
Maimon et al. 2012	Mono./Retrosp.	28	32	–	31	–	–	–	–	7,2	3,6	83,3
Pistocchi et al. 2012	Mono/Prospective	26	30	9	23	–	–	–	–	3,7	0,0	78,9
Tähtinen et al. 2012	Multi./Retrosp.	24	24	–	29	–	–	–	–	4,0	4,0	70 (23)
Saatci et al. 2012	Mono./Retrosp.	191	251	324	-	–	–	–	–	1,0	0,5	92,0
Velioglu et al. 2012	Mono./Retrosp.	76	87	–	91	–	–	–	–	6,6	6,6	85,0
Yu et al., 2012	Multi./Prospect.	143	178	213	–	–	–	–	–	3,5	3,5	84 (58)
Colby et al., 2013	Mono./Retrosp.	34	41	64	–	–	–	–	–	3,0	3,0	na
Cinar et al, 2013	Mono/Prospective	45	55	66	–	–	–	–	–	0,0	2,2	91,9 (37)
O'Kelly et al., 2013	Multi./Retrosp.	97	97	156	–	–	–	–	–	4,3	6,4	82,0
Kocer et al., 2014	Mono./Retrosp.	33	37	–	–	–	33	–	–	0,0	0,0	80 (5)
Fisher e tal., 2015	Mono./Retrosp.	121	130	–	–	–	–	130	–	1,7	0,8	79,6
Wakhloo et al., 2015	Multi./Prospect.	165	186	–	–	165	–	–	–	4,2	2,4	75(165)
Molenbruruch et al., 2016	Mono/Prospective	29	34	–	–	–	29	–	–	3,4	0,0	73 (30)
Briganti et al. 2016	Mono./Retrosp.	20	24	–	–	–	24	–	–	0,0	0,0	83 (24)
Briganti et al. , 2016	Multi./Retrosp.	40	50	–	–	–	–	50	–	2,5	0,0	88 (50)
Akgul et al., 2016	Multi./Retrosp.	24	34	–	–	–	–		26	8,4	4,3	77 (18)
Total		1806	2071	1542	524	165	86	180	26	4,0	2,9	

Tableau 4 : Principales séries cliniques d'AIC traités par stent FD

Deux situation différentes sont alors observées et dépendent non seulement du stent mais aussi du gradient de pression entre l'artère porteuse et la branche artérielle. La première concerne des branches de bon calibre (de 1 à 2 mm) dont le territoire parenchymateux irrigué est souvent protégé par un réseau artériel accessoire qui peut venir compenser un réseau principal devenu insuffisant. C'est le cas de l'artère ophtalmique, de l'artère choroïdienne antérieure, de l'artère cérébelleuse postéro-inférieure. Dans ces cas-là, il se produit ce que l'on appelle une compétition de flux qui peut aboutir à l'occlusion du réseau principal dont le flux est diminué par la présence du stent FD. Le plus souvent cette occlusion est sans conséquence car le réseau artériel secondaire dit collatéral vient suppléer la vascularisation. Rarement, il peut y avoir une traduction clinique qui peut être due à une réelle insuffisance du débit artériel ou bien à des phénomènes de thrombose et de migration de caillots dans la circulation terminale (d'où l'importance des antiagrégants plaquettaires).

Si l'analyse statistique permet d'observer que, dans le cas de recouvrement des artères ophtalmiques, moins d'un quart des patients présenteront un symptôme visuel [201, 202], il n'en reste pas moins que l'absence de critères permettant de distinguer les patients pour lesquels un recouvrement de l'artère sera sans conséquence de ceux qui auront une cécité monoculaire n'est pas très rassurante.

L'autre situation est celle des artères perforantes, de petits calibres (inférieur à 1 mm) et dont la vascularisation est terminale, c'est-à-dire sans reprise en charge collatérale. Dans ce cas, toute occlusion ne manquera pas de se manifester cliniquement. Une artère perforante de petit calibre, une porosité faible associée à une densité de pores élevée, un stenting multiple (stent dans stent responsable d'une diminution de la taille des pores) sont autant de facteurs favorisant une occlusion symptomatique. Le risque d'occlusion lié à cette situation est évalué à 3%. Ce risque supérieur dans le stenting d'AIC de la circulation postérieure où les perforantes sont nombreuses [188, 203] conduit désormais à envisager un autre traitement que la mise en place d'un stent FD dans ces situations.

Complications techniques :

Des complications d'ordre technique (perforation, mauvais déploiement, défaut d'application du stent sur l'artère) ont été rapportées. Elles peuvent être graves mais sont rares. Le choix du stent (diamètre et longueur), la définition précise des sites artériels entre lesquels il va s'implanter, une bonne apposition du stent sur les parois artérielles) sont autant d'éléments importants pour garantir un déploiement efficace et sûr.

Hémorragies et ischémiques aigues ou à distance :

Les hémorragies graves précoces survenant dans les 24 à 72 heures ou après J7 sont rares et sont expliquées par l'association d'une augmentation de pression, de phénomènes inflammatoires et œdémateux ainsi que d'une hémostase primaire défectueuse liée aux médicaments [204].[28] [205].

Enfin, des ischémies retardées survenant jusqu'à un an et pouvant entrainer des décès sont expliquées par des thromboses secondaires du stent [206]. Un traitement anti agrégant plaquettaire inefficace est parfois mis en cause.

d Résumé de l'action du stent FD

Le comportement du flux sanguin dans un modèle d'AIC latéral et dans un AIC de bifurcation sans et après stenting par stent NFD et par stent FD est résumé dans le **tableau joint au format A3**.

2.5 Modèles animaux

Les modèles animaux d'AIC jouent un rôle capital à l'intersection de la pathologie anévrysmale intracrânienne de la chirurgie et de la neuroradiologie interventionnelle. Les AIC spontanés sont rarement retrouvés chez l'animal. On a donc eu recours à des anévrysmes induits. Plusieurs modèles, faisant appel à plusieurs espèces incluant la souris [207], le rat, le lapon, le porc, le mouton, le chien et le primate, ont été développés soit en combinant une lésion pariétale induite par une enzyme et une contrainte hémodynamique (ligature d'un vaisseau) soit en créant chirurgicalement cet anévrysme à l'aide d'un segment autologue de veine [208].

Chaque modèle développé procède d'un choix qui rend compte de qualités propres au modèle et explique aussi certaines limites. Le nombre important de modèles s'explique par la variété des objectifs de recherche des différentes équipes médicales. Ainsi on retrouve les modèle d'AI développer pour les motifs suivants :

- étudier les mécanismes impliqués dans la genèse, la croissance et la rupture des anévrysmes
- servir à l'enseignement pratique des chirurgiens et /ou des neuroradiologues interventionnels
- tester des dispositifs endovasculaires (implantables ou non).

Un résumé des différents modèles d'anévrysme intracrânien facilitant leur comparaison est visible **tableau 5**.

Le choix du modèle animal utilisé dans notre travail sera expliqué dans le chapitre matériel et méthodes.

Animal	Fréquence du modèle dans la littérature	Induction anévrysme	Site de AI	Délai	Type anévrysme (Paroi latérale/ bifurcation)	Contrôle géométrie (collet, sac)	Imagerie (angioCT-MR/ angiographie)	Tendance à la thrombose	Suivi à long terme	Hébergement/ coût	Principal objectif du modèle
Souris	++	Elastase + ligature + HTA*	intracrâniens	Mois (1 à 4))	+/+	-/-	+/-	-	-	+++/+	Pathologie AI et HSA
Rats	++	Elastase + ligature + HTA*	intracrâniens	Mois (1 à 4))	+/+	-/-	+/-	-	-	+++/+	Pathologie AI et HSA
Lapin	+++	Elastase + ligature	CC †	1 mois	++/-	-/+	+/+	+	+++	++/++	Tester DM**
Porc	++	Chirurgie	CC	immédiat	++/+	+/+	+/+	+++	+	+/++	Tester DM
Chien	+++	Chirurgie	CC	immédiat	++/+	+/+	+/+	+	+++	+/+++	Tester DM
Primate	-	Chirurgie	CC	immédiat	++/+	+/+	+/+	na	++	+/+++	Tester DM

* HTA: hypertension artérielle; † CC: carotide commune; ‡ : chiffres dépendants du poids, **: dispositifs médicaux

Tableau 5 : Résumé des modèles animaux d'anévrysme intracrâniens

2.6 Analyse fonctionnelle de l'écoulement sanguin basée sur l'angiographie

Au quotidien, comme nous l'avons dit, les informations les plus utilisées provenant de l'angiographie sont des informations anatomiques (aspect des artères, tortuosité, position des artères perforantes) qui sont précisées par des acquisitions 3D dont les reconstructions conduisent à des mesures anatomiques précises (degré et longueur d'une sténose, volume d'un anévrysme, longueur du collet). L'aspect dynamique est pris en compte dans de rares circonstances tels que les tests d'occlusion de l'ACI [209] où il s'agit d'évaluer le délai entre l'apparition du drainage

veineux de des deux hémisphères : l'évaluation est alors visuelle et appréciée à 0,5 à 1 seconde près. Le calcul des vitesses moyennes ou instantanées n'est pas réalisé en pratique courante. Les contraintes de cisaillement sont difficilement calculées car elles nécessitent le calcul précis des vitesses instantanées proches de la paroi.

La seule modalité qui réponde véritablement aux exigences cliniques thérapeutiques est la fluoroscopie. Ceci étant, la qualité de la résolution spatiale et le rapport favorable signal/bruit des examens réalisés incitent à penser que d'importantes informations quantitative concernant le flux puisse être extraites si la résolution temporelle est suffisamment élevée. Néanmoins les difficultés à accéder au contenu « fonctionnel » hémodynamique des images enregistrées restent importantes malgré les nombreuses recherches entreprises.

2.6.1 Le suivi de bolus

a Généralités

Les premiers travaux portant sur ce sujet datent de 1954 [210]. Une revue détaillée effectuée en 2000 par Shpilfoygel et al. résume l'ensemble des recherches effectuées dans ce domaine [211]. L'auteur classe ces méthodes en deux groupes. D'une part les techniques utilisant le principe du suivi de bolus (bolus tracking en anglais) qui reposent sur la caractérisation de l'évolution du bolus de produit de contraste lorsqu'il est injecté dans le système vasculaire, d'autre part sur les méthodes de calculs qui accèdent aux données du flux sanguin en utilisant le principe physique de conservation de la masse.

Quelle que soit la méthode employée dans la littérature, un certain nombre de suppositions ont été faites afin de simplifier le problème. Les résultats obtenus doivent prendre en compte ces hypothèses de travail afin de pouvoir les appliquer à des situations réelles.

Les hypothèses habituellement admises sont les suivantes :

- le produit de contraste est un fluide incompressible qui ne diffuse pas (c'est-à-dire qu'il ne s'échappe pas du compartiment vasculaire dans lequel il est injecté puis circule).
- le flux sanguin est laminaire et le sang est considéré comme Newtonien.
- le profil de vitesse est parabolique (**Figure 18**)
- l'effet de dilution du produit de contraste avec le sang est souvent ignoré.
- l'effet d'augmentation de la vitesse avec l'injection d'un bolus de produit de contraste n'est pas pris en compte
- la section du vaisseau est supposée constante et son diamètre n'est pas modifié au cours du cycle cardiaque (les propriétés élastiques sont négligées)
- la géométrie du vaisseau est axi-symétrique (symétrie autour d'un axe) afin de s'affranchir de la complexité du problème en 3D. Cette hypothèse est pratique au regard du caractère projectif de l'angiographie qui transforme déjà un volume 3D en une surface 2D. L'hypothèse d'axisymétrie implique la perte d'information sur les modifications du flux liées au rayon.

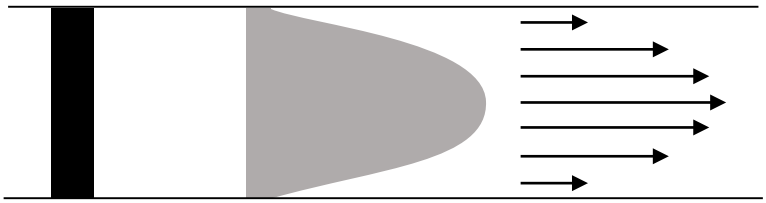


Figure 17 : Profil parabolique du front de produit de contraste lié à l'écoulement de Poiseuille

b Algorithmes de suivi de bolus

Les méthodes décrites appartiennent généralement à l'une des trois catégories suivantes :

- les méthodes basées sur le temps de transport (transit time en anglais) du bolus de produit de contraste d'une région du vaisseau à une autre
- les méthodes basées sur la distance traversée par le bolus entre deux images
- les méthodes basées sur le flux optique.

Ces techniques de suivi sont basées sur des signaux différents obtenus en observant le changement d'intensité (i.e. de densité) au sein des images successives de la séquence angiographique. Cette intensité (densité) peut changer en fonction du temps et le type de signal exploité est un signal de type temps/intensité (ou densité/temps ou contraste/temps) ou bien elle peut changer en fonction de sa position spatiale et le type de signal alors exploité est un signal de type distance/intensité (ou distance/densité).

- Méthodes basées sur le temps de transport du bolus

Elles mettent à profit les variations de concentration de produit de contraste au cours du temps en différentes régions le long du trajet de l'artère. Ces techniques ont l'avantage d'être relativement simples à implémenter et ont été décrites dans différentes situations cliniques ces dernières décennies [212-214]. Elles nécessitent dans un premier temps de tracer des courbes temps/intensité liées à deux régions d'intérêts (ROI) tracées sur la projection 2D du vaisseau puis de déterminer le temps Δt qu'il faut au bolus pour parcourir la distance séparant les deux ROIs.

Généralement, l'intervalle de temps Δt est calculé après comparaison des décalages temporels des courbes TI dont l'ordonnée est définie par l'intensité moyenne des intensités des pixels contenue dans la ROI et l'abscisse le temps défini par la fréquence d'acquisition des images. Un exemple de cette méthode est illustré à l'aide des **Figures 18 et 19**. Sur la **Figure 18,** un segment d'artère porteuse d'un AIC est schématisé, le sens du flux sanguin qui la parcourt ainsi que deux régions d'intérêt : une située à la partie proximale (ROI_{Prox}) et la seconde à la partie distale (ROI_{Dist}).

La vitesse moyenne est alors :

$$v = \frac{\Delta x}{\Delta t}$$

où Δx est la distance entre les barycentres des deux ROIs et Δt le temps de trajet du bolus entre les deux ROIs. Cet intervalle de temps peut être calculé en comparant de différentes façons le décalage temporel des deux courbes TI (**Figures 19**).

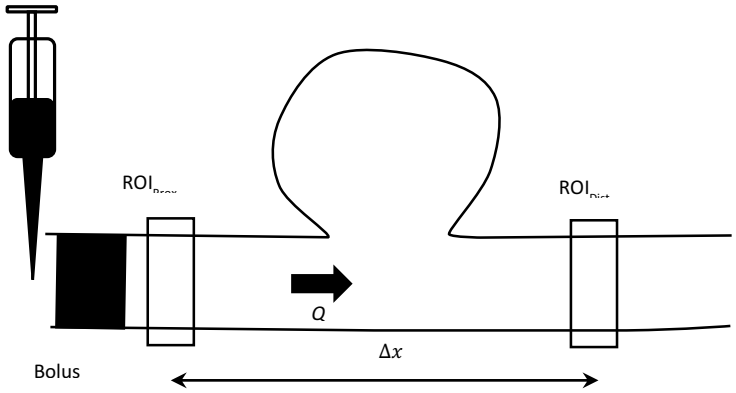


Figure 18 : Schématisations des techniques d'analyse de flux par méthodes de temps de transit

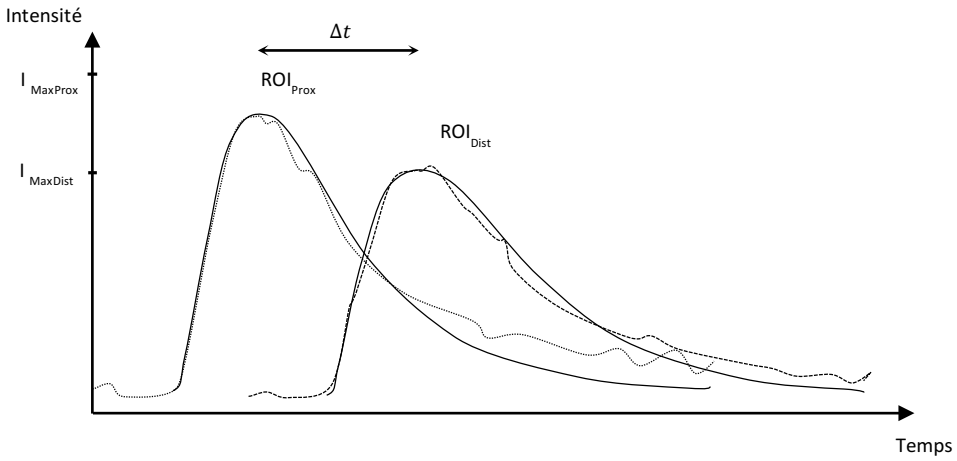


Figure 19 : Tracés de courbes temps/intensité pour l'analyse des temps de transit

♦ Temps caractéristiques décrits pour les courbes temps/intensité

Repérer des temps caractéristiques au niveau de chacune des courbes TI permet en théorie de calculer aisément Δt par soustraction. Cependant la détermination précise de certains points peut être délicate notamment lors de conditions pulsatiles (artéfacts majorés des courbes TI).

Plusieurs paramètres temporels ont été décrits depuis les premières utilisations de ces courbes. Leur description « chronologique » est donnée dans l'énumération suivante qu'il convient de lire, pour plus de clarté, en observant la **Figure 20**. Seuls les paramètres temporels les plus couramment utilisés seront décrits. Pour une description exhaustive, on se reportera à l'article de Sphilfoygel [211].

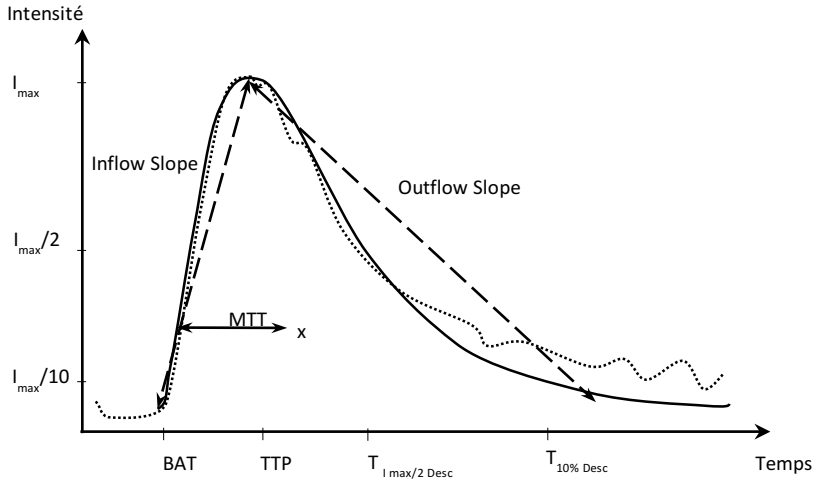


Figure 20 : Courbes temps intensité et principaux paramètres temporaux

- Temps d'arrivée du contraste (BAT, bolus arrival time en anglais) : délai à partir duquel le contraste pénètre dans la ROI. Les valeurs d'intensité augmentent donc à partir de cet instant. L'arrivée du contraste est déterminée soit en moyennant les intensités de l'arrière-plan à proximité de la ROI et en soustrayant cette valeur aux valeurs de la courbe native [215] soit en déterminant la première dérivée temporelle de la fonction « intensité de la ROI » (un seuil positif prouve l'ascension de la courbe) [216]. Swanson et al. , se basant sur le temps d'arrivée du produit de contraste a pu déterminer les vitesses sanguines dans les artères fémorales de chien avec une bonne corrélation aux mesures de vitesse de référence dans des conditions physiologiques normales [217].
- Temps $I_{max}/2$ à la phase montante : temps pour lequel l'intensité a atteint la moitié de la valeur maximale lors de la phase d'ascension de la courbe TI.
- Temps d'opacification maximale (Time to peak, TTP en anglais) : délai pour lequel l'intensité atteint sa valeur maximale. L'intervalle de temps issu des temps TTP de deux courbes TI est connu sous l'appellation délai pic à pic. Le TTP est fréquemment utilisé dans les articles pour déterminer le Δt entre deux courbes TI aussi bien dans des modèles in vitro [218, 219], que chez l'animal [220] ou chez l'homme [215]
- Temps $I_{max}/2$ à la phase descendante : temps pour lequel l'intensité a atteint la moitié de la valeur maximale lors de la décroissance de l'intensité au-delà de TTP. Ce temps a été exploité dans la pathologie anévrysmale intracrânienne pour évaluer les vélocités intra anévrysmales dans des AI non traités [215].
- Temps de pentes descendantes : une multitude de temps de pentes de la portion descendante peuvent être définies permettant le calcul de Δt entre deux points de temps de pentes identiques de deux courbes TI différentes. Fencil et al. utilisèrent cette méthode en définissant des points de segment de courbes dont la hauteur équivalait à 5% du TTP pour un intervalle compris entre 50% et 95% de TTP. Cette méthode a conduit à une meilleure précision des résultats (calculs de débits) que le calcul de Δt en utilisant le délai "pic à pic" ou bien le délai entre les deux MTT de l'intervalle pic à pic [221].
- Temps définis par un seuil d'intensité préétabli. Cette méthode a été relativement peu utilisé dans la littérature.

- Temps moyen de transit (MTT, mean transit time en anglais) est défini comme le temps séparant le temps d'arrivée du produit de contraste du centre de gravité de l'aire sous la courbe TI. Il s'agit du temps moyen mis par une particule de contraste pour traverser la ROI. Ce paramètre a été l'un des plus employés aussi bien in vitro [222] qu'in vivo chez l'animal [100] que chez l'homme [215, 223]. La détermination de cette mesure nécessite soit d'obtenir une courbe dont l'intensité redevient proche de 0 (acquisition prolongée) soit l'extrapolation de la courbe (**cf. chapitre ajustement**, **4.3.2.d**)) [224].

♦ Technique de corrélation croisée

La technique de corrélation croisée est utilisée en statistique et en traitement du signal et repose sur l'analyse des covariances. Le but de cette méthode est d'évaluer les similitudes des deux courbes représentant typiquement un paramètre évoluant au cours du temps. Un outil appelé fonction de corrélation croisée caractérise la ressemblance et indique un point dans le temps correspond à un maximum de cette fonction de corrélation croisée (c'est-à-dire où les signaux ont une ressemblance maximale) [225]. A partir de la position initiale des courbes l'une par rapport à l'autre, on en déduit Δt.

♦ Critiques de l'usage de courbes temps/intensité

Le problème inhérent lié à l'étude des courbes TI en différentes ROI provient du caractère fixe des ROI : on interroge les caractéristiques du flux dans chacune des ROI afin de déterminer un comportement du fluide que l'on suppose constant entre ces deux ROI. De fait, on ne prend pas en compte la nature pulsatile du flux ni même la possibilité qu'il puisse s'inverser transitoirement entre les deux ROI. Ces méthodes ne sont donc pas adaptées pour caractériser les vitesses instantanées du flux sanguin mais seulement les vitesses moyennes. La mesure des vitesses instantanées peut être obtenue en injectant expérimentalement des petit bolus très courts synchronisés aux pulsations cardiaques. Cette méthode décrite par Holdsworth et al. [226] permet une bonne approche du flux sanguin sur la totalité d'un cycle cardiaque avec des mesures de vitesse à ± 11% par rapport aux mesures de références obtenues par débitmètre électromagnétique. Elle est en revanche difficile à mettre en œuvre car un injecteur capable d'injecter des bolus à une fréquence comprise en 1 et 30 Hz est difficilement disponible.

▪ Techniques basées sur la distance traversée par le bolus entre deux images

Cette technique est basée sur des images paramétriques intensité (concentration)/distance [227] après avoir tracé le profil d'intensité intégré le long de la ligne du centre pour deux images successives. L'idée sous-jacente est d'estimer la distance parcourue par le bolus entre deux images successives de la séquence. La technique de corrélation croisée est aussi utilisée dans ce cas-là pour déterminer la distance entre les deux courbes (**Figure 21**).

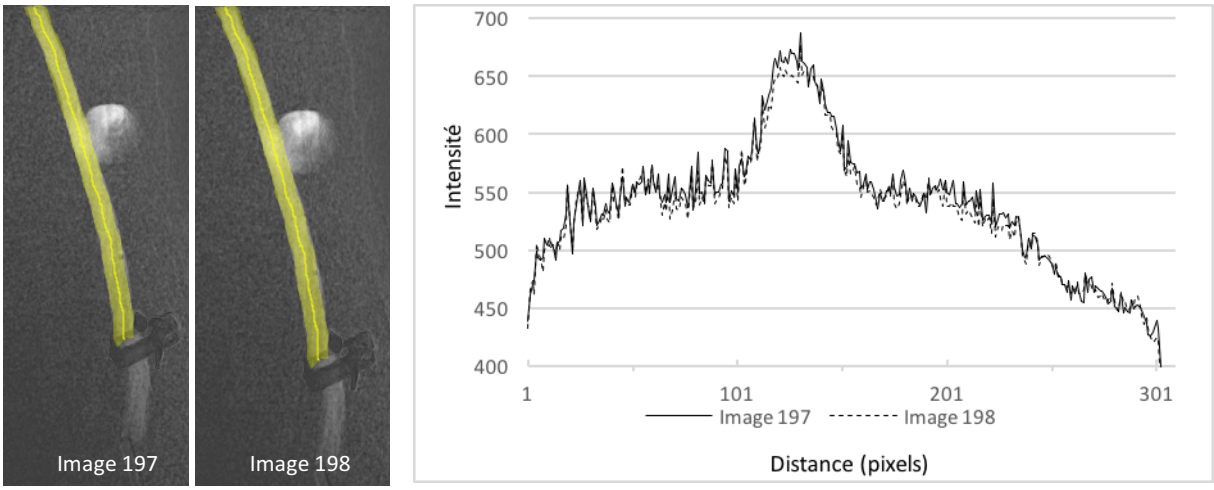


Figure 21 : Illustration de la méthode de la courbe intensité/distance permettant de déterminer la distance entre deux images successives, Image 197 et 198 issues du cas n°2 . Les courbes représentent l'intégration de l'intensité le long de la ligne centrale de l'artère (surface jaune).

La vitesse est alors obtenue en divisant la distance calculée par le délai entre les deux images.

- Technique basée sur les images temps/distance/intensité

Les méthodes basées sur le calcul du temps de trajet entre deux régions peuvent être, comme nous l'avons dit, à l'origine d'une perte d'information en ce qui concerne le comportement de bolus entre ces deux localisations. En effet, le flux est soumis à la pulsatilité artérielle : pendant la systole le bolus de produit de contraste est davantage dilué que pendant la diastole. Une méthode proposée par [228] est basée sur la représentation paramétrique 2D où la densité de contraste (l'intensité des pixels) est une fonction de la distance et du temps.

En pratique, une séquences 3D est acquise et la ligne du centre est extraite où x représente la distance le long de cet axe. Une séquence 2D est également acquise avec une fréquence élevée. La ligne centrale en 3D est projetée sur la séquence 2D, puis la ligne du centre et le vaisseau sont courbés jusqu'à devenir une droite. Les données d'intensité sont alors intégrées le long de la section du vaisseau orthogonalement à la ligne du centre. Ceci aboutit à l'image paramétrique temps/distance/intensité, appelée carte de vélocité (velocity map dans la littérature anglophone) $I(t,x)$ qui met en évidence la propagation de l'onde de contraste le long de l'axe vasculaire (**Figure 22**).

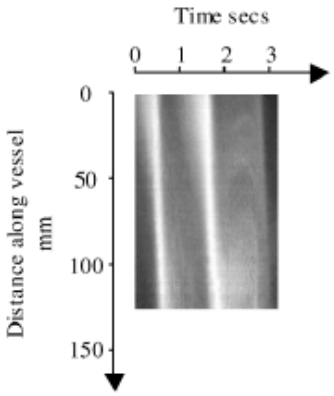


Figure 22: Exemple d'image paramétrique (from Rhode et al. IEEE Transactions On Medical Imaging, 2005)

L'intensité est calculée en faisant la somme des intensités des pixels d'une section de vaisseau perpendiculaire à son axe. Ceci est vrai pour des vaisseaux de section constante et dont l'axe est perpendiculaire au faisceau incident.

Cette méthode a ceci d'attrayant qu'elle permet d'obtenir la vitesse instantanée en tout point du vaisseau en admettant que la vitesse instantanée est égale à la pente $\frac{dx}{dt}$ du contour d'isodensité de l'image paramétrique. La distribution de la vélocité est alors réalisée le long de l'axe du vaisseau. Cette technique est intéressante car elle repose sur le signal distance/intensité et exploite donc l'excellente résolution spatiale de l'angiographie. Ses inconvénients sont sa sensibilité au bruit et au phénomène de diffusion du produit de contraste.

Cette méthode a été utilisée et développée en 1990 pour évaluer des vitesses sanguines instantanées au niveau des artères carotides [229] et plus récemment au niveau cérébral [227].

- Méthodes de flot optique

Le principe se base sur la détection du mouvement apparent dans une série d'images : dans notre cas le transport de luminosité. Le but est d'établir le champ de vitesse à partir des variations d'intensité.

L'hypothèse de départ établit que l'intensité lumineuse se conserve entre deux images successives, ce qui s'écrit sous la forme :

$$I\ (P + v\Delta t, t + 1) - \ I(P, t) = 0$$

où $I\ (P, t + 1)$ est le niveau de gris de l'image au niveau du pixel $P = (x, y)$ à l'instant t+1 et $v = (vx, vy)$ est le vecteur vitesse.

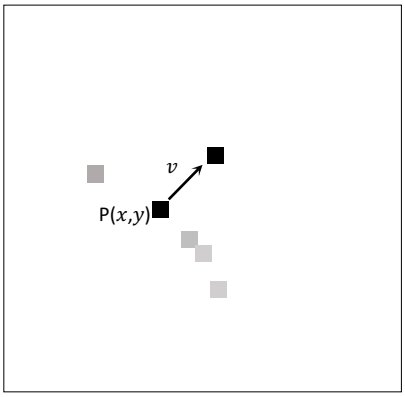


Figure 23 : Transport de la luminosité sous tendant la méthode de flot optique (d'après Dominique Béréziat [230])

La formalisation différentielle et l'ajout obligatoire d'une contrainte de mouvement permet d'obtenir $v(vx, vy)$ parmi une infinité de solutions (**Annexe 8.5**).

Nous avons, dans ce chapitre, parcouru les principales méthodes utilisées pour analyser le flux sanguin à partir d'images angiographiques numériques 2D. Dans le chapitre suivant, nous présenterons les résultats des différentes méthodes appliquées à l'analyse des modifications de flux sanguin après implantation d'un stent FD.

2.6.2 Applications des méthodes de quantification de flux pour apprécier l'effet du stent FD

a Modifications observées par application de méthodes basées sur l'analyse des courbes temps/intensité

Ionita et al. sont les premiers à avoir utilisé cette méthode pour étudier l'effet des stents FD asymétriques [164, 231]. L'évaluation des stents FD a été faite pour 16 modèles d'AIC de lapin immédiatement après l'implantation d'un stent FD asymétrique puis à distance. Une normalisation des courbes TI était réalisée pour pallier les possibles différences d'injection entre les séquences pre et post stenting. Cette normalisation était réalisée en prenant en compte la quantité totale de produit de contraste passant dans la segment d'artère correspondante et la vitesse du contraste calculée à partir d'un algorithme de type « tracking ». Treize des 16 anévrysmes ont été considérés comme guéris (guérison définie comme l'occlusion de 75% de l'anévrysme). Les paramètres suivants ont été calculés : I_{Max} (Peak), TTP, MTT, IS, Wash out time (wash out time correspondant à τ **Figure 24**). Le calcul de la moyenne des valeurs des pourcentages de modification ($\frac{Paramètre_{Pre}-Paramètre_{Post}}{Paramètre_{Pre}}$ x 100), sur 10 cas, a conduit respectivement pour I_{Max} : -14,1% ; TTP :+30,8 % ; MTT : +36,1% ; IS :-52,3% ; WOT :+71,9%. L'occlusion à distance paraissait mieux corrélée aux paramètres de forme des courbes TI qu'aux paramètres temporels. Néanmoins, aucun paramètre prédictif n'a été isolé.

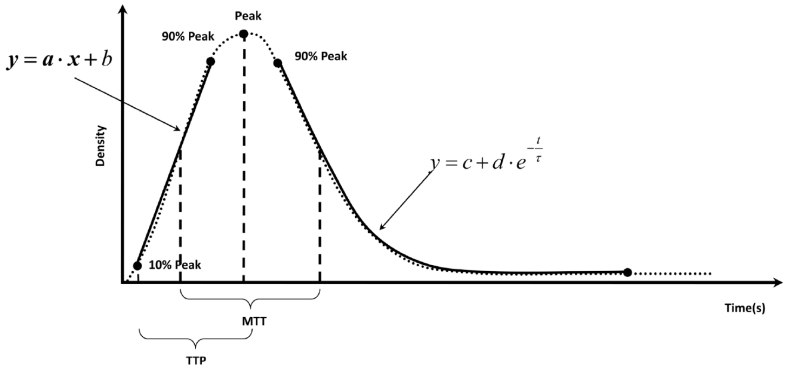


Figure 24 : Paramètres considérés par Ionita et al. [231]

Toujours dans un modèle d'AIC induit chez le lapin, Struffert at al. a mesuré les paramètres TTP, FWHM, TTP, IS, OS pour 16 anévrysmes dont 5 avaient été traités par stent NFD (Neuroform, Boston Scientific, Fremont, California, USA) et 9 par stent FD (Pipeline, Ev3, Irvine, Califormia, USA). Les paramètres pre et post stenting ont été comparé. Aucun contrôle à distance n'a été réalisé. La comparaison des paramètres a montré une modification significative pour les stents FD avec une augmentation moyenne de 125% et 3086% pour TTP et FWHM respectivement et une diminution de IS et OS de 80,2% et 64,1% respectivement. Aucune différence notable n'était constatée pour les stents « non FD ».

Sadasivan et al. introduisirent un nouveau paramètre en modifiant le modèle mathématique d'ajustement de la courbe TI. La nouvelle description assimile la courbe à la somme de deux courbes représentant, l'une le phénomène convectif, l'autre le phénomène diffusif de la forme :

$$f(t) = f_{conv}(t) + f_{diff}(t)$$

avec

$$f_{conv}(t) = \rho_{conv} \int_0^t \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-(\eta-\mu)^2/2\sigma^2} * \frac{1}{\tau_{conv}} e^{-((t-\eta)/\tau_{conv})} d\eta$$

et

$$f_{diff}(t) = \rho_{diff} \left[\int_0^t \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-(\eta-\mu)^2/2\sigma^2} d\eta - (1 - e^{-1/\tau_{diff})} d\eta \right]$$

La première équation est celle d'une distribution normal convoluée (*) avec une décroissance exponentielle. La seconde équation peut correspondre soit à une courbe sigmoïde soit à une courbe de type décroissance exponentielle. Ceci est basé sur le fait que l'implantation d'un stent FD augmente la partie des phénomènes hémodynamiques intra anévrysmaux traduisant des phénomènes diffusifs aux dépend des phénomènes convectifs. Les paramètres des équations correspondent alors à :

- ρ_{conv} et ρ_{diff} représentent, respectivement, l'amplitude des phénomènes de transport convectif et diffusif.
- τ_{conv} et τ_{diff} représentent les constantes de temps des phénomènes diffusifs et convectifs
- σ et μ sont des paramètres liés au profil d'injection du produit de contraste dans l'artère (débit, durée) et n'interviennent pas dans l'analyse de la modification des flux par le stent FD.

Sur la base de ces coefficients, un coefficient de lavage (Washout) W est défini :

$$W = \frac{\delta\%.\rho_{diff}\%.\tau_{diff}\%}{10^6}$$

où δ est la somme des amplitudes de convection et de diffusion (ρ_{diff}, τ_{diff} ont déjà été définis précédemment). Le % indique que les valeurs sont des ratios des valeurs pre et pos stenting des paramètres correspondant.

Ce modèle a été testé après réalisation d'angiographie pre et post traitement après déploiement de stent NFD (Wallstent, boston Scientific) ou d'un stent FD dans des modèles d'AIC de lapin et contrôle à 21, 90 et 180 jours. L'analyse de 22 cas a permis de mettre en évidence qu'avec un seuil égal à 30, le paramètre W permettait de prédire une occlusion quasi certaine (97% d'occlusion complète à 6 mois) avec une sensibilité de 73% et une spécificité de 82% [16].

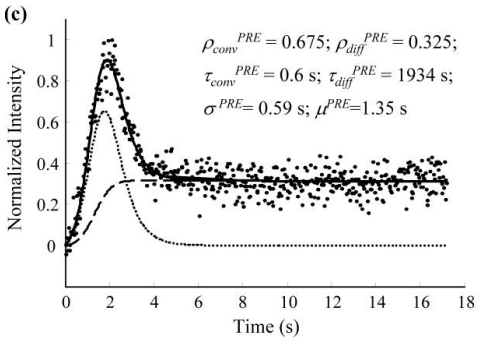


Figure 25 : Ajustement de la courbe temps intensité à une somme de fonction représentant le phénomène convectif et le phénomène diffusif (d'après Sadasivan et al., 2009))

Jou et al. [232] à l'aide de l'analyse du flux basée sur les courbes TI décrivirent le paramètre des rapports de débits (Flow ratio) entre le débit intra anévrysmal et le débit à l'intérieur de l'artère. Le principe sur lequel repose ce paramètre, est illustré **Figure 26** et se traduit par l'équation :

$$Q_i c_i - Q_a c_i + \alpha Q_a c_a = Q_i c_0$$

où Q et c représentent respectivement le débit et la concentration de produit de contraste et les indices i, o and a définissent le ROI proximal, ROI distal et l'anévrysme. $Q_i c_i$ (respectivement $Q_i c_0$) représente la quantité de contraste entrant dans le système (respectivement le quittant). $Q_a c_i$ est la quantité de contraste entrant dans l'anévrysme à un débit de Q_a avec une concentration égale à c_i. α est une paramètre correctif qui explique que la quantité de produit de contraste quittant l'anévrysme est à débit constant Q_a mais proportionnel à c_a, la concentration de produit de contraste à l'intérieure de l'anévrysme. En simplifiant, l'équation précédente on obtient :

$$(1 - f)c_i + \alpha f c_a = c_0$$

où $f = \frac{Q_a}{Q_i}$ est le ratio créé et représente le rapport des débits à l'intérieur de l'anévrysme et au sein de l'artère.
Le calcul de ce rapport a été déterminé pour 7 anévrysmes de patients traités par voie endovasculaire dont 3 traités par implantation d'un stents FD Pipeline Embolization Device™ et comparé avec le même rapport obtenu par simulations numériques. La comparaison de ce rapport obtenu par d'après le traitement d'image et les simulations numériques s'est avéré valable pour des acquisitions faites à 30i/s. En deçà de cette fréquence, la corrélation était moins bonne. L'étude des anévrysmes traités par stent FD mettait en évidence une diminution de f (diminution du débit à l'intérieur de l'anévrysme) par rapport aux autres traitements : f diminuait de 0 à 71%. Cette étude intéressante n'a pas été poursuivie par une étude de corrélation de f avec l'exclusion à long terme.

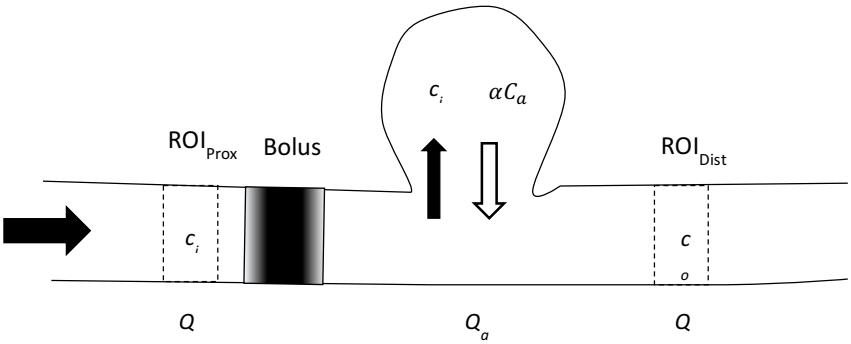


Figure 26 : Calcul du rapport des débits artère

b Modifications observées par application de méthodes basées sur le flot optique

La méthode du flot optique a été utilisée par Pereira et al. [233]. Le champ des vitesses extrait par cette méthode a permis de déterminer et de calculer un autre paramètre, le débit moyen intra anévrysmal : MAFA en anglais (Mean Aneurysm Flow Measurement).

Ce paramètre est obtenu par l'équation suivante *:*

$$MAFA = \frac{1}{S}\frac{1}{T}\iint \left\|\overline{\mathcal{V}(t,r)}\right\| dsdt$$

où S est la surface de la $ROI_{anévrysme}$, T est la période du cycle cardiaque, et $\left\|\overline{\mathcal{V}(\mathrm{t},\mathrm{r})}\right\|$ est la valeur absolue de la vitesse 2D mesurée dans l'anévrysme par l'approche du flot optique. Secondairement, le rapport des MAFA post et pre permet de caractériser le "MAFA" ratio par:

$$R = \frac{MAFA_{post}}{MAFA_{pre}} * \frac{Q_{pre}}{Q_{post}}$$

où Q est le débit dans l'artère porteuse.

Ce calcul effectué sur une série de patient a permis de montrer une modification significative du MAFA ratio chez des patients traités par stent FD et de corréler ces variations à l'occlusion à 6 mois et 12 mois. Un seuil de 1,03 semblait discriminant pour prédire la thrombose à 12 mois avec une sensibilité de 88% et une spécificité de 73% [233].

c Méthodes d'analyse des fréquences dans le domaine de Fourier

Le principe décrit par Benz et al. [234] est d'analyser la modification de fréquence, liée aux battements cardiaque au sein de la région de l'anévrysme à deux moments différents. L'analyse de cette fréquence est issue de l'analyse de la courbe TI après passage dans le domaine de Fourier et les deux moments correspondent aux états avant et après traitement de l'anévrysme avec un stent FD. Les variations de fréquence sont alors estimées, dans le domaine de Fourier, par la variation des densités d'énergie spectrale pour des fréquences échelonnées autour de la fréquence cardiaque. Une mesure de pulsatilité P de la courbe TI est alors obtenue et, par comparaison à l'ensemble des techniques décrites précédemment, un ratio comparant la pulsatilité avant et après stenting est calculé. Ce ratio a été calculé pour 13 anévrysmes : la tendance est celle d'une diminution de la pulsatilité au sein de l'anévrysme après stenting. Aucun seuil n'est donné à l'issu de l'article et la corrélation à l'exclusion à long terme n'est pas réalisée.

2.6.3 Conclusion sur les méthodes d'analyses de flux appliquées au stent FD

Les méthodes d'analyse de flux basées sur l'angiographie numérique soustraite afin d'évaluer l'efficacité des stent FD sont nombreuses. Beaucoup ont été évaluées chez l'animal et peu en pratique clinique. Par ailleurs, les

modifications mesurées au décours immédiat de la pose d'un stent FD, par les différentes méthodes, ont rarement été corrélées à l'occlusion à distance des AIC.

Dans notre projet, nous avons choisi de développer, dans un premier temps, un logiciel intégrant la méthode de suivi de bolus pour plusieurs raisons : 1) cette méthode a été la plus largement étudiée et nous voulions avoir des éléments de comparaison pour évaluer nos résultats ; 2) les algorithmes sont plus simples à développer et un outil « rapidement » fonctionnel était souhaité pour réaliser notre étude clinique ; 3) cette méthode aurait l'avantage de pouvoir être utilisée pour d'autres objectifs tels que la mesure du débit sanguin cérébral.

Chapitre 3 : Matériels et Méthodes

3 Matériel et Méthodes

3.1 Protocole expérimental

Le modèle d'animal d'AIC porcin a été choisi pour le protocole expérimental. Les expérimentations animales ont été menées au sein du Laboratoire Expérimental et de Recherche du Département du Limousin selon la législation en vigueur et après obtention de notre protocole d'expérimentation animale (Autorisation n°18-2013-18 du Comité Régional d'Ethique pour l'Expérimentation Animale du Limousin).

3.1.1 Mesures des paramètres hémodynamiques

a Mesure du débit

- Débitmètre

Le module de débitmètrie utilisé est un module T402-BP (Transonic Systems, Inc, USA) à deux emplacements dont un seul a été équipé d'une voie de mesure de débit.

- Sonde de débitmètrie

La sonde de débitmètrie (Figure 24) est une sonde péri vasculaire de 4 mm (adaptée au diamètre des carotides communes de cochon d'un poids de 20 kg) fonctionnant sur le principe du temps de transit (**Annexe 8.6.1**). Une illustration d'une sonde similaire à celle utilisée dans notre travail est fournie **Figure 27** (la nôtre avait une lame métallique amovible venant emprisonner l'artère une fois que celle-ci était positionnée entre les transducteurs et le réflecteur).

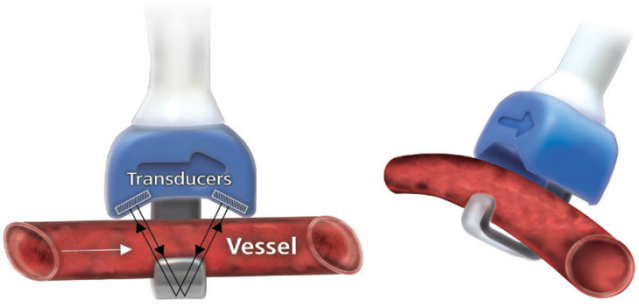


Figure 27 : Sonde de mesure du débit sanguin Transonic (d'après Transonic.com, Transonic Systems, Inc, USA)

b Mesure de pression

La mesure de pression a été réalisée par un capteur de pression à jauge de contrainte (qui convertit une déformation de membrane en signal électrique) connecté à un micro cathéter Rebar™ 27 (ev3™, Irvine, California, USA) dont le diamètre de la lumière interne mesure 0,5 mm. Cette technique a été validée expérimentalement, in vitro et in vivo, avec une réponse linéaire de la pression obtenue pour des fourchettes de pression comprises entre 30 et 150 mmHg [235].

Le micro cathéter devait être purgé et calibré avant son utilisation. Le plus grand soin a été apporté au rinçage du micro cathéter par du sérum physiologique avant la mesure des pressions ; en effet la modification de viscosité du fluide à l'intérieur du micro cathéter (les produits de contraste ont des viscosités dynamiques de l'ordre de 4 à 10 fois supérieures à l'eau) est source d'erreurs de mesures [236]. La calibration a été effectuée avec un manomètre de pression analogique (VBM, Medizintechnik GmbH, Allemagne).

c Acquisition des signaux

Un boitier USB à 4 canaux d'acquisition et d'amplification des signaux a été acquis (Emka Technologies, Paris, France) ainsi qu'un logiciel d'acquisition et d'analyses de données (IOX2, Emka Technologies, Paris, France). Celui-ci a été installé sur un ordinateur portable personnel pour faciliter l'enregistrement des données pendant l'expérimentation dont les étapes ont eu lieu sur deux sites différents.

3.1.2 Première phase de l'expérimentation : l'étape chirurgicale

Ce laboratoire est équipé d'une animalerie, d'une salle de chirurgie expérimentale comprenant une table de chirurgie, un microscope opératoire (OPM1, Zeiss, Germany), un respirateur ainsi que le matériel nécessaire à l'anesthésie des animaux. Un amplificateur de brillance vient compléter l'équipement de cette salle dans laquelle on peut également réaliser des actes endovasculaires.

a Protocole anesthésique

Les animaux utilisés étaient des cochons de 20 à 25 kg. Ils étaient mis à jeun quatre à six heures avant l'anesthésie. Le protocole d'anesthésie débutait par une injection intra musculaire d'un mélange Kétamine (12 mg/kg) et de Xylazine (1,2 mg/kg) permettant la sédation de l'animal et l'intubation orotrachéale. Une perfusion veineuse était alors positionnée au niveau de l'oreille de l'animal. Cet abord permettait de débuter la sédation par voie intraveineuse qui se faisait par injection, à la seringue électrique, de Propofol® à un débit de 10 à 30 ml/kg/heure. L'animal était ensuite ventilé avec un volume courant de 8 à 12 ml/kg et une fréquence ventilatoire de 15 à 20/minutes. L'électrocardiogramme, la fréquence respiratoire et la capnie étaient monitorés en continu.
Une antibiothérapie prophylactique a été instaurée dès le début de l'intervention et poursuivie jusqu'au 5eme jour post opératoire (injection IM de pénicilline, 50 000 UI/kg/jour). L'analgésie a été obtenue en période pré-anesthésique grâce à la Kétamine IM. L'injection de Kétamine a été poursuivie IV à une posologie variant de 2 à 10 mg/kg. Acupan IV et Xylocaïne ont été utilisés en infiltration sous-cutanée 5 minutes avant l'incision.
L'animal était alors installé sur le dos, les pattes avant et arrière immobilisées. Les régions du cou et de l'aine droite sont lavées et désinfectées (**Figure 28**).

Figure 28 : Installation du porc lors de la chirurgie

b Création chirurgicale d'un modèle animal d'anévrysme sacciforme

La chirurgie a été menée en conditions « propres » mais non stériles. Une incision cervicale verticale médiane d'environ 15 cm de long est réalisée Les muscles cervicaux antérieurs ont été séparés le long de la ligne blanche. La carotide interne a été abordée et disséquée. Puis, la jugulaire externe a été disséquée sur une longueur d'environ 4 à 6 cm. Un segment de veine a alors été prélevé et mis en attente dans une solution saline à 9 pour 1000.

Après injection de 50 UI/kg d'héparine en intraveineux (pour éviter les thromboses), la carotide commune a été alors clampée proximalement puis distalement permettant d'isoler du flux sanguin un segment d'artère carotide commune de 3 à 4 cm de long. Une artériotomie verticale a été réalisée aux dimensions souhaitées (de 5 à 8 mm) puis une anastomose latéro-terminale entre l'artère carotide commune et le greffon veineux a été réalisée sous magnification optique à l'aide d'un fil monofilament Prolène® 7/0 ou 8/0. L'étanchéité de l'anastomose a ensuite été vérifiée après déclampage. Le segment veineux a alors été ligaturé de façon à obtenir la profondeur de l'anévrysme souhaitée.

Dans un second temps, la sonde de débitmètrie périvasculaire a été positionnée en amont de l'anévrysme autour de la carotide commune à la partie inférieure du foyer opératoire à quelques centimètres de l'anévrysme (Figure 29). Cette étape était particulièrement délicate car il fallait veiller à ne pas sténoser l'artère. Un gel d'échographie a été appliqué entre la sonde et la paroi de l'artère pour éliminer les bulles d'air secondaire à la chirurgie et permettre ainsi une transmission optimale du signal. La sonde était alors raccordée au débitmètre et la qualité du signal appréciée avant de refermer la plaie. Celle-ci, après réalisation d'une hémostase soigneuse, était suturée au fil résorbable laissant simplement passer à sa partie inférieure le câble de connexion souple de la sonde de débitmètrie (Figure 29).

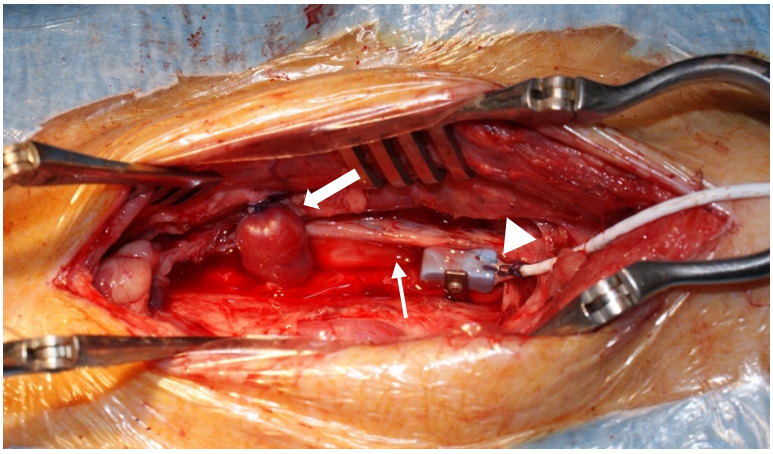


Figure 29: Chirurgie ; anévrysme (Flèche large), carotide commune (flèche étroite), sonde de débitmètre (tête de flèche)

Un introducteur 5F ou 6F était alors positionné au niveau de l'artère fémorale commune et raccordé à un transducteur de pression afin d'enregistrer la pression artérielle en continu lors du TEV. Enfin, un cathéter sus-pubien, à partir de la seconde expérimentation, a été implanté dans la vessie afin de collecter les urines car l'animal était abondamment perfusé compte tenu de la longueur de l'expérimentation et de la nécessité d'irriguer les cathéters lors de la phase de traitement endovasculaire.

La F**igure 30** donne un aperçu de l'expérimentation animale telle qu'observée en fin de chirurgie et après connexion des systèmes de mesures.

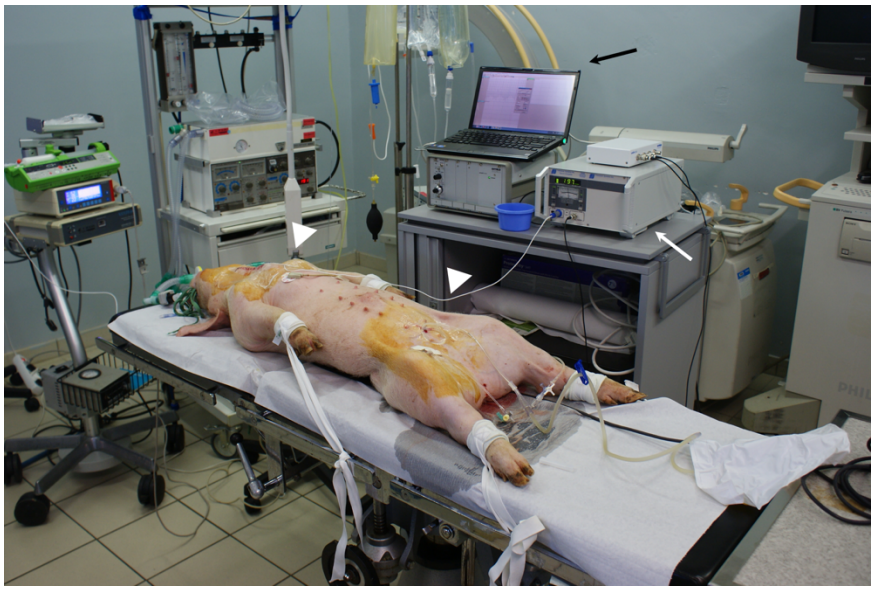


Figure 30 : Temps opératoire, vue finale après chirurgie.

