



HAL
open science

Développement et validation de biomarqueurs quantitatifs d'imagerie cardiaque : association entre structure et fonction myocardique

Jérôme Lamy

► **To cite this version:**

Jérôme Lamy. Développement et validation de biomarqueurs quantitatifs d'imagerie cardiaque : association entre structure et fonction myocardique. Imagerie. Sorbonne Université, 2018. Français. NNT : 2018SORUS045 . tel-02131935

HAL Id: tel-02131935

<https://theses.hal.science/tel-02131935>

Submitted on 16 May 2019

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.



**THESE DE DOCTORAT DE
L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE**

Ecole doctorale d'informatique, télécommunications et
D'électronique de Paris

Présentée par

Jérôme LAMY

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR

Sujet de la thèse :

**Développement et validation de biomarqueurs
quantitatifs d'imagerie cardiaque :**
Association entre structure et fonction myocardique

Soutenue le 24 avril 2018 devant le jury composé de :

Mireille Garreau	Rapporteuse
Damien Mandry	Rapporteur
Catherine Achard	Examinatrice
Patrick Clarysse	Examineur
Nadjia Kachenoura	Directrice de thèse
Alban Redheuil	Co-directeur
Elie Mousseaux	Invité

Résumé

Les maladies cardiovasculaires, qui restent l'une des premières causes de mortalité dans le monde, sont le résultat d'altérations interdépendantes de la structure et de la fonction cardiaque couplées aux effets aggravants des maladies métaboliques, du vieillissement et du mode de vie.

Dans ce contexte, l'objectif de ma thèse est de proposer et de valider de nouveaux biomarqueurs quantitatifs en imagerie cardiaque, robustes et rapides, pour l'étude de la fonction et de la structure myocardiques ainsi que de leurs liens.

Un premier travail a été consacré au développement d'une méthode d'évaluation de la fonction cardiaque, plus précisément de la cinétique de déformation du myocarde sur toutes les cavités cardiaques à partir d'images standards d'IRM ciné. La méthode développée s'est montrée reproductible avec une capacité diagnostique supérieure aux indices cliniques conventionnels. Elle était aussi capable de détecter des altérations cardiaques infra-cliniques liées à l'âge.

Le second travail présenté est le développement d'une méthode de quantification de la graisse atriale, à partir d'images de scanner tomодensitométrique, suivi de son évaluation sur une cohorte de sujets sains et de sujets atteints de fibrillation atriale.

Finalement, l'interaction entre les paramètres myocardiques structurels et fonctionnels a été étudiée au travers de la première validation chez l'homme de la littérature IRM de la fonction de déformation cardiaque, évaluée avec notre méthode, face à la quantification histologique du substrat tissulaire « graisse-fibrose ».

Table des Matières

1	Introduction et état de l'art.....	1
1.1	Introduction	1
1.2	Déroulement de la thèse	2
1.3	Contexte général.....	3
1.3.1	Anatomie cardiaque et structure myocardique.....	3
1.3.1.1	Circulation.....	4
1.3.1.2	Physiologie contractile.....	5
1.3.2	Imagerie du cœur	7
1.3.2.1	Imagerie par résonance magnétique.....	8
1.3.2.1.1	La résonance magnétique.....	8
1.3.2.2	Imagerie tomodensitométrie	11
1.4	Evaluation de la fonction et de la composition tissulaire cardiaque	14
1.4.1	Analyse de la fonction cardiaque en imagerie	14
1.4.1.1	Analyse visuelle de la fonction contractile cardiaque	15
1.4.1.2	Analyse quantitative de la fonction cardiaque	15
1.4.1.2.1	Indices globaux	15
1.4.1.2.2	Indices régionaux	16
1.4.1.3	Conclusion.....	18
1.4.2	La déformation myocardique.....	19
1.4.2.1	Méthodes d'évaluation de la déformation myocardique en imagerie cardiaque	20
1.4.2.1.1	Suivi du signal acoustique en échographie (STE)	20
1.4.2.1.2	Suivi du marquage tissulaire en IRM	24
1.4.2.1.3	Displacement Encoding with Stimulated Echo (DENSE) en IRM.....	25
1.4.2.1.4	Strain encoding (SENC) en IRM	26
1.4.2.1.5	Suivi de texture en IRM conventionnelle	26
1.4.2.2	Performances des méthodes d'évaluation de la déformation myocardique	30
1.4.2.3	Contribution de la déformation myocardique à l'étude de la pathologie cardiaque.....	36
1.4.2.4	Conclusion.....	37
1.4.3	Caractérisation du tissu adipeux cardiaque.....	37
1.4.3.1	Le tissu adipeux en imagerie	39
1.4.3.2	Méthodes d'évaluation des substrats gras en imagerie cardiaque	41
1.4.3.2.1	Imagerie par ultrason.....	41
1.4.3.2.2	Imagerie par résonance magnétique (IRM)	43
1.4.3.2.3	Scanner tomographique	47
1.4.3.3	Performances des méthodes.....	49
1.4.3.4	Contribution de la caractérisation de la graisse cardiaque en pratique clinique	50

1.4.3.5	Conclusion.....	53
1.5	Liens entre fonction cardiaque et composition tissulaire	54
1.6	Objectifs	68
1.7	Plan du manuscrit.....	69
2	Méthodes.....	70
2.1	Développement d'une méthode de suivi de texture pour le calcul de la déformation myocardique	70
2.1.1	Méthode du suivi de texture.....	70
2.1.2	Extraction des paramètres quantitatifs.....	80
2.1.3	Evaluation du suivi de texture.....	84
2.1.3.1	Influence des résolutions et des paramètres de suivi.....	84
2.1.3.2	Variabilité inter-constructeur (GE, Siemens)	87
2.2	Méthodes : Quantification de la graisse intra-myocardique.....	92
2.2.1	Développement d'un logiciel de quantification de la graisse atriale intra-myocardique en scanner tomographique.....	92
2.2.2	Evaluation de la reproductibilité intra-opérateur.....	97
2.2.3	Applications cliniques réalisées à des fins de validation méthodologique	98
2.2.3.1	Rétrécissement de la valve aortique.....	98
2.2.3.2	Régurgitation mitrale.....	99
2.2.3.3	Fibrillation atriale (FA)	100
2.2.3.4	Rationnel du choix de ces pathologies.....	101
2.2.4	Synthèse des indices évalués et analyses statistiques	102
2.2.4.1	Indices volumiques des cavités cardiaques.....	102
2.2.4.2	Indices de déformation myocardique.....	102
2.2.4.3	Indices de fonction diastolique VG en échocardiographie et en IRM	103
2.2.4.4	Analyses statistiques.....	103
3	Applications cliniques et Résultats de la thèse	109
3.1	Introduction.....	109
3.2	Déformation myocardique en IRM.....	109
3.2.1	Etude de la reproductibilité inter-examen	109
3.2.1.1	Population et données cliniques	110
3.2.1.2	Résultats	111
3.2.1.2.1	Caractéristiques de la population étudiée	111
3.2.1.2.2	Mesures de la déformation myocardique	111
3.2.1.2.3	Reproductibilité inter-opérateur et inter-examen	112
3.2.1.2.4	Estimation des effectifs nécessaires à la détection d'une variation de déformation donnée	114
3.2.1.3	Discussion et conclusions.....	115
3.2.2	Etude de la déformation du ventricule et de l'oreillette gauches dans la sténose de la valve aortique (SVA)	119
3.2.2.1	Population et données cliniques	120
3.2.2.2	Résultats	120

3.2.2.2.1	Caractéristiques des patients	120
3.2.2.2.2	Interaction de la déformation myocardique OG avec le remodelage et la déformation VG.....	121
3.2.2.3	Discussion et conclusion	123
3.2.3	Lien entre fonction et caractérisation tissulaire myocardique	125
3.2.3.1	Population et données patients.....	126
3.2.3.2	Résultats	127
3.2.3.3	Discussion et conclusion	132
3.2.4	Conclusion	136
3.3	Déformation myocardique en IRM : applications complémentaires.....	136
3.3.1	Etude préliminaire : discrimination de la pathologie atriale dans la sténose valvulaire aortique	136
3.3.1.1	Population et données cliniques	137
3.3.1.2	Résultats	137
3.3.1.3	Discussion et conclusion	141
3.3.2	Etude du vieillissement de l'oreillette gauche	143
3.3.2.1	Population et données cliniques	143
3.3.2.2	Résultats	144
3.3.2.3	Discussion.....	147
3.4	Caractérisation tissulaire cardiaque	150
3.4.1	Evaluation de la graisse atriale en scanner : application à la fibrillation atriale.....	150
3.4.1.1	Population et données cliniques	151
3.4.1.2	Résultats	152
3.4.1.3	Discussion et conclusions.....	156
3.4.2	Impact de l'obésité et de la graisse épicaudique sur la dysfonction atriale gauche précoce	159
3.4.3	Graisse épicaudique et cardiopathies coronariennes (CAD) chez les obèses et les non-obèses.....	159
3.4.3.1	Population et données cliniques	160
3.4.3.2	Résultats et discussion	160
4	Conclusions et perspectives	169
4.1	Perspectives méthodologiques.....	170
4.1.1	Evaluation de la déformation cardiaque	170
4.1.2	Quantification du tissu adipeux cardiaque	172
4.1.3	Liens structure-fonction : graisse cardiaque et déformation myocardique	172
4.1.4	Lien structure-fonction : Caractérisation tissulaire par cartographie T1/T2 et déformation myocardique	174
4.2	Perspectives cliniques.....	177
5	Annexes	180
5.1	PHRC RACINE : Rétrécissement Aortique Calcifié : marqueurs de la fibrose myocardique en imagerie par résonance magnétique	180
5.2	Publications	184

5.2.1	Articles de journal	184
5.2.2	Résumés dans des conférences internationales et nationales.....	185
5.2.3	Invitations	186
5.2.4	Proceedings.....	186

Table des figures

Figure 1 Représentation de la structure myocardique (tiré de https://blogglophys.wordpress.com/2015/06/04/pericarde/)	4
Figure 2 Anatomie cardiaque (d'après l'Encyclopédie Larousse, de http://www.afblum.be/bioafb/coeur/coeur.htm)	5
Figure 3 Système électrique du cœur (http://www.stanfordchildrens.org/en/topic/default?id=anatomy-and-function-of-the-electrical-system-90-P01762)	6
Figure 4 Cycle cardiaque (https://genie-bio.ac-versailles.fr/spip.php?article21).....	7
Figure 5 Coupes usuelles en IRM cardiaque : A. 2 cavités, B. 3 cavités, C. 4 cavités et D. petit axe	10
Figure 6 Echelle Hounsfield en tomodensitométrie (<i>Introduction to CT Physics</i> n.d.)	12
Figure 7 Scanner cardiaque non-injecté à gauche et injecté à droite	14
Figure 8 Les différentes orientations selon lesquelles les déformations myocardiques sont calculées	17
Figure 9 Représentation graphique des différentes évaluations de la déformation. Avec à gauche la déformation Lagrangienne (S_L) et à droite la déformation naturelle (S_N) (Voigt et al. 2015). Au centre, la relation entre les deux mesures.	18
Figure 10 Doppler tissulaire (gauche) et suivi du signal acoustique en échographie. Dépendance à l'angle de mesure.....	20
Figure 11 Etape de mesure de la déformation myocardique par STE (adaptée de (Negishi et al. 2015)).....	21
Figure 12 Images et courbes de déformation myocardique réalisées grâce à l'échographe et aux outils de post-traitement Echopac	22
Figure 13 Moyenne (\pm écart type) de déformation globale longitudinale du VG présentée par vendeur chez des patients avec une atteinte sévère de la fonction VG. Les points bleus dans la table sont marqueurs d'une différence significative ($P < 0.05$).	23
Figure 14 Marquage tissulaire en IRM GE.....	24
Figure 15 Visualisation des sections trans-murales (haut, gauche) avec son image en M-Mode (haut,droite) et des sections tangentielles au contour endocardique (bas).27	
Figure 16 Déroulement du suivi de texture du logiciel Toshiba (Helle-Valle et al. 2010).....	28
Figure 17 Localisation des différents tissus adipeux (Britton and Fox 2011).....	39
Figure 18 Epaisseur de graisse épicaudique (rouge) et péricardiaque (jaune) sur une coupe parasternale grand axe (Gianluca Iacobellis and Willens 2009).....	42
Figure 19 Gauche : ciné-SSFP (Sicari et al. 2011), droite : spin écho pondéré T1 (Flüchter et al. 2007)	44
Figure 20 Image de la fraction d'eau (gauche) et de la fraction lipidique (droite) déduites d'une acquisition Dixon (Kellman, Hernando, and Arai 2010)	45

Figure 21 Spectroscopie du proton avec récupération du contenu en triglycéride dans une région d'intérêt du septum.....	46
Figure 22 Histogramme des voxels d'un examen CT avec injection.....	47
Figure 23 Examens sans (A, CaSc _D) et avec (B, CTA _D) injection (Bucher et al. 2015), avec délimitation de la graisse épicaudique en rouge, et son volume évalué pour différents seuils de HU.	48
Figure 24 Courbe de survie Kaplan-Meier pour les événements cardiovasculaires au travers des quartiles de graisse épicaudique (Ong et al. 2015a).	51
Figure 25 Etapes principales de notre méthode de suivi de texture.....	71
Figure 26 Courbe de corrélation 2D entre la première phase du cycle et les suivantes à gauche et initialisation du contour endocardique du VG à droite. La phase de systole ventriculaire est définie au minimum de corrélation (13 ^{ème} phase) la phase d'initialisation du VG représentée à droite est alors la 33 ^{ème} phase (pour un total de 40 phases sur un cycle cardiaque).	72
Figure 27 Image native à gauche, image aux niveaux de gris inversés à droite.	73
Figure 28 Image après la normalisation d'intensité à gauche, image avec amélioration de contraste à droite.....	74
Figure 29 Principe du suivi de textures par correspondance de blocs.	77
Figure 30 Combinaison des cartes de probabilités (corrélation croisée, erreur moyenne absolue (MAD), et contrainte élastique (EI)) de localisation de la région d'intérêt sur l'image suivante (vert) à partir de l'image précédente (rouge).....	78
Figure 31 Illustration du suivi de texture réalisé dans le sens temporel et anti-temporel. Le suivi se fait à partir de la phase d'initialisation <i>tinit</i> jusqu'au retour en phase d'initialisation <i>tinit</i> , dans un sens et dans l'autre, en utilisant la périodicité du cycle cardiaque, comme illustré par les flèches. La courbe sigmoïde utilisée pour la pondération de chaque phase est présentée en bas en bleu. ECG : électrocardiogramme.....	79
Figure 32 Visualisation du résultat de suivi de texture pour les 4 cavités cardiaques observées en grand axe. De gauche à droite, en vue 2 cavités, 3 cavités et 4 cavités. En phase de diastole (haut) et de systole (bas). L'endocarde et l'épicarde sont suivis et illustrés pour le ventricule gauche, tandis que seul l'endocarde est suivi pour les trois autres cavités (oreillettes gauche et droite, ventricule droit).	80
Figure 33 Mesures et orientations utilisées pour l'évaluation des déformations du ventricule gauche (VG, rouge), ventricule droit (VD, bleu), et oreillette gauche (OG, vert). les courbes temporelles de déformation suivantes sont alors calculées : déformation longitudinale : $Sl(t) = (L(t) - L(t_0)) / L(t_0)$, où t_0 indique la première image du cycle cardiaque et t l'image courante ; déformation circonférentielle : $Sc(t) = (C(t) - C(t_0)) / C(t_0)$; déformation radiale $Sr(t) = (Th(t) - Th(t_0)) / Th(t_0)$, moyennée sur toute la circonférence ; et fraction de mouvement radial $Mr(t) = (R(t) - R(t_0)) / R(t_0)$	81
Figure 34 Fonction ventriculaire et atriale: (A) déformation et (B) vitesse de déformation. Les pics de vitesse de déformation ventriculaire sont indiqués par « <i>_v</i> » et les pics de vitesse atriale sont indiqués par « <i>_o</i> ».	83
Figure 35 Représentation de la courbe de déformation longitudinale d'une OG utilisée pour la réalisation du fantôme (gauche) et différents fantômes obtenus	

(droite). Fantôme atrial avec une résolution spatiale de 0.4 mm en proto-systole (A) et télé-systole (B), fantôme avec une résolution spatiale de 1.5 mm en proto-systole (C) et télé-systole (D).	85
Figure 36 Représentation de l'indice de Jaccard entre le contour du fantôme et le contour obtenu par suivi de texture. Les valeurs de l'indice de Jaccard sont moyennées pour chaque paramètre étudié. De gauche à droite, selon la taille de la fenêtre de référence en pixels, selon le nombre de phases par cycle cardiaque et selon la résolution spatiale des images, en mm	86
Figure 37 Représentation des segments de référence et des angles mesurés. Avec seg1 en rouge, seg2 en vert, l'intersection entre le plan petit axe représenté et le plan 4 cavités en pointillés orange, l'intersection entre le plan petit axe représenté et le plan 2 cavités (non représenté par souci de lisibilité) en pointillés jaune et les angles mesurés θ_2 , θ_4 et θ_{24} en jaune.....	88
Figure 38 Interface du logiciel pour la segmentation de la graisse intra-myocardique atriale, visualisation du grand axe de l'oreillette.....	93
Figure 39 Illustration des coupes 2D successives selon le grand axe (en blanc) de l'OG.....	93
Figure 40 Présentation de la segmentation de l'oreillette gauche et du myocarde atrial lors de la correction manuelle (à gauche) et du résultat final de segmentation du myocarde et du seuillage de la graisse (à droite). A gauche, les contours rouge et vert délimitent respectivement la paroi intérieure et extérieure du myocarde atrial.	95
Figure 41 Représentation de l'élément de volume utilisé comme référence pour le seuillage du tissu adipeux dans le cadre bleu. Une segmentation en 4 niveaux de gris est réalisée : air, muscle, graisse, os. Les seuils de segmentation pour la graisse sont ensuite appliqués au myocarde atrial.	96
Figure 42 Examen scanner avec segmentation du myocarde de l'oreillette gauche (contour blanc) et de la graisse intra-myocardique (rouge) pour deux patients présentant plus (gauche) ou moins de graisse (droite).	96
Figure 43 Visualisation du résultat de segmentation avec le myocarde de l'oreillette gauche (rouge) et la graisse intra-myocardique (blanc) pour deux patients présentant plus (haut) ou moins de graisse (bas) dans leur myocarde atrial. Les orifices dans les volumes ci-dessus correspondent à la valve mitrale, aux veines pulmonaires et à l'auricule.	97
Figure 44 Fraction de mouvement radial de l'OG au travers des quartiles de remodelage VG pour les trois phases atriales.....	123
Figure 45 Analyse quantitative des échantillons de myocarde de l'OG. (A-C) sont des photomicrographies du myocarde coloré au rouge Sirius, montrant la fibrose en rouge, la graisse en blanc et les myocytes en jaune orangé. (A) femme de 32 ans avec 27% de remplacement graisse-fibrose du myocarde, (B) homme de 59 ans avec 36% de remplacement graisse-fibrose du myocarde et (C) femme de 35 ans avec 58% de remplacement graisse-fibrose du myocarde. (D-F) montrent la segmentation semi-automatique correspondante, permettant une quantification des myocytes, de la fibrose et de la graisse intra-myocardique. Grossissement x10, barre d'échelle 100 μ m.	127

