



HAL
open science

Vers l'évaluation du risque de rupture des anévrismes intracrâniens : caractérisation mécanique in vivo de la paroi artérielle

Jolan Raviol

► **To cite this version:**

Jolan Raviol. Vers l'évaluation du risque de rupture des anévrismes intracrâniens : caractérisation mécanique in vivo de la paroi artérielle. Autre. Ecole Centrale de Lyon, 2024. Français. NNT : 2024ECDL0011 . tel-04603572

HAL Id: tel-04603572

<https://theses.hal.science/tel-04603572>

Submitted on 6 Jun 2024

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.



ÉCOLE
CENTRALE LYON

N° d'ordre NNT : 2024ECDL0011

THÈSE de DOCTORAT DE L'ÉCOLE CENTRALE DE LYON
membre de l'Université de Lyon

École Doctorale N° 162
Mécanique, Énergétique, Génie Civil, Acoustique
Spécialité de doctorat : Biomécanique

Soutenue publiquement le 22/03/2024, par :

Jolan Raviol

**Vers l'évaluation du risque de rupture
des anévrismes intracrâniens :
caractérisation mécanique *in vivo* de la
paroi artérielle**

Devant le jury composé de :

Stéphane Benayoun, Professeur, École Centrale de Lyon
Patrick Chabrand, Professeur émérite, Aix-Marseille Université
Francesco Signorelli, Professeur, Université Aldo Moro de Bari (Italie)
Karine Bruyère-Garnier, Directrice de recherche IFSTTAR, Univ. Lyon 1
Carine Guivier-Curien, Maître de conférences, Aix-Marseille Université
Cyril Pailler-Mattei, Professeur, Université Lyon 1
Hélène Magoariec, Maître de conférences, École Centrale de Lyon

Président du jury
Rapporteur
Rapporteur
Examinatrice
Examinatrice
Directeur de thèse
Co-directrice de thèse

*Set out for the distant sky
Soon the children
Will be rising*

Nick Cave and the Bad Seeds, *Distant Sky*

Ti ringraziu u mo capitanu

Remerciements

C'est en arrivant à l'issue de ce doctorat que je me rends réellement compte que cette soutenance de thèse est l'aboutissement d'un grand nombre de rencontres, de soutiens et de collaborations, et ce tout le long de mon parcours académique. Je profite donc de cette occasion pour remercier Marc Georgelin de m'avoir laissé ma chance. Avec du recul, cette réorientation en MPCII était la meilleure décision à prendre et m'a permis de m'épanouir pleinement dans l'enseignement supérieur.

Je remercie Patrick Chabrand et Francesco Signorelli pour avoir accepté de rapporter ce travail et pour leurs retours constructifs sur la thèse. Merci également à Stéphane Benayoun d'avoir présidé ce jury ainsi qu'à Karine Bruyère-Garnier et Carine Guivier-Curien d'avoir examiné ce travail. Les discussions et les points évoqués durant la soutenance étaient extrêmement intéressants et ont permis de soulever des questions pertinentes pour améliorer ce projet. Merci à ceux qui ont fait le voyage depuis Marseille et l'Italie pour assister à la soutenance.

Je remercie sincèrement mes encadrants de thèse, Cyril et Hélène. Plus que l'accompagnement scientifique, le suivi du doctorat, les relectures minutieuses des articles et de la thèse, la préparation encore plus minutieuse de la soutenance, c'était extrêmement précieux à mes yeux d'avoir un encadrement humain. Il était ainsi possible de discuter, d'argumenter et parfois de ne pas être d'accord (encore désolé Cyril pour l'article JMBBM). Vous avez su mettre en place un environnement où l'on se sentait en confiance et j'ai énormément progressé et appris en travaillant avec vous.

Je remercie également tous ceux qui sont intervenus de près ou d'un peu plus loin dans ce doctorat. Merci à Pascale Kulisa pour avoir su nous orienter de la bonne manière dans la gestion des problèmes Fluide/Structure. Merci à Makoto Ohta pour sa participation au projet et pour nous avoir accueilli quelques semaines à l'Université du Tohoku au Japon. Merci à Vincent Fridrici et à l'ELyT MaX pour avoir facilité et permis cette collaboration. Merci au Lycée Hector-Guimard pour la fabrication de la plupart des artères fantômes. Merci à Jean-Baptiste Langlois (CERMEP) et Salim Si-Mohamed (MD, PhD aux HCL) pour leur travail, leur disponibilité et leur implication sur le modèle animal. Je voudrais également exprimer toute ma gratitude à Christophe Corre pour son suivi et tout ce qu'il a pu faire afin de garantir un cadre de travail serein. Enfin, merci à la Région Auvergne-Rhône-Alpes pour avoir financé ce projet (PAR Mecanév 2019, DESRI 19 i13966 L83 - 95414).

Je pense également à tous les collègues avec qui j'ai pu interagir sur le campus de Centrale. Merci aux membres de l'équipe d'enseignement, Eric Vincens et Francesco Froiio. Merci également à Sylvie Navarro, Loïc Méès et Xavier Escriva pour avoir assisté à ma

soutenance. Merci à tous les doctorants et post-docs du TMM/E6 (Thomas, Ianis, Lucas, Rexhina, Émilie, Marina, Mathilde, Cloé, Timothée, Vito, Théo, Louise, Antoine, Alexandre, Hugo, Quentin, Paul-Marie, Hussein, Daniel et al., désolé si j'en oublie) avec qui j'ai pu partager les repas du midi, et avec lesquels les pauses du midi et la sortie du travail se transforment régulièrement en stages multisports entre le futsal et le vélo. Cela m'a réellement fait plaisir de tous vous voir présents à ma soutenance. J'ai une pensée particulière pour Guillaume, Ali et Van Than : nous n'étions pas beaucoup de doctorants au G8 mais j'ai énormément apprécié les moments passés ensemble, que cela soit sur le campus ou en dehors. Ali, j'espère que ta nouvelle aventure à l'ENTPE te comblera et Van Than, je te souhaite tout le meilleur à Paris avec un épanouissement complet dans ton nouveau travail de recherche.

Les semi-confinements n'ont pas eu que du tort puisque cela m'a permis de prolonger l'aventure de quelques mois dans le meilleur étage de Falaises. Merci à tous mes colocs Ben, Lola, Minh, Bahae, Rijul, David, Maryen, Francis, Raschida, Eya, Martin, Marlène. Je garde de précieux souvenirs de tous les moments passés ensemble entre les randonnées folles dans les Alpes Suisses, le basket, les (nombreux) repas communs, les tournois de ping-pong, les parties de Loups-Garous où je suis systématiquement accusé à tort (personne ne peut être 5 fois d'affilée Loup-Garou enfin!). Vous êtes vraiment des personnes incroyables et votre rencontre m'a fait beaucoup de bien.

Et parmi toutes ces rencontres incroyables il y a eu Sophie. Un grand merci à toi, qui m'a accompagné et soutenu avant et tout le long de la thèse. Tu as eu une confiance inconditionnelle en moi et dans les moments difficiles, de nous deux, c'est toi qui croyais le plus à mon travail. Merci à toi car cette thèse n'aurait pas été la même sans ta présence.

Pour terminer, je remercie ma famille avec tout d'abord les deux autres cailloux, Iannis et Lena, qui sont toujours là pour moi. Merci à mes parents et mes grands-parents : de Lacordaire à Lyon, Southampton et finalement Lausanne vous m'avez toujours accompagné et soutenu dans le sport, les études et la vie de manière générale. Et enfin, pour moi tu étais là jusqu'au bout, merci mon capitaine.

Table des matières

Liste des tableaux	vii
Table des figures	ix
Liste des abréviations	xvii
1 Introduction générale	1
2 Contexte, enjeux et objectifs	5
2.1 Introduction	6
2.2 Fonctions et structure d'une artère cérébrale saine	6
2.2.1 Fonctions d'une artère cérébrale et polygone de Willis	6
2.2.2 Structures macroscopique et microscopique d'une artère cérébrale saine	7
2.3 Formation des anévrismes intracrâniens	10
2.3.1 Mécanisme de formation des anévrismes intracrâniens	10
2.3.2 Structure de la paroi anévriasmale	11
2.3.3 Localisation des anévrismes intracrâniens	11
2.4 Prise en charge des anévrismes intracrâniens et évaluation du risque de rupture	13
2.4.1 Techniques de traitement des anévrismes non rompus	13
2.4.2 Scores d'aide à la décision dans l'évaluation du risque de rupture	16
2.4.2.1 Score PHASES	16
2.4.2.2 Score UIATS	17
2.4.2.3 Limites des scores actuels	18
2.5 Caractérisation mécanique <i>ex vivo</i> de la paroi anévriasmale	18
2.5.1 Caractérisation mécanique par essais de traction	18
2.5.2 Caractérisation mécanique par essais d'indentation	21
2.5.3 Limites de la caractérisation mécanique <i>ex vivo</i>	22
2.6 Caractérisation mécanique <i>in vivo</i> de la paroi anévriasmale	22
2.6.1 Méthodes d'analyse inverse applicables aux anévrismes intracrâniens	22
2.6.2 Modélisation numérique du comportement des anévrismes intracrâniens non rompus	24
2.7 Positionnement du travail vis-à-vis de l'état de l'art	29
2.7.1 Bilan de l'état de l'art	29
2.7.2 Dispositif de déformation de la paroi anévriasmale non destructif permettant la caractérisation mécanique	30

3	Expérimentation <i>in vitro</i> du dispositif de déformation de la paroi anévrismale sur artère fantôme : validation du modèle numérique de l'étude	31
3.1	Introduction	32
3.2	Aspects expérimentaux du dispositif de déformation de la paroi anévrismale	33
3.2.1	Environnement de test <i>in vitro</i> : modèles d'artères fantômes, principe du dispositif et simplifications vis-à-vis d'un AI <i>in vivo</i>	33
3.2.2	Mesure de la déformation de la paroi anévrismale par stéréo-corrélation	36
3.3	Modélisation numérique du dispositif de déformation de la paroi anévrismale	38
3.3.1	Objectifs de la modélisation numérique du dispositif	38
3.3.2	Comportement de la paroi en réponse à l'écoulement : Interaction Fluide-Structure	38
3.3.3	Nécessité de la validation du modèle numérique et problématiques associées	40
3.4	Numerical modelling of an aneurysm mechanical characterisation device : validation procedure based on FEA-DIC comparisons (<i>publié en 2024</i>)	41
3.4.1	Introduction	43
3.4.2	Materials and Method	44
3.4.2.1	Overview of the experimental deformation device prototype set-up	44
3.4.2.2	Numerical modelling of the mechanics of the deformation device prototype	48
3.4.2.3	Method of validating the numerical model versus the experimental study	50
3.4.3	Results and Discussion	52
3.4.3.1	Validation of the FEA mesh interpolation on the DIC reference image	52
3.4.3.2	Numerical model validation based on the DIC experimental results	55
3.4.4	Conclusion	59
3.5	Résumé des principaux résultats et perspectives	60
4	Expérimentation <i>in vitro</i> du dispositif de déformation de la paroi anévrismale sur artère fantôme : aide au dimensionnement de l'artère par approche numérique	61
4.1	Introduction	62
4.2	Design of a polymeric cerebral aneurysm based on numerical modelling for the development of an aneurysm mechanical characterisation device (<i>publié en 2023</i>)	63
4.2.1	Introduction	65
4.2.2	Materials and Method	66

4.2.2.1	Overview of the experimental deformation device modeled	66
4.2.2.2	Numerical modelling of the deformation device operation	68
4.2.2.3	Towards the computational model validation versus the experimental results	72
4.2.3	Results	73
4.2.3.1	Validation of the computational models in relation to the experimental results	73
4.2.3.2	Highlighting of the the aneurysm wall deformation related to the device and of the most solicited area	73
4.2.3.3	Support for dimensioning the phantom artery	74
4.2.3.4	Study of the influence of the deformation device location	78
4.2.4	Discussion	81
4.2.5	Conclusion	85
4.3	Résumé des principaux résultats	85
4.4	Perspectives de l'expérimentation <i>in vitro</i> et apports futurs du numérique	86
5	Étude numérique du dispositif de déformation de la paroi anévrismale dans des conditions <i>in vivo</i>	89
5.1	Introduction	90
5.2	Conception d'un modèle d'artère biofidèle	91
5.3	Modèle hyperélastique de la paroi artérielle	92
5.4	Towards the mechanical characterisation of unruptured intracranial aneurysms : numerical modelling of interactions between a deformation device and the aneurysm wall (<i>publié en 2024</i>)	95
5.4.1	Introduction	96
5.4.2	Materials and Method	98
5.4.2.1	Functional principle of the aneurysm deformation device prototype	98
5.4.2.2	Numerical modelling of the artery wall and the deformation device prototype	98
5.4.2.3	Numerical modelling of the application of the deformation device prototype with <i>in vivo</i> blood flow conditions	101
5.4.2.4	Quantification of the influence of the deformation device prototype	103
5.4.3	Results	103
5.4.3.1	Quantification of the aneurysm wall displacements induced by the device	103
5.4.3.2	Aneurysm wall volume variation associated with the DDP stimulus	104
5.4.3.3	Stress state alteration of the aneurysm inner wall	106

5.4.4	Discussion	107
5.4.5	Conclusion	112
5.5	Résumé des principaux résultats et perspectives	113
6	Caractérisation mécanique <i>in vivo</i> de la paroi anévrismale	115
6.1	Introduction	116
6.2	<i>In vivo</i> mechanical characterization of arterial wall using an inverse analysis procedure : application on an animal model of intracranial aneurysm (<i>publié en 2024</i>)	117
6.2.1	Introduction	118
6.2.2	Materials and Method	120
6.2.2.1	Creation of a saccular aneurysm on the rabbit carotid artery	120
6.2.2.2	<i>In vivo</i> application of the Deformation Device Prototype and quantification of the aneurysm's deformation	120
6.2.2.3	Identification of the aneurysm wall behaviour law parameters with inverse analysis	123
6.2.3	Results	127
6.2.3.1	Creation of the aneurysm and experimental luminal volume variation computation	127
6.2.3.2	Identification of the mechanical parameters of the aneurysm wall	128
6.2.3.3	Quantification of the aneurysm stress state	129
6.2.4	Discussion	130
6.2.5	Conclusion	135
6.3	Résumé des principaux résultats	135
6.4	Résultats additionnels et limitations	136
6.4.1	Résultats pour un sujet d'étude additionnel	136
6.4.2	Limites du protocole expérimental et de l'analyse inverse	137
6.4.3	Perspectives d'amélioration de la procédure expérimentale	139
6.5	Perspectives : prédiction du risque de rupture	140
6.5.1	Caractérisation expérimentale de la rupture	140
6.5.2	Définition d'un critère de rupture	141
6.5.3	Conclusion et utilisation du critère de rupture dans le diagnostic non invasif	142
7	Conclusion générale et perspectives	145
	Bibliographie	151

Liste des tableaux

2.1	Paramètres matériaux de la loi de Mooney-Rivlin identifiés par Costalat et al. (COSTALAT et al., 2011) sur des AI rompus et non rompus <i>ex vivo</i> .	19
3.1	Phantom artery mechanical and geometrical properties linked to the manufacturing process in terms of Artery Body-Aneurysm (AB-A) thickness and the mean value of the Young's modulus identified experimentally.	49
3.2	Deformation Device Prototype (DDP) Upper and Lower locations offsets compared to the DDP Central location for the SLA and IM phantom arteries.	52
3.3	Differences regarding the maximum displacement norm between the computational model and the rebuilt correlated area on the reference Digital Image Correlation (DIC) image for the IM phantom artery.	53
3.4	Differences regarding the maximum displacement norm between the computational model and the rebuilt correlated area on the reference Digital Image Correlation (DIC) image for the SLA phantom artery.	53
4.1	Phantom artery mechanical and geometrical properties linked to the fabrication process in terms of Artery Body-Aneurysm (AB-A) thickness and the mean value of the Young's moduli experimentally identified.	68
6.1	Experimental luminal volumes (mm^3) extracted from the segmentation of the SPCCT images and associated variation ΔV_{exp} between Configuration 1 (C1) and Configuration 2 (C2) with the flow rates applied with the DDP : D1 = 150 mL/min, D2 = 170 mL/min, D3 = 190 mL/min (C2-D1, C2-D2, C2-D3, respectively).	129
6.2	Material constants of the hyper elastic material law identified for Sample 1 (S1) and Sample 2 (S2) with the original inverse analysis procedure based on the luminal volume variation and the DDP flow rates applied experimentally.	129
6.3	Numerical analysis of Sample 1 (S1) and Sample 2 (S2) : mean pressure (kPa) and mean first principal Cauchy stress (kPa) applied on the aneurysm area at the systole peak in Configuration 2 (C2) with the addition of D1 = 150 mL/min, D2 = 170 mL/min, D3 = 190 mL/min (C2-D1, C2-D2, C2-D3, respectively). Mean pressure and first principal stress variation $\Delta \langle P \rangle$ and $\Delta \langle \sigma_1 \rangle$ between Configuration 1 (C1) and C2 at the systole peak in C2 with D1, D2, D3 (C2-D1, C2-D2, C2-D3, respectively).	132

Table des figures

1.1	(a) Représentation schématique d'un anévrisme intracrânien sacculaire sur une bifurcation (ZÁVODSZKY, 2015). (b) Mise en évidence de la présence d'un anévrisme (flèche blanche) par différentes acquisitions IRM et angiographiques chez un patient se plaignant de maux de tête aigus (KIM et al., 2016).	2
2.1	Représentation schématique du polygone de Willis et du réseau vasculaire cérébral (https://www.nowyouknowneuro.com/review/vascular-anatomy).	8
2.2	Structures macroscopique et microscopique d'une artère saine et visualisation des trois couches concentriques intima, media et adventitia (GADE, 2019).	9
2.3	Mécanismes pathophysiologiques entraînant la croissance de l'anévrisme et la dégradation de la paroi anévrismale au niveau de l'artère communicante antérieure (AComA). FB : fibroblaste, SMCs : cellules musculaires lisses, WBCs : Globules blancs, IEL : lame élastique interne, BM : membrane basale, ECs : cellules endothéliales (ETMINAN et RINKEL, 2016).	12
2.4	Défaut médial au niveau de la bifurcation d'artères cérébrales majeures favorisant la formation d'anévrismes cérébraux (ABBATE et al., 2022).	13
2.5	Clippage chirurgical d'un anévrisme intracrânien sacculaire non rompu au niveau d'une bifurcation artérielle (BROWN et BRODERICK, 2014).	14
2.6	Techniques chirurgicales et endovasculaires applicables dans le traitement d'un anévrisme intracrânien (d'après https://www.chuv.ch).	15
2.7	Pose d'un coil avec l'utilisation d'un stent en complément afin de renforcer l'artère (BROWN et BRODERICK, 2014).	16
2.8	Critères considérés dans le score de PHASES permettant la définition d'un critère de rupture sur 5 ans (GREVING et al., 2014).	17
2.9	Courbes Contrainte (1^{ere} Piola-Kirkoff) vs. élongation jusqu'à rupture pour 8 échantillons d'AI non rompus <i>ex vivo</i> (ROBERTSON et al., 2015).	20
2.10	Courbes force/déplacement issues d'essais de traction sur 3 échantillons de paroi d'AI non rompus avant et après congélation. Coupes frontales d'un de ces échantillons de paroi d'AI acquises par microscopie biphotonique avant (B) et après (C) la congélation. Les images ont été acquises sur le côté luminal dans la même région du dôme de l'AI, à 10 μm de profondeur dans la paroi, et montrent une perte et une rupture des fibres de collagène après la congélation (SIGNORELLI et al., 2018). Barres d'échelle 50 μm .	21

-
- 2.11 CT-Angiographie 4D d'un anévrisme de l'artère carotide interne droite. Entre la quatrième et la septième image, une élévation (pulsation) est observée dans une partie de la paroi externe de l'AI non rompu (flèches) (HAYAKAWA et al., 2014). 23
- 2.12 Déplacements (mm) à la diastole (haut) et au pic de systole (bas). Résultats pour un modèle élastique linéaire (gauche) et un modèle hyperélastique (droite) (TORII et al., 2008). 26
- 2.13 Première contrainte principale σ_1 (MPa) au pic de systole pour des modèles hyperélastiques de Mooney-Rivlin (MR), Yeoh et Fung. Résultats pour deux anévrismes avec chacun une répartition uniforme et une répartition anormale de l'épaisseur (OLIVEIRA et al., 2022). 27
- 2.14 Moyenne spatiale des formes d'ondes de vitesse (a) et de pression (b). La forme d'onde du débit est basée sur la vitesse mesurée au niveau de l'artère carotide commune à l'aide d'un vélocimètre Doppler à ultrasons. La forme d'onde de pression est déterminée sur la base de la forme d'onde de débit pour obtenir la plage physiologique de pression en supposant qu'il n'y ait pas de décalage de phase (TORII et al., 2009). 29
- 3.1 (a) Angiographie rotationnelle d'un AI présent au niveau d'une bifurcation (d'après <https://www.nri-pitiesalpetriere.fr/pathologies/tassement-vertebral/>). (b) Représentation schématique de la géométrie de l'artère fantôme étudiée via COMSOL Multiphysics. Positionnement du dispositif de déformation expérimental dans l'anévrisme. 34
- 3.2 Principe général du dispositif de déformation de la paroi anévrismale (DDPAN). 35
- 3.3 Variation de vitesse appliquée en entrée des artères fantômes au cours du temps (débit de 500 mL/min). Application d'une pulsation de 150 mL/min pendant 6 secondes avec le dispositif de déformation après avoir atteint l'état stationnaire. 36
- 3.4 Corrélation numérique d'image avec 2 caméras haute résolution (3D DIC) d'après GÓRSZCZYK et al., 2019. 37
- 3.5 Les trois formalismes utilisés en mécanique des milieux continus. À gauche, la configuration au temps de référence t_0 . À droite, un instant ultérieur (BOMAN, 2010). 39
- 3.6 (a) Schematic layout of the experimental set-up for the Deformation Device Prototype (DDP) test on an injection moulded silicone phantom artery. The experimental set-up was composed as follows : (1) phantom artery, (2) tank, (3) micropump, (4) Labview program, (5) flowmeters, (6) Deformation Device Prototype (DDP), (7) pulsated fluid flow against the aneurysm wall, (8) Digital Image Correlation system (DIC), and (9) syringe pump. (b) Zoom and transparent view of the interaction between the Deformation Device Prototype (DDP) and the aneurysm wall. 45

3.7	Schematic layout of the interaction between the DDP and the phantom aneurysm wall : simplified Y-shape of the IM phantom artery with an AB-A thickness couple of 1000-400 μm , ROI with visible markers, Fluid 1 and 2 flow rates.	47
3.8	Flow chart of the reconstructing procedure of a Digital Image Correlation MatchID correlated area from a Fluid-Structure Interaction COMSOL Multiphysics model.	51
3.9	DDP locations built numerically on COMSOL Multiphysics to encompass the experimental location identified with the Digital Image Correlation analysis.	52
3.10	Validation of the computational model based on the strain norm comparison with experimental results on the aneurysm ROI. Results associated with the device tests on an IM phantom artery. (Left) Displacement norm (μm) on the height of the aneurysm for several DDP locations studied numerically to encompass the experimental location. (Right) Numerical mesh data export used to build a correlated area on a reference DIC image : mesh spatial calibration based on visible marker locations on the reference image. Displacement norm (μm) for each DDP location on the newly built correlated area : data retention in the procedure.	54
3.11	Maximum value during the pulsation time of the strain tensor norm versus the DDP location - IM phantom artery validation procedure : AB-A thickness couple of 1000-400 μm and a Young's modulus of 0.70 ± 0.04 MPa. Experimental DIC results included in the range of FEA/DIC results.	56
3.12	Maximum value during the pulsation time of the strain tensor norm versus the DDP location - SLA phantom artery validation procedure : AB-A thickness couple of 600-400 μm and a Young's modulus of 1.57 ± 0.16 MPa. Experimental DIC results included in the range of FEA/DIC results.	57
4.1	COMSOL Mutliphysics numerical modelling of the deformation device and the phantom artery from the artery CAD file of the experimental study.	69
4.2	Schematic layout of the COMSOL numerical model : miscible fluids and associated flow rates of the fluid mechanics elements, simplified Y-shaped of the phantom artery with a AB-A thickness couple of 600-400 μm . Visible markers in the Region of Interest (ROI) were used in the validation procedure.	71
4.3	The deformation device locations leading to various sollicitations of the aneurysm wall, studied to model the experimental uncertainties.	73

4.4	Validation of the computational model based on the comparison of the strain norm with the experimental results on the aneurysm ROI. The results associated with the device tested on an injection moulded artery. (A) Displacements norm (μm) at the top of the aneurysm for several deformation device locations studied numerically to unfold the experimental location. (B) Numerical mesh data export used to build a correlated area on a DIC reference image : mesh spatial calibration based on visible marker locations on the reference image (left side). Displacement norm (μm) for each device location on the newly built correlated area : data retention in the procedure (right side). (C) Experimental strain norm unfolded with two deformation device locations considered numerically.	74
4.5	Displacement norm (μm) of the arterial wall for a AB-A thickness of 600-400 μm , a Young's modulus $E= 1.5$ MPa and a deformation device central location : highlighting of the most solicited aneurysm area.	75
4.6	(a) Displacement norm (μm) and (b) strain tensor norm for 600-600 μm and 1500-1500 μm phantom artery with variable Young's modulus (MPa) : ranges associated with the SLA and Polyjet 3D printing techniques.	76
4.7	(a) Displacement norm (μm) and (b) strain tensor norm for 600-400 μm and 1500-400 μm phantom artery with a variable Young's modulus (MPa) : local assessment of the aneurysm wall thickness.	77
4.8	(a) Displacement norm (μm) and (b) strain tensor norm of phantom arteries feasible with Formlabs SLA, Polyjet 3D printing and injection moulding.	78
4.9	Displacements (μm) and strain tensor norm of the arterial wall for an AB-A thickness of 600-400 μm and a Young's modulus $E= 1.5$ MPa versus the deformation device angle.	79
4.10	Displacements (μm) and strain tensor norm of the arterial wall for an AB-A thickness of 600-400 μm and a Young's modulus $E= 1.5$ MPa versus the deformation device location.	80
4.11	Strain tensor norm regarding the deformation device location for a Young's modulus of $E = 1.57$ MPa, $D = 1$ mm and $\theta = 0.5^\circ$. (A) Central location, (B) Upper location, (C) Lower location, (D) Central location with angle.	81
5.1	Étapes de la procédure de création de la paroi artérielle à partir de la géométrie de l'écoulement. Obtention d'une paroi homogène d'environ 630 μm sur l'ensemble de la structure.	91
5.2	Déplacement $\mathbf{u}(\mathbf{X})$ du point matériel \mathbf{X} de la configuration initiale Ω_0 vers le point matériel \mathbf{x} de la configuration déformée Ω .	92
5.3	Patient-specific artery geometry with 5 DDP locations considered numerically leading to different solicited areas of the aneurysm wall. A) Profile view showing the tangent stimulus of Loc 3 and the relative normality to the wall of Loc 1,2,4. B) View normal to the DDP showing the different impact locations.	99

- 5.4 Schematic layout of the DDP application on an aneurysm : boundary conditions applied on the artery outer walls and on the branches section, definition of the blood flow inlet and outlets with the associated pulsatile profile (BANERJEE et al., 2012; COMSOL, 2023), DDP flow inlet conditions, and Region of Interest defined for the mechanical analysis. 102
- 5.5 Pulsatile waveform (BANERJEE et al., 2012; COMSOL, 2023; VALENCIA et al., 2008) applied at the artery inlet for the blood flow (Fluid 1). Configuration 1 (C1) with the blood flow alone with t_1 at the Diastole. Configuration 2 (C2) with the blood flow and a flow rate applied at the DPP inlet (Fluid 2, $D1 = 150$ mL/min flow rate) with t_2 at the Systole. 102
- 5.6 Relative displacements magnitude (μm) of the aneurysm wall ROI with an isotropic linear elastic material law for the Configuration 2 (C2) "Systole + DDP" and $\Delta t = 0$ s. Homogeneous (HOM1) and heterogeneous (HET1) models for D1 and D2 DDP flow rates. 105
- 5.7 Relative displacements magnitude (μm) of the aneurysm wall ROI with an isotropic hyper elastic material law for the Configuration 2 (C2) "Systole + DDP" and $\Delta t = 0$ s. Homogeneous (HOM2) and heterogeneous (HET2) models for D1 and D2 DDP flow rates. 105
- 5.8 Luminal volume variation (%) of the aneurysm ROI between the Configuration 1 (C1) "Blood flow alone" and the Configuration 2 (C2) "Blood Flow + DDP". Homogeneous (HOM1) and heterogeneous (HET1) models with isotropic linear elastic and hyper elastic material laws (HOM2 and HET2) for $D1 = 150$ mL/min and $D2 = 190$ mL/min DDP flow rates and the 5 DDP locations. (A) $\Delta t = 0$ s between C1 and C2. (B) $\Delta t = 0.2$ s between C1 and C2. (C) $\Delta t = 0.4$ s between C1 and C2. 107
- 5.9 First principal Cauchy Green stress (MPa) of the aneurysm wall ROI for the configurations "Systole alone", "Systole + DDP", an isotropic linear elastic material law for the (a) homogeneous (HOM1) and (b) heterogeneous (HET1) models, D1 and D2 DDP device flow rates and for all the DDP locations. 108
- 5.10 First principal Cauchy Green stress (MPa) of the aneurysm wall ROI for the configurations "Systole alone" (C1), "Systole + DDP" (C2), an Fung-like hyper elastic material law for the (a) homogeneous (HOM2) and (b) heterogeneous (HET2) models, D1 and D2 DDP flow rates and for all the DDP locations. 109
- 5.11 First principal Cauchy Green stress variation (MPa) of the aneurysm ROI between the Configuration 1 (C1) "Blood flow alone" and the Configuration 2 (C2) "Blood Flow + DDP". Homogeneous (HOM1) and heterogeneous (HET1) models with isotropic linear elastic and hyper elastic material laws (HOM2 and HET2) for $D1 = 150$ mL/min and $D2 = 190$ mL/min DDP flow rates and the 5 DDP locations. (A) $\Delta t = 0$ s between C1 and C2. (B) $\Delta t = 0.2$ s between C1 and C2. (C) $\Delta t = 0.4$ s between C1 and C2. 110

- 6.1 Creation of a saccular aneurysm on a rabbit carotid artery (ALTES et al., 2000; CLOFT et al., 1999). (Left) Occlusion of the vessel origin and endoluminal incubation of elastase above the embolectomy catheter. Suture for the vessel in its midportion. (Right) Resulting saccular aneurysm created 2 weeks ageing after the suture. 121
- 6.2 Experimental protocol of the Deformation Device Prototype (DDP) application. (Left) Configuration 1 (C1) : DDP positioned in the aneurysm without applying a flow rate and helical acquisition with the Spectral Photon Counting Computed Tomography (SPCCT, Philips Healthcare). (Right) Configuration 2 (C2) : application of a flow rate by the DDP on the aneurysm wall in addition to the blood flow. Flow rates of 150, 170, 190 mL/min (D1, D2, D3 respectively). Axial acquisition with the DDP for each flow rates. Contrast agent injected exclusively through the DDP flow. 123
- 6.3 (1) SPCCT clinical imagery of Configuration 1 (C1) and Configuration 2 (C2). Frontal view of the acquisition area and segmentation of the artery/aneurysm flow with ITK Snap. (2) Artery wall building, combining 3D Slicer and COMSOL Multiphysics geometry tools from the C1 and C2 segmentations. Homogeneous thickness on the artery and the aneurysm. (3) Luminal volume extraction from the C1 and C2 models combining COMSOL Multiphysics and Matlab. Overlaying of C1 and C2 arterial wall to ensure the same volume extraction. 124
- 6.4 Configuration 1 (C1) : Flow velocity (m/s) in the rabbit carotid artery for a study subject derived from the measurement of the carotid blood flow rates for New Zealand white rabbits (RIEMER et al., 2022; RIEMER et al., 2020). Configuration 2 (C2) : Application of a 170 mL/min stimulus with the Deformation Device Prototype in addition to C1 to overlay the cardiac cycle. Unknown of the acquisition moment between C1 and C2 with the SPCCT. 124
- 6.5 Original inverse analysis procedure developed for the identification of the mechanical properties of the arterial wall. (1) Segmentation of the C1 SPCCT images. (2) Building of a 430 μm thickness based on the Configuration 1 (C1) segmentation. Delimitation of the same aneurysm volume compared to the experimental analysis. (3) Implementation of the DDP numerical model based on the Configuration 2 (C2) segmentation. (4) Parametric study performed on the Fluid-Structure Identification model leading to the definition of a $\Delta V_{num}(a, b)$ function and a cost function $F_C(a, b)$ to minimise. 128
- 6.6 S1 analysis - (Left) Multiple linear regressions associated with all the most relevant $\Delta t = |t_1 - t_2|$ considered. Experimental luminal volume variation ΔV_{exp} (yellow) intersecting with the numerical variation ΔV_{num} and specific Δt . (Right) Cost Function for the Δt enable reaching the minimum. (A) D1 = 150 mL/min, $\Delta t = 0.02$ s. (B) D2 = 170 mL/min, $\Delta t = 0.07$ s. (C) D3 = 190 mL/min, $\Delta t = 0.04$ s. 130

- 6.7 S2 analysis - (Left) Multiple linear regressions associated with all the most relevant Δt considered. Experimental luminal volume variation ΔV_{exp} (yellow) intersecting with the numerical variation ΔV_{num} and specific Δt . (Right) Cost Function for the Δt enable reaching the minimum. (A) D1 = 150 mL/min, $\Delta t = 0.07$ s. (B) D2 = 170 mL/min, $\Delta t = 0.05$ s. (C) D3 = 190 mL/min, $\Delta t = 0.07$ s. 131
- 6.8 Stress state and pressure analysis of Sample 1 (S1) (Left) and Sample 2 (S2) (Right) : retrieval of the aneurysm area, pressure P (Pa) applied on the aneurysm inner wall in Configuration 2 (C2) at the systole peak for D1 = 150 mL/min, D2 = 170 mL/min, D3 = 190 mL/min, first principal Cauchy stress σ_1 (Pa) resulting on the inner wall in C2 at the systole peak for D1, D2, D3. 133
- 6.9 Modèle numérique de SE3 : création d'un modèle de la paroi artérielle et du DDPAn à partir de la segmentation des images SPCCT. 137
- 6.10 Analyse SE3 - (Gauche) Régression linéaire multiple associée aux $\Delta t = |t_1 - t_2|$ pertinents et étudiés numériquement. Intersection de la variation de volume expérimental ΔV_{exp} (jaune) avec les variations de volume numérique ΔV_{num} et un Δt spécifique. (Droite) Fonction coût pour le Δt permettant d'atteindre le minimum : $\Delta t = 0.02$ s. Pulsation de 170 mL/min. 137
- 6.11 SE1 : (a) Segmentation de l'AI sollicité (Gauche) et cliché médical SPCCT en vue frontale (Droite) pour une pulsation à 150 mL/min induite par le DDPAn. (b) Segmentation de l'AI sollicité (Gauche) et cliché médical SPCCT en vue frontale (Droite) pour une pulsation à 450 mL/min induite par le DDPAn. 139
- 6.12 Ensemble des acteurs, investigations et méthodes permettant l'estimation du risque de rupture d'un AI sur la base d'une simple imagerie clinique. 144

Liste des abréviations

AAA	Anévrisme Aorte Abdominale	Fluide 1	Fluide écoulement sanguin principal dans l'artère
AB-A	Couple épaisseur Artère-Anévrisme (Artery Body-Aneurysm)	Fluide 2	Fluide délivré par le dispositif
AComA	Artère Communicante Antérieure	FSI	Fluid-Structure Interaction
AI	Anévrisme Intracrânien	HET1	Modèle élastique linéaire avec des paramètres différents entre l'artère et l'anévrisme
ALE	Formalisme Arbitrary Lagrangian Eulerian	HET2	Modèle hyperélastique avec des paramètres différents entre l'artère et l'anévrisme
AR	Aspect Ratio	HOM1	Modèle élastique linéaire avec une répartition identique des paramètres entre l'artère et l'anévrisme
AVC	Accident Vasculaire Cérébral	HOM2	Modèle hyperélastique avec une répartition identique des paramètres entre l'artère et l'anévrisme
BM	Membrane Basale	HSA	Hémorragie sous-arachnoïdienne
C1	Configuration 1 : écoulement sanguin seul	IFS	Interaction Fluide Structure
C2	Configuration 2 : écoulement sanguin seul + flux du dispositif	IM	Injection Moulding
CC	Critère de Corrélation croisée	IRM	Imagerie à Résonance Magnétique
CT	Computed Tomography	LEI	Limitante Élastique Interne
D1	Débit de 150 mL/min	MEC	Matrice Extra Cellulaire
D2	Débit de 170 mL/min (chapitre 6) - Débit de 190 mL/min (chapitre 5)	MI	Moulage par Injection
D3	Débit de 190 mL/min (chapitre 6)	PHASES	Population, Hypertension, Age, Size of aneurysm, Earlier SAH from other aneurysms, Site of aneurysm
DDPAn	Dispositif de Déformation de la Paroi Anévrismale	PTFE	Polytétrafluoroéthylène
DDP	Deformation Device Prototype	QALY	Quality Adjusted Life Years, espérance de vie corrigée en
DIC	Digital Image Correlation		
ECs	Cellules endothéliales		
FBs	Fibroblastes		
FEA	Finite Element Analysis		
Fluide 0	Fluide environnement extérieur expérimentation in <i>vitro</i>		

	fonction de la qualité	SPCCT	Spectral Photon Counting Computed Tomography - Scanner spectral à comptage photonique
RA	Rapport d'Aspect		
ROI	Region of Interest		
S1	Sample 1 - modèle animal		
S2	Sample 2 - modèle animal	SSD	Critère de corrélation par différence quadratique
SAH	Subarachnoid Hemorrhage		
SE1	Sujet d'Étude 1 - modèle animal	UIA	Unruptured Intracranial Aneurysm
SE2	Sujet d'Étude 2 - modèle animal		
SE3	Sujet d'Étude 3 - modèle animal	UIATS	Unruptured Intracranial Aneurysm Treatment Score
SLA	Impression 3D par Stéréolithographie	WBCs	Globules Blancs
SMCs	Cellules Musculaires Lisses	WSS	Wall Shear Stress

Introduction générale

Un anévrisme intracrânien (AI) est défini comme une déformation structurelle et irréversible de la paroi d'une artère cérébrale (figure 1.1a). Il s'agit d'un problème de santé publique dont la prévalence est estimée entre 2 % et 5 % dans la population mondiale (ORTIZ et al., 2023; RINKEL et al., 1998). Le risque annuel de rupture parmi la population porteuse est compris entre 1 % et 4 % (KASSELL et al., 1990; THOMPSON et al., 2015; WERMER et al., 2007). Le taux de mortalité associé à une hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) causée par la rupture d'anévrisme est compris entre 30 % et 40 % (VAN GIJN et al., 2007). Parmi les survivants à cet accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique, 20 % conserveront un handicap ; même ceux ayant récupéré leur indépendance conserveront des séquelles psychologiques et neurologiques irréversibles (BROWN et BRODERICK, 2014; MOLYNEUX et al., 2002; NIEUWKAMP et al., 2009; WILLIAMS et BROWN, 2013).

Les AI non rompus sont majoritairement repérés de manière fortuite lors d'examen de routine via de l'imagerie médicale telle que l'IRM ou l'Angio-Scanner (figure 1.1b). Plusieurs facteurs doivent alors être considérés par les praticiens afin de déterminer la prise en charge optimale de l'anévrisme. La décision d'intervention est orientée par des critères morphologiques associés à l'anévrisme (taille, forme), sa localisation ou des critères épidémiologiques liés au patient (âge, historique médical, prévalence d'anévrismes dans le cercle familial, hypertension, alcoolisme, tabagisme) (BRODERICK et al., 2009; GARCÍA-RODRÍGUEZ et al., 2013; D. WIEBERS et al., 1981; D. WIEBERS et al., 1987). Des scores essentiellement qualitatifs associés à ces critères, tels que les scores PHASES (Population, Hypertension, Age, Size of aneurysm, Earlier Subarachnoid Hemorrhage (SAH) from other aneurysms, Site of aneurysm) et UIATS (Unruptured Intracranial Aneurysm Treatment Score), sont majoritairement utilisés dans le choix de la prise en charge (ETMINAN et al., 2015; GREVING et al., 2014; THOMPSON et al., 2015). En cas d'intervention chirurgicale (traitement endovasculaire ou clippage), le score UIATS prend également en compte les risques associés (BROWN et BRODERICK, 2014). En se basant sur les recommandations et les lignes directrices des experts (neuroradiologues et neurochirurgiens), il est globalement admis que les patients présentant un AI non rompu de grande taille (diamètre supérieur à 20 mm) doivent être pris en charge chirurgicalement (ZUCCARELLO, 2001). Néanmoins, malgré l'existence des scores, il n'y a pas de consensus sur les traitements les plus adaptés des anévrismes de petite taille (diamètre inférieur à

7 mm) et de taille intermédiaire (diamètre entre 7 mm et 10 mm). En effet, même de très petits AI peuvent se développer rapidement puis rompre, sans aucune période de stabilité intermédiaire (ETMINAN et RINKEL, 2016).

De plus, le statut de l'anévrisme en termes de propriétés mécaniques n'est pas pris en compte dans les scores précédemment cités : il est pourtant admis qu'il s'agit d'un critère fondamental dans l'évaluation de la rupture (SANCHEZ et al., 2013). L'utilisation de paramètres mécaniques *in vivo* représentatifs de l'état de dégradation de la paroi vasculaire, afin d'évaluer le risque de rupture, serait donc un ajout majeur pour les praticiens dans la prise en charge des AI non rompus.



FIGURE 1.1 – (a) Représentation schématique d'un anévrisme intracrânien sacculaire sur une bifurcation (ZÁVODSZKY, 2015). (b) Mise en évidence de la présence d'un anévrisme (flèche blanche) par différentes acquisitions IRM et angiographiques chez un patient se plaignant de maux de tête aigus (KIM et al., 2016).

Dans ce contexte, ce travail vise au développement d'un outil d'aide à la décision permettant aux praticiens d'évaluer le risque de rupture d'anévrismes non rompus en prenant également en compte l'état de dégradation mécanique de la paroi vasculaire. L'objectif à long terme est de développer un outil d'aide à la décision non invasif : un score graduant le risque de rupture sera proposé à partir d'une simple image clinique de l'AI non rompu. Plus spécifiquement, des algorithmes d'apprentissage automatique (machine learning) permettront d'établir un lien entre la visualisation de l'AI non rompu étudié et une base de données de cas précédemment étudiés. Cette base de données sera composée d'un ensemble d'images cliniques d'AI non rompus associées à des propriétés mécaniques *in vivo* de la paroi vasculaire et à une caractérisation de la rupture. La première phase de ce projet d'envergure consiste à générer cette base de données avec l'évaluation des propriétés mécaniques *in vivo* de la paroi d'un AI non rompu.

Les méthodes mises en place et les résultats associés pour atteindre l'objectif de cette première phase sont présentés dans ce travail. Pour ce faire, un dispositif non destructif de déformation de la paroi anévrismale a été développé dans le cadre du projet global. Ce dispositif endovasculaire a été conçu de sorte à reproduire un test mécanique de la paroi anévrismale qui soit applicable *in vivo*. Dans ce travail, la méthode proposée consiste à déterminer les caractéristiques mécaniques de la paroi vasculaire en associant ce dispositif à une imagerie clinique. En pratique, la déformation engendrée par le dispositif endovasculaire est imagée et quantifiée, puis une procédure d'analyse inverse basée sur le calcul d'interaction fluide-structure par méthode éléments finis permet d'estimer les propriétés mécaniques du tissu testé. *In fine*, la procédure a été adaptée pour une application à un modèle animal.

Cette thèse s'articule en plusieurs chapitres rendant compte de l'aide au développement du dispositif jusqu'à l'utilisation *in vivo* sur petit animal. Le Chapitre 2 présente le positionnement du travail vis-à-vis des travaux existants en termes de méthodes de caractérisation mécanique *ex vivo* de la paroi artérielle et anévrismale et de caractérisation *in vivo* par analyse inverse. Les travaux de modélisations numériques des AI essentielles à l'analyse inverse sont également présentés.

Pour des raisons éthiques, en amont de l'utilisation du dispositif sur modèle animal, ce dernier a été développé, calibré et testé via des études *in vitro* sur artères fantômes. Les Chapitres 3 et 4 sont dédiés à ces études expérimentales et à l'apport du numérique vis-à-vis de celles-ci. Le Chapitre 3 est consacré à l'implémentation d'une méthode de validation originale du modèle numérique par rapport aux résultats expérimentaux. Au regard de la validation du modèle, le Chapitre 4 explore numériquement les limites de fabrication des artères fantômes et leurs conséquences sur l'utilisation du dispositif. Le modèle numérique est ainsi utilisé comme aide au dimensionnement des artères fantômes pour l'étude expérimentale.

L'étude *in vitro* du dispositif n'étant pas entièrement représentative d'un test *in vivo* en termes de conditions aux limites, le Chapitre 5 présente une étude numérique du dispositif dans des conditions *in vivo*. L'accent a été mis sur la modélisation de plusieurs configurations de test du dispositif en termes de positionnement dans l'AI et de caractéristiques mécaniques des parois artérielle et anévrismale, dans des conditions *in vivo* d'écoulement, pour être en mesure de quantifier leur influence.

Enfin, le Chapitre 6 est consacré à l'utilisation *in vivo* du dispositif sur un modèle animal d'AI. Cela comprend la procédure de création d'un modèle d'anévrisme sur le lapin, le protocole expérimental de test du dispositif couplé à l'imagerie médicale et l'analyse inverse développée afin d'identifier les propriétés mécaniques de la paroi anévrismale. Les principaux résultats de cette étude sont également discutés pour aller vers une caractérisation de la rupture des AI.

CHAPITRE 2

Contexte, enjeux et objectifs

Sommaire

2.1	Introduction	6
2.2	Fonctions et structure d'une artère cérébrale saine	6
2.2.1	Fonctions d'une artère cérébrale et polygone de Willis	6
2.2.2	Structures macroscopique et microscopique d'une artère cérébrale saine	7
2.3	Formation des anévrismes intracrâniens	10
2.3.1	Mécanisme de formation des anévrismes intracrâniens	10
2.3.2	Structure de la paroi anévriasmale	11
2.3.3	Localisation des anévrismes intracrâniens	11
2.4	Prise en charge des anévrismes intracrâniens et évaluation du risque de rupture	13
2.4.1	Techniques de traitement des anévrismes non rompus	13
2.4.2	Scores d'aide à la décision dans l'évaluation du risque de rupture	16
2.4.2.1	Score PHASES	16
2.4.2.2	Score UIATS	17
2.4.2.3	Limites des scores actuels	18
2.5	Caractérisation mécanique <i>ex vivo</i> de la paroi anévriasmale	18
2.5.1	Caractérisation mécanique par essais de traction	18
2.5.2	Caractérisation mécanique par essais d'indentation	21
2.5.3	Limites de la caractérisation mécanique <i>ex vivo</i>	22
2.6	Caractérisation mécanique <i>in vivo</i> de la paroi anévriasmale	22
2.6.1	Méthodes d'analyse inverse applicables aux anévrismes intracrâniens	22
2.6.2	Modélisation numérique du comportement des anévrismes intracrâniens non rompus	24
2.7	Positionnement du travail vis-à-vis de l'état de l'art	29
2.7.1	Bilan de l'état de l'art	29
2.7.2	Dispositif de déformation de la paroi anévriasmale non destructif permettant la caractérisation mécanique	30

2.1 Introduction

Dans le spectre de la recherche médicale actuelle, la caractérisation mécanique *in vivo* de la paroi artérielle n'est pas triviale, encore moins celle de la paroi anévrismale. Les études expérimentales menées sur la caractérisation mécanique des AI rompus et non rompus ont été réalisées quasiment exclusivement *ex vivo* sur des échantillons de paroi anévrismale avec des tests de traction uniaxiaux (BRUNEL et al., 2018 ; ROBERTSON et al., 2015), biaxiaux (SANCHEZ, 2012) ou d'indentation (SIGNORELLI et al., 2018). Ce chapitre présente un ensemble non-exhaustif de ces méthodes ainsi que leurs limites par rapport à l'approche choisie dans ce travail.

Des premières méthodes d'estimation *in vivo* des propriétés mécaniques de la paroi anévrismale sont également présentées dans ce chapitre, même si appliquées à des anévrismes abdominaux plutôt qu'intracrâniens. Ces méthodes reposent sur des procédures d'analyse inverse dont le succès est lié à la modélisation numérique de l'AI. Ce chapitre présente donc également un ensemble d'études dédiées à la modélisation patient-spécifique d'AI et dont les choix sont applicables à ce travail.

2.2 Fonctions et structure d'une artère cérébrale saine

Cette partie est dédiée aux éléments de contexte sur la fonction d'une artère saine, les conditions externes et internes auxquelles la paroi artérielle est soumise ainsi qu'à l'organisation du réseau artériel cérébral. Les différents éléments composant la structure macroscopique et microscopique de l'artère qui entrent en jeu dans la formation d'un AI sont également présentés.

2.2.1 Fonctions d'une artère cérébrale et polygone de Willis

Dans le système cardiovasculaire, les artères assurent la circulation sanguine du coeur vers les capillaires périphériques, fournissent des nutriments et de l'oxygène à tous les tissus et organes et régulent la température corporelle. Au niveau du coeur, le sang est mis en circulation par pulsations successives du ventricule gauche. En phase systolique (sortie du ventricule), la pression sanguine peut être de l'ordre de 170 mmHg (≈ 23 kPa) lors d'un effort, générant des débits maximaux de l'ordre de 400 mL/s pour des artères abdominales humaines (débit cardiaque moyen au repos de 85 mL/s, (REYMOND et al., 2012)). Le réseau vasculaire permet le confinement des pulsations d'écoulement et de pression aux plus grandes artères (principalement l'aorte, les artères carotides et les artères fémorales). Le front de pression exercé par le ventricule est amorti mécaniquement par la dilatation et le repli élastique de ces grandes artères (O'ROURKE et HASHIMOTO, 2007) : on parle alors d'effet Windekessel (WAGNER et KAPAL, 1951 ; WESTHOFF et al., 2009). L'écoulement régulier dans les capillaires périphériques, résultant de cet amortissement, permet une cinétique appropriée des échanges biologiques.

Le sang est acheminé au cerveau par deux réseaux artériels principaux : la carotide interne et les artères vertébrales. Les artères vertébrales forment le tronc basilaire : elles vascularisent le tronc cérébral, le cervelet, le cortex cérébral postérieur et la partie médiale du lobe temporal. Les artères cérébrales postérieures sont issues du tronc basilaire et bifurquent pour vasculariser la partie médiale des lobes temporaux (qui comporte l'hippocampe) et les lobes occipitaux, le thalamus, les corps mamillaires et les corps géniculés. La carotide interne et les artères vertébrales sont connectées via le polygone de Willis : il s'agit d'un réseau anastomotique de vaisseaux sanguins situé à la base du cerveau. La structure de ce dernier peut varier d'un individu à l'autre (R. LEE, 1995), mais elle est généralement composée de six artères principales qui forment un hexagone : les artères cérébrales antérieures, les artères communicantes antérieures, les artères carotides internes, les artères communicantes postérieures, les artères cérébrales postérieures et les artères basilaris (figure 2.1). Le polygone de Willis est une structure cruciale pour la régulation de la circulation sanguine cérébrale (STOJANOVIĆ et al., 2019). En cas d'obstruction d'une artère, le flux sanguin peut être redirigé vers d'autres artères via ce cycle artériel, permettant ainsi de maintenir un apport sanguin adéquat aux différentes régions du cerveau. Cette structure contribue également à la régulation de la pression artérielle cérébrale, en aidant à maintenir une pression artérielle constante dans le cerveau malgré les fluctuations de la pression artérielle systémique. Le débit sanguin cérébral moyen au repos est d'environ 12 mL/s pour l'ensemble du cerveau (15 % du débit cardiaque (REYMOND et al., 2012)).

2.2.2 Structures macroscopique et microscopique d'une artère cérébrale saine

En fonction de sa localisation dans le corps humain (artère aortique, fémorale, carotide), la structure microscopique de l'artère peut grandement varier car les fonctions de maintien et de régulation de la pression sanguine peuvent différer. Néanmoins, les composants restent les mêmes quelle que soit la localisation. Le tissu artériel est composé de cellules (cellules endothéliales, musculaires et fibroblastes) et d'une matrice extra cellulaire (MEC) composée principalement d'élastine, de collagène et d'eau. À l'échelle macroscopique (échelle allant jusqu'à l'ordre de quelques millimètres), l'épaisseur et les propriétés mécaniques d'une artère diffèrent en fonction de sa fonction biologique. À cette échelle, l'artère est une structure composite cylindrique présentant trois couches concentriques : l'intima, la media et l'adventia (figure 2.2). Chacune de ces couches présente une épaisseur propre (WOLINSKY et GLAGOV, 1967), des propriétés mécaniques propres (G. A. HOLZAPFEL et al., 2005) ainsi que des fonctions structurelles et biologiques propres (O'CONNELL et al., 2008). Les épaisseurs relatives de chaque couche peuvent différer, en particulier entre les régions proximale et distale (CANHAM et al., 1989).

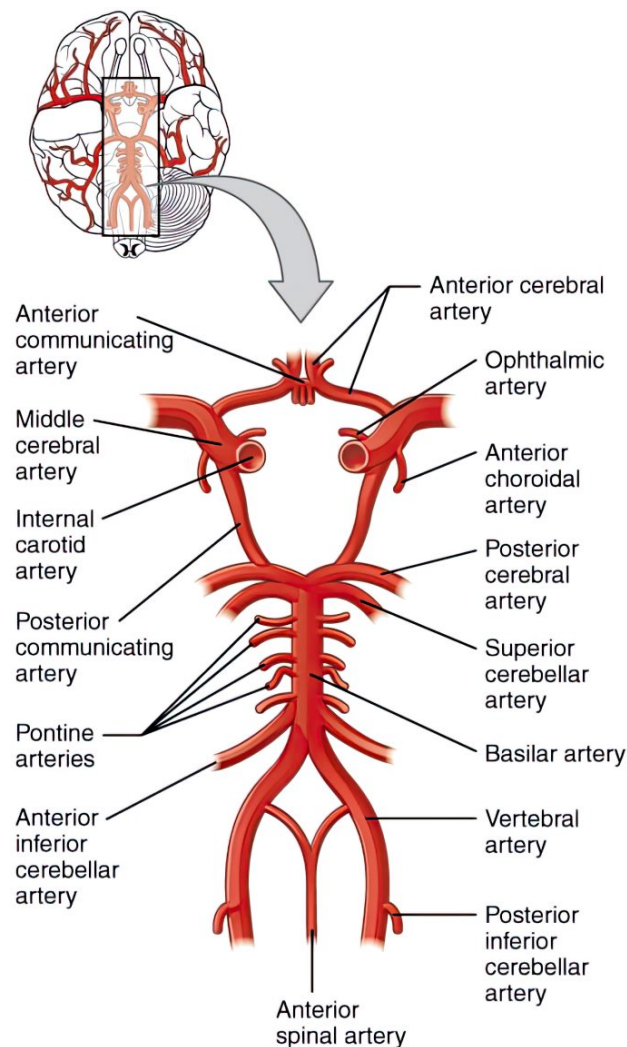


FIGURE 2.1 – Représentation schématique du polygone de Willis et du réseau vasculaire cérébral (<https://www.nowyouknowneuro.com/review/vascular-anatomy>).

Intima La couche la plus interne de l'artère est constituée d'endothélium (monocouche de cellules endothéliales recouvrant la surface luminale des vaisseaux sanguins) et d'une limitante élastique interne (LEI). Elle joue le rôle d'interface entre la paroi interne de l'artère et l'écoulement sanguin circulant : elle est ainsi sujette aux contraintes de cisaillement associées à l'écoulement (IVES et al., 1986). Elle intervient dans la régulation des cascades biochimiques avec des centaines de récepteurs impliqués dans l'adhésion des plaquettes (ABBATE et al., 2022). La sollicitation mécanique induite par l'écoulement sanguin a été identifiée comme la cause de maladies cardiovasculaires et est à l'origine de la modulation de la morphologie et de la fonction des cellules endothéliales (IVES et al., 1986). La LEI (figure 2.2) s'étend entre l'endothélium et la média et apporte une cohésion structurale ainsi qu'un support pour la pré-tension axiale (FARAND et al., 2007 ; TIMMINS et al., 2010).

D'un point de vue microscopique, les protéines fibreuses de collagène et d'élastine, qui sont des composants majeurs de l'intima et de la LEI, sont à l'origine de la résistance mécanique

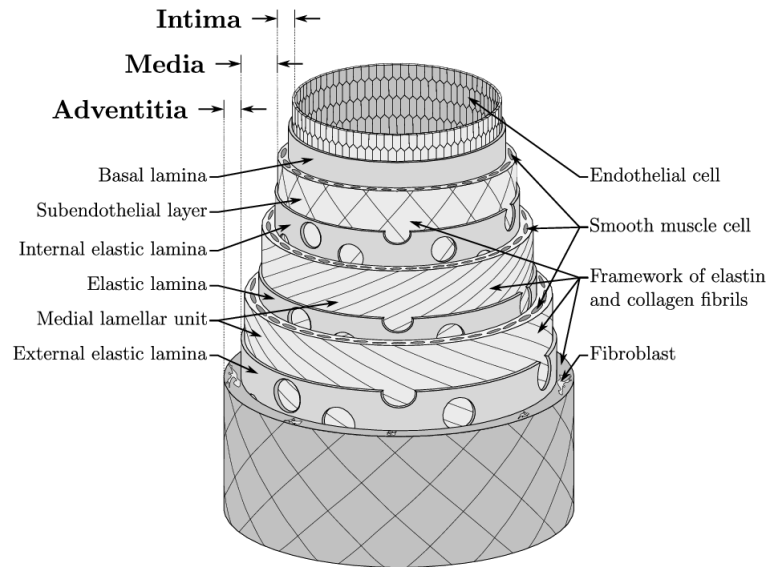


FIGURE 2.2 – Structures macroscopique et microscopique d'une artère saine et visualisation des trois couches concentriques intima, media et adventitia (GADE, 2019).

de la paroi artérielle (WAGENSEIL et MECHAM, 2012). La fonction principale de la LEI est de réguler la distribution des ondes pulsatiles du cycle cardiaque et la résistance à la pression sanguine le long des vaisseaux (une résistance allant jusqu'à 600 mmHg (80 kPa) a été relevée pour une limitante parfaitement saine (ABBATE et al., 2022)). Lorsqu'une pression sanguine anormale entraîne une contrainte hémodynamique trop importante et une dégradation de l'intima, la récupération des caractéristiques ne peut se faire par la limitante seule. Un mécanisme de guérison a alors été observé au niveau de l'intima avec un renforcement de la paroi artérielle (WATANABE et al., 2020). La formation d'une nouvelle couche intima et son épaissement ont été observés comme réponses adaptatives à un endommagement de la LEI par élévation expérimentale (MITCHELL et al., 1996; MIZUTANI et al., 1999).

Media La media est principalement composée de cellules musculaires lisses avec des fibres d'élastine et de collagène ; sa fonction principale est la régulation du tonus vasculaire (état de tension des artères permanent, AHMED et WARREN, 2018). Le nombre de couches de cellules musculaires lisses varie en fonction de la taille l'artère et de sa fonction. À titre d'exemple, les grandes artères telles que l'artère carotide interne peuvent avoir jusqu'à 20 couches de cellules musculaires (ABBATE et al., 2022). Dans les artères cérébrales, l'orientation des cellules musculaires lisses est perpendiculaire à l'écoulement sanguin pour optimiser la réponse des cellules à une pression mécanique (effet Bayliss).

Adventitia Il s'agit de la couche la plus externe de l'artère, apportant un support structural et une protection. L'adventitia est majoritairement constituée de fibres de collagène, de fibroblastes et de vasa vasorum. En comparaison aux autres artères du corps humain, les artères cérébrales présentent moins de fibres élastiques de type musculaire et une adventitia plus fine (RITZ et al., 2014). Le vasa vasorum correspond à un réseau de microvasculatures

(composés d'artères, veines et capillaires) qui possède des fonctions de drainage et de nutrition en transportant l'oxygène et évacuant les déchets métaboliques de la paroi artérielle. Le vasa vasorum peut jouer un rôle actif dans la pathogénèse de l'athérosclérose, des anévrismes et vasculites (inflammation des vaisseaux sanguins) en lien avec le transport de plusieurs médiateurs inflammatoires (RITMAN et LERMAN, 2007). Par l'intermédiaire de l'adventitia et des vasa vasorum, la paroi artérielle est connectée et communique avec l'environnement perivasculaire par différentes voies le long des péricytes (cellules contractiles localisées au niveau de la lame basale des endothéliums) transportant des fonctions d'auto régulation (MAJESKY et al., 2011). La profondeur de pénétration des vasa vasorum dans la media dépend de l'épaisseur de celle-ci et du nombre de couches musculaires (PORTANOVA et al., 2013).

2.3 Formation des anévrismes intracrâniens

La sollicitation mécanique couplée à une cascade de réactions physiologiques est à l'origine de la formation et de la rupture des AI, avec une prédisposition en fonction de la localisation considérée. Cette partie porte sur les mécanismes intervenant au niveau des structures d'une artère cérébrale, présentées au paragraphe 2.2.2, entraînant la formation d'AI. Pour ce travail, seuls les AI sacculaires (figure 1.1a) se formant au niveau de bifurcations sont considérés, car les plus représentatifs des anévrismes cérébraux.

2.3.1 Mécanisme de formation des anévrismes intracrâniens

La perte d'élasticité vasculaire due à un endommagement de la LEI est un point critique dans le développement des AI sacculaires. Cet endommagement est essentiellement lié à la contrainte hémodynamique qui :

- est admise comme la cause majeure du remodelage, de la dégénérescence ou de la perte de la LEI (CHALOUHI et al., 2012) ;
- entraîne l'augmentation de l'activité de l'élastase et de la collagénase menant également à la déchirure de la LEI (ZARINS et al., 1986) ;
- engendre un épaississement de l'intima par le dépôt supplémentaire de fibres de collagène (ABBATE et al., 2022). Cet épaississement adaptatif, en réponse de l'affaiblissement de la LEI, entraîne un rétrécissement du lumen des artères, qui deviennent alors athérosclérotiques (MASUOKA et al., 2010).

Suite à l'endommagement de la LEI, les cellules musculaires lisses vasculaires peuvent traverser la paroi endommagée et pénétrer l'intima depuis la media. On peut alors observer une prolifération des cellules en réponse adaptative aux dommages structurels (ABBATE et al., 2022). Par ailleurs, ces changements structurels et cellulaires entraînent l'activation d'une cascade biologique impliquant la désorganisation de la media : les cellules musculaires lisses passent d'un phénotype contractile à un phénotype de remodelage de MEC pro inflammatoire. De plus, l'étirement de la paroi endothéliale produit un dérèglement de la fonction endothéliale

(DIAGBOUGA et al., 2018; XIANG et al., 2014).

D'autre part, des saignements répétés des vasa vasorum peuvent être à l'origine de plusieurs hématomes intramuraux qui sont graduellement réabsorbés. Ce phénomène peut causer une inflammation de la paroi et la délivrance de facteurs de croissance, qui peuvent mener à l'affaiblissement de la paroi artérielle favorisant la croissance d'anévrismes (MULLIGAN-KEHOE et SIMONS, 2014).

En définitive, la désorganisation des cellules musculaires lisses, la prolifération d'une matrice riche en collagène dans la couche media ainsi que la distension accrue des fibres de collagène de la couche adventia sont des facteurs clés liés à la formation de l'AI.

2.3.2 Structure de la paroi anévrismale

La paroi du dôme anévrisimal est majoritairement constituée d'une MEC modifiée riche en collagène, de cellules musculaires lisses, de cellules inflammatoires, et présente une absence ou une discontinuité de la couche de cellules endothéliales. L'ensemble de ces facteurs intervenant dans le remodelage de la paroi anévrismale sont influencés par l'environnement hémodynamique de l'anévrisme et prédisposent ce dernier à une potentielle rupture (CHALOUHI et al., 2012). Par ailleurs, des vasa vasorum ont été repérés en particulier sur des larges AI sacculaires avec des techniques d'imagerie médicale telles que l'IRM ou le CT Scan (PORTANOVA et al., 2013). L'ensemble de ces mécanismes et éléments est présenté en figure 2.3.

2.3.3 Localisation des anévrismes intracrâniens

Le développement d'un anévrisme cérébral dépend fortement de sa localisation dans la circulation artérielle intracrânienne. En effet, 90 % des AI se forment dans la circulation antérieure et majoritairement autour du polygone de Willis (FENNELL et al., 2016). De manière plus générale, les bifurcations des artères cérébrales constituent un terrain favorable au développement des AI sacculaires car on observe un manque de la LEI et une perte de la couche média en ces points (MÉREI et GALLYAS, 1980; TEXAKALIDIS et al., 2019). La discontinuité de la couche média au niveau du sommet de ces bifurcations est définie comme le défaut/écart médial (figure 2.4). D'une part, la géométrie unique de l'intersection et la réponse locale à la pression appliquée expliquent l'absence locale de cellules musculaires lisses (CANHAM et FINLAY, 2004). D'autre part, la présence du défaut médial s'explique par l'orientation circonférentielle de la media qui serait impossible à tenir sous la forme d'une couche continue le long du sommet d'une bifurcation, en particulier lorsqu'il y a une forte angulation entre les branches. Ce défaut est donc fortement mis en cause dans la formation d'AI. De plus, les bifurcations favorisent des contraintes de cisaillement anormalement hautes au niveau des parois.