Les têtes de flèches blanches indiquent le câble de la sonde de débitmètrie qui se raccorde au débitmètre (flèche blanche). La valeur qui s'affiche à l'écran est enregistrée en continu sur l'ordinateur (flèche noire).

3.1.3 Seconde phase de l'expérimentation : acquisition des données d'imagerie et hémodynamiques

a Angioscanner

Le protocole d'acquisition des images scannographiques avec injection a été réalisé sur un appareil Optima CT 660 (General Electric, Waukesha, Wisconsin, USA). Une injection intra veineuse de 40 cm^3 de produit de contraste (Iomeron 350, Bracco imaging France) a été réalisée à partir du cathéter fémoral à un débit de 4 cm^3/sec. Les paramètres ont été adaptés d'un protocole d'examen des troncs supra-aortiques chez l'homme : le voltage était de 120 kV et l'intensité entre 130 et 190mA. L'épaisseur des coupes obtenues était de 0,625 mm et le champ de vue de 320 mm pour un nombre de coupes compris entre 285 et 855 selon les examens (pas de 0,98 mm). Pour garantir l'acquisition des images au temps artériel, la surveillance continue de l'évolution de l'intensité moyenne d'une ROI positionnée à l'origine des troncs supra aortiques à l'étage thoracique est utilisée. L'hélice était déclenchée manuellement sous un seuil de 120 unité Hounsfield environ. Les images de 512 X 512 pixels était sauvegardées sous format DICOM.

b Etape endovasculaire

- Imageur

L'étape déterminante du protocole d'imagerie a été réalisée dans une salle de radiologie interventionnelle dotée d'un détecteur biplan numérique Philips Allura Xper FD (Philips Medical System, Einthoven, The Netherlands) dédié pour les explorations et le traitement des pathologies neurovasculaires.

Un des objectifs majeurs étant de comparer les séquences avant et après stenting, une attention particulière a été portée à cette étape. Les acquisitions ont donc été réalisées dans les conditions les plus similaires possibles en prenant en compte les paramètres liés : a) à l'imageur, b) à l'injection du bolus de produit de contraste, c) à l'hémodynamique de l'animal.

Concernant l'imageur, les paramètres de position des arceau (angle d'incidence, distance du détecteur) ont été sauvegardés pour faciliter un éventuel repositionnement. La hauteur de la table n'a pas été modifiée, de même que l'on a essayé d'éviter toute translation. La distance du détecteur par rapport à l'animal et le champ de vue (entre 16 et 18 cm) étaient fixés. Le nombre de pixel dans la matrice était fixé et égal à 512x512. Les acquisitions 2D ont toute été réalisées à la fréquence de 60 images par seconde. La durée d'acquisition était variable et dépendait de la morphologie de l'anévrysme, du débit choisi, de la rapidité de l'opacification et du lavage du produit de contraste de l'anévrysme (entre 5 et 12 secondes).

- Injecteur

Une étape capitale pour obtenir des images angiographiques de bonne qualité est le caractère reproductible des injections de produit de contraste. Cet aspect a déjà été évoqué plus haut et sera à nouveau discuté dans les chapitres suivants.

Les injections de produit de contraste (Iomeron 350, Bracco imaging France) ont été réalisées par un injecteur programmable (Medrad™, Bayer, France) asservi au système radiologique. Le départ de l'injection (par rapport au déclenchement des rayons-X), la durée, le volume (donc le débit) et la pression étaient contrôlés. Le débit pouvait

être réglé à 0,5 cc/s près. Le choix du débit s'est fait par approches successives. Le but étant d'obtenir une injection d'un volume suffisant pour opacifier de façon importante l'artère et l'anévrysme et d'une durée suffisamment courte pour qu'il n'y ait pas de phase de saturation prolongée de l'artère par le PC. Le débit respectant ces contraintes et déterminé de façon empirique était d'environ 2 cc/s pendant une durée de deux secondes pour la plupart des cochons.

Il est important de préciser que l'extrémité du cathéter porteur à partir duquel les injections étaient réalisées était positionné en amont de la sonde de débit afin que l'augmentation de débit induit par l'injection soit prise en compte.

- Traitement endovasculaire

♦ Stents implantés

Deux types de stent ont été implantés (il n'a pas été possible d'implanter un stent « flow diverter » pour chaque cas pour des raisons de coût) :

- Stent SOLITAIRE™ AB (Covidien/ev3 inc.): il s'agit d'un stent auto-expansible en nitinol, à largage contrôlé. Ce stent est délivré d'un seul tenant associant un poussoir détachable raccordé au stent contraint par une gaine plastique. Ce stent est utilisé pour la technique du remodeling. Sa porosité est élevée, de l'ordre de 95 à 98%.
- Stent Wingspan (Stryker Neurovascular, USA) : stent auto-expansible à cellules fermées, en nitinol, et dont la porosité est aussi de l'ordre de 95 à 98%.
- Stent Fred (Flow Re-direction Endoluminal Device, Microvention, Inc.) : c'est un stent flow diverter de seconde génération indiqué dans le traitement des anévrysmes intracrâniens complexes. Il s'agit d'un stent auto expansible, tressé en nitinol et au design particulier caractérisé par une double couche (stent dans un stent). Sa porosité nominale est d'environ 70%.

La figure ci-dessous illustre deux types de stents, l'un à large maille, l'autre à maille plus serrées conférant des caractéristiques de type « flow diverter » (**Figure 31**).

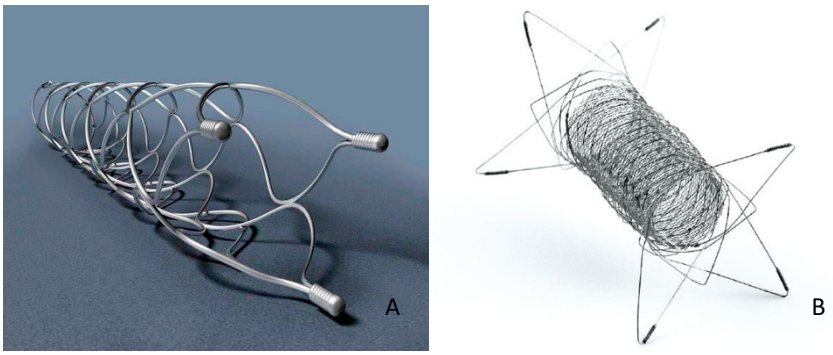


Figure 31: Stents implantés lors des expérimentations animales.
A: Solitaire™ AB (Covidien, Inc.). B : Système FRED™ (Microvention, Inc.)

- Acquisitions des séquences angiographiques 2D-DSA avant et après stenting

Suite à la chirurgie, l'animal a été maintenu sédaté, ventilé et curarisé pour prévenir tout mouvement intempestif qui aurait été à l'origine d'une mauvaise soustraction des images. Dans des conditions stériles, un cathéter a été introduit par l'accès fémoral implanté et « navigué » sous contrôle radioscopique. Son extrémité distale a alors été positionnée au niveau du cou, à l'origine de la carotide porteuse de l'anévrysme, à quelques centimètres en amont de l'anévrysme. L'opacification s'est faite à l'aide d'un produit de contraste iodé (Iomeron 350, Bracco imaging France). Deux cent cinquante milligrammes d'aspirine ont été injectés par voie intraveineuse afin d'obtenir une anti-agrégation plaquettaire pour éviter toute thrombose aigüe du stent.

Les injections de produit de contraste ont été réalisées à l'aide de l'injecteur automatique. Un temps de pause entre deux injections a été respecté afin que le bolus soit lavé dans le segment artériel étudié.

Plusieurs séquences d'acquisitions d'images, destinées au traitement d'image, ont alors été réalisées : acquisition 3D puis réalisation d'acquisitions 2D à 60 images/seconde pendant l'injection du produit de contraste à différents débits.

Sans modification de l'incidence ni de la taille du champ de vue, un stent (Solitaire™ AB, Covidien/ev3 ou Wingspan, Stryker ou Fred, Microvention) a ensuite été déployé en regard du collet de l'anévrysme.

Des séquences d'acquisitions ont été réalisées au décours immédiat de l'implantation du dispositif dans les mêmes conditions afin de pouvoir être comparées : à chaque séquence pre stenting caractérisée par son débit correspond une séquence post stenting réalisée avec le même débit de PC.

Tout au long de la procédure, le plus grand soin a été accordé à la sédation et à la curarisation de l'animal pour minimiser les variations hémodynamiques et les mouvements de l'animal, principales causes de dégradation de l'image.

Un traitement antalgique approprié a également été délivré pour le confort de l'animal. En fin de procédure, celui-ci était sacrifié alors qu'il est encore sous anesthésie générale.

- Mesures des paramètres hémodynamiques

Au cours de la procédure endovasculaire, l'ensemble des signaux de pression et de débits ont été enregistrés sur un ordinateur personnel à l'aide du logiciel IOX2 (Emka Technologies, Paris, France) : le débit en continu, la pression artérielle en discontinue en différentes positions (en amont de l'anévrysme, en aval de l'anévrysme, à l'intérieur du sac de l'anévrysme). Le logiciel permettait d'annoter les courbes des paramètres physiologiques en fonction des étapes de l'expérimentation.

3.1.4 Synthèse des étapes concernant l'expérimentation animale

Un schéma des étapes du déroulement de l'expérimentation est présenté **Figure 32.**

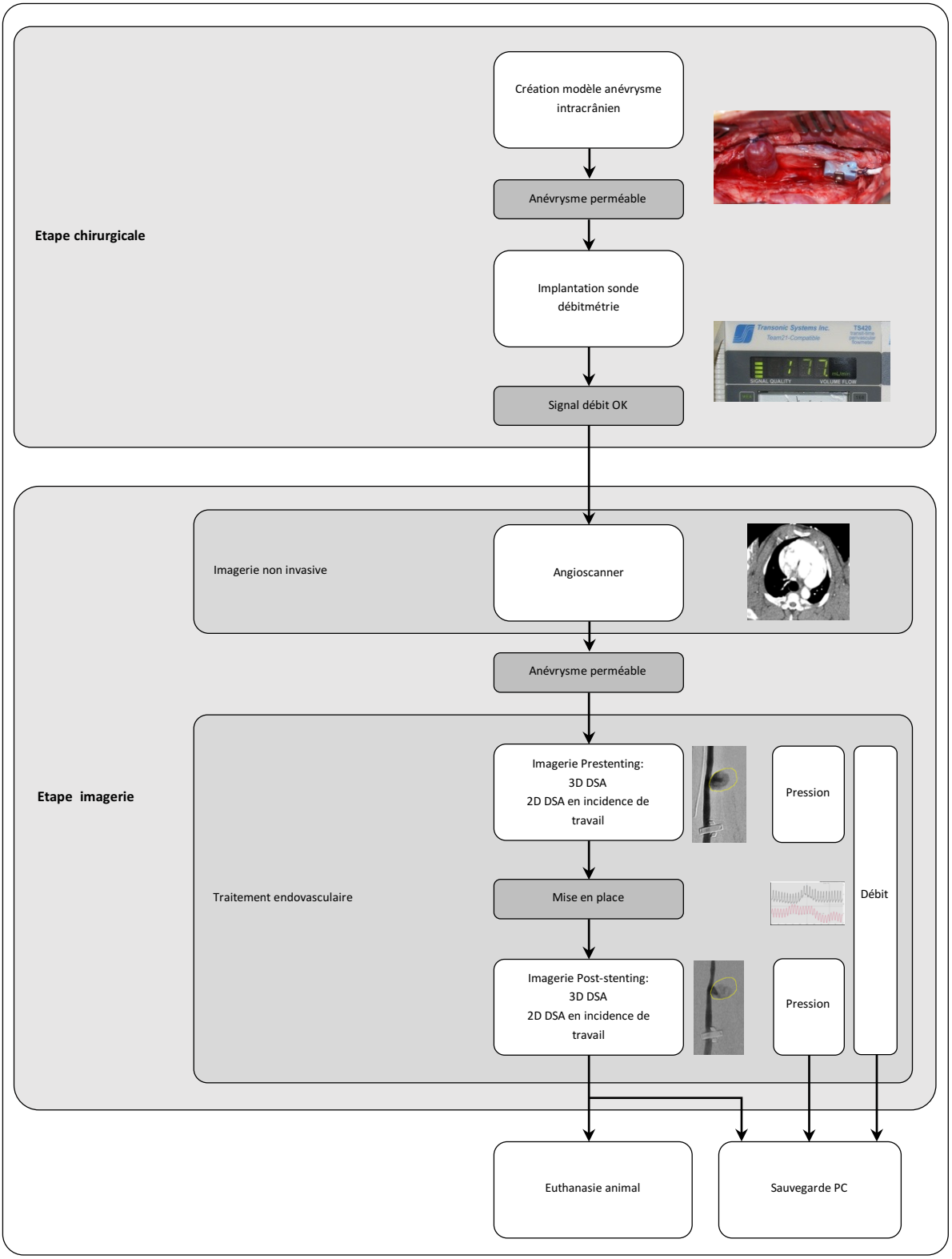


Figure 32 : Etapes de la réalisation du modèle animal

3.2 Configuration matériel/logiciel

3.2.1 Développement du logiciel d'analyse de l'écoulement sanguin

La partie traitement d'image a été réalisée au sein de l'UTC et en collaboration avec le centre LIST au Luxembourg. Les plateformes logicielles Fiji (Fiji is just ImageJ), Matlab et Eclipse ont été choisies comme environnement de travail. Les étapes de codage et programmation ont été réalisées par des étudiants de l'UTC et du LIST. L'implémentation des algorithmes a été effectuée par Mr Andreas Jahnen et Mr Christian Moll du LIST. Des réunions d'échange et de suivi du projet ont eu lieu régulièrement au cours de ces dernières années à Paris ou au Luxembourg. Cela a été également l'occasion d'échanges entre les étudiants des deux structures.

a Outils de programmation et d'intégration

ImageJ (Fiji) est un logiciel de traitement et d'analyse d'images écrit en Java destiné essentiellement au traitement d'image scientifique du domaine biomédical. ImageJ a l'avantage d'être dans le domaine publique et donc téléchargeable gratuitement (http://rsb.info.nih.gov/ij/download.html.) Il peut lire un très grand nombre de format d'image dont le format médical DICOM et possède une très vaste panoplie d'outils usuels de traitement d'image : transformation d'image d'origine (redimensionnement, zoom, découpage), applications de filtre global (transformation d'histogramme) ou local (linéaire ou non linéaire), combinaison d'images pixel-à-pixel par des opérations classiques, fonctions de segmentations.

Graphiquement il se présente sous la forme d'une barre d'outils qui propose une liste de menus déroulants permettant d'appeler les différentes fonctions. La **Figure 33** illustre l'interface « minimaliste » d'ImageJ qui contraste avec son fort potentiel.

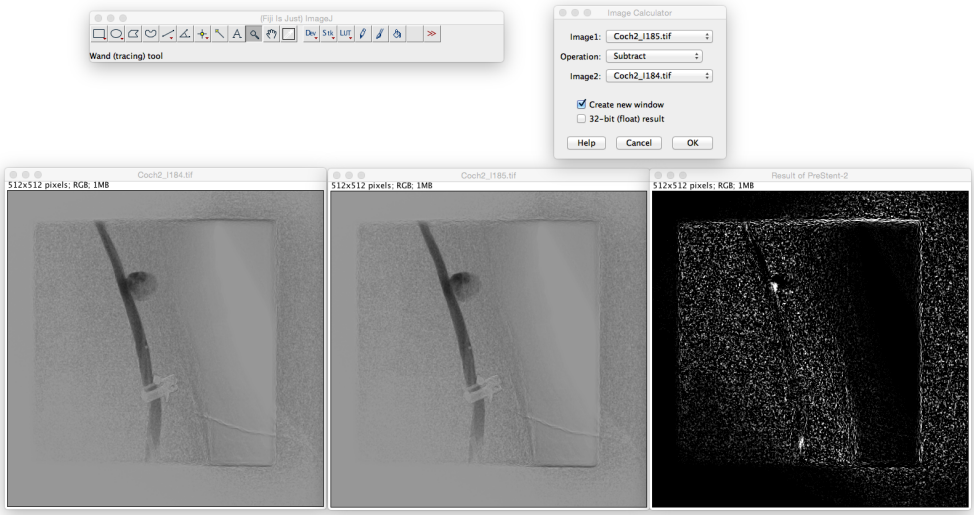


Figure 33 : ImageJ (Fiji). Barre d'outils de ImageJ. Exemple d'opération sur ImageJ

La fonction « image calculator » a été réalisé sur deux images successives (de la séquence angiographique du cas n°2 mettant en évidence : a) l'importance du bruit visible sous forme

de pixels poivre et sel en dehors du vaisseau, b) le mouvement du produit de contraste au niveau du collet de l'anévrysme (hyperintensité).

Malgré une très large gamme de plugins alimentée en continu, ImageJ ne peut pas résoudre tous les problématiques des utilisateurs. Cependant, son architecture logicielle permet aux personnes qui ont une connaissance du langage Java de programmer des plugins en s'appuyant sur les fonctions d'ImageJ mais aussi sur l'ensemble des librairies Java. Cet atout a motivé le choix d'ImageJ comme support de développement de notre logiciel d'analyse du flux.

b Outil de test

Matlab est un langage de programmation numérique, avec un environnement de développement.
De nombreuses boites à outils sont à disposition des utilisateurs, en fonction de leurs différents domaines scientifiques. Dans le cadre du traitement d'images, l'« Image Processing Toolbox » a été utilisée. Les commandes sont exécutées directement dans une console, pour offrir la possibilité d'évaluer rapidement et en continu les résultats des opérations. Cela permet également de tester et valider la méthode de résolution d'un problème avant son implémentation définitive sous un langage compilé.
Les outils Eclipse et Git ont été utilisés. Eclipse est un environnement de développement intégré (IDE), qui permet d'écrire des programmes dans plusieurs langages, notamment Java. Git quant à lui est un outil de travail collaboratif dans le monde du développement logiciel. Il permet de suivre à la trace les modifications apportées à chacun des fichiers d'un projet, laissant ainsi la possibilité à plusieurs utilisateurs de travailler efficacement sur des fichiers partagés, sans risque de chevauchement.

c Démarche de développement

Rappelons que nous nous étions fixé comme objectif de tracer des courbes TI au sein de ROI segmentant l'anévrysme.
Nous avons tout d'abord recenser dans un ordre logique toutes les fonctionnalités que devait offrir le logiciel (chargement des séquences d'images DICOM avant et après traitement, segmentation de l'anévrysme (création de la $ROI_{Anévrysme}$), duplication de la ROI, création courbes TIC, ajustement, calculs des paramètres …).
Pour chaque tache, nous avons déterminé les solutions techniques et ou les méthodes susceptibles d'être appliquées pour répondre au mieux à notre problème. Certains algorithmes déjà disponibles ont été utilisés, d'autres ont dû être développés.
Les algorithmes de traitement d'image ont été développés sous Matlab qui permettait de partitionner les sous taches de l'algorithme et d'avancer pas à pas en effectuant des tests au fur et à mesure. Les séquences test de « base » étaient les séquences expérimentales et secondairement les séquences angiographiques cliniques qui étaient plus complexes et qui servaient à tester et à valider la robustesse des solutions échafaudées. Les erreurs et problèmes mis en évidence étaient corrigés au fur et à mesure.
Puis, les algorithmes développés pour chaque tache ont été codés en Java puis compilés pour être transformés en composants du logiciel proprement dit.

Plusieurs versions du logiciel ont été développées ces dernières années. Les nouvelles versions, comme tout logiciel, apportaient un certain nombre de correctifs d'erreurs ou de bugs mis en évidence par l'utilisateur. Cette étape s'est faite progressivement, notamment au fur et à mesure de l'analyse des séries d'images patients dans le cadre de l'étude clinique.

Parallèlement de nouvelles fonctionnalités, telles que le calcul des vitesses, étaient inclues dans les versions récentes. L'interface graphique a été réalisée assez tôt et est régulièrement modifiée.

Le processus de développement est illustré **Figure 34**.

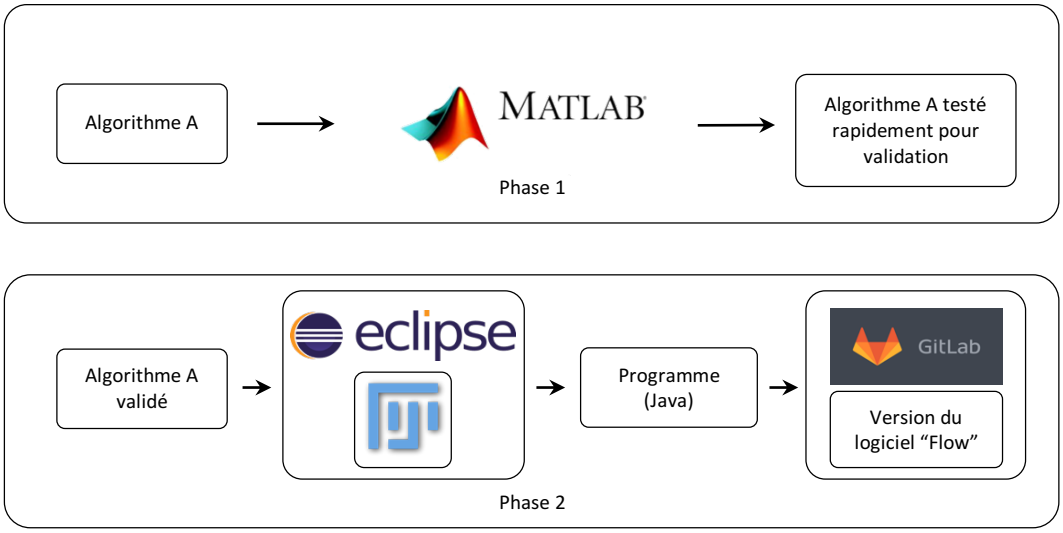


Figure 34 : Chaine de processus de développement d'un algorithme.

Phase 1 sous Matlab, phase 2 sous Java (d'après Ted Tchinde [237])

3.2.2 Simulation numériques

a Outils de segmentation et de reconstruction

Le logiciel ScanIP (Simpleware ltd, Exeter, UK).) fournit un environnement logiciel de traitement d'image pour convertir rapidement les données de numérisation 3D (IRM, CT) dans des modèles CAO standardisés. Le logiciel met à disposition des outils puissants de segmentation et de quantification d'images, permettant la visualisation et l'analyse des données image de façon intuitive. Les images segmentées peuvent ensuite être exportées sous forme de modèles de surface et de volume vers d'autres logiciels (logiciels de CAO, impression 3D). Des modules supplémentaires peuvent générer des maillages pour des simulations numériques. Ce logiciel, très convivial, nous a paru très bien adapté pour des « non ingénieurs ».

b Outils de maillage et solveur

Le maillage a été réalisé avec un logiciel de la suite Ansys (TGrid Ansys, Canonsburg, PA, USA) destiné à réaliser des maillages volumiques de structure tétraédrique ou hexaédriques de géométries complexes.

Fluent (version 13, Ansys, Canonsburg, PA, USA) est un logiciel permettant d'effectuer des simulations en matière de mécaniques des fluides. Il s'agit d'un solveur (il faut donc effectuer un maillage préalable) utilisé aussi bien

dans les domaines privés que publiques. Il est souvent considéré comme une référence dans le domaine de la modélisation fluide. Le paramétrage du modèle se fait par une interface graphique qui a gagné en convivialité au fur et à mesure des versions proposées.

Une interface de scripts est néanmoins disponible pour permettre d'automatiser certaines étapes de calculs. Les schémas numériques temporels et spatiaux peuvent être modifiés pour améliorer la convergence.

Chapitre 4 : Développement du logiciel de traitement d'images angiographiques pour l'analyse de l'écoulement sanguin

4 Développement du logiciel de traitement d'images angiographiques pour l'analyse de l'écoulement sanguin

4.1 Objectifs et cahier des charges

L'objectif initial était de répondre à une problématique rencontrée quotidiennement en pratique clinique : comment apporter en salle de neuroradiologie interventionnelle une quantification de certains paramètres utilisés lors des traitements endovasculaires ? L'usage du stent FD, de par son caractère innovant et en rupture avec les modalités de traitement antérieur a renforcé ce souhait dès 2009 mais d'autres applications seraient susceptibles de bénéficier d'évaluations quantitatives. Par exemple, mesurer le délai de retour veineux entre les deux hémisphères lors d'une évaluation de la circulation collatérale au cours d'une occlusion temporaire d'une artère carotide interne. En effet, ce délai, qui autorise ou non le clampage définitif d'une artère carotide interne est déterminant et a longtemps été et est toujours dans de nombreux cas apprécié visuellement [209].
Le but premier de ce travail était donc de concevoir un outil logiciel avec les qualités suivantes :

- capable de quantifier certains aspects de l'écoulement sanguin dans la zone anévrysmale et en périphérie, avant et après pose de stent. On s'intéresse en particulier au tracé des courbes temps/intensité et aux vitesses,
- simple d'utilisation (des méthodes automatiques ont été développées pour certaines fonctions quand cela était possible)
- apportant une évaluation du flux dans un délai compatible avec une utilisation clinique quotidienne
- évolutif

Le caractère ambitieux de cet objectif s'est confirmé au fur et à mesure du développement du logiciel et de la compréhension de la complexité de la tâche qui fait appel à de nombreuses compétences : connaissance en physiques (mécaniques de fluides et modalité d'imagerie par rayons-X), traitement d'image, programmation et implémentation des algorithmes en Java.
Ces compétences ont été sollicitées au sein du Luxembourg Institute of Science and Technology (Andreas Jahnen, R&D manager, Christian Moll, Ingénieur), et de l'UMR 7338 (Dr Cécile Legallais, Dr Isabelle Claude). Plusieurs étudiants, dans chacun des centres, ont travaillés sur des aspects différents du logiciels en privilégiant soit le côté développement d'algorithme (réalisé soit sous Matlab soit sous Java) soit sur le côté interface graphique du logiciel ou bien encore sur les deux aspects. Ces différents « blocs » de programme sont donc issus d'un travail collaboratif mené entre les différents membres de l'équipe.

4.2 Présentation du logiciel : interface graphique, fonctionnalités actuelles

Puisque le but est de comparer les différences de flux avant et après traitement, il a naturellement été décidé d'afficher deux fenêtres côte à côte disposant de fonctionnalités identiques activées par des boutons ou menus à liste déroulante (**Figure 35**) permettant :

- le chargement de séquences DICOM angiographiques,
- l'affichage de régions d'intérêts (ROIs) préalablement sauvegardées

- l'accès aux outils de filtrage
- le choix de la méthode de segmentation
- la sélection de couples de ROIs appartenant soit à la même séquence soit aux séquences pre et post stenting.

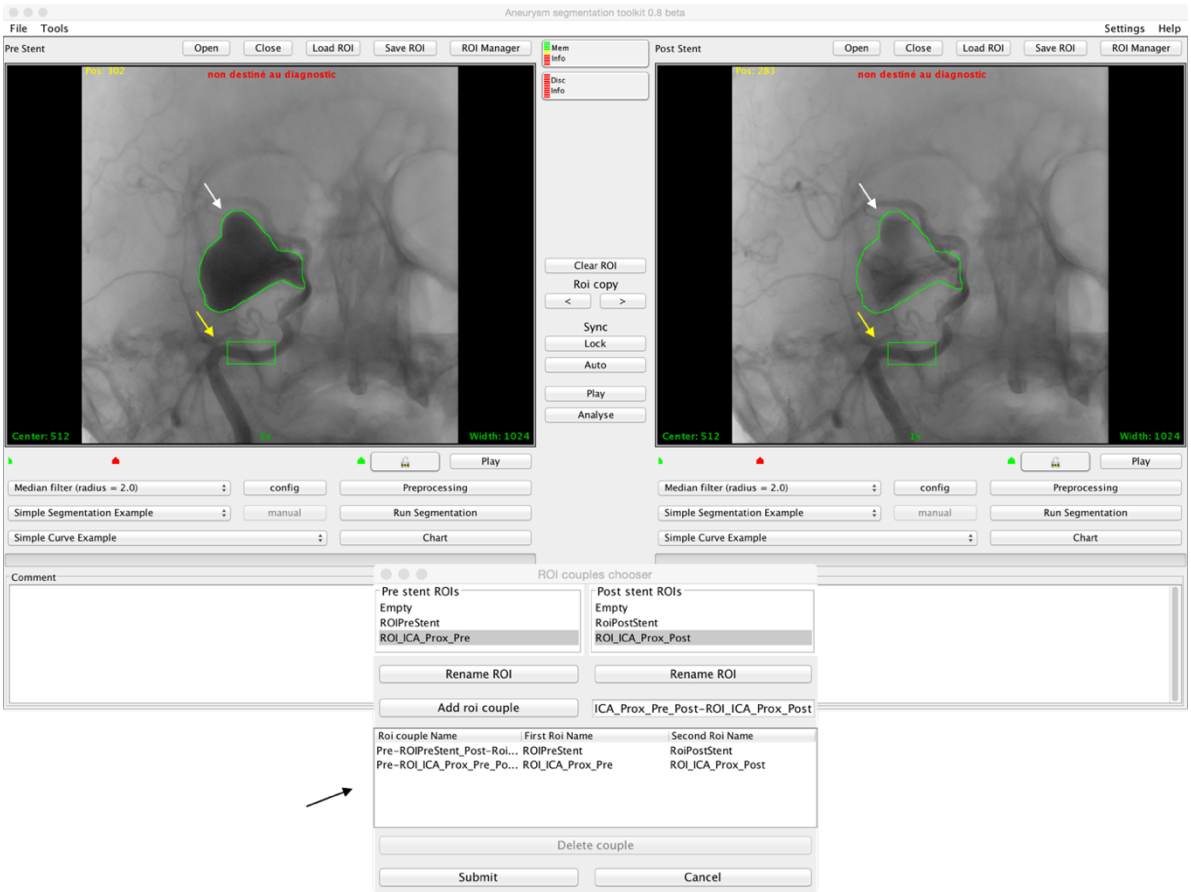


Figure 35 : Interface graphique proposée par le logiciel développé sous ImageJ.

Deux séquences d'angiographie d'un patient traité d'un anévrysme géant par stent FD ont été chargées. La séquence pre stenting correspond à la fenêtre de gauche, la séquence post-stenting à la fenêtre de droite. Les ROI correspondant à l'anévrysme (flèches blanches) et à la partie proximale de l'artère carotide interne (flèches jaunes) sont visibles. Le bouton « Analyse » au centre de l'écran ouvre une fenêtre de dialogue (flèche noire) qui permet la sélection des couples de ROIs à partir desquels seront créées les courbes TI.

La sélection d'un couple de ROIs lance alors la fonction « Analyze » qui permet de créer les courbes TI natives, de les « lisser » à l'aide de filtres ou de les ajuster. Elles peuvent être présentées graphiquement de deux manières différentes : soit par type de séquence (pre ou post traitement) soit par type de courbes (courbes natives –sans traitement, après « moyennage », après ajustement). Les valeurs des paramètres temporels ou de forme des courbes TI (pentes) ainsi que les aires sont alors calculées pour chacune des courbes et présentées à l'utilisateur. Les valeurs peuvent être stockées dans un fichier Excel ou dans une base de données. L'aspect général de la fenêtre active des courbes TI est visible **Figure 36**.

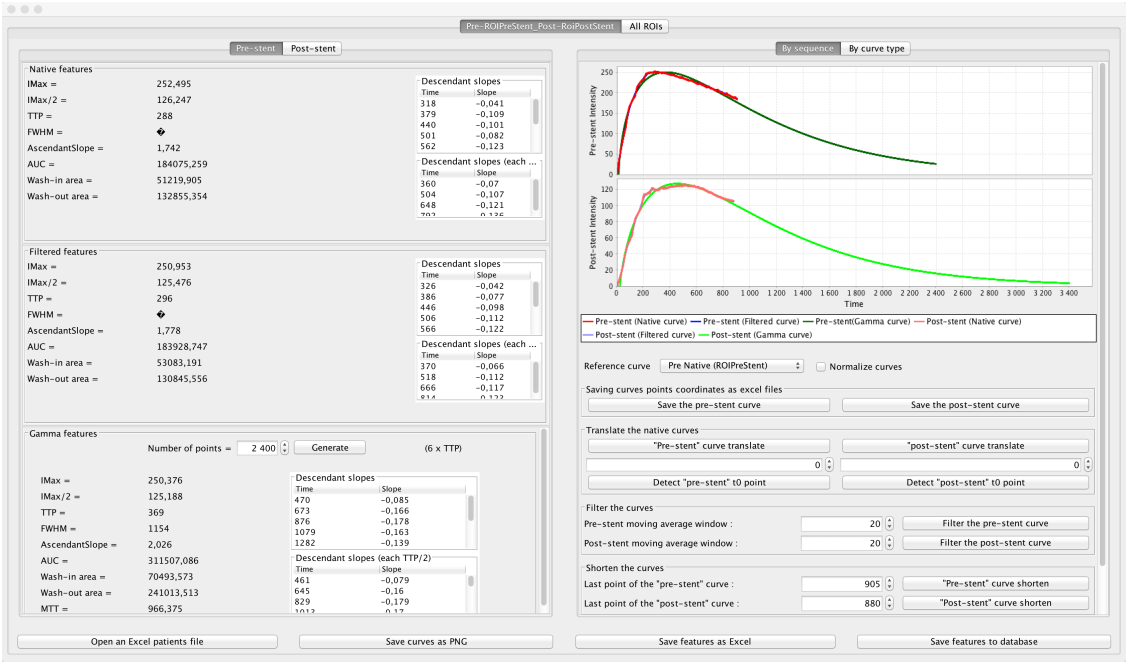


Figure 36 : Fenêtre des résultats. Les valeurs numériques sont situées dans la partie gauche, les outils de détection du BAT, de raccourcissement de courbes, de filtrage ainsi que les courbes elles-mêmes dans la partie droite.

4.3 Contenu/algorithmes

4.3.1 Segmentation de l'anévrysme

La segmentation consiste à partitionner l'image en un ensemble de régions connexes. En général la segmentation correspond à la notion d'objet ou d'entité qui a une signification. Les méthodes de segmentation peuvent être : i) globales - la décision d'appartenance d'un pixel à une région dépendra alors de l'image toute entière (exemple des opérations sur les histogrammes), ii) locales - le choix d'un pixel dépend alors uniquement ou essentiellement de son voisinage (exemple de la segmentation par croissance de région) ou mixtes.

Dans notre travail, plusieurs ensembles de points paraissent importants : les contours du vaisseau et/ou de l'anévrysme, la ligne centrale de l'artère. En effet, la pertinence de la courbe TI tracée dépend de la précision du tracé de la région d'intérêt étudiée (l'anévrysme dans notre cas). Le tracé manuel est fastidieux ; aussi nous avons souhaité développer des méthodes de segmentation automatique et semi-automatique (avec intervention de l'utilisateur).

Les méthodes de segmentation varient selon la modalité d'imagerie utilisée, le domaine d'application, l 'objet à segmenter, le caractère automatique ou semi-automatique… Il n'y a donc pas de méthode idéale y compris dans le domaine de la segmentation vasculaire mais une multitude de méthodes adaptées en fonction de la problématique [238]. Deux méthodes ont été élaborées puis implémentées sur le logiciel : l'une basée sur une opération morphologique et réalisée lors du stage de Shuo Liu à l'UTC [239] et l'autre sur l'algorithme dit de « graph-cut » conçu lors du stage de Vera Brockmeyer au LIST [240].

a Segmentation morphologique

Cette méthode est basée sur une opération morphologique (**Annexe 8.7.3**) classique en traitement d'image appelée « ouverture » que l'on applique essentiellement sur les images binaires. En conséquence, la première étape a consisté à transformer la pile de coupes d'une séquence angiographique en une image binaire.

Cette étape fait appel à une opération de type z-project (**Annexe 8.7.2**) qui ne permet de ne retenir sur l'image finale que les pixels d'intensité minimale parmi les pixels de mêmes coordonnées de l'ensemble de la pile d'image constituant la séquence angiographique pré stent (obtention d'une image d'intensité minimale). Afin de ne retenir que les structure vasculaire et non les objets spontanément radio-opaques (matériel, amalgames dentaires, coils..) la première image de la pile non injectée est soustraite à l'image d'intensité minimale. Puis, un seuillage est choisi (automatique ou manuel) pour obtenir une image binaire qui peut contenir plusieurs objets non contigus. L'objet de plus large surface qui contient l'anévrysme est gardé par une fonction spécifique. Les étapes ultérieures (illustrées en **Annexe 8.7.3.c**), consistent successivement à ne retenir que l'objet qui contient l'anévrysme et à lui appliquer l'opération morphologique d'ouverture qui consiste en une érosion puis une dilatation avec l'élément structurant (dans notre algorithme, un disque).

La partie effacée par l'opération morphologique est alors additionnée à la partie attenante au collet (collet également déduit de l'opération morphologique) dans le but de reconstruire le sac anévrysmal.

Toutes ces étapes sont réalisées de manière automatique avec un disque d'un rayon égal, par défaut, au rayon du plus grand disque que peut contenir l'objet binaire auquel on retranche 5 pixels (valeur résultante de nombreux essais et dépendant du diamètre moyen de l'axe porteur). Pour le seuillage binaire, une valeur seuil égale à 0,25 x I_{Max} de l'image initiale est prise en compte dans la version automatique pour extraire la structure vasculaire.

Le collet de l'anévrysme est, du fait de la méthode développée un segment de droite.

Cet algorithme de segmentation automatique a été testé sur les séquences angiographiques de modèles animaux mais également sur des cas cliniques (**Figure 37, A**).

Nous avons constaté certains échecs de segmentation expliqués par les aspects suivants :

- une grande dépendance liée à l'étape de binarisation de l'image et donc de seuillage : une mauvaise injection, une image trop bruitée peuvent aboutir, au pire, à ce que l'objet le plus large, retenu après seuillage, ne contienne pas l'anévrysme.
- une forte dépendance à la taille du disque structurant: trop petit, une portion de l'artère porteuse peut être comprise dans l'anévrysme, trop grand, le sac anévrysmal peu éventuellement être effacé complètement lors de l'étape de l'érosion (il ne « réapparaitra » alors pas après la dilatation).
- le collet est défini par deux points (intersection entre le contour de l'artère porteuse binarisée et le contour obtenu après l'opération morphologique) : dans tous les cas, le collet sera un segment de droite ce qui peut poser problème dans les anévrysmes à collet large implanté sur les artères tortueuses.

Une fonction semi-automatique a été développée pour essayer de résoudre ces points litigieux. Si la segmentation automatique ne donne pas un résultat satisfaisant, une boite de dialogue s'ouvre permettant à l'utilisateur de :

- choisir lui-même un seuil d'intensité pour la binarisation
- modifier la taille de l'élément structurant.

Cette technique semi-automatique, dont les étapes peuvent être observées **Figure 37-B,C,D-**, permet d'améliorer la segmentation dans une proportion de 20% environ.

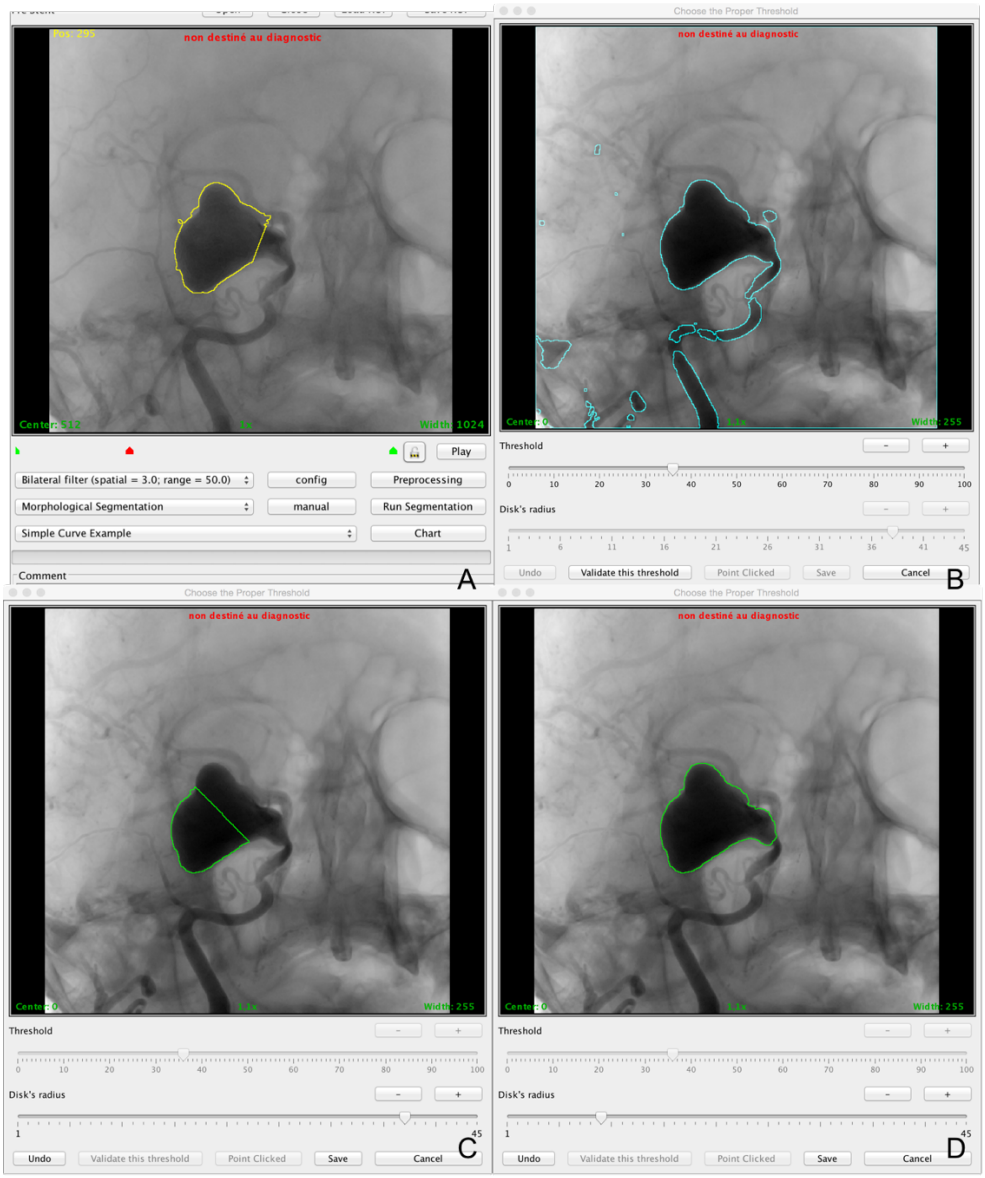


Figure 37 : Etapes de la première méthode de segmentation utilisant la méthode morphologique

A : résultat de la segmentation automatique : le collet et la partie proximale de l'anévrysme ne sont pas correctement segmentés ; B, C, D : étapes de la segmentation semi-automatique ; B : Seuillage manuel dont le résultat est apprécié à l'aide du contour bleu ciel ; C : modification de la taille de l'élément structurant ; D : résultat après segmentation semi-automatique. Le collet est encore quelque peu imprécis mais la partie proximale du sac est bien mieux « détectée ».

b Segmentation par coupe de graphe

Le but est de spécifier quelles parties de l'image appartiennent à l'arrière-plan et quelles parties de l'image appartiennent à l'objet (l'anévrysme).

Cet algorithme repose sur la méthode de la coupe de graphe (graph-cut algorithm en anglais, **Annexe 8.7.4**) proposée par Boykov et Jolly [241] appliquée à une image nouvellement créée pour rassembler le maximum d'informations sur l'anévrysme.

Cette image contenant davantage d'informations et obtenue par la combinaison de projection selon l'axe z en assignant une projection pour chaque canal d'une image nouvellement construite paramétrique. Le but étant d'allier les informations données par les différents types d'opérations. Plusieurs combinaisons ont été testées à l'aide des séquences provenant des expérimentations et finalement les trois projections retenues ont été : la somme, la moyenne et le minimum.

Sur cette image résultante, la coupe de graphe est réalisée automatiquement (mode automatique) ou bien après que l'utilisateur ait donné des indication d'appartenance des pixels à l'objet et à l'arrière-plan : il s'agit de la méthode dite du « lazzy snapping » [242].

A partir de pixels germes, on fait appel à un algorithme de K-means qui permet après application d'une méthode de partage des eaux de distinguer deux groupes de pixels, ceux de l'objet et ceux de l'arrière-plan.

En pratique, dans cet algorithme, il est demandé à l'utilisateur de marquer (afin de les catégoriser) à l'aide de la souris des pixels appartenant à l'objet puis à l'arrière-plan. Par convention, le trait bleu a été choisi pour l'arrière-plan, le trait vert pour l'objet (le trait jaune correspond à la segmentation finale). Le nombre de marqueurs n'est pas limité. Cette méthode est très simple d'utilisation et permet d'obtenir de très bons résultats. Ces marquages sont utilisés à la fois comme germe (régions à partir de laquelle une segmentation de type growing segmentation va pouvoir se faire) mais aussi comme base d'apprentissage pour l'attributions des pondérations à une fonction de coût qu'il convient de minimiser.

Un exemple de segmentation à laquelle a abouti la méthode de graphe cut peut être apprécié **Figure 38**.

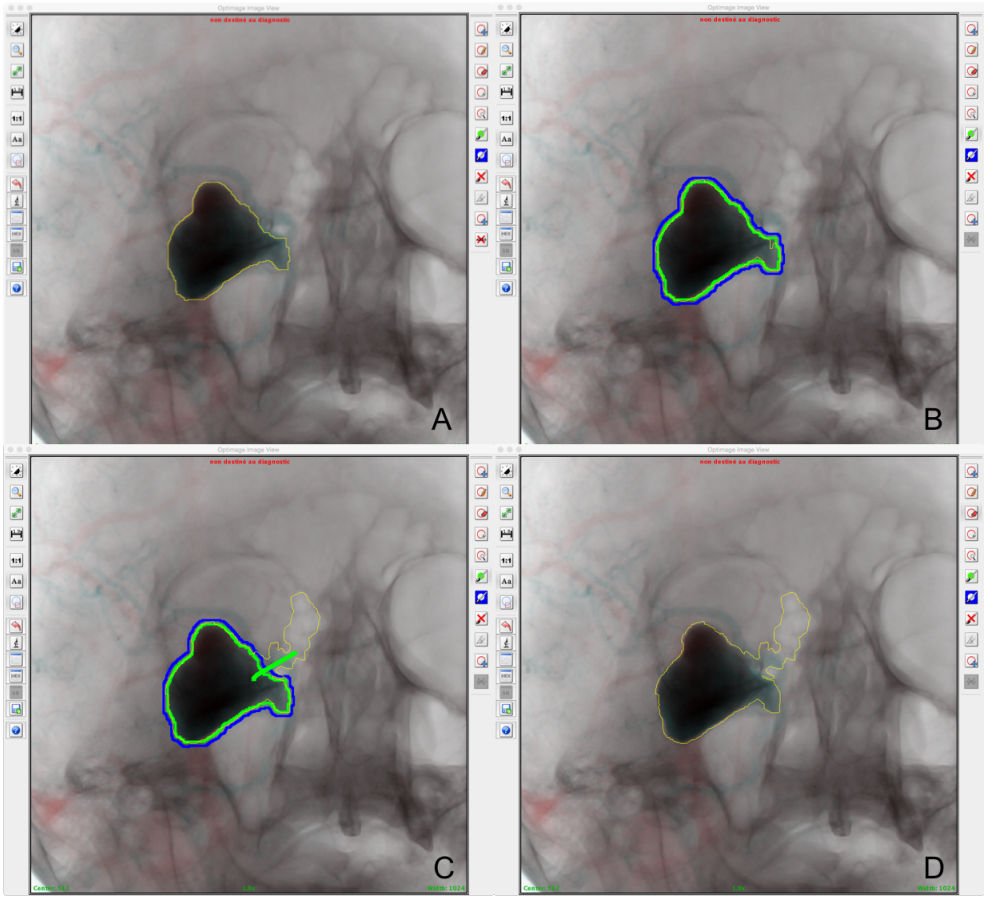


Figure 38 : Etapes de la deuxième méthode de segmentation utilisant la méthode dite du « Lazy Snapping »

Cas identique à la figure 43. A : Segmentation automatique efficace d'emblée. B : Double contour des pixels de l'objet (vert), et de l'arrière-plan (bleu). C : Intervention de l'utilisateur qui aboutit à une nouvelle segmentation (erronée) contourée en jaune.

c Comparaison des segmentations

Le problème de la segmentation en imagerie médicale est un problème ancien et dont de très nombreux ouvrages et articles traitent. Il s'agit d'une étape importante car elle donne accès à un objet souvent destiné à entrer dans une étape ultérieure de traitement de plus haut niveau. La qualité de la segmentation est donc d'importante car elle a des répercussions sur le résultat de la chaine de tâches dans laquelle elle est incluse.

Dans notre travail, il est clair que la segmentation de l'anévrysme va influer sur la courbe TI obtenue et dont sur les paramètres de flux.

Il nous est paru intéressant de comparer les segmentations réalisées par les deux algorithmes développés. Nous avons utilisé l'évaluation de type segmentation objective supervisée qui implique une segmentation de référence par opposition à la segmentation objective non supervisée dont le score ne dépend que de la segmentation réalisée et qui ne nécessite aucune comparaison d'aucune sorte avec une segmentation de référence. Ceci est possible quand le nombre de segmentations à évaluer est raisonnable.

Dans la suite, la segmentation de référence consiste en une segmentation manuelle bien que, en théorie, elle-même, soit sujet à caution. L'évaluation a été faite d'un point de vue qualitatif et d'un point de vue quantitatif.

Cette comparaison a été effectuée pour 9 patients traités d'un AIC par stent FD et présentés ci-dessous (**Figure 39**).

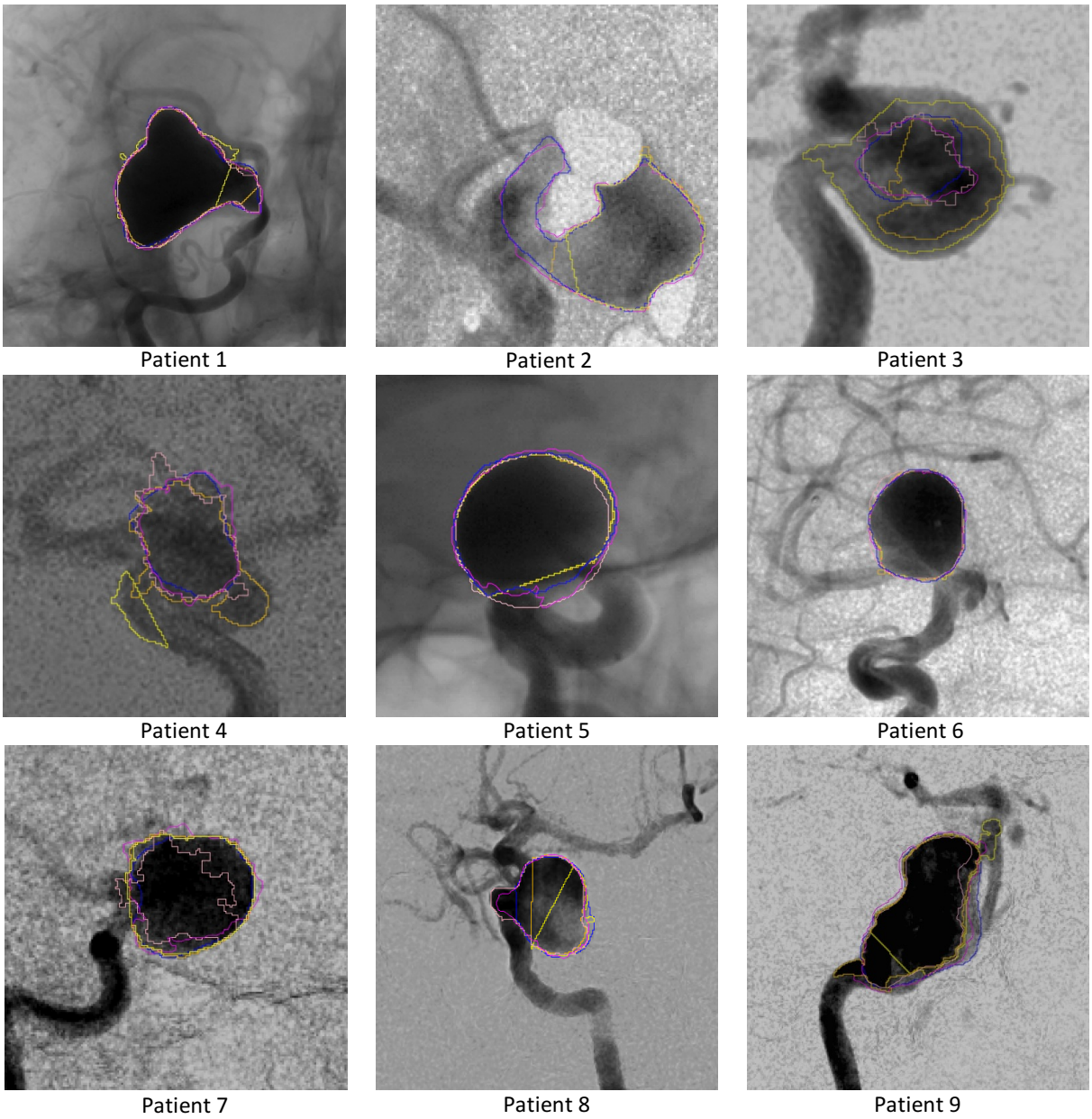


Figure 39 : Segmentations représentées dans chacun des 9 cas de patients présentant un anévrysme.