Figure 46 Pic systolique de déformation longitudinale de l'OG chez les témoins et les patients atteints de régurgitation mitrale, ainsi que les sous-groupes de patients. Comparaison entre le groupe de contrôles et les patients présentant une régurgitation mitrale à gauche. Ces patients sont ensuite séparés entre ceux ayant une régurgitation mitrale en phase aigüe (< 4 semaines) et chronique (> 4 semaines), au centre. Enfin, la différenciation entre patients en rythme sinusal et en FA est montrée à droite. 130

Figure 47 Corrélation de Spearman entre le pic systolique de déformation longitudinale atriale, l'histologie myocardique et la volumétrie OG. Sur la première ligne se trouve la corrélation entre le pic systolique de déformation longitudinale atriale et le degré histologique de remplacement myocardique par (A) la fibrose interstitielle et (B) l'ensemble graisse-fibrose. Les deux graphiques inférieurs montrent la corrélation de Spearman entre le pic systolique de déformation longitudinale atriale et la volumétrie OG avec : (C) le volume OG télé-diastolique indexé à la surface corporelle et (D) la fraction d'éjection OG. Les lignes pointillées indiquent l'intervalle de confiance à 95%. 132

Figure 48 Comparaison entre la déformation longitudinale et la fraction d'éjection OG ainsi que le volume diastolique OG indexé à la surface corporelle (SC). Régression linéaire entre la déformation longitudinale et la FEOG pour les phases de réservoir (a) et de contraction de l'oreillette (c) pour les trois groupes étudiés. Régression linéaire entre la déformation longitudinale et le volume diastolique indexé pour les phases de réservoir (b) et de contraction de l'oreillette (d) pour les trois groupes étudiés. 140

Figure 49 Capacité des paramètres volumétriques et de déformation de l'oreillette gauche à distinguer les sujets atteints de sténose de la valve aortique, comparés aux contrôles. Analyse de la fonction d'efficacité du récepteur (ROC) : déformation longitudinale (Sl_s , Sl_e , Sl_a) et fraction de mouvement radial (Mr_s , Mr_e , Mr_a), vitesse de déformation longitudinale (SRI_s , SRI_e , SRI_a) et de déplacement radial ($SRMr_s$, $SRMr_e$, $SRMr_a$), respectivement en phase de réservoir (a), conduit (b) et contraction de l'oreillette (c). OG VTD : volume télé-diastolique indexé de l'OG, OG VTS : volume télé-systolique de l'OG indexé, FEOG : fraction d'éjection OG, SC : surface corporelle. 141

Figure 50 Exemples de graphes de fonction diastolique évaluée en échocardiographie avec les indices fonctionnels VG pour une femme jeune (31 ans ; 1-A) et une femme âgée (78 ans ; 2-A). Courbes de vitesses du flux trans-mitral (haut) et courbes de vitesses longitudinales de l'anneau mitral (bas). 144

Figure 51 Déformation longitudinale de l'OG en phase réservoir (gauche) et en phase conduit (droite) 147

Figure 52 Différences entre pré- et post-ablation des volumes OG et des volumes de graisse atriale intra-myocardique pour les différentes épaisseurs de myocarde atrial (2mm, 3mm). *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ 154

Figure 53 Comparaison visuelle de la localisation de la graisse intra-myocardique de l'oreillette (en bas) avec les cartographies électrophysiologiques CAFE de potentiel

d'électrocardiogramme fragmenté (en haut). En violet, les zones à potentiel sain et en rouge les zones à potentiel fragmenté.....	155
Figure 54 Courbes ROC pour les sujets non-obèses (gauche) et obèses présentant la capacité de détection des atteintes coronariennes. EAT : graisse épocardique. Volume EAT, densité EAT, densité et volume EAT.	161
Figure 55 Image IRM de fibrose dense par rehaussement tardif (A) avec la confrontation histologique (B) confirmant les résultats de l'IRM (Mewton et al. 2011)	174
Figure 56 Valeur de T1 en fonction du volume extracellulaire pour différentes pathologies	176

Listes des tables

Table 1 Classification de la maladie coronarienne en fonction du score calcique.....	13
Table 2 Reproductibilité inter-opérateur des mesures de déformation cardiaque évaluées par suivi de texture sur des données IRM dans la littérature. Sl : déformation longitudinale, Sc : déformation circonférentielle, Sr : déformation radiale, Sl _r , Sl _e , Sl _a : déformation longitudinale de l'OG en phase de réservoir, conduit et contraction de l'oreillette, CV : coefficient de variation.....	32
Table 3 Caractéristiques des techniques pour l'évaluation de la déformation myocardique avec leurs principaux avantages et inconvénients. Adapté de Scatteia <i>et al.</i> (Scatteia, Baritussio, and Bucciarelli-Ducci 2017).....	35
Table 4 Les différentes modalités d'imagerie employées pour évaluer les dépôts graisseux ; avantages et inconvénients (Britton and Fox 2011).....	40
Table 5 Nomenclature des dépôts adipeux (Bertaso et al. 2013).	41
Table 6 Avantages et inconvénients des différentes modalités d'imagerie	49
Table 7 Les différentes catégories des facteurs secrétés par le tissu adipeux épicardique (Hattem, Redheuil, and Gandjbakhch 2016).....	52
Table 8 Caractéristiques des sujets étudiés chez GE et Siemens. Caractéristiques des sujets étudiés chez GE et Siemens. IMC : indice de masse corporelle ; VTD : volume télédiastolique ; VTS : volume télésystolique ; FE : fraction d'éjection	89
Table 9 Pics de déformation principaux pour le ventricule et l'oreillette gauche. OG Sl _r : déformation longitudinale en phase réservoir de l'oreillette gauche	89
Table 10 Déplacements absolus moyens en millimètres (Δ). VG : ventricule gauche, OG : oreillette gauche, PA : petit-axe, 2c/4c orientations 2/4 cavités.....	90
Table 11 Paramètres de position relative des plans d'acquisition: petit axe, 2- et 4-cavités. Les angles sont donnés en radian et les distances en mm.	90
Table 12 Caractéristiques des sujets étudiés, pressions artérielles, rythme cardiaque et volumétrie IRM classique. Les différences entre les deux examens ont été testées avec un test de Wilcoxon apparié. Une valeur de p inférieure à 0.05 est considérée comme statistiquement significative.....	111
Table 13 Déformations myocardiques ventriculaires et atriales dérivées du suivi de texture en IRM. Les différences entre les deux examens ont été testées avec un test de Wilcoxon apparié. Une valeur de p inférieure à 0.05 est considérée statistiquement significative.	112
Table 14 Reproductibilité inter-examen et inter-opérateur des mesures de déformation ventriculaires et atriale dérivées du suivi de texture IRM.	113
Table 15 Comparaison des mesures de reproductibilité inter-examen de la déformation myocardique évaluée par notre méthode de suivi de texture à celles obtenues dans la littérature récente. Pour chaque étude le coefficient de variation (CV), le coefficient de corrélation intra-classe (ICC) ainsi que les valeurs moyennes sont fournis. L'âge et les effectifs des populations étudiées sont également fournis en pied de table.....	114

Table 16 Tailles d'échantillons déterminées à partir des mesures de reproductibilité inter-examen.....	115
Table 17 Caractéristiques des patients SVA et sujets sains étudiés, indices VG conventionnels et indices de déformation VG et OG.	121
Table 18 Association des mesures de déformation OG avec le remodelage VG et la déformation longitudinale du VG.....	122
Table 19 Distribution des indices de déformation OG au travers des quartiles de remodelage VG. La valeur-p pour un test ANOVA au travers des quartiles est fournie.	122
Table 20 Caractéristiques de la population. RS : rythme sinusal, FA : fibrillation atriale, IMC : indice de masse corporelle.	128
Table 21 Paramètres d'imagerie IRM de volumétrie OG et VG et de déformation et vitesse de déformation myocardique OG. Les valeurs p sont données pour les tests entre contrôles et patients puis entre les patients en rythme sinusal (RS) et en fibrillation atriale (FA). VG : ventricule gauche, VTS/VTD : Volume télé-systolique/diastolique, FE : fraction d'éjection, SC : surface corporelle.	129
Table 22 Corrélation de Spearman entre les valeurs de déformation myocardique et les pourcentages histologiques de graisse et de fibrose myocardiques.	131
Table 23 Caractéristiques de la population étudiée incluant les volumes et la fraction d'éjection VG et OG. Les différences statistiques entre les contrôles jeunes et âgés sont notées par *, et entre contrôles âgés et patients SVA par ^x , avec ***, **, * et ^{xxx} , ^{xx} , ^x respectivement pour p <0.001, <0.01, <0.05.....	138
Table 24 Indices de la fonction atriale chez les contrôles jeunes et âgés ainsi que les patients SVA. Les différences statistiques entre les contrôles jeunes et âgés sont notées par *, et entre contrôles âgés et patients SVA par ^x , avec ***, **, * et ^{xxx} , ^{xx} , ^x respectivement pour p <0.001, <0.01, <0.05.....	139
Table 25 Caractéristiques des sujets étudiés, indices IRM de la fonction systolique VG et indices échocardiographiques de fonction diastolique VG pour les trois groupes d'âge.	145
Table 26 Distribution des volumes OG et des indices fonctionnels OG selon le groupe d'âge.....	146
Table 27 Caractéristiques des patients en fonction du type de FA.....	152
Table 28 Analyse de la reproductibilité intra-opérateur de la méthode de segmentation de l'oreillette et de la graisse atriale par coefficient de corrélation intra-classe (ICC). Les valeurs sont données comme : valeur moyenne ICC [intervalle de confiance à 95%].	152
Table 29 Volumes de graisse atriale. Indexés au volume de la paroi ou non, mesurés pour une épaisseur de 2 et 3 mm, en fonction de la présence de fibrillation atriale et de son type. * : p<0.05 vs témoins, [‡] : p<0.05 vs FA persist. VGI : Volume de graisse intra-myocardique.	153
Table 30 Coefficient de corrélation des indices de volumes OG et de volumes de graisse atriale intra-myocardique pré-ablation chez les patients (n=23) avec l'âge, l'IMC et la FEVG.....	153

Table 31 Différence Δ des indices volumiques et de graisse intra-myocardique de l'OG avant et après ablation de l'OG.	153
Table 32 Association des différences d'indices volumiques et de graisse intra-myocardique de l'OG entre avant et après ablation avec : 1) les différents états de la pathologie (FA : 10 paroxystiques (PA) vs. 10 persistantes (PE)), 2) la méthode d'ablation (15 radiofréquences (RF) vs. 8 cryo-ablations (CR)) et de la stratégie d'ablation (isolation des veines pulmonaires (VP) ou ablation en fonction des potentiels visualisés sur les cartes CAFE).....	155
Table 33 Analyse des facteurs prédictifs de la récurrence de FA après ablation. FA PA : fibrillation atriale paroxystique, FA PE : fibrillation persistante, RF : traitement par radiofréquence, CR : traitement par cryo-ablation.	156
Table 34 Caractéristiques de la population.....	161
Table 35 Valeurs caractéristiques de l'analyse ROC pour l'ensemble de la population, les non-obèses (30-) et les obèses (30+) selon les indices de graisse EAT étudiés. ..	162

1 Introduction et état de l'art

1.1 Introduction

Les maladies cardiovasculaires constituent la première cause de mortalité dans le monde et leur prévalence, ainsi que leur coût socioéconomique ne cessent d'augmenter (Leal 2006; "WHO | The Top 10 Causes of Death" n.d.). En effet, les principaux facteurs de risque liés aux chances de développer des complications cardiaques sont en lien avec l'évolution du mode de vie (vieillesse de la population, surpoids, sédentarité, etc.). A titre d'exemple, alors que l'obésité est un facteur de risque clé dans de nombreuses maladies chroniques (diabète, hypertension, etc.) et dans les maladies cardiovasculaires, 50% des adultes sont en surpoids et 20% sont obèses dans la zone de l'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE).

Les maladies cardiovasculaires sont le résultat d'altérations interdépendantes de la structure et de la fonction cardiaque couplées aux effets aggravants des maladies métaboliques, de l'âge, du mode de vie, etc. Ces maladies ont en commun une atteinte tissulaire caractérisée par des modifications qualitatives et quantitatives du myocarde, ainsi que par des processus inflammatoires et fibrosants au sein de ce même tissu, souvent en lien avec une atteinte fonctionnelle. En effet, la fibrose est un phénomène de remodelage cicatriciel, qui peut se développer et remplacer le myocarde de manière définitive, tandis que la graisse aurait un rôle local ou systémique délétère sur la fonction des organes, et en particulier le système cardiovasculaire. Ces deux substrats tissulaires sont à l'origine de dysfonctions cardiaques, souvent contractiles.

Ainsi une évaluation quantitative de l'atteinte : 1) fonctionnelle, par des indices tels que la déformation et les taux de déformation myocardiques, et 2) tissulaire, par des indices tels que les substrats graisse-fibrose, ainsi que l'interdépendance entre ces atteintes est d'un intérêt majeur chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires et constitue un objectif de ma thèse.

En effet, cette thèse s'est intéressée : 1) à la mise au point de méthodes d'évaluation quantitative de la fonction myocardique et du tissu adipeux cardiaque en imagerie, 2) au test de leur robustesse et reproductibilité dans des groupes de patients dont la pathologie a servi de modèle de dysfonction myocardique ou d'infiltration fibro-graisseuse, 3) à l'étude des liens structure-fonction myocardique.

1.2 Déroutement de la thèse

Cette thèse, débutée en Novembre 2014, est dirigée par Dr. Nadja Kachenoura et co-encadrée par Pr. Alban Redheuil, radiologue à la Pitié-Salpêtrière. La thèse s'est déroulée au sein de l'équipe d'imagerie cardiovasculaire (iCV) du Laboratoire d'Imagerie Biomédicale (LIB, UPMC Paris 6 / INSERM UMR-S 1146 / CNRS UMR 7371). Ce travail a été financé en partie par l'Ecole doctorale EDITE de l'UPMC et l'Institut hospitalo-universitaire du Cardio-métabolisme et de Nutrition (IHU ICAN). La thèse a de plus bénéficié d'une étroite collaboration avec Pr. Elie Mousseaux du département d'imagerie cardiovasculaire non-invasive de l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), Université Descartes Paris 5).

Le premier travail de cette thèse s'est concentré sur le développement d'une méthode d'évaluation de la déformation myocardique pouvant explorer toutes les cavités cardiaques à partir d'images d'IRM dynamiques standard acquises au cours de chaque examen cardiaque. Cette méthode a dans un premier temps été évaluée en termes de reproductibilité inter/intra-opérateur mais aussi en termes de reproductibilité inter-examen (examens d'IRM répétés à 15 jours d'intervalle). Ensuite, la capacité de cette méthode à évaluer l'atteinte multi-chambre chez des patients atteints d'une sténose de la valve aortique a été explorée. Par ailleurs, les méthodes mises au point dans ma thèse ont été utilisées par mes collègues du LIB pour étudier les altérations atriales infra-cliniques liées à l'âge.

Le second travail de cette thèse s'est focalisé sur le développement d'une méthode de quantification de la graisse myocardique, plus spécifiquement à partir d'examen

thoraciques en tomodensitométrie. Cette méthode a ensuite été évaluée en termes de reproductibilité intra-opérateur. Puis, sa faisabilité a été évaluée sur un modèle pathologique spécifique de fibrillation atriale (FA), en analysant les examens tomodensitométriques de patients atteints de FA avant et après ablation.

Le dernier travail a enfin consisté à initier la mise en regard des données fonctionnelles et de caractérisation tissulaire. En effet, la méthode développée au cours de cette thèse pour l'évaluation de la déformation myocardique in-vivo a été confrontée à l'analyse histologique du contenu en fibrose et en graisse du myocarde sur un prélèvement chirurgical. Plus spécifiquement, nous avons étudié le lien entre la présence de tissu pathologique fibrose-graisse au sein du myocarde en histologie et les altérations de contraction et de déformation de l'oreillette, évaluées de manière non-invasive en IRM.

1.3 Contexte général

En préambule aux mises au point méthodologiques réalisées dans cette thèse, je vais décrire quelques éléments d'anatomie cardiaque et d'imagerie ainsi que les méthodes existantes dans la littérature pour l'exploration de la déformation myocardique et la quantification du tissu adipeux cardiaque.

1.3.1 Anatomie cardiaque et structure myocardique

Le cœur est situé au centre du thorax, au-dessus du diaphragme et il possède un grand axe quasi-horizontal avec sa pointe orientée vers le côté gauche du diaphragme. Constitué d'un muscle creux, le myocarde, il se décompose en deux parties : le cœur gauche et le cœur droit, séparés par une paroi musculaire appelée septum. Chaque cœur est constitué d'un ventricule, d'une oreillette ainsi que de deux valves, jonctions entre le ventricule et l'oreillette ainsi qu'entre le ventricule et le reste du système vasculaire. Le muscle cardiaque est constitué de trois tuniques. Au centre se trouve le myocarde, composé de cellules musculaires contractiles appelées les cardiomyocytes. Le myocarde est tapissé à l'intérieur par l'endocarde, directement en contact avec le sang de la cavité cardiaque, et à

1.3 CONTEXTE GENERAL

l'extérieur par l'épicaarde. Ce dernier est constitué de deux feuillets (péricarde pariétal et viscéral) raccordés au niveau des gros troncs artériels. La structure de l'épicaarde permet aux deux feuillets contenant la graisse péricardique et les coronaires de glisser l'un sur l'autre pendant les contractions cardiaques. Le tout est enveloppé dans le sac péricardique, paroi fibreuse externe du cœur (Figure 1).

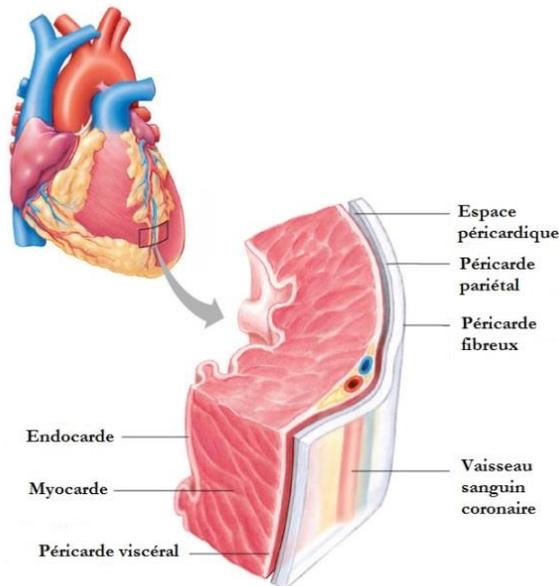


Figure 1 Représentation de la structure myocardique (tiré de <https://blogglophys.wordpress.com/2015/06/04/pericarde/>)

Le cœur droit est dédié à la circulation pulmonaire, circuit court à basse pression (25 mmHg), alors que le cœur gauche est dédié à l'ensemble du système artériel, circuit long à haute pression (125 mmHg). Le cœur assure son rôle central dans le système cardiovasculaire en tant que pompe mécanique distribuant le flux sanguin dans l'ensemble du corps. La pression artérielle du cœur gauche plus élevée que dans le cœur droit implique qu'il soit plus musclé et qu'il représente environ 70% de la masse musculaire cardiaque.