Par ailleurs, par rapport aux artères de la circulation antérieure, les artères de la circulation postérieure présentent un épaissement de l'intima plus concentrique, une perte d'élastine

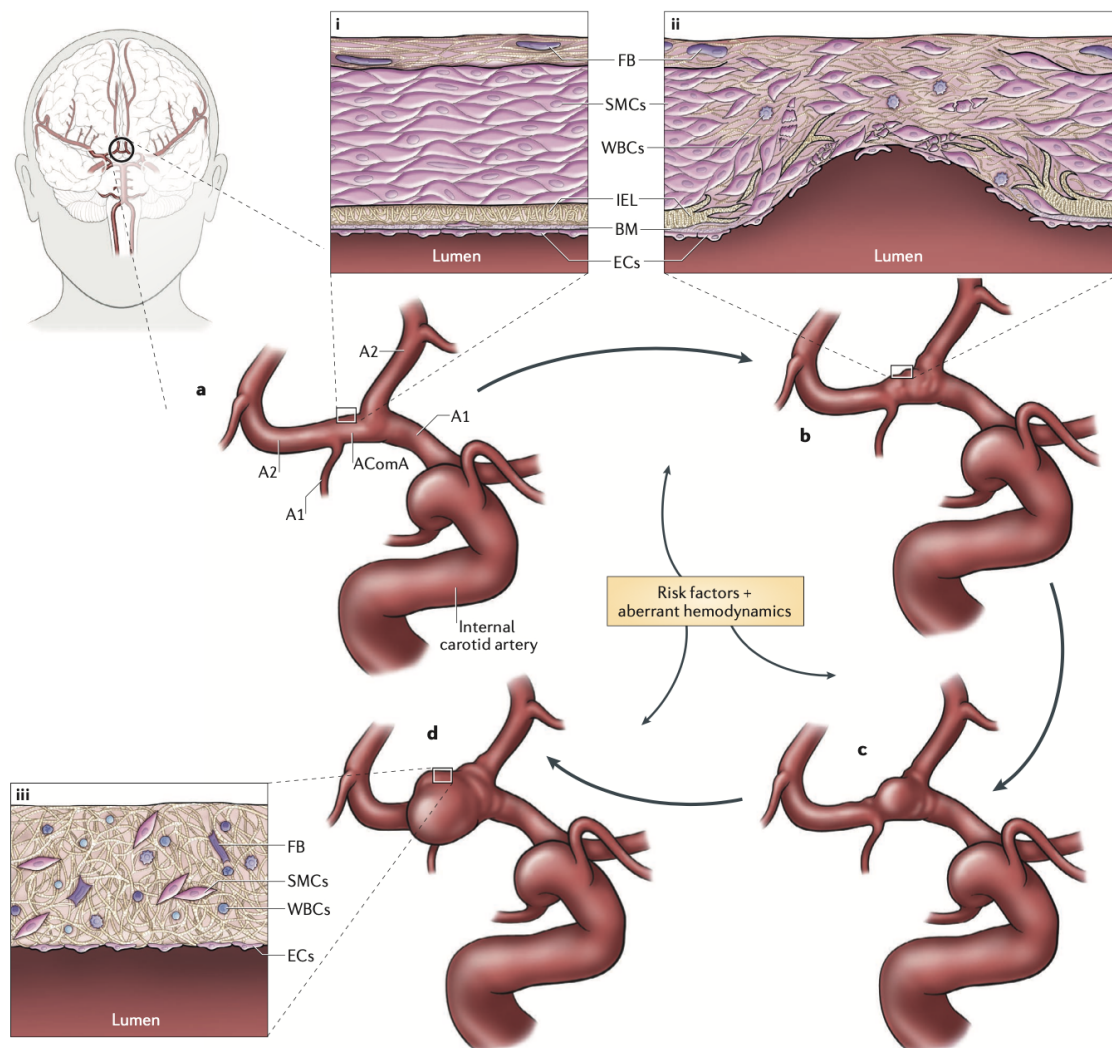


FIGURE 2.3 – Mécanismes pathophysiologiques entraînant la croissance de l’anévrisme et la dégradation de la paroi anévrismale au niveau de l’artère communicante antérieure (ACoMA). FB : fibroblaste, SMCs : cellules musculaires lisses, WBCs : Globules blancs, IEL : lame élastique interne, BM : membrane basale, ECs : cellules endothéliales (ETMINAN et RINKEL, 2016).

plus importante et une augmentation de la proportion de la LEI, ce qui indique un remodelage vers l’extérieur avec un risque plus élevé de fragilité (ROTH et al., 2017).

Néanmoins, les phénomènes physiologiques mentionnés précédemment nécessiteraient une approche multi-échelle qui ne sera pas modélisée dans le cadre de ce travail. Dans un premier temps, l’accent a en effet été mis sur les aspects macroscopiques du problème avec comme objectif la détermination des propriétés mécaniques de la paroi anévrismale.

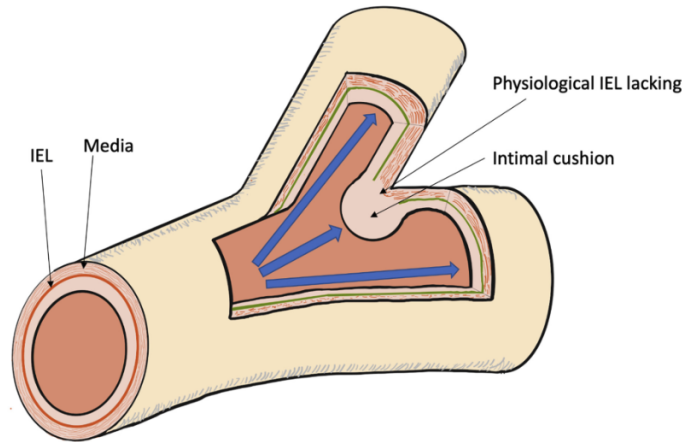


FIGURE 2.4 – Défaut médial au niveau de la bifurcation d'artères cérébrales majeures favorisant la formation d'anévrismes cérébraux (ABBATE et al., 2022).

2.4 Prise en charge des anévrismes intracrâniens et évaluation du risque de rupture

Cette partie est consacrée au traitement interventionnel des AI non rompus ainsi qu'aux avantages et inconvénients de chaque procédure. Une intervention n'étant jamais anodine, on présente également les scores permettant actuellement aux praticiens de décider de la prise en charge la plus adaptée.

2.4.1 Techniques de traitement des anévrismes non rompus

Le traitement interventionnel des AI non rompus peut se faire par voie chirurgicale (crâniotomie) avec généralement un clippage chirurgical (figure 2.5), ou par voie endovasculaire (figures 2.6 et 2.7) avec communément la pose d'un coil (bobine) ou d'un stent (prothèse en métal pouvant être assimilée à un ressort). Quel que soit le traitement choisi, l'objectif est d'exclure le volume de l'AI de la circulation sanguine, afin de s'opposer à la dégradation de la paroi par la contrainte hémodynamique comme présenté dans le paragraphe 2.3. Toutefois, la sélection du type de traitement est faite en fonction de la taille, de la localisation de l'AI ou de la taille de son collet (diamètre de base de l'AI). À titre d'exemples, la présence d'artères présentant une forte tortuosité complique le traitement endovasculaire (BROWN et BRODERICK, 2014) ou encore un AI avec un large collet complexifie la pose d'un coil.

Traitement chirurgical par crâniotomie

La crâniotomie avec clippage d'un AI non rompu est un traitement efficace et permanent. Cette technique consiste à placer une pince (un « clip ») sur le pédoncule qui lie l'AI et l'artère dont il est issu. La circulation sanguine est ainsi interrompue dans l'AI et celui-ci diminue progressivement de taille jusqu'à une nécrose. Une représentation schématique de la procédure est présentée en figure 2.5. Mise à part pour des AI de très grande taille, la

réurrence après traitement par clippage chirurgical est extrêmement rare.

Les méta-analyses et études prospectives permettent d'estimer la morbidité et la mortalité liée à ce type d'intervention chirurgicale. Les résultats d'une méta-analyse menée par Molyneux et al. (MOLYNEUX et al., 2002) sur 773 patients ont révélés un taux de mortalité de 1 % et un taux majeur de morbidité de 4 %. Avec une méta-analyse plus large de 2460 patients, le taux de mortalité est de 2,6 %, le taux de morbidité de 10,9 %. De plus, la morbidité et la mortalité durant l'opération, ou post-opératoires, sont plus élevées pour les AI présents dans la circulation postérieure. L'âge du patient a été également identifié comme un facteur clé dans les complications potentielles de l'opération (pour les patients de plus de 50 ans (BROWN et BRODERICK, 2014)).

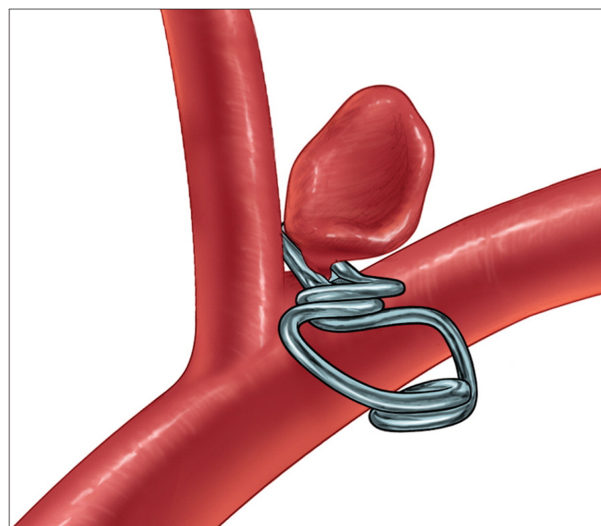


FIGURE 2.5 – Clippage chirurgical d'un anévrisme intracrânien sacculaire non rompu au niveau d'une bifurcation artérielle (BROWN et BRODERICK, 2014).

Traitement endovasculaire

Le traitement endovasculaire consiste à s'opposer à la circulation sanguine en intervenant directement à l'intérieur des artères. De manière générale, l'intervention consiste à introduire un micro cathéter (diamètre interne de 1,35 mm) au niveau de l'artère fémorale via le pli de l'aîne et d'acheminer ce cathéter jusqu'au niveau de l'anévrisme. Différents matériels y sont ensuite déployés, seuls ou combinés, obstruant l'AI et l'excluant de la circulation sanguine. L'ensemble des techniques possibles est présenté en figure 2.6. La pose d'un coil reste la technique endovasculaire utilisée le plus communément (BROWN et BRODERICK, 2014). Cela consiste à positionner une bobine (coil) de platine dans le sac anévrisimal, puis à réaliser un enroulement progressif de celle-ci afin de le combler et l'exclure de la circulation sanguine.

Les stents à mailles serrées (appelés stents à diversion de flux, figure 2.6) sont implantés dans l'artère, où ils entraînent progressivement une occlusion (thrombose) de l'AI. Les stents à mailles larges peuvent être utilisés en complément et permettent de renforcer l'artère (figure

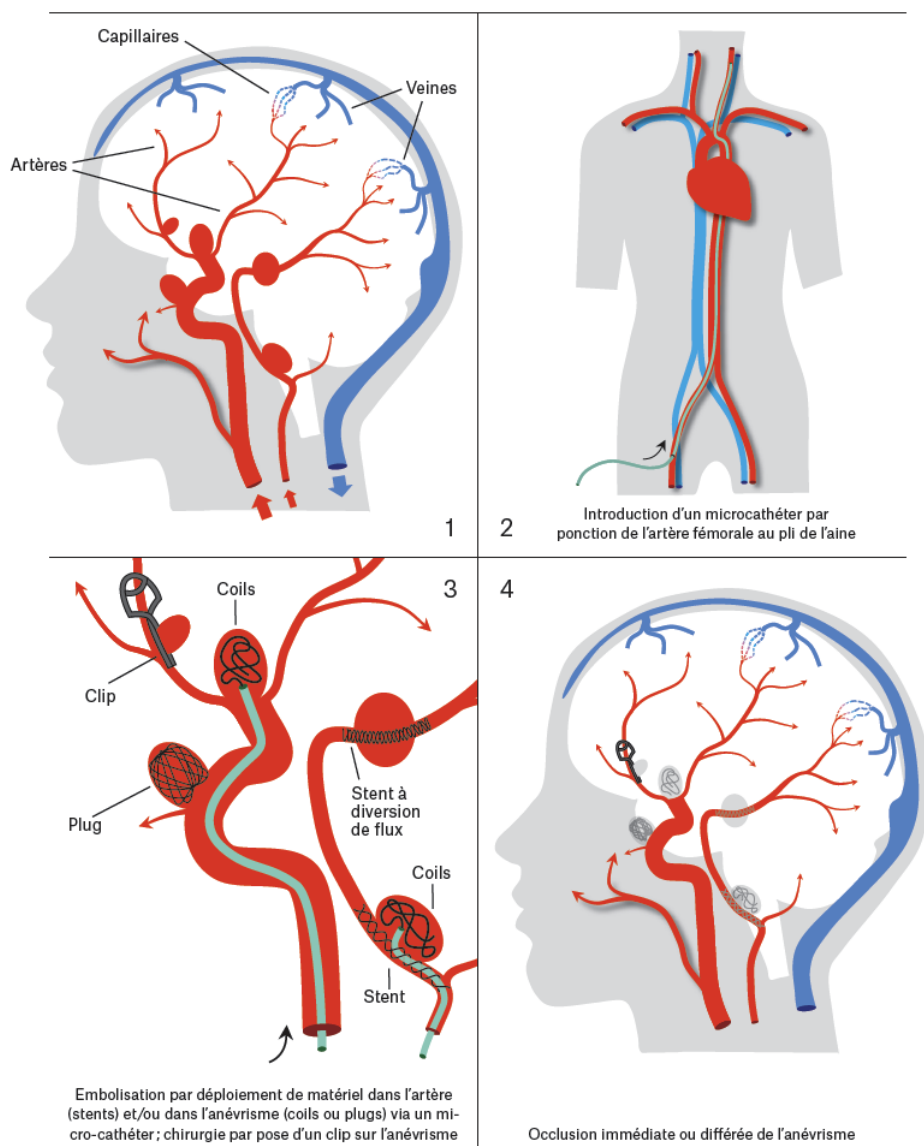


FIGURE 2.6 – Techniques chirurgicales et endovasculaires applicables dans le traitement d'un anévrisme intracrânien (d'après <https://www.chuv.ch>).

2.7). L'utilisation complémentaire des stents a permis de réduire le nombre de cas d'AI qui ne pouvaient pas être pris en charge avec la pose d'un coil (les anévrismes de grande taille, avec un collet large ou positionnés dans des artères avec une forte tortuosité (BROWN et BRODERICK, 2014)).

En se basant sur les données d'admission des patients dans des hôpitaux aux États-Unis entre 2001 et 2008 (BRINJIKJI et al., 2011), la proportion des anévrismes traités avec la pose d'un coil a augmentée. Parmi les patients traités avec un coil, la proportion des patients transférés aux soins de longue durée était de 4,9 % (14,9 % pour le clippage). Concernant la mortalité, elle était de 0,6 % pour les patients traités avec la pose d'un coil et de 1,2 % pour le clippage. Une conclusion fréquemment rapportée est que le clippage chirurgical permet une

meilleure exclusion de l'anévrisme par rapport à la circulation sanguine, avec un faible taux de traitements itératifs sur le long terme, surtout pour les AI de la circulation antérieure. Le traitement endovasculaire présente moins de complications avec un meilleur résultat clinique sur le court terme, surtout pour les AI de la circulation postérieure (BERRO et al., 2020; CAMPI et al., 2007; DARSAUT et al., 2019; JOHNSTON et al., 2008; D. O. WIEBERS, 2003).

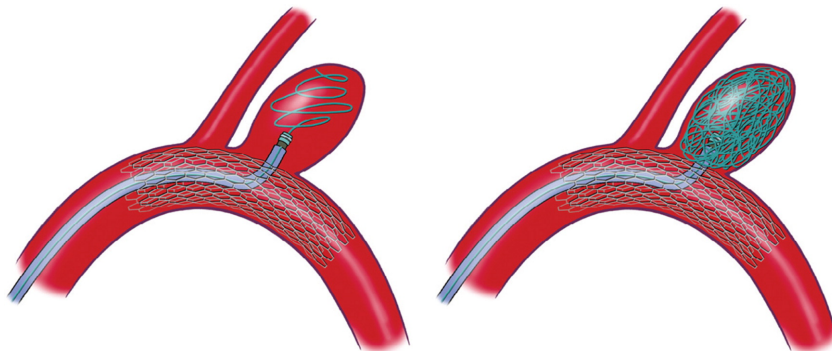


FIGURE 2.7 – Pose d'un coil avec l'utilisation d'un stent en complément afin de renforcer l'artère (BROWN et BRODERICK, 2014).

Approche conservatrice

Une approche conservatrice de la prise en charge de l'AI peut également être adoptée. Moyennant un suivi périodique de l'AI via de l'imagerie clinique (IRM, CT scan), celui-ci n'est donc soumis à aucune intervention chirurgicale. Ce type d'approche est généralement recommandée pour des patients âgés de plus de 60 ans et présentant un AI avec un diamètre inférieur à 7 mm (AJIBOYE et al., 2015). Il est également nécessaire de considérer des potentiels facteurs de croissance et de risque de rupture de l'AI tels que l'historique médical du patient, la consommation de tabac ou l'hypertension. Il n'existe néanmoins pas d'étude comparative directe entre l'approche conservatrice et l'approche interventionnelle (AJIBOYE et al., 2015). Si le suivi périodique révèle une croissance de l'AI, ce dernier est immédiatement considéré pour une intervention chirurgicale.

2.4.2 Scores d'aide à la décision dans l'évaluation du risque de rupture

Les deux scores les plus usuels permettant actuellement l'évaluation du risque de rupture des AI non rompus sont présentés dans cette partie.

2.4.2.1 Score PHASES

À partir de la concaténation des résultats d'études de cohortes prospectives, Greving et al. (GREVING et al., 2014) ont proposé le score PHASES (Population, Hypertension, Age, Size of aneurysm, Earlier Subarachnoid Hemorrhage (SAH) from other aneurysms, Site of aneurysm) permettant d'évaluer le risque de rupture à partir de grilles de lecture précises. Une revue systématique de la littérature a été faite de sorte à isoler 8382 patients de 6 études de cohortes

prospectives : ces études portaient sur le suivi, sur plusieurs années, de patients présentant un AI non rompu jusqu'à la constatation d'une rupture de l'AI ou d'une intervention chirurgicale. Les critères étudiés étaient l'âge du patient, la présence d'hypertension chez ce dernier, l'historique d'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA), le diamètre de l'anévrisme, sa localisation dans le système vasculaire cérébral et l'origine géographique du patient. Une grille d'évaluation a été définie : en fonction du critère correspondant, un nombre de point est attribué. La somme totale des points de la grille d'évaluation permet d'évaluer le risque de rupture sur 5 ans.

À titre d'exemple, un patient de 55 ans Nord-Américain, sans hypertension, sans historique d'HSA et présentant un anévrisme avec un diamètre de 8 mm dans la circulation postérieure aura un score de 7. Ce score correspond à un risque de rupture de 2,4 % sur 5 ans (figure 2.8). La grille d'évaluation fournie à l'issue de cette étude est une des premières applicables à un suivi individuel de patient avec des données facilement accessibles car liées directement au patient ou aux caractéristiques de l'AI.

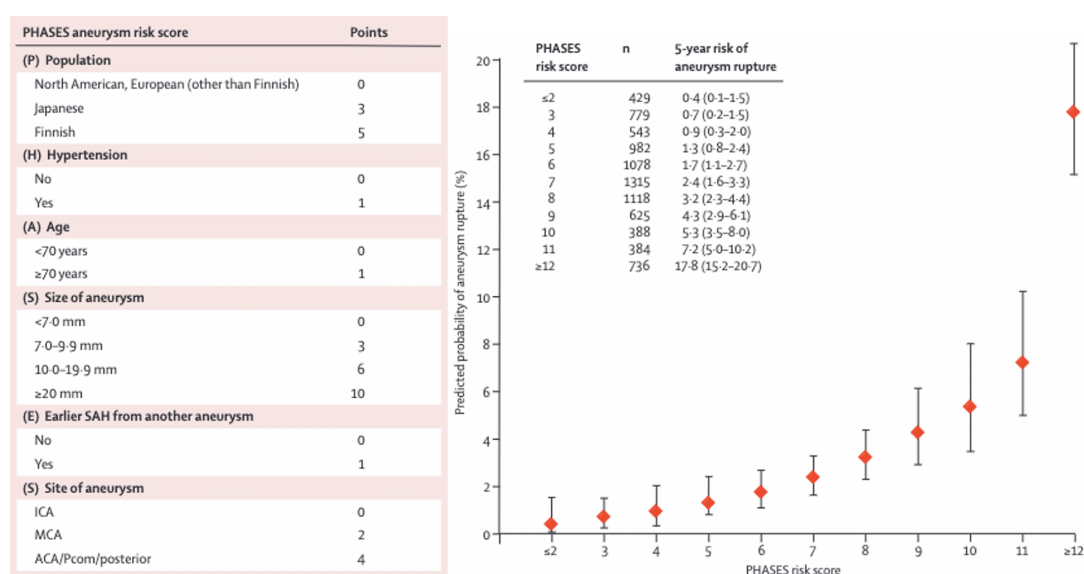


FIGURE 2.8 – Critères considérés dans le score de PHASES permettant la définition d'un critère de rupture sur 5 ans (GREVING et al., 2014).

2.4.2.2 Score UIATS

Etminan et al. ont également proposé le score UIATS (Unruptured Intracranial Aneurysm Treatment Score) prenant en compte le risque lié au traitement, contrairement au score PHASES, qui exclut cette notion (ETMINAN et al., 2015). 69 spécialistes cérébro-vasculaires ont été mis à contribution avec la méthode Delphes (STONE FISH et BUSBY, 2005) de sorte à identifier les facteurs les plus pertinents à considérer dans la prise en charge d'un AI après son diagnostic. Ce score s'applique uniquement aux AI sacculaires. Les facteurs retenus dans la définition du score sont l'âge du patient, des facteurs de risque tels que l'hypertension ou

la consommation de tabac, des symptômes cliniques liés à l'anévrisme, des facteurs liés à la morphologie, la taille, la localisation ainsi que le risque lié au traitement.

2.4.2.3 Limites des scores actuels

Néanmoins, certains phénomènes physiologiques restent incompris et impossibles à prendre en compte dans la définition des scores. Par exemple, les petits AI non rompus (taille < 5 mm) présentent généralement un faible risque de rupture mais, pour des raisons demeurant inconnues, certains d'entre eux rompent (ETMINAN et RINKEL, 2016). De tels événements illustrent le fait que le risque de rupture ne peut pas être déterminé uniquement sur la base des scores actuellement disponibles.

Par ailleurs, les données existantes sur le risque de rupture des AI peuvent ne pas être généralisables à tous les AI non rompus. En effet, les cohortes analysées sont toutes composées de patients qui, sur la base des conseils de leurs cliniciens, ont décidé de ne pas suivre de traitement préventif. De plus, ces études présentent un biais de sélection important en ce qui concerne des facteurs tels que la situation géographique, l'âge, les antécédents médicaux et familiaux du patient, ainsi que le site et la taille de l'AI (ETMINAN et RINKEL, 2016).

Enfin, et surtout, les scores de PHASES et UIATS ne prennent pas en compte les propriétés mécaniques de la paroi anévrismale. Or il a été montré dans le paragraphe 2.3 que la mécanique jouait un rôle fondamental dans la formation des AI et dans leur rupture. Un ajout de l'état mécanique de la paroi à l'ensemble des paramètres d'ores et déjà considérés dans l'évaluation du risque de rupture constitue donc une amélioration significative apportée au processus d'aide à la décision pour les praticiens.

2.5 Caractérisation mécanique *ex vivo* de la paroi anévrismale

La caractérisation mécanique de la paroi artérielle, de surcroît anévrismale, constituant un enjeu majeur dans l'évaluation du risque des rupture des AI, cette partie porte sur les techniques actuelles de caractérisation mécanique d'échantillons d'AI (rompus et non rompus) *ex vivo*.

2.5.1 Caractérisation mécanique par essais de traction

Les essais de traction sur des échantillons *ex vivo* dans un environnement contrôlé permettent d'estimer les propriétés mécaniques des AI rompus et non rompus.

Dans l'étude présentée par Costalat et al. (COSTALAT et al., 2011), 16 AI humains ont pu être prélevés après un clippage chirurgical. Le prélèvement a été réalisé sur des AI non rompus (10) et rompus (6), conservés ensuite par congélation. Un test de traction uniaxiale a été réalisé sur des échantillons rectangulaires prélevés sur l'AI décongelé. Le test consiste en une séquence allant jusqu'à 10 % d'élongation de l'échantillon sur 5 cycles répétés tandis que la force de traction résultante est enregistrée. La caractérisation mécanique de l'échantillon est

ensuite dérivée de la courbe force/déplacement avec un algorithme séquentiel par moindres carrés.

Le modèle hyperélastique considéré pour cette étude est une loi constitutive de Mooney-Rivlin à 3 paramètres. Pour cette loi de comportement, la densité d'énergie de déformation ψ_e dépend des invariants déviatoriques du tenseur de Cauchy-Green gauche \bar{I}_1 , \bar{I}_2 et de la Jacobienne du tenseur des déformations J . Les invariants déviatoriques s'écrivent en fonction des élongations déviatoriques $\bar{\lambda}_l$ et des élongations principales λ_i (en cas d'incompressibilité, la Jacobienne vérifie $J = \lambda_1\lambda_2\lambda_3 = 1$). Par définition :

$$\bar{\lambda}_l = J^{-\frac{1}{3}}\lambda_i; \quad \bar{I}_1 = J^{-\frac{2}{3}}\sum_{i=1}^3\lambda_i^2; \quad \bar{I}_2 = J^{-\frac{4}{3}}\sum_{i,j\in[1;3]^2, i\neq j}\lambda_i^2\lambda_j^2. \quad (2.1)$$

La densité d'énergie de déformation ψ_e pour une loi de Mooney-Rivlin à 3 paramètres s'écrit :

$$\psi_e = C_{10}(\bar{I}_1 - 3) + C_{01}(\bar{I}_2 - 3) + C_{11}(\bar{I}_1 - 3)(\bar{I}_2 - 3) + \frac{1}{D_1}(J - 1)^2, \quad (2.2)$$

avec C_{10} , C_{01} , C_{11} et D_1 les paramètres matériaux identifiés via le test de traction. Ces coefficients sont présentés dans le tableau 2.1. D_1 a été défini par rapport à la section de l'échantillon.

	C_{10}	C_{01}	C_{11}
Gamme identifiée (MPa)	[0 ; 0,9]	[0 ; 0,13]	[0,0124 ; 32]
Valeur moyenne (MPa)	0,19	0,024	7,87

TABLE 2.1 – Paramètres matériaux de la loi de Mooney-Rivlin identifiés par Costalat et al. (COSTALAT et al., 2011) sur des AI rompus et non rompus *ex vivo*.

À partir de ces valeurs, les AI ont ainsi pu être classés comme "rigides", "intermédiaire" ou "mous". Une décroissance du paramètre C_{11} a pu être relevée pour les AI rompus.

Brunel et al. ont travaillé sur l'évaluation des propriétés mécaniques d'AI humain en allant jusqu'à la caractérisation de la rupture (BRUNEL et al., 2018). 39 échantillons ont été prélevés sur des AI (rompus et non rompus) reséqués après une procédure chirurgicale. Pour chaque échantillon, des cycles successifs de charge/décharge sont appliqués à une vitesse suffisamment faible pour ne pas considérer les phénomènes visqueux. Les premiers cycles vont jusqu'à 10 % de la longueur initiale, la procédure est ensuite répétée jusqu'à rupture des échantillons en augmentant l'élongation de 10 % à chaque cycle. De manière similaire à Costalat et al. (COSTALAT et al., 2011), la caractérisation mécanique de l'échantillon est dérivée de la courbe force/déplacement avec un algorithme séquentiel par moindres carrés.

Un modèle hyperélastique de Yeoh à 2 paramètres a été considéré avec une densité d'énergie de déformation qui s'écrit :

$$\psi_e = \sum_{i=1}^2 C_{i0}(\bar{I}_1 - 3)^i, \quad (2.3)$$

avec C_{10} et C_{20} les paramètres matériaux identifiés expérimentalement. Une décroissance de C_{20} a été observée pour les AI rompus. Par ailleurs, la rupture en déformation a été évaluée à une valeur moyenne $20\% \pm 0,06$ et la contrainte à la rupture à une valeur moyenne de $0,38 \text{ MPa} \pm 0,24$.

Des tests de traction similaires ont également été réalisés sur des échantillons d'AI non rompus par Robertson et al. (ROBERTSON et al., 2015). Les résultats de contrainte/élongation jusqu'à la rupture sont présentés en figure 2.9. Deux groupes ont pu être identifiés : ceux avec une faible contrainte à la rupture avec des valeurs de $0,68 \text{ MPa} \pm 0,08$, ceux avec une forte contrainte à la rupture avec $1,6 \text{ MPa} \pm 0,36$.

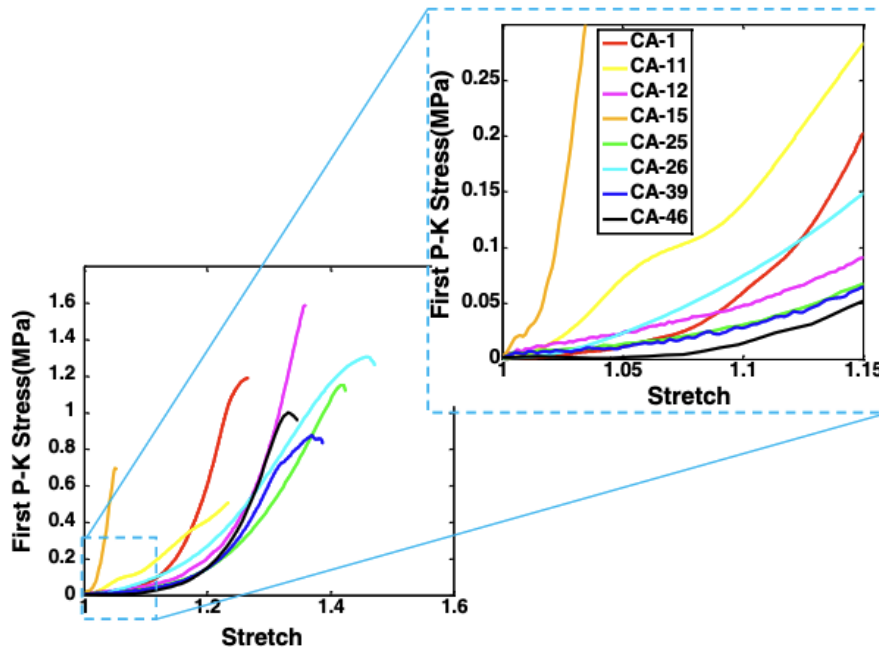


FIGURE 2.9 – Courbes Contrainte (1^{ere} Piola-Kirkoff) vs. élongation jusqu'à rupture pour 8 échantillons d'AI non rompus *ex vivo* (ROBERTSON et al., 2015).

Même si la caractérisation mécanique des AI présentée dans ces études n'a pas été mise en lien direct avec la potentielle dégradation de la microstructure de la paroi, les paramètres mécaniques identifiés présentent une différence entre AI rompu et non rompu. Au regard de ces caractérisations *ex vivo*, le remodelage de la paroi artérielle au niveau des AI est donc quantifiable en termes de propriétés mécaniques.

2.5.2 Caractérisation mécanique par essais d'indentation

Signorelli et al. (SIGNORELLI et al., 2018) ont réalisé des tests de traction uniaxiale et d'indentation sur des AI humains rompus et non rompus prélevés après un clippage chirurgical. Les courbes de force/déplacement des essais de traction ont mis en évidence une différence de comportement mécanique avant et après le procédé de conservation des échantillons par congélation. Cela a également été confirmé par l'observation au microscope confocal biphotonique où des dégradations des fibres de collagène ont été observées (figure 2.10).

Les valeurs moyennes de module de Young réduit E_{mean}^* ont été extraites des tests d'indentation réalisés sur des échantillons d'AI rompus et non rompus. Le E_{mean}^* est significativement plus élevé dans la région intacte des AI rompus (119,8 kPa) comparé à la zone de rupture (57,6 kPa; $p < 0.0001$). Les E_{mean}^* ont également été comparés entre les AI non rompus et les régions intactes des AI rompus : la capacité élastique des AI non rompus s'est révélée être plus élevée (108,1 kPa vs. 119,8 kPa; $p = 0.02$). Les auteurs ont conclu qu'une rigidité accrue dans les zones non rompues des AI rompus pourrait favoriser une perte locale de capacité élastique par relaxation dans une zone restreinte où la contrainte hémodynamique est transmise sans l'effet amortisseur du reste de l'AI. De plus, l'étude microscopique des parois des AI rompus a montré une fragmentation, une raréfaction et une perte d'organisation du réseau de fibres de collagène dans la zone de rupture sur la paroi luminale.

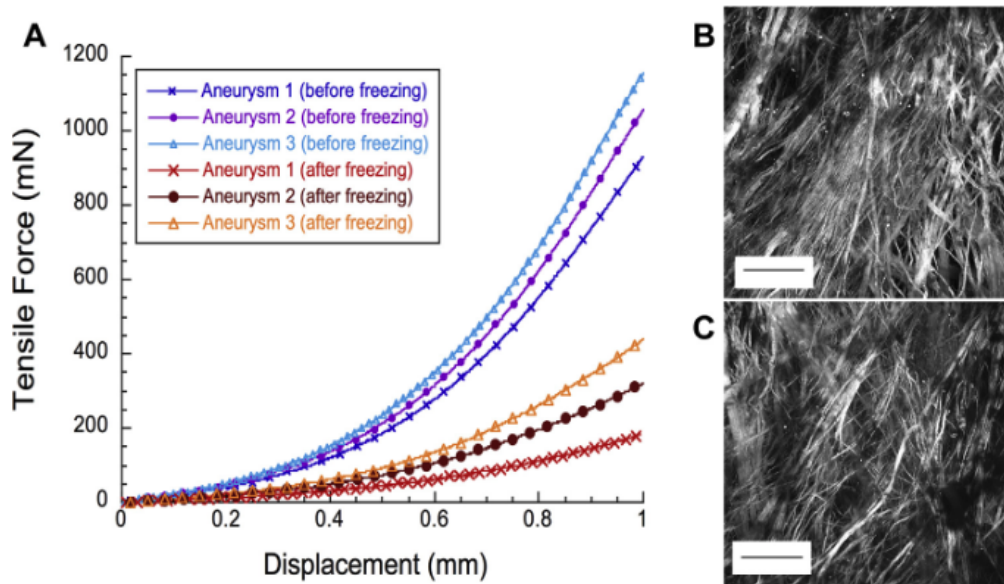


FIGURE 2.10 – Courbes force/déplacement issues d'essais de traction sur 3 échantillons de paroi d'AI non rompus avant et après congélation. Coupes frontales d'un de ces échantillons de paroi d'AI acquises par microscopie biphotonique avant (B) et après (C) la congélation. Les images ont été acquises sur le côté luminal dans la même région du dôme de l'AI, à 10 μm de profondeur dans la paroi, et montrent une perte et une rupture des fibres de collagène après la congélation (SIGNORELLI et al., 2018). Barres d'échelle 50 μm .

2.5.3 Limites de la caractérisation mécanique *ex vivo*

Que ce soit par des tests de traction (BRUNEL et al., 2018; COSTALAT et al., 2011; ROBERTSON et al., 2015; SANCHEZ et al., 2013) ou d'indentation (SIGNORELLI et al., 2018), il est donc possible de caractériser mécaniquement la paroi d'AI rompus ou non rompus *ex vivo*. Néanmoins, une limitation commune à ces études, et mise en évidence par Signorelli et al., est la gestion des échantillons testés. D'une part, indépendamment de la complexité de prélèvement par voie chirurgicale, il est extrêmement difficile de corrélérer temporellement et logistiquement le prélèvement avec les tests mécaniques. Une congélation des échantillons a donc été réalisée pour l'ensemble de ces études. D'autre part, ce procédé de conservation des échantillons altère la microstructure de la paroi : la dégradation des fibres de collagène de la paroi se répercute notamment sur ses propriétés mécaniques (SIGNORELLI et al., 2018).

Par ailleurs, ces tests mécaniques sont réalisés uniquement sur un échantillon de la paroi sans prendre en compte la pré-contrainte de la paroi liée à son environnement biologique. En effet, même si il a été tenté de reproduire les conditions biologiques dans l'étude de Brunel et al. (BRUNEL et al., 2018), la reproduction de l'environnement externe de l'artère reste complexe pour l'application de ces tests mécaniques. D'une part, l'écoulement sanguin suit un profil pulsatile, il y a donc une sollicitation mécanique non constante dans le temps s'appliquant sur la paroi de l'AI. Enfin, en fonction de la morphologie de l'AI, l'écoulement va être différent au sein du volume luminal, ce qui est directement corrélé à la sollicitation mécanique. Les conditions de pré-contrainte *in vivo* sont donc variables dans le temps et patient-spécifiques, or ces paramètres ne sont pas pris en compte dans les tests mécaniques réalisés sur des échantillons *ex vivo*.

2.6 Caractérisation mécanique *in vivo* de la paroi anévrismale

La caractérisation mécanique *in vivo* de la paroi anévrismale permet de répondre aux limitations des caractérisations *ex vivo* présentées au paragraphe 2.5. Celle-ci repose sur le couplage entre l'observation des effets d'une sollicitation mécanique quantifiable sur la paroi et la modélisation patient-spécifique du comportement de l'AI.

2.6.1 Méthodes d'analyse inverse applicables aux anévrismes intracrâniens

L'analyse inverse permet d'estimer les propriétés mécaniques de la paroi en analysant sa réaction à une sollicitation mécanique connue. L'application de ce type de méthode à une caractérisation *in vivo* de la paroi d'AI présente plusieurs problématiques. D'une part, la sollicitation mécanique de la paroi de l'AI est liée à l'écoulement sanguin : la connaissance de cette grandeur passe donc par la mesure précise des caractéristiques de l'écoulement. D'autre part, la mesure de la déformation de la paroi sous l'effet de l'écoulement est complexe sous plusieurs aspects. Il faut en effet être en mesure de visualiser la déformation par imagerie médicale : les déplacements de la paroi doivent donc être supérieurs à la résolution spatiale

de la technique d'imagerie utilisée. Il est ensuite nécessaire de quantifier la déformation de la paroi en se basant uniquement sur les images. Enfin, il faut associer les images et la quantification de la déformation à la mesure de la sollicitation mécanique. Cela nécessite donc une calibration entre l'acquisition des images et la mesure de l'écoulement sanguin. Des méthodes d'analyse inverse ont d'ores et déjà été mises en oeuvre sur des anévrismes intracrâniens (SANCHEZ et al., 2013) et aortiques (AAA) (TRABELSI et al., 2016). L'imagerie clinique utilisée était l'IRM ou l'Angio-Scanner : la quantification de la déformation à partir des images reposait sur la variation de volume luminal de l'AI/AAA. Néanmoins, la corrélation entre la variation mesurée et l'écoulement sanguin n'était pas triviale. Trabelsi et al. (TRABELSI et al., 2016) ont travaillé sur des AAA et dans leur étude, les instants du cycle cardiaque ne sont pas associés aux images avec précision : la variation de volume maximale est associée arbitrairement à la systole et la variation minimale est associée à la diastole. Cette problématique se retrouve également sur les études d'AI réalisées par Sanchez et al. (SANCHEZ et al., 2013) avec une mesure de l'écoulement par vélocimétrie Doppler. Hayakawa et al. (HAYAKAWA et al., 2014) ont mis en évidence la pulsation de la paroi d'AI sous l'effet de l'écoulement sanguin par Angiographie 4D (figure 2.11). Néanmoins, les instants du cycle cardiaque associés à la pulsation n'étaient pas identifiés et la pulsation n'était pas quantifiée à partir des images (l'objectif de cette étude était la mise en évidence du mouvement de la paroi d'AI sous l'effet du cycle cardiaque uniquement, sans viser la mise en place d'une analyse inverse).

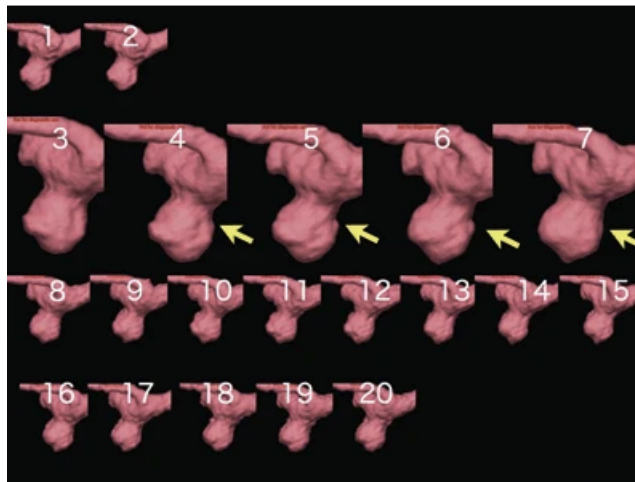


FIGURE 2.11 – CT-Angiographie 4D d'un anévrisme de l'artère carotide interne droite. Entre la quatrième et la septième image, une élévation (pulsation) est observée dans une partie de la paroi externe de l'AI non rompu (flèches) (HAYAKAWA et al., 2014).

Pour l'étude de Trabelsi et al. (TRABELSI et al., 2016), la variation de volume expérimentale de l'AAA est utilisée comme base pour l'analyse inverse. Cette procédure consiste à modéliser l'Interaction Fluide-Structure (IFS) entre l'écoulement et la paroi interne de l'AAA, de manière patient-spécifique, en se référant aux mesures d'écoulement et à l'analyse des images cliniques. L'enjeu consiste ensuite à identifier les paramètres mécaniques de la

paroi permettant d'obtenir numériquement une variation de volume luminal (sous l'effet de l'écoulement sanguin) identique à celle identifiée expérimentalement. Pour ce faire, une analyse paramétrique des constantes matériaux de la loi de comportement de la paroi est réalisée numériquement. Cela permet ainsi d'établir une relation mathématique entre la variation de volume luminal numérique et les paramètres mécaniques de la paroi. Enfin, le lien avec les résultats expérimentaux est établi par la minimisation d'une fonction coût définie comme la différence entre les variations de volumes lumineux numérique et expérimental. Les paramètres minimisant cette fonction sont alors identifiés comme étant les paramètres mécaniques de la paroi, ce qui permet une modélisation patient-spécifique de celle-ci.

Ainsi, avec ce modèle, pour une loi de comportement et un écoulement connu, il est possible d'estimer avec précision les contraintes mécaniques s'appliquant sur la paroi interne de l'AAA. Trabelsi et al. (TRABELSI et al., 2016) utilisent ces estimations de la contrainte pour étudier le risque de rupture de l'AAA.

Le présent travail propose une application de la procédure développée par Trabelsi et al. (TRABELSI et al., 2016) couplée à l'utilisation du dispositif endovasculaire de déformation de la paroi anévrismale.

2.6.2 Modélisation numérique du comportement des anévrismes intracrâniens non rompus

L'implémentation d'une procédure inspirée des travaux de Trabelsi et al. (TRABELSI et al., 2016) reposant sur une modélisation numérique fine de l'IFS entre écoulement sanguin et paroi anévrismale, cette partie porte sur les différentes problématiques intervenant dans la modélisation numérique patient-spécifique des AI. Chaque élément des modèles d'IFS peut constituer un défi : la morphologie de l'artère associée à une épaisseur patient-spécifique de la paroi, la loi de comportement mécanique associée à la paroi et les conditions aux limites de l'écoulement sanguin. Plusieurs travaux présentant des choix de modélisation transférables à ce travail sont ainsi approfondis.

Modélisation patient-spécifique de la paroi

Concernant l'obtention de modèles d'artères biofidèles, il est possible de travailler sur des formes d'artères patients-spécifiques à partir de la segmentation d'images médicales via des logiciels adaptés (YUSHKEVICH et al., 2006). La principale difficulté vient de la définition de la paroi artérielle : la morphologie de l'artère est en réalité déduite de la visualisation d'un produit de contraste dans l'écoulement sanguin par imagerie médicale. La paroi artérielle en elle-même n'étant pas directement visible, la quantification de l'épaisseur à partir des images est extrêmement complexe. Voss et al. ont mis en évidence des différences de comportement pour une IFS avec une paroi artérielle constante et avec une paroi artérielle patient-spécifique (construite à partir de la segmentation d'une image dédiée à la visualisation de la paroi et non de l'écoulement sanguin) (VOSS et al., 2016). Néanmoins, la majorité des études considèrent

une valeur constante de l'épaisseur des parois anévrismale et artérielle (BAZILEVS et al., 2010; C. LEE et al., 2013a; TORII et al., 2006, 2007, 2009; TORII et al., 2008). Certaines études récentes portent malgré tout sur l'inclusion d'hétérogénéités locales d'épaisseur au niveau de l'anévrisme (OLIVEIRA et al., 2022).

Lois de comportement de la paroi d'AI

Plusieurs choix de lois de comportement de la paroi d'AI ont été relevés dans la littérature. Lee et al., Torii et al. et Valencia et al. (C. LEE et al., 2013a, 2013b; TORII et al., 2008; VALENCIA et al., 2008) présentent un modèle élastique linéaire isotrope et incompressible avec des modules de Young $E = 1$ MPa, $E = 1,6$ MPa ou $E = 2$ MPa, une masse volumique de 1100 kg.m^{-3} et un coefficient de Poisson de 0,49. Il est en effet avancé par Valencia et al. (VALENCIA et al., 2008) que l'élongation de la paroi due aux conditions de pression appliquée par l'écoulement sanguin n'est pas suffisante pour engendrer une réponse non linéaire. Torii et al. (TORII et al., 2008) étudient entre autres la différence entre un modèle élastique linéaire et un modèle hyperélastique de la paroi sur les résultats de la modélisation IFS d'AI. La comparaison porte sur les contraintes de cisaillement de la paroi (Wall Shear Stress, WSS) pouvant être définies comme $WSS = \mu(\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial y})$ avec μ la viscosité dynamique (Pa.s), y la distance à la paroi et \mathbf{u} la norme des déplacements de la paroi artérielle. Pour une paroi d'épaisseur uniformément constante de l'ordre de 0,3 mm, il n'y a pas d'influence significative de la loi de comportement sur l'interaction entre l'écoulement et la paroi en termes de contrainte de cisaillement et de déplacements (figure 2.12). Néanmoins, pour des anévrismes rompus, des parois de l'ordre de 0,05 mm ont pu être relevées (ABRUZZO et al., 1998) : dans ces cas-là le modèle hyperélastique est fortement recommandé.

La loi de comportement hyperélastique appliquée par Torii et al. (TORII et al., 2006, 2007, 2009; TORII et al., 2008) a également été approfondie par Oliveira et al. (OLIVEIRA et al., 2022) en comparaison à d'autres modèles hyperélastiques. Cette loi est une adaptation du modèle de Fung d'après un travail expérimental de Delfino et al. (DELFINO et al., 1997). La densité d'énergie pour un matériau isotrope et incompressible s'écrit :

$$\psi_e = \frac{a}{b} \left(\exp \left(\frac{b}{2} (\bar{I}_1 - 3) \right) - 1 \right), \quad (2.4)$$

avec a et b des constantes matériaux, \bar{I}_1 le premier invariant du tenseur de Cauchy-Green. La comparaison des premières contraintes principales (Pa) pour les différents modèles hyperélastiques est présentée en figure 2.13. En complément d'un modèle avec une répartition uniforme de l'épaisseur de la paroi (définie comme fonction de l'épaisseur des artères adjacentes), un modèle avec une répartition anormale de l'épaisseur est considéré (des conditions hémodynamiques anormales causant un affinement et un durcissement de la paroi ont été sélectionnées). Les résultats obtenus avec le modèle de Fung sont concordants avec les résultats des autres modèles. Au regard de l'utilisation de cette loi de comportement et de sa justification dans

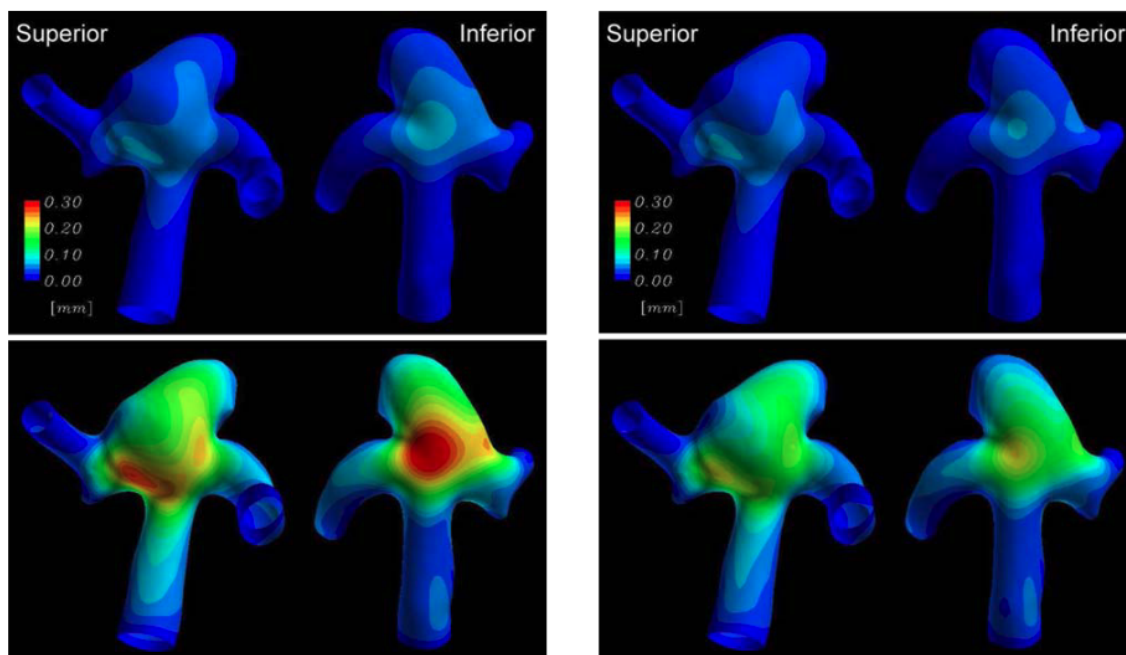


FIGURE 2.12 – Déplacements (mm) à la diastole (haut) et au pic de systole (bas). Résultats pour un modèle élastique linéaire (gauche) et un modèle hyperélastique (droite) (TORII et al., 2008).

la littérature, elle a été retenue pour la modélisation hyperélastique de la paroi dans le présent travail. Par ailleurs, l’ajout d’hétérogénéités en termes de comportement mécanique et d’épaisseur de la paroi de l’AI est également un aspect extrêmement important vers lequel il sera nécessaire de se diriger (OLIVEIRA et al., 2022).

Modélisation de l’écoulement sanguin dans les AI

En ce qui concerne les hypothèses vis-à-vis du fluide, il est communément admis de modéliser l’écoulement sanguin par un fluide newtonien en écoulement laminaire, présentant une densité de $1050 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$ et une viscosité dynamique de $0,0035 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ (COMSOL, 2023 ; KARINO et al., 1993 ; C. LEE et al., 2013b ; OLIVEIRA et al., 2022 ; TORII et al., 2008). L’hypothèse du fluide newtonien est admise pour des diamètres d’artère supérieurs à $0,1 \text{ mm}$ (KU et al., 2005) ce qui est majoritairement le cas pour les artères des études précédemment citées (OLIVEIRA et al., 2022 ; TORII et al., 2006, 2007, 2009 ; TORII et al., 2008). Certaines études utilisent néanmoins le modèle non newtonien de Carreau-Yasuda (VALENCIA et al., 2008 ; VOSS et al., 2016) pour la modélisation fluide.

La modélisation patient-spécifique des conditions d’entrée et de sortie constitue également une problématique sensible. Torii et al. et Valencia et al. (TORII et al., 2006, 2007, 2009 ; TORII et al., 2008 ; VALENCIA et al., 2008) mettent place une stratégie similaire pour la définition des conditions d’entrée : la vitesse moyenne est mesurée par vélocimétrie Doppler et l’expression temporelle et spatiale de la vitesse est calculée à partir de la formulation de Wormesley (WOMERSLEY, 1955).

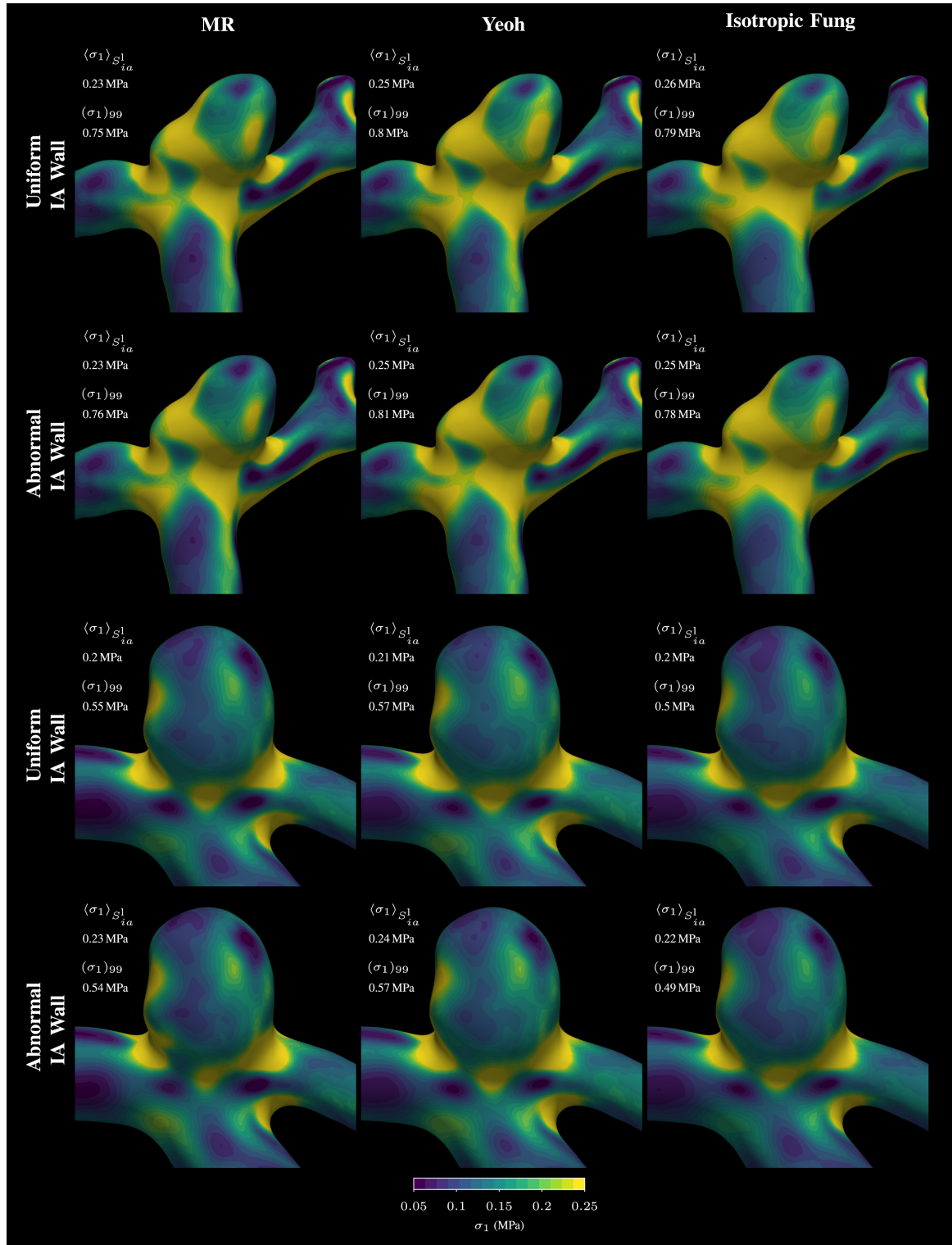


FIGURE 2.13 – Première contrainte principale σ_1 (MPa) au pic de systole pour des modèles hyperélastiques de Mooney-Rivlin (MR), Yeoh et Fung. Résultats pour deux anévrysmes avec chacun une répartition uniforme et une répartition anormale de l'épaisseur (OLIVEIRA et al., 2022).

La vitesse $v(r, t)$ et le débit $Q(t)$ se définissent comme :

$$v(r, t) = \frac{2B_0}{\pi R^2} \left[1 - \left(\frac{r}{R} \right)^2 \right] + \sum_{n=1}^N \frac{B_n}{\pi R^2} \left[\frac{1 - J_0(\alpha_n \frac{r}{R} i^{3/2}) / J_0(\alpha_n i^{3/2})}{1 - 2J_1(\alpha_n i^{3/2}) / (\alpha_n i^{3/2} J_0(\alpha_n i^{3/2}))} \right] e^{in\omega t}, \quad (2.5)$$

$$Q(t) = \sum_{n=0}^N B_n e^{in\omega t}, \quad (2.6)$$

avec r la coordonnée cylindrique, t la variable temporelle, R le rayon de la face d'entrée, J_0 et J_1 des fonctions de Bessel du premier ordre, $\alpha_n = R\sqrt{n\omega/\nu}$ le nombre de Wormersley avec ω basée sur le cycle cardiaque (la fréquence d'écoulement est définie par $f = \omega/2\pi$), ν la viscosité cinématique et B_n les coefficients dérivés de la mesure de la vitesse par vélocimétrie Doppler. Les conditions de pression représentant la résistance due au réseau artériel périphérique sont modélisées par une contrainte normale aux limites. La pression dépendante du temps est définie par :

$$P(t) = P_0 + R_e Q(t), \quad (2.7)$$

où $Q(t)$ est le débit sanguin total, P_0 une pression de référence et R_e représente la résistance due à l'arbre vasculaire distal. P_0 et R_e ont été déterminées pour obtenir une plage de pression physiologique de 80-120 mmHg (11-16 kPa). Une illustration des variations de vitesse et de pression en fonction du temps est présentée en figure 2.14. La variation temporelle de la pression en sortie est corrélée à celle de la vitesse en entrée.

Ne disposant pas de mesure directe de la vitesse par vélocimétrie Doppler, une approche similaire à Lee et al. (C. LEE et al., 2013a, 2013b) a été adoptée pour le présent travail : à partir de variations temporelles de débits relevés dans la littérature, les données ont été adaptées à chaque cas d'étude abordés dans ce travail (en termes de surface des entrées). Ainsi, si les variations temporelles n'étaient pas entièrement patients-spécifiques mais davantage simplifiées de manière similaire aux travaux de Valencia et al. (VALENCIA et al., 2008), les valeurs de vitesse et de pression au pic de systole sont cohérentes avec celles de la littérature, notamment avec les études utilisant une formulation de Wormesley telle que celle de Torii et al (TORII et al., 2009).

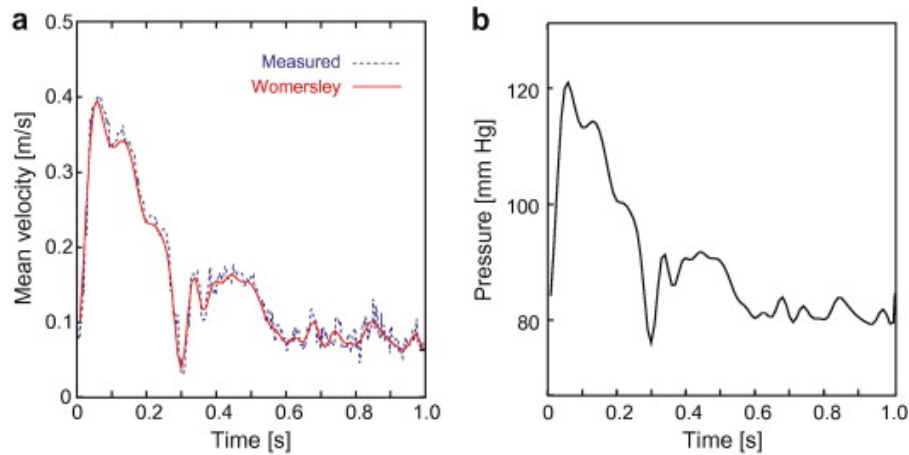


FIGURE 2.14 – Moyenne spatiale des formes d’ondes de vitesse (a) et de pression (b). La forme d’onde du débit est basée sur la vitesse mesurée au niveau de l’artère carotide commune à l’aide d’un vélocimètre Doppler à ultrasons. La forme d’onde de pression est déterminée sur la base de la forme d’onde de débit pour obtenir la plage physiologique de pression en supposant qu’il n’y ait pas de décalage de phase (TORII et al., 2009).

2.7 Positionnement du travail vis-à-vis de l’état de l’art

2.7.1 Bilan de l’état de l’art

Pour résumer ce second chapitre, ce travail porte sur la prédiction de la rupture des AI à partir de la caractérisation mécanique de la paroi. L’objectif est de déterminer les propriétés mécaniques *in vivo* de la paroi afin de les corrélérer à une potentielle dégradation de celle-ci pouvant induire une rupture. Les échanges physiologiques intervenant au niveau de la paroi et nécessitant une étude multi-échelle ne sont pas considérés dans cette première phase de recherche.

Un certain nombre d’études proposent d’ores et déjà des techniques de caractérisation mécanique *ex vivo* et *in vivo* de la paroi d’AI. Le fait de travailler dans un environnement contrôlé, *ex vivo*, garantit alors une précision importante sur la détermination des propriétés mécaniques. Néanmoins, le test d’échantillons d’AI dans un environnement non naturel en termes d’état de contrainte influence grandement la caractérisation mécanique. De plus, une limite non négligeable intervient également dans la conservation des échantillons entre le prélèvement et les tests mécaniques. En effet, la détérioration des échantillons dans le processus de congélation-décongélation influence les résultats : les propriétés mécaniques obtenues ne sont pas totalement représentatives d’une paroi en conditions *in vivo*. En réponse à ces limitations, des techniques de caractérisation *in vivo* ont été développées depuis une quinzaine d’années et proposent une approche extrêmement prometteuse. Ces techniques reposent principalement sur la visualisation de la déformation de la paroi artérielle. Néanmoins, le succès de ces méthodes est lié à l’interdépendance entre l’observation de la déformation et la mesure maîtrisée de l’écoulement sanguin (i.e. de la sollicitation mécanique de la paroi). L’association d’une image à un moment précis du cycle cardiaque (i.e. à une

sollicitation mécanique précise) est complexe (TRABELSI et al., 2016). Pour les AI, la mesure précise de l'écoulement sanguin en conditions *in vivo* peut être également une difficulté en soi (AUGSBURGER et al., 2009 ; FORD et al., 2005 ; VALENCIA et al., 2008). Qui plus est, la résolution spatiale de la technique d'imagerie médicale influence directement la quantification de la déformation. En fonction du moment du cycle cardiaque et de l'imagerie, la pulsation de la paroi peut être indétectable, en particulier pour les AI (HAYAKAWA et al., 2014).

2.7.2 Dispositif de déformation de la paroi anévrismale non destructif permettant la caractérisation mécanique

L'approche développée dans ce travail consiste à enrichir les techniques de caractérisation *in vivo* existantes. Un dispositif de déformation de la paroi anévrismale (DDPAN) non destructif a été développé : son utilisation, couplée à la quantification de la déformation à partir de l'imagerie clinique, permet l'évaluation des propriétés mécaniques de la paroi par analyse inverse. L'originalité de cette approche repose sur la maîtrise de la sollicitation mécanique appliquée via le DDPAN et de son évolution dans le temps. L'objectif est de reproduire la procédure développée par Trabelsi et al. (TRABELSI et al., 2016), en l'améliorant avec l'utilisation du DDPAN permettant une maîtrise totale de la sollicitation appliquée. Une incertitude est ainsi contournée vis-à-vis de la mesure précise de l'écoulement sanguin corrélée à l'imagerie médicale. L'application d'une charge mécanique supplémentaire (non destructive et contrôlée), permet également de créer une déformation de la paroi détectable, visualisable et quantifiable par imagerie clinique, ce qui est actuellement un verrou pour les AI.

Les chapitres suivants s'articulent donc autour du développement du DDPAN via une étude expérimentale *in vitro* sur artères fantômes, des études numériques de ce dispositif en conditions *in vitro* et *in vivo* et fort de ces résultats, de l'utilisation *in vivo* du DDPAN sur un modèle animal d'AI.

CHAPITRE 3

Expérimentation *in vitro* du dispositif de déformation de la paroi anévrismale sur artère fantôme : validation du modèle numérique de l'étude

Sommaire

3.1	Introduction	32
3.2	Aspects expérimentaux du dispositif de déformation de la paroi anévrismale	33
3.2.1	Environnement de test <i>in vitro</i> : modèles d'artères fantômes, principe du dispositif et simplifications vis-à-vis d'un AI <i>in vivo</i>	33
3.2.2	Mesure de la déformation de la paroi anévrismale par stéréo-corrélation	36
3.3	Modélisation numérique du dispositif de déformation de la paroi anévrismale	38
3.3.1	Objectifs de la modélisation numérique du dispositif	38
3.3.2	Comportement de la paroi en réponse à l'écoulement : Interaction Fluide-Structure	38
3.3.3	Nécessité de la validation du modèle numérique et problématiques associées	40
3.4	Numerical modelling of an aneurysm mechanical characterisation device : validation procedure based on FEA-DIC comparisons (<i>publié en 2024</i>)	41
3.4.1	Introduction	43
3.4.2	Materials and Method	44
3.4.2.1	Overview of the experimental deformation device prototype set-up	44
3.4.2.2	Numerical modelling of the mechanics of the deformation device prototype	48
3.4.2.3	Method of validating the numerical model versus the experimental study	50
3.4.3	Results and Discussion	52
3.4.3.1	Validation of the FEA mesh interpolation on the DIC reference image	52
3.4.3.2	Numerical model validation based on the DIC experimental results	55

3.4.4	Conclusion	59
3.5	Résumé des principaux résultats et perspectives	60

3.1 Introduction

Comme indiqué précédemment, l'aspect essentiel de ce travail est la caractérisation mécanique *in vivo* de la paroi anévrismale par l'intermédiaire d'un dispositif de déformation de la paroi anévrismale (DDPAN). Dans un premier temps, le DDPAN a été calibré via une étude expérimentale sur artères fantômes, afin de n'avoir recours au modèle animal qu'une fois la preuve de concept établie. L'objectif de cette preuve de concept est de démontrer que le DDPAN est capable d'engendrer une déformation maîtrisée et appropriée de l'AI : les déplacements de la paroi doivent être suffisamment importants pour être détectables à l'imagerie clinique tout en étant suffisamment faibles pour ne pas induire un risque de rupture.

La conception de l'étude expérimentale comprend :

- le développement d'un modèle d'artère fantôme incluant un AI et représentatif d'une artère humaine en termes d'épaisseur et d'élasticité. Les analyses bibliographiques ont effet montré qu'il s'agissait de deux paramètres importants à étudier pour la conception d'une artère biofidèle (QINGZHUO et al., 2019);
- la mise en place d'une procédure permettant la mesure de la déformation de la paroi induite par le DDPAN dans un environnement contrôlé, sur une zone de l'AI. Cette déformation est observée et quantifiée par un ensemble de caméras haute résolution couplées à un logiciel de traitement d'images.

Afin d'approfondir certains aspects expérimentaux, notamment les paramètres inhérents à la géométrie des artères fantômes, un modèle numérique associé a été développé. Néanmoins, afin d'assurer la pertinence des résultats de l'étude numérique, il est indispensable de valider ce modèle numérique par rapport aux résultats expérimentaux : c'est l'objet de ce chapitre.

Dans un premier temps, une description globale de l'étude expérimentale est abordée : cela comprend notamment la technique mise en oeuvre pour la mesure de la déformation avec des caméras haute résolution. L'expérimentation *in vitro* et la preuve de concept du DDPAN s'inscrivant dans un doctorat différent du présent travail (PLET et al., 2024), seuls les éléments expérimentaux nécessaires à la compréhension de la validation du modèle numérique sont présentés, sans une présentation exhaustive des méthodes et résultats. Les choix théoriques liés au développement du modèle numérique sont ensuite présentés. Enfin, la méthode de validation originale mise en place pour ce modèle numérique est présentée sous la forme d'un article scientifique.

3.2 Aspects expérimentaux du dispositif de déformation de la paroi anévrismale

La preuve de concept *in vitro* du DDPAn passe par le développement d'une artère fantôme (silicone, résine) réaliste par rapport à une artère humaine et d'un environnement de test également représentatif des conditions de test *in vivo*. Cette partie se focalise sur la présentation et la discussion des choix opérés vis-à-vis de ces deux objectifs, ainsi que sur la mesure de déformation par stéréo-corrélation d'images mise en place.

