

## MODÉLISATION ET CARACTÉRISATION DE LA PLAQUE D'ATHÉROSCLÉROSE

**S. Le Floch**, *Laboratoire de Mécanique et de Génie Civil, CNRS-5508, Université de Montpellier, 34 000 Montpellier. Téléphone : 04 64 37 39 90, Télécopie : 04 64 37 39 23, simon.le-floch arobase umontpellier.fr*

G. Finet, *Département de cardiologie interventionnelle, Hôpital Cardiologique Louis-Pradel, Université Claude-Bernard, Inserm UMR 1060, Lyon, France. gerard.finet arobase univ-lyon1.fr*

J. Ohayon, *Laboratoire TIMC-IMAG/DyCTiM, Université Joseph Fourier, CNRS UMR 5525, Grenoble, France; Université de Savoie, Polytech Annecy-Chambery, Le Bourget du Lac. Jacques.Ohayon arobase univ-savoie.fr*

**Mots clés : plaque d'athérosclérose, problème inverse, rupture.**

### 1. CONTEXTE : VULNÉRABILITÉ DE LA PLAQUE D'ATHÉROSCLÉROSE

#### 1.1 Problématiques cliniques : recherche d'outils de diagnostic et recherche de thérapies.

Les plaques d'athérosclérose se développent au sein de l'arbre artériel du corps, suite à une cascade d'événements biologiques, voir figure (1) (Libby et al. 2001, Finn et al. 2010). Les plaques se développant dans la paroi des artères coronaires situées sur le myocarde sont particulièrement critiques puisque leur rupture peut directement provoquer un accident coronarien aigu (arrêt cardiaque). L'équivalent se retrouve pour les plaques se développant sur les artères carotides, mettant en danger le bon fonctionnement du cerveau. Pour rappel, les accidents liés aux maladies cardiovasculaires représentent 30 % des décès dans le monde.

Il y a deux problématiques cliniques majeures que sont : 1) La mesure du risque de rupture des plaques d'athérosclérose ; 2) La recherche d'un traitement permettant de stabiliser la plaque afin d'éviter le risque de rupture (de manière sous-entendue, une compréhension biologique de l'évolution de la pathologie).

#### 1.2 Problématiques biomécaniques : estimation des propriétés mécaniques des constituants de la plaque d'athérosclérose.

1.2.1 Critères morphologiques de vulnérabilité. Afin de limiter le nombre important des décès liés à la rupture d'une plaque d'athérosclérose et afin de mieux comprendre le développement de la maladie, des études histologiques sur plaques rompues et non-rompues, ont abouti à des critères de vulnérabilité (capacité de la plaque à rompre) basés sur la morphologie et la composition tissulaire et cellulaire (Virmani et al. 2000). Des modalités d'imagerie ont été développées telles que l'angiographie (rayon X), l'échographie intravasculaire (IVUS) (Di Mario et al. 1998) et la tomographie en cohérence optique (OCT) (Prati et al. 2010), afin de mesurer les paramètres morphologiques révélés par les études histologiques, que sont l'épaisseur de la chape fibreuse, la taille du corps nécrotique et la sténose (l'encombrement de la lumière de l'artère), voir figure (1). Ces paramètres sortent en effet comme des facteurs morphologiques influençant l'avènement de la rupture de la plaque.

1.2.2 Limitations des critères morphologiques. En revanche, bien que de nouvelles techniques d'imagerie naissent, donnant des valeurs d'indices morphologiques toujours plus précis, elles seront limitées puisque le phénomène en jeu est la rupture mécanique de la chape fibreuse. De fait, des plaques rompues analysées par histologie ne présentent pas les critères morphologiques de rupture et inversement (Virmani et al. 2000). Il est donc nécessaire de modéliser et caractériser le comportement mécanique des constituants de la plaque d'athérosclérose.

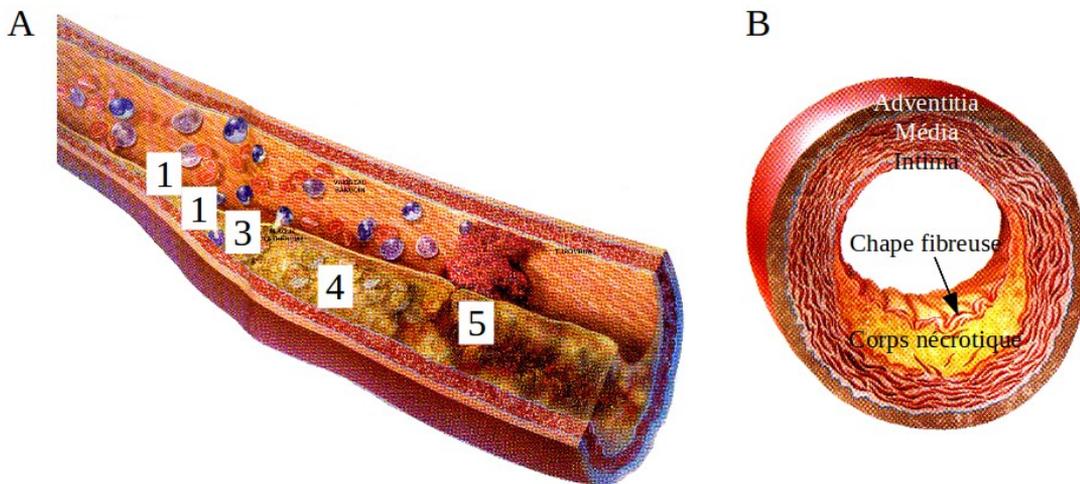


Figure 1. A) Les différentes phases du développement de la plaque d'athérosclérose : 1-2-3) Naissance de la plaque avec pénétration puis oxydation des LDL dans la paroi. 4) Progression de la plaque. 5) Rupture de la plaque avec formation d'un thrombus. B) Plaque vulnérable typique présentant un corps nécrotique de taille importante et une chape fibreuse d'épaisseur minimale très faible. Figures tirées et adaptées de Libby (2001).

1.2.3 Nécessité d'une caractérisation et modélisation mécanique de la plaque. Afin d'apporter une aide au diagnostic clinique, de mieux comprendre les phénomènes de rupture de la chape fibreuse, et à plus long terme afin de mieux comprendre l'évolution de la pathologie, il est donc nécessaire de développer des outils de caractérisation de paramètres de lois de comportement mécanique des tissus constitutifs de la plaque, associé à des analyses de contenus cellulaires et tissulaires. A ces fins, deux grandes approches sont actuellement menées en parallèle :

- Les approches *in vivo*, qui gardent l'intégrité biologique et physiologique des tissus mais sont basés sur des modèles simplifiés de comportement mécaniques.
- Les approches *ex vivo*, qui permettent une compréhension et une modélisation plus fine des comportements, avec des premiers pas vers la mécano-biologie (influence de la mécanique sur le comportement biologique).