1.3.1.1 Circulation

Le cœur droit reçoit le sang veineux des parties inférieures (ainsi que des organes intra-abdominaux) et des parties supérieures du corps au travers des veines caves inférieures

(VCI) et supérieures (VCS), respectivement. Ce sang désoxygéné arrive dans l'oreillette droite (OD) qui le transfère au ventricule droit (VD) au travers de la valve tricuspide. Le VD l'éjecte ensuite au système pulmonaire vers les veines pulmonaires en traversant la valve pulmonaire. L'oreillette gauche (OG) reçoit le sang oxygéné via les veines pulmonaires ; elle le transfère ensuite au ventricule gauche (VG), via la valve mitrale, qui l'éjecte ensuite à l'ensemble du corps par l'aorte en passant par la valve aortique.

Les valves assurent une circulation en deux temps dans les ventricules isolés en deux phases distinctes de remplissage et de vidange.

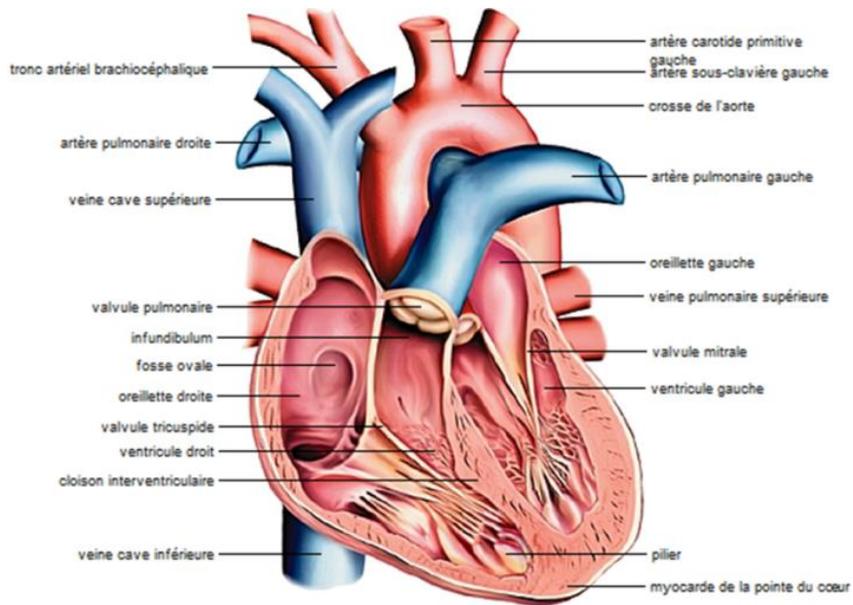


Figure 2 Anatomie cardiaque (d'après l'Encyclopédie Larousse, de <http://www.afblum.be/bioafb/coeur/coeur.htm>)

1.3.1.2 Physiologie contractile

Pour assurer la circulation vasculaire, le cœur joue le rôle d'une pompe pulsatile qui se contracte puis se relaxe. De lui-même, le cœur battrait à une moyenne de 100 battements par minute. La fréquence, la force de contraction ainsi que la force opposée par les vaisseaux (vasoconstriction/dilatation) sont contrôlées par le système nerveux autonome (SNA). La contraction du myocarde est provoquée par une stimulation électrique interne qui naît au niveau du nœud sinusal situé dans la paroi de l'OD. Le signal traverse l'OD,

1.3 CONTEXTE GENERAL

gagne le nœud auriculo-ventriculaire pour être ensuite transmis aux tissus ventriculaires via le réseau de distribution nodal. C'est cette stimulation qui est responsable de la synchronisation des quatre cavités lors du cycle cardiaque (Figure 3).

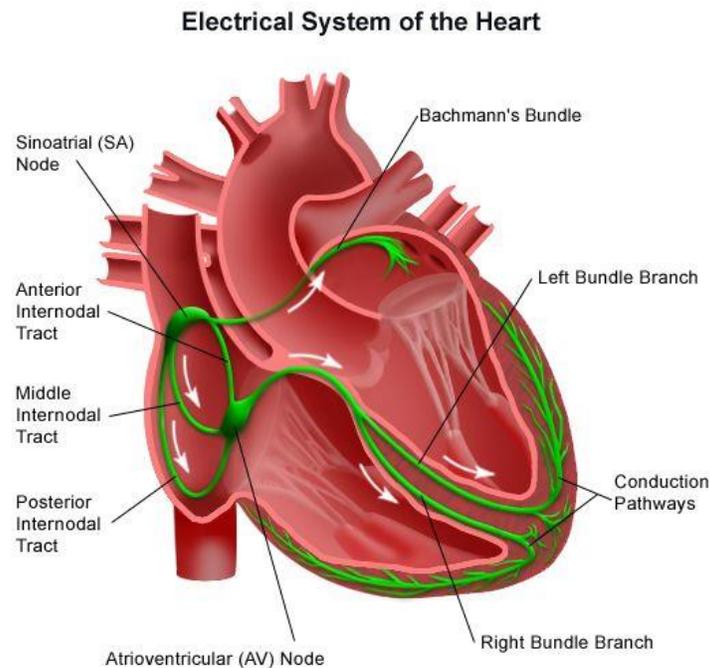


Figure 3 Système électrique du cœur (<http://www.stanfordchildrens.org/en/topic/default?id=anatomy-and-function-of-the-electrical-system-90-P01762>)

Lors d'une activité cardiaque normale, au repos, le cœur bat de 60 à 80 battements par minute. Un battement cardiaque entraîne un ensemble de phénomènes électriques et mécaniques qui constituent le cycle cardiaque. Ce dernier consiste en deux étapes majeures, représentées Figure 4 :

La systole (ventriculaire) : les valves auriculo-ventriculaires sont fermées évitant un reflux du sang dans les oreillettes, tandis que les valves aortiques et pulmonaires sont ouvertes. Les ventricules se contractent, éjectant le sang aux poumons à droite via l'artère pulmonaire et au reste du corps à gauche via l'aorte. La contraction cardiaque consiste en un épaississement du myocarde, à un rétrécissement selon l'axe radial et longitudinal ainsi qu'à un mouvement de torsion autour du grand axe. La systole dure 1/3 d'un cycle cardiaque.

La diastole : pendant cette phase, le myocarde ventriculaire se relaxe dans un mouvement inverse à sa contraction. Les ventricules se remplissent de sang, via les oreillettes, en deux phases. La première phase est passive et résulte d'un gradient de pression entre l'oreillette et le ventricule. La seconde phase est active, l'oreillette se contracte en fin de diastole pour finir le remplissage du ventricule. Cette seconde phase est aussi appelée systole auriculaire. La diastole dure 2/3 d'un cycle cardiaque.

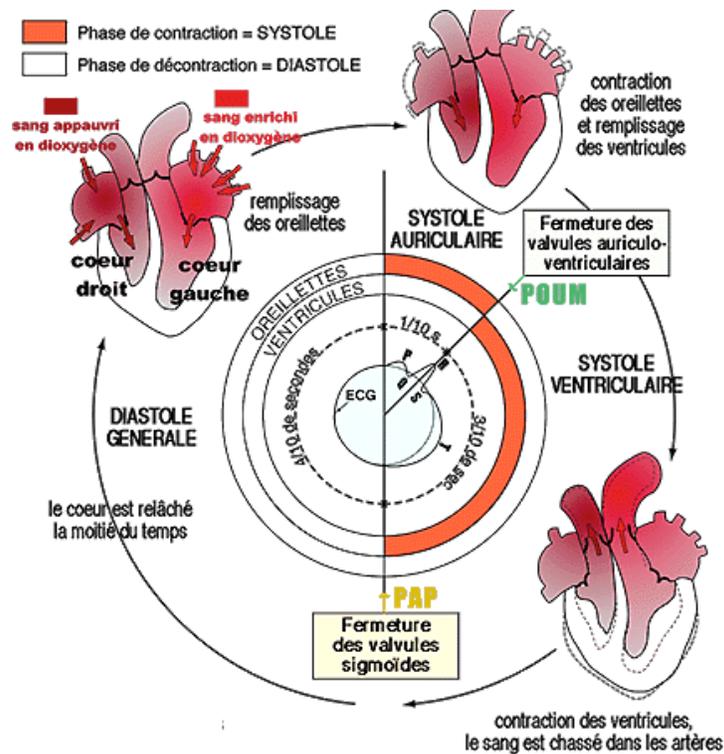


Figure 4 Cycle cardiaque (<https://genie-bio.ac-versailles.fr/spip.php?article21>)

1.3.2 Imagerie du cœur

L'imagerie cardiaque peut être réalisée grâce à plusieurs modalités d'imagerie, à savoir : l'échographie, la coronographie, la scintigraphie, l'imagerie par résonance magnétique et la tomographie par émission de positons, qui sont complémentaires. Dans ce qui suit, je focalise ma rédaction sur l'imagerie par résonance magnétique et la tomographie par émission de positons, dont j'ai utilisé les données dans ma thèse. En effet, je donnerai quelques éléments de base sur l'acquisition et les caractéristiques des images pour ces deux modalités nécessaires à la

compréhension des données utilisées dans les développements méthodologiques de cette thèse.

1.3.2.1 Imagerie par résonance magnétique

La modalité d'imagerie par résonance magnétique (IRM) a connu et connaît encore un fort développement depuis ces 30 dernières années, et plus particulièrement récemment avec des acquisitions 3D + t représentant l'anatomie et les flux sanguins cardiovasculaires. Son application permet une acquisition dynamique avec une excellente résolution temporelle, une excellente couverture spatiale anatomique du système cardiovasculaire et un excellent contraste entre le sang et le myocarde. Elle est aussi non-invasive et non-irradiante. Tous ces avantages en font actuellement la référence pour une étude complète du cœur en termes de paramètres anatomiques et fonctionnels.

1.3.2.1.1 La résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique repose essentiellement sur une visualisation de la distribution d'atomes d'hydrogène (1H) fortement présents dans l'eau (et à moindre mesure dans la graisse), qui représente 65% de la masse corporelle humaine. Lorsque les atomes sont soumis à un fort champ magnétique \vec{B}_0 , champ constant généré par l'aimant principal de l'IRM, les noyaux s'orientent parallèlement et antiparallèlement au champ. Seul le léger excès de noyaux orientés parallèlement permet la récupération de l'information. Une fois les noyaux orientés, on les soumet à une onde de fréquence égale à la fréquence de précession du proton, *i.e.* fréquence de changement d'axe de rotation du proton. Cette fréquence est déterminée par l'équation de Larmor :

$$\nu = \gamma * \frac{B_0}{2\pi}$$

Avec ν la fréquence de précession en Hertz(Hz), γ le rapport gyromagnétique en Coulomb par kilogrammes ($C.kg^{-1}$) où $\gamma * \frac{1}{2\pi} = 42.576 * 10^6 MHz.T^{-1}$ dans le cas d'un proton

(1H), et B_0 est la valeur absolue du champ constant appliqué par la machine. Dans le cas d'un champ \vec{B}_0 de 1.5 T, $\nu = 63.87 * 10^6$ Hz pour le proton.

L'application d'un champ magnétique à cette fréquence synchronise la précession des protons mais décale légèrement leur axe par rapport à \vec{B}_0 . Lorsque l'on arrête l'excitation à la fréquence ν , les protons se désynchronisent et retrouvent une direction parallèle au champ \vec{B}_0 . Ils restituent alors de l'énergie que l'on capte à l'aide d'une antenne adaptée au champ et à l'anatomie, pour visualiser leur distribution spatiale. L'information mesure principalement le temps de relaxation longitudinale ($T1$) et de relaxation transversale ($T2$), ainsi que la densité en protons.

La récupération de l'information se fait alors par remplissage d'un plan de Fourier, susceptible de subir des prétraitements (interpolations, etc.). Le processus du remplissage du plan de Fourier se fait en synchronisation avec le signal de l'électrocardiogramme. L'IRM peut permettre l'acquisition de plusieurs plans de même orientation en même temps (~3 plans), pendant 16 à 18 cycles cardiaques. Les images sont alors reconstruites par transformation inverse de Fourier.

En IRM cardiaque, ces images sont principalement acquises selon quatre incidences ayant pour référentiel les axes principaux du VG (Figure 5). Souvent, l'incidence petit-axe est acquise selon 10 à 12 plans de coupe couvrant le VG de sa base à sa pointe (apex).

1.3 CONTEXTE GENERAL

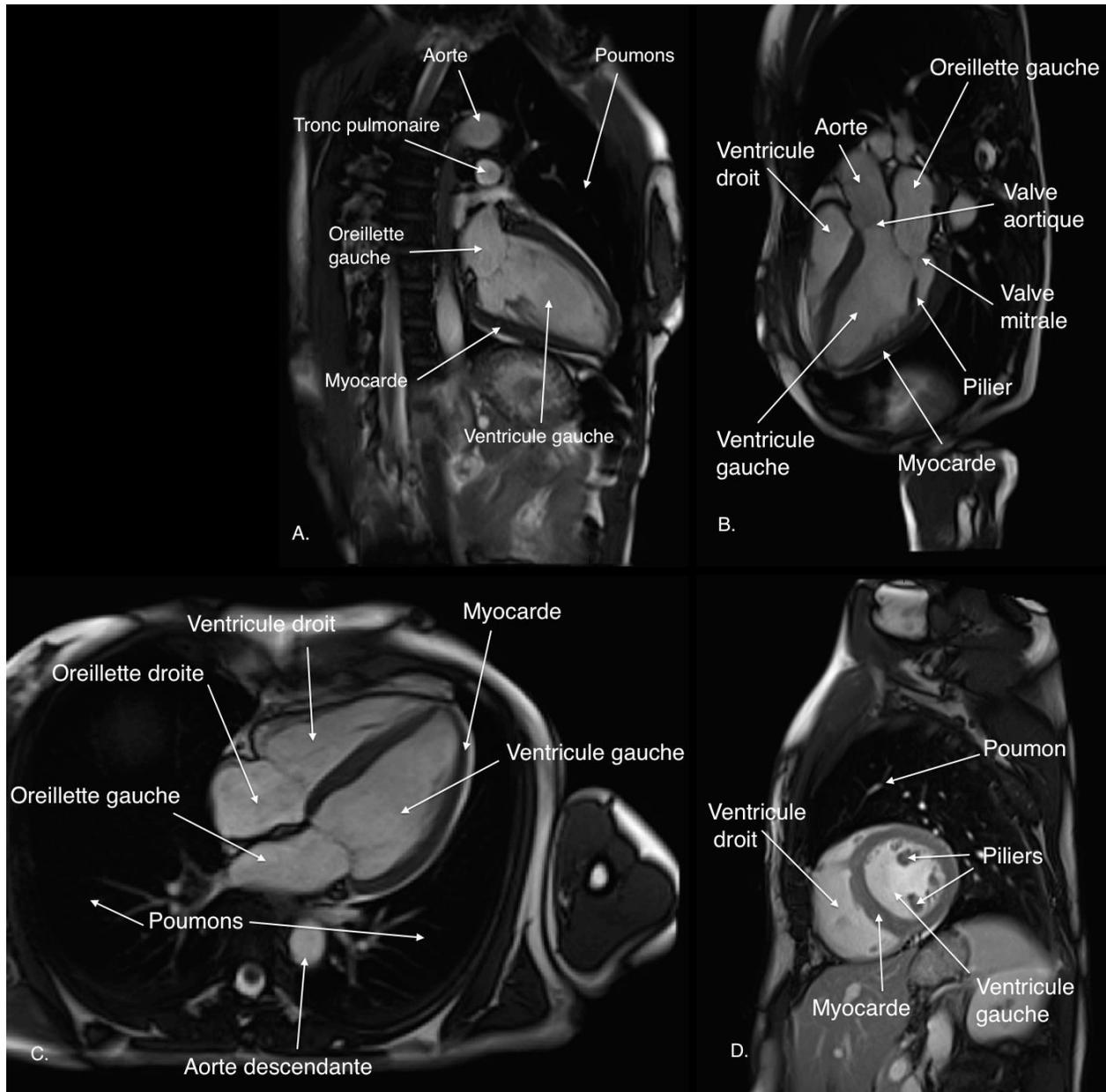


Figure 5 Coupes usuelles en IRM cardiaque : A. 2 cavités, B. 3 cavités, C. 4 cavités et D. petit axe

Les séquences IRM déterminent les modalités d'acquisition au cours de l'examen. La modification des paramètres d'une séquence permet de régler le contraste et la vitesse d'acquisition en limitant au maximum les artefacts et le bruit. La séquence par écho de gradient pulsée est la séquence par excellence en imagerie cardiaque. En effet, cette séquence permet une visualisation dynamique du cœur en montrant un sang plus clair que les tissus musculaires.

Dans ce groupe de séquences, on s'intéresse à la séquence ciné SSFP (« steady state free precession ») avec compensation de flux. Celle-ci permet de visualiser un contraste entre le sang et le myocarde encore plus important, et donc une très bonne évaluation de l'anatomie et de la fonction cardiaque. Cette séquence a pour caractéristique de conserver une faible magnétisation transversale au cours des acquisitions. Ainsi, lors de ces acquisitions, un état d'équilibre est présent au début de chaque cycle cardiaque avec une magnétisation transversale (relative au temps de relaxation T_2) et une magnétisation longitudinale (relative au temps de relaxation T_1) constantes. La séquence SSFP est systématiquement acquise lors d'un examen d'IRM cardiaque et elle est l'une des plus rapides tout en couvrant l'ensemble de l'anatomie cardiaque (orientations 2-,3- et 4-cavités et empilement petit axe pour un temps de 8-13 minutes).

1.3.2.2 Imagerie tomodynamométrique

La tomodynamométrie est une modalité d'imagerie volumétrique non-invasive mais irradiante. Cependant, on notera que les récentes avancées ont fortement diminué la dose de radiation reçue par le patient, ce qui permet d'envisager une acquisition cardiovasculaire dynamique en routine clinique. En effet, cette modalité permet une excellente résolution spatiale et revêt l'avantage de présenter des images avec des valeurs d'absorption linéaires, par rapport au signal émis, pour une acquisition volumique ultra-rapide.

Le système de scanner par tomodynamométrie se base sur l'hypothèse de Radon admettant qu'il est possible de reconstruire une image bidimensionnelle par récupération de projections radiales successives de l'objet. L'acquisition de telles projections se fait par émission et réception de rayons X de part et d'autres de l'objet d'intérêt.

Les machines les plus récentes sont multi-détecteurs (64 à 128 barrettes de détecteurs usuellement, 320 barrettes pour les plus récentes) et permettent une rotation en spirale autour du patient pour une acquisition rapide du volume (<1s pour 320 barrettes).

1.3 CONTEXTE GENERAL

L'excellente linéarité de ces coefficients d'atténuation avec les caractéristiques des tissus ou la concentration des agents de contraste le cas échéant, contrairement à l'IRM, permet une utilisation des valeurs quantitatives en unité Hounsfield (HU) précise et directe. Les pixels de l'image sont représentés par ces coefficients d'atténuations en HU .

L'échelle de mesure en HU a été introduite par Sir Godfrey Hounsfield, avec pour intérêt de placer la valeur du coefficient d'absorption de l'eau à 0 HU et celle de l'air à $-1000 HU$:

$$x = 1000 * \frac{\mu - \mu_{eau}}{\mu_{air} - \mu_{eau}}$$

Avec x la valeur en HU , μ le coefficient d'absorption mesuré, μ_{eau} le coefficient d'absorption de l'eau et μ_{air} le coefficient d'absorption de l'air. Cela permet d'évaluer de manière reproductible la mesure de l'absorption des tissus en référence au coefficient d'absorption de deux éléments connus, de valeurs constantes et présents dans le corps humain : l'eau et l'air (Figure 6).