3.2.1 Environnement de test *in vitro* : modèles d'artères fantômes, principe du dispositif et simplifications vis-à-vis d'un AI *in vivo*

Modèles d'artères fantômes et reproduction de l'environnement *in vivo*

Le choix a été fait de réaliser l'expérimentation *in vitro* sur une bifurcation artérielle (1 branche principale et 2 branches secondaires) présentant un AI sacculaire : un AI de ce type observé par angiographie est présenté figure 3.1a et le modèle développé pour cette étude est présenté figure 3.1b (plus de précisions vis-à-vis de ce modèle d'artère et d'AI seront apportées dans l'article en section 3.4). En effet, ce type d'anévrisme est responsable de la majorité des AVC hémorragiques associés à un décès du patient (ALFANO et al., 2013; STOJANOVIĆ et al., 2019).

Les extrémités de l'artère sont encastrées dans un bac parallélépipédique entièrement rempli d'eau afin de représenter l'environnement externe de l'artère (pression intracrânienne). L'encastrement des extrémités n'influe pas de manière significative sur la déformation de l'AI (OLIVEIRA et al., 2022). Un fluide (de l'eau pour cette preuve de concept, noté Fluide 1 pour la suite de l'étude) représentant l'écoulement sanguin est appliqué au niveau de la branche principale ; son débit est contrôlé par une pompe. Les conditions de sortie du Fluide 1 de l'artère sont laissées en écoulement libre.

Principe du dispositif de déformation de la paroi anévrismale (DDPAn)

Le DDPAn est un cathéter angiographique, classique pour les praticiens mais détourné de son usage clinique, relié à un pousse-seringue. Le DDPAn est positionné dans la cavité anévrismale comme le serait un cathéter angiographique usuel, puis une pulsation est appliquée via le pousse-seringue de sorte à déformer la paroi anévrismale (le fluide délivré par le DDPAn est noté Fluide 2 pour la suite de l'étude). Le terme "pulsation" est employé ici au sens où le Fluide 2 est rejeté par le DDPAn dans la cavité anévrismale. L'avantage essentiel du DDPAn est qu'il est possible d'avoir un contrôle total de la pulsation appliquée via le débit défini en entrée par le pousse-seringue, contrairement à une déformation de l'anévrisme qui aurait été induite par le débit sanguin seul comme indiqué au paragraphe 2.6.1.

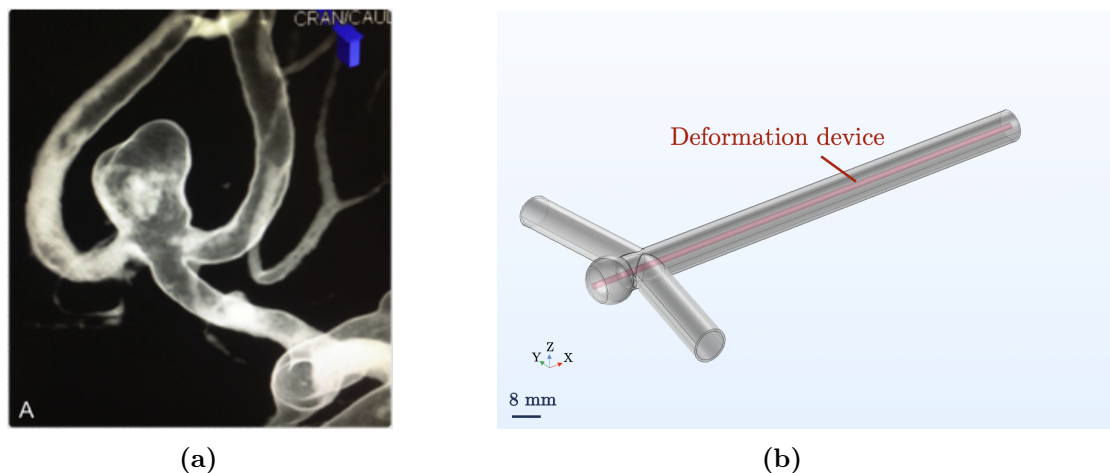


FIGURE 3.1 – (a) Angiographie rotationnelle d’un AI présent au niveau d’une bifurcation (d’après <https://www.nri-pitiesalpetriere.fr/pathologies/tassement-vertebral/>). (b) Représentation schématique de la géométrie de l’artère fantôme étudiée via COMSOL Multiphysics. Positionnement du dispositif de déformation expérimental dans l’anévrisme.

Un second aspect du DDPAn consiste en l’utilisation de sondes de pression miniaturées :

- l’une à l’intérieur du cathéter afin d’avoir un suivi de ce paramètre pendant l’expérimentation ;
- l’autre, fixée au cathéter par sa surface externe, pour mesurer la pression en fond de sac anévrisimal et ainsi vérifier que la pression engendrée ne s’écarte pas significativement de la pression induite par l’écoulement principal seul.

Le contrôle et la mesure de la pulsation en entrée et en sortie du DDPAn permettent un retour précis sur la charge appliquée et la prévention de la rupture. Le principe général du DDPAn et le positionnement des sondes de pression est présenté en figure 3.2. En pratique, les sondes courent sur toute la longueur du DDPAn et sont reliées à un boîtier d’acquisition.

Pour cette étude expérimentale, la déformation de la paroi est mesurée par stéréo-corrélation à partir d’images issues de caméras haute résolution centrées sur une zone englobant le sommet de l’AI, là où la sollicitation induite par le DDPAn est maximale.

Simplification vis-à-vis de l’environnement *in vivo*

La reproduction fidèle de l’utilisation *in vivo* du DDPAn reste complexe en termes de corps de l’artère, d’AI et d’écoulement sanguin. Une simplification de la géométrie de l’artère fantôme et du Fluide 1 représentant l’écoulement sanguin a donc été choisie de sorte à isoler et étudier avec précision l’effet du DDPAn sur la paroi anévrismale.

Pour cette preuve de concept, une artère surdimensionnée (échelle 2 :1, figure 3.1) avec une géométrie simplifiée a été privilégiée à une modélisation patient-spécifique. En effet, l’utilisation d’une telle géométrie offre plusieurs avantages pour cette étape d’expérimentation du DDPAn. L’accès direct au sac anévrisimal, grâce à la structure rectiligne de l’artère, permet à l’expérimentateur mécanicien d’atteindre aisément la zone à solliciter en facilitant

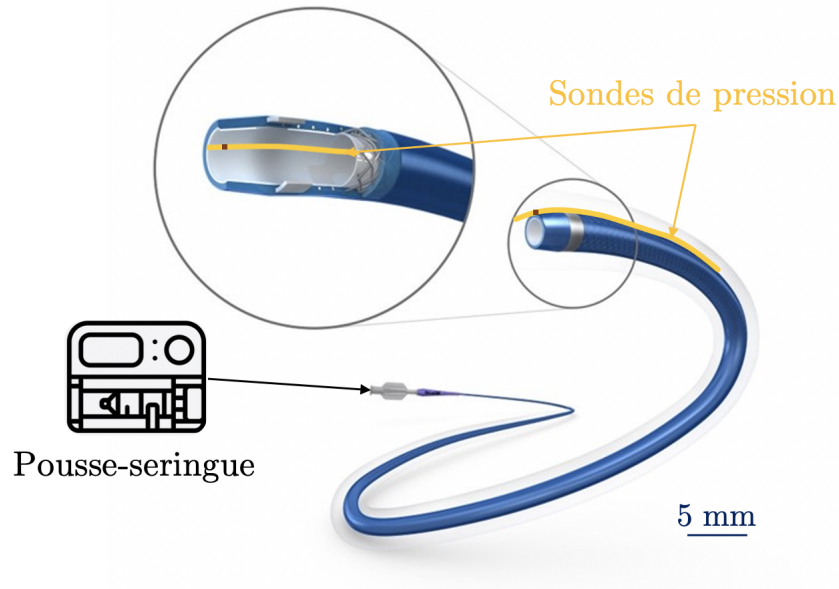


FIGURE 3.2 – Principe général du dispositif de déformation de la paroi anévrismale (DDPAN).

la manipulation du DDPAN dans l'artère. Par ailleurs, la transparence de la paroi permet une meilleure visualisation et localisation du DDPAN dans l'anévrisme. Bien que la géométrie de l'artère ne soit pas réaliste, elle a été conçue comme biofidèle en termes d'épaisseur et de rigidité de la paroi anévrismale, comme indiqué en 3.1. Des grandeurs réalistes ont été visées, dans la limite des possibilités des techniques de fabrication. Des hétérogénéités ont notamment été introduites avec une diminution de l'épaisseur dans la zone anévrismale comparée au corps de l'artère.

Par ailleurs, l'écoulement sanguin mis en place ne suit pas une variation de vitesse pulsatile représentative d'un cycle cardiaque. Il s'agit d'un écoulement stationnaire avec une phase de chargement de l'ordre de 1 seconde avant le maintien d'un débit de 500 mL/min pendant 6 secondes (comme illustré en figure 3.3). Malgré la limite de la variation temporelle, ce débit de 500 mL/min est pertinent : converti en vitesse d'écoulement en tenant compte de la géométrie du diamètre de l'artère ($0,165 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$), elle est du même ordre de grandeur que la vitesse moyenne du sang mesurée dans les artères intracrâniennes (entre $0,03 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ et $0,3 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ (BOUVY et al., 2016 ; FARHOUDI et al., 2010 ; LIPSITZ et al., 2000 ; M. T. MATSUURA, 2018 ; PAPAIOANNOU et al., 2021 ; SINGHAL, 1973 ; ZARRINKOOB, 2015)).

L'application d'un écoulement stationnaire plutôt que pulsatile est entièrement dédiée à la preuve de concept du DDPAN et à la mesure de la déformation engendrée. En effet, avec cette mise en oeuvre, la paroi est sollicitée de manière constante par un écoulement principal continu (Fluide 1). Dans ces conditions, il est possible de quantifier précisément la déformation induite par le DDPAN (Fluide 2). Le fait d'avoir un écoulement variable au cours du temps aurait rajouté une inconnue temporelle supplémentaire dans la quantification

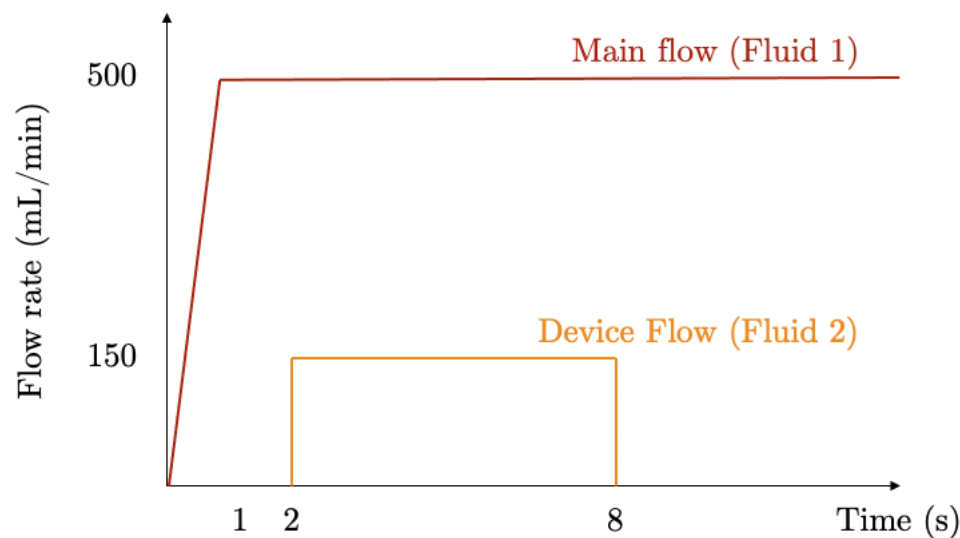


FIGURE 3.3 – Variation de vitesse appliquée en entrée des artères fantômes au cours du temps (débit de 500 mL/min). Application d'une pulsation de 150 mL/min pendant 6 secondes avec le dispositif de déformation après avoir atteint l'état stationnaire.

de la déformation relative. Il est en effet très délicat de calibrer l'acquisition des caméras haute résolution sur la fréquence d'un écoulement du type cycle cardiaque.

3.2.2 Mesure de la déformation de la paroi anévrismale par stéréo-corrélation

La quantification de l'action du DDPAn repose sur la mesure de la déformation superficielle de la paroi anévrismale. Des méthodes optiques sans contact permettent cette mesure, notamment la corrélation d'images numériques (Digital Image Correlation, DIC). En tant que technique optique non interférométrique représentative, la méthode DIC est largement acceptée et couramment utilisée comme un outil puissant et flexible pour la mesure des déformations de surface dans le domaine de la mécanique des solides expérimentale. La DIC est une métrologie optique basée sur le traitement numérique des images et le calcul numérique des déformations. Cette méthode permet d'obtenir directement les déplacements et les déformations sur tout le champ imagé en comparant les images numériques de la surface de l'échantillon entre un état non déformé (ou de état référence) et un état déformé. La mise en oeuvre de la méthode nécessite, de manière globale, la préparation de l'échantillon ou de la zone d'intérêt, l'enregistrement d'images de la zone d'intérêt avant et pendant le chargement, puis le traitement numérique des images acquises. Pour l'étude expérimentale, 2 caméras sont nécessaires afin de mesurer la déformation en 3D d'une zone de l'anévrisme sphérique présentant des courbures. Le système utilisé est celui développé par MatchID, et le principe général de la mesure est présenté en figure 3.4.

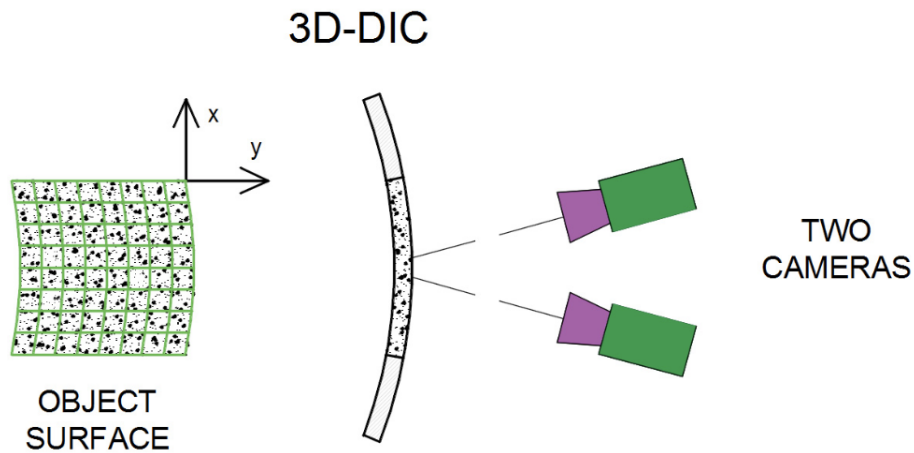


FIGURE 3.4 – Corrélation numérique d'image avec 2 caméras haute résolution (3D DIC) d'après GÓRSZCZYK et al., 2019.

La surface de l'échantillon doit présenter une distribution aléatoire de l'intensité des gris (on parle de motif de speckle aléatoire), qui se déforme en même temps que la surface elle-même en tant que porteur d'informations sur la déformation. Le motif de speckle peut être la texture naturelle de la surface de l'échantillon ou être créé artificiellement en pulvérisant des peintures noires et/ou blanches : la texture naturelle de la surface des AI fantômes conçus étant trop lisse, une création artificielle du speckle a été choisie pour l'étude. La zone pulvérisée, appelée région d'intérêt (ROI) doit d'abord être spécifiée ou définie dans l'image de référence. La ROI est ensuite divisée en grilles virtuelles régulièrement espacées (figure 3.4). Les déplacements sont calculés en chaque point des grilles virtuelles pour obtenir la déformation. Le principe de base de la DIC est le suivi des mêmes points (ou pixels) entre les deux images enregistrées avant et après la déformation. Afin de calculer les déplacements d'un point identifié sur la ROI, un sous-ensemble de référence composé de plusieurs pixels centrés sur le point de l'image de référence est choisi et utilisé pour déterminer l'emplacement du point dans l'image déformée. L'utilisation d'un sous-ensemble est privilégiée car il comprend une plus grande variation de niveau de gris permettant de distinguer les pixels entre eux.

Pour évaluer le degré de similitude entre le sous-ensemble de référence et le sous-ensemble déformé, un critère de corrélation croisée (CC) ou un critère de corrélation par différence quadratique (SSD) doit être prédéfini. La correspondance entre les deux états s'achève en recherchant la position du pic de la distribution du coefficient de corrélation. Les différences entre les positions du centre du sous-ensemble de référence et du centre du sous-ensemble cible donnent le vecteur déplacement du point suivi. À partir de la connaissance des déplacements en un point de la surface, il est possible de calculer le champ de déformation et en définissant les lois de comportement et le formalisme associé, d'en déduire le champ de contrainte au niveau de la ROI.

3.3 Modélisation numérique du dispositif de déformation de la paroi anévrismale

3.3.1 Objectifs de la modélisation numérique du dispositif

Comme énoncé dans le paragraphe 3.2.1, l'étude expérimentale du DDPAn présente des limites, que ce soit vis-à-vis de l'écoulement ou de la modélisation de l'artère (en termes de géométrie ou de propriétés mécaniques). Une modélisation numérique du problème permet de contrecarrer ces limites en faisant varier les paramètres liés aux artères fantômes tels que la répartition de l'épaisseur ou la rigidité de la paroi. La déformation de la paroi étant induite par les Fluides 1 et 2 dans l'étude expérimentale, il est nécessaire de modéliser à la fois le problème de mécanique des fluides et son action sur la mécanique de la paroi solide. Il est donc indispensable de considérer l'Interaction Fluide-Structure (IFS) entre l'écoulement et la paroi. Le formalisme adopté et les éléments théoriques associés sont présentés dans le paragraphe suivant.

3.3.2 Comportement de la paroi en réponse à l'écoulement : Interaction Fluide-Structure

L'ensemble des modèles numériques présentés dans ce travail a été réalisé avec le logiciel COMSOL Multiphysics basé sur la méthode éléments finis. Les fonctionnalités du logiciel permettent le calcul de l'IFS selon le formalisme Arbitrary Lagrangian Eulerian (ALE) largement utilisé dans la littérature pour la gestion de problèmes multiphysiques (C. LEE et al., 2013a, 2013b ; OLIVEIRA et al., 2022 ; VALENCIA et al., 2008). Le couplage multiphysique IFS combine l'écoulement fluide et les déformations solides pour calculer l'interaction entre le fluide (de l'eau pour les Fluides 1 et 2 dans cette preuve de concept) et la structure solide (les parois artérielle et anévrismale). Une interface de mécanique des structures (mécanique des solides, coque, membrane ou dynamique multicorps) et une interface d'écoulement monophasique modélisent respectivement le solide (les parois artérielle et anévrismale) et le fluide (Fluides 1 et 2, miscibles pour les cas d'étude considérés dans ce travail). Les couplages d'IFS apparaissent aux frontières entre le fluide et le solide. L'interface physique utilise la méthode ALE pour combiner l'écoulement des fluides, formulé à l'aide d'une description Eulérienne dans un cadre spatial, avec la mécanique des solides, formulée à l'aide d'une description Lagrangienne dans un cadre matériel (de référence). Les descriptions mises en jeu dans le formalisme sont présentées en figure 3.5. L'intégralité des équations régissant la formulation et la résolution du problème ne sera pas détaillée dans ce rapport : le lecteur est invité à consulter la thèse de R. Boman (BOMAN, 2010) pour une présentation détaillée et complète du formalisme ALE.

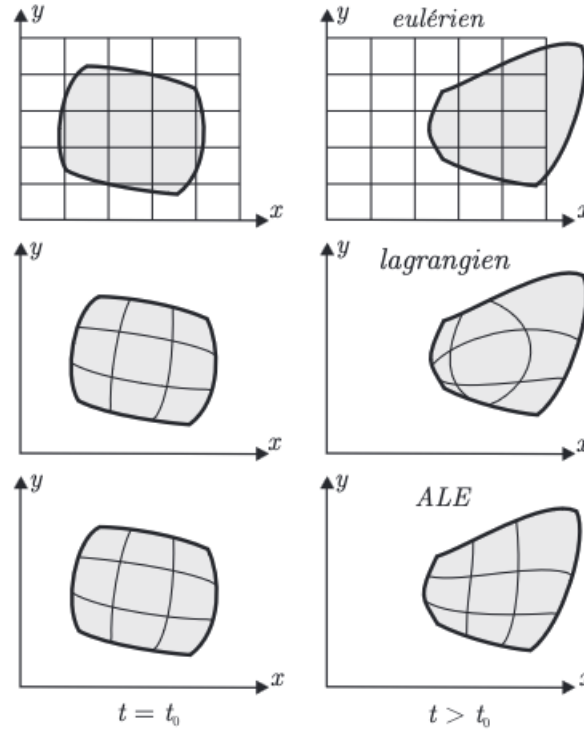


FIGURE 3.5 – Les trois formalismes utilisés en mécanique des milieux continus. À gauche, la configuration au temps de référence t_0 . À droite, un instant ultérieur (BOMAN, 2010).

Pour un écoulement incompressible et homogène (les variations de masses volumiques sont négligées), l'écoulement est décrit par les équations de Navier-Stokes qui fournissent une solution pour la vitesse d'écoulement du fluide \mathbf{u}_{fluid} . L'équation d'incompressibilité (se confondant avec l'équation de bilan de la masse pour un fluide homogène) s'écrit :

$$\nabla \cdot \mathbf{u}_{fluid} = 0. \quad (3.1)$$

L'équation de bilan de la quantité de mouvement s'écrit :

$$\frac{\partial \mathbf{u}_{fluid}}{\partial t} + (\mathbf{u}_{fluid} \cdot \nabla) \mathbf{u}_{fluid} = -\frac{1}{\rho} \nabla p + \nu \nabla^2 \mathbf{u}_{fluid} + \mathbf{g}, \quad (3.2)$$

avec p la pression, ρ la masse volumique du fluide, \mathbf{u}_{fluid} la vitesse du fluide, ν sa viscosité cinématique (en $\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-2}$, telle que $\nu = \frac{\mu}{\rho}$ avec μ la viscosité dynamique en Pa.s) et \mathbf{g} l'accélération de pesanteur. Le vecteur contrainte exercé sur la frontière solide (les parois artérielle et anévrismale) par le fluide (Fluide 1 et 2) est le négatif de la force de réaction sur le fluide :

$$\mathbf{f} = \mathbf{n} \cdot \left[-p\mathbb{I} + \mu(\nabla \mathbf{u}_{fluid} + (\nabla \mathbf{u}_{fluid})^T) - \frac{2}{3}\mu(\nabla \cdot \mathbf{u}_{fluid})\mathbb{I} \right], \quad (3.3)$$

avec \mathbf{n} la normale extérieure à la frontière considérée et \mathbb{I} la matrice identité. Étant donné que les équations de Navier-Stokes sont résolues dans le cadre spatial (déformé), alors que les interfaces de la mécanique des solides sont définies dans le cadre matériel (non déformé), une transformation de la force est nécessaire. Cette transformation est effectuée de la manière suivante :

$$\mathbf{F} = \mathbf{f} \cdot \frac{dv}{dV}, \quad (3.4)$$

avec dv et dV les facteurs d'échelle des éléments de maillage respectivement pour le cadre spatial et le cadre matériel (de référence). Le couplage dans le sens structure/fluide consiste en la vitesse structurelle $\frac{\partial \mathbf{u}_{struct}}{\partial t}$ (taux de variation du déplacement \mathbf{u}_{struct} de la structure) qui agit comme une paroi mobile du domaine fluide. Les formulations de la mécanique des structures prennent en charge la non-linéarité géométrique (grandes déformations). Le cadre spatial se déforme également avec une déformation du maillage qui est égale aux déplacements \mathbf{u}_{struct} de la paroi à l'intérieur des domaines solides. Le maillage est libre de se déplacer à l'intérieur des domaines fluides et s'adapte au mouvement des parois solides. Ce changement géométrique du domaine fluide est automatiquement pris en compte dans COMSOL Multiphysics par la méthode ALE.

Les modèles à couplage faible (COMSOL, 2023 ; OLIVEIRA et al., 2022) résolvent séquentiellement l'écoulement du fluide, calculent la charge à partir de l'équation (3.3), puis l'appliquent au problème de mécanique des solides. Le couplage est unidirectionnel et cette approche a été choisie afin d'éviter les instabilités numériques (OLIVEIRA et al., 2022) qui peuvent survenir pour les simulations numériques d'écoulement dans des géométries artérielles. De plus, ce travail se concentre principalement sur la réponse mécanique de la paroi à la force appliquée par l'écoulement sanguin et le DDPAn. Il est donc suffisant de considérer uniquement cette force sans le remodelage du maillage fluide pour les études comparatives menées.

3.3.3 Nécessité de la validation du modèle numérique et problématiques associées

Le modèle numérique est développé pour apporter des données et des résultats fondamentaux pour l'optimisation de l'étude expérimentale. Ce modèle doit cependant être validé dans un premier temps au regard de l'expérience sur différentes artères fantômes.

Néanmoins, la comparaison entre le numérique et l'expérimental ne peut pas se faire directement, étant donné que l'environnement COMSOL Multiphysics est décorrélié de celui de MatchID. La comparaison directe des résultats numériques et expérimentaux (tels les déplacements) n'est donc pas correcte et il est nécessaire d'implémenter une procédure non triviale de validation du modèle afin de placer les résultats IFS du modèle COMSOL dans l'environnement de MatchID pour une comparaison robuste des données. Les méthodes mises en place et les résultats obtenus sur plusieurs types d'artères fantômes sont présentés dans la

partie 3.4 sous la forme d'une article scientifique publié dans *Experimental Mechanics*.

3.4 Numerical modelling of an aneurysm mechanical characterisation device : validation procedure based on FEA-DIC comparisons (*publié en 2024*)

Auteurs : Jolan Raviol^a, Guillaume Plet^a, Hélène Magoariec^a, Cyril Paillet-Matttei^{a,b}.

Contributions : J. Raviol et G. Plet co-1^{ers} auteurs de cet article.

Institutions :

a : École Centrale de Lyon, CNRS, ENTPE, LTDS, UMR5513, 69130 Écully, France.

b : ISPB-Faculté de Pharmacie, Université de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, France.

Journal : Publié dans *Experimental Mechanics* (2024), <https://doi.org/10.1007/s11340-024-01049-x>.

Abstract

Background : Intracranial aneurysm is a pathology related to the biomechanical deterioration of the arterial wall. As yet, there is no method capable of predicting rupture risk based on quantitative, *in vivo* mechanical data. This study is part of a large-scale project aimed at providing clinicians with a non-invasive, patient-specific decision support tool, based on the *in vivo* mechanical characterisation of the aneurysm wall. To this end, an original arterial wall deformation device was developed and tested on polymeric phantom arteries. Concurrently, a computational model coupled with the experimental study was developed to improve understanding of the interaction between the arterial wall deformation device and the aneurysm wall.

Objective : An original procedure was implemented to validate the numerical model against experimental results.

Methods : The deformation induced by the device on the polymeric phantom arteries is quantified by Digital Image Correlation. The Fluid-Structure Interaction between the device and the arterial wall was modelled numerically with the Finite Element method. The validation procedure encompasses the extraction and the interpolation of the numerical results. The computed strains were compared with the data measured experimentally.

Results : The numerical results interpolated on the experimental reference image were associated with several deformation device locations. These configurations induced strains and displacements ranges that included the experimental results, which validates the proposed model.

Conclusions : The reliability of the procedure was validated with various study cases and artery materials. The procedure could be extended to experimental studies involving more complex phantom arteries in terms of shape and wall heterogeneity.

Keywords : Unruptured intracranial aneurysm, Digital Image Correlation, Fluid-Structure Interaction, Finite Element method, 3D printing, Injection moulding.

3.4.1 Introduction

An unruptured intracranial aneurysm (UIA) is a structural deformation of the cerebral artery wall that affects 2-5 % of the global population, with an annual risk of rupture ranging from 0.8 to 4 % (THOMPSON et al., 2015; WERMER et al., 2007). Subarachnoid haemorrhage resulting from IA rupture can lead to the death of one in three patients, and around 20 % of survivors may experience physiological and/or neurological deficits (BROWN et BRODERICK, 2014; MOLYNEUX et al., 2002). Advances in medical imaging have led to an increased incidence of fortuitously discovered UIAs during routine examinations, presenting clinicians with the challenge of assessing the risk of rupture and determining the optimal management strategy. Current decision-making is based on morphological and epidemiological criteria, including size, shape, location, and patient risk factors such as high blood pressure, alcohol consumption, and tobacco use, with scores such as PHASES and UIATS guiding treatment decisions (ETMINAN et al., 2015; GREVING et al., 2014; THOMPSON et al., 2015). However, these scores do not take into account the *in vivo* mechanical properties of the aneurysm wall, which is certainly a crucial factor in assessing rupture risk (SANCHEZ et al., 2013). Numerical studies have investigated the formation, the development, and rupture mechanisms of intracranial aneurysms. Particular attention was given to the role of Fluid-Structure Interaction and the effects of size ratio, aspect ratio, and area ratio on rupture risk (CEBRAL et al., 2005; HASSAN et al., 2005; TORII et al., 2006, 2007, 2009; TORII et al., 2008). Experimental mechanical characterisations of UIA have been performed on *ex vivo* tissue samples only : the rheological behaviour of the arterial wall has been measured using uniaxial tensile tests (BRUNEL et al., 2018; COSTALAT et al., 2011; ROBERTSON et al., 2015), biaxial tensile tests (LAURENCE et al., 2021) and indentation tests (SIGNORELLI et al., 2018). While providing valuable insights into the mechanics of aneurysmal tissue, these studies are limited by their lack of patient-specific and natural stress state data for the aneurysmal tissue. To improve the understanding and management of UIAs, it is crucial to investigate the *in vivo* mechanical behaviour of aneurysmal tissue. This will require further research and technological advances made in techniques such as magnetic resonance imaging, computational modelling, and patient-specific simulations (VALEN-SENDSTAD et STEINMAN, 2014; XIANG et al., 2016).

The present work forms a crucial component of a large-scale project aimed at the *in vivo* characterisation of the mechanical properties of UIAs. The aim of this project is to provide clinicians with a non-invasive decision-making tool to predict the intracranial aneurysm rupture risk from standard anatomical images such as MRI. In a long-term perspective, the rupture risk will be determined from a machine learning algorithm linking the image of the observed aneurysm and a data base containing UIA clinical images associated with *in vivo* mechanical properties and rupture characterisation. These specific properties, will be derived from an original and non-destructive mechanical characterisation procedure based on the study of the aneurysm's *in vivo* deformation induced by a device prototype. In this work,

the initial calibration of this Deformation Device Prototype (DDP) was carried out using polymeric phantom arteries before its *in vivo* application on small animals. The primary aim of the *in vitro* experiment was to investigate the mechanical response of the phantom artery wall caused by the DDP. The deformation of the aneurysm wall was observed experimentally and analysed using a Digital Image Correlation (DIC) system.

The walls of the phantom arteries were chosen to mimic the mechanical properties of human cerebral arteries in terms of thickness and stiffness. To address this challenge, two different fabrication techniques were employed : Stereolithography (SLA) 3D printing, which is highly suitable for creating phantom arteries in biomedical and pre-surgical studies (DIAS RESENDE et al., 2021 ; QINGZHUO et al., 2019 ; STEPNIAK et al., 2020 ; VALLÉE et al., 2021), and the injection moulding technique. Due to their respective technical limitations, neither of these techniques obtained a patient-specific artery with an aneurysm. To overcome these technical limitations, an associated computational model was developed to aid the dimensioning of the phantom arteries in parallel to the experimental studies.

Hence, it was imperative to validate the computational model with respect to the experimental DIC findings. In this study, an original validation procedure is presented to juxtapose the numerical outcomes with the DIC experimental data and validate the model's reliability versus the experimental configuration. The procedure reliability was asserted through the device testing on the two polymeric phantom arteries mentioned previously.

3.4.2 Materials and Method

3.4.2.1 Overview of the experimental deformation device prototype set-up

Experimental Set-up and principle of the deformation of the aneurysm wall

A phantom artery with an aneurysm on a bifurcation was fixed by its three orifices in a tank (figure 3.6a). The tank was filled with water (Fluid 0) to mimic an intracranial pressure of 10 mmHg (PARTINGTON et FARMERY, 2014). A micropump (MGD1000 Brushless) was used to provide the phantom artery with water (depicting blood flow in the artery, Fluid 1). The flow rate profile included a one-second ramp function as a loading phase from 0 to 500 mL/min (steady flow maintained experimentally over time for this study and controlled by a LABVIEW program). Three electromagnetic flowmeters (MIM - KOBOLD) were used to control the flow rate through the phantom artery. They were located upstream of the mother artery and in the downstream part of each of the secondary arterial branches (figure 3.6a). The Deformation Device Prototype (DDP) of the artery wall was inserted through the mother artery up to the aneurysm area (figure 3.6b). Afterwards, the DDP pulsated a liquid flow (water, Fluid 2) against the aneurysm wall to deform it. The displacements of the phantom aneurysm wall were monitored by a Digital Image Correlation system equipped with two high resolution cameras, which analysed and converted it into a strain field.

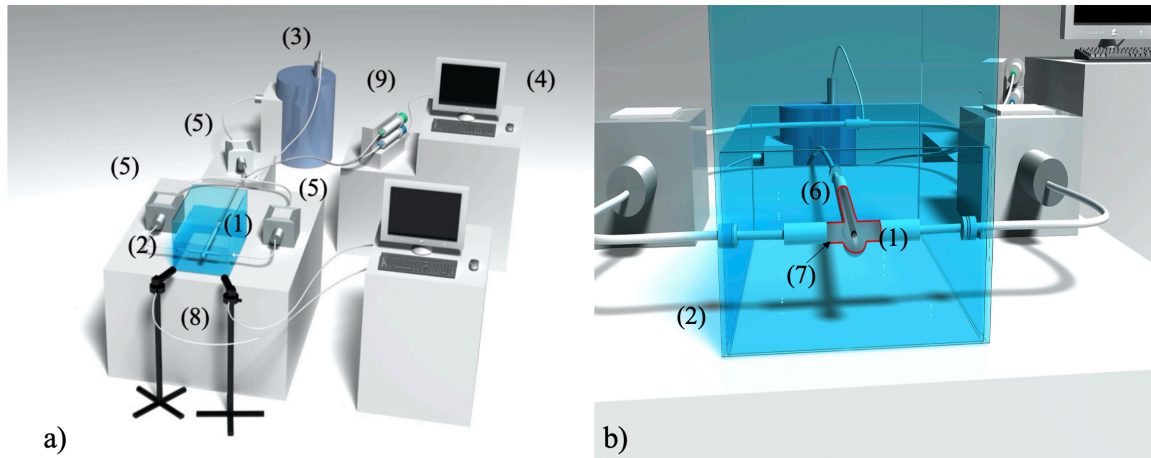


FIGURE 3.6 – (a) Schematic layout of the experimental set-up for the Deformation Device Prototype (DDP) test on an injection moulded silicone phantom artery. The experimental set-up was composed as follows : (1) phantom artery, (2) tank, (3) micropump, (4) Labview program, (5) flowmeters, (6) Deformation Device Prototype (DDP), (7) pulsated fluid flow against the aneurysm wall, (8) Digital Image Correlation system (DIC), and (9) syringe pump. (b) Zoom and transparent view of the interaction between the Deformation Device Prototype (DDP) and the aneurysm wall.

The Deformation Device Prototype of the arterial wall

The original and non-destructive mechanical characterisation procedure will be based on the study of aneurysm's *in vivo* deformation induced by a Deformation Device Prototype (DDP) of the arterial wall. The device is a 1.67 mm diameter tube connected to a syringe pump (Harvard Apparatus, Standard PHD ULTRA CP Syringe Pump) (figure 3.6b). The syringe pump pulsed a fluid through the tube at a controlled flow rate varying between 90 to 190 mL/min (Fluid 2, water for the *in vitro* study). The fluid flow rate was regulated using the syringe pump system for a 6-second pulse. This rate was initiated 4 seconds after the initial loading phase to reach stabilisation of Fluid 1. The tube was equipped with a miniaturised pressure probe (FISO Technologies, diameter 155 μm) which measured the pressure of the Fluid 2 on leaving the tube and at different points in the artery (KOMURO et al., 2018). Thereafter, since the distance between the outlet of the DDP and the aneurysm wall is in the millimetre range, it was assumed, in an initial approximation, that the pressure applied by the fluid to the wall of the aneurysm was similar to that measured at the outlet of the DDP.

Design of the polymeric phantom arteries

The experimental study was performed on a simplified Y-shaped polymeric phantom artery with a bifurcation and a saccular aneurysm. These kinds of aneurysms are responsible for most of the morbidity and mortality caused by subarachnoid haemorrhage and most frequently form on arteries originating from the cerebral arterial circle of Willis (ALFANO et al., 2013; STOJANOVIĆ et al., 2019). A simplified shape was chosen to focus on the interaction between the DDP and the phantom aneurysm wall and avoid artefacts potentially

related to a patient-specific arterial geometry. The phantom artery diameter was twice as large as that of the human cerebral artery diameter (8 mm instead of 4 mm (PICCINELLI et al., 2012)) to facilitate manoeuvring the DDP in the aneurysm. The aspect ratio (AR) between the aneurysm neck (8 mm) and height (12.5 mm) was 1.56. The AR is a key parameter of the rupture assessment by clinicians (WEIR et al., 2003). Although the aneurysm dimensions were larger than generally observed, the AR was in line with the AR reported for ruptured aneurysms (DUAN et al., 2018). Furthermore, the velocity value of 0.165 m/s associated with Fluid 1 (accounting the oversized artery dimensions) closely matched the average blood speed measured in intracranial arteries (BOUVY et al., 2016; FARHOUDI et al., 2010; LIPSITZ et al., 2000; M. MATSUURA et al., 2018; PAPAIOANNOU et al., 2021; SINGHAL, 1973; ZARRINKOUB, 2015).

Two fabrication techniques were investigated : injection moulding (IM) and Stereolithography (SLA). Each process had its own limitations regarding wall thickness and stiffness. Indeed, the main challenge was to obtain a phantom artery with an arterial wall thickness and stiffness close to *in vivo* human artery properties. The targeted values were in the range of 0.4-1.6 MPa for the aneurysm stiffness (ALASTRUEY et al., 2007; MONSON et al., 2005) and in the range of 200-600 μm for the aneurysm wall thickness (COSTALAT et al., 2011; C. LEE et al., 2013a). For both processes, it was possible to adjust the artery body (AB) and the aneurysm (A) wall thickness separately (as shown for the IM phantom artery in figure 3.7).

A Region of Interest (ROI) was identified on the IM and SLA phantom arteries at the top of the aneurysm, identified as the area most solicited by the DDP (figure 3.7). On each phantom artery, markers were designed on the ROI and applied in the numerical model validation procedure. These markers had to be experimentally and numerically visible and did not have an incidence on the mechanical behaviour of the aneurysm wall. They were used as common references in the spatial calibration of the numerical ROI on the experimental reference image from the DIC, which included the experimental ROI. The geometric design of the markers differed according to the fabrication techniques applied and the associated technical limitations.

Injection moulded phantom arteries

The injection moulding technique is less used than 3D printing in bio engineering : it is complicated to extract an artery wall, especially with a precise thickness, from a patient-specific and therefore more complex shape. Nevertheless, it presents a significant advantage in terms of mechanical behaviour. Indeed, it allowed reaching a stiffness closer to the properties of human arteries. In this study, the Prevent Polyaddition Silicone FLUIDE FA5420N used presented an average Young's modulus of 0.70 ± 0.04 MPa, in the same the range of magnitude of the Young's modulus of cerebral aneurysm detailed in the literature (ALASTRUEY et al., 2007; C. LEE et al., 2013a; MONSON et al., 2005). As a thickness of 400 μm was not ensured for the entire artery with this fabrication process, we focused on the ROI area (figure 3.7) :

the Artery Body-Aneurysm (AB-A) thickness couple was $1000\text{-}400\ \mu\text{m}$. The ROI markers were spherical excrescences and obtained by mould milling in the area targeted (figure 3.7) to ensure visibility and feasibility.

Stereolithography phantom arteries

3D printing is the technique used most frequently to manufacture phantom arteries in biomedical and pre-surgical studies DIAS RESENDE et al., 2021 ; QINGZHUO et al., 2019 ; VALLÉE et al., 2021. These phantom arteries are mostly used for blood flow modelling and surgical training without necessarily targeting a patient-specific stiffness. With the 3D printer Formlabs Form 2 and Elastic 50A resin (SUPPORT, 2022), it was possible to reach a Young's modulus of $1.57\pm 0.16\ \text{MPa}$ identified experimentally by tensile testing. This stiffness was in the high end of the values observed in the literature (ALASTRUEY et al., 2007 ; MONSON et al., 2005). A thin Artery Body-Aneurysm (AB-A) thickness couple of $600\text{-}400\ \mu\text{m}$ was reached, which was closer to human artery thickness properties compared to the IM phantom arteries (COSTALAT et al., 2011). The ROI markers were cylindrical excrescences and added from the CAD phantom artery file to be visible and printable.

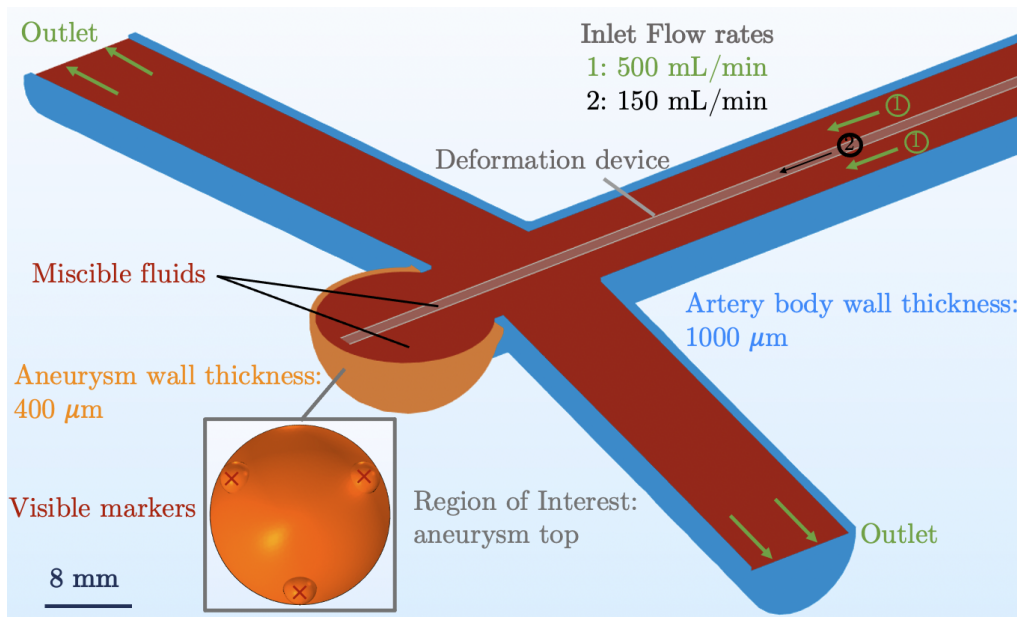


FIGURE 3.7 – Schematic layout of the interaction between the DDP and the phantom aneurysm wall : simplified Y-shape of the IM phantom artery with an AB-A thickness couple of $1000\text{-}400\ \mu\text{m}$, ROI with visible markers, Fluid 1 and 2 flow rates.

Experimental deformation visualisation with a Digital Image Correlation system

The Digital Image Correlation (DIC) was applied to experimentally measure the displacements and strains induced by the DDP. The MatchID hardware and software were used for this study. DIC is a technique based on the analysis of the full displacement fields of a deformed image compared to a reference image to determine the strain state of a surface (DUBREUIL

et al., 2016; GÓRSZCZYK et al., 2019; MICHAEL A. et al., 2009; ORTEU et al., 2003). To test the DDP on the IM and SLA phantom arteries, the ROI studied with the DIC encompassing the location of the markers (ROI radius of 5 mm). The design ensured that there was no overlap with the impact area. A waterproof speckle was applied experimentally on the ROI using an airbrush since the images of the DDP testing were recorded through a water-filled tank. The speckled surface displacements were captured using two high-resolution cameras (Blackfly S USB3, Fujinon lens 50mm; 2448×2048 pixels at 10FPS; 5.0MP; Sony IMX250 CCD; Global Shutter; Mono; C-mount). This displacements analysis was based on tracking various levels of grey on predetermined subsets of pixels on the sample. The element size was 11×11 px² with a pixel size of 3.45 μm. The calibration strategy involved a test pattern composed of circular markers with three hollow markers indicating the reference frame. MatchID adopted a full-bundle calibration approach, relying initially on a pinhole camera model and extending on this by invoking radial and tangential distortions. The size of the pattern (11.7×15.6 mm) was chosen in line with the ROI (radius of 5 mm). The calibration was also achieved with the test pattern directly under water to draw near DDP testing conditions. The reference image was captured between 15 and 20 seconds after the stabilisation of Fluid 1.

The variables studied were the displacements and the associated strains. The displacement norm was defined as :

$$\|\mathbf{u}\| = \sqrt{u_X^2 + u_Y^2 + u_Z^2}. \quad (3.5)$$

The following strain norm of the linearised Green-Lagrange tensor given by Equation 3.6 was considered :

$$\|\underline{\underline{\epsilon}}\| = \sqrt{\epsilon_{XX}^2 + \epsilon_{YY}^2 + 2\epsilon_{XY}^2}. \quad (3.6)$$

3.4.2.2 Numerical modelling of the mechanics of the deformation device prototype

Numerical modelling of the phantom artery and the DDP

In the numerical modelling, two primary solid mechanics components were taken into consideration : the phantom artery with a geometry linked to the artery CAD file from the experimental study; the DDP that corresponded to a cylindrical tube delivering the fluid to the aneurysm. The artery COMSOL domain was imported from the relevant STL file associated with the study, while the DDP domain was created using COMSOL geometry tools as a hollow cylinder with the appropriate length based on the artery. Its location was determined based on the impact area of the device pulsed flow observed experimentally. To conform with prior literature, an isotropic linear elastic material was assigned to both elements (DI MARTINO et al., 2001; KARINO et al., 1993; C. LEE et al.,

2013b; TORII et al., 2008). The PTFE hollow cylinder of the DDP had a Young's modulus of $E = 0.41$ GPa, a density of $\rho = 2160$ kg.m⁻³, and a Poisson's ratio of $\nu = 0.46$. The numerical models were developed for the IM and SLA phantom arteries in lines with those studied experimentally. The artery body-aneurysm (AB-A) thicknesses and the mechanical properties of each phantom artery are summarised in table 3.1. In both cases, the Poisson's ratio was $\nu = 0.49$ to represent the quasi incompressibility of the human artery, and the density was $\rho = 1350$ kg.m⁻³ (TORII et al., 2008). The Lagrangian formulation was used in the structural mechanics module (COMSOL, 2018). After the model computation, data processing was carried out to consider the displacements and strains induced by the fluid delivered through the DDP exclusively (Fluid 2), without accounting for the displacements and strains induced through main flow (Fluid 1).

AB-A Thickness couple (μm)	Young's modulus (MPa)	Experimental process
1000-400	0.70 ± 0.04	Injection Moulding
600-400	1.57 ± 0.16	SLA 3D printing

TABLE 3.1 – Phantom artery mechanical and geometrical properties linked to the manufacturing process in terms of Artery Body-Aneurysm (AB-A) thickness and the mean value of the Young's modulus identified experimentally.

Concerning the boundary conditions, a zero-displacement condition was applied to the extremities of the artery body in the surrounding tank to fit with the experimental conditions. Once its position was defined, the movement of the DDP was also inhibited while a zero-displacement condition was applied to the extremities.

Numerical modelling of the main flow and the DDP flow

Two primary fluid mechanics components were required in the numerical modelling : the external liquid environment which encompassed the entire artery (Fluid 0), and a fluid domain that included both the main artery flow (Fluid 1) and the flow produced by the DDP (Fluid 2). To simplify the analysis, it was assumed that fluids 1 and 2 were miscible, and could be considered as a single flow domain, with the solid DDP boundaries serving as separators between the two flows and defining distinct inputs (figure 3.7). To simulate fluids 1 and 2, water was used for both, and all fluid mechanics elements were considered to be incompressible laminar flow following the Navier-Stokes equations (COMSOL, 2023; KARINO et al., 1993; C. LEE et al., 2013b) :

$$\rho \frac{\partial \mathbf{u}_{fluid}}{\partial t} + \nabla \cdot \eta (\nabla \mathbf{u}_{fluid} + (\nabla \mathbf{u}_{fluid})^T) + \rho (\mathbf{u}_{fluid} \cdot \nabla) \mathbf{u}_{fluid} + \nabla p = \mathbf{F}, \quad (3.7)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{u}_{fluid} = 0. \quad (3.8)$$

With the velocity field, \mathbf{u}_{fluid} , the density, ρ , the dynamic viscosity, η , the pressure, p and a

body force term such as gravity, \mathbf{F} . Water, characterised by a density $\rho = 1000 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$ and $\eta = 0.001 \text{ Pa}\cdot\text{s}$, was assigned to all the fluid regions. The external fluid environment (Fluid 0 depicting the intracranial pressure) was modelled as a stationary flow with zero inlet and outlet velocities. To mimic the experimental conditions and the intended flow rates, the inlet flow rate for Fluid 1 was set to 500 mL/min, while the Fluid 2 was set to 150 mL/min. The schematic layout of the numerical model developed is displayed in figure 3.7.

Numerical modelling of interaction between the DDP flow and the aneurysm wall

Fluid-Structure Interaction (FSI) multiphysics coupling was used. It combined the DDP fluid flow with structural mechanics to capture the interaction between the Fluid 1 and 2 flows and the aneurysm walls. The aneurysm wall and the DDP fluid were modelled by a structural mechanics interface and a Single-Phase Flow interface respectively. The FSI couplings appeared on the boundaries between the fluid and the solid : the inner wall of the artery. The physics interface used an arbitrary Lagrangian-Eulerian (ALE) method to combine the fluid flow formulated using an Eulerian description, and a spatial frame with solid mechanics formulated using a Lagrangian description and a material reference frame (COMSOL, 2018, 2023; DI MARTINO et al., 2001; KARINO et al., 1993; C. LEE et al., 2013b; TORII et al., 2008).

The one-way coupled model formulation was applied. Sequentially, it solved the fluid flow, computed the load, and then applied in the solution for the solid displacement.

3.4.2.3 Method of validating the numerical model versus the experimental study

A validation method was implemented to compare the numerical results with the experimental results and thus validate the numerical model through this comparative analysis. This levelling process served to apply the same filtering to both the Finite Elements Analysis (FEA) displacements (COMSOL Multiphysics) and the DIC displacements (through the MatchID DIC-simulator). It ensured that the same definition of strains in the same grid was used for both sets of data. To address the issue of differing spatial resolution, the spatial derivatives were computed over the same length scale in each set of data. It was chosen to use the existing MatchID procedure and adapt it to the problem studied with the COMSOL Multiphysics data processing. This original calibration method is shown in figure 3.8.

The artery CAD file was used simultaneously for the experimental study of the DDP and for the COMSOL numerical model. The mechanical properties and the Artery Body-Aneurysm (AB-A) wall thickness were defined in line with the experimental study considered : either with the IM or SLA phantom arteries. The flow conditions that determined the FSI were also in line with the experimental study. The mesh nodal location and displacements were extracted from the numerical results on the ROI (figure 3.7). The interpolation of the

FEA mesh on the DIC reference image was determined by the spatial calibration of the FEA data on the DIC ROI, through the use of visible geometrical markers common to the FEA and DIC. The mesh quality was defined in line with the spatial resolution of the DIC reference image. The reference image was deformed numerically according to the FEA displacements and following the DIC calibration applied in the experimental study. A strain computation following the linearised Green-Lagrange assumption was then performed based on the associated results. The strain tensor norm defined with relation 3.6 was considered for the comparison. This hybrid COMSOL/MatchID (FEA/DIC) strain computation was compared to the real measurement of the experimental strain from the DIC.

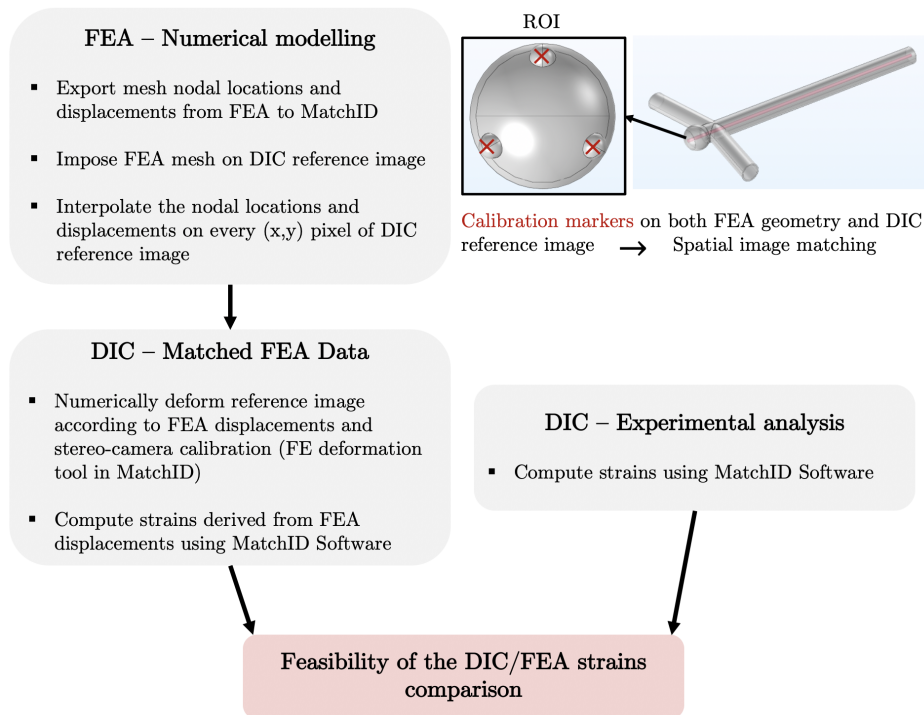


FIGURE 3.8 – Flow chart of the reconstructing procedure of a Digital Image Correlation MatchID correlated area from a Fluid-Structure Interaction COMSOL Multiphysics model.

The main challenge was to implement an accurate numerical model of the DDP that reflected the experimental reality. The major unknown parameter was the DDP location in the aneurysm cavity. Indeed, it was possible to observe the experimental DDP location based on the DIC strain results and therefore the identification of the maximum deformation area. Nevertheless, it was highly complicated to precisely mimic this location in the numerical model based entirely on the experimental deformed area. It was chosen to study several potential DDP locations numerically and which encompassed the experimental location, as shown in figure 3.9. These locations were defined as Central, Upper, Lower. The spatial offsets of the Upper and Lower locations compared to the Central one are presented in table 3.2. For each location studied, several distances between the DDP and the aneurysm wall were considered (between 0.5 mm and 1.5 mm in X direction, figure 3.9). The calibration

procedure was applied to the numerical results associated with each DDP location, leading to a FEA/DIC strain range. The numerical model was validated provided that the experimental strain fitted within the defined range.

SLA Phantom artery	DDP Upper Location	DDP Lower Location
Z offset (mm)	0.8	2.3
Y offset (mm)	1.3	2.1

IM Phantom artery	DDP Upper Location	DDP Lower Location
Z offset (mm)	2.3	1.5
Y offset (mm)	0	2.9

TABLE 3.2 – Deformation Device Prototype (DDP) Upper and Lower locations offsets compared to the DDP Central location for the SLA and IM phantom arteries.

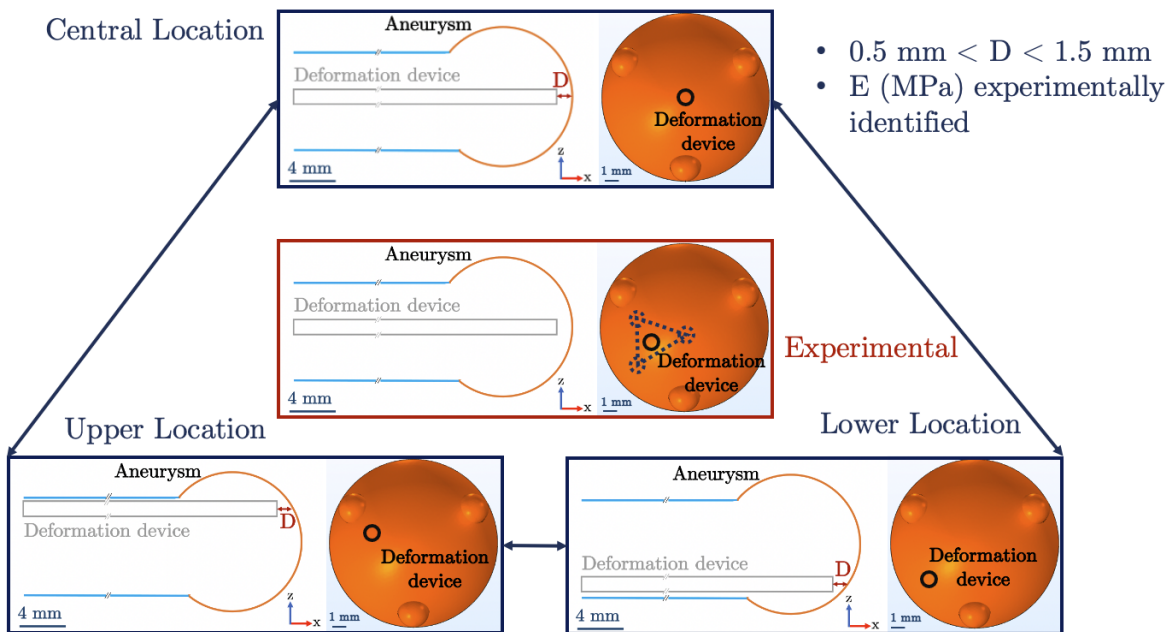


FIGURE 3.9 – DDP locations built numerically on COMSOL Multiphysics to encompass the experimental location identified with the Digital Image Correlation analysis.

3.4.3 Results and Discussion

3.4.3.1 Validation of the FEA mesh interpolation on the DIC reference image

The influence of the DDP stimulus on the aneurysm wall was quantified by computing the induced strains. The validation of the numerical model against the DIC experimental results was done with the strains comparisons. However, the strain computation is based on the

displacements values. To derive strains from the true numerical results, it was mandatory to conserve the nodal displacements through the interpolation of the FEA mesh on the DIC reference image. The maximum value of the displacement norm in the area solicited was considered to study the FEA mesh interpolation. The displacement results of the study conducted on the IM phantom artery are shown in figure 3.10 : the Artery Body-Aneurysm (AB-A) thickness was 1000-400 μm with a Young's modulus of 0.70 ± 0.04 MPa.

The relative error between the FEA and the FEA/DIC displacement norm results ($e_{FEA/DIC}$) was considered. The displacement norm and $e_{FEA/DIC}$ extended to all the considered DDP locations and the IM and SLA phantom arteries are detailed in tables 3.3 and 3.4. The $e_{FEA/DIC}$ for the IM phantom artery were between 0.05 % and 0.7 % and between 0.09 % and 2.7 % for the SLA phantom artery which was sufficiently weak to validate the interpolation of the FEA mesh on the DIC reference image.

Location	FEA $\ \mathbf{u}\ $ (μm)	FEA/DIC $\ \mathbf{u}\ $ (μm)	$e_{FEA/DIC}$ (%)
Lower 1mm	181.1	182.3	0.7
Central 1mm	196	196.8	0.4
Upper 1mm	170.5	170.8	0.2
Lower 0.5mm	181.7	182.9	0.7
Central 0.5mm	193.5	193.4	0.05
Upper 0.5mm	179.6	179.5	0.06

TABLE 3.3 – Differences regarding the maximum displacement norm between the computational model and the rebuilt correlated area on the reference Digital Image Correlation (DIC) image for the IM phantom artery.

Location	FEA $\ \mathbf{u}\ $ (μm)	FEA/DIC $\ \mathbf{u}\ $ (μm)	$e_{FEA/DIC}$ (%)
Lower 1mm	101.9	103.3	1.4
Central 1mm	108	107.9	0.09
Upper 1mm	103.5	100.7	2.7
Lower 1.5mm	96.7	98.1	1.4
Central 1.5mm	105.6	106.1	0.5
Upper 1.5mm	101.8	99.1	2.6

TABLE 3.4 – Differences regarding the maximum displacement norm between the computational model and the rebuilt correlated area on the reference Digital Image Correlation (DIC) image for the SLA phantom artery.

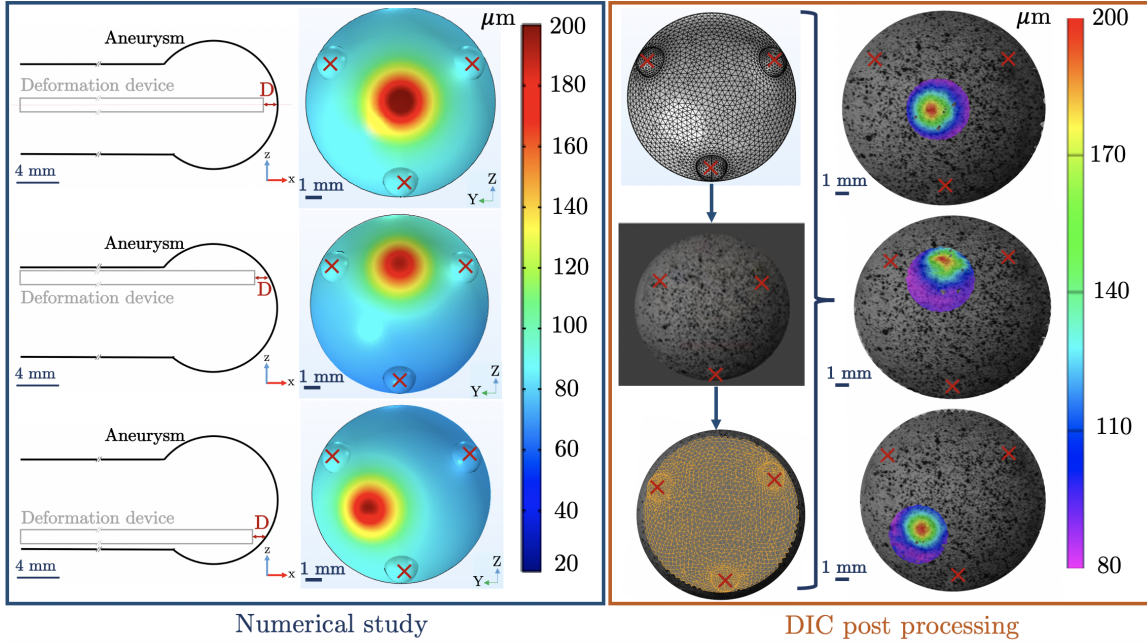


FIGURE 3.10 – Validation of the computational model based on the strain norm comparison with experimental results on the aneurysm ROI. Results associated with the device tests on an IM phantom artery. (Left) Displacement norm (μm) on the height of the aneurysm for several DDP locations studied numerically to encompass the experimental location. (Right) Numerical mesh data export used to build a correlated area on a reference DIC image : mesh spatial calibration based on visible marker locations on the reference image. Displacement norm (μm) for each DDP location on the newly built correlated area : data retention in the procedure.

The displacement differences between FEA and FEA/DIC were in the order of $1 \mu\text{m}$. Compared to the order of magnitude of the ROI dimensions (radius of 5 mm), it was found to be acceptable. These differences were also lower than the pixel size ($3.45 \mu\text{m}$) and the element size ($37.9 \mu\text{m}$). These results confirmed the FEA mesh interpolation on the DIC reference image.

Nevertheless, the $e_{DIC-Post/FEA}$ (%) obtained with the SLA phantom artery were slightly higher compared to the IM phantom artery (although small enough to validate the procedure). These differences can be explained by several factors. On the one hand, the visible markers of the SLA phantom artery were not designed like those of the IM phantom artery due to technical limitations. Indeed, the cylindrical markers of the SLA phantom artery were less suitable than the IM spherical markers of the phantom artery for viewing and use in the spatial calibration on the DIC experimental reference image. The SLA 3D printing of these spherical markers induced alterations of the upper aneurysm surface, making the comparison with the perfect numerical surface meaningless. On the other hand, the use of speckling associated with each case study remained a unique procedure, the speckle pattern density and distribution differed from one case to another. These divergences could explain the lower correlation quality obtained with the SLA phantom artery and therefore the greater

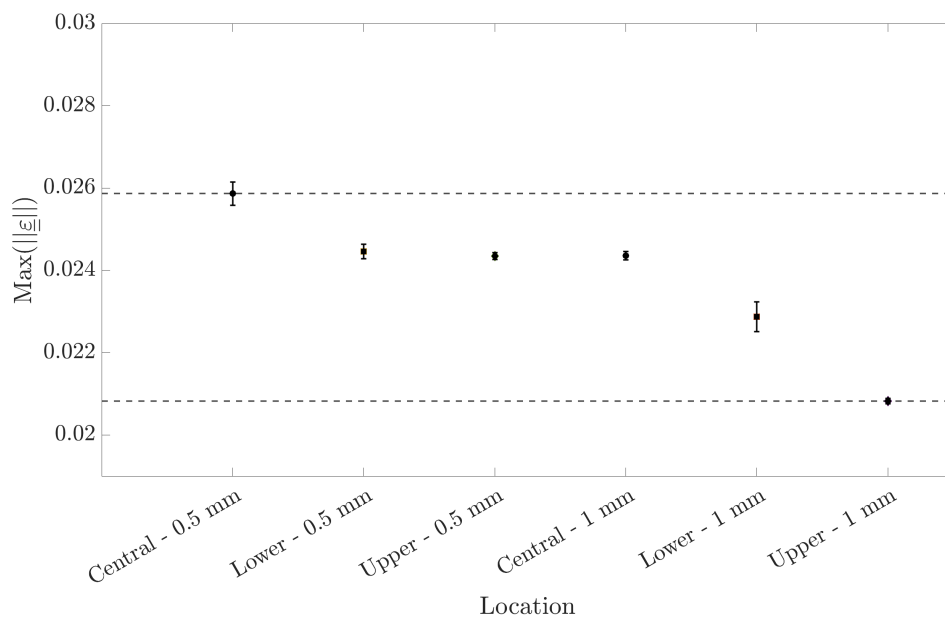
differences between the experimental and numerical data.