1.3 Problématique mécano-biologique : influence des facteurs mécaniques sur l'évolution de la pathologie.

Dans la cascade d'événements biologiques intervenants dans la pathogenèse, il y a deux hypothèses « mécaniques » qui pourraient participer à l'initiation ou au développement des plaques. Ces deux hypothèses suppose une sensibilité des cellules endothéliales (situées sur l'intima) et/ou des cellules musculaires lisses (constitutives de la média) à l'état mécanique (rigidité, déformation, contrainte,...) de leur environnement. Sous-entendu, des mécanismes de méchanotransduction viennent compléter la complexité biologique du développement de la plaque (Hahn et Schwartz 2009, Pyle et al. 2010). Nous ferons une revue rapide et non-exhaustive des approches visant à comprendre ses phénomènes. Cette compréhension donne dès à présent des perspectives de développement de thérapie (qui sortent de notre revue).

## 2. ÉTAT DE L'ART : MODÉLISATION ET CARACTÉRISATION DE LA PLAQUE D'ATHÉROSCLÉROSE CORONARIENNE

Nous reportons dans cette section les connaissances actuelles sur les 3 principaux thèmes sous-jacents aux problématiques biomécaniques liées à la plaque d'athérosclérose : la caractérisation *ex vivo*, la caractérisation *in vivo* et les premiers pas de caractérisation mécano-biologique de la plaque d'athérosclérose, en privilégiant les travaux effectués sur la plaque coronarienne humaine.

### 2.1 Caractérisation *ex vivo* de la plaque d'athérosclérose coronarienne.

Des articles de revue récents permettent de faire un point sur les caractéristiques mécaniques des différents constituants de la plaque d'athérosclérose (Akyldiz et al. 2014, Walsh et al. 2014) et de leur modélisation [Holzapfel 2014], non limités aux artères coronaires.

2.1.1 Parois artérielles saines. Comme indiqué dans des revues et dans les livres de référence sur le sujet (Fung, 1993; Holzapfel, 2002; Humphrey, 2002; Vito et Dixon, 2003), les expériences menées sur les tissus sains ont montré que les artères sont hétérogènes (intima, média, adventitia, avec dans chaque couche des structures non-homogènes), non-linéaires, anisotropes. Elles sont viscoélastiques dans le fait qu'elles présentent de la relaxation, du fluage, et de l'hystérésis. Elles sont considérées comme un milieu incompressible lorsque les mouvements de fluides à l'intérieur même de la paroi sont négligés (a priori le cas aux vitesses de déformation physiologiques). Les artères peuvent présenter un comportement actif. En particulier, les artères distales ont un comportement plus actif que les artères proximales (proches du cœur). A partir d'expériences le plus souvent réalisées *ex-vivo* sur échantillons post-mortem, de nombreuses lois de comportement ont été proposées pour décrire au mieux le comportement mécanique macroscopique des artères saines. Ces lois de comportement sont écrites dans l'hypothèse implicite (rarement explicite) d'une homogénéisation des comportements microscopiques diverses que l'on retrouve au sein de chaque couche de la paroi artérielle, en utilisant le formalisme de la mécanique des milieux continus en hyperélasticité.

2.1.2 Chapes fibreuses et seuil de rupture mécanique. La chape fibreuse est un élément clef du développement de la maladie, puisqu'il est très probable qu'elle subisse plusieurs ruptures au cours de son développement sans conséquence pour le patient (« ruptures silencieuses »). La caractérisation mécanique de cet élément clef n'a fait pour l'instant l'objet que d'une étude concernant les plaques d'athéroscléroses coronariennes (Born and Richardson 1990). Les travaux de Lendon et col. (1988), de Loree et col., (1994a), de Holzapfel et col. (2004) ont permis d'estimer un seuil à la rupture moyen de l'ordre de 300 kPa pour de la fibrose issue de plaques aortiques et iliaques. De fait, le seuil à la rupture est très hétérogène suivant les échantillons, et varie en fonction de la concentration, par exemple, de macrophages au sein du tissu (Lendon 1991). Le seuil de 300 kPa est pour l'instant admis dans la littérature (Finet et al. 2004). Concernant la caractérisation de la rigidité de la fibrose (constitutive de la chape), les résultats de Holzapfel et al. (2004) et Lendon et al. (1993) tendent à montrer un matériau moins anisotrope que le tissu sain composant la média et l'adventitia de l'artère saine, mais avec un comportement non-linéaire similaire. Les essais de micro-indentation agrémentés de mesures de champ de déformations permettent une mesure d'un facteur d'anisotropie (Chai et al. 2015). Lee et al. (1991), Ebeinsten et al. (2008) et Barret et al. (2009) utilisent des essais d'indentation et de nanoindentation sur plaques carotidiennes humaines afin de caractériser l'hétérogénéité mécanique de la plaque, et donne des modules de Young de la fibrose, ainsi qu'un aperçu de la variabilité des mesures. Les études sur les plaques carotidiennes de souris sont aussi menées car le modèle de souris est largement utilisé pour comprendre l'étiologie de l'athérosclérose. Ces caractérisations sont effectuées par micro-indentation (Tracqui et al. 2011, Hayenga et al. 2011) et ont permis de comprendre pourquoi les plaques des souris mutantes ne rompent pas, contrairement aux plaques humaines (Ohayon et al. 2011).

2.1.3 Corps nécrotique. Les corps nécrotiques contiennent de macrophages saturés en lipides. Ils n'ont pas de résistance mécanique et ont un module de cisaillement extrêmement faible, de l'ordre de 200 Pa (Loree et al. 1994b). Noter les 3 ordres de grandeur de différence de rigidité avec la chape fibreuse.

2.1.4 Inclusions calciques et tissus riches en calcium. Les inclusions calciques peuvent être considérées comme un matériau linéaire, isotrope, avec un module très élevé de l'ordre de 10 MPa (Holzapfel et al. 2004). D'autre part, les tissus riches en calcium ont été testés par essais d'indentation par Lee et al. (1991) et en traction uniaxial par Loree et al. (1994a), et exhibent des modules de Young apparent de l'ordre de 1 MPa.

2.1.5 Contraintes résiduelles. Généralement, lorsque l'artère est prélevée de l'organe qu'elle irrigue, elle diminue de longueur : c'est l'allongement résiduel, ou « pre-stretch » ou encore « axial in-situ stretch ». Plusieurs études ont rapporté un tel comportement (Bergel 1961; Learoyd et Taylor, 1966). Pour les artères coronaires humaines, Holzapfel et col. (2005) ont montré un allongement axial in-situ de l'ordre de 1.04, et de 1.19 pour des aortes humaines (Holzapfel et col., 2007b). Une étude a montré l'impact de la déformation longitudinale résiduelle qui semble permettre une « homogénéisation » du champ de contrainte (Zhang et col., 2005). Suite à une découpe radiale, les contraintes intérieures présentes avant la découpe au sein du tissu peuvent être estimées en refermant virtuellement l'échantillon à l'aide d'un modèle. Un certain nombre d'études ont été réalisées sur des artères saines (Fung, 1993; Rachev et col., 1998; Guo et col., 2005) pour estimer les contraintes résiduelles. Williamson et col. (2003) ont estimé les contraintes résiduelles au sein de plaques d'athérosclérose à partir d'un modèle d'artère saine. Ohayon et col. (2007) ont utilisé la méthode de fermeture sur six plaques d'athérosclérose préalablement ouvertes pour libérer les contraintes. L'amplitude des contraintes résiduelles ainsi évaluées est du même ordre de grandeur que l'amplitude des contraintes estimées classiquement avec une pression physiologique appliquée sur la paroi intérieure et ne peuvent pas être négligées. De fait, les artères ont des contraintes résiduelles menant à des déformations 3D lors de leur libération, comme le note Holzapfel et col., (2007b).

