



HAL
open science

Caractérisation mécanique des anévrismes intracrâniens : de l'artère fantôme au modèle animal

Guillaume Plet

► To cite this version:

Guillaume Plet. Caractérisation mécanique des anévrismes intracrâniens : de l'artère fantôme au modèle animal. Autre. Ecole Centrale de Lyon, 2024. Français. NNT : 2024ECDL0034 . tel-04889710

HAL Id: tel-04889710

<https://theses.hal.science/tel-04889710v1>

Submitted on 15 Jan 2025

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

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



**CENTRALE
LYON**

N° d'ordre NNT : 2024ECDL0034

**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 04/10/2024, par :

Guillaume Plet

**Caractérisation mécanique des anévrismes
intracrâniens : de l'artère fantôme au modèle
animal**

Devant le jury composé de :

X. ARMOIRY	Professeur, Université Claude Bernard Lyon 1	Président du jury
F. SIGNORELLI	Professeur, Université Aldo-Moro de Bari	Rapporteur
C. GUIVIER-CURIEN	Professeur, Aix-Marseille Université	Rapporteur
M.I. DE BARROS	Maître de Conférences, École Centrale de Lyon	Examinatrice
H. FOLLET	Chargée de recherche, INSERM	Examinatrice
C. PAILLER-MATTEI	Professeur, Université Claude Bernard Lyon 1	Directeur de thèse
H. MAGOARIEC	Maître de Conférences, École Centrale de Lyon	Co-encadrante

Remerciements

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements aux membres du jury pour avoir accepté de participer à cette soutenance et d'avoir pris le temps d'évaluer mon travail. Vos observations et vos questions ont été extrêmement enrichissantes, et elles m'ont permis de porter un nouveau regard sur mon sujet de recherche. Je suis particulièrement reconnaissant pour la bienveillance et la rigueur avec lesquelles vous avez examiné cette thèse. Votre expertise et vos conseils m'accompagneront certainement dans la suite de mon parcours scientifique.

Je souhaite également exprimer de profonds remerciements à mes encadrants de thèse, Cyril et Hélène, pour leur soutien constant tout au long de ce projet. Vous m'avez guidé avec rigueur et bienveillance, tout en me laissant l'espace nécessaire pour développer mes idées. Votre expertise, votre disponibilité et votre patience ont été des atouts inestimables dans la réalisation de cette thèse qui n'aura pas été de tout repos. Vous êtes tous les deux très complémentaires dans votre encadrement et pour toutes ces choses je vous dis un grand merci. Un grand merci également à Jolan avec qui j'ai pu échangé à de nombreuses reprises sur ce projet durant nos 3 années communes de thèse, je lui souhaite le meilleur dans sa vie professionnelle ainsi que personnelle.

Je tiens également à exprimer ma gratitude à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de cette thèse. Un grand merci à Bertrand Houx pour le temps qu'il m'a consacré pour me former à la stéréolithographie au Fablab. Merci à Makoto Ohta pour sa participation au projet et pour nous avoir accueillis durant plusieurs semaines à l'Université de Tohoku au Japon. Je remercie également Vincent Fridrici et l'équipe d'ELyT MaX pour avoir facilité et permis cette collaboration. Un grand merci au Lycée Hector-Guimard et plus particulièrement à Julien Redolfi et Thierry Fragère pour la fabrication de la majorité des artères

fantômes. J'espère que cette collaboration pourra se développer. Je suis également reconnaissant envers Jean-Baptiste Langlois (CERMEP) et Salim Si-Mohamed (MD, PhD aux HCL) pour leur travail plus que professionnel, leur disponibilité et leur engagement dans le modèle animal. Je souhaite également exprimer ma profonde reconnaissance à Christophe Corre et Patrick Chabrand pour leur accompagnement constant et leurs conseils avisés et bienveillants lors de mes CSI. Enfin, un grand merci à la Région Auvergne-Rhône-Alpes pour le financement de ce projet (PAR Mecanew 2019, DESRI 19 i13966 L83 - 95414).

À Lucas, Ianis, Timothé et Cloé (la section sport du LTDS) rencontres tardives dans le cadre de ma thèse mais pas des moindres. Merci à vous de m'avoir dans un premier temps redonné goût au sport et d'avoir fait de ces deux dernières années de thèse, deux années plus supportables grâce à nos points communs et notre amitié. Pour cela je vous remercie du fond du coeur.

Je n'oublie pas tous les autres doctorants, post-doc, ingé avec qui j'ai également passé de très bons moments, je suis sûr qu'ils se reconnaîtront tous.

À Louis, merci de m'avoir porté sur tes épaules depuis le master. Si on m'avait dit il y a 6 ans que nous serions tous les deux docteurs, pas sûr que je l'aurais cru, et toi non plus ! Maintenant que tu as un vélo digne de ce nom, hâte de te faire grimper ce ventoux.

Je souhaite également remercier tous mes amis d'Alençon, mais aussi de Lyon qui partagent ma vie depuis de nombreuses années et qui m'ont aidé à évoluer et devenir qui je suis. Eux aussi bien sûr, se reconnaîtront sans problèmes.

Je remercie du fond du coeur mes parents, qui m'ont toujours soutenu dans mes choix. Même si je n'ai pas toujours suivi leurs conseils, je réalise en grandissant qu'ils avaient souvent raison et qu'ils ont toujours veillé à mon bonheur dans mes décisions. J'espère qu'ils sont fiers de ce que je suis en train de devenir. Merci également à mon frère et à ma soeur pour leur présence indéfectible lorsque j'en ai besoin. J'espère qu'ils auront enfin compris ce que je faisais de mes journées.

Et enfin à toi, Manon, qui as toujours cru en moi et en cette thèse, bien plus que je n'ai su le faire parfois. Ton soutien sans faille, ta confiance en mes capacités, et ta capacité à me pousser dans les moments de doute m'ont été plus précieux que tu ne peux l'imaginer. Merci d'être là chaque jour, pour les petites et grandes choses, pour tes encouragements, ta patience infinie face à mon caractère pas facile et ta présence réconfortante.

Mais aussi pour ton soutien actif dans mes aventures sportives, où tu me prêtes main-forte à chaque étape, malgré la fatigue, l'organisation, et tout ce que cela implique. Ton rôle, qui s'apparente à bien plus qu'une simple "assistance", est celui de partenaire dans tous les aspects de ma vie.

Je ne serais pas allé aussi loin sans toi. Merci pour tout.

Table des matières

Liste des tableaux	xi
Liste des figures	xiii
Glossaire	xxv
Introduction générale	1
1 Etat de l'art	5
1.1 Le système cardiovasculaire	7
1.1.1 De l'artère cérébrale au système cardiovasculaire	7
1.1.2 Polygone de Willis	10
1.1.3 Structure d'une artère cérébrale	11
1.1.3.1 Intima	12
1.1.3.2 Media	13
1.1.3.3 Adventice	13
1.2 Quels sont les mécanismes de formation, de croissance et de rupture des anévrismes intracrâniens ?	14
1.2.1 Anévrismes intracrâniens sacculaires	14
1.2.2 Physiopathologie des anévrismes intracrâniens et facteurs de risques	15
1.2.3 Caractéristiques géométriques associées aux anévrismes intracrâniens sacculaires non rompus	17
1.2.3.1 Taille maximale de l'anévrisme	17
1.2.3.2 Aspect ratio	17
1.2.3.3 Size ratio	17
1.2.3.4 Area ratio	18
1.2.4 Localisation préférentielle des anévrismes intracrâniens	18
1.3 Le praticien et les choix qui s'offrent à lui	20
1.3.1 Outils d'aide à la prise en charge des anévrismes intracrâniens	20
1.3.1.1 Score PHASES	20
1.3.1.2 Score UIATS	22
1.3.1.3 Limites des outils actuels	23

1.3.2	Techniques de traitement des anévrismes intracrâniens saccu- laires non rompus	25
1.3.2.1	Traitement chirurgical	25
1.3.2.2	Traitements endovasculaires	26
1.3.2.2.1	Coiling	26
1.3.2.2.2	Remodelage assisté par ballonnets	26
1.3.2.2.3	Remodelage assisté par stents	29
1.3.2.3	Traitement chirurgical vs Traitements endovasculaires	29
1.3.2.4	Approche conservatrice	30
1.4	Caractérisation mécanique de la paroi anévrismale	30
1.4.1	Caractérisation mécanique <i>ex vivo</i>	30
1.4.1.1	Essais de traction uniaxiaux	30
1.4.1.2	Essais d'indentation	35
1.4.1.3	Limites de la caractérisation mécanique <i>ex vivo</i>	36
1.4.2	Caractérisation mécanique <i>in vivo</i>	37
1.5	Positionnement de ce travail vis-à-vis de l'état de l'art	38
1.5.1	Bilan de l'état de l'art	38
1.5.2	Dispositif de Déformation de la Paroi Anévrismale : DDPAn	39
2	Développement d'un dispositif de caractérisation mécanique des anévrismes intracrâniens : calibration sur des artères fantômes	41
2.1	Développement d'un dispositif expérimental innovant de déformation de la paroi anévrismale	42
2.1.1	Élaboration d'artères fantômes	43
2.1.1.1	Artère fantôme cible	43
2.1.1.2	Techniques de fabrication	44
2.1.2	Hypothèses et choix expérimentaux	45
2.1.3	Le Dispositif de Déformation de la Paroi Anévrismale : DDPAn	47
2.1.4	Technique de visualisation des déformations : la stéréocorrélation d'images	49
2.2	Development of a mechanical characterisation device for intracranial aneurysms : calibration on polymeric phantom arteries (<i>publié en 2024</i>)	51
2.2.1	Introduction	53
2.2.2	Materials and Method	55

2.2.2.1	Experimental set-up and principle of the deformation of the aneurysm wall	55
2.2.2.2	The arterial wall Deformation Device Prototype (DDP)	55
2.2.2.3	Design of the silicone artery	56
2.2.2.4	Aneurysm wall deformation procedure	58
2.2.2.5	Measurements of the strain field on the phantom aneurysm wall	58
2.2.2.6	Statistical analysis	61
2.2.3	Results	61
2.2.3.1	Visualisation of strains produced by the deformation device flow rate	61
2.2.3.2	Reproducibility and repeatability concerning the strains induced by the Deformation Device Prototype	62
2.2.3.3	Influence of the main flow on the deformation generated by the Deformation Device Prototype	63
2.2.3.4	Effect of the pulsed flow rate on the deformation of the aneurysm wall	64
2.2.4	Discussion	65
2.2.5	Conclusion	69
2.3	Synthèse du chapitre et perspectives	70
3	Modélisation numérique du dispositif de caractérisation mécanique d'un anévrisme	71
3.1	Problématiques nécessitant un modèle numérique	73
3.1.1	Fabrication des artères fantômes	73
3.1.2	Incertitude de positionnement du DDPAn	74
3.2	Numerical modelling of an aneurysm mechanical characterisation device : validation procedure based on FEA-DIC comparisons (<i>publié en 2024</i>)	75
3.2.1	Introduction	78
3.2.2	Materials and Method	80
3.2.2.1	Overview of the experimental deformation device prototype set-up	80
3.2.2.2	Experimental set-up and principle of the deformation of the aneurysm wall	80
3.2.2.3	The Deformation Device Prototype of the arterial wall	80

3.2.2.4	Design of the polymeric phantom arteries	81
3.2.2.5	Injection moulded phantom arteries	82
3.2.2.6	Stereolithography phantom arteries	83
3.2.2.7	Experimental deformation visualisation with a DIC system	83
3.2.2.8	Numerical modelling of the mechanics of the DDP	85
3.2.2.9	Numerical modelling of the phantom artery and the DDP	85
3.2.2.10	Numerical modelling of the main flow and the DDP flow	86
3.2.2.11	Numerical modelling of interaction between the DDP flow and the aneurysm wall	87
3.2.2.12	Method of validating the numerical model versus the experimental study	87
3.2.3	Results and Discussion	89
3.2.3.1	Validation of the FEA mesh interpolation on the DIC reference image	89
3.2.3.2	Numerical model validation based on the DIC experimental results	93
3.2.4	Conclusion	98
3.3	Applications du modèle numérique	99
3.3.1	Aide au dimensionnement des artères fantômes	99
3.3.1.1	Estimation du meilleur rapport épaisseur/rigidité locale à partir des techniques de fabrication additive	99
3.3.1.2	Évaluation locale de l'épaisseur : avantages d'une fabrication par moulage par injection par rapport à une fabrication additive	100
3.3.2	Aide à l'encadrement des incertitudes expérimentales	102
3.4	Effets d'échelle et influence de l'épaisseur sur les déformations de la paroi de l'anévrisme	106
3.5	Synthèse du chapitre et perspectives	107
4	Analyse de facteurs géométriques et mécaniques dans le risque de rupture des anévrismes intracrâniens non rompus	111
4.1	Facteurs influençant le risque de rupture des anévrismes intracrâniens	113
4.1.1	Aspect géométrique : aspect ratio	113

4.1.2	Aspect mécanique : rigidifications locales	114
4.2	Effect of the aspect ratio and the mechanical heterogeneities of the vascular wall in predicting the rupture risk of intracranial aneurysms : experimental investigation on phantom arteries (<i>en review</i>)	116
4.3	Introduction	118
4.4	Materials & Method	120
4.4.1	Experimental set-up	120
4.4.2	The Deformation Device Prototype	121
4.4.3	Digital Image Correlation system	122
4.4.4	Phantom arteries	124
4.4.4.1	Phantom arteries printed by dynamic moulding	125
4.4.4.2	Phantom arteries produced by injection moulding	125
4.4.5	Statistical analysis	126
4.5	Results & Discussion	126
4.5.1	Effect of the aspect ratio onto the strain of the aneurysm wall generated by the DDP in dynamic moulding phantom arteries	126
4.5.1.1	Effect of the Deformation Device Prototype insertion	127
4.5.1.2	Effect of the Deformation Device Prototype pulsation	127
4.5.2	Comparison between Digital Image Correlation estimated pressure, experimental measured pressure and calculated pressure applied on aneurysm wall	130
4.5.3	Influence of heterogeneity on strains induced by the DDP on the aneurysm wall	135
4.6	Conclusion	138
4.7	Synthèse du chapitre et perspectives	139
5	Application <i>in vivo</i> du DDPAn sur un modèle animal	141
5.1	Choix du modèle animal	142
5.2	An <i>in vivo</i> pilot study to estimate the swelling of the aneurysm wall rabbit model generated with pulsed fluid against the aneurysm wall (<i>publié en 2024</i>)	144
5.2.1	Introduction	146
5.3	Materials and Method	148
5.3.1	Development of an equivalent cerebral aneurysm model in rabbit	148
5.3.2	The arterial wall Deformation Device Prototype	150

5.3.3	Positioning the DDP into the aneurysm	150
5.3.4	Visualisation of the aneurysm wall : Spectral Photon Counting Computed Tomography	151
5.3.5	Quantification of aneurysm deformation : luminal volume	152
5.4	Results and Discussion	154
5.4.1	Implantation of the DDP into the aneurysm cavity	154
5.4.2	Quantification of the aneurysm deformations induced by the DDP	156
5.4.3	Comparison between experimental and theoretical pressure ap- plied on aneurysm wall	158
5.5	Conclusion	163
5.6	Synthèse du chapitre et perspectives	166
	Conclusion générale	170
	Bibliographie	177

Liste des tableaux

1.1	Localisations préférentielles des AI sur le polygone de Willis. ACI : Artère Carotide Interne, AcA : Artère communicante Antérieure, ACM : Artère Cérébrale Moyenne et AVB : Artère Vertéro-Basilaire.	20
1.2	Paramètres des matériaux de la loi de Mooney-Rivlin (M-R) déterminés sur des AI humains, rompus ou non, dans des conditions <i>ex vivo</i> (Costalat <i>et al.</i> , 2011).	31
1.3	Coefficients moyens du modèle de Mooney-Rivlin (M-R) pour l' AI (Valencia <i>et al.</i> , 2015).	33
2.1	Critères définissant l'artère fantôme cible. L'uniformité CA-A n'est pas un critère obligatoire.	43
2.2	Tableau comparatif des artères fantômes obtenues à l'aide des différentes techniques de fabrication : épaisseur et module de Young. Le couple d'épaisseur Corps de l'Artère-Anévrisme (CA-A) est donné en μm et le module de Young en MPa .	45
2.3	Results of Kruskal-Wallis statistical tests for the different groups of variables studied. These results, evaluated using the Kruskal-Wallis statistical test with $p\text{-values} < 0.05$, demonstrated statistical significance.	65
3.1	Propriétés mécaniques et géométriques des artères fantômes numériques liées aux différentes techniques de fabrication.	74
3.2	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.	86
3.3	Deformation Device Prototype (DDP) Upper and Lower locations offsets compared to the DDP Central location for the SLA and IM phantom arteries.	89
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 IM phantom artery.	91

- 3.5 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. 91
- 5.1 Caractéristiques distinctives des modèles animaux d'AI et sélection du lapin comme modèle représentatif. PL : Paroi latérale et B : Bifurcation. 143
- 5.2 Luminal volumes (mm^3) obtained through the segmentation of SPCCT images, along with the corresponding ΔV_{exp} variations between Configuration 1 (C1) and Configuration 2 (C2). C1 corresponds to the reference configuration before deformation by the DDP. C2 corresponds to the deformed configuration performed for different flow rates D1, D2, and D3 of fluid 1 (physiological fluid + contrast agent). The flow rates applied using the DDP are as follows : D1 = 150 mL/min , D2 = 170 mL/min , D3 = 190 mL/min . C2- D_i ($i = 1$ to 3) are respectively Configuration 2 (C2) with flow rates D1, D2 and D3. All data are indicated as mean \pm SD (SD : standard deviation) 158
- 5.3 Experimental and theoretical pressures values as a function of different volume flow rates. p_{exp} represents the experimental pressure measured via the DDP, while p_{th} denotes the theoretical pressure obtained by dividing the force F_1 exerted by fluid 1 on the aneurysm wall (computed using (5.8)) by the circular DDP area S , derived from the internal DDP radius R (with DDP internal radius $R = 0.6 \text{ mm}$), as follows : $S = \pi R^2$. In first approximation, we assume that the region of the aneurysm where force F_1 acts is equivalent to the surface S , given the minimal distance between the aneurysm wall and the DDP exit (less than 1 millimeter). The theoretical outcomes, including pressure p_{th} and force F_1 , are specified for an α angle of 90° . The force F_1 is calculated based on a fluid 1 density of $1000 \text{ kg}/\text{m}^3$ (where fluid 1 consists of physiological fluid + contrast agent, suggesting that fluid 1 density is similar to water density at ambient temperature). The fluid 1 velocity v_1 is defined as the ratio between the flow rate and the area S , expressed as D_i/S , where D_i ($i = 1$ to 3) represents the various flow rate values applied by the DDP on the aneurysm wall : D1 = 150 mL/min , D2 = 170 mL/min , D3 = 190 mL/min . e denotes the average difference between experimental and theoretical pressures, defined as : $e = \frac{p_{th} - p_{exp}}{p_{exp}}$. Experimental data are indicated as mean \pm SD (SD : standard deviation). 164

Table des figures

- 1 (a) : Représentation schématique d'un AI sur une bifurcation artérielle (*Source : Clinique universitaire de neurochirurgie, Inselspital Bern*), (b) : Détection d'AI par angiographie par soustraction numérique sur les artères communicantes antérieure et postérieure droites (Sugahara *et al.*, 2002). 2
- 1.1 Représentation schématique du flux sanguin dans les circulations pulmonaire et systémique montrant les réseaux capillaires (*Illustration from Anatomy & Physiology, Connexions Web site. <http://cnx.org/content/col11496/1.6/>, Jun 19, 2013*). 7
- 1.2 Pression artérielle cérébrale pour deux scénarios considérés à l'aide de simulations : normotendu (N) et hypertendu (H). La pression artérielle pulsatile (moyenne entre crochets) est affichée, couvrant les artères de taille moyenne et de petite taille. BA, basilar artery ; BrA, brachial artery ; DMSA, distal medial striate artery ; ICA, internal carotid artery ; LsA, lenticulostriate artery ; MAP, MCA, middle cerebral artery ; PCA, posterior cerebral artery ; PfA, prefrontal artery ; PPB, posterior parietal branch (Blanco *et al.*, 2017). 9
- 1.3 (a) : Représentation schématique de l'apport sanguin au cerveau par deux paires d'artères : les artères carotides internes et les artères vertébrales (*Source : Clinique universitaire de neurochirurgie, Inselspital Bern*), (b) : Représentation schématique du polygone de Willis et du réseau vasculaire cérébral (Vrselja *et al.*, 2014). 11

-
- 1.4 Représentation schématique des principaux composants d'une artère saine composée de trois couches : intima (I), media (M), adventice (A). I est la couche la plus interne, constituée d'une seule couche de cellules endothéliales reposant sur une fine membrane basale et une couche sous-endothéliale dont l'épaisseur varie en fonction de la topographie, de l'âge et d'une éventuelle pathologie. M est composée de cellules musculaires lisses, d'un réseau de fibrilles élastiques et collagènes et de limitantes élastiques qui séparent M en un certain nombre de couches renforcées par des fibres. Les principaux constituants de A sont des faisceaux épais de fibrilles de collagène disposées en structures hélicoïdales ; A est la couche la plus externe entourée de tissu conjonctif lâche (Holzapfel *et al.*, 2000). 12
- 1.5 Différentes formes d'AI. (a) : anévrisme sacculaire du cortex moteur gauche ; (b) : anévrisme fusiforme ; (c) : anévrismes péri-callosaux et callosomarginaux ; (d) : anévrisme mycotique de l'artère cérébrale moyenne ; (e) : anévrisme disséquant de l'artère carotide gauche ; (f) : anévrisme post-traumatique du siphon carotidien (Rodriguez-Régent *et al.*, 2014). 14
- 1.6 Description schématique des différents mécanismes physiopathologiques entraînant la formation et la rupture d'un AI (Chalouhi *et al.*, 2013). 16
- 1.7 Définition de l'aspect ratio d'un AI : l'AR est calculé en divisant la profondeur de l'AI par la largeur du collet de l'anévrisme (Ujiie *et al.*, 2001). 18
- 1.8 Définition de l'angle de l'AI (θ_A) et de l'angle d'entrée du vaisseau (θ_V) dans le plan d'observation, et définition du SR pour l'AI (Dhar *et al.*, 2008). 19

- 1.9 Sites de bifurcations cérébrales et rendu tridimensionnel d'un polygone de Willis typique avec les 10 sites analysés : (1) bifurcation péricallosale-callosomarginale; (2) artère communicante antérieure (Aco- mA); (3) bifurcation terminale de l'artère carotide interne (terminus de l'ACI); (4) artère cérébrale moyenne (ACM), qui comprend des bifurcations primaires et secondaires; (5) bifurcation de l'artère ophtalmique à partir de la carotide interne (ACI-ophtalmique); (6) bifurcation entre la carotide interne et les artères communicantes postérieures (ICA-PcomA); (7) bifurcation terminale de l'artère basilaire (BA terminus); (8) bifurcation de l'artère cérébelleuse supérieure à partir de l'artère basilaire (BA-SCA); (9) jonction vertébrobasilaire (VBJ); et (10) bifurcation entre l'artère vertébrale et l'artère cérébelleuse postéro-inférieure (VA-PICA). Pourcentage d'anévrismes intracrâniens (AI) à chacun des 10 sites de bifurcation déterminés à partir d'une analyse systématique de la littérature (Alfano *et al.*, 2013). 21
- 1.10 (a) : Score de PHASES, (b) : Risque prédit de rupture d'anévrisme à 5 ans selon le score PHASES (Greving *et al.*, 2014). 22
- 1.11 Le score UIATS comprend et quantifie les facteurs clés pour la prise de décision clinique dans la gestion des AI non rompus (Etminan *et al.*, 2015). 24
- 1.12 (a) Représentation schématique montrant l'incision cutanée typique (ligne courbe ininterrompue rouge) et la craniotomie (lignes pointillées) nécessaires pour accéder à l'AI à exclure de la circulation sanguine, (b) Représentation schématique de la mise en place d'un clip sur le col d'un AI (Brisman *et al.*, 2006). 25

- 1.13 Représentation schématique des différentes étapes de l'électrothrombose des AI sacculaires par voie endovasculaire. *En haut à gauche* : L'extrémité d'un microcathéter est positionnée dans le collet de l'AI. *En haut à droite* : La partie distale en platine d'un fil-guide de livraison en acier inoxydable est introduite dans le sac anévrismal à travers le microcathéter. La flèche indique la jonction entre le platine et l'acier inoxydable. *En bas à gauche* : Un courant électrique continu positif est appliqué au fil-guide de sorte que le platine chargé positivement attire les globules blancs, les globules rouges, les plaquettes et le fibrinogène chargés négativement, initiant ainsi la formation du thrombus. *En bas à droite* : En 4 à 12 minutes, le courant a dissous, par électrolyse, la partie en acier inoxydable située à proximité de la jonction. La partie en platine est donc détachée à l'intérieur de l'AI coagulé (Guglielmi *et al.*, 1991). 27
- 1.14 (a) Technique de remodelage assisté par ballonnets pour un AI (Pierot et Wakhloo, 2013), (b) Technique de remodelage assisté par stent pour un AI (Brisman *et al.*, 2006). 28
- 1.15 Résultats de la contrainte (1er Piola-Kirkoff) en fonction de l'étirement pour les essais de charge uniaxiale jusqu'à la rupture pour huit échantillons d'AI. Un insert agrandi est inclus pour agrandir la région à faible contrainte (Robertson *et al.*, 2015). 34
- 1.16 (A) Les courbes de force/déplacement ont obtenues à partir d'essais de traction réalisés sur trois échantillons de paroi d'AI non rompus, avant et après congélation. Des coupes frontales d'un de ces échantillons de paroi d'AI ont été capturées par microscopie biphotonique avant (B) et après (C) congélation. Les images ont été prises du côté luminal dans la même zone du dôme de l'AI, à une profondeur de 10 μm dans la paroi, et montrent une perte et une rupture des fibres de collagène après la congélation. Les barres d'échelle mesurent 50 μm (Signorelli *et al.*, 2018). 35
- 2.1 Variation de vitesse appliquée en entrée des artères fantômes, avec un débit pouvant aller jusqu'à 500 mL/min . Une pulsation pouvant aller jusqu'à 190 mL/min est appliquée pendant 6 secondes à l'aide du DDPAn, après que l'état stationnaire soit atteint. 46
- 2.2 Géométrie simplifiée et dimensions (mm) de l'artère fantôme conçue avec CATIA. 47

- 2.3 Présentation schématique d'une vue en coupe longitudinale d'un **AI** sacculaire avec le **DDPAn** positionné à l'intérieur. Le Fluide 1 traverse le **DDPAn** pour appliquer une surpression à la paroi de l'**AI**, induisant sa déformation. La sonde de pression est placée à quelques millimètres de la sortie du **DDPAn** pour mesurer la pression du Fluide 1 juste avant qu'il ne frappe la paroi de l'**AI**. 48
- 2.4 Représentation schématique du principe de stéréo-corrélation. Les distances focales f_1 et f_2 sont situées sur l'axe optique des appareils, définissant ainsi deux plans images perpendiculaires à l'axe des caméras. Les points P_1 et P_2 symbolisent les coordonnées de la projection d'un point matériel P dans chacun des deux référentiels images. 50
- 2.5 a) Schematic representation of the experimental set-up for the deformation device in an injection moulded silicone phantom artery. The experimental set-up is composed of : (1) phantom artery, (2) tank, (3) micropump, (4) LabVIEW program, (5) flowmeters, (6) deformation device prototype (**DDP**), (7) pulsed 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. 56
- 2.6 Dimensions (mm) of the silicone phantom artery designed with CATIA. 57
- 2.7 a) Silicone phantom artery manufactured by the injection moulding technique, b) 3D-topographical image, obtained with an interferometer system, of the area where the maximum displacements and strains are located (**ROI**). The average roughness, R_a , of the **ROI** is equal to $11.5 \mu\text{m}$. 58
- 2.8 a) Aneurysmal dome of the injection moulded phantom artery, b) Aneurysmal dome speckled with the area where the maximum strains are concentrated, which corresponds to the **ROI**. This area is located in front of the outlet of the **DDP**. 59
- 2.9 a) Localisation of the **ROI**, MatchID images resulting from b) displacement norm (mm) of a $90 \text{ mL}/\text{min}$ pulsation applied on the aneurysm wall, c) strain norm of a $90 \text{ mL}/\text{min}$ pulsation applied on the aneurysm wall, d) displacement norm (mm) of a $190 \text{ mL}/\text{min}$ pulsation applied on the aneurysm wall, and from e) strain norm of a $190 \text{ mL}/\text{min}$ pulsation applied on the aneurysm wall. 61

-
- 2.10 a) Maximums of the displacement norm generated by consecutive 150 mL/min pulses for 6 s on samples 1, 2 and 3; b) Maximums of the strain norm generated by consecutive 150 mL/min pulses for 6 s on samples 1, 2 and 3. 62
- 2.11 a) Displacement norm generated by the **DDP** for pulses of 150 mL/min with the main flow rates ranging from 100 to 500 mL/min . The results, assessed using the Kruskal-Wallis statistical test and with a p-value > 0.05 , revealed statistical insignificance; b) Strain norm generated by the **DDP** for pulses of 150 mL/min with the main flow rates ranging from 100 to 500 mL/min . The results, assessed using the Kruskal-Wallis statistical test and with a p-value > 0.05 , revealed statistical insignificance. 64
- 2.12 a) Displacement norm generated by the **DDP** for pulses varying from 90 to 190 mL/min with a flow rate in the main artery of 500 mL/min on the aneurysm wall and the associated overpressure, b) Strain norm generated by the **DDP** for pulses varying from 90 to 190 mL/min with a flow rate in the main artery of 500 mL/min on the aneurysm wall and the associated overpressure. 65
- 3.1 Les différentes positions du **DDPAn** conduisant à diverses sollicitations de la paroi anévrismale, étudiées pour modéliser les incertitudes expérimentales. 75
- 3.2 (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. 81
- 3.3 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. 84
- 3.4 Flow chart of the reconstructing procedure of a Digital Image Correlation (**DIC**) 88

-
- 3.5 **DDP** locations built numerically on COMSOL Multiphysics to encompass the experimental location identified with the Digital Image Correlation analysis. 90
- 3.6 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. 92
- 3.7 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. 94
- 3.8 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 $0.70 \pm 0.04 \text{ MPa}$. Experimental **DIC** results included in the range of **FEA/DIC** results. 94
- 3.9 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. 95
- 3.10 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 $1.57 \pm 0.16 \text{ MPa}$. Experimental **DIC** results included in the range of **FEA/DIC** results. 95
- 3.11 (a) Norme des déplacements (μm) et (b) norme du tenseur des déformations pour une artère fantôme de 600-600 μm et 1500-1500 μm avec un module de Young variable (MPa) : plages associées aux techniques de fabrication additive 3D **SLA** et Polyjet. 100
- 3.12 (a) Norme des déplacements (μm) et (b) norme du tenseur des déformations pour une artère fantôme de 600-400 μm et 1500-400 μm avec un module de Young variable (MPa) : évaluation locale de l'épaisseur de la paroi anévrismale. 101

-
- 3.13 (a) Norme des déplacements (μm) et (b) norme du tenseur des déformations des artères fantômes réalisables par les techniques de fabrication additive SLA et Polyjet et par MI. 102
- 3.14 Déplacements (μm) et norme du tenseur des déformations de la paroi artérielle pour un couple d'épaisseur CA-A de 600-400 μm et un module de Young $E = 1,5 \text{ MPa}$ en fonction de l'angle du DDPAn par rapport à la normale passant par le centre de la sphère anévrismale. 103
- 3.15 Déplacements (μm) et norme du tenseur des déformations de la paroi artérielle pour un couple d'épaisseur CA-A de 600-400 μm et un module de Young $E = 1,5 \text{ MPa}$ en fonction de la position du DDPAn. 104
- 3.16 Norme du tenseur des déformations en fonction de la position du DDPAn pour un module de Young de $E = 1,57 \text{ MPa}$, $D = 1 \text{ mm}$ et $\theta = 0,5^\circ$. (A) Position centrale (B) position supérieure (C) position inférieure (D) position centrale avec angle. 105
- 3.17 Analyse de l'effet d'échelle : comparaison entre (a) une épaisseur fixe et (b) une épaisseur variable avec des pulsations variant entre 130, 150 et 170 mL/min pour différentes échelles (1 : 1, 2 : 3 et 1 : 2). 107
- 4.1 (a) Maillages de surface du tissu du dôme de l'anévrisme cérébral et de la calcification créés à partir du protocole de micro-TDM 3D, (b) coupe transversale du dôme de l'anévrisme et maillages de surface de la calcification, (c) maillage de surface de la calcification lissée en jaune, et surface décalée qui modélise la limite de la région de calcification proche (NCR) en gris, (d) échantillon expérimental de tissu uniaxial dans une configuration de charge nulle, (e) modèle solide opaque de l'échantillon illustrant la calcification interne en jaune et la région de quasi-calcification entourant la calcification, (f) image de la section transversale du maillage 3D par éléments finis de l'échantillon uniaxial *in situ*. 115

- 4.2 a) The scheme illustrates the experimental configuration for the **DDP** within an injection-moulded silicone phantom artery. The set-up comprises : (1) the phantom artery, (2) a tank, (3) a micropump, (4) a LabVIEW program, (5) flowmeters, (6) the Deformation Device Prototype (**DDP**), (7) the application of pulsed fluid against the aneurysm wall, (8) the Digital Image Correlation system (**DIC**), and (9) a syringe pump, b) This close-up, transparent view provides insight into the interaction between the Deformation Device Prototype (**DDP**) and the aneurysm wall. 120
- 4.3 Schematic representation of a longitudinal cross-sectional view of a saccular aneurysm with the Deformation Device Prototype (**DDP**) positioned inside. Fluid 1 passes through the **DDP** to apply overpressure to the aneurysm wall, inducing its deformation. The pressure probe is positioned a few millimeters from the outlet of the **DDP** to measure the pressure of Fluid 1 just before it strikes the aneurysmal wall. 121
- 4.4 a) Aneurysmal dome of the injection moulded phantom artery, b) Aneurysmal dome speckled with the area where the maximum strains are concentrated, which corresponds to the Region Of Interest (**ROI**). This area is located in front of the outlet of the **DDP**. 122
- 4.5 Influence of aspect ratio variation on strain losses in dynamic moulding phantom arteries with a fixed main flow rate of $450 \text{ mL}/\text{min}$, depicting the impact of the **DDP** insertion. The different aspect ratio, represents the different aspect ratio values of the phantom arteries : $AR1 = 1.6$, $AR2 = 1.28$, $AR3 = 1.12$. These results, evaluated using the Kruskal-Wallis statistical test with $p\text{-value} < 0.05$, demonstrated statistical significance (*). 128
- 4.6 Influence of the aspect ratio variation on strain losses in dynamic moulding phantom arteries with a fixed main flow rate of $450 \text{ mL}/\text{min}$, depicting the impact of the **DDP** pulsation. The pulsations are fixed at $150 \text{ mL}/\text{min}$. The different aspect ratio, represents the different aspect ratio values of the phantom arteries : $AR1 = 1.6$, $AR2 = 1.28$, $AR3 = 1.12$. These results, evaluated using the Kruskal-Wallis statistical test with $p\text{-value} < 0.05$, demonstrated statistical significance (*). 129

- 4.7 Schematic representation of the interaction between fluid 1 and aneurysm wall. S_1 is the fluid 1 surface before interaction with aneurysm wall and S_2 , S_3 , are the fluid 1 surface after interaction with the aneurysm wall. \vec{v}_1 is the fluid 1 velocity before contact with aneurysm wall and \vec{v}_2 and \vec{v}_3 are the fluid 1 velocity after striking the aneurysm wall. α is the angle between \vec{v}_2 and the horizontal axis. \vec{F} is the reaction of the aneurysm wall due to the fluid 1 force acting on the aneurysm wall. 131
- 4.8 DIC, experimental and theoretical pressure values as a function of different aspect ratio. p_{DIC} represents the experimental pressure measured via the DIC system on the aneurysmal wall in the Region Of Interest (ROI), p_{exp} represents the experimental pressure measured via the pressure probes, while p_{th} denotes the theoretical pressure calculated via the Euler's model. e_{DIC} denotes the average difference between DIC experimental and theoretical pressures, defined as : $e_{DIC} = \frac{p_{th} - p_{DIC}}{p_{DIC}}$. e_{exp} denotes the average difference between experimental and theoretical pressures, defined as : $e_{exp} = \frac{p_{th} - p_{exp}}{p_{exp}}$. $e_{exp/DIC}$ denotes the average difference between experimental and experimental DIC pressures, defined as : $e_{exp/DIC} = \frac{p_{exp} - p_{DIC}}{p_{DIC}}$. Experimental data are indicated as mean \pm SD (SD : standard deviation). The different aspect ratio, represents the different aspect ratio values of the phantom arteries : AR1 = 1.6, AR2 = 1.28, AR3 = 1.12. These results, evaluated using the Kruskal-Wallis statistical test with p-value < 0.05, demonstrated statistical significance (*), or non-significance (ns). 134
- 4.9 (a) Mapping of cyanolite placement mimicking calcifications on the phantom aneurysm wall. (b) Strain norm of a 130 mL/min pulsation applied on the aneurysm wall by DIC correlation, (c) strain norm of a 150 mL/min pulsation applied on the aneurysm wall by DIC correlation and (d) strain norm of a 170 mL/min pulsation applied on the aneurysm wall obtained by DIC correlation on an aneurysmal wall without cyanolite. (e) Strain norm of a 130 mL/min pulsation applied on the aneurysm wall by DIC correlation, (f) strain norm of a 150 mL/min pulsation applied on the aneurysm wall by DIC correlation and (g) strain norm of a 170 mL/min pulsation applied on the aneurysm wall obtained by DIC correlation on an aneurysmal wall with cyanolite. 136

- 5.1 The formation of a saccular aneurysm was induced in a rabbit carotid artery (Altes *et al.*, 2000; Cloft *et al.*, 1999). On the left, the vessel's origin was occluded, and elastase was incubated endoluminally above the embolectomy catheter. A suture was applied to the vessel in its midportion. On the right, the resulting saccular aneurysm was observed after two weeks of aging following the suture placement. 149
- 5.2 Schematic presentation of a longitudinal cross-sectional view of a saccular aneurysm with the Deformation Device Prototype (DDP) positioned inside. Fluid 1 passes through the DDP to apply overpressure to the aneurysm wall, inducing its deformation. The pressure probe is positioned a few millimeters from the outlet of the DDP to measure the pressure of fluid 1 just before it strikes the aneurysmal wall. 151
- 5.3 Experimental procedure for the application of the Deformation Device Prototype (DDP). (Left) Configuration 1 (C1) : Placing the DDP inside the aneurysm without introducing a flow rate, utilising helical acquisition with Spectral Photon Counting Computed Tomography (SPCCT, Philips Healthcare). (Right) Configuration 2 (C2) : Introducing a flow rate through the DDP onto the aneurysm wall in addition to the natural blood flow. Flow rates of 150, 170, and 190 mL/min (D1, D2, D3 respectively). Employing axial acquisition with the DDP for each flow rate, with the contrast agent administered exclusively through the DDP flow. 153
- 5.4 (1) Clinical images from SPCCT depicting Configuration 1 (C1) and Configuration 2 (C2). The frontal view of the acquisition area includes the segmentation of the artery/aneurysm flow conducted with ITK Snap. (2) Construction of the artery wall using 3D Slicer and COMSOL Multiphysics geometry tools based on the C1 and C2 segmentations. The artery and aneurysm exhibit homogeneous thickness. (3) Extraction of luminal volume from the C1 and C2 models through a combination of COMSOL Multiphysics and Matlab. The overlaying of C1 and C2 arterial walls is performed to ensure uniform volume extraction. 154
- 5.5 Anatomical image obtained under image intensification with the SIEMENS SIREMOBIL Compact L of the elastase exposed area thanks to the DDP. The obtained aneurysm is indicated by the white arrows and its dimensions are denoted as follows : D is the depth of the aneurysm and W is the neck of the aneurysm. 155

-
- 5.6 Initial configuration (C1 - grey) and deformed configuration (C2 - red) segmentations of the **SPCCT** images with the flow rates applied by the DDP : (1) D1 = 150 mL/min, (2) D2 = 170 mL/min, (3) D3 = 190 mL/min (C2-D1, C2-D2, C2-D3, respectively). 159
- 5.7 Schematic representation of the interaction between fluid 1 and aneurysm wall. S_1 is the fluid 1 surface before interaction with aneurysm wall and S_2 , S_3 , are the fluid 1 surface after interaction with the aneurysm wall. \vec{v}_1 is the fluid 1 velocity before contact with aneurysm wall and \vec{v}_2 and \vec{v}_3 are the fluid 1 velocity after striking the aneurysm wall. α is the angle between \vec{v}_2 and the horizontal axis. \vec{F} is the reaction of the aneurysm wall due to the fluid 1 force acting on the aneurysm wall. 161

Glossaire

A Anévrisme.

AAA Anévrisme de l'Aorte Abdominale.

AB Artery Body.

AB-A Artery Body - Aneurysm.

AI Anévrisme Intracrânien.

An Aneurysm.

AR Aspect Ratio.

AVC Accident Vasculaire Cérébral.

CA Corps de l'Artère.

CA-A Corps de l'Artère - Anévrisme.

CAD Computer-Aided Design.

CT Computed Tomography.

CT-Scan Computed Tomography Scanner.

DDP Deformation Device Prototype.

DDPAn Dispositif de Déformation de la Paroi Anévrismale.

DIC Digital Image Correlation.

DM Dynamic molding.

DMéd Dispositif Médical.

FEA Finite Element Analysis.

FSI Fluid-Structure Interaction.

HSA Hémorragie sous-arachnoïdienne.

IA Intracranial Aneurysm.

IFS Interaction Fluide-Structure.

IM Injection Moulding.

IRM Imagerie par Résonance Magnétique.

LEE Limitante Elastique Externe.

LEI Limitante Elastique Interne.

MEC Matrice Extra-Cellulaire.

MI Moulage par Injection.

MMP Métalloprotéinases matricielles.

MRI Magnetic Resonance Imagery.

NCR Near Calcification Region.

PHASES Population, Hypertension, Age, Size of aneurysm, Earlier SAH from other aneurysms, Site of aneurysm.

ROI Region Of Interest.

SLA Stéréolitographie.

SPCCT Spectral Photon Counting Computed Tomography.

SR Size Ratio.

UIA Unruptured Intracranial Aneurysm.

UIATS Unruptured Intracranial Aneurysm Treatment Score.

VSMC Vascular Smooth Muscle Cells.

Introduction générale

Un anévrisme intracrânien (**AI**) est une pathologie du système vasculaire résultant d'une déformation structurelle et irréversible de la paroi d'une artère cérébrale (figure 1a). Appréhender au mieux les risques de rupture des **AI** nécessite d'examiner en détail leurs caractéristiques, leur prévalence, leurs facteurs de risques ou bien encore tous les défis médicaux qui y sont associés. Sa prévalence est estimée dans la population mondiale entre 2 et 5 % (Rinkel *et al.*, 1998; Vlak *et al.*, 2011; Ortiz *et al.*, 2023). L'une des caractéristiques les plus frappantes de l'**AI** est que, dans la majorité des cas, il est découvert lorsque l'anévrisme se rompt. Le risque annuel de rupture parmi les personnes ayant un **AI** est compris entre 1 et 4 % (Kassell *et al.*, 1990; Eskesen *et al.*, 1987; Thompson *et al.*, 2015). La rupture d'un anévrisme, correspondant à une hémorragie sous-arachnoïdienne (**HSA**), est associée à un taux de mortalité allant de 30 à 40 % (Van Gijn *et al.*, 2007). Parmi les survivants, 20 % présenteront des séquelles psychologiques ainsi que neurologiques irréversibles (Williams et Brown Jr, 2013; Nieuwkamp *et al.*, 2009; Brown et Broderick, 2014; Molyneux, 2002). Pour l'ensemble de ces raisons, les **AI** et leur prise en charge représentent un enjeu majeur de santé public.

Lorsqu'ils sont découverts avant rupture, les **AI** sont en général détectés de manière fortuite lors d'examens de routine à l'aide de techniques d'imageries cérébrales (figure 1b) telles que l'**IRM** ou le **CT-Scan** (Gabriel *et al.*, 2010; Rodriguez-Régent *et al.*, 2014). Lorsqu'un anévrisme est découvert, il devient alors impératif pour les praticiens d'évaluer au mieux le risque de rupture afin de mettre en place la stratégie de traitement la plus optimale possible. Cette décision est actuellement basée sur divers critères morphologiques tels que la taille, la forme ou encore la localisation (Forget Jr *et al.*, 2001; Beck *et al.*, 2006; Wiebers *et al.*, 1981; Wiebers *et al.*, 1987), ainsi que sur des critères épidémiologiques patient-spécifiques (âge, hypertension, alcoolisme, tabagisme, le sexe, la présence d'antécédents familiaux) (Torii *et al.*, 2007b; Asano *et al.*, 2012; Qin et Crews, 2012). Ces critères qualitatifs sont combinés pour générer des scores, tels que le score **PHASES** (Population, Hypertension, Age, Size of aneurysm, Earlier SAH from other aneurysms, Site of aneurysm) (Greving *et al.*, 2014) ou le score **UIATS** (Unruptured Intracranial Aneurysm Treatment Score) (Etminan *et al.*, 2015), qui

servent de guide aux praticiens pour déterminer s'il convient d'opter pour un traitement chirurgical, endovasculaire ou de choisir une approche conservatrice (non-intervention). Les traitements, chirurgical et endovasculaire, sont tous deux invasifs et comportent un risque de complications opératoires et/ou postopératoires (Molyneux, 2002; Proust *et al.*, 2005; Spelle et Pierot, 2008). Il convient de noter qu'il n'existe pas de consensus parmi les praticiens concernant la stratégie de prise en charge optimale des **AI** non rompus, notamment pour les **AI** de petite taille (moins de 7 mm de diamètre) et de taille intermédiaire (entre 7 et 10 mm de diamètre). En effet, même les très petits **AI** peuvent croître rapidement et se rompre sans passer par une phase de stabilité (Etminan et Rinkel, 2016).

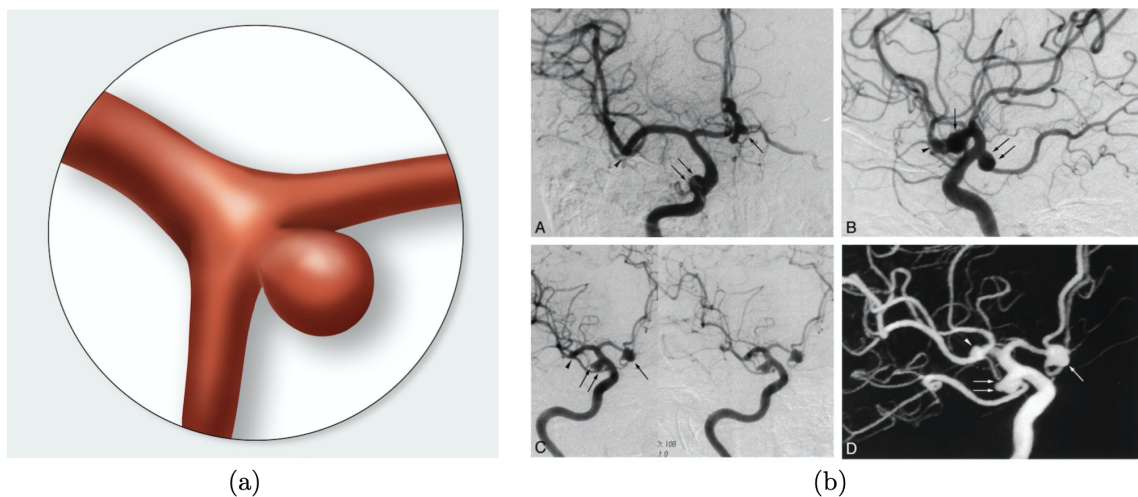


FIGURE 1 – (a) : Représentation schématique d'un **AI** sur une bifurcation artérielle (*Source : Clinique universitaire de neurochirurgie, Inselspital Bern*), (b) : Détection d'**AI** par angiographie par soustraction numérique sur les artères communicantes antérieure et postérieure droites (Sugahara *et al.*, 2002).

De plus, il est à noter que ces critères ne fournissent qu'une évaluation initiale du risque de rupture et qu'ils n'intègrent pas l'état de dégradation de la paroi anévrysmale qui reste pourtant le paramètre le plus critique dans la prédiction du risque de rupture (Sanchez *et al.*, 2013). Par conséquent, afin de mieux évaluer le risque de rupture des **AI** non rompus, l'intégration de paramètres mécaniques patient-spécifiques représentatifs de l'état de dégradation de la paroi vasculaire lors d'études *in vivo* constituerait une avancée significative pour les praticiens.

Dans ce contexte, l'objectif de ce travail est de développer un Dispositif de Déformation

de la Paroi Anévrismale *in vivo* (DDPAn) qui, couplé avec un dispositif d'imagerie clinique, permettra d'accéder à l'état de dégradation mécanique de la paroi anévrismale. Ce travail servirait alors de tremplin pour, à plus long terme, fournir aux praticiens un outil non invasif d'aide à l'évaluation du risque de rupture des AI non rompus. Cette évaluation s'appuiera sur le lien géométrie des anévrismes/état de dégradation de la paroi vasculaire, en s'appuyant uniquement sur des clichés anatomiques de la zone anévrismale, obtenus par IRM ou CT-Scan. Le processus d'évaluation du risque de rupture des AI non rompus reposera sur un algorithme d'apprentissage automatique visant à établir un lien entre la géométrie des AI non rompus visualisés et une base de données comprenant des images d'AI non rompus dont les propriétés mécaniques auront été préalablement déterminées grâce au DDPAn.

Ce travail de thèse est structuré en cinq chapitres décrivant le processus de développement du DDPAn, du stade *in vitro* jusqu'à son application *in vivo* sur un petit animal. Le chapitre 1 présente le positionnement du travail vis-à-vis des travaux existants en termes de méthodes de caractérisation mécanique *in vitro/ex vivo* des parois artérielle et anévrismale, et de modèles numériques existants se focalisant sur les AI.

Le chapitre 2 présente le développement du DDPAn et son application sur des artères fantômes dont les méthodes de fabrication seront détaillées.

Le chapitre 3 présente la calibration du DDPAn par des études *in vitro* sur différentes artères fantômes. Cette étape est nécessaire avant l'utilisation *in vivo* du DDPAn. De plus, ce chapitre permet de valider le modèle numérique développé en parallèle de la thèse au regard de résultats expérimentaux. L'intérêt du modèle numérique dans l'aide au dimensionnement du DDPAn sera également présenté.

Le chapitre 4 étudie *in vitro* certains facteurs influençant le risque de rupture des AI non rompus en conditions *in vitro*, notamment la taille du collet (ouverture de l'AI), la présence d'hétérogénéités mécaniques/calcifcations ou encore certains effets d'échelle. Le chapitre 5 présente l'utilisation *in vivo* du DDPAn sur un modèle animal d'AI. Plusieurs éléments sont détaillés : la méthode d'induction de l'anévrisme sur le lapin, le protocole expérimental du test du DDPAn avec la technique d'imagerie médicale choisie, ainsi que le développement d'un modèle de rétrocontrôle permettant de s'assurer de l'innocuité du DDPAn.

CHAPITRE 1

Etat de l'art

Sommaire

1.1	Le système cardiovasculaire	7
1.1.1	De l'artère cérébrale au système cardiovasculaire	7
1.1.2	Polygone de Willis	10
1.1.3	Structure d'une artère cérébrale	11
1.1.3.1	Intima	12
1.1.3.2	Media	13
1.1.3.3	Adventice	13
1.2	Quels sont les mécanismes de formation, de croissance et de rupture des anévrismes intracrâniens ?	14
1.2.1	Anévrismes intracrâniens sacculaires	14
1.2.2	Physiopathologie des anévrismes intracrâniens et facteurs de risques	15
1.2.3	Caractéristiques géométriques associées aux anévrismes intracrâniens sacculaires non rompus	17
1.2.3.1	Taille maximale de l'anévrisme	17
1.2.3.2	Aspect ratio	17
1.2.3.3	Size ratio	17
1.2.3.4	Area ratio	18
1.2.4	Localisation préférentielle des anévrismes intracrâniens	18
1.3	Le praticien et les choix qui s'offrent à lui	20
1.3.1	Outils d'aide à la prise en charge des anévrismes intracrâniens	20
1.3.1.1	Score PHASES	20
1.3.1.2	Score UIATS	22
1.3.1.3	Limites des outils actuels	23

1.3.2	Techniques de traitement des anévrismes intracrâniens sac-	
	culaires non rompus	25
1.3.2.1	Traitement chirurgical	25
1.3.2.2	Traitements endovasculaires	26
1.3.2.2.1	Coiling	26
1.3.2.2.2	Remodelage assisté par ballonnets	26
1.3.2.2.3	Remodelage assisté par stents	29
1.3.2.3	Traitement chirurgical vs Traitements endovas-	
	culaires	29
1.3.2.4	Approche conservatrice	30
1.4	Caractérisation mécanique de la paroi anévrismale	30
1.4.1	Caractérisation mécanique <i>ex vivo</i>	30
1.4.1.1	Essais de traction uniaxiaux	30
1.4.1.2	Essais d'indentation	35
1.4.1.3	Limites de la caractérisation mécanique <i>ex vivo</i>	36
1.4.2	Caractérisation mécanique <i>in vivo</i>	37
1.5	Positionnement de ce travail vis-à-vis de l'état de l'art	38
1.5.1	Bilan de l'état de l'art	38
1.5.2	Dispositif de Déformation de la Paroi Anévrismale : DDPAn	39

Actuellement, dans le domaine de la recherche biomédicale, caractériser mécaniquement en conditions *in vivo* la paroi des AI non rompus demeure encore un défi. Les études existantes, détaillées dans ce chapitre, se concentrent principalement sur des analyses *ex vivo* d'échantillons de paroi anévrismale (rompus ou non rompus) réséqués, principalement basées sur des tests de traction (Valencia *et al.*, 2015; Costalat *et al.*, 2011; Robertson *et al.*, 2015; Brunel *et al.*, 2018) ou d'indentation (Signorelli *et al.*, 2018). Quelques tentatives d'estimation des propriétés mécaniques de la paroi des AI *in vivo* existent, mais se concentrent sur les anévrismes abdominaux (Trabelsi *et al.*, 2016). Ces estimations reposent néanmoins sur des techniques d'analyse inverse et de modélisation numérique des AI, utiles pour nos travaux. Ce chapitre présente une synthèse des principales études liées à la caractérisation mécanique des AI et les limites qui en découlent que ce soit en conditions *ex vivo* ou *in vivo*.

1.1 Le système cardiovasculaire

1.1.1 De l'artère cérébrale au système cardiovasculaire

L'appareil cardiovasculaire a pour rôle d'acheminer les nutriments et l'oxygène nécessaires aux cellules tout en évacuant leurs déchets, comme le dioxyde de carbone. Ce système de circulation continue repose sur des vaisseaux sanguins et sur le coeur, qui peut être considéré comme une pompe centrale. Les vaisseaux qui transportent le sang du coeur vers les tissus sont appelés artères, tandis que ceux qui ramènent le sang des tissus vers le coeur sont désignés comme des veines.

La circulation sanguine se divise en deux systèmes distincts : la circulation systémique (ou grande circulation) et la circulation pulmonaire (ou petite circulation). La première vise à approvisionner les muscles et les organes en oxygène et en nutriments, tandis que la seconde assure la réoxygénation du sang via les poumons et l'élimination du dioxyde de carbone (figure 1.1).

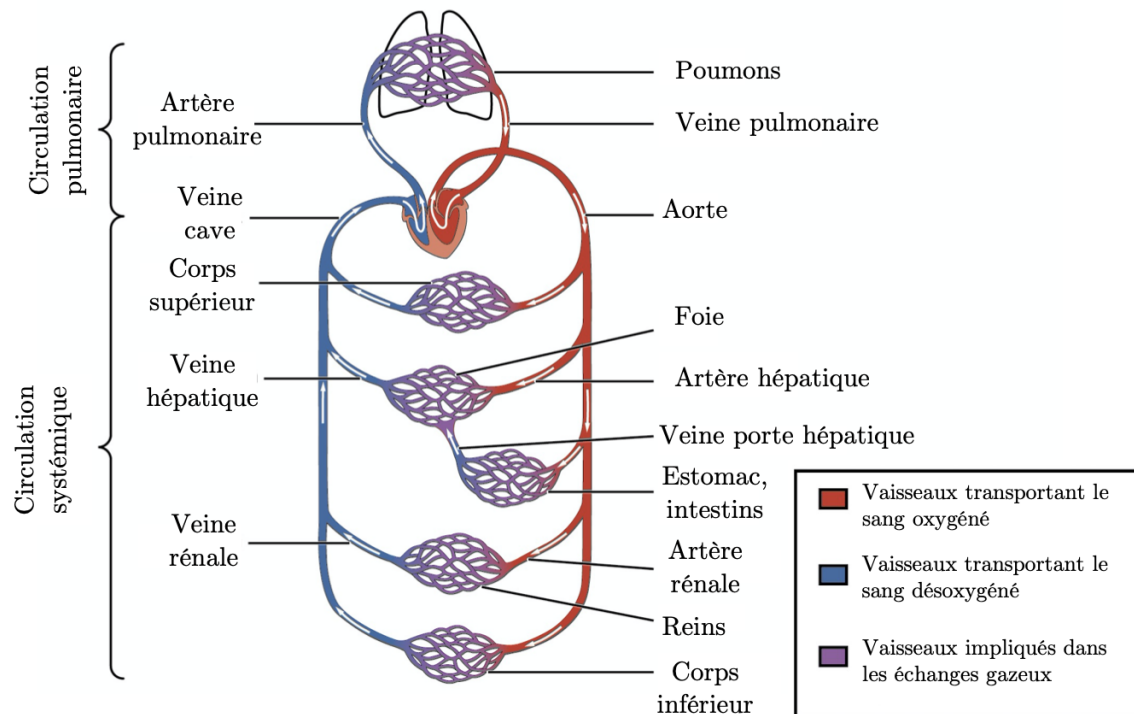


FIGURE 1.1 – Représentation schématique du flux sanguin dans les circulations pulmonaire et systémique montrant les réseaux capillaires (*Illustration from Anatomy & Physiology, Connexions Web site. <http://cnx.org/content/col11496/1.6/>, Jun 19, 2013*).

Dans la grande circulation, le sang est expulsé par le ventricule gauche du coeur dans l'artère aorte, qui est une artère épaisse et élastique capable de résister aux plus hautes pressions cardiaques (jusqu'à 170 mmHg ou 22 kPa) (Reymond *et al.*, 2012). Ce sang circule ensuite à travers les capillaires des organes pour permettre les échanges nécessaires, avant d'être renvoyé vers la partie droite du coeur via les veines caves. En revanche, dans la petite circulation, le ventricule droit du coeur envoie le sang vers les poumons par l'artère pulmonaire. Étant donné que cette circulation n'a besoin que d'irriguer une partie limitée du corps, le ventricule droit est moins musclé que le ventricule gauche. Ainsi, dans la circulation systémique, les artères transportent du sang oxygéné vers les tissus, tandis que les veines ramènent du sang appauvri en oxygène vers le coeur. En revanche, dans la circulation pulmonaire, les artères pulmonaires acheminent du sang pauvre en oxygène vers les poumons, tandis que les veines pulmonaires transportent du sang riche en oxygène vers le coeur.

Dans ce système global, les artères ont pour fonction principale de servir de voies de transport du sang du coeur vers les capillaires les plus périphériques, zones d'échanges. Bien que les artères présentent une structure similaire dans tout le corps, leurs propriétés peuvent varier en fonction de leur rôle spécifique dans le système cardiovasculaire. Les artères proches du coeur ont un diamètre luminal (ou diamètre interne) élevé, généralement compris entre 10 et 20 mm , et une épaisseur artérielle de l'ordre de $500 \mu\text{m}$ à 2 mm , et sont élastiques, tandis que leur taille diminue progressivement à mesure que l'on s'éloigne du coeur et qu'elles contiennent plus de cellules musculaires lisses. Les artères sont généralement classées en tant qu'artères élastiques ou musculaires, les principales étant respectivement l'aorte, l'artère fémorale et les artères carotides. En raison de leur élasticité, les artères élastiques se dilatent considérablement lors de la contraction du coeur (systole), pouvant ainsi accueillir le volume sanguin délivré par la contraction du coeur et stocker l'énergie. Lorsque le muscle cardiaque se relâche (diastole), la paroi artérielle se rétracte, et la restitution de l'énergie propulse le sang vers le reste du réseau (O'rouke et Hashimoto, 2007). Ce phénomène, nommé effet Windkessel, aide à amortir les fluctuations de pression, assurant ainsi une pression sanguine relativement constante au niveau des capillaires tout au long du cycle cardiaque (Wagner et Kapal, 1954; Westhoff *et al.*, 2009).