3.4.3.2 Numerical model validation based on the DIC experimental results

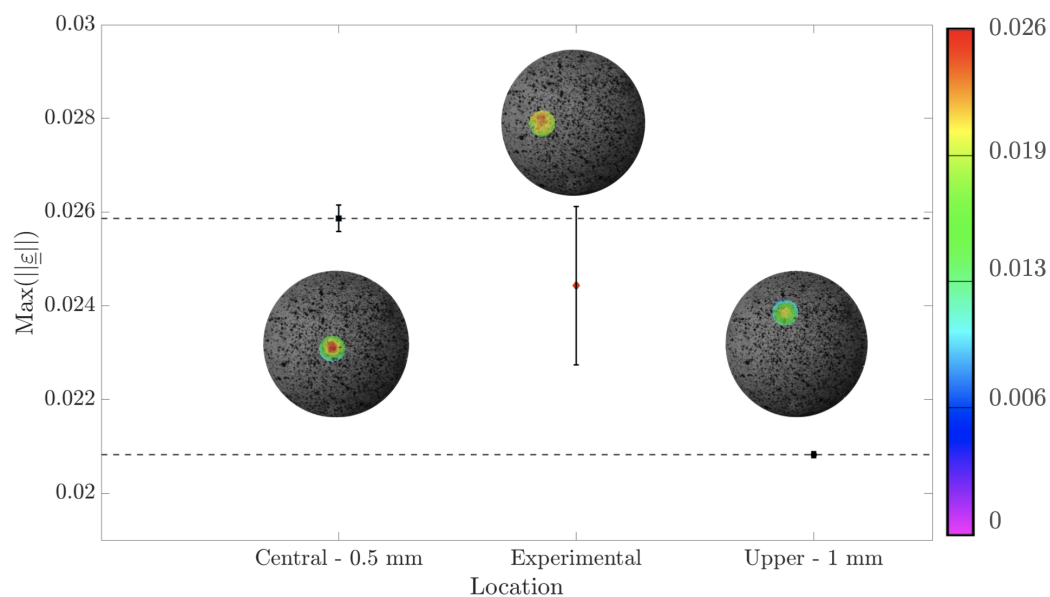
The numerical model validation was performed on experimental studies led on the IM and SLA phantom arteries. The maximum value of the strain norm in the core of the solicited area was considered for each time during the pulsation time. The mean value was then computed during the DDP pulsation time. As it was highly complex to precisely mimic the experimental DDP location, several locations were considered numerically. Based on the FEA/DIC results associated with each DDP location, a strain range was defined. The validation of the numerical model was determined by the match of the DIC strain in the defined FEA/DIC strain range.

For the IM phantom artery study, 3 locations were considered : Central, Upper, Lower. For each location, distances of 0.5 and 1 mm between the DDP exit and the aneurysm wall were considered (6 locations in total). The strain norm range based on the FEA/DIC results was defined : the maximum strain norm was reached for the Central location of the DDP and a distance of 0.5 mm ; the minimum strain norm was reached for the Upper location of the DDP and a distance of 1 mm, as shown in figure 3.11a. Therefore, the strain range defined by the FEA/DIC results was $[2.08 \pm 0.006 \% ; 2.59 \pm 0.028 \%]$. The experimental DIC strain norm computed in the same way and associated with the IM phantom artery was $2.44 \pm 0.17 \%$. This value fitted in the range defined by the FEA/DIC results, as shown in figure 3.11b : this agreement validated the numerical model associated with this specific phantom artery in this experimental study.

As with the IM phantom artery, 3 locations were considered for the SLA artery : Central, Upper, Lower. For each location, distances of 1 and 1.5 mm between the device exit and the aneurysm wall were considered. These distances were different compared to the IM phantom artery. Indeed, the DDP experimental testing was unique from one phantom artery to the other, resulting in different DDP locations in the aneurysm cavity. Thus, the locations considered numerically that matched the experiment also varied. For each numerical case exported and interpolated in the DIC environment, the same procedure was applied. The mean value in the pulsation time of the maximum strain norm was computed and extracted. The maximum strain norm was reached for the Lower location of the DDP and a distance of 1 mm ; the minimum strain norm was reached for the Central location of the DDP and a distance of 1.5 mm, as shown in figure 3.12a. Therefore, the strain range defined by the FEA/DIC results was $[0.82 \pm 0.017 \% ; 0.96 \pm 0.011 \%]$. The experimental DIC strain norm computed in the same way and associated with this phantom artery was $0.86 \pm 0.024 \%$. This value fitted in the range defined by the FEA/DIC results, as shown in figure 3.12b : this agreement validated the numerical model associated with this specific phantom artery in this experimental study.



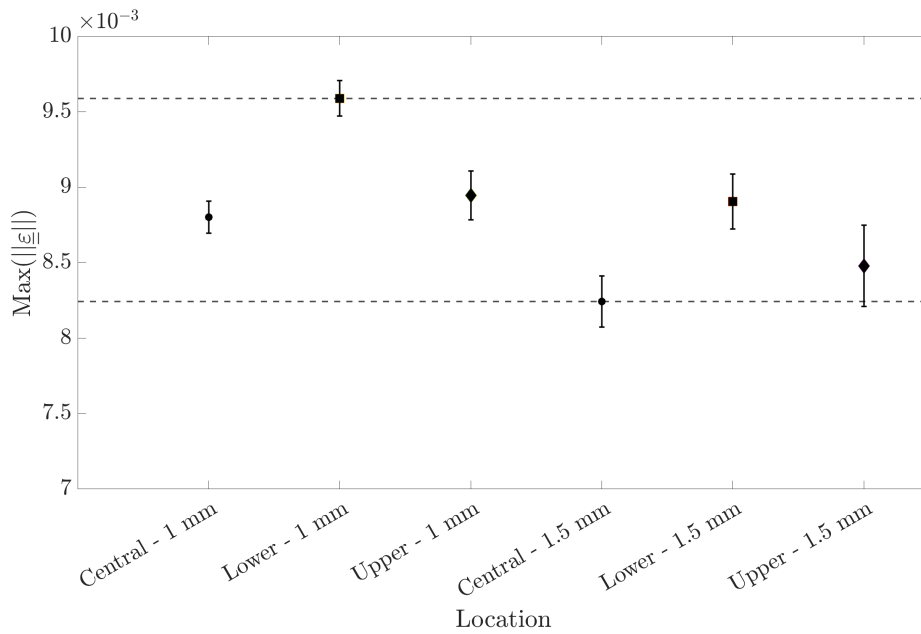
(a) Maximum value during the pulsation time of the strain tensor norm versus the DDP location - FEA/DIC results derived from the interpolation of the FEA mesh on the DIC reference image.



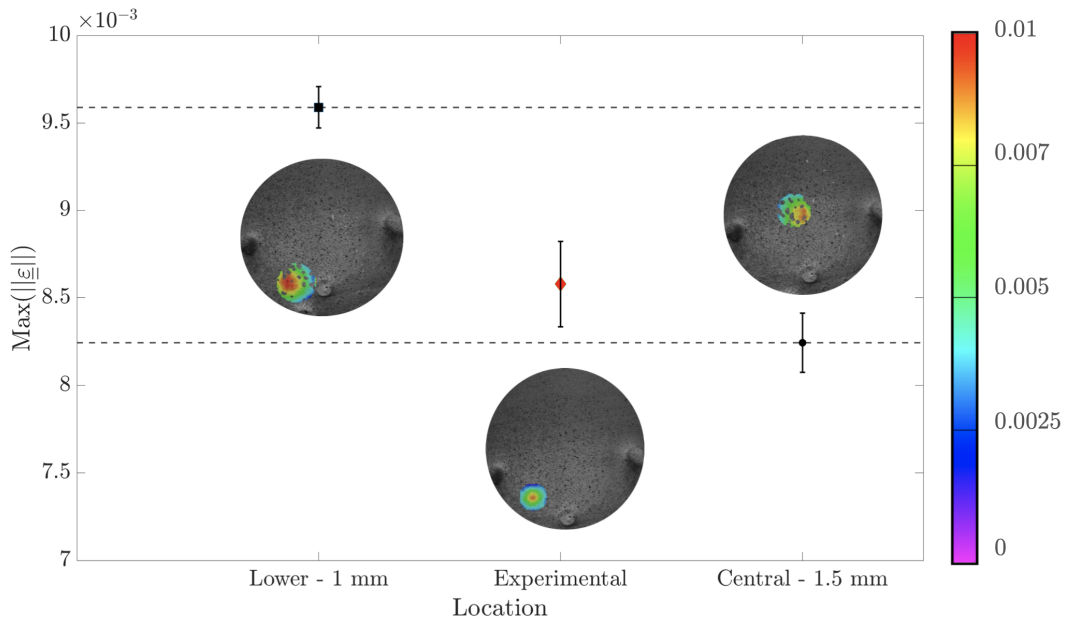
(b) Maximum value during the pulsation time of the strain tensor norm versus the DDP location - Experimental DIC results included in the FEA/DIC range.

FIGURE 3.11 – Maximum value during the pulsation time of the strain tensor norm versus the DDP location - IM phantom artery validation procedure : AB-A thickness couple of 1000-400 μm and a Young's modulus of 0.70 ± 0.04 MPa. Experimental DIC results included in the range of FEA/DIC results.

Thus, the original procedure developed allowed the validation of the computational model versus the experimental studies. It was performed on two phantom arteries with different materials which confirmed its reliability.



(a) Maximum value during the pulsation time of the strain tensor norm versus the DDP location - FEA/DIC results derived from the interpolation of the FEA mesh on the DIC reference image.



(b) Maximum value during the pulsation time of the strain tensor norm versus the DDP location - Experimental DIC results included in the FEA/DIC range.

FIGURE 3.12 – Maximum value during the pulsation time of the strain tensor norm versus the DDP location - SLA phantom artery validation procedure : AB-A thickness couple of 600-400 μm and a Young’s modulus of 1.57 ± 0.16 MPa. Experimental DIC results included in the range of FEA/DIC results.

Although the COMSOL numerical model of the experimental study was validated in several case studies, limitations remained immutable in the model implementation. It was highly complicated to precisely mimic the experimental DDP location based on the experimental

results : to solve this problem, several locations and distances to the aneurysm wall were considered numerically to encompass the experimental location. Nevertheless, some parameters remained non-reproducible. The experimental DDP was not straight in the aneurysm cavity and could present a curvature at its extremity : it was extremely difficult to precisely measure this curvature and therefore apply this variable to the numerical model (RAVIOL et al., 2023). In addition to this curvature, the exit of the experimental DDP was not always normal to the aneurysm wall and a slight tilt was possible : it was also difficult to precisely measure this data and apply it to the numerical model.

It was observed experimentally that the DDP could move slightly when testing it, at least at the beginning of the pulsation, due to the surrounding flow coupled (Fluid 1) with the effect of the pulsation applied (Fluid 2). To minimise this experimental uncertainty, the deformation measurement with the DIC was not performed immediately after applying the flow rate. For a pulsation applied for 6 second (Fluid 2), DIC acquisition was performed after a 4-second period to ensure the stabilisation of the DDP location. Nevertheless, the DDP built numerically was considered immobile with a zero-displacement condition applied to the extremities. The Fluid-Structure Interaction between the surrounding flow and the DDP outer boundaries and between the pulsated flow and the DDP inner boundaries were not considered in order to mainly focus on the artery and aneurysm wall behaviour.

Furthermore, a zero-displacement condition was applied also in the numerical modelling of the phantom artery. Nevertheless, for the experimental study, it was possible to have slight displacements of the extremities and maybe leaks of the main flow (Fluid 1) that were not modelled.

The DDP was calibrated using a simplified Y-shaped artery with a bifurcation and a saccular aneurysm. Even though it was applied in several numerical studies (BAZILEVS et al., 2010 ; C. LEE et al., 2013a ; TORII et al., 2008 ; VALENCIA et al., 2008 ; VOSS et al., 2016), the linear elastic material law applied to the phantom artery can be considered as an oversimplification compared to the human arteries ones. This assumption was adequate for the *in vitro* study on phantom arteries as a first step of this large scale project. A simplified shape was chosen to avoid artefacts potentially related to a biofidelic arterial geometry. To facilitate the motion and the visualisation of the DDP, the phantom artery had a diameter twice as large as that of the human cerebral artery diameter (8 mm instead of 4 mm (PICCINELLI et al., 2012)). Furthermore, water was used instead of a liquid with a viscosity similar to the blood one. The implementation of a pulsatile profile mimicking an artery flow instead of the steady flow used would also be a necessary improvement to this study (RAMALHO et al., 2013 ; TORII et al., 2008).

It was first essential to determine whether it was possible to use the DDP to produce a significant deformation of the aneurysm that would be observed with the DIC system. The aim of this first step was to simultaneously implement a DIC procedure on this simplified shape, build an associated numerical Fluid-Structure Interaction model and validate this model versus the experimental results. Although working on a non-biofidelic phantom geometry

could be a limitation, this validation procedure could be extended to more patient-specific shapes and different materials. Indeed, it is sufficient to identify the Region of Interest (ROI), the material properties and the rheological parameters to apply this procedure (QINGZHUO et al., 2019; YU et al., 2010).

The MatchID DIC interpolation procedure of the numerical mesh already exists for Finite Element software such as Ansys or Abaqus. In the framework of this study, this procedure was adapted to COMSOL Multiphysics. Studies involving validation methods based on numerical results have mainly concerned precisely controlled mechanical testing on samples with straightforward geometric shapes (LAVA et al., 2010; LAVA et al., 2020; ROHE et JONES, 2022; ROSSI et al., 2015). This study performed on a Y-shaped artery was aimed at identifying and refining the visualisation of the ROI and making it suitable for the numerical analysis through the use of markers. When this procedure was performed with the Fluid-Structure Interaction problem (KAZUHIRO et al., 2022), the ROI was also a straightforward geometric shape requiring no specific markers for a spatial interpolation of the numerical data. Moreover, the validation method presented could be applied to wide range of studies involving COMSOL Multiphysics computational modelling and MatchID DIC experimental measurements.

3.4.4 Conclusion

An *in vitro* experimental set-up on polymeric phantom arteries was implemented for the development of a mechanical characterisation device of intracranial aneurysm wall. The aneurysm wall strains and displacements induced by the DDP were measured through Digital Image Correlation system. The phantom arteries applied in this study were manufactured using injection moulding and Stereolithography (SLA) 3D printing techniques. As each method presented limitations, to overcome these latter a computational model associated with the experimental study was developed in support for dimensioning the phantom arteries. The aim of this study was to develop an original procedure to validate a Fluid-Structure Interaction numerical model based on the Finite Element method versus the experimental results. The original validation procedure was applied for both materials of the phantom arteries testifying the reliability of the method.

The COMSOL Multiphysics numerical model was validated versus experimental DIC results. This model was used to investigate valuable insights and scientific challenges that the experimental study has yet to address. The influence of the thickness local assessment on the aneurysm and the DDP locations were studied. Furthermore, the complexity of the experimental study could be increased with the study of more complex and patient-specific artery shapes or adding heterogeneity to the arterial wall. An associated computational model could also be developed to extend the study and the presented validation procedure could be applied to these cases. This both digital and experimental investigation of the DDP was an essential step prior the *in vivo* animals testing. The device application will be coupled

with numerical study leading to the aneurysm wall mechanical characterisation through inverse analysis.

3.5 Résumé des principaux résultats et perspectives

Le DDPAn a été calibré et testé à travers une étude expérimentale sur des artères fantômes présentant un AI sacculaire au niveau d'une bifurcation artérielle. De faibles déplacements de la paroi anévrismale (générés par le DDPAn) ont pu être mesurés et quantifiés par l'intermédiaire d'un système de stéréocorrélation, et ce malgré la courbure de celle-ci sur le dôme anévrismal. Les déplacements ont ensuite été convertis en déformations. La mise en évidence de l'efficacité du DDPAn et les premiers résultats de cette étude ont été réalisés dans un environnement simplifié par rapport à un environnement *in vivo*. Ceci a permis de faciliter l'utilisation du DDPAn et l'analyse des données mesurées dans cette phase de preuve de concept.

En parallèle de l'étude expérimentale, un modèle numérique était nécessaire pour apporter une aide au dimensionnement des artères fantômes (chapitre 4). Ce modèle a été développé puis validé grâce à une procédure originale permettant la comparaison efficace entre les résultats numériques du modèle IFS et ceux expérimentaux de la DIC. La procédure de validation a pu être répétée avec succès sur des artères fantômes fabriquées avec différents procédés. Des procédures de validation de modèles numériques par rapport à la DIC existent déjà, mais ces développements ont permis d'apporter une approche supplémentaire à l'état de l'art en ajoutant une fonctionnalité de comparaison entre COMSOL Multiphysics et MatchID. Le fait de valider un modèle IFS avec une visualisation 3D sur une surface non plane constitue un apport essentiel.

L'influence de la position du DDPAn dans l'anévrisme sur la déformation engendrée a été mise en évidence : il s'agit d'un paramètre important dans l'utilisation *in vitro* et *in vivo* du DDPAn. Ce type d'information, couplé à la procédure de validation développée, est un élément important pour une extension future de l'étude *in vitro*. En effet, si une zone d'étude peut être isolée au niveau du dôme anévrismal, il est tout à fait possible à présent d'étendre cette expérimentation *in vitro* à des artères présentant une géométrie patient-spécifique. Un modèle numérique de l'étude pourrait également être développé et validé à l'aide de la procédure mise en place. L'utilisation de modèles numériques en complément de l'étude *in vitro* permettrait de multiplier les configurations d'étude en considérant numériquement plusieurs positions du DDPAn.

CHAPITRE 4

Expérimentation *in vitro* du dispositif de déformation de la paroi anévrysmale sur artère fantôme : aide au dimensionnement de l'artère par approche numérique

Sommaire

4.1	Introduction	62
4.2	Design of a polymeric cerebral aneurysm based on numerical modelling for the development of an aneurysm mechanical characterisation device (<i>publié en 2023</i>)	63
4.2.1	Introduction	65
4.2.2	Materials and Method	66
4.2.2.1	Overview of the experimental deformation device modeled	66
4.2.2.2	Numerical modelling of the deformation device operation	68
4.2.2.3	Towards the computational model validation versus the experimental results	72
4.2.3	Results	73
4.2.3.1	Validation of the computational models in relation to the experimental results	73
4.2.3.2	Highlighting of the the aneurysm wall deformation related to the device and of the most solicited area	73
4.2.3.3	Support for dimensioning the phantom artery	74
4.2.3.4	Study of the influence of the deformation device location	78
4.2.4	Discussion	81
4.2.5	Conclusion	85
4.3	Résumé des principaux résultats	85
4.4	Perspectives de l'expérimentation <i>in vitro</i> et apports futurs du numérique	86

4.1 Introduction

Comme expliqué au paragraphe 3.2.1, la reproduction des conditions d'utilisation *in vivo* reste complexe et l'environnement *in vitro* a été simplifié sur plusieurs aspects. En particulier, l'artère fantôme présente une géométrie simplifiée et surdimensionnée pour favoriser la manipulation du DDPAN dans l'anévrisme et la visualisation de l'effet de la pulsation. L'épaisseur et la rigidité de la paroi artérielle ont quant à elles été choisies afin d'être le plus proche possible de celles d'un tissu natif. Une épaisseur comprise entre 200 μm et 600 μm est ainsi visée pour la paroi anévrismale (COSTALAT et al., 2011 ; C. LEE et al., 2013a). Le module de Young doit, quant à lui, être compris entre 0.4 MPa et 1 MPa (ALASTRUEY et al., 2007 ; MONSON et al., 2005 ; TORII et al., 2008). L'atteinte de ces objectifs se trouve être entièrement déterminée par les limitations techniques des méthodes de fabrication de cette étude : l'impression 3D (permettant d'atteindre des modules de Young compris entre 1 MPa et 1.6 MPa et une épaisseur minimale de la paroi de 600 μm) et le moulage par injection (permettant d'atteindre un module de Young dans la gamme ciblée mais pas une épaisseur homogène de 600 μm sur l'ensemble de la structure, collaboration avec le lycée professionnel Hector Guimard de Lyon). L'artère "parfaite" en termes de rigidité et d'épaisseur étant irréalisable, il est nécessaire de trouver le meilleur compromis entre ces deux paramètres compte tenu des limitations des techniques.

L'utilisation du modèle numérique de l'étude *in vitro* a permis de répondre à cette problématique. À partir de la géométrie de l'artère, il a été possible de faire varier numériquement les paramètres d'épaisseur et de rigidité en considérant plusieurs couples épaisseur/rigidité atteignables expérimentalement toutes techniques confondues. Pour chaque couple de paramètres, les déplacements et les déformations de la paroi anévrismale ont été déterminés. Il s'agit alors d'identifier quel couple offre le meilleur compromis pour atteindre des déformations maximale de la paroi, qui soient détectables à la fois par les caméras haute résolution de la stéréo-corrélation et par l'imagerie clinique envisagée pour l'utilisation *in vivo*. De plus, la comparaison des résultats associés aux couples atteignables expérimentalement avec ceux, numériques, de l'artère "parfaite" en terme d'épaisseur/rigidité a permis d'identifier le meilleur compromis.

Par ailleurs, du fait de la flexibilité du cathéter angiographique, il est impossible pour l'expérimentateur de positionner avec précision le DDPAN dans la cavité anévrismale. Il y aura donc toujours une inconnue expérimentale pouvant être liée au défaut de normalité entre le DDPAN et la paroi et/ou à la distance de l'extrémité du DDPAN à la paroi. Or, comme cela a été également abordé dans le chapitre 3, la position du DDPAN dans l'AI a une influence sur la déformation engendrée. Afin de discuter ces incertitudes, le modèle numérique a permis d'étudier plusieurs positions du DDPAN et de quantifier l'influence de celles-ci sur la déformation.

Ce chapitre présente l'étude numérique qui a été menée pour dimensionner les artères fantômes afin de trouver le meilleur compromis épaisseur/rigidité et de quantifier l'influence de l'incertitude sur la position du DDPAn dans la cavité anévrysmale. Les méthodes d'implémentation du modèle numérique et les principaux résultats sont présentés sous la forme d'un article publié dans *SN Applied Sciences*.

4.2 Design of a polymeric cerebral aneurysm based on numerical modelling for the development of an aneurysm mechanical characterisation device (*publié en 2023*)

Auteurs : Jolan Raviol^a, Guillaume Plet^a, Hélène Magoaric^a, Cyril Paillet-Mattei^{a,b}.

Institutions :

a : École Centrale de Lyon, CNRS, ENTPE, LTDS, UMR5513, 69130 Écully, France.

b : ISPB-Faculté de Pharmacie, Université de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, France.

Journal : Publié dans *SN Applied Sciences* 5, 323 (2023), <https://doi.org/10.1007/s42452-023-05553-y>.

Abstract

Background : Intracranial aneurysm is a life-threatening pathology related to the arterial wall alteration. As yet there is no method capable of predicting rupture risk based on quantitative *in vivo* mechanical data. This work is part of a large-scale project aimed at providing clinicians with a non-invasive patient-specific decision support tool, based on the *in vivo* mechanical characterisation of the aneurysm wall. First, an original wall deformation device was developed on polymeric phantom arteries. These artery models were obtained by 3D printing and an injection moulding process, each one showing pros and cons of designs of a biofidelic phantom in terms of thickness and local stiffness.

Objective : A numerical modelling of this experimental study was built as a support for designing phantoms as design process choices and determining the geometrical and mechanical parameters of arteries.

Methods : A numerical Fluid-Structure Interaction model based on the finite element method was developed. Several wall thicknesses, mechanical properties and deformation device locations were considered.

Results : Regarding the 3D printed phantom artery, the numerical model demonstrated that a thin wall thickness should be emphasised instead of a low Young's modulus to reach a significant and experimentally observable strain. Regarding the injection moulded phantom, the results pointed to a locally reduced aneurysm thickness with a Young's modulus of 0.7 MPa for the strain analysis.

Conclusions : The numerical study provided helpful information regarding the scientific challenges of the experimental study. This work is the keystone of further animal studies and associated patient-specific models.

4.2.1 Introduction

Intracranial aneurysm (IA) is a structural and irreversible deformation of a cerebral artery wall. The estimated prevalence of unruptured intracranial aneurysm (UIA) is 2-5 % in the global population (RINKEL et al., 1998), which makes UIA a public health issue. The yearly IA rupture risk differs from 1 to 4 % in the carrier population (KASSELL et al., 1990). The IA rupture leading to subarachnoid haemorrhage has a fatality rate of 30-40 % (VAN GIJN et al., 2007). Among patients who have survived to this haemorrhagic stroke, 1 in 5 may be functionally dependent and even patients who obtain functional independence may have psychological and neurological sequelae (NIEUWKAMP et al., 2009; WILLIAMS et BROWN, 2013). When the aneurysm is detected casually by a routine examination with clinical imagery such as MRI, several factors must be considered by the clinician to identify the optimum approach to management. The risk of the IA rupture without intervention has to be compared to the risks associated with endovascular treatment or a surgical clipping (BROWN et BRODERICK, 2014). Several factors can be considered, either associated with the aneurysm (location, size, shape, presence of multiple lobes), or associated with the patient (age, medical history, personal or family history of aneurysm) (BRODERICK et al., 2009; GARCÍA-RODRÍGUEZ et al., 2013; D. WIEBERS et al., 1981; D. WIEBERS et al., 1987). Recommendations are mainly based on qualitative expert opinion and guidelines, most of which are in agreement that patients with large UIA and those who are asymptomatic should be considered for interventional treatment (ZUCCARELLO, 2001). There is nevertheless no consensus about the optimum management of all other kinds of aneurysms. There is currently no method to accurately predict the rupture risk based on the quantitative patient-specific determination of the aneurysm wall stress state. Most current studies focus on the numerical modelling of Fluid-Structure Interaction (FSI) (TORII et al., 2006, 2007, 2009) that considers several anatomical variations and sizes of aneurysm and the brain circulatory system (ALASTRUEY et al., 2007; MONSON et al., 2005). Experimental investigations of UIA mechanical characterisation have been done only on *ex vivo* tissue samples and measured the rheological behaviour of the arterial wall using uniaxial tensile tests (BRUNEL et al., 2018; ROBERTSON et al., 2015), biaxial tensile tests (SANCHEZ, 2012) and indentation tests (SIGNORELLI et al., 2018).

Investigating the mechanical behaviour of aneurysmal tissue *in vivo* is mandatory to improve the understanding and management of UIAs. This work forms an essential component of a large scale project that focuses on this topic. The purpose of this project is to provide a non-invasive patient-specific decision tool to clinicians to predict the aneurysm rupture from a standard clinical image. Artificial Intelligence (AI) (machine learning algorithm) based on the *in vivo* mechanical characterisation of the aneurysm wall is used to estimate a rupture criterion. The mechanical properties of the UIA wall is determined using an experimental arterial wall deformation device coupled with a medical imaging system. The anatomical image of the deformed aneurysm is numerically processed to quantify the aneurysm wall

stress state by inverse analysis. The device is tested using *in vitro* studies and *in vivo* studies (on small animals) and the results will be the keystone of the AI analyses. In the first step, the deformation device was calibrated on an experimental study with an artificial phantom artery. The main objective of this calibration step was to determine the device parameters such as flow rate to achieve an observable and significant experimental deformation of the aneurysm. For practical reasons, emphasis was placed on working on a phantom artery instead of an *ex vivo* sample. Hence, the most critical element was to obtain an artificial artery with an arterial wall thickness and stiffness close to those of human arteries. The targeted values were in the range of 0.4-1.6 MPa for the aneurysm local stiffness (QINGZHUO et al., 2019) and in the range of 200-600 μm for the aneurysm wall thickness (COSTALAT et al., 2011; C. LEE et al., 2013a). This work explores the techniques available in this study to fabricate the phantom artery from a CAD file. 3D printing using carefully chosen material was used, as it has been shown to be the most useful technique for creating phantom arteries in biomedical and pre-surgical studies (DIAS RESENDE et al., 2021; QINGZHUO et al., 2019; VALLÉE et al., 2021). The Polyjet and the Stereolithography (SLA) 3D printing techniques were tested with the associated materials (STEPNIAK et al., 2020). Moreover, the phantom artery was also fabricated using an injection moulding technique. It was challenging with these methods to design a biofidelic artery in terms of mechanical properties and wall thickness. Due to their respective technical limitations, none of the techniques cited allowed obtaining a perfectly accurate patient-specific artery with an aneurysm.

To overcome these technical limitations, a numerical model associated with the experimental study was developed. This model helped to address the following problem statements : (1) if the 3D printing techniques were applied, should the experimenter emphasised the lowest artery wall thickness (obtained with SLA 3D printing) or the lowest local stiffness (obtained with Polyjet 3D printing) ?; (2) if the injection moulding was applied, can the problem of heterogeneous thickness be overcome only with the local assessment of the patient-specific properties in the studied area only ?

Moreover, as it was impossible to precisely estimate the experimental location of the deformation device in the aneurysm, separately from the investigation of these techniques, the numerical model was used to quantify the sensitivity of the deformation device location in the aneurysm. The model helped to define a margin of error regarding immutable experimental criteria with the study of several deformation device locations and adjustments.

4.2.2 Materials and Method

4.2.2.1 Overview of the experimental deformation device modeled

The deformation device developed is a flux guidance system. It pumps out a miscible fluid (water for the experimental study, expected to be physiological liquid for the application to a living being) on the aneurysm wall that leads to its mechanical strain. The fluid flow

rate is controlled by a pump system (Harvard Apparatus, Standard PHD ULTRA™ CP Syringe Pump). The device was developed and calibrated on an experimental study with a polymeric artificial artery as a step prior to using an animal model. The deformation device was calibrated using a simplified Y-shaped of an artery with a bifurcation and a saccular aneurysm (figure 4.1). On the one hand, a simplified shape was chosen in order to avoid artefacts potentially related to a biofidelic arterial geometry. On the other hand, saccular aneurysms are responsible for most of the morbidity and mortality caused by subarachnoid haemorrhage and most frequently form in first and second order arteries originating from the cerebral arterial circle of Willis (VEGA et al., 2002). To facilitate the motion and the visualisation of the deformation device, the phantom artery had a diameter twice as large as that of the human cerebral artery diameter (8 mm instead of 4 mm, (PICCINELLI et al., 2012)). The aneurysm neck size studied was 8 mm, its height 12.5 mm and the aspect ratio (AR), 1.56 which was in line with the reported AR of ruptured aneurysms (DUAN et al., 2018). It was first essential to determine whether it was possible with the device to produce a significant deformation of the aneurysm even with an oversized artery. For these experiments, the extremities of the phantom artery were embedded in a tank containing water for the artery outer environment. The MatchID Digital Image Correlation (DIC) was used to measure, experimentally, the displacements and strains induced by the deformation device. The displacements were captured using two high-resolution cameras (Blackfly S USB3, Fujinon lens 50mm ; 2448*2048 pixels at 10FPS ; 5.0MP ; Sony IMX250 CCD ; Global Shutter ; Mono ; C-mount).

Fabrication of the phantom artery : techniques and materials

Regarding the 3D printing techniques, the phantom artery was designed using a the Formlabs SLA 3D printer with the elastic 50A Resin, while the Polyjet Stratasys J850™ Digital Anatomy™ 3D Printer was used with the GelMatrix. Regarding the injection moulding process, the Prevent Polyaddition Silicone FLUIDE FA5420N was used with a mould specially designed and built for the simplified shape of this phantom artery. Several tensile tests were experimentally performed on controlled Formlabs elastic 50 A resin tensile specimens. A Young's modulus mean value of 1.57 ± 0.16 MPa was found. For the Prevent Polyaddition Silicone FLUIDE FA5420N, a Young's modulus of 0.7 ± 0.04 MPa was found. A Young's modulus value of 1.1 MPa was provided by the Polyjet phantom artery supplier (GROUP, 2023). Each process presented a limitation regarding the reachable minimum wall thickness (SUPPORT, 2022 ; TECH-LABS, 2022). For the SLA 3D printer and the injection moulding, it was possible to adjust the Artery Body (AB) and the Aneurysm (A) wall thicknesses separately. The experimentally reachable mean values of the Young's modulus linked to the fabrication process are summarised in table 4.1 as is the Artery Body-Aneurysm (AB-A) thickness couple of the associated artery.

AB-A Thickness couple (μm)	Young's modulus (MPa)	Experimental Process
600-400	1.57 ± 0.16	SLA 3D printing
600-600	1.57 ± 0.16	SLA 3D printing
1500-400	1.57 ± 0.16	SLA 3D printing
1500-400	0.7 ± 0.04	Injection moulding
1500-1500	1.1	Polyjet 3D printing

TABLE 4.1 – Phantom artery mechanical and geometrical properties linked to the fabrication process in terms of Artery Body-Aneurysm (AB-A) thickness and the mean value of the Young's moduli experimentally identified.

4.2.2.2 Numerical modelling of the deformation device operation

The numerical model associated with the experimental study and computed with the finite element method was implemented on COMSOL Mutliphysics, specifically using the Fluid-Structure Interaction (FSI) module. The artery CAD geometry file and the pump parameters were used to implement the numerical modelling. The numerical model incorporated the phantom artery, the deformation device, the inner main flow in the artery representing the human blood flow, the flow pulsed by the device and the outer environment surrounding the artery. The numerical simulation was run for 20 phantom arteries encompassing the experimental arteries studied : 4 wall thicknesses for the couple Artery body-Aneurysm (AB-A) and 5 Young's moduli for each couple. It was also essential to consider different locations of the device into the aneurysm due to its flexibility. From one experiment to another, it was impossible to target the same deformation device location. However, it was essential to obtain a numerical range of results relating to it.

Numerical modelling of the phantom artery and the deformation device

Two main solid mechanics components were considered in the numerical modelling : the phantom artery with a geometry linked to the artery CAD file from the experimental study ; the deformation device corresponding to a cylindrical tube which delivered the fluid in the aneurysm. The artery COMSOL domain was imported from the associated STL file regarding the study considered. The deformation device domain was built using COMSOL geometry tools as a hollow cylinder with the appropriate length regarding the artery. Its location was defined regarding the impact area of the device pulsed flow (figure 4.1).

The artery inner radius was 4 mm and the deformation device's inner radius was 0.84 mm. An isotropic linear elastic material was associated with both elements which is a usual hypothesis in the literature (DI MARTINO et al., 2001 ; KARINO et al., 1993 ; C. LEE et al., 2013b ; TORII et al., 2008). The deformation device was a hollow PTFE cylinder with a Young's modulus of $E = 0.41$ GPa , a density of $\rho = 2160$ kg.m⁻³ and a Poisson's ratio of $\nu = 0.46$. The numerical model was built for the arteries with the following AB-A thickness

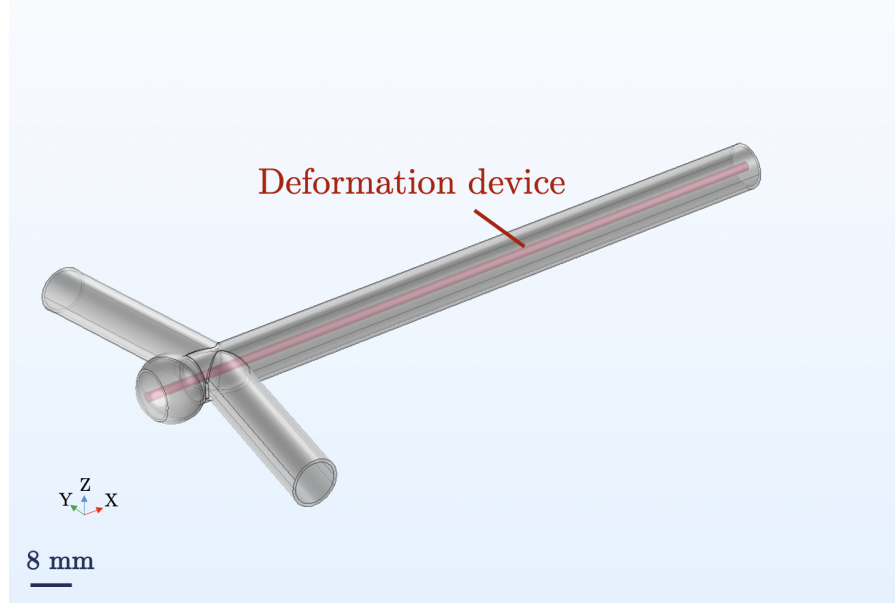


FIGURE 4.1 – COMSOL Mutliphysics numerical modelling of the deformation device and the phantom artery from the artery CAD file of the experimental study.

couples : 600-400, 600-600, 1500-400 and 1500-1500 μm ; for each couple, the following Young's moduli were considered : 0.2, 0.5, 1, 1.5 and 2 MPa. In each case, the Poisson's ratio was $\nu = 0.49$ to represent the quasi incompressibility of the human artery and the density was $\rho = 1350 \text{ kg.m}^{-3}$ (TORII et al., 2008). The 20 numerical models of phantom arteries encompassed the mechanical properties of the phantom arteries identified experimentally in the framework of this study. The formulation used in the structural mechanics module was the Lagrangian formulation (COMSOL, 2018).

Concerning the boundary conditions, the extremities of the artery body were embedded in the surrounding tank to fit with the experimental conditions and to mimic the cerebral environment. Once its position was defined, the movement of the deformation device was also inhibited while its extremities were embedded. Data processing after the model computation was performed in order to consider the displacements and strains induced by the fluid delivered through the deformation device only, without accounting for displacements and strains induced by the blood flow.

Regarding the exploitation of the results, the displacement norm and the strain norm were studied. The displacement norm was defined as :

$$\|\mathbf{u}\| = \sqrt{u_X^2 + u_Y^2 + u_Z^2}, \quad (4.1)$$

and the strain norm based on the the linear Green Lagrange strain tensor was defined as :

$$\|\underline{\underline{\varepsilon}}\| = \sqrt{\varepsilon_{XX}^2 + \varepsilon_{YY}^2 + \varepsilon_{ZZ}^2 + 2\varepsilon_{XY}^2 + 2\varepsilon_{XZ}^2 + 2\varepsilon_{YZ}^2}, \quad (4.2)$$

where $(\mathbf{x}, \mathbf{y}, \mathbf{z})$ is defined in figure 4.1.

Numerical modelling of the main flow and the deformation device flow

The experimental set-up included three main flow components. Firstly, a set-up replicating the outer environment of the artery : a steady liquid mass was poured in tank (Fluid 0). The phantom artery extremities were embedded in this tank. Secondly, a primary flow mimicking arterial blood flow (Fluid 1) was applied to the artery inlet. With the aim of simplifying the experimental set-up, this time-dependent boundary condition did not replicate a patient-specific flow profile. The profile of this steady flow included a one-second ramp function as loading phase before reaching a 500 mL/min flow rate (8 seconds experimentally maintained over time for this study). The maximum value of the associated parabolic flow velocity profile was 0.165 m/s accounting the artery diameter. Furthermore, this velocity value (accounting the oversized artery dimensions) closely matched the average blood speed measured in intracranial arteries (BOUVY et al., 2016; FARHOUDI et al., 2010; LIPSITZ et al., 2000; M. MATSUURA et al., 2018; PAPAIOANNOU et al., 2021; SINGHAL, 1973; ZARRINKOUB, 2015). Thirdly, a flow introduced directly into the aneurysm cavity through the device (Fluid 2). A flow rate of 150 mL/min was applied after the initial loading phase and the Fluid 1 stabilisation for a 6 seconds pulse. This value was based on equipment capabilities, particularly the syringe pump, and was selected to induce a visible deformation of the aneurysm wall and be detected by the DIC system. The flow velocity associated was 1.15 m/s accounting the device diameter. For this experimental study, water was used for both the blood flow modelling (Fluid 1) and the device pulsated flow (Fluid 2).

The three experimental flow components were numerically modelled and concatenated into two main fluid mechanics components : the liquid external environment which contain these whole set artery and deformation device assembly (Fluid 0), a fluid domain containing the main artery flow (Fluid 1) and the flow delivered by the deformation device (Fluid 2). For the latter, the following assumption was made : Fluid 1 and Fluid 2 were considered miscible and could be defined as a unique flow domain with the solid deformation device boundaries separating the two flows and defining two different inputs.

All the fluid mechanics elements were defined as an incompressible laminar flow (COMSOL, 2023; KARINO et al., 1993; C. LEE et al., 2013b) according to the following Navier-Stokes equations :

$$\rho \frac{\partial \mathbf{u}_{fluid}}{\partial t} + \nabla \cdot \eta (\nabla \mathbf{u}_{fluid} + (\nabla \mathbf{u}_{fluid})^T) + \rho (\mathbf{u}_{fluid} \cdot \nabla) \mathbf{u}_{fluid} + \nabla p = \mathbf{F}, \quad (4.3)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{u}_{fluid} = 0. \quad (4.4)$$

With the velocity field, \mathbf{u}_{fluid} , the density, ρ , the dynamic viscosity, η , the pressure, p and a body force term such as gravity, \mathbf{F} . Water was associated with all the fluid domains with $\rho = 1000 \text{ kg.m}^{-3}$ and $\eta = 0.001 \text{ Pa.s}$. The external fluid environment was defined as a still

flow with a null inlet and outlet speed. To be close to the experimental conditions and applied flow rates, the main artery inlet flow rate was 500 mL/min, the deformation fluid flow rate was 150 mL/min. The schematic layout of the developed numerical model developed is displayed in figure 4.2.

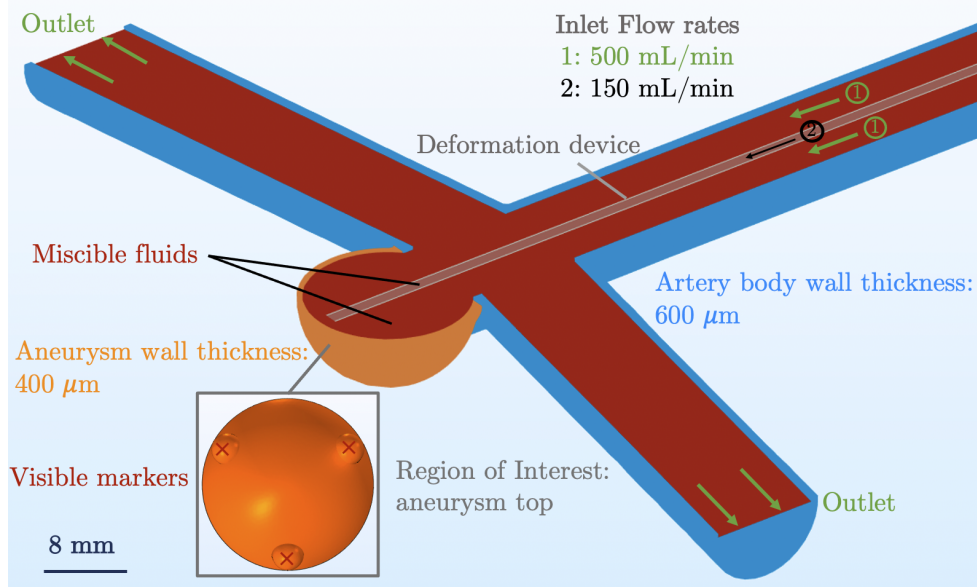


FIGURE 4.2 – Schematic layout of the COMSOL numerical model : miscible fluids and associated flow rates of the fluid mechanics elements, simplified Y-shaped of the phantom artery with a AB-A thickness couple of 600-400 μm . Visible markers in the Region of Interest (ROI) were used in the validation procedure.

Numerical modelling of the interaction between the deformation device flow and the aneurysm wall

To capture the interaction between the fluid and the solid structure, Fluid-Structure Interaction (FSI) multiphysics coupling was used combining the fluid flow with structural mechanics. The FSI couplings appeared on the inner wall of the artery (the boundaries between the fluid and the solid). No interactions between the flow and the device outer boundaries were considered. An arbitrary Lagrangian-Eulerian (ALE) method was used to combine the fluid flow formulation using an Eulerian description with a solid mechanics formulation using a Lagrangian description (COMSOL, 2018, 2023 ; DI MARTINO et al., 2001 ; KARINO et al., 1993 ; C. LEE et al., 2013b ; TORII et al., 2008).

The fluid flow was described by Navier-Stokes equations (4.3) and (4.4), which provided a solution for the velocity field $\mathbf{u}_{\text{fluid}}$. The total force exerted on the artery inner wall boundary was :

$$\mathbf{f} = \mathbf{n} \cdot [-p\mathbf{I} + (\eta(\nabla\mathbf{u}_{\text{fluid}} + (\mathbf{u}_{\text{fluid}})^T) - \frac{2}{3}\eta(\nabla \cdot \mathbf{u}_{\text{fluid}})\mathbf{I})], \quad (4.5)$$

where \mathbf{n} denotes the inward normal to the boundary, p pressure, η the dynamic viscosity for the fluid, and $\underline{\underline{I}}$ the identity matrix. The one-way coupled models solved sequentially for the fluid flow, computed the load from (4.5), and then applied it in the solution for the solid displacement. The fluid flow was solved with a time dependent study : the main artery flow was computed for a 8 seconds flow, the catheter flow was considered as a 6 seconds flow speed disruption in addition to the main flow at a controlled and well known time.

4.2.2.3 Towards the computational model validation versus the experimental results

Modelling of the experimental deformation device locations

To model the experimental uncertainty of the deformation device location, a set of locations was considered : each initial location of the device led to a specific mechanical stress area (figure 4.3). For each location shown in figures 4.3a, 4.3b and 4.3c the study was performed for distance D between the deformation device exit and the artery wall equal to 1 mm and 1.5 mm. For the location shown in figure 4.3d, the angle θ was defined in relation to the normal axis of the central location ; 0.5° and 0.8° angles were studied for an identical deformation device length inserted in the artery/aneurysm (associated with a deviation of the device tip of 1.2 mm and 1.9 mm compared to the initial central location, respectively). Due to the deviation of the deformation device, the arterial wall distance D was therefore smaller than 1 mm in relation to the angle studied.

Development of an original validation method

An original procedure was implemented to validate the COMSOL Multiphysics computational model in relation to the MathID DIC experimental results. For each experimental test series of the device on a phantom artery, several specific computational models were built to unfold the device location experimentally identified. Variable locations and distances to the aneurysm wall were considered as embodied in the previous section. The mesh coordinates and associated displacements of the aneurysm top area were extracted from the numerical study. This Region of Interest (ROI) can be seen in figure 4.2. This area was defined in relation to the experimental DIC zone visualised. These data were processed on the initial experimental correlated image, with a spatial calibration performed using experimentally and numerically visible markers on the area (figure 4.2). The strain computation was performed on the newly built correlated area based on the numerical data and compared with the experimental results.

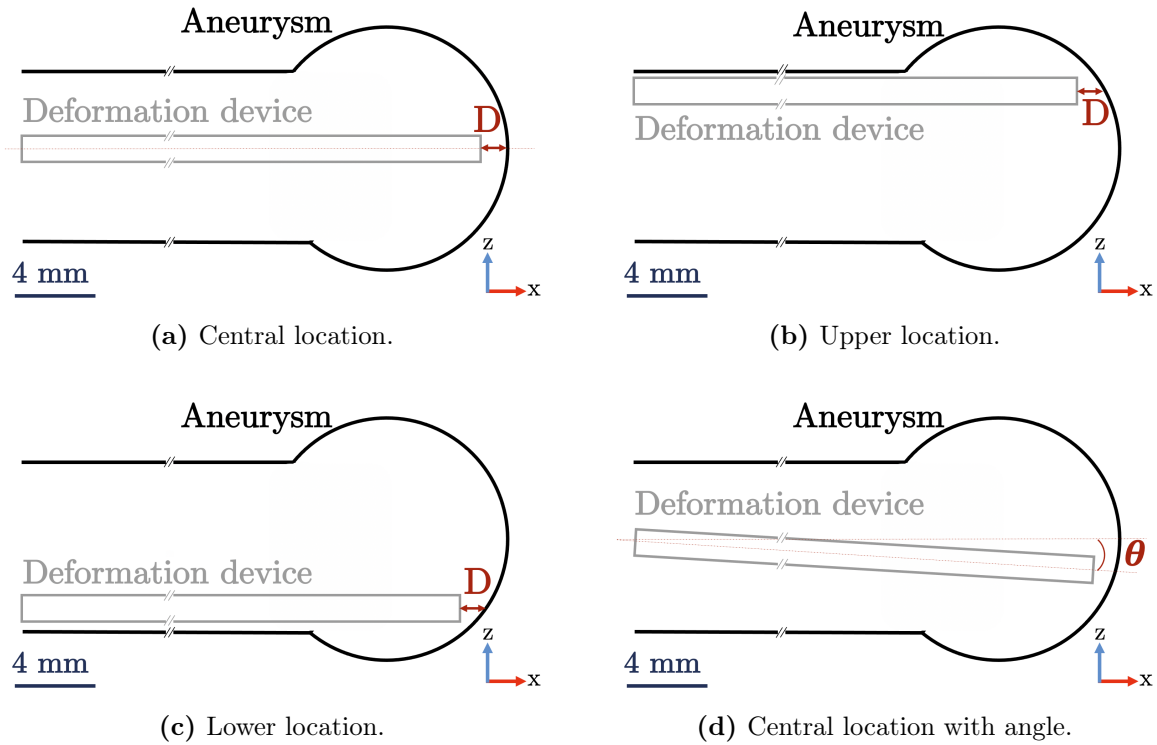


FIGURE 4.3 – The deformation device locations leading to various sollicitations of the aneurysm wall, studied to model the experimental uncertainties.

4.2.3 Results

4.2.3.1 Validation of the computational models in relation to the experimental results

The results for the device tests performed on an injection moulded phantom artery are shown in figure 4.4. The mesh displacements were well conserved after building a correlated area based on these data ; the experimental strain norm was merged with the results from several deformation device locations considered numerically. This procedure was applied on both the SLA and injection moulded phantom arteries. The results led to the validation of the computational model.

4.2.3.2 Highlighting of the the aneurysm wall deformation related to the device and of the most solicited area

For further *in vivo* studies, it was essential to determine if the influence of the deformation device was significant in terms of displacements and strains of the aneurysm wall compared to the main flow. The displacement norm is shown in figure 4.5 for an AB-A thickness couple of 600-400 μm with a Young's modulus of 1.5 MPa, a central location of the deformation device and a 1 mm distance to the arterial wall. The flow parameters were outlined in 4.2.2.2. The influence of the device was highlighted with significant additional displacements compared to that of the main flow. The maximum aneurysm deformation was observed at its top, in

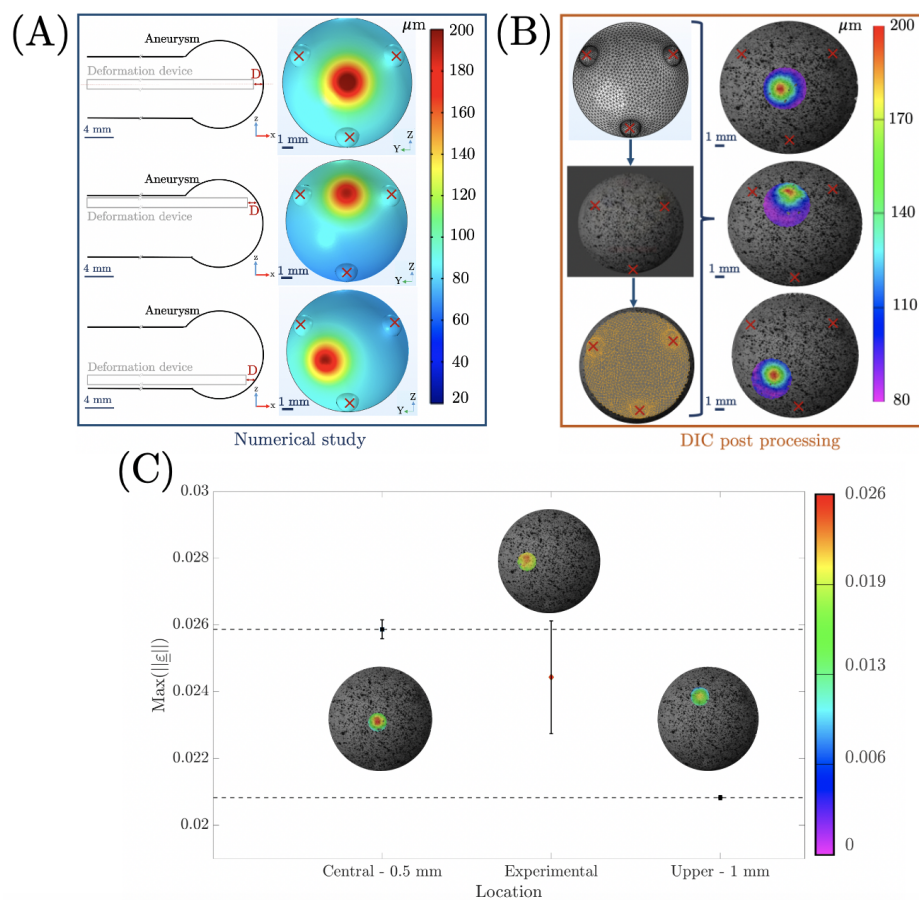


FIGURE 4.4 – Validation of the computational model based on the comparison of the strain norm with the experimental results on the aneurysm ROI. The results associated with the device tested on an injection moulded artery. (A) Displacements norm (μm) at the top of the aneurysm for several deformation device locations studied numerically to enfold the experimental location. (B) Numerical mesh data export used to build a correlated area on a DIC reference image : mesh spatial calibration based on visible marker locations on the reference image (left side). Displacement norm (μm) for each device location on the newly built correlated area : data retention in the procedure (right side). (C) Experimental strain norm enfolded with two deformation device locations considered numerically.

an area directly linked to the deformation device location. For the 20 simulations with the different AB-A thickness couples and Young's moduli, the same behaviour was observed and the same area was identified for the data extraction. This area was considered for each case study.

4.2.3.3 Support for dimensioning the phantom artery

The numerical model was used to address the issue of designing a phantom artery mimicking the *in vivo* characteristics of an aneurysm in terms of thickness and local stiffness. In particular, for the design of the phantom artery, it was necessary to identify the phantom artery, ensuring the judicious choice of the wall thickness and Young's modulus that was also

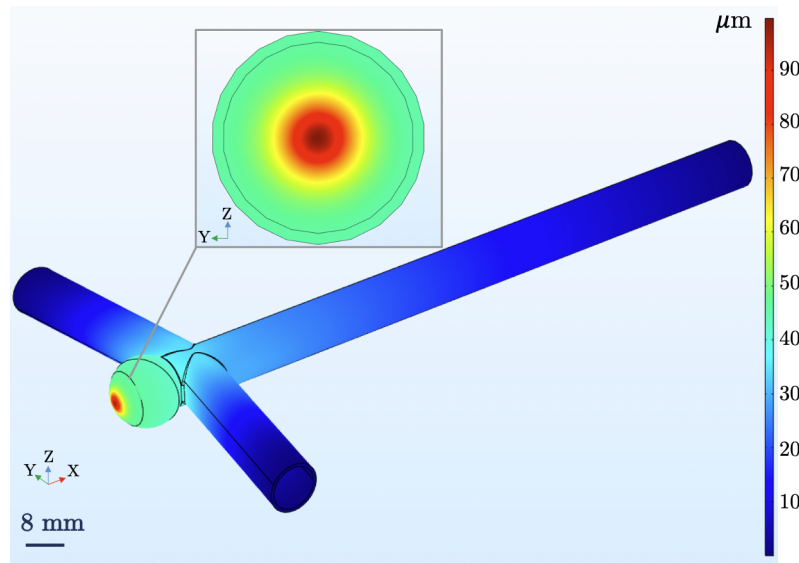


FIGURE 4.5 – Displacement norm (μm) of the arterial wall for a AB-A thickness of 600-400 μm , a Young's modulus $E= 1.5 \text{ MPa}$ and a deformation device central location : highlighting of the most solicited aneurysm area.

feasible regarding the technique applied and the material. The displacement vector norm and the strain tensor norm were considered in the core of the impact area associated with the deformation device location.

Estimating the best ratio thickness/local stiffness for the 3D printing application

3D printing is the technique most used to create phantom arteries in biomedical and pre-surgical studies (DIAS RESENDE et al., 2021 ; QINGZHUO et al., 2019 ; VALLÉE et al., 2021) : the Polyjet and the Stereolithography (SLA) 3D printing techniques were applied experimentally with the associated materials (STEPNIAK et al., 2020). The objectives were to determine whether the device had a significant influence in terms of displacements and strains for each phantom artery and identify a displacement/strain range linked to the technique and material. Experimentally, with the Formlabs SLA 3D printer and the elastic 50A Resin, it was possible to reach an AB-A thickness of 600-600 μm and a Young's modulus of 1.57 MPa (SUPPORT, 2022). With the Polyjet Stratasys J850™ Digital Anatomy™ 3D Printer and the GelMatrix, it was possible to reach an AB-A thickness of 1500-1500 μm and a Young's modulus of 1 MPa (TECH-LABS, 2022). The numerical study performed on these thickness couples covered these characteristics. The results of the maximum displacement norm and strain norm in the area of interest for these arteries are shown in figure 4.6.

For both thickness couples, it was possible to identify a deformation of the aneurysm due to the device in addition to the main flow. Nevertheless, the highest displacement/strain norms were reached with the SLA phantom artery compared to the Polyjet phantom artery. For an AB-A thickness couple of 1500-1500 μm , the Young's modulus should be at least around 0.5 MPa to have displacement and strain norms equivalent to the SLA phantom artery :

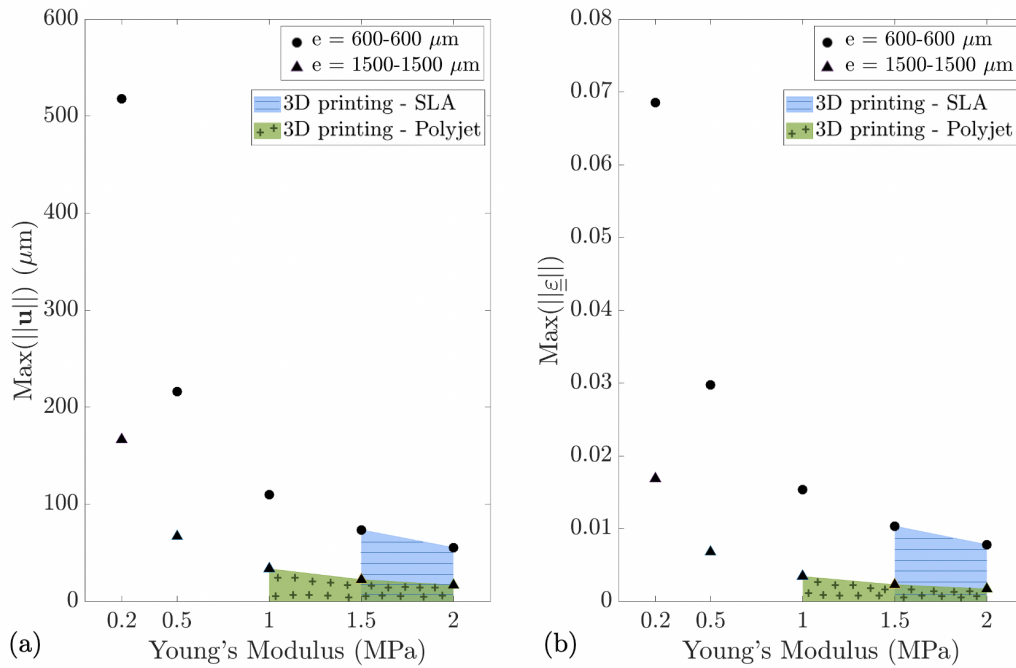


FIGURE 4.6 – (a) Displacement norm (μm) and (b) strain tensor norm for 600-600 μm and 1500-1500 μm phantom artery with variable Young’s modulus (MPa) : ranges associated with the SLA and Polyjet 3D printing techniques.

this was experimentally impossible with the techniques applied. To reach the highest displacements and strains in the impact area it was necessary to favour a thin thickness couple (600-600 μm) and therefore the Formlabs SLA 3D printer and the elastic 50A Resin.

Local assessment of the thickness : benefits of the injection moulding application compared to the 3D printing

As previously indicated in section 4.2.1, the Young’s modulus values targeted were in the range of 0.4-1.6 MPa (QINGZHUO et al., 2019) in order to be close to human local stiffness. In the experimental study, with the injection moulding process and the Prevent Polyaddition Silicone FLUIDE FA5420N it was possible to reach a Young’s Modulus around 0.7 MPa but it was technically impossible to ensure a constant artery wall thickness : the AB-A thickness couple was 1500-400 μm . With the Formlabs SLA 3D printer and the elastic 50A Resin it was possible to reach an AB-A thickness couple of 600-400 μm and a Young’s modulus of 1.57 MPa. The objective was to identify whether it was relevant to locally adjust the aneurysm wall thickness in terms of reachable displacements and strains and determine a range associated with each techniques. The numerical study was performed on phantom arteries with AB-A thickness couples of 1500-400 and 600-400 μm and with a Young’s modulus between 0.2 MPa and 2 MPa covering the experimental range.

It was also relevant to numerically compare the injection moulding phantom artery to a theoretical phantom artery, impossible to obtain with the techniques applied in the

experimental study presented. This theoretical artery had an AB-A thickness couple of 600-400 μm and a Young's modulus of 0.5 MPa, which would be the phantom artery with properties closest to human ones. The displacement and strain norms associated with each case are shown in figure 4.7 with the associated ranges.

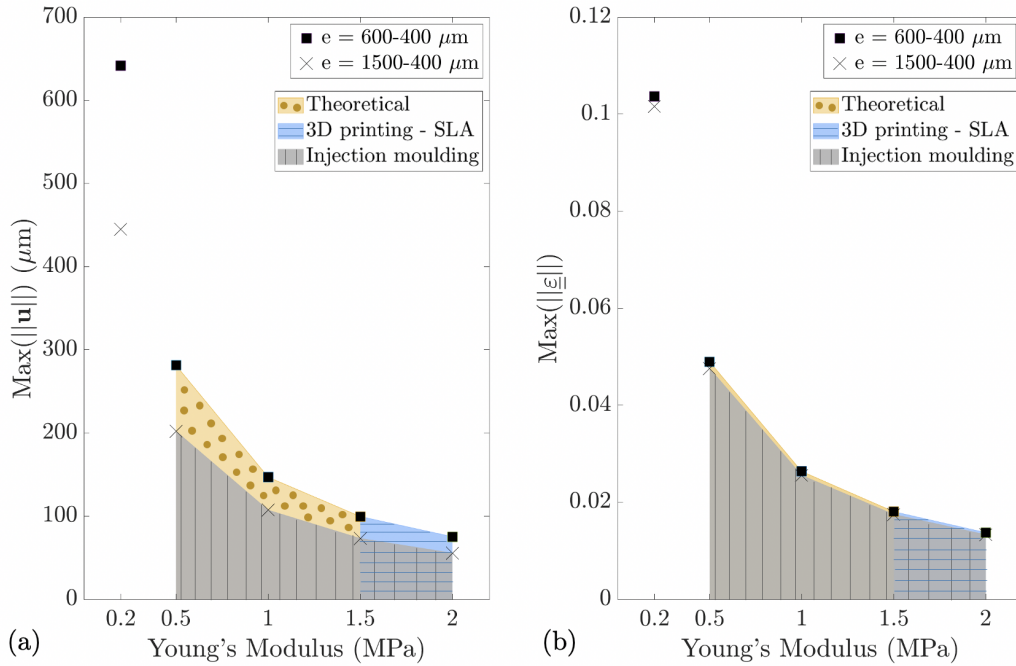


FIGURE 4.7 – (a) Displacement norm (μm) and (b) strain tensor norm for 600-400 μm and 1500-400 μm phantom artery with a variable Young's modulus (MPa) : local assessment of the aneurysm wall thickness.

Regarding the injection moulded artery, the deformation of the aneurysm due to the device in addition to the main flow was significant, with a maximum displacement norm around 200 μm in the core of the area solicited. The displacement and strain norms were higher than those observed for the phantom artery printed using Formlabs SLA 3D. The comparison with the theoretical phantom artery was relevant. Regarding the displacement norm results, the maximum displacement norm in the core of the impact area for the theoretical phantom artery was higher than the injection moulded phantom artery and were not comparable. Nevertheless, regarding the strain norm results, the maximum strain norm in the core of the impact area was similar to the injection moulded artery with 2.8 % differences between the associated strain norms.

Overview of reachable displacements and strains for each design technique

The ranges of displacement and strain norms for the thicknesses reachable with Formlabs SLA or Polyjet 3D printers and injection moulding with the associated Young's modulus are summarised in figure 4.8. The higher displacement and strain norms were reached in the range covered by the injection moulded artery.

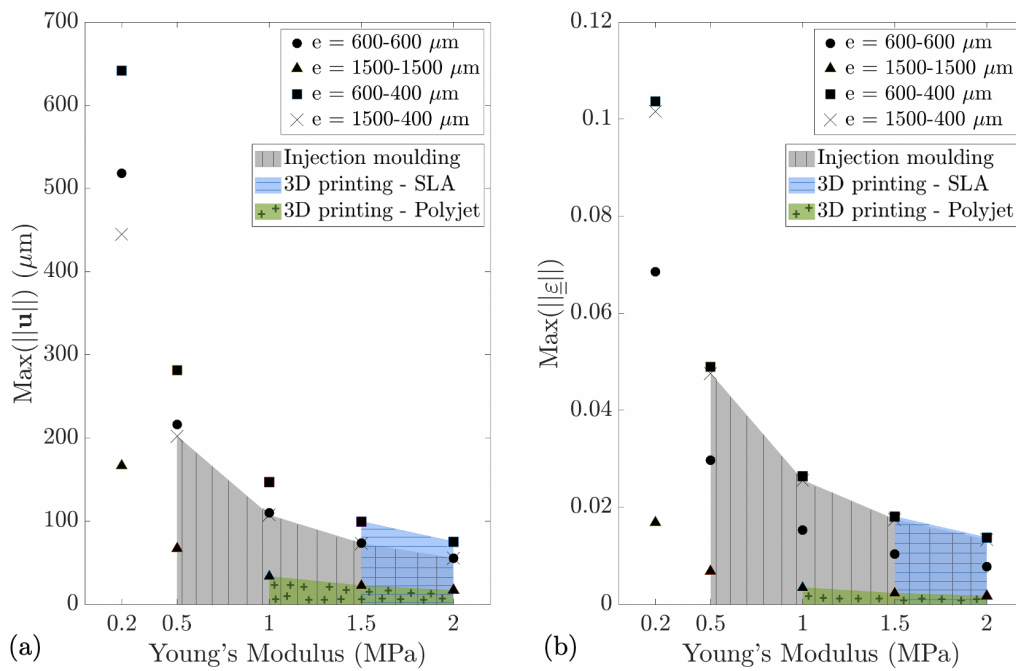
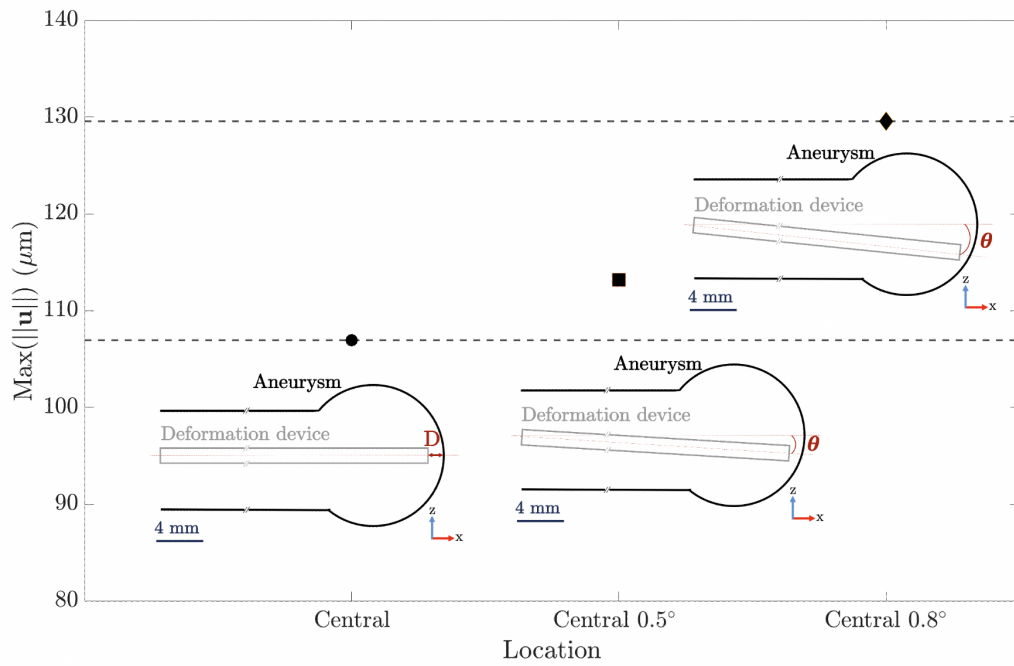


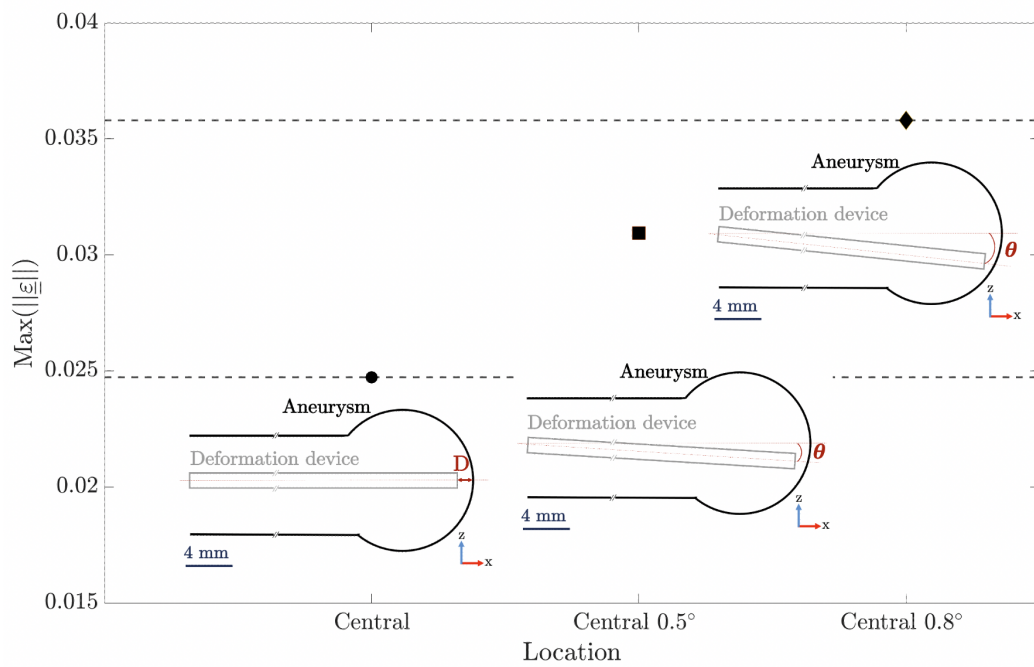
FIGURE 4.8 – (a) Displacement norm (μm) and (b) strain tensor norm of phantom arteries feasible with Formlabs SLA, Polyjet 3D printing and injection moulding.