2.1.6 Facteurs biomécaniques de la vulnérabilité (risque de rupture) - Modélisation. Les pionniers qui se sont intéressés à la relation entre contraintes mécaniques et rupture de la plaque sont Richardson et al. (1989), Loree et al. (1992) Cheng et al. (1993) et Lee et al. (1993). Ces études ont permis de montrer une colocalisation entre les vrais sites de ruptures in vivo mesurés par IVUS ou histologie et les sites de pic de contrainte de Von-Mises estimés par un calcul de structure, connaissant la morphologie et une loi de comportement approchée des constituants de la plaque. Des études biomécaniques, par la suite, ont pu (re)démontrer l'influence, en particulier, de l'épaisseur de corps nécrotique et de la chape fibreuse sur le pic de contrainte (entre autres Beattie et al., 1998, Veress et al. 1998, Ohayon 2008). L'étude de l'influence des contraintes résiduelles a été abordé par Ohayon (2007), qui abaissent le niveau de contrainte dans la chape fibreuse. Une hypothèse en vogue est la prise en compte de concentration de contrainte autour de micro-inclusions calciques (Vengrenyuk et al. 2006). Enfin, le gradient de propriétés élastiques entre la chape fibreuse et le corps nécrotique est un des facteurs les plus influents sur le niveau de contrainte au sein de la chape, et donc sur le risque de rupture (Finet et al. 2004). Enfin, Il est donc primordial de connaître de gradient de propriété dans l'objectif de prédire par calcul de structure de la vulnérabilité de la plaque.

## 2.2 Caractérisation du comportement mécano-biologique de la plaque d'athérosclérose.

Deux hypothèses, concernant 1) les contraintes de cisaillement dû à l'écoulement du sang sur la paroi endothéliale et 2) la rigidité apparente (et/ou l'état de déformation-contrainte du tissu) ont émergées qui pourraient avoir un rôle dans l'initialisation et le développement de la pathologie.

2.2.1 Les faibles contraintes de cisaillement du fluide sanguin sur la paroi artérielle perturbent les cellules endothéliales. Des études expérimentales ont montré une corrélation entre la localisation de faibles niveaux de cisaillement de la paroi artérielle liés à un écoulement sanguin perturbé (recirculation, faible cisaillement) et la localisation du développement des plaques (par exemple Asakura et Karino, 1990; Caro et al., 1971). Les études sur monocouches cellulaires ex situ permettent de mieux comprendre les mécanismes de mécanotransduction ayant lieu lors de leur cisaillement (Hahn et Schwartz 2009). En revanche, une revue systématique de colocalisation in vivo de faibles contraintes de cisaillement avec le développement de plaques n'est pas aussi claire que ce qui est habituellement admis, et propose une mise en place d'études plus robustes pour avancer sur le sujet (Peiffer et al. 2013).

2.2.2 La rigidité apparente et/ou l'état de déformation de la paroi artérielle influence le comportement des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses de la média. Des phénomènes de méchanotransduction ont probablement lieu au sein des plaques d'athérosclérose autrement que via une sollicitation par cisaillement des cellules (Pyle et al. 2010). En effet, en particulier pour les cellules endothéliales, il est montré ex situ qu'elles sont plus sensibles aux variations du taux de cisaillement lorsqu'elles sont fixées sur un substrat alternativement allongé de 10 % que le groupe contrôle (Lehoux et al. 2000]. Thubrikar et Robicsek (1995) ont trouvé une corrélation entre les sites de haut niveau de contraintes et les sites d'occurrence des plaques, chez des modèles de bovins. D'autre part, une colocalisation des sites à rigidité apparente élevée estimée par modèles numériques, liée au caractère non-linéaire du comportement du tissu des artères coronaires, avec les sites de développement des plaques d'athérosclérose a été trouvée chez huit patients (Ohayon et al. 2011).

2.2.3 L'intensité du phénomène inflammatoire ne semble pas corrélé à l'état mécanique local dans la plaque d'athérosclérose de l'aorte de souris (Mesnier 2011). Dans le but de comprendre le développement de la plaque d'athérosclérose, et en particulier le rôle des contraintes/déformations mécaniques sur l'activité inflammatoire des macrophages intervenant massivement dans les processus de maturation des plaques, les travaux de Mesnier et col. (2011) se sont intéressés à la colocalisation de plusieurs mesures de l'état mécanique des tissus de la plaque avec la densité de macrophages. En particulier, ces travaux sont motivés par une constatation histologique, il y a une concentration importante de macrophages au niveau des « épaules » des plaques (extrémités circumférentielles des plaques), corrélée à une constatation mécanique, il y a un niveau de contrainte élevé en ces mêmes sites. De manière intéressante, aucune corrélation n'a été trouvée entre activité inflammatoire et état de stress mécanique des tissus sur le modèle de plaque aortique de souris utilisé.

2.2.4 Modèles de développement de l'athérosclérose. Une revue des modèles de développement de l'athérosclérose par Mesnier, dans sa thèse (Mesnier 2011), indique qu'il y a deux grandes catégories de modèles, qui pour l'instant ne se sont pas rejoints : i) les modèles de réactions-diffusion se préoccupant de la modélisation des évolutions de concentrations (cellulaires, tissulaires, enzymatiques, ...) et ii) les modèles de croissance volumétrique basée sur les équations de la thermodynamique ouverte et sur le principe d'homéostasie mécanique (homogénéisation des contraintes) où tout modèle biologique est absent.

### 2.3 Estimation in vivo des propriétés mécaniques de la plaque d'athérosclérose

Tant pour compléter les efforts en vue de l'estimation d'un risque de rupture que pour mieux comprendre la mécano-biologie de la pathologie, il est nécessaire d'élaborer des outils de mesure in vivo des propriétés mécaniques de la plaque d'athérosclérose. La problématique d'identification in vivo de lois de comportement des constituants de la plaque peut être décomposée en 3 sous-problèmes :

#### 2.3.1 Conditions limites appliquées aux artères coronariennes.

Nous avons d'une part nécessité de connaître les efforts du fluide, le sang, sur la paroi interne de l'artère, et d'autre part les conditions limites sur la paroi extérieure.

*Contraintes normale et de cisaillement sur la paroi interne de l'artère :* L'estimation de la pression artérielle coronarienne in vivo lors de la cathérisation d'un patient n'est pas un verrou technique ou clinique. Il existe en effet des capteurs de pression absolue et relative par cathéter qui indiquent les variations de pression au cours du temps au niveau de la section voulue. L'ordre de grandeur du gradient de pression entre la systole et la diastole est de 10 kPa. Les contraintes de cisaillement sont, quant à elles, négligeables face à la pression, de l'ordre du Pa, et ne vont donc pas constituer une sollicitation mécanique assez puissante pour caractériser les tissus.