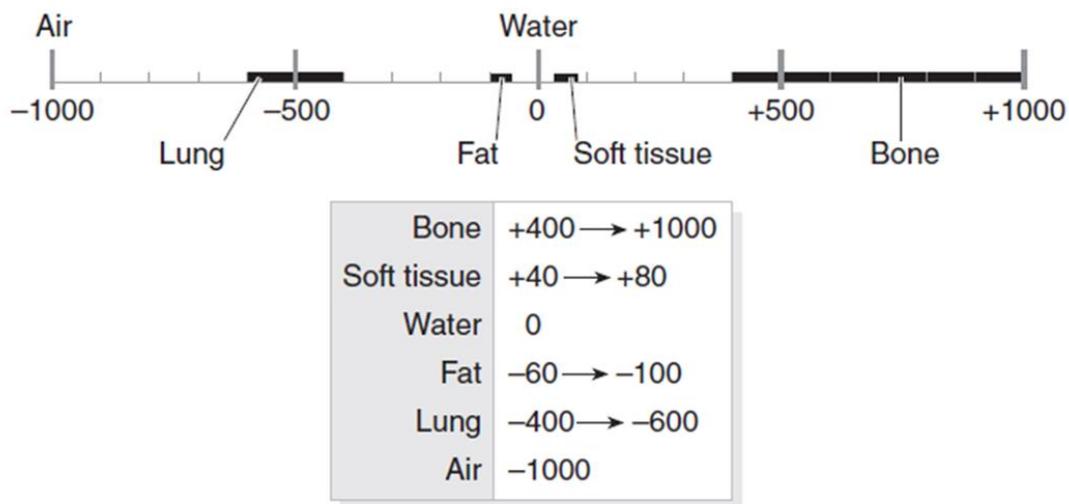


Figure 6 Echelle Hounsfield en tomographie assistée par ordinateur (*Introduction to CT Physics* n.d.)

Cette échelle de valeurs place les tissus gras aux alentours de $-80 HU$ et les tissus mous (muscles, organes, sang) à des valeurs $> 40 HU$.

Les paramètres d'acquisition permettent une optimisation de l'image acquise en conservant un minimum d'irradiation pour les patients. Parmi ces paramètres, deux en particulier sont directement reliés à la qualité de l'image : 1) le voltage, qui influe sur l'énergie associée aux photons exprimé en kVp , et 2) l'intensité, qui influe sur le nombre de photons émis exprimée en mA . Chacun influe sur le bruit de l'image, les kVp impactent directement les valeurs en HU et sont adaptés en fonction de l'acquisition et de l'indice de masse corporelle (IMC) du patient, tandis que les mA tendent à améliorer le contraste de l'image. Une augmentation de ces paramètres provoque une irradiation plus importante du patient.

Une acquisition synchronisée à l'électrocardiogramme permet une reconstruction du volume lors d'une phase du cycle cardiaque spécifique. Malgré un développement important des systèmes, de plus en plus rapides et de moins en moins irradiants, ainsi qu'une utilisation naissante du scanner pour l'obtention d'images cardiaques dynamiques (évaluation de la perfusion et de la cinétique myocardiques), cette modalité est principalement utilisée de deux manières en imagerie du cœur.

La première utilisation est une acquisition à très faible irradiation et sans produit de contraste (Figure 7). Le but principal de cette application est pronostique et elle permet l'évaluation du score calcique/score d'Agatston (Agatston et al. 1990). Ce score permet l'évaluation du risque pour le patient de présence de maladie des artères coronaires. Le calcul de ce score se base sur : le nombre, l'aire et les pics hyper-intenses Hounsfield des lésions calciques détectées. Ce score permet alors une classification du risque cardiovasculaire présentée Table 1.

Score calcique	Présence de maladie coronarienne
0	Absence
1-10	Présence minimale
11-100	Présence légère
101-400	Présence modérée
>400	Présence importante

Table 1 Classification de la maladie coronarienne en fonction du score calcique

1.4 EVALUATION DE LA FONCTION ET DE LA COMPOSITION TISSULAIRE CARDIAQUE

Ce score calcique est l'un des marqueurs les plus puissants du risque cardiovasculaire actuellement disponibles (Geisel et al. 2017). Cet examen est recommandé par l'AHA chez toute personne asymptomatique présentant des facteurs de risque d'évènements cardiovasculaires (Goff et al. 2014).

Sa deuxième utilisation nécessite l'injection d'un produit de contraste iodé, absorbant les rayons X, permettant de visualiser le volume sanguin en hyper-intensité par rapport au myocarde (Figure 7). Cela permet ainsi une évaluation de la fonction et de l'anatomie cardiaque, mais plus particulièrement de la présence de sténose coronaire par angiographie.

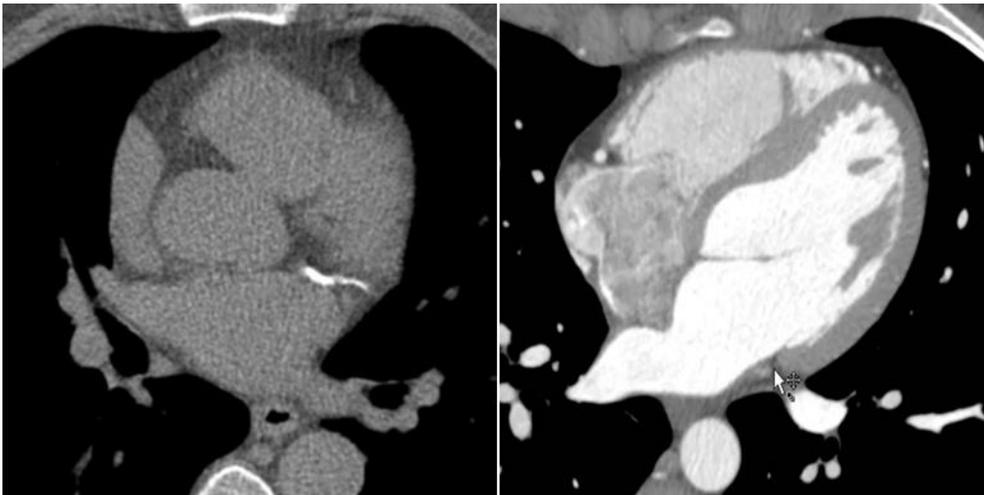


Figure 7 Scanner cardiaque non-injecté à gauche et injecté à droite

1.4 Evaluation de la fonction et de la composition tissulaire cardiaque

1.4.1 Analyse de la fonction cardiaque en imagerie

L'étude de la fonction cardiaque se base d'une part sur une évaluation qualitative par observation visuelle, ce qui concerne essentiellement la contractilité (excursion et épaisseur myocardiques), divisée en classe de contraction. D'autre part, des mesures quantitatives de la fonction et de la géométrie du cœur, plus précises, sont réalisées localement et de manière globale.

1.4.1.1 Analyse visuelle de la fonction contractile cardiaque

En routine clinique, les troubles de la cinétique myocardique sont souvent observés sur les séries d'images dynamiques et gradés selon leur gravité. En effet, un classement en quatre catégories est employé et se répartit comme suit :

1 - Normokinésie : la contraction est normale.

2 et 3 - Hypokinésie : on observe un épaissement du myocarde ainsi qu'un déplacement endocardique plus faible au cours de la contraction cardiaque. On distingue l'hypokinésie dite légère de l'hypokinésie dite sévère.

4 - Akinésie : on observe une absence d'épaississement du myocarde, le déplacement de l'endocarde n'est que passif, causé par l'hémodynamique intra-ventriculaire.

5 - Dyskinésie : on observe une désynchronisation de la contraction, le VG effectue un mouvement paradoxal en se dilatant durant la systole.

1.4.1.2 Analyse quantitative de la fonction cardiaque

1.4.1.2.1 Indices globaux

Les principaux indices utilisés sont les indices volumétriques systoliques et diastoliques.

En imagerie 3D, type tomodensitométrie, les volumes sont usuellement quantifiés par segmentation semi-automatique.

En imagerie de coupe, comme l'imagerie par résonance magnétique (IRM), les volumes des ventricules et leur masse sont calculés à partir d'un empilement de coupes petit axe, en incluant les muscles papillaires dans la cavité cardiaque. De plus, les volumes des oreillettes (V) sont souvent déterminés à partir d'une méthode biplane (Madueme et al. 2014) utilisant les surfaces estimées à partir des coupes deux cavités et quatre cavités :

$$V = \frac{8}{3\pi} * \frac{A_{2c} * A_{4c}}{L}$$

1.4 EVALUATION DE LA FONCTION ET DE LA COMPOSITION TISSULAIRE CARDIAQUE

Avec A_{2c} et A_{4c} l'aire atriale sur les plans de coupes deux et quatre cavités, respectivement, et L le minimum des grands axes deux et quatre cavités de l'oreillette. Le grand axe, projeté perpendiculairement au plan de la valve mitrale, est mesuré du centre de la valve à l'extrémité supérieure de l'oreillette. Les contours des volumes mesurés sont usuellement tracés ou corrigés à la main sur les phases de fin de systole (VTS) et de fin de diastole (VTD), afin de fournir les mesures quantitatives nécessaires pour toutes les cavités cardiaques à ces deux phases du cycle. Compte tenu des résolutions spatiales dont on dispose aujourd'hui, la masse est le plus souvent mesurée pour les VG et VD mais pas pour les oreillettes dont la paroi est extrêmement fine.

La Fraction d'Ejection (FE) : c'est un paramètre global. Elle mesure le pourcentage de vidange de la cavité cardiaque considérée. Cette mesure dépend de la pré-charge et de la post-charge, ainsi que des dimensions de la cavité cardiaque étudiée. Sa valeur normale est entre 55 et 70%.

$$FE = \frac{VTD - VTS}{VTD}$$

La fraction d'éjection peut être estimée pour toutes les cavités cardiaques, en fonction de la question clinique posée lors de l'exploration du patient.

La Fraction de Raccourcissement de surface (FR) : est un paramètre global. Elle est équivalente à la FE, et n'étant qu'une méthode approximative en 2D (et non 3D), elle reste moins représentative de la fonction systolique. Sa valeur normale est entre 40 et 50%.

$$FR = \frac{STD - STS}{STS}$$

Avec STD l'aire télé-diastolique et STS l'aire télé-systolique.

1.4.1.2.2 Indices régionaux

Il est à noter que ces indices peuvent être évalués de manière globale et régionale.

Épaississement myocardique : mesure la variation d'épaisseur du myocarde au cours de la systole. En effet, les parois du VG s'épaississent de 35 à 45% durant cette phase de contraction. Ce paramètre est local et est estimé à partir des contours myocardiques tracés sur les phases télé-systolique et télé-diastolique pour l'évaluation des volumes et de la FE.

Déformation myocardique : mesure la déformation du myocarde. Cette déformation est exprimée en pourcentage et prend comme référence la géométrie cardiaque au temps du cycle cardiaque $t = 0$. La formule suivante représente la déformation selon une dimension (1-D).

$$S(t) = \frac{L(t) - L_0}{L_0}$$

Avec L_0 la taille initiale du segment considéré et $L(t)$ l'allongement du segment considéré à l'instant t .

Cette déformation est mesurée selon 3 orientations dans le référentiel de la cavité considérée : 1) le mouvement radial, 2) le mouvement longitudinal et 3) le mouvement circonférentiel (Figure 8).

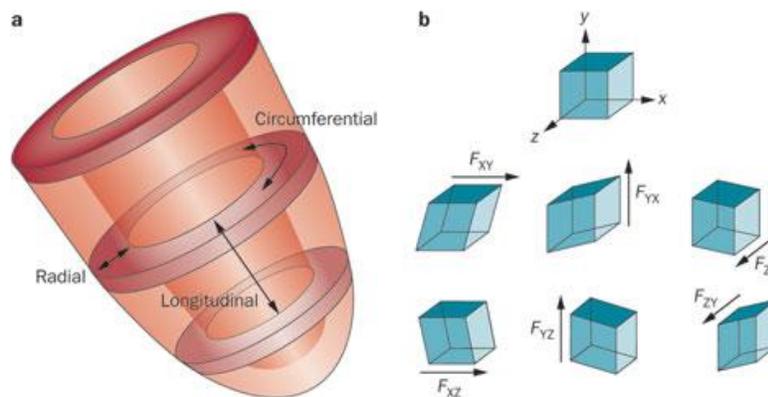


Figure 8 Les différentes orientations selon lesquelles les déformations myocardiques sont calculées

1.4 EVALUATION DE LA FONCTION ET DE LA COMPOSITION TISSULAIRE CARDIAQUE

Vitesse de déformation cardiaque : elle correspond à la dérivée temporelle de la déformation myocardique et est moins dépendante des conditions de charge que la déformation myocardique :

$$SR(t) = \frac{d}{dt}(S(t)) = \frac{1}{L_0} \frac{dL(t)}{dt}$$

Ces indices de déformation permettent d'extraire des paramètres fonctionnels régionaux et globaux de chaque cavité au cours du cycle cardiaque.

Il est important de noter que deux méthodes existent pour le calcul d'une déformation : 1) la méthode de Lagrange présentée ci-dessus, et 2) la méthode de déformation naturelle, ou d'Euler. Tandis que la première prend un segment de référence à un temps unique ($t = 0$), la seconde calcule une déformation instantanée et change de segment de référence, donc de longueur de référence, au cours du temps (Figure 9). La méthode de Lagrange sera préférée car plus courante, mais aussi plus intuitive.

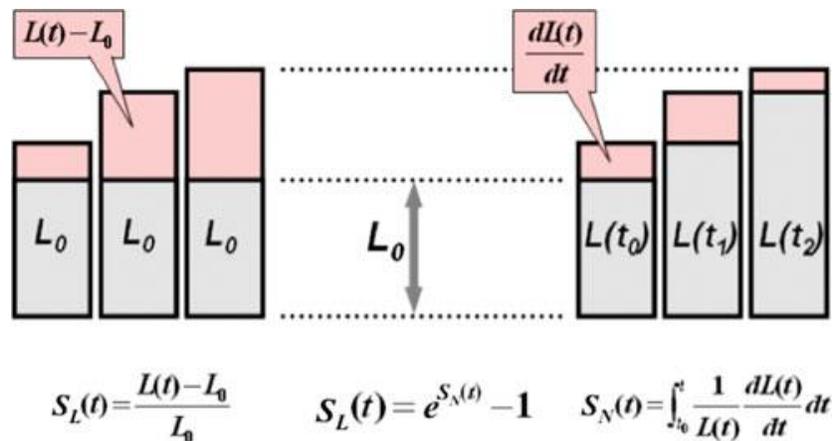


Figure 9 Représentation graphique des différentes évaluations de la déformation. Avec à gauche la déformation Lagrangienne (S_L) et à droite la déformation naturelle (S_N) (Voigt et al. 2015). Au centre, la relation entre les deux mesures.

1.4.1.3 Conclusion

Les paramètres de la fonction cardiaque décrits ci-dessus permettent essentiellement une évaluation de la fonction systolique. En effet, la fonction diastolique, durant le

remplissage des ventricules, est essentiellement évaluée soit au travers de la fonction atriale soit, plus récemment en IRM, par l'étude des flux sanguins traversant les valves mitrale et tricuspide et les vitesses longitudinales des anneaux mitral et tricuspide (Bollache et al. 2010). De plus les paramètres présentés précédemment nécessitent une délimitation manuelle des contours myocardiques, en fin de systole et en fin de diastole, pour chaque cavité étudiée. C'est pourquoi la possibilité d'étudier la déformation cardiaque pour l'ensemble du cycle cardiaque à partir d'un unique contour, suivi automatiquement, et d'en extraire des paramètres de fonction régionaux et globaux est intéressante.

1.4.2 La déformation myocardique

L'évaluation en imagerie médicale des paramètres de déformation et de vitesse de déformation myocardiques, présentés brièvement ci-dessus (1.4.1.2, page 15), se fait par suivi et analyse des déplacements identifiés sur les images dynamiques acquises au cours d'un cycle cardiaque. Ainsi, les modalités d'imagerie utilisées lors de l'évaluation de la déformation myocardique sont principalement l'échocardiographie et l'IRM car elles possèdent une excellente résolution temporelle.

Alors que l'intérêt de l'évaluation de la déformation myocardique n'est plus à démontrer, et plus spécifiquement la déformation longitudinale, celle-ci n'est pas encore automatiquement réalisée lors d'un examen clinique d'échocardiographie ou d'IRM cardiaque, contrairement aux indices volumiques et fraction d'éjection.

Dans ce paragraphe, les méthodes utilisées pour l'évaluation de la déformation myocardique seront d'abord présentées, suivies de l'intérêt de celles-ci dans la compréhension et l'évaluation des pathologies cardiaques.

A noter, la littérature fait état de déformation cardiaque évaluée sur des examens dynamiques de scanner tomodensitométrie (TDM) avec une résolution temporelle moindre et source d'irradiation du patient. Les méthodes utilisées dans ce cas sont des méthodes de suivi de textures, présentées comme multi-modalités, et aussi employées sur

1.4 EVALUATION DE LA FONCTION ET DE LA COMPOSITION TISSULAIRE CARDIAQUE

des examens IRM et/ou écho-cardiographiques. Ainsi l'évaluation de la déformation myocardique en TDM ne sera abordée que dans les méthodes de suivi de textures exposées pour l'IRM.

1.4.2.1 Méthodes d'évaluation de la déformation myocardique en imagerie cardiaque

1.4.2.1.1 Suivi du signal acoustique en échographie (STE)

La méthode de mesure de la cinétique myocardique par Doppler en échographie (STE) est présentée pour la première fois à la fin des années 1970 (Peronneau et al. 1976). Elle est surtout utilisée pour l'évaluation de la vitesse de flux. Ensuite employée pour la déformation du myocarde, cette méthode possède cependant des inconvénients non-négligeables, avec une variabilité intra/inter-opérateurs liée à l'angle de mesure (Figure 10), une sensibilité au bruit prononcée et la mesure du déplacement unidirectionnelle vers la source sonore (Perk, Tunick, and Kronzon 2007). Cette méthode sera alors remplacée par le suivi de texture en échographie 2D, introduit en 2004 (Leitman et al. 2004; Reisner et al. 2004) plus robuste que le Doppler (Perk, Tunick, and Kronzon 2007; Sadeghpour 2013) pour la mesure de la déformation myocardique.

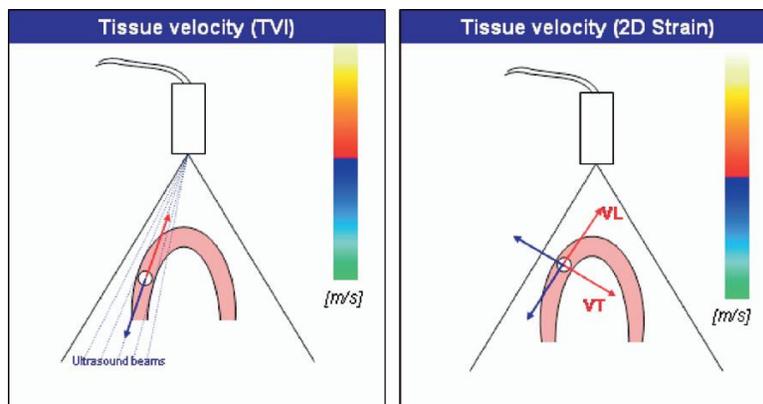


Figure 10 Doppler tissulaire (gauche) et suivi du signal acoustique en échographie. Dépendance à l'angle de mesure.