4.2.3.4 Study of the influence of the deformation device location

Several adjustments of the device into the aneurysm were considered numerically to quantify the impact of the location on the displacements and strains induced. Due to the device's flexibility, it was indeed complex to precisely mimic and identify the experimental location of the deformation device. The aim was to define a displacement and strain range associated with the location variations. The study was done in the core of the impact area. The displacement norm regarding the angle of the deformation device to the normal axis for a central location of the deformation device is shown in figure 4.9a; the strain tensor norm for the same positions is shown in figure 4.9b. For each location of the deformation device, the same artery parameters were considered with an AB-A thickness couple of $600-400 \mu\text{m}$ and a Young's modulus $E = 1.57 \text{ MPa}$: these parameters were linked to the SLA phantom artery but could be extended to the other phantom arteries. For an identical deformation device length inserted in the artery/aneurysm, the displacement value was between $108 \mu\text{m}$ for a central location without an angle and almost $130 \mu\text{m}$ with an angle of 0.8° . The same tendency was observed with the strain tensor norm with a minimum value around 2.5% for a central location with no angle and a maximum value of 3.6% with an angle of 0.8° . For an identical deformation device length inserted in the artery/aneurysm, it was thus possible to quantify the influence of this angle on the mechanical load of the aneurysm wall.

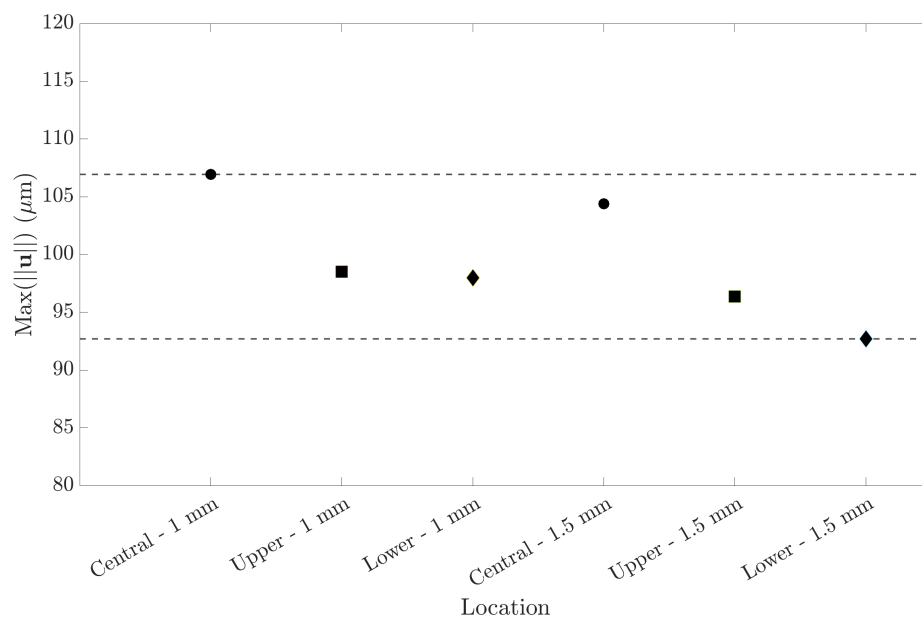


(a) Total displacement (μm) versus deformation device angle.

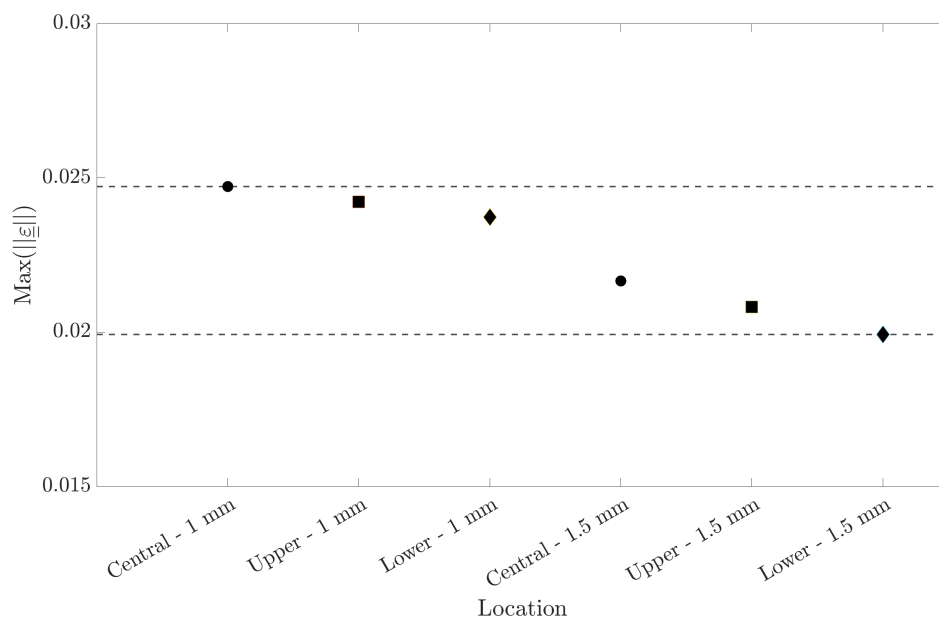


(b) Strain tensor norm versus deformation device angle.

FIGURE 4.9 – Displacements (μm) and strain tensor norm of the arterial wall for an AB-A thickness of 600-400 μm and a Young's modulus $E= 1.5 \text{ MPa}$ versus the deformation device angle.



(a) Total displacement (μm) versus deformation device location.



(b) Strain tensor norm versus deformation device location.

FIGURE 4.10 – Displacements (μm) and strain tensor norm of the arterial wall for an AB-A thickness of 600-400 μm and a Young's modulus $E=1.5\text{ MPa}$ versus the deformation device location.

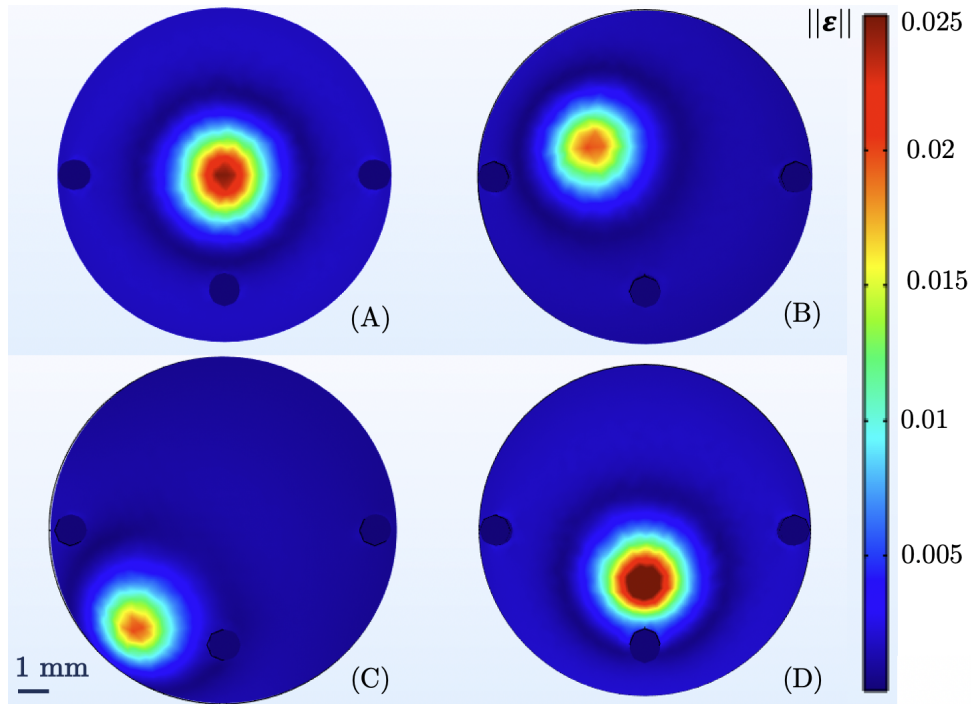


FIGURE 4.11 – Strain tensor norm regarding the deformation device location for a Young’s modulus of $E = 1.57$ MPa, $D = 1$ mm and $\theta = 0.5^\circ$. (A) Central location, (B) Upper location, (C) Lower location, (D) Central location with angle.

For the lower and upper locations of the deformation device, the displacement norm regarding the device location is shown in figure 4.10a; the strain tensor norm for the same locations is shown in figure 4.10b. For each location, two distances between the deformation device exit and the arterial wall were considered : 1 mm and 1.5 mm. The figure 4.11 condenses the strain tensor norm results for each location and $D = 1$ mm.

Regarding the 8 models considered, the maximum displacement value in the core of the impact area was $108 \mu\text{m}$, the minimum was $93 \mu\text{m}$. The maximum strain tensor norm in the same conditions was around 2.5 % and the minimum 2 %. These simulations allowed to defining confidence limits for each experimental analysis. For known conditions and parameters of the experimental study, it was possible to observe differences in the displacements and strains induced due to the location of the device.

4.2.4 Discussion

3D printing is commonly considered as the most used and useful technique for creating phantom arteries in biomedical and pre-surgical studies (DIAS RESENDE et al., 2021; QINGZHUO et al., 2019; VALLÉE et al., 2021). Thus, the Polyjet and the SLA 3D printing techniques were first applied experimentally with the associated materials (STEPNIAK et al., 2020). Regarding the latest improvements in the 3D printing of a surgical phantom, the Polyjet 3D printer was mainly used for mimicking aorta and cardiac tissues (LINDQUIST

et al., 2021) and not for cerebral arteries. These phantom arteries are mostly used for surgical training and flow modelling without necessarily the aim of targeting a biofidelic local stiffness. As expressed in (HIGGINS et al., 2022), in the 3D printing of a surgical phantom the artery thickness is a critical issue and has an influence on the artery's mechanical response. With the SLA 3D printer it was possible to reach thin AB-A thickness couples such as 600-400 μm or 600-600 μm and a Young's modulus around 1.5 MPa (SUPPORT, 2022). With the Polyjet 3D printer it was possible to reach a lower Young's modulus of 1.1 MPa with a higher AB-A thickness couple of 1500-1500 μm (TECH-LABS, 2022). The aim was to identify whether with a simplified flow and a monitored pulse from the deformation device, it was possible to observe the displacements and strains of the aneurysm wall induced and to define a range associated with each technique. The numerical analyses of the displacements and strains highlighted that the mechanical load associated with the deformation device flow overshadowed that associated with the main flow. This load was also maximal in the aneurysm area compared to the other surfaces in the artery body.

In this numerical study, the displacement/strain range associated with the SLA phantom artery was higher than that associated with the Polyjet phantom artery. Nevertheless, with an homogeneous distribution of the artery wall thickness, this effect observed was expectable. Indeed, the aneurysm wall deformation was a combination of tension and bending of the wall. The stiffness in tension is proportionally of both wall thickness and Young's modulus ("Stiffness — an unknown world of mechanical science?", 2000) while in bending it is linearly dependant on Young's modulus and proportional to the 3rd power of the thickness. Thus, the effect of the device was predominant with the lower thickness couple associated with the SLA phantom artery. In the framework of the experimental study, the aneurysm deformation was studied using the MatchID Digital Image Correlation (DIC) system. Based on the numerical results, the SLA phantom artery should be emphasised to ensure capturing the aneurysm deformation with the DIC system. Moreover, the Formlabs SLA 3D printer and the elastic 50A Resin ensured the transparency of the phantom artery and allowed fabricating a complex shape with marked tortuosity. It could be experimentally interesting to visualise the deformation device location in the aneurysm and test its behaviour with a patient-specific shape using this 3D printing technique.

Although injection moulding has seldom been used in bio engineering compared to 3D printing, it was investigated to fabricate the phantom artery to benefit from the properties of silicone. Indeed, it allowed reaching a local stiffness closer to the properties of human arteries (C. LEE et al., 2013a; QINGZHUO et al., 2019). To overcome technical difficulties concerning the thickness heterogeneity, the influence of the local variation thickness was also investigated : the aim was to determine if the thickness of the artery could be significantly lowered on the aneurysm wall compared to the artery body. Indeed, with the injection moulding technique, a 400 μm thickness was not ensured for the entire artery. The aim of the study was to identify if the behaviour of a phantom artery with an AB-A thickness couple of 1500-400 μm (feasible with injection moulding) was comparable to a phantom artery

with an AB-A thickness couple of 600-400 μm with a Young's modulus between 0.5 and 1 MPa (theoretical case not feasible with SLA 3D printing or injection moulding). The spatial variations of the material properties and thickness of a membrane were studied previously in (ZHANG et al., 2022); however, the framework and application of this study was extended to a more complex shape and an FSI problem. The displacement study in the core of the impact area showed that the two cases were not equivalent when the displacement norm was considered. For a 600 μm thickness of the artery body wall, the mechanical behaviour induced by the deformation device flow upstream of the aneurysm (in the structure studied at the crossing between the outlet arms and the aneurysm) was different for a 1500 μm thickness of the artery body wall. However, the two cases were equivalent in the strain study with very small differences.

When studying the strains studied in the artery analysis, it is not prohibitive to consider an artery with a thickness couple of 1500-400 μm instead of 600-400 μm . Moreover, the displacement/strain range obtained with the injection moulding was higher than that of the SLA 3D printer (AB-A thickness couples of 600-400 μm and a Young's modulus around 1.5 MPa). In the framework of the experimental study with the MatchID Digital Image Correlation (DIC) system, the injection moulded phantom artery should be emphasised when the aim is to reach the greatest deformation of the aneurysm. Nevertheless, the fabrication of a patient specific artery mould remained complicated : for these complex artery shapes the SLA 3D printer is the most appropriate. However, it was also intended to perform the testing of the deformation device coupled with the use of clinical imagery. The deformed aneurysm anatomical image will be processed numerically to quantify the aneurysm wall stress state by inverse analysis. The aim was to set the study in a real and plausible medical environment, without risk, before testing the deformation device on small animals on further studies. The Spectral Photon Counting Computed Tomography (SPCCT) was chosen to perform these studies. The spatial resolution of the SPCCT was around 200 μm (RIT et al., 2020) which was not reached with the SLA 3D printing displacement analyses. The use of the injection moulded artery appears more appropriate for this testing.

In addition to central location of the deformation device in the aneurysm, several locations were studied. Experimentally, the deformation device was positioned without a precise control of the solicited area which was visualised with the MatchID Digital Image Correlation (DIC). The experimental deformation device was modified to set the total length of the inserted device and to ensure a minimal distance of 1 mm to the aneurysm arterial wall. Due to the device's flexibility, it remained impossible to precisely repeat the deformation device location with the numerical modelling : several numerical locations were studied ; the cumulative mechanical load area contained the location of the experimental deformation device. It was also necessary to consider several distances to the wall : for each location, the distances of 1 mm and 1.5 mm were considered. As shown in figure 4.3a, 4.3b and 4.3c, the deformation device remained normal to the aneurysm wall in the central location but this was no longer the case for the lower and upper locations. For these locations, the flow behaviour of the

deformation device and its mechanical load on the aneurysm wall were different. This shows that the displacements and strains were lower for the upper and lower locations compared to the central location for distances of 1 mm and 1.5 mm to the arterial wall. The displacements and strains of the arterial wall were higher when the deformation device remained normal to the arterial wall (as shown in figures 4.10a and 4.10b). The interaction between the surrounding principal flow and the deformation device was not taken into account in the numerical model : for each location the deformation device was considered as steady with embedded extremities. Thus, this makes it all the more important to consider several device locations numerically in each comparison with the experimental results, as a movement of the deformation device linked to the flow was observed experimentally.

One case studied numerically was the addition of an angle to the central location as shown in figure 4.3d. With the different locations, it was noticed that without the deformation device normal to the aneurysm wall, the flow behaviour was different and the displacements and strains were modified. With an angle, the deformation device stayed more normal to the aneurysm wall and the influence of the angle was significant, even with small angles such as 0.5° or 0.8° as shown in figures 4.9a and 4.9b, thus higher displacements and strains were found. In the experimental study, there was however no way to approximate the angulation of the deformation device into the aneurysm cavity. Regarding the numerical results, the angulation of the deformation device and its location had an influence and constituted an immovable uncertainty. This uncertainty was not precisely quantifiable in an experimental way but must be considered and kept as important data in the comparison between the numerical and experimental results.

Nevertheless, this study led on phantom arteries displayed several limits. Even though it was applied in several numerical studies (BAZILEVS et al., 2010; C. LEE et al., 2013a; TORII et al., 2008; VALENCIA et al., 2008; VOSS et al., 2016), the linear elastic material law applied to the phantom artery can be considered as an oversimplification compared to the human arteries ones. This assumption was adequate for the *in vitro* study on phantom arteries as a first step of this large scale project. A simplified shape of the phantom artery was chosen to focus on the interaction between the deformation device and the phantom aneurysm wall and avoid artefacts potentially related to a patient-specific arterial geometry. The oversized dimensioning of the artery eased the handle of the device into the aneurysm. Furthermore, water was used instead of a liquid with a viscosity similar to the blood one. The implementation of a pulsatile profile mimicking an artery flow instead of the steady flow used would also be a necessary improvement to this study (RAMALHO et al., 2013; TORII et al., 2008).

The aim of this first step was to implement a favourable setting to the first deformation device tests, the handling and the observation of the device influence in a controlled and simplified environment. Therefore, the presented numerical study is linked to this particular set-up. The next steps of this project encompassed the improvement and the complexification of this experimental set-up to draw near patient-specific conditions. The *in vivo* application

of the device required eventually a complexification of the numerical model prior to the inverse analysis in terms of artery material law and boundary conditions.

4.2.5 Conclusion

A Fluid-Structure Interaction numerical model based on the finite elements method was developed on COMSOL Multiphysics, associated with an experimental study aimed at developing a mechanical characterisation device of intracranial aneurysm wall. The numerical study provided helpful information regarding the scientific challenges of the experimental study : the optimisation of the artificial phantom artery design linked to the technique used (3D printing of injection moulding) and the quantification of the mechanical influence of the location of the deformation device. If the 3D printing is used to obtain the phantom artery, a thin thickness should be emphasised in order to reach the highest displacements and strains on the aneurysm and thus obtain significant data for further inverse analysis to determine the aneurysm stress state. If the injection moulding is used, the local assessment of the aneurysm wall thickness is not prohibitive in a strain study. The numerical model also quantified the uncertainties of the experimental study such as the location and the angulation of the deformation device in the aneurysm cavity.

This numerical model should be applied to patient-specific studies that associate biological parameters for solid and fluid mechanics studies. This next step encompasses experimental trials of the deformation device on small animals and an associated numerical study that will consist of an inverse analysis to determine of the mechanical stress state of the aneurysm wall.

4.3 Résumé des principaux résultats

La modélisation numérique du DDPAn expérimental a permis d’approfondir certains questionnements liés à la conception *in vitro* de l’étude.

L’aide au dimensionnement a concerné en premier lieu les choix de conception des artères fantômes. Les techniques de fabrication explorées ne permettant pas la réalisation d’une artère biofidèle à la fois souple et mince, le modèle numérique a en effet permis de discriminer les paramètres entre eux, et donc les techniques de fabrication entre elles, vis-à-vis du critère principal de notre étude : une déformation du dôme anévrisimal suffisamment significative pour être observable (par les caméras utilisées pour la stéréo-corrélation et par l’imagerie clinique envisagée pour l’utilisation *in vivo*). En effet, pour l’utilisation *in vivo* du DDPAn sur petit animal, la déformation est observée par scanner spectral à comptage photonique (Spectral Photon Counting Computed Tomography (SPCCT)). Cette technique d’imagerie unique en France, et disponible à Lyon, permet d’atteindre une résolution spatiale entre 200 et 250 μm (RIT et al., 2020). Cette résolution spatiale a donc été définie comme la valeur seuil des déplacements de la paroi anévrismale à atteindre pour être détectables. Les

principales conclusions sont les suivantes :

- il est préférable de favoriser une épaisseur biofidèle plutôt qu'un module de Young biofidèle ; et donc, de favoriser la SLA par rapport au Polyjet. Néanmoins, ces résultats ne font que confirmer ce que l'on était en droit d'attendre compte tenu de la théorie d'une paroi soumise à une elongation ;
- pour un matériau de souplesse biofidèle, il est possible de se contenter d'une épaisseur biofidèle localisée au niveau de l'anévrisme, ce qui a permis de mettre au premier plan la technique du moulage par injection - technique qui permet un module de Young cible mais ne permet pas d'atteindre l'épaisseur cible sur toute l'artère mais seulement une finesse localisée sur l'anévrisme.

En complément des justifications abordées dans le chapitre 3, le fait de travailler sur une artère surdimensionnée et simplifiée a permis d'appréhender et d'aborder plus précisément ces problématiques liées à la répartition de l'épaisseur et de la rigidité. Il est en effet plus aisé de faire varier ces paramètres dans ce cas en comparaison avec une artère patient-spécifique à géométrie complexe.

Dans un second temps, le modèle a permis d'étudier l'influence d'une inclinaison non maîtrisée du cathéter lors des essais expérimentaux, du fait de sa flexibilité. Une gamme de déplacements et de déformations a ainsi pu être définie à partir de l'étude numérique du défaut de normalité entre le DDPAn et la paroi et/ou à la distance de l'extrémité du DDPAn à la paroi. La quantification de cette inconnue expérimentale a constitué un apport important dans l'expérimentation *in vitro* du DDPAn.

4.4 Perspectives de l'expérimentation *in vitro* et apports futurs du numérique

Améliorations nécessaires de l'expérimentation *in vitro* du dispositif de déformation de la paroi anévrismale

Au-delà des études expérimentales déjà réalisées en termes d'expérimentations *in vitro*, les évolutions futures concernent les points suivants :

- amélioration de la reproduction de l'écoulement sanguin ;
- complexification du modèle d'artère fantôme anévrismale.

Il s'agira de modifier les conditions temporelles de l'écoulement pour simuler un cycle cardiaque et d'appliquer un contrôle sur les pressions de l'écoulement en sortie des artères et sur les conditions aux limites s'appliquant sur les parois externes de l'artère fantômes. Ce type d'améliorations sera indispensable pour reproduire un écoulement pulsatile biofidèle tels que ceux présentés au paragraphe 2.6.2. Il sera également nécessaire d'étudier l'écoulement avec une viscosité proche de celle du sang. De plus, il sera indispensable de travailler sur artères biofidèles en termes de géométrie, présentant également des caractéristiques d'épaisseur de paroi et de rigidité cohérentes par rapport à la réalité *in vivo*.

Les techniques de fabrication mises en oeuvre dans ce travail sont un premier pas dans la réalisation des précédents objectifs. Le moulage par injection a été identifié comme extrêmement prometteur car permettant des rigidités proche des rigidités d'artères humaines. L'utilisation sur des formes patients-spécifiques peut se révéler complexe mais doit être approfondie. Par ailleurs, l'utilisation de l'impression 3D SLA permet l'obtention de formes complexes avec des diamètres et des épaisseurs réduits mais un module de Young dans la gamme très haute de ce qui a pu être relevé dans la littérature.

Apports du numérique pour l'optimisation de l'expérimentation *in vitro*

Les analyses numériques ont montré que la position du DDPAn dans la cavité anévrismale influençait grandement son effet. Or, ce paramètre est difficile à maîtriser pour l'expérimentateur. L'utilisation d'un modèle numérique se révèle alors pertinente pour étudier et quantifier cette incertitude. La procédure originale de validation entre COMSOL Multiphysics et MatchID présentée au chapitre 3 pourra être appliquée à ces cas d'étude. Il suffit d'identifier une zone de l'anévrisme (la région d'intérêt, soit la zone où les sollicitations induites par le DDPAn sont maximales), quelle que soit la géométrie, pour appliquer cette procédure et valider un modèle numérique IFS de l'étude. Le modèle numérique IFS validé peut ainsi être utilisé pour considérer avec précision plusieurs positions du DDPAn dans l'AI, ce qui est impossible pour l'expérimentateur dans l'étude *in vitro*.

L'étude *in vitro* du DDPAn reste incontournable dans l'atteinte de l'objectif final de ce travail. Une amélioration de cette expérimentation sera nécessaire pour apporter des informations capitales dans la caractérisation de la rupture des AI. Les premiers résultats présentés dans les chapitres 3 et 4 sont néanmoins fondamentaux avant de s'orienter vers une reproduction précise des conditions d'utilisation *in vivo*.

CHAPITRE 5

Étude numérique du dispositif de déformation de la paroi anévrysmale dans des conditions *in vivo*

Sommaire

5.1	Introduction	90
5.2	Conception d'un modèle d'artère biofidèle	91
5.3	Modèle hyperélastique de la paroi artérielle	92
5.4	Towards the mechanical characterisation of unruptured intracranial aneurysms : numerical modelling of interactions between a deformation device and the aneurysm wall (<i>publié en 2024</i>)	95
5.4.1	Introduction	96
5.4.2	Materials and Method	98
5.4.2.1	Functional principle of the aneurysm deformation device prototype	98
5.4.2.2	Numerical modelling of the artery wall and the deformation device prototype	98
5.4.2.3	Numerical modelling of the application of the deformation device prototype with <i>in vivo</i> blood flow conditions	101
5.4.2.4	Quantification of the influence of the deformation device prototype	103
5.4.3	Results	103
5.4.3.1	Quantification of the aneurysm wall displacements induced by the device	103
5.4.3.2	Aneurysm wall volume variation associated with the DDP stimulus	104
5.4.3.3	Stress state alteration of the aneurysm inner wall	106
5.4.4	Discussion	107
5.4.5	Conclusion	112
5.5	Résumé des principaux résultats et perspectives	113

5.1 Introduction

Au-delà de la preuve de concept réalisée expérimentalement dans les conditions basiques présentées précédemment (artères fantômes et écoulement principal simplifiés), le modèle numérique ayant servi au dimensionnement du dispositif de déformation de la paroi anévrismale (DDPAN) présente également l'avantage de pouvoir considérer des conditions d'études bien plus complexes. En ce sens, ce chapitre présente et analyse les simulations numériques effectuées sur des artères présentant un AI biofidèle issue d'imageries cliniques, sollicité dans des conditions davantage réalistes que pour la preuve de concept *in vitro* :

- Concernant l'écoulement principal (Fluide 1), une variation pulsatile de débit suivant une fréquence cardiaque réaliste est considérée. Cette condition limite a permis d'étudier l'influence du DDPAN en termes de déformation de la paroi anévrismale, relativement à une sollicitation non constante dans le temps.
- Concernant la sollicitation sur la paroi externe du corps de l'artère et de l'AI, une pression intracrânienne est considérée, de sorte à estimer si la déformation relative induite par le DDPAN restait quantifiable malgré cette condition.
- Concernant les lois de comportement du corps de l'artère et de l'AI, des lois de comportement élastique linéaire et hyperélastique ont été approfondies en se référant à la littérature. Une hétérogénéité avec des lois de comportement différentes entre les branches de l'artère et la zone de l'AI a également été introduite.
- Enfin, comme cela a pu être montré dans les chapitres 3 et 4, la simulation numérique permet d'avoir une grande liberté dans la modélisation du DDPAN : plusieurs configurations d'utilisation (i.e. positions du DDPAN dans l'AI) ont été implémentées de sorte à définir des cas d'utilisation probables.

Pour l'utilisation *in vivo* du DDPAN sur petit animal, la déformation est observée par imagerie médicale. Après comparaison des résolutions spatiotemporelles des différentes techniques d'imagerie actuelles, le scanner spectral à comptage photonique (Spectral Photon Counting Computed Tomography (SPCCT)) a été choisi pour réaliser ces études (comme énoncé au paragraphe 4.3). Cette technique permet en effet d'atteindre une résolution que l'on souhaitait la plus fine possible afin que les déplacements engendrés par le DDPAN n'induisent pas une rupture prématurée de l'AI. Pour l'écoulement cardiaque considéré et les différents cas d'études en termes de lois de comportement de la paroi et de positions du DDPAN dans l'AI, il s'agit alors d'estimer si les déplacements de la paroi engendrés par le DDPAN sont supérieurs à cette résolution spatiale.

Dans ce chapitre, la procédure mise en place pour l'obtention d'une artère biofidèle par collaboration avec l'Institute of Fluid Science du Tohoku University, Sendai, Japon (Elyt Lab) sera décrite dans un premier temps. Dans un deuxième temps, les éléments théoriques relatifs à la loi de comportement hyperélastique de la paroi seront également énoncés. Enfin, les méthodes et résultats des études numériques seront présentés sous la forme d'un article scientifique.

5.2 Conception d'un modèle d'artère biofidèle

Le premier élément indispensable de cette étude numérique est une artère biofidèle présentant un AI. Dans le cadre d'une collaboration avec l'Institute of Fluid Science du Tohoku University, Sendai, Japon (ElytLab), une géométrie d'artère patient-spécifique typique a été créée (figure 5.1). Cette dernière résulte d'une concaténation de segmentations d'imageries d'artères cérébrales présentant un AI. L'artère est composée d'1 branche principale et de 2 branches secondaires après une bifurcation ; les diamètres des branches sont représentatifs d'une artère cérébrale moyenne (diamètre minimum de 2.5 mm (PICCINELLI et al., 2012)). Un anévrisme est présent au niveau de la bifurcation, dont le collet mesure 7,4 mm, la hauteur 6,4 mm et dont le rapport d'aspect (RA) vaut 0,86, ce qui correspond au RA classiquement rapporté pour les anévrismes non rompus (DUAN et al., 2018). Comme énoncé dans le chapitre 2, il est pertinent d'étudier un AI de taille intermédiaire tel que celui-ci car le choix de la prise en charge (choix de l'intervention ou approche conservatrice) n'est alors pas trivial et il n'y a pas de consensus au niveau des praticiens : l'estimation du risque de rupture de l'AI devient alors primordiale.

À partir de cette géométrie, une procédure originale a été développée pour extraire une paroi à partir du fichier source. Cette procédure fait appel aux fonctionnalités du logiciel Open Access 3D Slicer et des outils du module Geometry de COMSOL Multiphysics. Le principe de cette procédure est présenté en figure 5.1. Cette procédure permet l'obtention d'une épaisseur homogène sur l'ensemble de la structure.

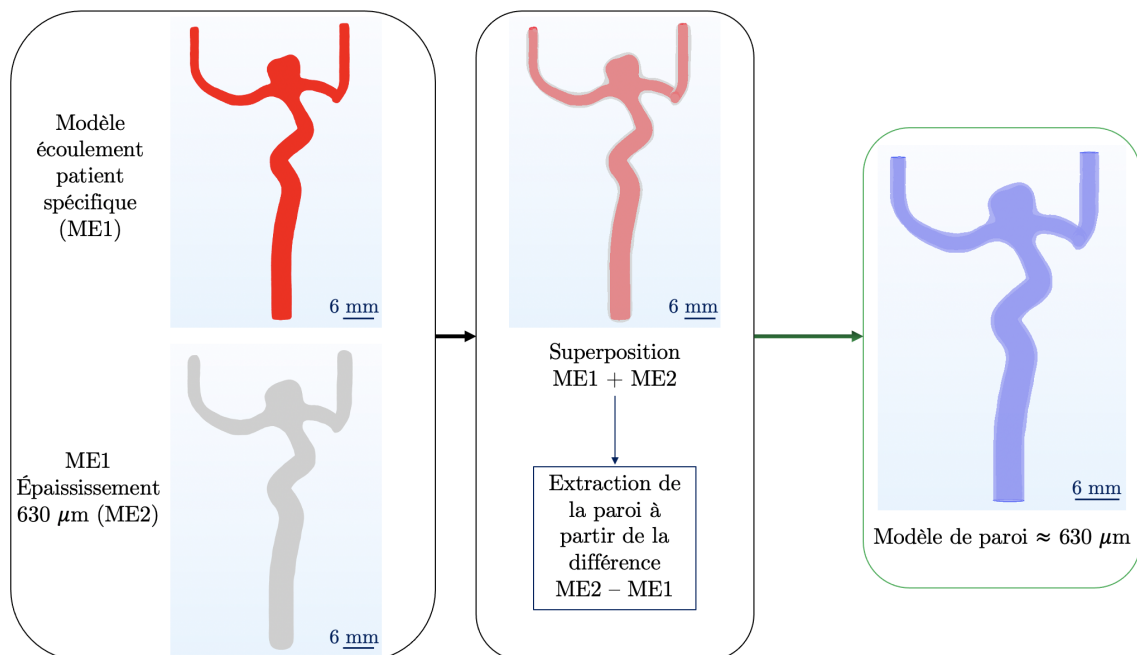


FIGURE 5.1 – Étapes de la procédure de création de la paroi artérielle à partir de la géométrie de l'écoulement. Obtention d'une paroi homogène d'environ 630 μm sur l'ensemble de la structure.

5.3 Modèle hyperélastique de la paroi artérielle

Comme indiqué au paragraphe 2.6.2, plusieurs lois de comportement de la paroi artérielle ont pu être relevées dans la littérature. Certaines études se basent en première approximation sur un modèle linéaire élastique isotrope et incompressible (C. LEE et al., 2013a, 2013b; TORII et al., 2008; VALENCIA et al., 2008). Néanmoins, la loi de comportement hyperélastique est souvent considérée comme une modélisation plus réaliste de la paroi artérielle (ABRUZZO et al., 1998; OLIVEIRA et al., 2022). L'approche présentée dans ce chapitre est similaire à celle de Torii et al. (TORII et al., 2008) où est étudiée la différence entre les résultats de simulations d'IFS par un modèle élastique linéaire et par un modèle hyperélastique. Cette partie présente les éléments théoriques de mécanique du solide mis en oeuvre dans la modélisation hyperélastique de la paroi artérielle.

Dans un cadre Lagrangien, les contraintes et déformations doivent être redéfinies par rapport à la configuration initiale. Afin de présenter les lois constitutives considérées pour la modélisation hyperélastique, les notions de déformations et de contraintes d'un milieu continu sont présentées dans un premier temps. Deux configurations sont considérées, la configuration initiale Ω_0 et la configuration déformée Ω (figure 5.2). La déformation du point matériel \mathbf{X} correspond à la déformation d'un volume infinitésimal macroscopique, qui peut être composé de plusieurs fibres microscopiques dans le cadre de l'artère par exemple. D'après la mécanique des milieux continus, le vecteur déplacement $\mathbf{u}(\mathbf{X})$ s'écrit :

$$\mathbf{x} = \mathbf{X} + \mathbf{u}(\mathbf{X}), \quad (5.1)$$

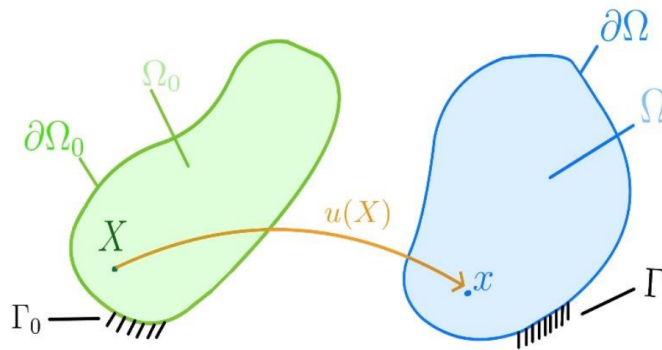


FIGURE 5.2 – Déplacement $\mathbf{u}(\mathbf{X})$ du point matériel \mathbf{X} de la configuration initiale Ω_0 vers le point matériel \mathbf{x} de la configuration déformée Ω .

avec \mathbf{x} le point matériel dans la configuration déformée. Le tenseur gradient de la transformation est défini par :

$$\mathbb{F} = \frac{\partial \mathbf{x}}{\partial \mathbf{X}} = \mathbb{I} + \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial \mathbf{X}}. \quad (5.2)$$

Un élément de volume $d\Omega$ et un élément de surface $d\partial\Omega$ orientés déformés sont liés à leurs configurations initiales par l'intermédiaire du Jacobien $J = \det(\mathbb{F})$ de la transformation :

$$d\Omega = J\Omega_0, \quad (5.3)$$

$$d\partial\Omega_0 = J\mathbb{F}^{-T}d\partial\Omega_0. \quad (5.4)$$

L'élongation d'un vecteur infinitésimal $d\mathbf{X}$ dans sa configuration déformée $d\mathbf{x}$ s'écrit :

$$d\mathbf{x}^T \cdot d\mathbf{x} = (\mathbb{F}d\mathbf{X})^T \cdot (\mathbb{F}d\mathbf{X}) = d\mathbf{X}^T \cdot \mathbb{F}^T\mathbb{F} \cdot d\mathbf{X}. \quad (5.5)$$

Le tenseur de Cauchy-Green (déformation droit) est défini par :

$$\mathbb{C} = \mathbb{F}^T \cdot \mathbb{F}. \quad (5.6)$$

Le tenseur des déformations de Green-Lagrange est une mesure de l'élongation relative du milieu par rapport à sa configuration initiale :

$$\mathbb{E} = \frac{1}{2}(\mathbb{C} - \mathbb{I}). \quad (5.7)$$

\mathbb{E} est symétrique réel donc diagonalisable, ses valeurs propres sont liées aux élongations principales (λ_i) par la relation suivante : $E_i = \frac{1}{2}(\lambda_i^2 - 1)$.

L'élément de matière volumique infinitésimal $d\Omega$ pouvant être considéré continu dans toutes les directions de l'espace, l'équation d'équilibre de conservation du mouvement s'applique et permet d'exprimer le déplacement et l'état de contrainte comme variable de l'espace. Pour tout volume matériau, le bilan de la quantité de mouvement s'exprime dans la configuration déformée :

$$\int_{\Omega} \rho \mathbf{a} d\Omega = \int_{\partial\Omega} \bar{\bar{\sigma}} \cdot \mathbf{n} d\partial\Omega + \int_{\Omega} \rho \mathbf{f} d\Omega, \quad (5.8)$$

où \mathbf{a} est le vecteur accélération, $\bar{\bar{\sigma}}$ le tenseur contrainte, \mathbf{n} le vecteur normal extérieur, ρ la masse volumique et \mathbf{f} le vecteur force. Dans le cadre Lagrangien et exprimé dans la configuration initiale, le bilan de la quantité de mouvement s'écrit :

$$\int_{\Omega_0} \rho_0 \mathbf{A} d\Omega_0 = \int_{\partial\Omega_0} \mathbb{S} \cdot \mathbf{N} d\partial\Omega_0 + \int_{\Omega_0} \rho_0 \mathbf{F} d\Omega_0. \quad (5.9)$$

L'expression des contraintes de Cauchy traduit l'état de contrainte du matériau dans sa configuration déformée :

$$\bar{\sigma} \cdot \mathbf{n} d\partial\Omega = \bar{\sigma} \cdot J\mathbb{F}^{-T} \mathbf{n} d\partial\Omega_0. \quad (5.10)$$

Le premier tenseur de Piola-Kirchhoff $\mathbb{S} = \bar{\sigma} \cdot J\mathbb{F}^{-T}$ traduit l'état de contrainte de la configuration déformée à partir de la configuration initiale.

L'énergie de déformation d'un milieu se définit par le produit des déformations et des contraintes exprimées dans la configuration déformée :

$$\Psi_e = \frac{1}{2} \int_{\Omega} \bar{\sigma} : \mathbb{E}_d d\Omega. \quad (5.11)$$

Le tenseur de Green-Lagrange s'exprime dans la configuration initiale par un changement de repère $\mathbb{E}_d = \mathbb{F}^{-T} \mathbb{E} \mathbb{F}^{-1}$. L'énergie, à partir de grandeurs Lagrangiennes, se définit par :

$$\Psi_e = \frac{1}{2} \int_{\Omega_0} \bar{\sigma} : \mathbb{F}^{-T} \mathbb{E} \mathbb{F}^{-1} J d\Omega_0 = \frac{1}{2} \int_{\Omega_0} J \mathbb{F}^{-1} \bar{\sigma} \mathbb{F}^{-T} : \mathbb{E} d\Omega_0 = \frac{1}{2} \int_{\Omega_0} \Pi : \mathbb{E} d\Omega_0. \quad (5.12)$$

Avec $\Pi = \mathbb{F}^{-1} \cdot \mathbb{S}$ le second tenseur de Piola-Kirchhoff. Il s'agit de la mesure des contraintes exprimées dans la configuration initiale. Ce tenseur est symétrique et purement Lagrangien. Cette écriture de l'énergie permet de déterminer une densité d'énergie de déformation : $\psi_e = \frac{1}{2} \Pi : \mathbb{E}$. Le second tenseur de Piola-Kirchhoff peut donc également s'écrire :

$$\Pi = \frac{\partial \psi_e}{\partial \mathbb{E}}. \quad (5.13)$$

La définition d'une loi de comportement hyperélastique repose alors sur l'existence d'une énergie potentielle élastique. Dans un problème statique, la configuration déformée obtenue minimise cette énergie. Cette formulation élastique et non-linéaire dépend de la forme prise par l'énergie de déformation. Plusieurs lois constitutives différentes peuvent être utilisées. Les modèles peuvent être complexifiés et couplés à d'autres modèles pour une prise en compte du comportement temporel par exemple (modèle de Maxwell généralisé pour traiter la viscosité apparente, entre autres). Des modèles multi-échelle permettant d'exprimer la répartition, l'orientation et la réorganisation des fibres composant la paroi artérielle ont été proposés dans la littérature (G. HOLZAPFEL et al., 2000 ; KRASNY et al., 2018 ; KRASNY et al., 2017). Néanmoins, cette complexité supplémentaire ne sera pas directement abordée dans le cadre de ce travail, pour les raisons indiquées au paragraphe 2.3.

Comme indiqué au paragraphe 2.6.2, la loi de comportement hyperélastique utilisée est celle appliquée par Torii et al. (TORII et al., 2006, 2007, 2009 ; TORII et al., 2008), approfondie par Oliveira et al. (OLIVEIRA et al., 2022). Cette loi est une adaptation du modèle de Fung d'après un travail expérimental de Delfino et al. (DELFINO et al., 1997). La densité d'énergie

pour un matériau isotrope et incompressible est définie par la relation 2.4 :

$$\psi_e = \frac{a}{b} \left(\exp \left(\frac{b}{2} (\bar{I}_1 - 3) \right) - 1 \right),$$

avec a et b des constantes matériaux, \bar{I}_1 le premier invariant du tenseur de Cauchy-Green. Les valeurs des paramètres matériaux a et b sont bien documentées pour des AI rompus et non rompus. Les résultats issus des études de Torii et al. et Oliveira et al. avec des AI obéissant à ces lois constituent une base solide pour la validation de ce travail.

La section 5.4 présente les méthodes et principaux résultats associés à l'étude du DDPAN dans des conditions *in vivo* sous la forme d'un article scientifique publié dans *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. Les résultats des études numériques sont discutés vis-à-vis de la littérature, pour les mêmes lois de comportement associées à une modélisation patient-spécifique. Enfin, les résultats sont également mis en perspective avec la visualisation de la déformation par imagerie médicale lors de l'utilisation *in vivo* du DDPAN qui est envisagée.

5.4 Towards the mechanical characterisation of unruptured intracranial aneurysms : numerical modelling of interactions between a deformation device and the aneurysm wall (*publié en 2024*)

Auteurs : Jolan Raviol^a, Guillaume Plet^a, Riko Hasegawa^{b,c}, Kaihong Yu^c, Hiroyuki Kosukegawa^c, Makoto Ohta^{c,d}, Hélène Magoaric^a, Cyril Pailler-Matttei^{a,e}.

Institutions :

a : École Centrale de Lyon, CNRS, ENTPE, LTDS, UMR5513, 69130 Écully, France.

b : Graduate School of Engineering, Tohoku University, 980-8579, Sendai Miyagi, Japan.

c : Institute of Fluid Science, Tohoku University, 980-8577, Sendai Miyagi, Japan.

d : ElyT MaX, CNRS UMI 3537, Université de Lyon, Tohoku University, Japan, France.

e : ISPB-Faculté de Pharmacie, Université de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, France.

Journal : Publié dans *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 153(4) :106469 (2024), <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2024.106469>.

Abstract

Intracranial aneurysm is a critical pathology related to the arterial wall deterioration. This work is an essential aspect of a large scale project aimed at providing clinicians with a non-invasive patient-specific decision support tool regarding the rupture risk assessment. A machine learning algorithm links the aneurysm shape observed and a database of UIA clinical images associated with *in vivo* wall mechanical properties and rupture characterisation. The database constitution is derived from a device prototype coupled with medical imaging. It provides the mechanical characterisation of the aneurysm from the wall deformation obtained by inverse analysis based on the variation of luminal volume. Before performing *in vivo* tests of the device on small animals, a numerical model was built to quantify the device's impact on the aneurysm wall under natural blood flow conditions. As the clinician will never be able to precisely situate the device, several locations were considered. In preparation for the inverse analysis procedure, artery material laws of increasing complexity were studied (linear elastic, hyper elastic Fung-like).

Considering all the device locations and material laws, the device induced relative displacements to the Systole peak (worst case scenario with the highest mechanical stimulus linked to the blood flow) ranging from $375 \mu\text{m}$ to 1.28 mm . The variation of luminal volume associated with the displacements was between 0.95% and 4.3% compared to the initial Systole volume of the aneurysm. Significant increase of the relative displacements and volume variations were found with the study of different cardiac cycle moments between the blood flow alone and the device application. For forthcoming animal model studies, Spectral Photon CT Counting, with a minimum spatial resolution of $250 \mu\text{m}$, was selected as the clinical imaging technique. Based on this preliminary study, the displacements and associated volume variations (baseline for inverse analyse), should be observable and exploitable.

5.4.1 Introduction

Intracranial aneurysm (IA) is a structural and irreversible deformation of the cerebral artery wall considered as a public health concern. The estimated prevalence of IA is $2\text{-}5 \%$ in the world population (RINKEL et al., 1998) and the yearly rupture risk ranges from 1 to 4% for the carrier population (KASSELL et al., 1990; THOMPSON et al., 2015; WERMER et al., 2007). A fatality rate of $30\text{-}40 \%$ is associated with subarachnoid haemorrhage caused by an IA rupture (VAN GIJN et al., 2007). Survivors may experience functional dependence (1 in 5), psychological and neurological sequelae (for those who recover their independence) (BROWN et BRODERICK, 2014; MOLYNEUX et al., 2002; NIEUWKAMP et al., 2009; WILLIAMS et BROWN, 2013). Unruptured Intracranial Aneurysms (UIAs) are usually detected fortuitously through routine examinations. Optimum management can be either associated with the aneurysm morphological criteria (location, size, shape), or with the patient's epidemiological criteria (age, medical history) (BRODERICK et al., 2009; GARCÍA-RODRÍGUEZ et al., 2013; D. WIEBERS et al., 1981; D. WIEBERS et al., 1987) with associated scores such as PHASES

and UIATS mainly used in the treatment decisions (ETMINAN et al., 2015; GREVING et al., 2014; THOMPSON et al., 2015). The risk associated with a medical procedure (endovascular or surgical clipping) must also be taken into account (BROWN et BRODERICK, 2014). Although it is accepted that patients with large UIA should be considered for interventional treatment (ZUCCARELLO, 2001), there is no consensus about the optimum management of all the other types of aneurysms. Furthermore, the mechanical state of the aneurysm wall is not taken into account in the aforementioned scores, although it is believed to be a crucial factor in assessing the rupture risk (SANCHEZ et al., 2013). There is currently no method for predicting the rupture risk based on the *in vivo* quantitative determination of the aneurysm wall stress state. Most of the patient-specific studies focus on numerical Fluid-Structure Interaction (FSI) modelling (TORII et al., 2006, 2007, 2009) and enable to considering several anatomical sizes and variations of the aneurysm and brain circulatory system (ALASTRUEY et al., 2007; MONSON et al., 2005). The experimental investigations of UIA mechanical characterisation has been done only on *ex vivo* tissue samples using uniaxial tensile tests (BRUNEL et al., 2018; ROBERTSON et al., 2015), biaxial tensile tests (SANCHEZ, 2012) or indentation tests (SIGNORELLI et al., 2018). Furthermore, it was proven that the conservation process of the tissue samples affected the wall micro structure (SIGNORELLI et al., 2018), which impacted the mechanical behaviour.

The present work forms an essential component of a large-scale project dedicated to the estimation of UIA breaking risk based on the *in vivo* characterisation of UIA mechanical properties. The long-term objective is to provide a non-invasive decision tool with clinicians to predict aneurysm rupture from a standard clinical image. Rupture probability will be determined from a machine learning algorithm linking the aneurysm shape observed and a database of UIA clinical images associated with *in vivo* wall mechanical properties and rupture characterisation. The database constitution is derived from an original and non-destructive mechanical characterisation device based on the aneurysm's deformation. For the *in vivo* application of this Deformation Device Prototype (DDP) on small animal, the anatomical image of the deformed aneurysm is processed numerically to quantify the aneurysm wall mechanical properties by inverse analysis.

Upstream of the *in vivo* testing on small animal, the DDP was applied on polymeric phantom arteries through *in vitro* studies where the deformation was measured using Digital Image Correlation. This development and calibration phase of the DDP (RAVIOL et al., 2023) raised several challenges regarding its intended use under *in vivo* conditions in terms of the blood flow and shape of the aneurysm. Can the influence of the DDP be detected under these conditions and, in such cases, is it possible to precisely quantify this influence in terms of aneurysm luminal volume variation and wall biomechanics (displacements, stress state)?

A numerical model was developed to address the challenges mentioned. Clinicians will never be able to precisely align the device into the aneurysm and the impact of the DDP locations into the aneurysm was highlighted through the *in vitro* studies (RAVIOL et al., 2023). To

address this issue, several configurations were considered to provide answers prior to the *in vivo* application of the DDP on small animal.

5.4.2 Materials and Method

5.4.2.1 Functional principle of the aneurysm deformation device prototype

The deformation device prototype (DDP) is a 5 Fr angiographic catheter modified and diverted from its main use. It is connected to a syringe pump and instrumented with a pressure probe giving precise data regarding the stimulus induced. It pumps out a miscible fluid (physiological liquid) against the aneurysm wall that leads to its deformation, with a controlled flow rate without risking the wall rupture. As part of the DDP *in vivo* application on small animal, the study of the deformation induced lead to the identification of the wall mechanical properties through an inverse analysis procedure.

The principle was to create an *in vivo* mechanical testing of the wall without a potential uncertainty linked to the mechanical load applied on the inner wall. The *in vivo* detection of pulsation in UIA was performed by HAYAKAWA et al., 2014 with 3D-CT Angiography. Nevertheless, the quantification of the deformation and the link with a mechanical load was not possible based on these clinical images analysis. The use of the DDP allows to have a direct feedback on the load applied with the flow rate defined and the pressure measured, coupled with an estimation of the blood flow waveform. The temporal uncertainty that may occurs between the clinical image acquisition and the cardiac cycle moments estimated (TRABELSI et al., 2016) is overcome with the DDP effect controlled and maintained in time.

5.4.2.2 Numerical modelling of the artery wall and the deformation device prototype

Patient-specific artery geometry and locations of the deformation device prototype

A numerical model with a finite element approach was implemented on COMSOL Multiphysics. An artery wall was built combining 3D Slicer and the COMSOL geometry features from the segmentation of a patient-specific cerebral artery flow. The aneurysm wall thickness was between 400 μm and 640 μm which was in line with the reported range of values (wall thicknesses between 170 μm and 680 μm were reported by COSTALAT et al., 2011). The segmented outline depicted a mean cerebral artery geometry with a saccular aneurysm, as it was obtained from the concatenation of several clinical images. This type of aneurysm is responsible for most of the morbidity and mortality caused by subarachnoid haemorrhage (VEGA et al., 2002). The diameter of the artery upstream of the bifurcation was 4.9 mm. The diameter of the bifurcation branches was 2.5 mm. These values were in line with the typical cerebral artery dimensions (PICCINELLI et al., 2012). The aneurysm neck size studied was 7.4 mm, its height was 6.4 mm and the Aspect Ratio (AR) 0.86 : it was congruent with

the reported AR of unruptured aneurysms (DUAN et al., 2018).

As it will be complicated to precisely target a DDP location for clinicians, it was necessary to consider several locations to define a range of the probed aneurysm area. 5 DDP locations were considered (Loc 1 to Loc 5 in figure 5.3)) to vary the area formed by the impact of the DDP flow on the aneurysm wall. For locations 1 and 5, the incidence was normal to the wall with rough distances of 1 mm and 0.9 mm between the DDP and the wall, respectively. A different impact area was considered with Loc 2 with a rough distance of 0.6 mm to the aneurysm sac. The DDP exit was tangent to the aneurysm wall for Loc 3 with a rough distance of 3 mm to the aneurysm sac. Loc 4 defined a case study in which the DDP exit was distanced from the aneurysm wall (rough distance of 3.9 mm) and remained in the centre of the aneurysm.

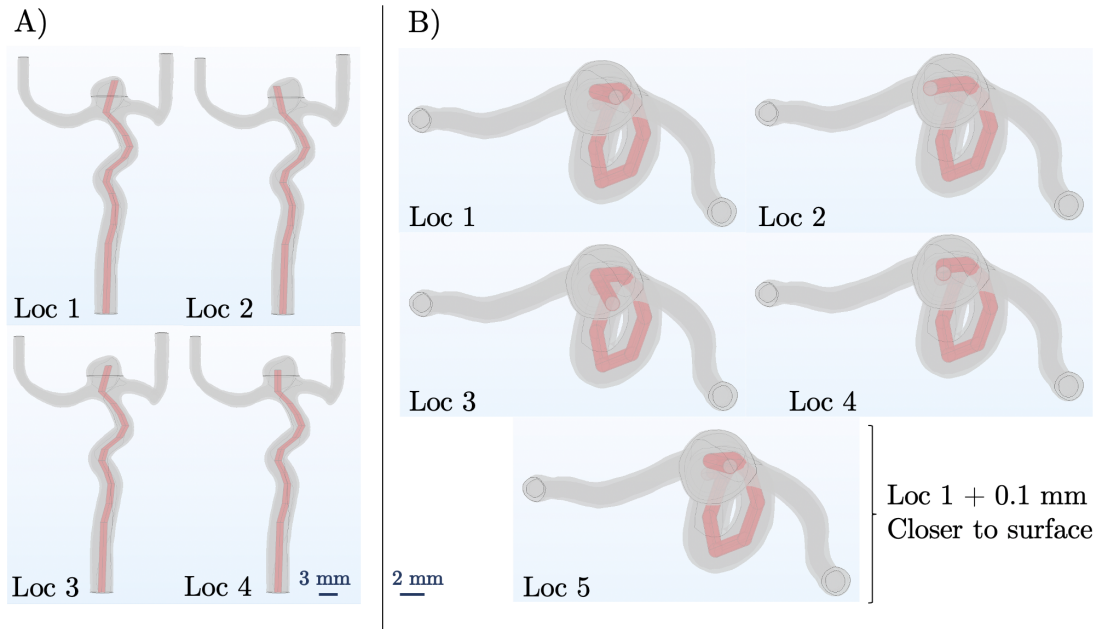


FIGURE 5.3 – Patient-specific artery geometry with 5 DDP locations considered numerically leading to different solicited areas of the aneurysm wall. A) Profile view showing the tangent stimulus of Loc 3 and the relative normality to the wall of Loc 1,2,4. B) View normal to the DDP showing the different impact locations.

Mechanical laws and boundary conditions applied to the artery wall and the deformation device prototype

The DDP domain was built as a hollow cylinder with an inner diameter of 1.68 mm (outer diameter of 1.87 mm). The DDP material was PTFE modelled with an isotropic linear elastic model, a Young's modulus of $E = 0.41$ GPa, a density of $\rho = 2160$ kg.m⁻³ and a Poisson's ratio of $\nu = 0.46$. A zero displacement condition was applied to the DDP extremities; the device movement induced by the blood flow was not taken into account.

Several mechanical models of the IA walls were considered. Firstly, an isotropic linear model was applied to the wall which was found to be an acceptable approximation in wall displacements studies (TORII et al., 2008) and stresses studies (VOSS et al., 2016). An homogeneous model (HOM1) was defined with the same parameters on the artery and the aneurysm area (Region of Interest (ROI) in figure 5.4) : the Young's modulus was 1 MPa, the Poisson's ratio was $\nu = 0.49$ to represent the quasi incompressibility of the human artery and the density was $\rho = 1050 \text{ kg.m}^{-3}$ (BAZILEVS et al., 2010; C. LEE et al., 2013a; TORII et al., 2008; VALENCIA et al., 2008; VOSS et al., 2016). An heterogeneous model (HET1) was also considered to model the weakening of the aneurysmal wall, the artery parameters were identical to HOM1 but the Young's modulus was 0.4 MPa on the ROI which was found to be in the lower range in the mechanical characterisation of aneurysm wall (QINGZHUO et al., 2019).

Secondly, drawing from a large number of sources, a hyper elastic material law was defined from studies of artery mechanical responses (DELFINO et al., 1997; DEMIRAY et VITO, 1991; DENG et al., 1994; G. HOLZAPFEL et al., 2000). In particular, prior to the inverse analysis procedure, it was necessary to work on a model that would be applicable to the fitting of the experimental results (TRABELSI et al., 2016). In this study, an isotropic Fung-like material wall was adopted with the strain-energy function :

$$\psi_e = \frac{k_1}{k_2} [e^{\frac{k_2}{2}(I_1-3)} - 1], \quad (5.14)$$

where I_1 is the first invariant of the right Cauchy-Green deformation tensor, and k_1 , k_2 material constants. This material law was already applied in the Fluid-Structure Interaction numerical modelling of the aneurysm wall mechanical behaviour (OLIVEIRA et al., 2022; TORII et al., 2008) and also used in an inverse analysis procedure based on the luminal volume variation of aortic aneurysms (TRABELSI et al., 2016). Similar to the linear elastic model, an homogeneous model (HOM2) was defined : $k_1 = 353.6 \text{ kPa}$ and $k_2 = 16.7$ (OLIVEIRA et al., 2022; TORII et al., 2008). To also model the weakening of the aneurysmal wall, an heterogeneous model (HET2) was considered with $k_1 = 176.8 \text{ kPa}$ and $k_2 = 16.7$ on the ROI that were identified experimentally as parameters associated with ruptured aneurysms (BRUNEL et al., 2018; COSTALAT et al., 2011; OLIVEIRA et al., 2022).

Regarding the boundary conditions, a zero displacement condition was applied to the extremities of the artery body (C. LEE et al., 2013b; VALENCIA et al., 2013). It was reported that this condition did not affect the stress and stretch of the aneurysm sac (OLIVEIRA et al., 2022). On the solid wall outer surface, a pressure of 10 mmHg was imposed to model the intracranial pressure and the outer environment (PARTINGTON et FARMERY, 2014).

5.4.2.3 Numerical modelling of the application of the deformation device prototype with *in vivo* blood flow conditions

Boundary conditions and modelling of the DDP and the blood flows

A single fluid mechanics model included the artery blood flow (Fluid 1) and the flow delivered by the deformation device (Fluid 2). It was assumed that Fluids 1 and 2 were miscible and could be defined as a single phase unique flow domain with the solid DDP boundaries separating and defining two distinct inputs. Blood was assumed to be Newtonian in this study since the Non-Newtonian assumption was without ambivalence for vessels diameters smaller than 0.1 mm (KU et al., 2005), the minimum was 2.5 mm for the presented artery. The flow was defined as an incompressible, laminar and thus Newtonian flow with a constant density of $1050 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$ and a dynamic viscosity of $0.0035 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ (COMSOL, 2023; KARINO et al., 1993; C. LEE et al., 2013b; OLIVEIRA et al., 2022; TORII et al., 2008) following the Navier-Stokes equations :

$$\rho \frac{\partial \mathbf{u}_{fluid}}{\partial t} + \nabla \cdot \eta (\nabla \mathbf{u}_{fluid} + (\nabla \mathbf{u}_{fluid})^T) + \rho (\mathbf{u}_{fluid} \cdot \nabla) \mathbf{u}_{fluid} + \nabla p = \mathbf{F}, \quad (5.15)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{u}_{fluid} = 0. \quad (5.16)$$

With the velocity field, \mathbf{u}_{fluid} , the density, ρ , the dynamic viscosity, η , the pressure, p and a body force term such as gravity, \mathbf{F} .

A simplified pulsatile waveform was applied to the Fluid 1 inlet, as shown in figure 5.4 and 5.5). This profile did not match perfectly with recorded *in vivo* flow profiles (HOI et al., 2010; TORII et al., 2008) but was used classically in the literature and was acceptable as a first approximation (BANERJEE et al., 2012; COMSOL, 2023; VALENCIA et al., 2008). A coupled pressure pulsatile profile was imposed at the artery outlets between the normal range 80 to 120 mmHg (OLIVEIRA et al., 2022). The flow rate (inlet) and pressure (outlet) values applied at the Systole peak were in line with patient-specific measurements (inlet flow rates of $5 \cdot 10^{-6} \text{ m}^3/\text{s}$ (TORII et al., 2008), $6.8 \cdot 10^{-6} \text{ m}^3/\text{s}$ (OLIVEIRA et al., 2022) were reported). A pulsatile profile was applied to the Fluid 2 inlet (as shown in figure 5.4 and 5.5) at the moment during which the Systole peak of the Fluid 1 waveform occurred. Two Fluid 2 flow rates were considered in line with the experimental DDP limitations : 150 mL/min (D1) and 190 mL/min (D2).

The aim of this model was to determine the influence of the DDP in addition to the blood flow, especially at the moment of the greatest mechanical stimulus. A moment t_1 was identified at the Configuration 1 (C1) with the blood flow alone and compared with a moment t_2 identified at the Configuration 2 (C2) with the device flow in addition to the blood flow. The time difference between C1 and C2 was defined as $\Delta t = |t_1 - t_2|$. The greatest mechanical stimulus moment occurred at the Systole peak ($\Delta t = 0 \text{ s}$ between C1 and C2) and was mostly studied. $\Delta t = 0.2 \text{ s}$ and $\Delta t = 0.4 \text{ s}$ were also considered.

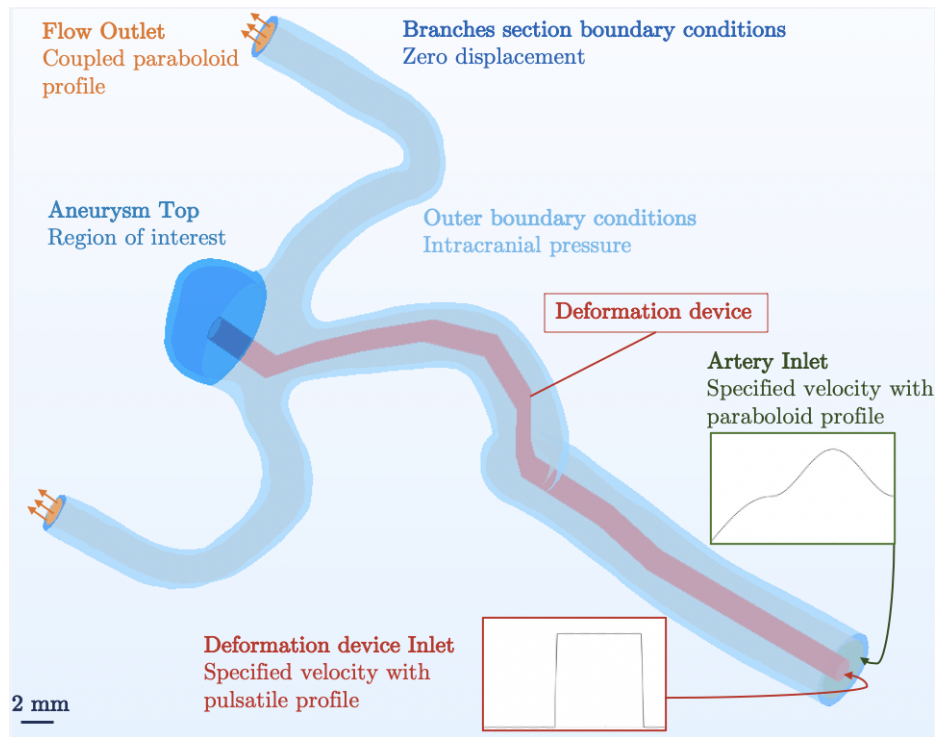


FIGURE 5.4 – Schematic layout of the DDP application on an aneurysm : boundary conditions applied on the artery outer walls and on the branches section, definition of the blood flow inlet and outlets with the associated pulsatile profile (BANERJEE et al., 2012 ; COMSOL, 2023), DDP flow inlet conditions, and Region of Interest defined for the mechanical analysis.