*Contraintes appliquées sur la paroi externe de l'artère :* Les artères coronaires sont attachées au myocarde, en partie immergées dans sa paroi et attachées par des tissus conjonctifs tel que le péricarde. Cela implique deux types de sollicitations externes difficilement maîtrisables : i) une résistance mécanique des tissus environnant lors du gonflement de l'artère ; ii) des déformations de

l'artère qui va suivre les déformations du myocarde lors de sa contraction. Dans une étude réalisée in-vivo et pour des artères carotides et fémorales de porcs, Liu et al. (2007) estiment une augmentation de l'ordre de 70 % des contraintes circonférentielles après dissections. La prise en compte de l'environnement extérieur à l'artère est très difficile : très peu d'auteurs le prennent en compte. Liu et col. (2008) ont proposé une modélisation du tissu environnant des artères coronaires sous la forme d'un domaine semi-cylindrique fini. Cette approche est intéressante, puisqu'elle permet de prendre en compte l'influence du myocarde, bien que le péricarde ne soit pas pris en compte. Plus simplement, l'utilisation d'un milieu semi- infini (Kim et al., 2004) ou d'une pression « équivalente » appliquée sur la paroi extérieure (Ursino et al., 1995) sont proposés. Nous proposons dans notre étude de 2009 (Le Floch et al. 2009) de mettre un milieu externe homogène dont les propriétés sont identifiées lors de la résolution du problème inverse.

*Allongement et torsion de l'artère lors de la contraction du myocarde :* La déformation longitudinale, la torsion et la flexion le long de la fibre neutre de l'artère coronaire au cours du cycle cardiaque ont été mesurés. Choi et al. (2009), estiment à 7% l'allongement de l'artère et à 6° sur 20 mm sa torsion entre la systole et la diastole. Enfin, un changement de courbure est identifié. Ohayon et al. (2011) pour leur part ne mesure qu'une élongation de 13 % en moyenne selon la fibre neutre à pas de torsion (n=8 artères). Les déformations axiales des artères coronaires au cours du battement cardiaque ne peuvent pas être prises en compte explicitement dans le problème d'identification. Il est montré analytiquement (hors sujet ici) que l'allongement de l'artère, associé à son gonflement par pression interne, peut aboutir à l'identification d'une rigidité infinie en supposant un état de contraintes planes. C'est pourtant l'hypothèse qui est très largement retenue lors de l'analyse des contraintes dans une plaque (Holzapfel et al. 2014). Dans notre stratégie d'identification que nous exposerons succinctement par la suite, c'est en partie pour cela que nous avons besoin d'un post-traitement nous permettant de rejeter certains résultats in vivo.

2.3.2 Choix d'une loi de comportement pour le problème inverse. D'après les essais ex vivo, trois familles de loi de comportement se trouvent présentes : (i) les inclusions calciques et les corps nécrotiques ont un comportement linéaire élastique incompressible (ii) la fibrose a un comportement non-linéaire, incompressible et possiblement isotrope (iii) les tissus sains tel que l'arc sain a un comportement non-linéaire, anisotrope et incompressible. Les choix actuels de la loi de comportement concernant les études portant sur l'estimation locale de paramètres est très restrictif : majoritairement un comportement élastique linéaire incompressible ou quasi-incompressible (Doyley 2012). Ce choix est directement dicté par le nombre d'inconnues à identifier. D'autre part, les données cinématiques en grands déplacements et grandes transformations sont très difficiles à obtenir, de part le procédé d'acquisition d'image. Seules des données en petits déplacements et petites déformations sont mesurables in vivo (perte des points matériel à cause de mouvements hors plan), conditionnant le choix à des lois de comportement linéaire. Les modules ainsi obtenus sont donc des modules apparents, ou tangents, si les matériaux étudiés ont un comportement non linéaire. Sur modèle en polyvinyl d'alcool, nous avons pu estimer une rigidification de la structure au cours de l'augmentation de la pression (Le Floch et al. 2010).

2.3.3 Revue des méthodes d'identification de champ de paramètres matériaux et spécificités de la plaque coronarienne. Une large revue des méthodes d'identification de paramètres de lois de comportement à partir de la mesure de champs se trouve dans les contributions de Bonnet et al. (2005) et Avril et al. (2008). Doyley (2012) fait une revue concentrée sur la résolution du problème inverse en élasticité (non-linéarité et anisotropie abordée). Il indique l'importance de l'utilisation d'informations a priori, telle qu'une pénalisation des gradients spatiaux trop élevés, ou mieux, la connaissance de la topologie. En particulier, l'utilisation d'une pré-segmentation du domaine initial en sous-domaines à propriétés constantes est soulignée (Baldewising et al. 2006 ; Le Floch et al. 2009). De plus, concernant la caractérisation des constituants de la plaque, il semble naturel de laisser tomber les représentations continues dans l'espace des propriétés matériau, tant les gradients spatiaux de propriétés sont importants (plus de 3 ordres de grandeurs de différence de rigidité en quelques  $\mu\text{m}$ ), telles que les mesures par indentation sur les plaques le prouvent.

### 3. MÉTHODE ET RÉSULTATS : APPORT POUR LA CARACTÉRISATION IN VIVO

#### 3.1 Découplage du problème de topologie de celui de l'identification.

Une réponse aux limitations des méthodes utilisant des termes de pénalités dans la fonction coût lors de leur utilisation sur des problèmes d'identification de champs à fort gradient spatial, ainsi qu'à la nécessité d'apporter de l'information a priori pour résoudre le problème inverse, a été de découper le problème inverse en deux sous-problèmes a priori découplés : un problème de segmentation du domaine et un problème d'identification de paramètres (Le Floc'h et al. 2009). À cette première approche, nous ajoutons une stratégie de relaxation progressive des contraintes imposées lors de l'identification de paramètres en augmentant progressivement le nombre de zones à coefficients constants, tel que le présente la figure (2). Le reste de notre approche est classique, elle utilise un modèle élément fini paramétrique dont nous ajustons les modules de Young grâce à une fonction coût mesurant l'écart du résultat du modèle aux mesures. Une méthode de descente QSP est utilisée, associée une méthode adjointe pour estimer le gradient de la fonction à chaque itération.

L'estimation du champ scalaire (une norme du gradient spatial du module de Young  $E$ ) qui va permettre de pré-segmenter le domaine est issu directement des équations d'équilibre qu'il est possible de reformuler comme suit :

$$\frac{\vec{\nabla} E}{E} = \frac{3}{2} [\epsilon]^{-1} \frac{\vec{\nabla} p}{E} - [\epsilon]^{-1} \text{div}[\epsilon]$$

avec  $[\epsilon]$  le tenseur des déformation et  $p$  le lagrangien associé à l'incompressibilité du milieu.

D'autres approches utilisant d'autres critères de segmentation ont été testées pour l'application aux artères carotides (Poree et al. 2014).