Le suivi de texture en échographie 2D se base sur une méthode de correspondance de blocs s'attachant à suivre des marqueurs acoustiques spécifiques à l'imagerie ultrasonore. En effet, ces marqueurs, tâches d'aspect granuleux, apparaissant sur l'image sont dus aux

interférences des ondes ultrasonores dans les tissus et sont statistiquement équi-répartis dans le myocarde. Ils sont liés à la géométrie du volume étudié et sont solidaires du déplacement tissulaire. Ainsi chaque marqueur peut être suivi à travers plusieurs images consécutives. Une utilisation de ces marqueurs nécessite une résolution temporelle suffisamment élevée pour éviter une perte des marqueurs suivis (>50 images/s). En effet, il est nécessaire de pouvoir éviter un sous-échantillonnage lors d'une tachycardie ou lors d'un mouvement à travers le plan d'acquisition. Ces marqueurs sont recherchés en calculant les modifications d'une image à l'autre à l'aide de critères de similarités. Le procédé générique usuellement utilisé en STE est présenté ci-dessous (Figure 11).

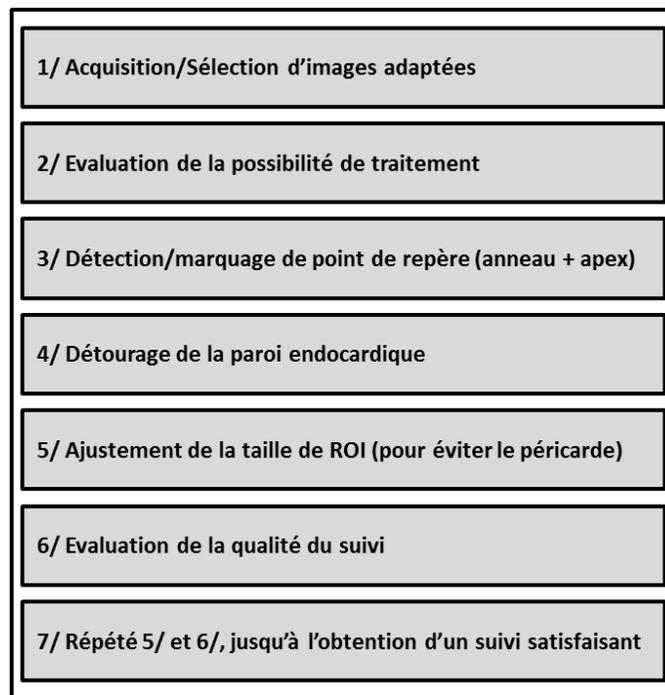


Figure 11 Etape de mesure de la déformation myocardique par STE (adaptée de (Negishi et al. 2015))

Une fois le suivi de la paroi myocardique établi, les courbes de sa déformation sont calculées et affichées (Figure 12).

1.4 EVALUATION DE LA FONCTION ET DE LA COMPOSITION TISSULAIRE CARDIAQUE

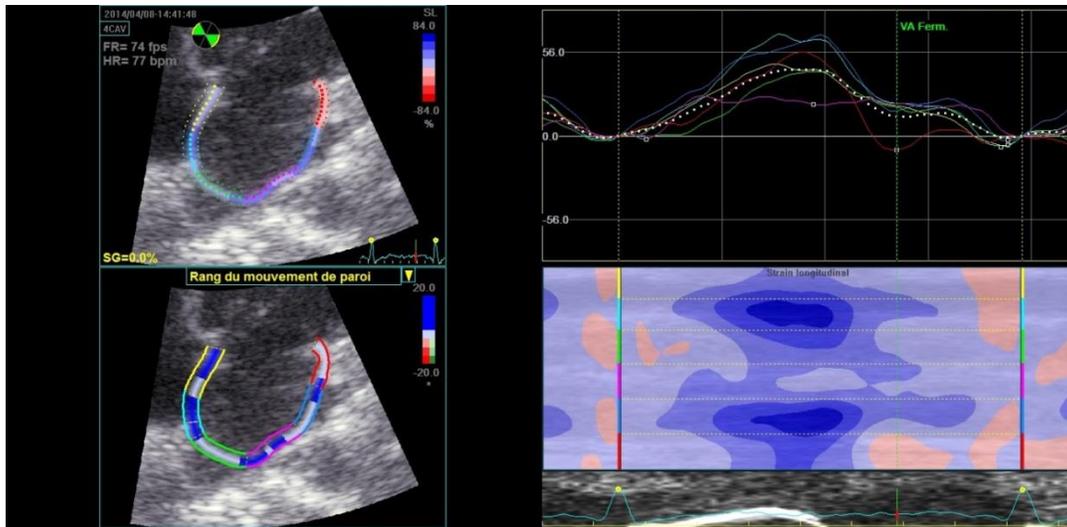


Figure 12 Images et courbes de déformation myocardique réalisées grâce à l'échographe et aux outils de post-traitement Echopac

L'évaluation de la fonction contractile en échocardiographie est réalisée avec une résolution temporelle de 50 à 90 images par seconde et une résolution spatiale de l'ordre du millimètre. Cette méthode reste cependant limitée par sa variabilité inter-opérateur et inter-constructeurs (Takigiku et al. 2012; van Everdingen et al. 2015) avec des coefficients de variation allant jusqu'à 20% (Collier, Phelan, and Klein 2017), ainsi que par une échogénicité pouvant être réduite pour certains patients et parois myocardiques (22% de patients présentent une échogénicité non-satisfaisante dans une population non sélectionnée (Kachenoura et al. 2010)). Usuellement, le suivi de texture en écho-STE est complété par une connaissance *a priori* de la déformation normale du ventricule, ce qui pourrait provoquer un suivi erroné (Mor-Avi et al. 2011). La plupart des études retirent de l'analyse de déformation globale les segments mal suivis, ce qui peut atteindre jusqu'à 20% des segments (Armstrong et al. 2015) et impacter de manière négative le résultat global final dans le cas d'anomalies de contraction régionale (Mor-Avi et al. 2011). Plus récemment, une proposition d'harmonisation de l'évaluation de la déformation cardiaque par échocardiographie 2D a été émise pour remédier au problème de variabilité inter-constructeurs (Voigt et al. 2015). En effet, une différence faible mais significative a été notée entre les différents constructeurs d'échographes et logiciels disponibles (Figure 13 (Smiseth et al. 2016)) en termes de déformation longitudinale.

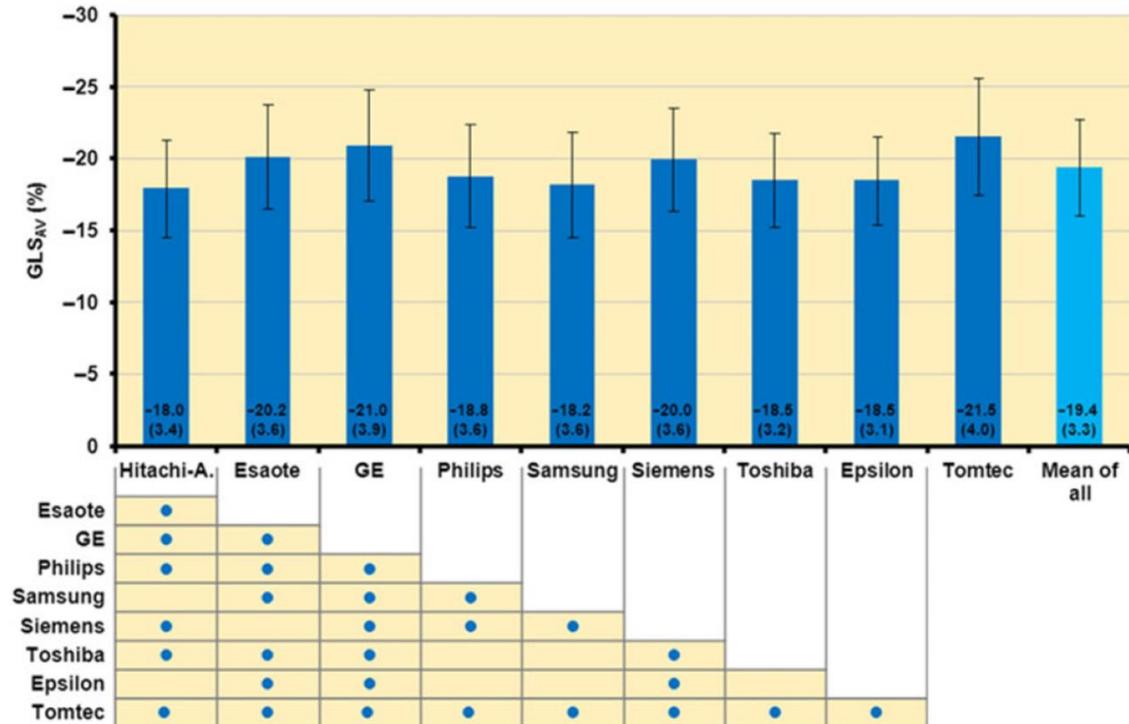


Figure 13 Moyenne (\pm écart type) de déformation globale longitudinale du VG présentée par vendeur chez des patients avec une atteinte sévère de la fonction VG. Les points bleus dans la table sont marqueurs d'une différence significative ($P < 0.05$).

Aujourd'hui, des méthodes de suivi de texture en échographie 3D sont proposées (Seo et al. 2009). Outre le fait de surmonter les simplifications intrinsèques au 2D comme les mouvements trans-planaires, elles ont pu montrer une valeur incrémentale dans la pratique clinique avec un raccourcissement du temps d'examen (de Isla et al. 2009) malgré une résolution temporelle plus faible et une dépendance à la qualité d'images plus importante (Mor-Avi et al. 2011). La faible résolution temporelle de l'échographie 3D-STE n'est pas néfaste à l'estimation de la déformation cardiaque à condition d'utiliser entre 4 et 6 battements cardiaques au minimum pour la reconstruction du volume total, correspondant à une résolution de 18 à 25 images par seconde (Yodwut et al. 2012), ce qui peut se révéler problématique lors de battements cardiaques trop rapides. Cependant, l'émergence de cette nouvelle méthodologie entraîne la nécessité d'un nouvel effort pour la standardisation inter-constructeur.

1.4 EVALUATION DE LA FONCTION ET DE LA COMPOSITION TISSULAIRE CARDIAQUE

1.4.2.1.2 Suivi du marquage tissulaire en IRM

Le marquage tissulaire en IRM pour le calcul de la déformation myocardique a été introduit à la fin des années 1980 (Axel and Dougherty 1989; Zerhouni et al. 1988). Ce furent les premières mesures de déformation myocardique effectuées de manière non-invasive et in-vivo.

Le marquage tissulaire combine une séquence de préparation mise en place avant la séquence d'acquisition ciné-SSFP. Elle consiste à émettre des impulsions de pré-saturation spatiales qui marquent le myocarde de lignes ou d'une grille d'hypo-intensité orthogonalement au plan d'acquisition. La séquence la plus couramment utilisée en marquage tissulaire est la SPAMM (SPAtial Modulation of Magnetisation) introduite par (Axel and Dougherty 1989). Les indices de déformation sont alors évalués à partir de la déformation de la grille au cours du cycle cardiaque. Usuellement, la résolution de grille utilisée est de 6-7 mm pour l'étude de la déformation myocardique, cette acquisition est pratiquée en apnée et moyennée sur quelques cycles cardiaques permettant un examen final avec 10 à 20 phases au cours du cycle cardiaque.

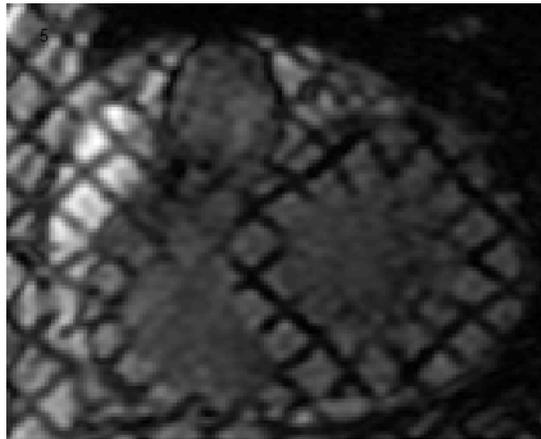


Figure 14 Marquage tissulaire en IRM GE

Parmi les méthodes de traitement d'images proposées pour étudier la déformation de la grille de marquage au cours du temps, la méthode HARP (HARmonic Phase MRI) introduite en 1999 (Osman et al. 1999) est la plus utilisée. Cette méthode basée sur une

transformation de Fourier spatiale des images marquées a fortement amélioré la vitesse d'extraction des déformations myocardiques.

Cette extraction reste cependant limitée dans son utilisation clinique car : 1) la technique d'acquisition n'est pas utilisée dans tous les centres cliniques, 2) l'analyse des images nécessite des logiciels spécifiques, 3) le marquage s'estompe en diastole (grid fading) ce qui ne permet pas une analyse fiable de la fonction diastolique, 4) le marquage nécessite une paroi myocardique d'une certaine épaisseur car il est limité en résolution spatiale par la taille de la grille, et n'est donc pas applicable aux structures cardiaques ayant une paroi fine telles que les oreillettes et le ventricule droit (Jeung et al. 2012).

Une séquence CSPAMM (Complementary SPAMM) présentée (Fischer et al. 1993) puis améliorée par Stuber et al. (Stuber et al. 1999) permet une évaluation de l'ensemble de la fonction cardiaque : systolique et diastolique. Cependant, cette séquence est consommatrice en temps car elle nécessite deux marquages tissulaires préalables en systole et en diastole. De plus, elle est encore plus rarement implémentée sur les appareils d'IRM cliniques.

1.4.2.1.3 Displacement Encoding with Stimulated Echo (DENSE) en IRM

La séquence IRM DENSE a été introduite dès 1999 par Aletras *et al.* (Aletras et al. 1999) de manière à combiner les avantages des méthodes de marquage tissulaire et de l'encodage de vitesse par contraste de phase. Cette méthode consiste à encoder le déplacement des spins dans chaque voxel de la phase des images. Les développements récents permettent un encodage des vitesses dans les trois dimensions, ainsi qu'une accélération du temps d'acquisition (Kim and Kellman 2007; Spottiswoode et al. 2009). Un niveau de coupe est acquis en une apnée de 12 battements cardiaques avec des résolutions nominales de pixels > 3 mm, une épaisseur de coupe d'environ 6-7 mm, ainsi qu'une résolution temporelle de 35 ms ($\sim 18-22$ phases par cycle cardiaque), avec un encodage b-SSFP. Cette méthode présente un faible rapport signal sur bruit, et comme le marquage tissulaire, une disparition de l'encodage des vitesses au cours du temps.

1.4 EVALUATION DE LA FONCTION ET DE LA COMPOSITION TISSULAIRE CARDIAQUE

1.4.2.1.4 Strain encoding (SENC) en IRM

La séquence IRM de strain encoding, SENC, est introduite par Osman et al. (Osman et al. 2001). Basée sur le même principe que le marquage tissulaire, elle utilise cependant un marquage SPAMM (SPAtial Modulation of Magnetization) parallèle au plan d'acquisition couplé avec un encodage des phases hors-plan (Osman et al. 2001). Ainsi, l'évaluation de la déformation longitudinale se fait à partir d'acquisitions petit axe tandis que celle de la déformation circonférentielle se fait à partir d'une acquisition grand axe. Cependant, cette méthode ne permet pas l'évaluation de la déformation radiale. Enfin, bien que la méthode soit sensible au grid-fading comme le marquage tissulaire, elle présente une meilleure résolution temporelle (26-32 ms contre 50-60 ms pour le marquage tissulaire), un temps d'acquisition plus court (0.8-1.1 s contre 15-19 s pour le marquage tissulaire), ainsi qu'un temps de post-traitement plus faible (Korosoglou et al. 2008). Cette méthode reste malgré tout bien moins utilisée que le marquage tissulaire et bénéficie d'une expérience pratique moindre.

1.4.2.1.5 Suivi de texture en IRM conventionnelle

Outre les méthodes présentées précédemment, de récents développements proposent d'extraire les paramètres de déformation myocardique à partir d'images d'IRM anatomo-fonctionnelles acquises en ciné-SSFP, séquence standard systématiquement réalisée lors d'un examen d'IRM cardiaque. L'ensemble des études réalisées à ce jour grâce au suivi de textures sur les données ciné-SSFP IRM ont utilisé un des systèmes commerciaux suivant : 1) Diogenes[®] Feature Tracking de TomTec récemment racheté par Medis (Hor et al. 2011, 2010), 2) Multimodality Tissue Tracking MTT de Toshiba (Helle-Valle et al. 2010; Ohyama et al. 2015), 3) Circle Cardiovascular Imaging (cvi⁴²) (Schuster et al. 2015), avec une utilisation plus fréquente du système Diogenes[®]. Une brève description des approches méthodologiques sous-jacentes est fournie ci-dessous, lorsque celle-ci est disponible dans la littérature.

1.4.2.1.5.1 Diogenes® Feature Tracking de TomTec (Hor et al. 2011, 2010)

Cette méthode suit le myocarde à partir de la télé-diastole sur tout le cycle cardiaque et emploie une combinaison de suivi 1D et 2D.

La première étape consiste à détecter les mouvements radiaux importants. Pour cela, des sections trans-murales sont extraites et agencées à la manière d'une visualisation M-mode échographique (Figure 15). Les déplacements orthogonaux sont alors évalués par le biais d'un suivi basé sur la corrélation croisée. Une segmentation automatique est enfin employée pour affiner le suivi tout en considérant la périodicité du cycle cardiaque.

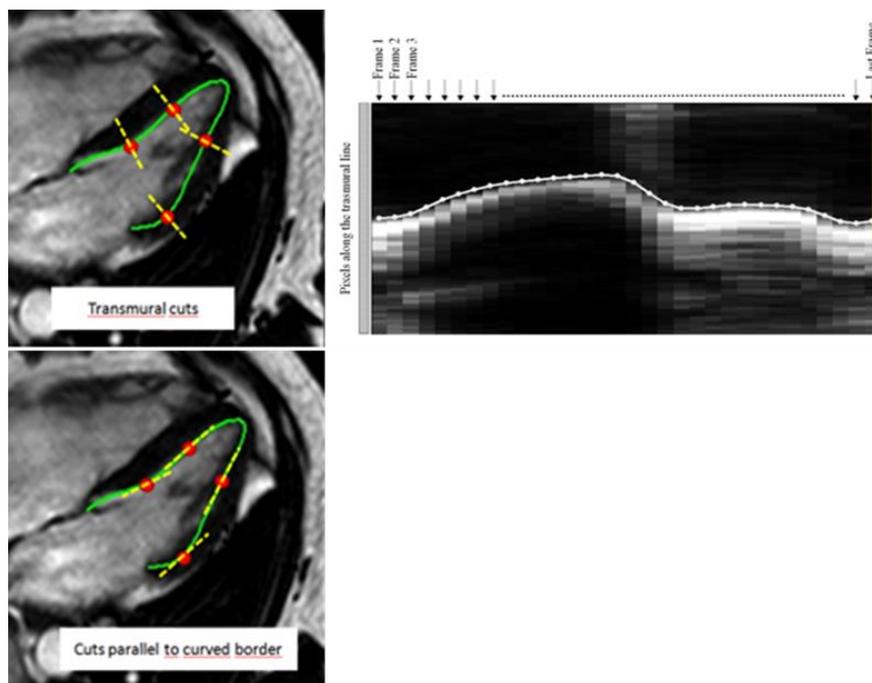


Figure 15 Visualisation des sections trans-murales (haut, gauche) avec son image en M-Mode (haut,droite) et des sections tangentielles au contour endocardique (bas)

La seconde étape consiste en un suivi 2D basé sur du flux optique initialisé par le résultat du suivi 1D décrit ci-dessus. Ce suivi se pratique en deux fois, la moitié du déplacement extrait lors du premier passage est utilisé pour déplacer le centre de la fenêtre de recherche pour la seconde fois. Dans un souci de précision, la méthode est multi-échelle et la fenêtre de recherche est ensuite réduite de 32 à 16 pixels.