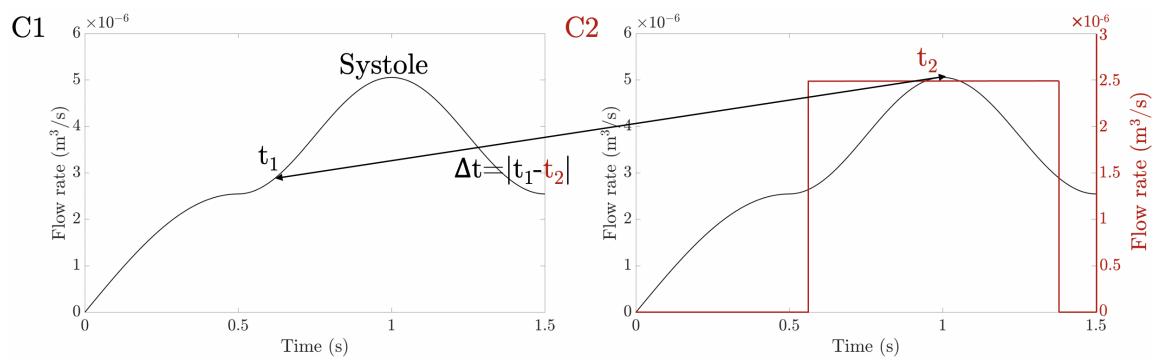


FIGURE 5.5 – Pulsatile waveform (BANERJEE et al., 2012 ; COMSOL, 2023 ; VALENCIA et al., 2008) applied at the artery inlet for the blood flow (Fluid 1). Configuration 1 (C1) with the blood flow alone with t_1 at the Diastole. Configuration 2 (C2) with the blood flow and a flow rate applied at the DPP inlet (Fluid 2, D1 = 150 mL/min flow rate) with t_2 at the Systole.

Numerical modelling of interaction between the DDP flow and the aneurysm wall

The Fluid-Structure Interaction multiphysics coupling combined the Fluid 1 + 2 flow with the artery/aneurysm wall mechanics. The Fluid-Structure Interaction (FSI) couplings appeared

on the inner wall of the artery which was the boundary between the flow (Fluid 1 + 2) and the artery. The physics interface used an arbitrary Lagrangian-Eulerian (ALE) method (COMSOL, 2023; DI MARTINO et al., 2001; KARINO et al., 1993; C. LEE et al., 2013b; TORII et al., 2008) to combine the Fluid 1 + 2 flow formulated using an Eulerian description, and a spatial frame with artery solid mechanics formulated using a Lagrangian description and a material reference frame. The one-way Fluid-Solid Interaction (COMSOL, 2023; OLIVEIRA et al., 2022) solved for the fluid flow, computed the load and then applied it in the solution for the artery wall displacements sequentially. The coupling then was unidirectional and this strategy was chosen to avoid the numerical instabilities that arise in the numerical solution of flow in arterial geometries. That allowed to simulate a relatively large number of device testing conditions : 4 mechanical laws associated with 2 DDP flow rates and 5 DDP locations in each instance (applied in C1 and C2). Furthermore, This work focused primarily in the mechanical response of the wall, hence only simulating it with the blood flow and DDP forces was sufficient for the comparative analysis.

5.4.2.4 Quantification of the influence of the deformation device prototype

To quantify the DDP influence on the mechanical behaviour of the aneurysm wall, several mechanical variables were studied. The relative displacements magnitude of the Configuration 2 (C2) "Blood flow + DDP" compared with the initial Configuration 1 (C1) with the "Blood flow alone" at the same time in the Systole peak ($\Delta t = 0$ s) and for $\Delta t = 0.2$ s, $\Delta t = 0.4$ s. The aneurysm luminal volume variation was computed with an original procedure : from the ROI mesh coordinates and associated displacements, the luminal volume was computed for the C2 (V_{C2}) and compared to the C1 (V_{C1}). The comparative assessment of the mechanical models and DDP location was done based on the variation $\Delta V = \frac{V_{C2} - V_{C1}}{V_{C1}}$ (%) at the same time during the Systole peak ($\Delta t = 0$ s) and for $\Delta t = 0.2$ s, $\Delta t = 0.4$ s.

To quantify the aneurysm stress state, the largest principal Cauchy stress field of the aneurysm inner wall σ_1 was considered (OLIVEIRA et al., 2022). The $\langle \sigma_1 \rangle$ mean on the ROI was computed for the C2 ($\langle \sigma_1^{C2} \rangle$) and compared to the C1 ($\langle \sigma_1^{C1} \rangle$). The comparison of the models was based on the variation $\Delta \langle \sigma_1 \rangle = \langle \sigma_1^{C2} \rangle - \langle \sigma_1^{C1} \rangle$ (MPa) at the same time in the Systole peak ($\Delta t = 0$ s) and for $\Delta t = 0.2$ s, $\Delta t = 0.4$ s.

The comparative assessment was done on the following models : HOM1-D1, HOM1-D2, HET1-D1, HET1-D2, HOM2-D1, HOM2-D2, HET2-D1, HET2-D2. The 5 DDP locations were studied for each model.

5.4.3 Results

5.4.3.1 Quantification of the aneurysm wall displacements induced by the device

The relative displacements induced by the DDP at the Systole peak for the C2 compared with the C1 are shown in figure 5.6 for the linear elastic material law and $\Delta t = 0$ s. The

minimum value was reached with the DDP exit tangent to the wall (Loc 3) for both DDP flow rates. The maximum was reached with a normal incidence of the DDP flow (Loc 5) for both flow rates. The weakening of the aneurysm wall was quantifiable with an increase of 100 μm for Loc 3 - HET1-D2 compared to HOM1-D2 and 300 μm for Loc 5 - HET1-D2 compared to HOM1-D2. It was not necessary to target the closest surface distance between the DDP exit and the aneurysm wall : significant relative displacements were reached with Loc 4 (greater than Loc 3 and Loc 2).

The same trend was noticed with the hyper elastic material law as shown in figure 5.7 although with lower values compared to results of the linear elastic material law. Overall and for $\Delta t = 0$ s at the Systole peak, the minimum of 375 μm was reached with the Loc 3 - HOM2-D1 model, the maximum of 1279 μm was reached with the Loc 5 - HET1-D2 model. With the HET2 model depicting a material law associated with a ruptured aneurysm on the ROI (BRUNEL et al., 2018; COSTALAT et al., 2011), the maximum of 1032 μm was reached with the Loc 5 and D2.

For $\Delta t = 0.2$ s (Systole peak in C2 and mid cycle in C1), relative displacements of 513 μm were reached with the Loc 3 - HOM2-D1 model, 1508 μm were reached with the Loc 5 - HET1-D2 model and 1184 μm were reached with the Loc 5 - HET2 - D2 model. Nevertheless, these results must be put into perspective with the relative displacements associated with the blood flow alone (Systole peak versus mid cycle in C1). In this configuration, relative displacements of 132 μm were reached with the Loc 3 - HOM2 model, 228 μm were reached with the Loc 5 - HET1 model and 171 μm were reached with the Loc 5 - HET2 model.

For $\Delta t = 0.4$ s (Systole peak in C2 and Diastole in C1), relative displacements of 723 μm were reached with the Loc 3 - HOM2-D1 model, 1832 μm was reached with the Loc 5 - HET1-D2 model and 1433 μm were reached with the Loc 5 - HET2 - D2 model. Analogously to $\Delta t = 0.2$ s, these results must be put into perspective with the relative displacements associated with the blood flow alone (Systole peak versus Diastole in C1). In this configuration, relative displacements of 342 μm were reached with the Loc 3 - HOM2 model, 550 μm were reached with the Loc 5 - HET1 model and 420 μm were reached with the Loc 5 - HET2 model.

5.4.3.2 Aneurysm wall volume variation associated with the DDP stimulus

The luminal volume variation (ΔV) between the C2 and the C1 was computed on the ROI for $\Delta t = 0$ s, $\Delta t = 0.2$ s and $\Delta t = 0.4$ s (figure 5.8). The results were in line with the displacements study : for $\Delta t = 0$ s, the lowest volume variation of 0.95 % was reached with the Loc 3 - HOM2-D1 model, the maximum volume variation of 4.3 % was reached with the Loc 5 - HET1-D2 model. With the HET2 model and for $\Delta t = 0$ s, the maximum of 1.65 % was reached with the Loc 5 and D2.

For $\Delta t = 0.2$ s, volume variations of 3.32 % and 11.49 % were reached with the Loc 3 - HOM2-D1 model and Loc 5 - HET1-D2 model, respectively. With the Loc 5 - HET2-D2 model, a volume variation of 4.74 % was reached.

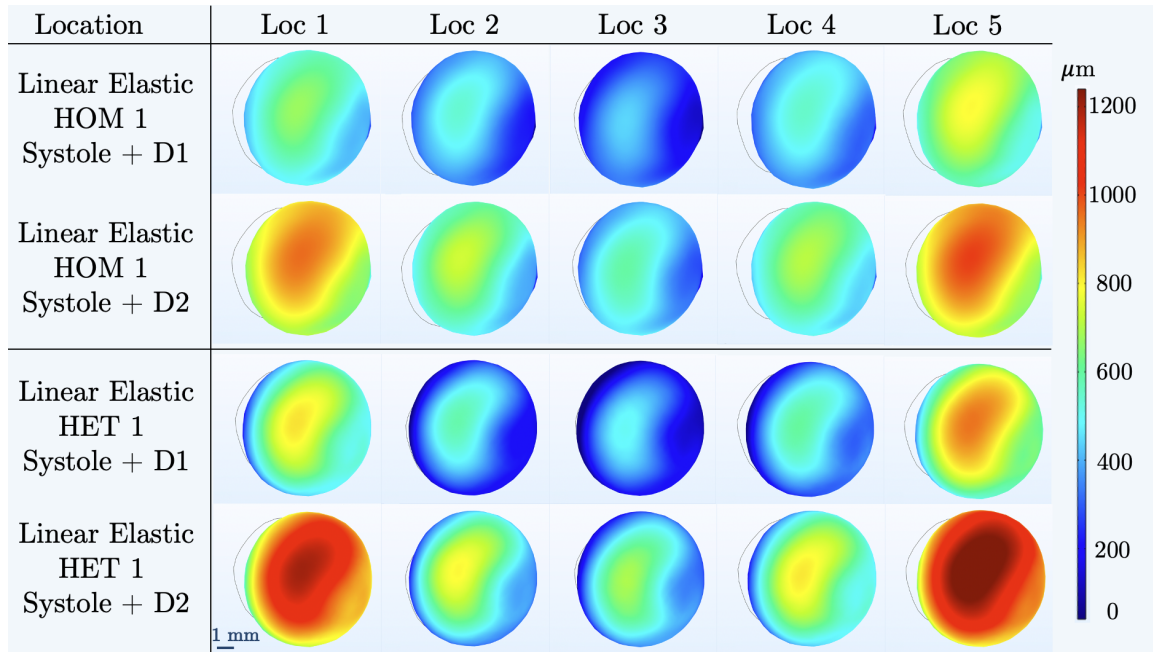


FIGURE 5.6 – Relative displacements magnitude (μm) of the aneurysm wall ROI with an isotropic linear elastic material law for the Configuration 2 (C2) "Systole + DDP" and $\Delta t = 0$ s. Homogeneous (HOM1) and heterogeneous (HET1) models for D1 and D2 DDP flow rates.

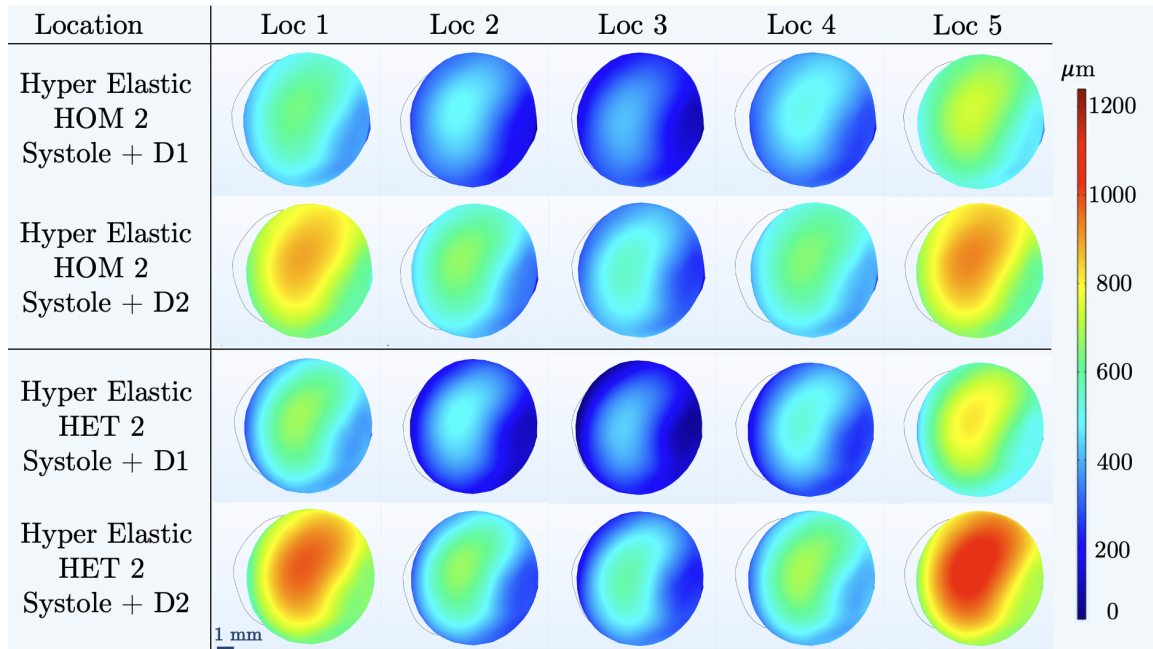


FIGURE 5.7 – Relative displacements magnitude (μm) of the aneurysm wall ROI with an isotropic hyper elastic material law for the Configuration 2 (C2) "Systole + DDP" and $\Delta t = 0$ s. Homogeneous (HOM2) and heterogeneous (HET2) models for D1 and D2 DDP flow rates.

For $\Delta t = 0.4$ s, volume variations of 7.64 % and 23.31 % were reached with the Loc 3 - HOM2-D1 model and Loc 5 - HET1-D2 model, respectively. With the Loc 5 - HET2-D2 model, a volume variation of 11.17 % was reached.

Thus, the deformation of the aneurysm wall ROI induced by the DDP was quantified, even with locations inducing the lowest stimulus of the aneurysm wall based on the displacements study. Analogously to the relative displacements study, the time difference between C2 and C1 induced significant increase of the volume variation.

5.4.3.3 Stress state alteration of the aneurysm inner wall

The first principal Cauchy Green stress (OLIVEIRA et al., 2022) was considered on the aneurysm inner wall for the C2 and compared to the C1 at the Systole peak time ($\Delta t = 0$ s). The stress fields are shown in figures 5.9a, 5.9b for the linear elastic material law and in figures 5.10a, 5.10b for the hyper elastic material law. The DDP influence on the stress field was not easily noticeable. Although the Loc 5 - HET1-D2 model seemed to present the highest stress field disruption induced by the DDP, it was impossible to quantify its effect and to identify an impact area similar to the one observed with the relative displacements magnitude (figures 5.6 and 5.7). However, although the influence of the DDP was not quantifiable based on the stress field visualisation, the changes on the C2 at the Systole peak were noticeable compared to the C1.

To quantify the DDP's influence, the variation of the first principal Cauchy Green stress mean on the ROI between the two configurations was also considered, the overall results are shown in figure 5.11 and the detailed results are presented similar to the displacements and volume variation studies. For $\Delta t = 0$ s, the minimum stress variation $\Delta < \sigma_1 >$ of 0.0096 MPa was reached with the Loc 3 - HOM2-D1 model and the maximum stress variation of 0.046 MPa was reached with the Loc 5 - HET1-D2 model. With the HET2 model, the maximum stress variation of 0.015 MPa was reached with the Loc 5 and D2.

For $\Delta t = 0.2$ s, stress variations of 0.030 MPa and 0.096 MPa were reached with the Loc 3 - HOM2-D1 model and Loc 5 - HET1-D2 model, respectively. With the Loc 5 - HET2-D2 model, a stress variations of 0.039 MPa was reached.

For $\Delta t = 0.4$ s, stress variations of 0.061 MPa and 0.15 MPa were reached with the Loc 3 - HOM2-D1 model and Loc 5 - HET1-D2 model, respectively. With the Loc 5 - HET2-D2 model, a stress variations of 0.073 MPa was reached.

Nevertheless, analogously to the relative displacements study, the stress variations with the blood flow alone in C1 were significant. For $\Delta t = 0.2$ s, stress variations of 0.022 MPa and 0.048 MPa were reached with the Loc 3 - HOM2 model and Loc 5 - HET1 model, respectively. With the Loc 5 - HET2-D2 model, a stress variations of 0.024 MPa was reached. For $\Delta t = 0.4$ s, stress variations of 0.054 MPa and 0.099 MPa were reached with the Loc 3 - HOM2 model and Loc 5 - HET1 model, respectively. With the Loc 5 - HET2 model, a stress variation of 0.058 MPa was reached.

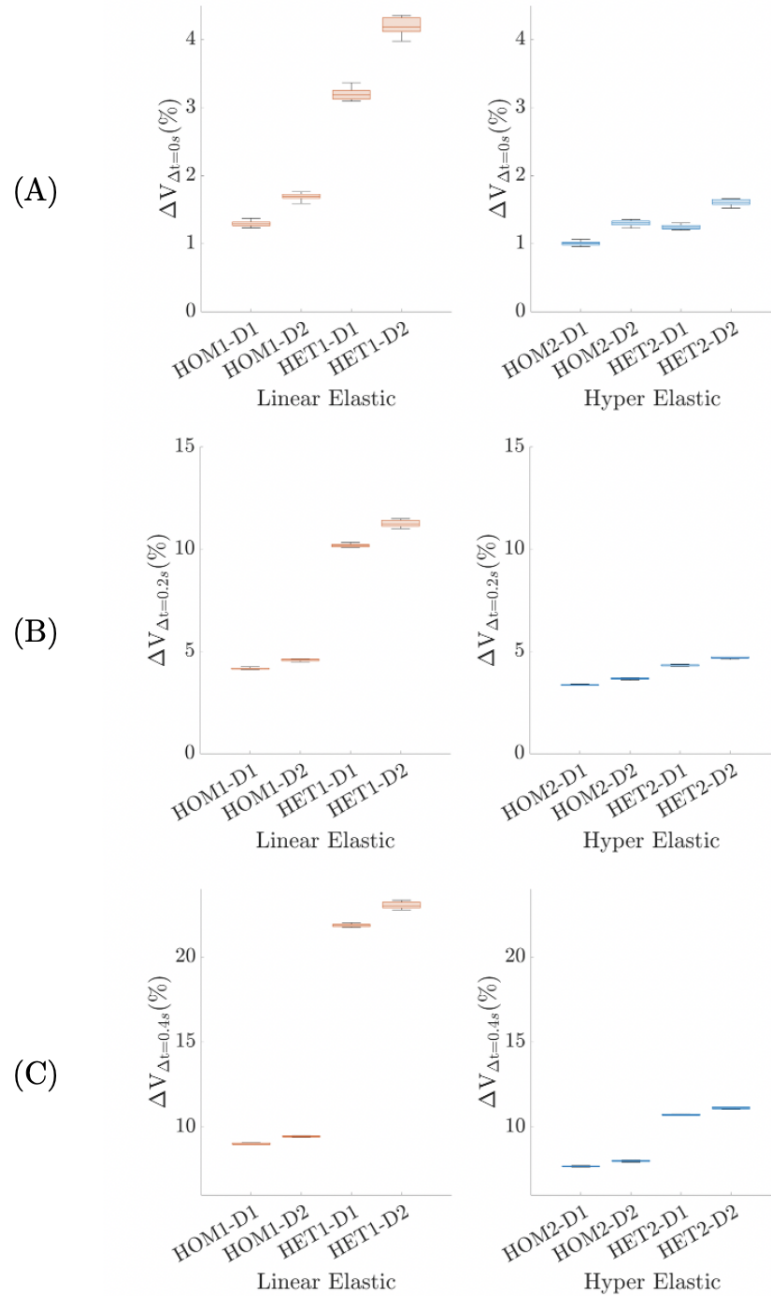


FIGURE 5.8 – Luminal volume variation (%) of the aneurysm ROI between the Configuration 1 (C1) "Blood flow alone" and the Configuration 2 (C2) "Blood Flow + DDP". Homogeneous (HOM1) and heterogeneous (HET1) models with isotropic linear elastic and hyper elastic material laws (HOM2 and HET2) for $D1 = 150$ mL/min and $D2 = 190$ mL/min DDP flow rates and the 5 DDP locations. (A) $\Delta t = 0$ s between C1 and C2. (B) $\Delta t = 0.2$ s between C1 and C2. (C) $\Delta t = 0.4$ s between C1 and C2.

5.4.4 Discussion

The key aim of this numerical study was to determine if the effect of the DDP was significant on the deformation of the aneurysm wall and, in this case, if it was possible to quantify

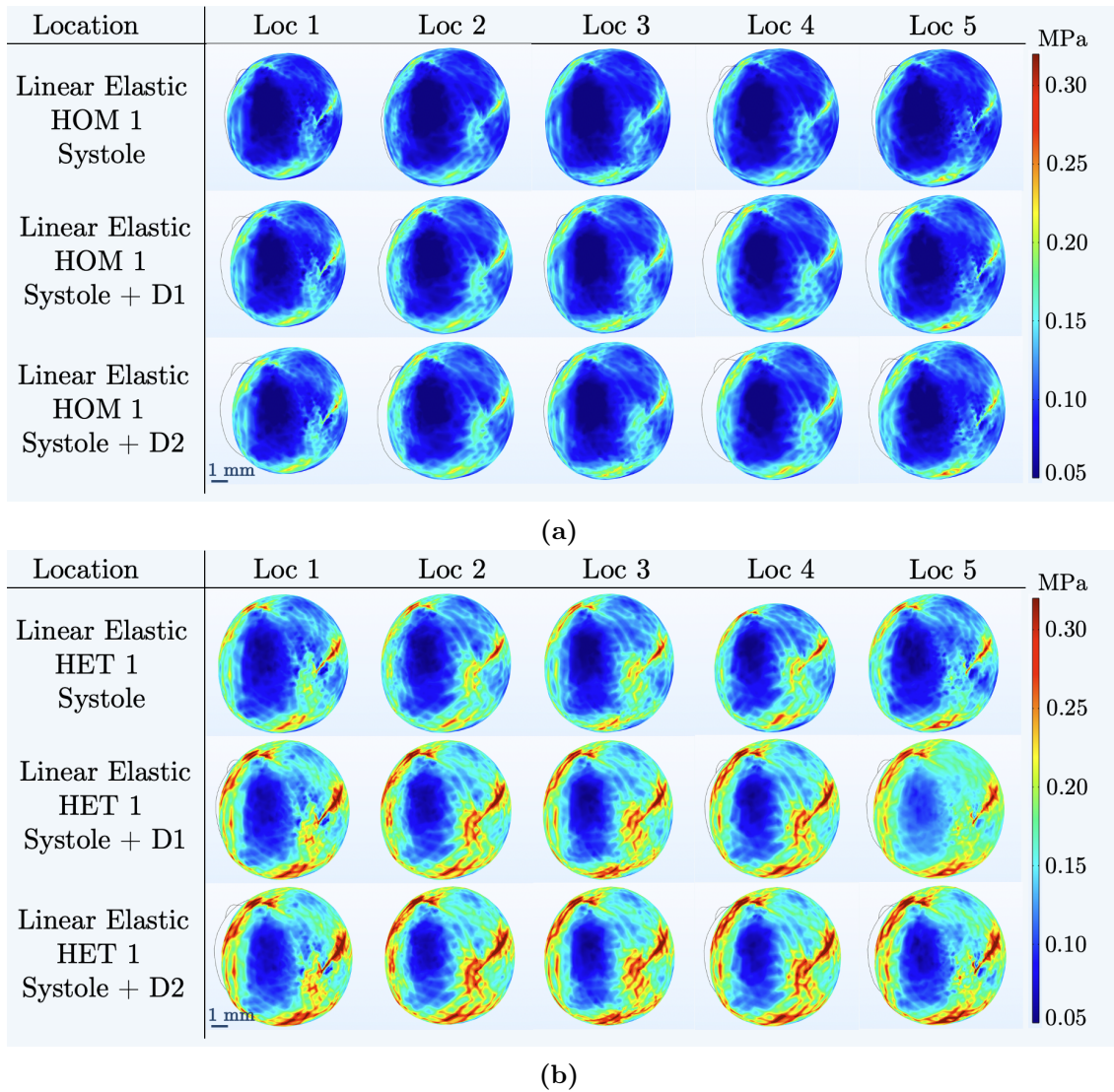
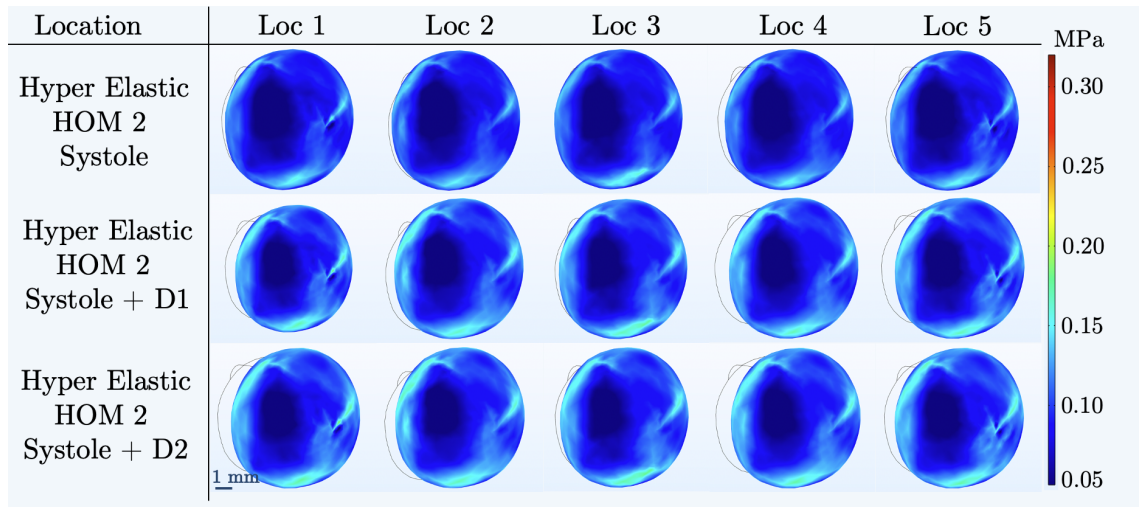
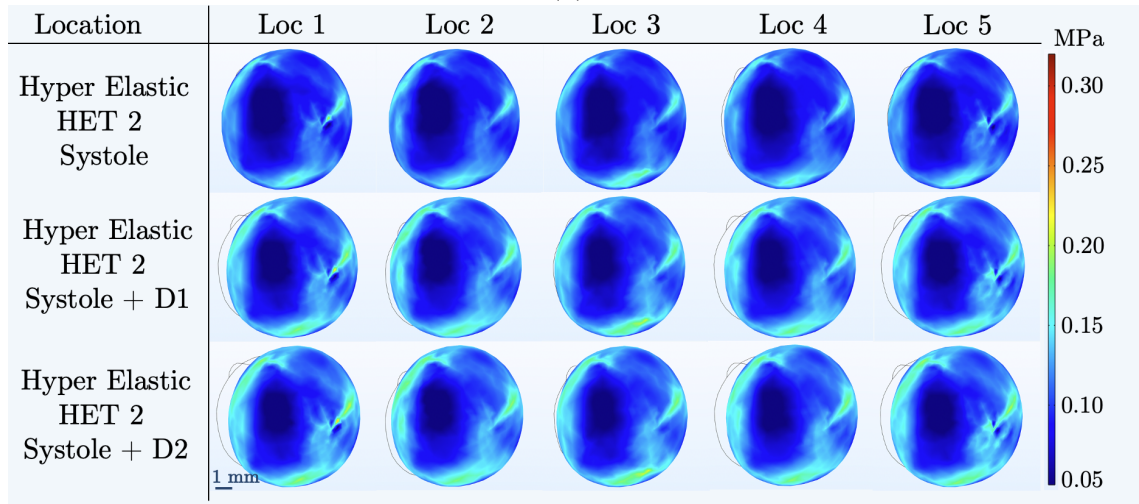


FIGURE 5.9 – First principal Cauchy Green stress (MPa) of the aneurysm wall ROI for the configurations "Systole alone" (C1), "Systole + DDP" (C2), an isotropic linear elastic material law for the (a) homogeneous (HOM1) and (b) heterogeneous (HET1) models, D1 and D2 DDP device flow rates and for all the DDP locations.

this influence with *in vivo* conditions. 4 material laws and 1 aneurysm geometry were considered : the focus was made on the influence of the DDP location into the aneurysm and the mechanical load applied. The displacements magnitude of the aneurysm wall, the luminal volume variation and the first principal Cauchy Green stress (OLIVEIRA et al., 2022) were considered. Even though the DDP will be tested *in vivo* on small animals, the numerical model was developed using human blood flow conditions and artery geometry for a better comparison with the existing literature and mechanical properties. Although the blood flow studied was not based on *in vivo* measurements, the results were in line with previous FSI modelling of cerebral aneurysms. C. LEE et al., 2013a reported a maximum relative displacements magnitude in the aneurysm sac, between Systole peak and Diastole, ranging between 350 μm and 1.5 mm for UIA and normotensive blood pressure. TORII et al.,



(a)



(b)

FIGURE 5.10 – First principal Cauchy Green stress (MPa) of the aneurysm wall ROI for the configurations "Systole alone" (C1), "Systole + DDP" (C2), an Fung-like hyper elastic material law for the (a) homogeneous (HOM2) and (b) heterogeneous (HET2) models, D1 and D2 DDP flow rates and for all the DDP locations.

2008 reported maximum relative displacements magnitude in the aneurysm sac, between Systole peak and Diastole, ranging between $150 \mu\text{m}$ and $600 \mu\text{m}$. Without the DDP testing and between the Systole peak and the Diastole, maximum relative displacements magnitudes between $342 \mu\text{m}$ and $550 \mu\text{m}$ were found. Excluding the Loc 5 - HET1 case, the relative displacements magnitudes found with the DDP application did not exceed 1.5 mm, which was the higher range of the C. LEE et al., 2013a studies with the blood flow alone. Thus, for the HOM1, HOM2 and HET2 models, the aneurysm wall displacements linked to the DDP testing did not exceed what was found on previous studies (C. LEE et al., 2013a; TORII et al., 2008) with UIA and blood flow modelling. It is in line with the non-threatening use of the DDP.

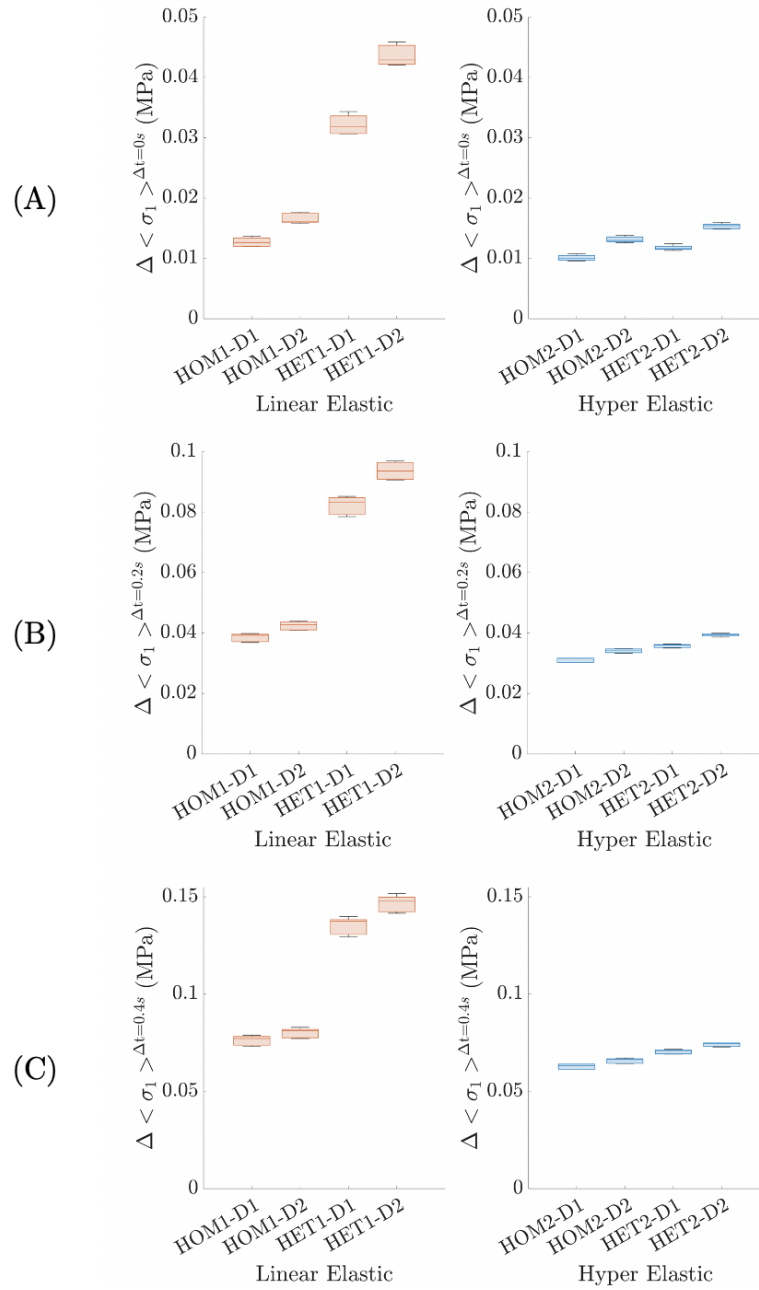


FIGURE 5.11 – First principal Cauchy Green stress variation (MPa) of the aneurysm ROI between the Configuration 1 (C1) "Blood flow alone" and the Configuration 2 (C2) "Blood Flow + DDP". Homogeneous (HOM1) and heterogeneous (HET1) models with isotropic linear elastic and hyper elastic material laws (HOM2 and HET2) for D1 = 150 mL/min and D2 = 190 mL/min DDP flow rates and the 5 DDP locations. (A) $\Delta t = 0$ s between C1 and C2. (B) $\Delta t = 0.2$ s between C1 and C2. (C) $\Delta t = 0.4$ s between C1 and C2.

TRABELSI et al., 2016 reported aortic aneurysm luminal volume variation based on CT scan observation between 1.80 % and 18.76 % for $\Delta t = 0.4$ s (Systole versus supposed Diastole) and between 0.99 % and 11.27 % for $\Delta t = 0.2$ s (Systole versus supposed mid cycle). The computed luminal volume variations were congruent with this study event though

it was a different kind of aneurysm : between 7.64 % and 23.31 % for $\Delta t = 0.4$ s (Systole versus Diastole) and between 3.32 % and 11.49 % for $\Delta t = 0.2$ s (Systole versus mid cycle). OLIVEIRA et al., 2022 reported $\langle \sigma_1 \rangle$ between 0.2 MPa and 0.26 MPa at the Systole peak for the hyper elastic laws considered (HOM2 and HET2 models). The results remained in the same order of magnitude (ranging between 0.09 MPa and 0.11 MPa for C1) even though differences were significant and may be explained by the different aneurysm geometries and blood flow conditions. The $\langle \sigma_1 \rangle$ found in C2 with the DDP application did not exceed the range reported by OLIVEIRA et al., 2022. Moreover, the linear elastic material law results based on the TORII et al., 2008 study (HOM1 model) were consistent with the hyper elastic material based on the OLIVEIRA et al., 2022; TORII et al., 2008 studies (HOM2 and HET2 models). The model based on the work of QINGZHUO et al., 2019 (HET1) seemed to depict an extreme case with a Young's modulus of 0.4 MPa. It was necessary to have this model as a lower range but due to the high differences with the HOM1, HOM2 and HET2 models it should not be considered as the foundation of advanced comparisons.

The model can still be applied to the forthcoming *in vivo* test of the DDP on small animal due to similar artery dimensions and easily editable blood flow conditions in terms of frequency (RIEMER et al., 2022; RIEMER et al., 2020). In the *in vivo* experimental application, the DDP will be coupled with clinical imagery : the Spectral Photon Counting Computed Tomography prototype system (SPCCT, Philips Healthcare). This new and promising clinical imaging technique provides a spatial resolution down to 250 μm (RIT et al., 2020; S. A. SI-MOHAMED et al., 2022; S. A. SI-MOHAMED et al., 2021), which was essential to visualise the artery wall's deformation. It was reached for all the models presented in this study based on the displacements results (considering all the DDP locations and material laws associated with unruptured aneurysms and for all the cardiac cycles moments $\Delta t = 0$ s, $\Delta t = 0.2$ s and $\Delta t = 0.4$ s). In particular, it was proven that the DDP did not need to be necessarily close to the aneurysm wall to generate wall displacements noticeable with the SPCCT (Loc 4). Based on the observed displacements of the arterial wall, the luminal volume variation will be used in an inverse analysis procedure to estimate the wall mechanical properties. Since the relative displacements were superior to the SPCCT spatial resolution, the luminal volume variation associated with the aneurysm wall displacements (induced by the DDP) could be quantified based on the images analysis. In contrast to previous studies (TRABELSI et al., 2016), the mechanical load changes between C1 and C2 will be precisely known. Based on the mechanical parameters identification, a ratio joining the pressure applied on the aneurysm wall (linked to the DDP) and a proper combination of all stress components will be extracted for each DDP testing and compared to that associated with the experimental evidence of the aneurysm rupture caused by a known stimulus.

Nevertheless, the numerical model developed in this particular study displayed several limits. The accurate numerical reproduction of the experimental location of the DDP remains complicated, even on the basis of its visualisation via clinical imaging. Some of the variations

in angle or normality to the wall observed experimentally cannot be modelled, resulting in a slight bias in the interaction with the wall. The movement of the DDP induced by the Fluid 1 and 2 flows was observed experimentally through the *in vitro* experiments but was not taken into account into the numerical modelling. The FSI associated with this coupling may be added in order to refine and improve the model although the management of the DDP fluid domain may be complicated. Although the rheological behaviour based on *in vivo* measurements was not applied in this study, it could be interesting to integrate this aspect in the model presented. In particular, the models of the blood flow turbulence into intracranial aneurysms could be a significant addition, although not widely used in the literature (SAQR et al., 2020). Finally, a single layer artery with an isotropic material was considered for this model, but multiple layers anisotropic hyper elastic materials have also been proposed (G. HOLZAPFEL et al., 2000) and could be used to refine the model and study of the mechanical response of the aneurysm wall. Local heterogeneities of the thickness and mechanical properties of the aneurysm walls could also be added to draw near clinical observations (OLIVEIRA et al., 2022). Indeed, since IA rupture areas of 1 mm² were reported (ISHIKAWA et al., 2006), it could be interesting to refine the mechanical properties following such dimensions in the IA volume. It could be done as a refinement of the present study, in which a global heterogeneity between the IA and the artery was already considered.

5.4.5 Conclusion

A Fluid-Structure Interaction numerical model based on the finite elements method was developed on COMSOL Mutltipysics. It was associated with a patient-specific cerebral artery aimed at the development of a deformation device allowing the mechanical characterisation of the intracranial aneurysm wall. The numerical study provided helpful information regarding the scientific challenges of applying the device *in vivo*. Several configurations of the device use were considered to define a range in which its experimental application could fit in. Increasingly complex material laws of the aneurysm wall were studied to prove that the influence of the device could be identified. A model was defined prior to the inverse analysis procedure coupled with the *in vivo* application. The impact of the device flow in addition to the surrounding blood flow was quantifiable when studying the relative displacements of the aneurysm wall, the luminal volume variation and the mean stress state of the aneurysm inner wall. For all the models considered, the relative displacements values were above the spatial resolution of the intended clinical imagery technique for the inverse analysis procedure.

The next step encompasses the experimental trials of the device on small animals with the associated numerical study. As its relevance was confirmed in the present study, the luminal volume variation of the aneurysm will be the keystone of the inverse analysis leading to the determination of the mechanical properties of the aneurysm wall.

5.5 Résumé des principaux résultats et perspectives

Les modèles numériques présentés dans ce chapitre ont permis d'appréhender l'utilisation du DDPAn de déformation de la paroi anévrismale dans des conditions *in vivo*. Des lois de comportement élastique linéaire et hyperélastique ont été appliquées à la paroi, avec des répartitions homogènes et hétérogènes entre la zone de l'AI et le corps de l'artère. Plusieurs configurations d'utilisation du DDPAn ont été étudiées avec la modélisation de différentes positions du DDPAn dans la cavité anévrismale. Les déplacements de la paroi, la contrainte principale majeure et la variation de volume luminal de l'AI ont été analysés. Pour chacune de ces grandeurs, l'influence du DDPAn a été quantifiée de manière relative à la sollicitation naturelle induite par l'écoulement sanguin. La modélisation numérique a également permis d'étudier l'influence des instants relatifs du cycle cardiaque sur ces grandeurs mécaniques.

Pour l'utilisation *in vivo* du DDPAn sur petit animal, un couplage avec une technique d'imagerie médicale est nécessaire : ici, le scanner spectral à comptage photonique (SPCCT, comme énoncé aux paragraphes 4.3 et 5.1). La variation de volume luminal de l'AI est utilisée comme grandeur de référence dans l'analyse inverse. Pour l'ensemble des modèles d'artères étudiés (lois de comportement élastique et hyperélastique, positions du DDPAn dans l'AI), les déplacements de la paroi ont été trouvés supérieurs à la résolution spatiale du SPCCT. À partir de l'observation des déplacements de la paroi avec le SPCCT, il est donc possible de quantifier la variation de volume luminal de l'AI associée, indispensable au succès de l'analyse inverse. Il est ainsi possible d'accéder au champ de contrainte traduisant l'état mécanique du tissu.

Couplés aux résultats *in vitro*, ces résultats numériques apportent des informations essentielles en amont de l'utilisation *in vivo* du DDPAn. En effet, cette étude a permis de mettre en évidence l'influence de la variation temporelle du cycle cardiaque dans la quantification de l'effet du DDPAn, aspect incontournable pour l'utilisation *in vivo* du dispositif.

Caractérisation mécanique *in vivo* de la paroi anévrysmale

Sommaire

6.1	Introduction	116
6.2	<i>In vivo</i> mechanical characterization of arterial wall using an inverse analysis procedure : application on an animal model of intracranial aneurysm (<i>publié en 2024</i>)	117
6.2.1	Introduction	118
6.2.2	Materials and Method	120
6.2.2.1	Creation of a saccular aneurysm on the rabbit carotid artery	120
6.2.2.2	<i>In vivo</i> application of the Deformation Device Prototype and quantification of the aneurysm's deformation	120
6.2.2.3	Identification of the aneurysm wall behaviour law parameters with inverse analysis	123
6.2.3	Results	127
6.2.3.1	Creation of the aneurysm and experimental luminal volume variation computation	127
6.2.3.2	Identification of the mechanical parameters of the aneurysm wall	128
6.2.3.3	Quantification of the aneurysm stress state	129
6.2.4	Discussion	130
6.2.5	Conclusion	135
6.3	Résumé des principaux résultats	135
6.4	Résultats additionnels et limitations	136
6.4.1	Résultats pour un sujet d'étude additionnel	136
6.4.2	Limites du protocole expérimental et de l'analyse inverse	137
6.4.3	Perspectives d'amélioration de la procédure expérimentale	139
6.5	Perspectives : prédiction du risque de rupture	140
6.5.1	Caractérisation expérimentale de la rupture	140
6.5.2	Définition d'un critère de rupture	141
6.5.3	Conclusion et utilisation du critère de rupture dans le diagnostic non invasif	142

6.1 Introduction

La force à long terme de ce travail résidera dans l'estimation du risque de rupture d'un AI à partir de l'analyse d'un simple cliché médical. Pour se faire, un algorithme d'apprentissage automatique (machine learning) établira une relation entre l'imagerie de l'AI et une base de données composée d'un ensemble de clichés médicaux d'AI aux risques de rupture connus. Des études préalables auront en effet permis d'associer les AI de la base de données aux propriétés mécaniques de leur paroi et à une caractérisation de leur rupture. La phase actuelle de ce travail est dédiée à la constitution de cette base de données par la caractérisation mécanique *in vivo* de la paroi d'AI. Il a en effet été démontré que l'étude des propriétés mécaniques d'échantillons *ex vivo* d'AI présentait des limites vis-à-vis de la conservation de la microstructure de la paroi anévrismale et des conditions de test (chapitre 2). En réponse à ces limites, une procédure originale a été développée de sorte à mesurer les propriétés mécaniques de manière *in vivo*.

Le présent chapitre est dédié à cette procédure originale de caractérisation reposant sur le couplage entre le dispositif de déformation de la paroi anévrismale (DDPAN) et une analyse inverse basée sur la quantification de la déformation induite à partir de l'imagerie clinique. Il s'agit de la concrétisation de l'ensemble des résultats et méthodes présentés dans cette thèse. En effet, le DDPAN a été calibré et testé sur des artères fantômes via une étude *in vitro* couplée à une approche numérique (chapitres 3 et 4). De plus, une étude prédictive numérique de l'utilisation *in vivo* du DDPAN a également été réalisée (chapitre 5). Sur la base des ces résultats, il est désormais possible (et indispensable) d'appliquer ces développements sur un modèle animal d'AI.

Dans un premier temps, il a été nécessaire d'induire un modèle d'AI sur petit animal : un protocole a été appliqué sur l'artère carotide de lapin. Dans un deuxième temps, la quantification de la déformation engendrée par le DDPAN à partir de l'imagerie clinique a été nécessaire. Une procédure originale a également été développée à cet effet, avec le prototype de scanner spectral à comptage photonique (Spectral Photon Counting Computed Tomography (SPCCT)) comme imagerie clinique dans le cadre d'une collaboration avec le CERMEP - Imagerie du vivant (Lyon). Comme indiqué en amont, cette technique a pour avantage une résolution spatiale comprise entre 200 μm et 250 μm (RIT et al., 2020; S. SI-MOHAMED et al., 2018; S. A. SI-MOHAMED et al., 2021) : sur la base des résultats présentés aux chapitres 3, 4 et 5, les déplacements de la paroi engendrés par le DDPAN ont tous été trouvés dans cette gamme. Enfin, une procédure d'analyse inverse a été implémentée pour l'identification des propriétés mécaniques de la paroi anévrismale à partir d'un modèle numérique associé.

Ce chapitre s'intéressera dans un premier temps à l'utilisation *in vivo* du DDPAN et l'application de l'analyse inverse : les méthodes mises en place ainsi que les principaux résultats sont présentés sous la forme d'un article scientifique publié dans *Royal Society Open Science*. Dans

un second temps, les limitations de la procédure actuelle, ainsi que les pistes d'amélioration de cette dernière, sont également discutées. Enfin, sur la base des premiers résultats de propriétés mécaniques *in vivo* de la paroi d'AI, la caractérisation et la prédiction de la rupture seront abordées.

6.2 *In vivo* mechanical characterization of arterial wall using an inverse analysis procedure : application on an animal model of intracranial aneurysm (*publié en 2024*)

Auteurs : Jolan Raviol^a, Guillaume Plet^a, Jean-Baptiste Langlois^b, Salim Si-Mohamed^{c,d}, Hélène Magoaric^a, Cyril Paillet-Mattei^{a,e}.

Institutions :

a : École Centrale de Lyon, CNRS, ENTPE, LTDS, UMR5513, 69130 Écully, France.

b : CERMEP - Imagerie du Vivant, 69500, Bron, France.

c : Université de Lyon, INSA Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, UJM-Saint Etienne, CNRS, Inserm, CREATIS UMR 5220, U1206, F-69621, 69100, Villeurbanne, France.

d : Département de Radiologie, Hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, 69677, Bron, France

e : ISPB-Faculté de Pharmacie, Université de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, France.

Journal : Publié dans *Royal Society Open Science* 11 : 231936 (2024),

<https://doi.org/10.1098/rsos.231936>.

Abstract

Intracranial aneurysm is a pathology related to the deterioration of the arterial wall. This work is an essential part of a large-scale project aimed at providing clinicians with a non-invasive patient-specific decision support tool to facilitate the rupture risk assessment. It will be lean on the link of the aneurysm shape clinically observed and a data base derived from the *in vivo* mechanical characterization of aneurysms. To supply this data base, a deformation device prototype of the arterial wall was developed. Its use coupled with medical imaging (Spectral Photon Counting Computed Tomography providing a spatial resolution down to 250 μm) is used to determine the *in vivo* mechanical properties of the wall based on the inverse analysis of the quantification of the wall deformation observed experimentally. This study presents the *in vivo* application of this original procedure on an animal model of aneurysm. The mechanical properties of the aneurysm wall identified were congruent with the literature and the errors between the numerical and experimental results were less than 10 %. Based on these parameters, this study allows the assessment of the aneurysm stress state for a known solicitation and points towards the definition of a rupture criterion.

6.2.1 Introduction

An Intracranial Aneurysm (IA) constitutes an irreversible and structural deformation of the cerebral artery wall. It is considered as a public health concern. In the global population, the estimated prevalence of IA is 2-5 % (RINKEL et al., 1998), and the annual risk of rupture for those affected ranges from 1 % to 4 % (KASSELL et al., 1990; THOMPSON et al., 2015; WERMER et al., 2007). Subarachnoid haemorrhage resulting from the rupture of IA is associated with a mortality rate of 30-40 % (VAN GIJN et al., 2007). Survivors may encounter functional dependence (1 in 5 cases) as well as psychological and neurological complications if they regain independence (BROWN et BRODERICK, 2014; MOLYNEUX et al., 2002; NIEUWKAMP et al., 2009; WILLIAMS et BROWN, 2013). Unruptured Intracranial Aneurysms (UIAs) are usually detected fortuitously through routine examinations. The optimal approach to managing these aneurysms can depend on either the aneurysm's morphological characteristics (such as its location, size, and shape) or the patient's epidemiological factors (such as age and medical history) (BRODERICK et al., 2009; GARCÍA-RODRÍGUEZ et al., 2013; D. WIEBERS et al., 1981; D. WIEBERS et al., 1987). Associated scores such as PHASES and UIATS are mainly used in the treatment decisions (ETMINAN et al., 2015; GREVING et al., 2014; THOMPSON et al., 2015). In addition, it is important to consider the risks associated with medical procedures such as endovascular treatments or surgical clipping (BROWN et BRODERICK, 2014). While there is a general consensus that large UIAs should be considered for surgical treatment (ZUCCARELLO, 2001), there remains no agreement on the optimal management of other types of aneurysms. Furthermore, the mechanical condition of the aneurysm wall is not factored into the aforementioned scoring systems, although it is believed to play an essential role in assessing rupture risk (SANCHEZ et al., 2013). There

is currently no method for predicting the rupture risk based on the *in vivo* quantitative determination of the aneurysm wall stress state. The experimental investigations of UIA mechanical characterization has been done only on *ex vivo* tissue samples using uniaxial tensile tests (BRUNEL et al., 2018; ROBERTSON et al., 2015), biaxial tensile tests (SANCHEZ, 2012) and indentation tests (SIGNORELLI et al., 2018). The numerical modelling of the IA hemodynamics enables studying patient-specific cases, focusing on the Fluid-Structure Interaction (FSI) between the blood flow and the artery wall (TORII et al., 2006, 2007, 2009), and considering several anatomical sizes and variations of the IA and brain circulatory system (ALASTRUEY et al., 2007; MONSON et al., 2005).

The present work is a key element of a large-scale project dedicated to the *in vivo* characterization of the mechanical properties of UIA. The long-term objective is to provide clinicians with a non-invasive decision tool to predict the rupture of an IA from a standard clinical image. The probability of rupture will be determined from a machine learning algorithm linking the UIA shape clinically observed and a data base containing UIA clinical images associated with *in vivo* mechanical properties and rupture characterization. These specific properties, constituting the basis of this procedure, were derived from an original and non-destructive mechanical characterization device based on the aneurysm's *in vivo* deformation. This Deformation Device Prototype (DDP) was developed and calibrated on polymeric phantom arteries depicting several testing conditions prior to the *in vivo* application on small animal (RAVIOL et al., 2023). On the strength of these conclusions and the *in vitro* proof of concept, this study depicted the *in vivo* application of the device on small animal and the original numerical procedure leading to the *in vivo* mechanical characterization of the aneurysm. The keystone of this procedure is the measurement of the aneurysm's deformation due to the effect of the DDP. This is done using the prototype Spectral Photon Counting Computed Tomography system (SPCCT, Philips Healthcare) : this new and promising clinical imaging technique provides a spatial resolution down to 250 μm (RIT et al., 2020; S. A. SI-MOHAMED et al., 2022; S. A. SI-MOHAMED et al., 2021), which was essential to visualise the artery wall's deformation.

To overcome the challenge of the *in vivo* assessment of the arterial wall's mechanical properties, the aforementioned original procedure encompasses (1) the quantification of the aneurysm's deformation from an anatomical image by measuring the variation of luminal volume and (2) using this quantity to identify the wall behaviour law parameters with an inverse analysis based on the finite element method. The evaluation of the mechanical properties of the aneurysm wall allows determining the stress state, which is a valuable measure in the rupture assessment. The procedure's reliability was asserted through several tests of the device on different study subjects.

6.2.2 Materials and Method

6.2.2.1 Creation of a saccular aneurysm on the rabbit carotid artery

A saccular aneurysm on the bifurcation of the carotid artery of a rabbit was provoked to mimic a human intracranial aneurysm in terms of wall microstructure, size of vessels and of the aneurysm. These kind of aneurysm typically forms in the Willis polygon area : the majority of aneurysm ruptures occurs in this zone, where the mechanical stresses between the arterial wall and the blood flow are high (STOJANOVIĆ et al., 2019). An animal model of intracranial aneurysms suitable for testing endovascular devices was implemented following the work of Altes et al. and Cloft et al. (ALTES et al., 2000 ; CLOFT et al., 1999). The procedure was applied on 6 New Zealand female white rabbits (3–4 kg) and is shown in figure 6.1. For the creation of the aneurysm, anaesthesia was induced by intramuscular injection of ketamine and medetomidine (15/0.15 mg/kg) and maintained under gas anaesthesia (sevoflurane) using an endotracheal tube. The common right carotid artery was surgically exposed and the vascular approach was performed using the Seldinger technique (I., 1953). A 5 Fr Desilet-Hoffman catheter was passed 5 cm retrograde to the origin of the right common carotid artery. A 4 Fr Fogarty embolectomy catheter was advanced through the Desilet-Hoffman catheter until the origin of the right common artery and inflated with contrast agent (IOMERON 400, 400 mg Iodine/mL). The occlusion of the vessel origin was controlled with fluoroscopic guidance and contrast agent injected through the Desilet-Hoffman catheter. Elastase, a proteolytic enzyme catalysing the hydrolysis of elastin (Elastase, Porcine Pancreas, High Purity, Crystallized, CAS 39445-21-1), was incubated endoluminally in the proximal common carotid artery above the embolectomy catheter. It enabled destroying the elastic laminae and thereby preventing the arterial contraction that occurs after the occlusion. The elastase infused in the arterial stump for 20 min for all the 6 rabbits. Then, the balloon of the embolectomy catheter was deflated and the catheters were removed. The occlusion was removed under fluoroscopic guidance to check the condition of the artery. The vessel was sutured in its midportion and the skin was sutured on the neck of the rabbit. A 2 weeks ageing time was observed before the device was tested on the created aneurysm. The animal experimentation was approved by the animal review committee of the institution (Cellule Animaux utilisés à des Fins Scientifiques - AFiS) and authorised by the French Ministry of Higher Education, Research and Innovation (licence number APAFIS#36854).

6.2.2.2 *In vivo* application of the Deformation Device Prototype and quantification of the aneurysm's deformation

Medical imaging and functional principle of the aneurysm deformation device prototype

For the application of the Deformation Device Prototype (DDP) (RAVIOL et al., 2023) on the created aneurysms, the anaesthesia was induced by intramuscular injection of ketamine and

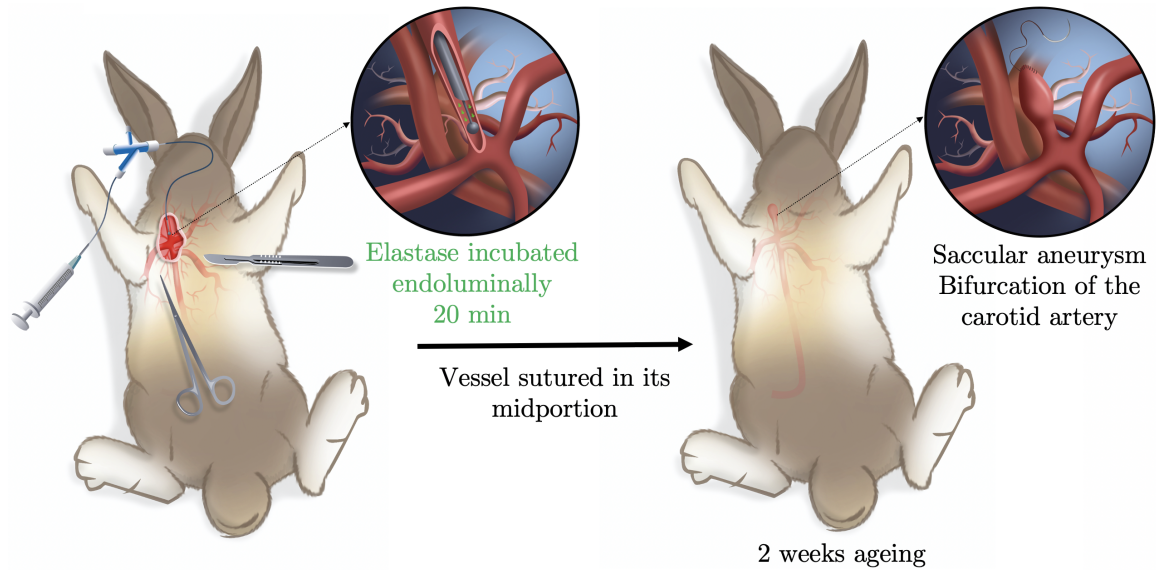


FIGURE 6.1 – Creation of a saccular aneurysm on a rabbit carotid artery (ALTES et al., 2000; CLOFT et al., 1999). (Left) Occlusion of the vessel origin and endoluminal incubation of elastase above the embolectomy catheter. Suture for the vessel in its midportion. (Right) Resulting saccular aneurysm created 2 weeks ageing after the suture.

medetomidine (15/0.15 mg/kg) and maintained under gas anaesthesia (sevoflurane) using an endotracheal tube. The Deformation Device Prototype (DDP) is a 5 Fr angiographic catheter modified and diverted from its main use. It is connected to a CT contrast media injector (MEDRAD[®] Stellant) and instrumented with a pressure probe giving precise data regarding the stimulus induced. It pumps a miscible fluid against the aneurysm wall that leads to its deformation. The DDP was introduced through the right femoral artery using the Seldinger technique (I., 1953) and coupled with the use of a guide catheter. The positioning of the DDP into the aneurysm cavity was controlled with fluoroscopic guidance. The principle was to carry out an *in vivo* mechanical testing of the wall without a potential uncertainty linked to the mechanical load applied on the inner wall. The *in vivo* detection of pulsation in the UIA was performed by Hayakawa et al. (HAYAKAWA et al., 2014) with 3D-CT Angiography. Nevertheless, the quantification of the deformation and the link with a mechanical load was not possible based on the analysis of these clinical images. Using the DDP provides direct feedback on the load applied with the flow rate defined and the pressure measured, coupled with an estimation of the blood flow waveform. The temporal uncertainty that may occur between the clinical image acquisition and the cardiac cycle moments estimated (TRABELSI et al., 2016) (with the rabbit heart rate, it was impossible to calibrate the images acquisition on the Systole and the Diastole for instance) is overcome by controlling and maintaining the DDP effect over time.

To test the DDP, the circulation and the aneurysm behaviour was monitored by the Spectral Photon Counting Computed Tomography prototype system (SPCCT, Philips Healthcare). This technology is emerging as a new and promising imaging modality in the field of computed

tomography (CT) x-ray imaging, owing to its energy resolving detectors, known as photon counting detectors (S. SI-MOHAMED et al., 2018). This modified base clinical system provides a spatial resolution down to 250 μm (S. A. SI-MOHAMED et al., 2022; S. A. SI-MOHAMED et al., 2021). It was essential to reach this resolution to visualise the wall displacements which would not be possible with a standard CT Scan. Indeed, the resulting deformation was expected to be in this order of magnitude based on the *in vitro* experimental studies and the numerical studies prior to the *in vivo* application (RAVIOL et al., 2023). It was mandatory to reach this scale of displacements to prevent the wall from breaking. The principle and the timeline of the image acquisition are shown in figure 6.2. Two configurations were considered for the images acquisition : a Configuration 1 (C1) with the DDP positioned in the aneurysm without applying a flow rate, and a Configuration 2 (C2) with applying a flow rate by the DDP on the aneurysm wall in addition to the blood flow. For C1, the acquisition sequence of the SPCCT was helical (50 mAs, Rotation time 0.33 s, Tube current 210 mA, Tube voltage 120 kV, Pitch 1.3) with a contrast agent injected through the ear vein (IOMERON 400, 400 mg Iodine/mL). For C2, no contrast agent was injected through the ear vein, it was done exclusively through the DDP flow (IOMERON 400, 400 mg Iodine/mL diluted at 10 % in physiological liquid). Flow rates of 150, 170, 190 mL/min (D1, D2, D3 respectively) were applied for 3 seconds, for each stimulus an axial acquisition (70 mAs, Rotation time 0.33 s, Tube current 210 mA, Tube voltage 120 kV, Pitch 1) was done 2 seconds after the triggering of the pulse to ensure the visualization of the device's effect on the aneurysm. The uniqueness of contrast agent in the device for C2 allowed focusing exclusively on the aneurysm behaviour without artefacts potentially linked to the visualization of the blood flow in the surrounding arteries. The reconstruction of the conventional images was done with the Sharp filter : a 250 mm FOV, a 1024 matrix and 0.25 mm voxels (slice thickness of 0.25 mm). The rabbits were sacrificed after the medical images acquisition.

Quantification of aneurysm deformation : determining the luminal volume variation

The inverse analysis procedure leading to the determination of the mechanical properties of the aneurysm wall (TRABELSI et al., 2016) is based on the study of the luminal volume variation (mm^3) of the aneurysm. An original procedure was implemented to extract this quantity from the SPCCT images. The studies the of C1 and C2 images were carried out with the open source software ITK Snap (YUSHKEVICH et al., 2006) ; the segmentation of the aneurysm/artery flow was done with the semi-automatic method. On the basis of the segmented images, an original procedure combining 3D Slicer, COMSOL Multiphysics geometry tools and Matlab was implemented to build an arterial wall and extract the C1 and C2 luminal volumes from the aneurysm inner surface (figure 6.3). This method was conceived to also be applicable to the luminal volume study in the inverse analysis procedure.

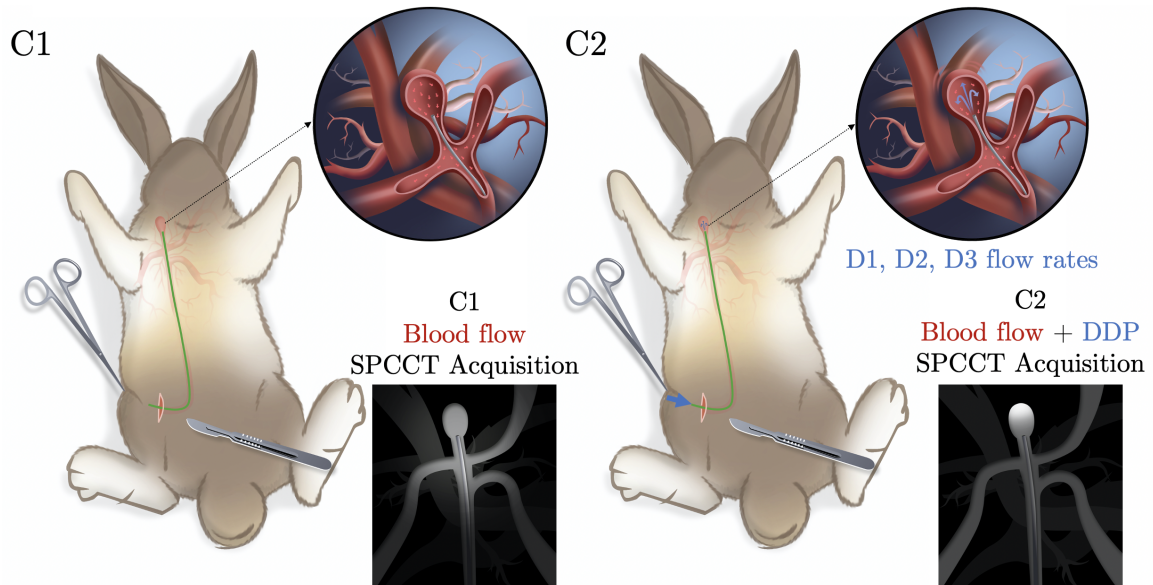


FIGURE 6.2 – Experimental protocol of the Deformation Device Prototype (DDP) application. (Left) Configuration 1 (C1) : DDP positioned in the aneurysm without applying a flow rate and helical acquisition with the Spectral Photon Counting Computed Tomography (SPCCT, Philips Healthcare). (Right) Configuration 2 (C2) : application of a flow rate by the DDP on the aneurysm wall in addition to the blood flow. Flow rates of 150, 170, 190 mL/min (D1, D2, D3 respectively). Axial acquisition with the DDP for each flow rates. Contrast agent injected exclusively through the DDP flow.

As shown in figure 6.3, overlaying the C1 and C2 models was essential to ensure the extraction of the same aneurysm area based on the surrounding common elements. As the rabbit heart rate is too fast (RIEMER et al., 2022 ; RIEMER et al., 2020) to calibrate the SPCCT acquisition on this value (Rotation time of 0.33 s), the precise cardiac cycle moments considered in C1 and C2 remained unknown. Figure 6.4 depicts this $\Delta t = |t_1 - t_2|$ unknown between C1 and C2 for a rabbit cardiac cycle. This time-dependent flow velocity was designed from measurements of the carotid flow rates of New Zealand white rabbits (RIEMER et al., 2022 ; RIEMER et al., 2020) and applied to the specific study subject, the DDP stimulus overlaying this cycle. This limitation regarding the time identification was taken into account in the inverse analysis procedure.

6.2.2.3 Identification of the aneurysm wall behaviour law parameters with inverse analysis

Modelling the *in vivo* testing of the device with the finite element method

The inverse analysis was based on the numerical modelling of the experimental testing of the device. The model was implemented with the Finite Element method on COMSOL Multiphysics. It included the arterial wall and the DDP as solid mechanics elements, the blood flow and the DDP flow as fluid mechanics elements. The Fluid Structure Interaction between the flows and the arterial wall was studied.