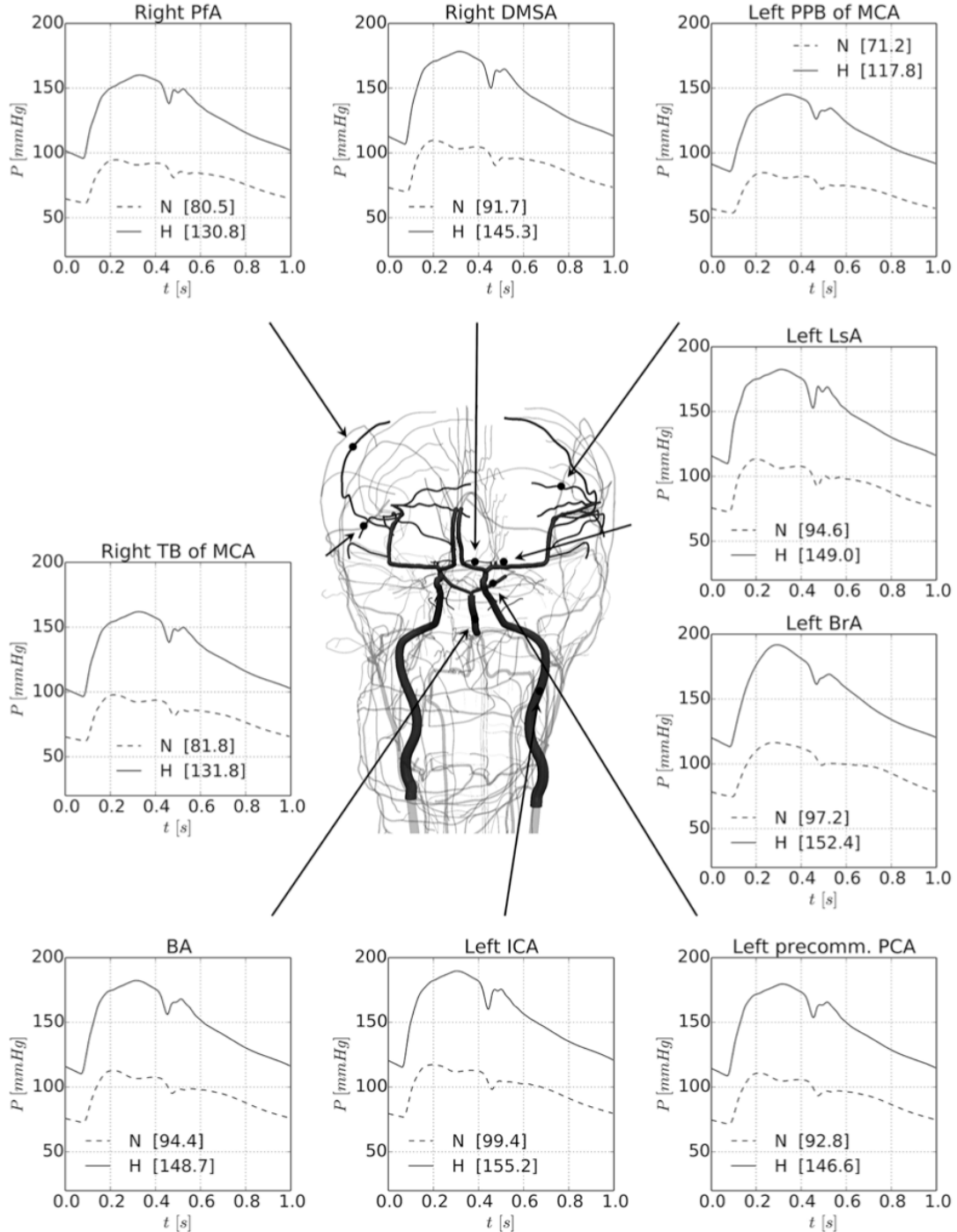


FIGURE 1.2 – Pression artérielle cérébrale pour deux scénarios considérés à l'aide de simulations : normotendu (N) et hypertendu (H). La pression artérielle pulsatile (moyenne entre crochets) est affichée, couvrant les artères de taille moyenne et de petite taille. BA, basilar artery ; BrA, brachial artery ; DMSA, distal medial striate artery ; ICA, internal carotid artery ; LsA, lenticulostriate artery ; MAP, MCA, middle cerebral artery ; PCA, posterior cerebral artery ; PfA, prefrontal artery ; PPB, posterior parietal branch (Blanco *et al.*, 2017).

Cette importante capacité élastique des grandes artères est principalement due à une forte présence d'élastine dans leur composition (environ 40 %).

Les artères musculaires, régulent quant à elles, le flux sanguin, en ajustant l'activation des cellules musculaires lisses contractiles et en modifiant leur diamètre luminal en conséquence. Elles doivent aussi faire face à des gradients de pression compris entre 80 et 120 *mmHg* (soit environ 10-16 *kPa*) pour des patients possédant des tensions artérielles normales, mais peuvent subir des pressions hémodynamiques du même ordre de grandeur que les artères élastiques pour des patients atteints d'hypertension artérielle (figure 1.2). Ces artères se caractérisent par une concentration moindre en élastine, généralement autour de 10 %, mais une proportion plus importante de cellules musculaires lisses. Les artères cérébrales, que nous allons étudier par la suite, appartiennent à cette catégorie. Leur diamètre luminal est plus étroit, variant entre 1 et 10 *mm*, et leur épaisseur est également moindre, située entre 150 μm et 1 *mm*. Le rôle principal de ces artères est de transporter le sang en périphérie du coeur vers les organes, et de s'adapter aux besoins métaboliques en modifiant leur diamètre.

1.1.2 Polygone de Willis

Le cerveau reçoit son approvisionnement sanguin via deux réseaux artériels principaux : la carotide interne et les artères vertébrales (figure 1.3(a)). Les artères vertébrales fusionnent pour former le tronc basilaire, irriguant ainsi le tronc cérébral, le cervelet, le cortex cérébral postérieur et la partie médiale du lobe temporal. Les artères cérébrales postérieures, dérivées du tronc basilaire, se divisent ensuite pour fournir du sang à la partie médiale des lobes temporaux (y compris l'hippocampe) et aux lobes occipitaux, au thalamus, aux corps mamillaires et aux corps géniculés.

Le polygone de Willis, également connu sous le nom de cercle artériel du cerveau, est un réseau vasculaire complexe situé à la base du cerveau, formé par l'anastomose de l'artère carotide interne et des artères vertébrales (figure 1.3(b)). Il constitue un système de dérivation vasculaire qui permet d'irriguer le cerveau, en fournissant une voie de circulation alternative en cas d'obstruction partielle ou totale d'une artère cérébrale (Stojanović *et al.*, 2019). Cette structure joue un rôle crucial dans la régulation de la pression sanguine intracrânienne et dans la fourniture d'oxygène et de nutriments essentiels aux tissus cérébraux.

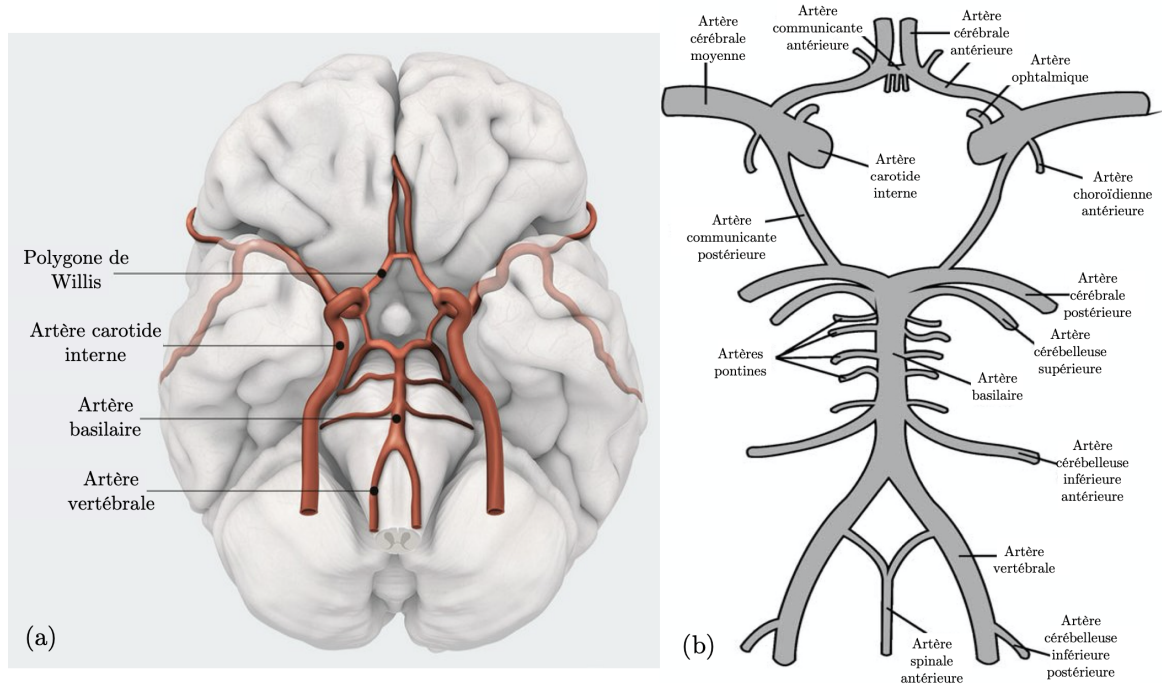


FIGURE 1.3 – (a) : Représentation schématique de l'apport sanguin au cerveau par deux paires d'artères : les artères carotides internes et les artères vertébrales (*Source : Clinique universitaire de neurochirurgie, Inselspital Bern*), (b) : Représentation schématique du polygone de Willis et du réseau vasculaire cérébral (*Vrselja et al., 2014*).

1.1.3 Structure d'une artère cérébrale

Comme indiqué dans la section 1.1.1, selon son emplacement dans le corps humain, que ce soit pour l'artère aortique, fémorale ou la carotide, la structure microscopique des artères peut considérablement varier en raison des différentes fonctions de maintien et de régulation de la pression sanguine. Cependant, les composants fondamentaux demeurent constants, quelle que soit la localisation. Le tissu artériel se compose de diverses cellules, telles que les cellules endothéliales, musculaires et les fibroblastes, ainsi que d'une matrice extracellulaire (MEC) principalement constituée d'élastine, de collagène et d'eau. À plus grande échelle (jusqu'à quelques millimètres), l'épaisseur et les propriétés mécaniques d'une artère varient selon sa fonction biologique. Peu importe le type d'artère, sa paroi est composée de trois couches distinctes appelées tuniques : l'intima (couche interne), la media (couche médiane) et l'adventice (couche externe), comme illustré sur la figure 1.4. Chacune de ces couches possède sa propre épaisseur, ses propriétés mécaniques et des fonctions structurelles et biologiques distinctes. Les

épaisseurs relatives de ces couches peuvent différer, notamment entre les régions proximale et distale de l'artère.

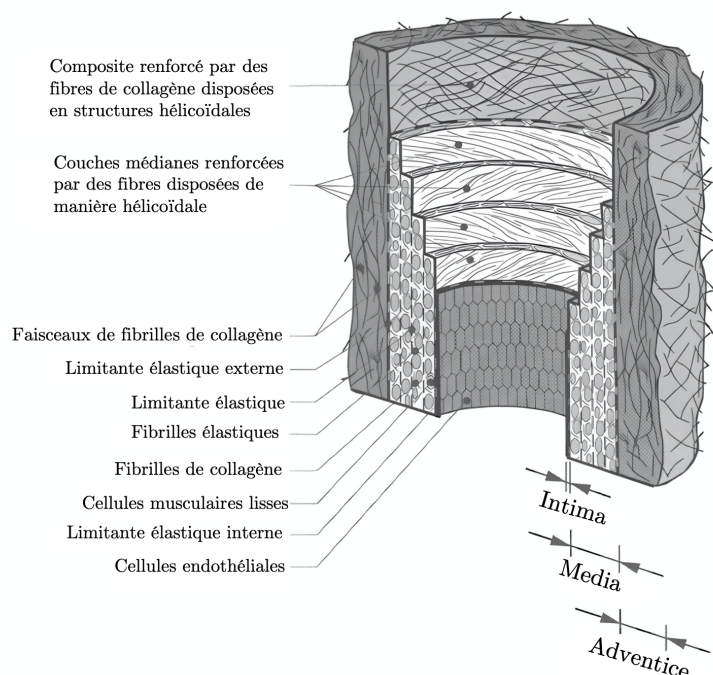


FIGURE 1.4 – Représentation schématique des principaux composants d'une artère saine composée de trois couches : intima (I), media (M), adventice (A). I est la couche la plus interne, constituée d'une seule couche de cellules endothéliales reposant sur une fine membrane basale et une couche sous-endothéliale dont l'épaisseur varie en fonction de la topographie, de l'âge et d'une éventuelle pathologie. M est composée de cellules musculaires lisses, d'un réseau de fibrilles élastiques et collagènes et de limitantes élastiques qui séparent M en un certain nombre de couches renforcées par des fibres. Les principaux constituants de A sont des faisceaux épais de fibrilles de collagène disposées en structures hélicoïdales ; A est la couche la plus externe entourée de tissu conjonctif lâche (Holzapfel *et al.*, 2000).

1.1.3.1 Intima

L'intima représente la couche la plus interne de la paroi artérielle et est directement en contact avec le sang circulant dans les artères. À cette interface se trouve une fine monocouche de cellules aplaties appelée l'endothélium, si étroitement disposées qu'elles forment des jonctions serrées (Rubin et Staddon, 1999). Ces jonctions forment un élément critique de la barrière hémato-encéphalique (Fung, 2013) qui permet d'empêcher le passage de molécules hydrosolubles et de gros calibres, mais laissant passer des nutriments essentiels tels que le glucose (Rubin et Staddon, 1999). Les

cellules endothéliales sont à l'interface entre la circulation sanguine et les cellules musculaires lisses. Ces cellules permettent la régulation de la perméabilité vasculaire, de l'agrégation plaquettaire ainsi que de la vasoconstriction et de la vasodilatation (Cottart *et al.*, 2008). L'intima est également composée d'une limitante élastique interne (**LEI**) située entre l'endothélium et la media qui va permettre d'apporter une cohésion structurelle (Farand *et al.*, 2007). Cette **LEI** est composée d'élastine. En comparaison avec les deux autres tuniques, l'intima est très mince puisqu'elle représente en moyenne seulement 17 % de l'épaisseur totale d'une artère (Fuchs, 1902; Fung, 1990). Cependant, dans certaines conditions pathologiques telles que l'athérosclérose, l'intima peut s'épaissir et se rigidifier considérablement.

1.1.3.2 Media

La couche médiane de l'artère, appelée media, est la plus épaisse des trois couches et représente en moyenne 52 % de l'épaisseur totale d'une artère (Fuchs, 1902; Fung, 1990). Elle est principalement constituée de cellules musculaires lisses arrangées de manière concentriques. Ces cellules vont permettre de contrôler la résistance vasculaire (Cottart *et al.*, 2008). La **MEC** de la media est composée de fibres structurales (élastine et collagène). Cette couche est séparée par deux limitantes élastiques interne et externe (**LEI** et **LEE**). La **LEE** contient du collagène, des fibroblastes et des cellules nerveuses. Les artères cérébrales se distinguent des artères dites systémiques par l'absence de **LEE** et par une couche médiane pauvre en fibres élastiques (Lee, 1995).

1.1.3.3 Adventice

L'adventice constitue la couche la plus superficielle/externe d'un vaisseau sanguin. Sa fonction principale est d'assurer une protection et un soutien des vaisseaux sanguins contre une distension excessive. Pour ce faire, elle est composée d'élastine et de fibres de collagène ondulées, qui confèrent aux vaisseaux sanguins une grande résilience. En plus de ces composants, diverses cellules sont présentes, notamment des fibroblastes, et dans les grandes artères élastiques, des *vasa vasorum*, qui sont de petits vaisseaux alimentant la paroi vasculaire en sang. L'épaisseur de l'adventice varie considérablement en fonction du type et de la localisation de l'artère. Alors que certaines artères, telles que les vaisseaux sanguins cérébraux, peuvent ne pas avoir de couche adventitielle (Lee, 1995), dans d'autres, elle représente environ 31 % de l'épaisseur totale de la paroi (Fuchs, 1902; Fung, 1990).

1.2 Quels sont les mécanismes de formation, de croissance et de rupture des anévrismes intracrâniens ?

Les **AI** se caractérisent par une structure pathologique de la paroi artérielle avec une rupture de la **LEI** et de la **media**, ce qui conduit à la formation de poches focales affaiblies de la paroi artérielle. Au cours des dernières décennies, les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la formation, de la croissance et de la rupture des **AI** ont fait l'objet de nombreuses recherches. Cette partie résume les voies inflammatoires, la génétique et les facteurs de risques pour la formation, la croissance et la rupture des **AI**.

1.2.1 Anévrismes intracrâniens sacculaires

Les **AI** sacculaires sont des excroissances focales et lobulées de la paroi des artères (figure 1a).

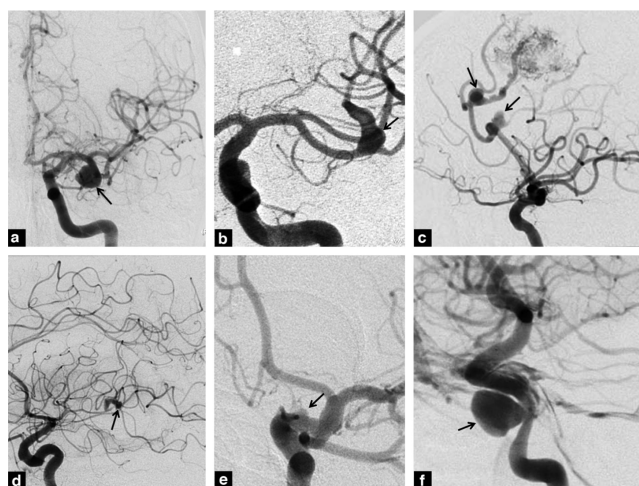


FIGURE 1.5 – Différentes formes d'**AI**. (a) : anévrisme sacculaire du cortex moteur gauche ; (b) : anévrisme fusiforme ; (c) : anévrismes péri-callosaux et callosomarginaux ; (d) : anévrisme mycotique de l'artère cérébrale moyenne ; (e) : anévrisme disséquant de l'artère carotide gauche ; (f) : anévrisme post-traumatique du siphon carotidien (Rodriguez-Régent *et al.*, 2014).

Ils se forment typiquement aux bifurcations artérielles, souvent sur la convexité d'une courbe, en pointant dans la direction que le flux sanguin aurait emprunté si cette

courbe n'avait pas été présente (Schievink, 1997). D'autres types d'AI, non sacculaires, se développent le long des parois vasculaires, à des endroits non bifurqués (Kondo *et al.*, 1997). La majorité des AI sont des anévrismes sacculaires, tandis que les anévrismes disséquants, fusiformes, infectieux, traumatiques et oncotiques sont beaucoup plus rares. Certains de ces types d'anévrismes sont représentés sur la figure 1.5. Ce travail se focalise sur les AI sacculaires représentant la majorité des cas.

1.2.2 Physiopathologie des anévrismes intracrâniens et facteurs de risques

Certaines recherches ont mis en évidence l'impact de l'inflammation sur la formation et la croissance des AI sacculaires (Chalouhi *et al.*, 2013; Hasan *et al.*, 2013; Chalouhi *et al.*, 2012; Hasan *et al.*, 2011), comme le résume la figure 1.6. Une hypothèse suggère qu'un choc hémodynamique initial déclenche des processus inflammatoires complexes, impliquant notamment les métalloprotéinases matricielles (MMP), les cellules musculaires lisses vasculaires (VSMC), les macrophages et le stress oxydatif. Le dysfonctionnement endothélial est identifié comme le point initial de la formation des AI sacculaires, pouvant être influencé par divers facteurs de risques comme le tabagisme, l'hypertension, les perturbations du flux sanguin local et des facteurs non modifiables comme la génétique. Le stress oxydatif joue un rôle majeur en causant des dommages endothéliaux. Cette phase est suivie par une réponse inflammatoire orchestrée, impliquant une gamme de cellules : les macrophages, les mastocytes, les lymphocytes T, ainsi que diverses cytokines et médiateurs de l'inflammation. Cette réponse inflammatoire conduit à des changements phénotypiques des VSMC, cellules clés dans la synthèse de la matrice dans la media de la paroi artérielle (Nakajima *et al.*, 2000). Ces VSMC entraînent la rupture de la LEI, perturbant la synthèse du collagène et le remodelage de la MEC (Ali *et al.*, 2013). Les dernières étapes du processus de formation des AI comprennent l'apoptose des VSMC, ce qui entraîne un amincissement supplémentaire de la media et augmente le risque de rupture des AI sacculaires (Chalouhi *et al.*, 2013). De plus, les macrophages pénètrent dans la paroi vasculaire en réponse aux médiateurs inflammatoires et aux cytokines. Ces macrophages expriment et sécrètent des MMP, qui dégradent la MEC et le collagène de la paroi artérielle (Aoki *et al.*, 2007). Ce processus entraîne le recrutement d'autres cellules inflammatoires, favorisant une augmentation de l'expression de protéases supplémentaires, accélérant ainsi la dégénérescence et l'affaiblissement de la paroi artérielle (Etminan *et al.*, 2014).

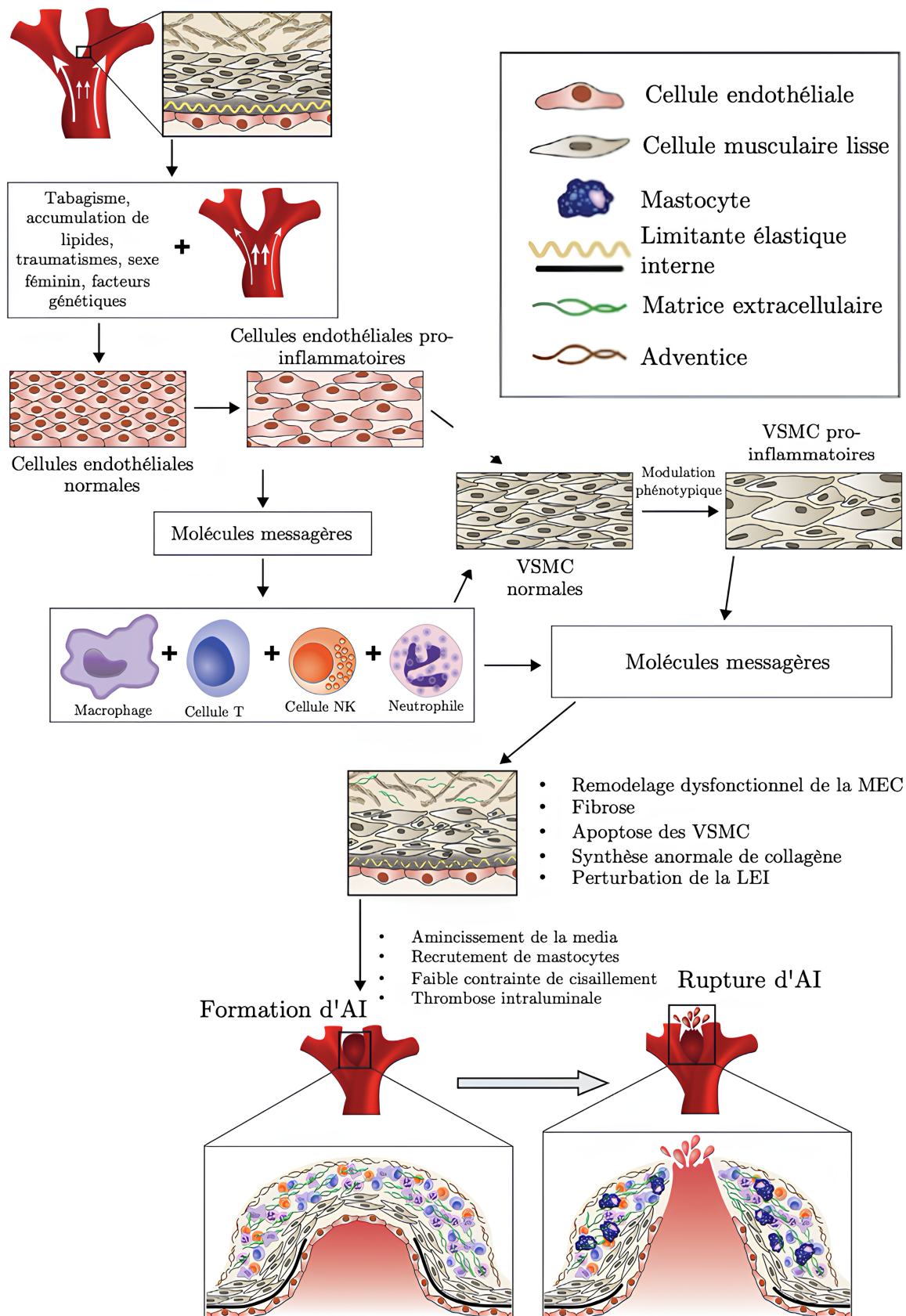


FIGURE 1.6 – Description schématique des différents mécanismes physiopathologiques entraînant la formation et la rupture d'un AI (Chalouhi *et al.*, 2013).

Ces mécanismes coïncident de manière générale et agissent de concert, conduisant à la formation et à la croissance des **AI** sacculaires. La persistance de l'inflammation peut compromettre l'intégrité de la paroi artérielle et déclencher une rupture anévrismale engendrant une **HSA**.

1.2.3 Caractéristiques géométriques associées aux anévrismes intracrâniens sacculaires non rompus

1.2.3.1 Taille maximale de l'anévrisme

La taille maximale de l'**AI** sacculaire est le premier facteur géométrique ayant été utilisé pour évaluer et quantifier le risque de rupture de ce dernier. Même s'il est estimé que le seuil critique de rupture se situe entre 5 et 10 *mm* de diamètre (Williams et Brown Jr, 2013), il n'y a pas de consensus au regard des données comparatives entre **AI** rompus et non rompus (Baharoglu *et al.*, 2012). Une revue systématique a démontré qu'une différence moyenne de seulement 1,5 *mm* entre les deux existait, ce qui démontre bien que la taille seule de l'**AI** n'est pas suffisante pour prédire le risque de rupture (Sadasivan *et al.*, 2013).

1.2.3.2 Aspect ratio

L'aspect ratio (**AR**), est un facteur géométrique basé sur le rapport entre la hauteur de l'anévrisme et la taille de son collet (figure 1.7). Il est admis que ce coefficient est l'un des facteurs déterminants dans la prédiction du risque de rupture des **AI** sacculaires (Weir *et al.*, 2003; Nader-Sepahi *et al.*, 2004; Kleinloog *et al.*, 2018).

Ce facteur géométrique fait l'objet d'une étude concrète dans le chapitre 4 et sera plus amplement détaillé dans la section 4.1.1.

1.2.3.3 Size ratio

Le size ratio (**SR**), quant à lui, représente le ratio entre la hauteur maximale de l'**AI** à celle du diamètre moyen vaisseau sanguin dit "parent", et est également un facteur géométrique important à prendre en compte pour prédire le risque de rupture d'un **AI** (Hassan *et al.*, 2005). Il est admis qu'un **SR** élevé est significativement associé à un risque accru de rupture de l'**AI**, même pour des petits **AI** de moins de 5 *mm* de hauteur (Rahman *et al.*, 2010; Kashiwazaki et Kuroda, 2013).

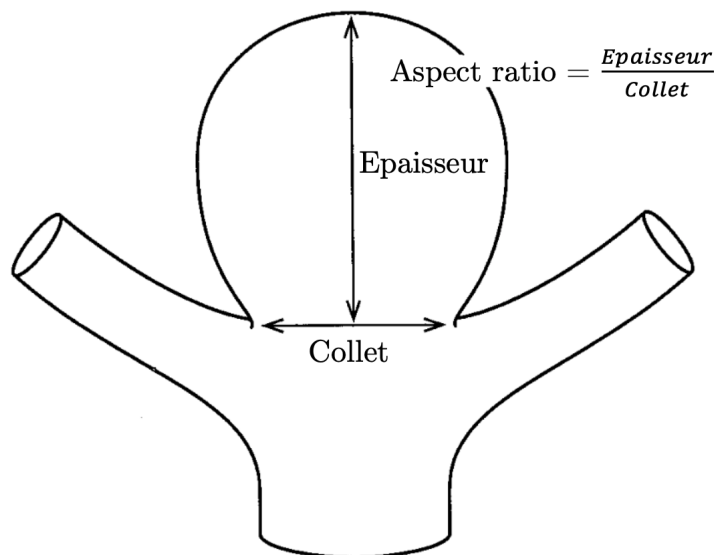


FIGURE 1.7 – Définition de l'aspect ratio d'un AI : l'AR est calculé en divisant la profondeur de l'AI par la largeur du collet de l'anévrisme (Ujiie *et al.*, 2001).

1.2.3.4 Area ratio

Enfin, l'area ratio est le dernier facteur géométrique pris en compte pour prédire la rupture d'un AI. Il représente le ratio entre la surface de l'AI et celle de l'artère "parent" au niveau du collet. Il a été rapporté dans la littérature à partir d'une étude réalisée sur plusieurs centres hospitaliers en Chine qu'un area ratio de 1,5 associé à des AI à formes dites "irrégulières" était un facteur significativement prédictif pour une rupture d'AI (Huang *et al.*, 2016).

1.2.4 Localisation préférentielle des anévrismes intracrâniens

Bien que les causes amenant à la formation des anévrismes soient de plus en plus connues, leur répartition reste aléatoire et non uniforme (Alfano *et al.*, 2013). La majorité des AI sacculaires se situent sur la partie antérieure du polygone de Willis présenté à la section 1.1.2 au niveau des bifurcations artérielles (figure 1.9), les autres se situant sur le tronc basilaire, l'artère vertébrale ou bien des branches de la circulation postérieure (Stehbens, 1989). Dans leurs études, (Kassell *et al.*, 1990) et (Locksley, 1966) montrent les localisations préférentielles des AI. Ces résultats sont résumés dans

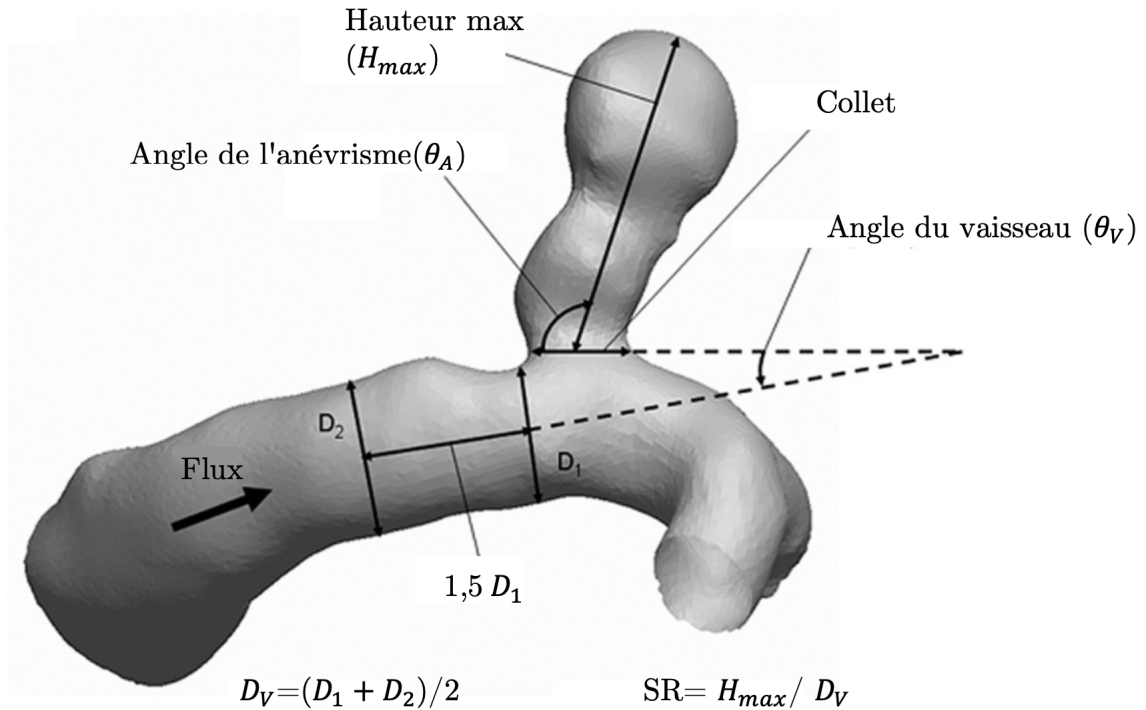


FIGURE 1.8 – Définition de l'angle de l'AI (θ_A) et de l'angle d'entrée du vaisseau (θ_V) dans le plan d'observation, et définition du SR pour l'AI (Dhar *et al.*, 2008).

le tableau 1.1.

Cependant, il n'existe pas de préférence de localisation droite ou gauche. Il a effectivement été démontré que 31 % des anévrismes se situaient sur la partie gauche, 34 % sur la partie droite et 35 % sur la partie centrale de ce polygone de Willis (Kassell *et al.*, 1990). Les anévrismes peuvent également être multiples dans 20 à 30 % des cas (Kassell *et al.*, 1990). De plus, les zones de bifurcations artérielles possèdent un environnement hémodynamique avec de fortes contraintes de cisaillement et donc une sensibilité accrue à la formation d'AI (Alfano *et al.*, 2013).

TABLE 1.1 – Localisations préférentielles des AI sur le polygone de Willis. ACI : Artère Carotide Interne, AcA : Artère communicante Antérieure, ACM : Artère Cérébrale Moyenne et AVB : Artère Vertéro-Basilaire.

Localisation	(Kassell <i>et al.</i> , 1990)	(Locksley, 1966)
ACI	29,8 %	41,2 %
AcA	39,2 %	33,5 %
ACM	22,3 %	19,8 %
AVB	7,5 %	3,8 %

1.3 Le praticien et les choix qui s'offrent à lui

1.3.1 Outils d'aide à la prise en charge des anévrismes intracrâniens

1.3.1.1 Score PHASES

Le score de **PHASES** est un score établi en 2014 permettant d'aider les praticiens dans la prédiction du risque de rupture des AI. Il provient d'une revue systématique (Greving *et al.*, 2014) composée de six études de cohortes prospectives des États-Unis, du Japon et d'Europe :

- ISUIA (Wiebers, 2003), une étude dans 60 centres des États-Unis, du Canada et d'Europe sur 1691 patients recensés entre 1991 et 1998. Ces patients étaient suivis annuellement.
- Une étude en Finlande avec 142 patients pour 181 anévrismes non rompus recensés entre 1965 et 1978. Ces patients étaient suivis tous les 10 ans (Juvela *et al.*, 2013).
- SUAVE, une étude japonaise avec 374 patients recensés entre 2000 et 2004. Ces patients étaient suivis à 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois puis chaque année par la suite (Sonobe *et al.*, 2010).
- Une étude japonaise comportant 419 patients pour un total de 529 anévrismes non rompus, recensés entre 2003 et 2006. Un suivi tous les 6 mois a été mis en place (Ishibashi *et al.*, 2009).
- Une étude des Pays-Bas avec 93 patients recensés entre 2002 et 2004 avec un

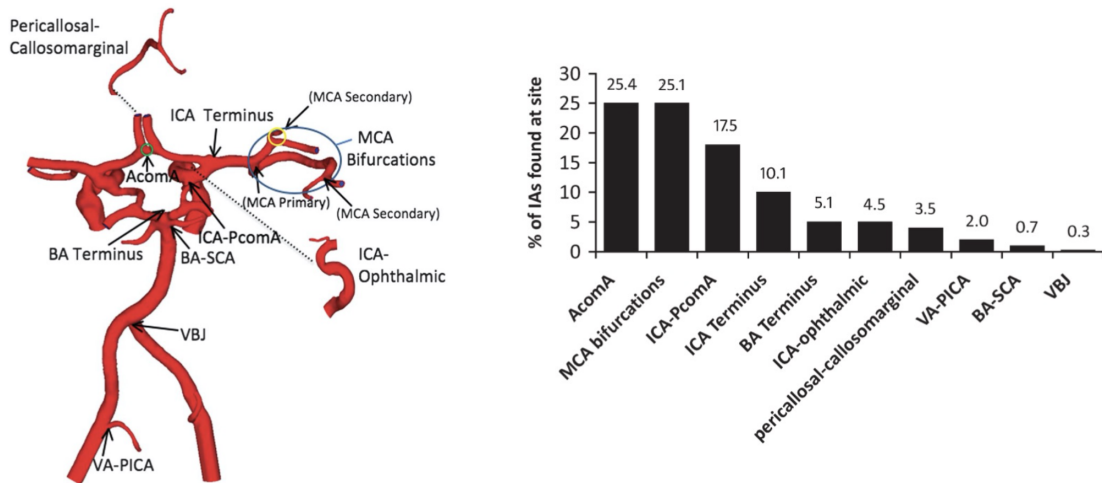


FIGURE 1.9 – Sites de bifurcations cérébrales et rendu tridimensionnel d'un polygone de Willis typique avec les 10 sites analysés : (1) bifurcation péricallosale-callosomarginale ; (2) artère communicante antérieure (Acoma) ; (3) bifurcation terminale de l'artère carotide interne (terminus de l'ACI) ; (4) artère cérébrale moyenne (ACM), qui comprend des bifurcations primaires et secondaires ; (5) bifurcation de l'artère ophtalmique à partir de la carotide interne (ACI-ophtalmique) ; (6) bifurcation entre la carotide interne et les artères communicantes postérieures (ICA-PcomA) ; (7) bifurcation terminale de l'artère basilaire (BA terminus) ; (8) bifurcation de l'artère cérébelleuse supérieure à partir de l'artère basilaire (BA-SCA) ; (9) jonction vertébro-basilaire (VBJ) ; et (10) bifurcation entre l'artère vertébrale et l'artère cérébelleuse postéro-inférieure (VA-PICA). Pourcentage d'anévrismes intracrâniens (AI) à chacun des 10 sites de bifurcation déterminés à partir d'une analyse systématique de la littérature (Alfano *et al.*, 2013).

suivi l'année d'après leur inclusion dans l'étude (Wermer *et al.*, 2006).

- UCAS, une étude japonaise avec 5720 patients recensés entre 2001 et 2004. Ces patients étaient suivis à 3, 12, 36 mois puis tous les ans (Investigators, 2012).

57 patients ont été exclus du fait de leur appartenance commune à deux de ces études, portant le total des patients inclus à 8382.

Plusieurs critères étaient établis pour faire partie de cette étude :

- au moins 50 patients présentant des AI non rompus ;
- études sur l'évolution naturelle des AI non rompus et sur les facteurs de risque

- de rupture ;
- études prospectives ;
- avoir une rupture d'anévrisme *in fine*.

Le but de ce score (figure 1.10(a)) était d'établir plusieurs prédicteurs de rupture d'un anévrisme chez des patients avec AI. Ces prédicteurs de rupture (population, hypertension, âge, la taille de l'anévrisme, antécédents de rupture anévrismale ou encore localisation) ont permis de fournir un score de prédiction du risque de rupture aux praticiens afin qu'ils puissent déterminer le risque à 5 ans de rupture d'anévrisme. C'est un score allant de 0 à 22, correspondant à un pourcentage de risque de rupture à 5 ans. Par exemple, si l'on se réfère à la figure 1.10(b), un patient ayant obtenu un score de 7 possède un risque de rupture à 5 ans de 2,4 %.

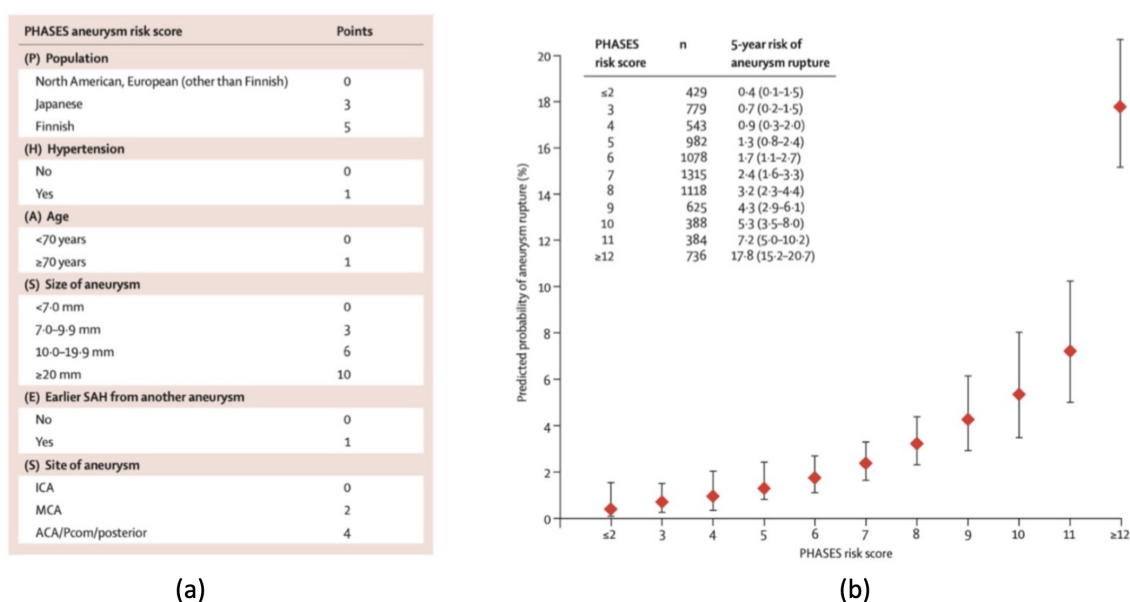


FIGURE 1.10 – (a) : Score de PHASES, (b) : Risque prédit de rupture d'anévrisme à 5 ans selon le score PHASES (Greving *et al.*, 2014).

1.3.1.2 Score UIATS

L'UIATS est un score (Etminan *et al.*, 2015) qui a été défini par un groupe multidisciplinaire de 69 spécialistes composé de :

- 43 neurochirurgiens ;
- 14 neuroradiologues interventionnels ;
- 11 neurologues ;

- 1 épidémiologiste.

Ce groupe a utilisé le consensus Delphi pour définir ce score (Fish et Busby, 1996). Il est composé d'experts ayant pour but de mettre en évidence un consensus sur un sujet précis, par l'intermédiaire de nombreux questionnements. Contrairement au score de PHASES, ce score prend en compte le risque éventuel de rupture suite à un traitement préventif. Ce score possède deux colonnes, correspondant chacune à une prise en charge différente. Une en faveur d'une prise en charge interventionnelle, l'autre en faveur d'un traitement conservateur (figure 1.11). Afin de calculer une recommandation de prise en charge, le nombre de points correspondant aux caractéristiques patient, anévrisme et traitement s'additionnent. Deux valeurs numériques sont alors obtenues (une pour chaque colonne).

Deux solutions s'offrent aux praticiens :

- en cas de différence de score de 3 points ou plus : recommandation d'une gestion interventionnelle pour le traitement ;
- en cas de scores similaires ou ± 2 points : recommandation en faveur d'un traitement temporairement conservateur.

1.3.1.3 Limites des outils actuels

Bien que de nombreux aspects physiologiques restent encore non définis et ne peuvent être pleinement pris en compte dans l'établissement des scores de risque de rupture des AI, un exemple frappant réside dans le comportement des petits AI non rompus, en particulier ceux de taille inférieure à 7 mm. Bien que ces derniers présentent généralement un faible risque de rupture au regard des scores, certains d'entre eux rompent sans explication claire (Etminan et Rinkel, 2016). Cette incertitude souligne l'impossibilité d'évaluer le risque de rupture uniquement à partir des scores existants (PHASES et UIATS).

De plus, les données disponibles sur le risque de rupture des AI peuvent ne pas être représentatives de l'ensemble des AI non rompus. Les cohortes étudiées se composent en grande partie de patients ayant décidé, avec l'avis de leurs médecins, de ne pas suivre de traitement préventif. Cette sélection peut introduire un biais significatif, notamment en termes de géographie, d'âge, d'antécédents médicaux et familiaux des patients, ainsi que de la localisation et de la taille des AI (Etminan et Rinkel, 2016).

Par ailleurs, les scores de risque PHASES et UIATS ne tiennent pas compte des

Patient	Age (single)	< 40 years	4		
		40-60 years	3		
		61-70 years	2		
		71-80 years	1		
		> 80 years	0	<input type="checkbox"/>	
	Risk factor incidence (multiple)	Previous SAH from a different aneurysm	4		
		Familial intracranial aneurysms or SAH	3		
		Japanese, Finnish, Inuit ethnicity	2		
		Current cigarette smoking	3		
		Hypertension (systolic BP > 140 mm Hg)	2		
		Autosomal-polycystic kidney disease	2		
		Current drug abuse (cocaine, amphetamine)	2	<input type="checkbox"/>	
		Current alcohol abuse	1		
	Clinical Symptoms related to UIA (multiple)	Cranial nerve deficit	4		
		Clinical or radiological mass effect	4		
Thromboembolic events from the aneurysm		3	<input type="checkbox"/>		
Epilepsy		1	<input type="checkbox"/>		
Other (multiple)	Reduced quality of life due to fear of rupture	2	<input type="checkbox"/>		
	Aneurysm multiplicity	1			
Life expectancy due to chronic and/or malignant Diseases (single)	< 5 years	4			
	5 - 10 years	3		<input type="checkbox"/>	
	> 10 years	1			
Comorbid disease (multiple)	Neurocognitive disorder	3			
	Coagulopathies, thrombophilic diseases	2		<input type="checkbox"/>	
	Psychiatric disorder	2			
Aneurysm	Maximum diameter (single)	≤ 3.9 mm	0		
		4.0-6.9 mm	1		
		7.0-12.9 mm	2		
		13.0-24.9 mm	3	<input type="checkbox"/>	
		≥ 25 mm	4	<input type="checkbox"/>	
	Morphology (multiple)	Irregularity or lobulation	3	<input type="checkbox"/>	
		Size ratio > 3 or aspect ratio > 1.6	1	<input type="checkbox"/>	
Location (single)	BasA bifurcation	5			
	Vertebral/basilar artery	4	<input type="checkbox"/>		
	AcomA or PcomA	2			
Other (multiple)	Aneurysm growth on serial imaging	4			
	Aneurysm de novo formation on serial imaging	3	<input type="checkbox"/>		
	Contralateral stenooclusive vessel disease	1			
Treatment	Age-related risk (single)	< 40 years	0		
		41-60 years	1		
		61-70 years	3		
		71-80 years	4		<input type="checkbox"/>
		> 80 years	5		
	Aneurysm size-related risk (single)	< 6.0 mm	0		
6.0-10.0 mm		1			
10.1-20.0 mm		3		<input type="checkbox"/>	
> 20 mm		5			
Aneurysm complexity-related risk	High	3		<input type="checkbox"/>	
	Low	0			
Intervention-related risk	Constant*			<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
					5

Favours UIA repair Favours UIA conservative management

FIGURE 1.11 – Le score UIATS comprend et quantifie les facteurs clés pour la prise de décision clinique dans la gestion des AI non rompus (Etminan *et al.*, 2015).

propriétés mécaniques de la paroi des AI. Comme le souligne la section 1.2, ces propriétés mécaniques jouent un rôle crucial dans la formation et la rupture des AI. Ainsi, l'ajout de paramètres mécaniques à ceux déjà pris en compte dans l'évaluation du risque de rupture constituerait une avancée significative dans le processus d'aide à

la décision pour les praticiens.

1.3.2 Techniques de traitement des anévrismes intracrâniens sacculaires non rompus

Cette section est consacrée aux différentes techniques de traitement des AI, mettant en lumière l'absence de consensus entre ces approches.

1.3.2.1 Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical pour les AI a été le premier à voir le jour. En 1937, un neurochirurgien américain Walter Edward Dandy a exclu pour la première fois un AI carotidien de la circulation sanguine en posant à son collet un clip en V (Dandy, 1938).

Ce traitement consiste tout d'abord en une craniotomie qui décrit un acte de neurochirurgie consistant à couper un ou plusieurs os du crâne afin d'en retirer une partie de la boîte crânienne (figure 1.12a). Suite à cet acte, la mise en place d'un clip, au niveau du collet de l'anévrisme à traiter, va permettre son exclusion de la circulation sanguine (figure 1.12b). C'est une action qui vise à prévenir la rupture de l'AI et à rétablir un flux sanguin normal dans les vaisseaux environnants. Cette exclusion de la circulation sanguine va permettre que la paroi dégradée de l'AI ne soit plus sollicitée par le sang. Ce traitement est réalisé sous microscope opératoire.

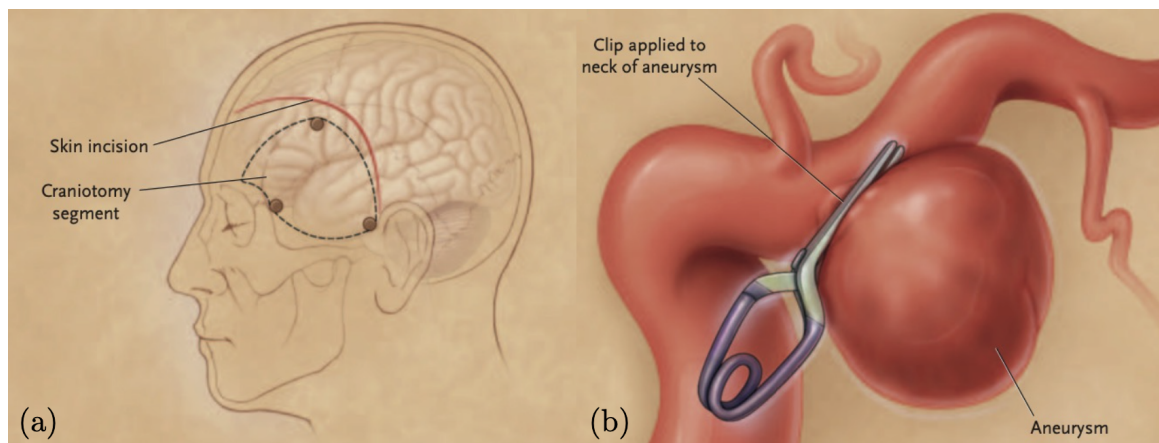


FIGURE 1.12 – (a) Représentation schématique montrant l'incision cutanée typique (ligne courbe ininterrompue rouge) et la craniotomie (lignes pointillées) nécessaires pour accéder à l'AI à excludre de la circulation sanguine, (b) Représentation schématique de la mise en place d'un clip sur le col d'un AI (Brisman *et al.*, 2006).

Bien que cette approche soit invasive et comporte des risques inhérents tels que des saignements, des infections ou des complications neurologiques, le clipping reste une option thérapeutique efficace, offrant souvent une protection durable contre le risque d'HSA et améliorant ainsi la qualité de vie des patients (Molyneux, 2002). Ce fût durant de nombreuses années le traitement de référence pour les AI avant que les traitements endovasculaires connaissent un essor considérable.

1.3.2.2 Traitements endovasculaires

Les traitements endovasculaires des AI représentent une avancée majeure dans le domaine de la radiologie interventionnelle, offrant des alternatives moins invasives à la technique chirurgicale traditionnelle. Ces procédures, réalisées par des neuro-intervenants spécialisés, utilisent des microcathéters guidés par imagerie pour accéder aux AI à travers les vaisseaux sanguins, évitant ainsi l'ouverture chirurgicale du crâne. Cette section explore brièvement ces techniques et souligne leur impact sur la prise en charge des patients atteints d'AI.

1.3.2.2.1 Coiling

L'un des actes fondateurs des traitements endovasculaires pour les AI non rompus fût le développement des coils détachables de Guglielmi en 1991 (figure 1.13). Vinuela et al. (Viñuela *et al.*, 2008), dans leur étude sur l'utilisation du coiling pour traiter les AI non rompus, ont recensé une mortalité d'environ 2 % et une morbidité d'environ 9 % due à une complication thromboembolique ou à différents problèmes peropératoires. Cette méthode demeure la plus fréquemment employée en endovasculaire (Brown et Broderick, 2014).

1.3.2.2.2 Remodelage assisté par ballonnets

En 1997, le remodelage assisté par ballonnets est une première fois décrit pour les AI "à col large", pour lesquels le coiling n'est pas appliqué (Moret *et al.*, 1997). Cette technique nécessite tout d'abord le placement d'un ballonnet en regard du col de l'AI à traiter afin de l'obstruer pour faire tenir le coil dans cet AI "à col large" (figure 1.14a). Puis une fois ce ballon temporairement gonflé, des coils sont déployés dans la poche anévrismale sous contrôle angiographique. Une fois que les coils ont recouverts toute la lumière anévrismale, le ballonnet est dégonflé.

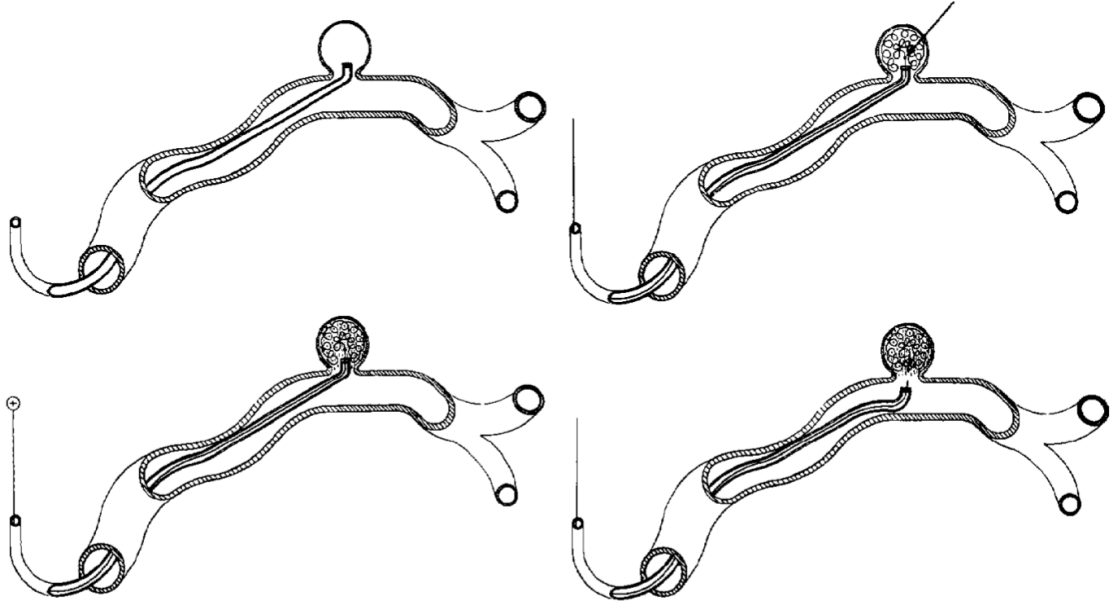


FIGURE 1.13 – Représentation schématique des différentes étapes de l'électrothrombose des AI sacculaires par voie endovasculaire. *En haut à gauche* : L'extrémité d'un microcathéter est positionnée dans le collet de l'AI. *En haut à droite* : La partie distale en platine d'un fil-guide de livraison en acier inoxydable est introduite dans le sac anévrisimal à travers le microcathéter. La flèche indique la jonction entre le platine et l'acier inoxydable. *En bas à gauche* : Un courant électrique continu positif est appliqué au fil-guide de sorte que le platine chargé positivement attire les globules blancs, les globules rouges, les plaquettes et le fibrinogène chargés négativement, initiant ainsi la formation du thrombus. *En bas à droite* : En 4 à 12 minutes, le courant a dissous, par électrolyse, la partie en acier inoxydable située à proximité de la jonction. La partie en platine est donc détachée à l'intérieur de l'AI coagulé (Guglielmi *et al.*, 1991).

Sluzewski *et al.* (Sluzewski *et al.*, 2006), ont démontré que le taux de complication survenu en utilisant le remodelage assisté par ballonnets était élevé. Effectivement, en comparant cette technique au coiling, les complications thromboemboliques et peropératoires étaient plus élevées pour le remodelage avec 9,8 % et 4,0 % respectivement, pour 2,2 % et 0,8 % respectivement pour le coiling. De plus, les résultats anatomiques attendus concernant l'utilisation du remodelage restent très incertains. Une occlusion anévrismale incomplète est plus fréquemment observée pour les AI traités par remodelage (27,7 %) que pour le coiling (16,9 %), et le retraitement de l'AI est beaucoup plus fréquent pour le remodelage que pour le coiling simple : 16,9 % et 9,0 % respectivement. Pierot *et al.* (Pierot *et al.*, 2009), dans leur étude nommée ATENA, se concentrant

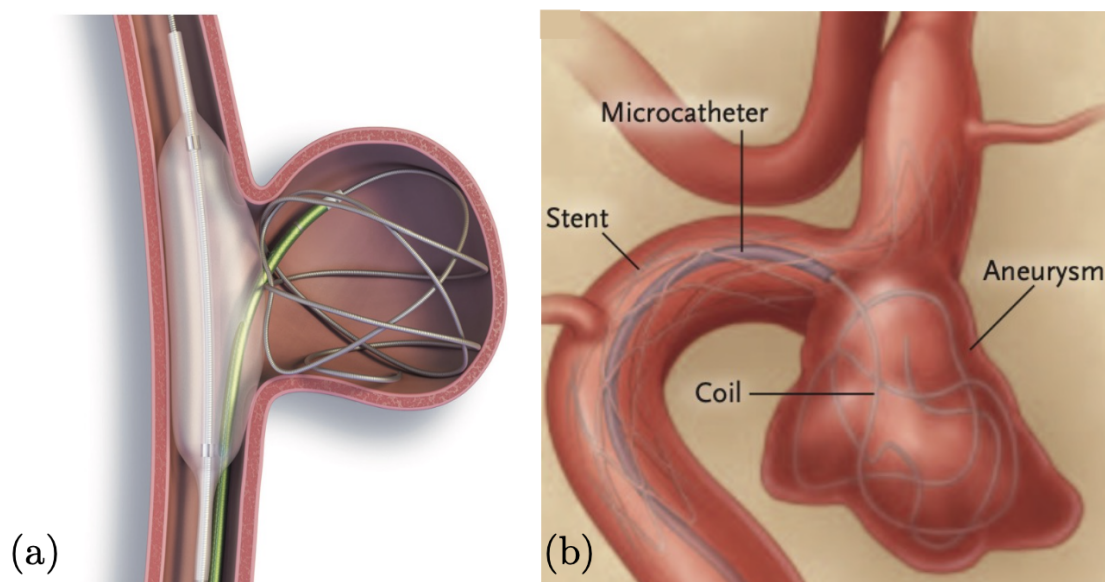


FIGURE 1.14 – (a) Technique de remodelage assisté par ballonnets pour un AI (Pierot et Wakhloo, 2013), (b) Technique de remodelage assisté par stent pour un AI (Brisman *et al.*, 2006).

sur les AI non rompus, montrent que le taux de rupture peropératoire était de 3,2 % pour les AI traités par remodelage, tandis qu'il était de 2,2 % pour ceux traités par coiling. Inversement, le taux d'évènements thromboemboliques était plus important pour l'utilisation du coiling que pour l'utilisation du remodelage avec 6,2 % et 5,4 % respectivement. Les taux de morbidité et de mortalité étaient eux, assez faibles, avec 2,2 % et 0,9 % respectivement pour le coiling contre 2,3 % et 1,4 % respectivement pour le remodelage. D'autres études prouvent le contraire et démontrent que l'utilisation du remodelage assisté par ballonnets est plus efficace avec un suivi angiographique à long terme. En effet, Shapiro *et al.* (Shapiro *et al.*, 2008), nous montrent qu'une occlusion totale de l'AI est apparue chez 73 % des patients traités par remodelage contre 49 % pour des patients traités par coiling en postopératoire sous suivi angiographique, et que quelques temps après l'opération, les taux étaient de 72 % pour le remodelage et de 54 % pour le coiling. De plus, le remodelage par ballonnets pourrait être utilisé de plus en plus suite à l'étude de Santillan *et al.* (Santillan *et al.*, 2012), montrant l'importance que l'assistance par ballonnets peut avoir lors d'une rupture de l'AI, en cours d'intervention.

1.3.2.2.3 Remodelage assisté par stents

Le stenting est une technique qui a tout d'abord été pensée pour éviter le risque de recanalisation (AI réintégré à la circulation sanguine) de l'AI suite à une première intervention nécessitant l'utilisation de coils. Le principe du remodelage « assisté par stents » est le même que celui avec les ballonnets : obstruer le collet, mais de façon plus durable avec l'utilisation de stents. La différence est que l'on peut poser le stent avant ou après l'insertion du cathéter permettant le déploiement du coil (figure 1.14b). Si le cathéter est introduit après, la seule différence est que la bobine doit être déployée à travers les mailles du stent.

Encore une fois, le remodelage assisté par stents n'est pas une technique dépourvue de risques. Shapiro et al. (Shapiro *et al.*, 2012) ont résumé les risques associés à cette technique : un taux global de complications de 19 % et un taux de mortalité global de 2,1 %. Les complications étaient multiples : des complications thromboemboliques, des complications hémorragiques ou encore des complications liées à la pose du stent. De plus, les résultats concernant l'occlusion totale juste après l'intervention n'était pas élevés puisqu'elle était recensée dans seulement 45 % des cas. Hwang et al. (Hwang *et al.*, 2011) comparent, quant-à-eux, l'efficacité du traitement par remodelage avec stents à celui du coiling seul. 86 AI sont traités avec des coils contre 40 % par remodelage avec stents. Ici, le taux d'occlusion anévrysmal était de 42,5 % pour le remodelage contre 39,5 % pour le coiling, et une recanalisation de l'AI était plus fréquente après traitement par coiling que par remodelage avec stents, 21 % et 17,5 % respectivement. Enfin, le remodelage assisté par stents peut visiblement permettre le traitement d'AI aux formes et dimensions plus complexes. Effectivement, il semble que le taux de recanalisation ou le taux de retraitement de ce type d'AI non rompus soient moins élevés au regard de cette technique. Seulement, peu d'études comparent l'efficacité et l'innocuité de cette technique par rapport au remodelage assisté par ballonnets ou encore le coiling.

1.3.2.3 Traitement chirurgical vs Traitements endovasculaires

Selon de nombreuses études, il n'y a pas de consensus entre le recours à un traitement chirurgical et l'utilisation de traitements endovasculaires. Campi et al. (Campi *et al.*, 2007), dans leur étude nommée ISAT, statuent sur un plus faible retraitement des AI après un clipping chirurgical (3,8 %) que pour des AI traités par voie endovasculaire (17,4 %). Darsault et al. et Berro et al. (Darsault *et al.*, 2019; Berro *et al.*, 2019)

montrent que le taux d'occlusion complet d'un AI est plus élevé chez les patients traités par clipping chirurgical que par voies endovasculaires. Finalement, Wiebers et al. (Wiebers, 2003) montrent que les résultats semblent être plutôt similaires pour les deux types de traitements, et statuent clairement sur le fait qu'un non consensus existe et que chaque cas doit être traité de façon patient-spécifique. Les praticiens semblent avoir des préférences basées sur leur expérience et leur spécialisation, ce qui entraîne des divergences dans les approches thérapeutiques.