Tracé bleu : Segmentation de « référence » (traçage manuel)
Tracé jaune : Segmentation automatique obtenue par la méthode morphologique
Tracé orange : Segmentation semi-automatique obtenue par la méthode morphologique
Tracé magenta : Segmentation automatique obtenue par la méthode « graph-cut »
Tracé rose : Segmentation semi-automatique obtenue par la méthode « graph-cut »

- Evaluation qualitative

La méthode de Likert a été utilisée [243] en faisant relire à deux médecins les segmentations réalisées de façon manuelle et les segmentations automatiques et semi-automatiques des méthodes morphologiques et de type

« graph cut ». L'analyse a porté sur la segmentation du collet, du sac et de l'ensemble de l'anévrysme. Les résultats sont résumés dans les graphiques (**Figure 40, A et B et 41**).

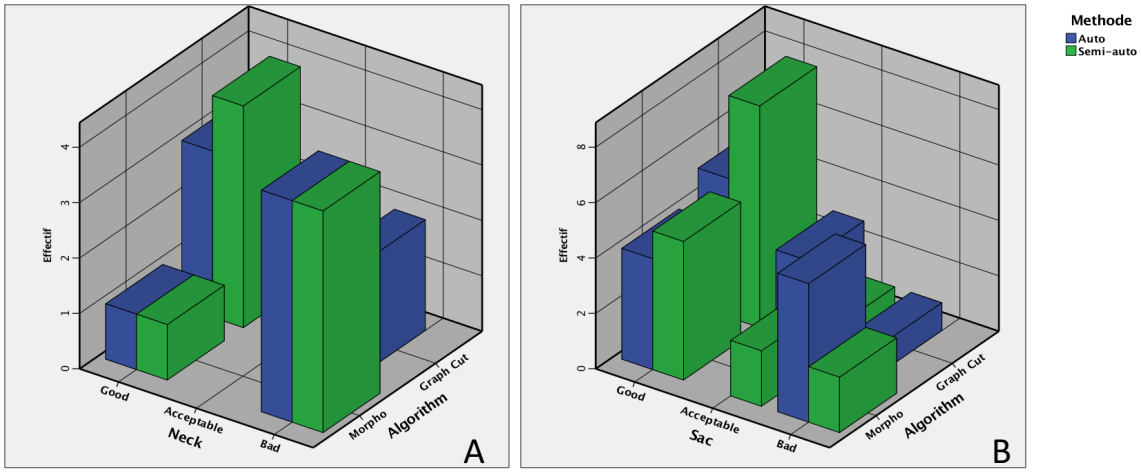


Figure 40 : Evaluation qualitative de segmentation du collet (A) du sac (B)

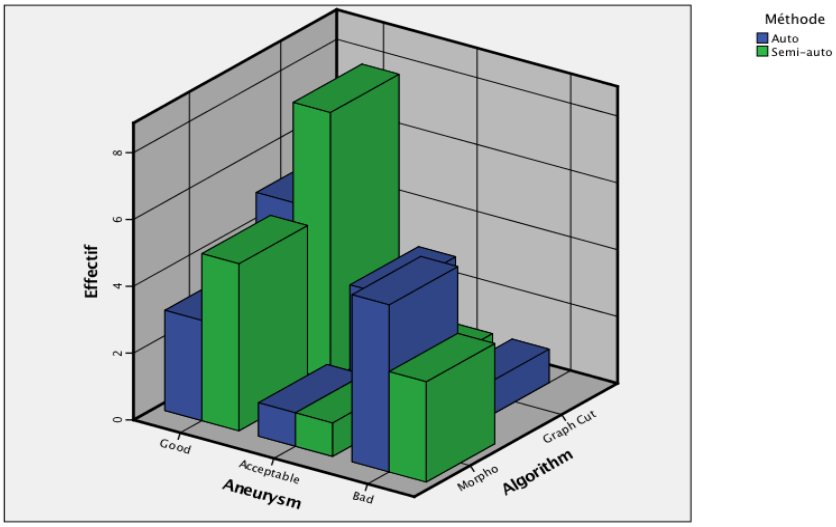


Figure 41 : Evaluation qualitative globale de la segmentation de l'anévrysme

La méthode dite du « lazzy snapping » paraît, pour les cas étudiés, plus performante avec une proportion d'anévrysmes correctement segmentés de 88% (8 cas sur 9) contre 55% (5 sur 9) pour la technique morphologique. Pour les deux méthodes, les méthodes semi-automatiques apportent une amélioration de la segmentation respectivement dans 33% des cas pour la méthode du « lazzy snapping » et dans 22% des cas pour la méthode morphologique. Le plus grand écueil, pour les deux méthodes, est la segmentation du collet qui n'est parfaite que dans 44% pour la technique du « lazzy snapping » et dans seulement 10% des cas pour la technique morphologique. Ces résultats tendent à montrer que quelle que soit la méthode utilisée, le collet est la structure anatomique la plus difficile à segmenter.

▪ Evaluation quantitative de la segmentation

L'appréciation d'une segmentation a pour objet de quantifier le partitionnement des pixels selon leur attribution à l'objet (l'anévrysme où les pixels prennent la valeur 1) ou à l'arrière-plan (où les pixels prennent la valeur 0). Les segmentations obtenues à partir des deux algorithmes, pour les méthodes automatique et semi-automatique ont été comparées à la segmentation référente tracée manuellement sur l'image.

Plusieurs méthodes d'évaluation ont été proposées dans la littérature [244]. Certaines d'entre elles sont basées sur le nombre de pixels mal classés dans la segmentation à comparer avec la segmentation de référence. D'autres comparent certaines caractéristiques entre l'image segmentée et l'image de référence (taille, formes…). D'autres encore sont spécifiquement développées pour évaluer les segmentations en se basant uniquement sur le contour segmenté.

Nous avons choisi d'étudier les critères suivants :

- le pourcentage de pixels mal classés
- la mesure de Yasnoff

Le pourcentage de pixels mal classés défini par :

$$T_{\%\ de\ pixels\ mal\ classés} = card\ (C = 0) + card\ (C = 1) \times \frac{100}{N_{tot}}$$

Avec card($C = 0$) , la classe contenant l'ensemble des pixels pour lesquels la valeur 0 leur a été attribuée au lieu de la valeur 1 que l'on appellera également C_0 et $card\ (C = 1)$ la classe des pixels assignés à 1 au lieu de 0, appelé C_1 et N_{tot} le nombre de pixels contenant l'image. Les résultats sont rapportés **Tableau 8.7.5.**

Globalement, l'algorithme Semi-Auto Graph Cut réalise la meilleure performance, avec en moyenne 0,22% de pixels mal classés sur les angiographies d'anévrismes étudiées. Vient ensuite l'algorithme Auto Graph-Cut, réalisant en moyenne 0,31% pixels mal classés, puis l'algorithme Semi Auto-morpho avec 0,39% de pixels mal classés, et enfin l'algorithme Auto-morpho pour lequel on obtient le plus fort taux d'erreur : 0,66% de pixels mal classés en moyenne. Ces taux d'erreurs qui paraissent faible doivent être rapportés à la taille des régions segmentées qui constituent une petite surface de l'image tout entière.

Les méthodes semi-automatiques permettent de diminuer le pourcentage de pixels mal classés de respectivement de 41% pour la méthode morphologique et de 29% pour la méthode Graph Cut : le degré d'amélioration de la segmentation apportée par la méthode semi-automatique est inversement proportionnel à l'efficacité de la méthode automatique.

Positions de pixels mal segmentés :

Compter le pourcentage de pixels mal segmentés ne paraît pas suffisant, il faut aussi tenir compte de la position de ces pixels par rapport à la région de segmentation à laquelle ils ont été affectés.

La mesure de Yasnoff [245] intègre ce paramètre de distance et s'écrit :

$$Mesure\ de\ Yasnoff = \frac{100}{A} \times \sqrt{\sum_{s} d^2(s)}$$

où la sommation s'effectue sur les pixels mal segmentés ($s = C_0 + C_1$) et d est la distance euclidienne au pixel le plus proche de la région à laquelle il appartient.

Une meilleure segmentation est donc associée à une mesure de Yasnoff plus petite. Les valeurs des mesures de Yasnoff sont rapportées Tableau 5.

Cas	Critère de Yasnoff			
	Auto Morpho	**Semi auto-morpho**	**Auto Graph Cut**	**Semi auto Graph Cut**
1	0,15	0,04	0,03	0,02
2	0,10	0,09	0,02	0,02
3	0,31	0,17	0,04	0,03
4	0,26	0,12	0,05	0,02
5	0,02	0,02	0,04	0,03
6	0,01	0,01	0,02	0,01
7	0,02	0,02	0,08	0,03
8	0,16	0,10	0,10	0,04
9	0,20	0,06	0,09	0,05
Moyenne	0,14	0,07	0,05	0,03
DS	0,11	0,05	0,03	0,01

Tableau 6 : Mesures de Yasnoff

Le calcul des mesures de Yasnoff (Tableau 6) aboutit au même classement des algorithmes que le calcul du pourcentage de pixel mal classés : la méthode de coupe de graphe est plus efficace et minimise davantage la mesure de Yasnoff.

En conséquence, pour segmenter l'anévrysme, l'algorithme de coupe de graphe est appliqué car il est plus efficace. En cas d'échec, la segmentation morphologique est testée puis, le cas échéant, la segmentation manuelle.

4.3.2 Courbes temps/intensité

a Création d'une courbes temps/intensité

La courbe TI est créée en réalisant les différentes étapes :

- une région d'intérêt est définie par l'utilisateur (manuellement ou après utilisation des algorithmes de segmentation) ;
- la moyenne des intensités des pixels d'une région d'intérêt est calculée pour chaque image de la séquence angiographique (les images traitées par le logiciel sont en 8 bits) ;
- la courbe TI obtenue est inversée pour que les valeur moyenne d'intensité soient positives après injection de produit de contraste (l'absence de produit de contraste à une intensité minimale). La courbe TI « native » est obtenue ;

b Détermination Temps d'arrivée du bolus de produit de contraste

La détermination du temps d'arrivée du bolus de produit de contraste (bolus arrival time, BAT) est plus compliquée qu'il n'y paraît car avant l'injection du produit de contraste la courbe TI observe des fluctuations (bruits liés au système imageur) et la forme de la portion de courbe de la phase d'ascension du produit de contraste dépend de la qualité d'injection du produit de contraste, de la quantité injectée, des conditions hémodynamiques (artéfacts de pulsations cardiaques notamment).

Outre une détermination visuelle réalisée par l'utilisateur, une bonne approximation du BAT a été estimé de la façon suivante (**Figure 42**) :

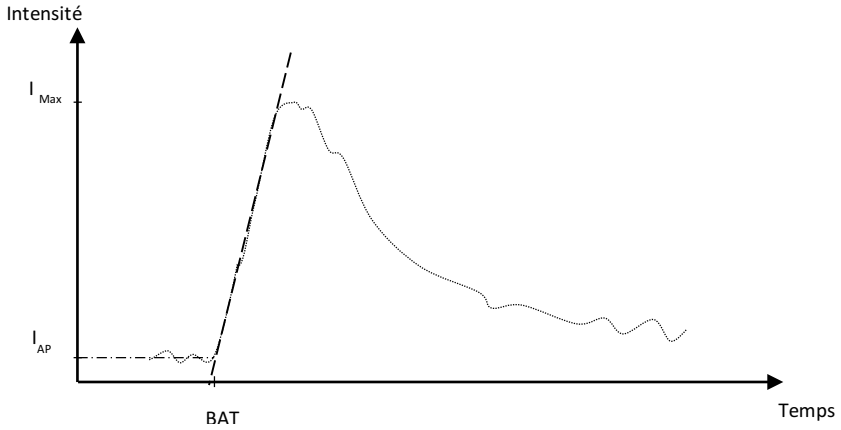


Figure 42 : Détermination de BAT

Si on assimile la phase ascendante de la courbe à une droite, on a :

$$I(t) = \begin{cases} I_{AP} & si\ t \leq BAT \\ I_{AP} + IS\ (t - t_k) & si\ BAT < T < TTP \end{cases}$$

Où I(t) est l'intensité à l'intérieur de l'anévrysme au cours du temps ; I_{AP} est l'intensité de l'arrière-plan ; IS, la pente de la courbe à sa phase ascendante (inflow slope).

Le BAT est le point d'intersection d'une droite parallèle à l'axe des abscisses et qui correspond à l'intensité de l'arrière-plan avant injection de produit de contraste avec la droite d'ajustement à la phase ascendante de la courbe TI. L'intensité moyenne de l'arrière-plan I_{AP} est estimée sur une ROI tracée à proximité de la région étudiée et évitant tout matériel radio-opaque.

c Ajustement

Les courbes natives temps intensité présentent des variations d'intensité qui peuvent gêner la lecture de la courbe qui peuvent être liés au bruit du système imageur, ou bien encore au sujet exploré (caractère pulsatile du flux sanguin lié aux battements cardiaques, mouvements du sujet liés à la respiration ou bien à des contractions musculaires autres…).

Avant de pouvoir exploiter et comparer ces courbes TI, il peut être avantageux de les ajuster afin de supprimer ces variations inopportunes. Il a été montré à la fois sur le plan théorique [246] mais aussi expérimental [247] que

la fonction gamma variée est bien adaptée pour décrire les modifications temporelles de concentration de produit de contraste dans un vaisseau quand les conditions de flux de type convectif sont prépondérantes et quand le bolus est injecté en un temps très court.

De plus, l'ajustement permet d'extrapoler la courbe TI quand celle-ci n'a pas été obtenue dans sa totalité à partir des séries d'images angiographiques acquises. Cet aspect est particulièrement important car un ajustement adapté peut aussi permettre de réduire le nombre d'images à acquérir et ainsi diminuer l'irradiation du patient.

Si expérimentalement l'ajustement paraît adapté à la plupart des cas, il arrive qu'il soit mis en défaut. Cunningham a souligné ce problème pour des injections brèves de petits volumes [248] et nous l'avons constaté dans le cas de courbes TI dont la partie descendante était prolongée du fait d'une recirculation importante du produit de contraste.

d Normalisation

Afin de pouvoir comparer les rapports de modification d'intensité avant et après stenting, les intensités pre stenting sont normalisées de telles façon que I_{MAx} Pre = 100. Les intensités post stenting deviennent alors :

$$I_{i\,norm} = \frac{I_{Max}Post}{I_{Max}\,Pre} * \; I_{i\,native}$$

Où $I_{i\,norm}$ correspond aux intensité post stenting normalisées pour chaque image , $I_{Max}Post$ est l'intensité maximale après stenting, $I_{Max}\,Pre$ est l'intensité maximale avant stenting et $I_{i\,native}$ est l'intensité moyenne de la ROI correspondant à chaque image de la courbe native.

La normalisation peut être calculée par rapport à $I_{Max}\,Pre$ de la courbe TI native, ou bien de la courbe filtrée ou bien encore de la courbe ajustée.

e Extraction des paramètres des courbes TI

- Paramètres temporels

Parmi les paramètres temporels (**Figure 43**), certains sont déterminés d'après les courbes natives, filtrées et ajustées. Il s'agit de BAT et TTP. FWHM ne sera calculé que si l'acquisition est suffisamment prolongée pour voir apparaître « T I_{max}/2 à la phase descendante ». En effet, dans le cas des anévrysmes larges capacitifs avec relargage très progressif du produit de contraste, la séquence est susceptible d'être interrompue avant que ce temps soit atteint. Par conséquent, FWHM ne sera déterminé qu'après ajustement par la fonction gamma. De même, MTT qui représente le temps moyen de résidence d'une particule de contraste dans la ROI n'est calculé qu'à près ajustement à la fonction gamma en utilisant la formule proposée par Madsen et al. [249] et rapportée en **Annexe 8.8**.

- Paramètres d'intensité

Les paramètres d'intensité I_{Max} et I_{Max}/2 seront déterminés simplement pour toutes les courbes avant et après normalisation.

- Paramètres de vitesses

Les paramètres qualifiés de paramètres de forme sont les pentes des courbes TI calculées lors de la phase ascendante d'entrée du produit de contraste puis à la phase descendante.

La pente d'entrée du produit de contraste, appelée Inflow Slope (IS) est calculée au point $I_{Max}/2$. Afin d'étudier plus précisément la phase descendante qui expérimentalement se trouve être la portion la plus modifiée, nous avons décidé de segmenter cette phase. Une pente est alors calculée au point central de chaque segment. On définit OS_{Mean} comme étant la pente moyenne au point d'intensité $I_{Max}/2$ de la phase descendante, OS_1, OS_2 …, OS_n les pentes des segments 1, 2,…n de la portion descendante de la courbe.

Il paraît important de souligner que l'analyse dimensionnelle de ces pentes ($\frac{[\Delta Intensité]}{[\Delta Temps]}$) indique que IS et OS sont similaires à des vitesses de flux pour respectivement l'opacification puis le lavage du produit de contraste au sein de la ROI (donc de l'anévrysme pour $ROI_{anévrysme}$).

- Aires sous la courbe

L'aire sous la courbe correspond à une mesure des intensités instantanées (donc des concentrations) pendant un intervalle de temps. Elle a pour dimension : $\left[\frac{Masse}{Volume} \times Temps\right]$. On distingue l'aire sous la courbe à la phase ascendante (wash-in area, WIA en anglais), l'aire sous la courbe à la phase descendante (wash-out area, WOA en anglais) et la somme appelée simplement AUC (area under the curve).

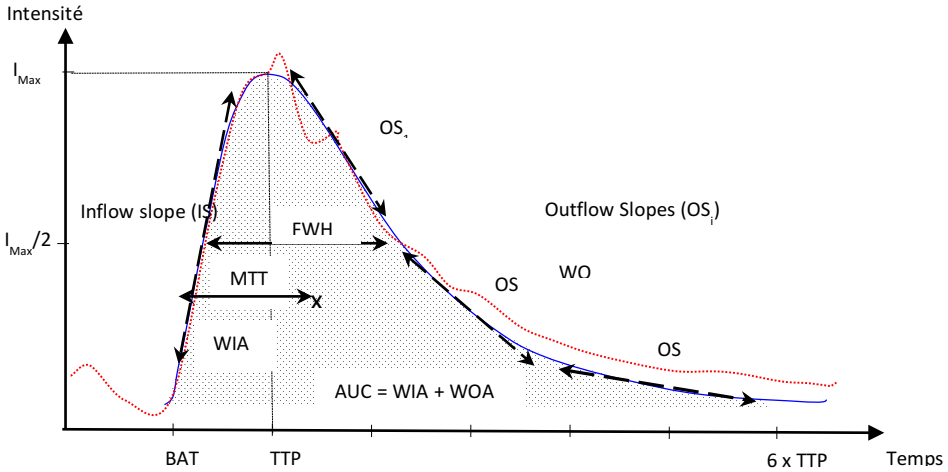


Figure 43 : Paramètres calculés, dans notre étude, à partir des courbes temps intensité

ƒ Signification des paramètres de la courbe pour la $ROI_{anévrysme}$

L'intensité I_{Max} correspond à la quantité de contraste entrant dans l'anévrysme et est corrélée à l'importance du flux sanguin dirigé vers le collet de l'anévrysme. La pente entrante (IS) est assimilée à une vitesse de remplissage de l'anévrysme par le contraste ($dimension = \frac{Intensité}{temps} \approx \frac{contraste}{temps}$). Elle est corrélée au débit sanguin, et à la géométrie vasculaire (notamment à la largeur du collet qui reflète indirectement la surface de celui-ci). La pente descendante OS est assimilée à une vitesse de vidange de l'anévrysme par le contraste et est donc diminuée suite à l'implantation d'un stent au collet. Le paramètre TTP dépend de la pente d'entrée du produit de contraste. Enfin, le temps moyen de transit (MMT) est un paramètre indiquant le temps de résidence moyen du produit de

contraste au sein de l'anévrysme et dépend à la fois du délai pour parvenir à TTP mais aussi du temps de relargage du contraste une fois entré dans l'anévrysme.

4.3.3 Calcul de la vitesse moyenne du flux sanguin

Le développement de l'algorithme de calcul des vitesses moyennes a été développé par Ted Tchinde Fotsin dans le cadre d'un stage réalisé à l'UTC [237].

a Principe

Si l'on se reporte à la **Figure 44**, le calcul de la vitesse moyenne du sang transporté avec un débit Q dans un segment d'artère supposé de section S constante revient à déterminer la vitesse de propagation du front de produit de contraste. Il s'agit donc de déterminer la distance Δx qui sépare les points A et B barycentre des ROI proximale (ROI_{Prox}) et ROI distale ($ROI_{Distales}$) et le temps Δt mis par le bolus pour franchir cette distance.

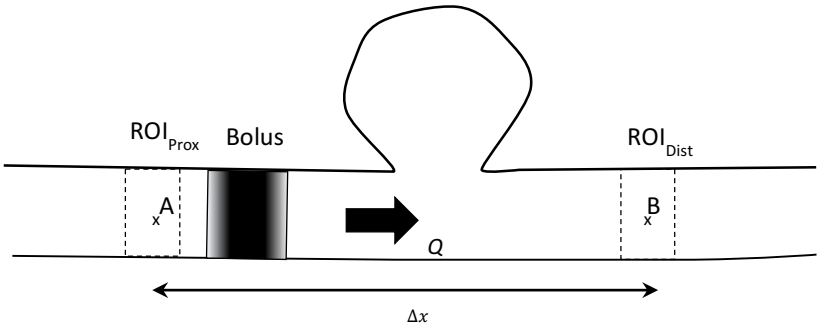


Figure 44 : Approximation de la vitesse moyenne dans une artère idéale de section constante

b Détermination de Δx

La ligne centrale d'un vaisseau est importante en pratique clinique car elle sert de point de départ, en traitement d'image, pour quantifier nombre de paramètres (longueur, diamètre, sténoses…). Les méthodes (automatiques et semi automatiques) concernant l'extraction de la ligne centrale sont nombreuses.

Nous avons choisi un algorithme qui s'applique aux images binaires. L'image binaire de départ est celle segmentant l'artère et l'anévrysme déjà utilisé pour la segmentation de l'anévrysme (algorithme développé par S. Liu). Le contour de l'image binaire est détecté en appliquant la méthode dite de « Moore-Neighborhood » ou encore voisinage des 8 pixels (**Annexe 8.7.6**).

Un traitement d'image de type morphologique est ensuite appliqué, appelée « squelettisation », qui consiste à supprimer certains pixels de l'image binaire pour ne garder que ceux situés le long des axes principaux de l'objet. Le squelette est défini comme étant l'ensemble des lignes médianes ainsi obtenues est l'ensemble des points équidistants de deux points du contour, c'est-à-dire la trace des centres des disques maximaux (pris comme élément structurant) entièrement contenus. Un procédé souvent employé est un amincissement itératif qui ressemble à l'opération d'érosion mais qui conserve les structures de formes et de connexions entre formes. Par

ce type de procédé, on isole des informations de nature topologique (bifurcations, points terminaux, croisements…).

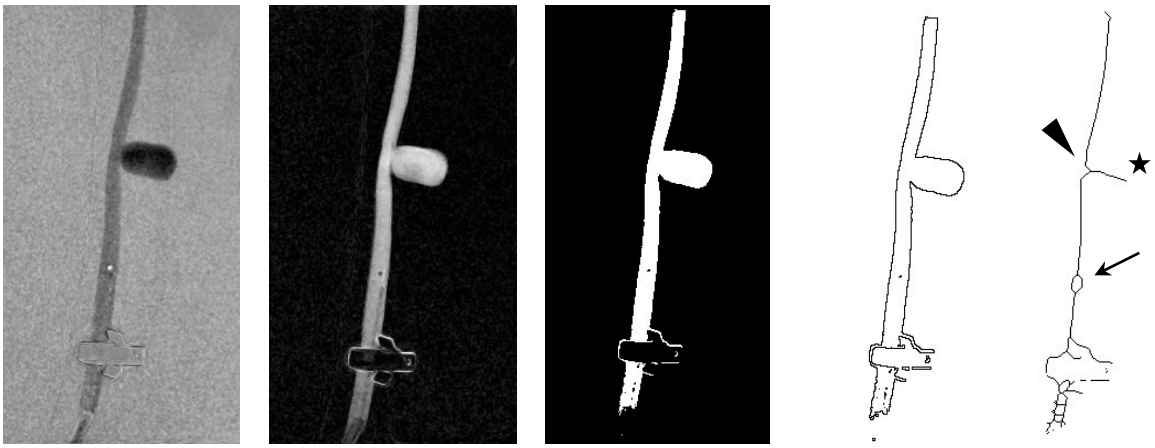


Figure 45 : Détection des contours et squelettisation de l'artère appliqués aucas expérimental n°4

On remarque (**Figure 45)** la présence de « barbules » (étoile noire), ces branches secondaires qui doivent être supprimées par la suite pour aboutir à une ligne centrale continue. La bifurcation (flèche noire) met en évidence l'extrême sensibilité de la squelettisation au bruit qui correspond ici au point noir au sein de la lumière artérielle issue de la soustraction de l'extrémité radio opaque du micro cathéter. Ce problème est résolu par une étape intermédiaire de « remplissage de trous » qui permet de combler les pixels noirs au sein de notre objet.

De plus, la présence de l'anévrysme résulte en une déformation de la ligne centrale en regard du collet de l'anévrysme (tête de flèche noire), déformation d'autant plus importante que le collet et l'anévrysme seront grands. Ceci doit être corrigé pour ne pas occasionner d'erreur de mesure. Un des moyens que nous avons employés est de soustraire à l'image binaire « artère + anévrysme », l'image binaire « anévrysme » (issue d'un des algorithmes de segmentation de l'anévrysme) avant d'appliquer la squelettisation. D'autres méthodes développées pour la reconstruction 3D des artères porteuses d'AIC ont été décrites [250].

c Régions d'intérêts

La seconde étape consiste à positionner sur cette ligne centrale deux ROIs à partir desquelles seront tracées des courbes TI. L'utilisateur intervient en cliquant à deux reprises à proximité de la ligne centrale définissant ainsi deux points A et B de la ligne centrale à partir desquels deux ROI rectangulaires, orthogonales à la ligne centrale et dont les contours sont confondus avec ceux de l'artère vont être tracées.

La distance Δx est la distance entre les deux points A et B, barycentres des ROI proximale et distale. Elle se calcule comme étant la somme des distances euclidiennes entre les points consécutifs compris entre A et B et appartenant à la ligne centrale, corrigée par le facteur d'agrandissement de l'image.

$$\Delta x = \sum_{i=1}^{n} \sqrt{(x_i - x_{i+1})^2 + (y_i - y_{i+1})^2} \times \frac{DSO}{DSI}$$

Si l'on admet que le vaisseau est orthogonal au faisceau et rectiligne (ce qui est vrai en première approximation pour la carotide commune du porc), on obtient la formule :

$$\Delta x = \sqrt{(x_A - x_B)^2 + (y_A - y_B)^2} \text{ x } \frac{DSO}{DSI}$$

.

x_A, y_B et y_A, y_B sont respectivement les abscisses et coordonnées des points A et B de la matrice image, DSO est la distance source objet et DSI la distance source image.

d Calcul de delta t

L'estimation la plus précise de Δt est réalisée par comparaison des Courbes TI natives avant et après stenting (exemple **Figure 46**). Pour ce faire, on minimise un indicateur qui évalue l'écart entre les deux courbes TI assimilées à deux distributions. L'indicateur choisi est le carré moyen des erreurs (CME) ou erreur quadratique moyenne, c'est-à-dire la moyenne arithmétique des carrés des écarts entre les valeurs d'intensité avant et après traitement. A la valeur minimale de CME correspond un écart $N_{Prox/Dist}$ traduisant le décalage temporel en nombre d'images entre les deux courbes TI ROI_{Prox} et ROI_{Dist}. Δt est alors obtenu à partir du produit de $N_{Prox/Dist}$ par la période d'acquisition des images.

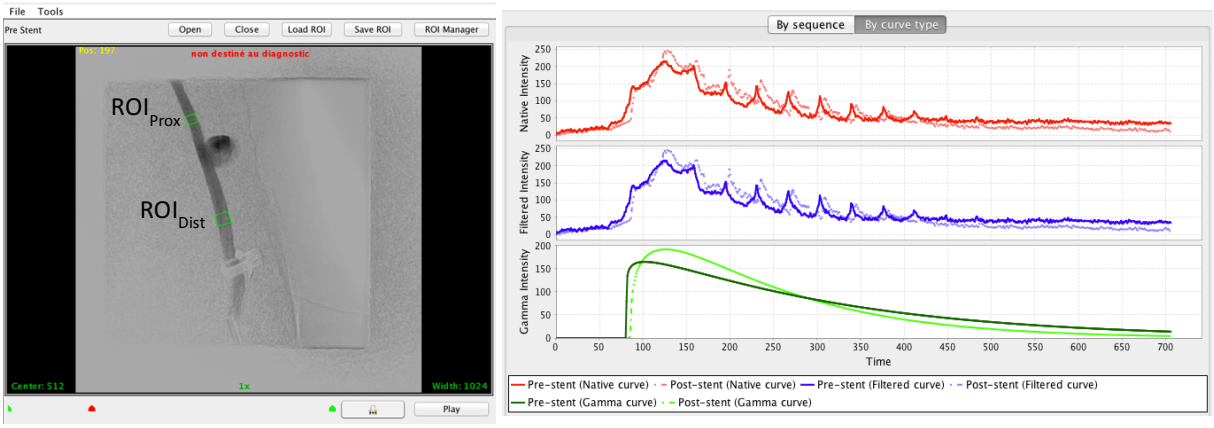


Figure 46 : Illustration du décalage Δt entre les courbes TI correspondant aux régions d'intérêts proximale et distale.

4.4 Discussion et perspectives

4.4.1 Etat de développement actuel du logiciel

Le logiciel développé comprend, à ce jour, des outils de visualisation, de segmentation et d'extraction de données quantitatives du flux sanguin. Ces données sont la vitesse moyenne de l'écoulement au sein de l'artère ainsi que

des paramètres de flux, issus de courbes temps intensité, caractérisant globalement l'évolution du sang au sein de l'anévrysme.

Dans sa version actuelle, une fois les images d'angiographies sauvegardées, le logiciel permet l'obtention des paramètres de flux en moins de 10 minutes. Ce temps est amplement compatible avec une utilisation du résultat en temps réel lors d'un traitement endovasculaire. L'étape susceptible de prolonger ce délai est surtout celle de la segmentation : si les méthodes implémentées dans le logiciel échouent, l'étape de traçage manuel devient nécessaire ce qui augmente d'autant le délai de calcul.

4.4.2 Perspectives de développement du logiciel, ajouts de nouvelles fonctionnalités

En ce qui concerne les développements actuels et futurs du logiciel, nous envisageons :

- de développer l'ajustement des courbes temps-intensité à l'aide de la méthode décrite par Sadasivan [251] afin de pouvoir comparer nos séries (séries expérimentales et séries cliniques). Le but serait également de définir les valeurs prédictives d'occlusion à long terme avec les paramètres décrits par cette équipe. Ce travail est en cours.
- améliorer l'algorithme de détection du temps d'arrivée du bolus de produit de contraste. Les algorithmes actuels restent parfois dans l'incapacité de détecter correctement ce paramètre qui intervient secondairement dans de nombreux calculs.
- d'intégrer un codage paramétrique couleur qui apporterait à l'utilisateur une lecture visuelle fonctionnelle. Les lumières vasculaires, après segmentation, se verront attribuer une couleur en fonction de la valeur du paramètre choisi (par exemple le temps moyen de transit).

La réalisation de deux acquisitions dans des conditions identiques est indispensable pour que la comparaison des paramètres de flux basées sur l'analyses des séquences pré et post stenting soit cohérente. Cette condition, établie comme un prérequis, est une limitation décrite par l'ensemble des auteurs, que ce soit chez l'animal [164, 252, 253] ou bien chez l'homme [233, 234].

Cependant, malgré toute l'attention que l'on peut porter pour maintenir les paramètres constants, on ne peut pas toujours garantir de conditions de flux similaires au sein de l'artère porteuse entre les séquences réalisées avant et après traitement. Cette variabilité est liée à l'injection (l'utilisation d'un injecteur minimise les variations de débits mais ne les supprime pas complètement) et surtout aux conditions hémodynamiques plus difficilement contrôlables). Nous verrons dans la suite de notre travail (étude clinique, **chapitre 6.2**) que certaines analyses de flux n'ont pas pu être prises en compte du fait de profils hémodynamiques, au sein de l'artère porteuse, très différents.

Il serait donc intéressant de développer un algorithme, dit de normalisation, afin de pouvoir prendre en compte la variabilité de la « fonction d'entrée artérielle ». Tous les auteurs n'abordent pas ce problème. Une méthode, en particulier, a été proposée par Ionita et al., dont le principe est de normaliser les courbes TI par une constante correspondant à la quantité totale de produit de contraste traversant injectée pour chaque acquisition [164].

4.4.3 Perspectives d'utilisation cliniques du logiciel

La prise en charge de AVC ischémiques s'est, très récemment, radicalement modifiée depuis la confirmation par des études randomisées du bénéfice de la désobstruction mécanique, dans des cas sélectionnés, des artères cérébrales occluses, seule ou additionnée à une thrombolyse intraveineuse [254]. La rapidité de réalisation du traitement est un élément pronostic fondamental car seule une revascularisation rapide peur permettre de sauver le parenchyme cérébral en souffrance ischémique. Actuellement, la réalisation d'une IRM ou d'un scanner est indispensable avant de proposer une thrombolyse ou une thrombectomie mécanique. Cependant, des circuits courts sont imaginés afin de raccourcir le délai entre la survenue de l'AVC et le traitement visant à désobstruer l'artère : le patient pourrait être pris en charge directement sur un site de neuroradiologie interventionnelle où les médecins (neurologues et radiologues) l'évalueraient. Il s'agirait alors, au début de l'angiographie, de faire non seulement le bilan d'imagerie morphologique mais aussi fonctionnel avant de réaliser la thrombectomie. Le même bilan fonctionnel réalisé au décours pourrait permettre d'apprécier les modifications. La perfusion cérébrale est une donnée majeure de la pathologie ischémique et peut être caractérisée par différents paramètres tels que le débit sanguin cérébral (quantité de sang vascularisant une masse de parenchyme par unité de temps, s'exprime en ml /g/min), le volume sanguin cérébral (volume de sang contnu dans la microvascularisation), le temps de transit moyen (MTT).

En se basant sur le principe de la dilution de l'indicateur décrit par Meier et Zierler en 1954 [255], le débit d'un tissu peut être obtenu à partir du tracé d'une courbe temps/intensité par :

$$Q = \frac{V}{MTT}$$

où Q est le débit, V le volume de la microcirculation vasculaire du tissu analysé et MTT le temps moyen de transit des particules de produit de contraste. Ainsi, l'inverse du temps moyen de transit (MTT^{-1} ,$[temps]^{-1}$) est un bon reflet du débit sanguin. Des cartes paramétriques couleurs, sur les incidences de face et de profil, codant pour des valeurs de MTT^{-1} pourraient permettre d'apprécier visuellement le débit sanguin cérébral et surtout ces modifications au décours du traitement. Une corrélation avec la récupération neurologique à long terme pourrait être réalisée. Ceci pourrait être développé rapidement car les paramètres temporels sont déjà calculés par le logiciel. Il reste à appliquer un codage couleur.

L'appréciation du débit sanguin cérébral est un paramètre majeur dans la pathologie ischémique d'origine emboligène mais d'autres pathologies, et surtout l'impact des thérapeutiques mises en œuvre, pourraient être étudiées : vasospasme après hémorragie sous-arachnoïdienne et réponse au traitement par dilatation mécanique ou chimique, hypoperfusion lié à une sténose carotidienne et réponse au stenting, maladie de moyamoya et amélioration de la perfusion après chirurgie de revascularisation.

Ainsi, les domaines d'application du logiciel concernent le traitement endovasculaire des AIC par dispositifs de type FD mais aussi tout autre pathologie pouvant nécessiter la mesure de délais, de débit et/ou de vitesse sanguine.

Chapitre 5 :

Modèle animal d'AIC

et évaluation des outils d'analyse de l'écoulement développés

5 Modèle animal d'AIC et évaluation des outils d'analyse de l'écoulement développés

5.1 Choix du modèle animal

Le succès du choix d'un modèle est en général confirmé ou infirmé de manière rétrospective tant les critères de choix sont variés et les options nombreuses. Les différents modèles animaux ont été décrits et résumés **Tableau 4, page 69**.

Pour notre projet de recherche, nous avions comme objectif que nos expérimentations animales puissent nous permettre de rassembler les données suivantes :

- les données hémodynamiques (pression artérielle et débit) dans le segment d'artère portant l'anévrysme que l'on puisse exploiter lors des études d'écoulement et en particulier pour les simulations numériques.
- un examen d'imagerie vasculaire non invasif destiné à :
    - la reconstruction 3D du volume réaliste « artère porteuse/anévrysme ».
    - la caractérisation morphologique des anévrysmes créés (grand axe du collet, diamètres du sac, volume..).

  Nous avons choisi l'angioscanner pour des raisons de définition spatiale et de simplicité d'accès par rapport à l'ARM.
- des séquences d'imagerie angiographiques numériques soustraites 2D avant et après implantation de stents pour exploiter le logiciel d'analyse d'images

Les contraintes, nombreuses, étaient par ordre décroissant :

- la possibilité d'utiliser du matériel de neuroradiologie interventionnelle disponible sur le marché pour le traitement de pathologies chez l'homme : il fallait donc choisir un modèle animal dont le calibre des artères était adapté ;
- la disponibilité de l'animal ;
- la proximité des appareils d'imagerie (scanner et salle d'interventionnelle) ;
- la possibilité de sédater (et donc de ventiler) l'animal pour éviter tout mouvement intempestif de l'animal. Ceci a impliqué la présence d'un anesthésiste.
- le coût
- le délai avant d'obtenir un modèle d'anévrysme qui soit exploitable.

En faisant les bilans des objectifs d'une part et des contraintes d'autre part, nous nous sommes initialement orientés vers deux choix (le modèle développé chez le lapin et le modèle porcin) puis avons retenu finalement le modèle porcin pour les raisons suivantes :

- la plus grande facilité d'accès au porc au sein du laboratoire Départemental d'Analyses et de Recherche de la Haute-Vienne et ce malgré son encombrement ;
- une meilleure expérience acquise à l'occasion d'expérimentations animales chez le porc [256, 257].

- le fait que l'anévrysme ne soit pas induit (type anévrysme induit par l'élastase du modèle lapin) mais créé, ce qui nous évitait un délai de formation de l'anévrysme et donc offrait la possibilité de réaliser la phase d'expérimentation endovasculaire immédiatement au décours de sa création chirurgicale.

La tendance du modèle porcin à la thrombose précoce et spontanée des anévrysme créés [258] témoignant d'une « biologie » probablement différente de celle de l'homme n'était pas un argument contre le choix de ce modèle. En effet, notre but n'était pas d'observer des phénomènes en rapport avec des processus biologiques (cicatrisation endothéliale, ou thrombo-formation liée à l'hémostase et à la coagulation) mais simplement d'acquérir des images avant et immédiatement après traitement dans une structure géométrique qui se rapproche d'un anévrysme sacculaire et dans laquelle circule un flux sanguin pulsatile.
Le caractère « encombrant » du porc qui, d'un point de vue coût et logistique, complique un suivi et un hébergement prolongé (on observe chez le porc opéré à l'âge de 3 mois environ et pesant 20 kg une prise de poids rapide et très importante dans les mois qui suivent) n'était pas non plus un facteur limitant car l'étude ne nécessitait l'acquisition d'aucune donnée au-delà de la phase endovasculaire (l'animal était sacrifié au décours de l'expérimentation). Enfin, la création chirurgicale, si elle nécessitait une organisation et un équipement spécifique, avait l'avantage de permettre un certain contrôle de la géométrie de l'anévrysme (taille du collet, longueur de la poche) créé, ce qui n'est pas le cas du modèle d'anévrysme chez le lapin [259-261].
Les étapes décisionnelles du choix du modèle animal sont résumées sur la **Figure 47**.

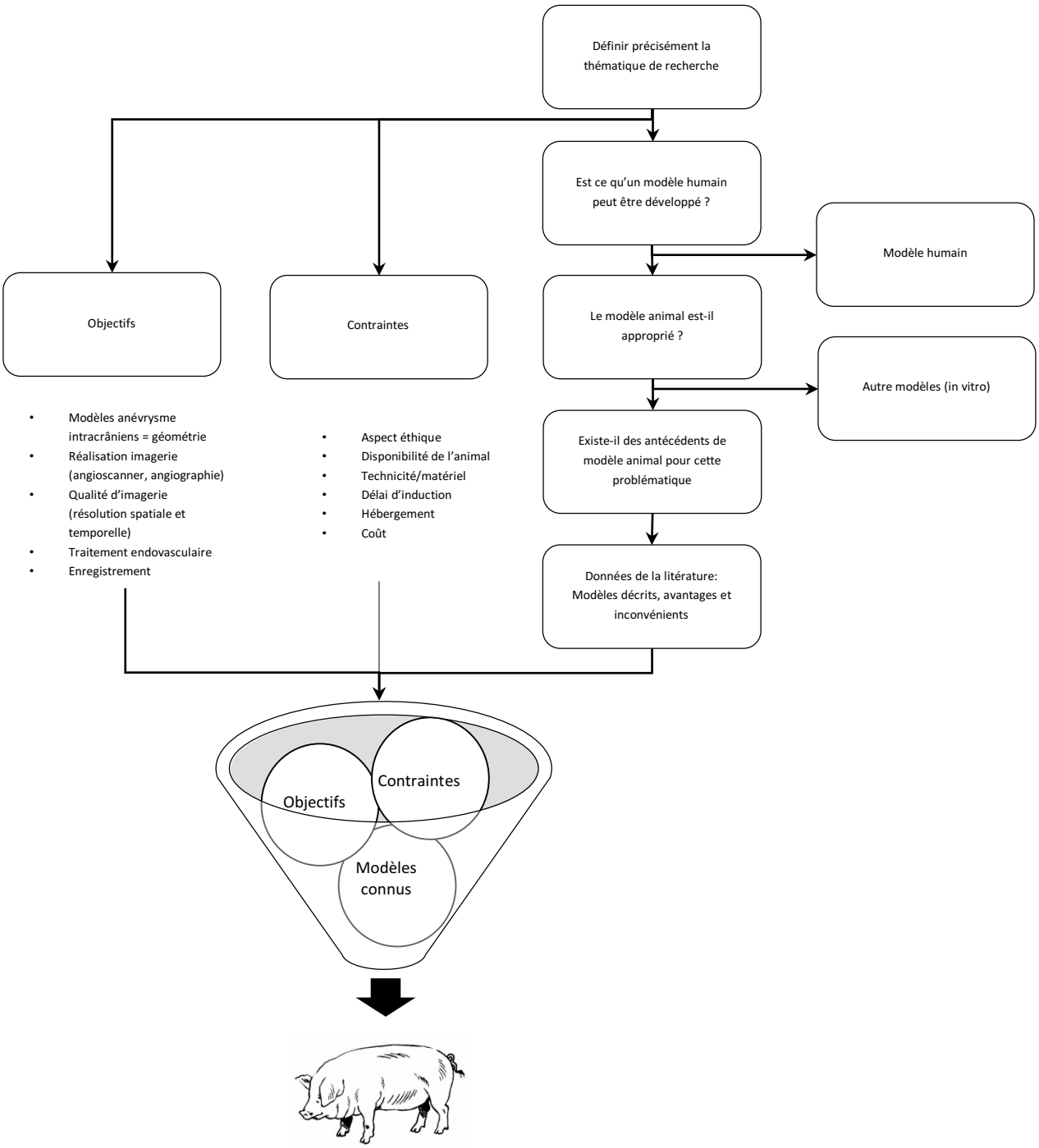


Figure 47 : Choix du modèle porcin d'anévrysme intracrânien

5.2 Chirurgie

Six expérimentations animales ont été réalisées et sont résumées **tableau 7**. Malgré un protocole expérimental relativement « lourd », les expérimentations animales se sont bien déroulées. Cependant, l'expérimentation n°1 n'a pas permis la collection de données angiographiques et hémodynamiques car l'animal est décédé lors de la réalisation de l'angioscanner. Un seul anévrysme a été créé par cochon, à chaque fois sur la carotide commune

gauche. Toutes les données souhaitées (imagerie et hémodynamiques) ont été obtenues pour les expérimentations suivantes.

Cas	Nombre/ Localisation anévrysme	Durée Chirurgie	Caractéristiques Anévrysme				Angio-scanner	Durée TEV	Angiographie	Stent(s)	Paramètres hémodynamiques	Durée totale expérimentation	Commentaires
		(h)	Collet (mm)	petit axe (mm)	grand axe (mm)	volume (mm^3)		heures	(2D 60i/s)		(PA, Débit)	(heures)	
1	1 /CCG	**2,4**	na	na	na	na	Oui	**0**	Non faites	non fait	Non	**5,8**	Problème logiciel de traitement du signal
2	1/CCG	2,8	8,2	9	10,2	672,7	Oui	3,5	4cc/s, 2sec; 1cc/s, 5sec	2 Solitaire™	Oui	8,2	-
3	1/CCG	2,2	7,1	9	17,4	1100	Oui	2,5	0,5cc/s, 5sec ; 1cc/s, 5 sec ; 4cc/s, 2sec ; VS	1 Solitaire™	Oui	7,2	Vasospasme Thrombose partielle anévrysme
4	1/CCG	2	5,35	7,4	11,3	521,2	Oui	2	0,5cc/s, 5sec 1cc/s,5 sec ; 2cc/s, 5sec ; 4cc/s, 2esc	1 Solitaire™	Oui	6,1	-
5	1/CCG	2	7	1,3	1,4	1201	Oui	2	1cc/s, 5 sec 2cc/s, 5sec ; 4cc/s, 2sec	1 FRED™	Oui	5,6	-
6	1 :CCG	1,7	5,5	1	1,4	905	Oui	2	1cc/s, 10 sec ; 4cc/s, 2sec	1 FRED™	Oui	5,3	mouvements cochon

Tableau 7 : Résultats des expérimentations

Les stents dont il est fait mention sont décrits paragraphe 3.1.3 page 92 (Stent Solitaire AB™), et tableau 1 page 63 (Stent FRED).

La durée moyenne des interventions (création de l'anévrysme, mise en place de la sonde de débit) a été de 2,2 heures (min : 1,7 ; max : 2,8), celle de la procédure endovasculaire de 2 heures (min : 0 ; max 3,5). A ces temps « opératoires », il faut ajouter celui de l'angioscanner et surtout les temps de déplacements pour accéder aux différents appareils d'imagerie. Ainsi, la durée moyenne des expérimentations a été de 6,4 heures (min : 5,3 ; max : 8,2). Cette durée a eu tendance à diminuer avec le nombre d'expérimentations réalisées : les durées de chirurgie, de mise en place du matériel de mesure du débit, des déplacements du porc et des procédures endovasculaires ont été progressivement améliorées au fur et à mesure de notre expérience.

5.3 Données hémodynamiques

La courbe de la **Figure 35** donne un exemple des courbes de débit et de pression telles qu'elles ont pu être enregistrée pour le cas n°2.

Les données hémodynamiques des animaux (**Tableau 8)** étaient stables exceptées pour le cas n°5 dont les valeurs de fréquence cardiaque, de débits et de pression étaient nettement supérieures. Ceci provenait d'un problème de sédation.

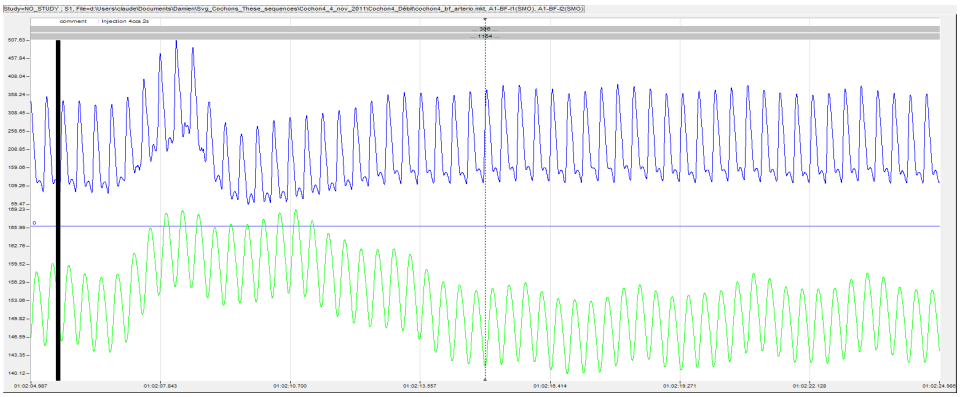


Figure 48 : Enregistrement d'une courbe de débit (courbe bleue) et de pression (courbe verte) après injection d'un bolus de produit de contraste (volume 8cc , débit 4cc/s, activation de l'injecteur au temps marqué par le trait noir). Les méthodes de mesure utilisées sont décrite paragraphe 3.3.1.

Les débits moyens (mesures effectuées sur une durée d'une minute en début d'examen) étaient mesurés entre 123,6 et 268 ml/min (moyenne 180,1 ml/min), ce qui conduisait à des vitesses moyennes situées entre 204 mm/s et 349 mm/s (moyenne 278,9 mm/s). Les variations durant l'examen étaient notables (de 10 à 26% pour le débit moyen).

Enfin les pressions mesurées dans l'artère variaient peu au cours du traitement que ce soit en amont en regard à l'intérieur ou bien en aval de l'anévrysme, et étaient échelonnées entre 124,6 et 148,1 cm H_2O (moyenne 142,8). La pression a été prise, dans 1 cas (cas n°5) au sein de l'anévrysme avant et après stenting par stent FD : aucune modification sensible de la pression n'a été mesurée.

Cas	Fréquence cardiaque	Section moyenne artère (mm^2)	Débit (ml/min)			Vitesses (mm/s)			Pression (cmH_20)		
			Min	Max	Moyenne	Min	Max	Moyenne	Min	Max	Moyenne
2	102	10,6	62,9	291	154,6	98,9	457,5	243,1	119,4	159,8	139,8
3	84	10,1	43,7	277,4	123,6	72,1	457,8	204	110,9	139	124,6
4	112	8,7	44,4	419,7	159,7	85,1	804	305,93	131,6	168,7	148,1
5	120	12,8	146,6	446,9	268,2	190,9	581,9	349,2	102,2	234,5	165,3
6	84	11,1	90,7	374,5	194,6	136,2	526,3	292,2	113	159,1	136,3

Tableau 8 : Débits et pressions expérimentales relevées lors des expérimentations

5.4 Application du logiciel aux cas expérimentaux

Les données recueillies à partir des modèles expérimentaux ont permis le développement et la validation des méthodes de calcul. Les parties suivantes exposent les résultats sur les modèles animaux. Tout d'abord, nous

présenterons les résultats concernant l'analyse des vitesses moyennes qui ont pu être comparées aux vitesses issues de l'expérimentation animale obtenues par le biais de la mesure du débit. La comparaison des courbes, temps-intensité, réalisée dans un second temps, sera brève car l'utilisation des stents différents (FD et non FD) et le faible nombre d'expérimentation (n=5) empêche de conclure avec certitude.

5.4.1 Analyse des vitesses moyennes

a Description des séquences d'angiographie 2D utilisées

Les acquisitions angiographiques 2D ont été réalisées avec des débits différents pour l'injection du produit de contraste :

- Des débits de type « bolus » : les essais de débits ont été nombreux pour finalement retenir principalement le débit de 4 cc/secondes pendant 2 secondes qui permettait une opacification suffisante tout en évitant une saturation trop prolongée par le PC à l'origine d'une perte d'information. Un exemple d'images angiographiques est donné **figure 49**.
- Des débits plus faibles et prolongés (0,5 cc à 1 cc/sec pendant 5 à 10 secondes) qui ne seront pas étudiés ici mais qui ont été réalisés pour obtenir des opacifications vasculaires « non saturantes » durant plusieurs secondes. Sur ces débits, les lignes de flux sont visibles. L'on espère pouvoir traiter ces acquisitions dans une étape ultérieure.

Ce sont les séquences d'angiographie acquises avec le débit de 4cc/s pendant 2 secondes qui ont été utilisées dans le logiciel pour étudier les courbes temps-intensité.

Pour chaque animal, une séquence a été acquise avant puis après implantation de stent, soit deux séquences angiographiques par expérience : une séquence « pre stent » et une séquence « post stent ». Dans le cas n°2, deux stents ont été implantés correspondant donc à trois acquisitions angiographiques : « prestent », « post stent 1 » et « post stent 2 ».

Parmi ces séquences, les nombre minimal d'images prises a été de 430 et le nombre maximal de 969 images (**Tableau 5**). La moyenne d'images par séquence était de 619 images (soit environ 10 secondes d'acquisition).