1.4 EVALUATION DE LA FONCTION ET DE LA COMPOSITION TISSULAIRE CARDIAQUE

Finale­ment, un suivi 1D similaire à la première étape est appliqué sur des sections tangen­tielles au contour (Figure 15). Cela permet d'améliorer le suivi du contour pour les mouvements locaux et tangen­tiels à la paroi.

A chaque pas, un filtrage à 3 points médian puis un filtrage gaussien sont appliqués.

1.4.2.1.5.2 Multimodality Tissue Tracking MTT de Toshiba (Helle-Valle et al. 2010; Ohyama et al. 2015)

A l'origine appliquée en CT (Helle-Valle et al. 2010), cette méthode est dite multi-modalités et a récemment été appliquée en IRM (Imai et al. 2014; Ohyama et al. 2015). Le suivi du contour myocardi­que se fait de la télé-diastole à la télé-systole. Une fenê­tre de référence de 10x10 mm est déterminée autour de chaque pixel des contours endocardi­que et épica­rdique. La meilleur correspondance de cette image est ensuite recherchée sur la phase suivante par le biais de l'erreur moyenne au carrée (M. Habibi et al. 2015; Mohammadali Habibi et al. 2014) ou la corrélation croisée (Imai et al. 2014), suivant les papiers.

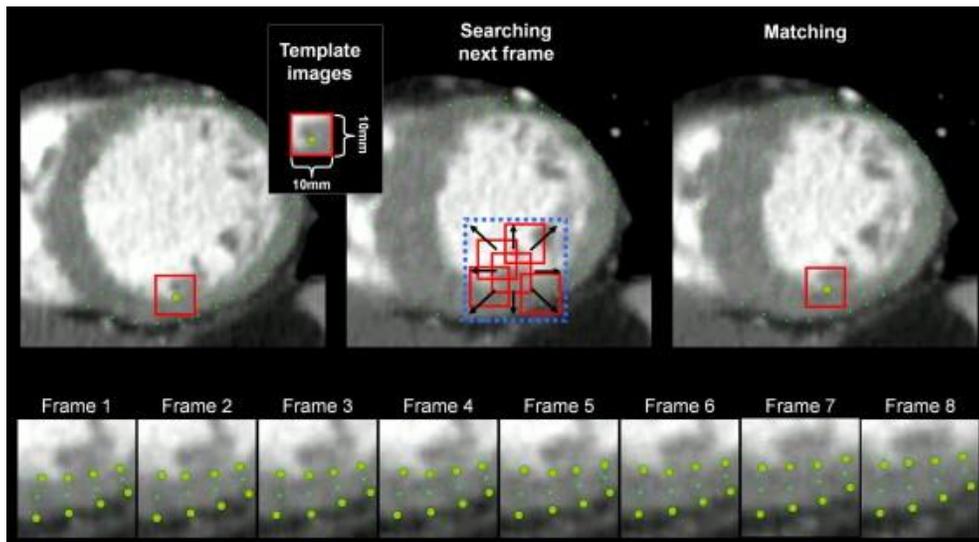


Figure 16 Déroulement du suivi de texture du logiciel Toshiba (Helle-Valle et al. 2010)

1.4.2.1.5.3 Circle Cardiovascular Imaging (cvi⁴²) (Schuster et al. 2015)

A notre connaissance, aucune description méthodologique du logiciel n'est fournie par le développeur ou dans les papiers utilisant ce logiciel. Le logiciel semble être mis en difficulté pour l'évaluation des cavités cardiaques à paroi fine (à notre connaissance, absence d'étude pour l'oreillette).

1.4.2.1.5.4 Logiciel de recalage élastique (Exemple principal : DRA, Siemens)

Plusieurs méthodes de recalage élastique ont été présentées dans la littérature et sont assimilables à du suivi de texture locale sur une grille échantillonnée ou non recouvrant l'image. Cependant, ces dernières nécessitent un temps de post-traitement non-négligeable car elles recalent les images deux à deux pour l'ensemble de leurs pixels. Nous ne nous attarderons ici que sur une méthode qui présente des contraintes intéressantes lors de l'évaluation de la déformation, avec un mouvement imposé comme symétrique et inversible entre deux images successives.

D'abord présentée pour une segmentation du ventricule gauche sur tout le cycle cardiaque (Jolly, Guetter, and Guehring 2010) puis plus tard formalisée pour le suivi du ventricule gauche (Guetter et al. 2011), cette méthode est maintenant proposée comme prototype de méthode d'évaluation de la déformation myocardique, spécifiquement du VG (Trufi Strain, Siemens Healthcare, Medical Imaging Technologies, Princeton, NJ, USA). L'algorithme de recalage déformable utilisé, présenté initialement par Jolly et al. (Jolly, Guetter, and Guehring 2010; Guetter et al. 2011), génère un champ dense de déformation $\Phi_{pq}: \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}^2$ entre deux images successives f_p et f_q en minimisant un critère de similarité choisi, en l'occurrence ici la corrélation croisée.

Cependant, les critères de similarités de méthodes de recalage sont souvent utilisés uniquement pour un sens de déformation et la correspondance parfaite entre deux images recalées n'est que rarement atteinte. Ainsi, Christensen et al. (Christensen and Johnson 2001) ont proposé une nouvelle méthode de recalage avec une estimation bidirectionnelle

1.4 EVALUATION DE LA FONCTION ET DE LA COMPOSITION TISSULAIRE CARDIAQUE

de la transformation entre deux images. La symétrie du recalage ainsi que la cohérence du recalage inverse sont assurées par les conditions suivantes :

$$\begin{cases} \Phi_{pq} \circ \Phi_{pq}^{-1} = \Phi_{qp} \circ \Phi_{qp}^{-1} = id \\ \Phi_{pq} = \Phi_{qp}^{-1} \end{cases}$$

On évalue alors la fonction de transformation Φ en minimisant la fonction d'énergie suivante :

$$I(f_p, f_q, \Phi) = I(f_p, f_q, \Phi_{pq}) + I(f_q, f_p, \Phi_{qp})$$

Avec la fonction d'énergie I déterminée à l'aide de critère de similarité comme la corrélation croisée. Malgré tout, la minimisation de cette fonction est consommatrice en temps. Bien que Guetter *et al.* (Guetter et al. 2011) proposent une résolution plus rapide, sa durée d'application sur des images dynamiques d'IRM cardiaque est de l'ordre d'une seconde par image. Cette méthode, bien que prometteuse, reste relativement nouvelle, encore peu utilisée et non disponible. En effet, cette méthode est spécifique au constructeur Siemens.

1.4.2.2 Performances des méthodes d'évaluation de la déformation myocardique

Bien qu'il n'existe pas de référence absolue pour l'évaluation de la déformation myocardique, les différentes méthodes sont compilées et présentées dans la Table avec leurs avantages et inconvénients. Les méthodes d'acquisition IRM (marquage tissulaire, DENSE et SENC) pour l'évaluation de la déformation sont considérées comme robustes avec une excellente reproductibilité (Feng et al. 2009; Haggerty et al. 2013; Singh et al. 2014). Parmi elles, le marquage tissulaire est considéré comme référence pour l'évaluation de la déformation myocardique globale et régionale (Kawel-Boehm et al. 2015). En effet, ce dernier a été utilisé dans de nombreuses études sur de larges populations. En revanche, les autres méthodes accusent un manque d'expérience pratique et un manque de recul. Cependant l'ensemble des méthodes d'acquisition IRM (Marquage tissulaire, DENSE, SENC) est limité par : 1) un temps d'acquisition supplémentaire auquel s'ajoute le temps

de post-traitement, 2) une perte du marquage magnétique en diastole mais aussi, 3) une faible résolution spatiale et temporelle. Ce dernier point est caractérisé par une incapacité à évaluer les cavités cardiaques à paroi fine telles que l'OG, le VD ou les VG fins et dilatés.

L'échocardiographie permet d'évaluer la déformation des cavités cardiaques, indépendamment de l'épaisseur de la paroi. Cette méthode, moins coûteuse et plus simple à mettre en œuvre, a été comparée au marquage tissulaire en IRM, ce qui a montré une bonne concordance de résultats, malgré une légère sous-estimation de la déformation en petit axe pour l'échographie (Amundsen et al. 2006), plus complexe à réaliser en écho-STE 2D. L'évaluation de la déformation longitudinale pour le VG et le VD est inscrite dans les dernières recommandations de la Société Américaine d'Echographie pour l'évaluation de leur fonction en échocardiographie (Lang et al. 2015). Cependant, aucune valeur de seuil pour définir une déformation altérée n'est proposée, principalement à cause de la variabilité inter-constructeur. Cette méthode a montré une excellente reproductibilité des mesures de déformation globale (inter-opérateur : coefficient de corrélation intra-classe (ICC=0.89-0.91), coefficient de variation (CV=3-8%)) (Susan Cheng et al. 2013). La reproductibilité de la déformation régionale se montre variable mais majoritairement bonne (inter-opérateur : ICC=0.23-0.86, CV=6-13%) (Susan Cheng et al. 2013). Il a cependant été montré que, dans l'évaluation de la déformation globale du VG, la méthode de suivi de texture en IRM offrait une utilisation plus facile pour une reproductibilité équivalente à l'écho-STE 2D et l'écho-STE 3D (Obokata et al. 2016), ainsi qu'une meilleure reproductibilité que le marquage tissulaire (Singh et al. 2014).

Les techniques d'évaluation de la déformation myocardique en IRM SSFP ont montré une concordance raisonnable avec les valeurs d'indices de déformation obtenus en écho-STE (Kempny et al. 2012; Padiyath et al. 2013; Kaku et al. 2014; Onishi et al. 2015; Obokata et al. 2016) et en marquage tissulaire en IRM (Hor et al. 2010; Augustine et al. 2013; Singh et al. 2014; Moody et al. 2015; Ohyama et al. 2015). Les différences constatées entre ces méthodes peuvent en partie être expliquées par l'absence de motifs intra-myocardiques en IRM SSFP, qui implique une focalisation du suivi de texture sur les contours des cavités

1.4 EVALUATION DE LA FONCTION ET DE LA COMPOSITION TISSULAIRE CARDIAQUE

cardiaques (Claus et al. 2015). Les méthodes de post-traitement par suivi de texture pour l'évaluation de la déformation ont l'avantage de présenter une reproductibilité indépendante de l'aimant utilisé (1.5T vs. 3T), contrairement au marquage tissulaire en IRM (Schuster et al. 2013; Singh et al. 2014; Khan et al. 2015) ou au DENSE (Mangion et al. 2016). Cependant, la reproductibilité du suivi de texture, bien que globalement correcte, n'est pas homogène entre les études (Table 2).

	CV (%)		CV (%)
Ventricule gauche		Ventricule droit	
Déformation longitudinale (SI)		Déformation longitudinale (SI)	
(Kempny et al. 2012)	10%	(Kempny et al. 2012)	8%
(J. C. Lu et al. 2013)	17%	(J. C. Lu et al. 2013)	29%
(Augustine et al. 2013)	11%	(Prati et al. 2015)	10%
(Andre et al. 2015)	5%	(Yang et al. 2016)	23%
(Taylor et al. 2015)	5%	Déformation circonférentielle (Sc)	
(Yang et al. 2016)	11%	(Prati et al. 2015)	7%
		(Yang et al. 2016)	10%
Déformation circonférentielle (Sc)		Déformation radiale (Sr)	
(Kempny et al. 2012)	9%	(Yang et al. 2016)	17%
(J. C. Lu et al. 2013)	10%	(Prati et al. 2015)	16%
(Augustine et al. 2013)	5%		
(Andre et al. 2015)	6%	Oreillette gauche, déformation longitudinale	
(Schuster et al. 2015)		Réservoir (SI_r)	
- TomTec	5%	(Kowallick et al. 2014)	8%
- Circle	6%	(Zareian et al. 2015)	10%
(Taylor et al. 2015)	5%	Conduit (SI_c)	
(Yang et al. 2016)	10%	(Kowallick et al. 2014)	15%
		Réservoir (SI_a)	
Déformation radiale (Sr)		(Kowallick et al. 2014)	8%
(Kempny et al. 2012)	21%		
(Augustine et al. 2013)	32%		
(Andre et al. 2015)	10%		
(Schuster et al. 2015)			
- TomTec	20%		
- Circle	13%		
(Taylor et al. 2015)	15%		
(Yang et al. 2016)	23%		

Table 2 Reproductibilité inter-opérateur des mesures de déformation cardiaque évaluées par suivi de texture sur des données IRM dans la littérature. SI : déformation longitudinale, Sc : déformation circonférentielle, Sr : déformation radiale, SI_r, SI_c, SI_a : déformation longitudinale de l'OG en phase de réservoir, conduit et contraction de l'oreillette, CV : coefficient de variation.

Dans l'ensemble, la reproductibilité des indices de déformation est correcte pour les cavités cardiaques principales. On note une meilleure reproductibilité pour la déformation circonférentielle (Sc) du VG puis de sa déformation longitudinale (SI).

L'évaluation des déformations du VG se révèle plus reproductible que celles du VD. Il est important de noter que la déformation radiale était la moins reproductible. De plus les déformations évaluées en petit axe sont plus reproductibles pour une coupe médiane, comparativement aux coupes basales ou apicales, qui présentent une géométrie et des déplacements trans-planaires plus complexes. La reproductibilité des indices de déformations de l'OG est correcte pour toutes les phases de sa fonction. En ce qui concerne l'évaluation régionale de la déformation myocardique, elle présente des variabilités plus importantes limitant son utilisation (Kempny et al. 2012; Schuster et al. 2013; Wu et al. 2014; Andre et al. 2015).

Cependant, les méthodes de suivi de textures proposées souffrent de problèmes identiques à l'écho-STE 2D, à savoir une absence générale de méthode 3D susceptible de prendre en compte les mouvements trans-planaires, ainsi qu'une absence de standardisation des méthodes proposées. En effet, les comparaisons entre les deux principaux logiciels disponibles (TomTec vs Circle) ont montré des différences significatives dans l'évaluation des indices de déformation radiale, longitudinale et circonférentielle sur un même groupe de sujets (Almutairi et al. 2015; Schuster et al. 2015). Le CV entre les méthodes est rapporté comme allant de 13% pour la déformation circonférentielle à 35% pour la déformation radiale (Schuster et al. 2015). Des différences importantes se retrouvent aussi entre les études utilisant des méthodes identiques pour l'évaluation de la déformation myocardique chez des sujets sains : $17 \pm 5\%$ contre $25 \pm 2\%$ de déformation circonférentielle, $19 \pm 7\%$ contre 50 ± 12 de déformation radiale pour Morton et al. (Morton et al. 2012) et Kutty et al. (Kutty et al. 2013), respectivement. Des différences qui ne peuvent pas être expliquées par les caractéristiques des sujets étudiés (âge, poids, etc.).

Ces méthodes ont l'avantage de pouvoir être appliquées à plusieurs modalités d'imagerie (Helle-Valle et al. 2010; Imai et al. 2014), laissant envisager une éventuelle uniformisation des indices de déformation myocardique. Cette uniformisation devrait cependant

1.4 EVALUATION DE LA FONCTION ET DE LA COMPOSITION TISSULAIRE CARDIAQUE

considérer la différence des données issues de ces modalités (résolutions, couverture volumique ou 2D, contraste entre les structures).

Fonctionnement		Avantages	Inconvénients
Echocardiographie			
Suivi du signal acoustique	Suivi des variations temporelles du speckle spécifique aux ultrasons au cours d'une acquisition dynamique synchronisée au cycle cardiaque	<ul style="list-style-type: none"> - 3D STE existant pour le mouvement à travers le plan - Facilité de mise en œuvre et coût réduit, disponibilité 	<ul style="list-style-type: none"> - Fréquence d'image spécifique nécessaire - Faible fenêtre acoustique - Difficultés en petit axe et en apical
IRM			
Méthode d'acquisition			
Marquage tissulaire	Suivi du marquage de magnétisation (tatouage myocardique)	<ul style="list-style-type: none"> - Bon suivi des marquages - De nombreuses études sur de larges populations 	<ul style="list-style-type: none"> - Faible résolution spatiale - Perte du marquage magnétique en diastole - Temps de post-traitement longs, logiciels spécifiques - Faible résolution temporelle - Temps d'acquisition longs (séquence supplémentaire)
DENSE	Encode le déplacement du tissu dans la phase de l'image	<ul style="list-style-type: none"> - Indices de bonne qualité pour un temps d'acquisition court 	<ul style="list-style-type: none"> - Faible rapport signal-bruit - Expérience clinique modeste - Perte de l'encodage des vitesses au cours du cycle cardiaque
SENC	Utilise des marquages de magnétisation parallèles au plan de l'image avec des gradients d'encodage de phase hors plan	<ul style="list-style-type: none"> - Post-traitement rapide 	<ul style="list-style-type: none"> - Perte du marquage magnétique en diastole - Expérience clinique modeste - Déformation radiale non-mesurable
Méthode de post-traitement			
Suivi de texture	Suivi des motifs de l'image avec une reconnaissance des mouvements au cours d'une acquisition dynamique synchronisée au cycle cardiaque	<ul style="list-style-type: none"> - Pas d'acquisition supplémentaire - Approche de post-traitement sur des données existantes - Post-traitement rapide 	<ul style="list-style-type: none"> - Artefacts de mouvement au travers du plan - Limité par la taille des pixels - Pas de standardisation

Table 3 Caractéristiques des techniques pour l'évaluation de la déformation myocardique avec leurs principaux avantages et inconvénients. Adapté de Scatteia *et al.* (Scatteia, Baritussio, and Bucciarelli-Ducci 2017)

1.4.2.3 Contribution de la déformation myocardique à l'étude de la pathologie cardiaque

L'évaluation de la déformation myocardique permet une analyse des fonctions systolique et diastolique de toutes les cavités cardiaques et peut être réalisée sur les données ciné utilisées en routine clinique pour l'estimation d'indices conventionnels systoliques tels que la fraction d'éjection (FE). Les indices de déformation myocardique sont des marqueurs importants des altérations de la fonction cardiaque, associés à la mortalité (Yang et al. 2016) et aux événements cardiovasculaires (Fernandes et al. 2007; Sjøli et al. 2009a; Kalam, Otahal, and Marwick 2014a). En effet, les altérations de la contraction et de la déformation myocardiques précèderaient le déclin de la FE (S. Cheng et al. 2009; Kraigher-Krainer et al. 2014) dans les études de population générale. L'intérêt de l'étude de ces paramètres dans un contexte clinique est double : la détection précoce d'une maladie cardiaque à un stade infraclinique et l'évaluation du pronostic. Cette évaluation du risque cardiovasculaire associé à une altération de la déformation myocardique peut être utile à l'avenir à l'indication d'un traitement médical ou interventionnel avant la survenue de symptômes, d'évènements graves ou d'un état de dysfonction ventriculaire avancé et irréversible. Une modification des paramètres de déformation myocardique a été rapportée dans plusieurs pathologies cardiaques : 1) le développement de l'insuffisance cardiaque (Cho et al. 2009b), 2) les cardiomyopathies dilatées (Buss et al. 2015), 3) les cardiomyopathies hypertrophiques (Smith et al. 2014), 4) ischémiques (Khan et al. 2015), 5) la sténose de la valve aortique (Carasso et al. 2011), et 6) la fibrillation atriale (FA) (M. Habibi et al. 2015).