#### 3.2 Validations expérimentales sur modèles en hydrogel.

Des modèles expérimentaux en hydrogel de polyvinyl-alcool ont été conçus puis fabriqués pour reproduire deux géométries de plaques d'athérosclérose contenant une et deux inclusions de faible rigidité (Le Floc'h et al. 2010). Ces modèles de plaque ont été scannés par échographie ultrasonore, lors d'une augmentation lente de la pression interne. Une estimation des champs de déplacements et de déformation a été faite grâce à un code de calcul de flot optique développé pour l'échographie intravasculaire (Maurice et Bertrand 1999). Les cartographies des modules de Young ainsi reconstruits ont révélés une bonne correspondance entre les modules moyens estimés par la méthode et les modules de Young estimés par essais de compression. L'utilisation de la méthode d'identification sur 10 pas de pression successifs a permis de remonter à la non-linéarité du matériau.

#### 3.3 Recherche de critères de qualité des résultats obtenus en clinique.

Les premiers résultats que nous avons obtenus in vivo sur 12 patients ont révélé une très faible reproductibilité des cartographies obtenues ainsi qu'une différence importante entre les champs de déformations mesurées et les champs de déformations modélisées sur un nombre important de pas de temps (Le Floc'h et al. 2012). Il s'est avéré indispensable de construire des critères de sélection de nos résultats afin d'exclure de nos analyse les multiples phénomènes non pris en compte par notre modèle.

3.3.1 Critères de sélection mis en place : Nous avons identifié 4 critères basés sur (1) le fait que l'algorithme de mesure de déplacement fournisse des déplacements sans zone de recouvrement de matière (déplacement sans dislocations) (2) un critère de corrélation entre deux images échographiques successives, (3) une mesure d'erreur entre les déformations mesurées et celles reconstruites par le modèle et (4) une mesure de la reproductibilité des cartographies obtenues.

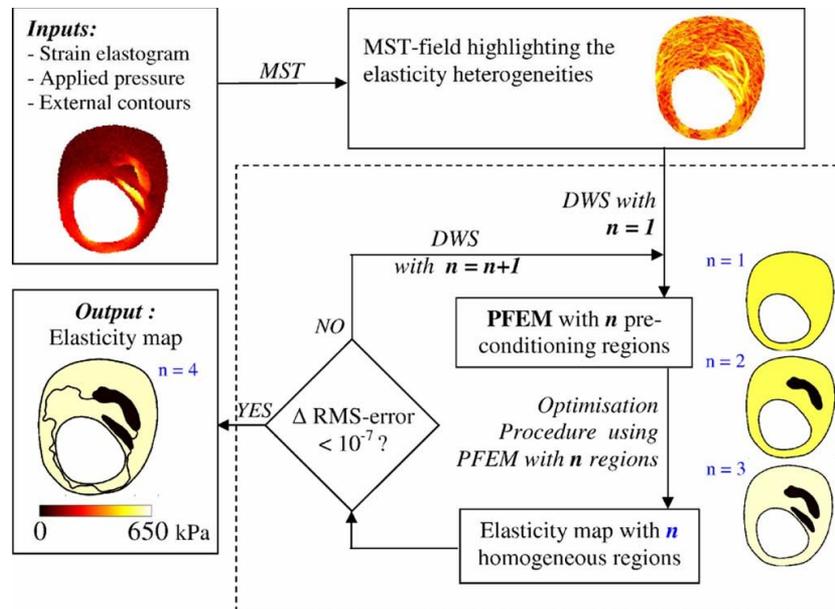


Figure 2. Stratégie de résolution du problème inverse. Le champ MST est estimé directement à partir des déformations mesurées selon l'équation 1. Ce champ permet de segmenter la paroi en domaines à paramètres élastiques constants. Dans notre approche, le champ MST dérive directement des équations d'équilibre en élasticité linéaire. Ensuite, par une procédure de segmentation itérative, le nombre de domaines est augmenté à chaque itération jusqu'à stabilisation de la fonction coût.

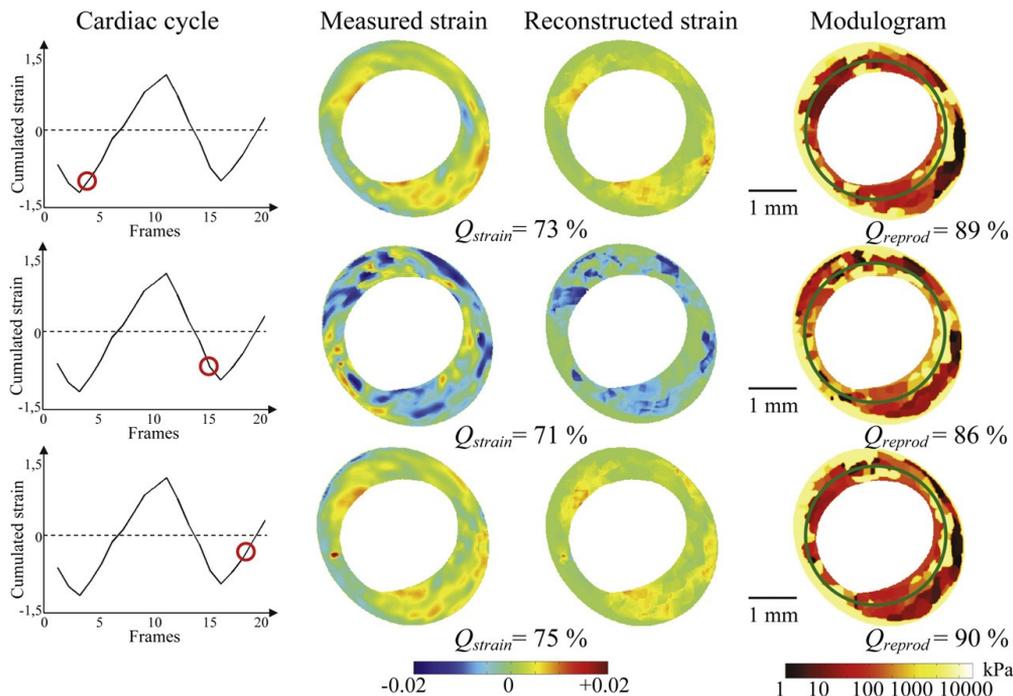


Figure 3. Exemple de cartographie de module de Young obtenue pour un patient. 1<sup>ère</sup> colonne : évolution de la déformation moyenne radiale mesurée au cours de temps, reflet de la pression artérielle. 2<sup>ème</sup> colonne : Déformations radiales mesurées. 3<sup>ème</sup> colonne : Déformations radiales du modèle. 4<sup>ème</sup> colonne : Cartographie du module de Young. Le cercle vert indique la zone estimée de prélèvement des tissus pour analyse histologique.

3.3.2 Résultats : Des 12 séquences (une par patient) de 30 images échographiques chacune, la procédure de sélection ne nous en a laissé que 7 avec en moyenne 2 cartographies de module de Young « valables » par séquence. Cette sélection drastique des résultats a été obtenue pour des seuils de critère fixés arbitrairement à 60 %. Le critère le plus sélectif est celui comparant les déformations mesurées avec celles du modèle. C'est une manière d'exclure les séquences où des phénomènes de déformation de la paroi ne sont pas pris en compte par notre modèle, tel que l'allongement axial de l'artère au cours du cycle cardiaque par exemple. Un résultat représentatif pour un patient est donné figure (3).