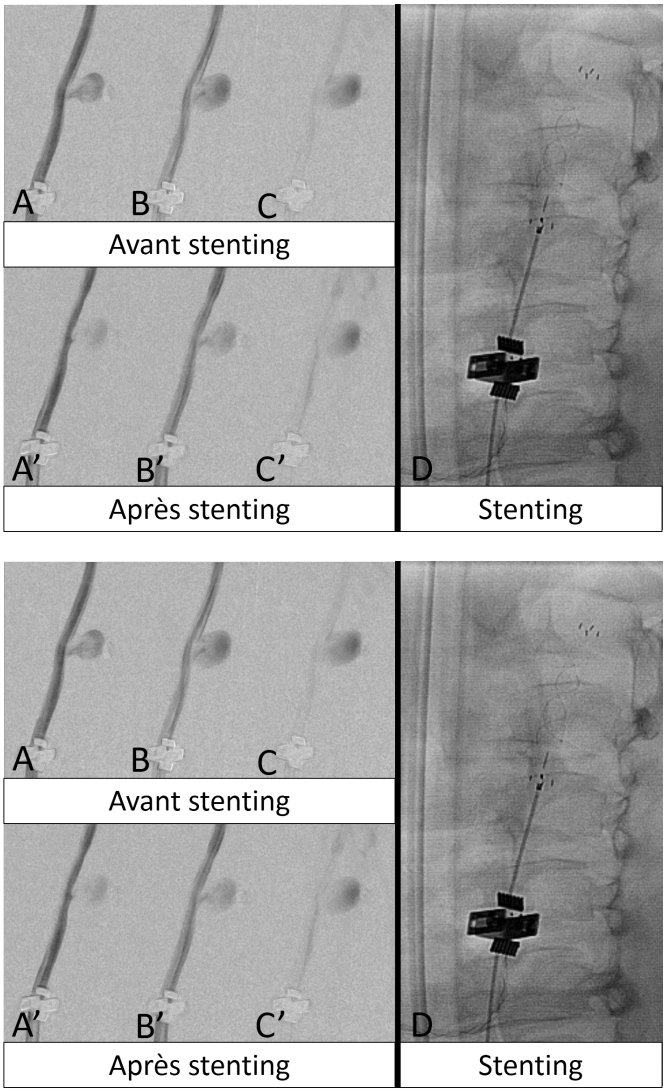


Figure 49: Exemples d'images angiographiques (cas n°6)

A, B et C : opacifications artérielles et de l'anévrysme « pre stenting » à différents moments de l'injection correspondant aux même temps d'opacification (A', B', et C') en période « post stenting ». La quantité de produit qui entre dans l'anévrysme après stenting est moindre D : Phase de stenting. Le stent est visualisé par les torsades radio opaques et les marqueurs distaux

b Vitesses moyennes calculées à partir du débit

Les vitesses moyennes calculées à partir des débits mesurés lors des expérimentations ont servi de valeur de référence auxquelles ont été comparées les vitesses moyennes obtenues à partir du traitement d'image.

Pour chacun des cinq vaisseaux sanguins concernés par l'étude, la surface artérielle moyenne a été calculée en moyennant les valeurs de plusieurs sections (au moins 5) régulièrement espacées sur le segment de l'artère reconstruit en 3D. Les mesures de surface ont été effectuées à partir des reconstructions d'angioscanner à l'aide du logiciel Osirix lite (Pixmeo, Geneva, Switzerland). Puis, les vitesses moyennes ont été estimées à partir des enregistrements continus de débits pendant l'expérimentation en utilisant la relation :

$$Q = v.S$$

où Q est le débit sanguin; V est la vitesse sanguine en cm/sec et S la section moyenne de l'artère qui porte l'anévrysme.

Le marqueur d'évènements sur les courbes temporelles de débit ont permis de synchroniser les séquences angiographiques avec le débit sanguin. Pour chaque séquence angiographique, nous avons sélectionné la portion d'enregistrement du débit correspondante à l'injection et d'une durée égale à la durée de l'acquisition. Ces portions de courbes de débit en fonction du temps sont marquées par des fluctuations liées entre autres à l'augmentation du débit suite à l'injection du bolus en début d'acquisition.

Les vitesses moyennes ont été estimées pour différents intervalles des courbes de débits et donc différents débits moyens (Intervalles A, intervalle B et intervalles A+B de la **Figure 50**).

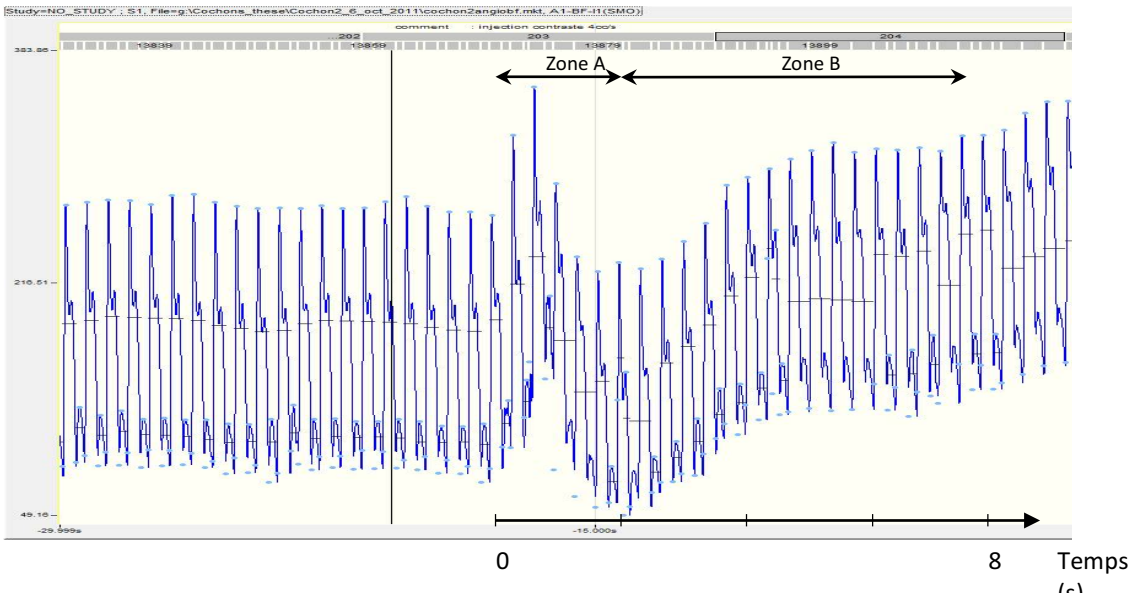


Figure 50 : Courbe de débit lors de l'injection du produit de contraste au débit de 4cc/s pendant 2 secondes (cas n°2).

La comparaison des moyennes par un test-T de Student (seuil de significativité $p \leq 0,05$) permet de constater l'absence de modification significative des vitesses et ce quel que soit l'intervalle de débit ou bien la valeur de débit considéré (**tableau 9**). Cependant, pour limiter les perturbations de flux sanguin, engendrées par l'injection du produit de contraste, nous n'avons retenu que les vitesses moyennes calculées dans l'intervalle B pour valider les résultats de calcul obtenus par le programme.

Cas	Débits (cc/s)	Vitesses moyennes pre stent (mm/s)			Vitesses moyennes post stent (mm/s)		
		Intervalle A	Intervalle B	Intervalle A + B	Intervalle A	Intervalle B	Intervalle A + B
2	4	309,5	318,5	273,5	288,9	300,1	259,1
3	4	205,9	178,4	153,4	207,2	180,3	203,6
	1	110,9	167,9	148,3	-	-	-
4	4	505,3	402,7	393,4	526	409,8	392,2
	2	453,6	403,5	388,1	470,9	444,8	403,5
5	4	332,9	488,9	453,4	448,3	431,9	416,2
	2	371,4	474,9	448,8	427,8	482,9	448,2
	1	-	-	-	442,9	476,4	468,8
6	4	393,1	363,8	338,7	291,5	268,8	274,7
	1	311	349,4	334,4	252,2	220	245,2

Tableau 9 : Vitesses moyennes estimées à partir des mesures de débit expérimentales

c *Tracés des courbes delta T/distance*

Nous nous sommes intéressés au calcul de Δt des distances variables des ROIs. Cette étape a été effectuée pour l'ensemble de cas et pour différents débits. A chaque fois, les valeurs ont pu être ajustées à une droite avec une très bonne précision. La pente de la droite ($\Delta x/\Delta t$), autrement dit la vitesse moyenne est donc globalement constante. La courbe de la **Figure 51** rassemble les points (Δt, Δx) pour 6 distances différentes.

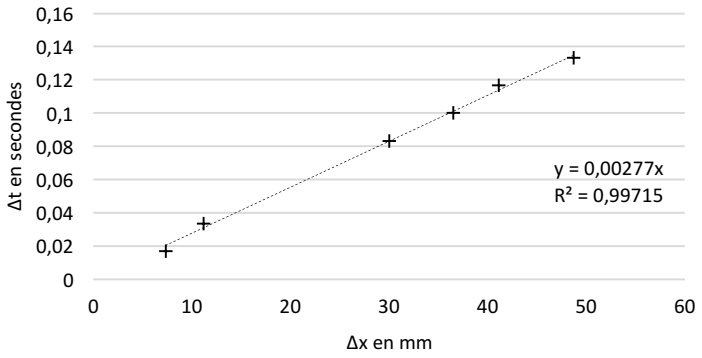


Figure 51 : Calcul de Δt pour différentes valeurs de Δx (Cas 4)

Cependant, pour le calcul de la vitesse, Δt demeure le paramètre le plus incertain. D'une part, il dépend du choix de la méthode de recalage des courbes TI : rappelons que, dans notre travail, nous avons choisi de minimiser le carré moyen des erreurs pour calculer TI. D'autre part, Δt est fortement influencer par la fréquence d'acquisition (f_{ech} , fréquence d' échantillonnage) des images angiographique.

Pour ce qui est du recalage des courbes, la détermination de Δt La synchronisation des courbes ne peut se faire que de façon discrète par pas de temps égale 1 / f_{ech}.
Illustrons ce retentissement en partant de la définition de la vitesse moyenne :

$$v = \frac{\Delta d}{\Delta t} = \frac{\Delta d}{Ecart \times \frac{1}{f_{ech}}} = \frac{\Delta d \times f_{ech}}{Ecart}$$

où l' « Ecart » est la valeur de la translation permettant de recaler les deux courbes TI.
On en déduit, d'après l'équation ci-dessus, qu'à distance constante et écart constant les vitesses sont susceptibles de varier d'un facteur de 1 à 30 entre des acquisitions réalisées à 2 i/s, à 6i/s, à 30 i/s ou bien encore à 60 i/s.

A vitesse constante du sang, du fait de l'échantillonnage des images nous ne pouvons mettre en évidence qu'un déplacement minimal du sang. Par exemple, en fixant à 30 cm/s la valeur de la vitesse moyenne (valeur issue de l'expérience tableau 8), le seuil de perception du déplacement ne peut être inférieur à 0,5 cm pour une acquisition à 60 i/s. Il existe donc pour chaque cas, une distance seuil en deçà de laquelle Δt sera constant (**Figure 52**). En dessous de cette distance, qui varie en fonction des conditions hémodynamiques, le calcul de la vitesse conduit à des aberrations.

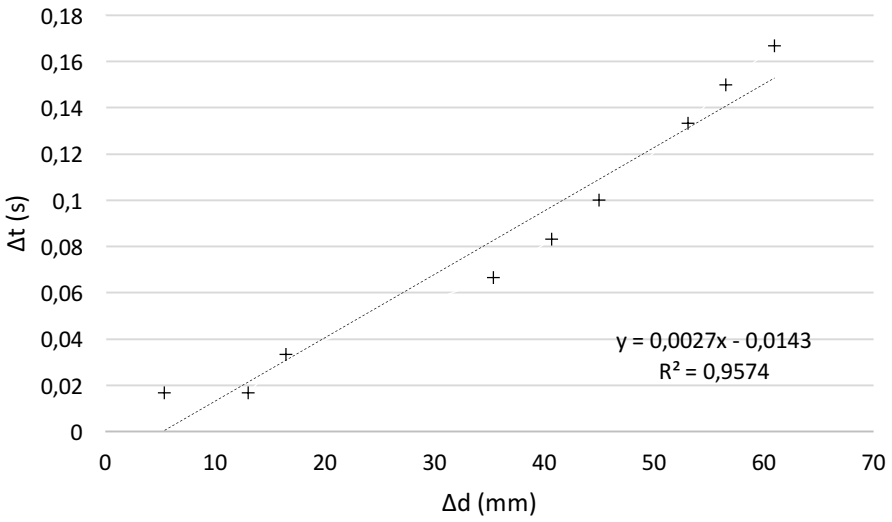


Figure 52 : Evolution de Δt en fonction de Δd de la distance inter ROIs (cas 2). Les deux premier points pourtant séparés d'environ 8 mm affichent le même Δt

d Vitesses moyennes calculées à partir de l'algorithme et comparaison aux valeurs expérimentales

Deux positionnements différents des ROIs ont servi aux calculs (**Figure 53**):

- 1ère configuration : les ROIs sont placés à une certaine distance de part et d'autre de l'anévrysme
- 2ème configuration : les ROIs sont placés tous deux en aval de l'anévrysme.

Par la suite, on définira également :

- V : vitesse moyenne issue des expérimentations
- V1 : vitesse moyenne pour la configuration A, **Figure 53**
- V2 : vitesse moyenne pour la configuration B, **Figure 53**

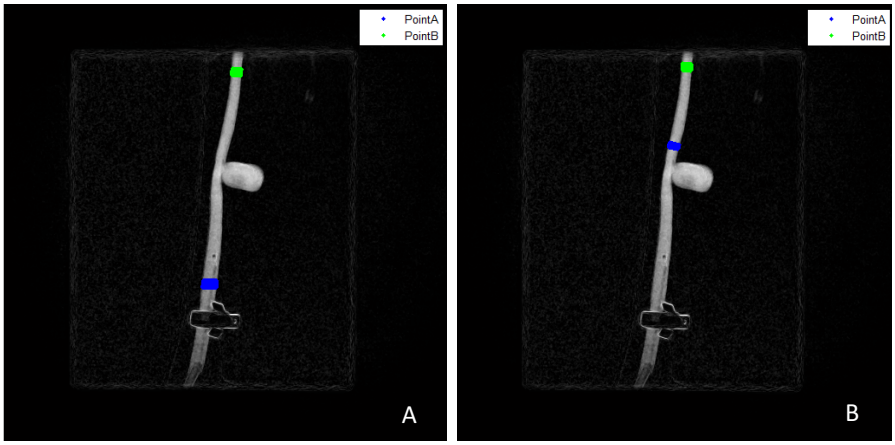


Figure 53 : Positionnements des ROIS pour le calcul de V1 et V2 (cas 4)

Les vitesses moyennes ont été calculées sur les séquences d'imagerie pre et post stenting aux différentes valeurs de débits puis comparées aux valeurs de vitesses mesurées à partir du capteur de débit, pour les séquences correspondantes.

Les résultats sont rassemblés dans les **Figures 55 à 57.** Pour chacune des figures, sur l'axe horizontal, sont représentés les identifiants des cas expérimentaux. Pour chaque cas, les valeurs de vitesses (axe des ordonnées situé du côté gauche du graphique) sont calculées selon trois méthodes différentes : le premier axe vertical désigne la vitesse moyenne déterminée à partir du débitmètre (la vitesse de référence), la seconde V1 (calculée sur toute la longueur de l'artère) et la troisième V2 (calculée sur le segment situé en aval de l'anévrysme). L'axe des ordonnées situé à droite du graphique représente, quant à lui, l'erreur relative calculée entre les vitesses mesurées par le capteur et celles calculée par le logiciel, pour les différentes valeurs de Vitesses V1 et V2.
Chaque figure rapporte les mesures de vitesses réalisées pour des dépits identiques (**Figure 55** : 1cc/s pendant 5 secondes, **Figure 56** : 2cc/s pendant 5 secondes, **Figure 57** : 4cc/s pendant 2 secondes).

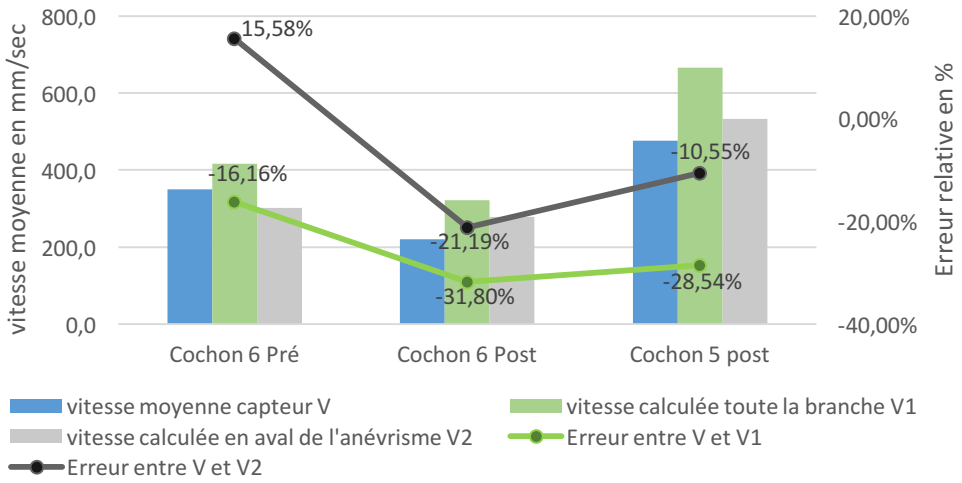


Figure 54 : Comparaison vitesse calculée et vitesse mesurée pour injection à 1cc/s

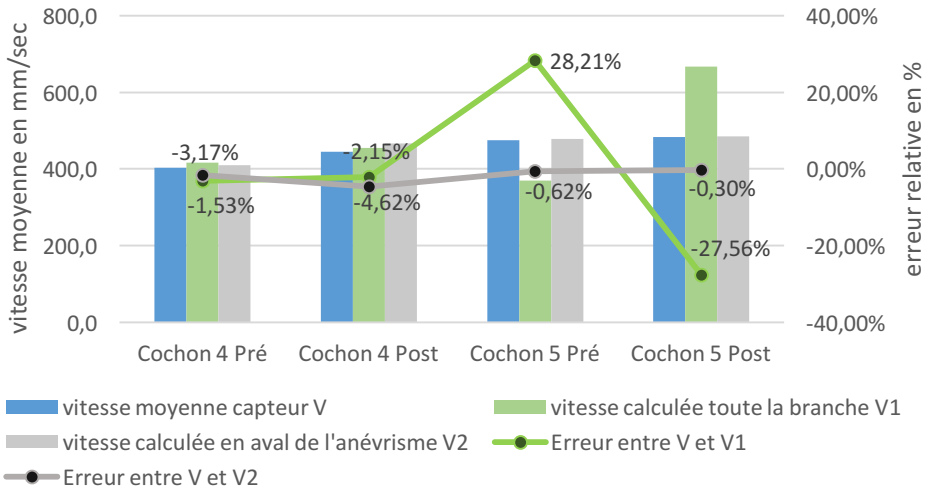


Figure 55 : Comparaison vitesse calculée et vitesse mesurée pour injection à 2cc/s

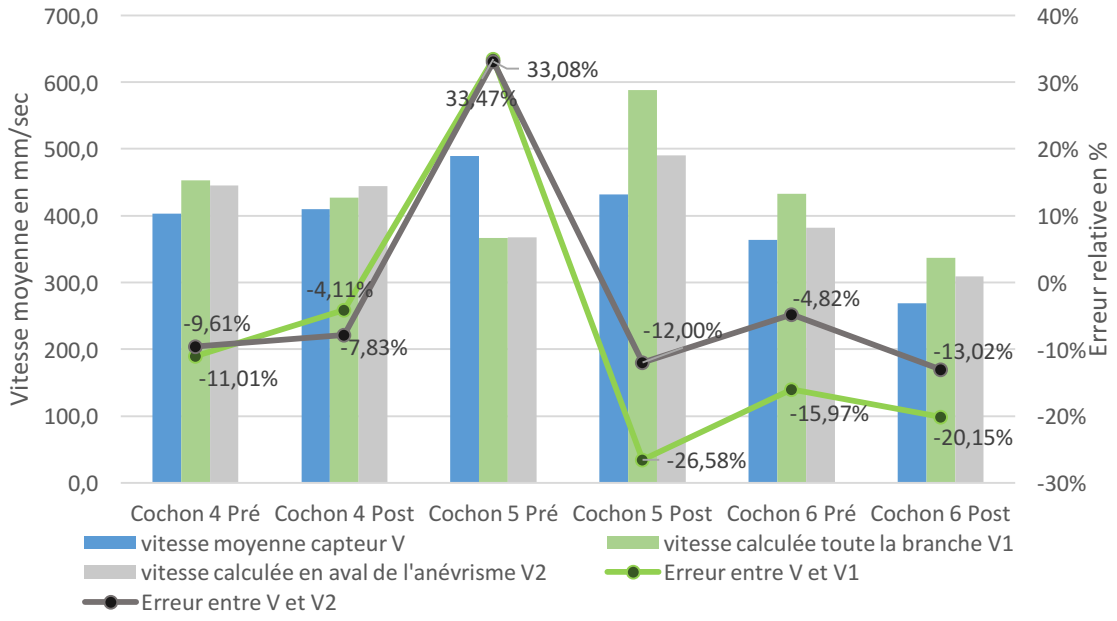


Figure 56 : Comparaison vitesse calculée et vitesse mesurée pour injection à 4ccs

Le **tableau 10** présente les erreurs moyennes entre V et V1, puis entre V et V2, calculées pour chaque vitesse d'injection du produit de contraste.

	Débits		
Moyenne	1cc/s	2cc/s	4cc/s
Erreur V - V1	-25,50%	15,27%	18,55%
Erreur V - V2	15,77%	1,77%	13,39%

Tableau 10 : Tableau des erreurs moyennes, pour chaque vitesse d'injection du PC

e Discussion concernant la mesure de vitesses moyennes

Plusieurs remarques méritent d'être soulevées suite à ces mesures. La première est liée au fait que la présence du cathéter porteur au sein de la lumière et l'injection du produit de contraste modifie inévitablement le flux sanguin physiologique et augmente, de fait, la vitesse évaluée. Elle est donc, de base, surestimée par rapport aux valeurs physiologiques. D'après Mulder et al., l'injection conduit à une augmentation du débit non négligeable d'environ 10% [262].

La méthode développée, dans notre approche, pour calculer la vitesse moyenne permet une approximation satisfaisante comparée aux valeurs de référence. L'erreur de mesure paraît être plus fréquemment être une surestimation qu'une sous-estimation de la vitesse de référence. Les mesures ont pu être réalisées quel que soit le débit et il ne semble pas, autant que l'on puisse en juger, qu'il y ait une valeur de débit qui soit associée à une

bien meilleure précision. Il semble exister, néanmoins, une tendance en faveur du bolus à 2cc/s (durée 5 secondes).

On pourrait s'étonner de cette tendance car un débit de type « bolus » (important et de courte durée comme c'est les cas du débit de 4cc/s pendant 2s) est associé à une courbe TI caractérisée par une brusque ascension suivie d'une phase de décroissance rapide, ce qui aurait dû conduire, intuitivement, à une détermination plus précise de Δt. A l'inverse, un débit plus faible et plus prolongé (1 ou 2 cc/s pendant 5 secondes) à l'origine d'une courbe TI plus plate et plus longue aurait dû être associé à une moindre précision de Δt. Ceci ne ressort pas de façon évidente des données du **tableau 9.**

La position du cathéter, étudiée indirectement dans notre travail par le calcul de vitesse V1 et V2 (la ROI proximale est déplacée vers l'aval) pourrait expliquer ce résultat. Un cathéter plus éloigné du site de mesure permet que la concentration du produit de contraste soit plus homogène et que la lecture de la vitesse ne se fasse pas trop proche de l'extrémité du cathéter où le contraste sort sous pression. En effet, pour une injection du produit de contraste, à partir d'un cathéter de diamètre 2,2 mm, les vitesses d'injections associées aux valeurs de débit 1cc/s, 2cc/s et 4cc/s sont respectivement 263,2 mm/s, 526,4 mm/sec et 1052,8 mm/sec.

Dans notre cas, considérant théoriquement la vitesse moyenne du sang chez le porc à 500 mm/sec, une injection du produit de contraste à 2cc/sec serait plus adaptée puisque le flux serait moins perturbé, les valeurs de vitesses des fluides mélangés étant proches. Cette hypothèse peut également être validée de par le fait que, comme le montre le **tableau 9**, les erreurs relatives entre V et V1, puis entre V et V2 sont sensiblement plus faibles lorsque le produit de contraste a été injecté à un débit de 2cc/s.

Une distance de l'extrémité du cathéter du site de mesure de la vitesse sanguine d'environ dix diamètres de l'artère étudiée est recommandée par certains auteurs [263] de même que l'utilisation de débits d'opacification peu élevés par rapport au débit estimé de l'artère. Expérimentalement, nous retrouvons ces résultats car l'erreur la plus faible (1,77%) a lieu pour un débit similaire à celui du sang et une mesure de la vitesse réalisée plus à distance du micro cathéter.

Le cas 5 échappe à la règle, puisque contrairement à la tendance générale, les vitesses calculées, dans ce cas, sont sous-estimées par rapport aux vitesses mesurées, de même que les erreurs relatives associées à ces variables sont les plus importantes. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que la branche du vaisseau sanguin de ce cochon contienne de nombreux spasmes. L'estimation de la vitesse mesurée à partir du débitmètre étant fonction de la section de l'artère, les résultats obtenus à la suite de cette opération sont biaisés.

Enfin, comme nous l'avons évoqué, pour un débit trop faible, la structure anatomique n'est pas suffisamment opacifiée et le signal, de mauvaise qualité, ne permet pas à l'algorithme de déterminer un Δt. C'est la raison pour laquelle de nombreuses séquences acquises pour des débits d'injection à 1cc/s et 2cc/s ne sont pas présentées ici, les calculs n'ayant pas pu être effectués car les vaisseaux n'étaient pas suffisamment opacifiés.

5.4.2 Analyse de la modification de flux après stenting

a Comparaison des paramètres pre et post stenting liées aux courbe temps intensité

Concernant les anévrysmes traités par stent NFD, la comparaison des moyennes des valeurs des paramètres des Courbes TI (après ajustement par une fonction gamma) ne montre pas de différence avant et après stenting (**tableau 11**). Les stents non FD, très poreux, ne modifient donc pas le flux. Ceci est illustré par les courbes TI pre et post stenting quasi superposables après implantation d'un stent NFD dans le cas n°4 **Figure 57**.

	Pre	Post	Pourcentage de modification (%)	p
Imax	100,0	95,2 ± 13,5	14,8	0,70
TTP (s)	1,12 ±0,01	1,03±0,1	8,0	0,50
FWHM (s)	2,89 ±2,8	2,9±0,4	-0,3	0,30
MTT (s)	2,6 ±0,3	2,6 ±0,4	-0,1	0,50
IS	26,3 ±1,1	27,5 ±4,3	-4,5	0,80
OS_{Mean}	-3,0 ±0,2	-3,0±0,7	-0,3	0,40
OS_1	-3,8±0,4	-3,7 ±0,8	2,6	0,60
OS_2	-3,4 ±0,2	-3,5 ±0,1	4,2	0,40
OS_3	-1,6 ±0,1	-1,8 ±0,7	-12,5	0,70
AUC	1901,3 ±185,2	1771,1 ±251,8	6,8	0,40
WIA	441,5 ±44,1	386,4 ±65,4	12,5	0,80
WOA	1459,7 ±159,1	1384,6 ±195,9	5,1	0,50

Tableau 11 : Moyennes, déviation standard et pourcentage de modification des paramètres de temps intensité des anévrysmes traités par stent NFD

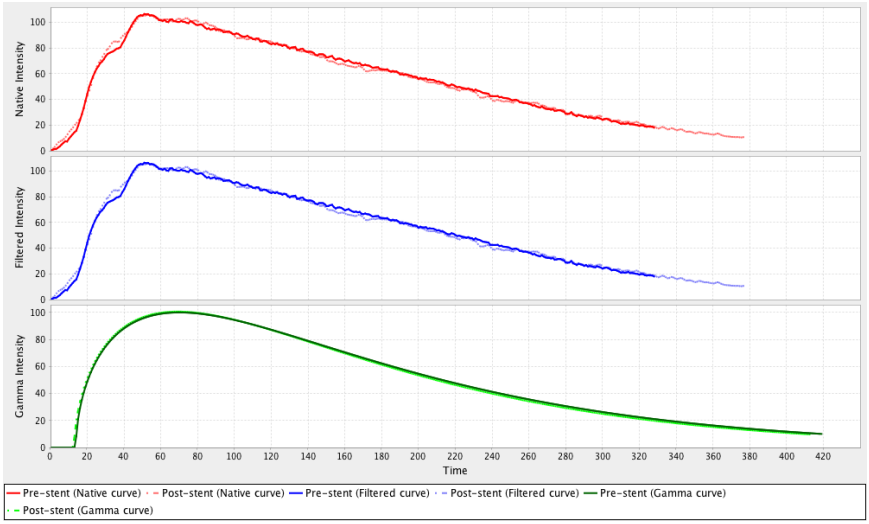


Figure 57 : Illustrations de l'absence de modification de flux par un stent NFD

A l'inverse, dans les deux cas pour lesquels le traitement s'est basé sur un stent FD, on a constaté une modification importante de l'amplitude et de la forme des courbes (**Figure 58**) qui se traduit par des pourcentages de modifications très nettement majorés par rapport au traitement par stent NFD (**Tableau 12**). Une analyse statistique n'aurait pas de sens mais il n'en demeure pas moins que les constatations issues des expérimentations laissent à penser que cette méthode d'analyse du flux pourrait être discriminante sur un plus grand nombre de cas.

	Pre	Post	Pourcentage de modification (%)	p
Imax	100,0	69,1 ± 15,1	30,9	-
TTP (s)	2,4 ±0,9	4,2±4,65	-76,8	-
FWHM (s)	8,8 ±7,4	8,0±8,2	8,4	-
MTT (s)	8,12 ±7,2	6,8 ±6,8	15,8	-
IS	16,3 ±2,5	9,1 ±9,3	44,1	-
OS_{Mean}	-1,4 ±0,9	-1,3±1,3	7,1	-
OS_1	-2,1±2,1	-1,9 ±1,6	10	-
OS_2	-1,5 ±0,9	-1,5 ±1,5	4,2	-
OS_3	-0,6 ±0,1	-0,6 ±0,7	1,0	-
AUC	4801,6 ±3882,6	3409,7 ±3629,0	19,1	-
WIA	1027,2 ±517,4	1249,0 ±1502,9	-21,5	-
WOA	3774,3 ±3365,1	2160,7 ±2126,1	42,8	-

Tableau 12 : Moyennes, déviation standard et pourcentage de modification des paramètres de temps intensité des anévrysmes traités par stent NFD

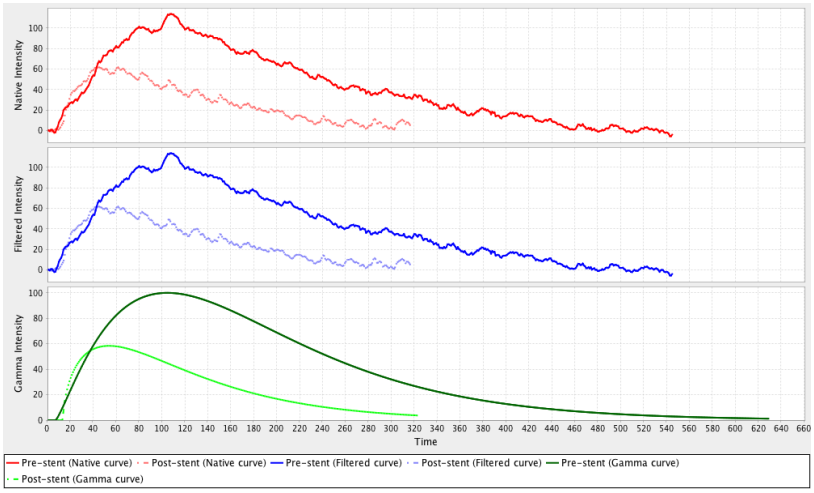


Figure 58 Illustrations des modifications de flux par un stent FD (cas n°5)

b Discussion concernant la modification de flux après stenting

L'absence de modifications de flux après stent NFD est mise en évidence par le biais de l'analyse des cas expérimentaux à l'aide des courbes temps/Intensité. Des résultats similaires avaient été retrouvés chez l'animal [264] et chez l'homme [265].

La tendance à l'aplatissement de la courbe après mise en place d'un stent FD traduisant une entrée moins importante (en quantité de produit de contraste : I_{Max} diminue), plus lente (une vitesse d'entrée diminuée : IS diminue) et une recirculation du produit de contraste entré à l'intérieur de l'anévrysme qui est très progressivement relargué (OS également diminuée).

5.5 Etude de faisabilité des simulations numériques d'écoulements au sein de l'anévrysme

Les simulations numériques ont été réalisées sur le cas expérimental n°2. Ces simulations réalisées avec l'aide de Mr Zaher Kharboutly ont fait l'objet d'une communication [266].

5.5.1 Segmentation et reconstruction

La géométrie de plusieurs anévrysmes de cas expérimentaux (cas 2 et cas 4) a été obtenue après importation des images natives des angioscanner considérés et traitement de celles-ci par le logiciel Scanip (Simpleware ltd, Exeter, UK). Afin de ne pas travailler sur un volume vasculaire de trop grande taille qui entrainerait, à terme, des temps de calculs trop importants, nous avons débuté par une étape de réduction du volume d'intérêt. Cette étape s'effectue grâce à une fonction « crop » qui permet de réduire le volume en hauteur, en largeur et en profondeur. Une portion d'artère d'une certaine longueur a été laissée avant et après l'anévrysme : « avant » afin de laisser s'installer le flux sanguin, dans les conditions souhaitées, une fois entré dans le modèle et « après » afin de le stabiliser une fois qu'il a quitté l'anévrysme. En effet, cette distance est nécessaire si l'on souhaite imposer une pression nulle à la sortie du modèle : un gradient de pression trop important lié à une distance trop courte pourrait avoir une influence néfaste sur les calculs.

Cette étape a permis d'exclure le débitmètre responsable d'artéfacts sur l'angioscanner du fait d'éléments métalliques qu'il contient. La section de la région d'intérêt a été réalisée perpendiculairement à l'axe de l'artère.

Un seuillage automatique et des outils conviviaux (« floodfill » tools) sont ensuite appliquées pour extraire la région d'intérêt. Un filtre passe-bas de type Gaussien permettent de lisser la surface a été utilisé après lors de cette étape (**Figure 59**).

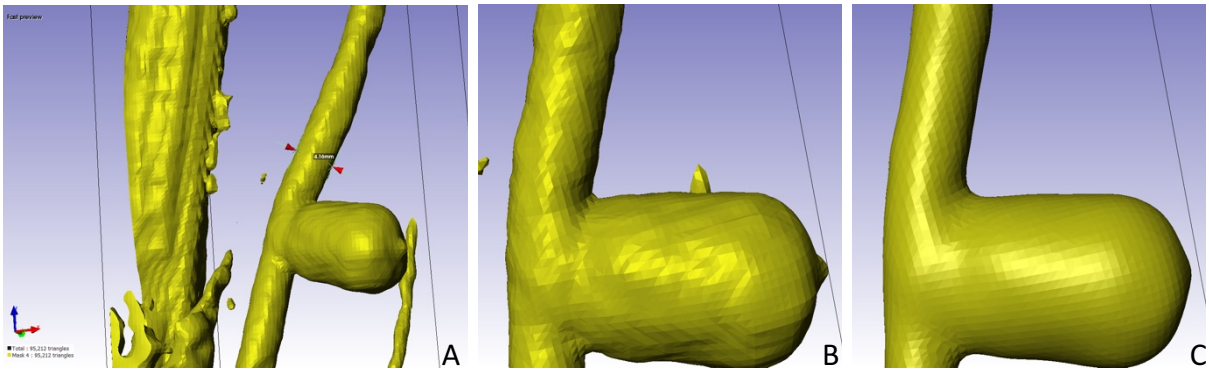


Figure 59 : Segmentation et reconstruction 3D (cas n°4).

A : Après seuillage ; B : Après réduction et re-échantillonnage ; C : Après application d'un filtre gaussien.

Les simulations numériques d'écoulement n'ont été réalisées que sur le cas n°2.

5.5.2 Maillage

Cette étape a été effectuée grâce au logiciel Tgrid (Ansys, Canonsburg, PA, USA). Cela a permis de générer un maillage surfacique puis volumique hybride (**Figure 60**). L'évaluation de la qualité du maillage affichait une skewness de 0,84 au plus, ce qui restait acceptable (**Annexe 8.9**).

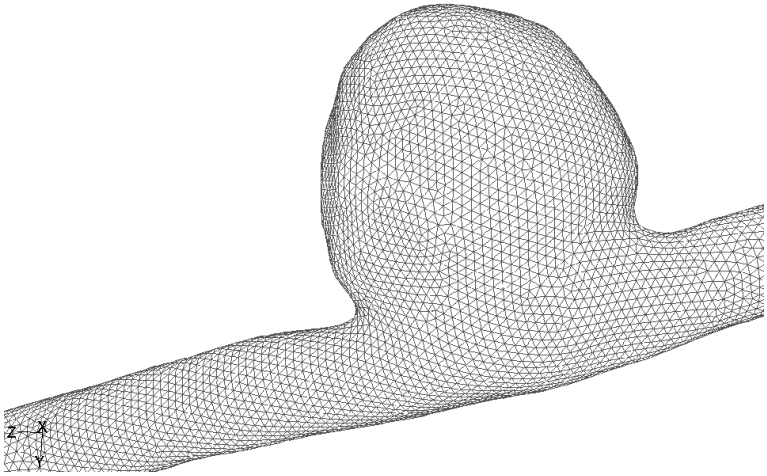


Figure 60 : Maillage hybride surfacique obtenu avec T-grid (Cas n°2).

Le maillage a été affiné à proximité des parois pour apporter plus de précisions au calcul des contraintes de cisaillement pariétales (**Figure 61**).

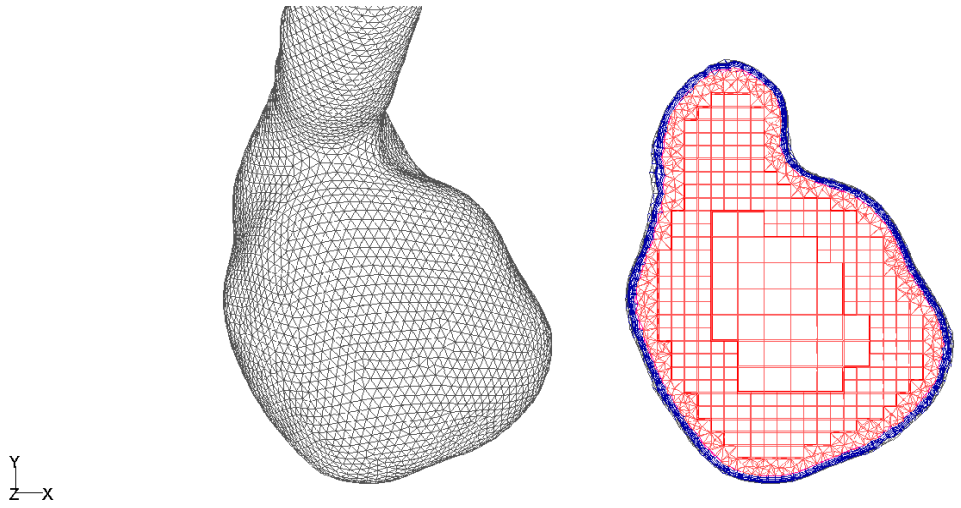


Figure 61 : Maillage de surface vu sous un autre angle et coupe au niveau du collet mettant en évidence des éléments géométriques tétraédriques plus petits à proximité de la paroi.

5.5.3 Simulations numériques d'écoulement

Le logiciel Fluent 14® a été utilisé pour résoudre les équations de Navier-Stokes traduisant le comportement du flux sanguin au sein du modèle biomécanique « maillé » et des conditions décrites ci-dessus (cas n°2). On a admis que le sang présente un flux laminaire sur la totalité du cycle cardiaque et qu'il a été par ailleurs assimilé à un fluide Newtonien ayant une viscosité de 4.10^{-3} Pa.s et une densité de 1050 kg.m^{3}. Les propriétes visco-élastiques de l'artère ont été négligées ; l'artère est donc, par hypothèse, rigide sans interaction fluide/structure. Une vitesse nulle à la paroi est attendue (condition de mur non glissant, no-slip condition en anglais).

Pour ce qui est des conditions d'entrée dans le système (inlet), une onde de débit pulsatile modélisée à partir des mesures expérimentales (**Figure 62**) a été appliquée. En ce qui concerne les conditions de sortie (outlet), la pression a été laissée libre au niveau de la section de sortie.

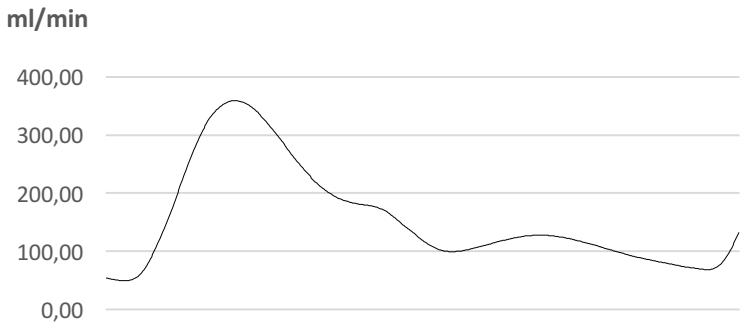


Figure 62 : Onde de débit au cours d'un cycle cardiaque (Cas n°2)

5.5.4 Résultats et visualisation

Les champs de vitesses et de pressions ont été obtenus après résolution de calculs. Les résultats numériques ont été post traités à l'aide du logiciel Ensight® (Computational Engineering International, Apex, North Carolina) pour être visualisés.

Les résultats ont mis en évidence un profil parabolique des vitesses dans l'artère porteuse. Au niveau des zones d'intérêt le jet entrant se traduit par une zone d'impact privilégiée localisée sur la partie distale du collet de l'anévrysme. La visualisation de lignes de courant a mis en évidence un large vortex qui selon la **Figure 63** apparaît dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.

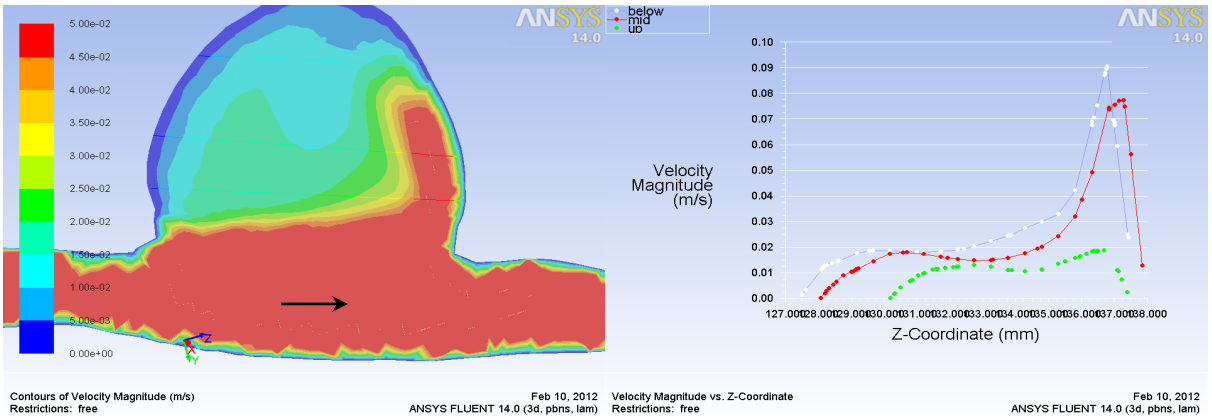


Figure 63 : Profil de vitesses obtenu dans un plan de coupe longitudinal de l'anévrysme (cas n°2). La flèche noire indique le sens du flux.

Les vitesses maximales étaient relevées au niveau de la partie distale du collet puis diminuaient quand le flux progressait vers le dôme. Les valeurs de vitesses observées alors au sein de l'anévrysme étaient globalement diminuées d'un facteur 10 : des valeurs basses étaient observées pendant la diastole et des valeurs élevées pendant la systole (**Figure 64**).

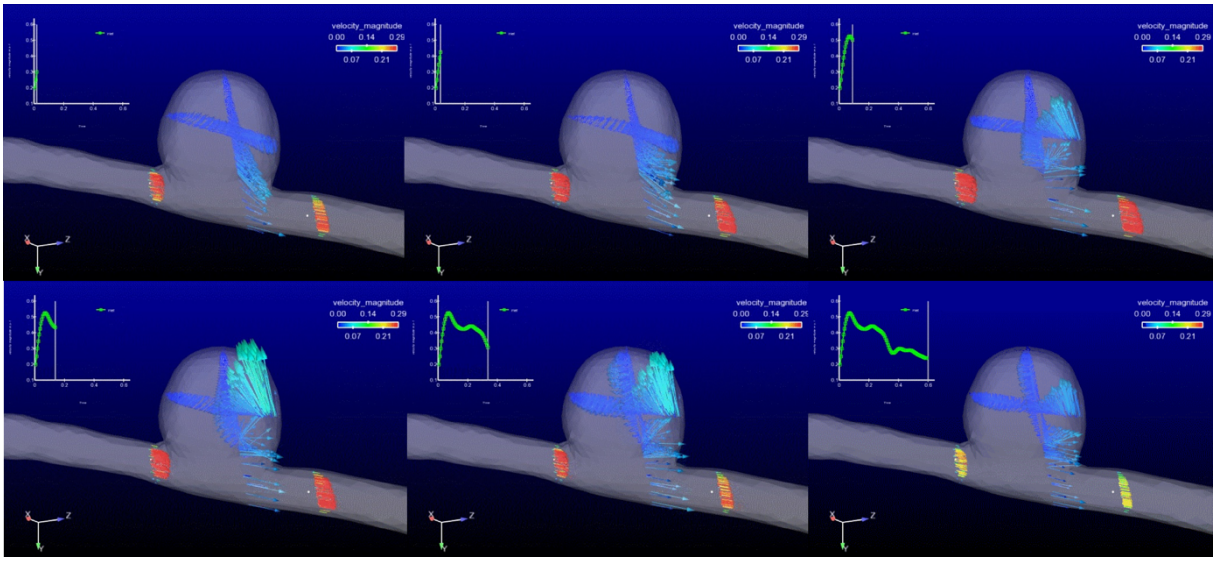


Figure 64 : Vecteurs vitesse visualisés au sein de deux plans de coupe dans la région du flux entrant. La courbe verte en haut à gauche simule l'onde de débit et permet d'apprécier l'évolution des vélocités en fonction de la systole et de la diastole.

La description qualitative du flux permise par les études numériques correspond à la perception du flux sur la séquence angiographique du cas modélisé réalise avant stenting. Les valeurs de vitesses sont inférieures à celles mesurées. Les contraintes de cisaillement ont été évaluées à 20 Pa au niveau de la zone d'impact ; elles étaient proche de 0 au niveau du dôme anévrysmal.

5.5.5 Conclusion concernant les simulations numériques

Les simulations numériques ont été réalisées sur le modèle d'AIC de paroi latérale et, pour ce qui est des résultats qualitatifs, sont comparables à ceux de la littérature retrouvés dans des modèles simples d'anévrysme sphérique appendu à la paroi latérale d'un cylindre, ce qui ressemble fortement à la géométrie du cas 2 étudié [125, 128]. Les résultats des vitesses et des contraintes de cisaillement sont difficiles à comparer car nous n'avons pas retrouvé d'étude de simulations numériques issue d'expérimentation animale telle que la nôtre (que ce soit le porc ou le chien).

Il a été particulièrement intéressant de comparer les résultats des simulations numériques avec les images angiographiques. La similitude des lignes de courant était attendue mais reste néanmoins frappante : les images extraites des simulations numériques et de la séquence angiographique avant stenting ont été assemblées et mises en correspondance à différents temps pour illustrer ce résultat (**Figure 65**).

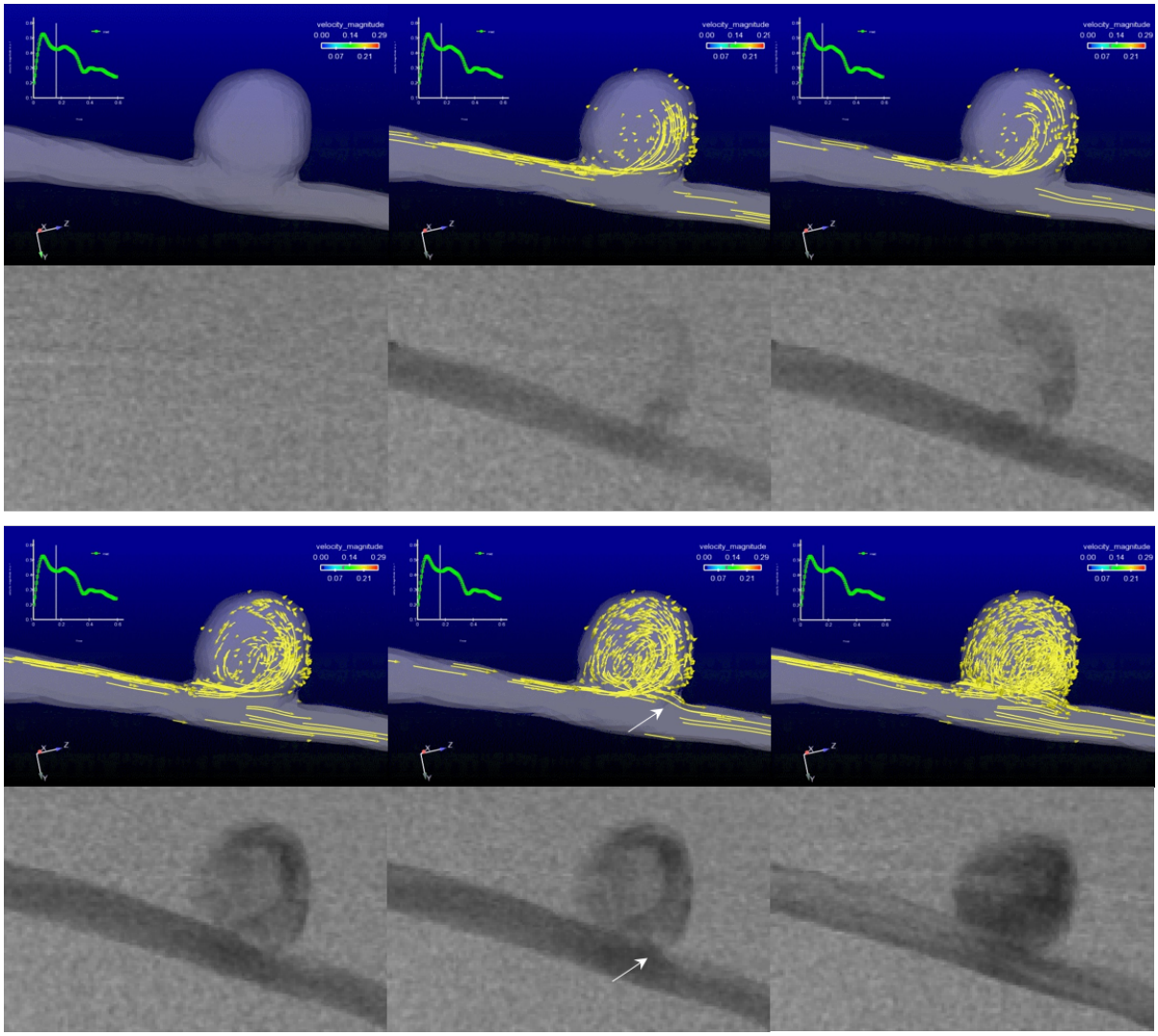


Figure 65 : Mise en correspondance des lignes de courant visualisées après simulations numériques d'écoulement et des séquences angiographiques 2D. Les flèches blanches soulignent un endroit particulier de modification de direction d'une ligne de courant sur la CFD qui est remarquablement visible sous la forme d'une frontière de même contour entre deux régions d'intensités de gris différentes.

Dans le cas que nous avons analysé avec des simulations numériques (cas 2), la comparaison des lignes de courant issues des simulation numériques paraît bien concorder avec la visualisation des lignes de courant visible sur l'angiographie.

5.6 Discussion et perspectives

5.6.1 Intérêt d'un modèle animal d'AIC

Malgré certains reproches faits au sujet de l'utilisation de modèles animaux, le développement final d'un dispositif déjà validé en condition in vitro peut nécessiter, avant son implantation chez l'homme, une évaluation dans un milieu plus complexe qu'un banc d'essai : les modèles animaux remplissent cette fonction. Au sein de cette phase de tests précliniques, l'implantation in vivo des DM, offre l'avantage incomparable d'offrir une première évaluation, non pas uniquement de la sécurité, mais aussi de la performance d'un DM dont l'effet, reposant parfois sur un concept nouveau, n'a parfois jamais été éprouvé.

Le domaine de la neuroradiologie interventionnelle est un domaine qui démontre, depuis des décennies, sa capacité à évoluer et sa part toujours plus importante dans la prise en charge des pathologies vasculaires cérébrales. Ce développement est très étroitement associé à celui des DM : citons à nouveau le coil, puis le stent FD et plus récemment les DM de thrombectomie mécanique [254].

Le recours à des modèles animaux dans ce domaine s'est accru parallèlement à cette évolution ce dont témoigne le nombre d'articles publiés à ce sujet ces dernières années (**Figure 66**).

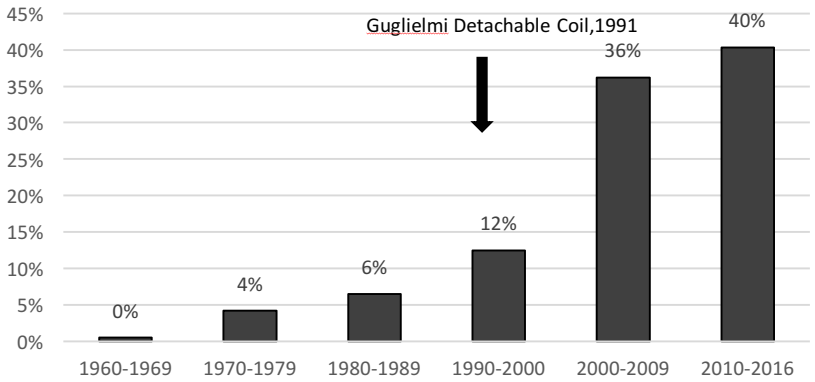


Figure 66 : Nombre de publication sur le sujet des modèles animaux d'AI (MESH : intracranial ; aneurysm ; animal ; model) dans la littérature depuis 1960.
La flèche noire marque l'introduction du coil détachable en 1991 qui a révolutionné le traitement endovasculaire des AI [8].

Nous avons souhaité par ce travail accompagner le développement de modèles animaux en ce qui concerne la pathologie anévrysmale. Le modèle d'anévrysme porcin avait déjà été décrit mais nous avons « optimisé » ce modèle en proposant de façon reproductible la création d'un modèle d'AIC, l'acquisition d'une imagerie volumétrique, de séquence angiographiques et des paramètres de pression artérielle et de débit au sein de l'artère porteuse.