Dans l'ensemble de ces pathologies, on constate une diminution des indices de déformation longitudinale et radiale du VG. L'analyse de la déformation circonférentielle reste plus compliquée. En effet, cet indice est marqué par un phénomène compensatoire au stade initial de certaines pathologies avec une augmentation de la déformation circonférentielle, comme : 1) les maladies cardiovasculaires liées à l'hypertension (Kraigher-Krainer et al. 2014), 2) la sténose valvulaire aortique (Carasso et al. 2011).

Les indices de déformation du VD sont surtout étudiés dans le cadre de l'hypertension pulmonaire (Fayad et al. 1998; de Siqueira et al. 2016) ainsi que dans la cardiomyopathie arythmogène du VD (Prati et al. 2015) et sont tous significativement réduits.

La fonction atriale gauche étudiée au travers de la déformation myocardique se montre généralement réduite dans la pathologie pour les trois phases OG (réservoir, conduit et contraction) dans l'hypertension (Chirinos et al. 2017), les cardiomyopathies hypertrophiques (Huang et al. 2017), la sténose valvulaire aortique (Lisi et al. 2013) ou la fibrillation atriale (Peters et al. 2016).

1.4.2.4 Conclusion

Dans cette partie, nous avons présenté le concept de déformation myocardique ainsi que les principales modalités d'imagerie et méthodes de post-traitement pour son évaluation. Les études en population de la déformation myocardique, en particulier de la déformation longitudinale, en échocardiographie ont montré la valeur pronostique de ces indices, ce qui a été confirmé en IRM de marquage tissulaire. Dans plusieurs études, réalisées sur de petites populations et dans différentes pathologies, l'évaluation de la déformation myocardique par suivi de texture sur des données standard d'IRM ciné-SSFP présentait des résultats préliminaires concluants. Cependant, un manque de standardisation demeure entre les différents logiciels d'évaluation de la déformation myocardique par suivi de texture en IRM. De plus, une méthode d'évaluation de déformation myocardique par suivi de texture, robuste et applicable indifféremment à toutes les cavités cardiaques (VG, VD, OG), ainsi que l'étude de sa reproductibilité, est nécessaire.

1.4.3 Caractérisation du tissu adipeux cardiaque

Il est largement reconnu que l'inflammation tissulaire au niveau cardiaque intervient dans une majorité des maladies cardiovasculaires (Willerson and Ridker 2004; Ridker 2007), tandis que cette inflammation est associée avec la présence de graisse contiguë au cœur.

1.4 EVALUATION DE LA FONCTION ET DE LA COMPOSITION TISSULAIRE CARDIAQUE

Cette graisse contribue au développement de l'inflammation et favorise le remodelage cardiaque (Lai et al. 2014).

Cette graisse est un reflet des problèmes épidémiologiques de surpoids et d'obésité constatés. Avec 200 millions d'adultes concernés à travers le monde en 1995, ce nombre est passé au-dessus des 300 millions en 2000 avec une extension au-delà des pays industrialisés (World Health Organization 2000). L'obésité est reconnue comme un facteur de risque majeur dans le développement de cardiomyopathies et d'événements cardiovasculaires (Després 2012), mais est aussi un facteur aggravant pour les syndromes métaboliques (Sharma and Chetty 2005). Une mesure d'indice de masse corporelle (IMC) $> 30 \text{ kg/m}^2$ permet de désigner l'obésité. Cette mesure est souvent associée au tour de taille.

Cependant ces mesures ne permettent pas de prendre en compte la répartition locale du tissu graisseux au sein de l'organisme, élément établi comme ayant une valeur prédictive plus importante (Després and Lemieux 2006) et qui joue un rôle dans les maladies cardiovasculaires. En effet, on distingue usuellement deux types de tissus adipeux : le tissu adipeux sous-cutané (SAT) et le tissu adipeux viscéral (VAT). Ce dernier, considéré comme ectopique, s'accumule autour mais aussi dans les organes, ne contenant en temps normal que très peu de graisse, comme le foie, le pancréas, le muscle squelettique et le myocarde (Cornier et al. 2011). Des dépôts de graisse ectopiques à effet local ou systémique défavorable ont été identifiés, notamment le tissu graisseux contigu et intérieur au système cardiovasculaire (Després 2012).

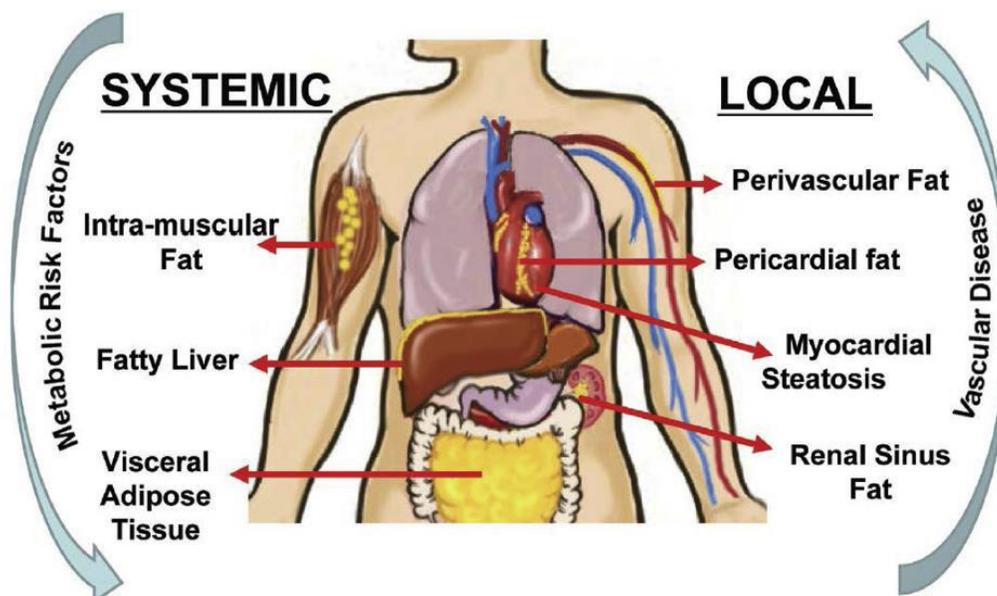


Figure 17 Localisation des différents tissus adipeux (Britton and Fox 2011)

Outre les facteurs aggravants de la répartition du tissu adipeux pour les maladies cardiovasculaires, ce dernier a été établi comme un organe endocrine (Galic, Oakhill, and Steinberg 2010). C'est-à-dire qu'il secrète des hormones (adipokynes, cytokines, etc.) qui ont un rôle anti-inflammatoire et antiathérogène, et qui sont à l'origine d'échanges entre différents organes comme le muscle squelettique, le pancréas et le système cardiovasculaire (Galic, Oakhill, and Steinberg 2010; Li et al. 2011; Romacho et al. 2014). L'étude des altérations du tissu adipeux, tant qualitative que quantitative, est alors d'une importance capitale pour l'évaluation du risque dans les maladies cardiaques et cardio-métaboliques.

1.4.3.1 Le tissu adipeux en imagerie

Pour l'analyse du tissu adipeux, la méthode de référence demeure la biopsie, méthode invasive et inconfortable pour le patient, qui souffre d'un problème d'échantillonnage et émet l'hypothèse de l'homogénéité du tissu adipeux, basée sur l'échantillon prélevé. En pratique clinique, la mesure de tour de taille vient compléter le calcul de l'IMC et apporte une information supplémentaire sur la localisation de l'excès de graisse. Le tour de taille est une bonne mesure de l'obésité viscérale, mais ne permet pas de distinguer la graisse

1.4 EVALUATION DE LA FONCTION ET DE LA COMPOSITION TISSULAIRE CARDIAQUE

sous-cutanée, non-ectopique, de la graisse viscérale, ectopique. La nouvelle compréhension du rôle joué par la graisse ectopique dans l'évaluation du risque dans les maladies cardio-métaboliques mène à mettre au point une quantification des tissus adipeux plus directe et de manière locale (organe) et globale. L'imagerie médicale se positionne sur ce dernier point. En effet, les différentes modalités d'imagerie, en particulier l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et le scanner tomographique (CT), permettent la localisation ainsi que l'évaluation des différents tissus adipeux. Les différentes modalités ainsi que leurs avantages et inconvénients pour l'évaluation des tissus adipeux sont présentes dans la Table 4.

Mod.	Graisse ectopique	Avantages	Inconvénients
US	- Epicardique/péricardique - Intra-hépatique	- Extrêmement sûre - Peu coûteuse - Largement disponible - Souvent appliquée pour d'autres indications cliniques	- Mesure d'épaisseur locale sur le ventricule droit - L'obésité peut limiter la qualité d'image - La quantification de la graisse intra-hépatique est moins performante que les autres méthodes (sensibilité/spécificité/-quantitative)
CT	- Epicardique/péricardique - Péri-vasculaire - Viscérale - Intra-hépatique - Sinus rénal	- Application aisée - Souvent appliquée pour d'autres indications cliniques - Résolution submillimétrique - Capacité à évaluer plusieurs dépôts graisseux	- Exposition aux radiations - Accès limité aux individus obèses
IRM	- Epicardique/péricardique - Viscérale - Péri-vasculaire - Intra-hépatique - Sinus rénal - Intramusculaire	- Référence pour l'évaluation du tissu adipeux viscéral - Pas de radiation ou de produit de contraste nécessaire - Capacité à évaluer plusieurs dépôts graisseux	- Méthode la plus coûteuse - Plus consommatrice en temps - Moins bien tolérée - Accès limité aux individus obèses
Spectro. IRM	- Intra-myocardique - Intra-hépatique - Intra-pancréatique - Intramusculaire	- Peut mesurer le contenu lipidique d'un organe - Non-invasive - Pas de radiation ou de produit de contraste nécessaire - Fiable pour la quantification des dépôts graisseux	- Actuellement non-utilisée en clinique - Rarement utilisée pour d'autres indications

Table 4 Les différentes modalités d'imagerie employées pour évaluer les dépôts graisseux ; avantages et inconvénients (Britton and Fox 2011)

La mise en évidence de l'interaction entre le tissu adipeux et le système cardiovasculaire est au centre d'un grand nombre de travaux s'intéressant à la physiopathologie des tissus adipeux contigus au cœur. Cependant, dans certains de ces travaux, la même dénomination est utilisée pour désigner des tissus adipeux distincts (et inversement).

Cette thèse se focalise surtout sur les dépôts ectopiques de graisse contigus au cœur. On distingue deux tissus adipeux cardiaques (CAT) : le tissu adipeux épicardique (EAT) localisé à l'intérieur du sac péricardique et le tissu adipeux paracardial (PAT) posé sur ce dernier. Il est important de bien distinguer ces deux tissus car ils n'ont ni la même origine embryonnaire ni le même raccordement au système cardiovasculaire (Gianluca Iacobellis and Bianco 2011). Le tissu adipeux épicardique est vascularisé par les coronaires, comme le myocarde, contrairement au tissu adipeux paracardique (Gianluca Iacobellis and Bianco 2011). Ainsi, les définitions précises du tissu adipeux sont présentées Table 5 (Bertaso et al. 2013).

Graisse épicardique	Graisse viscérale intra-péricardique contigüe à la surface du myocarde
Graisse paracardique	Dépôts de graisse à l'extérieur du péricarde pariétal, aussi appelée graisse intra-thoracique
Graisse péricardique	Somme des dépôts de graisse épicardique et paracardique
Graisse péri-vasculaire	Tissu adipeux autour des vaisseaux
Graisse ectopique	Dépôts de triglycérides dans les tissus non-adipeux
Graisse viscérale	Tissu adipeux autour des viscères et des organes

Table 5 Nomenclature des dépôts adipeux (Bertaso et al. 2013).

Les associations entre la quantité de tissus adipeux cardiaque et les paramètres cliniques et anatomo-fonctionnels du ventricule gauche sont étudiées grâce à l'imagerie, qui permet une évaluation non-invasive de l'ensemble de ces paramètres. Les méthodes de quantification mises en œuvre en utilisant les principales modalités d'imagerie sont décrites ci-dessous.

1.4.3.2 Méthodes d'évaluation des substrats graisseux en imagerie cardiaque

1.4.3.2.1 Imagerie par ultrason

En échographie, la méthode d'évaluation des tissus adipeux a été introduite il y a une quinzaine d'années (Gianluca Iacobellis et al. 2003) sous forme de mesures de l'épaisseur

1.4 EVALUATION DE LA FONCTION ET DE LA COMPOSITION TISSULAIRE CARDIAQUE

à des localisations spécifiques. Souvent, cette mesure se fait sur la paroi libre du ventricule droit selon deux vues parasternales : petit axe et grand axe. Les auteurs justifient le choix de cette méthode de mesure par les aspects suivants : 1) il est physiologiquement admis qu'à cette localisation anatomique se trouve souvent une épaisseur de graisse épicardique conséquente, 2) les orientations acquises en vue apicale (Figure 18) permettent une bonne visualisation de cette zone et une mesure précise de l'épaisseur (Gianluca Iacobellis et al. 2004). La mesure de l'épaisseur du tissu adipeux qui se fait en fin de systole est souvent moyennée sur trois cycles cardiaques (Gianluca Iacobellis and Willens 2009).

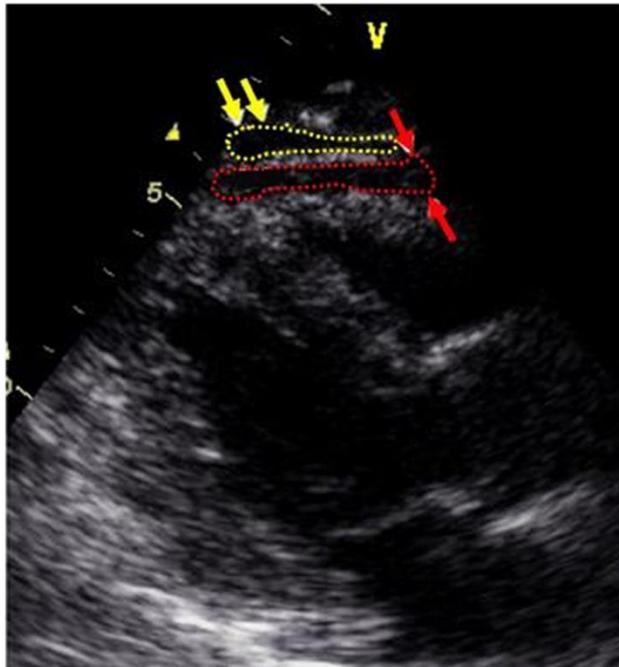


Figure 18 Epaisseur de graisse épicardique (rouge) et péricardique (jaune) sur une coupe parasternale grand axe (Gianluca Iacobellis and Willens 2009)

La quantification du tissu adipeux en échocardiographie est une méthode simple avec un faible coût et une bonne disponibilité.

Cependant, en plus de la variabilité induite par la localisation manuelle de l'épaisseur, cette modalité possède d'autres limitations intrinsèques à savoir la qualité de l'examen, qui peut être variable d'un opérateur à l'autre et d'un patient à l'autre. En effet, outre une échogénicité pouvant être réduite dans certains cas, la qualité de l'examen est souvent

moins bonne pour les patients obèses ce qui implique une difficulté de visualisation du tissu adipeux.

L'échocardiographie ne permet pas, à ce jour, une analyse volumétrique ou une caractérisation qualitative du tissu adipeux cardiaque, même si l'on peut envisager un emploi de l'élastographie d'ici quelques années. De plus, la distinction du péricarde reste ardue dans un grand nombre de cas. Ainsi, il est difficile de distinguer le tissu adipeux épigastrique du tissu adipeux péricardique.

1.4.3.2.2 Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Différentes séquences d'acquisition IRM permettent une quantification volumique de la graisse cardiaque, à savoir : les séquences ciné-SSFP (Steady state free precession) et spin écho pondérée T1 (« sang noir »), mais aussi les séquences Dixon et de spectroscopie.

1.4.3.2.2.1 Ciné-SSFP et Spin écho pondérée T1 (« black blood »)

La séquence SSFP, bien que systématiquement acquise lors d'un examen cardiaque, est peu utilisée pour la quantification du tissu adipeux (Granér et al. 2015, 2013; Sicari et al. 2011). En revanche, une séquence Spin écho pondérée en T1 dite « sang noir » propose un meilleur contraste pour la visualisation du tissu adipeux (Brinkley et al. 2014; De Larochelière et al. 2014; Doesch et al. 2010; Flüchter et al. 2007). Ces deux séquences sont synchronisées à l'électrocardiogramme et la quantification du tissu adipeux se fait en fin de diastole. Ces séquences permettent une quantification volumique de la graisse. Cependant, les méthodes de quantification proposées à ce jour se basent sur une délimitation manuelle de la zone d'intérêt et considèrent souvent uniquement une longueur ou une aire sur coupe quatre cavités. Ces séquences ne permettent pas une caractérisation qualitative de la graisse.