1.3.2.4 Approche conservatrice

Une gestion conservatrice de l'AI peut être envisagée, consistant en une surveillance régulière à l'aide de techniques d'imagerie médicale comme l'IRM ou le CT-Scan. Cette stratégie évite toute intervention chirurgicale/endovasculaire, par définition invasive, et est généralement conseillée pour les patients de plus de 60 ans présentant un AI de moins de 7 mm de diamètre (Ajiboye *et al.*, 2015). Il est crucial de prendre en compte divers facteurs susceptibles d'influencer la croissance et le risque de rupture de l'AI, tels que les antécédents médicaux du patient, le tabagisme et l'hypertension. Cependant, aucune étude comparative directe entre cette approche prudente et les approches chirurgicale/endovasculaire n'existe (Ajiboye *et al.*, 2015). En cas de détection d'une augmentation de la taille de l'AI lors des suivis, une intervention chirurgicale ou endovasculaire peut être immédiatement envisagée.

1.4 Caractérisation mécanique de la paroi anévrismale

Etant donné le rôle de la dégradation mécanique de la paroi anévrismale dans la potentielle rupture d'un anévrisme, cette section se concentre sur les méthodes actuelles utilisées pour caractériser mécaniquement des échantillons d'anévrismes (rompus ou non) dans des conditions *ex vivo*.

1.4.1 Caractérisation mécanique *ex vivo*

1.4.1.1 Essais de traction uniaxiaux

Les essais de traction effectués sur des échantillons *ex vivo* dans un environnement maîtrisé permettent d'évaluer les caractéristiques mécaniques des AI, qu'ils soient

TABLE 1.2 – Paramètres des matériaux de la loi de Mooney-Rivlin (M-R) déterminés sur des **AI** humains, rompus ou non, dans des conditions *ex vivo* (Costalat *et al.*, 2011).

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

rompus ou non rompus.

Dans l'étude menée par Costalat *et al.* (Costalat *et al.*, 2011), 16 **AI** humains ont été prélevés après une intervention chirurgicale de clippage. Les prélèvements ont été effectués sur des **AI** non rompus (10) et rompus (6), puis conservés par congélation. Des échantillons rectangulaires prélevés sur les **AI** décongelés ont ensuite été soumis à cinq tests successifs de traction uniaxiale jusqu'à une valeur de déformation de 10 %. Ici, un modèle de Mooney-Rivlin à 3 paramètres a été considéré. Pour cette loi de comportement, la densité d'énergie de déformation ψ_e va dépendre des invariants déviatoriques du tenseur de Cauchy-Green gauche I_1 , I_2 et de la Jacobienne du tenseur des déformations J . Les invariants déviatoriques sont exprimés en fonction des elongations déviatoriques λ_l ainsi que des elongations principales λ_i . Par définition :

$$\lambda_l = J^{-\frac{1}{3}} \lambda_i; \quad I_1 = J^{-\frac{2}{3}} \sum_{i=1}^3 \lambda_i^2; \quad I_2 = J^{-\frac{4}{3}} \sum_{i,j \in [1;3]^2, i \neq j} \lambda_i^2 \lambda_j^2 \quad (1.1)$$

On peut donc écrire la densité d'énergie de déformation pour une loi de Mooney-Rivlin à 3 paramètres comme suit :

$$\psi_e = C_{10}(I_1 - 3) + C_{01}(I_2 - 3) + C_{11}(I_1 - 3)(I_2 - 3) + \frac{1}{D_1}(J - 1)^2 \quad (1.2)$$

avec C_{10} , C_{01} , C_{11} et D_1 les paramètres matériaux identifiés via les tests de tractions. Ces coefficients sont présentés dans le tableau 1.2.

Suite à cette procédure, les **AI** ont pu être classés en 3 catégories : rigides, intermédiaires

ou mous.

Valencia et al. (Valencia *et al.*, 2015) ont extrait les échantillons d'un anévrisme non rompu d'une patiente de 45 ans souffrant d'hypertension. Après l'extraction de l'anévrisme, le neurochirurgien a coupé les échantillons dans la direction méridienne, afin d'obtenir des échantillons homogènes plus longs. Les échantillons ont été conservés dans un liquide physiologique salin à 4 °C et les tests de traction ont été effectués au plus tard 18 heures après l'intervention chirurgicale. Pour obtenir la réponse hyperélastique attendue, les échantillons ont été préchargés par cinq cycles de charge/décharge jusqu'à 10 % de la longueur initiale. Dans leurs essais, la rupture finale a été observée dans différentes régions : soit à proximité des clips, soit après une élongation progressive des couches dans la partie centrale des échantillons. Pour leurs essais, le modèle hyperélastique 3D de Mooney-Rivlin à cinq paramètres a été considéré.

La fonction d'énergie de déformation correspondante ψ_e est alors :

$$\psi_e = C_{10}(I_1 - 3) + C_{01}(I_2 - 3) + C_{11}(I_1 - 3)(I_2 - 3) + C_{20}(I_1 - 3)^2 + C_{02}(I_2 - 3)^2 \quad (1.3)$$

La contrainte moyenne à la rupture était de 1,76 MPa. Des valeurs similaires ont été obtenues pour des artères cérébrales saines (4,14 MPa et 1,45) (Monson *et al.*, 2003).

En utilisant une méthode des moindres carrés, ils ont pu déterminer les constantes correspondantes. Le module de Young dérivé avec le modèle de Mooney-Rivlin peut ainsi être écrit en termes de seulement deux des constantes hyperélastiques déduites :

$$E = 6(C_{10} + C_{01}) \quad (1.4)$$

Le module de Young caractéristique E des tissus affectés est de 1,86 MPa. Il a été obtenu à l'aide de la relation 1.4 et des constantes correspondantes (C_{01} et C_{10}) indiquées dans le tableau 1.3.

Brunel et al. (Brunel *et al.*, 2018) ont également évalué les propriétés mécaniques des AI humains, allant jusqu'à la caractérisation de la rupture (Brunel *et al.*, 2018). Ils ont prélevé 39 échantillons sur des AI (rompus et non rompus) récupérés après une intervention chirurgicale. Pour chaque échantillon, des cycles successifs de charge/décharge ont été appliqués à une vitesse suffisamment lente pour exclure les phénomènes visqueux. Les premiers cycles ont été effectués jusqu'à 10 % de la longueur initiale, puis cette

TABLE 1.3 – Coefficients moyens du modèle de Mooney-Rivlin (M-R) pour l'AI (Valencia *et al.*, 2015).

M-R	(MPa)
C_{10}	0,4286
C_{01}	-0,1185
C_{11}	0,5847
C_{20}	0,5793
C_{02}	0,5638

procédure a été répétée jusqu'à ce que les échantillons se rompent, en augmentant l'élongation de 10 % à chaque cycle. Le modèle considéré était le modèle de Yeoh à 2 paramètres avec une énergie de déformation :

$$\psi_e = \sum_{i=1}^2 C_i (I_1 - 3)^i, \quad (1.5)$$

avec C_1 et C_2 les paramètres matériaux identifiés expérimentalement. Par ailleurs, la contrainte à la rupture a été évaluée à une valeur moyenne de $0,38 \text{ MPa} \pm 0,24$.

Robertson *et al.* (Robertson *et al.*, 2015) ont également effectué des tests de traction similaires sur des échantillons d'AI non rompus. Les résultats de la contrainte/élongation jusqu'à la rupture sont présentés dans la figure 1.15. Deux groupes distincts ont été identifiés : ceux présentant une faible contrainte à la rupture, avec des valeurs de $0,68 \pm 0,08 \text{ MPa}$, et ceux présentant une forte contrainte à la rupture, avec $1,6 \pm 0,36 \text{ MPa}$. Toutes les courbes affichent la forme concave typique du rapport contrainte-élongation, présentée par les tissus mous, lorsqu'ils sont soumis à un effort en traction. Durant l'élongation, l'échantillon n'étant pas isotrope et l'orientation des fibres n'étant pas nécessairement dans le sens de l'élongation, une certaine réorientation des fibres contribuerait au comportement observé (Krasny *et al.*, 2017; Krasny *et al.*, 2018).

Des échantillons de parois d'AI prélevés au cours d'une intervention chirurgicale ont été soumis avant et après congélation à des essais de traction ou à des essais d'indentation par Signorelli *et al.* (Signorelli *et al.*, 2018). Seize échantillons d'AI (11 non rompus

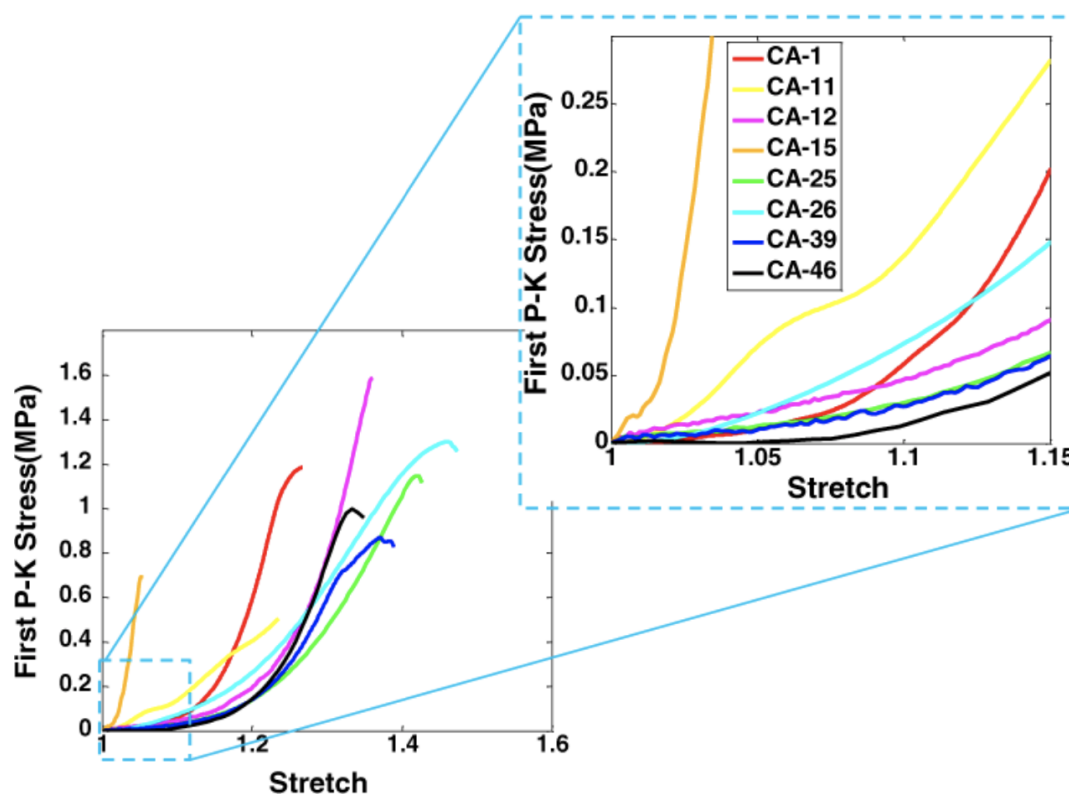


FIGURE 1.15 – Résultats de la contrainte (1er Piola-Kirkoff) en fonction de l'étirement pour les essais de charge uniaxiale jusqu'à la rupture pour huit échantillons d'AI. Un insert agrandi est inclus pour agrandir la région à faible contrainte (Robertson *et al.*, 2015).

et 5 rompus) ont été inclus. Le module de Young des différents échantillons a été déterminé en fonction de l'essai mécanique utilisé. Les courbes de force/déplacement des tests de traction ont révélé une variation du comportement mécanique avant et après la conservation des échantillons par congélation. L'impact de la congélation sur les propriétés biomécaniques a été évalué et une désorganisation des fibres de collagène a été observé par examen au microscope confocal biphotonique (figure 1.16).

Bien que la caractérisation mécanique des AI dans ces études n'ait pas été directement liée à une possible dégradation de la microstructure de la paroi, les paramètres mécaniques identifiés montrent une différence entre les AI rompus et non rompus. À la lumière de ces caractérisations *ex vivo*, le remodelage de la paroi artérielle au niveau

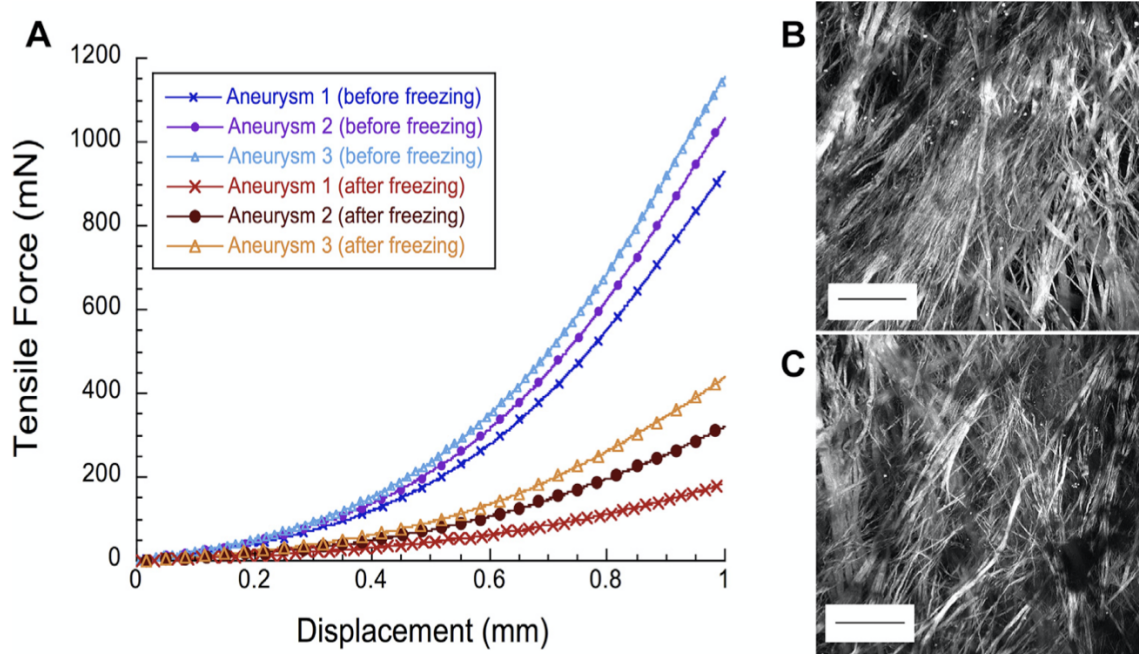


FIGURE 1.16 – (A) Les courbes de force/déplacement ont été obtenues à partir d'essais de traction réalisés sur trois échantillons de paroi d'AI non rompus, avant et après congélation. Des coupes frontales d'un de ces échantillons de paroi d'AI ont été capturées par microscopie biphotonique avant (B) et après (C) congélation. Les images ont été prises du côté luminal dans la même zone du dôme de l'AI, à une profondeur de $10\ \mu\text{m}$ dans la paroi, et montrent une perte et une rupture des fibres de collagène après la congélation. Les barres d'échelle mesurent $50\ \mu\text{m}$ (Signorelli *et al.*, 2018).

des AI peut donc être quantifié en termes de propriétés mécaniques.

1.4.1.2 Essais d'indentation

Signorelli *et al.* (Signorelli *et al.*, 2018) ont également testés les échantillons prélevés lors de leur étude à l'aide d'essais d'indentation. Les valeurs moyennes du module de Young réduit E^* ont été obtenues à partir de ces tests effectués sur les échantillons d'AI, rompus ou non. Le E^* est significativement plus élevé dans la région intacte des AI rompus ($119,8\ \text{kPa}$) par rapport à la zone de rupture ($57,6\ \text{kPa}$; $p < 0,0001$). Les valeurs ont également été comparées entre les AI non rompus et les régions intactes des AI rompus : E^* des AI non rompus ($108,1\ \text{kPa}$) s'est avéré être inférieur à celui des AI rompus ($119,8\ \text{kPa}$; $p = 0,2$). Signorelli *et al.* (Signorelli *et al.*, 2018) ont donc conclu qu'une augmentation de la rigidité dans les parties non rompues des AI rompus

pourrait favoriser une diminution locale de l'élasticité par le biais d'une relaxation concentrée dans une zone spécifique où la contrainte hémodynamique est transmise sans le mécanisme amortisseur du reste de l'AI. De plus, l'analyse microscopique des parois des AI rompus a mis en évidence une fragmentation, une diminution de la densité et une désorganisation du réseau de fibres de collagène dans la zone de rupture de la paroi interne.

1.4.1.3 Limites de la caractérisation mécanique *ex vivo*

L'ensemble des études précédentes montrent qu'il est possible de caractériser mécaniquement la paroi des AI rompus ou non rompus à l'aide d'essais *ex vivo*. Cependant, ces études montrent de nombreuses limitations inhérentes aux conditions de tests *ex vivo*. Par exemple, en raison de la résection chirurgicale nécessaire pour obtenir les échantillons, seuls les AI facilement accessibles sont sélectionnés, ce qui introduit un biais de sélection. Par exemple, l'artère cérébrale moyenne a été surreprésentée dans l'étude de Brunel et al. (Brunel *et al.*, 2018). En outre, l'étude de Signorelli et al. (Signorelli *et al.*, 2018) a mis en évidence les effets de la congélation sur les propriétés biomécaniques des tissus anévrismaux, révélant une altération de l'organisation des fibres de collagène, comme l'ont confirmé les observations au microscope confocal biphotonique. Or, toutes les études citées précédemment utilisent cette technique de conservation des AI. Les essais précédemment cités de traction uniaxiaux semblent également ne pas être entièrement représentatifs du comportement anisotrope de la paroi anévrismale *in vivo*. Certaines études ont tenté de dépasser cette limite en réalisant des essais bi-axiaux, plus complexes à mettre en place au regard de la petite taille des échantillons prélevés (Toth *et al.*, 2007). Le moyen de fixation des échantillons est également un point à soulever. En effet, les échantillons de petites tailles sont fixés à l'aide de colles pouvant diffuser dans le tissu entraînant alors un endommagement de la structure de la paroi anévrismale. Enfin, ces tests mécaniques *ex vivo* sont réalisés sur des échantillons de paroi anévrismale extraits de leurs environnements biologiques *in vivo*. Reproduire de manière exacte la pré-contrainte induite par cet environnement reste très incertain (Brunel *et al.*, 2018). Le flux sanguin, étant lui aussi un paramètre non négligeable dans l'application de contraintes *in vivo* sur la paroi anévrismale, demeure un paramètre patient-spécifique. Effectivement un patient atteint d'hypertension aura un flux sanguin potentiellement plus perturbateur pour la paroi anévrismale qu'un patient normotendu. Cette variabilité concernant le flux

sanguin est un paramètre très complexe à prendre en compte pour les tests mécaniques réalisés sur des échantillons *ex vivo*.

1.4.2 Caractérisation mécanique *in vivo*

La caractérisation mécanique de la paroi des **AI** *in vivo/in situ* permet d'éviter les contraintes des caractérisations *ex vivo* mentionnées dans la section 1.4.1. Cette approche repose sur l'observation des effets d'une contrainte mécanique quantifiable sur la paroi de l'**AI** et sur une modélisation spécifique du comportement de l'**AI** chez chaque patient.

La méthode communément admise pour évaluer les caractéristiques mécaniques d'une paroi anévrysmale (analyse inverse) repose sur l'étude de son comportement lors de tests expérimentaux, tout en étant soumise à une sollicitation mécanique parfaitement maîtrisée. L'application de cette méthode pour caractériser en direct la paroi de l'**AI** pose plusieurs défis.

Premièrement, la sollicitation mécanique de la paroi de l'**AI** est directement influencée par l'écoulement sanguin, ce qui nécessite une mesure précise des caractéristiques de cet écoulement. Or, pour les **AI**, l'accès à des mesures précises de l'écoulement sanguin en conditions *in vivo* peut également représenter une difficulté en soi (Augsburger *et al.*, 2009; Valencia *et al.*, 2008a; Ford *et al.*, 2005). Deuxièmement, la mesure de la déformation de la paroi due à l'écoulement sanguin requiert une imagerie médicale de très haute résolution car les déplacements induits par la sollicitation mécanique doivent nécessairement être très faibles pour que l'essai n'induisse pas la rupture de l'**AI**. Il est ensuite crucial de quantifier la déformation à partir des images et d'associer ces données à la mesure de la sollicitation mécanique, nécessitant une calibration précise entre l'acquisition des images et la mesure de l'écoulement sanguin.

Des méthodes d'analyse inverse ont été appliquées pour étudier les **AI** (Sanchez *et al.*, 2013) et les **AAA** (Trabelsi *et al.*, 2016), en utilisant l'**IRM** ou le **CT-Scan** pour mesurer la déformation de la paroi en fonction de la variation du volume luminal de l'**AI/AAA**. Cependant, corrélérer cette déformation avec l'écoulement sanguin demeure complexe. Trabelsi *et al.* (Trabelsi *et al.*, 2016) ont modélisé l'interaction fluide-structure (**IFS**) spécifique à chaque patient pour identifier les paramètres mécaniques de la paroi de l'anévrysmes de l'aorte abdominale (**AAA**). Cette modélisation utilise les variations de volume observées expérimentalement pour ajuster une relation mathématique entre

ces variations et les paramètres mécaniques de la paroi.

Cette approche permet d'estimer avec précision les contraintes mécaniques sur la paroi anévrismale. Ces estimations peuvent être utilisées pour évaluer le risque de rupture des AI.

1.5 Positionnement de ce travail vis-à-vis de l'état de l'art

1.5.1 Bilan de l'état de l'art

Ce chapitre s'est focalisé sur les différents moyens d'évaluation de la rupture des AI en se basant sur une caractérisation mécanique de leur paroi. L'objectif est d'identifier les propriétés mécaniques *in vivo* de la paroi anévrismale afin de les associer à un éventuel affaiblissement pouvant conduire à une rupture. Au regard de la littérature, aucune étude sur les AI ne prend en compte les échanges physiologiques à différents niveaux de la paroi de l'AI, nécessitant une approche multi-échelle.

Caractériser mécaniquement la paroi des AI de manière *ex vivo* a déjà été effectué au cours de nombreuses études. Même si travailler sur des échantillons de tissu *ex vivo* dans un environnement contrôlé offre une grande précision pour évaluer leurs propriétés mécaniques, le fait que le tissu biologique ne soit plus dans son environnement naturel peut significativement altérer les résultats. De plus, le processus de congélation/décongélation des échantillons entre le prélèvement et les tests altère les propriétés mécaniques du tissu, les rendant peu représentatives de la paroi *in vivo*.

Pour contourner ces limites, de récentes avancées prometteuses dans les techniques de caractérisation *in vivo* ont émergé. Ces approches se concentrent principalement sur l'observation de la déformation de la paroi artérielle sous l'effet d'une sollicitation mécanique. Cependant, leur efficacité repose sur la capacité à capter cette déformation tout en mesurant précisément le flux sanguin, qui reflète la sollicitation mécanique sur la paroi de l'AI. Cette tâche peut s'avérer complexe, surtout pour synchroniser l'acquisition d'une image avec un moment spécifique du cycle cardiaque (Trabelsi *et al.*, 2016). Enfin, la précision de la mesure du flux sanguin *in vivo* peut s'avérer ardue et la qualité de résolution spatiale de l'imagerie médicale peut affecter la détection de la déformation.

1.5.2 Dispositif de Déformation de la Paroi Anévrismale : DDPAn

Ce travail consiste à proposer une approche novatrice pour caractériser *in vivo* et *in situ* le comportement mécanique de la paroi anévrismale. Cette approche s'appuie sur le développement d'un DDPAn non destructif. En combinant l'utilisation de ce dispositif avec la quantification de la déformation à partir de l'imagerie clinique, il est alors possible d'évaluer les propriétés mécaniques de la paroi par analyse inverse. L'originalité de cette approche réside dans la capacité à contrôler précisément la sollicitation mécanique appliquée via le DDPAn sur la paroi anévrismale.

Une première étape consiste tout d'abord à développer et valider le DDPAn sur des artères fantômes polymériques. Le DDPAn devra être en mesure de transporter/pulser un fluide physiologique contre la paroi anévrismale. Il devra également être en mesure de piloter le débit et la pression du fluide servant à déformer la paroi anévrismale. Une fois le DDPAn parfaitement calibré sur des artères fantômes, il pourra être testé en conditions *in vivo* sur un modèle animal d'AI (lapin). Cette partie du travail permettra, grâce à la maîtrise de la sollicitation appliquée sur la paroi anévrismale et à l'utilisation d'une technique d'imagerie médicale présentant une résolution spatio-temporelle très élevée, d'en évaluer *in situ* et *in vivo* les propriétés mécaniques. Les chapitres 2, 3 et 4 se concentrent donc sur le développement et la calibration du DDPAn à travers plusieurs études expérimentales *in vitro* sur des artères fantômes. Le chapitre 3 se concentre sur la validation du modèle numérique développé en parallèle de ce travail servant d'appui aux études *in vitro* dans l'aide au dimensionnement du banc expérimental et des artères fantômes. In fine, le chapitre 5 se focalise sur des tests *in vivo* sur un modèle animal d'AI.

CHAPITRE 2

Développement d'un dispositif de caractérisation mécanique des anévrismes intracrâniens : calibration sur des artères fantômes

Sommaire

2.1	Développement d'un dispositif expérimental innovant de déformation de la paroi anévrismale	42
2.1.1	Élaboration d'artères fantômes	43
2.1.1.1	Artère fantôme cible	43
2.1.1.2	Techniques de fabrication	44
2.1.2	Hypothèses et choix expérimentaux	45
2.1.3	Le Dispositif de Déformation de la Paroi Anévrismale : DDPAn	47
2.1.4	Technique de visualisation des déformations : la stéréocorrélation d'images	49
2.2	Development of a mechanical characterisation device for intracranial aneurysms : calibration on polymeric phantom arteries (<i>publié en 2024</i>)	51
2.2.1	Introduction	53
2.2.2	Materials and Method	55
2.2.2.1	Experimental set-up and principle of the deformation of the aneurysm wall	55
2.2.2.2	The arterial wall Deformation Device Prototype (DDP)	55

2.2.2.3	Design of the silicone artery	56
2.2.2.4	Aneurysm wall deformation procedure	58
2.2.2.5	Measurements of the strain field on the phantom aneurysm wall	58
2.2.2.6	Statistical analysis	61
2.2.3	Results	61
2.2.3.1	Visualisation of strains produced by the deformation device flow rate	61
2.2.3.2	Reproducibility and repeatability concerning the strains induced by the Deformation Device Prototype	62
2.2.3.3	Influence of the main flow on the deformation generated by the Deformation Device Prototype	63
2.2.3.4	Effect of the pulsed flow rate on the deformation of the aneurysm wall	64
2.2.4	Discussion	65
2.2.5	Conclusion	69
2.3	Synthèse du chapitre et perspectives	70

Ce chapitre présente le Dispositif de Déformation de la Paroi Anévrismale (**DDPAn**) ainsi que le banc d'essai expérimental sur lequel il sera testé et calibré grâce à des modèles d'artères fantômes.

L'objectif premier de cette étape de calibration sur artères fantômes est de démontrer que le **DDPAn** est capable de générer une déformation contrôlée de l'**AI**, qui soit à la fois non destructive et détectable par la technique d'imagerie envisagée *in vivo*.

2.1 Développement d'un dispositif expérimental innovant de déformation de la paroi anévrismale

La mise au point, la calibration et la validation *in vitro* du **DDPAn** nécessite la conception et la fabrication d'artères fantômes, qui soient réalistes par rapport à une artère humaine. Un environnement de test représentatif des conditions *in vivo* est également essentiel, pour comprendre le fonctionnement du **DDPAn**, avec toute la complexité que sous-tend une reproduction à l'identique. Cette partie se concentre

donc sur la présentation et la discussion des choix effectués pour atteindre ces deux objectifs, ainsi que sur la mise en place d'un système de stéréocorrélation d'images, technique choisie pour la visualisation des déformations de la paroi anévrismale induite par le **DDPAn** dans cette première étude *in vitro*.

2.1.1 Élaboration d'artères fantômes

2.1.1.1 Artère fantôme cible

Comme indiqué dans la section 1.2.4, la majorité des accidents vasculaires cérébraux (**AVC**) hémorragiques entraînant le décès du patient est de type sacculaire sur bifurcation artérielle. Ainsi, l'étude *in vitro* s'attèlera à reproduire ce type d'**AI**. Par ailleurs, il a été observé dans la littérature que l'épaisseur des artères fantômes et leur élasticité étaient parmi les paramètres clés sur lesquels il fallait travailler pour la conception d'une artère fantôme représentant au mieux les artères *in vivo* (Chi *et al.*, 2019). En conséquence, la biofidélité des artères fantômes est ici entendue en termes d'épaisseur et de rigidité du corps de l'artère (Corps de l'Artère : **CA**) et du sac anévrismal (Anévrisme : **A**). L'objectif est de concevoir une artère fantôme dont l'épaisseur est comprise entre 200 μm et 600 μm (Costalat *et al.*, 2011; Lee *et al.*, 2013a) et dont le module de Young se situe entre 0,4 *MPa* et 1 *MPa* (Alastruey *et al.*, 2007; Monson *et al.*, 2005; Torii *et al.*, 2008) afin d'être dans la gamme des épaisseurs et des modules de Young observés sur le tissu vasculaire natif. Ces critères, définissant l'artère fantôme cible, sont résumés dans le tableau 2.1.

TABLE 2.1 – Critères définissant l'artère fantôme cible. L'uniformité **CA-A** n'est pas un critère obligatoire.

	Valeurs ciblées
Corps de l'Artère (CA en μm)	200 à 600
Anévrisme (A en μm)	200 à 600
Module de Young (<i>MPa</i>)	0,4 à 1
Uniformité CA-A	/
Résolution ciblée (μm)	200-250 μm

Plusieurs techniques de fabrication ont été explorées. Aucune n'a permis de satisfaire

les deux critères (épaisseur et rigidité). L'objectif a donc été de trouver le meilleur compromis épaisseur/rigidité permettant de satisfaire le critère de résolution ciblée de 200 à 250 μm représentant la résolution spatiale de la technique d'imagerie visée pour l'expérimentation *in vivo*. Ces techniques sont résumées dans le tableau 2.2 et mise en regard des critères qu'elles respectent ou non.

2.1.1.2 Techniques de fabrication

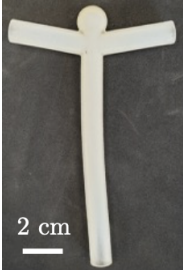
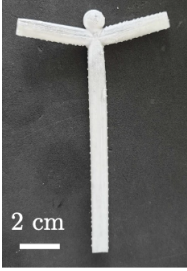
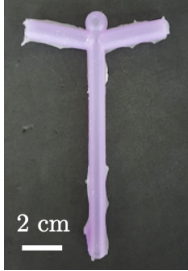
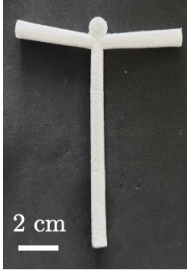
Les différentes techniques testées ont été les suivantes :

- L'impression 3D Polyjet : il s'agit d'une technique de fabrication additive faisant usage de photopolymères pour réaliser des modèles hautement détaillés. Les couches de l'ouvrage sont injectées à base de photopolymères liquides, puis polymérisées les unes après les autres à l'aide de rayons UV.
- La stéréolithographie (**SLA**) : la stéréolithographie est une technique de fabrication additive souvent utilisée pour les impressions 3D, qui permet de fabriquer des objets solides. L'objet est obtenu par superposition de tranches fines de matière.
- Le moulage par injection (**MI**) : le moulage par injection correspond à une méthode où un silicone liquide va être injecté dans un moule préalablement usiné.
- Le moulage dynamique (**DM**) : cette technique plus récente correspond à une injection de silicone suivant un modèle de fichier numérique en milieux contraints (le plus souvent du lactose).

Les caractéristiques mécaniques et géométriques obtenues par chacune de ces techniques sont présentées dans le tableau 2.2.

Les 3 méthodes (**SLA**, **MI** et **DM**) permettant d'atteindre les épaisseurs et rigidités ciblées (tableau 2.1) seront étudiés par la suite. Les modèles d'artères fantômes utilisant la technique de la **SLA** et du **MI** seront utilisés pour les essais en conditions *in vitro* dans ce chapitre 2 et le chapitre 3 tandis que les modèles d'artères fantômes fabriqués en **DM**, obtenus ultérieurement à ces études, seront utilisés pour l'étude du chapitre 4. Ces méthodes seront plus amplement détaillées dans les sections correspondantes.

TABLE 2.2 – Tableau comparatif des artères fantômes obtenues à l’aide des différentes techniques de fabrication : épaisseur et module de Young. Le couple d’épaisseur Corps de l’Artère-Anévrisme (**CA-A**) est donné en μm et le module de Young en MPa .

	Polyjet	SLA	MI	DM
				
Epaisseurs (μm)	1500-1500	600-400	1500-400	600-400
Module de Young (MPa)	1,10	$1,57 \pm 0,16$	$0,70 \pm 0,04$	0,20-0,80

2.1.2 Hypothèses et choix expérimentaux

La reproduction exacte de l’utilisation du **DDPAn** dans des conditions *in vivo* demeure complexe en raison de la morphologie, de la géométrie de l’artère fantôme, et de l’écoulement sanguin. Par conséquent, une simplification de la géométrie de l’artère fantôme et du fluide sanguin a été adoptée pour isoler et examiner précisément l’impact du **DDPAn** sur la paroi anévrismale.

Pour cette preuve de concept, le fluide mimant le fluide sanguin (Fluide 1) ne suit pas la fluctuation de vitesse pulsatile représentative d’un cycle cardiaque. Il reproduit un fluide stationnaire avec un débit pouvant aller jusqu’à $500 \text{ mL}/\text{min}$ maintenu durant l’intégralité de l’essai (figure 2.1).

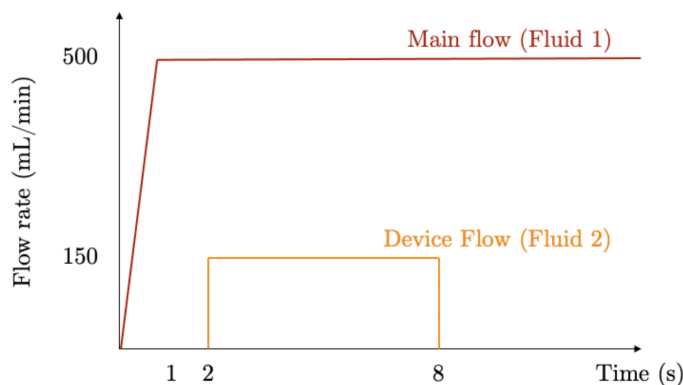


FIGURE 2.1 – Variation de vitesse appliquée en entrée des artères fantômes, avec un débit pouvant aller jusqu'à 500 mL/min . Une pulsation pouvant aller jusqu'à 190 mL/min est appliquée pendant 6 secondes à l'aide du **DDPAn**, après que l'état stationnaire soit atteint.

Bien que ceci représente une forte simplification, le débit de 500 mL/min reste pertinent : lorsqu'il est converti en vitesse d'écoulement en tenant compte du diamètre géométrique de l'artère ($0,165 \text{ m.s}^{-1}$), il se situe dans la même gamme que la vitesse moyenne du sang mesurée dans les artères intracrâniennes (entre $0,03 \text{ m.s}^{-1}$ et $0,3 \text{ m.s}^{-1}$) (Bouvy *et al.*, 2016; Farhoudi *et al.*, 2010; Lipsitz *et al.*, 2000; Papaioannou *et al.*, 2021; Matsuura *et al.*, 2018; Singhal *et al.*, 1973; Zarrinkoob *et al.*, 2015). En effet, la géométrie et les dimensions de l'artère fantôme ont été simplifiées afin de faciliter la manipulation du **DDPAn** lors des essais *in vitro* (figure 2.2).

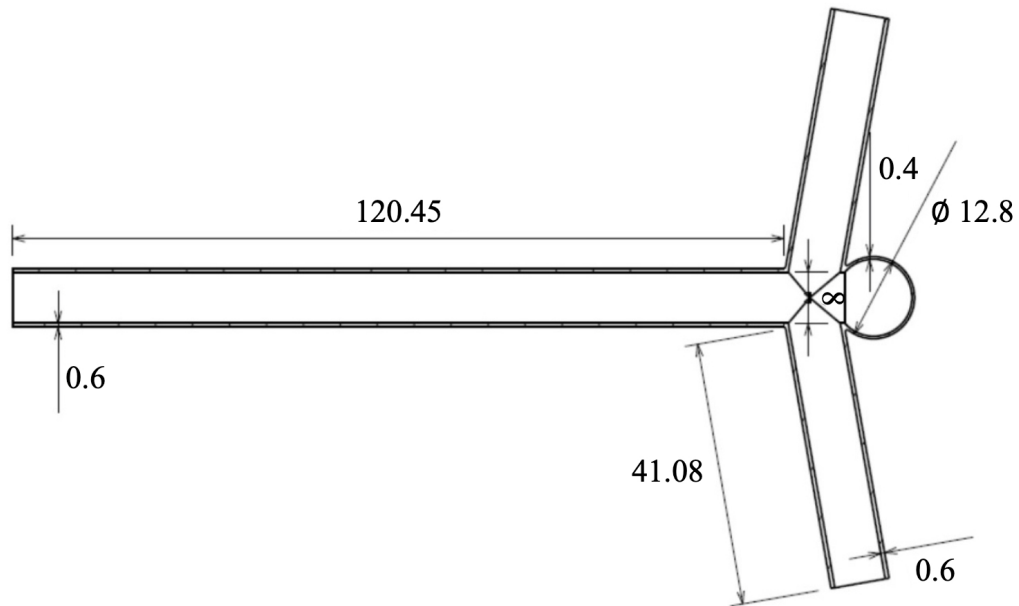


FIGURE 2.2 – Géométrie simplifiée et dimensions (*mm*) de l'artère fantôme conçue avec CATIA.

De plus, le Fluide 1, n'est pas rhéofluidifiant. En première approximation il n'est pas nécessaire de prendre en compte le comportement rhéologique réel du sang car dans notre cas l'objectif est d'évaluer l'effet du **DDPAn** sur la paroi anévrismale et non l'action du sang contre celle-ci. Réaliser un Fluide 1 rhéofluidifiant risquerait d'engendrer des problèmes au niveau des sondes de pression. En effet, les interactions des particules censées mimer le comportement rhéofluidifiant avec les sondes de pression pourraient les endommager de manière irréversible.

2.1.3 Le Dispositif de Déformation de la Paroi Anévrismale : **DDPAn**

Le **DDPAn**, un cathéter angiographique traditionnel instrumenté à l'aide de sondes de pression, est détourné de son usage clinique habituel dans le cadre de ce travail. Il a été choisi stratégiquement car les praticiens le manipulent déjà avec aisance. Cela facilite son adoption pour les essais *in vivo*, garantissant ainsi une meilleure efficacité et un gain de temps dans les procédures expérimentales. Connecté à un pousse-seringue, le **DDPAn** est positionné jusque dans la cavité anévrismale pour appliquer une pulsation

contrôlée (figure 2.3). Cette pulsation, générée par le jet d'un liquide (identifié ici comme de l'eau et dénommé par la suite Fluide 2) dans la cavité anévrismale, vise à induire une déformation spécifique et contrôlée de la paroi anévrismale. L'avantage du **DDPAn** réside dans sa capacité à offrir un contrôle précis sur l'intensité et la fréquence de cette pulsation, grâce au débit régulé par le pousse-seringue pouvant actuellement atteindre 190 mL/min (figure 2.1). Un liquide, identifié ici comme de l'eau, et désigné "Fluide 1" (figure 2.1), est libéré à un débit fixé dans la branche principale de l'artère à l'aide d'une pompe pilotée par un programme LabVIEW. Ce liquide a pour vocation de mimer le fluide sanguin.

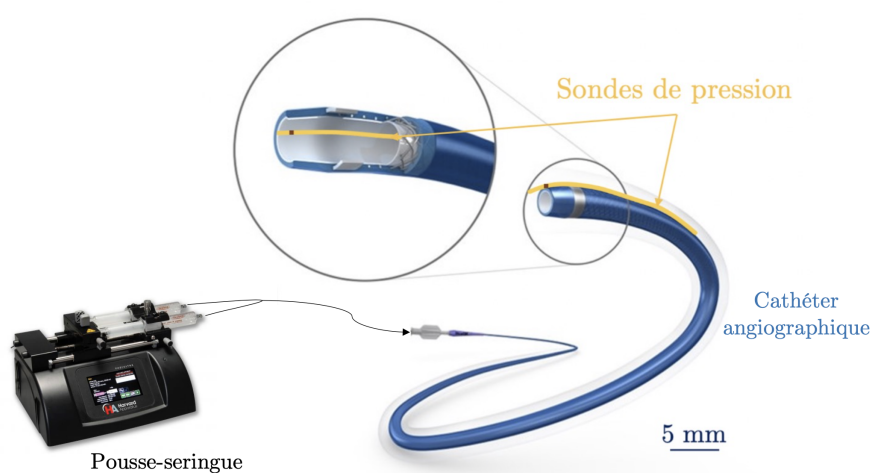


FIGURE 2.3 – Présentation schématique d'une vue en coupe longitudinale d'un **AI** sacculaire avec le **DDPAn** positionné à l'intérieur. Le Fluide 1 traverse le **DDPAn** pour appliquer une surpression à la paroi de l'**AI**, induisant sa déformation. La sonde de pression est placée à quelques millimètres de la sortie du **DDPAn** pour mesurer la pression du Fluide 1 juste avant qu'il ne frappe la paroi de l'**AI**.

Un autre aspect crucial du **DDPAn** concerne son instrumentation avec des sondes de pression miniaturisées afin d'obtenir des informations sur les pressions induites par le **DDPAn**. Ceci permet ainsi obtenir un retrocontrôle sur les pressions et de s'assurer de l'innocuité du **DDPAn**. Une sonde est positionnée à l'intérieur du **DDPAn** pour surveiller en temps réel la pression exercée tout au long de l'essai par le Fluide 2. Une seconde sonde, fixée à la surface externe du **DDPAn**, permet quant à elle de mesurer la pression à proximité de la paroi de la zone de la cavité anévrismale testée. Cette seconde sonde permet de garantir que la pression induite par le **DDPAn** reste du même

ordre de grandeur avec celle générée par le flux sanguin, minimisant ainsi tout risque de surpression engendrant rupture accidentelle de l'**AI**. Les données collectées sont enregistrées à l'aide d'un dispositif d'acquisition dédié (FISO Technologies).

2.1.4 Technique de visualisation des déformations : la stéréocorrélation d'images

Dans le cadre de cette étude, la déformation de la paroi est analysée à l'aide de caméras haute résolution, focalisées sur la région où l'effet du **DDPAn** est le plus important et quantifiable. En choisissant de simplifier la géométrie de l'artère et du flux sanguin, cette étude vise à isoler et à étudier spécifiquement l'effet du **DDPAn**, tout en minimisant les variations expérimentales qui seraient induites par un environnement de test plus complexe. La méthode de corrélation d'images (Digital Image Correlation : **DIC**) est une technique optique non intrusive utilisée pour mesurer des champs cinématiques. Elle implique la comparaison de deux images numériques d'une surface, prises à deux moments différents correspondant à un état de référence et à un état déformé. Utiliser cette méthode permet d'obtenir directement les champs de déplacements et les champs de déformations sur l'intégralité de la zone imagée. Pour ce faire, il est nécessaire de préparer l'échantillon ou zone d'intérêt (Region Of Interest : **ROI**). La surface de la **ROI** à corrélérer doit présenter une distribution aléatoire d'intensités de gris. Ce motif aléatoire appelé mouchetis est réalisé à l'aide d'un aérographe pour obtenir des tâches suffisamment petites et suffisamment de contraste. Ce mouchetis se déforme simultanément à la surface elle-même, permettant ainsi de suivre la déformation. Ensuite, des images de cette zone sont enregistrées avant et pendant l'essai. Enfin, les images acquises sont traitées numériquement par un logiciel adéquat (MatchID). Dans le cadre de ce travail expérimental, deux caméras sont nécessaires pour la mesure 3D de la déformation d'une partie de la calotte sphérique de l'anévrisme. Le système utilisé dans ce travail est celui développé par MatchID, et le principe général d'une mesure par stéréocorrélation d'images est présenté sur la figure 2.4.

Une fois la **ROI** mouchetée et bien définie sur l'image de référence, elle est subdivisée en grilles virtuelles régulièrement espacées. Les déplacements sont calculés pour chaque point de ces grilles afin d'obtenir la déformation. Le principe fondamental de la stéréocorrélation est de suivre les mêmes points entre deux images enregistrées avant et après la déformation. Pour calculer les déplacements d'un point identifié sur la **ROI**, un sous-ensemble de référence est choisi (partie de l'image qui est utilisée pour calculer

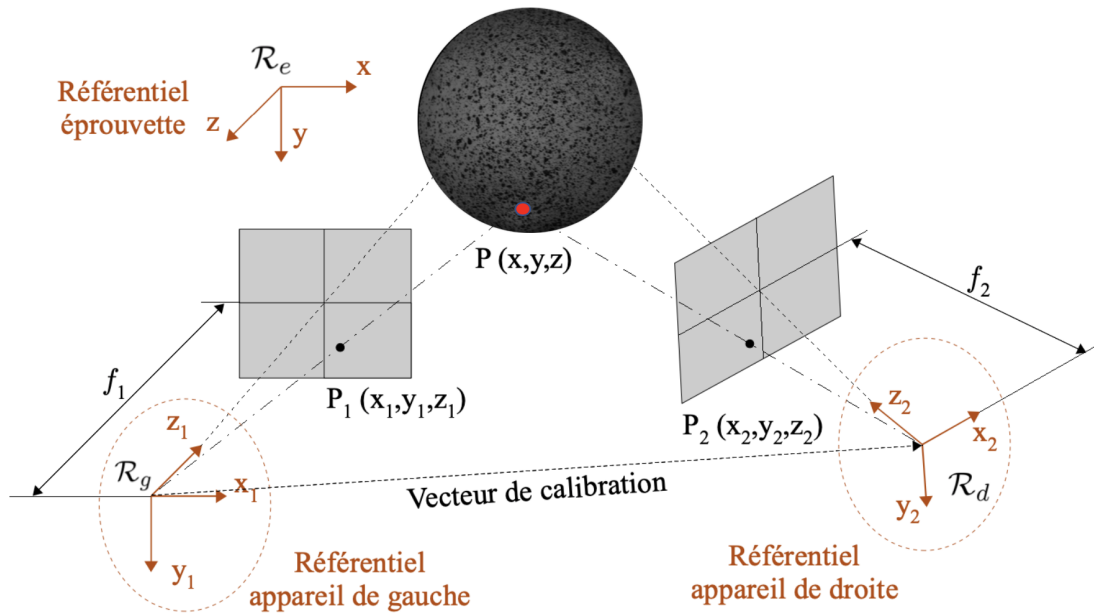


FIGURE 2.4 – Représentation schématique du principe de stéréo-corrélation. Les distances focales f_1 et f_2 sont situées sur l'axe optique des appareils, définissant ainsi deux plans images perpendiculaires à l'axe des caméras. Les points P_1 et P_2 symbolisent les coordonnées de la projection d'un point matériel P dans chacun des deux référentiels images.

les valeurs des coordonnées 3D ou une valeur de déplacement). Ce sous-ensemble est composé de plusieurs pixels centrés sur ce point dans l'image de référence. Ce sous-ensemble est utilisé pour localiser le point correspondant dans l'image déformée. L'utilisation d'un sous-ensemble est préférable car elle offre une plus grande variation de niveaux de gris, ce qui permet de distinguer plus facilement les pixels entre eux. Les différences entre les positions du centre du sous-ensemble de référence et du sous-ensemble cible fournissent le vecteur de déplacement du point suivi. En connaissant les déplacements en chaque point de la surface, il est alors possible de calculer le champ de déformation. En définissant les lois de comportement et le formalisme associé, le champ des contraintes au niveau de la **ROI** peut également être déduit.

2.2 Development of a mechanical characterisation device for intracranial aneurysms : calibration on polymeric phantom arteries (*publié en 2024*)

Auteurs : Guillaume Plet^a, Jolan Raviol^a, Hélène Magoariec^a, Cyril Pailler-Mattei^{a,b}

Institutions :

a : Laboratoire de Tribologie et Dynamique des Systèmes, Université de Lyon, École Centrale de Lyon, CNRS UMR 5513, France.

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

Journal : Publié dans *Medical Engineering and Physics* (2024).

<https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2024.104225>

Abstract

Intracranial aneurysm (**IA**) is a major health issue related to biomechanical arterial wall degradation. Currently, no method allows predicting rupture risk based on *in vivo* quantitative 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. Thus, the primary objective of the project was to develop a Deformation Device Prototype (**DDP**) of the artery wall and to calibrate it on polymeric phantom arteries. The deformations induced on the phantom arteries were quantified experimentally using a Digital Image Correlation (**DIC**) system. The results indicated that the **DIC** system was able to measure the small displacements generated by the **DDP**. We also observed that the flow mimicking the blood flow did not significantly disturb the measurements of the artery wall displacement caused by the **DDP**. Finally, a limit displacement value generated by the **DDP** was evaluated. This value corresponds to the lowest displacement value detectable by the clinical imaging system that will be tested on animals in the future (Spectral Photon Counting CT).

2.2.1 Introduction

An unruptured intracranial aneurysm (**UIA**) is an anatomical anomaly resulting from a structural and lasting deformation of the cerebral wall artery. This pathology affects around from 2 to 5 % of the world's population (Rinkel *et al.*, 1998; Vlak *et al.*, 2011), and the annual risk of **UIA** rupture varies from 0.8 to 4 % (Eskesen *et al.*, 1987; Rosenørn *et al.*, 1987). Subarachnoid haemorrhage is sudden bleeding into the subarachnoid space, leading to the death of one in three patients (Van Gijn *et al.*, 2007). Among the patients who survive, around 20% of them present physiological and/or neurological disorders (Williams et Brown Jr, 2013; Nieuwkamp *et al.*, 2009). Due to the enhancement and the development of medical imaging, more and more **UIAs** are discovered fortuitously during routine examinations (Gabriel *et al.*, 2010; Rodriguez-Régent *et al.*, 2014). When an **UIA** is discovered, the clinicians must assess and predict the potential risk of rupture and decide on the best way on how to manage and to treat it. This decision is based on different morphological criteria (size, shape, or location of the **UIA** (Forget Jr *et al.*, 2001; Beck *et al.*, 2006)) and epidemiological criteria ((Torii *et al.*, 2007b; Asano *et al.*, 2012; Qin et Crews, 2012)). These criteria are combined to provide a score, the **PHASES** score (Greving *et al.*, 2014) or **UIATS** score (Etminan *et al.*, 2015), which guides clinicians in their decision on how to manage the **UIA** : to treat (endovascular treatment or surgical treatment) or not to treat. Endovascular or surgical treatments are invasive and can lead to operative or post-operative complications (Molyneux, 2002; Proust *et al.*, 2005; Spelle et Pierot, 2008). It should be noted that there is no worldwide consensus between clinicians regarding the best way to manage an **UIA** (Decq *et al.*, 2005). Moreover, the usual scores do not provide any information concerning the mechanical quality of the aneurysmal wall, which still seems to be the key parameter in assessing the rupture risk of an **UIA**.

Many studies have dealt with the subject of intracranial aneurysms. They mainly focus on their formation, their development, and their rupture mechanisms (Texakalidis *et al.*, 2019). Most of them are numerical studies and analyse the link between fluid-structure interactions and aneurysm rupture (Torii *et al.*, 2006; Torii *et al.*, 2007a; Torii *et al.*, 2009). They also investigate the effect of different parameters such as the size ratio, aspect ratio, or area ratio on the risk of aneurysm rupture (Hassan *et al.*, 2005). *Ex vivo* experimental studies have also been performed to characterise the rheological behaviour of aneurysmal tissue samples using uniaxial tensile tests (Brunel *et al.*, 2018), biaxial tensile tests (Sanchez, 2012), or indentation tests (Signorelli *et al.*,

2018). These experimental investigations provide quantitative information concerning the mechanical behaviour of the ruptured aneurysm wall. Not all these experimental data measure patient-specific mechanical **UIA** properties and are obtained without considering the natural state of stress of the aneurysmal tissue, which greatly influences the mechanical properties of the vascular tissue. Consequently, knowledge of the *in vivo* mechanical behaviour of the aneurysmal tissue seems to be of major importance in improving the understanding and management of **UIAs**.

Consequently, this work is part of a project to mechanically characterise **UIAs** *in vivo* and *in situ*. The aim of this project is to provide clinicians with a mechanical image of the **UIA** wall reflecting its damaged state. This mechanical image will be obtained from a physiological image (**MRI** or **CT-Scan** images) and processed by Artificial Intelligence models. Measuring the mechanical behaviour of many **UIAs** *in vivo* and *in situ* is a fundamental step in supplying data to the Artificial Intelligence models. This study introduces a deformation device prototype (**DDP**) developed to determine the mechanical properties of the **UIA** wall *in situ* and *in vivo*. The *in situ* measurement of the mechanical properties of the **UIA** wall is obtained from the deformation of the **UIA** wall using the **DDP** coupled with a medical imaging system. The deformed aneurysm anatomical image is then numerically processed to quantify the stress state of the **UIA** wall by inverse finite element analysis.

For ethical reasons, the calibration of the **DDP** was first performed on polymeric phantom arteries, which is an essential step before testing on animal models.

The present article describes the calibration of a **DDP** on polymeric phantom arteries, a necessary step before animal experimentation. In this work, the effect of the main flow, intended to mimic blood flowing through blood vessels, and the effect of pulsed flow, which is the flow used to stress the arterial wall, were studied to better understand their effects on the arterial phantom wall. The results obtained were compared to the spatial resolution of the clinical imaging system which will subsequently be used for experiments using animals.

2.2.2 Materials and Method

2.2.2.1 Experimental set-up and principle of the deformation of the aneurysm wall

A phantom aneurysm artery, corresponding to an aneurysm on a bifurcation, is fixed by its three orifices in a tank (Fig. 2.5a). The tank is filled with water to mimic an intracranial pressure of 10 *mmHg* (Partington et Farmery, 2014). A micropump (MGD1000 Brushless) is used to provide the phantom artery with liquid which mimics the blood flow (Raviol *et al.*, 2024c; Raviol *et al.*, 2023; Raviol *et al.*, 2024a). The flow rates providing the phantom artery with fluid range from 0 to 500 *mL/min*. The flow rates ensured by the micropump are controlled with a LabVIEW program. Three electromagnetic flowmeters (MIM - KOBOLD) are used to control the flow rate through the phantom artery. They are located in the upstream of the mother artery and in the downstream part of each secondary artery (Fig. 2.5a). A **DDP** of the artery wall is inserted through the mother artery until the aneurysm area (Fig. 2.5b). Afterwards, the deformation device pulses a liquid flow against the aneurysm wall to deform it. The displacements of the phantom aneurysm wall are tracked by a Digital Image Correlation system equipped with two high resolution cameras that analyse and transform them into a strain field, and provide some information on the mechanical behaviour of the aneurysm wall. This experimental set-up has been previously described and validated in the literature (Raviol *et al.*, 2024c).

2.2.2.2 The arterial wall Deformation Device Prototype (DDP)

A **DDP** has been designed to determine the mechanical properties of the aneurysmal wall. The device is a 1.67 *mm* diameter tube connected to a syringe pump (Harvard Apparatus, Standard PHD ULTRA CP Syringe Pump) (Fig. 2.5b). The syringe pump pulses a physiological fluid through the tube at a controlled flow rate varying between 90 and 190 *mL/min*. The fluid flow rate was regulated using the syringe pump system (Harvard Apparatus, Standard PHD ULTRA™ CP Syringe Pump) during a 6-second pulse. The tube is equipped with miniaturised pressure probe (FISO Technologies, diameter 155 μm) which measures the pressure of the physiological fluid as it leaves the tube and at different points in the artery (Komuro *et al.*, 2018). Thereafter, since the distance between the outlet of the tube and the wall of the vascular tissue is about 1 millimetre, it is assumed, in an initial approximation, that the pressure applied by the physiological fluid on the wall of the aneurysm is similar to that measured at the

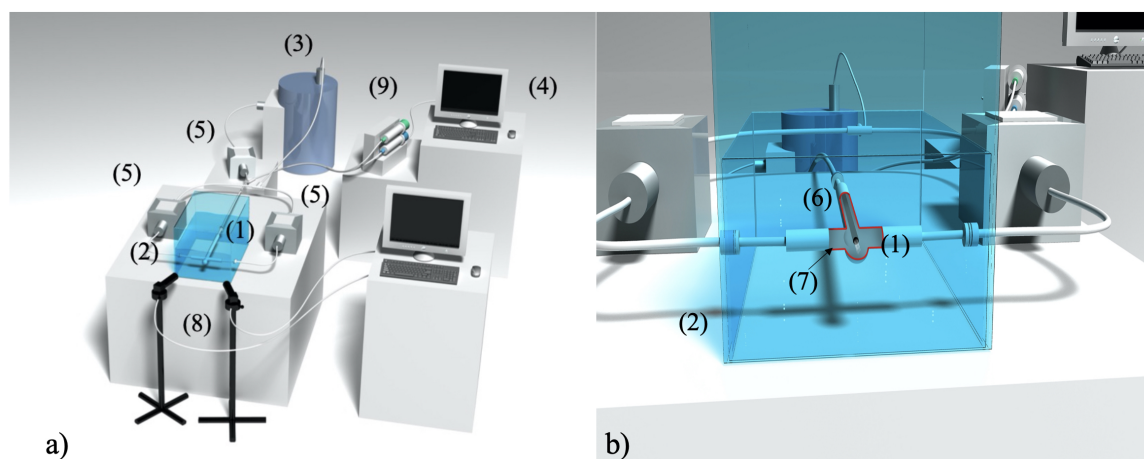


FIGURE 2.5 – a) Schematic representation of the experimental set-up for the deformation device in an injection moulded silicone phantom artery. The experimental set-up is composed of : (1) phantom artery, (2) tank, (3) micropump, (4) LabVIEW program, (5) flowmeters, (6) deformation device prototype (**DDP**), (7) pulsed 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.

outlet of the **DDP**.

2.2.2.3 Design of the silicone artery

The calibration and assessment of the deformation device was performed on a phantom artery with a very simplified shape representing a saccular aneurysm on bifurcation.

This particular shape of aneurysm has been chosen because cerebral aneurysms are prevalent in arterial bifurcations located on the Willis Polygon's (Alfano *et al.*, 2013). The dimensions of the aneurysmal phantom are indicated in Fig. 2.6. The thicknesses of the wall arteries and the size of the saccular aneurysm are of the same order of magnitude as those observed *in vivo* in cerebral human arteries (Lee *et al.*, 2013b; Chi *et al.*, 2019). However, the diameter of the mother artery has been doubled (from 4 to 8 *mm*) compared to the classical diameter observed in the human brain (Piccinelli *et al.*, 2012). The doubling of the diameter of the mother artery facilitates manoeuvring the arterial wall deformation device in the aneurysmal sac and minimises the risk of damaging the **DDP**, the pressure probes within the **DDP**, and the phantom artery wall.

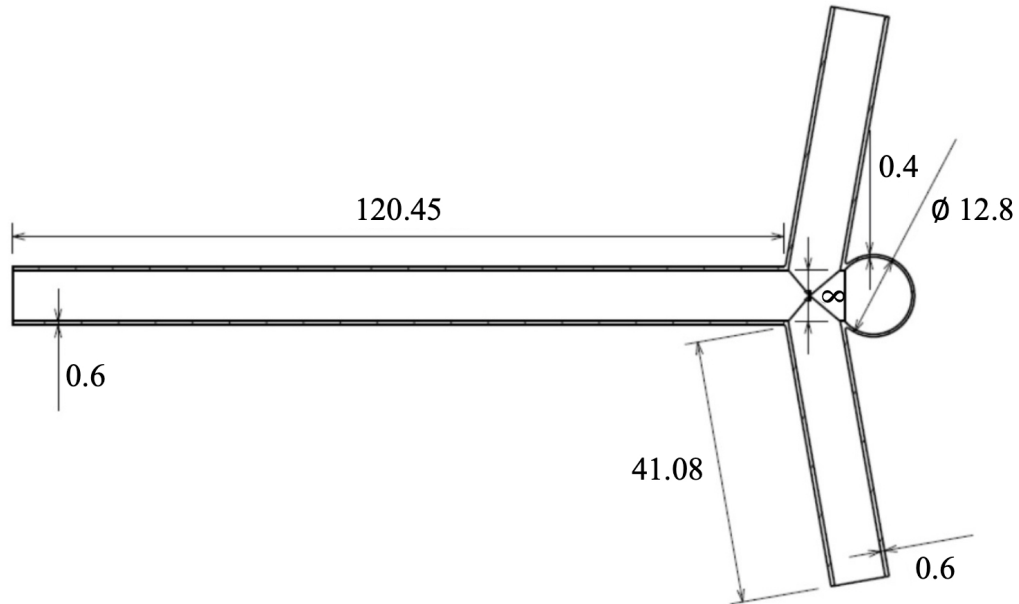


FIGURE 2.6 – Dimensions (mm) of the silicone phantom artery designed with CATIA.

3D printing is the technique most widely used to manufacture phantom arteries with aneurysm. This technique is used to obtain a biofidelic phantom in terms of shape and thickness (Lee *et al.*, 2013b; Costalat *et al.*, 2011). However, the 3D printing tends to increase the mechanical properties of the phantom arteries compared to the native tissue. Injection moulding is a technique used less than 3D printing to manufacture phantom arteries, but it can be used to create phantoms with mechanical properties similar to those of the vascular tissue (Chi *et al.*, 2019). As the goal of this work is to calibrate and assess the effect of the vascular wall deformation device on the deformation of the arterial wall, the injection moulding technique was chosen rather than the 3D printing technique. The Young's modulus of the silicone (Prevent Polyaddition Silicone FLUIDE FA5420N) used for the injection moulding technique was equal to 0.70 ± 0.04 MPa, which is in the same range of values observed in the literature for cerebral arterial walls (from 0.4 to 1.6 MPa) (Chi *et al.*, 2019). The thickness of the mother artery is around $600 \mu\text{m}$, whereas the thickness in the area of the aneurysmal wall is about $400 \mu\text{m}$ (Fig. 2.6), which is in a good agreement with the values observed in the literature, from 200 to $600 \mu\text{m}$ (Lee *et al.*, 2013b; Costalat

et al., 2011).