Ce travail de recherche s'inscrit également dans le projet de MICE (Médecine Imagerie Chirurgie Expérimentale) porté par le CHU de Limoges (Pr C. Mounayer, Pr C. Yardin) avec la collaboration du Conseil Général et de la Région. Dans ce cadre, plusieurs autres projets de recherche médicale appliquée sur des thématiques vasculaires ont été développés: il s'agit d'un modèle animal d'occlusion artérielle, développé par le Dr B. Gory, pour pouvoir tester le matériel de thrombectomie [257, 267] et d'un modèle animal de MAV cérébrale développé par le Dr C. Papagiannaki et le Dr F. Clarençon [268] .

Il témoigne, au-delà, de la prise de conscience de la nécessité de travailler transversalement pour voir aboutir des projets de recherche dont les ramifications sont nombreuses (imagerie, biologie, biomécanique, bio ingénierie, anatomopathologie, chirurgie, informatique, robotique…).

Malgré les imperfections de ce travail, nous avons montré qu'il était possible de proposer un outil cohérent de développement, d'analyse, et de recherche concernant la pathologie anévrysmale. Un outil de type « couteau suisse » qui permet :

- La création d'un modèles AIC, évolutif, qui devient le support d'expérimentation mais qui peut également être un support de formation (formations de médecins, de radiologues, de chirurgiens ou de chercheurs pour la chirurgie expérimentale dans le cadre de diplômes universitaires, masters).

- L'acquisition de données (reconstruction de modèle réalistes à partir de l'imagerie 3D, données hémodynamiques) pour la réalisation d'expérimentations in vitro. Des analyses numériques ont été réalisées. Des études basées sur la PIV sont, bien entendu, également réalisables à partir des données que nous pouvons proposer.
- L'acquisition de données d'imagerie angiographiques pour permettre de développer des nouveaux outils que l'on puisse utiliser en salle d'angiographie : cette modalité, qui a l'inconvénient d'être irradiante, paraît promettre cependant de nombreuses possibilités de développement.

Ce modèle animal « optimisé » a pour but d'être diffusé et proposé aux industriels qui développent des DM implantables endovasculaires. Il doit donc pouvoir poursuivre son évolution au sein d'une plateforme de recherche disposant de l'accréditation ISO 25539 et donc le marquage CE. Il s'agirait, en quelque sorte, de tenir à dispositions des chercheurs, des médecins, des industriels, des enseignants, une solution « clef en main » originale pour développer de DM, pouvoir en accréditer d'autres, effectuer de la recherche fondamentale au contact étroit de la recherche clinique et des soins courants.

5.6.2 Perspectives d'amélioration du modèle porcin

a La chirurgie

La création chirurgicale est un avantage incontestable car elle permet de contrôler la géométrie de l'anévrysme et donc de l'adapter pour tester des DM dans différentes configurations. Elle offre également la possibilité d'implanter des capteurs périvasculaires de débit qui ne modifient pas le flux intra vasculaire. L'inconvénient est qu'elle expose davantage aux problèmes de thrombose de l'anévrysme. Si les occlusions secondaires à des thromboses sont rares, elles sont sources d'une perte de temps importante et du recueil de données de moins bonne qualité (cas 3 de notre série).

Dans notre protocole, la perméabilité de l'anévrysme n'avait pas été contrôlée au bloc d'expérimentation animale. Un doppler crayon et/ou un échographe permettrait de pallier ce problème. Des mesures de vitesses et/ou de débits sans implantation d'un appareil de mesure seraient intéressants pour deux raisons : a) confirmer la perméabilité de l'anévrysme immédiatement après la chirurgie et vérifier qu'il n'y a pas de flap intimal (mauvaise suture au collet), b) permettre une surveillance de la perméabilité et/ou de la formation d'un thrombus notamment dans l'éventualité d'un protocole d'un suivi à long terme de l'anévrysme. En effet, la présence de la sonde de débit périvasculaire est incompatible avec un protocole de suivi à long terme de l'animal.

Le type d'anévrysme développé dans ce travail est relativement simple à créer techniquement. Un des sujets d'étude important dans la littérature endovasculaire est le développement de DM pour des anévrysmes situés au niveau de bifurcation artérielle. Un tel modèle peut être réalisé mais est bien sûr plus complexe (plusieurs anastomoses nécessaires augmentant la durée) et associé à un risque supplémentaire de thrombose secondaire. Des études qui prévoiraient un suivi à long terme de l'efficacité de dispositifs de type FD nécessiteraient un protocole très strict concernant la posologie et la durée des antiagrégants plaquettaires.

b L'acquisition des données

- La pression

Les mesures de pression intra-anévrysmales dont les quantifications sont parfois contradictoires d'après les simulations numériques rapportées dans la littérature pourraient avantageusement être confrontées aux mesures expérimentales. Dans notre travail, ces pressions ont été mesurées à partir d'un transducteur de pression connecté à un micro cathéter. Il s'agit d'une solution à faible coût. Cependant, des études ont mis en évidence que ce type de mesure est sujet à des imprécisions liées à la viscosité du fluide, et à un amortissement des pressions lié au diamètre et à la longueur du micro cathéter. Nous avons observé expérimentalement ce phénomène démontré sur la **Figure 67.**

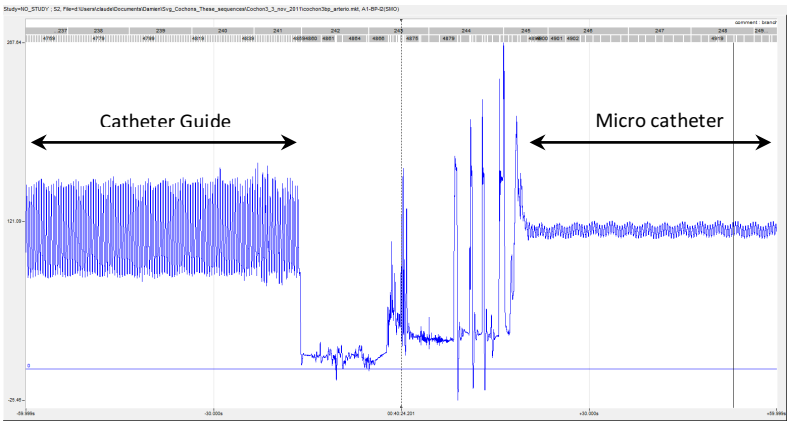


Figure 67 : Illustration de l'amortissement des pressions entre un cathéter guide de diamètre interne 1,4 mm et un micro cathéter de 0,5 mm de lumière interne.

Une solution serait d'utiliser un capteur de pression piézo-résistif dont la mesure s'affranchirait donc du micro cathéter. La dynamique de réponse, la sensibilité serait meilleure et le diamètre moindre limiterait l'effet intrusif du capteur. Par ailleurs, des capteurs « bi sites » existent qui permettraient d'enregistrer simultanément deux courbes de pression (par exemple dans l'artère porteuse et dans l'anévrysme). Cette disposition serait particulièrement intéressante pour l'étude des modifications de pression au décours de traitements par diversion de flux.

- Les séquence angiographiques 2D

La synchronisation temporelle des courbes hémodynamiques et des séquences angiographiques manque de précision. Les courbes sont recueillies sur un ordinateur portable personnel et les images par le système imageur qui ne sont pas coordonnées autrement que par un marqueur d'évènement décrit précédemment et l'augmentation de débit sanguin apprécier sur la courbes et visualisée sur la séquence angiographique (**Figure 68**). Dans notre travail, nous n'avons pas eu besoin de synchroniser précisément car notre méthode ne calcule pas des vitesses instantanées mais seulement des vitesses moyennes. Un petit décalage de la courbe de débit ne modifie donc pas sensiblement les mesures puisque ces dernières sont comparées au débit expérimental moyenné sur une durée de quelques secondes.

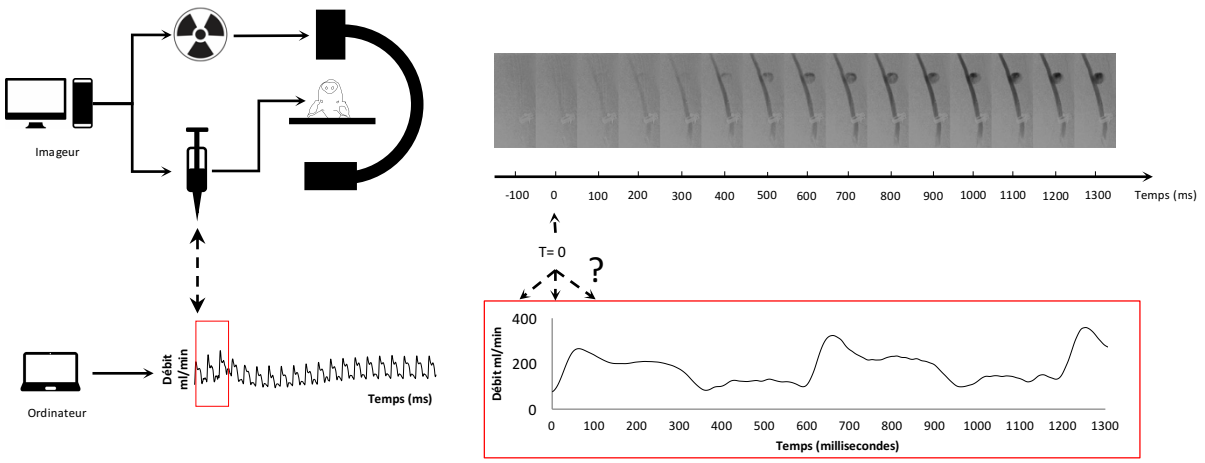


Figure 68 : Illustration de la synchronisation actuelle, imprécise.

Dans la perspective de mesures instantanées, une synchronisation optimale serait nécessaire.

Nous n'avons pas trouvé actuellement le moyen de parfaire cette synchronisation : nous avons sans succès exploré la piste d'une possibilité de synchronisation des horloges du système imageur et de l'ordinateur qui recueille les données hémodynamiques. Une autre approche serait celle de l'inclusion dans les séquences d'imagerie du signal ECG comme cela est fait dans les explorations cardiaques. Le signal ECG de la séquence d'imagerie serait alors synchronisé au signal de débit ou plus simplement au signal ECG de l'animal qui pourrait être enregistré sur l'ordinateur portable au même titre que la pression et le débit (**Figure 69**).

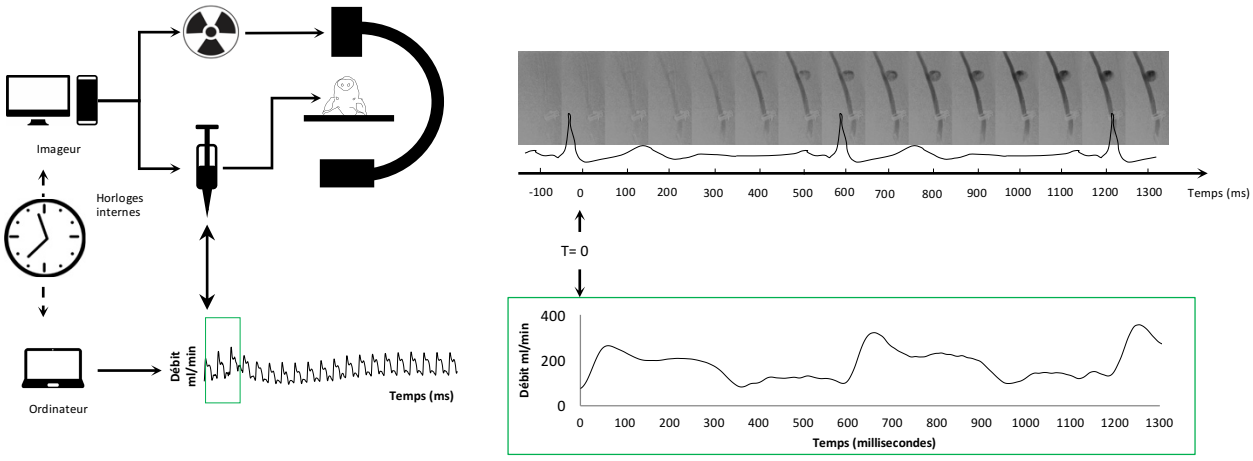


Figure 69 : Solutions envisagées pour synchroniser les séquences d'angiographie et les données hémodynamiques.

5.6.3 Un modèle animal « optimisé » pour évaluer les dispositifs médicaux innovants

Les dispositifs médicaux (DM) sont extrêmement variés et concernent plusieurs centaines de milliers de produits référencés (estimation 800 000 à 2 millions), commercialisés et utilisés chaque jour dans le cadre de soins

médicaux. Ce vaste marché est estimé par le ministère de l'Industrie à environ 19 milliards d'euros [269]. Au sein de ce groupe la classe de DM de classe III, implantés après un acte invasif et destinés à rester implantés dans le corps, occupe une place particulièrement critique. Le marché de DM de classe III et est en constante progression avec un coût évalué, par ailleurs à 1,5 milliard d'euros pour les DM implantables remboursés en sus de la tarification à l'activité [270].

Sur un plan médical, le développement de nouveaux dispositifs implantables laisse espérer de nouvelles options thérapeutiques pour certaines pathologies mais expose aussi à la survenue de nouveaux effets indésirables comme le traduit le rapport de l'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) après la survenue d'accidents graves suite à la pose de stents FD [24]. Afin de prévenir ce risque, médecins et chercheurs peuvent allier leurs compétences pour intervenir à différentes étapes du cycle de vie du DM implantable illustré **Figure 70**.

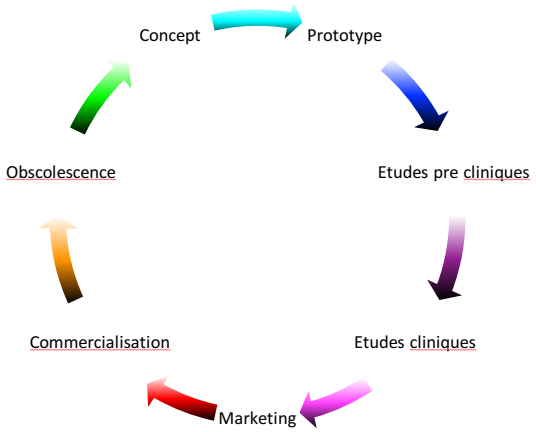


Figure 70 : Cycle de vie d'un dispositif implantable

La conception du DM réalisée, le fabricant doit impérativement obtenir le marquage CE (conformité européenne), avant leur mise sur le marché, qui comporte deux aspects : une évaluation pré-clinique et une évaluation clinique rendue obligatoire depuis 2007 [25]. Cette dernière traduit le respect des exigences relatives à la conception et à la construction du DM. Les tests in vitro sont définis, pour les stents endovasculaires, dans la norme ISO 25539-2 :2012 [271]. Cette phase de test est réalisée par des laboratoires (publiques ou privés) au cours d'approche in silico, de tests in vitro (tests mécaniques) ou par des tests in vivo sur l'animal. Sont testés, dans ce cadre, des critères portant essentiellement sur la sécurité du DM (stérilisation, biocompatibilité, délivrance…) et de performances mécaniques (résistance sous contraintes, durabilité, corrosion…). Les données cliniques venant contribuer à l'évaluation d'un DM sont, quant à elles, issues des investigations cliniques concernant le DM en question ou d'un DM similaire dont l'équivalence peut être démontrée. Dans le cas de stents FD la communauté de neuroradiologues interventionnels sous l'égide de la Société Française de Neuroradiologie et en collaboration avec l'ANSM a réagi aux accidents décrits survenant essentiellement à distance de la pose d'un stent FD par la mise en place d'un registre [272]. Il s'agissait d'une étude observationnelle prospective multicentrique, visant à

inclure l'ensemble des cas traités en France sur une période de 24 mois et dont l'objectif principal était d'évaluer le morbi-mortalité à 12 mois du traitement. Les inclusions ont été effectuées d'octobre 2012 à février 2014.

Cependant, s'il est inévitable que certains évènements indésirables se produisent après la mise sur le marché, proportionnels au nombre de DM implantés et à la diversité de situations dans lesquels il sont indiqués et au comportement du DM sur le long terme, il ne reste pas moins qu'une évaluation clinique préclinique consciencieuse est susceptible de limiter certains accidents.

Chapitre 6 : Etude clinique

Analyse du potentiel du logiciel de traitement d'images angiographiques et définition de paramètres prédictifs de l'occlusion à long-terme de l'AIC

6 Etude clinique : analyse du potentiel du logiciel de traitement d'images angiographiques et définition de paramètres prédictifs de l'occlusion à long-terme de l'AIC

6.1 Introduction

L'un des principaux objectifs de notre travail était de pouvoir utiliser le logiciel développé pour analyser les images angiographiques 2D de patients porteurs d'un anévrysme intracrânien et traités par un stent FD seul. Cette analyse a consisté en deux étapes principales. La première consistait à comparer les paramètres issus des courbes avant et après traitement, la seconde à corréler la modification de ces paramètres à l'occlusion à long terme. En effet l'intérêt de l'étude résidait tout particulièrement dans le souhait de mettre en évidence, s'il existait, un clivage entre le groupe des anévrysmes qui, une fois traités, évolueraient vers une exclusion complète et ceux pour lesquels le traitement serait considéré comme un échec (persistance d'une opacification résiduelle de tout ou partie de l'anévrysme). Un objectif secondaire est de réaliser une comparaison avec des études similaires retrouvées dans la littérature.

6.2 Article

Un article portant sur l'étude clinique de patients traités d'un AIC par un stent FD a été rédigé est en cours de soumission. Le texte de l'article soumis dans une revue anglophone est présenté ici

Article title:

Digitally-subtracted angiography-based analysis of flow modification after flow diverter treatment: predictive parameters for long term occlusion based on a clinical series.

List of authors:

[1,2]Damien Bresson; [1]Isabelle Claude; [3]Andreas Jahnen; [4]Frederic Clarençon; [1]Abdelkamel Tighidet
[3]Christian Moll; [4]Nader Sourour; [5]Catherine Yardin; [1]Cécile Legallais; [6]Charbel Mounayer

[1]CNRS UMR 7338 Biomechanics and Bioingineering, University of Technology, Compiègne, France
[2]Department of Neurosurgery, Hôpital Lariboisière, AP-HP, Paris, France
[3]Luxembourg Institute of Science and Technology, L-4362, Esch-sur Alzette, Luxembourg
[4]Interventional neuroradiology department, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 75013 Paris, France
[5]Equipe de Recherche médicale Appliquée (ERMA) Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, 87000 Limoges, France
[6]Interventional neuroradiology department, Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, 87000 Limoges, France

Abbreviations:

CFD: computational flow dynamics = computational hemodynamic analysis

DSA: digitally-subtracted angiography

2D DSA: DSA in 2 dimensions

3DRA: 3 dimensional rotational angiography

FD: flow diverter

Fps: frame per second

FWHM: full width at half maximum

IA: intracranial aneurysms

ICA: internal carotid artery

I_{max}: maximal intensity

INR: interventional neuroradiologist

IS: inflow slope

MR: magnetic resonance

MTT: mean transit time

OS: outflow slope

OS_{Mean}: average of the outflow slope

OSn (n=1 to 3): average of the n third descending segment of the outflow phase

PCA: posterior cerebral artery

PComA: posterior communicating artery

PED: pipeline embolization device

ROI: region of interest

TCE: time of contrast entrance

TCC: time contrast curve

TTP: time to peak

WIA: wash-in area

WOA: wash-out area

Abstract:

Background: Although the flow diverter stent principle focuses on altering blood flow inside an intracranial aneurysm (IA), quantifying this flow modification based on digitally-subtracted angiography (DSA) has been reported little.

Objective: To extract quantifiable parameters from time-contrast curves (TCCs) and to correlate their modification to aneurysm exclusion using long term control imaging.

Methods: The 2D DSA sequences of seventeen patients (mean age 49.1 years ±11.3), obtained before and after treatment, with an IA treated with an FD stent, were analyzed. The characteristics of the aneurysms were calculated and time contrast curves (TCCs) were drawn up and processed with prototype software to extract specific parameters such as the time to peak (TTP), the full width at half maximum (FWHM), the mean transit time (MTT), the inflow slope (IS - average slope of the inflow phase) and outflow slopes (OS). Area under the curve (AUC), wash-in area (WIA) and wash-out area (WOA) were also calculated. Control imaging was carried out after 6 months in 17 patients (100%) and the aneurysms were divided into two groups: complete exclusion (Group 1) and incomplete exclusion (Group 2). Subsequently, exclusion was correlated to TCC parameter modifications and the characteristics of the aneurysms.

Results: Most of the parameters related to the TCCs demonstrated significant change between pre- and post-stenting. Of them, those in relation with the wash-out phase of the TCCs (relative changes in the first segment of the wash-out phase OS_1 and WOA) appeared to be closely correlated with long term occlusion. A cut-off value of a 38.8% decrease for OS_1 relative change was associated with a sensitivity long term exclusion rate of 100% and specificity of 80%.

Conclusion: Creating TCCs pre- and post-stent turned out to be feasible in a clinical cohort of patients in whom a flow diverter stent was implanted to treat a complex intracranial aneurysm. Characteristic parameters extracted from the TCCs proved helpful in describing significant flow modification. The role of OS_1 and WOA values as predictive factors for long term exclusion need to be confirmed in larger series.

Introduction

Endovascular therapy has revolutionized the treatment of intracranial aneurysm (IA). If detachable coils remain the milestone for IA exclusion since the 1990s [1], flow diverter (FD) stents appear to be a significant evolution in IA treatment. Initially designed for unruptured complex aneurysms (wide neck and/or large to giant intracranial aneurysms), they are now applied to other situations which has significantly increased their use in recent years [2, 3]. Since the first implantations in Europe in 2007, considerable understanding has been acquired of their behavior in acute and chronic phases after deployment. The physical principle which sustains FD stenting is blood flow disruption inside the aneurysm sac which aims to promote a stable intrasaccular thrombosis. The analysis of blood flow hemodynamics is thus of crucial interest for understanding and assessing this treatment modality and its effectiveness [4].

Complex flow patterns such as those generated in an IA have been studied in vitro, using more or less simplified geometries and advanced methods for particle tracking, such as particle image velocimetry (PIV), laser-induced fluorescence (LIF), or particle tracking velocimetry (PTV) [5, 6]. Most recent studies still exploit idealized geometries, such as y-shape wide-neck basilar tip aneurysms [7] or a spherical shape with silicone elastic walls [8]. With these configurations, stent porosity and shape showed their influence on the flow patterns within the sac, guiding the choice of adapted device for specific types of aneurysm. When other flow-derived parameters, such as wall shear stress or pressure gradients, are under the scope of the study, computational fluid dynamic (CFD) techniques showed their accuracy and pertinence over the years. First based on the same simple geometry, they are now able to treat patient-specific geometries reconstructed from different medical image modalities (CT scan, CT angiography, IRM). They can also simulate stent positioning and even deployment, which is known as virtual stenting [9]. These approaches are very helpful for improving biomechanical knowledge of the relations between blood flow and pathology, but they do not fit in real-time treatments. If CFD probably appears unavoidable, its actual limitations because of pre/post processing and calculation time prevent its use in the angio-room. Moreover, CFD exploits many imaging modalities except 2D digital subtraction angiography (DSA), which is still the gold standard for neuro-endovascular procedures. Therefore, developing a flow analysis tool based on cerebral 2D-DSA makes sense: following-up the propagation of the contrast agent's bolus throughout the vessel, and more specifically in the aneurysm, is effectively becoming the cornerstone for analyzing blood flow patterns in this specific area.

Time contrast curves (TCCs) are derived from digital intensity (related densitometric) measurements. They describe the aneurysm's filling and wash-out schedule by following the changes of overall contrast (intensity) in the aneurysm over time. They have been widely used to assess flow modifications in different vessels [10, 11]. Extemporaneous comparison of TCCs before and after aneurysm treatment with an FD stent already showed a significant reduction and delayed circulation of the iodine contrast agent in the aneurysm pouch, indicating decreased blood flow within the aneurysm [12].

However, in daily practice, FD stents are sized to the patient's 3D vasculature anatomy (reconstruction by means of 3D DSA) and then deployed. The flow modification is then evaluated by the clinician in an intuitive manner: the decision to deploy or not another stent is based on a visual estimation. The lack of tools available in the angio-room for quantifying in real time the blood flow hemodynamics should be pointed out [13]. Finally, to the best of

our knowledge, the literature fails to provide quantitative targets for flow modification in order to promote such long term intrasaccular thrombosis.

We thus propose here to perform a prospective clinical study focusing on the time-contrast-based method of blood flow analysis, divided into two main parts. The first aims to validate a tool capable of quantifying flow modification in real time using TCC analysis obtained from 2D DSA sequences acquired during unruptured IA treatment with an FD stent. In the second, flow modifications are correlated to aneurysm occlusion at long term follow-up with the objective of identifying predictive markers of long term occlusion.

Material and Methods

Ethics statement

This study was approved by the local ethics committee at the Pôle Neurosciences of the Centre Hospitalo-Universitaire de Limoges. Written consent for use of imaging analysis for research purpose was obtained and recorded in each patient's medical file.

Patient cohort

This study was intentionally designed as a non-interventional study of consecutive patients with intracranial aneurysms treated with an FD stent. This study is a two-center (Centre Hospitalo-Universitaire de Limoges, Limoges, France and Hôpital Pitié-Salpétrière, Paris, France) case series study of patients with intracranial aneurysms which were treated with an FD stent.

The data were collected in a prospective manner in both institutions and were analyzed retrospectively. The design of the study and final inclusion criteria (see also results) are summarized in **Figure 1**. Patients eligible for the study presented an unruptured intracranial aneurysm (IA) for which an FDS implantation alone was indicated after a cerebral DSA had been performed. Prior to any treatment, all patients had an angioCT and/or an angiographic MR to detect any intrasaccular thrombosis. The dimensions of the aneurysms, such as neck size, maximal and minimal diameters, were calculated using Osirix lite (Pixmeo, Geneva, Switzerland). Parent artery curvature defined by the ratio arc length/cord length of the parent artery regarding the neck of the aneurysm was also calculated. Location of the neck "inside" or "outside" the curve of the parent artery was categorized as a categorical variable. Finally, aneurysm volume was determined by manual segmentation from angioCT using ITK-SNAP (Kitware, NewYork, USA) personal computer software.

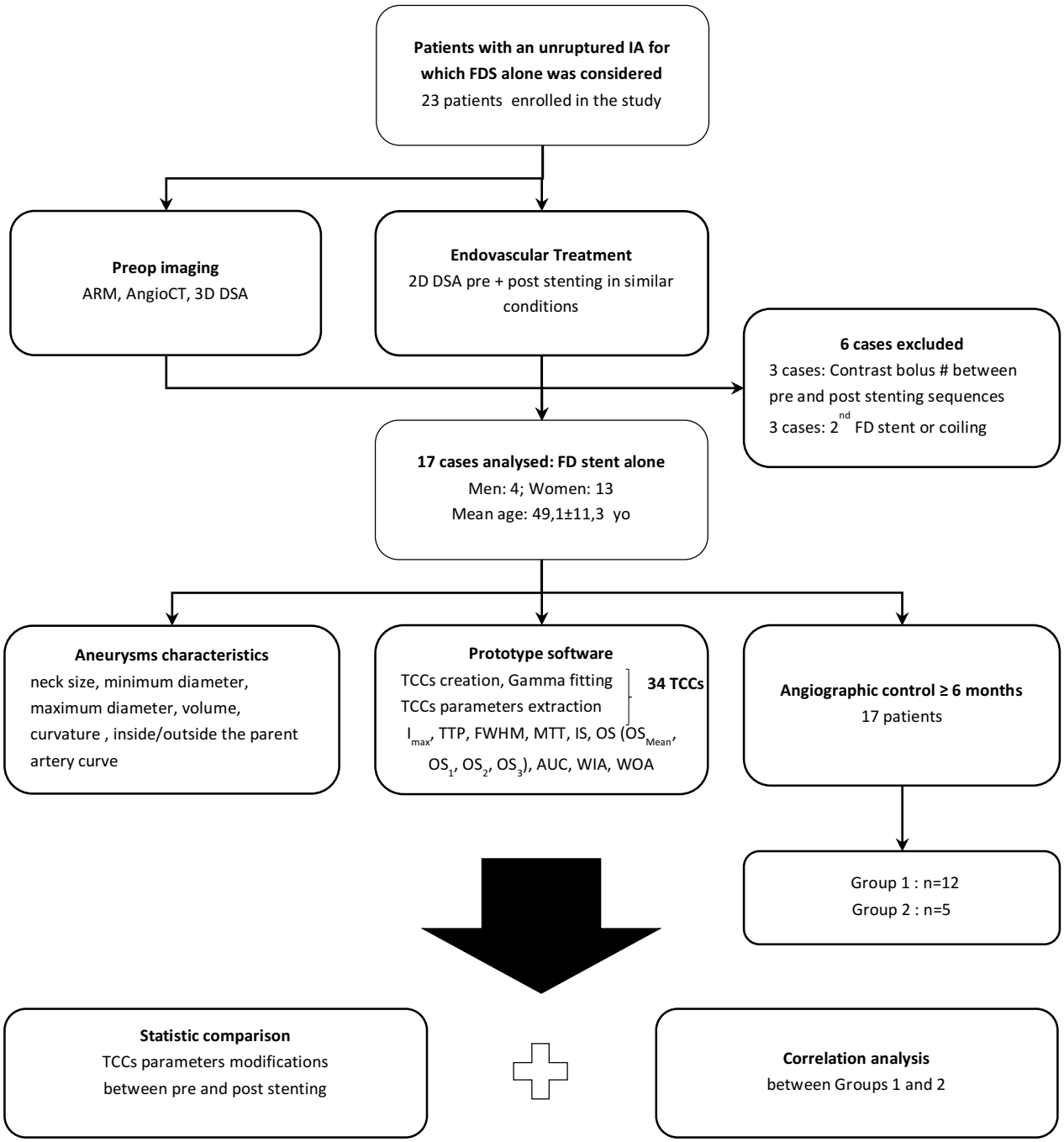


Figure 1: Workflow of the clinical study protocol designed for flow analysis. Eligible cases after selection of the exploitable DSA sequences: description of the patients, measurements of the aneurysms and grouping (non opacification – Group 1- versus opacification -Group 2).

FD Stent treatment

The use of an FD for treatment was decided in each center during a multidisciplinary decision-making process. Two different FD stents were used: the Pipeline embolization device (PED ev3/Chestnut Medical, Menlo Park, California) and the Flow-Redirection Endoluminal Device (FRED; MicroVention, Inc., Tustin, CA).

Medication and procedure have been described in detail in a previous article [14]. The procedures were performed under general anesthesia with strict control of the hemodynamic parameters. Hemodynamic and respiratory parameters were kept as stable as possible during the procedure so that pre- and post-stenting sequences could be acquired in similar conditions. Deep sedation was performed in order to prevent any movement of the patient that could modify the incidences. Two different biplane flat detector angiography systems were used: Allura Xper FD20 (Philips, Einthoven, The Netherlands) and Axiom Artis dBA (Siemens Healthcare, Forcheim, Germany). Stenting was performed by senior interventional neuroradiologists (INR) in each center (C.M., F.C., N.S.).

Sequence acquisition

As the aim was to compare pre- and post-stenting sequences, the protocol paid specific attention to keeping similar conditions between pre- and post-stenting 2D DSA sequences. It was conducted as a routine care treatment and the parameters could vary from one center to another but were kept similar for a same patient between the pre-stenting and the post-stenting sequences.

Specific focus was put on the parameters related to i) the angiography system, ii) the bolus of contrast material and iii) the patient's hemodynamics. Therefore, the angles of the C-arm for the working incidences were stored in the machine. Table height, flat panel distance, field of view (16 cm to 18cm) and number of pixels in the matrix (between 512 x 512 to 1024 x 1024) were also kept constant. Frame rate was not imposed but freely chosen by the interventional neuroradiologist (INR) between 6f/s, and 60f/s. Acquisition duration was also left to the INR's appreciation. Because of the considerable variation in the duration of the wash-in and wash-out phases, which are heavily dependent on the volume of the aneurysm, DSA series were acquired over 6 to 15 seconds.

The bolus contrast injection was performed in both centers with an automatic pump (Medrad®, Bayer) in order to perform fast, short and reproducible (pre- then post-stenting) opacification of the whole aneurysm. The guiding catheter was flushed prior to contrast injection to avoid any supplementary contrast material volume trapped in the lumen of the catheter. Flow rate (in cc per second) and total of volume of contrast (in cc) that had to be injected was decided by the INR, taking into consideration the characteristics of the aneurysm and the patient's hemodynamics: the bolus had to be short enough to avoid any plateau in the TCCs, yet long enough to ensure opacification of the whole aneurysm. The flow rate of the contrast material injected (Iomeron 350, Bracco imaging France) was between 2 and 5 cc/sec and the duration of the injection was between 2 and 3 sec. In all cases, contrast material volume and rate of injection were kept constant between pre- and post-stenting DSA sequences.

Prototype software

Prototype software (**Figure 2**), developed under Java and based on processing functionalities from ImageJ [15], was specifically created for the study to reach three main objectives: i) creating TCCs from specific regions of interest (ROIs), ii) fitting the raw TCCs to obtain the fitted TCCs, iii) extracting specific parameters related to the fitted TCCs.

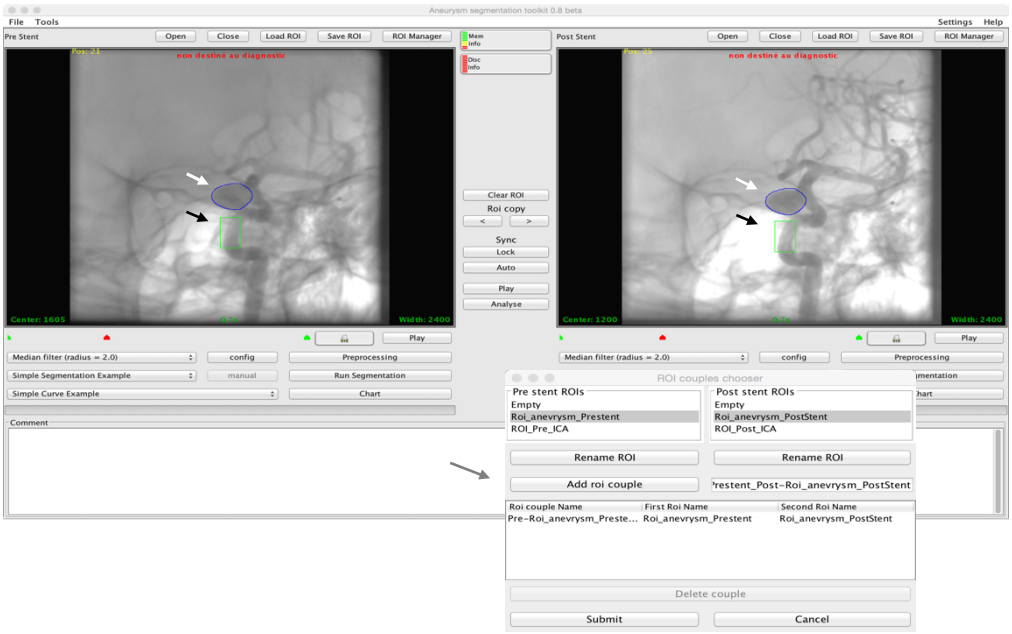


Figure 2: Graphical interface of the software. Pre- and post-stenting 2D DSA sequences are respectively downloaded on the left and right sides of the windows. ROI(s) of aneurysms (white arrows) and ROIs of proximal ICA (black arrows) are clearly seen. A pop-up window (grey arrow) appears when the "analysis button" is pushed. Couples of ROI(s) are then selected by the user so that the corresponding TCCs will be created and the related parameters calculated.

TCCs were created for all patients, for both pre- and post-stenting sequences, by sampling the average pixel intensity within the aneurysm's ROI in the consecutive images of the DSA sequence. Aneurysm segmentation was first performed on the pre-stenting sequence then duplicated and recorded on the post-stenting sequence. This operation made it possible to create both the pre- and post-stenting TCCs corresponding to the same ROI, called $ROI_{aneurysm}$. The result, after inversion, demonstrated the wash-in and wash-out dynamics specific to the aneurysm (Figure 3).

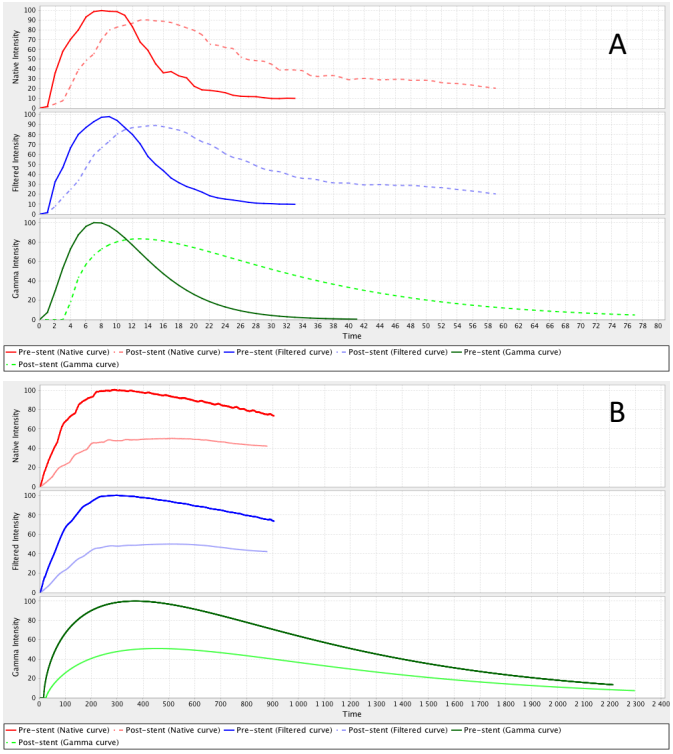


Figure 3: Example of TCCs created from two different aneurysms. A: TCCs obtained from a small aneurysm. B: TCCs obtained from a large aneurysm. Color coding is as follows. Red: "raw" TCC (dark red: pre-stent, light red: post-stent). Blue: moving average TCCs (dark blue: pre-stent; light blue: post-stent). Green: raw TCC matched with a gamma variate (dark green: pre-stent; light green: post-stent).

The TCCs created, also called "raw" TCCs, were then corrected by subtracting the average background then translating them horizontally so that the time of contrast entrance (T_{CE}) became the origin of the post-processed TCC. The remaining curve was then fitted using a gamma variate function [16, 17]. The resulting TCCs were ultimately normalized by the maximal intensity of the pre-stenting sequence TCC.

The parameters studied characterizing the TCCs (**Figure 4**) were I_{max} (maximal intensity after normalization by the maximum intensity obtained in pre-treatment), time to peak (TTP, time for which intensity is maximal), full width at half maximum FWHM (i.e. the time interval during which intensity is greater than $I_{max}/2$), the inflow slope (IS) corresponding to the average slope of the ascending phase during inflow (from T_{CE} to TTP), the descending slope (DS) corresponding to the average slope of the descending phase (from TTP to 6 TTP, and the mean transit time (MTT) as described by Zierler et al. [18]. In addition, to describe the outflow more precisely, we segmented the descending phase into 3 parts, for each of which an average slope was computed, OS_1 to OS_3 respectively (Figure 4). As pixel intensity is approximately linear to contrast concentration, a dimensional analysis of the slopes ($\frac{[\Delta Intensity]}{[\Delta Time]}$) indicates that IS and OS are similar to flow velocity for respectively aneurysm opacification and aneurysm contrast wash-out. The total area under the curve (AUC), the wash-in area (WIA, corresponding to the area under the curve from time of contrast entrance to TTP), the wash-out area (WOA, corresponding to the area

under the curve from TTP to 6 TTP) were also computed. Relative change was subsequently calculated for each parameter as follows: $\frac{Parameter_{Pre} - Parameter_{Post}}{Parameter_{Pre}}$ x 100.

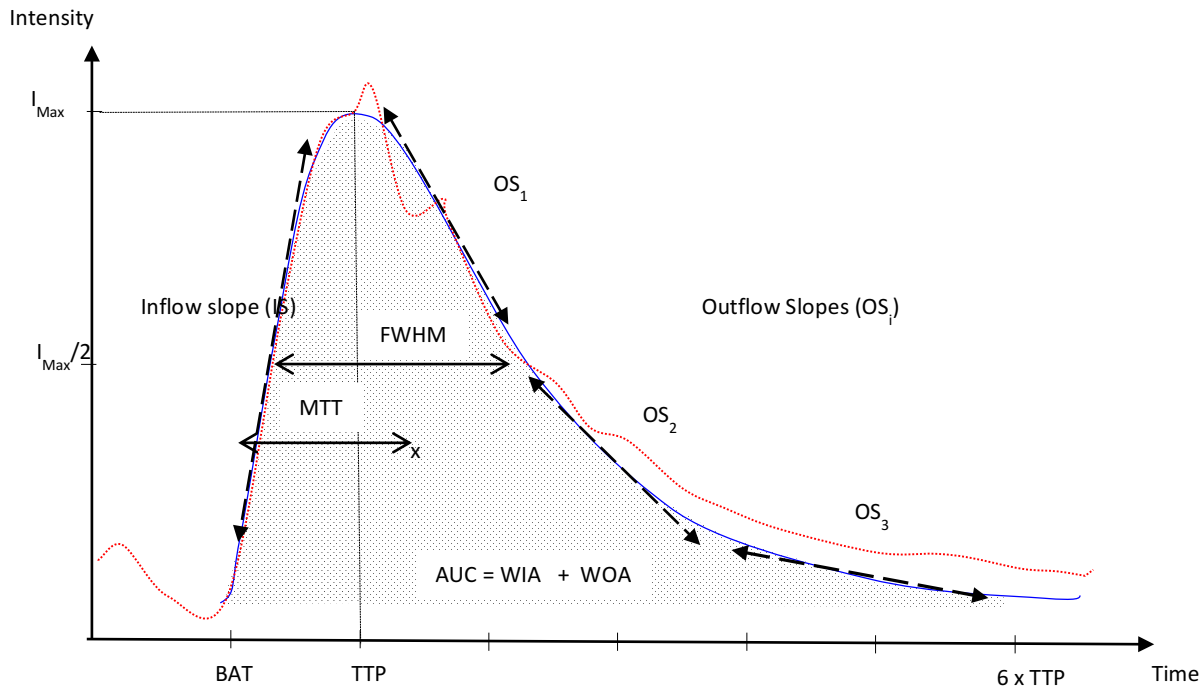


Figure 4: Raw TCC (red dotted curve) showing a typical shape with a steep inflow (spaced dot) and a more prolonged outflow. Blue curve: after gamma matching. Parameters related to the gamma-matched TCC are shown: I_{max}, TTP, FWHM, TTP, IS, OSmean, OS_1, OS_2, OS_3, AUC, WIA and WOA.

Clinical follow-up and long term angiographic follow-up for exclusion assessment

Clinical follow-up was assessed at 6 months and 12 months at outpatients' clinics using the modified Rankin Scale [19]. For imaging assessment, DSA or MR angiography was scheduled at least at 6 months then at 12 months and/or 18 months according to the follow-up protocol of the centers.

Statistical analysis

Data are presented as mean and standard deviation for continuous variables, and as a frequency for categorical variables. Pre- and post-stenting parameters were compared. Statistical analyses of categorical variables were performed using the χ^2 and Fisher exact tests. Comparison of mean values between pre- and post-stenting sequences was performed using Student's t-test for paired sample analysis. The differences between Group 1 (aneurysm occlusion) and Group 2 (aneurysm opacification) were evaluated using Student's t-test. A p-value ≤ 0.05 was considered statistically significant. Subsequently, to assess the sensitivity of the occlusion predictive factor, specificity and receiver operating characteristic (ROC) curves were calculated. An optimal cut-off value for differentiating long term aneurysm occlusion versus non occlusion was also determined. All analyses were performed using statistics software (IBM SPSS statistics, version 23.0, Armonk, IBM Corp.).

Results

Patient selection, treatment and DSA sequences

Comparing pre- and post-stenting 2D DSA sequences makes sense if both sequences can guarantee the same quantity of contrast material and the same dispersion profile for this contrast material in the arterial lumen. Yet, this condition requires not only identical contrast material injections (i.e. volume and rate of injection) for pre- and post-stenting sequences, but also similar hemodynamic (heart rate, blood pressure) and anatomic (no modification of the cross section of the parent artery's diameter) conditions. The first condition can be met by using a meticulous injection protocol, but the last two conditions can vary clinically because pre- and post-stenting sequences may be delayed for minutes. Finally, to ensure that the injection profiles were similar in the parent artery, for each patient, two more sets of TCCs were created corresponding to a ROI drawn in proximity to the parent artery (ROI_{prox}, proximal to the aneurysm neck). Finally, patients who demonstrated identical TCCs were eligible for flow analysis comparison.

Twenty-three patients were thus initially enrolled in the study over a period of 24 months (from January 2012 to December 2014). Single FD stenting alone was carried out in 17 patients. A second stent placement and/or concomitant coiling, which was not considered in the preplanning phase, was carried out in three patients who were then excluded from the study. Three more patients were excluded from the study after flow analysis performed in the proximal parent artery demonstrated a discrepancy in contrast material bolus between the pre- and post-stenting sequences. Finally, a total of 17 patients (13 women, 4 men) with an unruptured aneurysm each were included (mean age of 49.5±11.9). A PED stent was placed in 16 patients (94.1%) and a FRED in one (5.9%). This made possible flow analysis based on 17 pre- and immediate post-stenting 2D DSA sequences. No complications were described during the procedure and the stent was favorably deployed in the selected cases. No acute or delayed hemorrhagic or ischemic complications occurred during the follow-up period. All patients had a modified Rankin Scale score ≤ 1. Dual anti-platelet therapy was discontinued at one year and aspirin alone was maintained in all patients.

Characteristics of the aneurysms

All aneurysms were saccular, ten (58.8%) were internal carotid artery aneurysms (9 located at the level of the ophthalmic artery, one at the level of the distal bifurcation), 2 (11.8%) were cavernous sinus aneurysms, 2 (11.8%) were petrous aneurysms, one (5.9%) an M1 segment aneurysm, one (5.9%) a posterior cerebral aneurysm and one (5.9%) a posterior communicating artery aneurysm.

The dimensions of the aneurysms varied considerably and are summarized in **Table 1**. The necks of twelve aneurysms (70.6%) were located outside of the curvature of the parent vessel, whereas 5 (29.4%) were located inside the curve.

	Minimum	Maximum	Mean	SD
Neck Size (mm)	3,3	14,0	7,2	3,1
Min Diameter (mm)	2,8	42,0	10,3	9,3
Max Diameter (mm)	3,8	43,0	13,5	10,4
Curvature	1,0	1,7	1,3	0,2
Volume (cm^3)	0,1	9,5	1,4	2,5

Table 1: Aneurysms dimensions

Comparison of pre- and post-stenting TCC related parameters

Two main shapes of TCC can be described, differentiating them from each other regarding the outflow phase. Although both types of TCC showed a rapid increase in contrast density, the first type of TCC had a slightly prolonged outflow characterized by exponential decay, whereas a second family of TCCs had a nearly straight outflow characterized by a low slope. The first set of TCCs was characteristic of small aneurysms (volume < 1,5 cm^3) whereas the second was observed in large aneurysms (Figure 3).

Parameters related to pre-stenting and post-stenting TCCs were calculated for all patients (Table 2). The general tendency after FD stenting was a decrease in curve amplitude and spreading of the curve due to the trapping of contrast material inside the aneurysms. Thus, post treatment values of normalized I_{max} confirmed a clear tendency towards reduced values, whereas time parameters (TTP, FWHM and MTT) demonstrated a significant increase (Table 2). IS, OS_{Mean}, OS_1, OS_2 (which described the shape of the curve) significantly decreased between pre- and post-stenting (respective decreases of 45.8%, 56.8%, and 27.3%). On the contrary, OS_3 showed a slight, non-significant increase. Considering areas that reflect the quantity of contrast material, only WIA showed a significant decrease. The results of the modification parameters are shown in Table 2.

	Pre-stenting	Post-stenting	Relative change (%)	p
Imax	99,9 ±0,5	73,3 ± 17,2	26,6	0,00
TTP (s)	2,3 ±1,4	3,0 ±1,8	30,4	0,01
FWHM (s)	5,5 ±5,5	7,3 ±5,6	-32,7	0,05
MTT (s)	4,8 ±4,6	6,5 ±4,6	35,4	0,04
IS	13,7 ±3,1	8,5 ±6,4	38,0	0,00
OS_{Mean}	-2,4 ±1,2	-1,4±0,9	-45,8	0,00
OS_1	-4,4±2,7	-1,9 ±1,2	56,8	0,00
OS_2	-2,2 ±1,2	-1,6 ±1,1	27,3	0,04
OS_3	-0,6 ±0,5	-0,7 ±0,55	-16,7	0,77
AUC	3517,6 ±3359,2	2980,7 ±2196,5	15,3	0,21
WIA	870,1 ±709,7	713,9 ±570,1	18,0	0,06
WOA	2711,4 ±2799,4	2266,5 ±1654,2	16,4	0,24

Table 2: Mean values, standard deviation and relative changes for TCCs parameters

Angiographic imaging follow-up

Seventeen patients (100%) had angiographic imaging within one year after stenting and were therefore included for correlation in the long term outcome analysis. Of these techniques, a cerebral DSA was obtained in 16 cases and an MR (including axial FLAIR, diffusion, MR angiography and T1 weighted post gadolinium enhancement) in one case. The Simple Measurement of Aneurysm Residual after Treatment (SMART classification), which is an angiographic grading scale that assigns up to five points to describe residual aneurysm filling (grade 0 to 4), was applied to the DSA control and also adapted for MR controls [20]. However, because of the size of the sample (n=17), and to avoid scattering the data into groups that are too small, a simple dichotomy was applied secondarily and consisted of aneurysms completely excluded (no residual filling, equivalent to grade 4 on the SMART scale) in Group 1 and aneurysms with any degree of filling (neck and/or aneurysm sac corresponding to grades 0 to 3 on the SMART scale) in Group 2.

Mean delay for angiographic control was not significantly different (9.6 months for group 1 versus 8.6 months for group 2). Complete exclusion (group 1) consisted of 12 aneurysms (70.6%) and residual opacification (group 2) of 5 aneurysms (29.4%). One moderate stenosis on the parent artery was noted in one case (5.9%).

Comparison between Group 1 and Group 2

Characteristics of the aneurysms: with a univariate analysis, mean neck size, mean maximum diameter and mean aneurysm volume were significantly different between Group 1 and Group 2 (**Table 3**). Aneurysms with a residual opacification at more than 6 months' follow-up tended to have a longer neck size (9.5 mm versus 6.25 mm), a larger maximum diameter (22.1 mm versus 9.9 mm) and a larger volume (3.25 cm^3 versus 0.63 cm^3).

Relative change concerning TCC parameters. Of the time parameters, only MTT was significantly different between the groups: a dramatic increase in the MTT was seen in Group 1 (Table 3). Of the slopes, only $OS_{1,}$ the average slope for the first segment in the wash-out phase, appeared to be a strong predictive factor for long term occlusion (the mean increase in OS_1 was 61.1% in Group 1 versus 27.7% in Group 2). Concerning areas, relative change in the AUC and especially WOA were significantly different between both groups: an increase in WOA after FD stenting was seen in the complete occlusion group.

		Group 1 (n=12) Complete exclusion	Group 2 (n=5) Incomplete exclusion	p
Aneurysms characteristics				
Neck Size (mm)	Mean	**6,25**	**9,50**	0,05
	SD*	2,22	4,02	
Min diameter (mm)	Mean	**7,60**	**16,69**	0,06
	SD	4,57	14,56	
Max diameter (mm)	Mean	**9,90**	**22,07**	0,02
	SD	6,36	13,94	
Volume (cm3)	Mean	**0,63**	**3,25**	0,04
	SD	1,05	3,90	
Curvature	Mean	**1,29**	**1,21**	0,44
	SD	0,19	0,17	
Inside/outside †	Outside (number)	10	2	0,07
	Inside (number)	2	3	
Relative change of TCCs parameters				
Imax	Mean	**24,29**	**34,45**	0,24
	SD	17,25	10,36	
TTP	Mean	**-45,40**	**-17,60**	0,34
	SD	61,48	23,34	
FWHM	Mean	**-92,85**	**2,40**	0,06
	SD	101,69	16,31	
MTT	Mean	**-97,40**	**0,86**	0,05
	SD	99,33	16,09	
IS	Mean	**35,69**	**49,53**	0,50
	SD	42,43	20,35	
OSmean	Mean	**45,34**	**38,72**	0,55
	SD	22,17	13,94	
OS1	Mean	**61,10**	**27,65**	0,00
	SD	12,15	15,85	
OS2	Mean	**13,45**	**42,22**	0,32
	SD	60,95	16,47	
OS3	Mean	**-304,92**	**55,05**	0,23
	SD	637,12	23,66	
AUC	Mean	**-15,24**	**27,98**	0,05
	SD	41,44	25,71	
WIA	Mean	**12,57**	**20,07**	0,75
	SD	46,09	32,14	
WOA	Mean	**-28,49**	**32,29**	0,01
	SD	45,34	24,27	

Table 3: Comparison between Group1 (complete exclusion) and Group 2 (incomplete exclusion)
*: standard déviation; † : categorical variable

Figure 5 shows the receiver operating characteristic (ROC) curve of the OS_1 value used to differentiate Group 1 from Group 2. The optimal threshold that correctly classified long term exclusion from persistent opacification was 38.8%, obtaining sensitivity of 100% and specificity of 80%.