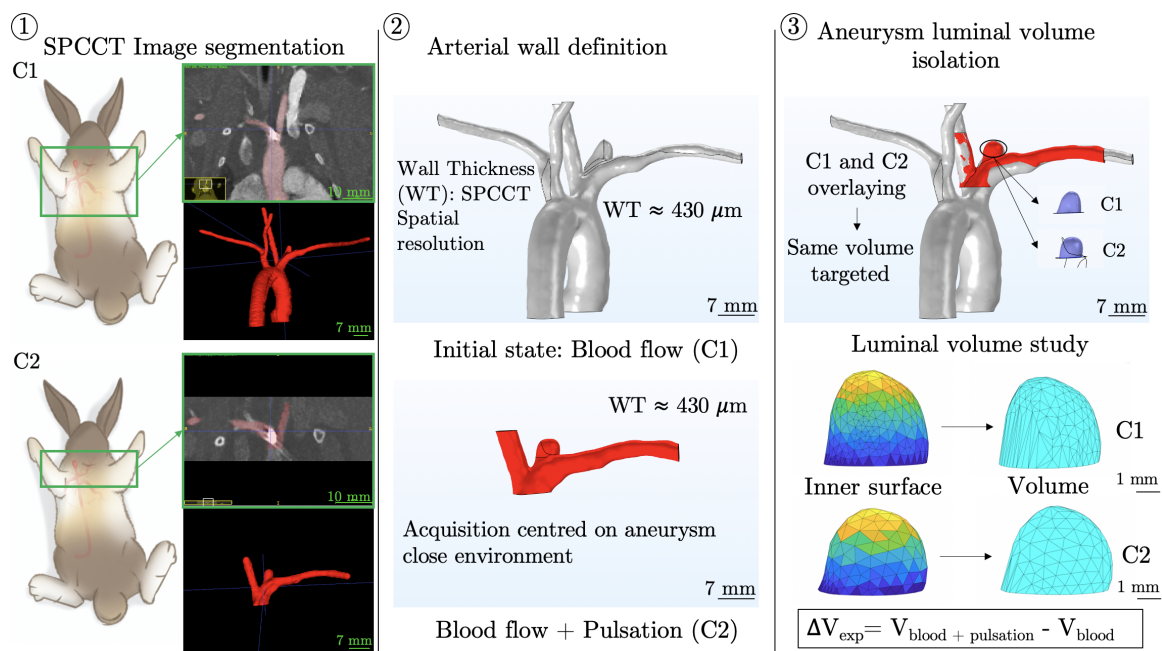


FIGURE 6.3 – (1) SPCCT clinical imagery of Configuration 1 (C1) and Configuration 2 (C2). Frontal view of the acquisition area and segmentation of the artery/aneurysm flow with ITK Snap. (2) Artery wall building, combining 3D Slicer and COMSOL Multiphysics geometry tools from the C1 and C2 segmentations. Homogeneous thickness on the artery and the aneurysm. (3) Luminal volume extraction from the C1 and C2 models combining COMSOL Multiphysics and Matlab. Overlaying of C1 and C2 arterial wall to ensure the same volume extraction.

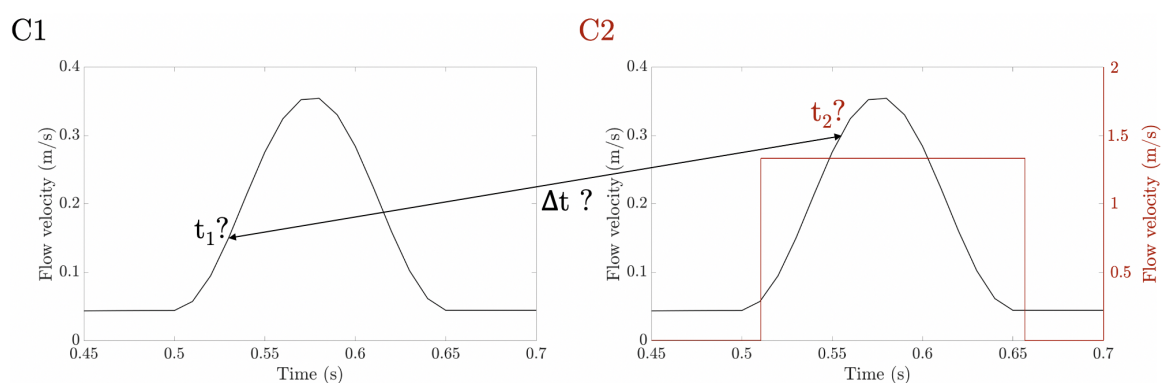


FIGURE 6.4 – Configuration 1 (C1) : Flow velocity (m/s) in the rabbit carotid artery for a study subject derived from the measurement of the carotid blood flow rates for New Zealand white rabbits (RIEMER et al., 2022; RIEMER et al., 2020). Configuration 2 (C2) : Application of a 170 mL/min stimulus with the Deformation Device Prototype in addition to C1 to overlay the cardiac cycle. Unknown of the acquisition moment between C1 and C2 with the SPCCT.

Mechanical laws and boundary conditions applied to the artery wall and the Deformation Device Prototype

The DDP domain was built as a hollow cylinder with an inner diameter of 1.68 mm (outer

diameter of 1.87 mm). The DDP material was PTFE modelled with an isotropic linear elastic model, a Young's modulus of $E = 0.41$ GPa and a Poisson's ratio of $\nu = 0.46$. The DDP extremities were embedded; the movement of the device induced by the blood flow was not taken into account. The arterial wall definition was built from the SPCCT image segmentation with an original procedure depicted in figure 6.3. A uniform thickness of $430 \mu\text{m}$ was defined, which was in line with the values reported in the literature (wall thicknesses between $170 \mu\text{m}$ and $680 \mu\text{m}$ were reported (COSTALAT et al., 2011)). Drawing from a large number of sources, a hyper elastic material law was defined from studies of artery mechanical responses (DELFINO et al., 1997; DEMIRAY et VITO, 1991; DENG et al., 1994; G. HOLZAPFEL et al., 2000). In this study, an isotropic incompressible Fung-like material law was adopted with $\rho = 1050 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$ and the strain-energy function :

$$\psi_e = \frac{a}{b} \left(\exp \left(\frac{b}{2} (I_1 - 3) \right) - 1 \right), \quad (6.1)$$

where I_1 is the first invariant of the right Cauchy-Green deformation tensor, and a, b material constants. This material law was already applied in the Fluid-Structure Interaction numerical model of the aneurysm wall mechanical behaviour (OLIVEIRA et al., 2022; TORII et al., 2008) and also used in an inverse analysis procedure based on the luminal volume variation of aortic aneurysms (TRABELSI et al., 2016). In the literature, it was reported that for unruptured intracranial aneurysm, $a = 353.6$ kPa and $b = 16.7$ (OLIVEIRA et al., 2022; TORII et al., 2008); whereas $a = 176.8$ kPa and $b = 16.7$ were identified experimentally as parameters associated with ruptured aneurysms (BRUNEL et al., 2018; COSTALAT et al., 2011; OLIVEIRA et al., 2022). These values were used to define a range for the inverse analysis procedure. Regarding the boundary conditions, a zero displacement condition was applied to the extremities of the artery body (C. LEE et al., 2013b; VALENCIA et al., 2013). It was reported that this condition did not affect the stress and stretch of the aneurysm sac (OLIVEIRA et al., 2022).

Boundary conditions and modelling of the DDP and the blood flows

A single fluid mechanics component included the artery blood flow (Fluid 1) and the flow delivered by the DDP (Fluid 2). It was assumed that Fluids 1 and 2 were miscible and could be defined as an unique single-phase flow with the solid DDP boundaries separating and defining two distinct inputs. Blood was assumed to be Newtonian since the Non-Newtonian assumption was without ambivalence for vessels diameters smaller than 0.1 mm (KU et al., 2005), which was not reached for the arteries studied (considering all the study subjects, the minimum diameter for artery branches was 0.9 mm). The flow was defined as an incompressible, laminar and thus Newtonian flow with a constant density of $1050 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$ and a dynamic viscosity of $0.0035 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ (COMSOL, 2023; KARINO et al., 1993; C. LEE et al., 2013b; OLIVEIRA et al., 2022; TORII et al., 2008) following the Navier-Stokes equations :

$$\rho \frac{\partial \mathbf{u}_{fluid}}{\partial t} + \nabla \cdot \eta (\nabla \mathbf{u}_{fluid} + (\nabla \mathbf{u}_{fluid})^T) + \rho (\mathbf{u}_{fluid} \cdot \nabla) \mathbf{u}_{fluid} + \nabla P = \mathbf{F}, \quad (6.2)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{u}_{fluid} = 0. \quad (6.3)$$

With the velocity field denoted \mathbf{u}_{fluid} , the density, ρ , the dynamic viscosity, η , the pressure P and a body force term such as gravity, \mathbf{F} . A simplified pulsatile waveform was applied to the Fluid 1 inlet, as shown in figure 6.4. This profile did not match perfectly with the recorded *in vivo* flow profiles (RIEMER et al., 2022; RIEMER et al., 2020), but was used classically in the literature (BANERJEE et al., 2012; COMSOL, 2023). Nevertheless, the velocity values associated with each study subject at the systole peak were congruent with the literature (0.35 m/s for the present study as velocities of 0.4 m/s were reported (RIEMER et al., 2022; RIEMER et al., 2020)). A coupled pressure pulsatile profile was imposed at the artery outlets with a range from 43 to 104 mmHg (5732 to 13865 Pa) (BARTER et EPSTEIN, 2014). A pulsatile profile was applied to the Fluid 2 inlet (as shown in figure 6.4). The Fluid 2 flow rates were considered to be in line with the experimental DDP applications : 150, 170 and 190 mL/min (D1, D2, D3).

Numerical modelling of interaction between the DDP flow and the aneurysm wall

The Fluid-Structure Interaction multiphysics coupling combined the Fluid 1 + 2 flow with the artery/aneurysm wall mechanics. The Fluid-Structure Interaction (FSI) couplings appeared on the inner wall of the artery which was the boundary between the flow (Fluid 1 + 2) and the artery. The physics interface used an arbitrary Lagrangian-Eulerian (ALE) method (COMSOL, 2023; DI MARTINO et al., 2001; KARINO et al., 1993; C. LEE et al., 2013b; TORII et al., 2008) to combine the Fluid 1 + 2 flow formulated using an Eulerian description, and a spatial frame with artery solid mechanics formulated using a Lagrangian description and a material reference frame. The one-way Fluid-Solid Interaction (COMSOL, 2023; OLIVEIRA et al., 2022) solved for the fluid flow, computed the load and then applied it in the solution for the artery wall displacements sequentially. The coupling then was therefore unidirectional and this strategy was chosen to avoid the numerical instabilities that arise in the numerical solution for flows in arterial geometries. This allowed implementing a large number of numerical models for the inverse analysis : for each rabbit tested, 51 models in C1 were necessary and 51 models in C2 at D1, D2 and D3. Furthermore, this work focused primarily in the mechanical response of the wall, hence simulating it only with the blood flow and DDP forces was sufficient for the comparative analysis.

Inverse analysis procedure used to identify the mechanical properties of the aneurysm wall

A computational model of the artery and the DDP was built from the segmentation of the C1 SPCCT images, the arterial wall was built in accordance with the procedure depicted

in figure 6.3 with a uniform thickness of 430 μm . The DDP model was also built according to its associated segmentation (figure 6.5). The same aneurysm volume compared to the experimental variation study was isolated and the same procedure was applied to extract its value. The Fluid-Structure Interaction between the flows and the aneurysm wall was computed in C1 and C2 with the two-element (a,b) hyper elastic model. A parametric study was performed for each study subject with 51 (a,b) couples considered for C1 ,C2 and in each case D1, D2, D3 : based on the literature data, a ranged between 85 kPa and 645 kPa, b ranged between 14.4 and 17.6 (BRUNEL et al., 2018 ; COSTALAT et al., 2011 ; OLIVEIRA et al., 2022 ; TORII et al., 2008). Assuming that the luminal volume variation ΔV_{num} depends only on the model parameters, a volumetric function can be defined as :

$$\Delta V_{num}(a, b) = \alpha_1 a^2 + \alpha_2 b^2 + \alpha_3 a + \alpha_4 b + \alpha_5 ab + \alpha_6, \quad (6.4)$$

with the α_i coefficients derived from a multiple linear regression based on the least square method (TRABELSI et al., 2016). The computation and the regression were performed for the D1, D2, D3 flow rates on each study subject. A cost function was defined between ΔV_{num} and ΔV_{exp} :

$$F_C(a, b) = |\Delta V_{num}(a, b) - \Delta V_{exp}|. \quad (6.5)$$

For each flow rate in C2, the couple of parameters minimising F_C were identified. What is more, as shown in figure 6.4, there was a temporal unknown with ΔV_{exp} : several potential Δt were considered for each study subject at every flow rate ($0 < \Delta t < 0.07$ s with a 0.01 s increment). For each Δt , the associated ΔV_{num} and F_C were studied to find the one with the lowest minimum.

To quantify the aneurysm stress state for the model parameters identified, the first principal Cauchy stress field of the aneurysm inner wall σ_1 was considered (OLIVEIRA et al., 2022). The $\langle \sigma_1 \rangle$ mean on the aneurysm area was computed for the C2 and compared to the C1. The mean pressure $\langle P \rangle$ applied on the aneurysm wall was also considered in C1 and C2.

6.2.3 Results

6.2.3.1 Creation of the aneurysm and experimental luminal volume variation computation

Among the 6 rabbits tested in this study, 3 aneurysms were successfully created, among which 2 were associated with exploitable medical images (denoted as Sample 1 (S1) and Sample 2 (S2)). The luminal volumes (mm^3) extracted from the segmentation of the SPCCT images and the associated experimental volume variation ΔV_{exp} between C1 and C2 with flow rates applied by the DDP are detailed in table 6.1. When considering the results of

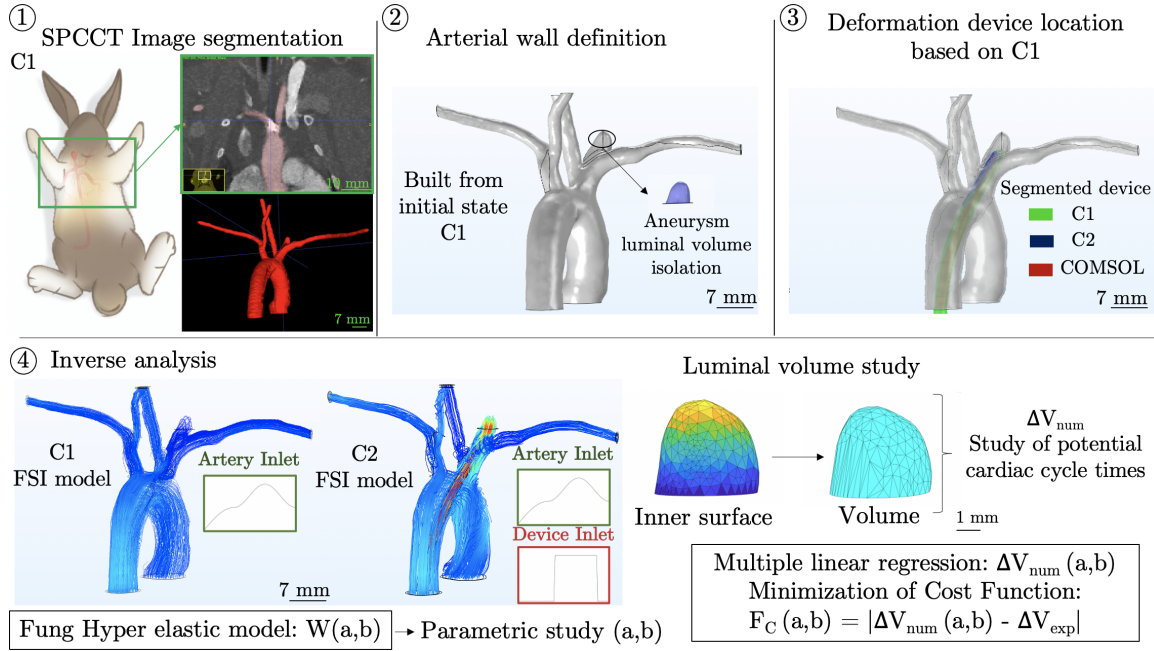


FIGURE 6.5 – Original inverse analysis procedure developed for the identification of the mechanical properties of the arterial wall. (1) Segmentation of the C1 SPCCT images. (2) Building of a $430 \mu\text{m}$ thickness based on the Configuration 1 (C1) segmentation. Delimitation of the same aneurysm volume compared to the experimental analysis. (3) Implementation of the DDP numerical model based on the Configuration 2 (C2) segmentation. (4) Parametric study performed on the Fluid-Structure Identification model leading to the definition of a $\Delta V_{num}(a, b)$ function and a cost function $F_C(a, b)$ to minimise.

S1 and S2, the maximum ΔV_{exp} was 1.03 mm^3 reached with S2 and D3 (equivalent to the variation $\Delta V_{exp-S2-D3} = \frac{V_{C2-D3} - V_{C1}}{V_{C1}} = 10.5 \%$, with the experimental luminal volumes V_{C1} reached in C1 and V_{C2-D3} reached at D3); the minimum was 0.12 mm^3 reached with S1 and D1 (equivalent to $\Delta V_{exp-S1-D1} = \frac{V_{C2-D1} - V_{C1}}{V_{C1}} = 0.92 \%$, with the experimental luminal volumes V_{C1} reached in C1 and V_{C2-D1} reached at D1).

6.2.3.2 Identification of the mechanical parameters of the aneurysm wall

The multiple linear regression results are shown in figures 6.6 and 6.7 for S1 and S2, respectively. Regarding the S1 analysis, at $D1 = 150 \text{ mL/min}$ the minimum was reached for $\Delta t = 0.02 \text{ s}$, at $D2 = 170 \text{ mL/min}$ the minimum was reached for $\Delta t = 0.07 \text{ s}$ and at $D3 = 190 \text{ mL/min}$ the minimum was reached for $\Delta t = 0.04 \text{ s}$. Regarding the S2 analysis, at $D1 = 150 \text{ mL/min}$ the minimum was reached for $\Delta t = 0.07 \text{ s}$, at $D2 = 170 \text{ mL/min}$ the minimum was reached for $\Delta t = 0.05 \text{ s}$ and at $D3 = 190 \text{ mL/min}$ the minimum was reached for $\Delta t = 0.07 \text{ s}$. The Cost Functions associated with each identified Δt directed towards the material constants detailed in table 6.2.

For the material constants identified, the variation of luminal volume $\Delta V_{num/mat}$ between C1 and C2 associated with each flow rate (D1, D2, D3) and Δt was computed numerically with

S1	C1	C2-D1	C2-D2	C2-D3
Luminal volume (mm ³)	12.98	13.10	13.86	13.57
ΔV_{exp} (mm ³)		0.12	0.88	0.59

S2	C1	C2-D1	C2-D2	C2-D3
Luminal volume (mm ³)	9.81	10.64	10.38	10.84
ΔV_{exp} (mm ³)		0.83	0.57	1.03

TABLE 6.1 – Experimental luminal volumes (mm³) extracted from the segmentation of the SPCCT images and associated variation ΔV_{exp} between Configuration 1 (C1) and Configuration 2 (C2) with the flow rates applied with the DDP : D1 = 150 mL/min, D2 = 170 mL/min, D3 = 190 mL/min (C2-D1, C2-D2, C2-D3, respectively).

the associated model. The relative error e of $\Delta V_{num/mat}$ compared to ΔV_{exp} was computed for each model ($e = \frac{|\Delta V_{num/mat} - \Delta V_{exp}|}{\Delta V_{exp}}$). For S1 and D1, D2, D3, e was 4.33 %, 3.41 % and 3.86 %, respectively. For S2 and D1, D2, D3, e was 8.84 %, 8.98 % and 7.78 %, respectively.

S1	D1 = 150 mL/min	D2 = 170 mL/min	D3 = 190 mL/min
a (kPa)	316.92	311.26	232.07
b	16.21	16.13	16.37

S2	D1 = 150 mL/min	D2 = 170 mL/min	D3 = 190 mL/min
a (kPa)	260.35	283.98	209.44
b	16.87	16.13	16.82

TABLE 6.2 – Material constants of the hyper elastic material law identified for Sample 1 (S1) and Sample 2 (S2) with the original inverse analysis procedure based on the luminal volume variation and the DDP flow rates applied experimentally.

6.2.3.3 Quantification of the aneurysm stress state

Using the identified parameters of the material law, a numerical study of the aneurysm wall based on the first principal Cauchy stress and the pressure applied was performed. The mean first principal Cauchy stress on the aneurysm area $\langle \sigma_1 \rangle$, the mean pressure applied on the aneurysm area inner wall $\langle P \rangle$, the stress variation $\Delta \langle \sigma_1 \rangle = \frac{\langle \sigma_1^{C2} \rangle - \langle \sigma_1^{C1} \rangle}{\langle \sigma_1^{C1} \rangle}$ (with $\langle \sigma_1^{C1} \rangle$ and $\langle \sigma_1^{C2} \rangle$ the mean stress at the systole peak (kPa) in C1 and C2, respectively), the pressure variation $\Delta \langle P \rangle = \frac{\langle P_{C2} \rangle - \langle P_{C1} \rangle}{\langle P_{C1} \rangle}$ (with $\langle P_{C1} \rangle$ and $\langle P_{C2} \rangle$ the mean pressure at the systole peak (kPa) in C1 and C2, respectively) are detailed in table 6.3 for S1, S2 during C2 with D1, D2, D3 at the systole peak. The stress field and the pressure

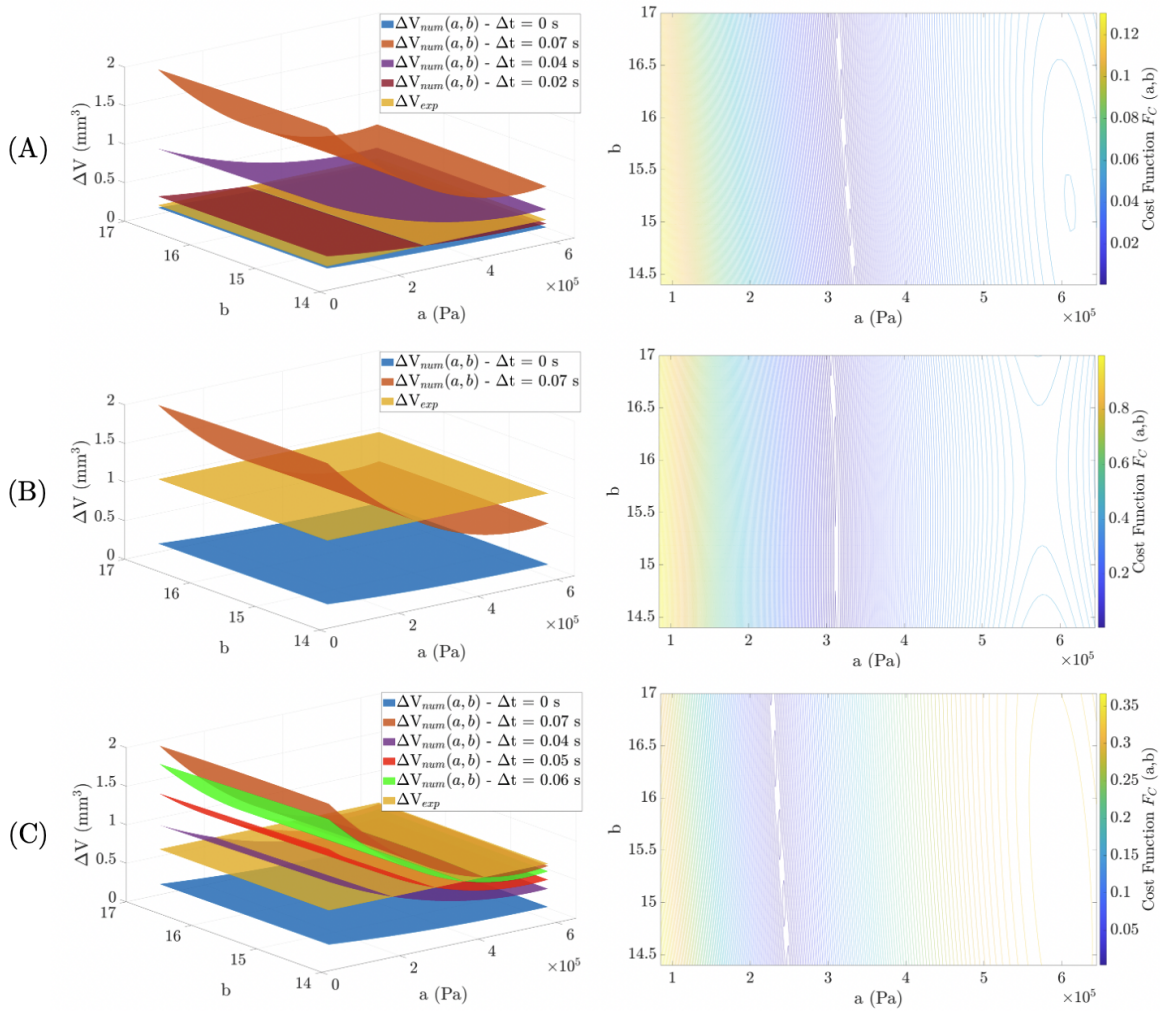


FIGURE 6.6 – S1 analysis - (Left) Multiple linear regressions associated with all the most relevant $\Delta t = |t_1 - t_2|$ considered. Experimental luminal volume variation ΔV_{exp} (yellow) intersecting with the numerical variation ΔV_{num} and specific Δt . (Right) Cost Function for the Δt enable reaching the minimum. (A) D1 = 150 mL/min, $\Delta t = 0.02$ s. (B) D2 = 170 mL/min, $\Delta t = 0.07$ s. (C) D3 = 190 mL/min, $\Delta t = 0.04$ s.

applied on the aneurysm inner wall are shown in figure 6.8 for D1, D2 and D3 in C2 at the systole peak.

6.2.4 Discussion

The key aim of this study was to determine the mechanical properties of an intracranial aneurysm model in a small animal through the *in vivo* application of an original device. Thus, for a known mechanical load of the aneurysm wall, it would be possible to estimate the stress state and assess the rupture risk. In response to the effect of the DDP, it was possible to quantify a variation of the aneurysm luminal volume between C1 and C2 at the D1, D2, D3 flow rates (table 6.1). Nevertheless, as shown in figure 6.4, the Δt between C1 and C2 could be different in each cases, so much so that it was impossible to validate a trend in the

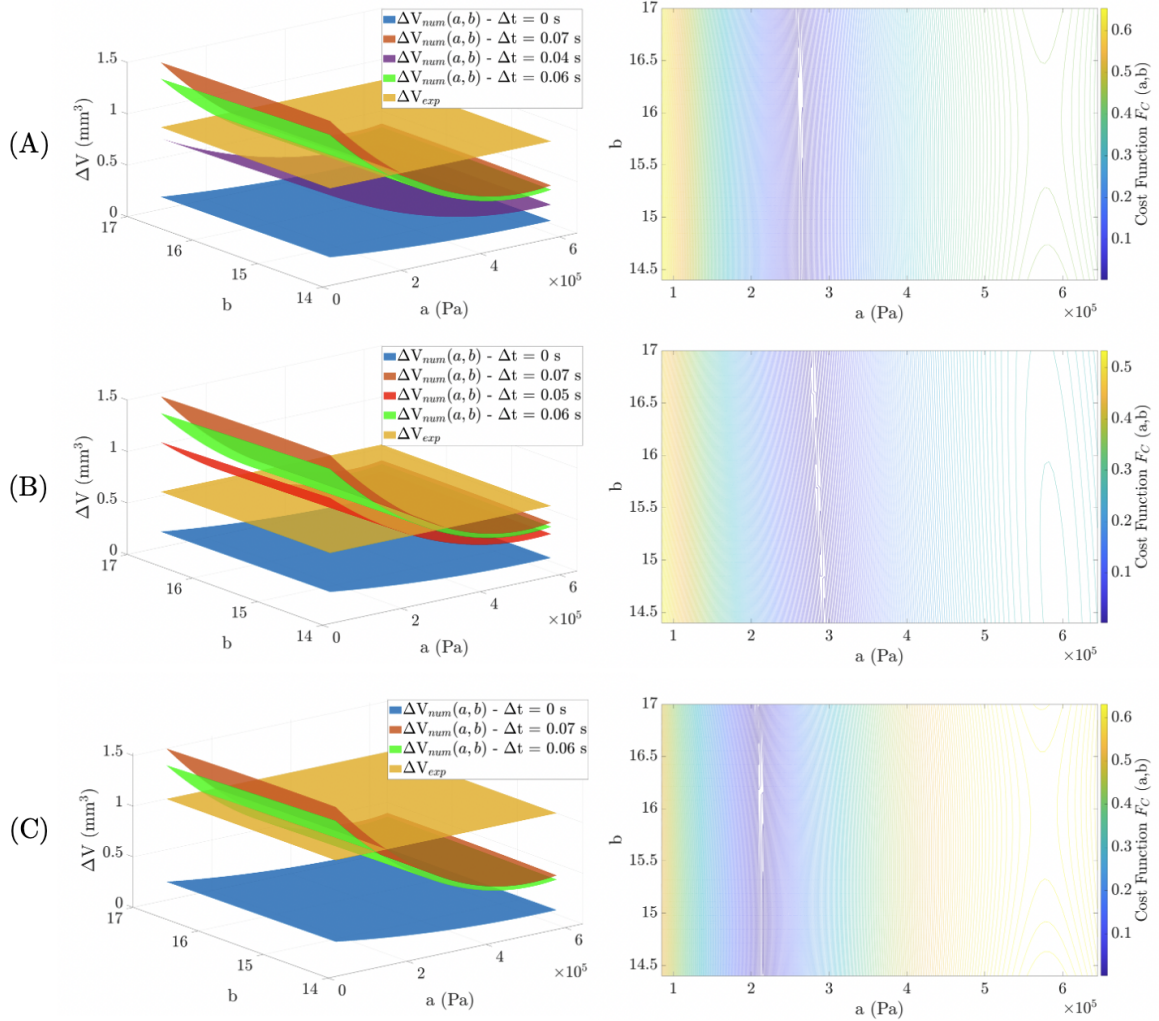


FIGURE 6.7 – S2 analysis - (Left) Multiple linear regressions associated with all the most relevant Δt considered. Experimental luminal volume variation ΔV_{exp} (yellow) intersecting with the numerical variation ΔV_{num} and specific Δt . (Right) Cost Function for the Δt enable reaching the minimum. (A) D1 = 150 mL/min, $\Delta t = 0.07$ s. (B) D2 = 170 mL/min, $\Delta t = 0.05$ s. (C) D3 = 190 mL/min, $\Delta t = 0.07$ s.

values (such as an increase of ΔV related to the flow rates). For S2 at the flow rates D1, D3, the Δt was similar and an increase of ΔV was noticed (from 0.83 to 1.03 mm³), confirming expectations. The use of the SPCCT as medical imaging for the quantification of the luminal volume variation was extremely relevant and original thanks to the high spatial resolution (S. SI-MOHAMED et al., 2018; S. A. SI-MOHAMED et al., 2022; S. A. SI-MOHAMED et al., 2021). Although the Δt remained an immutable unknown for the rabbit animal model, it would be possible to overcome this limitation with different animals and a slower heart rate. This promising technique may enable further modifications to the procedure to improve the quantification of the DDP effect (in terms of contrast agent injection and acquisition sequence to facilitate the visualization of the aneurysm in C1 for instance).

S1	C2-D1	C2-D2	C2-D3
$\langle P \rangle$ (kPa)	14.2	14.3	14.5
$\Delta \langle P \rangle$ (%)	3.17	4.12	5
$\langle \sigma_1 \rangle$ (kPa)	88.2	88.9	92.5
$\Delta \langle \sigma_1 \rangle$ (%)	2.55	3.35	4.45

S2	C2-D1	C2-D2	C2-D3
$\langle P \rangle$ (kPa)	14.8	15.1	15.4
$\Delta \langle P \rangle$ (%)	7.09	9.38	11.35
$\langle \sigma_1 \rangle$ (kPa)	64	64.4	69.1
$\Delta \langle \sigma_1 \rangle$ (%)	6.08	8.07	10.59

TABLE 6.3 – Numerical analysis of Sample 1 (S1) and Sample 2 (S2) : mean pressure (kPa) and mean first principal Cauchy stress (kPa) applied on the aneurysm area at the systole peak in Configuration 2 (C2) with the addition of D1 = 150 mL/min, D2 = 170 mL/min, D3 = 190 mL/min (C2-D1, C2-D2, C2-D3, respectively). Mean pressure and first principal stress variation $\Delta \langle P \rangle$ and $\Delta \langle \sigma_1 \rangle$ between Configuration 1 (C1) and C2 at the systole peak in C2 with D1, D2, D3 (C2-D1, C2-D2, C2-D3, respectively).

With respect to the bibliography and for an isotropic incompressible Fung-like material law applied to the artery wall with material constants a and b : for unruptured intracranial aneurysm, $a = 353.6$ kPa and $b = 16.7$ were reported (OLIVEIRA et al., 2022; TORII et al., 2008); $a = 176.8$ kPa and $b = 16.7$ were identified experimentally as parameters associated with ruptured aneurysms (BRUNEL et al., 2018; COSTALAT et al., 2011; OLIVEIRA et al., 2022). The material constants detailed in table 6.2 were congruent with these data for S1 and S2, which validated the proposed *in vivo* parameter identification procedure. For unruptured aneurysms, the material constants remained in the same order of magnitude and higher than the parameters identified for ruptured aneurysms. Furthermore, for S1 and S2, consistency was observed with the material constants found from D1, D2 and D3 and the associated volume variation for the same study subject. Moreover, when the weakening of the aneurysm wall was associated with a decrease of the material constant a according to the literature (BRUNEL et al., 2018; COSTALAT et al., 2011; OLIVEIRA et al., 2022), this phenomenon could be observed chronologically. When increasing DDP flow rates were applied consecutively in time, the material constants a were lower for D3 compared to D1 and D2 (noticed for S1 and S2, with decreases during the application of D2 to D3 of 25 % and 26 %, respectively) : a weakening of the aneurysm wall due to successive and increasing mechanical load could be intuited. What is more, the relative errors between the $\Delta V_{num/mat}$ (numerically computed for the identified material constants) and the measured ΔV_{exp} were low (between 3.41 % and 8.98 %) and congruent with the computed errors of inverse analysis

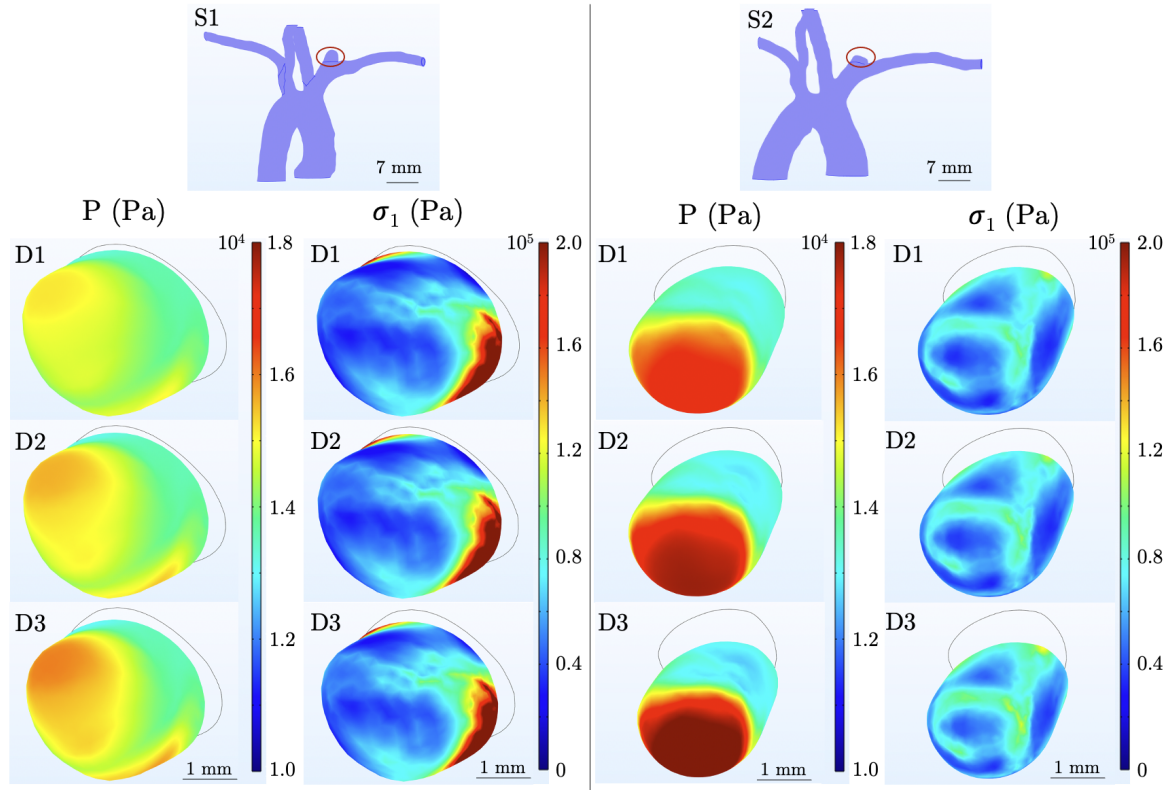


FIGURE 6.8 – Stress state and pressure analysis of Sample 1 (S1) (Left) and Sample 2 (S2) (Right) : retrieval of the aneurysm area, pressure P (Pa) applied on the aneurysm inner wall in Configuration 2 (C2) at the systole peak for $D1 = 150$ mL/min, $D2 = 170$ mL/min, $D3 = 190$ mL/min, first principal Cauchy stress σ_1 (Pa) resulting on the inner wall in C2 at the systole peak for $D1$, $D2$, $D3$.

methods (errors ranging between 6.5 % and 19.32 % were reported for a biomechanical liver model (MARTÍNEZ-MARTÍNEZ et al., 2013), and 0.6 % was reported for an aortic aneurysm (TRABELSI et al., 2016)) which also validated the constants identified. Moreover, Trabelsi et al. (TRABELSI et al., 2016) reported aortic aneurysm luminal volume variations based on CT scan observation between 1.80 % and 18.76 % for $\Delta t = 0.4$ s (Systole versus supposed Diastole) and between 0.99 % and 11.27 % for $\Delta t = 0.2$ s (Systole versus supposed mid cycle). The computed luminal volume variations were between 0.92 % and 10.5 % and were congruent with this study event though it was a different kind of aneurysm.

Wall samples of the aneurysms were collected after the procedure : further mechanical tests such as indentation or tensile tests may provide additional validations of these constants. Those samples may be also used to precisely determine the IA wall thickness. Thanks to the material constants identified, the associated stress state will be used to determine a rupture criterion of the aneurysm. With the numerical study performed using the constants identified, it was possible to quantify the stress applied on the aneurysm wall in addition to the blood flow (with stress variation between 2.55 % and 10.59 %) for a known solicitation. These data are valuable since it will always be more achievable to have a precise value of

the flow rate applied with the DDP rather than a measurement of the blood flow made simultaneously with the volume study (especially in the case of intracranial blood flow). The mean values of these quantities on the aneurysm area also linked the solicitation to the shape of the aneurysm. A ratio linking the pressure applied on the aneurysm wall (linked to the DDP flow rates) and the a proper combination of all the stress components will be extracted for each DDP testing (including, for example, the values detailed in table 6.3). It will be compared to that associated with the experimental evidence of the aneurysm rupture also caused by a known solicitation. However, the experimental procedure must be modified and improved to efficiently characterise the rupture without causing unnecessary animal suffering.

Nevertheless, the procedure and especially the numerical model presented in this study presented certain limits. The inlet and outlet conditions applied in the fluid mechanics computation were not based on measurements made on S1 and S2 in particular. The flow rates and pressure profiles were based on the literature (BARTER et EPSTEIN, 2014; RIEMER et al., 2022; RIEMER et al., 2020) and adapted to the specific branches section of S1 and S2. The velocity values at the systole peak were congruent with the literature for carotid artery measurements on similar rabbit species and build. However, the flow measurements under real-time control (RIEMER et al., 2022; RIEMER et al., 2020) in addition to the existing experimental procedure (containing the medical images acquisition and the DDP testing) may add too many complexities. The inverse analysis procedure based on these first results could also be refined, especially with the mechanical characterization focused on the aneurysm area. Indeed, a simplification of the procedure described was an homogeneous distribution of the material constants on the artery and the aneurysm area. On the strength of these identified constants, a second phase could be applied on the aneurysm area to highlight a potential heterogeneity in terms of mechanical properties between the artery and the aneurysm. Furthermore, refining the numerical model and the theoretical assumptions may be a means of improving the procedure. A single layer artery with an isotropic material was considered for this model, but multiple layers anisotropic hyper elastic materials have also been proposed (DALBOSCO et al., 2023; GASSER et al., 2006; G. HOLZAPFEL et al., 2000). Local heterogeneities of the thickness and mechanical properties of the aneurysm walls could also be added to get close to clinical observations (OLIVEIRA et al., 2022). Indeed, since IA rupture areas of 1 mm^2 were reported (ISHIKAWA et al., 2006), it could be interesting to refine the mechanical properties following such dimensions in the IA volume. Models of blood flow turbulence into intracranial aneurysms could be also a significant addition, although not widely used in the literature (SAQR et al., 2020). Finally, the accurate numerical reproduction of the experimental DDP remains complicated, even on the basis of its visualization via clinical imaging. The potential movement of the DDP induced by the Fluid 1 and 2 flows was not taken into account into the numerical modelling, even if very unlikely in view of the aneurysm size.

6.2.5 Conclusion

The *in vivo* assessment of the wall mechanical properties using an animal model of intracranial aneurysms was performed by implementing an original procedure based on the visualization of the aneurysm deformation induced by a Deformation Device Prototype (DDP). The imaging of the deformation was ensured by the Spectral Photon Counting Computed Tomography prototype system (SPCCT, Philips Healthcare), which provides an extremely high spatial resolution. The material constants were identified by an inverse analysis procedure based on an FSI finite element method and using the quantification of the aneurysm luminal volume variation. This procedure was successfully performed and validated on 2 animal samples with, in each case, the aneurysm being subjected to several mechanical loads induced by the DDP. The evaluation of the mechanical properties of the aneurysm wall allowed determining the stress state determination, which is a valuable measure in the rupture assessment. Based on these results, a criterion linking the stress state and the pressure applied on the aneurysm wall was defined.

The next steps encompass the enhancement of the experimental procedure to provide valuable data regarding the rupture. The numerical model used in the inverse analysis could also be refined to get closer to clinical reality. The long term objective remains to provide clinicians with a non-invasive patient-specific decision tool to predict the rupture of an IA from a standard clinical image. The probability of rupture will be determined from a machine learning algorithm linking the aneurysm shape observed clinically and a database containing information on the mechanical properties and rupture characterizations of aneurysms. The results of the present study provided invaluable information for achieving this objective.

6.3 Résumé des principaux résultats

L'objectif essentiel, et l'originalité de ce travail, est la caractérisation mécanique *in vivo* de la paroi anévrismale. Pour ce faire, une procédure d'analyse inverse a été développée et appliquée sur un modèle petit animal d'AI. Cette procédure repose sur la quantification de la déformation de la paroi anévrismale à partir de l'imagerie clinique. Pour cette étude, le SPCCT a été choisi comme technique d'imagerie. Pour gérer le contrôle de la déformation de la paroi et les inconnues temporelles intervenant dans l'analyse inverse, l'expérimentation repose sur un DDPAn, dont l'usage est couplé avec une étude numérique. Cette procédure a été appliquée avec succès sur 2 sujets d'étude (SE). Pour chaque SE, 3 sollicitations mécaniques d'intensité croissante, appliquées via le DDPAn, ont été utilisées pour l'analyse inverse. Une loi de comportement hyperélastique à 2 paramètres (équation 2.4) a été considérée pour les parois artérielle et anévrismale. Les paramètres identifiés par cette procédure sont cohérents avec des études mécaniques *ex vivo* menées sur des modèles animaux d'AI similaires. Qui plus est, pour un même SE mais des sollicitations mécaniques différentes, les paramètres de la loi de comportement sont également cohérents : puisque le DDPAn applique des charges

successives chronologiquement, un affaiblissement de la paroi (associé à une décroissance des paramètres) a pu être identifié sur les 2 SE au cours du temps.

L'identification des paramètres de la loi de comportement a permis la création d'un modèle numérique patient-spécifique en termes de propriétés mécaniques. Pour une sollicitation connue, le flux sanguin par exemple, il est donc possible d'estimer les contraintes et la pression s'appliquant sur la surface interne de l'anévrisme. Ces grandeurs dérivées de l'étude numérique, liées à la caractérisation *in vivo* et aux propriétés patient-spécifique de la paroi, constituent les données d'entrée pertinentes dans l'évaluation mécanique de la rupture.

6.4 Résultats additionnels et limitations

La procédure a pu être appliquée avec succès sur 2 SE avec des résultats concluants et cohérents. Néanmoins, l'implémentation de la procédure a mis en évidence des complications expérimentales ainsi que des limites du protocole. Des résultats partiels, non totalement répétables, sont présentés dans cette partie. Les limites de la procédure sont également discutées, tout comme les améliorations identifiées comme nécessaires.

6.4.1 Résultats pour un sujet d'étude additionnel

En complément des 2 SE (SE1 et SE2) présentés dans la partie 6.2, la procédure a pu être appliquée sur un SE3 uniquement pour une pulsation de 170 mL/min. Le protocole reste identique avec la segmentation des images en C1 permettant la création d'un modèle numérique sur lequel est réalisée une étude paramétrique de la loi de comportement. Une représentation du modèle incluant la paroi de l'artère et le DDPAN est présentée en figure 6.9. L'exploitation des images SPCCT a permis d'identifier un volume initial de l'AI en C1 de l'ordre de 49.3 mm^3 , avec une variation entre C1 et C2 $\Delta V_{exp} = 0.47 \text{ mm}^3$ induite par la pulsation de 170 mL/min. Par ailleurs, il est intéressant de noter que l'AI créé sur SE3 possède un volume beaucoup plus important que les volumes d'AI créés pour SE1 et SE2 (12.98 mm^3 et 9.81 mm^3 , respectivement).

L'analyse paramétrique a permis d'identifier les paramètres de la loi de comportement hyperélastique (équation 2.4) $a = 254.7 \text{ kPa}$ and $b = 14.74$ pour $\Delta t = 0.02 \text{ s}$. La variation de volume numérique et la fonction coût associée sont présentées en figure 6.10. Les paramètres identifiés sont également en adéquation avec la littérature et la caractérisation *ex vivo* de modèles d'AI rompus et non rompus (OLIVEIRA et al., 2022; TORII et al., 2008). De plus, l'erreur relative entre la variation de volume numérique et la variation expérimentale est de l'ordre de 1.9 %. Néanmoins, les images SPCCT pour SE3 n'ont pas pu être exploitées pour les pulsations 150 mL/min et 190 mL/min en C2. Ainsi, contrairement aux autres SE, les paramètres n'ont pas pu être validés pour différentes sollicitations de la paroi anévrismale.

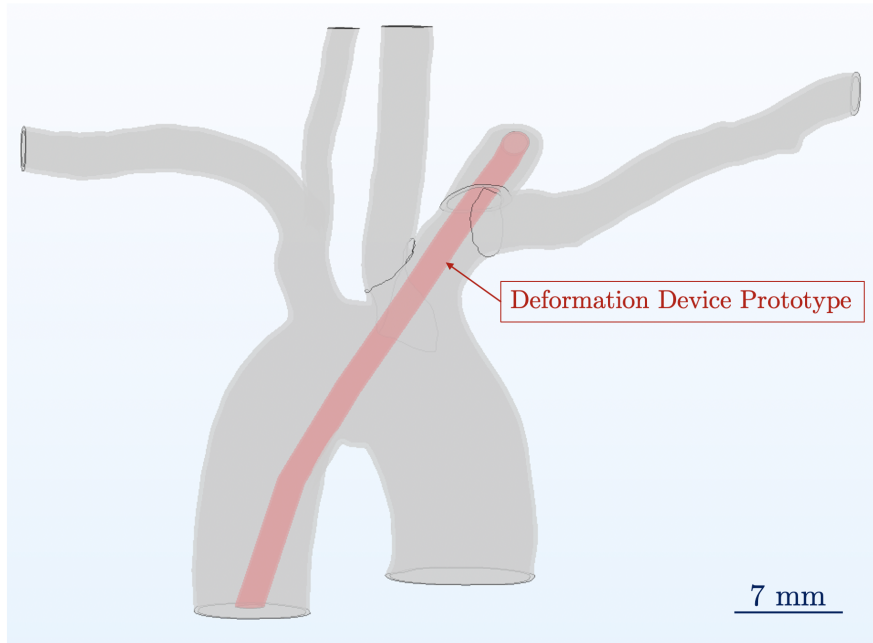


FIGURE 6.9 – Modèle numérique de SE3 : création d'un modèle de la paroi artérielle et du DDPAN à partir de la segmentation des images SPCCT.

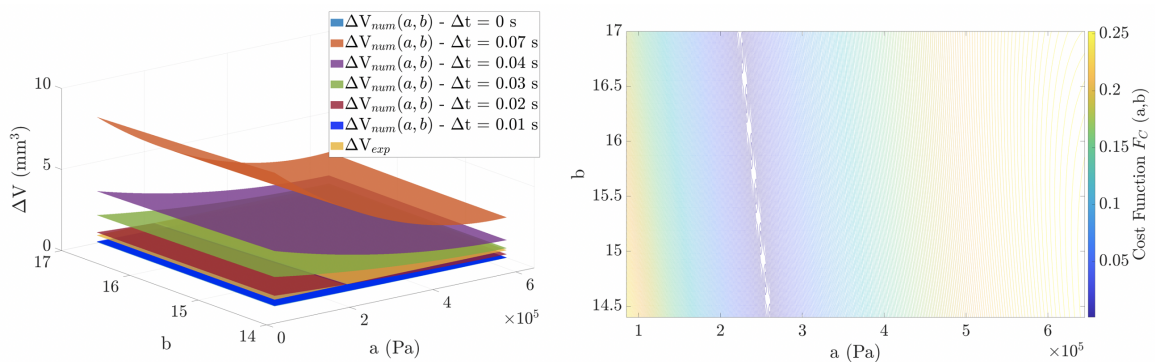


FIGURE 6.10 – Analyse SE3 - (Gauche) Régression linéaire multiple associée aux $\Delta t = |t_1 - t_2|$ pertinents et étudiés numériquement. Intersection de la variation de volume expérimental ΔV_{exp} (jaune) avec les variations de volume numérique ΔV_{num} et un Δt spécifique. (Droite) Fonction coût pour le Δt permettant d'atteindre le minimum : $\Delta t = 0.02$ s. Pulsation de 170 mL/min.

6.4.2 Limites du protocole expérimental et de l'analyse inverse

Afin d'expliquer ces résultats partiels et les cas où la procédure a été non concluante, plusieurs limites ont pu être identifiées, que cela soit dans l'obtention, l'exploitation des images médicales ou dans les hypothèses du modèle numérique.

Phénomènes expérimentaux non reproduits numériquement

Certains phénomènes ont pu être constatés expérimentalement à partir de l'exploitation des images cliniques et de la quantification de la déformation entre les configurations C1 et C2. En effet, pour SE1 et des pulsations à 150 mL/min et 190 mL/min, une décroissance du volume de l'AI a été constatée entre C1 et C2. Avec l'assistance des praticiens intervenant sur le projet, ce phénomène a pu être associé à une "aspiration" du fluide au sein de l'AI pouvant être due à la fois à l'écoulement sanguin et à la pulsation appliquée par le DDPAn. En effet, il peut être envisagé que le surplus de flux dans l'anévrisme induit par le DDPAn entraîne une déformation de la paroi, puis soit "aspiré" par le flux de l'écoulement sanguin. Cette aspiration serait suffisamment forte pour entraîner des déplacements de la paroi dans le sens inverse de la sollicitation appliquée initialement par le DDPAn.

Par ailleurs, une autre explication probable à cette diminution du volume entre C1 et C2 pourrait être la nature de la déformation induite par le DDPAn. En effet, afin d'éprouver la résistance de l'AI induit à une forte sollicitation mécanique, une pulsation de 450 mL/min a été appliquée dans le cas de SE1. Les images cliniques et la segmentation associée semble montrer un allongement de l'anévrisme plutôt qu'un gonflement, avec notamment un rétrécissement du collet (figure 6.11). Néanmoins, ce phénomène reste complexe à quantifier précisément et mérite approfondissement.

Hypothèses simplificatrices du modèle numérique

Certaines hypothèses du modèle numérique vis-à-vis de l'écoulement sanguin et de l'IFS ont été identifiées comme potentielles explications de la non reproductibilité apparente de certains phénomènes expérimentaux.

D'une part, la mesure directe de l'écoulement sanguin associée aux SE n'a pas pu être réalisée en addition de l'ensemble des manipulations expérimentales. La variation temporelle de débit et de pression se base en effet sur la littérature et a été adaptée à la géométrie de l'artère en termes de vitesse. Une mesure précise de l'écoulement sanguin par vélocimétrie Doppler, couplée à une modélisation de l'écoulement comme présenté au chapitre 2, serait un ajout intéressant, bien que complexe à mettre en oeuvre dans le protocole expérimental actuel pour des raisons d'encombrement du matériel.

D'autre part, pour s'intéresser uniquement au chargement du fluide (écoulement sanguin et pulsation du DDPAn) sur la paroi anévrismale, le couplage faible IFS a semblé suffisant en première approximation. Néanmoins, avec ce type de couplage, le phénomène expérimental associé à une "aspiration" n'a pas pu être reproduit numériquement. Un couplage fort, permettant le calcul du remodelage du domaine fluide en réponse au comportement de la paroi anévrismale, pourrait peut être constituer un moyen de reproduire ce phénomène.

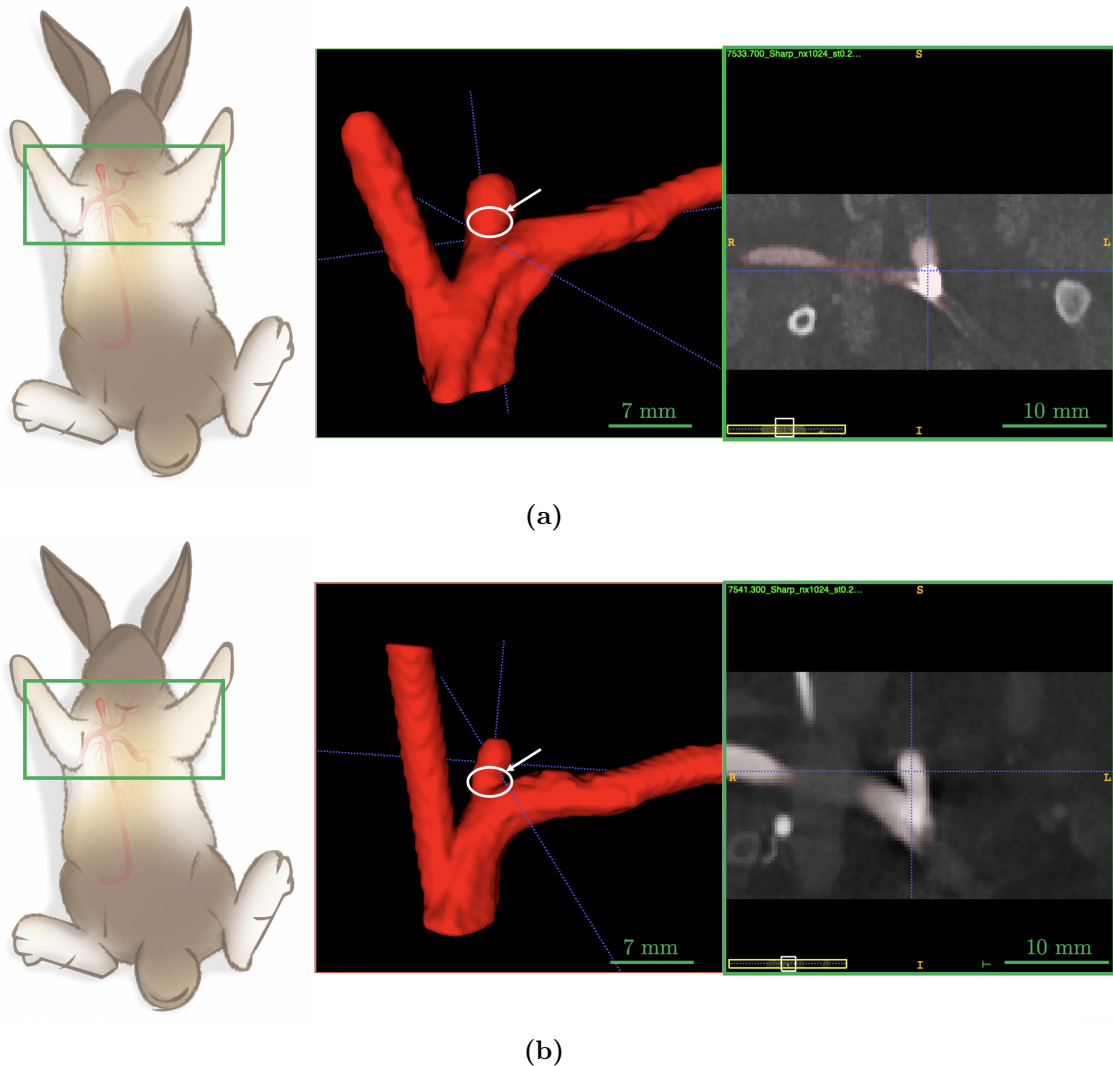


FIGURE 6.11 – (a) Segmentation de l’AI sollicité (Gauche) et cliché médical SPCCT en vue frontale (Droite) pour une pulsation à 150 mL/min induite par le DDPAn. (b) Segmentation de l’AI sollicité (Gauche) et cliché médical SPCCT en vue frontale (Droite) pour une pulsation à 450 mL/min induite par le DDPAn. Allongement de l’anévrisme et rétrécissement du collet (flèche et cercle blanc).

6.4.3 Perspectives d’amélioration de la procédure expérimentale

Plusieurs modifications et ajouts de manipulations à la procédure expérimentale actuelle ont pu être identifiés de sorte à améliorer l’analyse inverse, la quantification de la déformation et l’étude de la structure de l’AI.

Comme énoncé dans le chapitre 2, la microstructure de la paroi anévrismale est pertinente à étudier dans la caractérisation de la rupture. Bien que l’aspect mécanique ait été privilégié dans cette première phase de recherche, une analyse microscopique de la paroi constituerait un complément important dans la caractérisation de la rupture. De plus, afin de créer le modèle animal d’AI le plus biofidèle possible vis-à-vis d’un AI humain en termes de géométrie et de microstructure, il serait intéressant d’étudier l’influence du dosage d’élastase et du temps de maturation sur la microstructure de la paroi.

En outre, une amélioration majeure a pu être identifiée dans la quantification de la déformation entre C1 et C2, indispensable pour les anévrismes de grande taille tel que SE3. En effet, afin de réaliser la segmentation la plus précise possible de l'AI en C1, il serait judicieux de délivrer une légère quantité de liquide de contraste dans le volume de l'AI. Il serait tout à fait envisageable de réaliser cette opération via le DDPAn, ce dernier étant déjà positionné dans l'AI. Néanmoins, pour des raisons pratiques et logistiques, cette procédure n'a pas pu être appliquée lors des essais *in vivo*. Il faudrait en effet corrélérer l'utilisation du pousse-seringue dédié à l'injection de produit de contraste dans la veine de l'oreille (indispensable en C1) à une injection simultanée via le DDPAn, le tout couplé à l'acquisition des images par le SPCCT. Qui plus est, une injection manuelle avec un débit non contrôlé pourrait engendrer une déformation de la paroi anévriasmale, ce qui est absolument à éviter dans l'acquisition en C1 : la procédure devra donc être adaptée à cette injection supplémentaire.

6.5 Perspectives : prédiction du risque de rupture

Pour revenir à l'objectif clinique de ce travail, la procédure développée vise à déterminer les propriétés mécaniques *in vivo* de la paroi anévriasmale pour une identification du risque de rupture. Bien que la procédure nécessite encore des modifications et ajouts pour aller vers une réelle caractérisation de la rupture, les résultats obtenus permettent une première définition d'un score graduant le risque de rupture.

6.5.1 Caractérisation expérimentale de la rupture

L'analyse inverse et l'identification des propriétés mécaniques ont été conçues comme un test mécanique *in vivo* de la paroi anévriasmale. Néanmoins, les tests mécaniques d'échantillons *ex vivo* présentés dans le chapitre 2 ont permis l'identification d'une contrainte entraînant la rupture de la paroi anévriasmale par chargements successifs jusqu'à la provocation du phénomène. Il est donc indispensable de constater, et relever, une contrainte entraînant la rupture dans le cadre de la caractérisation *in vivo*.

La procédure actuelle devra ainsi être modifiée dans le respect de l'autorisation du comité éthique et sans entraîner de souffrance animale inutile. À l'issue de l'application des pulsations successives et de l'acquisition des images en C2, une deuxième série de pulsations à débits croissants devra être appliquée jusqu'à rupture de la paroi anévriasmale. Néanmoins, la constatation de la rupture ne pourra se faire par le SPCCT, ce dernier ne permettant pas la visualisation de l'AI en temps réel mais seulement après une phase de reconstruction des images. La logistique de la procédure devra être ainsi modifiée de sorte à déplacer le test à la rupture sous amplificateur de brillance, avec un pousse-seringue identique. L'amplificateur de brillance permet en effet une visualisation en temps réel des images, sans permettre pour autant une reconstruction 3D comme le SPCCT.

En couplant la constatation de la rupture avec la modélisation numérique issue de l'analyse inverse, il sera ainsi possible de calculer précisément la pression entraînant la rupture dans un environnement *in vivo*. En effet, la rupture est constatée pour un débit connu appliqué via le DDPAn. Cette donnée peut être injectée dans le calcul numérique IFS, moyennant un coefficient de sécurité prenant en compte la distance entre le débit entraînant la rupture et le dernier débit testé pour l'analyse inverse. Il est alors aisé de calculer les contraintes et la pression qui interviennent au niveau de la paroi anévrismale interne.

6.5.2 Définition d'un critère de rupture

Ratio liant la contrainte et la pression appliquée sur la paroi

À partir de la caractérisation expérimentale de la rupture et de la modélisation numérique associée, il est possible de définir un ratio liant l'état de contrainte de la paroi à une sollicitation mécanique connue, associée à la rupture. Une première définition de ce ratio est proposée comme :

$$C_r = \frac{\langle \sigma_1^r \rangle}{\langle P_r \rangle}, \quad (6.6)$$

avec $\langle \sigma_1^r \rangle$ (Pa) la moyenne spatiale sur la paroi interne de l'AI de la contrainte principale majeure, comme cela a pu déjà être utilisé par Oliveira et al. (OLIVEIRA et al., 2022) et exposé dans le chapitre 5, $\langle P_r \rangle$ (Pa) la moyenne spatiale de la pression sur la même zone. $\langle \sigma_1^r \rangle$ et $\langle P_r \rangle$ sont des grandeurs directement liées à la rupture de la paroi de l'AI : σ_1^r est la contrainte résultante pour une pression P_r associée au chargement (via le débit appliqué par le DDPAn) ayant entraîné la rupture de la paroi anévrismale.

De manière similaire, pour le jumeau numérique de cet AI en utilisant la procédure de caractérisation *in vivo* et pour une sollicitation i connue quelconque, il est possible de définir un ratio similaire s'écrivant comme :

$$C_i = \frac{\langle \sigma_1^i \rangle}{\langle P_i \rangle}. \quad (6.7)$$

La comparaison entre C_r et C_i permettra ainsi d'estimer le risque de rupture de la paroi anévrismale en conditions *in vivo*. Pour ce faire, on définit le risque de rupture R comme suit :

$$R = \frac{C_i}{C_r}, \quad R \in]0; 1[. \quad (6.8)$$

Ainsi ce ratio permet d'analyser le risque de rupture comme suit :

- si $R \ll 1$, alors l'AI présente un faible risque de rupture ;

- si $R \approx 1$, alors l'AI présente un fort risque de rupture. En effet, si la sollicitation mécanique n'a pas induit la rupture ($R \neq 1$), elle a tout de même engendré un état de contrainte proche de l'état de contrainte à rupture.

Lien avec la géométrie de l'AI et évolution du critère

Ce ratio devait être défini de sorte à établir un lien avec la géométrie de l'AI : c'est en effet uniquement ce paramètre qui sera accessible à partir des clichés médicaux pour l'utilisation de l'outil non invasif par les praticiens. En ce sens, c'est une moyenne spatiale qui a été considérée pour l'estimation de la contrainte et de la pression. Néanmoins, la zone considérée pourra être amenée à évoluer en fonction de la caractérisation de la rupture. En effet, pour le ratio défini dans ce travail, c'est l'ensemble de la zone de l'AI qui est considéré : c'est la même zone utilisée pour le calcul de variation de volume. Or, le fait de considérer l'ensemble de l'AI peut interroger pour la caractérisation d'une rupture, qui est un phénomène local. Pour des AI humains rompus, Ishikawa et al. (ISHIKAWA et al., 2006) ont pu identifier une zone de rupture de 1 mm^2 . En considération de ces données, il est tout à fait possible de réduire la zone d'étude pour le calcul des contraintes et des pressions, en se focalisant sur la zone de rupture, pour la définition du ratio R . Il sera néanmoins complexe de corrélérer précisément la zone de rupture observée expérimentalement avec la même zone supposée sur le modèle numérique. Qui plus est, même si raffiner la zone peut apporter une précision supplémentaire, considérer une moyenne sur l'ensemble de l'AI rend également compte de l'affaiblissement local au niveau de la rupture et peut être suffisant en première approximation. Par ailleurs, si un raffinement de la zone d'étude pour le ratio peut être intéressant, il restera indispensable de considérer l'ensemble de l'AI pour le calcul de variation de volume dans l'analyse inverse.

6.5.3 Conclusion et utilisation du critère de rupture dans le diagnostic non invasif

L'objectif à long terme de ce travail reste la prédiction du risque de rupture de manière non invasive. Un algorithme d'apprentissage automatique (machine learning) permettra de faire le lien entre l'imagerie clinique de l'anévrisme et une base de données contenant d'autres clichés médicaux d'anévrismes associés à des propriétés mécaniques et à une caractérisation de la rupture. L'ensemble des résultats et perspectives présentées dans ce chapitre constituent une étape significative dans la méthodologie de création de cette base donnée.

D'une part, une variable a été identifiée pour l'étude et la caractérisation expérimentale de la déformation de l'AI observé par imagerie clinique : il s'agit du volume luminal. Une procédure originale a ainsi été développée pour extraire cette grandeur à partir des clichés médicaux. D'autre part, les premiers éléments de la base de données ont également été définis sur un modèle animal d'AI. Pour un AI étudié expérimentalement, la variation de volume luminal sous l'effet d'une pulsation contrôlée et les propriétés mécaniques de la paroi

anévrismale ont pu être déterminées. À partir du modèle numérique associé, les contraintes et la pression s'appliquant sur la paroi anévrismale ont également été calculées. Un ratio caractérisant la rupture a pu être proposé, même si celle-ci n'a pas pu être mise en évidence expérimentalement.

Concrètement, pour un AI composant la base de données telle qu'envisagée actuellement, les informations suivantes seront disponibles :

- le volume luminal de l'AI, permettant de caractériser sa géométrie ;
- les propriétés mécaniques de la paroi associée à ce volume se basant sur la caractérisation *in vivo* ;
- un ratio liant la contrainte et la pression pour chaque sollicitation appliquée via le DDPAn ;
- le critère de rupture défini à partir du même ratio et de la caractérisation expérimentale de la rupture.