The silicone is pulsed in the mould by a compression system. After 30 minutes drying, the different parts of the mould are detached and the phantom artery is obtained (Fig. 2.7a). The average roughness, R_a , in the Region Of Interest (**ROI**) is equal to $11.5 \mu\text{m}$ (Fig. 2.7b).

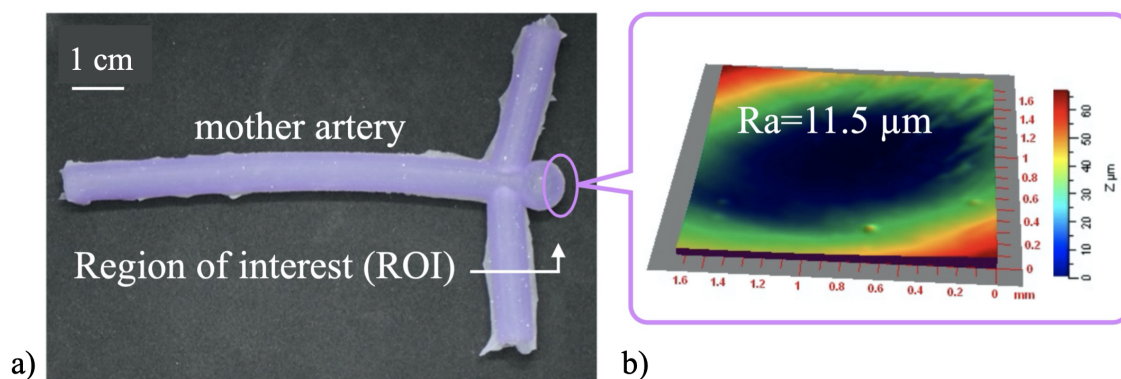


FIGURE 2.7 – a) Silicone phantom artery manufactured by the injection moulding technique, b) 3D-topographical image, obtained with an interferometer system, of the area where the maximum displacements and strains are located (**ROI**). The average roughness, R_a , of the **ROI** is equal to $11.5 \mu\text{m}$.

2.2.2.4 Aneurysm wall deformation procedure

The pulsed flow rate was applied on the phantom aneurysm for 6 s and the maximum displacement recorded after 4 s after the beginning of the pulsed flow rate. This duration is long enough for the aneurysm wall to stabilise. All the tests were repeated 6 times. The displacements of the aneurysmal wall were recorded using a Digital Image Correlation (**DIC**) system.

2.2.2.5 Measurements of the strain field on the phantom aneurysm wall

The experimental method used to obtain the strain field generated by the **DDP** was based on Digital Image Correlation (**DIC**, Metrology Beyond Colors, Gent, Belgium). The principle of **DIC** is based on the comparison between a reference image (non deformed) and an associated deformed image. From these two images, it is possible to extract the displacement fields of the tested zone and to deduce its local strain state.

The **DIC** System was used with two high-resolution cameras (Blackfly S USB3, Fujinon lens 50 mm; 2448*2048 pixels at 10FPS; 5.0MP; Sony IMX250 CCD; Global Shutter;

Mono ; C-mount). Two steps were carried out to obtain the best possible correlation on the sample before the beginning of the tests. The area where most of the strains are concentrated is shown in the Fig. 2.8a) and represents the bottom of the aneurysm sac, called the aneurysm dome. The first step was carried out with an airbrush to produce a random, isotropic and contrasted speckle all over the whole surface of the aneurysm dome and more specifically around the area where the maximum strains are concentrated, as shown in Fig. 2.8b). This area is located just in front of the outlet of the **DDP**.

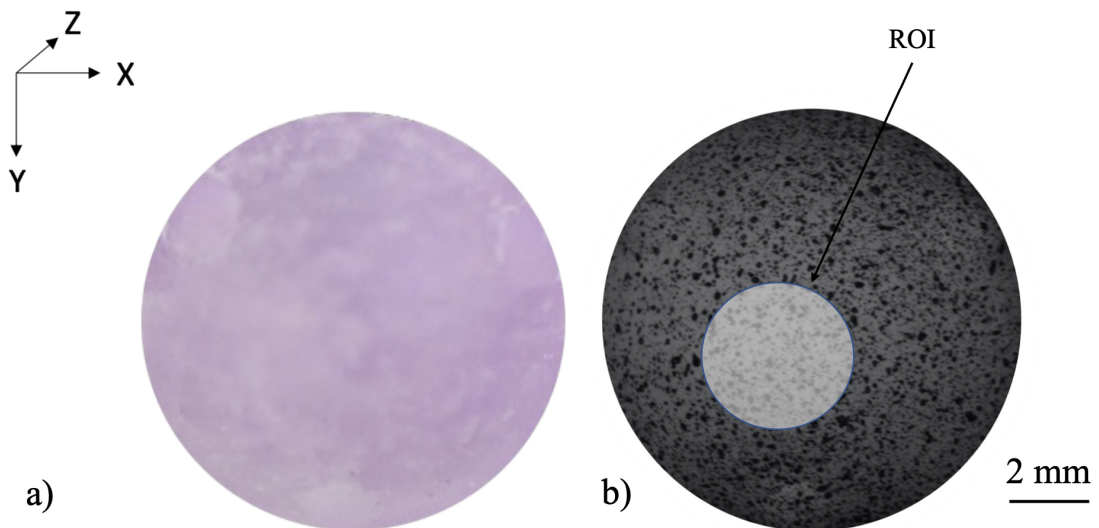


FIGURE 2.8 – a) Aneurysmal dome of the injection moulded phantom artery, b) Aneurysmal dome speckled with the area where the maximum strains are concentrated, which corresponds to the **ROI**. This area is located in front of the outlet of the **DDP**.

The second step consists of the calibration of the two cameras. A calibration test pattern, as similar in size as possible to the area where the maximum strains are concentrated, is used to calibrate the acquisition system.

In this work, the reference image for all the tests is the image including the deformation generated by the main flow through the phantom. The main flow is assumed to mimic the blood flow.

The norm of displacements between the image deformed by the **DDP** and the reference image, is defined as :

$$\|u\| = \sqrt{u_{XX}^2 + u_{YY}^2 + u_{ZZ}^2}. \quad (2.1)$$

where $\|u\|$ is the norm of the displacements, u_{XX} , u_{YY} and u_{ZZ} represent the components of the displacement tensor along the axes X, Y and Z.

The Green-Lagrange tensor is expressed as :

$$\varepsilon = \frac{1}{2}(\mathbb{C} - \mathbb{I}) \quad (2.2)$$

$$\mathbb{C} = \mathbb{F}^T \mathbb{F} \quad (2.3)$$

$$\varepsilon = \frac{1}{2}(\mathbb{F}^T \mathbb{F} - \mathbb{I}) \quad (2.4)$$

$$\varepsilon = \frac{1}{2}(\mathbb{U}^T + \mathbb{U} + \mathbb{U}^T \cdot \mathbb{U}) \quad (2.5)$$

where \mathbb{U} is the displacement tensor, \mathbb{U}^T the transposed displacement tensor, \mathbb{C} the Cauchy-Green tensor representing a combination of the gradient tensor of the transformation \mathbb{F} and \mathbb{I} the identity matrix.

In this study, it was assumed that the case of small perturbations and small displacements is considered, so only the linear term of the Green-Lagrange strain tensor is considered. The norm of the linearised Green-Lagrange tensor is therefore :

$$\|\varepsilon\| = \sqrt{\varepsilon_{XX}^2 + \varepsilon_{YY}^2 + 2\varepsilon_{XY}^2} \quad (2.6)$$

where $\|\varepsilon\|$ is the norm of the Green-Lagrange tensor, ε_{XX} , ε_{YY} represent the linear deformations in the X and Y directions, and ε_{XY} the sliding in the X and Y directions.

2.2.2.6 Statistical analysis

The data were analysed using classic statistics tests. To compare the mean strains and displacements between the different samples tested, a Student's t-test was used. To draw conclusions on the effect of a parameter tested, Kruskal-Wallis tests were used. All values were expressed as mean \pm S.D. The p-value, $p < 0.05$ was set as the threshold for statistical significance.

2.2.3 Results

2.2.3.1 Visualisation of strains produced by the deformation device flow rate

As one of the steps of the global project is to measure the mechanical properties of the aneurysm wall through its deformation produced by the **DDP**, it was essential that the strains generated by the **DDP** were large enough to be observed by the **DIC** system. A **ROI** is predefined to extract localised data around the pulsation impact which corresponds to the area where the maximum strains are concentrated (Fig. 2.9a).

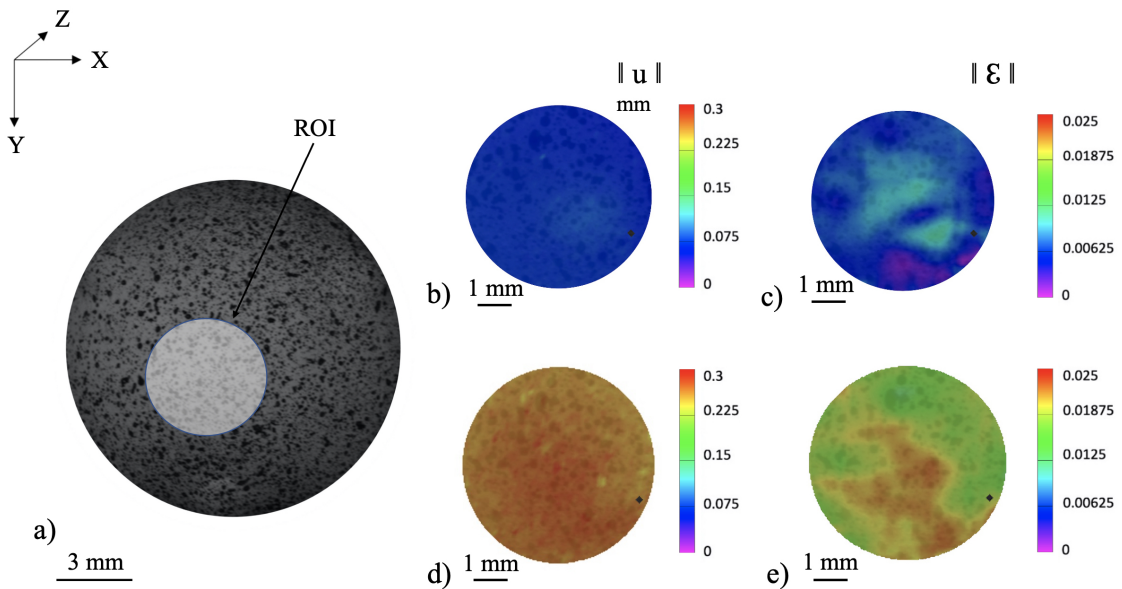


FIGURE 2.9 – a) Localisation of the **ROI**, MatchID images resulting from b) displacement norm (mm) of a 90 *mL/min* pulsation applied on the aneurysm wall, c) strain norm of a 90 *mL/min* pulsation applied on the aneurysm wall, d) displacement norm (mm) of a 190 *mL/min* pulsation applied on the aneurysm wall, and from e) strain norm of a 190 *mL/min* pulsation applied on the aneurysm wall.

The range of the pulsed flow rate, Q_p , applied onto the phantom aneurysm wall by the **DDP** was between 90 to 190 mL/min and the principal liquid flow rate, Q_b , which mimics the blood circulation, was kept constant and equal to 500 mL/min .

For the lower value of the pulsed flow rate, $Q_p = 90 m\dot{L}/min$, the maximum of the displacement value observed was 80 μm (Fig. 2.9b) which corresponds to a strain norm equal to 1.15 % (Fig. 2.9c). For the higher value of the pulsed flow rate, $Q_p = 190 m\dot{L}/min$, the maximum of the displacement value observed was around 280 μm (Fig. 2.9d), which corresponds to a strain norm equal to 2.15 % (Fig. 2.9e).

2.2.3.2 Reproducibility and repeatability concerning the strains induced by the Deformation Device Prototype

Reproducibility and repeatability tests were performed on three identical samples of moulded polymeric phantom arteries. Each aneurysm wall of the polymeric phantom was solicited six times consecutively with a flow rate delivered by the **DDP** $Q_p = 150 m\dot{L}/min$ while the main flow in the polymeric phantom arteries was 500 $m\dot{L}/min$. The strain norm (Eq. 2.6) was taken at the maximum point of the pulsation area (maximum displacement). The strains were assessed by comparison between the strain state of the wall artery before applying the pulsed flow rate on the surface of artery wall and after applying the pulsed flow rate.

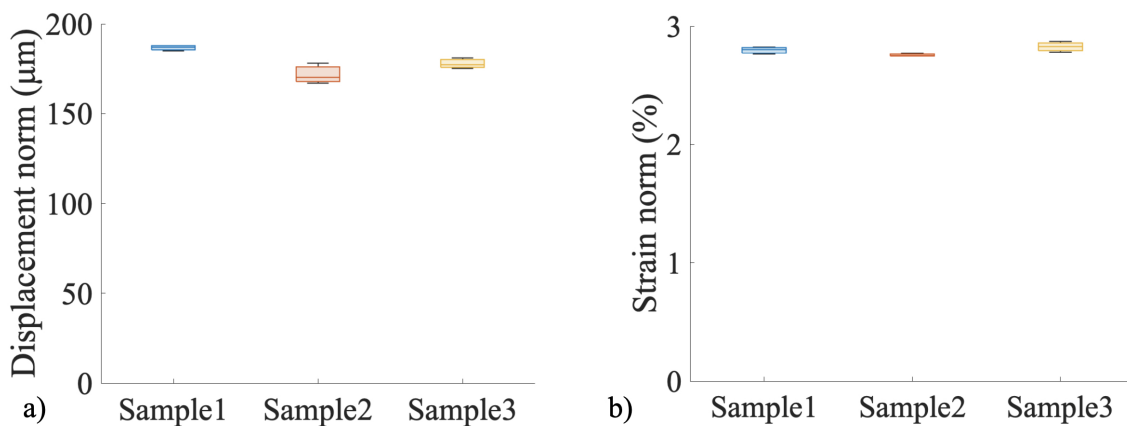


FIGURE 2.10 – a) Maximums of the displacement norm generated by consecutive 150 $m\dot{L}/min$ pulses for 6 s on samples 1, 2 and 3; b) Maximums of the strain norm generated by consecutive 150 $m\dot{L}/min$ pulses for 6 s on samples 1, 2 and 3.

The average maximum displacement norm on sample 1 was $186 \pm 2 \mu m$, while it was $172 \pm 6 \mu m$ for sample 2 and equal to $178 \pm 3 \mu m$ for sample 3 (Fig. 2.10a).

The average maximum strain norm on sample 1 was 2.79 ± 0.03 %, while it was 2.75 ± 0.01 % for sample 2 and equal to 2.82 ± 0.04 % for sample 3 (Fig. 2.10b).

The differences in the means of the maximum displacement norm between the three different samples were 7 % between sample 1 and sample 2, 4 % between sample 1 and sample 3, and finally, 3 % between sample 2 and sample 3. The differences in the means of the maximum strain norm between the three different samples were 1.43 % between sample 1 and sample 2, 1.07 % between sample 1 and sample 3, and finally, 2.48 % between sample 2 and sample 3.

2.2.3.3 Influence of the main flow on the deformation generated by the Deformation Device Prototype

In this part, it is proposed to investigate the effect of the main flow, assumed to mimic the blood flow, on the deformation generated by the **DDP** onto the aneurysm wall. The pulsed flow rate was set at $Q_p = 150 \text{ mL/min}$ and the main flow varied from 100 to 500 mL/min in increments of 100 mL/min . The displacements of the aneurysmal wall were recorded using the **DIC** system. The displacements of the aneurysmal wall were estimated by comparison between the displacements of the aneurysmal wall for the different main flows without the pulsed flow rate and the displacements of the aneurysmal wall for the different main flows with the pulsed flow rate. Fig.2.11a) represents the displacement norm obtained on the **ROI** of the phantom aneurysm wall for the main flow rates varying between 100 to 500 mL/min . The strain norm calculated from the displacements (Eq. 2.6) as a function of the different main flows is indicated in Fig. 2.11b).

These results seem to indicate that, in the range of the values tested, there was no significant effect of the main flow on the measurement of the wall displacement caused by the **DDP**. It would seem, that in the range of main flows used in this study, the pulsed flow rate was the main cause of the aneurysm wall deformation.

The values of the displacement norm varied from $183 \pm 14 \mu\text{m}$ for a main flow equal to 100 mL/min to $193 \pm 5 \mu\text{m}$ for a main flow equal to 500 mL/min . The values of the strain norm varied from 1.8 ± 0.2 % for a main flow equal to 100 mL/min to 1.9 ± 0.1 % for a main flow equal to 500 mL/min . The results, assessed using the Kruskal-Wallis statistical test and with p-values > 0.05 , revealed statistical insignificance.

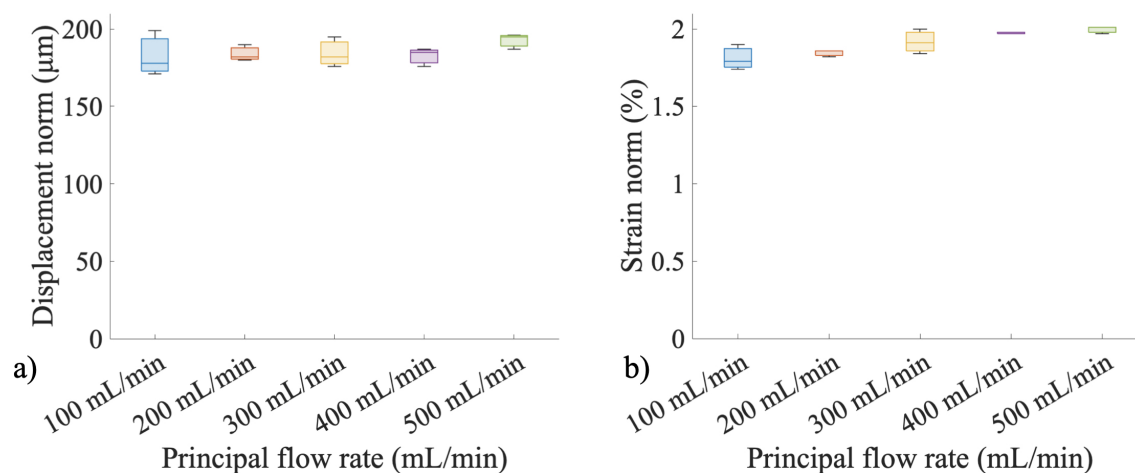


FIGURE 2.11 – a) Displacement norm generated by the DDP for pulses of 150 mL/min with the main flow rates ranging from 100 to 500 mL/min. The results, assessed using the Kruskal-Wallis statistical test and with a p-value > 0.05 , revealed statistical insignificance; b) Strain norm generated by the DDP for pulses of 150 mL/min with the main flow rates ranging from 100 to 500 mL/min. The results, assessed using the Kruskal-Wallis statistical test and with a p-value > 0.05 , revealed statistical insignificance.

2.2.3.4 Effect of the pulsed flow rate on the deformation of the aneurysm wall

To assess the effect of the pulsed flow rate by the DDP on the aneurysm wall, several values of Q_p , ranging between 90 to 190 mL/min, were tested. The main flow was held constant and equal to 500 mL/min. In parallel, a pressure probe located at the outlet of the DDP was used to measure the overpressure, compared to the atmospheric pressure, related to the pulsed flow rate applied on the aneurysm wall. The displacements of the aneurysm wall due to the pulsed flow rate were estimated by comparison between the displacement of the aneurysm wall before and after the application of the pulsed flow rate. Fig. 2.12a) and 2.12b) represent the different values of the aneurysm wall displacement and strain norm respectively as a function of Q_p . The overpressures, ΔP , associated with the different values of Q_p are also indicated for the Q_p values. The goal of this experimentation was to estimate the minimum displacement norm and the associated strain norm observable with the SPCCT, which will be the clinical imaging used for the animal model. The minimum spatial resolution of the SPCCT is around

200 μm , reached for a Q_p equal to 150 mL/min and an associated overpressure around equal to 1500 Pa (Fig. 2.12a). The strain norm generated by this value of Q_p was approximately equal to 2 % (Fig. 2.12b).

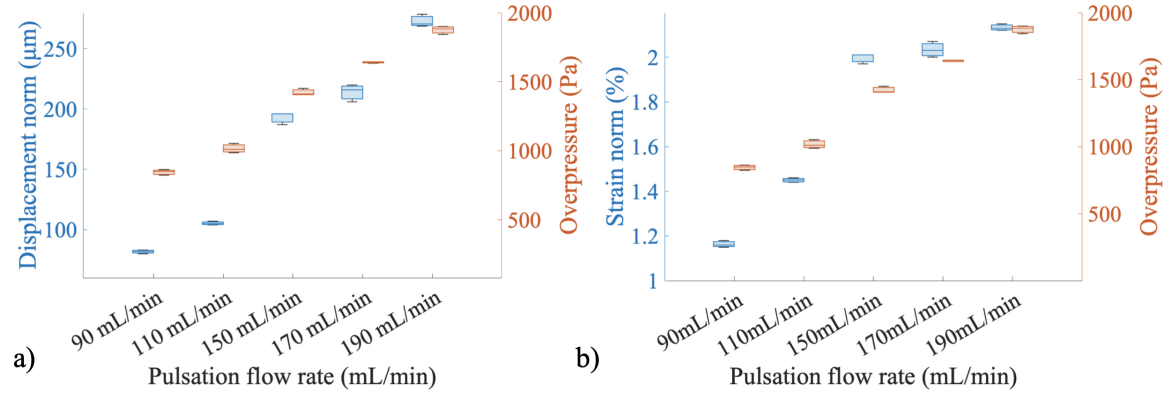


FIGURE 2.12 – a) Displacement norm generated by the **DDP** for pulses varying from 90 to 190 mL/min with a flow rate in the main artery of 500 mL/min on the aneurysm wall and the associated overpressure, b) Strain norm generated by the **DDP** for pulses varying from 90 to 190 mL/min with a flow rate in the main artery of 500 mL/min on the aneurysm wall and the associated overpressure.

TABLE 2.3 – Results of Kruskal-Wallis statistical tests for the different groups of variables studied. These results, evaluated using the Kruskal-Wallis statistical test with p-values < 0.05 , demonstrated statistical significance.

	Group 1	Group 2	p-value
P	[90 - 190mL/min]	[90 - 190mL/min]	* (0.0091)
$\ u\ $	[90 - 190mL/min]	[90 - 190mL/min]	* (0.0089)
$\ \varepsilon\ $	[90 - 190mL/min]	[90 - 190mL/min]	* (0.011)

These results, assessed using the Kruskal-Wallis statistical test with p-values < 0.05 , demonstrated statistical significance (Table 2.3). These results indicate that there is strong evidence to support the existence of a significant effect of the parameter tested (pulsed flow rate) on the displacement and strain norms.

2.2.4 Discussion

In the longer term, the objective of this work is to carry on the investigations on *in vivo* animal models. It was therefore imperative that the deformations produced

generated by the **DDP** were small enough not to cause the rupture of the vascular wall but also large enough to be detected by the clinical imaging system. For future animal testing studies, the clinical imaging system chosen is the Spectral Photon Counting (**SPCCT**). The **SPCCT** system has a spatial resolution around $200 \mu\text{m}$ and a temporal resolution around 90 ms which are of the same order of magnitude as the spatial and temporal resolutions linked to the deformation phenomena onto the aneurysm wall (a few hundred μm and a few tens of ms) (Si-Mohamed *et al.*, 2021a; Si-Mohamed *et al.*, 2018; Si-Mohamed *et al.*, 2021b). To estimate the range of the minimum displacement generated by the **DDP** and potentially observable with the **SPCCT**, different tests on a silicone arterial phantom were performed. The displacements on the silicone arterial phantom were measured using the **DIC** system. The results reported in Fig. 2.9b) and 2.9c) show that the Digital Image Correlation system can visualise and quantify the displacements and deformations associated with the lowest flow rate $Q_p = 90 \text{ mL/min}$. The mean value of the displacement norm is $\|u\| = 80 \pm 4 \mu\text{m}$ and the magnitude of the strain norm is around $\|\varepsilon\| = 1.15 \%$. The displacements produced by the maximum flow rate, $Q_p = 190 \text{ mL/min}$, seem to be observable using the **SPCCT** ($> 170 \mu\text{m}$) (Fig. 2.9d and Fig. 2.9e).

In terms of displacements and strains, the repeatability and reproducibility of the arterial wall deformation tests on the silicone phantom are shown in Fig. 2.10a) and Fig. 2.10b). It is noted that for fixed experimental conditions, $Q_b = 500 \text{ mL/min}$ and $Q_p = 150 \text{ mL/min}$, the displacements and strains induced are very similar. The small respective differences between the different samples ensured reproducibility and repeatability from one phantom to another. As the standard deviations for each polymeric phantom artery were also very small, the repeatability on the strain norm and on the displacement norm was also maintained from one pulse to another on identical polymeric phantom arteries. The phantom arteries were manufactured by injection moulding. This technique can lead to slight variations from one phantom to another, particularly in terms of thickness. From the results observed, the slight differences in thickness and mechanical properties caused by the injection moulding technique had no significant effect on the displacements and deformations measured between the samples. The Young's modulus of the silicone used for injection moulding in this study was approximately $0.70 \pm 0.04 \text{ MPa}$ after cross-linking, which is the same order of magnitude as the results observed in the literature on *ex vivo* arterial tissue (Chi *et al.*, 2019). The moulding technique used enabled us to produce phantoms

that were fairly homogeneous, particularly from the mechanical standpoint. This mechanical homogeneity represents a certain idealisation of our model, as native aneurysmal tissue often presents calcifications and mechanical heterogeneities that are difficult to reproduce with the injection moulding technique (Signorelli *et al.*, 2018; Speelman *et al.*, 2007).

The influence of the main flow, Q_b , on the displacements and strains of the arterial phantom wall are shown in Fig. 2.11a) and Fig. 2.11b). The main flow is intended to mimic the flow of blood through the cerebral vasculature. In this study, the main flow is simulated with water whose viscosity is 4 to 25 times lower than that of blood (Moravia *et al.*, 2022; Formaggia *et al.*, 2010), and whose behaviour is mainly Newtonian, unlike blood which is shear thinning (Walker *et al.*, 2014; Deplano *et al.*, 2014). As the aim of this work was to measure the deformation of the vascular wall induced by the **DDP**, the rheology of blood was neglected. This aspect is even more justified as the shear thinning behaviour of blood is essentially expressed in the capillaries of the blood and is attenuated in the arteries where the diameter is around a few millimeters (Walker *et al.*, 2014; Deplano *et al.*, 2014). In addition, the pulsatile aspect of blood flow, associated with the cardiac systole/diastole cycle, was not considered. The choice to concentrate exclusively on measuring the deformation of the arterial wall induced by the flow rate Q_p imposed by the **DDP** was made, for a variable main flow rate Q_b . It was not wanted to create any artefact in the measurement of the displacement of the arterial wall that might have been linked to the pulsatile nature of the main flow. Moreover, this pulsatile aspect is much less important in the cerebral vascular system than in the cardiac vascular system and can therefore be neglected in an initial approximation. The main flow rate from 100 to 500 mL/min was varied, and kept the pulsed fluid flow rate by the arterial wall deformation prototype, Q_p , equal to 150 mL/min . For each value of Q_p , the flow regime corresponded to a laminar ($Re = 300-1600$) and stationary regime. Blood flow through the entire cerebral vascular system is around 700 mL/min (Zarrinkoob *et al.*, 2015). In this work, it was considered a single cerebral artery whose dimensions were multiplied by a factor of two compared with the *in vivo* dimensions (Piccinelli *et al.*, 2012), to facilitate the introduction and manipulation of the **DDP**. The values of the main flow chosen for this study were therefore increased compared with what is physiologically accepted *in vivo*. The effect of the main flow rate, Q_b , was therefore also greatly increased. Some studies suggest a value of Q_b equal to 250 mL/min (Zarrinkoob *et al.*, 2015; Matsuura *et al.*, 2018), for an internal carotid artery

with a diameter equal to 4 mm (Matsuura *et al.*, 2018). In the literature, the range of blood flow velocities in the cerebral arteries can vary from 0.03 to 0.3 m/s whereas our flow values were between 0.033 to 0.165 m/s (Matsuura *et al.*, 2018; Bouvy *et al.*, 2016; Lipsitz *et al.*, 2000; Papaioannou *et al.*, 2021), falling within the range of results frequently encountered in the literature. Although the phantom artery was oversized, the blood flow velocity values observed remained within the range of the data in the literature (Matsuura *et al.*, 2018; Bouvy *et al.*, 2016; Lipsitz *et al.*, 2000; Papaioannou *et al.*, 2021). The statistical analysis of the arterial wall displacements and associated strains as a function of the different values of Q_b tested for a fixed Q_p suggested that, in the range of values of the main flow rate, Q_b , tested, there was no effect of main flow rate. The displacements and strains measured on the silicone phantom wall were therefore mainly induced by the action of the **DDP**. However, it was observed a very slight increase in the strain of the aneurysmal wall associated with the increase in Q_b (Fig. 2.11b). This very slight increase in phantom artery wall strain could potentially be attributed to a better alignment between the pulsed fluid velocity and the normal vector of the strained artery wall. Indeed, it is very difficult to position the outlet of the **DDP** so that it is precisely collinear to the normal vector of the tested surface. This has the effect of reducing the amount of pulsed fluid flow arriving at the artery wall and therefore reducing the value of the strain associated with this flow. As the main flow rate increases, the orientation of the **DDP** tends to orientate and stabilise more favourably along the field lines (velocity field). The pulsed fluid flow arriving on the surface of the wall of the aneurysmal zone is therefore slightly greater, which could explain the very slight increase in the deformation of the phantom wall with the increase in Q_b . This hypothesis could also explain the smaller dispersion of the phantom wall strain values when increasing the main flow rate Q_b (Fig. 2.11b).

The relationship between the flow rate of the pulsed fluid, Q_p , through the **DDP** and the displacements and strains generated on the silicone phantom artery wall is shown in Fig. 2.12a) and Fig. 2.12b). The main fluid flow rate Q_b is constant and equal to 500 mL/min. The pulsed fluid flow rate varies between 90 to 190 mL/min. Each value of flow Q_p is associated with the corresponding overpressure value ΔP . The displacement of the phantom artery wall generated by the Q_p flow rate allowed us to define a limit flow rate above which the displacement of the vascular wall could be observed via the **SPCCT**. Fig. 2.12a) shows that the value of the limiting flow rate, Q_{pl} , is approximately equal to 150 mL/min, because for this flow rate value Q_p the

displacement of the phantom artery wall is approximately $\|u\| = 190 \mu\text{m}$. This value is very close to the **SPCCT** displacement detection threshold ($> 170 \mu\text{m}$) (Si-Mohamed *et al.*, 2018; Si-Mohamed *et al.*, 2021b). The value of the limiting flow rate, Q_{pl} , therefore makes it possible to create a displacement of the vascular wall visible to the **SPCCT** and potentially minimises the risk of the rupture for a severely damaged wall compared with a higher flow rate. The overpressure limit associated with this flow is approximately $1500 Pa$ and the associated deformation is equal to approximately 2 %. The highest pulsed flow value generates a wall displacement of approximately $270 \mu\text{m}$, which corresponds to an overpressure equal to $1900 Pa$ and a deformation of approximately 2.15 %. Caro *et al.* (Caro, 2012), reported mean blood pressure values ranging from 7 to $12 kPa$ for arterioles and arteries respectively, considered to be large (1-10 mm). The overpressure limit ($1.5 kPa$) represents between 12.5 to 20 % of these reported pressures. These high pressure values, compared to the overpressure limit appears to confirm the "relative harmlessness" of the DDP in the range of flow rates used. Moreover, it is also noteworthy that in this work, the pressures exerted by the DDP on the aneurysm phantom are comparable to those applied by clinicians using an angiographic catheter during cerebral angiography and intra-aneurysmal angiography procedures (Ahn *et al.*, 2013; Gailloud *et al.*, 1997; Gaidzik *et al.*, 2021).

This work presents certain limitations and could be improved in the future.

2.2.5 Conclusion

This article presented a deformation device prototype (**DDP**) of the cerebral vascular wall. The validation of this **DDP** on a phantom artery is a necessary intermediate step within a more global project, the objective of which is the prediction of the risk of rupture of intracranial aneurysms based on a physiological image of the pathology. This work highlighted that the **DDP** was able to generate low amplitude strains on the wall of the phantom artery model without damaging it. As this work was a preliminary study before performing experiments on animal models, it also allowed to define a limiting pulsed flow rate, Q_{pl} (or a limiting overpressure). This limiting pulsed flow rate (or limiting overpressure) corresponds to the minimum value of the deformation of the vascular wall generated that can be visualised by the clinical imaging system intended for the forthcoming experiments on animals.

2.3 Synthèse du chapitre et perspectives

Ce chapitre a présenté le **DDPAn** conçu ainsi que le banc d'essai expérimental développé sur lequel le **DDPAn** a été testé et calibré sur des artères fantômes présentant un **AI** sacculaire au niveau d'une bifurcation artérielle. Cette étape préliminaire est essentielle et nécessaire avant de réaliser des essais *in vivo* sur modèle animal.

Malgré la courbure de la paroi anévrismale, des déplacements de très faible amplitude ont pu être mesurés et quantifiés grâce à un système de stéréocorrélation. Les tests ont été réalisés dans un environnement simplifié par rapport aux conditions *in vivo*, facilitant ainsi l'utilisation et l'analyse des données obtenues lors de cette phase de développement du **DDPAn**.

Ce chapitre a examiné les effets du fluide principal mimant le sang (Fluide 1) et du fluide pulsé par le **DDPAn** (Fluide 2) à travers les artères fantômes pour comprendre leur influence sur la paroi anévrismale. Il a été mis en évidence que les déplacements obtenus sur les parois anévrismales d'artères fantômes étaient suffisamment importants pour être mesurés et quantifiés par le système d'imagerie visé pour les applications *in vivo*. De plus, le tissu vivant sera a priori encore plus souple que les artères fantômes.

Une des pistes d'amélioration de ce travail pourrait consister à faire tendre la rhéologie du Fluide 1 vers celle du sang (comportement rhéofluidifiant) afin de mieux prendre en compte l'interaction Fluide 1/Fluide 2 lors de l'action du Fluide 2 sur la paroi de l'anévrisme. Pour cela, une solution serait d'intégrer des particules en suspension dans le Fluide 1 afin de le rendre rhéofluidifiant comme le sang. En revanche, ces particules pourraient occasionner des dommages au niveau des sondes de pression qui équipent le **DDPAn**, n'assurant plus le retrocontrôle sur les pressions induites sur la paroi anévrismale. Il serait également intéressant de simuler l'effet du cycle cardiaque au niveau des pressions générées par le Fluide 1, même si ce phénomène pulsatile est a priori atténué loin du coeur. Cela permettrait, d'une part, de valider l'hypothèse selon laquelle l'amplitude de la pulsation cardiaque sur la nature de l'écoulement sanguin au niveau du cerveau est bien négligeable, et d'autre part, d'améliorer la compréhension de l'action intrinsèque du **DDPAn** sur la paroi anévrismale.

En résumé, ce chapitre fournit des données de référence *in vitro* importantes pour les étapes suivantes de ce travail sur la prédiction du risque de rupture des **AI** basée sur l'imagerie clinique.

CHAPITRE 3

Modélisation numérique du dispositif de caractérisation mécanique d'un anévrisme

Sommaire

3.1	Problématiques nécessitant un modèle numérique	73
3.1.1	Fabrication des artères fantômes	73
3.1.2	Incertitude de positionnement du DDPAn	74
3.2	Numerical modelling of an aneurysm mechanical characterisation device : validation procedure based on FEA-DIC comparisons (<i>publié en 2024</i>)	75
3.2.1	Introduction	78
3.2.2	Materials and Method	80
3.2.2.1	Overview of the experimental deformation device prototype set-up	80
3.2.2.2	Experimental set-up and principle of the deformation of the aneurysm wall	80
3.2.2.3	The Deformation Device Prototype of the arterial wall	80
3.2.2.4	Design of the polymeric phantom arteries	81
3.2.2.5	Injection moulded phantom arteries	82
3.2.2.6	Stereolitography phantom arteries	83
3.2.2.7	Experimental deformation visualisation with a DIC system	83
3.2.2.8	Numerical modelling of the mechanics of the DDP	85
3.2.2.9	Numerical modelling of the phantom artery and the DDP	85

3.2.2.10	Numerical modelling of the main flow and the DDP flow	86
3.2.2.11	Numerical modelling of interaction between the DDP flow and the aneurysm wall	87
3.2.2.12	Method of validating the numerical model versus the experimental study	87
3.2.3	Results and Discussion	89
3.2.3.1	Validation of the FEA mesh interpolation on the DIC reference image	89
3.2.3.2	Numerical model validation based on the DIC experimental results	93
3.2.4	Conclusion	98
3.3	Applications du modèle numérique	99
3.3.1	Aide au dimensionnement des artères fantômes	99
3.3.1.1	Estimation du meilleur rapport épaisseur/rigidité locale à partir des techniques de fabrication additive	99
3.3.1.2	Évaluation locale de l'épaisseur : avantages d'une fabrication par moulage par injection par rapport à une fabrication additive	100
3.3.2	Aide à l'encadrement des incertitudes expérimentales	102
3.4	Effets d'échelle et influence de l'épaisseur sur les déformations de la paroi de l'anévrisme	106
3.5	Synthèse du chapitre et perspectives	107

Pour aider au dimensionnement du dispositif expérimental, notamment pour fixer les paramètres liés à la géométrie et aux propriétés mécaniques des artères fantômes, un modèle numérique a été développé dans le cadre du doctorat de J. Raviol (Raviol, 2024). L'objectif de ce chapitre est la validation de ce modèle numérique par comparaison avec les résultats expérimentaux.

Dans un premier temps, le développement du modèle numérique et la méthode de validation de ce modèle seront présentés sous la forme d'un article scientifique publié dans *Experimental Mechanics*.

Dans un second temps, seront présentées les applications de ce modèle numérique en termes d'aide au dimensionnement du banc expérimental : aide au choix de la

technique de fabrication optimale des artères fantômes et encadrement des incertitudes expérimentales.

3.1 Problématiques nécessitant un modèle numérique

La section suivante vise à clarifier et approfondir l'apport du développement simultané d'un modèle numérique en parallèle de ce travail expérimental. Le modèle numérique à valider, sera une aide au dimensionnement expérimental à deux niveaux : le choix des techniques de fabrication des artères fantômes et la prise en compte de certaines incertitudes expérimentales liées à la position du **DDPAn** à l'intérieur de la cavité anévrismale. Une partie de ces résultats a été publiée dans *SN Applied Sciences (2023)*, J. Raviol, G.Plet, H.Magoariec, C. Pailler-Mattei (<https://doi.org/10.1007/s42452-023-05553-y>). Nous nous concentrerons sur les résultats essentiels, sans détailler une nouvelle fois le modèle numérique, ni le dispositif expérimental qui le seront dans la section 3.2.2.

3.1.1 Fabrication des artères fantômes

Le modèle numérique associé à l'étude expérimentale a été implémenté sur COMSOL Mutliphysics, en utilisant spécifiquement le module Fluid-Structure Interaction (**FSI**). Le fichier géométrique **CAD** (Computer-Aided Design) de l'artère et les paramètres de la pompe ont été utilisés pour mettre en oeuvre la modélisation numérique (section 3.2.2). Le modèle numérique comprend l'artère fantôme, le **DDPAn**, le fluide principal interne de l'artère représentant la circulation sanguine (Fluide 1), le fluide pulsé par le **DDPAn** (Fluide 2) et l'environnement extérieur entourant l'artère. En raison de leurs limites techniques respectives, aucune des techniques de fabrication détaillées dans la section 2.1.1 n'a permis d'obtenir l'artère ciblée (tableau 2.1). Pour surmonter ces limites techniques, la simulation numérique a été réalisée pour 20 modèles d'artères numériques d'épaisseur et de module d'élasticité différents : 4 épaisseurs de paroi pour le couple Corps de l'artère-Anévrisme (**CA-A**) et 5 modules de Young pour chaque couple. Le modèle numérique a donc été construit pour les artères avec les couples d'épaisseur **CA-A** suivants : 600-400, 600-600, 1500-400 et 1500-1500 μm ; et pour chaque couple, les modules de Young suivants : 0,2, 0,5, 1, 1,5 et 2 MPa (tableau 3.1). Les propriétés mécaniques et géométriques des artères fantômes expérimentales,

TABLE 3.1 – Propriétés mécaniques et géométriques des artères fantômes numériques liées aux différentes techniques de fabrication.

Couple d'épaisseur CA-A μm	Module de Young (MPa)	Technique de fabrication
600-400	$1,57 \pm 0,16$	SLA
600-600	$1,57 \pm 0,16$	SLA
1500-400	$1,57 \pm 0,16$	SLA
1500-400	$0,70 \pm 0,04$	MI
1500-1500	1,1	Polyjet

réalisées à partir des différentes techniques de fabrication précédemment décrites (section 2.1.1), sont incluses dans l'ensemble des 20 artères numériques.

3.1.2 Incertitude de positionnement du DDPAn

En outre, comme il était impossible d'estimer précisément la position expérimentale du DDPAn dans l'AI, à cause de la non translucidité des artères fantômes, le modèle numérique a été utilisé pour quantifier la sensibilité de l'emplacement du DDPAn dans l'anévrisme. En effet, il est essentiel d'obtenir un encadrement numérique des positions extrêmes du DDPAn par rapport à la paroi anévrismale afin de comprendre l'effet de la position sur l'estimation de la déformation générée par le DDPAn.

Pour modéliser l'incertitude expérimentale de la position du DDPAn par rapport à la paroi anévrismale, un ensemble de positions a été considéré numériquement. Pour chaque position du DDPAn (figures 3.1a, 3.1b et 3.1c), l'étude a été réalisée pour une distance D entre la sortie du DDPAn et la paroi de l'anévrisme égale à 1 mm et 1,5 mm. Pour la position illustrée à la figure 3.1d, l'angle θ a été défini par rapport à la normale passant par le sommet de la sphère anévrismale ; deux angles de $0, 5^\circ$ et $0, 8^\circ$ ont été étudiés pour une longueur de DDPAn identique insérée dans l'anévrisme (associée à une déviation de l'extrémité du DDPAn de 1,2 mm et 1,9 mm par rapport au sommet de la sphère anévrismale, respectivement). En raison de la déviation du DDPAn, la distance D de la paroi anévrismale était donc inférieure à 1 mm par rapport à l'angle étudié.

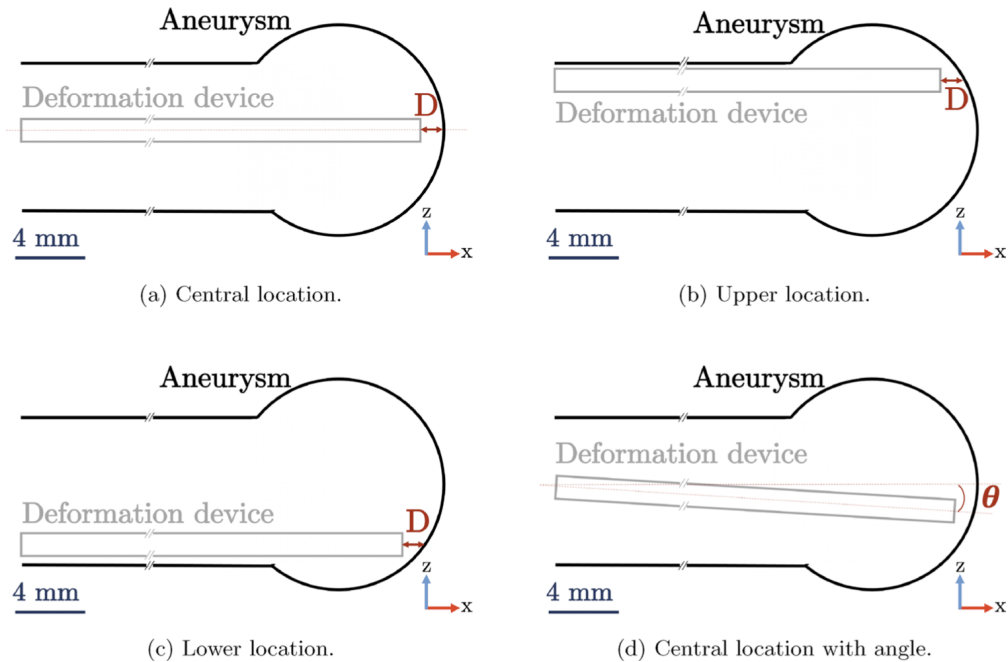


FIGURE 3.1 – Les différentes positions du DDPAn conduisant à diverses sollicitations de la paroi anévrysmale, étudiées pour modéliser les incertitudes expérimentales.

3.2 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 Pailler-Mattei^{a,b}

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

Institutions :

a : Laboratoire de Tribologie et Dynamique des Systèmes, Université de Lyon, École Centrale de Lyon, CNRS UMR 5513, France.

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

Journal : Publié dans *Experimental Mechanics* (2024), 1-14. <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.

3.2.1 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 % (Wermer *et al.*, 2007; Thompson *et al.*, 2015). 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 al.*, 1996; Molyneux, 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 (Thompson *et al.*, 2015; Greving *et al.*, 2014; Etminan *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 (Cebal *et al.*, 2005; Torii *et al.*, 2006; Torii *et al.*, 2007a; Torii *et al.*, 2009; Torii *et al.*, 2008; Hassan *et al.*, 2005). 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; Robertson *et al.*, 2015; Costalat *et al.*, 2011), 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 (Chi *et al.*, 2019; Dias Resende *et al.*, 2021; Vallée *et al.*, 2021; Stepniak *et al.*, 2020), 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.

3.2.2 Materials and Method

3.2.2.1 Overview of the experimental deformation device prototype set-up

3.2.2.2 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 3.2a). 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 3.2a). The Deformation Device Prototype (DDP) of the artery wall was inserted through the mother artery up to the aneurysm area (figure 3.2b). Afterwards, the DDP pulsed 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.

3.2.2.3 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 3.2b). 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

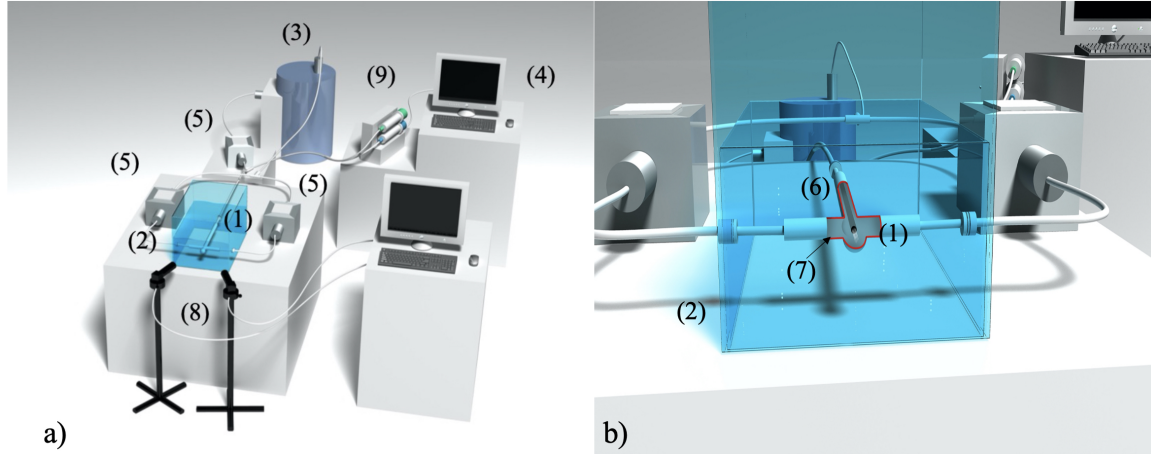


FIGURE 3.2 – (a) Schematic layout of the experimental set-up for the Deformation Device Prototype (DDP) test on an injection moulded silicone phantom artery. The experimental set-up was composed as follows : (1) phantom artery, (2) tank, (3) micropump, (4) LabVIEW program, (5) flowmeters, (6) Deformation 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.

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.

3.2.2.4 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 (Stojanović *et al.*, 2019; Alfano *et al.*, 2013). 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 (Zarrinkoob *et al.*, 2015; Matsuura *et al.*, 2018; Bouvy *et al.*, 2016; Papaioannou *et al.*, 2021; Lipsitz *et al.*, 2000; Farhoudi *et al.*, 2010; Singhal *et al.*, 1973).

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 $0.4\text{-}1.6\text{ MPa}$ for the aneurysm stiffness (Monson *et al.*, 2005; Alastruey *et al.*, 2007) and in the range of $200\text{-}600\text{ }\mu\text{m}$ for the aneurysm wall thickness (Lee *et al.*, 2013a; Costalat *et al.*, 2011). For both processes, it was possible to adjust the artery body (**AB**) and the aneurysm (**An**) wall thickness separately (as shown for the **IM** phantom artery in figure 3.3).

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 4.4). 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.

3.2.2.5 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 $0.70\pm 0.04\text{ MPa}$, in the same the range of magnitude of the Young's modulus of cerebral aneurysm detailed in the literature (Lee *et al.*, 2013a; Alastruey *et al.*, 2007; 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 3.3) : the Artery Body-Aneurysm (AB-A) thickness couple was 1000-400 μm . The ROI markers were spherical excrescences and obtained by mould milling in the area targeted (figure 3.3) to ensure visibility and feasibility.

3.2.2.6 Stereolithography phantom arteries

3D printing is the technique used most frequently to manufacture phantom arteries in biomedical and pre-surgical studies (Chi *et al.*, 2019; Dias Resende *et al.*, 2021; 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 600-400 μm 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.

3.2.2.7 Experimental deformation visualisation with a DIC 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; Orteu *et al.*, 2003; Michael A. *et al.*, 2009; Górszczyk *et al.*, 2019). 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

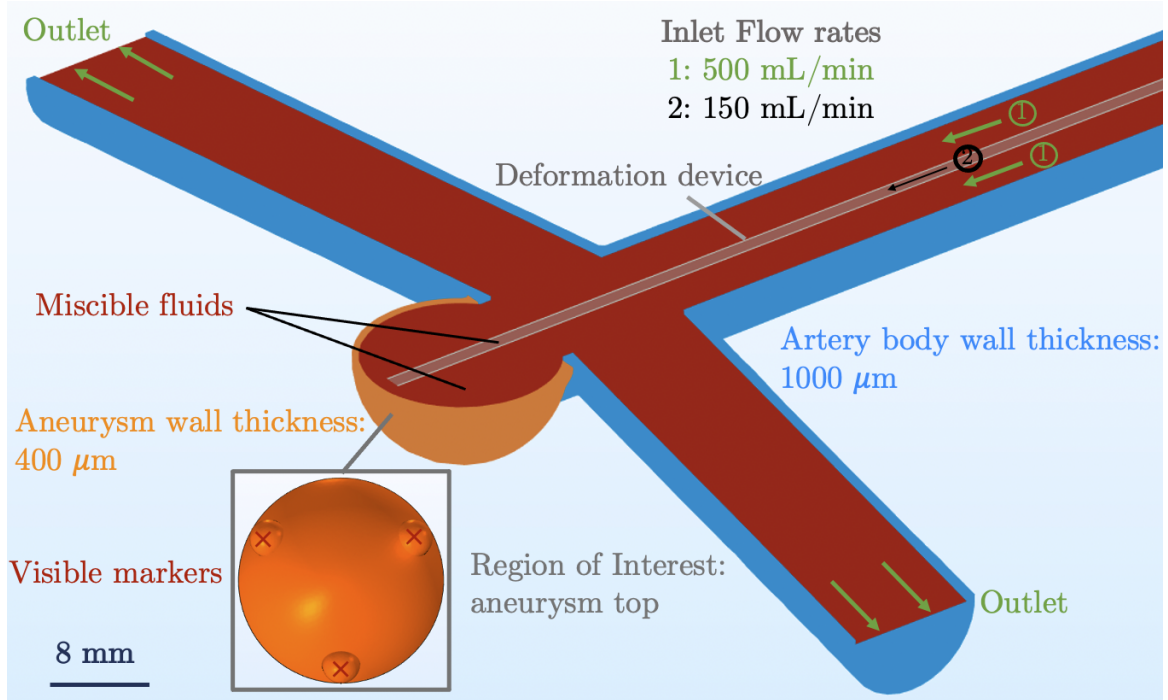


FIGURE 3.3 – Schematic layout of the interaction between the DDP and the phantom aneurysm wall : simplified Y-shape of the IM phantom artery with an AB-A thickness couple of 1000-400 μm, ROI with visible markers, Fluid 1 and 2 flow rates.

various levels of grey on predetermined subsets of pixels on the sample. The element size was $11 \times 11 \text{ px}^2$ 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 ($11.7 \times 15.6 \text{ mm}$) 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 :

$$\|\mathbf{u}\| = \sqrt{u_x^2 + u_y^2 + u_z^2}. \quad (3.1)$$

The following strain norm of the linearised Green-Lagrange tensor given by Equation 3.2 was considered :

$$\|\underline{\underline{\varepsilon}}\| = \sqrt{\varepsilon_{XX}^2 + \varepsilon_{YY}^2 + 2\varepsilon_{XY}^2}. \quad (3.2)$$

3.2.2.8 Numerical modelling of the mechanics of the DDP

3.2.2.9 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 (Lee *et al.*, 2013b; Di Martino *et al.*, 2001; Karino *et al.*, 1993; Torii *et al.*, 2008). The PTFE (Polytétrafluoroéthylène) hollow cylinder of the DDP had a Young's modulus of $E = 0.41 \text{ GPa}$, a density of $\rho = 2160 \text{ kg.m}^{-3}$, 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 3.2. In both cases, the Poisson's ratio was $\nu = 0.49$ to represent the quasi incompressibility of the human artery, and the density was $\rho = 1050 \text{ kg.m}^{-3}$ (Torii *et al.*, 2008). The Lagrangian formulation was used in the structural mechanics module (COMSOL, 2018b). 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).

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.

TABLE 3.2 – 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.

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

3.2.2.10 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 3.3). 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 (Lee *et al.*, 2013b; Karino *et al.*, 1993; COMSOL, 2018a) :

$$\rho \frac{\partial \mathbf{u}_{fluid}}{\partial t} + \nabla \cdot \eta (\nabla \mathbf{u}_{fluid} + (\nabla \mathbf{u}_{fluid})^T) + \rho (\mathbf{u}_{fluid} \cdot \nabla) \mathbf{u}_{fluid} + \nabla p = \mathbf{F}, \quad (3.3)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{u}_{fluid} = 0. \quad (3.4)$$

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, characterised by a density $\rho = 1000 \text{ kg.m}^{-3}$ and $\eta = 0.001 \text{ Pa.s}$, 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 3.3.

3.2.2.11 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 (Lee *et al.*, 2013b; Di Martino *et al.*, 2001; Karino *et al.*, 1993; Torii *et al.*, 2008; COMSOL, 2018b; COMSOL, 2018a).

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.

3.2.2.12 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 3.4.

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 3.3). 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, though 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 3.1 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.

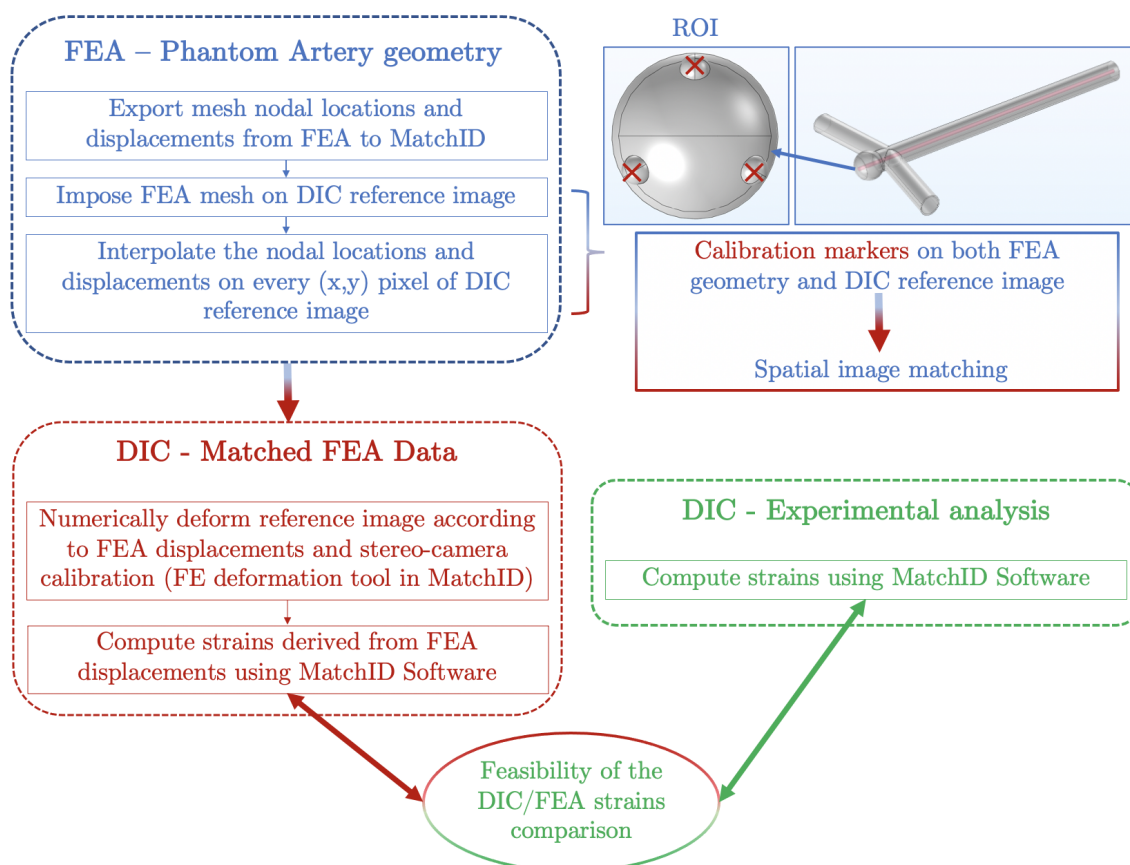


FIGURE 3.4 – Flow chart of the reconstructing procedure of a Digital Image Correlation (DIC) MatchID correlated area from a Fluid-Structure Interaction COMSOL Multiphysics model (FEA).

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 3.5. 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 3.3. 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 3.5). 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.

TABLE 3.3 – Deformation Device Prototype (**DDP**) Upper and Lower locations offsets compared to the **DDP** Central location for the **SLA** and **IM** phantom arteries.

SLA Phantom artery	DDP Upper Location	DDP Lower Location
Z offset (<i>mm</i>)	0.8	2.3
Y offset (<i>mm</i>)	1.3	2.1
IM Phantom artery	DDP Upper Location	DDP Lower Location
Z offset (<i>mm</i>)	2.3	1.5
Y offset (<i>mm</i>)	0	2.9

3.2.3 Results and Discussion

3.2.3.1 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,

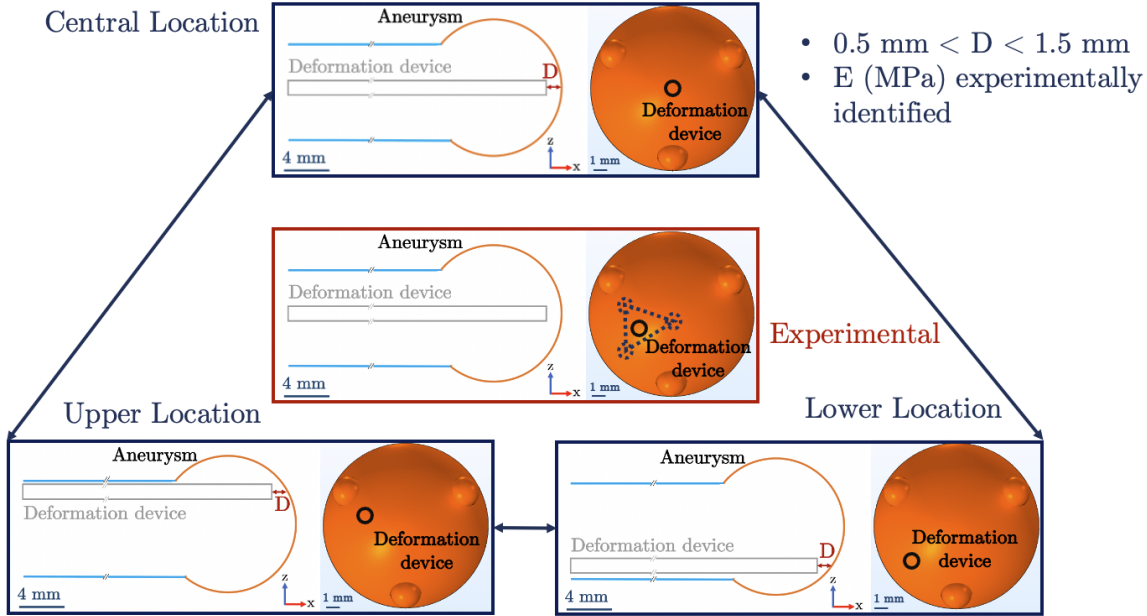


FIGURE 3.5 – DDP locations built numerically on COMSOL Multiphysics to encompass the experimental location identified with the Digital Image Correlation analysis.

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 3.6 : the Artery Body-Aneurysm (AB-A) thickness was $1000\text{-}400 \mu\text{m}$ with a Young's modulus of $0.70 \pm 0.04 \text{ MPa}$.

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 3.4 and 3.5. 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.

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

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 IM phantom artery.

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

TABLE 3.5 – 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.

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

on the DIC reference image.