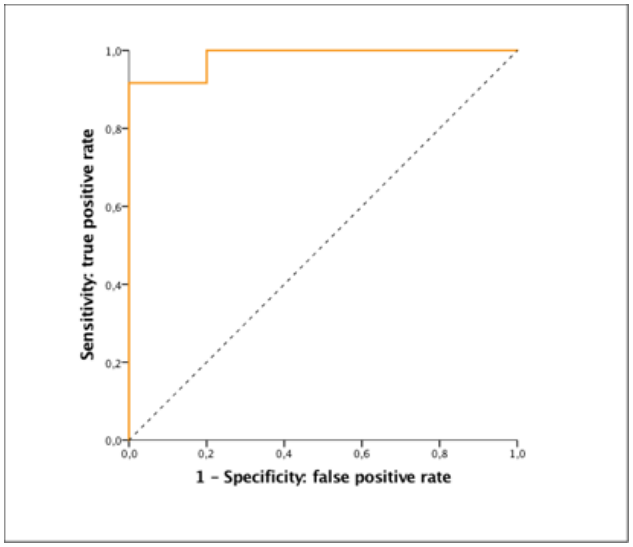


Figure 5: The receiver operating characteristic (ROC) curve calculated for varying relative change of OS_1: an optimal cut-off of a 38,8% decrease in OS_1 was obtained. The area under the curve is 0.983.

Discussion

FD stent: an innovative device that needs flow modification assessment

An FD stent is an innovative device initially developed to fill a gap in the armamentarium of interventional neuroradiology. It is used to treat complex aneurysms characterized by an unfavorable neck/sac ratio and a large or giant diameter. Combining low porosity, high pore density and preserved flexibility allowing it to be navigated into tortuous intracranial arteries, FDS treatment, based on significant flow modification, has been proved to be an efficient therapeutic modality for producing intra-aneurysmal stable thromboses in many unfavorable anatomic situations [21]. This recent treatment modality demonstrates a paradigm shift in the management of intracranial aneurysms: the target of the treatment becomes the neck of the aneurysm and not the aneurysm pouch itself (intrasaccular coiling). The healing process once the FD stent is deployed across the orifice relies on immediate mechanical effects (flow diversion), progressive physiological effects (thrombosis due to flow slowdown) and delayed biological effects (endothelialization of the stent, sealing of the neck and secondary parent artery remodeling). For the first time in INR, the FD concept offered the possibility of treating aneurysms without filling the aneurysm with any kind of device (coil, liquid agent…). With time, large series reported complete occlusion rates at 6 months with success rates of 59% to 80% [22, 23].

However, FDS, when used as a stand-alone procedure, has a major weakness: the aneurysm usually remains patent immediately after the deployment of the FDS. For this reason, fundamental questions regarding not only clinical guidelines but also objective assessment of flow change remain unanswered. How can flow modification be quantified in the angio-room within a reasonable time frame? Would flow quantification be possible, do “flow” charts exist that could help predict delayed aneurysm exclusion and thus daily decision-making? Is one FDS enough to promote delayed stable exclusion of this aneurysm? In the age of evidence-based medicine, subjective “visual” impressions have to be supported by objective flow quantification.

Methods described in the literature using DSA sequences to quantify flow modification

While CFD methods are clearly the technique of choice for detailed pre-procedural wall shear stress and flow pattern analyses which require lengthy calculations, flow analysis based on processing DSA sequences appears to be an appropriate option for obtaining on line dynamic blood flow quantification: the same imaging modality can be used for diagnosis, endovascular treatment and immediate evaluation of the procedure. Although DSA mainly reveals anatomy for interventional neuroradiologists, it also contains functional data regarding blood flow. The methods available, more commonly applied on 2D DSA sequences, were described in detail by Shpilfoygel et al. [24]. Of them, only a few methods have been applied in the area of FD stenting: 1) methods based on TCC analysis (also known as time-contrast or time-density curves) [25, 26], 2) optical flow-based methods [27] and more recently 3) a Fourier-based approach [28].

TCC analysis quantifying blood flow distribution before and after FDS either in vitro [29, 30] or in vivo [13, 31, 32] confirms significant alterations in all the related parameters. However, correlation to aneurysm exclusion at follow-up has rarely been performed. Sadasivan et al., in the rabbit elastase-induced model, described a match based on a two-component equation representing respectively convection and diffusion phenomena following FD stenting [33]. The wash-out coefficient derived from the best-fitting values for this specific model was, again, found to be a predictor for subsequent aneurysm occlusion with sensitivity of 73% and specificity of 82%. Although very interesting, to our knowledge, these parameters have not been tested, either in an animal model or in a clinical series, by another team, making comparisons impossible.

Jou et al. [32], also using TCC-based analysis, recently reported a new parameter called flow ratio, and calculated as the ratio of the intra-aneurysmal flow to the flow rate in the parent artery. This method proved to be more accurate for a high frame rate (30f/s) but has still not been applied to finding predictive factors for long term occlusion.

The optical flow-based method, used in the paper by Pereira et al, takes advantage of the pulsating effect of the contrast material due to the cardiac cycle when injected into the vasculature [27]. The modulated component of the contrast bolus is extracted, then the "optical flow technique" is applied to this dynamic signal to compute vector velocity fields. All velocity fields are secondarily integrated into the $ROI_{Aneurysm}$ and then averaged over one cardiac cycle and the surface of the $ROI_{Aneurysm.}$ A new measurement, called the MAFA (for Mean Aneurysm Flow Measurement) and corresponding to the cardiac cycle, could be determined. Finally, the MAFA ratio, assessing the differences caused by the placement of the FD stent, was defined by:

$$R = \frac{MAFA_{post}}{MAFA_{pre}} * \frac{Q_{pre}}{Q_{post}}$$

where Q is the flow volume measured in the parent artery was calculated. Using this MAFA ratio R an optimal threshold of 1.03 was found to identify thromboses at 12 months (sensitivity: 88%, specificity: 73%). This method advantageously considers some of the hemodynamic flow induced by cardiac activity. But due to the complexity of computing flow fields, it requires a high DSA frame rate (30 to 60 fps) and also 3D DSA acquisition to compute the flow in the parent arteries needed for normalization.

Relative change of parameters related to TCCs before and after stenting

In our study, flow alteration due to FD stenting was analyzed using TCC parameters with special focus on the wash-out phase. This technique was selected for two main reasons. First, its wider and more frequent use in studies dealing with blood flow assessment in aneurysmal pathology, in vitro [25], in animal models [31, 34, 35] or in clinical series [10, 36, 37], promises easier comparison in the future. Secondly, this method is relatively simple to implement, can even be applied with a low frame rate, and the computational time is compatible with rapid feedback during treatment, which remains our main objective.

The change in parameters after FD stenting is the result of the lower amount of contrast material that penetrates the aneurysm (the steepness during wash-in decreases) due to the presence of the stent, followed by trapping of the blood inside the aneurysm with very progressive release as a function of time. Comparing pre- and post-stenting parameters, we effectively found a significant difference in all the parameters after FD stenting except for OS_3, AUC and WOA.

Due to the lack of clinical series dealing with identical flow parameters, our results could only be compared to those obtained by Struffert al. in their article based on rabbit elastase-induced aneurysms [31]. Considering only the aneurysms treated with a PED stent, we observed that not only the pre-stenting values of the flow parameters between both series were different (that can easily be explained by the difference in contrast agent volume and injection rate), but also the relative changes between pre- and post-treatment for all the parameters, as demonstrated in Table 4. Thus, FD stenting in rabbit aneurysm models seems to have a greater impact on flow modification: TTP and FWHM increases after FD stenting were higher in the animal model than in our clinical cases. The same is true for IS and OS, which showed a greater decrease. This discrepancy may be explained by significantly smaller aneurysms (considering mainly the size of the neck and the volume of the aneurysms) for rabbit aneurysm models, as demonstrated again in Table 4. Investigations based on animal models such as the rabbit elastase-induced one might not have encountered such varied shapes of TCC because such aneurysms, due to how they are formed, do not differ much from one animal to another [38].

On the contrary, our clinical series demonstrated a wide variety of aneurysm shapes and dimensions, as shown by the dispersion of neck sizes and the volumes of the aneurysms (Table 1). Neck size, volume and diameter show higher values, which is more consistent with the typical complex aneurysms for which FD stents are indicated.

Predictive factors of long term aneurysm thrombosis

Although quantifying flow modification seems necessary for improving our knowledge of the biomechanical effects of FD stents, it appears that only a few authors have tried to correlate such changes to long term aneurysm thromboses [27]. Yet, this step is essential if interventionalists are to adapt, in real time, the procedure in relation to peri-operative measurements.

Of all the parameters describing the modification of the TCCs after stenting, only those related to the wash-out phase (OS_1 and WOA) were predictive of long term occlusion. This was especially the case for OS_1, the outflow slope of the first segment of the wash-out phase. This means that the FD stent has a predominant impact for trapping the contrast media inside the aneurysms. In our study, the best threshold considering the relative change of OS_1 was 38.8%, with sensitivity of 100% and specificity of 80%. It may be helpful, in clinical decision-making, to calculate them before considering a second FD stent deployment.

In a situation of concomitant coiling to prevent dramatic delayed hemorrhage [39], predictive factors can also be computed using a DSA sequence performed immediately after stenting and before coiling. If quantification is predictive of a secondary occlusion intra-aneurysm, coils will be placed only to prevent delayed rupture, as now recommended by manufacturers, assuming that light coil packing is enough for this purpose.

When looking at the characteristics of aneurysms, the prediction factors potentially correlated to delayed thromboses are the dimensions of the aneurysm sac: both a higher maximum diameter and a bigger volume are significantly linked to residual opacification at 6 months. Interestingly, the "position of the neck" (inside or outside) criteria related to the parent artery almost attained statistical significance (Table 3). In this anatomic situation, the neck of the aneurysm is not exposed to strong inflow jets and a consecutive flow diverter device might be less efficient.

Limitations of the study

The small size of the study cohort, explained by the relatively small number of patients who could take advantage of FD stenting and the long term angiographic control needed, is one limitation of this study. Further prospective studies that collect data from a larger population are required to confirm these results.

Strictly respecting the DSA acquisition parameters, making it possible to compare TCCs before and after FD stent implantation, can also be considered a limitation. Differences due to the physiologic conditions induced by the anesthesia, or modification of the diameter of the parent artery secondary to vasospasm, or the use of vasoactive drugs for any reasons might change arterial flow conditions. Figure 6 shows the different parent artery flow conditions after comparison of TCCs, obtained from an identical ROI located in the parent artery in immediate proximity to the aneurysm (in-flow region) for pre- and post-DSA sequences. The deconvolution method already described by Wang to overcome this issue has not been implemented yet in our software [25]. A meticulous technique combining the use of a pump, and strict control of the hemodynamic parameters during treatment, is definitively needed. In this study, the assumption of steady physiological conditions due to close monitoring and a short delay between pre- and post-stenting was controlled by comparing TCCs obtained from a proximal ROI: these points were major issues for ensuring the consistency of the results.

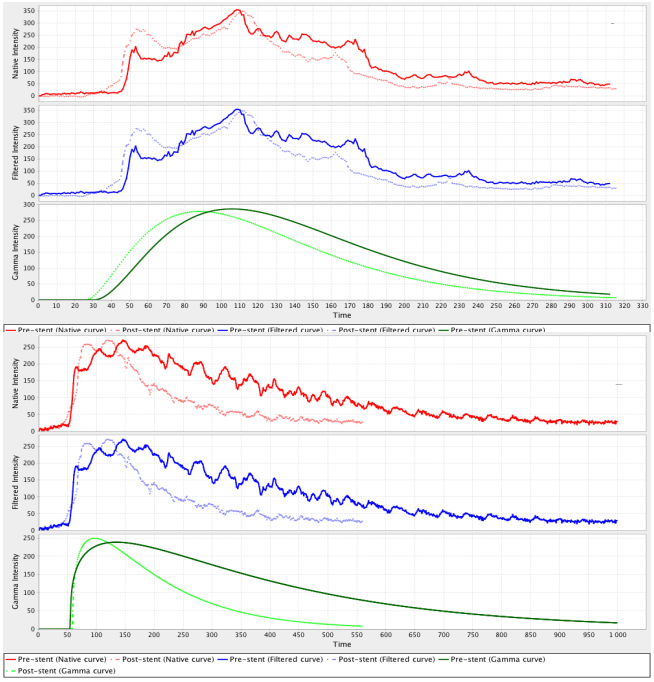


Figure 6: Example of TCCs obtained from a proximal ROI drawn in the parent artery. A: Identical gamma matched curves in green and light green proved that the contrast bolus injection was identical: pre- and post-stenting TCCs obtained from $ROI_{aneurysm}$ were secondarily analyzed. B: Obviously different TCCs obtained from a proximal ROI lead to rejecting the case for flow analysis.

Matching raw data are mandatory and artefacts as a result of noise, heart pulsation or movements are suppressed. Subsequently, the analytical expression of the matching equation makes it easier to extrapolate the tail of the curve, which is sometimes missing, and calculate the parameters (especially specific values such as the MTT). In rare situations, the gamma variate match proposed initially to describe the shape of peripheral indicator dilution curves [16] was probably not the best solution: a moving average filter could have been an alternative option for specific cases.

Finally, with the perspective of isolating certain predictive factors for long term exclusion, only two aspects out of three were taken into account: the relative change in TCC-related parameters, and the characteristics of the aneurysms. The biomechanical factors related to the stent were not studied. The use of the same brand of stent (PED) in 16 patients guaranteed a degree of homogeneity regarding the FD device-related aspect, but a similar stent can achieve different rates of porosity regarding the neck of the aneurysm (the biomechanically “active” porosity) depending on the size of the device, the curvature of the stent, and the deployment technique (push or pull effect) [40]. This final “active” porosity could be evaluated, in the future, by a high resolution CT scan after implantation of the FD stent and 3D reconstruction.

Conclusion

Flow diversion-based treatment for IA preventive exclusion will probably become more and more frequent in coming years. Of the various methods that give access to blood flow analyses, methods based on DSA sequences

take advantage of the imaging modality used for endovascular treatments. An attempt to predict the result of FDS treatments was proposed thorough this clinical study using prototype software and meticulous 2D DSA acquisitions. Despite a certain number of limitations, we have been able to demonstrate that the slope of the first third of the washout curve (OS_1) may be a useful predictive marker for the long term success of the treatment. Moreover, this type of hemodynamic change predictor induced by flow diversion can modify the treatment of IA in real time because the calculation time is not excessive. Other approaches based on DSA analysis and associated with various parameters have been described to try to solve this emerging problem. Additional research based on in vitro, in vivo and clinical studies needs to be carried out in the coming years to define the best method for blood flow assessment and, secondly, the best predictive parameter for long term thrombosis in the promising domain of FD devices.

References

1. McDonald, J.S., et al., Comparative effectiveness of unruptured cerebral aneurysm therapies: propensity score analysis of clipping versus coiling. Stroke, 2013. 44(4): p. 988-94.
2. Chalouhi, N., et al., Extending the indications of flow diversion to small, unruptured, saccular aneurysms of the anterior circulation. Stroke, 2014. 45(1): p. 54-8.
3. Lin, N., et al., Utilization of Pipeline embolization device for treatment of ruptured intracranial aneurysms: US multicenter experience. J Neurointerv Surg, 2015. 7(11): p. 808-15.
4. Augsburger, L., et al., Effect of flow diverter porosity on intraaneurysmal blood flow. Klin Neuroradiol, 2009. 19(3): p. 204-14.
5. Bouillot, P., et al., Particle imaging velocimetry evaluation of intracranial stents in sidewall aneurysm: hemodynamic transition related to the stent design. PLoS One, 2014. 9(12): p. e113762.
6. Ionita, C.N., et al., Particle image velocimetry (PIV) evaluation of flow modification in aneurysm phantoms using asymmetric stents. Proc Soc Photo Opt Instrum Eng, 2004. 5369: p. 295.
7. Babiker, M.H., et al., Influence of stent configuration on cerebral aneurysm fluid dynamics. J Biomech, 2012. 45(3): p. 440-7.
8. Bouillot, P., et al., Hemodynamic transition driven by stent porosity in sidewall aneurysms. J Biomech, 2015. 48(7): p. 1300-9.
9. De Bock, S., et al., Our capricious vessels: The influence of stent design and vessel geometry on the mechanics of intracranial aneurysm stent deployment. J Biomech, 2012. 45(8): p. 1353-9.
10. Tenjin, H., et al., Evaluation of intraaneurysmal blood velocity by time-density curve analysis and digital subtraction angiography. AJNR Am J Neuroradiol, 1998. 19(7): p. 1303-7.
11. Ionita, C.N., et al., Angiographic analysis of animal model aneurysms treated with novel polyurethane asymmetric vascular stent (P-AVS): feasibility study. Proc Soc Photo Opt Instrum Eng, 2009. 7262: p. 72621H1-72621H10.
12. Sadasivan, C., et al., Angiographic quantification of contrast medium washout from cerebral aneurysms after stent placement. AJNR Am J Neuroradiol, 2002. 23(7): p. 1214-21.
13. Sadasivan, C., et al., Treatment of rabbit elastase-induced aneurysm models by flow diverters: development of quantifiable indexes of device performance using digital subtraction angiography. IEEE Trans Med Imaging, 2009. 28(7): p. 1117-25.
14. Saleme, S., et al., Flow-diverting stents for intracranial bifurcation aneurysm treatment. Neurosurgery, 2014. 75(6): p. 623-31; quiz 631.
15. Schneider, C.A., W.S. Rasband, and K.W. Eliceiri, NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. Nat Methods, 2012. 9(7): p. 671-5.
16. Thompson, H.K., Jr., et al., Indicator Transit Time Considered as a Gamma Variate. Circ Res, 1964. 14: p. 502-15.
17. Nissen, S.E., et al., Value and limitations of computer analysis of digital subtraction angiography in the assessment of coronary flow reserve. Circulation, 1986. 73(3): p. 562-71.

18. Zierler, K.L., A simplified explanation of the theory of indicator-dilution for measurement of fluid flow and volume and other distributive phenomena. Bull Johns Hopkins Hosp, 1958. 103(4): p. 199-217.
19. Bonita, R. and R. Beaglehole, Recovery of motor function after stroke. Stroke, 1988. 19(12): p. 1497-500.
20. Grunwald, I.Q., et al., Simple measurement of aneurysm residual after treatment: the SMART scale for evaluation of intracranial aneurysms treated with flow diverters. Acta Neurochir (Wien), 2012. 154(1): p. 21-6; discussion 26.
21. Brinjikji, W., et al., Endovascular treatment of intracranial aneurysms with flow diverters: a meta-analysis. Stroke, 2013. 44(2): p. 442-7.
22. Giacomini, L., et al., Neurovascular reconstruction with flow diverter stents for the treatment of 87 intracranial aneurysms: Clinical results. Interv Neuroradiol, 2015. 21(3): p. 292-9.
23. Mpotsaris, A., et al., Long-term occlusion results with SILK flow diversion in 28 aneurysms: Do recanalizations occur during follow-up? Interv Neuroradiol, 2015. 21(3): p. 300-10.
24. Shpilfoygel, S.D., et al., X-ray videodensitometric methods for blood flow and velocity measurement: a critical review of literature. Med Phys, 2000. 27(9): p. 2008-23.
25. Wang, Z., et al., Angiographic analysis of blood flow modification in cerebral aneurysm models with a new asymmetric stent. Proc Soc Photo Opt Instrum Eng, 2004. 5369.
26. Sadasivan, C., et al., Angiographic assessment of the performance of flow divertors to treat cerebral aneurysms. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2006. 1: p. 3210-3.
27. Pereira, V.M., et al., A DSA-based method using contrast-motion estimation for the assessment of the intra-aneurysmal flow changes induced by flow-diverter stents. AJNR Am J Neuroradiol, 2013. 34(4): p. 808-15.
28. Benz, T., et al., A Fourier-based approach to the angiographic assessment of flow diverter efficacy in the treatment of cerebral aneurysms. IEEE Trans Med Imaging, 2014. 33(9): p. 1788-802.
29. Trager, A.L., C. Sadasivan, and B.B. Lieber, Comparison of the in vitro hemodynamic performance of new flow diverters for bypass of brain aneurysms. J Biomech Eng, 2012. 134(8): p. 084505.
30. Trager, A.L., et al., Correlation between angiographic and particle image velocimetry quantifications of flow diverters in an in vitro model of elastase-induced rabbit aneurysms. J Biomech Eng, 2009. 131(3): p. 034506.
31. Struffert, T., et al., Measurement of quantifiable parameters by time-density curves in the elastase-induced aneurysm model: first results in the comparison of a flow diverter and a conventional aneurysm stent. Eur Radiol, 2013. 23(2): p. 521-7.
32. Jou, L.D. and M.E. Mawad, Analysis of intra-aneurysmal flow for cerebral aneurysms with cerebral angiography. AJNR Am J Neuroradiol, 2012. 33(9): p. 1679-84.
33. Sadasivan, C., et al., An original flow diversion device for the treatment of intracranial aneurysms: evaluation in the rabbit elastase-induced model. Stroke, 2009. 40(3): p. 952-8.
34. Sadasivan, C. and B.B. Lieber, Numerical Investigation of Coil Configurations That Provide Ultra-High Packing Density of Saccular Aneurysms. J Med Device, 2009. 3(4): p. 41005.
35. Hoi, Y., et al., Flow modification in canine intracranial aneurysm model by an asymmetric stent: studies using digital subtraction angiography (DSA) and image-based computational fluid dynamics (CFD) analyses. Proc Soc Photo Opt Instrum Eng, 2006. 6143: p. 61430J.
36. Asakura, F., et al., Evaluation of intra-aneurysmal blood flow by digital subtraction angiography: blood flow change after coil embolization. Surg Neurol, 2003. 59(4): p. 310-9; discussion 319.
37. Okada, Y., et al., [Evaluation of angiographic delayed vasospasm due to ruptured aneurysm in comparison with cerebral circulation time measured by IA-DSA]. No Shinkei Geka, 1994. 22(5): p. 439-45.
38. Seong, J., et al., Morphology of elastase-induced cerebral aneurysm model in rabbit and rapid prototyping of elastomeric transparent replicas. Biorheology, 2005. 42(5): p. 345-61.
39. Thielen, E., et al., Concomitant coiling reduces metalloproteinase levels in flow diverter-treated aneurysms but anti-inflammatory treatment has no effect. J Neurointerv Surg, 2016.
40. Shapiro, M., et al., Variable porosity of the pipeline embolization device in straight and curved vessels: a guide for optimal deployment strategy. AJNR Am J Neuroradiol, 2014. 35(4): p. 727-33.

6.3 Discussion et perspectives

La prédiction de l'occlusion à long terme des AIC traités par stent FD demeure un problème d'actualité. Le traitement par stents FD est une thérapeutique encore émergente et dont les indications vont probablement être amenées à évoluer. La littérature médicale récente témoigne de l'élargissement des indications d'implantation de stent FD [273], [274]. Un traitement innovant dont l'effet n'est pas garanti à long terme vient donc remplacer dans certains cas un traitement « classique » dont les performances et les risques sont mieux connues sur le long terme. Le nombre important des méthodes employées reflète l'intérêt des thérapeutes de baser cette quantification sur l'angiographie, modalité thérapeutique ; que cette méthode soit basée sur les méthodes de courbes TI [251, 275], [264], sur celle du flot optique [233] ou bien celle basée sur l'analyse des fréquences [234]. Cela traduit également le fait que la solution à cette problématique n'est pas univoque.

Par ailleurs, si les méthodes décrites sont nombreuses, elles ont peu été évaluées sur le plan clinique et l'on constate qu'un très faible pourcentage d'entre-elles se porte sur la prédiction de la guérison à long terme.

La méthode d'analyse du flux, basée sur les l'étude des courbes TI, a l'énorme avantage, du fait de sa simplicité et de sa rapidité, de pouvoir être appliquée aisément dans tous les centres de neuroradiologie. Cette méthode, à la différence des méthodes basées sur le flot optique, permet d'analyser des séquences dont le nombre d'image par seconde est inférieur à largement inférieur à 15 : les paramètres des courbes TI peuvent être appréciées pour des fréquences de 6 à 15 images par secondes. En deçà, la perte de résolution temporelle entraine une perte de discrimination des paramètres temporelle et d'intensité.

Si l'étude de paramètres des courbes TI a déjà été utilisée, l'originalité de notre travail réside d'une part dans la recherche de paramètres supplémentaire pertinents pour la description des courbes TI d'autre part dans la volonté de corréler les modifications immédiates à l'implantation d'un stent FD au devenir à long terme de l'AIC. Ce travail n'a, à notre connaissance, pas été réalisé jusqu'à présent pour cette méthode d'analyse de flux.

Nos résultats montrent que les paramètres OS_1 , de pentes initiale lors du lavage de l'AIC, et l'aire sous la courbe de la phase de lavage (WOA) sont discriminants pour évaluer la probabilité d'occlusion à long terme. Du fait de la petite taille de l'effectif ces résultats demandent à être confirmés. Le nombre restreint de patients est également lié aux indications rares de ce type de traitement à l'époque où nous avons réalisé l'étude (de 2012 à 2014), aux difficultés rencontrées pour inclure les patients et obtenir les données d'imagerie pre et post stenting acquise lors du traitement mais aussi les contrôles d'imagerie à distance qui permettent de statuer sur l'occlusion.

Dans la poursuite de l'étude clinique réalisée, une demande d'accès aux données du registre « Diversion » a été faite pour confirmer les résultats obtenus précédemment [276]. Il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique portant sur l'ensemble des cas traités en France par Stent FD d'octobre 2012 à avril 2014. Un total de 414 AIC ont été traités chez 341 patients dans 16 centres français. Cette demande a eu une réponse favorable et l'analyse des données de ce registre (sous réserve de la disponibilité des séquences angiographiques numériques soustraites 2D) va être réalisée au cours des prochains mois.

Les facteurs précis d'occlusion d'un AIC traité par stent FD ne sont pas précisément connus pour le moment même s'ils commencent à être appréhendés. Le caractère multifactoriel et extrêmement complexe de ce phénomène lié aux modifications hémodynamiques à l'origine de l'initiation de phénomènes thrombotiques dynamique locaux

et de phénomènes biologiques de colonisation progressive du stent par des cellules endothéliales explique la difficulté à prédire l'occlusion.

Nous avons, au cours de notre travail, entrevu la difficulté d'accéder à des mesures quantitatives de flux. Or, celles-ci ne sont qu'un paramètre parmi les nombreux facteurs impliqués dans la guérison à long terme d'un AIC après déploiement d'un stent FD. Aux paramètres hémodynamiques s'ajoutent la variabilité de la géométrie de l'anévrisme, de l'artère qui le porte ainsi que les caractéristiques du stent dont certaines peuvent être radicalement modifiées par le déploiement. Tous ces facteurs sont déterminants au regard des contraintes hémodynamiques appliquées au stent, à l'augmentation ou la diminution de la porosité « finale » du stent et la densité de pores en regard du collet.

Enfin, les traitements antiagrégants qui viennent inhiber des phénomènes biologiques thrombotiques et de coagulation dynamique, encore assez mal appréhendés, ne font qu'accentuer la complexité du phénomène. Ainsi des études ultérieures, dans un souci d'homogénéité, devront essayer de contrôler le plus possible de paramètres pour permettre une meilleure compréhension du phénomène induit par le stent FD. A titre d'exemple, contrôler avec attention le type, la posologie et la durée des antiagrégants donnés au patient pour éviter les phénomènes thrombotiques s'avèrera nécessaire.

Chapitre 7 : Conclusion

7 Conclusion

Le traitement préventif de certains anévrysmes intracrâniens complexes (larges ou géants et/ou à collet large) a été amélioré ces dernières années par les possibilités du traitement endovasculaire et notamment l'implantation des stents à diversion de flux qui, par le biais de la modification de l'hémodynamique, initie une thrombose progressive au sein de l'anévrysme. Ce phénomène, couplé à l'endothélialisation secondaire, permet la guérison de l'anévrysme dans plus de 75% des cas.

Les débuts de l'expérience des stents FD nous ont appris que les études précliniques et les rares études cliniques ne parvenaient pas à éviter des accidents graves hémorragiques et/ou ischémiques. Cette constatation a motivé notre démarche globale dans ce travail de doctorat, à savoir le développement d'«outils» permettant des investigations à différents niveaux sur l'effet des stents flow diverter sur la modification du flux sanguin.

D'une part, un modèle animal d'AIC polyvalent a été mis en place, en améliorant les modalités décrites dans la littérature, au sein du Laboratoire Expérimental et de Recherche du Département du Limousin. Nous avons ainsi démontré que l'association entre un modèle chirurgical d'AIC chez le cochon, l'instrumentation par des capteurs de pression et de débit, et l'acquisition d'images médicales en 2D (angiographie) et 3D angioscanner, permet d'offrir une gamme d'usages :

1) servir, dans le cadre de la recherche, à analyser plus précisément le mécanisme d'action des stents FD,

2) être proposé aux compagnies pour tester de nouveaux dispositifs implantables notamment dans le domaine de la diversion de flux,

3) servir de support à la formation de futurs neuroradiologues.

D'autre part, l'approche biomécanique que nous avons développée à l'UTC nous a amenés à mettre en œuvre et valider différentes approches permettant d'accéder à des paramètres hémodynamiques globaux ou locaux. L'étape des simulations numériques (CFD) a montré qu'il était possible d'utiliser les données réalistes d'imagerie (reconstruction 3D) et hémodynamiques afin de proposer des simulations au plus près des conditions réelles. Ces simulations numériques sont concordantes avec l'impression visuelle de l'observateur à la lecture des séquences d'angiographie. Elles permettent par ailleurs d'avoir accès à des mesures quantitatives de l'écoulement sanguin (vélocités, contraintes de cisaillements, pressions).

L'étape de traitement d'images angiographiques 2D a permis d'extraire des informations quantitatives (évaluation des vitesses, courbes temps-intensité pré et post stent) répondant ainsi au besoin d'ajouter à une information morphologique une information de type fonctionnelle. En particulier, le développement d'un logiciel d'analyse du flux en temps réel, issu d'une étroite collaboration avec le Luxembourg Institute of Science and Technology a abouti à la création d'une version fonctionnelle capable de délivrer un retour d'information rapide sur un aspect de l'hémodynamique intra anévrysmale susceptible de modifier en cours de traitement une thérapeutique endovasculaire basée sur la diversion de flux.

Ce logiciel a pu être enrichi grâce à de nombreux allers et retours entre l'analyse des images angiographiques obtenues dans le modèle animal et les nouvelles idées de l'équipe de développement. L'architecture de ce logiciel a d'ailleurs volontairement été choisie pour que des fonctions supplémentaires puissent être implémentées afin d'améliorer ses performances dans le futur autour d'un sujet qui est en pleine évolution.

L'étude clinique rétrospective nous a enfin permis de tester cet outil sur des données réelles de patients, d'en extraire un certain nombre de paramètres qui, grâce au suivi de ces patients sur plus d'un an, peuvent s'avérer prédictifs de l'efficacité du traitement par stent flow diverter. Il conviendra désormais d'étendre ce travail à une cohorte plus large, comme nous l'avons prévu par l'accès au registre DIVERSION, afin de conforter nos hypothèses.

A l'avenir, plusieurs pistes sont envisagées pour poursuivre ce travail : sur un plan clinique, on s'attachera à évaluer l'usage du logiciel pour des analyses en temps réel par les services de neuroradiologie ; sur le plan de la biomécanique, de nombreuses pistes restent à explorer pour bien comprendre les mécanismes d'action des stents flow diverter, ou d'autres modalités thérapeutiques pour les AIC. Nous souhaitons en particulier poursuivre les études de simulation numérique, pour faire émerger des paramètres hémodynamiques pertinents pour les choix thérapeutiques.

Chapitre 8 : Annexes

8 Annexes :

8.1 Notions de mécanique des fluides appliquée à la circulation sanguine

8.1.1 Définition d'un fluide

Un fluide (liquide ou gaz) est un milieu continu composé d'un grand nombre de particules matérielles qui se déforme indéfiniment dans le temps si l'on applique une contrainte. Contrairement à un solide, un fluide n'a pas donc pas de forme propre : il se répand et épouse la forme du récipient qui le contient. L'étude d'un écoulement d'un fluide est la cinématique. Les caractéristiques de l'écoulement d'un fluide sont la trajectoire, les lignes de courant, les vitesses, les vorticités...

8.1.2 Notion de viscosité, de taux de cisaillement et de contrainte de cisaillement

Les atomes d'un fluide établissent des interactions les uns par rapports aux autres qui rendent compte de la notion de viscosité. La viscosité traduit le transfert d'énergie microscopique de quantité de mouvement d'une particule à l'autre si elles ont des vitesses différentes. La viscosité est donc une source de dissipation d'énergie pour un fluide.

Dans l'expérience décrite habituellement pour formaliser la notion familière de viscosité, deux surfaces sont séparées d'une distance d. On applique une force F sur la surface mobile qui entraine le fluide situé dessous (**Figure 71**).

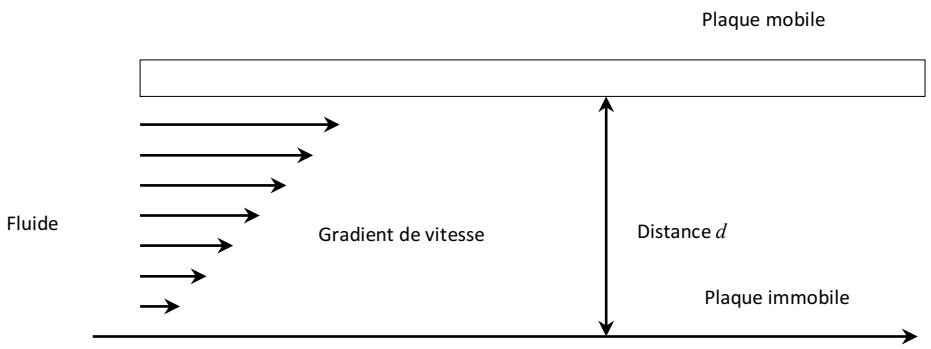


Figure 71 : Ecoulement obtenu par cisaillement

On démontre alors que la force à exercer pour déplacer le la plaque mobile est proportionnelle à sa surface S, à sa vitesse U et inversement proportionnelle à sa distance d.

$$F = \eta S \frac{U}{d}$$

Où η est la viscosité dynamique du fluide [Pa.s ou kg/(m.s) ou Poiseuille Pi] caractérisant les pertes par cisaillement entre les couches du fluide et dépend de la température et de la pression.

Pour exemples, la viscosité dynamique de l'eau à 20 °C est 10^{-3} Pa·s, celle du sang à 37°C est de 4 à 25 10^{-3} Pa.s.

Un fluide parfait a une viscosité nulle.

Cette expérience conduit à un écoulement dit de cisaillement. Pour la majorité des fluides, les molécules au contact de la paroi immobile ont une vitesse nulle : c'est la propriété d'adhérence à la paroi (ou encore « no-slipping » condition dans la littérature anglophone).

On définit la viscosité cinématique par :

$$\upsilon = \frac{\eta}{\rho}$$

Où ρ est la masse volumique du fluide considéré. L'unité correspondante est le $m^2.s^{-1}$.

Pour tous les liquides la viscosité diminue quand la température augmente. Pour le sang, la viscosité est fortement liée à l'hématocrite : elle augmente si l'hématocrite augmente.

Si l'on généralise l'équation plus haut par :

$$F = \eta S \frac{dU}{dx}$$

Où $\frac{dU}{dx}$ est le taux de variation de la vitesse avec la distance encore appelé taux de cisaillement

Le taux de cisaillement correspond au gradient de vitesse entre deux couches de liquides situées à une distance :

$$\gamma = \frac{dU}{dx}$$

La contrainte de cisaillement τ, tangentielle à l'ordonnée x, est alors définie comme étant la force nécessaire au déplacement d'une couche de liquide par unité de surface :

$$\tau = \frac{dF}{ds}$$

L'unité correspondante est le $N.m^{-2}$ ou Pa.

La viscosité η est définie comme le quotient de la contrainte de cisaillement par le taux de cisaillement :

$$\eta = \frac{\tau}{\gamma}$$

pour le sang la relation entre τ et γ n'est pas linéaire, la viscosité varie donc avec la vitesse de déplacement : elle diminue quand le taux de cisaillement augmente (il s'agit du phénomène de rhéofluidfication).

Equation aux dimensions :

$$\eta = F * \frac{L}{S} * V = MLT^2 * \frac{L}{L^2} * LT^{-1} = ML^{-1}T^{-1}$$

Dans le système CGS, la viscosité s'exprime en poise.

Le débit dans un vaisseau sanguin est dépendant :

- du gradient de pression aux extrémités du vaisseau
- du rayon et de la longueur du vaisseau
- de la viscosité sanguine

8.1.3 Régimes d'écoulements

a Ecoulement laminaire

Un écoulement sanguin est laminaire si les différentes couches de sang se déplacent de façon tout-à-fait ordonnée en glissant les unes sur les autres de manière strictement parallèle.

b Ecoulement turbulent

Lorsque l'écoulement sanguin est turbulent, les différentes couches de sang se déplacent de manière totalement désordonnée et les profils de vitesse deviennent anarchiques (les vecteurs vitesses ne sont plus parallèles les uns aux autres). Une proportion importante de l'énergie, E, est alors convertie sous forme de chaleur et de vibrations, ces dernières résultant de chocs contre la paroi des vaisseaux. L'écoulement turbulent s'accompagne donc d'une diminution de l'énergie totale du fluide.

c Nombre de Reynolds

Le caractère laminaire ou turbulent de l'écoulement est fonction du nombre, sans dimension, de Reynolds (Re), selon la loi de l'ingénieur Anglais (1842-1912) du même nom qui établit que :

$$\mathrm{Re} = \frac{\mathrm{UL}}{\nu}$$

où U est la vitesse du fluide [m/s] ; L une longueur caractéristique de l'écoulement [m] ; ν la viscosité cinématique du fluide [m^2/s] avec $\nu = \frac{\eta}{\rho}$

ρ : masse volumique du fluide [kg/m^3]

η : viscosité dynamique du fluide [Pa.s ou kg/(m.s) ou Poiseuille Pi]

D'où la formulation classique :

$$\mathrm{Re} = \frac{\mathrm{UL}}{\eta/\rho} = \frac{\text{vitesse caractéristique} \times \text{longueur caractéristique}}{\text{viscosité cinématique}}$$

Le nombre de Reynolds peut être interprété comme le rapport entre le « temps visqueux », temps nécessaire à la viscosité pour amortir une perturbation et le temps cinétique, temps caractéristique de déplacements des particules du fluide. Il représente le rapport entre l'action de la viscosité et celle de la convection.

d Nombre de Reynolds et régime d'écoulement

On peut distinguer quatre type principaux de régime d'écoulement en fonction du nombre de Reynolds (la transition s'effectue pour un nombre de Reynolds critique d'environ 1000) :

- Re<1 : écoulement de Stokes. Les forces d'inerties liées aux vitesses sont négligeables. Les forces visqueuses et les forces de pression s'équilibrent. Cet état correspond au domaine de la microfluidique ;
- Re < 1000 : Ecoulement où l'effet de la viscosité s'atténue au fur et à mesure que l'on s'éloigne des parois. Il est alors souvent commode de considérer que l'approximation du fluide parfait (non visqueux) est suffisante hors zone proche d'une paroi, appelée couche limite. L'écoulement est laminaire et fait de couches de fluides contiguës qui glissent les unes sur les autres sans se mélanger.
- Re > 2000 dans le cas d'un tube droit et rigide, (RE > 1200 dans le cas d'un vaisseau sanguin de 4mm de diamètre dont les parois ne sont ni droites ni rigides). A partir de cet ordre de valeurs apparaissent des instabilités dues à l'amplification des perturbations qui ne sont plus amorties par dissipation visqueuse. La valeur du Reynolds de transition et la nature des instabilités dépendent essentiellement du type d'écoulement considéré. Les instabilités augmentent au point de donner naissance à un phénomène chaotique dans lequel il est difficile de voir une organisation : c'est la turbulence. Les valeurs des paramètres de l'écoulement varient aléatoirement.

Dans les artères intracrâniennes le nombre de Reynolds n'excède pas 600 à 700 et le flux est laminaire.

e Nombre de Wormesley

Le nombre de Wormesley (Wo) est un nombre sans dimension utilisé en mécanique des fluides qui caractérise le rapport entre les forces d'inertie pulsées et les forces de viscosité.

Il est définit pat :

$$Wo = R\sqrt{\frac{\rho\omega}{\mu}}$$

ω est la pulsation (radian/s)

Wo <1 : les forces d'inertie sont très inférieures aux forces visqueuses. Le profil des vitesses est parabolique (V_{moy}= ½ V_{Max}).

Wo >15 : les forces d'inertie sont très supérieures aux forces visqueuses. Le profil des vitesses est quasiment plat (V_{moy}= 0,9 V_{Max}).

Chez l'homme, au repos, le nombre de Wormesley varie de 10^{-3} pour les capillaire à 20 environ pour l'aorte.

8.1.4 Loi de Poiseuille

La loi de Poiseuille, du nom du médecin et physicien français décédé en 1869, décrit l'écoulement d'un fluide dans un cylindre de rayon R et de longueur L auquel sont appliquées aux extrémités les pressions P_1 et P_2 ($\Delta P=P_1-P_2$). La viscosité est prise en compte et par conséquence le profil des vitesses s'établit en fonction de la distance à l'axe de symétrie du tube. L'écoulement est laminaire impliquant des vecteurs vitesses parallèles entre eux.

La vitesse V_x selon r vaut :

$$V_x(r) = -\frac{\Delta P}{L}\frac{1}{2\eta}(R^2 - r^2)$$

A partir de la vitesse on calcule le débit :

$$Q = \int_0^R V_x(r) 2\pi r dr = \frac{\Delta P\ \pi\ R^4}{8L\eta} = \pi\ R^2 \times \bar{V}$$

où $\bar{V}$ est la vitesse moyenne.

Ainsi en première approximation (sang avec viscosité constante)

$$\gamma = \frac{4\eta Q}{\pi\ R^3}$$

8.1.5 Définition des phénomènes de convection et de diffusion

Ces attributs caractérisent des phénomènes de transfert (ou phénomène de transport) qui sont irréversibles et durant lesquels une grandeur physique est transportée par le biais de molécules. L'origine de ces transferts provient d'une inhomogénéité d'une grandeur intensive (concentration, température, vitesse…). Les entités transférées les plus connues peuvent sont la chaleur, la matière et la quantité de mouvement. Selon la nature des porteurs de charge et les conditions dans lesquelles s'effectuent les transferts on distingue la diffusion (transport diffusif), la convection (transport convectif) et le rayonnement (transfert de rayonnement).

La diffusion est liée à un gradient (gradient de concentration par exemple) et intervient même en l'absence de mouvement visible à l'échelle macroscopique. Elle est produite par le mouvement aléatoire des molécules dans toutes les directions. La convection se différencie de la diffusion car l'origine du transfert et du déplacement des molécules du fluide est lié à une force externe. Pour le cas d'un fluide le transport convectif est directement lié au mouvement macroscopique du fluide. La dispersion qualifie l'action combinée de la diffusion et de la convection.

8.2 Imagerie à rayons X

8.2.1 Les rayons X

Bien que n'étant pas physicien, un court rappel sur les rayons X paraît indispensable pour en décrire les principes et leurs applications si communes en médecine et que nous avons largement utilisé dans le cadre de nos recherches. On ne saurait que trop recommander le livre « The essential physics of medical imaging » qui rend accessible, sans pour autant simplifier à l'extrême, les principes physiques complexes sur lesquels sont basés les techniques d'imagerie [101].

La physique des rayons X est extrêmement bien décrite : il s'agit d'une onde électromagnétique constituée de photons, mais dont la fréquence (ν) est plus grande et dont la longueur d'onde (λ) est plus petite que deux autres types d'ondes bien connues que sont la lumière et les ondes radio. Ce rayonnement est constitué de « paquets d'énergie » (quanta en anglais) appelés photons. L'énergie d'un photon X est élevée (de l'ordre de grandeur de

l'énergie de liaison des électrons des couches internes des atomes, c'est-à-dire de l'ordre du keV -un eV correspond à 1,6 10^{-19}J-) et capable d'interagir faiblement avec la matière de deux façons principales : l'absorption (effet photoélectrique) et la diffusion (effet Compton et Raleigh-Thomson). Toutes deux participent à l'atténuation du faisceau de photons lorsqu'il traverse la matière. Cependant, la première interaction constitue le principe physique essentiel pour la formation de l'image radiographique alors que la seconde se traduira par du bruit.

Les premiers rayons X ont été fortuitement produits fin du XIX siècle et particulièrement étudiés par Wilhelm Conrad Röntgen qui leur trouva les applications médicales qu'on leur connaît actuellement. De nos jours, ils sont générés dans des tubes à rayons X et s'assemblent en un faisceau de forme conique dont la direction est contrôlée. L'effet Bremsstrahlung (rayonnement continu de freinage) qui explique principalement la production des Rayons X dépend du nombre atomique Z (nombre de protons) des métaux lourds constituant l'anode des tubes à rayons X et de l 'énergie cinétique des électrons qui heurtent cette électrode et qui est proportionnelle au voltage appliqué (de 10 à 150 keV).

Par la suite, on admet que le faisceau de rayons X créé, ne se déplace qu'en ligne droite au travers des objets qu'il traverse (le rayonnement diffusé est négligé). Dans ces conditions, pour un faisceau incident d'énergie I_0 qui traverse un objet d'une épaisseur x, l'énergie émergente $I(x)$ reçue par le capteur est donnée par la formule suivante:

$$I(x) = I_0 e^{-\mu(E,M)x}$$

Où μ est le coefficient de proportionnalité (dépendant de l'énergie des photons et du milieu traversé) encore appelé coefficient d'atténuation linéaire, I_0 est l'énergie du faisceau incident d'absorption local. La dimension du coefficient $\mu(\mathrm{E},\mathrm{M})$ est en cm^{-1} ; il traduit la probabilité d'atténuation par centimètre d'un matériau. Cette équation modélise l'absorption des rayons X lors de leur traversée de la matière et traduit la décroissance exponentielle d'un rayonnement électromagnétique en fonction de l'épaisseur de matière traversée. De manière générale, $\mu(\mathrm{E},\mathrm{M})$ croît en fonction du numéro atomique du milieu et décroît en fonction de l'énergie du rayonnement.

8.2.2 Tube à Rayons X

La production de rayons X provient de la conversion de l'énergie cinétique des électrons en radiation électromagnétique. En pratique, cela nécessite la collision entre des électrons possédant une vitesse très élevée, engendrée par une différence de potentiel conséquente (unité : eV) et une cible métallique dense. Ces deux conditions sont rassemblées dans un tube à rayons X (**Figure 72**) qui comprend un générateur et un tube à rayon X. Le générateur assure la production d'un voltage qui sera appliqué au tube à rayons X et qui pourra être modulé par l'utilisateur. Le tube à rayons X est le constituant qui produit les photons X. Dans cette enceinte sous vide faite de verre ou de métal, trouvent place deux électrodes, la cathode et l'anode situées à proximité l'une de l'autre.

La différence de voltage à la sortie du générateur s'applique respectivement à l'anode et à la cathode alors que la cathode elle-même est branchée sur une seconde source d'énergie pour pouvoir fournir des électrons libres suite à l'échauffement du filament (effet thermo-ionique). Dans une seconde étape, ces électrons produits de façon

continue sont accélérés par l'importante différence de potentiel appliquée antre la cathode et l'anode par le générateur (de 50 à 150 kV). Enfin, les rayons X proviennent de l'émission continue de photons issus de la décélération et du changement d'énergie des électrons incidents de haute énergie après avoir interagi avec les atomes de l'anode de haute densité (en général du tungstène Z=74).

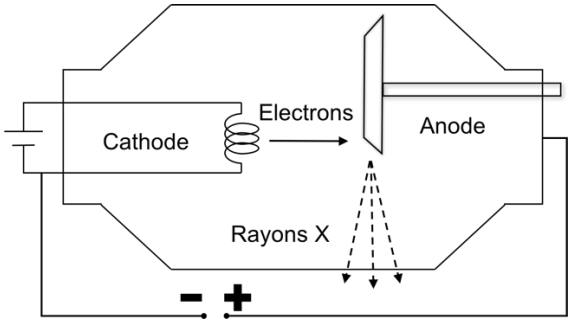


Figure 72 : Schéma d'un tube à rayons X

8.2.3 Agrandissement de l'image radiante

Le faisceau de rayons X émane (en première approximation) d'un point focal du tube à rayon X. La divergence du faisceau produit explique sa nature conique et rend compte de l'agrandissement de tout objet qui n'est pas situé sur le détecteur même (**Figure 73**). Cet agrandissement est d'autant plus grand que l'organe est positionné plus près du foyer. Ce rapport d'agrandissement M est défini (pour un point source) comme étant le rapport entre la taille de l'image et la taille de l'objet :

$$M = \frac{Taille\ Image}{Taille\ Objet} = \frac{DSI}{DSO}$$

Où Mest le rapport d'agrandissement; DSI, la distance source-image; DSO, la distance source objet et DOI, la distance objet-image

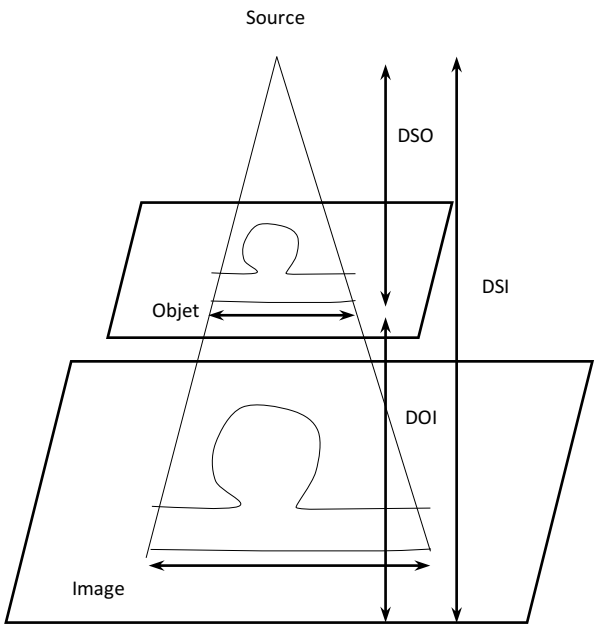


Figure 73: Rapport d'agrandissement en imagerie à rayons X

8.2.4 Formation de l'image médicale à partir des rayons X

Les propriétés des rayons X sont mises à profit dans les techniques d'imagerie médicale. En effet, il est possible d'obtenir des informations essentielles sur la densité des tissus traversés à partir de la connaissance du faisceau incident et de la mesure du faisceau émergent. A la fin de la chaîne d'acquisition radiologique, l'image formée traduit, en variations de gris, le profil du faisceau de rayons X détecté. Bien entendu, ces renseignements sont obtenus au prix de l'absorption par le patient d'une certaine quantité de rayonnement ionisant ce qui n'est pas sans risque. Ces différences de coefficients d'atténuation en fonction de l'épaisseur, de la masse et de la densité génèrent le contraste radiologique qui permet de caractériser les tissus les uns par rapport aux autres.

Trois types de capteurs existent : les films radiologiques destinés aux acquisitions statiques, les amplificateurs de brillance et les détecteurs numériques appelés capteurs plans qui permettent de travailler en mode dynamique.

a Le film radiologique

Le film radiologique est le plus ancien : la main de la femme de Röntgen obtenue en 1895 en est la preuve. Il s'agit d'un capteur analogique utilisant un procédé chimique et dont la résolution est très importante mais dont le contraste est moyen. Le post traitement n'est pas possible sauf à réaliser une étape intermédiaire de numérisation, longue et source de perte de résolution. L'image n'est pas obtenue en temps réel, ce qui empêche tout réglage rapide et occasionne des examens de plus longue durée.

b L'amplificateur de brillance

Bien entendu de nombreuses applications médicales radiologiques de diagnostic ou de traitement nécessitent impérativement de suivre le mouvement de structures anatomiques, de produit de contraste et/ou de dispositifs médicaux en temps réel. Cette imagerie continue et dynamique basée sur les rayons X est appelée fluoroscopie.

La fluorographie (ou graphie tout court) correspond, quant à elle, à l'acquisition d'une série de radiographies de meilleure résolution utilisée pour le diagnostic, le stockage.

Historiquement, le premier équipement d'imagerie électronique permettant la fluoroscopie a été l'amplificateur de brillance ou Image intensifier télévision system (IITV en anglais). Il permet la conversion du faisceau émergeant de photons X en un faisceau d'électrons que l'on amplifie secondairement en lui appliquant une différence de potentiel et que l'on focalise sur un écran secondaire au phosphore. Cet écran recueille et transforme les électrons accélérés et les convertit en photons lumineux (image plus petite, inversée et plus intense). Ces photons transformés en lumière visible avec un gain de luminosité plus important sont lus par une caméra vidéo. Initialement, les caméras étaient analogiques puis les systèmes numériques les ont remplacés par des capteurs numériques CCD (charged coupled device) permettant ainsi les processus de stockage et de traitement d'images plus aisés. Ce type de capteur connu depuis les années 1950 n'a été introduit et largement utilisé pour l'imagerie médicale qu'à partir des années 1980.

c Les capteurs plans

Les capteurs plans, encore appelé détecteurs numériques, équipent progressivement, depuis le début des années 2000, non seulement les salles de radiologie interventionnelle mais aussi les secteurs de la radiologie conventionnelle. Ils sont le résultat de la recherche importante menée dans le domaine de l'imagerie médicale depuis 1950 et de leur importante diffusion dans le domaine de thérapeutiques par les techniques interventionnelles. Plusieurs systèmes existent et sont basés soit sur le principe dit de conversion directe soit sur celui de la conversion indirecte. Le principe physique basé sur la conversion indirecte équipe la plupart des systèmes d'imagerie. Ils transforment l'énergie des photons X en un signal électrique d'intensité proportionnelle au nombre de photons captés. Ceci est réalisé grâce à une étape intermédiaire de conversion de l'énergie des photons X incidents en photons lumineux au sein d'un scintillateur, iodure de césium activé au thallium (CsI:Tl). Les photons lumineux sont transformés en charge électrique, soit par couplage à des éléments CCD, soit à l'aide d'une matrice de photodiodes en silicium amorphe (a-Si). La numérisation se fait alors par un convertisseur analogique-numérique.