3.4 Possibilité de prendre en compte les déplacements mesurés comme condition limite sur le contour extérieur de l'artère.

Suite à ces premières cartographies in vivo de module de Young de plaque, nous avons observé, assez systématiquement, une baisse de la robustesse des mesures avec la distance à la sonde échographique. De plus, les conditions limites à l'extérieur de l'artère en termes de contraintes sont inconnues. Enfin, les dernières évolutions de l'imagerie (HD-IVUS et OCT) proposent une meilleure définition spatiale mais un rayon d'exploration limité. Nous avons donc exploré la possibilité d'utiliser le champ de déplacement mesuré comme condition aux limites sur un contour fixé par une distance donnée de la paroi interne.

Un premier résultat analytique pour un tube incompressible en déformation plane sous pression nous indique que l'expression des déplacements est indépendante du module de Young (soit que le problème inverse a une infinité de solutions). En contournant légèrement ce problème en libérant (contraintes nulles) une partie du contour externe, la solution du problème en déplacement redevient sensible au module de Young. Pour l'instant, nous effectuons des essais numériques pour valider l'approche.

3.5 Modèles simplifiés de mesure de la rigidité de la chape fibreuse : des outils simples, rapides et robustes.

La chape fibreuse étant un des tissus de la plaque qu'il serait intéressant de caractériser en temps réel in vivo, un certain nombre de travaux ont proposé des approches analytiques ou semi-analytiques pour estimer sa rigidité avec des relations simples entre pression et déformation (Cespedes et al. 2000). Deleaval et al. (2013), dans cette continuité, propose un outil « corrigé », qui fait intervenir

#### 4. PERSPECTIVES : VERS UN OUTIL CLINIQUE ? LES VERROUS ACTUELS

De part une approche originale de pré-conditionnement du problème d'identification de la cartographie du module de Young, nous avons pu avancer d'un petit pas vers la prédiction du risque de rupture des plaques et vers une meilleure compréhension du développement de la pathologie.

4.1 Enrichissement de la loi de comportement utilisée.

Une limite actuelle de notre approche est de ne prendre en compte qu'un seul pas incrémental de sollicitation quasi-statique à la fois, excluant toute mesure robuste de non-linéarité, d'anisotropie et de viscosité (ou phénomène physique sous-jacents telle que la porosité). Des mesures de champs cinématiques sur l'ensemble du cycle cardiaque pourrait augmenter la quantité et la diversité des sollicitations mécaniques, et ainsi passer en analyse temporelle. De fait, un tel exercice est difficile, en particulier à cause de mouvements hors-plan de la sonde échographique qui permet de récolter les images.

4.2 Compromis temps de calcul/robustesse/riche des lois de comportement.

D'autre part, les temps de calcul, de l'ordre de quelques heures par cartographie sur PC 4 coeurs, sont trop longs pour envisager un outil de diagnostic. Les efforts de parallélisation de code ne sont pas dans nos préoccupations, en revanche, nous avons exploré des méthodes dites directes au cours de la thèse d'Adeline Bouvier-Berthier (2013), utilisant une réécriture du système linéaire du problème

d'élasticité linéaire direct. Une résolution très rapide en temps de calcul par la méthode des moindres carré d'un système linéaire rectangulaire est alors possible. En revanche, de telle approches ne sont pas robustes. Les approches itératives avec estimation du gradient par méthode adjointe restent un compris temps de calcul/robustesse alors très intéressant. Dans sa thèse, une nouvelle proposition d'un calcul du gradient de la fonction coût, différente de la méthode adjointe, semble une piste prometteuse, qu'il convient de continuer à explorer.

#### 4.3 Meilleure compréhension biochimique de l'affaiblissement mécanique de la chape fibreuse.

Les outils de caractérisation mis en place permettent une connaissance précise de l'état de contrainte du matériau, en particulier de la chape fibreuse, si les manipulations sont effectués ex vivo (afin de prendre en compte les contraintes résiduelles). Une exploration plus fine des mécanismes biochimiques de l'affaiblissement de la chape fibreuse est ainsi rendue possible, et elle est nécessaire pour mieux comprendre la dispersion importante de la limite à la rupture de ce tissu (Lendon et al. 1991), pour à l'avenir développer des indexes de rupture in vivo.

#### 4.4 Applications cliniques des outils de caractérisation mécanique de la plaque.

Ces outils peuvent permettre, dans leur état actuel, de mieux comprendre le développement de la plaque, en particulier lors de la prise de médicaments qui sont reconnus pour stabiliser les plaques (telle que la statine). Cette stabilisation pourrait provenir d'une augmentation de la rigidité apparente du corps nécrotique.

## REFERENCES

- Akyildiz, Ali c., Speelman, Lambert, et Gijzen, Frank Jh, "Mechanical properties of human atherosclerotic intima tissue", *Journal of Biomechanics*, 47, 4, (2014), pp. 773-783.
- Asakura, T., Karino, T., "Flow patterns and spatial distribution of atherosclerotic lesions in human coronary arteries", *Circulation Research*, 66, 4, (1990), pp. 1045-1066.
- Avril, S., Bonnet, M., Bretelle, A.S., et al., "Overview of identification methods of mechanical parameters based on full-field measurements", *Experimental mechanics*, 2008, vol. 48, no 4, p. 381-402.
- Baldewising radj a., Mastik f., Schaar j. a., et al., "Young's modulus reconstruction of vulnerable atherosclerotic plaque components using deformable curves", *Ultrasound in medicine & biology*, 2006, vol. 32, no 2, p. 201-210.
- Barrett, S. R. H., Sutcliffe, M. P. F., Howarth, S., et al., "Experimental measurement of the mechanical properties of carotid atherothrombotic plaque fibrous cap", *Journal of biomechanics*, 2009, vol. 42, no 11, p. 1650-1655.
- Beattie d., C. Xu, R. Vito, S. Glagov, et M. C. Whang, "Mechanical analysis of heterogeneous, atherosclerotic human aorta", *J biomech eng*, vol. 120, pp. 602-7, 1998.
- Bergel d. H., "The static elastic properties of the arterial wall", *J physiol*, vol. 156, pp. 445-57, 1961.
- Bonnet M. et Constantinescu A., "Inverse problems in elasticity", *Inverse problems*, 2005, vol. 21, no 2, p. R1.
- Born, G.V.R., Richardson, P.D., "Mechanical properties of human atherosclerotic lesions. In: Glagov, S., Newman, W.P., Schaffa, S.A. (eds.), *Pathobiology of the human atherosclerotic plaque*. Springer-Verlag, New York, Inc., 1990, pp. 413-423.
- Bouvier A., "I-fem une nouvelle méthode de calcul par éléments finis pour la résolution de problèmes inverses en mécanique des solides déformables, application à la caractérisation de la plaque d'athérome. Thèse de doctorat, UJF, EDISCE.
- Caro, C., Fitz-gerald, J., Schroter, R., "Atheroma and arterial wall shear observation, correlation and proposal of a shear dependent mass transfer mechanism for atherogenesis, Proceedings of the royal society of London. *Series B. Biological sciences*, 1971, vol. 177 (1046), 109-133.
- Céspedes E.I., de Korte C.L., van der Steen A.F., "Intraluminal ultrasonic palpation: assessment of local and cross-sectional tissue stiffness", *Ultrasound med Biol* 2000;26:385-396.
- Chai, Chen-Ket, Akyildiz, Ali C., Speelman, Lambert, et al., "Local anisotropic mechanical properties of human carotid atherosclerotic plaques—characterisation by micro-indentation and inverse finite element analysis", *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 2015, vol. 43, p. 59-68.
- Cheng G. C., H. M. Loree, R. D. Kamm, M. C. Fishbein, et R. T. Lee, "Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions. A structural analysis with histopathological correlation," *Circulation*, vol. 87, pp. 1179-87, 1993.
- Choi, Gilwoo, Cheng, Christopher P., Wilson, Nathan M., et al., "Methods for quantifying three-dimensional deformation of arteries due to pulsatile and nonpulsatile forces: implications for the design of stents and stent grafts", *Annals of biomedical engineering*, 2009, vol. 37, no 1, p. 14-33.
- Deleaval F., Bouvier A., Finet G., et al., "The intravascular ultrasound elasticity-palpography technique revisited: a reliable tool for the in vivo detection of vulnerable coronary atherosclerotic plaques". *Ultrasound in medicine & biology*, 2013, vol. 39, no 8, p. 1469-1481.