Nevertheless, the $e_{FEA/DIC}$ (%) 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

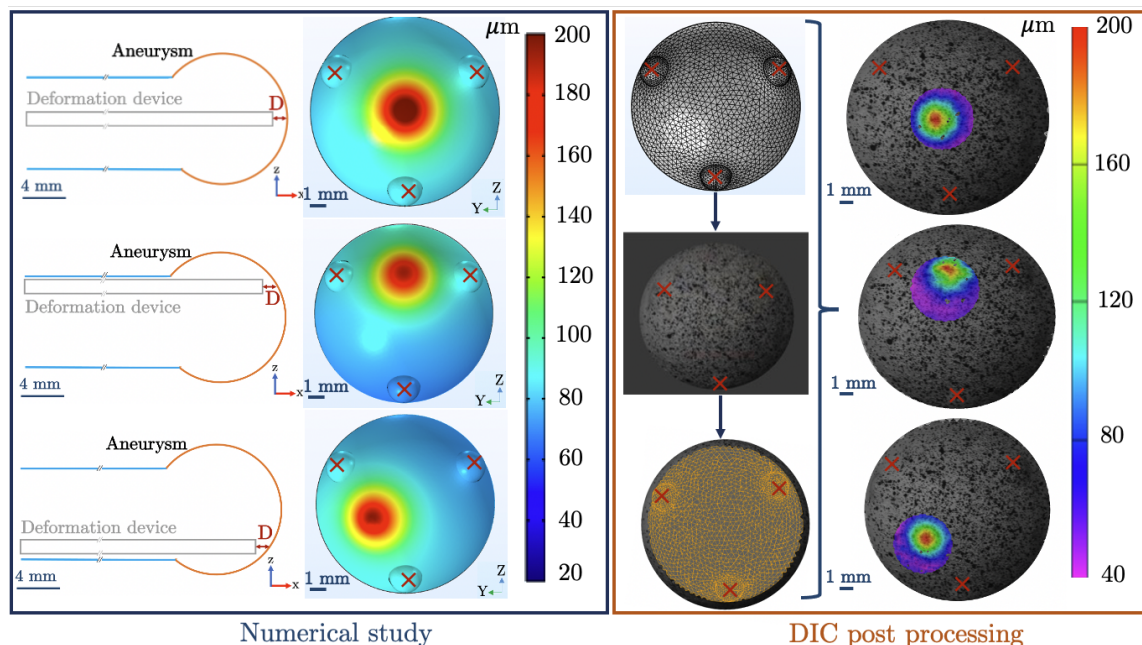


FIGURE 3.6 – Validation of the computational model based on the strain norm comparison with experimental results on the aneurysm ROI. Results associated with the device tests on an IM phantom artery. (Left) Displacement norm (μm) on the height of the aneurysm for several DDP locations studied numerically 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.

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.

3.2.3.2 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 3.7. 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 3.8 : this agreement validated the numerical model associated with this specific phantom artery in this experimental study.

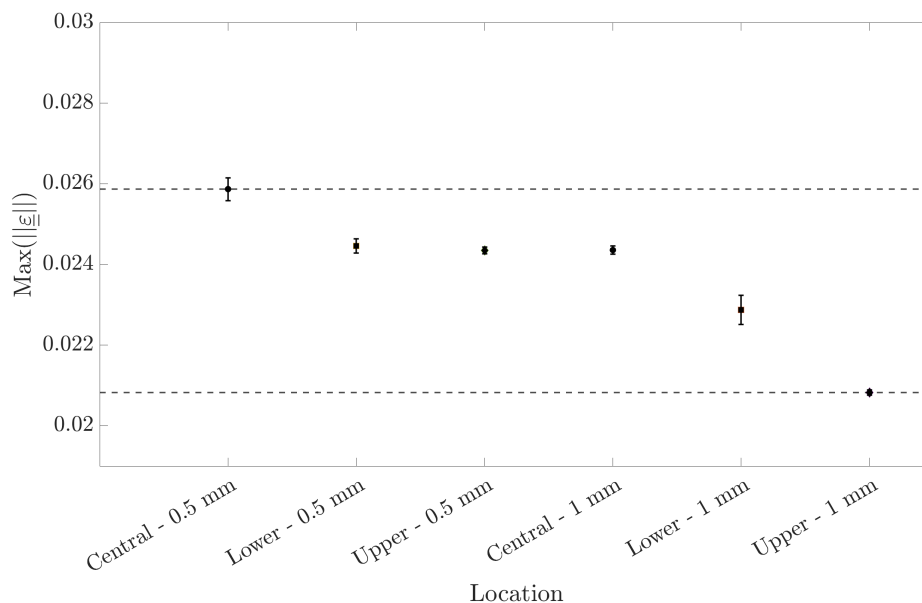


FIGURE 3.7 – Maximum value during the pulsation time of the strain tensor norm versus the DDP location - FEA/DIC results derived from the interpolation of the FEA mesh on the DIC reference image.

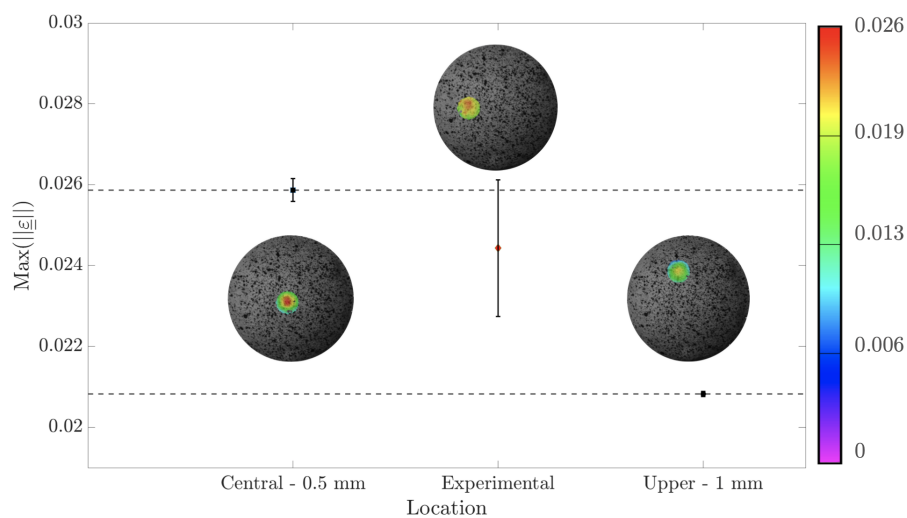


FIGURE 3.8 – Maximum value during the pulsation time of the strain tensor norm versus the DDP location - IM phantom artery validation procedure : AB-A thickness couple of 1000-400 μm and a Young's modulus of $0.70 \pm 0.04 \text{ MPa}$. Experimental DIC results included in the range of FEA/DIC results.

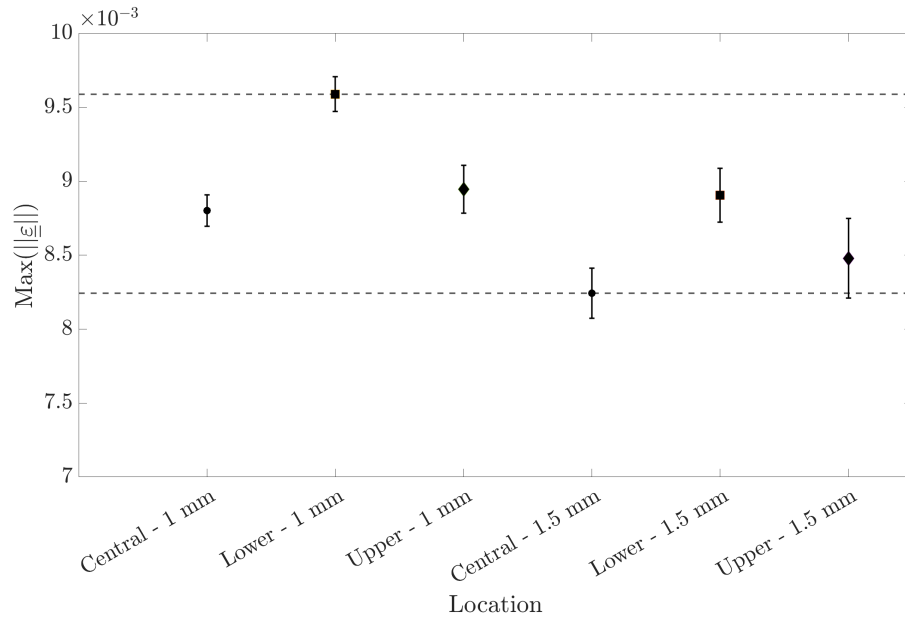


FIGURE 3.9 – Maximum value during the pulsation time of the strain tensor norm versus the DDP location - FEA/DIC results derived from the interpolation of the FEA mesh on the DIC reference image.

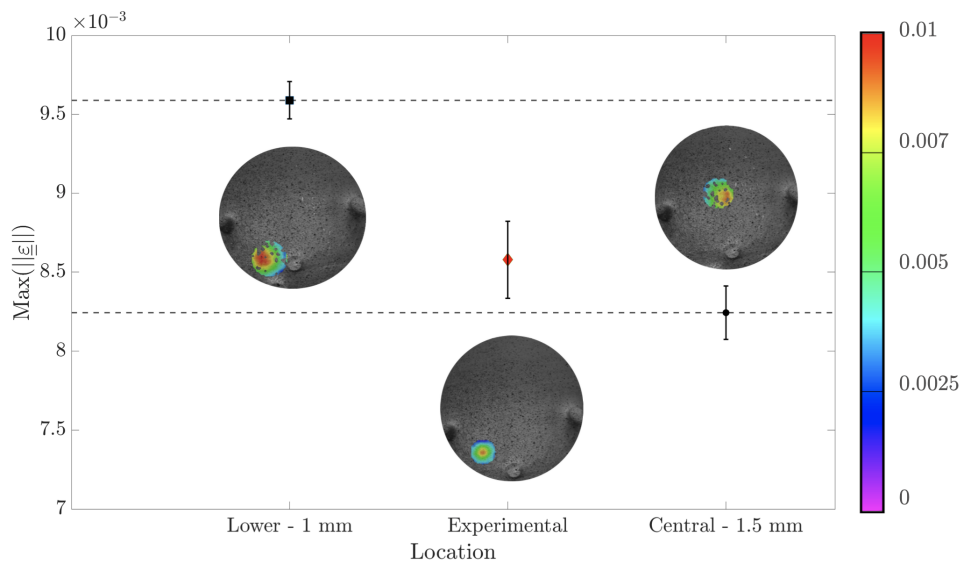


FIGURE 3.10 – Maximum value during the pulsation time of the strain tensor norm versus the DDP location - SLA phantom artery validation procedure : AB-A thickness couple of 600-400 μm and a Young's modulus of $1.57 \pm 0.16 \text{ MPa}$. Experimental DIC results included in the range of FEA/DIC results.

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 3.9. 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 3.10 : this agreement validated the numerical model associated with this specific phantom artery in this experimental study.

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.

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 (Lee *et al.*, 2013a; Torii *et al.*, 2008; Voß *et al.*, 2016; Bazilevs *et al.*, 2010; Valencia *et al.*, 2008b), 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 (Chi *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.

3.2.4 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 been 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.

3.3 Applications du modèle numérique

Le modèle numérique a été utilisé pour aider au dimensionnement et à la conception d'une artère fantôme reproduisant les caractéristiques *in vivo* d'un AI en termes d'épaisseur et de rigidité. Pour discriminer les techniques de fabrication entre elles, les normes des déplacements et du tenseur des déformations ont été analysées au centre de la zone d'impact du DDPAn (équations 3.1 et 3.2) et comparées par rapport à la résolution spatiale de la technique d'imagerie qui sera utilisée pour l'expérimentation *in vivo*.

3.3.1 Aide au dimensionnement des artères fantômes

3.3.1.1 Estimation du meilleur rapport épaisseur/rigidité locale à partir des techniques de fabrication additive

La fabrication additive 3D est la technique la plus utilisée pour créer des artères fantômes dans les études biomédicales et pré-chirurgicales (Chi *et al.*, 2019; Dias Resende *et al.*, 2021; Vallée *et al.*, 2021) : les techniques de fabrication additive 3D Polyjet et Stereolithography (SLA) ont été appliquées expérimentalement avec les matériaux propres à chaque technique (Stepniak *et al.*, 2020). Les objectifs étaient de voir si la présence du DDPAn influençait les déplacements et les déformations de chaque artère fantôme, et d'identifier une gamme de déplacements/déformations liée à la technique et au matériau afin de voir si cette gamme correspondait à la résolution ciblée (tableau 2.1). Expérimentalement, avec l'imprimante Formlabs SLA 3D et la résine élastique 50A, il a été possible d'atteindre un couple d'épaisseur CA-A de 600-600 μm et un module de Young de 1,57 MPa (Support, 2022). Avec l'imprimante 3D Polyjet Stratasys J850™ Digital Anatomy™ et le GelMatrix, il a été possible d'atteindre un couple d'épaisseur CA-A de 1500-1500 μm et un module de Young de 1 MPa (Tech-Labs, 2022) (tableau 2.2). L'étude numérique réalisée sur ces couples d'épaisseur couvre ces caractéristiques mécaniques. Les résultats de la norme du déplacement et de la norme de déformation dans la zone d'intérêt pour ces artères sont présentés sur la figure 3.11.

Pour les deux couples d'épaisseur **CA-A** (600-600 μm et 1500-1500 μm), il a été possible d'identifier une déformation de l'anévrisme due au **DDPAn** en plus de celle imposée par le Fluide 1. Les normes de déplacement/déformation les plus élevées ont été atteintes avec l'artère fantôme **SLA** par rapport à l'artère fantôme Polyjet. Pour un couple d'épaisseur **CA-A** de 1500-1500 μm , le module de Young devrait être d'environ 0,5 MPa (résultat numérique) pour avoir des normes de déplacement et de déformation équivalentes à celles de l'artère fantôme **SLA** (figure 3.11) : ce qui fût expérimentalement impossible à obtenir avec les techniques de fabrication additive à disposition. Pour atteindre les déplacements et les déformations les plus élevés dans la zone d'impact **DDPAn**/paroi anévrismale, il a fallu privilégier un couple d'épaisseur mince (600-600 μm) et donc l'imprimante 3D **SLA** de Formlabs et la résine élastique 50A.

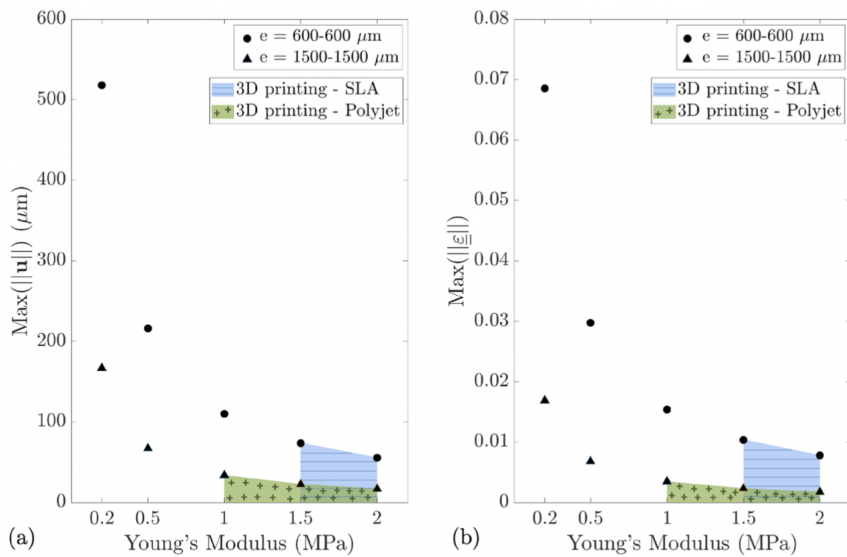


FIGURE 3.11 – (a) Norme des déplacements (μm) et (b) norme du tenseur des déformations pour une artère fantôme de 600-600 μm et 1500-1500 μm avec un module de Young variable (MPa) : pages associées aux techniques de fabrication additive 3D **SLA** et Polyjet.

3.3.1.2 Évaluation locale de l'épaisseur : avantages d'une fabrication par moulage par injection par rapport à une fabrication additive

Comme indiqué dans la section 3.3.1.1, les valeurs de module de Young des artères fantômes doivent être comprises entre 0,4 et 1,6 MPa afin d'être proches de la rigidité locale des artères intracrâniennes humaines. Dans l'étude expérimentale, avec le procédé

MI et le matériau Prevent Polyaddition Silicone FLUIDE FA5420N, il a été possible d'atteindre un module de Young d'environ $0,7 \text{ MPa}$ mais il était techniquement impossible d'assurer une épaisseur constante de la paroi de l'artère : il a donc été choisi de localiser l'épaisseur fine sur le sac anévrisimal et le couple d'épaisseur CA-A qui a pu être atteint était de $1500\text{-}400 \text{ }\mu\text{m}$. Avec l'imprimante 3D Formlabs SLA et la résine élastique 50A, il a été possible d'atteindre un couple d'épaisseur CA-A de $600\text{-}400 \text{ }\mu\text{m}$ et un module de Young de $1,57 \text{ MPa}$. Le modèle numérique a aidé au dimensionnement des artères fantômes en étudiant l'impact d'une localisation de l'épaisseur fine sur le sac anévrisimal. L'étude numérique a été réalisée sur des artères fantômes avec des couples d'épaisseur CA-A de $1500\text{-}400$ et $600\text{-}400 \text{ }\mu\text{m}$ et un module de Young compris entre $0,2 \text{ MPa}$ et 2 MPa . Ces valeurs de modules de Young et d'épaisseurs couvrent la plage des valeurs accessibles expérimentalement. Il était également pertinent de comparer numériquement l'artère fantôme de moulage par injection à une artère fantôme théorique, impossible à obtenir avec les techniques expérimentales utilisées. Cette artère théorique présentait un couple d'épaisseur CA-A de $600\text{-}400 \text{ }\mu\text{m}$ et un module de Young de $0,5 \text{ MPa}$, ce qui correspondrait à l'artère fantôme idéale, car similaires aux caractéristiques des artères natives. Les normes de déplacement et de déformation associées à chaque cas sont présentées sur la figure 3.12.

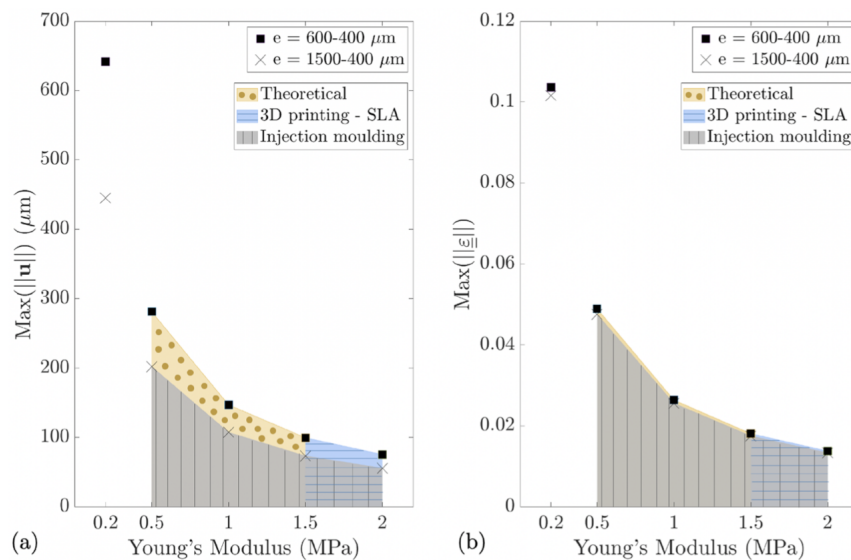


FIGURE 3.12 – (a) Norme des déplacements (μm) et (b) norme du tenseur des déformations pour une artère fantôme de $600\text{-}400 \text{ }\mu\text{m}$ et $1500\text{-}400 \text{ }\mu\text{m}$ avec un module de Young variable (MPa) : évaluation locale de l'épaisseur de la paroi anévrismale.

Concernant l'artère **MI**, la déformation de la zone anévrismale due au **DDPAn** en plus de l'écoulement principal était quantifiable, avec une norme de déplacement maximale d'environ $200 \mu\text{m}$ au centre de la zone sollicitée. Des normes de déplacement et de déformation plus importantes ont été observées sur l'artère **MI** que pour l'artère **SLA** (figure 3.12). En ce qui concerne les résultats de la norme du déplacement, la norme du déplacement au centre de la zone d'impact pour l'artère fantôme théorique était bien plus élevée que pour l'artère fantôme **MI** et n'était pas comparable (figure 3.12a). Néanmoins, en ce qui concerne les résultats de la norme de déformation, la norme de déformation pour l'artère fantôme théorique au centre de la zone d'impact était similaire à celle de l'artère **MI**, avec des différences de 2,8 % entre les normes de déformation associées (figure 3.12b). Les plages de normes de déplacement et de déformation pour les épaisseurs atteignables avec les techniques de fabrication additive 3D Formlabs **SLA** ou Polyjet et le **MI** avec le module de Young associé sont résumées dans la figure 3.13. Les normes de déplacement (figure 3.13a) et de déformation (figure 3.13b) les plus élevées ont été atteintes dans la plage couverte par l'artère **MI**.

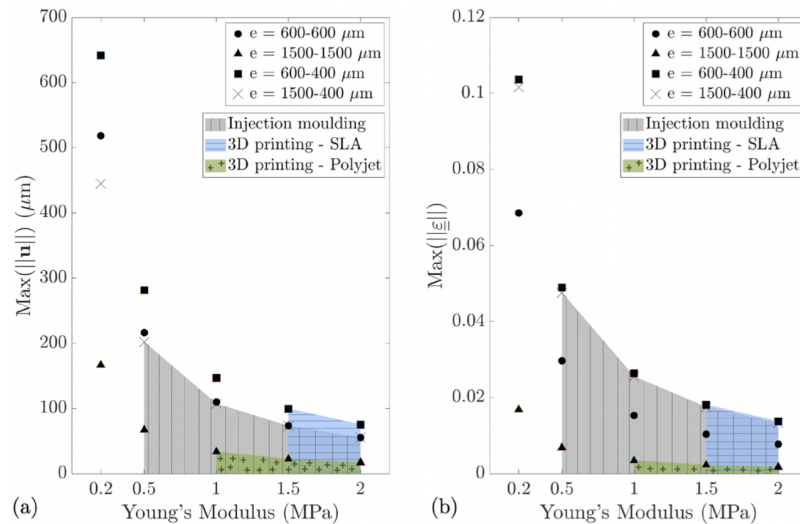
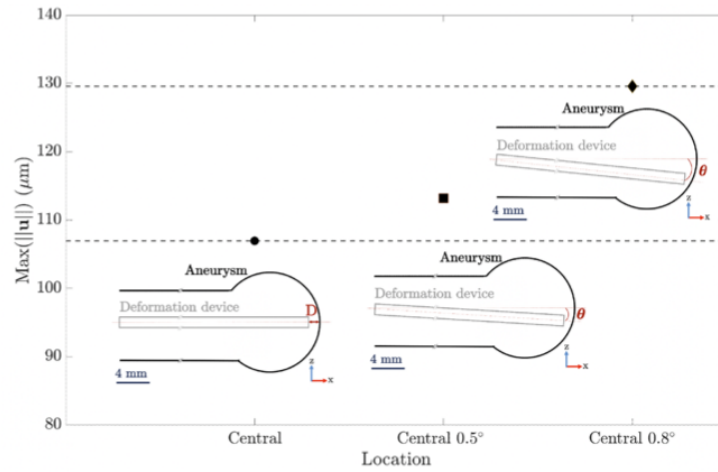


FIGURE 3.13 – (a) Norme des déplacements (μm) et (b) norme du tenseur des déformations des artères fantômes réalisables par les techniques de fabrication additive **SLA** et Polyjet et par **MI**.

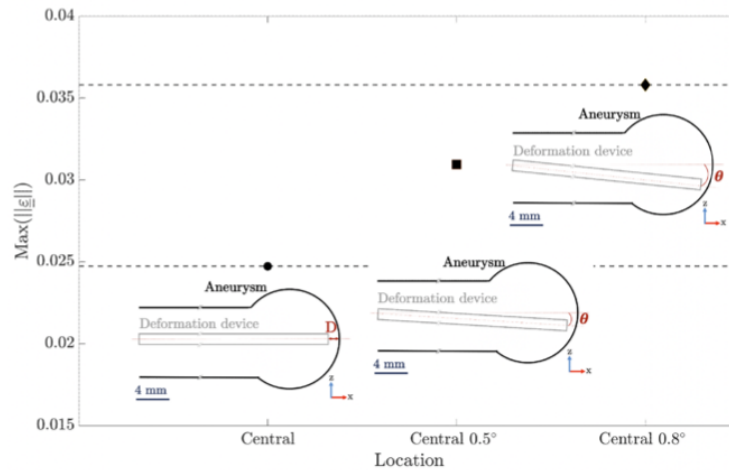
3.3.2 Aide à l'encadrement des incertitudes expérimentales

En raison de la flexibilité du **DDPAn** et de la non transparence des artères fantômes, il est complexe de reproduire et d'identifier avec précision la position expérimentale

du **DDPAn**. Dans ce contexte, plusieurs positions du **DDPAn** par rapport à la paroi anévrismale ont été envisagées numériquement pour quantifier l'impact de la position du **DDPAn** sur les déplacements et les déformations induits. L'étude a été réalisée au centre de la zone d'impact. La norme des déplacements en fonction de l'angle du **DDPAn** par rapport à la normale passant par le centre de la sphère anévrismale pour une position centrale du **DDPAn** est illustrée sur la figure 3.14a; la norme du tenseur des déformations pour les mêmes positions est illustrée sur la figure 3.14b.

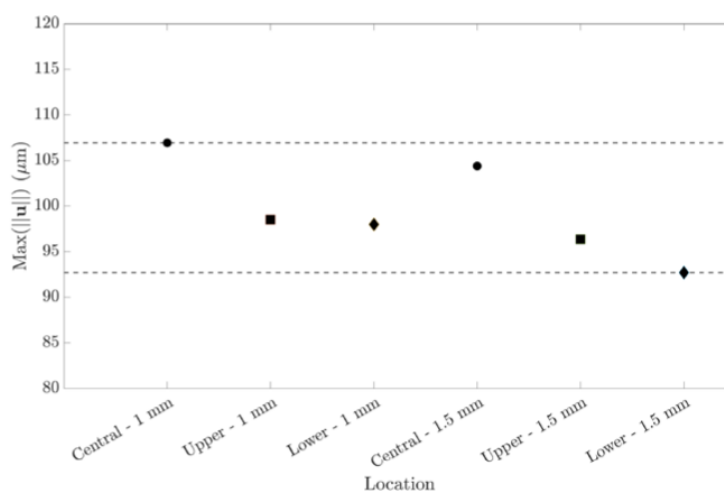
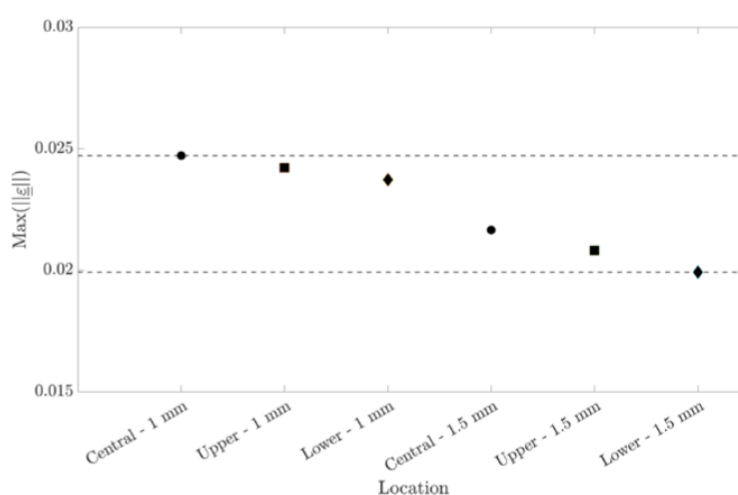


(a) Total displacement (μm) versus deformation device angle.



(b) Strain tensor norm versus deformation device angle.

FIGURE 3.14 – Déplacements (μm) et norme du tenseur des déformations de la paroi artérielle pour un couple d'épaisseur **CA-A** de 600-400 μm et un module de Young $E = 1,5 \text{ MPa}$ en fonction de l'angle du **DDPAn** par rapport à la normale passant par le centre de la sphère anévrismale.

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

(b) Strain tensor norm versus deformation device location.

FIGURE 3.15 – Déplacements (μm) et norme du tenseur des déformations de la paroi artérielle pour un couple d'épaisseur CA-A de 600-400 μm et un module de Young $E = 1,5 \text{ MPa}$ en fonction de la position du DDPAn.

Pour chaque position du DDPAn, les mêmes paramètres de l'artère ont été considérés avec un couple d'épaisseur CA-A de 600-400 μm et un module de Young $E = 1,57 \text{ MPa}$: ces paramètres étaient liés à l'artère fantôme SLA mais pouvaient être étendus aux autres artères fantômes. Pour une longueur de DDPAn identique insérée dans l'artère/anévrisme, la valeur du déplacement était comprise entre 108 μm pour une position centrale avec un angle de 0° et près de 130 μm avec un angle de $0,8^\circ$. La même tendance a été observée avec la norme du tenseur de déformation avec une valeur minimale de 2,5 % pour une position centrale avec un angle de 0° et une valeur

maximale de 3,6 % avec un angle de $0,8^\circ$. Pour une longueur de **DDPAn** identique insérée dans l'artère/anévrisme, il a ainsi été possible de quantifier l'influence de cet angle sur la charge mécanique de la paroi de l'anévrisme.

Pour les positions inférieure et supérieure du **DDPAn**, la norme des déplacements engendrée par le **DDPAn** est présentée sur la figure 3.15a; la norme du tenseur des déformations pour les mêmes positions est présentée sur la figure 3.15b. Pour chaque position, deux distances entre la sortie du **DDPAn** et la paroi artérielle ont été considérées : 1 mm et 1,5 mm. La figure 3.16 condense les résultats de la norme du tenseur des déformations pour chaque position pour $D = 1 \text{ mm}$.

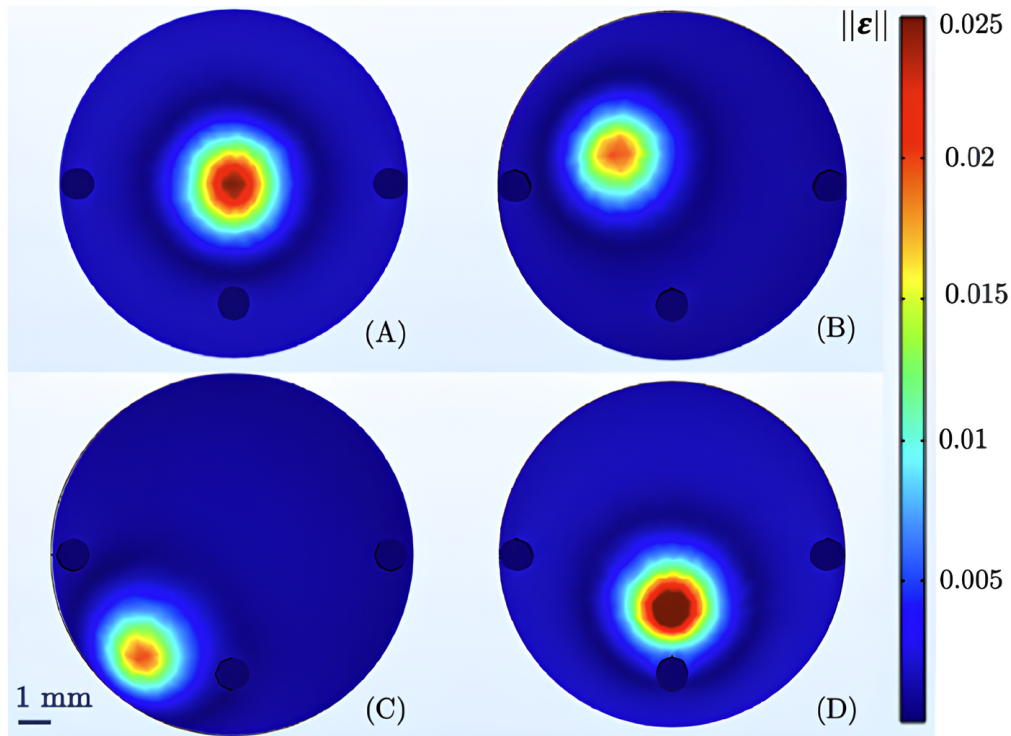


FIGURE 3.16 – Norme du tenseur des déformations en fonction de la position du **DDPAn** pour un module de Young de $E = 1,57 \text{ MPa}$, $D = 1 \text{ mm}$ et $\theta = 0,5^\circ$. (A) Position centrale (B) position supérieure (C) position inférieure (D) position centrale avec angle.

Pour les 8 modèles considérés, la valeur maximale de déplacement au centre de la zone d'impact était de $108 \mu\text{m}$ et la valeur minimale de $93 \mu\text{m}$. La norme maximale du tenseur des déformations dans les mêmes conditions était de 2,5 % et le minimum de 2 %. Ces simulations ont permis de définir des limites de confiance pour chaque analyse

expérimentale. Elles ont également montré que les déplacements et les déformations étaient plus faibles pour les emplacements supérieur et inférieur que pour l'emplacement central pour des distances de 1 mm et 1,5 mm par rapport à la paroi anévrismale. Les déplacements et les déformations de la paroi anévrismale étaient plus élevés lorsque le **DDPAn** restait normal à la paroi anévrismale.

3.4 Effets d'échelle et influence de l'épaisseur sur les déformations de la paroi de l'anévrisme

Dans cette partie, il est proposé de s'intéresser à l'effet de l'échelle du fantôme *in vitro* sur les déformations engendrées par le **DDPAn** contre la paroi anévrismale. L'objectif est de maintenir le même **AR** pour les artères fantômes, tout en appliquant une modification de l'échelle sur les autres dimensions. Les échelles testées ont été les suivantes : 1 : 1, 2 : 3 et 1 : 2.

Les artères fantômes ont été confectionnées en utilisant la technique de fabrication **SLA** et l'imprimante 3D Formlabs Form 2 ainsi que la résine Elastic 50A. Il a été possible d'obtenir un module d'Young de $1,57 \pm 0,16$ MPa (tableau 2.2). Cette rigidité se situe dans la fourchette supérieure des valeurs représentant l'artère cible (tableau 2.1). Une fine combinaison d'épaisseur entre le corps de l'artère et l'anévrisme (**CA-A**) de 600-400 μm a été obtenue, ce qui est du même ordre de grandeur que ce qui est observé sur le tissu vasculaire humain. La technique **SLA** offre des possibilités en termes d'épaisseur que les deux autres techniques n'offrent pas, ce qui justifie son utilisation pour cette analyse.

Lorsque l'épaisseur reste constante, les déformations restent généralement similaires, sauf pour les valeurs à l'échelle 1 : 2 en raison de la distorsion potentielle due au processus d'impression (figure 3.17a)). Pour l'échelle 1 : 2, la petite taille de l'anévrisme et la couche de 100 μm d'épaisseur de la résine peuvent entraîner des incohérences au niveau de l'épaisseur. Cependant, lorsque l'épaisseur est combinée aux effets d'échelle, les déformations augmentent à mesure que l'épaisseur diminue (figure 3.17b)).

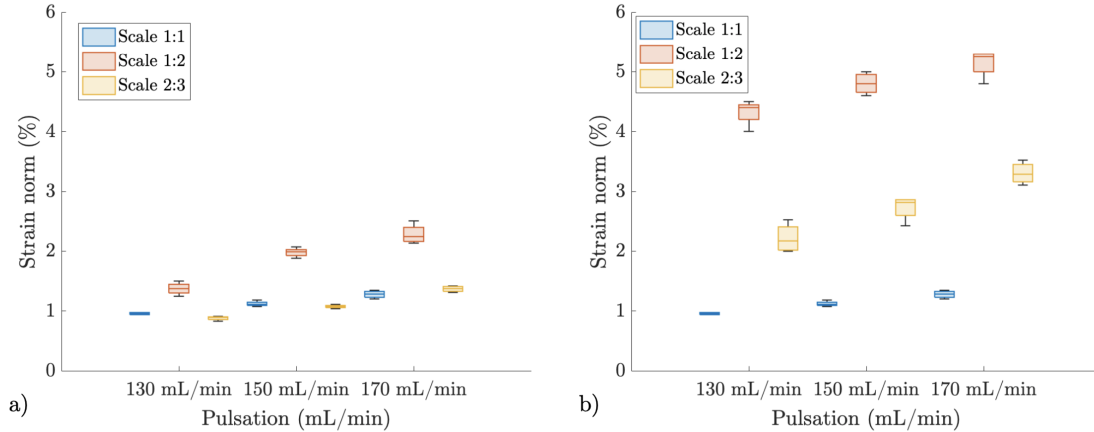


FIGURE 3.17 – Analyse de l’effet d’échelle : comparaison entre (a) une épaisseur fixe et (b) une épaisseur variable avec des pulsations variant entre 130, 150 et 170 mL/min pour différentes échelles (1 : 1, 2 : 3 et 1 : 2).

Cela correspond à ce qui a été mis en valeur dans la section 3.3.1.2, soulignant l’importance de l’épaisseur pour prédire le risque de rupture des AI (Raviol *et al.*, 2023). Les parois plus minces peuvent subir des déformations plus élevées, ce qui augmente le risque de rupture. L’épaisseur de la paroi de l’anévrisme est donc essentielle pour évaluer le risque de rupture et concevoir des mesures de prévention et de traitement. De plus, le fait de passer d’une échelle 1 : 1 (surdimensionnée) à 1 : 2 (similaire aux dimensions des artères cérébrales humaines) ne modifie pas les déformations engendrées par le DDPAn sur la paroi anévrismale et justifie le choix de la surdimension des artères fantômes pour les autres études *in vitro*.

3.5 Synthèse du chapitre et perspectives

Ce chapitre a permis de mettre en évidence l’importance du lien expérimental/numérique afin d’optimiser les aspects expérimentaux, notamment l’aide au dimensionnement des artères fantômes ainsi que l’encadrement des résultats expérimentaux au regard de certaines incertitudes inhérentes au DDPAn.

Dans un premier temps, le modèle numérique créé en parallèle du banc expérimental devait être validé. Une méthode originale a permis de comparer efficacement les déplacements et déformations numériques et expérimentales. Cette procédure a été répétée avec succès sur des artères fantômes fabriquées par différents procédés. Ces

développements ont enrichi l'état de l'art en introduisant une nouvelle méthode de comparaison des résultats fournis par deux logiciels : COMSOL Multiphysics et MatchID.

Dans un second temps, le modèle numérique a été une aide au dimensionnement des artères fantômes, notamment concernant le choix de la méthode de conception optimale. En effet, aucune des techniques de fabrication explorées ne permet d'atteindre l'artère fantôme cible dans son intégralité. Le modèle numérique a donc permis une analyse discriminante des techniques, afin d'obtenir le meilleur compromis en termes d'épaisseur et de rigidité locale pour les artères fantômes. Pour rappel, la problématique principale associée au **DDPAn** est d'atteindre une déformation suffisamment importante pour être observable par les caméras de stéréocorrélation et quantifiable au **SPCCT** qui est la technique d'imagerie qui sera utilisée pour l'expérimentation animale *in vivo*. Ce critère de détectabilité fait office de valeur seuil pour les déplacements associés aux parois des **AI**.

Deux résultats primordiaux concernant la fabrication des artères fantômes ont été mis en lumière dans ce chapitre :

- favoriser une épaisseur biofidèle plutôt qu'un module de Young biofidèle est préférable (**SLA** vs Polyjet).
- fabriquer une artère fantôme qui possède une épaisseur biofidèle localisée au niveau de l'**AI** est suffisant.

Ceci a permis de justifier le choix de la technique du **MI**.

De plus, le modèle numérique lors de cette étude a permis la prise en compte de certaines incertitudes de mesures liées aux essais expérimentaux comme la distance considérée du **DDPAn** par rapport à la paroi anévrismale, ou encore l'angle d'inclinaison de ce dernier. Ce modèle numérique est donc indissociable des essais expérimentaux *in vitro* et permettra à l'avenir d'améliorer la conception du banc d'essai expérimental en modifiant le **DDPAn** afin de pouvoir répondre aux limitations actuelles.

Enfin, concernant les effets d'échelles, un des résultats majeurs de l'étude sur les effets d'échelle est que l'épaisseur de la paroi anévrismale a un impact significatif sur les déformations induites par le **DDPAn**. Une paroi plus épaisse tend à mieux résister aux forces mécaniques, réduisant ainsi le risque de rupture. Ce point a déjà été mis en lumière numériquement dans le chapitre 3 et vient d'être confirmé expérimentalement.

Les perspectives découlant des résultats associés à la validation du modèle numérique

sont variées et prometteuses. En particulier, la possibilité de modifier certains paramètres déterminants dans le risque de rupture des **AI** offre des opportunités pour étendre notre compréhension des interactions du **DDPAn** et de la paroi anévrismale. Par exemple, en ajustant la forme ou les dimensions de l'**AI** simulé, nous pourrions analyser la manière dont ces variations influencent la réponse de la paroi anévrismale après sollicitation par le **DDPAn**. Concernant les perspectives, les méthodes de fabrication implémentées dans ce projet représentent une première étape significative vers l'accomplissement des objectifs précédemment établis. Le processus de **MI** est identifié comme particulièrement prometteur en raison de sa capacité à produire des artères fantômes présentant des propriétés de rigidité similaires à celles des artères humaines. Toutefois, l'application de cette technique à des formes patient-spécifiques peut présenter des contraintes de fabrication importantes. Parallèlement, l'utilisation d'une technique de fabrication additive comme la **SLA** offre la possibilité de fabriquer des structures complexes avec des dimensions réduites, mais se distingue par des caractéristiques mécaniques, notamment un module de Young élevé, surpassant souvent ce qui est rapporté dans la littérature (Chi *et al.*, 2019). Certaines de ces problématiques seront approfondies dans le chapitre 4, notamment concernant les paramètres géométriques à prendre en compte pour la prédiction du risque de rupture.

CHAPITRE 4

Analyse de facteurs géométriques et mécaniques dans le risque de rupture des anévrismes intracrâniens non rompus

Sommaire

4.1	Facteurs influençant le risque de rupture des anévrismes intracrâniens	113
4.1.1	Aspect géométrique : aspect ratio	113
4.1.2	Aspect mécanique : rigidifications locales	114
4.2	Effect of the aspect ratio and the mechanical heterogeneities of the vascular wall in predicting the rupture risk of intracranial aneurysms : experimental investigation on phantom arteries (<i>en review</i>)	116
4.3	Introduction	118
4.4	Materials & Method	120
4.4.1	Experimental set-up	120
4.4.2	The Deformation Device Prototype	121
4.4.3	Digital Image Correlation system	122
4.4.4	Phantom arteries	124
4.4.4.1	Phantom arteries printed by dynamic moulding	125
4.4.4.2	Phantom arteries produced by injection moulding	125
4.4.5	Statistical analysis	126
4.5	Results & Discussion	126
4.5.1	Effect of the aspect ratio onto the strain of the aneurysm wall generated by the DDP in dynamic moulding phantom arteries	126

4.5.1.1	Effect of the Deformation Device Prototype insertion	127
4.5.1.2	Effect of the Deformation Device Prototype pulsation	127
4.5.2	Comparison between Digital Image Correlation estimated pressure, experimental measured pressure and calculated pressure applied on aneurysm wall	130
4.5.3	Influence of heterogeneity on strains induced by the DDP on the aneurysm wall	135
4.6	Conclusion	138
4.7	Synthèse du chapitre et perspectives	139

Au-delà des études expérimentales de conception du **DDPAn** menées dans des conditions simplifiées, il est crucial d'étudier l'influence de certains paramètres identifiés dans la littérature comme prédominants dans le risque de rupture des **AI**. Les paramètres identifiés dans la littérature comme étant influent sur le risque de rupture des **AI** non rompus, nous proposons de nous limiter à l'étude de l'**AR** et aux cas d'hétérogénéités mécaniques locales de la paroi anévrismale (qui peuvent être observées lors de la calcification du tissu vasculaire au niveau du sac anévrisimal).

Dans cette perspective, ce chapitre présente plusieurs études expérimentales menées sur différentes artères fantômes. Les analyses portent indépendamment sur les facteurs suivants :

- Aspect ratio : étude de l'influence de l'**AR** sur les déformations engendrées par le **DDPAn**.
- Hétérogénéités mécaniques locales : investigation des conséquences des calcifications sur la visualisation des déformations engendrées par le **DDPAn** sur la paroi anévrismale et sur l'état de contrainte associé.

Les résultats de ces deux points seront présentés sous la forme d'un article.

Cette démarche pourrait trouver une application dans l'amélioration des modèles prédictifs et des critères de sélection pour des interventions thérapeutiques plus efficaces et personnalisées.

4.1 Facteurs influençant le risque de rupture des anévrismes intracrâniens

Cette section se propose d'examiner en détail le rôle de l'AR et celui des hétérogénéités mécaniques en tant que facteurs influençant la rupture des AI.

4.1.1 Aspect géométrique : aspect ratio

Comme précisé en section 1.2.3.2, l'AR désigne le rapport entre la hauteur de l'AI et la largeur du collet de l'AI. Une étude récente de Kleinloog et al. (Kleinloog *et al.*, 2018), a permis de mettre en lumière une multitude de facteurs de risque de rupture potentiels, parmi lesquels l'AR émerge comme un élément crucial.

Dans l'étude de Nader et al. (Nader-Sepahi *et al.*, 2004), 75 patients atteints d'anévrismes multiples et d'HSA ont été étudiés. Au total, 182 anévrismes ont été identifiés, dont 75 rompus et 107 non rompus. L'AR moyen était de $2,7 \pm 1,3$ pour les anévrismes rompus et de $1,8 \pm 0,8$ pour les anévrismes non rompus. La différence entre les deux groupes était statistiquement significative ($P < 0,001$). Il est important de noter que la différence entre la profondeur moyenne des anévrismes dans les groupes rompus ($7,7 \pm 4,9$ mm) et non rompus ($5,1 \pm 4,5$ mm) était également statistiquement significative ($P < 0,001$). Parmi les anévrismes rompus, 75 % avaient un diamètre inférieur à 10 mm, et 62 % parmi ces anévrismes, avaient un AR supérieur à 1,6. En revanche, plus de 80 % du nombre total d'anévrismes rompus avaient un AR supérieur à 1,6. Cependant, il en était de même pour un peu plus de 50 % des anévrismes non rompus pour lesquels l'AR moyen était de 1,8. Il est important de noter que chez 79 % des patients présentant des anévrismes multiples, l'anévrisme ayant l'AR le plus élevé s'est rompu.

Enfin, une dernière étude de Backes et al. (Backes *et al.*, 2014), montre que le plus grand anévrisme n'avait pas rompu chez 36 (29 %) des 124 patients inclus avec 302 anévrismes. L'odds ratio pour un $AR \geq 1,3$ était de 3,3 (intervalles de confiance à 95% [1,3-8,4]) et l'odds ratio pour une forme irrégulière était de 3,0 (intervalles de confiance à 95 % [1,0-8,8]), tous deux après ajustement pour la taille et la localisation de l'anévrisme.

En fonction de ces différentes études, l'AR et, par conséquent, la taille du collet semble nécessaire à étudier lorsque l'on s'intéresse à la rupture des AI. C'est pourquoi ce

chapitre se penchera sur ce sujet, en particulier sur l'effet que la taille du collet peut avoir sur l'utilisation et le développement du **DDPAn** en *in vitro*.

4.1.2 Aspect mécanique : rigidifications locales

Parallèlement, un autre facteur a été exploré lors des études *in vitro* : l'hétérogénéité mécanique, qui joue également un rôle prédominant dans le potentiel risque de rupture d'un **AI** (Stary, 2000). On sait maintenant que la calcification vasculaire résulte d'au moins deux processus pathologiques différents, qui entraînent différents types de modifications de la paroi (Demer et Tintut, 2014). Le processus le plus étudié est une pathologie athéroscléreuse lente, due à l'inflammation de l'intima avec des réserves de lipides associées (Stary, 2000) et le second est un processus non athéroscléreuse dépendant des phosphates, de minéralisation rapide dans la media (Lanzer *et al.*, 2014; Amann, 2008; O'Neill *et al.*, 2015). Malgré ces progrès dans la compréhension des pathologies de calcification vasculaire et la reconnaissance de leur importance dans la modification de la mécanique de la paroi, le rôle de la calcification dans la rupture de l'**AI** n'a reçu qu'une attention limitée (Investigators, 2012; Nyström, 1970; Bhatia *et al.*, 2011).

Dans l'étude de Gade et al (Gade *et al.*, 2019), les auteurs ont prélevé 65 échantillons de 65 **AI** (48 non rompus, 17 rompus) en périopératoire. La calcification et les dépôts lipidiques ont été analysés de manière non destructive à l'aide de la tomographie à rayons X haute résolution (0,35 μm). Il s'agit de la première étude utilisant la tomographie à rayons X haute résolution pour analyser la calcification dans les **AI** humains. Elle a révélé une prévalence de calcification nettement plus élevée (78 %) que celle rapportée précédemment par les scanners cliniques. Trois catégories de calcification dans les **AI** ont été observées :

- calcification uniquement, sans réserves lipidiques (20/51, 39 %).
- calcification et réserves lipidiques, non colocalisés (19/51, 37 %).
- calcification colocalisée avec des réserves lipidiques (12/51, 24 %).

Alors que la calcification de type athérosclérotique induite par l'inflammation a déjà été étudiée dans les **AI**, cette étude est la première à démontrer un second mécanisme de calcification dans les **AI** avec des caractéristiques similaires à la calcification non inflammatoire dans les artères extracrâniennes. Contrairement aux **AI** non rompus, les **AI** rompus présentaient une fraction de calcification significativement plus faible et ne

contenaient que des micro et méso-calcifications non athérosclérotiques.

Fortunato et al (Fortunato *et al.*, 2021), ont étudié en détail l'influence des calcifications sur le risque de rupture des **AI**. L'objectif principal était de quantifier l'effet mécanique d'une macro-calcification avec une région de calcification avoisinante (Near Calcification Region, **NCR**) aux propriétés mécaniques variables sur le comportement de rupture du tissu anévrisimal. Un modèle éléments finis a été utilisé pour simuler le comportement avant et pendant la rupture d'un spécimen de tissu cérébral humain, modélisé comme un composite contenant une macro-calcification et une **NCR** environnante, intégrée dans un composite matriciel fibreux. Les données provenant de plusieurs modalités d'imagerie ont été combinées pour quantifier l'organisation du collagène dans la paroi anévrismale et la géométrie de la calcification (figure 4.1).

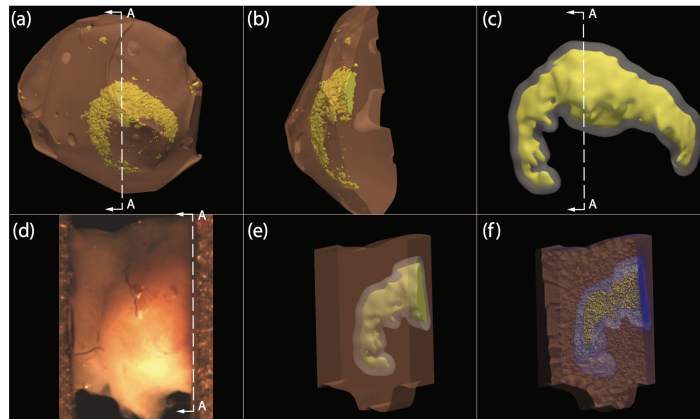


FIGURE 4.1 – (a) Maillages de surface du tissu du dôme de l'anévrisme cérébral et de la calcification créés à partir du protocole de micro-TDM 3D, (b) coupe transversale du dôme de l'anévrisme et maillages de surface de la calcification, (c) maillage de surface de la calcification lissée en jaune, et surface décalée qui modélise la limite de la région de calcification proche (**NCR**) en gris, (d) échantillon expérimental de tissu uniaxial dans une configuration de charge nulle, (e) modèle solide opaque de l'échantillon illustrant la calcification interne en jaune et la région de quasi-calcification entourant la calcification, (f) image de la section transversale du maillage 3D par éléments finis de l'échantillon uniaxial *in situ*.

Un modèle paramétrique utilisant le modèle calibré a été utilisé pour explorer l'impact des propriétés de la **NCR** sur la rupture du tissu. Comparé au tissu sans calcification, la contrainte maximale a été réduite de 82 % et 49 % pour un module de Young faible (représentant une réserve lipidique) et un module de Young élevé (simulant une augmentation de la taille de la calcification) de la **NCR**, respectivement. Le processus de

rupture dépendait fortement des propriétés de la NCR, les réserves lipidiques atténuant l'apparition de la rupture complète. Lorsque la NCR était calcifiée, l'échantillon pouvait supporter une contrainte globale plus élevée, cependant, le processus de rupture était abrupt avec une rupture presque simultanée des fibres chargées. Cela démontre bien que la rupture du tissu vasculaire calcifié est fortement influencée par la structure de la paroi anévrismale à proximité de la calcification. La modélisation de la rupture dans les tissus mous fibreux peut être utilisée pour comprendre comment les changements pathologiques impactent le processus de rupture du tissu, avec des implications cliniques potentiellement importantes.

4.2 Effect of the aspect ratio and the mechanical heterogeneities of the vascular wall in predicting the rupture risk of intracranial aneurysms : experimental investigation on phantom arteries (*en review*)

Auteurs : Guillaume Plet^a, Jolan Raviol^a, Alix Lopez^d, Edwin-Joffrey Courtial^c, Hélène Magoaric^a, Cyril Pailler-Mattei^{a,b}

Institutions :

a : Laboratoire de Tribologie et Dynamique des Systèmes, Université de Lyon, École Centrale de Lyon, CNRS UMR 5513, France.

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

c : 3d.FAB, Univ Lyon, Université Lyon 1, CNRS, INSA, CPE-Lyon, ICBMS, UMR 5246, France.

d : 3Deus Dynamics, 466 rue des Mercières, 69140 Rillieux-La-Pape, France.

Journal : Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials.

Abstract

The management of unruptured intracranial aneurysms (UIA) involves assessing the risk of rupture, which requires a thorough understanding of risk factors such as the geometric characteristics of the neck (neck size) or local structural heterogeneities. This study explores the impact of neck size on the rupture risk of the aneurysmal sac and examines how local heterogeneities, such as calcifications or variations in tissue composition, influence the mechanical response of the wall of a saccular aneurysm during the insertion of an innovative arterial wall deformation device (DDP). The results reveal that high aspect ratios (AR) are associated with increased hemodynamic stress, thereby raising the risk of rupture. Additionally, this study provides valuable insights into the complex relationship between tissue heterogeneity, especially calcifications, and the mechanical response of aneurysm walls to mechanical stimuli. It appears that local heterogeneities weaken the integrity of the arterial wall, thus increasing the potential for rupture. Finally, although the DDP is not intended to treat intracranial aneurysms (IA), it could prove to be a relevant tool for deepening the understanding of their rupture mechanisms.

4.3 Introduction

An Intracranial Aneurysm (IA) denotes an irreversible and structural deformation of the cerebral artery wall, presenting a matter of considerable public health concern. Globally, the estimated prevalence of IA in the population is reported to range between 2 % and 5 % (Rinkel *et al.*, 1998; Vlak *et al.*, 2011), with an annual rupture risk varying from 1 % to 4 % for affected individuals (Kassell *et al.*, 1990; Eskesen *et al.*, 1987; Rosenørn *et al.*, 1987). Subarachnoid hemorrhage resulting from IA rupture carries a mortality rate of 30-40 % (Van Gijn *et al.*, 2007). Survivors may encounter functional dependence in 1 in 5 cases, along with psychological and neurological complications upon regaining independence (Williams et Brown Jr, 2013; Nieuwkamp *et al.*, 2009; Brown et Broderick, 2014; Molyneux, 2002). Unruptured Intracranial Aneurysms (UIAs) are typically incidentally discovered through routine examinations. Upon detection of an UIA, clinicians are tasked with assessing and predicting the potential risk of rupture and determining the optimal management and treatment approach. This decision-making process relies on various morphological criteria such as size, shape, and location of the UIA (Forget Jr *et al.*, 2001; Beck *et al.*, 2006; Wiebers *et al.*, 1987; Wiebers *et al.*, 1981), as well as epidemiological criteria (Torii *et al.*, 2007b; Asano *et al.*, 2012; Qin et Crews, 2012). These criteria are amalgamated to generate scores, such as the PHASES score (Greving *et al.*, 2014) or UIATS score (Etminan *et al.*, 2015), which guide clinicians in deciding whether to pursue treatment (either endovascular or surgical) or opt for a conservative approach. It is imperative to note that both endovascular and surgical treatments are invasive and carry the risk of operative or post-operative complications (Molyneux, 2002; Proust *et al.*, 2005; Spelle et Pierot, 2008). Notably, there is a lack of a global consensus among clinicians regarding the optimal management strategy for UIAs (Decq *et al.*, 2005). Furthermore, conventional scoring systems fail to provide insights into the mechanical quality of the aneurysmal wall, a fundamental parameter in assessing the risk of rupture for an UIA (Sanchez *et al.*, 2013). Numerous studies have explored intracranial aneurysms, primarily focusing on their formation, development, and mechanisms leading to rupture (Texakalidis *et al.*, 2019). A significant number of these studies adopts a numerical approach, examining the intricate relationship between fluid-structure interactions and the likelihood of aneurysm rupture (Torii *et al.*, 2006; Torii *et al.*, 2007a; Torii *et al.*, 2009). These analyses also investigate the impact of various parameters, such as size ratio, aspect ratio, and area ratio, on the risk of aneurysm rupture (Hassan *et al.*,

2005). In addition to numerical studies, there have been *ex vivo* experimental studies aimed at characterising the rheological behaviour of aneurysmal tissue samples. These investigations use techniques such as uniaxial tensile tests (Brunel *et al.*, 2018), biaxial tensile tests (Sanchez, 2012), and indentation tests (Signorelli *et al.*, 2018). While these experimental studies offer quantitative insights into the mechanical properties of ruptured aneurysm walls, not all of them encompass patient-specific mechanical properties of unruptured intracranial aneurysms (UIAs). Moreover, numerical and experimental studies largely overlook the natural state of stress in aneurysmal tissue, which significantly influences vascular tissue's mechanical behaviour.

In this context, an innovative *in situ* arterial wall deformation prototype (DDP) has been developed (Raviol *et al.*, 2024c). It allows the application of non-destructive pressure on the aneurysmal sac wall and, when coupled with an imaging device, measures the resulting wall deformation. This prototype is still in the calibration/validation phase and is being tested on phantom arteries with different geometries and mechanical properties. In this work, we first propose to evaluate the effect of the DDP on the vascular wall of phantom arteries, based on one of the geometric parameters considered to be a key factor in assessing the rupture risk of unruptured intracranial aneurysms : the aspect ratio (AR) (Nader-Sepahi *et al.*, 2004; Kleinloog *et al.*, 2018). The AR is defined as the ratio between the maximum height of the aneurysm and the size of its neck (width). A high aspect ratio is often correlated with increased hemodynamic stress within the aneurysm, predisposing it to rupture (Weir *et al.*, 2003). In the second part, we will attempt to highlight the effect of mechanical heterogeneities in the aneurysmal sac on the mechanical behaviour of the vascular wall. It has been demonstrated that heterogeneities, such as variations in tissue composition like calcifications, can weaken the integrity of the aneurysm wall, making it more susceptible to rupture under hemodynamic stress (Fortunato *et al.*, 2021). Calcifications on the aneurysmal wall tend to alter the mechanical behaviour of the vascular tissue, making it stiffer and less flexible, which could increase the likelihood of rupture (Gade *et al.*, 2019).

4.4 Materials & Method

4.4.1 Experimental set-up

A phantom artery with an aneurysm on a bifurcation was embedded by its three openings in a tank (figure 4.2a). The tank was filled with water to simulate an intracranial pressure of 10 *mmHg* (Partington et Farmery, 2014). A micropump (MGD1000 Brushless) delivered water (representing blood flow in the artery, Fluid 0) to the phantom artery. The flow rate of the Fluid 0, Q , is equal to 450 *mL/min* (steady flow maintained throughout the study and controlled by a LabVIEW program). Three electromagnetic flowmeters (MIM - KOBOLD) regulated the flow rate through the phantom artery, positioned upstream of the main artery and downstream of each secondary branch (figure 4.2a). The Deformation Device Prototype (DDP) was inserted into the mother artery up to the location of the aneurysm (see figure 4.2b). Subsequently, the DDP pulsed a liquid flow (water, Fluid 1) against the aneurysm wall to induce deformation. The displacements of the phantom aneurysm wall were monitored by a Digital Image Correlation (DIC) system equipped with two high-resolution cameras, which analysed and converted them into a strain field (Raviol *et al.*, 2024c).

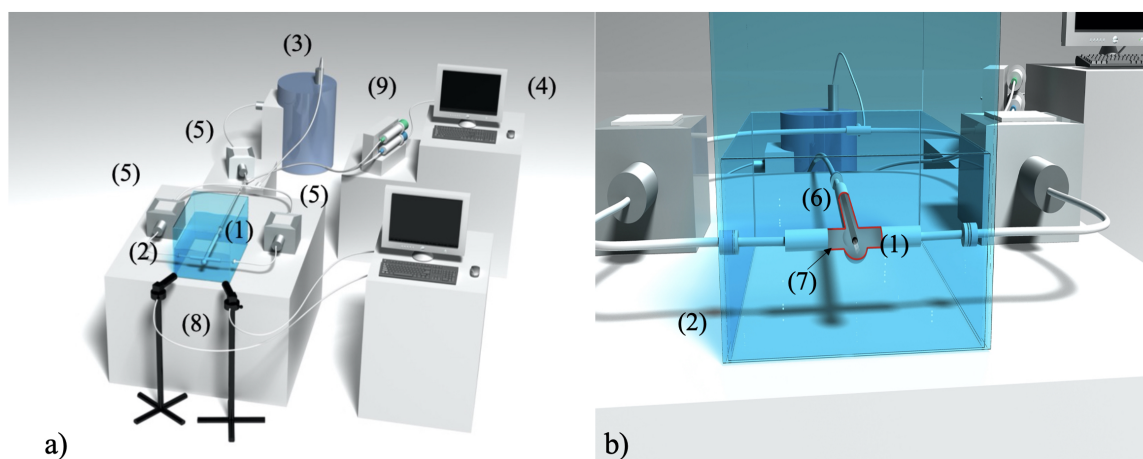


FIGURE 4.2 – a) The scheme illustrates the experimental configuration for the DDP within an injection-moulded silicone phantom artery. The set-up comprises : (1) the phantom artery, (2) a tank, (3) a micropump, (4) a LabVIEW program, (5) flowmeters, (6) the Deformation Device Prototype (DDP), (7) the application of pulsed fluid against the aneurysm wall, (8) the Digital Image Correlation system (DIC), and (9) a syringe pump, b) This close-up, transparent view provides insight into the interaction between the Deformation Device Prototype (DDP) and the aneurysm wall.