La qualité d'un détecteur est caractérisée par les principaux paramètres que sont les champ d'exploration (dimension du capteur), la résolution spatiale (capacité à séparer deux objets proches dépendant de la réponse impulsionnelle du système imageur), le bruit lié au fluctuations aléatoires de signal, la sensibilité (capacité du détecteur à répondre après réception d'un photon X), la gamme dynamique, l'uniformité, la courbe de réponse et l'efficacité quantique de détection. L'avantage principal du capteur plan réside dans les possibilités offertes de post traitement d'image, c'est-à-dire le fait de modifier l'image afin de faire ressortir les informations recherchées et pertinentes pour le diagnostic à l'aide d'outils informatiques basés sur des considérations physiques et/ou mathématiques. Ces processus permettent ainsi une réduction de la dose irradiante reçue par le patient. Ces systèmes équipés de détecteurs plans sont très couteux mais offrent de nombreux avantages.

8.2.5 Contraste d'une image

Le contraste est une propriété intrinsèque d'une image liée à la différence de luminosité entre deux points voisins sur l'image. En imagerie radiologique, la qualité de l'image et la pertinence du diagnostic sont directement liées au contraste. En effet, après avoir traversé un patient le faisceau de rayons X est hétérogène : l'intensité (le nombre de photon/mm^2) varie d'un point à l'autre de la section. Si les intensités en deux points situés sur un même plan perpendiculaire au rayon incident sont I_1 et I_2, le contraste C entre ces deux points est:

$$C = \frac{I_2 - I_1}{I_2 + I_1} \qquad \text{Équation 1}$$

Le contraste dépend de plusieurs facteurs dont le numéro atomique du milieu, la masse volumique, les différences d'épaisseur des tissus étudiés, l'épaisseur totale traversée (plus l'épaisseur traversée est importantes plus les différences d'atténuation d'objets inclus dans l'épaisseur seront faibles) et enfin l'énergie des photons.

8.2.6 Flou

En fait la source n'est pas un point unique mais est plus proche d'une petite surface en 3D ou d'un segment en 2D où chacun des points engendre un faisceau divergent. Chaque faisceau aboutit à une image radiante de l'objet et c'est la sommation finale de toute ces projections qui rend compte de l'image radiante globale. Cette sommation géométrique explique le flou de l'image résultante visible au niveau des contours de l'image (**Figure 69**) et qui explique une perte de résolution de l'objet.

Le flou géométrique peut être réduit en diminuant la magnification ou bien en travaillant avec un point focal plus étroit.

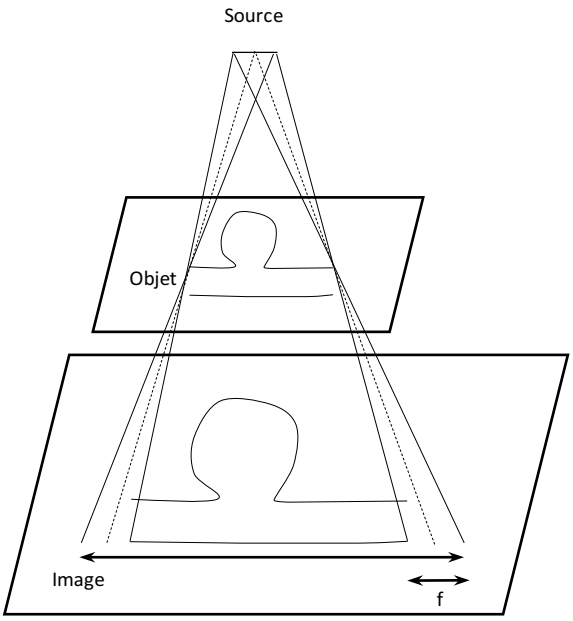


Figure 74 : Flou géométrique (f)

8.2.7 Soustraction logarithmique

La soustraction permet de visualiser les vaisseaux en éliminant les structures parasites en particulier les os et tout matériel radio-opaque. En admettant que le rayon incident de photons X est mono énergétique, en négligeant le rayonnement diffusé et en s'appuyant sur le schéma simplifié suivant, on obtient les relations suivantes :

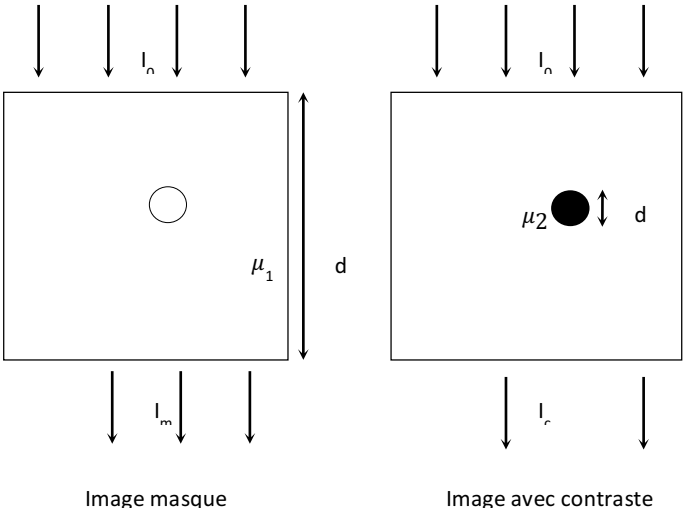


Figure 75 : Illustration pour expliquer la différence entre soustraction linéaire et soustraction logarithmique

Pour l'image masque :

$$I_m = I_0 e^{-\mu_1 d_1}$$

Pour l'image avec contraste : si l'artère a un diamètre $d2$ $(d1 \gg \mathrm{d2})$

$$I_c = I_0 e^{(-\mu_1(d_1-d_2)-\mu_2 d_2)} \approx I_0 e^{-(\mu_1 d_1+\mu_2 d_2)}$$

<u>1er cas : soustraction linéaire</u>

$$S_{lin} = I_m - I_c = I_0 e^{-\mu_1 d_1} - I_0 e^{-(\mu_1 d_1+\mu_2 d_2)}) = I_0 e^{-\mu_1 d_1}(1 - e^{-\mu_2 d_2})$$

En général : $-\mu_2 d_2 \ll 1$:

$$S_{lin} = -(\mu_2 d_2) I_0 e^{-\mu_1 d_1}$$

Quand cette soustraction est effectuée, on observe que le signal provenant de l'image Masque persiste toujours et qu'en conséquence le profil de radiation lu en arrière du vaisseau ne sera pas uniquement dû au produit de contraste mais aussi à des caractéristiques anatomiques ou à des artéfacts se superposant au vaisseau.

<u>2nd cas : soustraction logarithmique</u> :

Pour pallier ce problème, il convient donc de tenir compte du profil exponentiel de l'absorption et d'appliquer avant la soustraction une conversion logarithmique.

$$I_s = \ln(I_m) - \ln(I_c) = \ln(I_0 e^{-\mu_1 d_1}) - \ln(I_0 e^{(-\mu_1(d_1-d_2)-\mu_2 d_2)})$$

soit

$$I_s = -\mu_1 d_1 + (\mu_1 d_1 + \mu_2 d_2) = \mu_2 d_2$$

L'image ainsi soustraite devient indépendante de l'image masque.

8.3 Vélocimétrie à imagerie de particule (PIV)

La vélocimétrie à imagerie particulaire a été développé au début des années 1980 (Adrian 1984, van Dyke 1982)) dans le but de cartographier de façon instantanée les vélocités d'un écoulement de fluide. L'avantage de cette méthode est qu'elle permet de donner avec une résolution élevée des informations sur les vecteurs de vitesses d'un plan à un moment donné. Jusqu'alors les techniques ne permettaient d'avoir accès à ces informations qu'en répétant les expérimentations de nombreuses fois : l'intérêt résidait donc dans une meilleure compréhension des flux complexes et instables qu'il était impossible de caractériser de façon instantanée auparavant [277]. Le principe repose sur la cartographie de déplacements moyennés de groupes de particules sur un intervalle de temps très court obtenu par corrélation de sous images de deux images successives prise au sein d'un plan de coupe illuminé de l'écoulement (**Figure 76**).

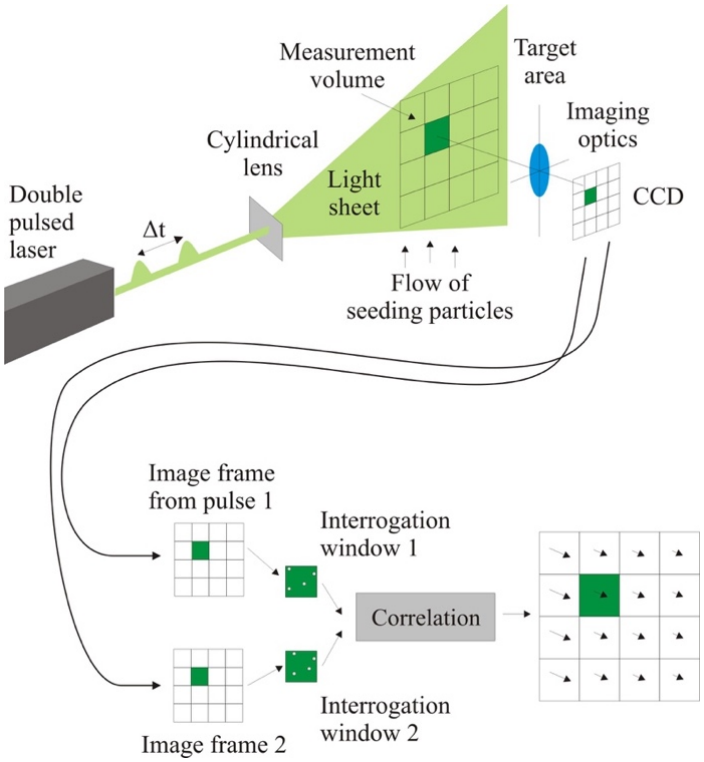


Figure 76 : Principe de la vélocimétrie à image de particules (https://wwwcg.in.tum.de)

La PIV implique la présence de particules « réfléchissantes » au sein d'un fluide (qui ne doivent pas altérer les propriétés du fluide étudié mais suivre fidèlement le déplacement du fluide), d'un appareil pour pouvoir illuminer intensément un plan de coupe (lasers le plus souvent) et d'un imageur capable de saisir, avec une fréquence extrêmement élevée [278] les particules de ce plan de coupe illuminé.

Pour voir évoluer des groupes de particules dans un intervalle de temps très court, deux images successives sont sauvées et des secteurs d'images de même localisation (on les appelle des fenêtres d'analyse ou fenêtres d'interrogation) sont comparés en utilisant un outil statistique : la technique de corrélation croisée. Les images sont stockées par doublets. Le déplacement local du traceur est ainsi reconstitué et est utilisé pour en extraire la cartographie des vélocités et les valeurs qui en dérivent comme le débit et les forces de cisaillement. Ce processus est répété pour chaque couple d'images de façon itérative ce qui permet d'obtenir un diagramme complet des vecteurs vélocités au sein du plan étudié.

8.4 Score d'aide à la décision de traitement d'un anévrysme non rompu

Score d'aide à la décision de traitement des AIC non rompus [56].

Patient	**Age** (single)	< 40 years	4		
		40-60 years	3		
		61-70 years	2		
		71-80 years	1		
		> 80 years	0		
	Risk factor incidence (multiple)	Previous SAH from a different aneurysm	4		
		Familial intracranial aneurysms or SAH	3		
		Japanese, Finnish, Inuit ethnicity	2		
		Current cigarette smoking	3		
		Hypertension (systolic BP > 140 mm Hg)	2		
		Autosomal-polycystic kidney disease	2		
		Current drug abuse (cocaine, amphetamine)	2		
		Current alcohol abuse	1		
	Clinical Symptoms related to UIA (multiple)	Cranial nerve deficit	4		
		Clinical or radiological mass effect	4		
		Thromboembolic events from the aneurysm	3		
		Epilepsy	1		
	Other (multiple)	Reduced quality of life due to fear of rupture	2		
		Aneurysm multiplicity	1		
	Life expectancy due to chronic and/or malignant Diseases (single)	< 5 years	4		
		5 - 10 years	3		
		> 10 years	1		
	Comorbid disease (multiple)	Neurocognitive disorder	3		
		Coagulopathies, thrombophilic diseases	2		
		Psychiatric disorder	2		
Aneurysm	**Maximum diameter** (single)	≤ 3.9 mm	0		
		4.0-6.9 mm	1		
		7.0-12.9 mm	2		
		13.0-24.9 mm	3		
		≥ 25 mm	4		
	Morphology (multiple)	Irregularity or lobulation	3		
		Size ratio > 3 or aspect ratio > 1.6	1		
	Location (single)	BasA bifurcation	5		
		Vertebral/basilar artery	4		
		AcomA or PcomA	2		
	Other (multiple)	Aneurysm growth on serial imaging	4		
		Aneurysm de novo formation on serial imaging	3		
		Contralateral stenoocclusive vessel disease	1		
Treatment	**Age-related risk** (single)	< 40 years	0		
		41-60 years	1		
		61-70 years	3		
		71-80 years	4		
		> 80 years	5		
	Aneurysm size-related risk (single)	< 6.0 mm	0		
		6.0-10.0 mm	1		
		10.1-20.0 mm	3		
		> 20 mm	5		
	Aneurysm complexity-related risk	High	3		
		Low	0		
	Intervention-related risk	Constant*			5
				Favors UIA repair	**Favors UIA conservative management**

Tableau 13 : Unruptured Intracranial Aneurysms Treatment Score (UIATS)

8.5 Méthode du flux optique

Reprenons l'hypothèse de départ établissant que l'intensité lumineuse se conserve entre deux images successives, nous avons donc :

$$I\ (P + v\Delta t, t + 1) - \ I(P, t) = 0$$

où $I\ (P, t + 1)$ est le niveau de gris de l'image au niveau du pixel $P = (x, y)$ à l'instant $t + 1$ et $v = (vx, vy) = (\frac{dx}{dt}, \frac{dx}{dt})$ est le vecteur vitesse.

L'hypothèse de conservation de l'intensité peut s'écrire sous forme différentielle :

$$\frac{dI}{dt} = 0$$

ce qui conduit à

$$\frac{dI(x(t), y(t), t)}{dt} = \frac{\partial I}{\partial x}.\frac{dx}{dt} + \frac{\partial I}{\partial y}.\frac{dy}{dt} + \frac{\partial I}{\partial t} =$$

ou encore à

$$\left[\frac{\partial I}{\partial x}\ \frac{\partial I}{\partial y}\right].\begin{bmatrix}\frac{dx}{dt}\\ \frac{dy}{dt}\end{bmatrix} + \frac{\partial I}{\partial t} = 0$$

et donc à

$$\nabla I.v + I_t = 0$$

cette dernière équation, appelée l'équation de contrainte de mouvement apparent ou du flot optique est une équation linéaire pour deux inconnues. Il y a donc une infinité de solutions. Une contrainte supplémentaire est nécessaire pour particulariser la solution.

8.6 Méthodes de mesure de débit sanguin

8.6.1 Mesure du débit par les ultrasons

- Débitmètre à effet Doppler

Si la section du vaisseau est connue, la mesure de la vitesse moyenne du sang permet d'obtenir le débit sanguin.

- Débitmètre par mesure de différence de temps de transit

Le débitmètre est constitué de deux transducteurs capables d'émettre et de recevoir des ultrasons et d'un réflecteur acoustique. Ils sont positionnés et fixés de telle sorte que les ultrasons émis par l'un ou l'autre des transducteurs soient réfléchis par le réflecteur vers le second transducteur. Un espace entre les transducteurs et le réflecteur permet de loger le vaisseau (**Figure 77**).

Quand un ultrason est transmis entre les transducteurs dans le sens du flux, la vitesse de transmission au travers du fluide est accélérée par la vitesse du fluide circulant dans le conduit (artères, conduite d'eau…). Dans le sens inverse, les ultrasons sont ralentis par le flux.

Cette différence de temps de trajet des ultrasons pour aller d'un transducteur à l'autre est appelée temps de transit et est directement proportionnelle à la vitesse du fluide.

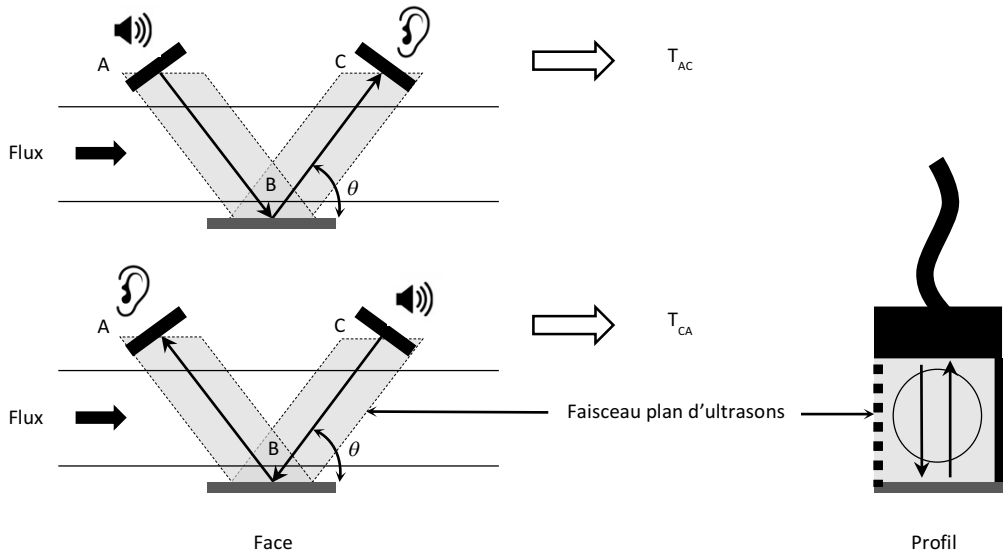


Figure 77 : Principe du débitmètre par mesure du temps de transit

T_{AC} et T_{CA} peuvent s'exprimer selon les formules suivantes :

$$T_{AC} = \frac{L}{c + V\ cos\theta}$$

et

$$T_{CA} = \frac{L}{c - V\ cos\theta}$$

où c est la vitesse du son dans le fluide, V la vitesse du fluide, L la distance AC+ BC, et θ l'angle entre la direction du fluide et la ligne AB formée par les transducteurs.

D'où :

$$\Delta t = T_{CA} - T_{AC} = \frac{\frac{2VLcos\theta}{c^2}}{1 - \left(\frac{V}{c}\right)^2 cos^2\theta}$$

prenant en compte c>>V ($\left(\frac{V}{c}\right)^2 \approx 0$) , on a :

$$\Delta t \approx \frac{2VLcos\theta}{c^2}$$

Or c, la vitesse de propagation des ondes ultrasonores dans le fluide varie selon la température du fluide et la densité. Pour éviter d'avoir à calibrer les appareils, il est utile d'exprimer c en fonction des temps de transit. La vitesse c peut s'exprimer selon :

$$c = \frac{(T_{AC} + T_{CA})}{T_{AC}T_{CA}} \times \frac{L}{2}$$

En remplaçant, équation X dans Y on obtient :

$$V = \frac{L^2}{8Lcos\theta} \times \frac{(T_{AC} + T_{CA})^2 \times (T_{AC} - T_{CA})}{{T_{AC}}^2{T_{CA}}^2}$$

en assimilant $(T_{AC} + T_{CA})^2 \approx 4 \times T_{AC}T_{CA}$, on a finalement :

$$V = \frac{L^2 \Delta t}{2Lcos\theta \times T_{AC}T_{CA}}$$

Le principe de mesure du temps de transit a été exploité en industrie afin de mesurer le débit à l'intérieur de conduites en charge. Le débit est calculé facilement car la section des conduites est connue.
L'ingéniosité du système est d'utiliser un faisceau large d'ultrasons qui traversent toute la section du vaisseau. La vitesse moyenne, issue des temps de transit calculés en tous points du vaisseau, est intégrée sur la section du vaisseau ce qui conduit au débit.

8.6.2 Méthode de dilution

Cette méthode est très utilisée en médecine et permet de déterminer le débit moyen, c'est-à-dire, la perfusion d'un tissu. Elle consiste à suivre le passage du traceur alors qu'il progresse dans le tissu observé. La méthode du premier passage décrite par Meier et Zierler en 1954 sous le nom de « méthode de dilution de l'indicateur » [255] suppose que le traceur est non diffusible.

Son principe repose sur la conservation de la masse du bolus injecté dans le secteur vasculaire : la masse de traceur injectée en amont d'un segment sur lequel on veut mesurer un débit Q doit être égal à la masse de traceur déterminée en aval. On admet qu'il n'existe pas de recirculation du traceur. On accède à cette mesure en mesurant la concentration C(t) en traceur, après dilution dans le fluide étudié et propagation dans le segment.

$$M = V_0C_0 = Q\int_{BAT}^{BAT+T} C(t)dt$$

où M est la masse du traceur introduite dans le sang (g), C_0 la concentration initiale du traceur (g/l), V_0 le volume injecté ; Q le débit mesuré ; $C(t)$ la concentration du traceur dans la portion où s'effectue la mesure (g/l) ; BAT l'arrivée du traceur dans le segment de mesure ; T la durée du passage du traceur dans le segment de mesure. $\int_{BAT}^{BAT+T} C(t)dt$ correspond à l'air sous la courbe calculée après ajustement de la courbe ou par discrétisation (**Figure 78**).

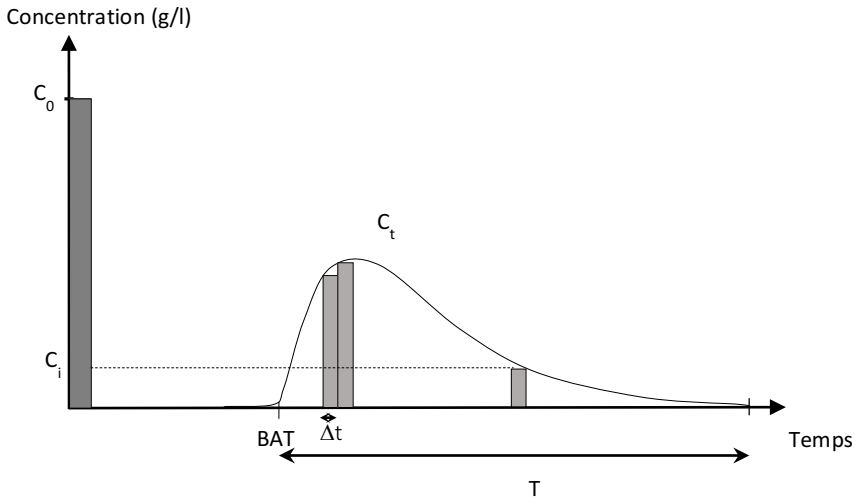


Figure 78 : Méthode de mesure du débit par dilution

D'où

$$Q = \frac{M}{\int_{BAT}^{BAT+T} C(t)dt}$$

Finalement le débit que l'on cherche à obtenir est déterminé en mesurant l'aire sous la courbe de dilution (pour nous de la courbe TI) que divise la quantité de contraste injectée.

8.6.3 Méthode basée sur l'angiographie numérique soustraite

$$Q = S.v = S.\frac{\Delta x}{\Delta t}$$

Q débit, S : section de l'artère, v : vitesse moyenne sanguine

Cette équation du débit n'est valable que si la section du vaisseau et la vitesse du sang reste constantes sur toute la longueur du vaisseau considéré et dans l'intervalle de temps t considéré.

Δt Peut être obtenu par comparaison de deux courbes temps intensité en différentes ROI et Δx peut également être mesuré précisément afin d'obtenir la vitesse et le débit.

La longueur apparente d'un objet peut être mesurée dans une image angiographique numérique en pixels ou en mm. Cependant, les dimensions réelles de l'objet dépendent à la fois du facteur d'agrandissement M (rapport DSI/DSO) mais aussi l'orientation du vaisseau dans l'espace par rapport au plan de projection.

Dans le cas d'un vaisseau de section circulaire, le débit s'écrit :

$$Q = \frac{\pi d^2 \Delta l}{4M^3 cos\theta \Delta t}$$

Où M et θ sont le facteur d'agrandissement du vaisseau et l'orientation du segment de vaisseau étudié par rapport au plan de projection de l'image

d et Δl sont les diamètres apparents et la longueur apparente du segment vasculaire mesurés sur l'image angiographique.

8.7 Traitement d'images

8.7.1 Généralités

a Image analogique :

Une image analogique peut être représentée par une fonction continue f de deux variables d'espace x et y. La valeur prise par la fonction f au point M(x, y) correspond à la mesure physique en ce point $f(x, y)$. En angiographie $f(x, y)$ correspond à une mesure d'atténuation du rayon incident. Cette représentation abstraite permet de traiter toute image comme un signal et donc d'utiliser les nombreux outils développés en traitement du signal.

b Image numérique :

La numérisation sous-entend qu'un processus d'échantillonnage et de quantification a été réalisé. La mesure physique dévient discontinue et est représentée par une matrice (N x M) (de N lignes et M colonnes) contenant des nombres quantifiant la mesure. Pour les images angiographiques, chaque élément de ce tableau bidimensionnel carré est appelé un pixel P de position (i,j) ou i est la ligne et j est la colonne et on lui attribue une valeur de gris codée en 8 bits (2^8 valeurs de gris de 0 à 255).

Caractéristiques d'une image numérique :

- champ de vue : le champ de vue est la taille de l'image (Field of view FOV) donnée en mm par mm.
- résolution spatiale : pouvoir séparateur soit le nombre de paires de ligne (noire et blanche) visibles par unité de longueur
- taille d'une image : la taille de la matrice souvent 2^n (512x512, 1024x0124)
- taille de pixel : du champ de vue et de la matrice on déduit la taille du pixel = FOV/nb de pixels. Dans les pays anglo-saxons on parle de DPI (dot per inch) pour donner la taille du pixel : 150 DPI= 0,168 mm et 300 DPI= 0,084 mm.

c Notion de connexité et voisinage

Le traitement d'image s'appuie souvent sur des opérations réalisées en générale sur un pixel et sur un ensemble de pixels voisins qui établissent des relations de voisinages.

Un voisinage de pixel P se définit comme un ensemble de pixels P' connectés à P. Dans une image, on définit principalement deux types de relation d'adjacence qui font intervenir la notion de connexité (relation de connexion entre les pixels, **Figure 79**) :

- un voisinage de connexité d'ordre 4 (ou voisinage « 4-connexité ») ;

- un voisinage de connexité d'ordre 8 (ou voisinage « 8-connexité ») ;

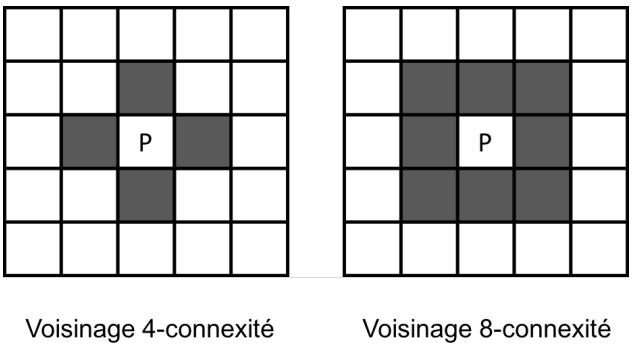


Figure 79 : Connexité et voisinage

8.7.2 Projection selon l'axe (z-projections)

Transforme l'aspect 3D de la séquence angiographique en image 2D sans perte d'information de la séquence. Cette transformation se fait en appliquant une opération statistique sur les pixels de mêmes coordonnées, le long de l'axe z (**Figure 80**). Les fonctions considérées et celle que l'on retrouve dans ImageJ sont : la déviation standard, la médiane, la moyenne, le maximum ou la somme.

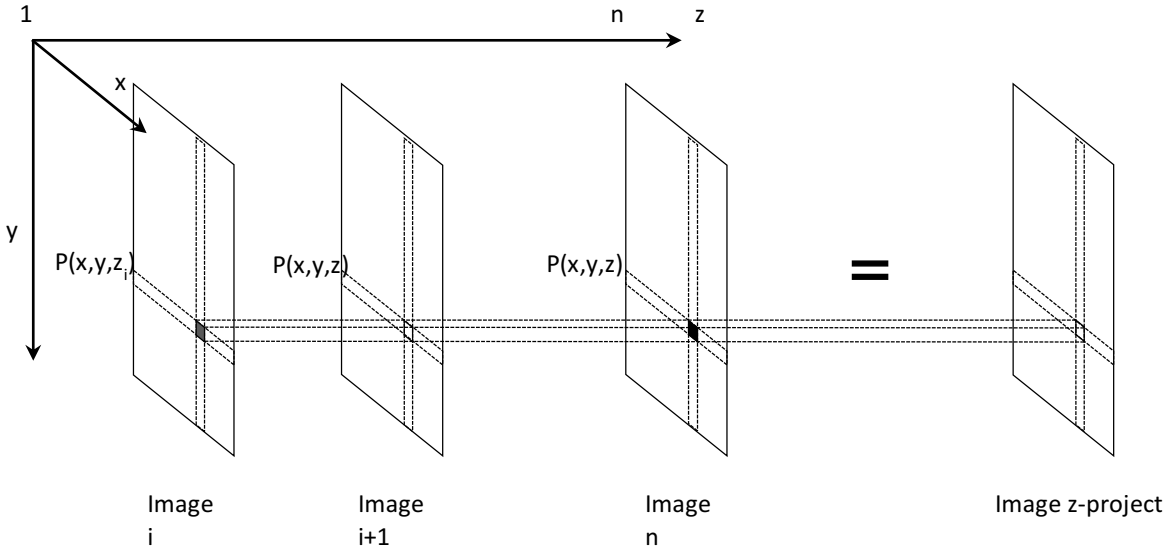


Figure 80 : Illustration de l'opération de projection selon l'axe Z

8.7.3 Opérations morphologiques

a Les opérateurs de base en morphologie

La morphologie mathématique est une théorie utilisée en traitement d'images dont le but est l'étude des objets en fonction de leur forme, de leur taille et de leur relation. Elle a été inventée en 1964 par Georges Matheron et Jean Serra pour répondre à des problèmes de l'exploitation minière portant sur des matériaux poreux. Elle trouve

depuis son application dans des domaines très variés dont l'imagerie médicale et fournit en particulier des outils de filtrage, segmentation, quantification et de modélisation d'images [279].

Les outils morphologiques sont particulièrement intéressants dans notre cas car ils s'appliquent aux images binaires (1 bit). Or ces images sont aisément obtenues, par seuillage, à partir de nos séquences angiographiques codées en teintes de gris (de 8 à 12 bits).

Une des idées de base de la morphologie mathématique est de traiter une image d'étude binaire à l'aide d'un autre ensemble, appelé élément structurant, qui sert de sonde. Les éléments structurants couramment utilisés sont le disque, isotrope, et le carré, qui permet d'accélérer les calculs. Les relations entre ces deux objets sont de type « ensembliste » (réunion, intersection, complémentarité…) et l'image résultante est obtenue en déplaçant l'élément structurant au niveau de chaque pixel de l'ensemble fixé et en examinant si la relation entre l'ensemble fixé et l'élément structurant est vérifiée : à chaque position de l'élément structurant, dont on choisit la forme et la taille, on observe ses relations et l'on regarde s'il touche ou s'il est inclus dans l'ensemble initial. En fonction de la réponse, on construit un ensemble de sortie. On obtient ainsi des opérateurs de base qui sont relativement intuitifs.

Les opérateurs de base en morphologie consistent principalement en 4 types : dilatation, érosion, fermeture, ouverture.

- Dilatation

Une dilatation morphologique consiste à déplacer l'élément structurant sur chaque pixel d'image, et à regarder si l'élément structurant intersecte la structure d'intérêt. Dans ce cas où le centre de l'élément structurant est encore dans la structure d'intérêt, les parties de l'élément structurant à l'extérieur de la structure d'intérêt composent aussi une partie de la structure de sortie. Finalement le résultat est une structure plus grosse que la structure d'origine. En fonction de la taille de l'élément structurant, certaines particules peuvent se trouver connectées, et certains trous disparus (**Figure 81**).

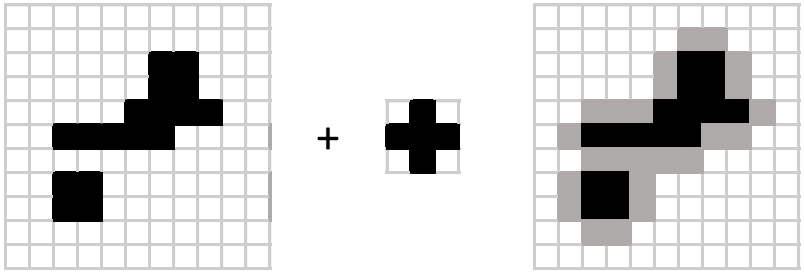


Figure 81 : Illustration de la dilatation morphologique

- Erosion

L'érosion est l'opération inverse qui est définie comme une dilatation du complémentaire de la structure. Elle consiste à chercher tous les pixels sur lesquels l'élément structurant centré touche l'extérieur de la structure d'intérêt. Le résultat est une structure rognée. On observe la disparition des particules plus petites que l'élément structurant utilisé, et la séparation éventuelle des grosses particules (**Figure 82**).

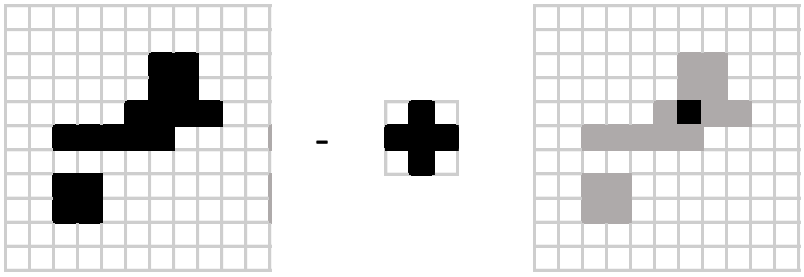


Figure 82 : Illustration de l'érosion morphologique

L'érosion et la dilatation ont l'inconvénient de modifier fortement la taille des structures dans l'image. Pour réduire cet effet, on les utilise souvent en combinaison, c'est pourquoi on définit deux autres opérateurs : la fermeture et l'ouverture. L'ouverture et la fermeture morphologique changent relativement peu la forme des grosses particules. Par contre, elles permettent de faire disparaître facilement les petites particules isolées, ou les petits trous à l'intérieur des structures. On les utilise donc souvent pour nettoyer le résultat d'une binarisation.
L'ouverture et la fermeture morphologique ont une propriété d'idempotence : le résultat ne change pas si on applique plusieurs fois l'opérateur, il suffit de l'appliquer une seule fois.

- Fermeture

On définit ainsi la fermeture morphologique comme une dilatation suivie d'une érosion. La fermeture (**Figure 83**) a pour effet :

- de faire disparaître les trous de petite taille dans les structures.
- de connecter les structures proches.

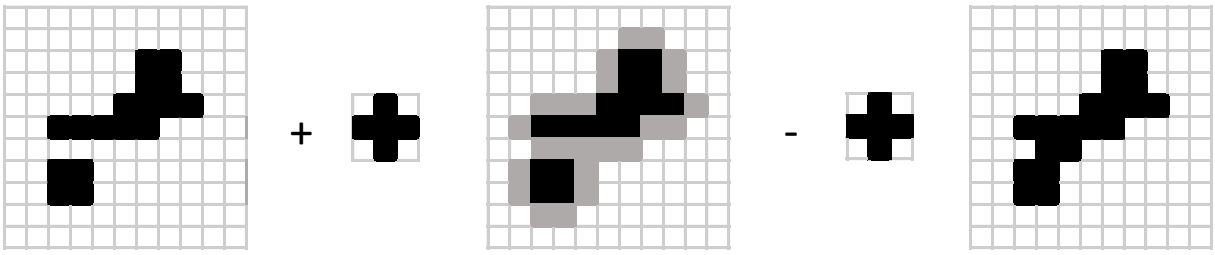


Figure 83 : Illustration de la fermeture morphologique

- Ouverture

De manière duale, on définit l'ouverture morphologique comme une érosion suivie d'une dilatation. L'ouverture (**Figure 84**) a pour effet :

- de faire disparaître les petites particules (dont la taille est inférieure à celle de l'élément structurant).
- de séparer les grosses particules aux endroits où elles sont plus fines.

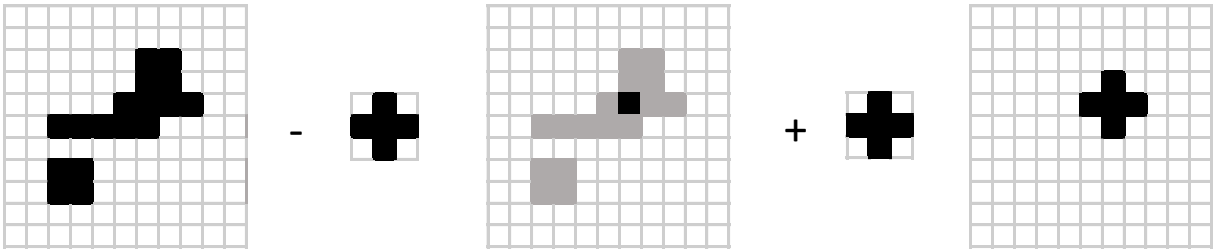
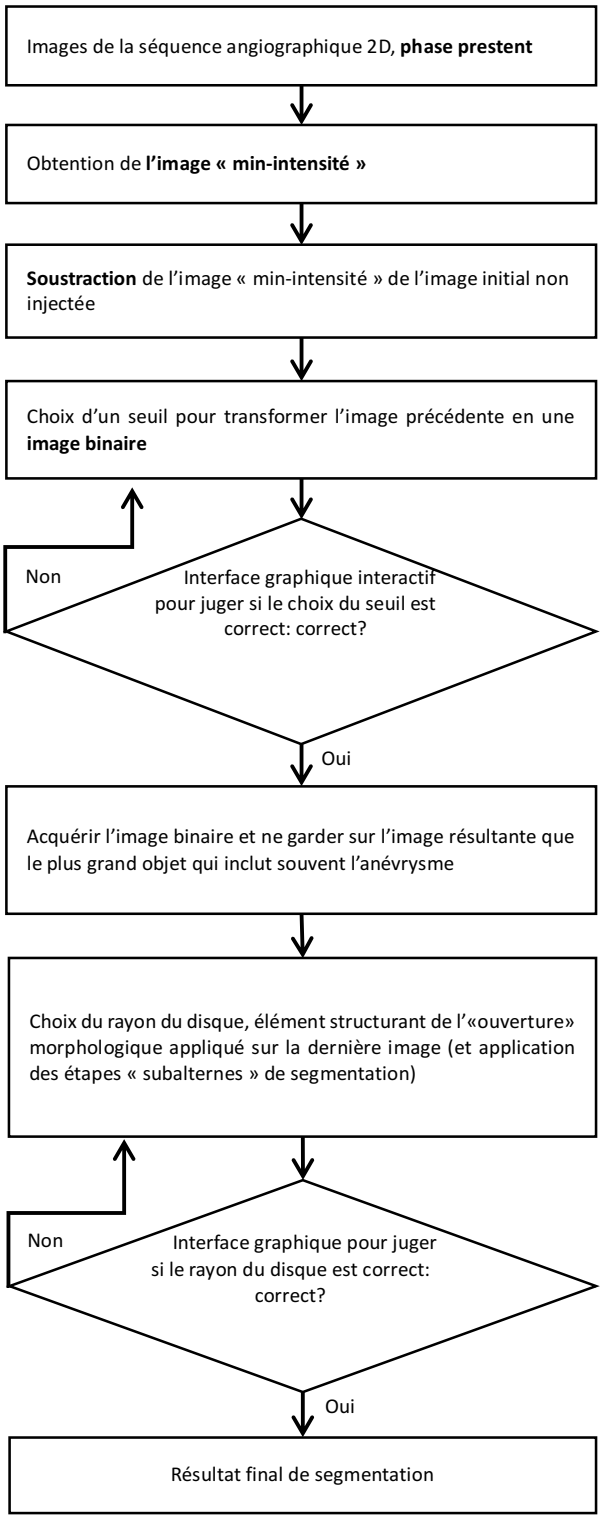


Figure 84 : Illustration de l'ouverture morphologique

b Algorithme développé pour la segmentation morphologique



c Etapes de la méthode de segmentation morphologique illustrées

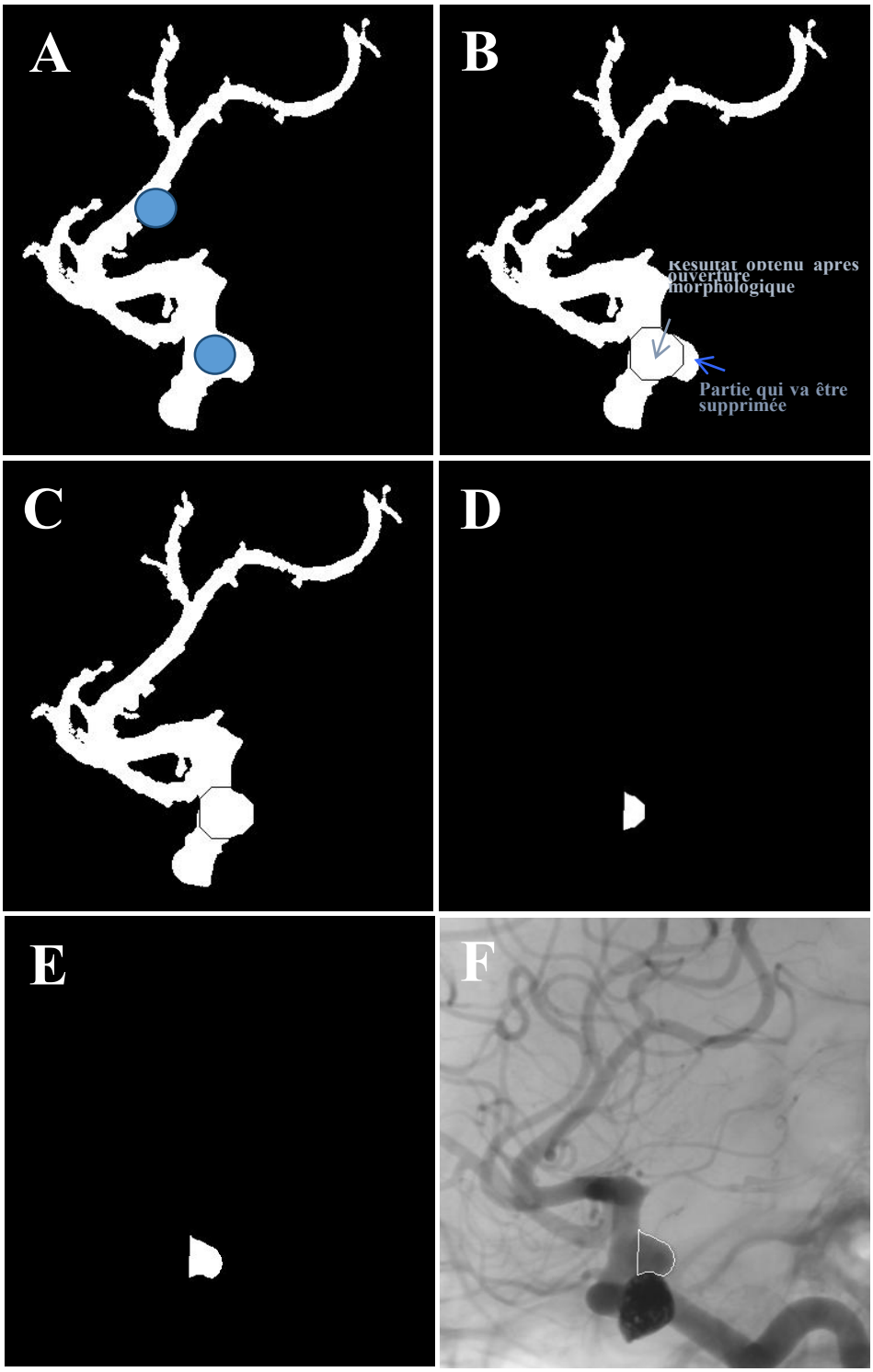


Figure 85 : Etapes de segmentation à partir de l'image binaire « du plus grand objet »

8.7.4 Méthode de la coupe de graphe

L'idée de base est d'assimiler l'image à un objet mathématique appelé graphe défini par un ensemble de points nommés nœuds (parfois sommets, vertices en anglais) reliés par des arêtes (segments, egdes en anglais). L'ensemble des arêtes et des sommets forment un réseau. En transposant à l'image, le sommet est un pixel et l'arête la relation entre les pixels.

La coupe de graphe, telle que proposée par Boykov et Jolly [241] est une méthode efficace de segmentation. Le graphe considéré est constitué, selon la terminologie, d'une source (S) et d'un puits (T) correspondant au premier plan (l'objet) et à l'arrière-plan et des nœuds correspondant aux pixels de l'image (**Figure 86**). Des arêtes de voisinage relient les pixels voisins spatialement et des arêtes de liaisons relient les pixels au puits et à la source. Des pondérations Wij sont associées aux arêtes selon les affinités entre les sommets. La coupe du graphe est le chemin traversant les pixels qui minimise la somme des pondérations des arêtes coupées est alors calculée et sépare les pixels du premier et de l'arrière-plan.

Les pondérations des arêtes de voisinage sont reliées aux contours de l'image alors que les pondérations des arêtes de liaison sont reliées à la probabilité du pixel d'appartenir à l'objet ou à l'arrière-plan. Ce dernier point est intéressant car il entrouvre la possibilité à l'utilisateur de définir les pondérations et donc de « guider » la coupe en indiquant quels pixels appartiennent à l'objet et quels pixels appartiennent à l'arrière-plan. Cet avantage est mis à profit dans la méthode du « lazzy snapping » [280].

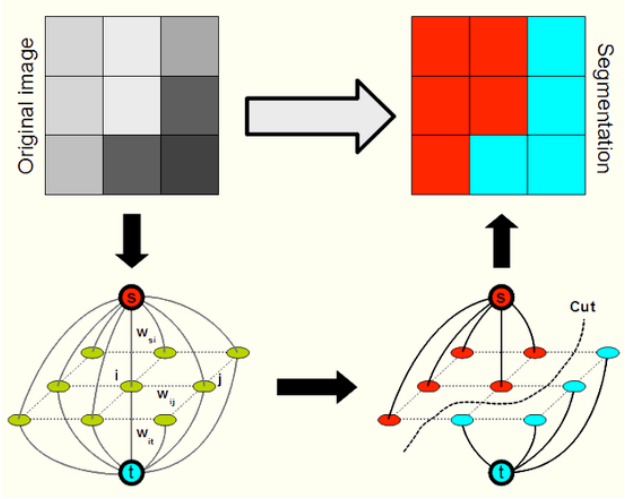


Figure 86 : Méthode de la coupe de graphe (issu de mygsoc.blogspot.com)

8.7.5 Résultats de la quantification de la segmentation : paramètre du taux de pixels mal classés

Le **tableau 13** rassemble les pourcentages de pixels mal classées des anévrysmes dont la segmentation a été étudiée.

Cas	Pourcentage de pixels mal classés			
	Auto Morpho	**Semi auto-morpho**	**Auto Graph Cut**	**Semi auto Graph Cut**
1	0,84	0,35	0,32	0,28
2	0,80	0,70	0,20	0,26
3	1,36	0,74	0,22	0,18
4	1,08	0,42	0,24	0,15
5	0,14	0,15	0,28	0,21
6	0,07	0,07	0,17	0,09
7	0,12	0,14	0,46	0,25
8	0,82	0,57	0,60	0,40
9	0,68	0,33	0,29	0,20
Moyenne	0,66	0,39	0,31	0,22
DS	0,46	0,24	0,14	0,09

Tableau 14 : Pourcentage de pixels mal classés

8.7.6 Méthode de Moore Neighborhood

Considérant un pixel P sur une image binaire, les « 8-Neighbors » de P sont les pixels situés dans le carré de côté 3 pixels*3 pixels, dont P est le centre. La méthode de détection des contours consiste tout d'abord à choisir un pixel P ayant une intensité nulle (couleur noire). Par la suite, les 8-Neighbors de P seront parcourus les uns après les autres dans le sens des aiguilles d'une montre, jusqu'à la rencontre du premier pixel d'intensité nulle. Ce pixel appartient au contour de l'objet recherché et ses coordonnées dans la matrice image seront rangées dans un vecteur. Le pixel précédent le point de contour enregistré devient alors le nouveau pixel P et le processus continu. En fonction du point de départ de l'algorithme, l'algorithme s'arrête lorsqu'on a parcouru toute la matrice. La **Figure 87** est une illustration des « 8-Neighbors » d'un pixel P.

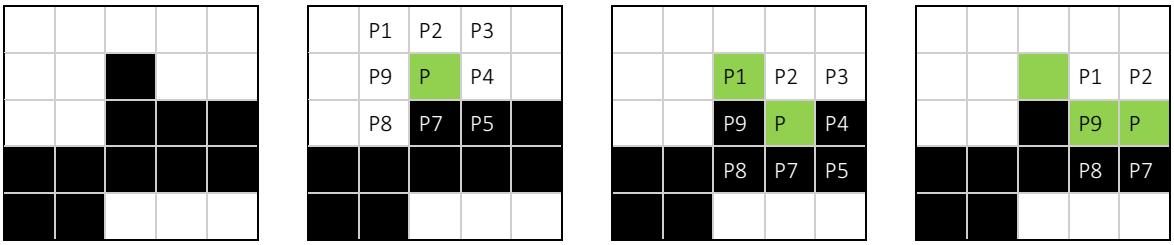


Figure 87 : Méthode de Moore Neighborhood de détection des contours d'une image binaire.

8.8 Intérêt de la fonction gamma variée pour l'ajustement d'une courbe TI

L'analyse de la progression d'un indicateur intravasculaire au cours du temps a un long historique.

Les courbes de dilution d'un indicateur sont créées en mesurant la concentration e fonction du temps en aval du site d'injection de cet indicateur. Ces courbes sont connues obtenues par des techniques invasives de type cathéterisation (on mesure alors une température ou une concentration) ou moins invasives utilisant différentes

modalités d'imagerie capables de suivre un agent de contraste spécifique (IRM de contraste, ultrasonographie de contraste, scintigraphie). Le but de ces techniques est d'accéder à certains paramètres tels que le volume sanguin et la perfusion basé sur la détermination du temps moyen de transit (MTT, mean transit time en anglais). La précision avec laquelle on calcule le MTT est donc capitale.

Du fait d'un rapport signal/bruit défavorable pour nombres des modalités employées pour engendrer des courbes TI il est vite apparu nécessaire d'utiliser des modèles physiques adéquats d'ajustement et d'extraction de données. Chronologiquement, le modèle de la décroissance mono exponentielle décrivant la phase de descendante des courbes TC et la basant sur le modèle mono compartimental fut le premier développé [255, 281]. Par la suite d'autres méthodes pour tenter d'aboutir à une représentation plus fidèle des courbe TC ont été proposées. Les modèles les plus souvent utilisés en clinque demeurent malgré tous les modèles lognormal et gamma varié [282] même si de façon tout à fait étonnante elles sont simplement choisies du fait d'une forte ressemblance avec les courbes TC réalisées sans qu'il y ait une quelconque principe physique sous-jacent qui motive ce choix. Plus récemment, Mischi propose une explication physique sur la base d'un système simplifié constitué d'un tube infini divisé en section et le long duquel s'effectue la dilution [283]. Le fluide qui parcourt le tube transporte le traceur du site d'injection au site de mesure. Le tube peut être interprété comme un modèle multicompartimental dont chaque compartiments est constitué de sections de tubes adjacentes les unes aux autres et de même longueur Δx et de volume $V_c = S.\Delta x$ où S est la section du tube. L'utilisation de ce tube unidimensionnel réduit le processus de dilution à une dimensions c-a-d à la convection et à la diffusion de l'indicateur le long de l'axe du tube défini par la coordonnée spatiale x.

La courbe gamma-variée utilisée pour l'ajustement est la combinaison d'une fonction puissance pour la prise de contraste (en fonction d'un paramètre α) et d'une exponentielle décroissante (en fonction d'un paramètre β) pour la décroissance. Cette fonction de distribution Gamma peut s'écrire sous la forme [284]:

$$C(t) = K.(t - t_0)^{\alpha}\, e^{-\frac{(t-t0)}{\beta}} \;, t > t0$$

Avec t_0 le temps où apparait le contraste et K l'amplitude de la courbe.

α et β sont les paramètres de la distribution Gamma, respectivement la forme et l'échelle.

Le temps moyen de transit (MTT) est donné par la relation :

$$MTT = t_0 + \beta(\alpha + 1)$$

Un autre intérêt de l'ajustement par la fonction gamma est la meilleure précision du Δt quand il est calculé à partir des MTT de deux courbes de TI obtenues le long de l'artère par rapport au Δt obtenu par différence des TTP ou de T_{CE} [219].

8.9 Skewness

La « skewness » (distorsion en français) est un critère de qualité du maillage défini comme le rapport entre la surface optimum de l'élément moins sa surface réelle par sa surface optimum :

$$Skewness = \frac{Surface\ optimum - Surface\ réelle}{Surface\ optimum}$$

La taille optimum étant définie comme la surface d'un triangle équilatéral ayant le mêm cercle circonscrit que celui du triangle réel (**Figure 89)**.