- Di mario c., G. Gorge, r. Peters, p. Kearney, f. Pinto, d. Hausmann, c. von birgelen, a. Colombo, h. Mudra, j. Roelandt, et col., "Clinical application and image interpretation in intracoronary ultrasound. Study group on intracoronary imaging of the working group of coronary circulation and of the subgroup on intravascular ultrasound of the working group of echocardiography of the european society of cardiology", *eur heart j*, vol. 19, pp. 207-29, 1998.
- Doyley, M. M., "Model-based elastography: a survey of approaches to the inverse elasticity problem". *Physics in medicine and biology*, 2012, vol. 57, no 3, p. R35.
- Ebenstein, d. m., Coughlin d., Chapman j., et al., "Nanomechanical properties of calcification, fibrous tissue, and hematoma from atherosclerotic plaques". *Journal of biomedical materials research part a*, 2009, vol. 91, no 4, p. 1028-1037.
- Finet g., J. Ohayon, et g. Rioufol, "Biomechanical interaction between cap thickness, lipid core composition and blood pressure in vulnerable coronary plaque: impact on stability or instability", *Coron Artery Dis*, vol. 15, pp. 13-20, 2004.
- Finn A. V., Nakano M., Narula, J., et al. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2010, vol. 30, no 7, p. 1282-1292.
- Fung y. C., *Biomechanics: mechanical properties of living tissues*. New york: springer, 1993.
- Guo x., X. Lu, et g. S. Kassab, "Transmural strain distribution in the blood vessel wall", *Am j physiol heart circ physiol*, vol. 288, pp. H881-6, 2005.
- Hahn c. et m. A. Schwartz, "Mechanotransduction in vascular physiology and atherogenesis", *nat rev mol cell biol*, vol. 10, pp. 53-62, 2009.
- Hayenga H. N., Trache A., Trzeciakowski, J., et al. Regional atherosclerotic plaque properties in ApoE<sup>-/-</sup> mice quantified by atomic force, immunofluorescence, and light microscopy. *Journal of vascular research*, 2011, vol. 48, no 6, p. 495-504.
- Holzapfel g. A., "biomechanics of soft tissues with application to arterial walls," *Mathematical and computational modeling of biological systems*, j. A. C. M. a. E. A. C. B. Pires, ed. Coimbra, portugal, 2002.
- Holzapfel g. A., G. Sommer, c. T. Gasser, et p. Regitnig, "Determination of layer-specific mechanical properties of human coronary arteries with nonatherosclerotic intimal thickening and related constitutive modeling", *am j physiol heart circ physiol*, vol. 289, pp. H2048-58, 2005.
- Holzapfel g. A., G. Sommer, et p. Regitnig, "Anisotropic mechanical properties of tissue components in human atherosclerotic plaques," *j biomech eng*, vol. 126, pp. 657-65, 2004.
- Holzapfel g. A., G. Sommer, m. Auer, p. Regitnig, et r. W. Ogden, "Layer-specific 3d residual deformations of human aortas with non-atherosclerotic intimal thickening", *ann biomed eng*, vol. 35, pp. 530-45, 2007b.
- Humphrey j. D., *Cardiovascular solid mechanics: cells, tissues, and organs*. New york: springer, 2002.
- Kim k., W. F. Weitzel, j. M. Rubin, h. Xie, x. Chen, et m. O'donnell, "Vascular intramural strain imaging using arterial pressure equalization," *ultrasound med biol*, vol. 30, pp. 761-71, 2004.
- Le Floch s., Cloutier g., Finet g., et al., On the potential of a new ivus elasticity modulus imaging approach for detecting vulnerable atherosclerotic coronary plaques: in vitro vessel phantom study, *Physics in medicine and biology*, 2010, vol. 55, no 19, p. 5701.
- Le Floch s., Cloutier g., Saijo y., et al., A four-criterion selection procedure for atherosclerotic plaque elasticity reconstruction based on in vivo coronary intravascular ultrasound radial strain sequences, *Ultrasound in medicine & biology*, 2012, vol. 38, no 12, p. 2084-2097.
- Le Floch s., Ohayon j., Tracqui p., et al., Vulnerable atherosclerotic plaque elasticity reconstruction based on a segmentation-driven optimization procedure using strain measurements: theoretical framework, *Medical imaging, ieee transactions on*, 2009, vol. 28, no 7, p. 1126-1137.
- Learoyd b. M. et m. G. Taylor, "Alterations with age in the viscoelastic properties of human arterial walls", *circ res*, vol. 18, pp. 278-92, 1966.
- Lee r. T., A. J. Grodzinsky, e. H. Frank, r. D. Kamm, et f. J. Schoen, "Structure-dependent dynamic mechanical behavior of fibrous caps from human atherosclerotic plaques", *Circulation*, vol. 83, pp. 1764-70, 1991.
- Lee r. T., H. M. Loree, g. C. Cheng, e. H. Lieberman, n. Jaramillo, et f. J. Schoen, "Computational structural analysis based on intravascular ultrasound imaging before in vitro angioplasty: prediction of plaque fracture locations," *j am coll cardiol*, vol. 21, pp. 777-82, 1993.
- Lehoux s, esposito b, merval r, loufrani l, tedgui a., Pulsatile stretch-induced extracellular signal-regulated kinase 1 organ culture of rabbit aorta involves reactive oxygen species, *Arterioscler thromb vasc biol* 20: 2366–2372, 2000.
- Lendon c. L., A. D. Briggs, g. V. R. Born, m. C. Burleigh, et m. J. Davies, "Mechanical testing of connective tissue in the search for determinants of atherosclerotic plaque cap rupture", *biochem. Soc. Trans.*, vol. 16, pp. pp. 1032-1033, 1988.
- Lendon c. L., M. J. Davies, g. V. Born, et p. D. Richardson, "Atherosclerotic plaque caps are locally weakened when macrophages density is increased", *Atherosclerosis*, vol. 87, pp. 87-90, 1991.
- Libby p., "Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes," *Circulation*, vol. 104, pp. 365-72, 2001.
- Liu y., C. Dang, m. Garcia, h. Gregersen, et g. S. Kassab, "Surrounding tissues affect the passive mechanics of the vessel wall: theory and experiment", *am j physiol heart circ physiol*, vol. 293, pp. H3290-300, 2007.
- Liu y., W. Zhang, et g. S. Kassab, "Effects of myocardial constraint on the passive mechanical behaviors of the coronary vessel wall," *am j physiol heart circ physiol*, vol. 294, pp. H514-23, 2008.
- Loree h. M., A. J. Grodzinsky, s. Y. Park, l. J. Gibson, et r. T. Lee, "Static circumferential tangential modulus of human atherosclerotic tissue", *j biomech*, vol. 27, pp. 195-204, 1994a.
- Loree h. M., B. J. Tobias, l. J. Gibson, r. D. Kamm, d. M. Small, et r. T. Lee, "Mechanical properties of model atherosclerotic lesion lipid pools," *arterioscler thromb*, vol. 14, pp. 230-4, 1994b.
- Loree h. M., R. D. Kamm, r. G. Stringfellow, et r. T. Lee, "Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels", *circ res*, vol. 71, pp. 850-8, 1992.
- Maurice r. L. et m. Bertrand, "lagrangian speckle model and tissue-motion estimation--theory," *ieee trans med imaging*, vol. 18, pp. 593-603, 1999.
- Mesnier, n., *Biomécanique de la croissance de la plaque d'athérosclérose: contribution à l'étude des contraintes résiduelles*. 2011. Thèse de doctorat. Université de grenoble.
- Ohayon j., G. Finet, a. M. Gharib, d. A. Herzka, p. Tracqui, j. Heroux, g. Rioufol, m. S. Kotys, a. Elagha, et r. I. Pettigrew, "Necrotic core thickness and emergent biomechanical factors for evaluating the risk of plaque rupture", *am j physiol heart circ physiol*, vol. 295, pp. H717-27, 2008.