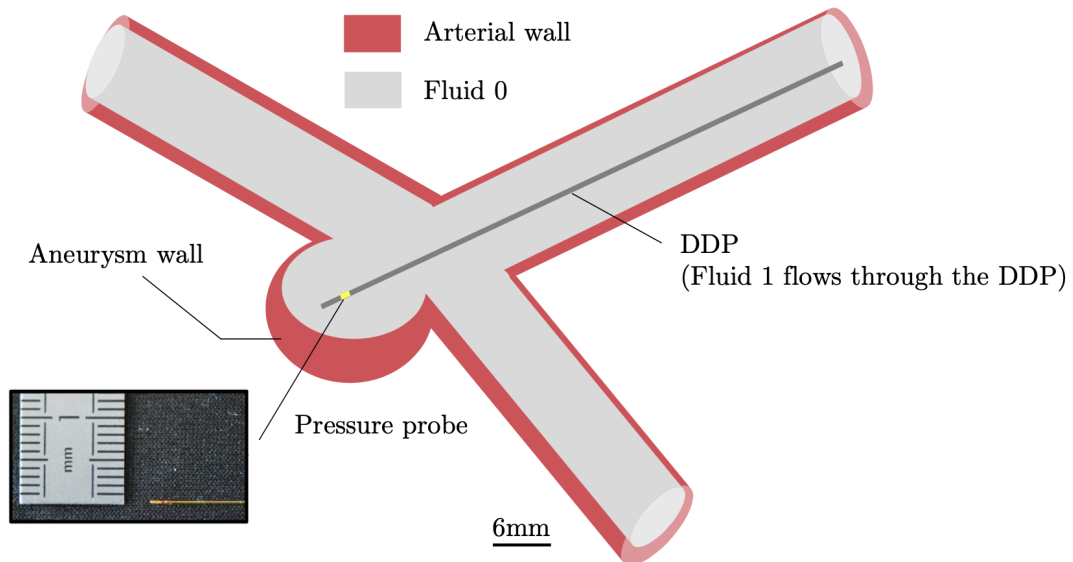


FIGURE 4.3 – Schematic representation of a longitudinal cross-sectional view of a saccular aneurysm with the Deformation Device Prototype (DDP) positioned inside. Fluid 1 passes through the DDP to apply overpressure to the aneurysm wall, inducing its deformation. The pressure probe is positioned a few millimeters from the outlet of the DDP to measure the pressure of Fluid 1 just before it strikes the aneurysmal wall.

4.4.2 The Deformation Device Prototype

A Deformation Device Prototype (DDP) has been specifically diverted from its main use to apply a stress onto aneurysm wall, which coupled with imaging system, allows to estimate the strain of the aneurysm wall. This device consists of a 1.67 mm diameter tube connected to a syringe pump (Harvard Apparatus, Standard PHD ULTRA CP Syringe Pump) (as depicted in Figure 4.2b). The syringe pump administers pulses of physiological fluid through the tube (Fluid 1), maintaining a controlled flow rate at 150 mL/min. Regulation of the fluid flow rate is executed via the syringe pump system (Harvard Apparatus, Standard PHD ULTRA™ CP Syringe Pump) throughout a 6-second pulse duration.

A miniature pressure probe (FISO Technologies, with a diameter of 155 μm) is embedded within the DDP (see Figure 4.3), facilitating the measurement of Fluid 1 pressure at the tube's exit point.

4.4.3 Digital Image Correlation system

The Digital Image Correlation (DIC) technique was used to measure displacements and strains caused by the DDP. In this study, the MatchID hardware and software were used (Dubreuil *et al.*, 2016; Orteu *et al.*, 2003; Sutton *et al.*, 2009; Górszczyk *et al.*, 2019). DIC involves analysing the full displacement fields of a deformed image compared to a reference image to determine surface strain. A waterproof speckle was applied to the Region Of Interest (ROI) experimentally using an airbrush since DDP testing images were recorded through a water-filled tank (figure 4.4b). Two high-resolution cameras (Blackfly S USB3, Fujinon lens 50 mm) were used to capture speckled surface displacements. The displacement analysis tracked various grey levels on predetermined pixel subsets. The element size was 11x11 pixels with a pixel size of 3.45 μm . This configuration has already been used for a similar problem (Raviol *et al.*, 2024c). Calibration involved a test pattern with circular markers, calibrated under near DDP testing conditions with the reference image captured after the stabilisation of Fluid 1.

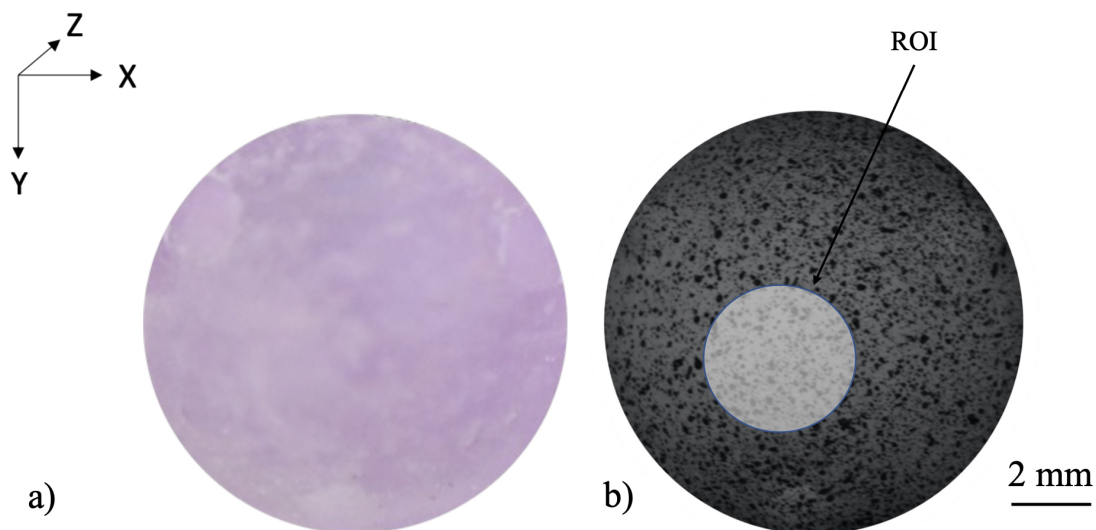


FIGURE 4.4 – a) Aneurysmal dome of the injection moulded phantom artery, b) Aneurysmal dome speckled with the area where the maximum strains are concentrated, which corresponds to the Region Of Interest (ROI). This area is located in front of the outlet of the DDP.

The norm of displacements between the image deformed by the DDP and the reference image, is defined as :

$$\|u\| = \sqrt{u_{XX}^2 + u_{YY}^2 + u_{ZZ}^2}. \quad (4.1)$$

where $\|u\|$ is the norm of the displacements, u_{XX} , u_{YY} and u_{ZZ} represent the components of the displacement tensor along the axes X, Y and Z (figure 4.4a).

The Green-Lagrange tensor ε is expressed as :

$$\varepsilon = \frac{1}{2}(\mathbb{C} - \mathbb{I}) \quad (4.2)$$

$$\mathbb{C} = \mathbb{F}^T \mathbb{F} \quad (4.3)$$

$$\varepsilon = \frac{1}{2}(\mathbb{F}^T \mathbb{F} - \mathbb{I}) \quad (4.4)$$

$$\varepsilon = \frac{1}{2}(\mathbb{U}^T + \mathbb{U} + \mathbb{U}^T \cdot \mathbb{U}) \quad (4.5)$$

where \mathbb{U} is the displacement tensor, \mathbb{U}^T the transposed displacement tensor, \mathbb{C} the Cauchy-Green tensor representing a combination of the gradient tensor of the transformation \mathbb{F} and \mathbb{I} the identity matrix.

In this study we assumed that we are in the case of small perturbations and small displacements, so only the linear term of the Green-Lagrange strain tensor is be considered. The norm of the linearised Green-Lagrange tensor is therefore :

$$\|\varepsilon\| = \sqrt{\varepsilon_{XX}^2 + \varepsilon_{YY}^2 + 2\varepsilon_{XY}^2} \quad (4.6)$$

where $\|\varepsilon\|$ is the norm of the Green-Lagrange tensor, ε_{XX} , ε_{YY} represent the linear deformations in the X and Y directions, and ε_{XY} the sliding in the X and Y directions.

4.4.4 Phantom arteries

The experimental investigations centered on a simplified Y-shaped polymeric phantom artery featuring a bifurcation and a saccular aneurysm. Such aneurysms contribute significantly to the morbidity and mortality associated with subarachnoid hemorrhage, predominantly forming on arteries stemming from the cerebral arterial circle of Willis (Stojanović *et al.*, 2019; Alfano *et al.*, 2013). Simplified geometries were adopted to direct attention towards elucidating the interaction between the DDP and the phantom aneurysm wall while circumventing potential artifacts stemming from patient-specific arterial configurations.

The diameter of the phantom artery was chosen to be twice as large as that of the human cerebral artery (8 mm instead of 4 mm (Piccinelli *et al.*, 2012)), facilitating maneuverability of the DDP within the aneurysm. The aspect ratio (AR) between the neck size (8 mm) and height (12.5 mm) amounted to 1.56 but variable for phantoms printed using dynamic moulding. Notably, AR serves as a critical parameter for clinicians assessing rupture likelihood (Weir *et al.*, 2003). Although the dimensions of the aneurysm surpassed typical observations, the AR remained consistent with reported values for ruptured aneurysms (Duan *et al.*, 2018). Additionally, the velocity range used associated with Fluid 0 (considering the oversized artery dimensions, between 0.081 and 0.149 $m.s^{-1}$) closely mirrored the average blood velocity recorded in intracranial arteries (Zarrinkoob *et al.*, 2015; Matsuura *et al.*, 2018; Bouvy *et al.*, 2016; Papaioannou *et al.*, 2021; Lipsitz *et al.*, 2000; Farhoudi *et al.*, 2010; Singhal *et al.*, 1973).

Technological advancements in the field of biomedical engineering have facilitated the development of sophisticated methods for fabricating artificial arteries, essential for blood flow modeling and surgical training. In this study, two distinct techniques for creating phantom arteries are explored : dynamic and injection moulding. Each method presents unique advantages and limitations, but all aim to faithfully reproduce the mechanical and anatomical properties of human arteries. In the following sections, we delve into each technique in detail, highlighting the specific fabrication processes and the mechanical properties of the arteries obtained. The dynamic moulding technique allows for the creation of more complex shapes, enabling easy variation of a geometric parameter of phantom arteries. This technique has been favored for the study of geometric effects (AR). In contrast, injection moulding produces phantom arteries

that are indeed biofidelic in terms of stiffness, however, to vary the geometry, different moulds must be manufactured, which is very difficult to perform. As a consequence, this technique has been retained only for the study of heterogeneities, as it required the use of only a single mould.

4.4.4.1 Phantom arteries printed by dynamic moulding

For the dynamic moulding phantoms arteries, the neck size varies (5 mm, 6.25 mm and 7.14 mm) and the aspect ratio accordingly (AR1= 1.60, AR2=1.28 and AR3=1.12). It has been reported that the critical aspect ratio value is 1.6, and intracranial aneurysms with an AR higher than this are almost systematically treated, while there is no consensus for those below this threshold (Ujii *et al.*, 2001). 3D files (STL format) were imported into Simplify3D software and sliced using a layer height of 100 μm and filament width of 200 μm . The resulting G-code was saved and opened in Repetier-Host software, which controlled the movements of the 3D printer (Impuphu, Tobeca, FR). A 30CC cartridge (Nordson EFD, USA) was filled with a single-component room temperature vulcanisation alkoxy silicone (AMSil™ 20101, Elkem Silicones, France). A ViscoTec single-component microextrusion head (Vipro-Head5, Viscotec, GER) was attached to the 30CC cartridge, and the feeding pressure was set to 4 bars. The Vipro-Head5 was then fitted with a conical nozzle with a diameter of 200 μm (Nordson EFD, USA) and immersed into the dynamic mould (sugar powder). The immersion depth ranged between 40 and 80 mm. The material was dynamically moulded at a minimum speed of 20 $\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$. After printing was completed, the printed parts were left in the mould for a 2-hour curing process before being removed and washed in water at 60°C during 1 hour.

4.4.4.2 Phantom arteries produced by injection moulding

In vascular bioengineering, the injection moulding technique is less common compared to the classical 3D printing techniques. This is largely due to the complexity of extracting an artery wall, particularly with precise thickness, from a patient-specific and thus more intricate shape. However, injection moulding offers a significant advantage in terms of mechanical behaviour, allowing for the attainment of a stiffness closer to that of human arteries. In this study, the Prevent Polyaddition Silicone FLUIDE FA5420N used exhibited an average Young's modulus of 0.70 ± 0.04 MPa, falling within the same magnitude range as the Young's modulus of cerebral aneurysms detailed in the

literature (Alastruey *et al.*, 2007; Monson *et al.*, 2005; Lee *et al.*, 2013a). As ensuring a thickness of 400 μm for the entire artery was not feasible with this fabrication process, focus was directed towards the ROI area (see Figure 4.4b), where the Artery Body-Aneurysm (AB-A) thickness combination was 1000-400 μm . We added spots of cyanolite glue on the aneurysm wall to stiffen it and create heterogeneity, mimicking calcifications. The fact that cyanolite diffuses into the aneurysm wall and produces randomly shaped calcifications, accentuated the choice of this technique to study this mechanical determinant.

4.4.5 Statistical analysis

The data were analysed using classic statistics tests. To compare the mean strains between the different samples tested, a Student's t-test was used. To draw conclusions on the effect of a parameter tested, Kruskal-Wallis tests were used. All values were expressed as mean \pm S.D. The p-value, $p < 0.05$ was set as the threshold for statistical significance.

4.5 Results & Discussion

4.5.1 Effect of the aspect ratio onto the strain of the aneurysm wall generated by the DDP in dynamic moulding phantom arteries

The aspect ratio (AR) plays a significant role in assessing the risk of rupture of unruptured aneurysms (Weir *et al.*, 2003; Nader-Sepahi *et al.*, 2004; Kleinloog *et al.*, 2018). It is one of the geometric criteria on which clinicians rely to evaluate the rupture risk of an aneurysm. The long-term work aims to assess the risk of vascular wall rupture, particularly through the use of the DDP. Therefore, the focus is made on its effect according to different aspect ratio values. The variation in different AR values is achieved by modifying the width of the aneurysm neck while maintaining its constant depth. Subsequently, the introduction of the DDP into the vascular system and its effect on the aneurysmal sac wall are analysed for different AR values. Exploring the effect of the aneurysmal sac geometry, specifically the AR, on the DDP's action against the vascular wall is an essential step in understanding the rheology of aneurysmal vascular tissue.

4.5.1.1 Effect of the Deformation Device Prototype insertion

In this section, the effect of **DDP** insertion on the strains induced against the aneurysm wall is analysed for three **AR** values ($AR_1=1.6$, $AR_2=1.28$, and $AR_3=1.12$). The Fluid 0 flow rate is kept constant at 450 mL/min (Fluid 0 mimics the action of blood flow). According to figure 4.5, it is noteworthy that even before the introduction of the **DDP** into the phantom artery, the **AR** ratio significantly influences the action of Fluid 0 against the vascular wall (statistically significant results with p-values < 0.05). This result can be easily explained because, when the flow rate is conserved, the smaller the **AR** is, the larger the neck size is, and the lower the impact velocity of Fluid 0 against the aneurysmal sac wall is. The pressure applied by Fluid 0 against the phantom wall is thus lower, resulting in less deformation. This result highlights a correlation between the aspect ratio and the preservation of aneurysm wall deformation, suggesting that larger necks may offer better preservation of aneurysm integrity (Ujii *et al.*, 2001).

After the **DDP** is inserted into the phantom artery, a decrease in deformation on the aneurysmal sac surface is observed. This result is not necessarily intuitive. In fact, the introduction of the **DDP** into the aneurysmal sac reduces the neck section and, therefore, when the flow rate is conserved, increases the impact velocity of the fluid against the phantom wall. Consequently, this should lead to an increase in the deformation of the phantom wall. However, the observed result do not indicate this trend. It seems that the introduction of the **DDP** into the aneurysmal sac reorients Fluid 0 towards the secondary branches of the bifurcation, thereby reducing the amount of Fluid 0 reaching the aneurysmal sac wall (decreasing of the volume flow rate in the aneurysm sac) and thus decreasing its deformation. This hypothesis could be confirmed or refuted using a numerical model of fluid-structure interaction. Based on these observations, it appears that the introduction of the **DDP** near the aneurysmal sac tends to reduce the action of Fluid 0 against the vascular wall. The **DDP** does not seem to introduce additional deformation against the aneurysmal wall compared to Fluid 0 within the range of **AR** tested. This result is encouraging regarding the potential safety of the **DDP** when used in animal models.

4.5.1.2 Effect of the Deformation Device Prototype pulsation

This paragraph aims to evaluate the effect of Fluid 1, pulsed by the **DDP**, against the vascular wall for the different **AR** values previously indicated. The flow rate of Fluid 0 is kept constant at 450 mL/min , and the flow rate of Fluid 1 is set at 150 mL/min .

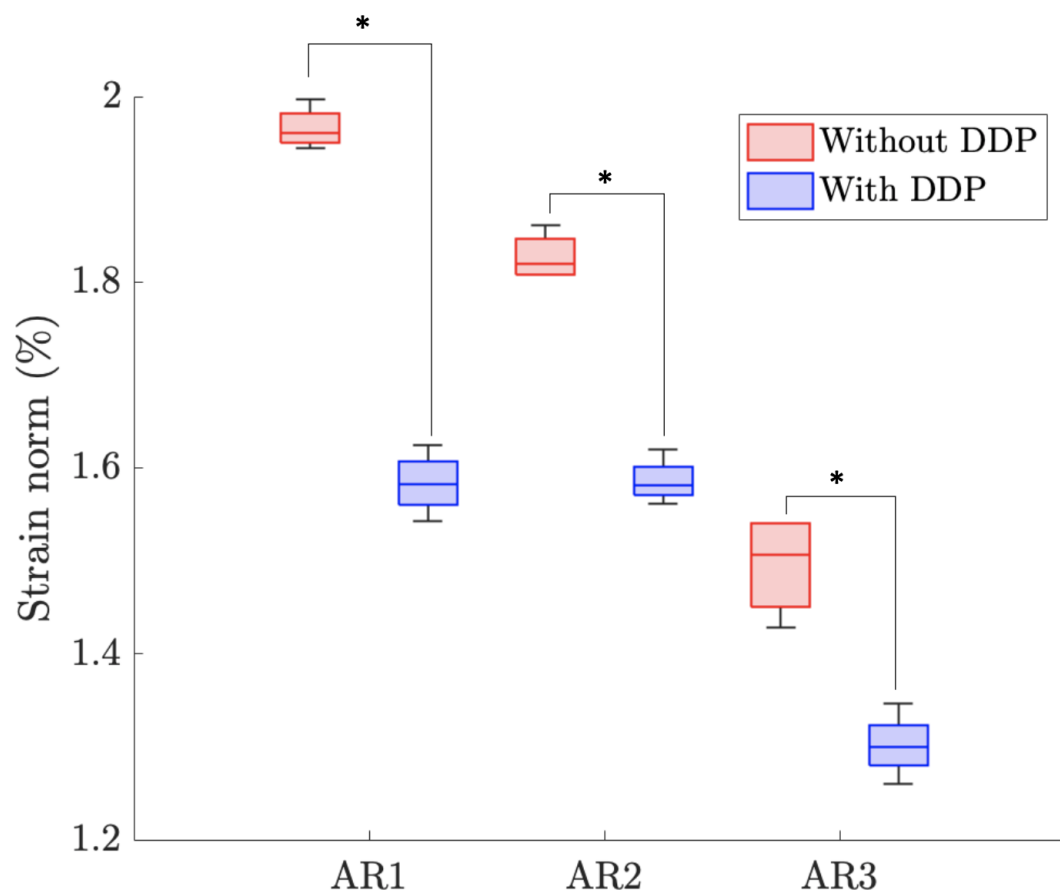


FIGURE 4.5 – Influence of aspect ratio variation on strain losses in dynamic moulding phantom arteries with a fixed main flow rate of 450 mL/min , depicting the impact of the **DDP** insertion. The different aspect ratio, represents the different aspect ratio values of the phantom arteries : $AR1 = 1.6$, $AR2 = 1.28$, $AR3 = 1.12$. These results, evaluated using the Kruskal-Wallis statistical test with $p\text{-value} < 0.05$, demonstrated statistical significance (*).

Fluid 1 is pulsed against the wall of the aneurysmal phantom for 6 seconds. Figure 4.6 shows the average strain of the **ROI** at the aneurysmal sac for the different **AR** values. An approximate 40 % increase in the deformation value compared to the situation before the pulsation of Fluid 1 is observed, regardless of the **AR** value. This result highlights the significant role of the **DDP** on the strain of the vascular wall. However, the impact of the **DDP** on the deformation of the **ROI** should be moderated. Indeed,

by comparing the action of Fluid 1 to that of Fluid 0 alone against the vascular wall, it is noted that the average deformation induced by the DDP in the ROI against the vascular wall is about 0.7 %. Therefore, the additional deformation is quite low compared to the action of the fluid meant to mimic blood flow. This result suggests that the DDP, for the chosen AR values, applies a deformation only slightly greater than that imposed by the blood-mimicking fluid against the vascular wall and thus appears to be fairly harmless concerning any potential risk of vascular tissue rupture induced by the DDP.

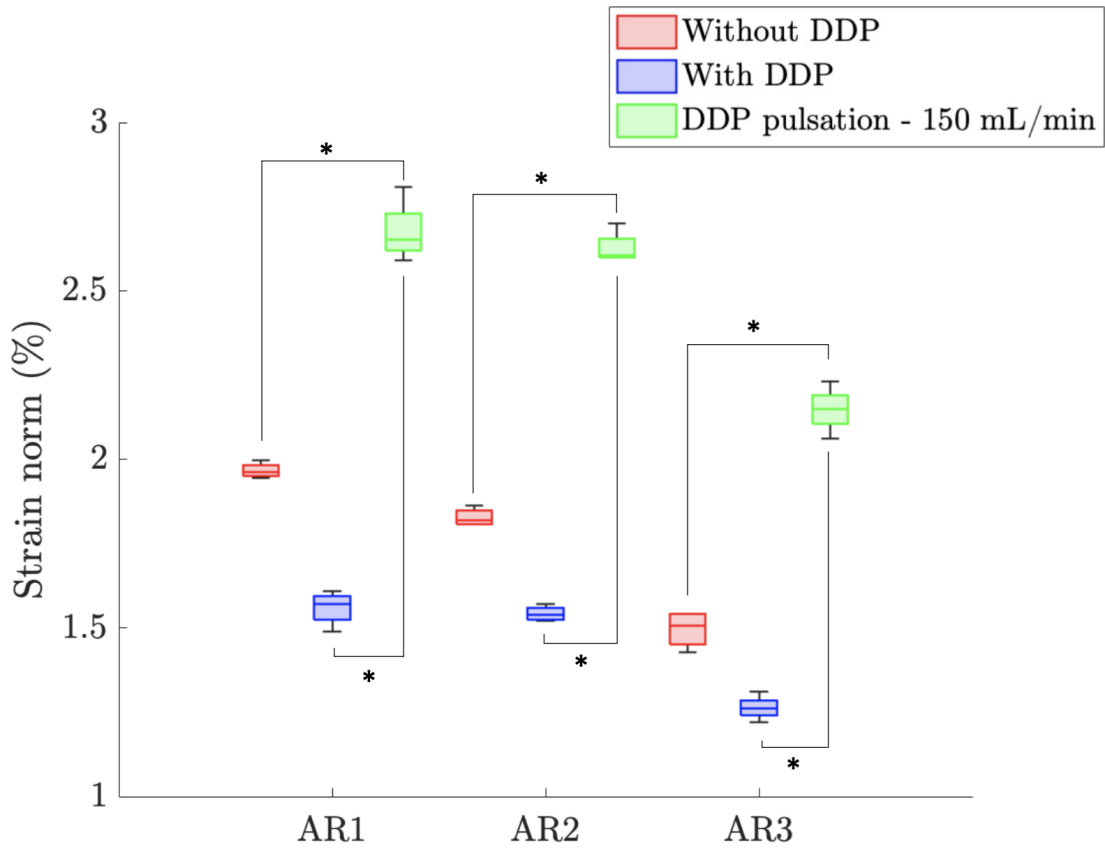


FIGURE 4.6 – Influence of the aspect ratio variation on strain losses in dynamic moulding phantom arteries with a fixed main flow rate of 450 mL/min , depicting the impact of the DDP pulsation. The pulsations are fixed at 150 mL/min . The different aspect ratio, represents the different aspect ratio values of the phantom arteries : AR1 = 1.6, AR2 = 1.28, AR3 = 1.12. These results, evaluated using the Kruskal-Wallis statistical test with $p\text{-value} < 0.05$, demonstrated statistical significance (*).

4.5.2 Comparison between Digital Image Correlation estimated pressure, experimental measured pressure and calculated pressure applied on aneurysm wall

Although the relationship between the pressure exerted by the DDP against aneurysmal tissue and its deformation or swelling is complex, estimating this pressure remains fundamental in attempting to predict the risk of aneurysmal wall rupture. In this context, it is proposed to compare the experimental pressure values (p_{exp}), measured from the pressure probe located near the exit of the DDP (figure 4.3), with the value measured from the DIC (p_{DIC}) and the theoretically calculated value (p_{th}). The theoretical pressure is derived from the expression of the force exerted by Fluid 1 on the aneurysm wall. The force corresponding to the action of Fluid 1 against the vascular wall is determined using Euler's theorem. It is assumed that Fluid 1 is an incompressible, inviscid fluid in steady flow along the (Oz) axis, as illustrated in figure 4.7. Furthermore, it is considered that the velocities of Fluid 1 are uniform across the different sections S_1 , S_2 , and S_3 . Based on these assumptions, Euler's theorem can be applied through the stream tube encompassing sections S_1 , S_2 , and S_3 (figure 4.7), and it is expressed as follows :

$$\rho \iint_S \vec{v} (\vec{v} \cdot \vec{n}) dS = \sum \vec{F}_{ext} \quad (4.7)$$

where ρ is the fluid 1 density, \vec{v} is the fluid 1 velocity, dS is the infinitesimal element of area of the surface S , \vec{n} is the normal unit vector of the surface S aligned with the direction of the flow and $\sum \vec{F}_{ext}$ is the sum of the external forces applied onto the fluid 1.

On the side wall of the fluid 1, the velocity and the normal vector of the side wall surface are always perpendiculars, so the element of the momentum in this direction is equal to zero, we then obtain for the left side of Euler theorem (4.7) :

$$\rho \left[\iint_{S_1} \vec{v}_1 (\vec{v}_1 \cdot \vec{n}_1) dS_1 + \iint_{S_2} \vec{v}_2 (\vec{v}_2 \cdot \vec{n}_2) dS_2 + \iint_{S_3} \vec{v}_3 (\vec{v}_3 \cdot \vec{n}_3) dS_3 \right] \quad (4.8)$$

The projection of the three terms of (4.8) along the (Oz) axis leads to the following results :

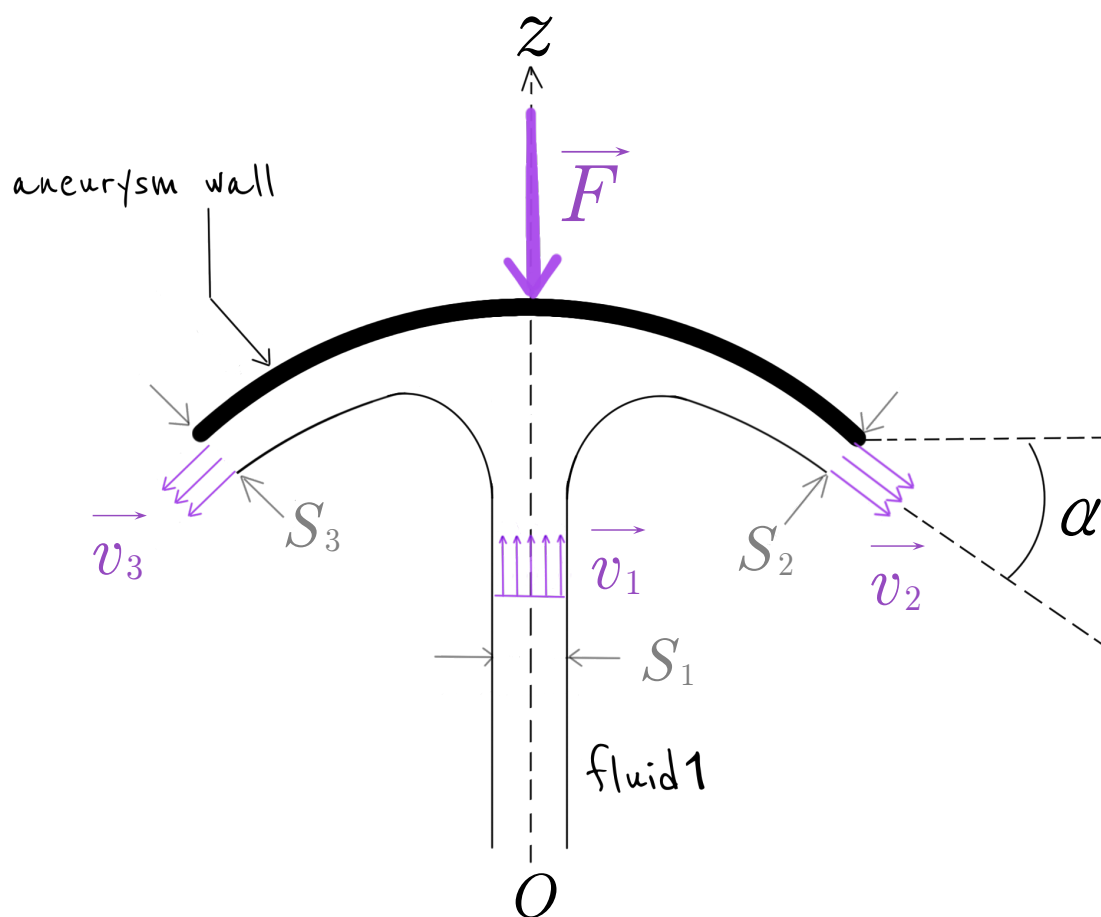


FIGURE 4.7 – Schematic representation of the interaction between fluid 1 and aneurysm wall. S_1 is the fluid 1 surface before interaction with aneurysm wall and S_2 , S_3 , are the fluid 1 surface after interaction with the aneurysm wall. \vec{v}_1 is the fluid 1 velocity before contact with aneurysm wall and \vec{v}_2 and \vec{v}_3 are the fluid 1 velocity after striking the aneurysm wall. α is the angle between \vec{v}_2 and the horizontal axis. \vec{F} is the reaction of the aneurysm wall due to the fluid 1 force acting on the aneurysm wall.

$$\rho \iint_{S_1} \vec{v}_1 (\vec{v}_1 \cdot \vec{n}_1) dS_1 = -\rho v_1^2 S_1 = -\rho v_1 Q_1 \quad (4.9)$$

where Q_1 is the volume flow rate through the surface S_1 defined as : $Q_1 = S_1 v_1$

$$\rho \iint_{S_2} \vec{v}_2 (\vec{v}_2 \cdot \vec{n}_2) dS_2 = -\rho v_2^2 \sin\alpha S_2 = -\rho v_2 Q_2 \sin\alpha \quad (4.10)$$

where Q_2 is the volume flow rate through the surface S_2 defined as : $Q_2 = S_2 v_2$

$$\rho \iint_{S_3} \vec{v}_3 (\vec{v}_3 \cdot \vec{n}_3) dS_3 = -\rho v_3^2 \sin\alpha S_3 = -\rho v_3 Q_3 \sin\alpha \quad (4.11)$$

where Q_3 is the volume flow rate through the surface S_3 defined as : $Q_3 = S_3 v_3$

The momentum of the fluid 1 flow depicted in figure 4.7 along (Oz) is therefore :

$$\rho \iint_S \vec{v} (\vec{v} \cdot \vec{n}) dS = -\rho v_1 Q_1 - \rho v_2 Q_2 \sin\alpha - \rho v_3 Q_3 \sin\alpha \quad (4.12)$$

In a first approximation, we may consider that the weight of fluid 1 could be negligible because of the low quantity of fluid 1 involved in the interaction with the aneurysm wall. Additionally, for symmetry reasons, the resultant of the pressure forces exerted by the intracranial pressure p_0 on all surfaces S_1 , S_2 , and S_3 is equal to zero. Consequently, the only external force acting on the system (fluid 1 + aneurysm wall) is the overall force \vec{F} exerted on the aneurysm wall as illustrated in figure 4.7. Therefore, along (Oz) axis we obtain :

$$F = \rho v_1 Q_1 + \rho v_2 Q_2 \sin\alpha + \rho v_3 Q_3 \sin\alpha \quad (4.13)$$

The continuity equation for incompressible flow decrees that : $Q_1 = Q_2 + Q_3$ and $Q_2 = Q_3$ for symmetries reasons. Furthermore, neglecting the effects of gravity, which can be justified given the low quantity of fluid 1 involved in the system, Bernoulli's theorem leads to : $v_1 = v_2 = v_3$. As a consequence, the magnitude of the force F , which is also equal to the magnitude of the force applied by the fluid 1 onto the aneurysm wall F_1 (Newton's third law), is then given as :

$$F = F_1 = \rho v_1 Q_1 (1 + \sin\alpha) \quad (4.14)$$

The theoretical pressure are obtained by dividing the force F_1 exerted by fluid 1 on the aneurysm wall (computed using (4.14)) by the circular DDP area S , derived from the internal DDP radius R (with DDP internal radius $R = 0.6 \text{ mm}$), as follows : $S = \pi R^2$. In first approximation, we assume that the region of the aneurysm where force F_1 acts is equivalent to the surface S , given the minimal distance between the aneurysm wall and the DDP exit (less than 1 millimeter). The theoretical outcomes, including pressure p_{th} and force F_1 , are specified for an α angle of 0° . The force F_1 is calculated based on a fluid 1 density of 1000 kg/m^3 (where fluid 1 consists of physiological fluid + contrast agent, suggesting that fluid 1 density is similar to water density at ambient temperature).

Figure 4.8 presents the values of theoretical pressure (p_{th}), experimental pressure (p_{exp}), and DIC pressure (p_{DIC}).

The results indicate that p_{exp} is consistently slightly higher than p_{th} , regardless of the flow rate of fluid 1, with average differences e_{exp} between p_{th} and p_{exp} ranging from $(2.0 \pm 0.1) \%$ to $(3.9 \pm 0.1) \%$, depending on the aspect ratio.

For AR1, p_{DIC} is higher than both p_{th} and p_{exp} , with average differences e_{DIC} between p_{DIC} and p_{th} ranging from $(7.5 \pm 0.2) \%$ to $(11.0 \pm 0.4) \%$, and $e_{exp/DIC}$ between p_{DIC} and p_{exp} ranging from $(5.5 \pm 0.2) \%$ to $(9.1 \pm 0.3) \%$.

For AR2 and AR3, p_{DIC} is lower than both p_{th} and p_{exp} , with average differences e_{DIC} between p_{DIC} and p_{th} ranging from $(2.1 \pm 0.1) \%$ to $(13.9 \pm 0.4) \%$, and $e_{exp/DIC}$ between p_{DIC} and p_{exp} ranging from $(2.1 \pm 0.1) \%$ to $(5.8 \pm 0.2) \%$.

Overall, the theoretical pressure modeling appears relevant, though several factors may account for discrepancies between p_{th} , p_{exp} , and p_{DIC} . The discrepancies between p_{th} and p_{exp} are not significant. First, the assumption that the pressure force F_1 is uniformly distributed over the surface S (where S is surface equal to the DDP surface outlet) is imperfect due to the curvature of the aneurysm wall. The distribution of fluid 1 against the surface of the arterial wall is influenced by the velocity/flow rate of fluid 0. If the velocity of fluid 0 is much higher than that of fluid 1, then the contact surface would probably be equivalent to or slightly smaller than the theoretical contact surface S . In our case, the velocity of fluid 0 and that of fluid 1 are of the

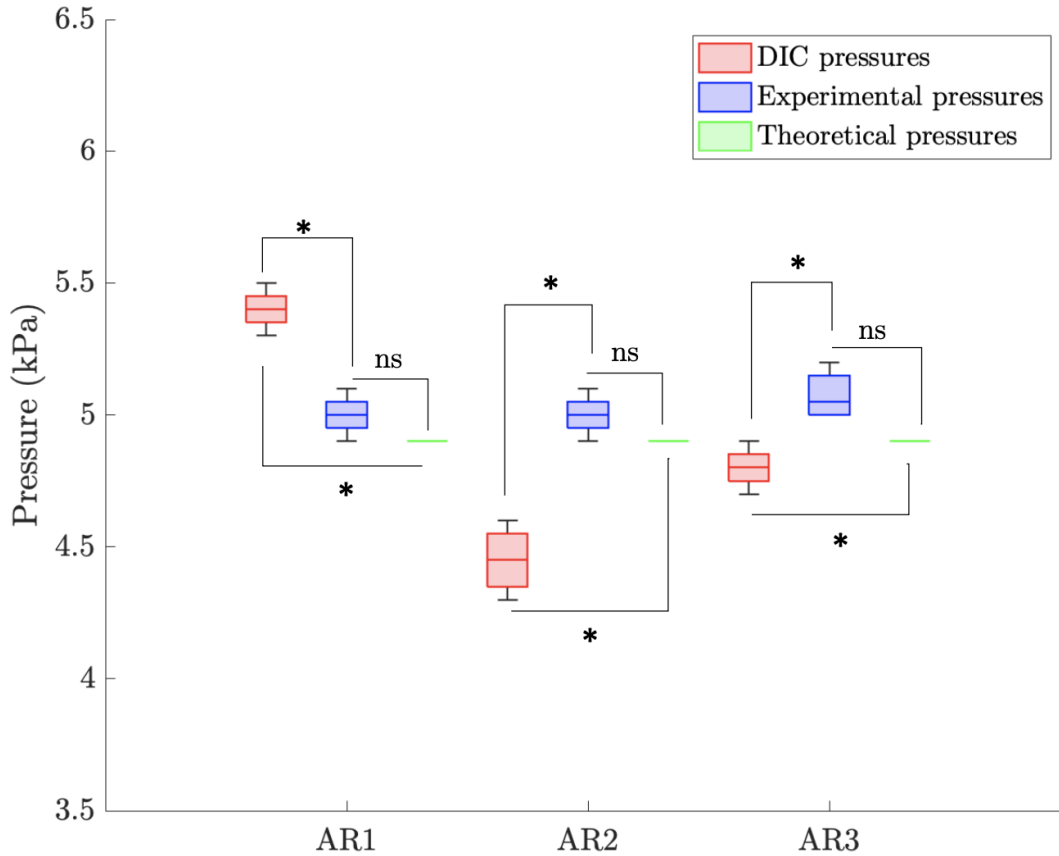


FIGURE 4.8 – DIC, experimental and theoretical pressure values as a function of different aspect ratio. p_{DIC} represents the experimental pressure measured via the DIC system on the aneurysmal wall in the Region Of Interest (ROI), p_{exp} represents the experimental pressure measured via the pressure probes, while p_{th} denotes the theoretical pressure calculated via the Euler's model. e_{DIC} denotes the average difference between DIC experimental and theoretical pressures, defined as : $e_{DIC} = \frac{p_{th} - p_{DIC}}{p_{DIC}}$. e_{exp} denotes the average difference between experimental and theoretical pressures, defined as : $e_{exp} = \frac{p_{th} - p_{exp}}{p_{exp}}$. $e_{exp/DIC}$ denotes the average difference between experimental and experimental DIC pressures, defined as : $e_{exp/DIC} = \frac{p_{exp} - p_{DIC}}{p_{DIC}}$. Experimental data are indicated as mean \pm SD (SD : standard deviation). The different aspect ratio, represents the different aspect ratio values of the phantom arteries : AR1 = 1.6, AR2 = 1.28, AR3 = 1.12. These results, evaluated using the Kruskal-Wallis statistical test with p-value < 0.05 , demonstrated statistical significance (*), or non-significance (ns).

same order of magnitude, and the flow rate of fluid 1 is higher than that of fluid 0. It is therefore likely that the field lines of fluid 1 tend to diverge, thus increasing the contact surface of fluid 1 against the wall of the aneurysmal sac. This could explain the slight, non-significant difference between the theoretical and experimental pressures. Furthermore, the non-significant discrepancy between p_{th} and p_{exp} can be explained by the fact that even though Euler's model does not account for the pressure losses of fluid 1 due to its viscosity, the viscosity of fluid 1 being very low (since fluid 1 is water, its viscosity is $10^3 Pa.s$), these losses hardly affect the value of p_{th} , hence $p_{th} \approx p_{exp}$.

Figure 4.8 indicates that the pressure directly measured on the aneurysmal sac wall, p_{DIC} , when the AR is equal to 1.6, is greater than the values of p_{th} and p_{exp} , and that the discrepancies are significant. In contrast, the value of p_{DIC} is lower than p_{th} and p_{exp} for AR2 and AR3, which correspond to AR values less than 1.6, but are still significant discrepancies. These results seem to suggest that there is indeed a critical AR value beyond which the risk of aneurysmal wall rupture would be less significant. It is also possible that the gap between p_{DIC} , p_{th} , and p_{exp} could be influenced by the position of the DDP within the aneurysmal sac. It has been previously established that uncertainty regarding the position of the DDP relative to the aneurysm wall could affect the deformation it causes (Raviol *et al.*, 2024c). However, previous results have shown that this uncertainty can be effectively managed by constraining the extreme positions of the DDP relative to the aneurysmal wall (Raviol *et al.*, 2024c).

4.5.3 Influence of heterogeneity on strains induced by the DDP on the aneurysm wall

In this section, the complex influence of heterogeneity on the deformations induced by the DDP on the aneurysm wall is explored. Understanding how tissue heterogeneity affects the mechanical response of aneurysm walls is a major challenge for predicting the risk of aneurysm rupture and improving treatment strategies. Structural heterogeneities, such as calcifications, which are associated with variations in the composition and properties of the tissue within the aneurysm wall, can significantly impact the wall's reaction to mechanical stimuli. By studying how heterogeneity influences the deformations caused by the insertion of the DDP on the aneurysm wall, it is aimed to obtain key insights that can enhance the understanding of intracranial aneurysms and guide the development of more effective diagnostic and therapeutic interventions.

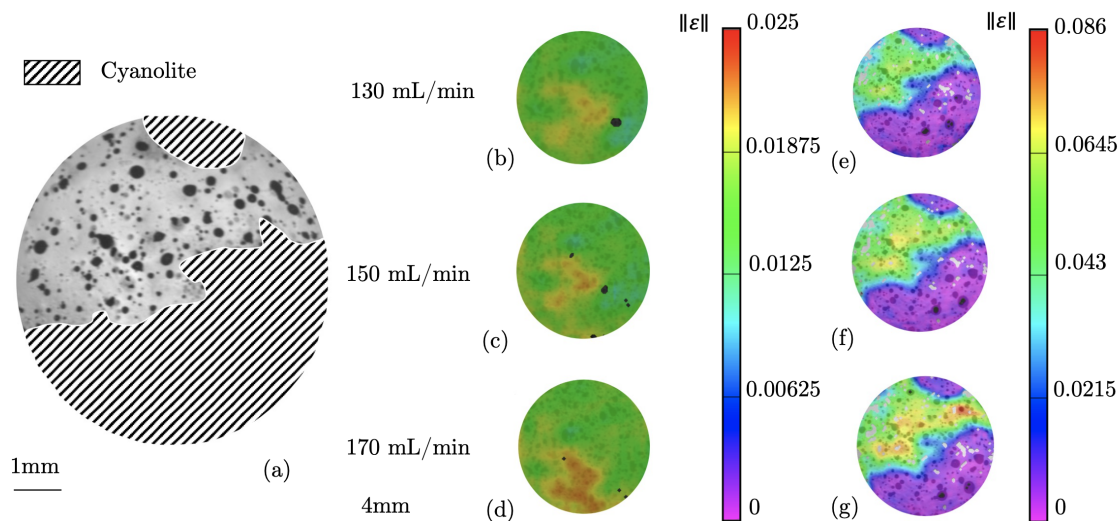


FIGURE 4.9 – (a) Mapping of cyanolite placement mimicking calcifications on the phantom aneurysm wall. (b) Strain norm of a 130 mL/min pulsation applied on the aneurysm wall by DIC correlation, (c) strain norm of a 150 mL/min pulsation applied on the aneurysm wall by DIC correlation and (d) strain norm of a 170 mL/min pulsation applied on the aneurysm wall obtained by DIC correlation on an aneurysmal wall without cyanolite. (e) Strain norm of a 130 mL/min pulsation applied on the aneurysm wall by DIC correlation, (f) strain norm of a 150 mL/min pulsation applied on the aneurysm wall by DIC correlation and (g) strain norm of a 170 mL/min pulsation applied on the aneurysm wall obtained by DIC correlation on an aneurysmal wall with cyanolite.

In this study, we will focus on calcification-type heterogeneities present on the aneurysm wall. These calcifications, which represent hardened areas within the vascular wall, are crucial for understanding local strains variations and the associated risks of aneurysm rupture. To create these calcifications on the phantom walls, we use a specialised coating technique with cyanolite. This process involves applying a thin layer of rigid material to specific areas of the wall (figure 4.9a), thus simulating the conditions of calcification observed in human blood vessels. This method allows to accurately reproduce mechanical heterogeneities and better study their impact on the pressures exerted and the stability of the aneurysm wall.

As shown in figure 4.9(b), 4.9(c), and 4.9(d), multiple pulsations are applied to phantoms arteries without calcifications. Figure 4.9(e), 4.9(f), and 4.9(g) show the same pulsations applied on phantoms arteries with presence of calcifications. The defor-

mations in the calcified phantoms occur primarily in the areas without calcifications, and these deformations are significantly greater than those observed on the walls of the phantoms without calcifications. They can be four times greater in the calcified phantoms than in the non-calcified phantoms.

These results are consistent with Fortunato's study (Fortunato *et al.*, 2021), which identified that the ultrastructure surrounding calcifications significantly influences the mechanical properties and failure mechanisms of vascular tissue. This underscores the potential for ruptures at the interfaces between calcified and non-calcified regions, which is coherent with the deformations observed in the figure 4.9.

A recent study by Gade *et al.* (2019) (Gade *et al.*, 2019) analysed intracranial aneurysm samples, both ruptured and unruptured, obtained during surgery. They identified three types of calcifications in the aneurysm walls : calcification alone ; calcification and lipid pools, non-colocalised ; and calcification and lipid pools, colocalised. Types I and II are non-atherosclerotic calcifications, while Type III is atherosclerotic. Ruptured aneurysms only exhibited non-atherosclerotic calcifications (Types I and II) and had a lower fraction of calcification without macrocalcifications. These findings suggest that specific calcification patterns may stabilise the aneurysm wall and reduce rupture risk. The **DDP** enables access to the local behaviour of the vascular wall in terms of deformations, which is fundamental in cases where there are local anisotropies in the structure of the vascular wall. This is particularly relevant for the calcifications observed by Gade *et al.* (2019), as the **DDP** can provide detailed insights into how these localised structures impacting the mechanical stability and potential rupture risk of aneurysms.

In conclusion, aneurysm wall calcification may provide protection by stabilising the wall and reducing rupture risk. Atherosclerotic macrocalcifications appear to confer stability, while microcalcifications without macrocalcification may indicate wall instability and an increased risk of rupture. This confirms the study's findings that in areas of calcification, the induced strains are low, potentially stabilising the aneurysm and reducing the risk of rupture. However, at the calcification/aneurysm wall interface, the strains are higher and may increase the risk of rupture.

These findings highlight the importance of incorporating more heterogeneities into the 3D printing of the phantom arteries, which currently represents a limitation of the study. The use of the **DDP** enables access to the local behaviour of the vascular wall,

which is fundamental in cases where there are local anisotropies in the structure of the vascular wall, such as calcifications.

4.6 Conclusion

In this study, the fundamental role of the **AR** in the deformation induced by the **DDP** on the aneurysmal sac wall has been established. The study reveals that a high aspect ratio is associated with increased hemodynamic stress within the aneurysm, raising the risk of aneurysmal wall rupture. It has also been demonstrated that the insertion of the **DDP** near the aneurysmal cavity, regardless of the **AR** value, does not appear to add any additional pressure on the vascular wall and thus does not increase the risk of wall rupture compared to the pressure generated by the blood flow alone. Similarly, the pulsation of the fluid propelled by the **DDP** against the aneurysmal wall induces very minimal additional deformations on the phantom walls compared to the intrinsic action of the blood. Based on these initial results, the **DDP** does not seem to introduce additional risk factors compared to the action of blood against the aneurysmal wall within the range of **ARs** tested.

In examining local heterogeneities, particularly those modeled by calcifications, the study highlights the importance of considering the local behaviour of the vascular wall to predict the rupture risk of intracranial aneurysms. The presence of calcifications can significantly alter the local mechanical response of the aneurysmal wall, making it more susceptible to rupture under certain deformation conditions. The **DDP** appears capable of assessing the local mechanical behaviour of the vascular wall in trials conducted on arterial phantoms. These encouraging initial results need to be confirmed through experiments on different animal models.

Even though these results need to be validated through animal model testing, they are extremely valuable as they allow the exploration of geometric parameters (**AR**) and mechanical properties (structural heterogeneities) that are nearly impossible to induce precisely *in vivo* in humans or animal models. Therefore, these investigations using arterial phantoms are essential for understanding the rheological behaviour of the aneurysmal wall.

Finally, it is also noteworthy that in this work, the pressures exerted by the **DDP** on the aneurysmal tissue are comparable to those applied by clinicians using an angiographic

catheter during cerebral angiography and intra-aneurysmal angiography procedures. These pressures, comparable to the flows generated by the **DDP**, should allow for an *in situ* assessment of the mechanical properties of aneurysmal walls. This approach offers a promising pathway to more accurately predict the risk of rupture based on the biomechanical characteristics of the aneurysm wall. The ultimate goal is to establish a rupture criterion through biomechanical analysis that incorporates patient-specific intrinsic parameters. This criterion will complement existing evaluation frameworks, such as the **PHASES** and **UIATS** scores, providing a more comprehensive assessment tool for clinicians.

4.7 Synthèse du chapitre et perspectives

Ce chapitre a mis en évidence l'importance critique de l'**AR** des **AI** et des hétérogénéités mécaniques de la paroi dans le risque de rupture des **AI** non rompus. Les principaux résultats qui en découlent sont les suivants :

- Aspect ratio : l'étude a confirmé que l'**AR** est un déterminant clé du risque de rupture des **AI**. Un **AR** élevé est associé à une augmentation des contraintes sur la paroi anévrismale, et donc du risque de rupture.
- Un résultat essentiel a été mis en lumière : l'insertion du **DDPAn** engendre une précontrainte dont l'ordre de grandeur permet, par la suite, de solliciter l'**AI** sans risque de rupture.
- Hétérogénéités mécaniques locales : la présence de calcifications sur la paroi anévrismale joue également un rôle significatif dans la distribution des contraintes sur la paroi anévrismale. Les calcifications peuvent modifier la réponse mécanique de la paroi, notamment au niveau des zones impactées par ce phénomène, influençant ainsi le risque de rupture. L'étude a souligné l'importance d'intégrer ces hétérogénéités dans des modèles numériques pour mieux prédire le comportement des **AI** sous diverses conditions.

Les résultats de cette étude ouvrent plusieurs perspectives pour la recherche et la pratique clinique. Dans un premier temps, l'amélioration des modèles prédictifs : l'intégration des paramètres tels que l'**AR** et les hétérogénéités mécaniques locales dans les modèles prédictifs pourront améliorer la précision dans l'évaluation du risque de rupture des **AI**. Concernant le **DDPAn**, le fait qu'il introduise une précontrainte est un résultat essentiel dans le cadre de l'étude de son innocuité. Le **DDPAn** pourrait

être conçu pour mieux s'adapter aux caractéristiques spécifiques de chaque **AI**, avec des formes de cathéter différentes, offrant ainsi une approche plus personnalisée du traitement. Les futures recherches devraient se concentrer sur l'exploration de l'interaction entre différents facteurs du risque de rupture, tels que l'**AR** et les propriétés mécaniques de la paroi anévrysmale. Effectivement, en étudiant l'effet combiné des deux facteurs évoqués, cela permettrait de mieux comprendre le risque de rupture des **AI**. Cependant, d'autres facteurs doivent être pris en compte dans la prédiction du risque de rupture, tels que la taille maximale de l'**AI**, qu'il serait également intéressant d'étudier. Une autre perspective concerne le fait que les techniques de fabrication additive sont en pleine expansion. L'objectif futur de ce travail serait de pouvoir développer des artères fantômes multicouches, représentant les trois couches d'une artère intracrânienne avec leurs propriétés mécaniques spécifiques.

CHAPITRE 5

Application *in vivo* du DDPAn sur un modèle animal

Sommaire

5.1	Choix du modèle animal	142
5.2	An <i>in vivo</i> pilot study to estimate the swelling of the aneurysm wall rabbit model generated with pulsed fluid against the aneurysm wall (<i>publié en 2024</i>)	144
5.2.1	Introduction	146
5.3	Materials and Method	148
5.3.1	Development of an equivalent cerebral aneurysm model in rabbit	148
5.3.2	The arterial wall Deformation Device Prototype	150
5.3.3	Positioning the DDP into the aneurysm	150
5.3.4	Visualisation of the aneurysm wall : Spectral Photon Counting Computed Tomography	151
5.3.5	Quantification of aneurysm deformation : luminal volume	152
5.4	Results and Discussion	154
5.4.1	Implantation of the DDP into the aneurysm cavity	154
5.4.2	Quantification of the aneurysm deformations induced by the DDP	156
5.4.3	Comparison between experimental and theoretical pressure applied on aneurysm wall	158
5.5	Conclusion	163
5.6	Synthèse du chapitre et perspectives	166
	Conclusion générale	170

Sur la base des précédents résultats, il est désormais possible de tester le **DDPAn** sur un modèle animal d'**AI** *in vivo*. Le modèle animal est essentiel car il va permettre d'étudier les **AI** sous un état de contrainte naturel présent uniquement en conditions *in vivo*.

Ce chapitre se consacre à une procédure innovante de caractérisation, qui repose sur le couplage entre le **DDPAn** et une méthode d'analyse inverse. Dans un premier temps nous commencerons par décrire l'induction du modèle d'**AI** sur petit animal. Puis, dans un second temps, la quantification de la déformation engendrée par le **DDPAn** sur la paroi anévrismale sera analysée et quantifiée à partir d'une technique d'imagerie clinique : le Scanner Spectral à Comptage Photonique (**SPCCT**). Cette technique offre une résolution spatiale de 200 à 250 μm (Rit *et al.*, 2020; Si-Mohamed *et al.*, 2021b; Si-Mohamed *et al.*, 2018). Enfin, un modèle simplifié prédictif des pressions générées sur la paroi anévrismale par le **DDPAn** a également été proposé afin de s'assurer de l'innocuité de ce dernier.

5.1 Choix du modèle animal

Nous avons choisi le lapin comme modèle animal pour simuler un **AI** après une analyse de la littérature, en tenant compte de nos objectifs de recherche, des contraintes techniques, et des exigences de notre thématique.

Le lapin s'est avéré être un choix optimal pour plusieurs raisons (tableau 5.1). Tout d'abord, sa physiologie vasculaire et son système cardiovasculaire présentent des similitudes avec ceux des humains notamment la carotide (Massoud *et al.*, 1994; Lee *et al.*, 1994), ce qui en fait un modèle précieux pour étudier les pathologies vasculaires, y compris les **AI**. La taille de ces artères est également en adéquation avec les dimensions du **DDPAn**, ce qui n'est pas le cas des autres modèles potentiels. De plus, sa taille modérée facilite la manipulation chirurgicale, et permet l'utilisation de l'imagerie *in vivo* souhaitée (le **SPCCT**), essentielles pour notre approche expérimentale.

TABLE 5.1 – Caractéristiques distinctives des modèles animaux d'AI et sélection du lapin comme modèle représentatif. PL : Paroi latérale et B : Bifurcation.

Animal	Induction	Site AI	Géométrie (PL ou B)	Imagerie	Thrombose	Suivi	Coût/Héb	Obj
Souris	Elastase	AI	-/-	+/-	-	-	+++/+	AI et HSA
Rat	Elastase	AI	-/-	+/-	-	-	+++/+	AI et HSA
Lapin	Elastase	CC	+/+	+/+	+	+++	+/+++	DMéd
Porc	Chirurgie	CC	+/+	+/+	+++	+	+/+++	DMéd
Chien	Chirurgie	CC	+/+	+/+	+	+++	+/+++	DMéd
Primate	Chirurgie	CC	+/+	+/+	na	++	+/+++	DMéd

Cependant, les contraintes associées à un modèle animal sont nombreuses :

- La disponibilité de l'animal ainsi que l'hébergement durant l'intégralité des essais.
- La technicité du modèle, ainsi que des praticiens déjà formés sur ce type de modèle.
- Le délai d'induction des AI.
- Le coût des animaux.

Le lapin permettait d'outrepasser toutes ces contraintes liées à la reproduction d'AI sur modèle animal.

En outre, le lapin est largement utilisé dans la recherche biomédicale, ce qui assure une disponibilité d'outils et de protocoles adaptés à la mise en oeuvre de notre étude.

5.2 An *in vivo* pilot study to estimate the swelling of the aneurysm wall rabbit model generated with pulsed fluid against the aneurysm wall (*publié en 2024*)

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

Institutions :

a : Laboratoire de Tribologie et Dynamique des Systèmes, Université de Lyon, École Centrale de Lyon, CNRS UMR 5513, France.

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

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

d : Université de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, CREATIS UMR 5220, INSA Lyon, Villeurbanne, 69100, France.

Journal : Publié dans *Annals of Biomedical Engineering* (2024).

<https://doi.org/10.1007/s10439-024-03633-7>

Abstract

Purpose : This study addresses the critical issue of evaluating the risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms (UIAs) through the assessment of the mechanical properties of the aneurysm wall. To achieve this, an original approach based on the development of an *in vivo* Deformation Device Prototype (DDP) of the vascular wall is proposed. The DDP operates by pulsing a physiological fluid onto the vascular wall and measuring the resulting deformation using Spectral Photon Counting Computed Tomography (SPCCT) imaging.

Methods : In this preliminary study conducted on a rabbit animal model, an aneurysm was induced on the carotid artery, followed by deformation of the aneurysm sac wall using the DDP. The change in luminal volume of the aneurysm sac induced by the deformation of the vascular wall was then quantified.

Results : The initial experimental results demonstrated an increase in the luminal volume of the aneurysm sac in relation to the increased flow rate of the fluid pulsed by the DDP onto the arterial wall. Measurement of the pressure generated by the DDP in relation to the different flow rate values imposed by the pulsation system revealed experimental values of the same order of magnitude as dynamic blood pressure. Furthermore, theoretical pressure values on the deformed area, calculated using Euler's theorem, appeared to be correlated with experimental pressure measurements.

Conclusion : This equivalence between theory and experiment is a key element in the use of the DDP for estimating the mechanical properties of the vascular wall, particularly for the use of finite element models to characterise the stress state of the deformed vascular wall. This preliminary work thus presents a novel, innovative, and promising approach for the evaluation and management of the risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms.

5.2.1 Introduction

An intracranial aneurysm (IA) corresponds to a structural and irreversible deformation of the wall of a cerebral artery. This pathology is a major public health issue worldwide. Globally, the estimated prevalence of IA in the population ranges from 2 % to 5 % (Rinkel *et al.*, 1998; Vlak *et al.*, 2011), with an annual risk of rupture varying from 1 % to 4 % (Kassell *et al.*, 1990; Eskesen *et al.*, 1987; Rosenørn *et al.*, 1987). Subarachnoid hemorrhage, following IA rupture, is associated with a mortality rate of 30 to 40 % (Van Gijn *et al.*, 2007). Among survivors, one in five individuals exhibits some form of functional dependence, or presents irreversible psychological and neurological sequelae (Williams et Brown Jr, 2013; Nieuwkamp *et al.*, 2009; Brown et Broderick, 2014; Molyneux, 2002). Regarding unruptured intracranial aneurysms (UIAs), they are generally incidentally discovered during routine clinical examinations, such as MRIs or CT-Scans. When an UIA is detected, clinicians must assess and predict the potential risk of rupture and decide on the most appropriate management for the patient. This decision is based on various morphological criteria such as the size, shape, and location of the UIAs (Forget Jr *et al.*, 2001; Beck *et al.*, 2006; Wiebers *et al.*, 1987; Wiebers, 2003), as well as epidemiological criteria (Torii *et al.*, 2007b; Asano *et al.*, 2012; Qin et Crews, 2012). These criteria are combined to generate scores, such as the PHASES score (Greving *et al.*, 2014) or the UIATS score (Etminan *et al.*, 2015), which serve as guidance for clinicians to determine whether to opt for endovascular or surgical treatment or choose a conservative approach (non-intervention). Both endovascular and surgical treatments are invasive and carry the risk of operative or postoperative complications (Molyneux, 2002; Proust *et al.*, 2005; Spelle et Pierot, 2008). It is noteworthy that there is no consensus among clinicians regarding the optimal management strategy for UIAs (Decq *et al.*, 2005). Moreover, the two reference scores for the management of UIAs, PHASES and UIATS, do not integrate the state of mechanical properties of the vessel wall, which is nevertheless a predominant factor in risk assessment (Sanchez, 2012).