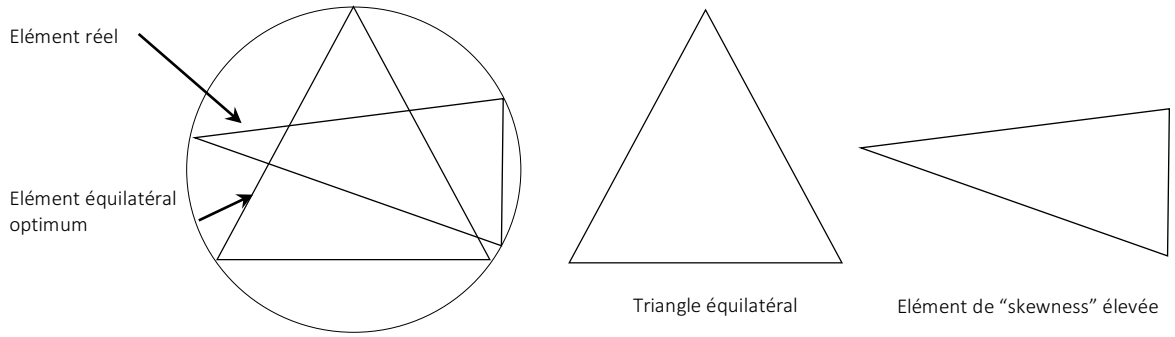


Figure 88 : Illustration du critère de maillage : la « skewness » ou distorsion (d'après Mougey [285])

Chapitre 9 : Références bibliographiques

9 Références

1. de Rooij, N.K., et al., *Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007. **78**(12): p. 1365-72.
2. Feigin, V.L., et al., *Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century.* Lancet Neurol, 2003. **2**(1): p. 43-53.
3. le Roux, A.A. and M.C. Wallace, *Outcome and cost of aneurysmal subarachnoid hemorrhage.* Neurosurg Clin N Am, 2010. **21**(2): p. 235-46.
4. Alleyne, C.H., Jr., *Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: have outcomes really improved?* Neurology, 2010. **74**(19): p. 1486-7.
5. Ingall, T., et al., *A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study.* Stroke, 2000. **31**(5): p. 1054-61.
6. Rivero-Arias, O., A. Gray, and J. Wolstenholme, *Burden of disease and costs of aneurysmal subarachnoid haemorrhage (aSAH) in the United Kingdom.* Cost Eff Resour Alloc, 2010. **8**: p. 6.
7. Ojemann, R.G., *Management of the unruptured intracranial aneurysm.* N Engl J Med, 1981. **304**(12): p. 725-6.
8. Guglielmi, G., et al., *Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience.* J Neurosurg, 1991. **75**(1): p. 8-14.
9. Guglielmi, G., et al., *Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results.* J Neurosurg, 1991. **75**(1): p. 1-7.
10. Zhang, Y., W. Chong, and Y. Qian, *Investigation of intracranial aneurysm hemodynamics following flow diverter stent treatment.* Med Eng Phys, 2013. **35**(5): p. 608-15.
11. Lieber, B.B., A.P. Stancampiano, and A.K. Wakhloo, *Alteration of hemodynamics in aneurysm models by stenting: influence of stent porosity.* Ann Biomed Eng, 1997. **25**(3): p. 460-9.
12. Cebral, J.R., et al., *Strategy for analysis of flow diverting devices based on multi-modality image-based modeling.* Int j numer method biomed eng, 2014.
13. Girdhar, G., et al., *In-vitro thrombogenicity assessment of flow diversion and aneurysm bridging devices.* J Thromb Thrombolysis, 2015. **40**(4): p. 437-43.
14. Gester, K., et al., *In Vitro Evaluation of Intra-Aneurysmal, Flow-Diverter-Induced Thrombus Formation: A Feasibility Study.* AJNR Am J Neuroradiol, 2016. **37**(3): p. 490-6.
15. Kallmes, D.F., et al., *A new endoluminal, flow-disrupting device for treatment of saccular aneurysms.* Stroke, 2007. **38**(8): p. 2346-52.
16. Sadasivan, C., et al., *An original flow diversion device for the treatment of intracranial aneurysms: evaluation in the rabbit elastase-induced model.* Stroke, 2009. **40**(3): p. 952-8.
17. Walcott, B.P., et al., *Flow Diversion for the Treatment of Intracranial Aneurysms.* JAMA Neurol, 2016.
18. Brinjikji, W., H.J. Cloft, and D.F. Kallmes, *Difficult aneurysms for endovascular treatment: overwide or undertall?* AJNR Am J Neuroradiol, 2009. **30**(8): p. 1513-7.
19. Carneiro, A., et al., *Volume changes of extremely large and giant intracranial aneurysms after treatment with flow diverter stents.* Neuroradiology, 2014. **56**(1): p. 51-8.
20. Ionita, C.N., et al., *Particle image velocimetry (PIV) evaluation of flow modification in aneurysm phantoms using asymmetric stents.* Proc Soc Photo Opt Instrum Eng, 2004. **5369**: p. 295.
21. Barath, K., et al., *Anatomically shaped internal carotid artery aneurysm in vitro model for flow analysis to evaluate stent effect.* AJNR Am J Neuroradiol, 2004. **25**(10): p. 1750-9.
22. Lieber, B.B., et al., *Particle image velocimetry assessment of stent design influence on intra-aneurysmal flow.* Ann Biomed Eng, 2002. **30**(6): p. 768-77.
23. Yu, S.C. and J.B. Zhao, *A steady flow analysis on the stented and non-stented sidewall aneurysm models.* Med Eng Phys, 1999. **21**(3): p. 133-41.
24. santé, A.n.d.s.d.m.e.d.p.d. *Stents intrâcraniens de type Flow Diverter : surveillance particulière de l'ANSM.* 2013 09/09/2013]; Available from: http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Stents-intracraniens-de-type-Flow-Diverter-surveillance-particuliere-de-l-ANSM-et-registre-Diversion-de-la-Societe-Francaise-de-NeuroRadiologie-Point-d-Information.
25. CE, *Directive 2007/47/CE du parlement européen*, C. européenne, Editor. 2007, Journal officiel de l'union européenne.
26. Fiorella, D., et al., *Very late thrombosis of a pipeline embolization device construct: case report.* Neurosurgery, 2010. **67**(3 Suppl Operative): p. onsE313-4; discussion onsE314.

27. Turowski, B., et al., *Early fatal hemorrhage after endovascular cerebral aneurysm treatment with a flow diverter (SILK-Stent): do we need to rethink our concepts?* Neuroradiology, 2011. **53**(1): p. 37-41.
28. Kulcsar, Z., et al., *Intra-aneurysmal thrombosis as a possible cause of delayed aneurysm rupture after flow-diversion treatment.* AJNR Am J Neuroradiol, 2011. **32**(1): p. 20-5.
29. Briganti, F., et al., *Endovascular treatment of cerebral aneurysms using flow-diverter devices: A systematic review.* Neuroradiol J, 2015. **28**(4): p. 365-75.
30. Casa, L.D., D.H. Deaton, and D.N. Ku, *Role of high shear rate in thrombosis.* J Vasc Surg, 2015. **61**(4): p. 1068-80.
31. Kulcsar, Z., et al., *Flow diversion treatment: intra-aneurismal blood flow velocity and WSS reduction are parameters to predict aneurysm thrombosis.* Acta Neurochir (Wien), 2012. **154**(10): p. 1827-34.
32. Byrne, J.V., et al., *Early experience in the treatment of intra-cranial aneurysms by endovascular flow diversion: a multicentre prospective study.* PLoS One, 2010. **5**(9).
33. Chandran, K.B., *Cardiovascular bimechanics* New York University biomedical engineering series. 1992.
34. Enzmann, D.R., et al., *Blood flow in major cerebral arteries measured by phase-contrast cine MR.* AJNR Am J Neuroradiol, 1994. **15**(1): p. 123-9.
35. Jain, K., S. Roller, and K.A. Mardal, *Translationnal flow in intracranial aneurysms- a space and time refinement study below the Kolmogorov scales using Lattice Boltzmann method*, in *arXiv.org*. 2015.
36. Yagi, T., et al., *Experimental insights into flow impingement in cerebral aneurysm by stereoscopic particle image velocimetry: transition from a laminar regime.* J R Soc Interface, 2013. **10**(82): p. 20121031.
37. Finlay, H.M., P. Whittaker, and P.B. Canham, *Collagen organization in the branching region of human brain arteries.* Stroke, 1998. **29**(8): p. 1595-601.
38. Malek, A.M., S.L. Alper, and S. Izumo, *Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis.* JAMA, 1999. **282**(21): p. 2035-42.
39. Stehbens, W.E., *Heredity and the etiology of intracranial berry aneurysms.* Stroke, 1996. **27**(12): p. 2338-40.
40. Stehbens, W.E., *Etiology of intracranial berry aneurysms.* J Neurosurg, 1989. **70**(6): p. 823-31.
41. Vlak, M.H., et al., *Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis.* Lancet Neurol, 2011. **10**(7): p. 626-36.
42. Korja, M. and J. Kaprio, *Controversies in epidemiology of intracranial aneurysms and SAH.* Nat Rev Neurol, 2016. **12**(1): p. 50-5.
43. Wermer, M.J., et al., *Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis.* Stroke, 2007. **38**(4): p. 1404-10.
44. Greving, J.P., et al., *Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies.* The Lancet Neurology, 2014. **13**(1): p. 59-66.
45. Juvela, S., M. Porras, and O. Heiskanen, *Natural history of unruptured intracranial aneurysms: a long-term follow-up study.* J Neurosurg, 1993. **79**(2): p. 174-82.
46. Juvela, S., M. Porras, and K. Poussa, *Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture.* J Neurosurg, 2000. **93**(3): p. 379-87.
47. *Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators.* N Engl J Med, 1998. **339**(24): p. 1725-33.
48. Rinkel, G.J., et al., *Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review.* Stroke, 1998. **29**(1): p. 251-6.
49. Tsutsumi, K., et al., *Risk of aneurysm recurrence in patients with clipped cerebral aneurysms: results of long-term follow-up angiography.* Stroke, 2001. **32**(5): p. 1191-4.
50. Wiebers, D.O., et al., *Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment.* Lancet, 2003. **362**(9378): p. 103-10.
51. Raaymakers, T.W., et al., *Mortality and morbidity of surgery for unruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis.* Stroke, 1998. **29**(8): p. 1531-8.
52. Rinkel, G.J., *Intracranial aneurysm screening: indications and advice for practice.* Lancet Neurol, 2005. **4**(2): p. 122-8.
53. Juvela, S., M. Porras, and K. Poussa, *Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture.* J Neurosurg, 2008. **108**(5): p. 1052-60.
54. Juvela, S., *Natural history of unruptured intracranial aneurysms: risks for aneurysm formation, growth, and rupture.* Acta Neurochir Suppl, 2002. **82**: p. 27-30.

55. Korja, M., H. Lehto, and S. Juvela, *Lifelong rupture risk of intracranial aneurysms depends on risk factors: a prospective Finnish cohort study.* Stroke, 2014. **45**(7): p. 1958-63.
56. Etminan, N., et al., *The unruptured intracranial aneurysm treatment score: a multidisciplinary consensus.* Neurology, 2015. **85**(10): p. 881-9.
57. Gonzalez, C.F., et al., *Intracranial aneurysms: flow analysis of their origin and progression.* AJNR Am J Neuroradiol, 1992. **13**(1): p. 181-8.
58. Jou, L.D., et al., *Wall shear stress on ruptured and unruptured intracranial aneurysms at the internal carotid artery.* AJNR Am J Neuroradiol, 2008. **29**(9): p. 1761-7.
59. Cebral, J.R. and M. Raschi, *Suggested connections between risk factors of intracranial aneurysms: a review.* Ann Biomed Eng, 2013. **41**(7): p. 1366-83.
60. Jin, S.C., C.G. Choi, and D.H. Kwon, *Development of 'De novo' Aneurysm after Therapeutic Carotid Occlusion.* J Korean Neurosurg Soc, 2009. **45**(4): p. 236-9.
61. Redekop, G., et al., *Arterial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformations: classification, incidence, and risk of hemorrhage.* J Neurosurg, 1998. **89**(4): p. 539-46.
62. He, L., et al., *Disappearance of a Ruptured Distal Flow-Related Aneurysm after Arteriovenous Malformation Nidal Embolization.* World Neurosurg, 2015. **84**(5): p. 1496 e1-6.
63. Inci, S. and R.F. Spetzler, *Intracranial aneurysms and arterial hypertension: a review and hypothesis.* Surg Neurol, 2000. **53**(6): p. 530-40; discussion 540-2.
64. Foutrakis, G.N., H. Yonas, and R.J. Sclabassi, *Saccular aneurysm formation in curved and bifurcating arteries.* AJNR Am J Neuroradiol, 1999. **20**(7): p. 1309-17.
65. Chien, S., *Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell.* Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007. **292**(3): p. H1209-24.
66. Cebral, J.R., et al., *Analysis of hemodynamics and wall mechanics at sites of cerebral aneurysm rupture.* J Neurointerv Surg, 2015. **7**(7): p. 530-6.
67. Cebral, J.R., et al., *Quantitative characterization of the hemodynamic environment in ruptured and unruptured brain aneurysms.* AJNR Am J Neuroradiol, 2011. **32**(1): p. 145-51.
68. Alfano, J.M., et al., *Intracranial aneurysms occur more frequently at bifurcation sites that typically experience higher hemodynamic stresses.* Neurosurgery, 2013. **73**(3): p. 497-505.
69. Gao, L., et al., *Nascent aneurysm formation at the basilar terminus induced by hemodynamics.* Stroke, 2008. **39**(7): p. 2085-90.
70. Meng, H., et al., *High WSS or low WSS? Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: toward a unifying hypothesis.* AJNR Am J Neuroradiol, 2014. **35**(7): p. 1254-62.
71. Kolega, J., et al., *Cellular and molecular responses of the basilar terminus to hemodynamics during intracranial aneurysm initiation in a rabbit model.* J Vasc Res, 2011. **48**(5): p. 429-42.
72. Frosen, J., et al., *Saccular intracranial aneurysm: pathology and mechanisms.* Acta Neuropathol, 2012. **123**(6): p. 773-86.
73. Ota, R., et al., *Roles of matrix metalloproteinases in flow-induced outward vascular remodeling.* J Cereb Blood Flow Metab, 2009. **29**(9): p. 1547-58.
74. Miura, Y., et al., *Low wall shear stress is independently associated with the rupture status of middle cerebral artery aneurysms.* Stroke, 2013. **44**(2): p. 519-21.
75. Castro, M.A., et al., *Hemodynamic patterns of anterior communicating artery aneurysms: a possible association with rupture.* AJNR Am J Neuroradiol, 2009. **30**(2): p. 297-302.
76. Mut, F., et al., *Computational Hemodynamics Framework for the Analysis of Cerebral Aneurysms.* Int J Numer Method Biomed Eng, 2011. **27**(6): p. 822-839.
77. Shojima, M., et al., *Magnitude and role of wall shear stress on cerebral aneurysm: computational fluid dynamic study of 20 middle cerebral artery aneurysms.* Stroke, 2004. **35**(11): p. 2500-5.
78. Sforza, D.M., C.M. Putman, and J.R. Cebral, *Hemodynamics of Cerebral Aneurysms.* Annu Rev Fluid Mech, 2009. **41**: p. 91-107.
79. Burleson, A.C., C.M. Strother, and V.T. Turitto, *Computer modeling of intracranial saccular and lateral aneurysms for the study of their hemodynamics.* Neurosurgery, 1995. **37**(4): p. 774-82; discussion 782-4.
80. Shojima, M., et al., *Role of the bloodstream impacting force and the local pressure elevation in the rupture of cerebral aneurysms.* Stroke, 2005. **36**(9): p. 1933-8.
81. Oshima, M. and R. Torii, *Numerical evaluation of elastic models in blood flow–arterial wall interaction.* International Journal of Computational Fluid Dynamics, 2006. **20**(3-4): p. 223-228.

82. Isaksen, J.G., et al., *Determination of wall tension in cerebral artery aneurysms by numerical simulation.* Stroke, 2008. **39**(12): p. 3172-8.
83. Cebral, J.R., et al., *Regional Mapping of Flow and Wall Characteristics of Intracranial Aneurysms.* Ann Biomed Eng, 2016.
84. Hashimoto, T., *Flow velocity studies in vein pouch model aneurysms.* Neurol Res, 1993. **15**(3): p. 185-91.
85. Ahn, S., et al., *Fluid-induced wall shear stress in anthropomorphic brain aneurysm models: MR phase-contrast study at 3 T.* J Magn Reson Imaging, 2007. **25**(6): p. 1120-30.
86. Rowe, J.G., et al., *Haemodynamic consequences of embolizing aneurysms: a transcranial Doppler study.* Br J Neurosurg, 1995. **9**(6): p. 749-57.
87. Viola, S., et al., *Acute hemispheric stroke: correlation between three-dimensional transcranial Doppler, MR-angiography, CT and clinical findings.* Ital J Neurol Sci, 1993. **14**(3): p. 225-32.
88. Schuknecht, B., et al., *Colour-coded Doppler sonographic study of the haemodynamics in the parent artery of intracranial aneurysms.* Neuroradiology, 1999. **41**(8): p. 553-62.
89. Holscher, T., et al., *Intraoperative brain ultrasound: a new approach to study flow dynamics in intracranial aneurysms.* Ultrasound Med Biol, 2006. **32**(9): p. 1307-13.
90. Poelma, C., et al., *3D Flow reconstruction using ultrasound PIV.* Experiments in Fluids, 2011. **50**(4): p. 777-785.
91. Kastler, B., et al., *Comprendre l'IRM. Manuel d'auto-apprentissage*. 6ème ed. 2006.
92. Edelman, R.R., et al., *Quantification of blood flow with dynamic MR imaging and presaturation bolus tracking.* Radiology, 1989. **171**(2): p. 551-6.
93. Edjlali, M., et al., *Advanced technologies applied to physiopathological analysis of central nervous system aneurysms and vascular malformations.* Diagn Interv Imaging, 2014. **95**(12): p. 1187-93.
94. van Ooij, P., et al., *Wall shear stress estimated with phase contrast MRI in an in vitro and in vivo intracranial aneurysm.* J Magn Reson Imaging, 2013. **38**(4): p. 876-84.
95. Schnell, S., et al., *Three-dimensional hemodynamics in intracranial aneurysms: influence of size and morphology.* J Magn Reson Imaging, 2014. **39**(1): p. 120-31.
96. Pereira, V.M., et al., *Assessment of intra-aneurysmal flow modification after flow diverter stent placement with four-dimensional flow MRI: a feasibility study.* J Neurointerv Surg, 2015. **7**(12): p. 913-9.
97. Blankena, R., et al., *Thinner Regions of Intracranial Aneurysm Wall Correlate with Regions of Higher Wall Shear Stress: A 7T MRI Study.* AJNR Am J Neuroradiol, 2016. **37**(7): p. 1310-7.
98. Johnson, K.M. and M. Markl, *Improved SNR in phase contrast velocimetry with five-point balanced flow encoding.* Magn Reson Med, 2010. **63**(2): p. 349-55.
99. Liénard, J. and R. Vaillant, *Quantitative tool for the assessment of myocardial perfusion during X-ray angiographic procedures*, in *Functional imaging and modeling of the heart: 5th international conference, FIMH 2009 Nice, France, June 3-5, 2009, proceedings*. 2009, Spinger.
100. Eigler, N.L., et al., *Digital angiographic impulse response analysis of regional myocardial perfusion: linearity, reproducibility, accuracy, and comparison with conventional indicator dilution curve parameters in phantom and canine models.* Circ Res, 1989. **64**(5): p. 853-66.
101. Bushberg, J.T., et al., *The Essential Physics of Medical Imaging*. Third Edition ed. 2012: Lippincott Williams and Wilkins.
102. Westerlaan, H.E., et al., *Multislice CT angiography in the selection of patients with ruptured intracranial aneurysms suitable for clipping or coiling.* Neuroradiology, 2007. **49**(12): p. 997-1007.
103. Tomandl, B.F., et al., *Bone-subtraction CT angiography for the evaluation of intracranial aneurysms.* AJNR Am J Neuroradiol, 2006. **27**(1): p. 55-9.
104. Meijering, E.H., W.J. Niesssen, and M.A. Viergever, *Retrospective motion correction in digital subtraction angiography: a review.* IEEE Trans Med Imaging, 1999. **18**(1): p. 2-21.
105. Hill, D.L., et al., *Medical image registration.* Phys Med Biol, 2001. **46**(3): p. R1-45.
106. Orth, R.C., et al., *C-arm cone-beam CT: general principles and technical considerations for use in interventional radiology.* J Vasc Interv Radiol, 2008. **19**(6): p. 814-20.
107. Ning, R. and R.A. Kruger, *Image intensifier-based computed tomography volume scanner for angiography.* Acad Radiol, 1996. **3**(4): p. 344-50.
108. Abe, T., et al., *Clinical benefits of rotational 3D angiography in endovascular treatment of ruptured cerebral aneurysm.* AJNR Am J Neuroradiol, 2002. **23**(4): p. 686-8.
109. Davis, B., et al., *4D digital subtraction angiography: implementation and demonstration of feasibility.* AJNR Am J Neuroradiol, 2013. **34**(10): p. 1914-21.

110. D'Andrea, A., et al., *Transcranial Doppler ultrasonography: From methodology to major clinical applications.* World J Cardiol, 2016. **8**(7): p. 383-400.
111. Saeed, M., et al., *MR fluoroscopy in vascular and cardiac interventions (review).* Int J Cardiovasc Imaging, 2012. **28**(1): p. 117-37.
112. Rott, N., *Note on the History of the Reynolds Number.* Annual Review of Fluid Mechanics, 1990. **22**(1): p. 1-12.
113. Roach, M.R., S. Scott, and G.G. Ferguson, *The hemodynamic importance of the geometry of bifurcations in the circle of Willis (glass model studies).* Stroke, 1972. **3**(3): p. 255-67.
114. Bouillot, P., et al., *Particle imaging velocimetry evaluation of intracranial stents in sidewall aneurysm: hemodynamic transition related to the stent design.* PLoS One, 2014. **9**(12): p. e113762.
115. Dorn, F., et al., *The effect of stents on intra-aneurysmal hemodynamics: in vitro evaluation of a pulsatile sidewall aneurysm using laser Doppler anemometry.* Neuroradiology, 2011. **53**(4): p. 267-72.
116. Auteri, F., et al., *A novel approach for reconstructing pressure from PIV velocity measurements.* Experiments in Fluids, 2015. **56**(2): p. 1-16.
117. Strouthos, C., et al., *Indicator dilution models for the quantification of microvascular blood flow with bolus administration of ultrasound contrast agents.* IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, 2010. **57**(6): p. 1296-310.
118. Leow, C.H., et al., *Flow Velocity Mapping Using Contrast Enhanced High-Frame-Rate Plane Wave Ultrasound and Image Tracking: Methods and Initial in Vitro and in Vivo Evaluation.* Ultrasound Med Biol, 2015. **41**(11): p. 2913-25.
119. Jung, S.Y., et al., *Time-resolved X-ray PIV technique for diagnosing opaque biofluid flow with insufficient X-ray fluxes.* J Synchrotron Radiat, 2013. **20**(Pt 3): p. 498-503.
120. Park, H., E. Yeom, and S.J. Lee, *X-ray PIV measurement of blood flow in deep vessels of a rat: An in vivo feasibility study.* Sci Rep, 2016. **6**: p. 19194.
121. Mashiko, T., et al., *Development of three-dimensional hollow elastic model for cerebral aneurysm clipping simulation enabling rapid and low cost prototyping.* World Neurosurg, 2015. **83**(3): p. 351-61.
122. Steinman, D.A., *Image-based computational fluid dynamics modeling in realistic arterial geometries.* Ann Biomed Eng, 2002. **30**(4): p. 483-97.
123. Byun, H.S. and K. Rhee, *CFD modeling of blood flow following coil embolization of aneurysms.* Med Eng Phys, 2004. **26**(9): p. 755-61.
124. Radaelli, A.G., et al., *Reproducibility of haemodynamical simulations in a subject-specific stented aneurysm model--a report on the Virtual Intracranial Stenting Challenge 2007.* J Biomech, 2008. **41**(10): p. 2069-81.
125. Hoi, Y., et al., *Validation of CFD simulations of cerebral aneurysms with implication of geometric variations.* J Biomech Eng, 2006. **128**(6): p. 844-51.
126. Steinman, D.A., et al., *Variability of computational fluid dynamics solutions for pressure and flow in a giant aneurysm: the ASME 2012 Summer Bioengineering Conference CFD Challenge.* J Biomech Eng, 2013. **135**(2): p. 021016.
127. Moore, J.A., D.A. Steinman, and C.R. Ethier, *Computational blood flow modelling: errors associated with reconstructing finite element models from magnetic resonance images.* J Biomech, 1998. **31**(2): p. 179-84.
128. Ford, M.D., et al., *PIV-measured versus CFD-predicted flow dynamics in anatomically realistic cerebral aneurysm models.* J Biomech Eng, 2008. **130**(2): p. 021015.
129. Raschi, M., et al., *CFD and PIV analysis of hemodynamics in a growing intracranial aneurysm.* Int J Numer Method Biomed Eng, 2012. **28**(2): p. 214-28.
130. Blanc, R., et al., *Multimodal angiographic assessment of cerebral arteriovenous malformations: a pilot study.* J Neurointerv Surg, 2015. **7**(11): p. 841-7.
131. Yoon, N.K., et al., *Imaging of cerebral aneurysms: a clinical perspective.* Neurovascular Imaging, 2016. **2**(1): p. 1-7.
132. Davis, B.J., et al., *Volumetric limiting spatial resolution analysis of four-dimensional digital subtraction angiography.* Journal of Medical Imaging, 2016. **3**(1): p. 013503-013503.
133. Lorensen, W.E. and H.E. Cline, *Marching cubes: A high resolution 3D surface construction algorithm.* SIGGRAPH Comput. Graph., 1987. **21**(4): p. 163-169.
134. Molyneux, A.J., et al., *International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion.* Lancet, 2005. **366**(9488): p. 809-17.

135. Moret, J., et al., *The "Remodelling Technique" in the Treatment of Wide Neck Intracranial Aneurysms. Angiographic Results and Clinical Follow-up in 56 Cases.* Interv Neuroradiol, 1997. **3**(1): p. 21-35.
136. Armour, J.C. and J.N. Cannon, *Fluid flow through woven screens.* AIChE Journal, 1968. **14**(3): p. 415-420.
137. Crestin, F., *Perte de charge caussées par les grilles.* Bulletin français de pisciculture, 1950. **157**: p. 145-156.
138. Azizi, F. and A.M. Al Taweel, *HYDRODYNAMICS OF LIQUID FLOW THROUGH SCREENS AND SCREEN-TYPE STATIC MIXERS.* Chemical Engineering Communications, 2011. **198**(5): p. 726-742.
139. van Alst, M., et al., *ABC's of bioabsorption: application of lactide based polymers in fully resorbable cardiovascular stents.* EuroIntervention, 2009. **5 Suppl F**: p. F23-7.
140. Tan, H.Q., et al., *Reconstructive endovascular treatment of intracranial aneurysms with the Willis covered stent: medium-term clinical and angiographic follow-up.* J Neurosurg, 2011. **114**(4): p. 1014-20.
141. Wang, K. and S. Yuan, *Actual metal coverage at the neck is critical for flow-diverting stents in treating intracranial aneurysms.* AJNR Am J Neuroradiol, 2013. **34**(3): p. E31-2.
142. Bing, F., et al., *Stents and flow diverters in the treatment of aneurysms: device deformation in vivo may alter porosity and impact efficacy.* Neuroradiology, 2013. **55**(1): p. 85-92.
143. Augsburger, L., et al., *Effect of flow diverter porosity on intraaneurysmal blood flow.* Klin Neuroradiol, 2009. **19**(3): p. 204-14.
144. Oshinowo, L. and D.C.S. Kuhn, *Turbulence decay behind expanded metal screens.* The Canadian Journal of Chemical Engineering, 2000. **78**(6): p. 1032-1039.
145. Geremia, G., M. Haklin, and L. Brennecke, *Embolization of experimentally created aneurysms with intravascular stent devices.* AJNR Am J Neuroradiol, 1994. **15**(7): p. 1223-31.
146. Szikora, I., et al., *Combined use of stents and coils to treat experimental wide-necked carotid aneurysms: preliminary results.* AJNR Am J Neuroradiol, 1994. **15**(6): p. 1091-102.
147. Turjman, F., et al., *Combined stent implantation and endosaccular coil placement for treatment of experimental wide-necked aneurysms: a feasibility study in swine.* AJNR Am J Neuroradiol, 1994. **15**(6): p. 1087-90.
148. Puel, J., et al., *[Self-expanding coronary endoprosthesis in the prevention of restenosis following transluminal angioplasty. Preliminary clinical study].* Arch Mal Coeur Vaiss, 1987. **80**(8): p. 1311-2.
149. Palmaz, J.C., *Intravascular stents: tissue-stent interactions and design considerations.* AJR Am J Roentgenol, 1993. **160**(3): p. 613-8.
150. Wakhloo, A.K., et al., *Self-expanding and balloon-expandable stents in the treatment of carotid aneurysms: an experimental study in a canine model.* AJNR Am J Neuroradiol, 1994. **15**(3): p. 493-502.
151. Marks, M.P., et al., *Stent placement for arterial and venous cerebrovascular disease: preliminary experience.* Radiology, 1994. **191**(2): p. 441-6.
152. Stuhne, G.R. and D.A. Steinman, *Finite-element modeling of the hemodynamics of stented aneurysms.* J Biomech Eng, 2004. **126**(3): p. 382-7.
153. Barath, K., et al., *Influence of stent properties on the alteration of cerebral intra-aneurysmal haemodynamics: flow quantification in elastic sidewall aneurysm models.* Neurol Res, 2005. **27 Suppl 1**: p. S120-8.
154. Sadasivan, C., et al., *An Original Flow Diversion Device for the Treatment of Intracranial Aneurysms. Evaluation in the Rabbit Elastase-Induced Model.* Stroke, 2009.
155. Lylyk, P., et al., *Curative endovascular reconstruction of cerebral aneurysms with the pipeline embolization device: the Buenos Aires experience.* Neurosurgery, 2009. **64**(4): p. 632-42; discussion 642-3; quiz N6.
156. Slack, S.M., Y. Cui, and V.T. Turitto, *The effects of flow on blood coagulation and thrombosis.* Thromb Haemost, 1993. **70**(1): p. 129-134.
157. Makoyeva, A., et al., *The varying porosity of braided self-expanding stents and flow diverters: an experimental study.* AJNR Am J Neuroradiol, 2013. **34**(3): p. 596-602.
158. Wang, K., et al., *Correlation of aneurysm occlusion with actual metal coverage at neck after implantation of flow-diverting stent in rabbit models.* Neuroradiology, 2012. **54**(6): p. 607-13.
159. Shapiro, M., et al., *Variable porosity of the pipeline embolization device in straight and curved vessels: a guide for optimal deployment strategy.* AJNR Am J Neuroradiol, 2014. **35**(4): p. 727-33.
160. Balasso, A., et al., *Evaluation of intra-aneurysmal hemodynamics after flow diverter placement in a patient-specific aneurysm model.* Biorheology, 2014. **51**(6): p. 341-54.

161. Roszelle, B.N., et al., *Flow diverter effect on cerebral aneurysm hemodynamics: an in vitro comparison of telescoping stents and the Pipeline.* Neuroradiology, 2013. **55**(6): p. 751-8.
162. Ma, D., et al., *High fidelity virtual stenting (HiFiVS) for intracranial aneurysm flow diversion: in vitro and in silico.* Ann Biomed Eng, 2013. **41**(10): p. 2143-56.
163. Aurboonyawat, T., et al., *An in vitro study of silk stent morphology.* Neuroradiology, 2011. **53**(9): p. 659-67.
164. Ionita, C.N., et al., *Asymmetric vascular stent: feasibility study of a new low-porosity patch-containing stent.* Stroke, 2008. **39**(7): p. 2105-13.
165. Seong, J., A.K. Wakhloo, and B.B. Lieber, *In vitro evaluation of flow divertors in an elastase-induced saccular aneurysm model in rabbit.* J Biomech Eng, 2007. **129**(6): p. 863-72.
166. Fujimura, N., et al., *Method to quantify flow reduction in aneurysmal cavities of lateral wall aneurysms produced by stent implants used for flow diversion.* Interv Neuroradiol, 2006. **12**(Suppl 1): p. 197-200.
167. Canton, G., et al., *Flow changes caused by the sequential placement of stents across the neck of sidewall cerebral aneurysms.* J Neurosurg, 2005. **103**(5): p. 891-902.
168. Canton, G., D.I. Levy, and J.C. Lasheras, *Hemodynamic changes due to stent placement in bifurcating intracranial aneurysms.* J Neurosurg, 2005. **103**(1): p. 146-55.
169. Ohta, M., et al., *Impact of stent design on intra-aneurysmal flow. A computer simulation study.* Interv Neuroradiol, 2004. **10 Suppl 2**: p. 85-94.
170. Imbesi, S.G. and C.W. Kerber, *Analysis of slipstream flow in a wide-necked basilar artery aneurysm: evaluation of potential treatment regimens.* AJNR Am J Neuroradiol, 2001. **22**(4): p. 721-4.
171. Trager, A.L., et al., *Correlation between angiographic and particle image velocimetry quantifications of flow diverters in an in vitro model of elastase-induced rabbit aneurysms.* J Biomech Eng, 2009. **131**(3): p. 034506.
172. Ma, J., et al., *A new flow diverter stent for direct treatment of intracranial aneurysm.* J Biomech, 2015. **48**(16): p. 4206-13.
173. Kallmes, D.F., et al., *A second-generation, endoluminal, flow-disrupting device for treatment of saccular aneurysms.* AJNR Am J Neuroradiol, 2009. **30**(6): p. 1153-8.
174. Geremia, G., et al., *Occlusion of experimentally created fusiform aneurysms with porous metallic stents.* AJNR Am J Neuroradiol, 2000. **21**(4): p. 739-45.
175. Vilahur, G., T. Padro, and L. Badimon, *Atherosclerosis and Thrombosis: Insights from Large Animal Models.* Journal of Biomedicine and Biotechnology, 2011. **2011**: p. 12.
176. Berg, P., et al., *Endothelialization of over- and undersized flow-diverter stents at covered vessel side branches: An in vivo and in silico study.* J Biomech, 2016. **49**(1): p. 4-12.
177. Li, Z.F., et al., *Endothelial progenitor cells contribute to neointima formation in rabbit elastase-induced aneurysm after flow diverter treatment.* CNS Neurosci Ther, 2013. **19**(5): p. 352-7.
178. Prati, F., et al., *Randomized comparison between 3-month Cre8 DES vs. 1-month Vision/Multilink8 BMS neointimal coverage assessed by OCT evaluation: The DEMONSTRATE study.* International Journal of Cardiology. **176**(3): p. 904-909.
179. Darsaut, T.E., et al., *Flow diverters failing to occlude experimental bifurcation or curved sidewall aneurysms: an in vivo study in canines.* J Neurosurg, 2012. **117**(1): p. 37-44.
180. Kadirvel, R., et al., *Cellular Mechanisms of Aneurysm Occlusion after Treatment with a Flow Diverter.* Radiology, 2014. **270**(2): p. 394-399.
181. Ionita, C.N., et al., *Evaluation of a second-generation self-expanding variable-porosity flow diverter in a rabbit elastase aneurysm model.* AJNR Am J Neuroradiol, 2011. **32**(8): p. 1399-407.
182. Kadirvel, R., et al., *Cellular mechanisms of aneurysm occlusion after treatment with a flow diverter.* Radiology, 2014. **270**(2): p. 394-9.
183. Dai, D., et al., *Patency of branches after coverage with multiple telescoping flow-diverter devices: an in vivo study in rabbits.* AJNR Am J Neuroradiol, 2012. **33**(1): p. 171-4.
184. Simgen, A., et al., *Evaluation of occurring complications after flow diverter treatment of elastase-induced aneurysm in rabbits using micro-CT and MRI at 9.4 T.* Neuroradiology, 2016: p. 1-10.
185. Velioglu, M., et al., *Early and midterm results of complex cerebral aneurysms treated with Silk stent.* Neuroradiology, 2012. **54**(12): p. 1355-65.
186. Chalouhi, N., et al., *In-Pipeline Stenosis: Incidence, Predictors, and Clinical Outcomes.* Neurosurgery, 2015. **77**(6): p. 875-9; discussion 879.
187. Rouchaud, A., et al., *Visual Outcomes with Flow-Diverter Stents Covering the Ophthalmic Artery for Treatment of Internal Carotid Artery Aneurysms.* American Journal of Neuroradiology, 2015. **36**(2): p. 330-336.

188. Kulcsar, Z., et al., *High-profile flow diverter (silk) implantation in the basilar artery: efficacy in the treatment of aneurysms and the role of the perforators.* Stroke, 2010. **41**(8): p. 1690-6.
189. Sadasivan, C., et al., *Physical factors effecting cerebral aneurysm pathophysiology.* Ann Biomed Eng, 2013. **41**(7): p. 1347-65.
190. Xu, J., et al., *Combined Effects of Flow Diverting Strategies and Parent Artery Curvature on Aneurysmal Hemodynamics: A CFD Study.* PLoS One, 2015. **10**(9): p. e0138648.
191. Mut, F. and J.R. Cebral, *Effects of flow-diverting device oversizing on hemodynamics alteration in cerebral aneurysms.* AJNR Am J Neuroradiol, 2012. **33**(10): p. 2010-6.
192. Kojima, M., et al., *The study of flow diversion effects on aneurysm using multiple enterprise stents and two flow diverters.* Asian J Neurosurg, 2012. **7**(4): p. 159-65.
193. Larrabide, I., et al., *Change in aneurysmal flow pulsatility after flow diverter treatment.* Comput Med Imaging Graph, 2016. **50**: p. 2-8.
194. Wang, C., et al., *Flow diverter effect of LVIS stent on cerebral aneurysm hemodynamics: a comparison with Enterprise stents and the Pipeline device.* J Transl Med, 2016. **14**(1): p. 199.
195. Karmonik, C., et al., *Hemodynamics at the ostium of cerebral aneurysms with relation to post-treatment changes by a virtual flow diverter: a computational fluid dynamics study.* Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2013. **2013**: p. 1895-8.
196. Cebral, J.R., et al., *Aneurysm rupture following treatment with flow-diverting stents: computational hemodynamics analysis of treatment.* AJNR Am J Neuroradiol, 2011. **32**(1): p. 27-33.
197. Turk, A.S., 3rd, et al., *Flow diversion versus traditional endovascular coiling therapy: design of the prospective LARGE aneurysm randomized trial.* AJNR Am J Neuroradiol, 2014. **35**(7): p. 1341-5.
198. Turjman, F., et al., *EVIDENCE trial: design of a phase 2, randomized, controlled, multicenter study comparing flow diversion and traditional endovascular strategy in unruptured saccular wide-necked intracranial aneurysms.* Neuroradiology, 2015. **57**(1): p. 49-54.
199. Raymond, J., et al., *Flow diversion in aneurysms trial: the design of the FIAT study.* Interv Neuroradiol, 2011. **17**(2): p. 147-53.
200. Administration, U.S.F.a.D. *Pipeline Embolization Device - P100018*. 2011; Device approvals]. Available from: http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm252130.htm.
201. Puffer, R.C., et al., *Patency of the ophthalmic artery after flow diversion treatment of paraclinoid aneurysms.* J Neurosurg, 2012. **116**(4): p. 892-6.
202. Chalouhi, N., et al., *Fate of the Ophthalmic Artery After Treatment With the Pipeline Embolization Device.* Neurosurgery, 2015. **77**(4): p. 581-4; discussion 584.
203. Brinjikji, W., et al., *Endovascular treatment of intracranial aneurysms with flow diverters: a meta-analysis.* Stroke, 2013. **44**(2): p. 442-7.
204. Berge, J., et al., *Perianeurysmal brain inflammation after flow-diversion treatment.* AJNR Am J Neuroradiol, 2011. **32**(10): p. 1930-4.
205. Clarencon, F., et al., *Distant and delayed (>7 days) hemorrhage after treatment by flow-diverter stents in intracranial aneurysms: a rare but potentially serious complication.* AJNR Am J Neuroradiol, 2013. **34**(7): p. E81-2.
206. Guédon, A., et al., *Very late ischemic complications in flow-diverter stents: a retrospective analysis of a single-center series.* Journal of Neurosurgery. **0**(0): p. 1-7.
207. Wang, Y., et al., *Mouse models of intracranial aneurysm.* Brain Pathol, 2015. **25**(3): p. 237-47.
208. German, W.J. and S.P. Black, *Experimental production of carotid aneurysms.* N Engl J Med, 1954. **250**(3): p. 104-6.
209. Abud, D.G., et al., *Venous phase timing during balloon test occlusion as a criterion for permanent internal carotid artery sacrifice.* AJNR Am J Neuroradiol, 2005. **26**(10): p. 2602-9.
210. Gidlund, A., *[X-ray method for determination of peripheral blood flow velocity; preliminary report].* Nord Med, 1954. **51**(16): p. 547-8.
211. Shpilfoygel, S.D., et al., *X-ray videodensitometric methods for blood flow and velocity measurement: a critical review of literature.* Med Phys, 2000. **27**(9): p. 2008-23.
212. Nissen, S.E., et al., *Value and limitations of computer analysis of digital subtraction angiography in the assessment of coronary flow reserve.* Circulation, 1986. **73**(3): p. 562-71.
213. Whiting, J.S., et al., *Digital angiographic measurement of radiographic contrast material kinetics for estimation of myocardial perfusion.* Circulation, 1986. **73**(4): p. 789-98.

214. Ionita, C.N., D.R. Bednarek, and S. Rudin, *Investigation of metrics to assess vascular flow modifications for diverter device designs using hydrodynamics and angiographic studies.* Proc SPIE, 2012. **8317**: p. 83170f.
215. Tenjin, H., et al., *Evaluation of intraaneurysmal blood velocity by time-density curve analysis and digital subtraction angiography.* AJNR Am J Neuroradiol, 1998. **19**(7): p. 1303-7.
216. Silverman, N.R. and L. Rosen, *Arterial blood flow measurement: assessment of velocity estimation methods.* Invest Radiol, 1977. **12**(4): p. 319-24.
217. Swanson, D.K., et al., *Arterial blood-flow waveform measurement in intact animals: new digital radiographic technique.* Radiology, 1986. **161**(2): p. 323-8.
218. Mygind, M., L. Engell, and T. Mygind, *Flow measurements with digital subtraction densitometry in a steady flow experimental model.* Acta Radiol, 1995. **36**(4): p. 402-9.
219. Fencil, L.E., et al., *Measurement of absolute flow rate in vessels using a stereoscopic DSA system.* Phys Med Biol, 1989. **34**(6): p. 659-71.
220. Slutsky, R.A., et al., *A comparison of peak-to-peak pulmonary transit time determined by digital intravenous angiography with standard dye-dilution techniques in anesthetized dogs.* Invest Radiol, 1982. **17**(4): p. 362-6.
221. Fencil, L.E., K. Doi, and K.R. Hoffman, *Accurate analysis of blood vessel sizes and stenotic lesions using stereoscopic DSA system.* Invest Radiol, 1988. **23**(1): p. 33-41.
222. Rutishauser, W., et al., *Evaluation of Roentgen cinedensitometry for flow measurement in models and in the intact circulation.* Circulation, 1967. **36**(6): p. 951-63.
223. Hirata, M., et al., *Computational imaging of cerebral perfusion by real time processing of DSA images. Clinical applications.* Neurol Res, 1998. **20**(4): p. 327-32.
224. Pijls, N.H., et al., *Reproducibility of mean transit time for maximal myocardial flow assessment by videodensitometry.* Int J Card Imaging, 1990. **6**(2): p. 101-8.
225. Hartmann, M., et al. *Blood Flow Determination From Fluoroscopic Image Sequences*. 1988.
226. Holdsworth, D.W., M. Drangova, and A. Fenster, *Quantitative angiographic blood-flow measurement using pulsed intra-arterial injection.* Medical Physics, 1999. **26**(10): p. 2168-2175.
227. Rhode, K.S., et al., *Novel approaches to the measurement of arterial blood flow from dynamic digital X-ray images.* IEEE Trans Med Imaging, 2005. **24**(4): p. 500-13.
228. Colchester, A., et al., *Analysis of the variation of the distance-density curves with time as a way of extracting flow information from digital angiograms.* Invest Radiol, 1992. **27**(3): p. 274.
229. Brunt, J.N., G.H. du Boulay, and A. Wallis, *The measurement of blood flow waveforms from X-ray angiography. Part 2: Application to video recordings of digital subtraction angiography.* Proc Inst Mech Eng H, 1992. **206**(2): p. 87-91.
230. Bereziat, D., *Traitement des images médicales. Détection, estimation et analyse du mouvement.*, U.P.e.M.C. (UPMC), Editor. 2007.
231. Ionita, C.N., et al., *Assessment of contrast flow modification in aneurysms treated with closed-cell self-deploying asymmetric vascular stents (SAVS).* Proc Soc Photo Opt Instrum Eng, 2010. **7626**.
232. Jou, L.D. and M.E. Mawad, *Indirect measurement of aneurysm wall thickness using digital stethoscope.* Neurol Res, 2010. **32**(6): p. 661-5.
233. Pereira, V.M., et al., *A DSA-based method using contrast-motion estimation for the assessment of the intra-aneurysmal flow changes induced by flow-diverter stents.* AJNR Am J Neuroradiol, 2013. **34**(4): p. 808-15.
234. Benz, T., et al., *A Fourier-Based Approach to the Angiographic Assessment of Flow Diverter Efficacy in the Treatment of Cerebral Aneurysms.* IEEE Trans Med Imaging, 2014.
235. Duckwiler, G., et al., *Intravascular microcatheter pressure monitoring: experimental results and early clinical evaluation.* AJNR Am J Neuroradiol, 1990. **11**(1): p. 169-75.
236. Secca, M.F., et al., *Endovascular Pressure Measurements: Validation with a Pulsatile Flow Model and Haemodynamic Assessment of Brain AVMs.* Interv Neuroradiol, 2004. **10**(4): p. 281-91.
237. Tchinde Fotsin, T.J., *Estimation de la vitesse du flux sanguin dans la branche d'une artère porteuse d'anévrysme intracrânien par angiographie de soustraction*. 2016, Université de Technologie de Compiègne.
238. Kirbas, C. and F. Quek, *A review of vessel extraction techniques and algorithms.* ACM Comput. Surv., 2004. **36**(2): p. 81-121.
239. Liu, S., *Traitement d'images angiographiques et développement d'un logiciel d'analyse du flux artériel.* , in *Université de Technologie de Compiègne*. 2015.

240. Brockmeyer, V., *Interaktive sementierung von aneurysmen in digital subtraktionsangiographien. Bahelor's thesis.* . 2015, Cologne University of Applied Science.
241. Boykov, Y.Y. and M.-P. Jolly. *Interactive graph cuts for optimal bounadary & region segmentation of objects in N-D images*. in *Proceedings of "International Conference on Computer Vision", Vancouver, Canada, July 2001*. 2001.
242. Li, Y., et al. *Lazy snapping*. 2004.
243. Phelps, A.S., et al., *Pairwise comparison versus likert scale for biomedical image assessment.* AJR Am J Roentgenol, 2015. **204**(1): p. 8-14.
244. Zhang, H., J.E. Fritts, and S.A. Goldman, *Image segmentation evaluation: A survey of unsupervised methods.* Computer Vision and Image Understanding, 2008. **110**(2): p. 260-280.
245. Yasnoff, W.A., J.K. Mui, and J.W. Bacus, *Error measures for scene segmentation.* Pattern Recognition, 1977. **9**(4): p. 217-231.
246. Harpen, M.D. and M.L. Lecklitner, *Derivation of gamma variate indicator dilution function from simple convective dispersion model of blood flow.* Med Phys, 1984. **11**(5): p. 690-2.
247. Thompson, H.K., Jr., et al., *Indicator Transit Time Considered as a Gamma Variate.* Circ Res, 1964. **14**: p. 502-15.
248. Cunningham, I.A., B.B. Hobbs, and A. Fenster, *A new system for quantitative arterial imaging and blood flow measurements.* Invest Radiol, 1986. **21**(6): p. 465-71.
249. Madsen, M.T., *A simplified formulation of the gamma variate function.* Physics in Medicine and Biology, 1992. **37**(7): p. 1597-1600.
250. Ford, M.D., et al., *An objective approach to digital removal of saccular aneurysms: technique and applications.* Br J Radiol, 2009. **82 Spec No 1**: p. S55-61.
251. Sadasivan, C., et al., *Angiographic assessment of the performance of flow divertors to treat cerebral aneurysms.* Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2006. **1**: p. 3210-3.
252. Hoi, Y., et al., *Flow modification in canine intracranial aneurysm model by an asymmetric stent: studies using digital subtraction angiography (DSA) and image-based computational fluid dynamics (CFD) analyses.* Proc Soc Photo Opt Instrum Eng, 2006. **6143**: p. 61430J.
253. Sadasivan, C., et al., *Treatment of rabbit elastase-induced aneurysm models by flow diverters: development of quantifiable indexes of device performance using digital subtraction angiography.* IEEE Trans Med Imaging, 2009. **28**(7): p. 1117-25.
254. Berkhemer, O.A., et al., *Stent-Retriever Thrombectomy for Stroke.* N Engl J Med, 2015. **373**(11): p. 1076.
255. Zierler, K., *Indicator dilution methods for measuring blood flow, volume, and other properties of biological systems: a brief history and memoir.* Ann Biomed Eng, 2000. **28**(8): p. 836-48.
256. Bresson, D., *Analyse des modifications de flux au décours de la mise en place d'un stent dans un modèle animal d'anévrysme intracrânien*, U.P.X.-V.d. Marne, Editor. 2009.
257. Gory, B., et al., *A novel Swine model to evaluate arterial vessel injury after mechanical endovascular thrombectomy.* Interv Neuroradiol, 2013. **19**(2): p. 147-52.
258. Bouzeghrane, F., et al., *In vivo experimental intracranial aneurysm models: a systematic review.* AJNR Am J Neuroradiol, 2010. **31**(3): p. 418-23.
259. Guglielmi, G., et al., *Experimental saccular aneurysms. II. A new model in swine.* Neuroradiology, 1994. **36**(7): p. 547-50.
260. Massoud, T.F., et al., *Experimental saccular aneurysms. I. Review of surgically-constructed models and their laboratory applications.* Neuroradiology, 1994. **36**(7): p. 537-46.
261. Ding, Y.H., et al., *Can neck size in elastase-induced aneurysms be controlled? A retrospective study.* AJNR Am J Neuroradiol, 2006. **27**(8): p. 1681-4.
262. Mulder, G., et al., *The influence of contrast agent injection on physiological flow in the circle of Willis.* Med Eng Phys, 2011. **33**(2): p. 195-203.
263. Lieber, B.B., et al., *The mixability of angiographic contrast with arterial blood.* Med Phys, 2009. **36**(11): p. 5064-78.
264. Struffert, T., et al., *Measurement of quantifiable parameters by time-density curves in the elastase-induced aneurysm model: first results in the comparison of a flow diverter and a conventional aneurysm stent.* Eur Radiol, 2013. **23**(2): p. 521-7.
265. Sadasivan, C., et al., *Angiographic quantification of contrast medium washout from cerebral aneurysms after stent placement.* AJNR Am J Neuroradiol, 2002. **23**(7): p. 1214-21.
266. Bresson, D., et al., *Computational flow dynamics based on an intracranial aneurysm animal model.* Comput Methods Biomech Biomed Engin, 2012. **15 Suppl 1**: p. 46-8.

267. Gory, B., et al., *Histopathologic evaluation of arterial wall response to 5 neurovascular mechanical thrombectomy devices in a swine model.* AJNR Am J Neuroradiol, 2013. **34**(11): p. 2192-8.
268. Papagiannaki, C., et al., *Development of an angiogenesis animal model featuring brain arteriovenous malformation histological characteristics.* J Neurointerv Surg, 2016.
269. PIPAME, *Dispositifs médicaux :diagnostic et potentialités de développement de la filière française dans la concurrence internationale*, P.I.d.p.e.d.a.d.m. économiques, Editor. 2011.
270. Morel, A. and A. Kiour, *Evolution et maîtrise de la dépense des dispositifs médicaux.* 2010. **Tome 1IIIIi**.
271. ISO. *ISO 25539-2:2012: Cardivascular Implants- Endovascular devices- Part2: vascular stents*. 2012; Available from: https://www.iso.org/obp/ui/fr/ - iso:std:60604:fr.
272. Gory, B., et al., *Safety and efficacy of flow-diverter stents in endovascular treatment of intracranial aneurysm: Interest of the prospective DIVERSION observational study.* J Neuroradiol, 2014. **41**(2): p. 93-6.
273. Petr, O., et al., *Current Trends and Results of Endovascular Treatment of Unruptured Intracranial Aneurysms at a Single Institution in the Flow-Diverter Era.* AJNR Am J Neuroradiol, 2016. **37**(6): p. 1106-13.
274. Briganti, F., et al., *Flow diverter device for the treatment of small middle cerebral artery aneurysms.* J Neurointerv Surg, 2016. **8**(3): p. 287-94.
275. Jou, L.D. and M.E. Mawad, *Growth rate and rupture rate of unruptured intracranial aneurysms: a population approach.* Biomed Eng Online, 2009. **8**: p. 11.
276. Membres, S., *Registre diversion.* Journal of Neuroradiology, 2016. **43**(2): p. 69-70.
277. Stamhuis, E.J., *Basics and principles of particle image velocimetry (PIV) for mapping biogenic and biologically relevant flows.* Aquatic Ecology, 2006. **40**(4): p. 463-479.
278. Raffelt, G., G. Sigl, and L. Stodolsky, *Quantum statistics in particle mixing phenomena.* Phys Rev D Part Fields, 1992. **45**(5): p. 1782-1788.
279. Serra, J., *[Biomedical image analysis by mathematical morphology (author's transl)].* Pathol Biol (Paris), 1979. **27**(4): p. 205-7.
280. Li, Y., et al. *Lazy snapping*. Proceedings of SIGGRAPH 2004 2004; Available from: http://www.cse.ust.hk/~cktang/sample_pub/lazy_snapping.pdf.
281. Hamilton, W.F., et al., *Simultaneous determination of the pulmonary and systemic circulation time in man and of a figure related to cardiac output.* American Journal of Physiology, 1928. **84**: p. 338-344.
282. Linton, R.A., N.W. Linton, and D.M. Band, *A new method of analysing indicator dilution curves.* Cardiovasc Res, 1995. **30**(6): p. 930-8.
283. Mischi, M., J.A. den Boer, and H.H. Korsten, *On the physical and stochastic representation of an indicator dilution curve as a gamma variate.* Physiol Meas, 2008. **29**(3): p. 281-94.
284. Madsen, M.T., *A simplified formulation of the gamma variate function.* Phys. Med. Biol., 1992. **37**(7): p. 1597-1600.
285. Mougey, L., *Contribution à l'étude de l'écoulement de l'aire dans les fosses nasales humaines*. 2000, Institut National des Sciences Appliquées de Lyon.