- Ohayon J., O. Dubreuil, P. Tracqui, S. Le Floch, G. Rioufol, L. Chalabreysse, F. Thivolet, R. I. Pettigrew, et G. Finet, "Influence of residual stress/strain on the biomechanical stability of vulnerable coronary plaques: potential impact for evaluating the risk of plaque rupture", *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 293, pp. H1987-96, 2007.
- Ohayon, Jacques, Gharib, Ahmed M., Garcia, Alberto, et al. Is arterial wall-strain stiffening an additional process responsible for atherosclerosis in coronary bifurcations?: An in vivo study based on dynamic CT and MRI. *American journal of physiology-heart and circulatory physiology*, 2011, vol. 301, no 3, p. H1097-h1106.
- Ohayon J., Mesnier N., Broisat A., et al. Elucidating atherosclerotic vulnerable plaque rupture by modeling cross substitution of ApoE<sup>-/-</sup> mouse and human plaque components stiffnesses. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, 2012, vol. 11, no 6, p. 801-813.
- Peiffer v., Sherwin, Spencer j., et Weinberg, Peter d. Does low and oscillatory wall shear stress correlate spatially with early atherosclerosis? A systematic review, *Cardiovascular research*, 2013, p. cvt044.
- Poree j., Garcia d., Chayer b., et al. Non-invasive vascular modulography: an inverse problem method for imaging the local elasticity of atherosclerotic carotid plaques. In : *ultrasonics symposium (ius), 2014 IEEE International*. IEEE, 2014. p. 1798-1801.
- Prati f., Regar e., Mintz g. s., et al. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis, *European heart journal*, 2010, vol. 31, no 4, p. 401-415.
- Pyle a. l. et Young p. p., Atheromas feel the pressure: biomechanical stress and atherosclerosis. *The American journal of pathology*, 2010, vol. 177, no 1, p. 4-9.
- Rachev a., N. Stergiopoulos, et j. J. Meister, "A model for geometric and mechanical adaptation of arteries to sustained hypertension," *J Biomech Eng*, vol. 120, pp. 9-17, 1998.
- Richardson p. D., M. J. Davies, et g. V. Born, "Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques", *Lancet*, vol. 2, pp. 941-4, 1989.
- Sary, h., Chandler, a., Dinsmore, r., Fuster, v., Glagov, s., Insull jr, w., Rosenfeld, m., Schwartz, c., Wagner, w., Wissler, r., A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis : a report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, American heart association. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1995, 15 (9), 1512-1531.
- Thubrikar mj, Robicsek f., Pressure-induced arterial wall stress and atherosclerosis, *Ann thorac surg* 59: 1594 -1603, 1995.
- Tracqui, Philippe, Broisat, Alexis, Tocek, Jackub, et al. Mapping elasticity moduli of atherosclerotic plaque in situ via atomic force microscopy. *Journal of structural biology*, 2011, vol. 174, no 1, p. 115-123.
- Ursino m. et c. Cristalli, "Mathematical modeling of noninvasive blood pressure estimation techniques--part ii: brachial hemodynamics," *J Biomech Eng*, vol. 117, pp. 117-26, 1995.
- Vengrenyuk y., S. Carlier, s. Xanthos, l. Cardoso, p. Ganatos, r. Virmani, s. Einav, l. Gilchrist, et s. Weinbaum, "A hypothesis for vulnerable plaque rupture due to stress-induced debonding around cellular microcalcifications in thin fibrous caps", *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 103, pp. 14678-83, 2006.
- Veress a. I., D. G. Vince, p. M. Anderson, j. F. Cornhill, e. E. Herderick, j. D. Klingensmith, b. D. Kuban, n. L. Greenberg, et j. D. Thomas, "Vascular mechanics of the coronary artery", *Z Kardiol*, vol. 89 suppl 2, pp. 92-100, 2000.
- Virmani r., F. D. Kolodgie, a. P. Burke, a. Farb, et s. M. Schwartz, "Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions," *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol. 20, pp. 1262-75, 2000.
- Vito r. P. et s. A. Dixon, "Blood vessel constitutive models-1995-2002," *Annu Rev Biomed Eng*, vol. 5, pp. 413-39, 2003.
- Walsh, m. T., Cunnane, e. M., Mulvihill, j. J., et al. Uniaxial tensile testing approaches for characterisation of atherosclerotic plaques, *Journal of biomechanics*, 2014, vol. 47, no 4, p. 793-804.
- Williamson s. D., Y. Lam, h. F. Younis, h. Huang, s. Patel, m. R. Kaazempur-mofrad, et r. D. Kamm, "On the sensitivity of wall stresses in diseased arteries to variable material properties," *J Biomech Eng*, vol. 125, pp. 147-55, 2003.
- Zhang w., C. Herrera, s. N. Atluri, et g. S. Kassab, "The effect of longitudinal pre-stretch and radial constraint on the stress distribution in the vessel wall: a new hypothesis," *Mech Chem Biosyst*, vol. 2, pp. 41-52, 2005.