There are numerous studies investigating the field of IA, focusing primarily on their formation, development, and mechanisms leading to rupture (Texakalidis *et al.*, 2019). Some of these studies concentrate on a numerical approach to study the complex fluid-structure interactions (blood-vessel wall) and the probability of rupture of the aneurysmal wall (Torii *et al.*, 2007a; Torii *et al.*, 2009; Torii *et al.*, 2008). These analyses also explore the impact of various parameters, such as size ratio, aspect ratio,

and surface ratio, on the risk of rupture of the aneurysm (Hassan *et al.*, 2005). In addition to numerical studies, there are some *ex vivo* experimental works aiming to characterise the rheological behavior of aneurysmal tissue samples. These investigations predominantly rely on uniaxial tensile tests (Brunel *et al.*, 2018), biaxial tensile tests (Sanchez *et al.*, 2013), and indentation tests (Signorelli *et al.*, 2018). Although these experimental studies provide quantitative information on the average mechanical properties of the aneurysmal wall, they have several limitations. They are conducted on *ex vivo* samples and thus do not integrate the natural stress state of arterial tissue, which is a fundamental factor in estimating the mechanical properties of the vessel wall. Moreover, they also do not take into account the specific mechanical properties of patients, which appear to be essential in estimating the risk of rupture of an aneurysm. Therefore, quantifying the *in vivo* mechanical behaviour of aneurysmal tissue seems crucial to improve understanding of the mechanical behaviour of UIAs and the clinical management strategies of patients with UIAs.

The present study constitutes a key element of a larger-scale project dedicated to the *in vivo* characterisation of mechanical properties of UIAs. The final objective of the project is to provide clinicians with a tool to aid in predicting the risk of UIAs rupture, based on the relationship between the shape of an aneurysm observed via classic imaging techniques, such as MRI or CT-Scans, and the mechanical degradation state of its wall. The process of predicting the risk of UIAs rupture will rely on a machine learning algorithm aimed at establishing a connection between clinically observed shapes of UIAs and a database comprising images of UIAs whose mechanical properties would have been previously determined. The measurement of mechanical properties of the aneurysmal wall is based on an original non-invasive device, called the Deformation Device Prototype (DDP), which allows for the deformation of the vessel wall by pulsating physiological fluid onto it. The pulsed fluid, denoted as fluid 1, applies a pressure onto the wall, deforming the aneurysmal tissue. The resulting deformation is then quantified through an imaging device. The development and calibration of the DDP have previously been conducted on polymer phantom arteries (Raviol *et al.*, 2023; Raviol *et al.*, 2024c). In this preliminary work, we propose to evaluate the functioning of the DDP under *in vivo* conditions using a rabbit animal model. Initially, an aneurysm was induced on the animal's carotid artery. Subsequently, the DDP was positioned within the aneurysmal sac. The deformation of the vascular tissue generated by the DDP was then observed and quantified based on the measurement of

the variation in luminal volume of the aneurysm according to different values of fluid 1 flow rates. The imaging device used to observe and quantify the variation in luminal volume of the aneurysmal sac is a Spectral Photon Counting Computed Tomography system (SPCCT, Philips Healthcare) (Rit *et al.*, 2020; Si-Mohamed *et al.*, 2021b; Si-Mohamed *et al.*, 2018). This device has a spatial resolution of approximately 200 μm , which corresponds to the order of magnitude of the displacement of the aneurysm wall generated by the DDP. Finally, a comparison of experimental and theoretical pressure values generated by fluid 1 at the level of the aneurysmal wall was performed.

5.3 Materials and Method

5.3.1 Development of an equivalent cerebral aneurysm model in rabbit

Saccular cerebral aneurysms are predominantly observed in the region of the Willis polygon, where the majority of aneurysm ruptures occur due to biomechanical degradation of the vascular wall. This degradation is linked to high pressure stress values, caused by blood flow against the arterial wall (Stojanović *et al.*, 2019; Alfano *et al.*, 2013). It is widely acknowledged that animal models of cerebral aneurysms significantly contribute to the fundamental understanding of the pathology and exhibit strong similarities with human cerebral aneurysms. In this study, the chosen animal model is the rabbit model. The rabbit model allows for the replication of a saccular aneurysm at the bifurcation of the carotid artery, enabling imitation of a human cerebral aneurysm in terms of wall microstructure, vessel size, and aneurysm dimensions (Wang *et al.*, 2018; Altes *et al.*, 2000; Cloft *et al.*, 1999; Belanger *et al.*, 2021; Short *et al.*, 2001). The creation of the rabbit animal aneurysm model we conducted was inspired by the works of Altes *et al.* and Cloft *et al.* (Altes *et al.*, 2000; Cloft *et al.*, 1999) as illustrated in Figure 5.1. Three female white New Zealand rabbits (3–4 kg) were anesthetised by intramuscular injection of ketamine and medetomidine (15/0.15 mg/kg) and maintained under gas anesthesia (sevoflurane) using an endotracheal tube. The common right carotid artery was surgically exposed and the vascular approach was performed using the Seldinger technique (Seldinger, 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, CAS39445-21-1), 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 3 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 two-week period was observed following the induction of the aneurysm before the Deformation Device Prototype (DDP) is introduced into the rabbit's vascular system to deform the created aneurysm. The animal experimentation was approved by the animal review committee of the institution and authorised by the French Ministry of Higher Education, Research and Innovation (licence number APAFIS#36854).

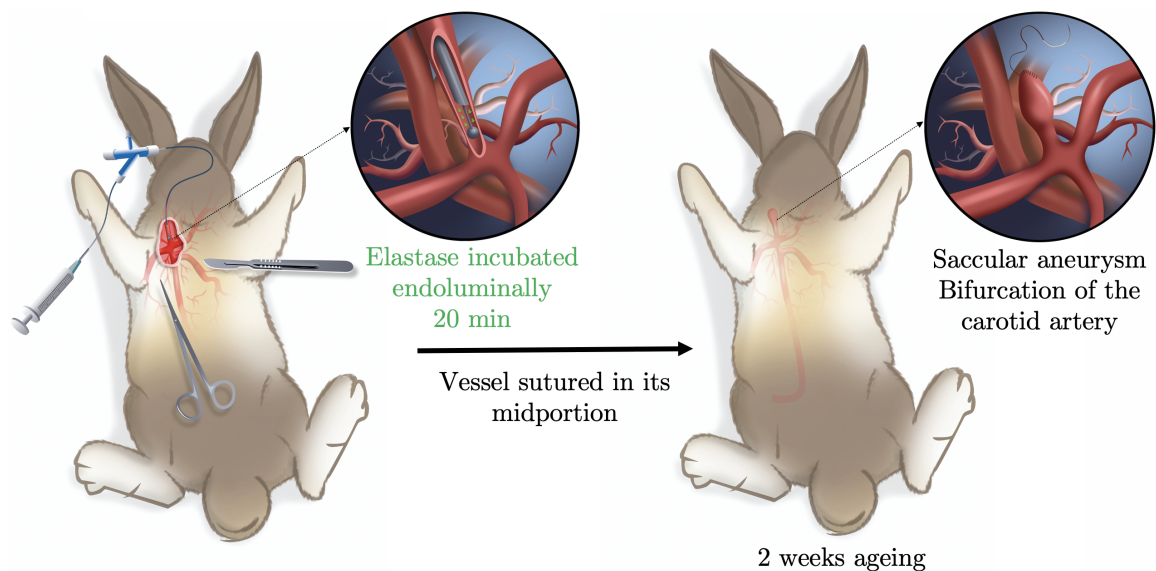


FIGURE 5.1 – The formation of a saccular aneurysm was induced in a rabbit carotid artery (Altes *et al.*, 2000; Cloft *et al.*, 1999). On the left, the vessel's origin was occluded, and elastase was incubated endoluminally above the embolectomy catheter. A suture was applied to the vessel in its midportion. On the right, the resulting saccular aneurysm was observed after two weeks of ageing following the suture placement.

5.3.2 The arterial wall Deformation Device Prototype

An original Deformation Device Prototype (DDP) has been developed to deform the wall of a saccular aneurysm initially, and then coupled with an imaging device to enable the estimation of the mechanical properties of the wall. The DDP was composed of a diverted 5-Fr angiographic catheter (TERUMO, external diameter $d_{ext}=1.67\text{ mm}$ and internal diameter $d_{int}=1.2\text{ mm}$) diverted from its main use, which was connected to a CT (Computed Tomography) contrast injector (MEDRAD[®] Stellant). The CT contrast injector generates pulses of physiological fluid, noted fluid 1, through the cylindrical tube at a controlled flow rate ranging between 150 and 190 mL/min to deform the aneurysm wall. The flow rate was regulated using the CT contrast injector system during a 3-second pulse. The catheter was equipped with a miniaturised pressure probe (FISO Technologies, diameter 155 μm) that measures the pressure of the fluid 1 at the catheter's exit (about 1-2 mm before the catheter exit) as illustrated in Figure 5.2. This type of pressure probe has already been used coupled with a catheter for biological application to measure renal interstitial pressure (Komuro *et al.*, 2018). The prototype development and calibration involved testing on polymeric phantom arteries (Raviol *et al.*, 2023).

5.3.3 Positioning the DDP into the aneurysm

Three weeks after inducing an aneurysm in rabbits, a second surgical intervention was performed to introduce the DDP into the aneurysmal sac. The DDP was introduced into the rabbit's vascular system through the right femoral artery, as recommended by Seldinger (Seldinger, 1953), via a guide catheter for assistance (Figure 5.3). It was then navigated to the aneurysmal sac under fluoroscopic guidance (SIEMENS SIREMOBIL Compact L). During the positioning phase of the DDP within the aneurysmal cavity, it was connected to a CT contrast injector (MEDRAD[®] Stellant). Injection of contrast agent into the rabbit's vascular system, under fluoroscopic guidance, was allowed for the most precise location and positioning of the DDP within the aneurysmal sac. Once properly positioned, the CT contrast injector was replaced by the fluid 1 pulsation system, and the rabbit's aneurysmal wall was ready to be tested. The objective was to conduct *in vivo* mechanical testing of the wall, eliminating uncertainties associated with mechanical loads on the inner wall.

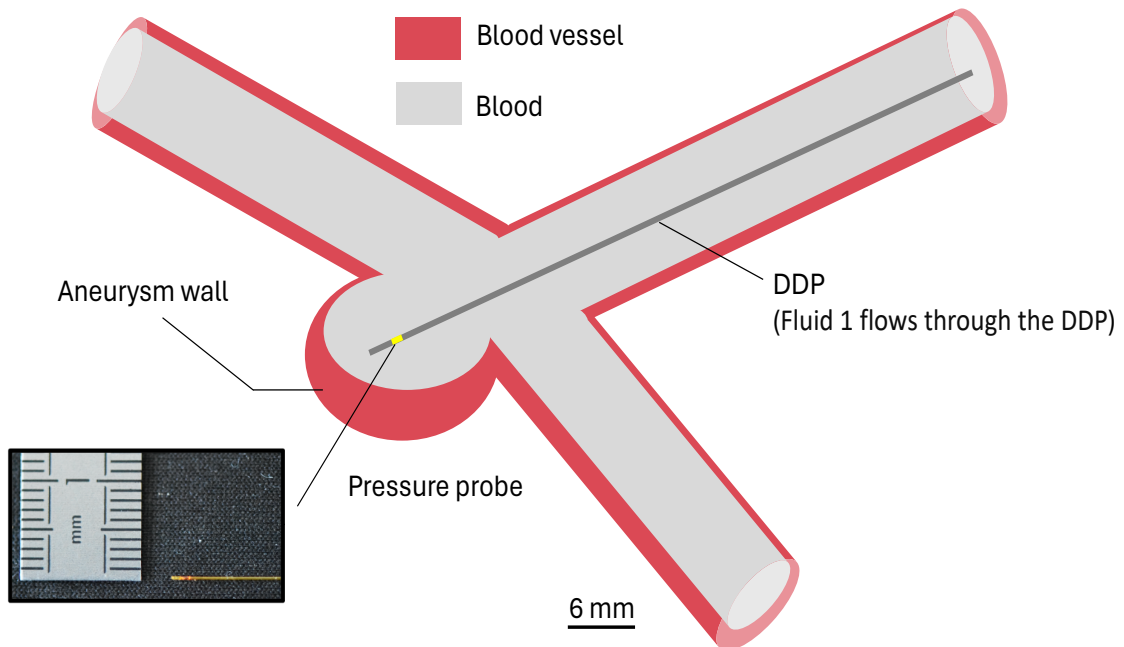


FIGURE 5.2 – Schematic presentation of a longitudinal cross-sectional view of a saccular aneurysm with the Deformation Device Prototype (DDP) positioned inside. Fluid 1 passes through the DDP to apply overpressure to the aneurysm wall, inducing its deformation. The pressure probe is positioned a few millimeters from the outlet of the DDP to measure the pressure of fluid 1 just before it strikes the aneurysmal wall.

5.3.4 Visualisation of the aneurysm wall : Spectral Photon Counting Computed Tomography

The deformation of the aneurysm wall generated with the DDP was monitored using the Spectral Photon Counting Computed Tomography prototype system (SPCCT, Philips Healthcare). This technology, characterised by energy-resolving detectors (Si-Mohamed *et al.*, 2021a) called photon counting detectors, is emerging as a promising imaging modality in X-ray computed tomography (CT). The choice of an SPCCT imaging system was mainly related to its spatial resolution of around 200 μm (Si-Mohamed *et al.*, 2021b; Si-Mohamed *et al.*, 2022). This high spatial resolution was crucial for visualising the small displacements of the aneurysmal wall deformed by the DDP. Achieving this resolution was imperative considering the deformation of the arterial wall assessed from an *in vitro* and numerical study (Raviol *et al.*, 2023; Raviol *et al.*,

2024c). Figure 5.3 illustrates the principle and timeline of image acquisition. Two configurations were considered for image acquisition : Configuration 1 (C1), with the DDP positioned in the aneurysm without pulsing fluid 1, and Configuration 2 (C2), where the DDP pulses fluid 1 with controlled flow on the aneurysm wall. In C1, the SPCCT acquisition sequence 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 cardiac vein (IOMERON 400, 400 *mg Iodine/mL*). In C2, no contrast agent was injected through the cardiac vein ; it was exclusively done via the DDP (IOMERON 400, 400 *mg Iodine/mL* diluted to 10 % in a physiological liquid). Flow rates of 150, 170, and 190 *mL/min* (designated as D1, D2, and D3, respectively) were applied for 3 seconds. For each pulsation, an axial acquisition (70 *mAs*, rotation time 0.33 *s*, tube current 210 *mA*, tube voltage 120 *kV*, pitch 1) was performed 2 seconds after triggering the pulse. This timing ensured the visualisation of the device’s effect on the aneurysm. In Configuration 2 (C2), where a contrast agent was exclusively introduced through the DDP flow (IOMERON 400, 400 *mg Iodine/mL* diluted to 10 % in a physiological liquid), flow rates were used to evaluate the behaviour of the aneurysm without potential artifacts associated with visualising blood flow in surrounding arteries. The reconstruction of conventional images used the Sharp filter, with a field of view (FOV) of 250 *mm*, a matrix of 1024, and voxels of 0.25 *mm* (slice thickness of 0.25 *mm*).

5.3.5 Quantification of aneurysm deformation : luminal volume

The procedure for quantifying aneurysm deformation by the DDP relies on investigating the variation in the aneurysm’s luminal volume (Yushkevich *et al.*, 2006). To extract the luminal volume of the aneurysm before and after deformation from SPCCT images, an original approach was developed. Analysis of C1 and C2 images was conducted using the open-source software ITK Snap (Yushkevich *et al.*, 2006), and segmentation of the blood flow of the aneurysm/artery was performed using a semi-automatic method. Building upon the segmented images, an original procedure involving 3D Slicer, COMSOL Multiphysics geometry tools, and Matlab was developed to construct an arterial wall and extract the luminal volumes of C1 and C2 from the inner surface of the aneurysm (see Figure 5.4). As illustrated in Figure 5.4, the juxtaposition of C1 and C2 models was crucial to ensure the extraction of the same aneurysm area,

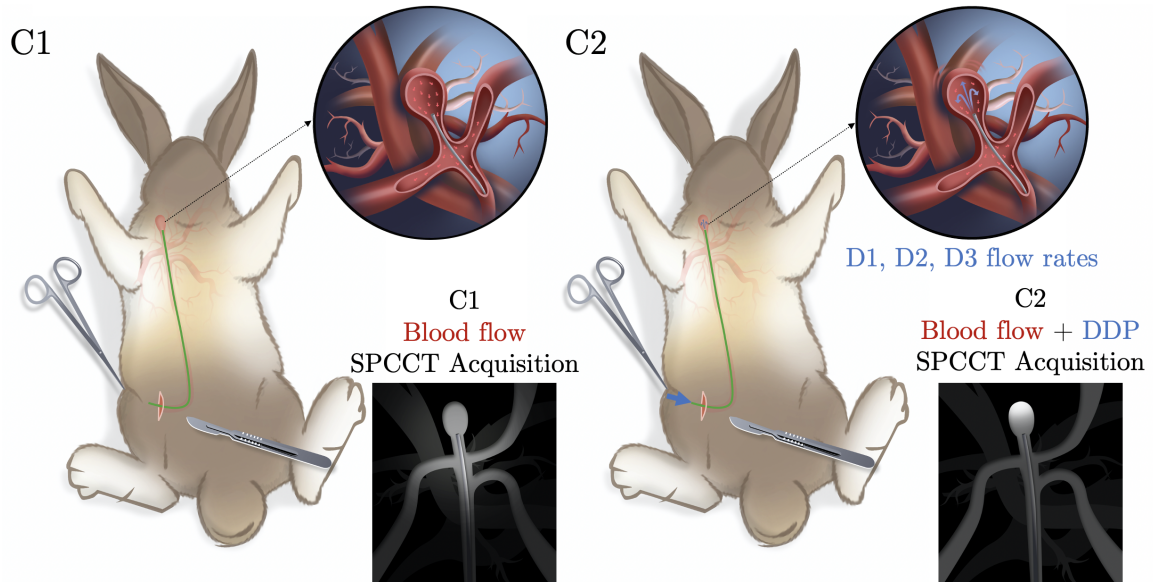


FIGURE 5.3 – Experimental procedure for the application of the Deformation Device Prototype (DDP). (Left) Configuration 1 (C1) : Placing the DDP inside the aneurysm without introducing a flow rate, utilising helical acquisition with Spectral Photon Counting Computed Tomography (SPCCT, Philips Healthcare). (Right) Configuration 2 (C2) : Introducing a flow rate through the DDP onto the aneurysm wall in addition to the natural blood flow. Flow rates of 150, 170, and 190 mL/min (D1, D2, D3 respectively). Employing axial acquisition with the DDP for each flow rate, with the contrast agent administered exclusively through the DDP flow.

relying on shared elements in the environment.

Due to the rapid heart rate of rabbits (Riemer *et al.*, 2020; Riemer *et al.*, 2022), making it impractical to calibrate the SPCCT acquisition to this speed (rotation time of 0.33 s), the specific moments within the cardiac cycle considered in C1 and C2 remained unknown. To address this limitation, the pulse duration is kept constant for a few seconds in order to overlay the cardiac cycle using some measurements of carotid flow rates in white New Zealand rabbits (Riemer *et al.*, 2020; Riemer *et al.*, 2022).

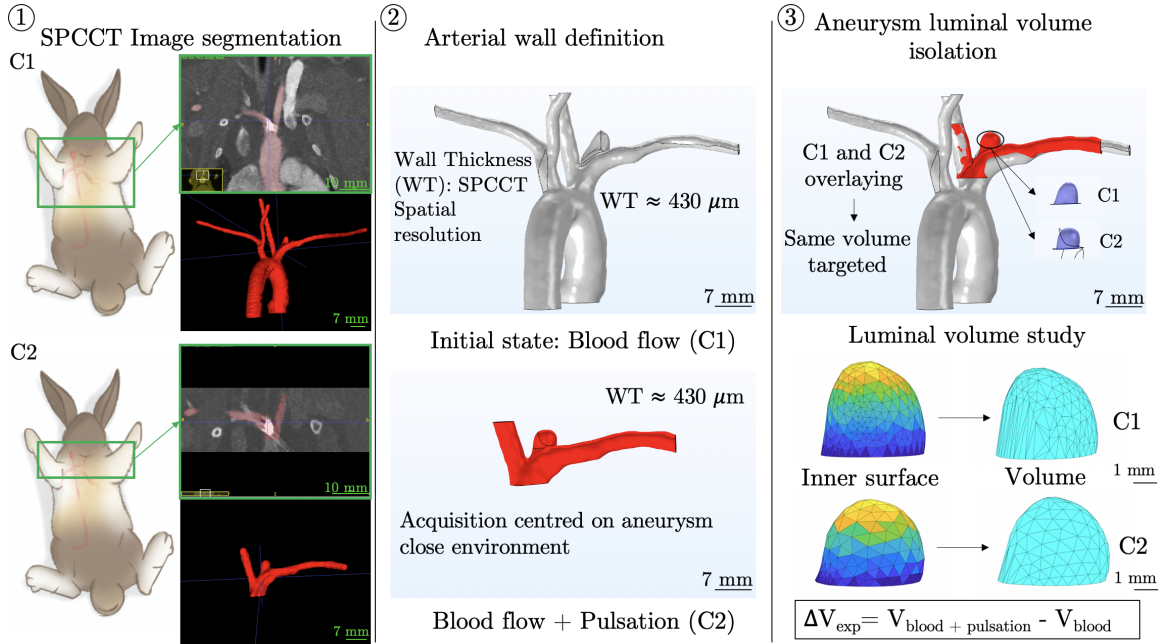


FIGURE 5.4 – (1) Clinical images from SPCCT depicting Configuration 1 (C1) and Configuration 2 (C2). The frontal view of the acquisition area includes the segmentation of the artery/aneurysm flow conducted with ITK Snap. (2) Construction of the artery wall using 3D Slicer and COMSOL Multiphysics geometry tools based on the C1 and C2 segmentations. The artery and aneurysm exhibit homogeneous thickness. (3) Extraction of luminal volume from the C1 and C2 models through a combination of COMSOL Multiphysics and Matlab. The overlaying of C1 and C2 arterial walls is performed to ensure uniform volume extraction.

5.4 Results and Discussion

5.4.1 Implantation of the DDP into the aneurysm cavity

Among the 3 rabbits initially included in this study, one rabbit did not develop an aneurysm after 3 weeks, and the images from SPCCT for another rabbit could not be exploited due to a problem during the acquisition process. The images from only the third rabbit could be obtained and exploited : this rabbit will be denoted as A1. This study is therefore a pilot work with results established from a single rabbit. The obtained aneurysm on rabbit A1 is observed in Figure 5.5. The image is obtained from fluoroscopic guidance (SIEMENS SIREMOBIL Compact L) with injection of a contrast agent (IOMERON 400, 400 mg Iodine/mL) from the DDP. The use of

fluoroscopic guidance allows real-time imaging of the aneurysmal zone and precise positioning of the DDP in this area. The positioning of the DDP in the aneurysm is a complex task due to the variability in vascular anatomy from one specimen to another, as observed by Bugge et al (Bugge, 1967). The dimensions of the aneurysms determined from Figure 5.5 are : a depth of 3.8 mm, a neck of aneurysm of 2.1 mm resulting in an aspect ratio of 1.8. These dimensions are of the same order of magnitude as those previously reported in the literature on similar animal models (Altes *et al.*, 2000; Cloft *et al.*, 1999). Furthermore, it should be noted that the induced aneurysm in rabbit A1 had a sufficient width to allow passage of the DDP at the level of the neck and its introduction into the cavity of the aneurysm.

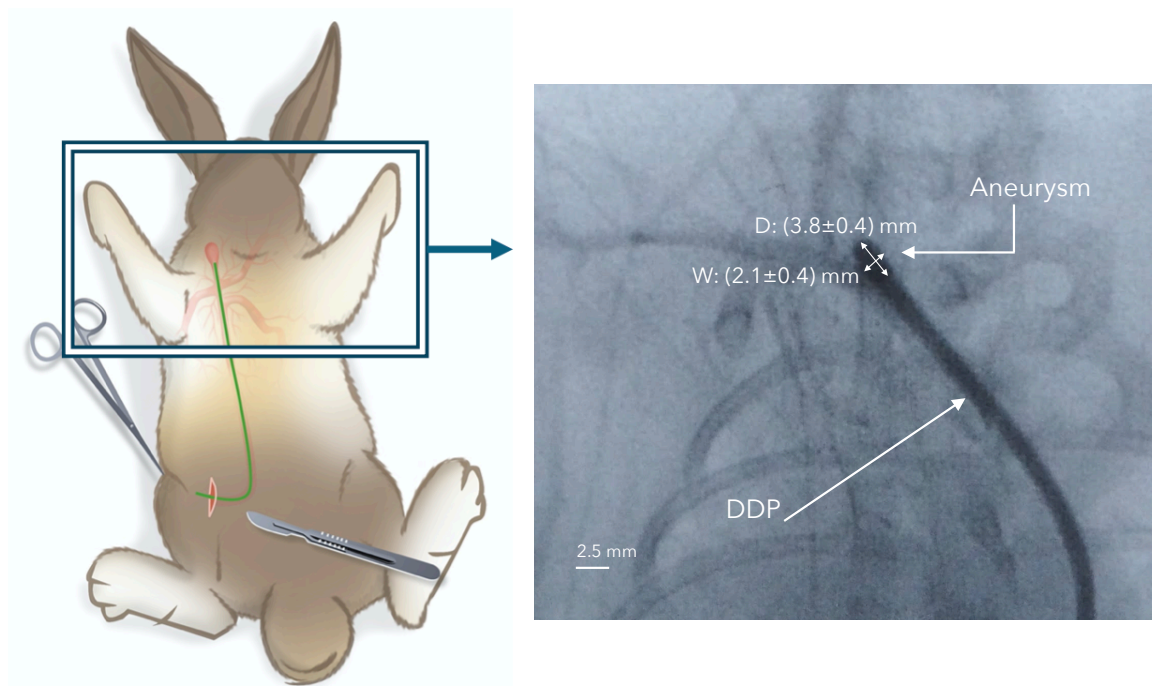


FIGURE 5.5 – Anatomical image obtained under image intensification with the SIEMENS SIREMOBIL Compact L of the elastase exposed area thanks to the DDP. The obtained aneurysm is indicated by the white arrows and its dimensions are denoted as follows : D is the depth of the aneurysm and W is the neck of the aneurysm.

Noteworthy is the observation that bifurcation aneurysms exhibit distinctive hemodynamic characteristics when compared to sidewall aneurysms, as elucidated by Chien et al (Chien *et al.*, 2009). These bifurcation aneurysms manifest greater prevalence among patients with intracranial aneurysms, encompassing those originating from the bifurcation of the internal carotid and posterior communicating arteries, as well as the

bifurcation of the middle cerebral artery. Hence, it is judicious to concentrate efforts on this category of aneurysms.

5.4.2 Quantification of the aneurysm deformations induced by the DDP

Once the DDP is correctly positioned within the aneurysm sac using fluoroscopic guidance, rabbit A1 is placed under the SPCCT imaging device. A first image, corresponding to the reference configuration C1 before deformation by the DDP, is then taken. A second image corresponding to the deformed configuration C2 is then performed for different volume flow rates D1, D2, and D3 of fluid 1 (physiological fluid + contrast agent). The experimental variation of the luminal volume ΔV_{exp} determined from configurations C1 and C2, as a function of the volume flow rates D1, D2, and D3, is reported in Table 5.2. The experimental variations in luminal volume ΔV_{exp} are determined from the segmentation of SPCCT images before and after deformation of the arterial wall by the DDP (Figure 5.6). Examination of the results obtained on A1 shows that the maximum observed value of ΔV_{exp} was 0.88 mm^3 . This value of ΔV_{exp} was obtained for a volume flow rate of fluid 1 equal to 170 mL/min (configuration C2-D2). The percentage of deformation associated with this experimental volume variation, that is, between configuration C1 and configuration C2-D2, was estimated to be approximately 6.8 %. In a previously published study (Raviol *et al.*, 2024b), this luminal volume property was examined and used to trace the mechanical properties of the tested aneurysmal wall by inverse analysis. Similar differences were observed with the study by Trabelsi *et al.* (Trabelsi *et al.*, 2016), indicating that this property remains consistent. The minimum value of ΔV_{exp} was observed for a volume flow rate of fluid 1 equal to 150 mL/min . The measured volume variation was then 0.12 mm^3 (volume difference between configuration C1 and configuration C2-D1), and the associated deformation percentage was approximately 0.9 %. Results obtained with the highest volume flow rate of fluid 1 (configuration D3, 190 mL/min) indicate an experimental luminal volume variation slightly lower than that recorded for configuration D2 ($\Delta V_{exp} = 0.6 \text{ mm}^3$). This result may seem surprising, but it can be explained by the temporal non-coincidence of the images recorded between events C1 and C2 due to the rabbit heart rate, as previously described and explained by Raviol *et al.* (Raviol *et al.*, 2024a). This temporal non-coincidence between events C1 and C2 then prevents the validation of a consistent trend in the observed luminal

volume variation values, such as an increase in ΔV_{exp} according to the flow applied to the vascular wall by fluid 1. This limitation related to the temporal non-coincidence of events C1 and C2 could be partially improved by using animal models with a slower heart rate than that of the rabbit (Tsumoto *et al.*, 2008), allowing for simpler synchronisation between image acquisition and the animal heart rate. However, it should be noted that the experimental variations in luminal volume observed in this study present a significantly improved level of precision compared to the study conducted by Hayakawa *et al.* (Hayakawa *et al.*, 2014). This level of precision was achieved thanks to the spatial resolution of Single-Photon Computed Tomography (SPCCT), which allowed for precise quantification of the aneurysm sac luminal volume variation by minimising errors in volume reconstruction through segmentation (Si-Mohamed *et al.*, 2021b; Si-Mohamed *et al.*, 2022; Si-Mohamed *et al.*, 2018). It is noteworthy that the percentage of deformation associated with the variation in luminal volume produced by the action of the DDP on the aneurysmal wall falls within a fairly narrow range (between 0.9 % and 6.8 %) and that this did not result in any rupture of the aneurysm or any bleeding from the aneurysmal wall. There is a significant number of works in the literature addressing the mechanical behaviour of aneurysms (Brunel *et al.*, 2018; Costalat *et al.*, 2011; Valencia *et al.*, 2015; Robertson *et al.*, 2015). However, comparing our work with these studies is challenging for several reasons. Most studies on intracranial aneurysms are conducted on resected arteries (Signorelli *et al.*, 2018) rather than *in vivo* arteries, as is the case in our work. For this reason, it is difficult to compare the results, as in *ex vivo* tests, the arteries are no longer subjected to their *in vivo* environment (natural tension of biological tissue, blood rheology, tissue hydration...), which plays a major role in the biomechanical behaviour of arteries. Regarding *in vivo* studies, the vast majority focus on abdominal aortic aneurysms. In these cases, the deformations applied to the aneurysmal wall differ significantly from those in cerebral arteries, primarily due to the impact of the cardiac cycle (immediate proximity to the heart). Additionally, the morphology of cerebral aneurysms differs greatly from that of abdominal aneurysms. Cerebral aneurysms are typically saccular, whereas abdominal aneurysms are predominantly fusiform (Trabelsi *et al.*, 2016). This morphological difference makes comparisons between the two types of aneurysms difficult.

Finally, it should be noted that in this analysis, we do not use the swelling characteristics of the aneurysmal wall to infer its mechanical properties. However, a numerical

estimation of the *in vivo* mechanical behaviour of the aneurysmal wall in rabbits subjected to DDP has very recently been described in the literature (Raviol *et al.*, 2024b).

TABLE 5.2 – Luminal volumes (mm^3) obtained through the segmentation of SPCCT images, along with the corresponding ΔV_{exp} variations between Configuration 1 (C1) and Configuration 2 (C2). C1 corresponds to the reference configuration before deformation by the DDP. C2 corresponds to the deformed configuration performed for different flow rates D1, D2, and D3 of fluid 1 (physiological fluid + contrast agent). The flow rates applied using the DDP are as follows : D1 = 150 mL/min , D2 = 170 mL/min , D3 = 190 mL/min . C2-D $_i$ ($i = 1$ to 3) are respectively Configuration 2 (C2) with flow rates D1, D2 and D3. All data are indicated as mean \pm SD (SD : standard deviation)

	C1	C2-D1	C2-D2	C2-D3
Luminal volume (mm^3)	12.98 \pm 2.67	13.10 \pm 2.70	13.86 \pm 2.79	13.57 \pm 2.75
ΔV_{exp} (mm^3)		0.12 \pm 0.03	0.88 \pm 0.12	0.59 \pm 0.08

5.4.3 Comparison between experimental and theoretical pressure applied on aneurysm wall

A pressure is applied with the DDP, so it is essential to know that it is not dangerous. To get direct feedback on this pressure, the DDP is instrumented with probes that allow real-time measurement inside the DDP. It is nevertheless necessary to validate this measurement against the theory. Although, as previously indicated, the relationship between the pressure exerted by the DDP on the aneurysm wall and its deformation/swelling is not straightforward to establish, estimating the pressure exerted by the DDP on the aneurysm wall remains a fundamental parameter for predicting its risk of rupture. In this paragraph, we propose to compare the experimental pressure values (p_{exp}) measured from the pressure probe located near the exit of the DDP to those theoretically determined (p_{th}) based on the expression of the force exerted by fluid 1 on the aneurysm wall. The force exerted by fluid 1 on the aneurysm wall is determined using Euler's theorem and the test conditions. For this, we will assume that fluid 1 is an incompressible fluid without viscosity and that it is in steady flow along the axis (Oz) as illustrated in Figure 5.7. We will also assume that the velocities of fluid 1 are uniform across the different sections S1, S2, and S3. Euler's theorem can

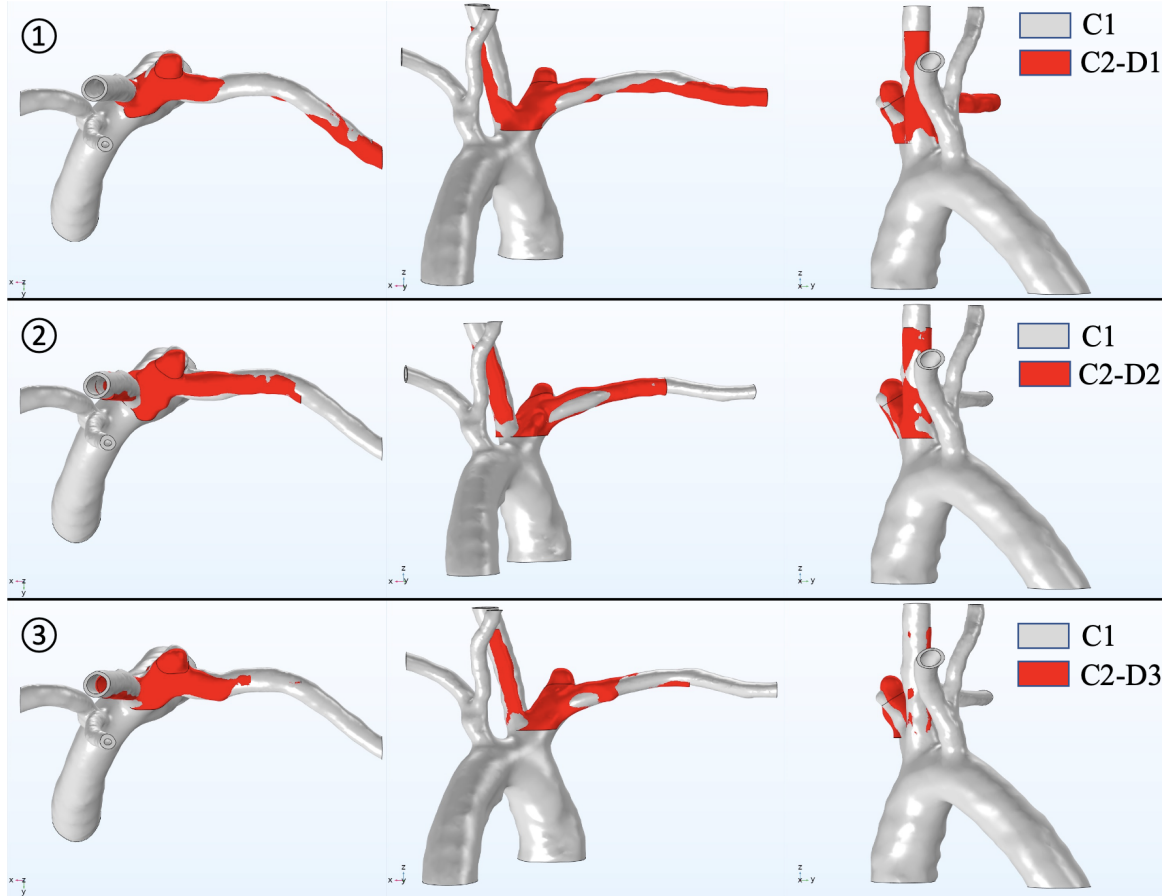


FIGURE 5.6 – Initial configuration (C1 - grey) and deformed configuration (C2 - red) segmentations of the **SPCCT** images with the flow rates applied by the DDP : (1) $D1 = 150 \text{ mL/min}$, (2) $D2 = 170 \text{ mL/min}$, (3) $D3 = 190 \text{ mL/min}$ (C2-D1, C2-D2, C2-D3, respectively).

then be expressed through the stream tube based on sections $S1$, $S2$, and $S3$ (Fig 5.7), as follows :

$$\rho \iint_S \vec{v} (\vec{v} \cdot \vec{n}) dS = \sum \vec{F}_{ext} \quad (5.1)$$

where ρ is the fluid 1 density, \vec{v} is the fluid 1 velocity, dS is the infinitesimal element of area of the surface S , \vec{n} is the normal unit vector of the surface S aligned with the direction of the flow and $\sum \vec{F}_{ext}$ is the sum of the external forces applied onto the fluid 1.

On the side wall of the fluid 1, the velocity and the normal vector of the side wall surface are always perpendiculars, so the element of the momentum in this direction is equal to zero, we then obtain for the left side of Euler theorem (5.1) :

$$\rho \left[\iint_{S_1} \vec{v}_1 (\vec{v}_1 \cdot \vec{n}_1) dS_1 + \iint_{S_2} \vec{v}_2 (\vec{v}_2 \cdot \vec{n}_2) dS_2 + \iint_{S_3} \vec{v}_3 (\vec{v}_3 \cdot \vec{n}_3) dS_3 \right] \quad (5.2)$$

The projection of the three terms of (5.2) along the (Oz) axis leads to the following results :

$$\rho \iint_{S_1} \vec{v}_1 (\vec{v}_1 \cdot \vec{n}_1) dS_1 = -\rho v_1^2 S_1 = -\rho v_1 Q_1 \quad (5.3)$$

where Q_1 is the volume flow rate through the surface S_1 defined as : $Q_1 = S_1 v_1$

$$\rho \iint_{S_2} \vec{v}_2 (\vec{v}_2 \cdot \vec{n}_2) dS_2 = -\rho v_2^2 \sin\alpha S_2 = -\rho v_2 Q_2 \sin\alpha \quad (5.4)$$

where Q_2 is the volume flow rate through the surface S_2 defined as : $Q_2 = S_2 v_2$

$$\rho \iint_{S_3} \vec{v}_3 (\vec{v}_3 \cdot \vec{n}_3) dS_3 = -\rho v_3^2 \sin\alpha S_3 = -\rho v_3 Q_3 \sin\alpha \quad (5.5)$$

where Q_3 is the volume flow rate through the surface S_3 defined as : $Q_3 = S_3 v_3$

The momentum of the fluid 1 flow depicted in figure 5.7 along (Oz) is therefore :

$$\rho \iint_S \vec{v} (\vec{v} \cdot \vec{n}) dS = -\rho v_1 Q_1 - \rho v_2 Q_2 \sin\alpha - \rho v_3 Q_3 \sin\alpha \quad (5.6)$$

In a first approximation, we may consider that the weight of fluid 1 could be negligible because of the low quantity of fluid 1 involved in the interaction with the aneurysm wall. Additionally, for symmetry reasons, the resultant of the pressure forces exerted by the intracranial pressure p_0 on all surfaces S_1 , S_2 , and S_3 is equal to zero. Consequently, the only external force acting on the system (fluid 1 + aneurysm wall) is the overall force \vec{F} exerted on the aneurysm wall as illustrated in figure 5.7. Therefore, along (Oz) axis we obtain :

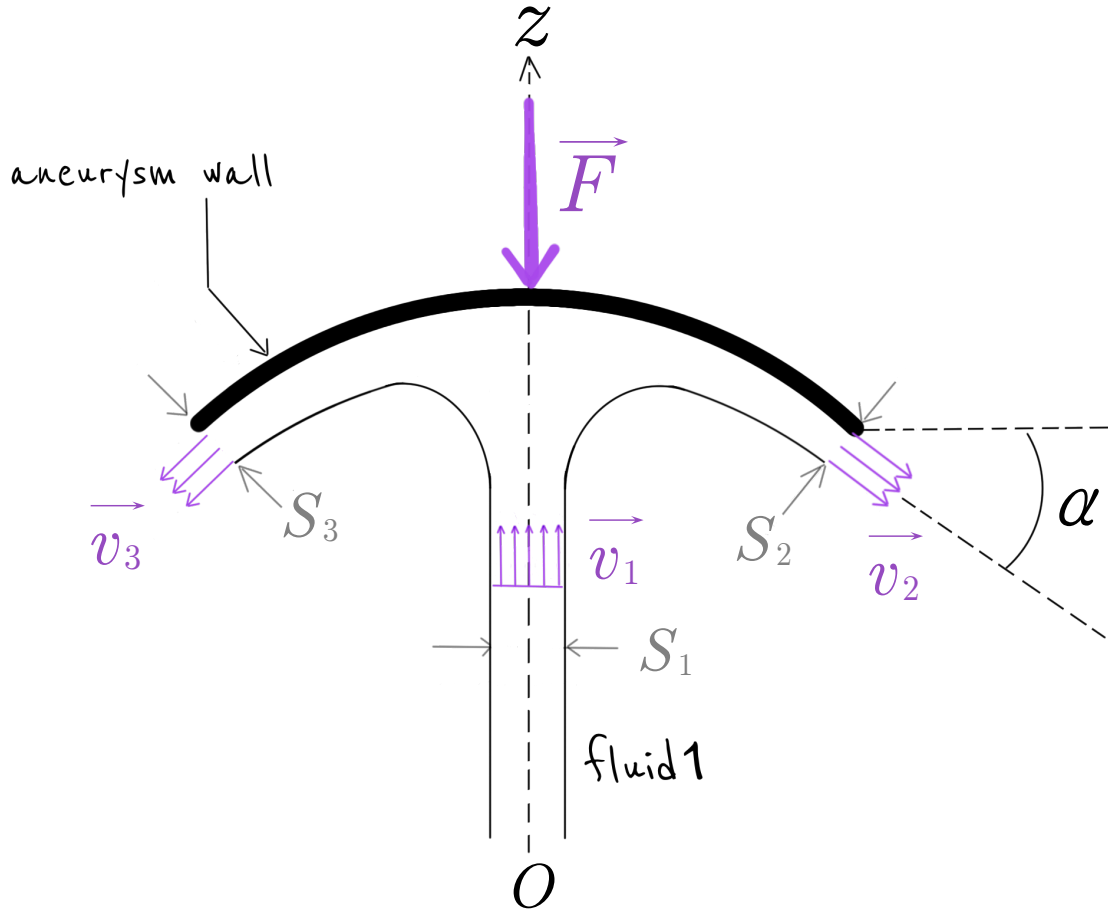


FIGURE 5.7 – Schematic representation of the interaction between fluid 1 and aneurysm wall. S_1 is the fluid 1 surface before interaction with aneurysm wall and S_2 , S_3 , are the fluid 1 surface after interaction with the aneurysm wall. \vec{v}_1 is the fluid 1 velocity before contact with aneurysm wall and \vec{v}_2 and \vec{v}_3 are the fluid 1 velocity after striking the aneurysm wall. α is the angle between \vec{v}_2 and the horizontal axis. \vec{F} is the reaction of the aneurysm wall due to the fluid 1 force acting on the aneurysm wall.

$$F = \rho v_1 Q_1 + \rho v_2 Q_2 \sin\alpha + \rho v_3 Q_3 \sin\alpha \quad (5.7)$$

The continuity equation for incompressible flow decrees that : $Q_1 = Q_2 + Q_3$ and $Q_2 = Q_3$ for symmetries reasons. Furthermore, neglecting the effects of gravity, which can be justified given the low quantity of fluid 1 involved in the system, Bernoulli's theorem leads to : $v_1 = v_2 = v_3$. As a consequence, the magnitude of the force F , which

is also equal to the magnitude of the force applied by the fluid 1 onto the aneurysm wall F_1 (Newton's third law), is then given as :

$$F = F_1 = \rho v_1 Q_1 (1 + \sin\alpha) \quad (5.8)$$

In the following sections, the volume flow rate through the **DDP** circular section will be denoted as D_i , therefore $Q_i = D_i$, where i ranges from 1 to 3 depending on the values of the volume flow rate applied.

The values of the forces F_1 applied by the **DDP** against the aneurysm wall as a function of the different volume flow rates D_i are shown in Table 5.3. They allow us to estimate the associated theoretical pressure p_{th} . For this, we assumed that the contact surface between fluid 1 and the aneurysm wall is a disk with a radius $R=0.6$ mm, corresponding to the internal radius of the **DDP**. In first approximation, this assumption about the contact area between fluid 1 and the aneurysm wall is justified by the fact that the distance between the **DDP** exit and the aneurysm wall is on the order of a millimeter. Therefore, the radius of fluid 1 is very similar to internal radius of the **DDP**. This assumption also justifies the fact that $\alpha=90$.

Table 5.3 presents the values of experimental and theoretical pressures as a function of different fluid 1 volume flow rates. The results indicate that the theoretical and the experimental pressure values are very similar. However, the theoretical pressure is consistently higher than the experimental pressure regardless of the fluid 1 flow rate. The average values of the difference e between p_{th} and p_{exp} are within $(15.1 \pm 3.9)\%$ and $(13.1 \pm 5.7)\%$ depending on the flow rate values. The modeling used to determine the theoretical pressure applied by fluid 1 on the aneurysm wall therefore appears to be relevant. The difference between theoretical and experimental pressures can be explained by several factors. Firstly, the modeling of the pressure force exerted by fluid 1 on the aneurysm wall, F_1 , is based on the assumption that the viscosity of fluid 1 is equal to zero. However, the viscosity of fluid 1 is not zero ; it is in the same order of magnitude as the water viscosity. Taking into account the viscosity of the fluid through the Navier-Stokes equations would likely minimise the intensity of the impact of fluid 1 on the aneurysm wall (fluid 1 pressure loss). The values of theoretical and experimental pressures would then be closer to each other. Additionally, the calculation of the theoretical pressure relies on the assumption that the pressure force F_1 is evenly distributed with the same intensity over the entire surface S . However, given that the

aneurysm wall is curved, this assumption is not perfectly verified. The pressure force is likely distributed over a larger surface area than S , which potentially reducing the value of the theoretical pressure.

It is reported in the literature that the arterial blood pressure of healthy rabbits is generally between 7 kPa and 14 kPa (depending on the cardiac cycle phase) and can vary notably depending on the weight or age of the animal (Katsuda *et al.*, 1990; Bellini *et al.*, 2018; van den Buuse et Malpas, 1997). Assuming that the value of the pressure associated with the action of fluid 1 on the aneurysm wall falls between the previously reported theoretical or experimental pressures, we observe that the arterial pressure values are of the same order of magnitude as p_{th} and p_{exp} . This similarity between the animal's blood pressure and the pressure generated by the DDP on the vascular wall partially explains the minimal variation in volume generated by the DDP on the aneurysm wall and therefore the potential safety of the DDP.

Moreover, during cerebral imaging examinations such as angiography (Ahn *et al.*, 2013) or aneurysmography/intra-aneurysmal angiography (Gailloud *et al.*, 1997; Gaidzik *et al.*, 2021), a contrast agent is injected into the patient's vascular system through angiographic catheters with geometric characteristics equivalent to those of the DDP. The volume flow rate of the contrast agent used to image a patient's vascular system typically ranges from 90 to 300 ml/min (Jou et Mawad, 2012; Boussel *et al.*, 2009; Brina *et al.*, 2014; Gaidzik *et al.*, 2021). The injection of the contrast agent therefore generates a pressure on the patient's vascular wall, the intensity of which may be similar to that applied by the DDP (flow rate of fluid 1 through the DDP between 150 mL/min and 190 mL/min). Consequently, although the intensity of the pressure applied by the DDP on the aneurysm wall depends on the distance between the DDP and the aneurysm wall (Raviol *et al.*, 2024c), it should not, at first glance, present any additional risk compared to the procedures commonly used to image a patient's cerebral vascular system. Under certain safety conditions, the DDP could therefore be used to access the mechanical behavior of the aneurysm wall *in vivo*.

5.5 Conclusion

This pilot study has yielded preliminary results that should, in the future, enable the *in vivo* mechanical characterisation of UIAs. In this work, an animal model of unruptured intracranial aneurysms, with characteristics similar to human cerebral

TABLE 5.3 – Experimental and theoretical pressures values as a function of different volume flow rates. p_{exp} represents the experimental pressure measured via the **DDP**, while p_{th} denotes the theoretical pressure obtained by dividing the force F_1 exerted by fluid 1 on the aneurysm wall (computed using (5.8)) by the circular **DDP** area S , derived from the internal **DDP** radius R (with **DDP** internal radius $R = 0.6 \text{ mm}$), as follows : $S = \pi R^2$. In first approximation, we assume that the region of the aneurysm where force F_1 acts is equivalent to the surface S , given the minimal distance between the aneurysm wall and the **DDP** exit (less than 1 millimeter). The theoretical outcomes, including pressure p_{th} and force F_1 , are specified for an α angle of 90° . The force F_1 is calculated based on a fluid 1 density of 1000 kg/m^3 (where fluid 1 consists of physiological fluid + contrast agent, suggesting that fluid 1 density is similar to water density at ambient temperature). The fluid 1 velocity v_1 is defined as the ratio between the flow rate and the area S , expressed as D_i/S , where D_i ($i = 1$ to 3) represents the various flow rate values applied by the **DDP** on the aneurysm wall : $D1 = 150 \text{ mL/min}$, $D2 = 170 \text{ mL/min}$, $D3 = 190 \text{ mL/min}$. e denotes the average difference between experimental and theoretical pressures, defined as : $e = \frac{p_{th} - p_{exp}}{p_{exp}}$. Experimental data are indicated as mean \pm SD (SD : standard deviation).

	D1	D2	D3
p_{exp} (kPa)	8.5 ± 0.3	10.8 ± 1.0	13.3 ± 0.7
F_1 (mN)	11.1	13.8	17.0
p_{th} (kPa)	9.8	12.2	15.0
e (%)	15.1 ± 3.9	13.8 ± 8.7	13.1 ± 5.7

aneurysms, allowed us to test an original prototype of *in vivo* arterial wall deformation (**DDP**). The device, through a fluid (fluid 1 = physiological saline + contrast agent), applies pressure on the aneurysm wall to deform it without causing rupture. The deformation of the wall induced by the **DDP**, coupled with the variation in luminal volume of the aneurysm, is visualised using a specific imaging device, the Spectral Photon Counting Computed Tomography (**SPCCT**). The choice of **SPCCT** to image the volume variation of the aneurysm is due to its very high spatial and temporal resolution, enabling the recording of the volume variation of the aneurysm wall induced by the **DDP**. The segmentation of anatomical images of the aneurysm allows the quantification of the volumetric variation of the aneurysmal zone under the effect of the **DDP**.

The longer-term objective of this preliminary work is to determine the stress state in the unruptured aneurysmal walls in order to predict their potential rupture. This will allow, through an inverse analysis procedure based on the finite element method, linking the pressure applied on the wall to wall deformation to predict the mechanical behavior of the aneurysmal tissue. Therefore, it is fundamental to evaluate as accurately as possible the pressure applied by the DDP on the aneurysm wall. In this work, we compared the pressure measured experimentally, p_{exp} , near the outlet of the DDP and a theoretical pressure, p_{th} , corresponding to the action of fluid 1 on the aneurysmal wall, calculated from simplifying assumptions. The comparison of the results indicated that the two pressure values were similar (maximum difference on the order of 15 %), and that the theoretical pressure was always higher than the measured pressure.

As a reminder, this work is part of a project aimed at providing clinicians with a tool to aid in the prediction of the rupture risk of unruptured aneurysms. The process of predicting the rupture risk of UIAs will rely on a machine learning algorithm aiming to establish a link between clinically observed UIA shapes (from classical imaging techniques such as X-ray CT or MRI) and a database including images of UIAs whose mechanical properties have been previously determined using the DDP. In this context, it is interesting to note that the pressures applied in this work through the DDP on the aneurysmal tissue are in the same order as those applied by the clinician, via an angiographic catheter, during cerebral angiography and aneurysmography/intra-aneurysmal angiography examinations. Therefore, the shapes/mechanical properties database could partly be established during cerebral angiography or aneurysmography/intra-aneurysmal angiography imaging examinations.

While this preliminary study seems promising for improving the management of UIAs in the future, it is imperative to recognise that it has several limitations. To enhance the conclusions of this work, it would be necessary to include a larger number of animals. Moreover, it would also be interesting to consider the viscous nature of fluid 1 in estimating the pressure applied by the DDP on the aneurysmal wall. To do this, we would need to rely on the Navier-Stokes equation to model the fluid 1-vascular wall interaction (numerical method). Finally, we could also perform a histological examination of tissues degraded by elastase to establish a link between the mechanical properties of the wall and the state of the vascular tissue microstructure.

5.6 Synthèse du chapitre et perspectives

Ce chapitre présente une étude pilote *in vivo* sur le lapin visant à comprendre le comportement mécanique des AI non rompus grâce à l'utilisation du DDPAn. Cette étude implique dans un premier temps la création d'un modèle animal, puis dans un second temps l'implantation du DDPAn dans la cavité de l'AI du modèle. Parmi les trois lapins inclus dans l'étude, seul un a développé un AI adapté à l'analyse, ce qui fait de notre étude une étude pilote. Le DDPAn a été positionné dans l'AI sous guidage fluoroscopique, permettant une imagerie en temps réel et un placement précis. Les dimensions de l'anévrisme induit étaient cohérentes avec celles rapportées dans des modèles animaux similaires (Altes *et al.*, 2000; Cloft *et al.*, 1999). La quantification ultérieure des déformations de l'anévrisme causées par le DDPAn a révélé des variations volumiques lumenales expérimentales qui permettront de remonter aux propriétés mécaniques de la paroi anévrismale par analyse inverse (Raviol *et al.*, 2024b). Les comparaisons entre les pressions expérimentale et théorique appliquées sur la paroi interne de l'anévrisme ont montré des similitudes. Ces pressions, qui se situent dans la plage des pressions artérielles typiques, suggèrent que les pressions induites par le DDPAn présentent un risque supplémentaire minimal par rapport aux procédures cliniques standard.

Malgré les perspectives encourageantes, ce travail présente des limitations telles que le nombre restreint de sujets inclus dans l'étude *in vivo* et le besoin d'analyses histologiques approfondies. Ces analyses histologiques permettront de faire le lien entre la microstructure de la paroi anévrismale et leurs propriétés macroscopiques. Ces étapes seront essentielles à l'avenir pour avancer dans la compréhension des AI non rompus et améliorer les stratégies de gestion clinique. Des observations expérimentales ont été faites en examinant les images cliniques et en quantifiant la déformation entre les configurations C1 et C2 précédemment détaillées. Dans l'étude expérimentale de ce chapitre, chez le lapin, des débits de 150 mL/min et 190 mL/min ont entraîné une diminution du volume de l'AI, attribuée à une aspiration du fluide due au flux sanguin et à la pulsation du DDPAn. Ce surplus de flux pourrait déformer la paroi de l'AI et être aspiré par le flux sanguin, provoquant des mouvements opposés à la sollicitation initiale. Une autre explication pourrait être la nature de la déformation induite par le DDPAn, où une pulsation de 450 mL/min a montré un allongement de l'AI plutôt qu'un gonflement, accompagné d'un rétrécissement du collet. Ce phénomène complexe nécessite une investigation approfondie qui pourrait être validée en augmentant signifi-

cativement le nombre de lapins dans les futures études. Cette diminution du volume peut également être expliquée par l'effet de la pulsation cardiaque élevée chez le lapin. Effectivement il a été impossible de faire coïncider exactement la pulsation générée par le **DDPAn** avec un moment précis du cycle diastole/systole. Afin d'être synchrone entre ces deux évènements, une perspective judicieuse pourrait être de remplacer le lapin par un animal possédant un rythme cardiaque moins rapide.

Pour améliorer la précision de la quantification de la déformation et l'analyse de la structure des **AI**, plusieurs ajustements doivent être apportés à la méthode expérimentale actuelle. Comme souligné dans le chapitre 1, la microstructure de la paroi des **AI** est cruciale pour comprendre leur propension à la rupture. Bien que l'étude pilote se concentre principalement sur les aspects mécaniques, une analyse microscopique de la paroi des **AI** étudiés serait un complément essentiel. Afin de développer un modèle animal d'**AI** qui reflète fidèlement les caractéristiques géométriques et microstructurales des **AI** humains, il serait pertinent d'étudier l'impact du dosage de l'élastase et de la durée de maturation sur la microstructure de leur paroi.

De plus, certains lapins ont été exclus de l'étude à cause de contraintes liées aux manipulations répétées. Par exemple, pour les grands anévrismes observés chez l'un des lapins, il est essentiel d'améliorer la mesure de la déformation entre les configurations C1 et C2 précédemment détaillées. Une solution consisterait à injecter une petite quantité de liquide de contraste dans l'**AI** via le **DDPAn** déjà en place, afin d'obtenir une segmentation précise en C1. Cependant, cette méthode n'a pas été utilisée lors des essais *in vivo* à cause de défis logistiques. Il faudrait effectivement coordonner l'injection de contraste dans la veine de l'oreille avec l'injection simultanée via le **DDPAn**, tout en synchronisant cette procédure avec l'acquisition d'images par **SPCCT**. Enfin, une injection manuelle non contrôlée pourrait endommager la paroi de l'**AI**, nécessitant une adaptation de la procédure pour éviter de tels effets.

De plus, il sera primordial de quantifier la rupture des **AI** permettant de définir un critère de rupture. Des tests mécaniques sur des échantillons *ex vivo*, comme présentés dans le chapitre 1, ont permis de déterminer des contraintes critiques conduisant à la rupture de la paroi anévrismale sous des chargements successifs. Il est donc désormais crucial d'observer et de documenter cette contrainte critique dans le cadre de la caractérisation *in vivo*. Pour cela, il faudrait provoquer intentionnellement la rupture des **AI** induits chez les lapins. La méthode d'analyse inverse et l'identification des

propriétés mécaniques ont été conçues pour évaluer *in vivo* la résistance mécanique de la paroi des AI. Pour respecter les normes éthiques, la procédure actuelle devra être ajustée. Effectivement, il pourrait être intéressant, une fois l'animal sacrifié dans la norme des considérations éthiques, de recréer une mise en circulation sanguine de la zone anévrismale via un dispositif de pompage externe à l'animal et d'y induire la rupture de l'AI. Finalement, après l'application de pulsations successives et l'acquisition d'images en C2, une série supplémentaire de pulsations à débits croissants devra être administrée jusqu'à ce que la paroi anévrismale se rompe. Cependant, la rupture ne pourra pas être détectée en temps réel par SPCCT, nécessitant une reconstruction d'image préalable à la visualisation. Pour surmonter cette limitation, la logistique du test devra être modifiée pour permettre l'observation de la rupture en temps réel à l'aide d'un amplificateur de brillance, tout en utilisant un pousse-seringue similaire pouvant induire des débits plus importants permettant d'aller jusqu'à la rupture de l'AI. En combinant l'observation de la rupture avec la modélisation numérique issue de l'analyse inverse, il sera possible de calculer avec précision la pression nécessaire pour provoquer la rupture de l'AI dans un environnement *in vivo*. Cette pression de rupture sera déterminée pour un débit spécifique appliqué via le DDPAn, et ces données pourront être intégrées dans le modèle numérique en tenant compte d'un coefficient de sécurité, basé sur la différence entre le débit de rupture et le dernier débit testé dans l'analyse inverse. Cela permettra de calculer les contraintes et la pression agissant sur la paroi interne de l'anévrisme avec une précision améliorée.

Conclusion générale

Les **AI** représentent un problème majeur de santé publique. La probabilité annuelle de rupture pour les personnes atteintes varie entre 1 % et 4 % (Kassell *et al.*, 1990; Thompson *et al.*, 2015; Wermer *et al.*, 2007). Une **HSA** causée par la rupture d'un anévrisme engendre un taux de mortalité de 30 % à 40 % (Van Gijn *et al.*, 2007). Lorsqu'un **AI** non rompu est détecté, son traitement préventif doit s'atteler à éviter l'**HSA** tout en impactant le moins possible la qualité de vie des patients (Etminan et Rinkel, 2016). L'évaluation longitudinale du risque de rupture d'un **AI** est donc essentielle pour déterminer le traitement le plus approprié.