Comme abordé dans le chapitre 4, pour des géométries d'artères patients-spécifiques, il sera également pertinent d'intégrer les résultats issus de l'expérimentation *in vitro*, lorsque celle-ci sera d'avantage biofidèle. Pour une expérimentation sur une artère fantôme donnée, il est possible :

- d'extraire aisément les informations liées à la géométrie de l'AI,
- de mesurer la déformation de la paroi et les contraintes induites par le DDPAn par stéréo-corrélation.

Il est donc également possible d'établir un ratio liant la contrainte à la pression pour chaque sollicitation appliquée avec le DDPAn.

Pour un patient donné présentant un AI visualisé par de l'imagerie médicale, l'intelligence artificielle sera ainsi capable d'établir une relation entre la forme de l'AI étudié sans aucun besoin de geste invasif (via le volume luminal ou tout autre grandeur définie postérieurement, figure 6.12) et cette base de données de sorte à estimer la probabilité de rupture en se basant sur l'étude de celle-ci via des cas similaires.

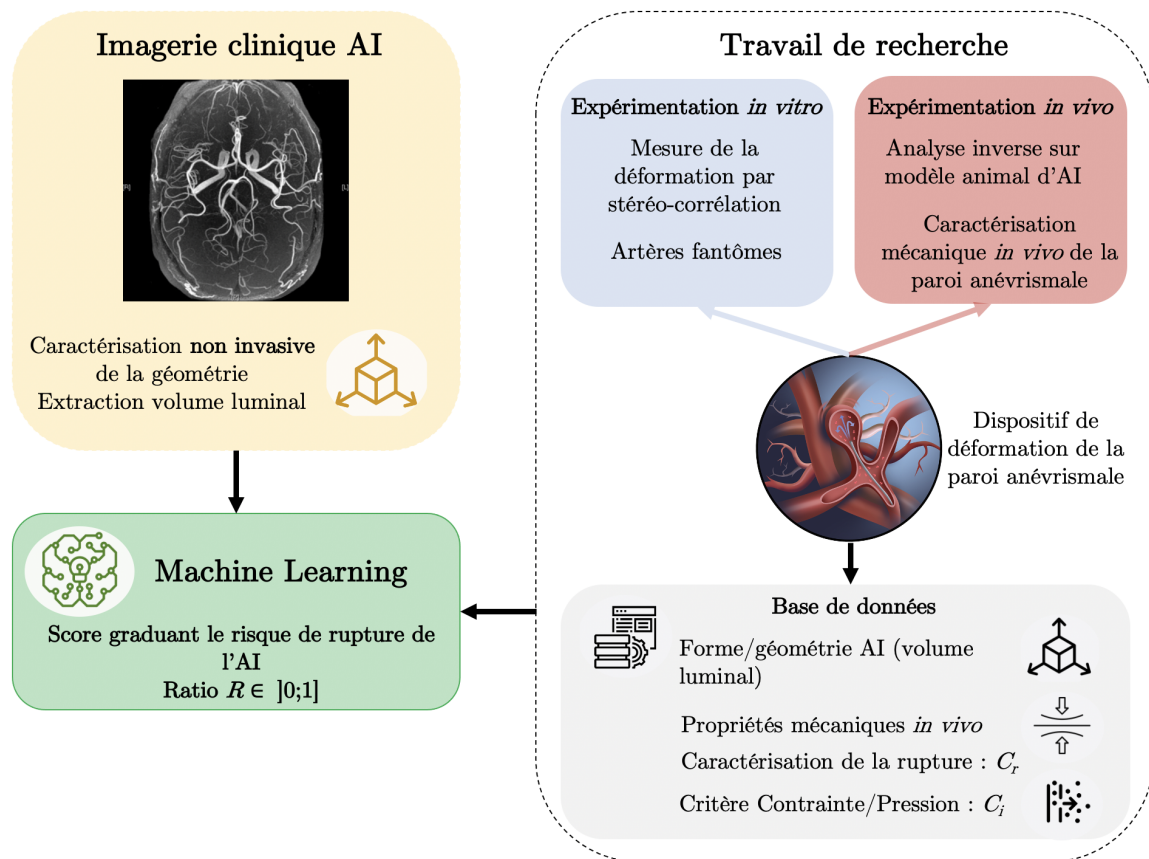


FIGURE 6.12 – Ensemble des acteurs, investigations et méthodes permettant l'estimation du risque de rupture d'un AI sur la base d'une simple imagerie clinique.

CHAPITRE 7

Conclusion générale et perspectives

Les anévrismes intracrâniens (AI) constituent un problème de santé publique. Le risque annuel de rupture parmi la population porteuse est compris entre 1 % et 4 % (KASSELL et al., 1990 ; THOMPSON et al., 2015 ; WERMER et al., 2007). Le taux de mortalité associé à une hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) causée par la rupture d'anévrisme est compris entre 30 % et 40 % (VAN GIJN et al., 2007). Lorsqu'un AI non rompu est diagnostiqué, les objectifs du traitement préventif proposé par les praticiens doivent être clairs : il ne s'agit pas seulement de prévenir la HSA mais également de trouver la stratégie qui permet d'obtenir la meilleure espérance de vie corrigée en fonction de la qualité de vie (le facteur QALY ou quality-adjusted life-years). L'altération de la qualité de vie due à une complication du traitement préventif d'un AI non rompu peut effectivement être pire en termes de nombre d'années de vie QALY qu'une HSA survenant de nombreuses années après la décision de ne pas occlure l'anévrisme (ETMINAN et RINKEL, 2016). L'estimation du risque de rupture de l'AI est alors indispensable afin de choisir le traitement le plus adapté.

Des scores proposent une première estimation du risque de rupture de l'AI en se basant sur des critères morphologiques de l'AI et épidémiologiques vis-à-vis du patient (scores PHASES et UIATS, ETMINAN et al., 2015 ; GREVING et al., 2014 ; THOMPSON et al., 2015). Néanmoins, aucun des ces scores ne prend en compte la dégradation mécanique de la paroi anévrismale qui est reconnue comme cause première de la rupture. L'objectif à long terme du travail pionnier présenté dans cette thèse est de proposer aux praticiens un outil d'aide à la décision non invasif, permettant d'estimer le risque de rupture à partir d'une simple image clinique d'un AI, en se basant sur les propriétés mécaniques *in vivo* de la paroi anévrismale. Plus spécifiquement, des algorithmes d'apprentissage automatique (machine learning) établiront une relation entre l'image clinique de l'AI et une base de données contenant un ensemble d'images cliniques d'AI issues d'études préalables, associées aux propriétés mécaniques *in vivo* de la paroi et à une caractérisation de sa rupture - permettant ainsi l'estimation du risque de rupture de l'AI à traiter. Ce type de caractérisation mécanique étant actuellement inexistant pour la paroi anévrismale, l'enjeu de ce travail a été le développement d'une procédure originale permettant de déterminer les propriétés de la paroi via un test mécanique *in vivo*. Plusieurs axes de recherche ont ainsi été abordés dans le développement de la procédure.

La procédure originale de caractérisation mécanique *in vivo* repose sur l'utilisation d'un dispositif de déformation de la paroi anévrismale (DDPAN) couplée à l'observation de la déformation induite par imagerie clinique, puis à sa quantification par analyse des clichés médicaux. L'identification des propriétés mécaniques de la paroi anévrismale se fait ensuite par analyse inverse entre un jumeau numérique de l'étude et cette quantification de la déformation. Pour ce travail de recherche, l'imagerie clinique utilisée est le scanner spectral à comptage photonique (Spectral Photon Counting Computed Tomography (SPCCT)) car il possède la résolution spatiale la plus élevée parmi les techniques actuelles ($250 \mu\text{m}$ (RIT et al., 2020 ; S. SI-MOHAMED et al., 2018)).

Dans un premier temps, le DDPAN a été calibré et testé dans le cadre d'une expérimentation *in vitro* (dont les principaux résultats ont été présentés dans les chapitres 3 et 4) sur des artères fantômes, avec l'observation de la déformation par stéréo-corrélation. En parallèle de cette expérimentation, un jumeau numérique a été développé afin d'approfondir et d'optimiser certains paramètres de l'étude expérimentale. Ce modèle numérique a été préalablement validé via une méthode originale permettant la comparaison des résultats des calculs éléments finis d'interaction fluide-structure avec la quantification de la déformation par stéréo-corrélation. Le modèle numérique validé a permis l'optimisation de la conception des artères fantômes afin de déterminer le meilleur compromis entre épaisseur et souplesse de la paroi anévrismale. En effet, il s'agissait d'avoir une artère fantôme qui soit à la fois réalisable compte tenu des techniques de fabrication actuelles, et qui permette d'estimer si la déformation engendrée par le DDPAN est détectable au SPCCT pour l'application *in vivo*.

Ces analyses *in vitro* ont ainsi permis de retenir l'artère fantôme fabriquée par une technique de moulage par injection comme le meilleur compromis. Pour cette artère fantôme, malgré une répartition hétérogène de l'épaisseur de la paroi entre le corps de l'artère et l'AI, les déplacements de la paroi anévrismale engendrés par le DDPAN ont été déterminés comme supérieurs à la résolution spatiale du SPCCT.

Bien que l'expérimentation *in vitro* ait apporté des informations précieuses vis-à-vis de l'utilisation *in vivo* du DDPAN, cette étude présente des limites en ce qui concerne la reproduction de l'écoulement sanguin et des conditions aux limites. Le chapitre 5 présente ainsi une étude numérique permettant d'approfondir l'utilisation du DDPAN en conditions *in vivo*. Contrairement aux artères fantômes des chapitres 3 et 4, une artère avec une géométrie biofidèle et des lois de comportement de la paroi anévrismale réalistes ont été considérées. De plus, il a été possible d'étudier plusieurs configurations d'utilisation du DDPAN, c'est-à-dire plusieurs positions différentes dans la cavité anévrismale, et d'en quantifier l'influence.

Pour l'ensemble des configurations du DDPAN et des lois de comportement de la paroi anévrismale, les déplacements de la paroi anévrismale engendrés par le DDPAN ont été relevés supérieurs à la résolution spatiale du SPCCT. Par ailleurs, en complément des déplacements de la paroi, la variation du volume luminal de l'AI induite par le DDPAN a été quantifiée pour l'ensemble des cas. Or cette grandeur a été définie comme la donnée de

base de l'analyse inverse. Ces résultats constituent donc des développements fondamentaux pour l'utilisation *in vivo* du DDPAn : les déplacements de la paroi ont été identifiés comme détectables au SPCCT et la variation de volume associée est quantifiable - cela atteste donc de la faisabilité de la procédure d'analyse inverse proposée.

Enfin, fort des investigations et résultats présentés dans les chapitres 3, 4 et 5, l'utilisation *in vivo* du DDPAn couplée à l'analyse inverse a été réalisée sur un modèle animal d'AI et est présentée dans le chapitre 6. Un ensemble de problématiques a du être résolu pour mettre en place avec succès la procédure originale de caractérisation mécanique *in vivo*. En effet, il a été nécessaire d'induire un modèle d'AI au niveau de la carotide d'un lapin (choisie pour cause de similarités avec une artère cérébrale humaine), d'être en mesure de quantifier la déformation de la paroi anévrismale induite par le DDPAn et enfin d'identifier les propriétés mécaniques de la paroi par analyse inverse.

Les propriétés mécaniques de la paroi anévrismale identifiées sont cohérentes avec la littérature sur des modèles animaux d'AI non rompu identiques. De surcroît, ces propriétés ont pu être répétées pour un même modèle d'AI et des sollicitations mécaniques différentes induites par le DDPAn. À partir du modèle d'artère patient-spécifique associé en termes de propriétés mécaniques, il est donc possible de calculer les contraintes résultantes de la paroi pour une pression identifiée. Ainsi, à partir de ces grandeurs, une première définition d'un score graduant la rupture a été proposée, sous la forme d'un ratio entre les contraintes et la pression appliquée. Ces données constituent un apport primordial dans la constitution de la base de données qui sera utilisée à terme dans la prédiction non invasive de la rupture.

L'objectif à long terme consistera à établir un lien entre l'ensemble des résultats *in vitro* et *in vivo* par l'intermédiaire d'un algorithme d'apprentissage automatique. Pour un AI donné, visualisé par imagerie médicale, il sera sans aucun geste invasif possible d'établir une relation entre la forme de cet AI (via le volume luminal par exemple) et cette base de données de sorte à estimer la probabilité de rupture.

Des améliorations restent évidemment nécessaires afin d'optimiser la base de données et la prédiction de la rupture. D'une part, l'expérimentation *in vitro* devra évoluer afin de reproduire au mieux les conditions d'utilisation *in vivo* du DDPAn. En effet, plusieurs points fondamentaux nécessitent des complexifications :

- Bien que l'épaisseur et la souplesse de la paroi anévrismale fantôme aient pu être définies comme biofidèles, cela n'a pas été le cas pour la géométrie et la forme de l'artère. Il est désormais nécessaire de travailler sur des artères fantômes biofidèles en termes de dimensions globales et de disposition des branches. Ce point a déjà été initié dans le cadre du partenariat avec l'Université du Tohoku (Elyt Lab) : un modèle d'artère fantôme en hydrogel a été développé sur une géométrie d'artère présentée au chapitre 5.
- Les conditions aux limites de l'écoulement devront également être améliorées afin de reproduire au mieux le profil pulsatile d'un écoulement sanguin biofidèle. Cela nécessitera

de renouveler et de modifier le matériel permettant la gestion de l'écoulement.

- Il pourrait être également intéressant de repenser la manière de reproduire la pression intracrânienne s'appliquant sur la paroi externe de l'artère avec, par exemple, un caisson hermétique contenant l'artère fantôme et dans lequel les conditions de pression sont contrôlables.
- Enfin, les techniques de modélisation numérique et de validation devront être également adaptées en conséquence de ces modifications de l'expérimentation *in vitro*. En effet, il reste important de garder un couplage avec une approche numérique qui permettra, après validation, de multiplier les configurations d'utilisation du DDPAn et d'alimenter la base de données avec des résultats supplémentaires.

D'autre part, l'utilisation *in vivo* du DDPAn nécessite également une évolution sur plusieurs aspects afin d'optimiser la caractérisation mécanique et s'orienter vers l'évaluation de la rupture :

- La procédure d'induction d'un modèle d'AI sur petit animal est globalement maîtrisée à l'issue de ce travail, mais des investigations supplémentaires pourraient permettre de l'améliorer. En effet, il serait intéressant d'étudier l'influence du dosage de l'élastase et de la période maturation sur la microstructure de la paroi anévrismale par observations microscopiques. Ainsi, les paramètres permettant l'obtention du modèle d'AI le plus biofidèle possible pourront être identifiés.
- La procédure expérimentale devra être modifiée et complétée afin d'accéder à la segmentation de clichés médicaux la plus précise possible. Cela concerne principalement les images acquises sans la pulsation du DDPAn, où il est indispensable de visualiser l'ensemble du volume de l'AI.
- Certaines hypothèses théoriques du modèle numérique pourront être également revues afin de converger vers l'ensemble des phénomènes observés expérimentalement. Le type de couplage d'Interaction Fluide-Structure pourra entre autres être revu. Par ailleurs, même s'il ne s'agit pas d'une modification indispensable dans l'immédiat, un modèle de la paroi prenant en compte la microstructure et les aspects multi-échelles pourrait être une piste d'amélioration sur le très long terme.
- Enfin, et c'est probablement la perspective nécessaire à plus court terme, un protocole expérimental devra être ajouté à la procédure actuelle afin de caractériser expérimentalement la rupture. Cette donnée supplémentaire sera utilisée via le modèle numérique pour définir un score graduant le risque de rupture en se basant sur un ratio entre les contraintes développées dans la paroi et la pression appliquée sur la paroi interne de l'AI.

Toutes ces perspectives permettront de compléter et d'améliorer significativement la base de données utilisée pour la prédiction non invasive du risque de rupture de la paroi anévrysmale. Il restera néanmoins un aspect incontournable avant le développement d'une procédure complète : le développement des algorithmes permettant d'établir un lien entre l'ensemble des données rassemblées et, à terme, l'imagerie clinique d'AI. Cette phase du projet axée sur l'intelligence artificielle a d'ores et déjà été actée (via un financement ANR, obtenu en 2024) et sera l'objet d'un futur doctorat dans la continuation de ce travail.

Bibliographie

- ABBATE, P., HASAN, A. T. M. H., VENIER, V., A. and Vauclin, PIZZUTO, S., SGRECCIA, A., MARIA, F. D., COSKUN, O., MIZUTANI, K., RODESCH, G., & CONSOLI, A. (2022). The Cerebral Arterial Wall in the Development and Growth of Intracranial Aneurysms. *Applied Sciences*, 12(12). <https://doi.org/10.3390/app12125964>
- ABRUZZO, T., SHENGELAIA, G. G., R C DAWSON, 3., OWENS, D. S., CAWLEY, C. M., & GRAVANIS, M. B. (1998). Histologic and morphologic comparison of experimental aneurysms with human intracranial aneurysms. *American Journal of Neuroradiology*, 19(7), 1309-1314. <https://www.ajnr.org/content/19/7/1309>
- AHMED, S., & WARREN, D. (2018). Vascular smooth muscle cell contractile function and mechanotransduction. *Vessel Plus*, 36(2), 253. <https://doi.org/10.20517/2574-1209.2018.51>
- AJIBOYE, N., CHALOUHI, N., STARKE, R., ZANATY, M., & R., B. (2015). Unruptured Cerebral Aneurysms : Evaluation and Management. *Scientific World Journal*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/954954>
- ALASTRUEY, J., PARKER, K., & PEIRO, J. (2007). Modelling the circle of Willis to assess the effects of anatomical variations and occlusions on cerebral flows. *Journal of Biomechanics*, 40, 1794-1805. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2006.07.008>
- ALFANO, J. M., KOLEGA, J., NATARAJAN, S. K., XIANG, J., PALUCH, R. A., LEVY, E. I., SIDDIQUI, A. H., & MENG, H. (2013). Intracranial aneurysms occur more frequently at bifurcation sites that typically experience higher hemodynamic stresses. *Neurosurgery*, 73(3), 497-505.
- ALTES, T. A., CLOFT, H. J., SHORT, J. G., DEGAST, A., DO, H. M., HELM, G. A., & KALLMES, D. F. (2000). Creation of Saccular Aneurysms in the Rabbit [PMID : 10658703]. *American Journal of Roentgenology*, 174(2), 349-354. <https://doi.org/10.2214/ajr.174.2.1740349>
- AUGSBURGER, L., REYMOND, P., FONCK, E., KULCSAR, Z., FARHAT, M., OHTA, M., STERGIOPULOS, N., & A. RÜFENACHT, D. (2009). Methodologies to assess blood flow in cerebral aneurysms : Current state of research and perspectives. *Journal of Neuroradiology*, 36(5), 270-277. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neurad.2009.03.001>
- BANERJEE, M., GANGULY, R., & DATTA, A. (2012). Effect of Pulsatile Flow Waveform and Womersley Number on the Flow in Stenosed Arterial Geometry. *International Scholarly Research Notices*, 2012, 853056. <https://doi.org/10.5402/2012/853056>
- BARTER, L. S., & EPSTEIN, S. E. (2014). Comparison of Doppler, oscillometric, auricular and carotid arterial blood pressure measurements in isoflurane anesthetized New

- Zealand white rabbits. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 41(4), 393-397. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/vaa.12131>
- BAZILEVS, Y., HSU, M., ZHANG, Y., et al. (2010). A fully-coupled fluid-structure interaction simulation of cerebral aneurysms. *Computational Mechanics*, 46, 3-16. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00466-009-0421-4>
- BERRO, D. H., L'ALLINEC, V., PASCO-PAPON, A., EMERY, E., BERRO, M., BARBIER, C., FOURNIER, H.-D., & GABEREL, T. (2020). Clip-first policy versus coil-first policy for the exclusion of middle cerebral artery aneurysms. *Journal of Neurosurgery*, 133(4), 1124-1131. <https://doi.org/10.3171/2019.5.JNS19373>
- BOMAN, R. (2010). *Développement d'un formalisme Arbitraire Lagrangien Eulérien tridimensionnel en dynamique implicite. Application aux opérations de mise à forme.* (thèse de doct.). ULiège - Université de Liège. <http://bictel.ulg.ac.be/ETD-db/collection/available/ULgetd-05172010-091736/>
- BOUVY, W. G., GEURTS, L., KUIJF, H., LUIJTEN, P., KAPPELLE, L., BIESELS, G., & ZWANENBURG, J. (2016). Assessment of Blood Flow Velocity and Pulsatility in Cerebral Perforating Arteries with 7-T Quantitative Flow MRI. *NMR in Biomedicine*, 1295-1304.
- BRINJIKJI, W., RABINSTEIN, A., NASR, D., LANZINO, G., KALLMES, D., & CLOFT, H. (2011). Better Outcomes with Treatment by Coiling Relative to Clipping of Unruptured Intracranial Aneurysms in the United States, 2001–2008. *American Journal of Neuroradiology*, 32(6), 1071-1075. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2453>
- BRODERICK, J. P., BROWN, R. D. J., SAUERBECK, L., ET AL. & the FIA STUDY INVESTIGATORS. (2009). Greater rupture risk for familial as compared to sporadic unruptured intracranial aneurysms. *Stroke*, 40, 1952-57.
- BROWN, R. J., & BRODERICK, J. (2014). Unruptured intracranial aneurysms : epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *The Lancet Neurology*, 13(4), 393-404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70015-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70015-8)
- BRUNEL, H., AMBARD, D., DUFOUR, H., ROCHE, P., COSTALAT, V., & JOURDAN, F. (2018). Rupture limit evaluation of human cerebral aneurysms wall : Experimental study. *Journal of Biomechanics*, 77, 76-82. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2018.06.016>
- CAMPI, A., RAMZI, N., MOLYNEUX, A. J., SUMMERS, P. E., KERR, R. S., SNEADE, M., YARNOLD, J. A., RISCHMILLER, J., & BYRNE, J. V. (2007). Retreatment of Ruptured Cerebral Aneurysms in Patients Randomized by Coiling or Clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Stroke*, 38(5), 1538-1544. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.466987>
- CANHAM, P., & FINLAY, H. (2004). Morphometry of Medial Gaps of Human Brain Artery Branches. *Stroke*, 35(5), 1153-1157. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000124926.76836.df>
- CANHAM, P., FINLAY, H., DIXON, J., BOUGHNER, D. R., & CHEN, A. (1989). Measurements from light and polarised light microscopy of human coronary arteries fixed at

- distending pressure. *Cardiovascular Research*, 23(11), 973-982. <https://doi.org/10.1093/cvr/23.11.973>
- CEBRAL, J. R., CASTRO, M. A., BURGESS, J. E., PERGOLIZZI, R. S., SHERIDAN, M. J., & PUTMAN, C. M. (2005). Characterization of cerebral aneurysms for assessing risk of rupture by using patient-specific computational hemodynamics models. *American Journal of Neuroradiology*, 26(10), 2550-2559.
- CHALOUHI, N., ALI, M. S., JABBOUR, P. M., TJOUMAKARIS, S. I., GONZALEZ, L. F., ROSENWASSER, R. H., KOCH, W. J., & DUMONT, A. S. (2012). Biology of Intracranial Aneurysms : Role of Inflammation [PMID : 22781330]. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 32(9), 1659-1676. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2012.84>
- CLOFT, H., ALTES, T., MARX, W., RAIBLE, R., HUDSON, S., HELM, G., MANDELL, J., JENSEN, M., DION, J., & KALLMES, D. (1999). Endovascular creation of an in vivo bifurcation aneurysm model in rabbits. *Radiology*, 213(1), 223-8. <https://doi.org/10.1148/radiology.213.1.r99oc15223>
- COMSOL. (2018). Structural Mechanics User's Guide [Retrieved March 9, 2023, from <https://www.comsol.com/documentation/structural-mechanics-module-2018a/>].
- COMSOL. (2023). Models sme Fluid-structure interaction in a network of blood vessels [Retrieved March 9, 2023, from <https://www.comsol.com/model/some-fluid-structure-interaction-in-a-network-of-blood-vessels-16689>].
- COSTALAT, V., SANCHEZ, M., AMBARD, D., THINES, L., LONJON, N., NICOUD, F., BRUNEL, H., LEJEUNE, J., DUFOUR, H., BOUILLOT, P., LHALDKY, J., KOURI, K., SEGARNBIEUX, F., MAURAGE, C., LOBOTESIS, K., VILLA-URIOL, M., ZHANG, C., FRANGI, A., MERCIER, G., ... JOURDAN, F. (2011). Biomechanical wall properties of human intracranial aneurysms resected following surgical clipping (IRRA's Project). *Journal of Biomechanics*, 15, 2685-2691. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2011.07.026>
- DALBOSCO, M., TERZANO, M., CARNIEL, T. A., FANCELLO, E. A., & HOLZAPFEL, G. A. (2023). A two-scale numerical study on the mechanobiology of abdominal aortic aneurysms. *Journal of The Royal Society Interface*, 20(208), 20230472. <https://doi.org/10.1098/rsif.2023.0472>
- DARSAUT, T., ROY, D., WEILL, A., BOJANOWSKI, M., CHAALALA, C., BILOCQ, A., FINDLAY, J., REMPEL, J., CHOW, M., O'KELLY, C., ASHFORTH, R., KOTOWSKI, M., MAGRO, E., LEMUS, M., FAHED, R., ARIKAN, F., ARRESE, I., SARABIA, R., ALTSCHUL, D., ... RAYMOND, J. (2019). A randomized trial of endovascular versus surgical management of ruptured intracranial aneurysms : Interim results from ISAT2. *Neurochirurgie*, 65(6), 370-376. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2019.05.008>
- DELFINO, A., STERGIOPULOS, N., MOORE, J., & MEISTER, J.-J. (1997). Residual strain effects on the stress field in a thick wall finite element model of the human carotid bifurcation. *Journal of Biomechanics*, 30(8), 777-786. [https://doi.org/10.1016/S0021-9290\(97\)00025-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9290(97)00025-0)

- DEMIRAY, H., & VITO, R. (1991). A layered cylindrical shell model for an aorta. *International Journal of Engineering Science*, 29(1), 47-54. [https://doi.org/10.1016/0020-7225\(91\)90075-E](https://doi.org/10.1016/0020-7225(91)90075-E)
- DENG, S., TOMIOKA, J., DEBES, J., & FUNG, Y. (1994). New experiments on shear modulus of elasticity of arteries. *American Physiological Society Journal*, 266(1 Pt 2), H1-H10. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1994.266.1.H1>
- DI MARTINO, E., GUADAGNI, G., FUMERO, A., BALLERINI, G., SPIRITO, R., BIGLIOLI, P., & REDAELLI, A. (2001). Fluid-structure interaction within realistic three-dimensional models of the aneurysmatic aorta as a guidance to assess the risk of rupture of the aneurysm. *Medical Engineering & Physics*, 23(9), 647-55. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/s1350-4533\(01\)00093-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/s1350-4533(01)00093-5)
- DIAGBOUGA, M. R., MOREL, S., BIJLENGA, P., & KWAK, B. R. (2018). Role of hemodynamics in initiation/growth of intracranial aneurysms. *European Journal of Clinical Investigation*, 48(9), e12992. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/eci.12992>
- DIAS RESENDE, C., BARBOSA, T., MOURA, G., RIZZANTE, F., MENDONÇA, G., ZANCOPE, K., & DOMINGUES DAS NEVES, F. (2021). Cost and effectiveness of 3-dimensionally printed model using three different printing layer parameters and two resins. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2021.06.006>
- DUAN, Z., LI, Y., GUAN, S., & et AL. (2018). Morphological parameters and anatomical locations associated with rupture status of small intracranial aneurysms. *Scientific Reports*, 8, 644. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41598-018-24732-1>
- DUBREUIL, L., DUFOUR, J.-E., QUINSAT, Y., & HILD, F. (2016). Mesh-Based Shape Measurements with Stereocorrelation : Principle and First Results. *Experimental Mechanics*, 56, 1231-1242.
- ETMINAN, N., BROWN, R. D., BESEOGLU, K., JUVELA, S., RAYMOND, J., MORITA, A., MACDONALD, R. L., & ET AL. (2015). The unruptured intracranial aneurysm treatment score : a multidisciplinary consensus. *Neurology*, 85(10), 881-889.
- ETMINAN, N., & RINKEL, G. (2016). Unruptured intracranial aneurysms : development, rupture and preventive management. *Nature reviews neurology*, 12. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.150>
- FARAND, P., GARON, A., & PLANTE, G. (2007). Structure of large arteries : Orientation of elastin in rabbit aortic internal elastic lamina and in the elastic lamellae of aortic media. *Microvascular Research*, 73(2), 95-99. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mvr.2006.10.005>
- FARHOUDI, M. K.-B., KERMANI, S., & SADEGHI-BAZARGANI, H. (2010). Relatively Higher Norms of Blood Flow Velocity of Major Intracranial Arteries in North-West Iran. *BMC Research Notes*, 1-5.
- FENNELL, V. S., KALANI, M. Y. S., ATWAL, G., MARTIROSYAN, N. L., & SPETZLER, R. F. (2016). Biology of Saccular Cerebral Aneurysms : A Review of Current Understanding

- and Future Directions. *Frontiers in Surgery*, 3. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2016.00043>
- FORD, M. D., ALPERIN, N., LEE, S. H., HOLDSWORTH, D. W., & STEINMAN, D. A. (2005). Characterization of volumetric flow rate waveforms in the normal internal carotid and vertebral arteries. *Physiological Measurement*, 26(4), 477. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/26/4/013>
- GADE, J. (2019). Mechanical Properties of Arteries : Identification and Application. *Linköping Studies in Science and Technology. Licentiate Thesis*.
- GARCÍA-RODRÍGUEZ, L., GAIST, D., MORTON, J., COOKSON, C., & GONZÁLEZ-PÉREZ, A. (2013). Antithrombotic drugs and risk of hemorrhagic stroke in the general population. *Neurology*, 81, 566-574.
- GASSER, T. C., OGDEN, R. W., & HOLZAPFEL, G. A. (2006). Hyperelastic modelling of arterial layers with distributed collagen fibre orientations. *Journal of The Royal Society Interface*, 3(6), 15-35. <https://doi.org/10.1098/rsif.2005.0073>
- GÓRSZCZYK, J., MALICKI, K., & T., Z. (2019). Application of Digital Image Correlation (DIC) Method for Road Material Testing. *Materials (Basel)*, 12(15), 2349. <https://doi.org/10.3390/ma12152349>
- GREVING, J. P., WERMER, M. J., BROWN, R. D., MORITA, A., JUVELA, S., YONEKURA, M., ALGRA, A., & ET AL. (2014). 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*, 13(1), 59-66.
- GROUP, M. (2023). 3D Medlab.
- HASSAN, T., TIMOFEEV, E. V., SAITO, T., SHIMIZU, H., EZURA, M., MATSUMOTO, Y., & TAKAHASHI, A. e. a. (2005). A proposed parent vessel geometry—based categorization of saccular intracranial aneurysms : computational flow dynamics analysis of the risk factors for lesion rupture. *Journal of neurosurgery*, 103(4), 662-680.
- HAYAKAWA, M., TANAKA, T., & SADATO, A. (2014). Detection of Pulsation in Unruptured Cerebral Aneurysms by ECG-Gated 3D-CT Angiography (4D-CTA) with 320-Row Area Detector CT (ADCT) and Follow-up Evaluation Results : Assessment Based on Heart Rate at the Time of Scanning. *Clinical Neuroradiology*, 24, 145-150. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00062-013-0236-8>
- HIGGINS, M., LEUNG, M., & RADACSI, N. (2022). 3D printing surgical phantoms and their role in the visualization of medical procedures. *Annals of 3D Printed Medicine*, 6, 100057.
- HOI, Y., WASSERMAN, B., XIE, Y., NAJJAR, S., FERRUCCI, L., LAKATTA, E., GERSTENBLITH, G., & STEINMAN, D. (2010). Characterization of volumetric flow rate waveforms at the carotid bifurcations of older adults. *Physiological Measurement*, 31(3), 291-302. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/31/3/002>

- HOLZAPFEL, G., GASSER, T., & OGDEN, R. (2000). A New Constitutive Framework for Arterial Wall Mechanics and a Comparative Study of Material Models. *Journal of Elasticity*, 61, 1-48. <https://doi.org/https://doi.org/10.1023/A:1010835316564>
- HOLZAPFEL, G. A., SOMMER, G., GASSER, C. T., & REGITNIG, P. (2005). Determination of layer-specific mechanical properties of human coronary arteries with nonatherosclerotic intimal thickening and related constitutive modeling [PMID : 16006541]. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 289(5), H2048-H2058. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00934.2004>
- I., S. S. (1953). Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography ; a new technique. *Acta radiologica*, 39(5), 368-376. <https://doi.org/https://doi.org/10.3109/00016925309136722>
- ISHIKAWA, T., NAKAYAMA, N., YOSHIMOTO, T., AOKI, T., TERASAKA, S., NOMURA, M., TAKAHASHI, A., KURODA, S., & IWASAKI, Y. (2006). How does spontaneous hemostasis occur in ruptured cerebral aneurysms? Preliminary investigation on 247 clipping surgeries. *Surgical Neurology*, 66(3), 269-275. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.surneu.2006.03.030>
- IVES, C., ESKIN, S., & MCINTIRE, L. (1986). Mechanical effects on endothelial cell morphology : In vitro assessment. *In Vitro Cellular & Developmental Biology*, 22(9), 500-507. <https://doi.org/10.1007/BF02621134>
- JOHNSTON, S. C., DOWD, C. F., HIGASHIDA, R. T., LAWTON, M. T., DUCKWILER, G. R., & GRESS, D. R. (2008). Predictors of Rehemorrhage After Treatment of Ruptured Intracranial Aneurysms. *Stroke*, 39(1), 120-125. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.495747>
- KARINO, T., TAKEUCHI, S., KOBAYASHI, N., MOTOMIYA, M., & MABUCHI, S. (1993). Fluid dynamics of cerebrovascular disease. *Neurosurgeons*, 12, 15-24.
- KASSELL, N., TORNER, J., HALEY, E. J., JANE, J., ADAMS, H., & KONGABLE, G. (1990). The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1 : Overall management results. *Journal of Neurosurgery*, 73(1), 18-36. <https://doi.org/10.3171/jns.1990.73.1.0018>
- KAZUHIRO, I., CHONG, M., ANANDA RAIZ, P., & TAKERU, M. (2022). DIC measurement of deflection waves travelling along a thin flexural plate floating at water surface. *Ocean Engineering*, 266(4), 0029-8018.
- KIM, S., CHOI, J., LEE, Y., PARK, M., KWON, D., & JUNG, J.-M. (2016). Mystery Case : Rim enhancement in cerebral aneurysm. *Neurology*, 86(4), e35-e36. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002308>
- KOMURO, K., SEO, Y., YAMAMOTO, M., SAI, S., ISHIZU, T., SHIMAZU, K., TAKAHASHI, Y., IMAGAWA, S., ANZAI, T., YONEZAWA, K., et al. (2018). Assessment of renal perfusion impairment in a rat model of acute renal congestion using contrast-enhanced ultrasonography. *Heart and vessels*, 33, 434-440.

- KRASNY, W., MAGOARIEC, H., MORIN, C., & AVRIL, S. (2018). Kinematics of collagen fibers in carotid arteries under tension-inflation loading. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 77, 718-726. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2017.08.014>
- KRASNY, W., MORIN, C., MAGOARIEC, H., & AVRIL, S. (2017). A comprehensive study of layer-specific morphological changes in the microstructure of carotid arteries under uniaxial load. *Acta Biomaterialia*, 57, 342-351. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.04.033>
- KU, J., ELKINS, C., & TAYLOR, C. (2005). Comparison of CFD and MRI flow and velocities in an in vitro large artery bypass graft model. *Annals of Biomedical Engineering*, 33, 257-269. <https://doi.org/10.1007/s10439-005-1729-7>
- LAURENCE, D. W., HOMBURG, H., YAN, F., TANG, Q., FUNG, K.-M., BOHNSTEDT, B. N., HOLZAPFEL, G. A., & LEE, C.-H. (2021). A pilot study on biaxial mechanical, collagen microstructural, and morphological characterizations of a resected human intracranial aneurysm tissue. *Scientific reports*, 11(1), 3525.
- LAVA, P., COOREMAN, S., & DEBRUYNE, D. (2010). Study of systematic errors in strain fields obtained via DIC using heterogeneous deformation generated by plastic FEA. *Optics and Lasers in Engineering*, 48(4), 457-468.
- LAVA, P., JONES, E., WITTEVRONGEL, L., & PIERRON, F. (2020). Validation of finite-element models using full-field experimental data : Levelling finite-element analysis data through a digital image correlation engine. *Strain*, 56, e12350.
- LEE, C., ZHANG, Y., TAKAO, H., MURAYAMA, Y., & QIAN, Y. (2013a). A fluid-structure interaction study using patient-specific ruptured and unruptured aneurysm : The effect of aneurysm morphology, hypertension and elasticity. *Journal of Biomechanics*, 46, 2402-2410. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2013.07.016>
- LEE, C., ZHANG, Y., TAKAO, H., MURAYAMA, Y., & QIAN, Y. (2013b). The influence of elastic upstream artery length on fluid-structure interaction modeling : A comparative study using patient-specific cerebral aneurysm. *Medical Engineering & Physics*, 35(9), 1377-1384. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2013.03.009>
- LEE, R. (1995). Morphology of cerebral arteries. *Pharmacology & Therapeutics*, 66(1), 149-173. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0163-7258\(94\)00071-A](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0163-7258(94)00071-A)
- LINDQUIST, E. M., GOSNELL, J. M., KHAN, S. K., BYL, J. L., ZHOU, W., JIANG, J., & VETTUKATTIL, J. J. (2021). 3D printing in cardiology : A review of applications and roles for advanced cardiac imaging. *Annals of 3D Printed Medicine*, 4, 100034. <https://doi.org/10.1016/j.stlm.2021.100034>
- LIPSITZ, L. M., MUKAI, S., HAMNER, J., GAGNON, M., & BABIKIAN, V. (2000). Dynamic Regulation of Middle Cerebral Artery Blood Flow Velocity in Aging and Hypertension. *Stroke*, 1897-1903.
- MAJESKY, M., DONG, X., HOGLUND, V., MAHONEY, W., & DAUM, G. (2011). The adventitia : A dynamic interface containing resident progenitor cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis,*

- and Vascular Biology*, 31, 1530-1539. <https://doi.org/https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.221549>
- MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, F., RUPÉREZ, M., MARTÍN-GUERRERO, J., MONSERRAT, C., LAGO, M., PAREJA, E., BRUGGER, S., & LÓPEZ-ANDÚJAR, R. (2013). Estimation of the elastic parameters of human liver biomechanical models by means of medical images and evolutionary computation. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 111(3), 537-549. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2013.05.005>
- MASUOKA, T., HAYASHI, N., HORI, E., KUWAYAMA, N., OHTANI, O., & ENDO, S. (2010). Distribution of Internal Elastic Lamina and External Elastic Lamina in the Internal Carotid Artery : Possible Relationship With Atherosclerosis. *Neurologia medico-chirurgica*, 50(3), 179-182. <https://doi.org/10.2176/nmc.50.179>
- MATSUURA, M., TUPIN, S., & OHTA, M. (2018). Compliance effect on the flow condition in vascular in vitro experiments. *ASME International Mechanical Engineering Congress and Exposition*. <https://doi.org/10.1115/IMECE2018-87362>
- MATSUURA, M. T. (2018). Compliance Effect on the Flow Condition in Vascular In Vitro Experiment. *ASME International Mechanical Engineering Congress and Exposition*.
- MÉREI, F. T., & GALLYAS, F. (1980). Role of the Structural Elements of the Arterial Wall in the Formation and Growth of Intracranial Saccular Aneurysms [PMID : 27457905]. *Neurological Research*, 2(1), 283-303. <https://doi.org/10.1080/01616412.1980.11739584>
- MICHAEL A., M. A., ORTEU, J.-J., & SCHREIER, H. W. (2009). Digital Image Correlation (DIC). In *Image Correlation for Shape, Motion and Deformation Measurements : Basic Concepts, Theory and Applications* (p. 1-37). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-0-387-78747-3_5
- MITCHELL, G., MCCANN, J., ROGERS, I., HICKEY, M., MORRISON, W., & O'BRIEN, B. (1996). A morphological study of the long-term repair process in experimentally stretched but unruptured arteries and veins. *British Journal of Plastic Surgery*, 49(1), 34-40. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0007-1226\(96\)90184-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0007-1226(96)90184-8)
- MIZUTANI, T. M., MIKI, Y. M., KOJIMA, P., Hideaki M.D., & SUZUKI, H. M. (1999). Proposed Classification of Nonatherosclerotic Cerebral Fusiform and Dissecting Aneurysms. *Neurosurgery*, 45(2), 253. https://journals.lww.com/neurosurgery/Abstract/1999/08000/Proposed_Classification_of_Nonatherosclerotic.10.aspx
- MOLYNEUX, A., KERR, R., & INTERNATIONAL SUBARACHNOID ANEURYSM TRIAL (ISAT) COLLABORATIVE GROUP. (2002). International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms : a randomized trial. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*, 11(6), 304-314.
- MONSON, K., GOLDSMITH, W., BARBARO, N., et al. (2005). Significance of source and size in the mechanical response of human cerebral blood vessels. *Journal of Biomechanics*, 38, 737-744. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2004.05.004>

- MULLIGAN-KEHOE, M. J., & SIMONS, M. (2014). Vasa vasorum in normal and diseased arteries. *Circulation*, *129*(24), 2557-2566. <https://doi.org/https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007189>
- NIEUWKAMP, D., SETZ, L., ALGRA, A., LINN, F., DE ROOIJ, N., & RINKEL, G. (2009). Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region : a meta-analysis. *The Lancet Neurology*, *8*, 635-642.
- O'CONNELL, M., MURTHY, S., PHAN, S., XU, C., BUCHANAN, J., SPILKER, R., DALMAN, R. L., ZARINS, C. K., DENK, W., & TAYLOR, C. A. (2008). The three-dimensional micro- and nanostructure of the aortic medial lamellar unit measured using 3D confocal and electron microscopy imaging. *Matrix Biology*, *27*(3), 171-181. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.matbio.2007.10.008>
- OLIVEIRA, I., CARDIFF, P., BACCIN, C., & GASCHE, J. (2022). A numerical investigation of the mechanics of intracranial aneurysms walls : Assessing the influence of tissue hyperelastic laws and heterogeneous properties on the stress and stretch fields. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, *136*, 105498. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2022.105498>
- O'ROURKE, M., & HASHIMOTO, J. (2007). Mechanical Factors in Arterial Aging : A Clinical Perspective. *Journal of the American College of Cardiology*, *50*(1), 1-13. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.12.050>
- ORTEU, J.-J., GARCIA, D., & DEVY, M. (2003). Mesure de formes et de champs de déplacements tridimensionnels par stéréo-corrélation d'images : applications en mécanique expérimentale. *Photoniques*, (10), 34-43.
- ORTIZ, A. F. H., SURIANO, E. S., ELTAWIL, Y., SEKHON, M., GEBRAN, A., GARLAND, M., CUENCA, N. T. R., CADAVID, T., & ALMARIE, B. (2023). Prevalence and risk factors of unruptured intracranial aneurysms in ischemic stroke patients - A global meta-analysis. *Surgical neurology international*, *14*(222). https://doi.org/https://doi.org/10.25259/SNI_190_2023
- PAPAIOANNOU, V. B., BUDOHOSKI, K., PLACEK, M., CZOSNYKA, Z., SMIELEWSKI, P., & CZOSNYKA, M. (2021). Association of Transcranial Doppler Blood Flow Velocity Slow Waves with Delayed Cerebral Ischemia in Patients Suffering from Subarachnoid Hemorrhage : A Retrospective Study. *Intensive Care Medicine Experimental*, 1-17.
- PARTINGTON, T., & FARMERY, A. (2014). Intracranial pressure and cerebral blood flow. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, *15*(4), 189-194.
- PICCINELLI, M., STEINMAN, D., HOI, Y., & et AL. (2012). Automatic Neck Plane Detection and 3D Geometric Characterization of Aneurysmal Sacs. *Annals of Biomedical Engineering*, *40*, 2188-2211. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s10439-012-0577-5>
- PLET, G., RAVIOL, J., MAGOARIEC, H., & PAILLER-MATTEI, C. (2024). Development of a mechanical characterisation device for intracranial aneurysms : calibration

- on polymeric phantom arteries. *Medical Engineering and Physics, Under Review* (02/2024).
- PORTANOVA, A., HAKAKIAN, N., MIKULIS, D., VIRMANI, R., ABDALLA, W., & WASSERMAN, B. (2013). Intracranial vasa vasorum : Insights and implications for imaging. *Radiology*, 267, 667-679. <https://doi.org/https://doi.org/10.1148/radiol.13112310>
- QINGZHUO, C., XINYU, L., SHENG, C., LIZHONG, M., YING, H., & GE, G. (2019). In-vitro experimental study on the fluid-structure interaction in an image-based flexible model with a lateral cerebral aneurysm. *Medicine in Novel Technology and Devices*, 3, 100019. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.medntd.2019.100019>
- RAMALHO, S., MOURA, A., GAMBARUTO, A., & SEQUEIRA, A. (2013). Influence of Blood Rheology and Outflow Boundary Conditions in Numerical Simulations of Cerebral Aneurysms. In *Fluid-Structure Interaction* (p. 149-175). Springer US. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-1-4614-4178-6>
- RAVIOL, J., PLET, G., MAGOARIEC, H., & PAILLER-MATTEI, C. (2023). Design of a polymeric cerebral aneurysm based on numerical modelling for the development of an aneurysm mechanical characterisation device. *SN Applied Sciences*, 5(323). <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s42452-023-05553-y>
- REYMOND, P., WESTERHOF, N., & STERGIOPULOS, N. (2012). Systolic Hypertension Mechanisms : Effect of Global and Local Proximal Aorta Stiffening on Pulse Pressure. *Annals of Biomedical Engineering*, 40(3), 742-749. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s10439-011-0443-x>
- RIEMER, K., ROWLAND, E. M., BROUGHTON-VENNER, J. e. a., LEOW, C. H., TANG, M., & WEINBERG, P. D. (2022). Contrast Agent-Free Assessment of Blood Flow and Wall Shear Stress in the Rabbit Aorta using Ultrasound Image Velocimetry. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 48(3), 437-449. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2021.10.010>
- RIEMER, K., ROWLAND, E. M., & LEOW, C. H. e. a. (2020). Determining Haemodynamic Wall Shear Stress in the Rabbit Aorta In Vivo Using Contrast-Enhanced Ultrasound Image Velocimetry. *Annals of Biomedical Engineering*, 48, 1728-1739. <https://doi.org/10.1007/s10439-020-02484-2>
- RINKEL, G., DJIBUTI, M., ALGRA, A., & VAN GIJN, J. (1998). Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysm : a systematic review. *Stroke*, 29, 251-256.
- RIT, S., MORY, C., & NOËL, P. (2020). Image Formation in Spectral Computed Tomography. In *Spectral Photon Counting Computed Tomography* (p. 355-372). <https://doi.org/https://doi.org/10.1201/9780429486111-19>
- RITMAN, E., & LERMAN, A. (2007). The dynamic vasa vasorum. *Cardiovascular Research*, 75(4), 649-658. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.06.020>
- RITZ, K., DENSWIL, N. P., STAM, O. C., VAN LIESHOUT, J. J., & DAEMEN, M. J. (2014). Cause and mechanisms of intracranial atherosclerosis. *Circulation*, 130(16), 1407-1414. <https://doi.org/https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011147>

- ROBERTSON, A., DUAN, X., AZIZ, K., HILL, M., WATKINS, S., & CEBRAL, J. (2015). Diversity in the Strength and Structure of Unruptured Cerebral Aneurysms. *Annals of Biomedical Engineering*, *43*(7), 1502-1515. <https://doi.org/10.1007/s10439-015-1252-4>
- ROHE, D. P., & JONES, E. M. C. (2022). Generation of Synthetic Digital Image Correlation Images Using the Open-Source Blender Software. *Experimental Techniques*, *46*(4), 615-631.
- ROSSI, M., LAVA, P., PIERRON, F., DEBRUYNE, D., & SASSO, M. (2015). Effect of DIC spatial resolution, noise and interpolation error on identification results with the VFM. *Strain*, *51*(3), 206-222.
- ROTH, W., MORGELLO, S., GOLDMAN, J., MOHR, J., ELKIND, M., MARSHALL, R., & GUTIERREZ, J. (2017). Histopathological Differences Between the Anterior and Posterior Brain Arteries as a Function of Aging. *Stroke*, *48*(3), 638-644. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015630>
- SANCHEZ, M., AMBARD, D., COSTALAT, V., & ET AL. (2013). Biomechanical Assessment of the Individual Risk of Rupture of Cerebral Aneurysms : A Proof of Concept. *Annals of Biomedical Engineering*, *41*, 28-40. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s10439-012-0632-2>
- SANCHEZ, M. (2012). *Identification du risque individuel de rupture des anévrismes cérébraux intra crâniens : une approche biomécanicienne* (thèse de doct.). Université Montpellier II - Sciences et Techniques du Languedoc. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00767750>
- SAQR, K., TUPIN, S., RASHAD, S., & et AL. (2020). Physiologic blood flow is turbulent. *Scientific Reports*, *10*, 15492. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41598-020-72309-8>
- SIGNORELLI, F., PAILLER-MATTEI, C., GORY, B., LARQUET, P., ROBINSON, P., & et AL. (2018). Biomechanical Characterization of Intracranial Aneurysm Wall : A Multiscale Study. *World Neurosurgery*, *119*, 882-889. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.07.290>
- SI-MOHAMED, S., THIVOLET, A., BONNOT, P., BAR-NESS, D., KÉPÉNÉKIAN, V., CORMODE, D., DOUEK, P., & ROUSSET, P. (2018). Improved Peritoneal Cavity and Abdominal Organ Imaging Using a Biphasic Contrast Agent Protocol and Spectral Photon Counting Computed Tomography K-Edge Imaging. *Investigative Radiology*, *53*(10), 629-639. <https://doi.org/doi:10.1097/RLI.0000000000000483>
- SI-MOHAMED, S. A., BOCCALINI, S., LACOMBE, H., DIAW, A., VARASTEH, M., RODESCH, P.-A., DESSOUKY, R., VILLIEN, M., TATARD-LEITMAN, V., BOCHATON, T., COULON, P., YAGIL, Y., LAHOUD, E., ERHARD, K., RICHE, B., BONNEFOY, E., RIOUFOL, G., FINET, G., BERGEROT, C., ... DOUEK, P. C. (2022). Coronary CT Angiography with Photon-counting CT : First-In-Human Results [PMID : 35166583]. *Radiology*, *303*(2), 303-313. <https://doi.org/10.1148/radiol.211780>

- SI-MOHAMED, S. A., SIGOVAN, M., HSU, J. C., TATARD-LEITMAN, V., CHALABREYSSE, L., NAHA, P. C., GARRIVIER, T., DESSOUKY, R., CARNARU, M., BOUSSEL, L., CORMODE, D. P., & DOUEK, P. C. (2021). In Vivo Molecular K-Edge Imaging of Atherosclerotic Plaque Using Photon-counting CT [PMID : 33944628]. *Radiology*, *300*(1), 98-107. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021203968>
- SINGHAL, S. H. (1973). Morphometry of the Human Pulmonary Arterial Tree. *Circulation Research*, 190-197.
- STEPNIAK, K., URSANI, A., NARINDER, P., & NAGUIB, H. (2020). Novel 3D printing technology for CT phantom coronary arteries with high geometrical accuracy for biomedical imaging applications. *Bioprinting*, *18*, 74. <https://doi.org/10.1016/j.bprint.2020.e00074>
- Stiffness — an unknown world of mechanical science? (2000). *Injury*, *31*, 14-84. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0020-1383\(00\)80040-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0020-1383(00)80040-6)
- STOJANOVIĆ, N. N., KOSTIĆ, A., MITIĆ, R., BERILAŽIĆ, L., & RADISAVLJEVIĆ, M. (2019). Association between Circle of Willis Configuration and Rupture of Cerebral Aneurysms. *Medicina*, *55*(7). <https://doi.org/10.3390/medicina55070338>
- STONE FISH, L., & BUSBY, D. M. (2005). The Delphi Method. In D. H. Sprenkle & F. P. Piercy (Eds.), *Research methods in family therapy*, Guilford Press.
- SUPPORT, F. (2022). Using Elastic 50A Resin.
- TECH-LABS. (2022). StratasyS J850 Digital Anatomy 3D Printer.
- TEXAKALIDIS, P., SWEID, A., MOUCHTOURIS, N., PETERSON, E., SIOKA, C., RANGEL-CASTILLA, L., REAVEY-CANTWELL, J., & JABBOUR, P. (2019). Aneurysm Formation, Growth, and Rupture : The Biology and Physics of Cerebral Aneurysms. *World Neurosurgery*, *130*, 277-284. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.07.093>
- THOMPSON, B. G., BROWN JR, R. D., AMIN-HANJANI, S., BRODERICK, J. P., COCKROFT, K. M., CONNOLLY JR, E. S., & TORNER, J. (2015). Guidelines for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms : a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, *46*(8), 2368-2400.
- TIMMINS, L. H., WU, Q., YEH, A. T., MOORE, J. E., & GREENWALD, S. E. (2010). Structural inhomogeneity and fiber orientation in the inner arterial media. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, *298*(5), H1537-H1545. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00891.2009>
- TORII, R., OSHIMA, M., & KOBAYASHI, T. (2006). Fluid-structure interaction modeling of aneurysmal conditions with high and normal blood pressures. *Computational Mechanics*, *38*, 482-90. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00466-006-0065-6>
- TORII, R., OSHIMA, M., & KOBAYASHI, T. (2007). Influence of wall elasticity in patient-specific hemodynamic simulations. *Computational Fluids*, *36*, 160-168. <https://doi.org/10.1016/j.compfluid.2005.07.014>

- TORII, R., OSHIMA, M., & KOBAYASHI, T. (2009). Fluid-structure interaction modeling of blood flow and cerebral aneurysm : significance of artery and aneurysm shapes. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 198, 3613-3621. <https://doi.org/10.1016/j.cma.2008.08.020>
- TORII, R., OSHIMA, M., KOBAYASHI, T., TAKAGI, K., & TEZDUYAR, T. (2008). Fluid-structure interaction modeling of a patient-specific cerebral aneurysm : influence of structural modeling. *Computational Mechanics*, 43, 151-159. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00466-008-0273-y>
- TRABELSI, O., DUPREY, A., FAVRE, J., & AVRIL, S. (2016). Predictive Models with Patient Specific Material Properties for the Biomechanical Behavior of Ascending Thoracic Aneurysms. *Annals of Biomedical Engineering*, 44(1), 84-98. <https://doi.org/10.1007/s10439-015-1374-8>
- VALENCIA, A., BURDILES, P., IGNAT, M., MURA, J., BRAVO, E., RIVERA, R., & SORDO, J. (2013). Fluid Structural Analysis of Human Cerebral Aneurysm Using Their Own Wall Mechanical Properties. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2013. <https://doi.org/https://doi.org/10.1155/2013/293128>
- VALENCIA, A., LEDERMANN, D., RIVERA, R., BRAVO, E., & GALVEZ, M. (2008). Blood flow dynamics and fluid-structure interaction in patient-specific bifurcating cerebral aneurysms. *International Journal for Numerical Methods in Fluids*, 58, 1081-1100. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/flid.1786>
- VALEN-SENDSTAD, K., & STEINMAN, D. A. (2014). Mind the gap : impact of computational fluid dynamics solution strategy on prediction of intracranial aneurysm hemodynamics and rupture status indicators. *American Journal of Neuroradiology*, 35(3), 536-543.
- VALLÉE, A., GUIHAIRE, J., GHOSTINE, S., FABRE, D., & HAULON, S. (2021). A patient-specific proof of concept with a three-dimensionally printed model before performing an endovascular Bentall procedure. *Journal of Vascular Surgery Cases, Innovations and Techniques*, 7(4), 750-754. <https://doi.org/10.1016/j.jvscit.2021.09.014>
- VAN GIJN, J., KERR, R., & RINKEL, G. (2007). Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*, 369, 306-318.
- VEGA, C., KWON, J., & LAVINE, S. (2002). Intracranial aneurysms : current evidence and clinical practice. *American Family Physician*, 66(4), 601-8.
- VOSS, S., GLASSER, S., HOFFMANN, T., BEUING, O., WEIGAND, S., JACHAU, K., PREIM, B., THÉVENIN, D., JANIGA, G., & BERG, P. (2016). Fluid-Structure Simulations of a Ruptured Intracranial Aneurysm : Constant versus Patient-Specific Wall Thickness. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2016, 9854539. <https://doi.org/https://doi.org/10.1155/2016/9854539>
- WAGENSEIL, J., & MECHAM, R. (2012). Elastin in Large Artery Stiffness and Hypertension. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 264-273. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s12265-012-9349-8>

- WAGNER, R., & KAPAL, E. (1951). Über Eigenschaften des Aortenwindkessels. *Z. Biol.*, *104*, 169.
- WATANABE, S., ODA, J., NAKAHA, I., MATSUMOTO, S., SUYAMA, Y., HASEBE, A., SUZUKI, T., TANABE, J., SUYAMA, K., & HIROSE, Y. (2020). Experimental Analysis of Intraluminal Pressure by Contrast Injection during Mechanical Thrombectomy : Simulation of Rupture Risk of Hidden Cerebral Aneurysm in Tandem Occlusion with Blind Alley. *Neurologia medico-chirurgica*, *60*(6), 286-292. <https://doi.org/10.2176/nmc.oa.2019-0265>
- WEIR, B., AMIDEI, C., KONGABLE, G., FINDLAY, J. M., KASSELL, N. F., KELLY, J., DAI, L., & KARRISON, T. G. (2003). The aspect ratio (dome/neck) of ruptured and unruptured aneurysms. *Journal of neurosurgery*, *99*(3), 447-451.
- WERMER, M. J., van der SCHAAF, I. C., ALGRA, A., & RINKEL, G. J. (2007). Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics : an updated meta-analysis. *Stroke*, *38*(4), 1404-1410.
- WESTHOFF, T. H., SCHMIDT, S., MEISSNER, R., ZIDEK, W., & VAN DER GIET, M. (2009). The impact of pulse pressure on the accuracy of wrist blood pressure measurement. *Journal of Human Hypertension*, *23*(6), 391-395. <https://doi.org/10.1038/jhh.2008.150>
- WIEBERS, D. O. (2003). Unruptured intracranial aneurysms : natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *The Lancet*, *362*(9378), 103-110. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13860-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13860-3)
- WIEBERS, D., WHISNANT, J., & O'FALLON, W. (1981). The natural history of unruptured intracranial aneurysms. *The New England Journal of Medicine*, *304*, 696-698.
- WIEBERS, D., WHISNANT, J., SUNDT, T. J., & O'FALLON, W. (1987). The significance of unruptured intracranial saccular aneurysms. *Journal of Neurosurgery*, *66*, 23-29.
- WILLIAMS, L., & BROWN, R. J. (2013). Management of unruptured intracranial aneurysms. *Neurology Clinical Practice*, *3*(2), 99-108. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0b013e31828d9f6b>
- WOLINSKY, W., & GLAGOV, S. (1967). A Lamellar Unit of Aortic Medial Structure and Function in Mammals. *Circulation research*, *20*(1), 99-111.
- WOMERSLEY, J. R. (1955). Method for the calculation of velocity, rate of flow and viscous drag in arteries when the pressure gradient is known. *The Journal of Physiology*, *127*(3), 553-563. <https://doi.org/https://doi.org/10.1113/jphysiol.1955.sp005276>
- XIANG, J., ANTIGA, L., VARBLE, N., SNYDER, K. V., LEVY, E. I., SIDDIQUI, A. H., & MENG, H. (2016). AView : an image-based clinical computational tool for intracranial aneurysm flow visualization and clinical management. *Annals of biomedical engineering*, *44*, 1085-1096.
- XIANG, J., TUTINO, V., SNYDER, K., & MENG, H. (2014). CFD : Computational fluid dynamics or confounding factor dissemination ? The role of hemodynamics in intracranial aneurysm rupture risk assessment. *American Journal of Neuroradiology*, *10*, 1849-1857. <https://doi.org/doi:10.3174/ajnr.A3710>

- YU, C., KOSUKEGAWA, H., MAMADA, K., KUROKI, K., TAKASHIMA, K., YOSHINAKA, K., & OHTA, M. (2010). Development of an in vitro tracking system with poly (vinyl alcohol) hydrogel for catheter motion. *Journal of Biomechanical Science and Engineering*, 5(1), 11-17.
- YUSHKEVICH, P. A., PIVEN, J., CODY HAZLETT, H., GIMPEL SMITH, R., HO, S., GEE, J. C., & GERIG, G. (2006). User-Guided 3D Active Contour Segmentation of Anatomical Structures : Significantly Improved Efficiency and Reliability. *Neuroimage*, 31(3), 1116-1128.
- ZARINS, C. K., RUNYON-HASS, A., ZATINA, M. A., LU, C.-T., & GLAGOV, S. (1986). Increased collagenase activity in early aneurysmal dilatation. *Journal of Vascular Surgery*, 3(2), 238-248. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0741-5214\(86\)90007-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0741-5214(86)90007-8)
- ZARRINKOOB, L. A. (2015). Blood Flow Distribution in Cerebral Arteries. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 648-654.
- ZÁVODSZKY, G. (2015). *Hemodynamic investigation of arteries using the lattice Boltzmann method* (thèse de doct.). <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.4110.5448>
- ZHANG, Y., GUO, L., BROUSSE, C. J. A., LEE, C., AZOUG, A., LU, H., & WANG, S. (2022). Machine learning based inverse modeling of full-field strain distribution for mechanical characterization of a linear elastic and heterogeneous membrane. *Mechanics of Materials*, 165, 104134. <https://doi.org/10.1016/j.mechmat.2021.104134>
- ZUCCARELLO, M. (2001). Treatment strategy for patients with unruptured intracranial aneurysms. *Neurologia medico-chirurgica (Tokyo)*, 41, 571-75.

AUTORISATION DE SOUTENANCE

Vu les dispositions de l'arrêté du 25 mai 2016 modifié par l'arrêté du 26 août 2022,

Vu la demande du directeur de thèse

Monsieur C. PAILLER-MATTEI

et les rapports de

M. P. CHABRAND

Professeur, Institut des Sciences du Mouvement UMR 7287, Aix-Marseille Université

et de

M. F. SIGNORELLI

Professeur MD Msc, University "Aldo Moro" of Bari, Italie

Monsieur RAVIOL Johan

est autorisé à soutenir une thèse pour l'obtention du grade de **DOCTEUR**

Ecole doctorale Mécanique, Energétique, Génie Civil, Acoustique

Fait à Ecully, le 14 mars 2024

Pour le directeur de l'École Centrale de Lyon
Le directeur de la recherche



Christophe CORRE

Résumé

Les anévrismes intracrâniens constituent une pathologie critique de santé publique liée à la dégradation de la paroi d'artères cérébrales. Il n'existe actuellement aucune méthode permettant d'estimer le risque de rupture d'un anévrisme qui prenne en compte les propriétés mécaniques *in vivo* de la paroi anévrismale, pourtant reconnues comme essentielles dans le phénomène de rupture. Ce travail de doctorat s'inscrit dans un projet de grande envergure visant à améliorer les critères d'intervention, actuellement disponibles pour les praticiens, en développant un outil d'aide à la décision non invasif se basant sur l'état mécanique du tissu pour en évaluer la probabilité de rupture. Cet outil reposera sur la définition d'une relation entre la forme de l'anévrisme observé par imagerie clinique et une base de données contenant un ensemble d'images cliniques issues d'études préalables, associées aux propriétés mécaniques *in vivo* de la paroi et à une caractérisation de sa rupture. Pour produire cette base de données, un dispositif de déformation de la paroi anévrismale est développé dans le cadre du projet global. Ce travail doctoral se focalise sur (1) la calibration, l'optimisation et les tests *in vitro* de ce dispositif sur artères fantômes et (2) l'application *in vivo* du dispositif sur un modèle animal d'anévrisme intracrânien. Pour ce faire, un modèle numérique de l'expérimentation *in vitro* a été implémenté et validé au regard des résultats expérimentaux, grâce au développement d'une méthode de validation originale. Ce modèle éléments finis d'interaction fluide-structure a permis d'appréhender les incertitudes d'utilisation du dispositif au sein de l'anévrisme et d'aider au dimensionnement des artères fantômes. Le meilleur compromis en termes d'épaisseur et de souplesse de la paroi des artères fantômes a ainsi été identifié compte tenu des limites des techniques de fabrication. De plus, une procédure d'analyse inverse a été développée de sorte à estimer les caractéristiques mécaniques de la paroi anévrismale *in vivo*. Son utilisation repose sur la quantification de la déformation engendrée par le dispositif et visualisée par scanner spectral à comptage photonique, technique d'imagerie médicale émergente dont les résolutions spatio-temporelles permettent une sollicitation contrôlée du tissu sans risque accru de rupture. Les propriétés mécaniques identifiées sont cohérentes avec celles issues des caractérisations *ex vivo* d'anévrismes similaires disponibles dans la littérature. Enfin, un premier critère de rupture patient-spécifique de la paroi anévrismale, prenant en compte l'état de contrainte *in vivo* dans le tissu, a été proposé.

Mots-clés : anévrisme intracrânien, caractérisation mécanique, éléments finis, interaction fluide-structure, artères fantômes, modèle animal, scanner spectral à comptage photonique, analyse inverse, critère de rupture.

Abstract

Intracranial aneurysms are a critical public health condition linked to the degradation of the cerebral artery wall. There is currently no method for estimating the risk of aneurysm rupture that takes into account the *in vivo* mechanical properties of the aneurysm wall, which are believed to be essential in the rupture phenomenon. This doctoral work is part of a large-scale project aimed at improving the intervention criteria currently available to practitioners by developing a non-invasive decision-support tool based on the mechanical state of the tissue to assess the probability of rupture. This tool will be based on the definition of a relationship between the shape of the aneurysm observed by clinical imaging and a database containing a set of clinical images from previous studies, associated with the *in vivo* mechanical properties of the wall and a characterisation of the rupture. To produce this database, an aneurysm wall deformation device was developed as part of the overall project. This doctoral work focuses on (1) the calibration, the optimisation and *in vitro* testing of this device on phantom arteries and (2) the *in vivo* application of the device on an animal model of intracranial aneurysm. To do this, a numerical model of the *in vitro* experiment was implemented and validated against the experimental results by developing an original validation method. This finite element model of fluid-structure interaction was used to understand the uncertainties involved in using the device within the aneurysm and to help for dimensioning the phantom arteries. The best compromise in terms of phantom artery wall thickness and flexibility was identified, taking into account the limitations of the fabrication techniques. In addition, an inverse analysis procedure was developed to estimate the mechanical characteristics of the aneurysm wall *in vivo*. Its use is based on quantifying the deformation generated by the device and visualised by spectral photon-counting computed tomography, an emerging medical imaging technique whose spatio-temporal resolutions allow controlled stressing of the tissue without increasing the risk of rupture. The mechanical properties identified were consistent with those derived from *ex vivo* characterisations of similar aneurysms available in the literature. Finally, a first patient-specific criterion for rupture of the aneurysm wall, taking into account the state of stress *in vivo* in the tissue, was proposed.

Keywords : intracranial aneurysm, mechanical characterisation, finite elements method, fluid-structure interaction, phantom arteries, animal model, Spectral Photon Counting Computed Tomography, inverse analysis, rupture criterion.