Divers scores évaluent le potentiel risque de rupture en se basant sur des critères morphologiques et épidémiologiques (scores **PHASES** (Greving *et al.*, 2014) et **UIATS** (Etminan *et al.*, 2015)). Cependant, aucun de ces scores ne prend en compte la dégradation mécanique de la paroi anévrismale, facteur supposé être prédominant dans le risque de rupture d'un **AI**. L'objectif à long terme de ce travail est de fournir aux praticiens un outil non invasif pour estimer le risque de rupture à partir d'une simple image clinique d'un **AI**, en s'appuyant sur les propriétés mécaniques *in vivo* de la paroi anévrismale. Plus précisément, des algorithmes d'apprentissage automatique établiront une corrélation entre l'image clinique de l'**AI** et une base de données d'images cliniques d'**AI** associées aux propriétés mécaniques *in vivo* de la paroi et aux caractéristiques de rupture, permettant ainsi d'estimer le risque de rupture de l'**AI** en question. Puisqu'il n'existe actuellement aucune méthode de caractérisation mécanique de la paroi anévrismale, le défi de cette thèse a été de développer un prototype de Dispositif de Déformation de la Paroi Anévrismale (**DDPAn**), qui, couplé avec un dispositif d'imagerie permettra par méthode d'analyse inverse de remonter aux propriétés mécaniques de la paroi vasculaire. Pour ce travail, le scanner spectral à comptage photonique (**SPCCT**) a été choisi pour son excellente résolution spatiale de 250 μm (Rit *et al.*, 2020; Si-Mohamed *et al.*, 2018), surpassant les autres techniques actuelles.

Dans un premier temps, le **DDPAn** a été calibré et testé lors d'expérimentations *in vitro* (les principaux résultats sont détaillés dans les chapitres 2 et 3) sur des artères fantômes, avec une observation de la déformation par stéréocorrélation. Parallèlement,

un modèle numérique a été développé pour approfondir et optimiser certains paramètres de l'étude expérimentale. Ce modèle numérique a été validé par une méthode innovante qui compare les résultats des calculs d'éléments finis d'IFS avec la quantification de la déformation par stéréocorrélation. Le modèle numérique validé a permis d'optimiser la conception des artères fantômes pour trouver le meilleur compromis entre l'épaisseur et la rigidité de la paroi anévrismale. L'objectif était de créer une artère fantôme réalisable avec les techniques de fabrication actuelles, tout en permettant d'estimer si la déformation causée par le DDPAn pouvait être détectée par le SPCCT pour une application *in vivo*. Ces analyses *in vitro* ont conduit à la sélection de l'artère fantôme fabriquée par une technique de moulage par injection (MI) comme le meilleur compromis. 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 induits par le DDPAn ont été jugés supérieurs à la résolution spatiale du SPCCT.

Au-delà des études expérimentales *in vitro* de conception du DDPAn et de validation du modèle numérique menées dans des conditions simplifiées, il est essentiel d'approfondir l'analyse de l'influence de paramètres cruciaux identifiés dans la littérature comme prédominants dans le risque de rupture des AI. Le chapitre 4 présente plusieurs études *in vitro* étudiant ces paramètres comprenant, entre autres, l'AR des AI, en particulier la taille du collet, ainsi que les hétérogénéités mécaniques locales de la paroi anévrismale telles que les rigidités induites par les calcifications. De plus, une étude multi-échelle sur un modèle d'artère fantôme a permis de confirmer un des résultats majeurs associé au modèle numérique, à savoir que, l'épaisseur jouait un rôle prédominant dans l'obtention de déplacements supérieurs à la résolution spatiale du SPCCT. Ces résultats constituent des développements fondamentaux dans la compréhension de l'action du DDPAn contre la paroi vasculaire en lien avec les facteurs géométrique et mécanique associés au risque de rupture des AI.

Enfin, tirant parti des investigations et des résultats exposés dans les chapitres 2, 3 et 4, l'étude de l'utilisation *in vivo* du DDPAn, a été menée sur un modèle animal d'AI, présentée dans le chapitre 5. La mise en oeuvre réussie de la procédure originale de caractérisation mécanique *in vivo* a nécessité la résolution d'un ensemble de défis. Notamment, il a été essentiel d'induire un modèle d'AI au niveau de la carotide d'un lapin (sélectionné pour sa similitude avec une artère cérébrale humaine), de quantifier la déformation de la paroi anévrismale induite par le DDPAn, et de s'assurer de l'innocuité de ce dernier vis-à-vis de la paroi anévrismale à l'aide de sondes de pression.

L'objectif à long terme sera de relier l'ensemble des résultats *in vitro* et *in vivo* grâce à un algorithme d'apprentissage automatique. Pour un **AI** donné, visualisé par imagerie médicale, il sera possible d'établir, sans intervention invasive, une relation entre la forme de cet **AI** et cette base de données, afin d'estimer la probabilité de rupture.

Des améliorations sont encore nécessaires pour créer, alimenter et optimiser la base de données et ainsi améliorer la prédiction de la rupture des **AI**. L'expérimentation *in vitro* devra évoluer pour mieux reproduire les conditions d'utilisation *in vivo* du **DDPAn**. Plusieurs points fondamentaux nécessitent des axes de perfectionnement :

- L'épaisseur et la rigidité de la paroi de l'artère fantôme ont été reproduites de manière réaliste, la géométrie et la structure générale de l'artère, elles, ne l'ont pas été. Ainsi, il est maintenant essentiel de concevoir des modèles d'artères fantômes qui reproduisent fidèlement non seulement les dimensions globales des artères et anévrismes intracrâniens, mais aussi la biofidélité en terme de forme anatomique de l'**AI**. Cette initiative est déjà en cours de réalisation dans le cadre d'une collaboration avec l'Université du Tohoku (Elyt Lab), où un modèle d'artère fantôme en hydrogel a été développé pour imiter la géométrie anatomique d'une manière plus biofidèle.
- Une autre dimension à explorer est associée à l'essor croissant des technologies de fabrication additive. L'objectif à venir de cette recherche serait de créer des modèles d'artères fantômes multicouches qui reproduiraient fidèlement les trois couches distinctes d'une artère intracrânienne, en intégrant leurs propriétés mécaniques spécifiques. La technique de **DM** en collaboration avec le 3DEUS (3dFAB) semble être bientôt en mesure d'apporter ces complexifications à nos modèles d'artères fantômes.
- Il pourrait également être nécessaire d'optimiser les conditions aux limites de l'écoulement principal afin de reproduire avec précision un profil pulsatile fidèle comme celui du fluide sanguin.
- La rhéologie du Fluide 1 (fluide mimant le sang) pourrait être de type rhéofluidifiant comme celle du sang. Cela permettrait de mieux modéliser l'interaction entre le Fluide 1 et le Fluide 2 lors de leur impact contre la paroi de l'anévrisme. Une méthode envisagée serait d'incorporer des particules microscopiques dans le Fluide 1 dans le but synthétiser une suspension colloïdale comme le sang.
- Enfin, les techniques de modélisation numérique et de validation devront être adaptées en conséquence de ces modifications de l'expérimentation *in vitro*. Il

est indispensable de maintenir un couplage avec une approche numérique validée pour multiplier les configurations d'utilisation du **DDPAn** et enrichir la base de données de l'algorithme d'apprentissage avec des résultats supplémentaires.

De plus, l'application *in vivo* du **DDPAn** doit progresser sur plusieurs points pour améliorer la caractérisation mécanique et permettre une évaluation plus précise du risque de rupture. Les points d'amélioration suivants pourraient être investigués dans le futur :

- Il pourrait être nécessaire de revoir et d'enrichir la procédure expérimentale afin d'atteindre une segmentation optimale des images médicales. Cette modification est particulièrement cruciale pour les images capturées sans la pulsation du **DDPAn**, où une visualisation complète du volume de l'**AI** est impérative.
- Bien que la procédure d'induction du modèle d'**AI** sur petit animal soit bien maîtrisée, il serait pertinent d'examiner comment le dosage de l'élastase et la durée de maturation de l'**AI** influencent la microstructure de la paroi anévrismale à travers des observations microscopiques, dans le but de déterminer les paramètres optimaux pour obtenir un modèle d'**AI** aussi biofidèle que possible.
- Enfin, l'aspect le plus urgent à court terme pour faire avancer ce travail, serait d'intégrer un protocole expérimental à la procédure existante pour étudier la rupture de manière empirique. Ces données additionnelles seront ensuite utilisées dans le modèle numérique afin de créer un score qui évalue le risque de rupture. Ce score pourra être basé sur le rapport entre les contraintes exercées sur la paroi et la pression appliquée sur la surface interne de l'**AI**.

Toutes ces perspectives permettront probablement de compléter et d'améliorer significativement la base de données utilisée pour la prédiction non invasive du risque de rupture de la paroi anévrismale. Le développement d'algorithmes d'apprentissages qui permettront d'établir un lien entre cette base de données et l'imagerie clinique de tel ou tel **AI** correspond à la seconde phase du projet.

Bibliographie

- AHN, S. H., PRINCE, E. A. et DUBEL, G. J. (2013). Basic neuroangiography : review of technique and perioperative patient care. *In Seminars in interventional radiology*, volume 30, pages 225–233. Thieme Medical Publishers.
- AJIBOYE, N., CHALOUHI, N., STARKE, R. M., ZANATY, M., BELL, R. *et al.* (2015). Unruptured cerebral aneurysms : evaluation and management. *The Scientific World Journal*, 2015.
- ALASTRUEY, J., PARKER, K., PEIRÓ, J., BYRD, S. et SHERWIN, S. (2007). Modelling the circle of willis to assess the effects of anatomical variations and occlusions on cerebral flows. *Journal of biomechanics*, 40(8):1794–1805.
- ALFANO, J. M., KOLEGA, J., NATARAJAN, S. K., XIANG, J., PALUCH, R. A., LEVY, E. I., SIDDIQUI, A. H. et MENG, H. (2013). Intracranial aneurysms occur more frequently at bifurcation sites that typically experience higher hemodynamic stresses. *Neurosurgery*, 73(3):497–505.
- ALI, M. S., STARKE, R. M., JABBOUR, P. M., TJOUMAKARIS, S. I., GONZALEZ, L. F., ROSENWASSER, R. H., OWENS, G. K., KOCH, W. J., GREIG, N. H. et DUMONT, A. S. (2013). Tnf- α induces phenotypic modulation in cerebral vascular smooth muscle cells : implications for cerebral aneurysm pathology. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 33(10):1564–1573.
- ALTES, T. A., CLOFT, H. J., SHORT, J. G., DEGAST, A., DO, H. M., HELM, G. A. et KALLMES, D. F. (2000). Creation of saccular aneurysms in the rabbit : a model suitable for testing endovascular devices. *American Journal of Roentgenology*, 174(2):349–354.
- AMANN, K. (2008). Media calcification and intima calcification are distinct entities in chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3(6):1599–1605.
- AOKI, T., KATAOKA, H., MORIMOTO, M., NOZAKI, K. et HASHIMOTO, N. (2007). Macrophage-derived matrix metalloproteinase-2 and-9 promote the progression of cerebral aneurysms in rats. *Stroke*, 38(1):162–169.

- ASANO, H., HORINOUCI, T., MAI, Y., SAWADA, O., FUJII, S., NISHIYA, T., MINAMI, M., KATAYAMA, T., IWANAGA, T., TERADA, K. *et al.* (2012). Nicotine-and tar-free cigarette smoke induces cell damage through reactive oxygen species newly generated by pkc-dependent activation of nadph oxidase. *Journal of pharmacological sciences*, 118(2):275–287.
- AUGSBURGER, L., REYMOND, P., FONCK, E., KULCSAR, Z., FARHAT, M., OHTA, M., STERGIOPULOS, N. *et* RÜFENACHT, D. (2009). Methodologies to assess blood flow in cerebral aneurysms : Current state of research and perspectives. *Journal of Neuroradiology*, 36(5):270–277.
- BACKES, D., VERGOUWEN, M. D., VELTHUIS, B. K., van der SCHAAF, I. C., BOR, A. S. E., ALGRA, A. *et* RINKEL, G. J. (2014). Difference in aneurysm characteristics between ruptured and unruptured aneurysms in patients with multiple intracranial aneurysms. *Stroke*, 45(5):1299–1303.
- BAHAROGLU, M. I., LAURIC, A., GAO, B.-L. *et* MALEK, A. M. (2012). Identification of a dichotomy in morphological predictors of rupture status between sidewall-and bifurcation-type intracranial aneurysms. *Journal of neurosurgery*, 116(4):871–881.
- BAZILEVS, Y., HSU, M., ZHANG, Y. *et et* AL. (2010). A fully-coupled fluid-structure interaction simulation of cerebral aneurysms. *Computational Mechanics*, 46:3–16.
- BECK, J., ROHDE, S., BERKEFELD, J., SEIFERT, V. *et* RAABE, A. (2006). Size and location of ruptured and unruptured intracranial aneurysms measured by 3-dimensional rotational angiography. *Surgical neurology*, 65(1):18–25.
- BELANGER, B. L., AVERY, M. B., SEN, A., EESA, M. *et* MITHA, A. P. (2021). Creating clinically relevant aneurysm sizes in the rabbit surgical elastase model. *World Neurosurgery*, 152:e173–e179.
- BELLINI, L., VELADIANO, I. A., SCHRANK, M., CANDATEN, M. *et* MOLLO, A. (2018). Prospective clinical study to evaluate an oscillometric blood pressure monitor in pet rabbits. *BMC veterinary research*, 14:1–8.
- BERRO, D. H., L'ALLINEC, V., PASCO-PAPON, A., EMERY, E., BERRO, M., BARBIER, C., FOURNIER, H.-D. *et* GABEREL, T. (2019). Clip-first policy versus coil-first policy for the exclusion of middle cerebral artery aneurysms. *Journal of Neurosurgery*, 133(4):1124–1131.
- BHATIA, S., SEKULA, R. F., QUIGLEY, M. R., WILLIAMS, R. *et* KU, A. (2011). Role of calcification in the outcomes of treated, unruptured, intracerebral aneurysms. *Acta neurochirurgica*, 153:905–911.

- BLANCO, P. J., MÜLLER, L. O. et SPENCE, J. D. (2017). Blood pressure gradients in cerebral arteries : a clue to pathogenesis of cerebral small vessel disease. *Stroke and vascular neurology*, 2(3).
- BOUSSEL, L., RAYZ, V., MARTIN, A., ACEVEDO-BOLTON, G., LAWTON, M. T., HIGASHIDA, R., SMITH, W. S., YOUNG, W. L. et SALONER, D. (2009). Phase-contrast magnetic resonance imaging measurements in intracranial aneurysms in vivo of flow patterns, velocity fields, and wall shear stress : comparison with computational fluid dynamics. *Magnetic Resonance in Medicine : An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 61(2): 409–417.
- BOUVY, W., GEURTS, L., KUIJF, H., LUIJTEN, P., KAPPELLE, L., BIESELS, G. et ZWANENBURG, J. (2016). Assessment of blood flow velocity and pulsatility in cerebral perforating arteries with 7-t quantitative flow mri. *NMR in Biomedicine*, 29(9):1295–1304.
- BRINA, O., OUARED, R., BONNEFOUS, O., van NIJNATTEN, F., BOUILLOT, P., BIJLENGA, P., SCHALLER, K., LOVBLAD, K.-O., GRÜNHAGEN, T., RUIJTERS, D. et al. (2014). Intra-aneurysmal flow patterns : illustrative comparison among digital subtraction angiography, optical flow, and computational fluid dynamics. *American Journal of Neuroradiology*, 35(12):2348–2353.
- BRISMAN, J. L., SONG, J. K. et NEWELL, D. W. (2006). Cerebral aneurysms. *New England journal of medicine*, 355(9):928–939.
- BROWN, R. D. et BRODERICK, J. P. (2014). Unruptured intracranial aneurysms : epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *The Lancet Neurology*, 13(4):393–404.
- BROWN, R. D., WHISNANT, J. P., SICKS, J. D., O’FALLON, W. M. et WIEBERS, D. O. (1996). Stroke incidence, prevalence, and survival : secular trends in rochester, minnesota, through 1989. *Stroke*, 27:373–380.
- BRUNEL, H., AMBARD, D., DUFOUR, H., ROCHE, P., COSTALAT, V. et JOURDAN, F. (2018). Rupture limit evaluation of human cerebral aneurysms wall : Experimental study. *Journal of Biomechanics*, 77:76–82.
- BUGGE, J. (1967). Arterial supply of the cervical viscera in the rabbit. *Cells Tissues Organs*, 68(2):216–227.
- CAMPI, A., RAMZI, N., MOLYNEUX, A. J., SUMMERS, P. E., KERR, R. S., SNEADE, M., YARNOLD, J. A., RISCHMILLER, J. et 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.
- CARO, C. G. (2012). *The mechanics of the circulation*. Cambridge University Press.
- CEBRAL, J. R., CASTRO, M. A., BURGESS, J. E., PERGOLIZZI, R. S., SHERIDAN, M. J. et 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. et DUMONT, A. S. (2012). Biology of intracranial aneurysms : role of inflammation. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 32(9):1659–1676.
- CHALOUHI, N., HOH, B. L. et HASAN, D. (2013). Review of cerebral aneurysm formation, growth, and rupture. *Stroke*, 44(12):3613–3622.
- CHI, Q., LI, X., CHANG, S., MU, L., HE, Y. et GAO, 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.
- CHIEN, A., CASTRO, M., TATESHIMA, S., SAYRE, J., CEBRAL, J. et VINUELA, F. (2009). Quantitative hemodynamic analysis of brain aneurysms at different locations. *American Journal of Neuroradiology*, 30(8):1507–1512.
- CLOFT, H. J., ALTES, T. A., MARX, W. F., RAIBLE, R. J., HUDSON, S. B., HELM, G. A., MANDELL, J. W., JENSEN, M. E., DION, J. E. et KALLMES, D. F. (1999). Endovascular creation of an in vivo bifurcation aneurysm model in rabbits. *Radiology*, 213(1):223–238.
- COMSOL (2018a). 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>.
- COMSOL (2018b). Structural Mechanics User’s Guide. Retrieved March 9, 2023, from <https://www.comsol.com/documentation/structural-mechanics-module-2018a/>.
- COSTALAT, V., SANCHEZ, M., AMBARD, D., THINES, L., LONJON, N., NICOUD, F., BRUNEL, H., LEJEUNE, J. P., DUFOUR, H., BOUILLOT, P. *et al.* (2011). Biomechanical wall properties of human intracranial aneurysms resected following surgical clipping (irras project). *Journal of biomechanics*, 44(15):2685–2691.

- COTTART, C.-H., LAGUILLIER, C., NIVET-ANTOINE, V., KLIMCZAK, C., SEBBAN, C. et BEAUDEUX, J.-L. (2008). Biology of arterial ageing and arteriosclerosis. *Comptes rendus biologiques*, 332(5):433–447.
- DANDY, W. E. (1938). Intracranial aneurysm of the internal carotid artery : cured by operation. *Annals of surgery*, 107(5):654.
- DARSAUT, T. E., ROY, D., WEILL, A., BOJANOWSKI, M. W., CHAALALA, C., BILOCQ, A., FINDLAY, J. M., REMPEL, J. L., CHOW, M. M., O'KELLY, C. *et al.* (2019). A randomized trial of endovascular versus surgical management of ruptured intracranial aneurysms : interim results from isat2. *Neurochirurgie*, 65(6):370–376.
- DECQ, P., BRACARD, S., PAQUIS, P., PRUVO, J.-P., LEJEUNE, J.-P., HOUDART, E., PROUST, F. *et al.* (2005). Les relations neurochirurgie—neuroradiologie interventionnelle. *Neurochirurgie*, 51(1):47–48.
- DEMER, L. L. et TINTUT, Y. (2014). Inflammatory, metabolic, and genetic mechanisms of vascular calcification. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 34(4):715–723.
- DEPLANO, V., KNAPP, Y., BAILLY, L. et BERTRAND, E. (2014). Flow of a blood analogue fluid in a compliant abdominal aortic aneurysm model : Experimental modeling. *Journal of Biomechanics*, 47(6):1262–1269.
- DHAR, S., TREMMEL, M., MOCCO, J., KIM, M., YAMAMOTO, J., SIDDIQUI, A. H., HOPKINS, L. N. et MENG, H. (2008). Morphology parameters for intracranial aneurysm rupture risk assessment. *Neurosurgery*, 63(2):185–197.
- DI MARTINO, E. S., GUADAGNI, G., FUMERO, A., BALLERINI, G., SPIRITO, R., BIGLIOLI, P. et 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):647–655.
- DIAS RESENDE, C., BARBOSA, T., MOURA, G., RIZZANTE, F., MENDONÇA, G., ZANCOPE, K. et 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*.
- DUAN, Z., LI, Y., GUAN, S., MA, C., HAN, Y., REN, X., WEI, L., LI, W., LOU, J. et YANG, Z. (2018). Morphological parameters and anatomical locations associated with rupture status of small intracranial aneurysms. *Scientific reports*, 8(1):6440.
- DUBREUIL, L., DUFOUR, J.-E., QUINSAT, Y. et HILD, F. (2016). Mesh-based shape measurements with stereocorrelation : Principle and first results. *Experimental*

- Mechanics*, 56:1231–1242.
- ESKESEN, V., ROSENØRN, J., SCHMIDT, K., ESPERSEN, J. O., HAASE, J., HARMSSEN, A., HEIN, O., KNUDSEN, V., MARCUSSEN, E., MIDHOLM, S. *et al.* (1987). Clinical features and outcome in 48 patients with unruptured intracranial saccular aneurysms : a prospective consecutive study. *British Journal of Neurosurgery*, 1(1):47–52.
- ETMINAN, N., BROWN JR, R. D., BESEOGLU, K., JUVELA, S., RAYMOND, J., MORITA, A., TORNER, J. C., DERDEYN, C. P., RAABE, A., MOCCO, J. *et al.* (2015). The unruptured intracranial aneurysm treatment score : a multidisciplinary consensus. *Neurology*, 85(10):881–889.
- ETMINAN, N., BUCHHOLZ, B. A., DREIER, R., BRUCKNER, P., TORNER, J. C., STEIGER, H.-J., HÄNGGI, D. *et* MACDONALD, R. L. (2014). Cerebral aneurysms : formation, progression, and developmental chronology. *Translational stroke research*, 5:167–173.
- ETMINAN, N. *et* RINKEL, G. J. (2016). Unruptured intracranial aneurysms : development, rupture and preventive management. *Nature Reviews Neurology*, 12(12):699–713.
- FARAND, P., GARON, A. *et* PLANTE, G. E. (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.
- FARHOUDI, M., KERMANI, S. *et* SADEGHI-BAZARGANI, H. (2010). Relatively higher norms of blood flow velocity of major intracranial arteries in north-west iran. *BMC research notes*, 3:1–5.
- FISH, L. S. *et* BUSBY, D. M. (1996). The delphi method. *Research methods in family therapy*, 469:482.
- FORD, M. D., ALPERIN, N., LEE, S. H., HOLDSWORTH, D. W. *et* STEINMAN, D. A. (2005). Characterization of volumetric flow rate waveforms in the normal internal carotid and vertebral arteries. *Physiological measurement*, 26(4):477.
- FORGET JR, T. R., BENITEZ, R., VEZNEDAROGLU, E., SHARAN, A., MITCHELL, W., SILVA, M. *et* ROSENWASSER, R. H. (2001). A review of size and location of ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, 49(6):1322–1326.
- FORMAGGIA, L., QUARTERONI, A. *et* VENEZIANI, A. (2010). *Cardiovascular Mathematics : Modeling and simulation of the circulatory system (Vol. 1)*. Springer Science & Business Media.

- FORTUNATO, R., ROBERTSON, A., SANG, C., DUAN, X. et MAITI, S. (2021). Effect of macro-calcification on the failure mechanics of intracranial aneurysmal wall tissue. *Experimental mechanics*, 61:5–18.
- FUCHS, R. F. (1902). Zur physiologie und wachstumsmechanik des blutgefäß-systemes. (*No Title*).
- FUNG, Y. (1990). Motion, flow, stress, and growth. *Biomechanics*. Springer–Verlag.
- FUNG, Y.-c. (2013). *Biomechanics : mechanical properties of living tissues*. Springer Science & Business Media.
- GABRIEL, R., KIM, H., SIDNEY, S., MCCULLOCH, C., SINGH, V., JOHNSTON, S., KO, N., ACHROL, A., ZAROFF, J. et YOUNG, W. (2010). Ten-year detection rate of brain arteriovenous malformations in a large, multiethnic, defined population. *Stroke*, 41(1):21–26.
- GADE, P. S., TULAMO, R., LEE, K.-w., MUT, F., OLLIKAINEN, E., CHUANG, C.-Y., JAE CHUNG, B., NIEMELÄ, M., REZAI JAHROMI, B., AZIZ, K. *et al.* (2019). Calcification in human intracranial aneurysms is highly prevalent and displays both atherosclerotic and nonatherosclerotic types. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 39(10):2157–2167.
- GAIDZIK, F., PRAVDIVTSEVA, M., LARSEN, N., JANSEN, O., HÖVENER, J.-B. et BERG, P. (2021). Luminal enhancement in intracranial aneurysms : fact or feature?—a quantitative multimodal flow analysis. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 16:1999–2008.
- GAILLOUD, P., FASEL, J., MUSTER, M., DE TRIBOLET, N. et RÜFENACHT, D. A. (1997). A case in favor of aneurysmographic studies : a perforating artery originating from the dome of a basilar tip aneurysm. *American journal of neuroradiology*, 18(9):1691–1694.
- GÓRSZCZYK, J., MALICKI, K. et ZYCH, T. (2019). Application of digital image correlation (dic) method for road material testing. *Materials*, 12(15):2349.
- GREVING, J. P., WERMER, M. J., BROWN, R. D., MORITA, A., JUVELA, S., YONEKURA, M., ISHIBASHI, T., TORNER, J. C., NAKAYAMA, T., RINKEL, G. J. *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.
- GUGLIELMI, G., VINUELA, F., SEPETKA, I. et MACELLARI, V. (1991). Electrothrombolysis of saccular aneurysms via endovascular approach : part 1 : electrochemical

- basis, technique, and experimental results. *Journal of neurosurgery*, 75(1):1–7.
- GÓRSZCZYK, J., MALICKI, K. et T., Z. (2019). Application of digital image correlation (dic) method for road material testing. *Materials (Basel)*, 12(15):2349.
- HASAN, D. M., CHALOUHI, N., JABBOUR, P., DUMONT, A. S., KUNG, D. K., MAGNOTTA, V. A., YOUNG, W. L., HASHIMOTO, T., RICHARD WINN, H. et HEISTAD, D. (2013). Evidence that acetylsalicylic acid attenuates inflammation in the walls of human cerebral aneurysms : preliminary results. *Journal of the American Heart Association*, 2(1):e000019.
- HASAN, D. M., MAHANEY, K. B., BROWN JR, R. D., MEISSNER, I., PIEPGRAS, D. G., HUSTON, J., CAPUANO, A. W., TORNER, J. C. et of UNRUPTURED INTRACRANIAL ANEURYSMS INVESTIGATORS, I. S. (2011). Aspirin as a promising agent for decreasing incidence of cerebral aneurysm rupture. *Stroke*, 42(11):3156–3162.
- HASSAN, T., TIMOFEEV, E. V., SAITO, T., SHIMIZU, H., EZURA, M., MATSUMOTO, Y., TAKAYAMA, K., TOMINAGA, T. et TAKAHASHI, 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., ADACHI, K., ITO, K., HATTORI, N., OMI, T., OHEDA, M., KATADA, K., MURAYAMA, K. et al. (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.
- HOLZAPFEL, G. A., GASSER, T. C. et OGDEN, R. W. (2000). A new constitutive framework for arterial wall mechanics and a comparative study of material models. *Journal of elasticity and the physical science of solids*, 61:1–48.
- HUANG, Z.-Q., MENG, Z.-H., HOU, Z.-J., HUANG, S.-Q., CHEN, J.-N., YU, H., FENG, L.-J., WANG, Q.-J., LI, P.-A. et WEN, Z.-B. (2016). Geometric parameter analysis of ruptured and unruptured aneurysms in patients with symmetric bilateral intracranial aneurysms : a multicenter ct angiography study. *American Journal of Neuroradiology*, 37(8):1413–1417.
- HWANG, G., PARK, H., BANG, J., JIN, S.-C., KIM, B., OH, C., KANG, H., HAN, M. et KWON, O.-K. (2011). Comparison of 2-year angiographic outcomes of stent-and

- nonstent-assisted coil embolization in unruptured aneurysms with an unfavorable configuration for coiling. *American journal of neuroradiology*, 32(9):1707–1710.
- INVESTIGATORS, U. J. (2012). The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a japanese cohort. *New England Journal of Medicine*, 366(26):2474–2482.
- ISHIBASHI, T., MURAYAMA, Y., URASHIMA, M., SAGUCHI, T., EBARA, M., ARAKAWA, H., IRIE, K., TAKAO, H. et ABE, T. (2009). Unruptured intracranial aneurysms : incidence of rupture and risk factors. *Stroke*, 40(1):313–316.
- JOU, L.-D. et MAWAD, M. E. (2012). Analysis of intra-aneurysmal flow for cerebral aneurysms with cerebral angiography. *American journal of neuroradiology*, 33(9): 1679–1684.
- JUVELA, S., POUSSA, K., LEHTO, H. et PORRAS, M. (2013). Natural history of unruptured intracranial aneurysms : a long-term follow-up study. *Stroke*, 44(9): 2414–2421.
- KARINO, T., TAKEUCHI, S., KOBAYASHI, N., MOTOMIYA, M. et MABUCHI, S. (1993). Fluid dynamics of cerebrovascular disease. *Neurosurgeons*, 12:15–24.
- KASHIWAZAKI, D. et KURODA, S. (2013). Size ratio can highly predict rupture risk in intracranial small (< 5 mm) aneurysms. *Stroke*, 44(8):2169–2173.
- KASSELL, N. F., TORNER, J. C., HALEY, E. C., JANE, J. A., ADAMS, H. P. et KONGABLE, G. L. (1990). The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery : Part 1 : Overall management results. *Journal of neurosurgery*, 73(1):18–36.
- KATSUDA, S.-I., TAJI, S. et HOSOMI, H. (1990). Arterial pressure and its variability in conscious rabbits at different ages. *Experimental Animals*, 39(4):565–569.
- KAZUHIRO, I., CHONG, M., ANANDA RAIZ, P. et TAKERU, M. (2022). Dic measurement of deflection waves travelling along a thin flexural plate floating at water surface. *Ocean Engineering*, 266(4):0029–8018.
- KLEINLOOG, R., DE MUL, N., VERWEIJ, B. H., POST, J. A., RINKEL, G. J. et RUIGROK, Y. M. (2018). Risk factors for intracranial aneurysm rupture : a systematic review. *Neurosurgery*, 82(4):431–440.
- 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.

- KONDO, S., HASHIMOTO, N., KIKUCHI, H., HAZAMA, F., NAGATA, I. et KATAOKA, H. (1997). Cerebral aneurysms arising at nonbranching sites : an experimental study. *Stroke*, 28(2):398–404.
- KRASNY, W., MAGOARIEC, H., MORIN, C. et 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.
- KRASNY, W., MORIN, C., MAGOARIEC, H. et 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.
- LANZER, P., BOEHM, M., SORRIBAS, V., THIRIET, M., JANZEN, J., ZELLER, T., ST HILAIRE, C. et SHANAHAN, C. (2014). Medial vascular calcification revisited : review and perspectives. *European heart journal*, 35(23):1515–1525.
- LAURENCE, D. W., HOMBURG, H., YAN, F., TANG, Q., FUNG, K.-M., BOHNSTEDT, B. N., HOLZAPFEL, G. A. et 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. et 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. et 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.-J., ZHANG, Y., TAKAO, H., MURAYAMA, Y. et 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(14):2402–2410.
- LEE, C. J., ZHANG, Y., TAKAO, H., MURAYAMA, Y. et 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.
- LEE, J. S., HAMILTON, M. G. et ZABRAMSKI, J. M. (1994). Variations in the anatomy of the rabbit cervical carotid artery. *Stroke*, 25(2):501–503.
- LEE, R. M. (1995). Morphology of cerebral arteries. *Pharmacology & therapeutics*, 66(1):149–173.

- LIPSITZ, L., MUKAI, S., HAMNER, J., GAGNON, M. et BABIKIAN, V. (2000). Dynamic regulation of middle cerebral artery blood flow velocity in aging and hypertension. *Stroke*, 31(8):1897–1903.
- LOCKSLEY, H. B. (1966). Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations : based on 6368 cases in the cooperative study. *Journal of neurosurgery*, 25(3):321–324.
- MASSOUD, T., GUGLIELMI, G., JI, C., VIÑUELA, F. et DUCKWILER, G. (1994). Experimental saccular aneurysms : I. review of surgically-constructed models and their laboratory applications. *Neuroradiology*, 36:537–546.
- MATSUURA, M., TUPIN, S. et OHTA, M. (2018). Compliance effect on the flow condition in vascular in vitro experiments. In *ASME International Mechanical Engineering Congress and Exposition*, volume 52026, page V003T04A031. American Society of Mechanical Engineers.
- MICHAEL A., M. A., ORTEU, J.-J. et SCHREIER, H. W. (2009). *Digital Image Correlation (DIC)*, pages 1–37. Springer US, Boston, MA.
- MOLYNEUX, A. (2002). International subarachnoid aneurysm trial (isat) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms : a randomised trial. *The Lancet*, 360(9342):1267–1274.
- MONSON, K. L., GOLDSMITH, W., BARBARO, N. M. et MANLEY, G. T. (2003). Axial mechanical properties of fresh human cerebral blood vessels. *J. Biomech. Eng.*, 125(2):288–294.
- MONSON, K. L., GOLDSMITH, W., BARBARO, N. M. et MANLEY, G. T. (2005). Significance of source and size in the mechanical response of human cerebral blood vessels. *Journal of biomechanics*, 38(4):737–744.
- MORAVIA, A., SIMOËNS, S., EL HAJEM, M., BOU-SAÏD, B., KULISA, P., DELLASCHIAVA, N. et LERMUSIAUX, P. (2022). In vitro flow study in a compliant abdominal aorta phantom with a non-newtonian blood-mimicking fluid. *Journal of Biomechanics*, 130:110899.
- MORET, J., COGNARD, C., WEILL, A., CASTAINGS, L. et REY, A. (1997). The “remodelling technique” in the treatment of wide neck intracranial aneurysms : angiographic results and clinical follow-up in 56 cases. *Interventional Neuroradiology*, 3(1):21–35.
- NADER-SEPAHI, A., CASIMIRO, M., SEN, J. et KITCHEN, N. D. (2004). Is aspect ratio a reliable predictor of intracranial aneurysm rupture? *Neurosurgery*, 54(6):1343–

1348.

- NAKAJIMA, N., NAGAIRO, S., SANO, T., SATOMI, J. et SATOH, K. (2000). Phenotypic modulation of smooth muscle cells in human cerebral aneurysmal walls. *Acta neuropathologica*, 100:475–480.
- NIEUWKAMP, D. J., SETZ, L. E., ALGRA, A., LINN, F. H., de ROOIJ, N. K. et RINKEL, G. J. (2009). Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region : a meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 8(7):635–642.
- NYSTRÖM, S. H. (1970). On factors related to growth and rupture of intracranial aneurysms. *Acta neuropathologica*, 16(1):64–72.
- ORTEU, J.-J., GARCIA, D. et 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. et ALMARIE, B. (2023). Prevalence and risk factors of unruptured intracranial aneurysms in ischemic stroke patients—a global meta-analysis. *Surgical Neurology International*, 14.
- O'NEILL, W. C., HAN, K. H., SCHNEIDER, T. M. et HENNIGAR, R. A. (2015). Prevalence of nonatheromatous lesions in peripheral arterial disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 35(2):439–447.
- O'ROURKE, M. F. et HASHIMOTO, J. (2007). Mechanical factors in arterial aging : a clinical perspective. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(1):1–13.
- PAPAIIOANNOU, V., BUDOHOSKI, K., PLACEK, M., CZOSNYKA, Z., SMIELEWSKI, P. et 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*, 9:1–17.
- PARTINGTON, T. et FARMERY, A. (2014). Intracranial pressure and cerebral blood flow. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 15(4):189–194.
- PICCINELLI, M., STEINMAN, D. A., HOI, Y., TONG, F., VENEZIANI, A. et ANTIGA, L. (2012). Automatic neck plane detection and 3d geometric characterization of aneurysmal sacs. *Annals of biomedical engineering*, 40:2188–2211.
- PIEROT, L., SPELLE, L., LECLERC, X., COGNARD, C., BONAFÉ, A. et MORET, J. (2009). Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms : comparison

- of safety of remodeling technique and standard treatment with coils. *Radiology*, 251(3):846–855.
- PIEROT, L. et WAKHLOO, A. K. (2013). Endovascular treatment of intracranial aneurysms : current status. *Stroke*, 44(7):2046–2054.
- PROUST, F., DERREY, S., DEBONO, B., GÉRARDIN, E., DUJARDIN, A.-C., BERSTEIN, D., DOUVRIN, F., LANGLOIS, O., VERDURE, L., CLAVIER, E. *et al.* (2005). Anévrismes intracrâniens non rompus : que proposer ? *Neurochirurgie*, 51(5):435–454.
- QIN, L. et CREWS, F. T. (2012). NADPH oxidase and reactive oxygen species contribute to alcohol-induced microglial activation and neurodegeneration. *Journal of Neuroinflammation*, 9:1–19.
- RAHMAN, M., SMIETANA, J., HAUCK, E., HOH, B., HOPKINS, N., SIDDIQUI, A., LEVY, E. I., MENG, H. et MOCCO, J. (2010). Size ratio correlates with intracranial aneurysm rupture status : a prospective study. *Stroke*, 41(5):916–920.
- RAMALHO, S., MOURA, A., GAMBARUTO, A. M. et SEQUEIRA, A. (2013). Influence of blood rheology and outflow boundary conditions in numerical simulations of cerebral aneurysms. *Springer US*, pages 149–175.
- RAVIOL, J. (2024). *Vers l'évaluation du risque de rupture des anévrismes intracrâniens : caractérisation mécanique in vivo de la paroi artérielle*. Thèse de doctorat, Ecole Centrale de Lyon.
- RAVIOL, J., PLET, G., HASEGAWA, R., YU, K., KOSUKEGAWA, H., OHTA, M., MAGOARIEC, H. et PAILLER-MATTEI, C. (2024a). Towards the mechanical characterisation of unruptured intracranial aneurysms : Numerical modelling of interactions between a deformation device and the aneurysm wall. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 153:106469.
- RAVIOL, J., PLET, G., LANGLOIS, J., SI-MOHAMED, S., MAGOARIEC, H. et PAILLER-MATTEI, C. (2024b). In vivo mechanical characterization of arterial wall using an inverse analysis procedure : application on an animal model of intracranial aneurysm. *Royal Society Open Science*, 11(4):231936.
- RAVIOL, J., PLET, G., MAGOARIEC, H. et 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(12):323.
- RAVIOL, J., PLET, G., MAGOARIEC, H. et PAILLER-MATTEI, C. (2024c). Numerical modelling of an aneurysm mechanical characterisation device : Validation

- procedure based on fea-dic comparisons. *Experimental Mechanics*, 64(5):625–638.
- REYMOND, P., WESTERHOF, N. et STERGIOPULOS, N. (2012). Systolic hypertension mechanisms : effect of global and local proximal aorta stiffening on pulse pressure. *Annals of biomedical engineering*, 40:742–749.
- RIEMER, K., ROWLAND, E., LEOW, C., TANG, M. et WEINBERG, P. (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.
- RIEMER, K., ROWLAND, E. M., BROUGHTON-VENNER, J., LEOW, C. H., TANG, M. et WEINBERG, P. (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.
- RINKEL, G. J., DJIBUTI, M., ALGRA, A. et VAN GIJN, J. (1998). Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms : a systematic review. *Stroke*, 29(1):251–256.
- RIT, S., MORY, C. et NOËL, P. B. (2020). Image formation in spectral computed tomography. In *Spectral Photon Counting Computed Tomography*, volume 1, pages 355–372.
- ROBERTSON, A. M., DUAN, X., AZIZ, K. M., HILL, M. R., WATKINS, S. C. et CEBRAL, J. R. (2015). Diversity in the strength and structure of unruptured cerebral aneurysms. *Annals of biomedical engineering*, 43:1502–1515.
- RODRIGUEZ-RÉGENT, C., EDJLALI-GOUJON, M., TRYSTRAM, D., BOULOUIS, G., HASSEN, W., GODON-HARDY, S., NATAF, F., MACHET, A., LEGRAND, L., LADOUX, A., MELLERIO, C., SOUILLARD-SCEMAMA, R., OPPENHEIM, C., MEDER, J.-F. et NAGGARA, O. (2014). Non-invasive diagnosis of intracranial aneurysms. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 95(12):1163–1174.
- ROHE, D. P. et JONES, E. M. C. (2022). Generation of synthetic digital image correlation images using the open-source blender software. *Experimental Techniques*, 46(4):615–631.
- ROSENØRN, J., ESKESEN, V., SCHMIDT, K., ESPERSEN, J. O., HAASE, J., HARMSSEN, A., HEIN, O., KNUDSEN, V., MIDHOLM, S., MARCUSSEN, E. *et al.* (1987). Clinical features and outcome in 1076 patients with ruptured intracranial saccular aneurysms : a prospective consecutive study. *British journal of neurosurgery*, 1(1):33–45.

- ROSSI, M., LAVA, P., PIERRON, F., DEBRUYNE, D. et SASSO, M. (2015). Effect of dic spatial resolution, noise and interpolation error on identification results with the vfm. *Strain*, 51(3):206–222.
- RUBIN, L. et STADDON, J. (1999). The cell biology of the blood-brain barrier. *Annual review of neuroscience*, 22(1):11–28.
- SADASIVAN, C., FIORELLA, D. J., WOO, H. H. et LIEBER, B. B. (2013). Physical factors effecting cerebral aneurysm pathophysiology. *Annals of biomedical engineering*, 41:1347–1365.
- SANCHEZ, M. (2012). *Identification du risque individuel de rupture des anévrismes cérébraux intra crâniens : une approche biomécanicienne*. Thèse de doctorat, Université Montpellier II-Sciences et Techniques du Languedoc.
- SANCHEZ, M., AMBARD, D., COSTALAT, V., MENDEZ, S., JOURDAN, F. et NICOUD, F. (2013). Biomechanical assessment of the individual risk of rupture of cerebral aneurysms : a proof of concept. *Annals of biomedical engineering*, 41:28–40.
- SANTILLAN, A., GOBIN, Y., GREENBERG, E., LENG, L., RIINA, H., STIEG, P. et PATSALIDES, A. (2012). Intraprocedural aneurysmal rupture during coil embolization of brain aneurysms : role of balloon-assisted coiling. *American journal of neuroradiology*, 33(10):2017–2021.
- SCHIEVINK, W. I. (1997). Intracranial aneurysms. *New England Journal of Medicine*, 336(1):28–40.
- SELDINGER, S. I. (1953). Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography : a new technique. *Acta radiologica*, 39(5):368–376.
- SHAPIRO, M., BABB, J., BECSKE, T. et NELSON, P. (2008). Safety and efficacy of adjunctive balloon remodeling during endovascular treatment of intracranial aneurysms : a literature review. *American Journal of Neuroradiology*, 29(9):1777–1781.
- SHAPIRO, M., BECSKE, T., SAHLEIN, D., BABB, J. et NELSON, P. K. (2012). Stent-supported aneurysm coiling : a literature survey of treatment and follow-up. *American journal of neuroradiology*, 33(1):159–163.
- SHORT, J. G., FUJIWARA, N. H., MARX, W. F., HELM, G. A., CLOFT, H. J. et KALLMES, D. F. (2001). Elastase-induced saccular aneurysms in rabbits : comparison of geometric features with those of human aneurysms. *American journal of neuroradiology*, 22(10):1833–1837.

- SI-MOHAMED, S., BOCCALINI, S., RODESCH, P.-A., DESSOUKY, R., LAHOUD, E., BROUSSAUD, T., SIGOVAN, M., GAMONDES, D., COULON, P., YAGIL, Y., BOUSSEL, L. et DOUEK, P. (2021a). Feasibility of lung imaging with a large field-of-view spectral photon-counting ct system. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 102(5):305–312.
- SI-MOHAMED, S., THIVOLET, A., BONNOT, P.-E., BAR-NESS, D., KÉPÉNÉKIAN, V., CORMODE, D. P., DOUEK, P. et 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.
- SI-MOHAMED, S. A., BOCCALINI, S., LACOMBE, H., DIAW, A., VARASTEHE, M., RODESCH, P.-A., DESSOUKY, R., VILLIEN, M., TATARD-LEITMAN, V., BOCHATON, T. *et al.* (2022). Coronary ct angiography with photon-counting ct : first-in-human results. *Radiology*, 303(2):303–313.
- 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. *et al.* (2021b). In vivo molecular k-edge imaging of atherosclerotic plaque using photon-counting ct. *Radiology*, 300(1):98–107.
- SIGNORELLI, F., PAILLER-MATTEI, C., GORY, B., LARQUET, P., ROBINSON, P., VARGIOLU, R., ZAHOUANI, H., LABEYRIE, P.-E., GUYOTAT, J., PELISSOU-GUYOTAT, I. *et al.* (2018). Biomechanical characterization of intracranial aneurysm wall : a multiscale study. *World neurosurgery*, 119:e882–e889.
- SINGHAL, S., HENDERSON, R., HORSFIELD, K., HARDING, K. et CUMMING, G. (1973). Morphometry of the human pulmonary arterial tree. *Circulation Research*, 33(2):190–197.
- SLUZEWSKI, M., VAN ROOIJ, W. J., BEUTE, G. N. et NIJSSEN, P. C. (2006). Balloon-assisted coil embolization of intracranial aneurysms : incidence, complications, and angiography results. *Journal of neurosurgery*, 105(3):396–399.
- SONOBE, M., YAMAZAKI, T., YONEKURA, M. et KIKUCHI, H. (2010). Small unruptured intracranial aneurysm verification study : Suave study, japan. *Stroke*, 41(9):1969–1977.
- SPEELMAN, L., BOHRA, A., BOSBOOM, E. M., SCHURINK, G. W., VAN DE VOSSE, F. N., MAKAROUN, M. S. et VORP, D. A. (2007). Effects of wall calcifications in

- patient-specific wall stress analyses of abdominal aortic aneurysms. *Journal of Biomechanical Engineering*, 129(1):105–109.
- SPELLE, L. et PIEROT, L. (2008). Traitement endovasculaire des anévrismes intracrâniens non rompus : analyse critique de la littérature. *Journal of Neuroradiology*, 35(2):116–120.
- STARY, H. C. (2000). Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions : an update. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 20(5):1177–1178.
- STEBBENS, W. E. (1989). Etiology of intracranial berry aneurysms. *Journal of neurosurgery*, 70(6):823–831.
- STEPNIAK, K., URSANI, A., PAUL, N. et NAGUIB, H. (2020). Novel 3d printing technology for ct phantom coronary arteries with high geometrical accuracy for biomedical imaging applications. *Bioprinting*, 18:e00074.
- STOJANOVIĆ, N. N., KOSTIĆ, A., MITIĆ, R., BERILAŽIĆ, L. et RADISAVLJEVIĆ, M. (2019). Association between circle of willis configuration and rupture of cerebral aneurysms. *Medicina*, 55(7):338.
- SUGAHARA, T., KOROGI, Y., NAKASHIMA, K., HAMATAKE, S., HONDA, S. et TAKAHASHI, M. (2002). Comparison of 2d and 3d digital subtraction angiography in evaluation of intracranial aneurysms. *American Journal of Neuroradiology*, 23(9):1545–1552.
- SUPPORT, F. (2022). Using elastic 50a resin. <https://support.formlabs.com/s/article/Using-Elastic-Resin>.
- SUTTON, M. A., ORTEU, J. J. et SCHREIER, H. (2009). *Image correlation for shape, motion and deformation measurements : basic concepts, theory and applications*. Springer Science & Business Media.
- TECH-LABS (2022). Stratasys J850 Digital Anatomy 3D Printer. <https://tech-labs.com/products/stratasys-j850-digital-anatomy-3d-printer>.
- TEXAKALIDIS, P., SWEID, A., MOUCHTOURIS, N., PETERSON, E. C., SIOKA, C., RANGEL-CASTILLA, L., REAVEY-CANTWELL, J. et JABBOUR, P. (2019). Aneurysm formation, growth, and rupture : the biology and physics of cerebral aneurysms. *World neurosurgery*, 130:277–284.
- THOMPSON, B. G., BROWN JR, R. D., AMIN-HANJANI, S., BRODERICK, J. P., COCKROFT, K. M., CONNOLLY JR, E. S. et 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.
- TORII, R., OSHIMA, M., KOBAYASHI, T., TAKAGI, K. et TEZDUYAR, T. E. (2006). Fluid–structure interaction modeling of aneurysmal conditions with high and normal blood pressures. *Computational Mechanics*, 38:482–490.
- TORII, R., OSHIMA, M., KOBAYASHI, T., TAKAGI, K. et TEZDUYAR, T. E. (2007a). Influence of wall elasticity in patient-specific hemodynamic simulations. *Computers & Fluids*, 36(1):160–168.
- TORII, R., OSHIMA, M., KOBAYASHI, T., TAKAGI, K. et TEZDUYAR, T. E. (2007b). Numerical investigation of the effect of hypertensive blood pressure on cerebral aneurysm—dependence of the effect on the aneurysm shape. *International Journal for Numerical Methods in Fluids*, 54(6-8):995–1009.
- TORII, R., OSHIMA, M., KOBAYASHI, T., TAKAGI, K. et TEZDUYAR, T. E. (2008). Fluid–structure interaction modeling of a patient-specific cerebral aneurysm : influence of structural modeling. *Computational Mechanics*, 43:151–159.
- TORII, R., OSHIMA, M., KOBAYASHI, T., TAKAGI, K. et TEZDUYAR, T. E. (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(45-46):3613–3621.
- TOTH, B. K., NASZTANOVICS, F. et BOJTAR, I. (2007). Laboratory tests for strength parameters of brain aneurysms. *Acta of Bioengineering and Biomechanics*, 9(2):3.
- TRABELSI, O., DUPREY, A., FAVRE, J.-P. et AVRIL, S. (2016). Predictive models with patient specific material properties for the biomechanical behavior of ascending thoracic aneurysms. *Annals of biomedical engineering*, 44:84–98.
- TSUMOTO, T., SONG, J., NIIMI, Y. et BERENSTEIN, A. (2008). Interval change in size of venous pouch canine bifurcation aneurysms over a 10-month period. *American journal of neuroradiology*, 29(6):1067–1070.
- UJIE, H., TAMANO, Y., SASAKI, K. et HORI, T. (2001). Is the aspect ratio a reliable index for predicting the rupture of a saccular aneurysm? *Neurosurgery*, 48(3):495–503.
- VALEN-SENDSTAD, K. et 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.

- VALENCIA, A., CONTENTE, A., IGNAT, M., MURA, J., BRAVO, E., RIVERA, R. et SORDO, J. (2015). Mechanical test of human cerebral aneurysm specimens obtained from surgical clipping. *Journal of Mechanics in Medicine and Biology*, 15(05):1550075.
- VALENCIA, A., LEDERMANN, D., RIVERA, R., BRAVO, E. et GALVEZ, M. (2008a). Blood flow dynamics and fluid–structure interaction in patient-specific bifurcating cerebral aneurysms. *International Journal for numerical methods in fluids*, 58(10): 1081–1100.
- VALENCIA, A., LEDERMANN, D., RIVERA, R., BRAVO, E. et GALVEZ, M. (2008b). Blood flow dynamics and fluid–structure interaction in patient-specific bifurcating cerebral aneurysms. *International Journal for Numerical Methods in Fluids*, 58:1081–1100.
- VALLÉE, A., GUIHAIRE, J., GHOSTINE, S., FABRE, D. et 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.
- van den BUUSE, M. et MALPAS, S. C. (1997). 24-hour recordings of blood pressure, heart rate and behavioural activity in rabbits by radio-telemetry : effects of feeding and hypertension. *Physiology & behavior*, 62(1):83–89.
- VAN GIJN, J., KERR, R. S. et RINKEL, G. J. (2007). Subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*, 369(9558):306–318.
- VIÑUELA, F., DUCKWILER, G. et MAWAD, M. (2008). Guglielmi detachable coil embolization of acute intracranial aneurysm : perioperative anatomical and clinical outcome in 403 patients. *Journal of neurosurgery*, 108(4):832–839.
- VLAK, M. H., ALGRA, A., BRANDENBURG, R. et RINKEL, G. J. (2011). Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period : a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 10(7):626–636.
- VOSS, S., GLASSER, S., HOFFMANN, T., BEUING, O., WEIGAND, S., JACHAU, K., PREIM, B., THÉVENIN, D., JANIGA, G. et 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.

- VRSELJA, Z., BRKIC, H., MRDENOVIC, S., RADIC, R. et CURIC, G. (2014). Function of circle of willis. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 34(4):578–584.
- WAGNER, R. et KAPAL, E. (1954). Über die aortenelastizität und deren altersveränderungen. *Naturwissenschaften*, 41(2):29–33.
- WALKER, A. M., JOHNSTON, C. R. et RIVAL, D. E. (2014). On the characterization of a non-newtonian blood analog and its response to pulsatile flow downstream of a simplified stenosis. *Annals of Biomedical Engineering*, 42:97–109.
- WANG, S., DAI, D., PARAMESWARAN, P. K., KADIRVEL, R., DING, Y.-H., ROBERTSON, A. M. et KALLMES, D. F. (2018). Rabbit aneurysm models mimic histologic wall types identified in human intracranial aneurysms. *Journal of neurointerventional surgery*, 10(4):411–415.
- WEIR, B., AMIDEI, C., KONGABLE, G., FINDLAY, J. M., KASSELL, N. F., KELLY, J., DAI, L. et 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. et 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.
- WERMER, M. J., van der SCHAAF, I. C., VELTHUIS, B. K., MAJOIE, C. B., ALBRECHT, K. W. et RINKEL, G. J. (2006). Yield of short-term follow-up ct/mr angiography for small aneurysms detected at screening. *Stroke*, 37(2):414–418.
- WESTHOFF, T., SCHMIDT, S., MEISSNER, R., ZIDEK, W. et 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.
- WIEBERS, D. O. (2003). Unruptured intracranial aneurysms : natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *The Lancet*, 362(9378):103–110.
- WIEBERS, D. O., WHISNANT, J. P. et O’FALLON, W. M. (1981). The natural history of unruptured intracranial aneurysms. *New England Journal of Medicine*, 304(12):696–698.
- WIEBERS, D. O., WHISNANT, J. P., SUNDT, T. M. et O’FALLON, W. M. (1987). The significance of unruptured intracranial saccular aneurysms. *Journal of neurosurgery*, 66(1):23–29.
- WILLIAMS, L. N. et BROWN JR, R. D. (2013). Management of unruptured intracranial aneurysms. *Neurology : Clinical Practice*, 3(2):99–108.

- XIANG, J., ANTIGA, L., VARBLE, N., SNYDER, K. V., LEVY, E. I., SIDDIQUI, A. H. et 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.
- YU, C., KOSUKEGAWA, H., MAMADA, K., KUROKI, K., TAKASHIMA, K., YOSHINAKA, K. et 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., HAZLETT, H. C., SMITH, R. G., HO, S., GEE, J. C. et GERIG, G. (2006). User-guided 3d active contour segmentation of anatomical structures : significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage*, 31(3): 1116–1128.
- ZARRINKOOB, L., AMBARKI, K., WÄHLIN, A., BIRGANDER, R., EKLUND, A. et MALM, J. (2015). Blood flow distribution in cerebral arteries. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 35(4):648–654.

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. F. SIGNORELLI

Professeur - Università degli studi di Bari Aldo Moro - Piazza Umberto - 70121 Bari - Italy

et de

Mme C. GUIVIER-CURIEN

Professeur - Aix-Marseille Université IRPHE UMR 7342 - Equipe Biomécanique

Monsieur PLET Guillaume

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

Ecole doctorale Mécanique, Energétique, Génie Civil, Acoustique

Fait à Ecully, le 1er octobre 2024

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



Christophe CORRE

Résumé

Un anévrisme intracrânien est une pathologie vasculaire due à une déformation structurelle irréversible de la paroi d'une artère cérébrale. Leur prévalence dans la population mondiale est estimée entre 2 et 5 %. La majorité des anévrismes intracrâniens sont découverts lors de leur rupture. Le risque annuel de rupture varie entre 1 et 4 %. La rupture, causant une hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA), engendre un taux de mortalité de 30 à 40 %, et 20% des survivants auront des séquelles irréversibles. Pour toute ces raisons, ils représentent un problème majeur de santé publique. Les anévrismes et leur rupture sont la conséquence de la dégradation des propriétés mécaniques du tissu vasculaire. À ce jour, il n'existe aucune méthode permettant d'évaluer le risque de rupture d'un anévrisme intracrânien en tenant compte des propriétés mécaniques *in vivo* de la paroi anévrismale. Ce travail contribue à fournir aux praticiens un outil quantitatif permettant d'évaluer le risque de rupture des anévrismes intracrâniens non rompus en s'appuyant sur les caractéristiques mécaniques de la paroi anévrismale *in vivo*. Notre outil aura pour objectif de faire le lien entre forme de l'anévrisme (observée par imagerie clinique type IRM ou Scanner) et propriétés mécaniques patient-spécifiques de la paroi vasculaire. Pour cela, il est au préalable nécessaire de constituer une base de données permettant de réaliser une corrélation forme/propriétés mécaniques. Dans ce contexte, cette thèse se concentre sur deux aspects : (1) le développement et la calibration sur fantômes artériels d'un dispositif original destiné à mesurer les propriétés mécaniques des parois anévrismales, et (2) l'application *in vivo* du dispositif sur un modèle animal d'anévrisme intracrânien. Ce prototype permet de déformer la paroi anévrismale de manière contrôlée et non destructive et de quantifier les déformations induites. La première étape de ce travail consiste à calibrer le dispositif sur des artères fantômes. Ces modèles d'artères tentent de mimer les propriétés mécaniques des artères humaines et permettent de valider la précision et la reproductibilité des mesures de déformation. Un modèle numérique de l'expérimentation *in vitro* a été développé en parallèle de ce travail et validé par une méthode originale de comparaison des résultats numériques et expérimentaux. Ce modèle éléments finis d'interaction fluide-structure a permis de borner les incertitudes liées à l'utilisation du dispositif dans l'anévrisme et a contribué au dimensionnement des artères fantômes. Le meilleur compromis entre l'épaisseur et la souplesse de la paroi des artères fantômes a été identifié, compte tenu des limites actuelles des techniques de fabrication. De plus, l'étude de facteurs déterminants dans le risque de rupture des anévrismes, notamment l'aspect ratio et les calcifications locales de la paroi anévrismale a été réalisée. Enfin, l'estimation des caractéristiques mécaniques de la paroi anévrismale *in vivo* a été testé sur un modèle d'anévrisme développé sur le lapin. Son application repose sur l'insertion du dispositif jusque dans l'anévrisme induit afin de quantifier la déformation engendrée par ce dernier et visualisée par scanner spectral à comptage photonique, technique d'imagerie médicale dont les résolutions spatiale et temporelle permettent une sollicitation contrôlée de la paroi anévrismale. Un modèle prédictif sur les pressions appliquées par le dispositif sur la paroi anévrismale a également été développé afin de s'assurer de l'innocuité du dispositif.

Mots-clés : anévrisme intracrânien, caractérisation mécanique, artères fantômes, scanner spectral à comptage photonique, dispositif innovant, modèle animal, aide à la décision médicale.

Abstract

An intracranial aneurysm is a vascular pathology caused by an irreversible structural deformation of the wall of a cerebral artery. Their prevalence in the world population is estimated at between 2 and 5%. Many intracranial aneurysms are discovered when they rupture. The annual risk of rupture varies between 1 and 4%. Rupture, causing subarachnoid haemorrhage (SAH), has a mortality rate of 30-40%, and 20% of survivors will have irreversible after-effects. For all these reasons, they represent a major public health problem. Aneurysms and their rupture are the result of degradation of the mechanical properties of vascular tissue. To date, there is no method for assessing the risk of rupture of an intracranial aneurysm by considering the *in vivo* mechanical properties of the aneurysm wall. This work contributes to providing practitioners with a quantitative tool for assessing the risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms based on the *in vivo* mechanical characteristics of the aneurysm wall. The aim of our tool will be to establish the link between the shape of the aneurysm (observed by clinical imaging such as MRI or CT scan) and the patient-specific mechanical properties of the vascular wall. To do this, it is first necessary to build up a database enabling a correlation to be made between shape and mechanical properties. In this context, this thesis focuses on two aspects: (1) the development and calibration on arterial phantoms of an original device designed to measure the mechanical properties of aneurysmal walls, and (2) the *in vivo* application of the device on an animal model of intracranial aneurysm. This prototype enables the aneurysm wall to be deformed in a controlled, non-destructive manner and the deformations induced to be quantified. The first stage of this work involves calibrating the device on phantom arteries. These artery models attempt to mimic the mechanical properties of human arteries and make it possible to validate the accuracy and reproducibility of the deformation measurements. A numerical model of the *in vitro* experiment was developed in parallel with this work and validated using an original method of comparing numerical and experimental results. This finite element model of fluid-structure interaction made it possible to limit the uncertainties associated with the use of the device in the aneurysm and contributed to the design of the phantom arteries. The best compromise between the thickness and flexibility of the phantom artery wall was identified, given the current limitations of manufacturing techniques. In addition, a study of the determining factors in the risk of aneurysm rupture, in particular the aspect ratio and local calcifications of the aneurysm wall, was carried out. Finally, the estimation of the mechanical characteristics of the aneurysm wall *in vivo* was tested on a rabbit aneurysm model. Its application is based on the insertion of the device into the induced aneurysm to quantify the deformation generated by the latter and visualised by photon-counting spectral scanner, medical imaging technique whose spatial and temporal resolutions enable controlled stressing of the aneurysm wall. A predictive model of the pressures applied by the device to the aneurysm wall was also developed to ensure the safety of the device.

Keywords: intracranial aneurysm, mechanical characterisation, phantom arteries, spectral photon counting scanner, innovative device, animal model, medical decision support.