1.4 EVALUATION DE LA FONCTION ET DE LA COMPOSITION TISSULAIRE CARDIAQUE

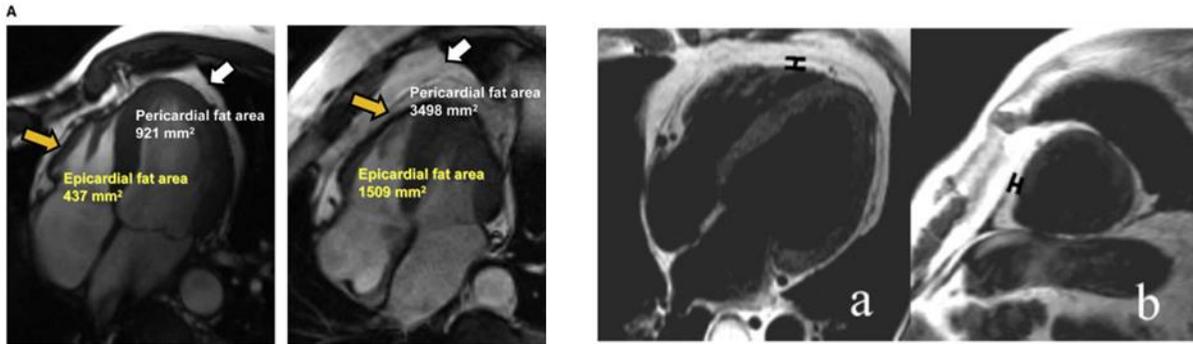


Figure 19 Gauche : ciné-SSFP (Sicari et al. 2011), droite : spin écho pondéré T1 (Flüchter et al. 2007)

D'autres séquences IRM spécifiques au tissu adipeux et à sa caractérisation ont été proposées bien que difficilement applicables en routine clinique :

1.4.3.2.2.2 Dixon

La séquence d'imagerie cardiaque Dixon développée par Kellman et al. (Kellman, Hernando, and Arai 2010) permet une quantification de la graisse au sein des pixels imagés. On acquiert chaque image à deux temps d'échos différents calqués sur des fréquences de précession des protons de graisse et des protons d'eau. On obtient alors deux images dites « in-phase » (IP) et « out-of-phase » (OP), qui sont supposées représenter parfaitement les protons de graisse et les protons d'eau en opposition de phase. On obtient alors les images d'amplitudes de graisse ($S_{graisse}$) et d'eau (S_{eau}) (Figure 20) :

$$S_{eau} = \frac{(IP + OP)}{2}$$

$$S_{graisse} = \frac{(IP - OP)}{2}$$

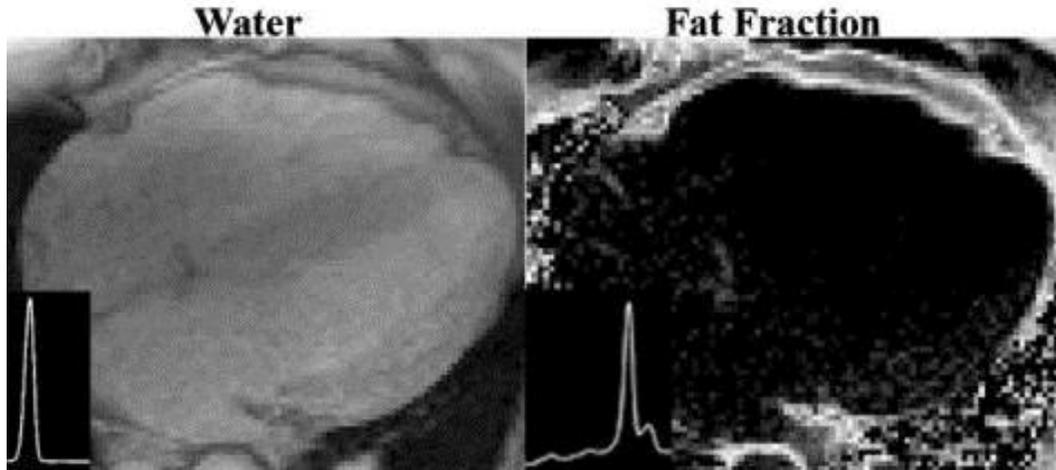


Figure 20 Image de la fraction d'eau (gauche) et de la fraction lipidique (droite) déduites d'une acquisition Dixon (Kellman, Hernando, and Arai 2010)

Ainsi on obtient une image finale de la fraction de graisse dans les tissus :

$$\eta = \frac{S_{graisse}}{(S_{eau} + S_{graisse})}$$

L'imagerie Dixon a l'avantage de permettre une évaluation quantitative précise de la graisse cardiaque et permet d'évaluer la graisse intra-myocardique, avec une possibilité d'acquisition sur tout le volume cardiaque. Cependant, elle reste encore très peu disponible et n'est recommandée dans aucune pratique clinique. De plus, l'étude du tissu adipeux cardiaque seule ne pourrait justifier son ajout dans un protocole hors recherche.

1.4.3.2.2.3 Spectroscopie par résonance magnétique

La spectroscopie par résonance magnétique est la référence pour la caractérisation tissulaire et permet une étude de sa composition moléculaire. La mise en œuvre de la spectroscopie nécessite l'excitation de noyaux : en pratique clinique, le proton ^1H avec une fréquence de résonance de 42.6 MHz. L'excitation des noyaux constituant modifie la fréquence de résonance des molécules. Le signal obtenu par cette nouvelle fréquence est alors comparé à la fréquence initiale de la molécule de référence pour la mesure du déplacement chimique des molécules.

1.4 EVALUATION DE LA FONCTION ET DE LA COMPOSITION TISSULAIRE CARDIAQUE

Le résultat est présenté sous forme de spectre (Figure 21). En abscisse, on retrouve la valeur du déplacement chimique, en pièce par millions (ppm), entre la molécule étudiée et la molécule de référence à 0 ppm ainsi que l'amplitude du signal en ordonnée. La concentration des métabolites est proportionnelle à l'aire sous le pic de résonance. La molécule de référence en pratique clinique est standardisée (tétraméthylsilane), les réponses des principaux métabolites tissulaires, l'eau et la graisse, sont alors identifiées par un déplacement chimique de 4.7 ppm et de 1.3 ppm, respectivement. Cette méthode reste cependant limitée par le mouvement cardiaque. De plus, la zone étudiée est souvent limitée au septum pour réduire les erreurs de mesures dues aux mouvements cardiaques et respiratoires.

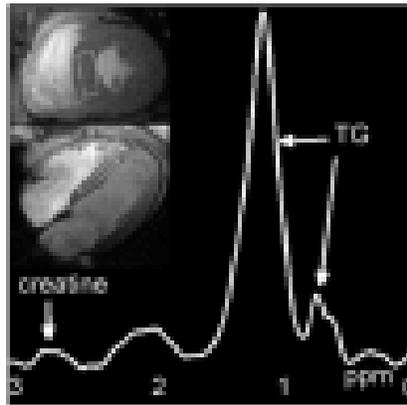


Figure 21 Spectroscopie du proton avec récupération du contenu en triglycéride dans une région d'intérêt du septum

L'utilisation du ^1H comme noyau excité permet au niveau myocardique d'évaluer la quantité de graisse (triglycérides). L'utilisation d'autres noyaux complémentaires, comme le phosphore 31 ou le carbone 13, permet une évaluation de plus de métabolites d'intérêt (créatine, acides gras libres, transporteurs de glucose et de graisse, adénosine triphosphate, etc.) (Faller et al. 2013).

La spectroscopie par résonance magnétique permet une évaluation complète, non-invasive, non-irradiante et sans produit de contraste de la fonction métabolique du myocarde et par extension du tissu adipeux. Elle est à ce jour considérée comme la référence pour l'évaluation de la composition tissulaire de manière non-invasive.

1.4.3.2.3 Scanner tomographique

Le scanner tomodensitométrique permet d'imager directement un volume avec une meilleure résolution spatiale que l'IRM et l'échographie. Chaque pixel donne la valeur d'absorption des rayons X par le tissu (unités Hounsfield-HU). Cet examen peut se pratiquer avec ou sans produit de contraste iodé induisant un hyper signal dans les zones infiltrées. Chaque composante tissulaire possède une valeur de densitométrie propre, avec l'eau comme référence à 0 HU (Figure 22).

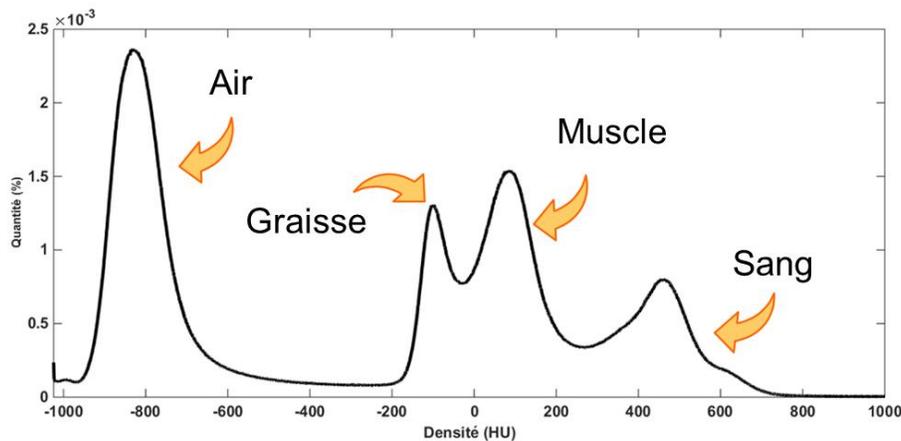


Figure 22 Histogramme des voxels d'un examen CT avec injection

Le tissu adipeux est généralement délimité grâce à un seuillage par un intervalle d'intensité allant de -190 à -30 HU jusqu'à -250 à -10 HU. Le volume utilisé pour cette délimitation est souvent acquis en diastole et une étude récente a montré qu'un calcul en systole fournissait des volumes de graisse très proches de ceux obtenus en diastole (Bucher et al. 2015). Cependant, les auteurs de cette dernière étude indiquent des différences significatives de quantification de la graisse épiscopardique entre un examen de scanner injecté ou non-injecté et cela pour un même seuillage fixe (Figure 23).

1.4 EVALUATION DE LA FONCTION ET DE LA COMPOSITION TISSULAIRE CARDIAQUE

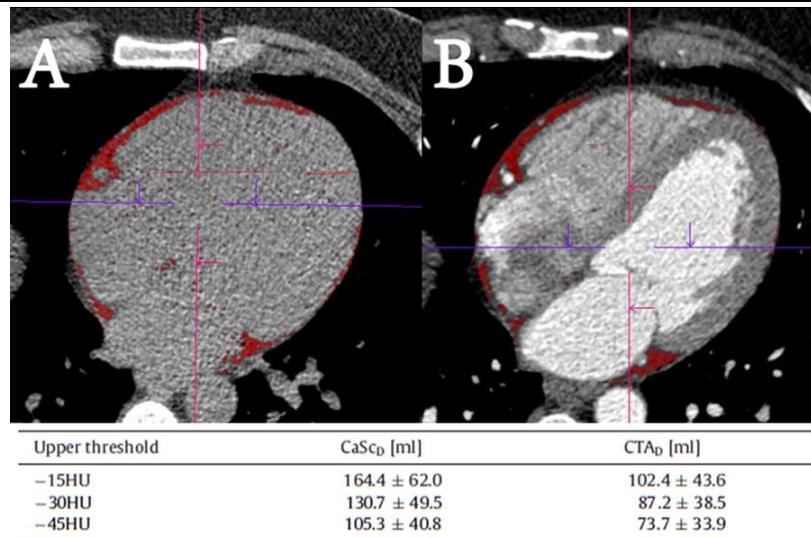


Figure 23 Examens sans (A, CaSc_D) et avec (B, CTA_D) injection (Bucher et al. 2015), avec délimitation de la graisse épicaudique en rouge, et son volume évalué pour différents seuils de HU.

La délimitation du péricarde se fait très souvent manuellement soit sur une coupe transversale, soit sur l'ensemble du volume. Seules quelques études récentes (Dey et al. 2010) ont proposé une méthode de segmentation basée sur des atlas. Cette dernière a été appliquée sur des examens de scanner cardiaque non-injectés.

1.4.3.3 Performances des méthodes

La Table 6 ci-dessous décrit brièvement les avantages et les inconvénients de chacune des trois modalités d'imagerie décrites ci-dessus :

Modalité d'imagerie	Résolution spatiale	Mesures	Méthode	Coût	Limitations	Avantages	Caractérisation tissulaire
Echographie	+	Epaisseur	-	+	Qualité variable (obèses, échogénicité, local), variation inter-opérateur forte	Pas de radiation, faible coût, disponible, rapide	-
Scanner	+++	Epaisseur, aire, volume	Seuillage (-190/-30)HU + contour manuel	++	Irradiation	Résolution spatiale + évaluation des atteintes coronaires	++
IRM	++	Epaisseur, aire, volume	Contour manuel	+++	Accessibilité, Coût, Temps	Résolution spatiale, pas de radiation + caractérisation tissulaire	+++

Table 6 Avantages et inconvénients des différentes modalités d'imagerie

On notera que beaucoup de méthodes succombent au problème d'échantillonnage du tissu adipeux étudié, avec une simple mesure d'épaisseur ou d'aire quelle que soit la modalité utilisée. Cet inconvénient est renforcé par un manque de reproductibilité. Comme par exemple en échocardiographie où la reproductibilité inter/intra-opérateur de la méthode considérée comme bonne par (Gianluca Iacobellis, Willens, et al. 2008) (coefficient intra-classe (ICC) respectivement de 0.90 et 0.98) est remise en cause (ICC respectivement de 0.63 et 0.61)(Saura et al. 2010). De plus, la méthode échographique a fait preuve d'une mauvaise concordance avec une évaluation par scanner tomographique (Saura et al. 2010) qui possède une meilleure résolution spatiale et une acquisition en trois dimensions.

Ainsi, les méthodes d'imagerie Dixon et de spectroscopie en IRM comme le scanner tomographique présentent un intérêt notable. La référence pour l'évaluation tissulaire à

1.4 EVALUATION DE LA FONCTION ET DE LA COMPOSITION TISSULAIRE CARDIAQUE

savoir la spectroscopie par résonance magnétique ne permet pas, à ce jour, l'acquisition de plus d'un morceau du septum cardiaque pour l'évaluation des infiltrations de graisse intra-myocardique. A titre de comparaison, l'acquisition Dixon permet une visualisation 3D de la répartition graisseuse du cœur et présente une bonne corrélation pour la caractérisation de la présence de graisse avec la spectroscopie du proton en IRM (Liu et al. 2010). Cependant, ces deux méthodes font l'objet d'une acquisition particulière, donc d'un temps d'examen allongé, et sont difficiles à mettre en œuvre dans une pratique routinière.

1.4.3.4 Contribution de la caractérisation de la graisse cardiaque en pratique clinique

La graisse viscérale est considérée en grande partie comme ectopique, en particulier la graisse épicaudique, périavasculaire et intramyocardique, avec des effets délétères, en particulier sur le système cardiovasculaire. En effet, outre son augmentation liée aux facteurs de risques classiques comme l'IMC (Nakazato et al. 2012; Sarin et al. 2008) et l'âge (Rosito et al. 2008; Amir A. Mahabadi, Lehmann, Kälsch, Robens, et al. 2014), le tissu adipeux est associé avec le risque d'événements cardiovasculaires. Dans une étude menée sur la cohorte MESA (MultiEthnic Study of Atherosclerosis) avec 6415 participants suivis sur 9 ans et demi, Ong *et al.* (Ong et al. 2015a, 2015b) ont montré qu'une quantité de graisse plus importante à l'inclusion dans l'étude entraînait un risque accru de décès lié à des événements cardiaques graves (Figure 24).

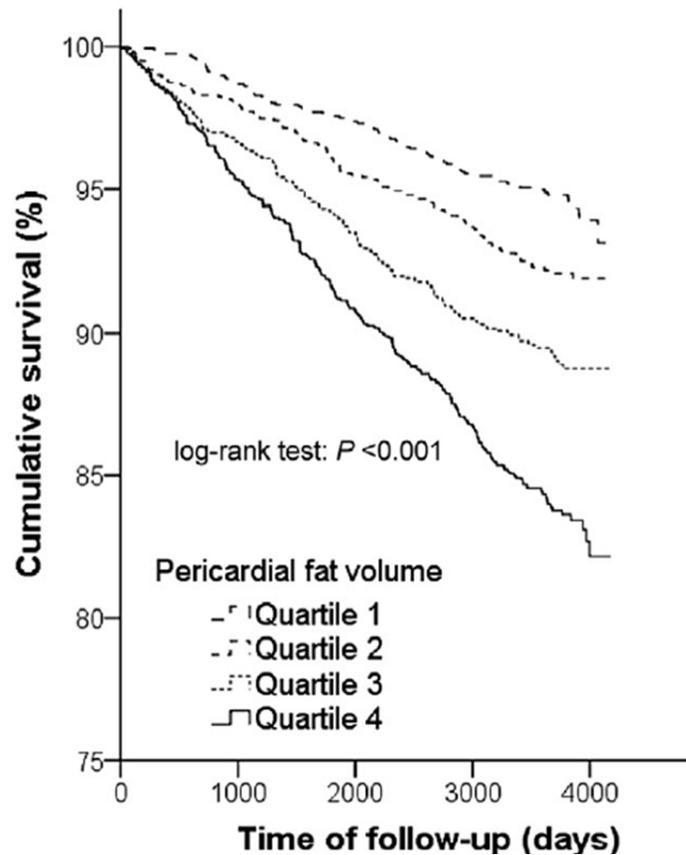


Figure 24 Courbe de survie Kaplan-Meier pour les événements cardiovasculaires au travers des quartiles de graisse épigardique (Ong et al. 2015a).

La graisse est connue aussi pour son lien avec le remodelage cardiaque dans de nombreuses pathologies cardiaques : suite à un infarctus du myocarde (Goldfarb et al. 2007), dans les cardiomyopathies dilatées (M. Lu et al. 2013) et hypertrophiées (da Silva and de Mello 2017).

Cependant, dans cette thèse nous nous sommes particulièrement concentrés sur la graisse épigardique, substrat graisseux en contact direct avec le myocarde et avec un réseau vasculaire commun. Ce dernier point est particulièrement intéressant car le tissu adipeux épigardique, en tant qu'organe endocrine, bénéficie d'un accès privilégié au myocarde avec un rôle microvasculaire, métabolique et inflammatoire tel que résumé dans la Table 7.

1.4 EVALUATION DE LA FONCTION ET DE LA COMPOSITION TISSULAIRE CARDIAQUE

Catégorie	Pathologie	Références
Activité métabolique	Maladie des artères coronaires, diabète, syndrome métabolique	(Marchington, Mattacks, and Pond 1989; Gaborit et al. 2015)
Facteurs angiogéniques	Maladie des artères coronaires	(Greulich et al. 2011; Venteclef et al. 2015)
Facteurs de croissance et de remodelage	Insuffisance cardiaque, diabète	(Greulich et al. 2011; Venteclef et al. 2015)
	Insuffisance cardiaque	(Venteclef et al. 2015)
Adipocytokines	Maladie des artères coronaires	(Gianluca Iacobellis et al. 2005; Iglesias et al. 2006; Spiroglou et al. 2010; Payne et al. 2010; Cherian, Lopaschuk, and Carvalho 2012)
	Obésité	(Baker et al. 2006; Fain et al. 2008; Langheim et al. 2010)
	Obésité, syndrome métabolique	(Vural et al. 2008)
Cytokines et chemokines inflammatoire	Maladie des artères coronaires	(Mazurek et al. 2003; Silaghi et al. 2007; K.-H. Cheng et al. 2008; G. Iacobellis et al. 2009; Dutour et al. 2010; Spiroglou et al. 2010; Karastergiou et al. 2010; Greulich et al. 2011; Sacks et al. 2011; Guauque-Olarte et al. 2011)

Table 7 Les différentes catégories des facteurs sécrétés par le tissu adipeux épicaordique (Hatem, Redheuil, and Gandjbakhch 2016)

Ainsi chez les patients atteints de maladies coronariennes on note une diminution du sécrétome cardio-protecteur conjugué à une augmentation du secretome délétère (Mazurek et al. 2003; Gianluca Iacobellis et al. 2005). En effet, la graisse est responsable d'une inflammation tissulaire à l'échelle locale responsable elle-même d'un remodelage défavorable par remplacement des cardiomyocytes par de la fibrose (Venteclef et al. 2015).

La littérature tend à montrer une augmentation du volume de tissu adipeux en présence de maladies coronariennes couplé avec une association indépendante au score calcique (Ding, Kritchevsky, Harris, et al. 2008; Ding, Kritchevsky, Hsu, et al. 2008; Rosito et al. 2008; Miao et al. 2011), principal critère d'évaluation de la présence et de la sévérité d'une atteinte coronarienne. Plusieurs études indiquent que le volume de graisse épicaordique est aussi associé au syndrome coronarien aigu (Harada et al. 2011; Tanami et al. 2015).

Un faisceau de preuves de plus en plus fourni suggère que le tissu adipeux peut être pro-arythmogène (Lin, Chen, and Chen 2010; Hatem and Sanders 2014; Mahajan et al. 2015). L'effet arythmogène du tissu adipeux intervient dans la fibrillation atriale, arythmie la plus répandue, avec une prévalence toujours en augmentation associée au vieillissement des populations. Dans une étude en tomodensitométrie sur la cohorte de Framingham avec 3217 participants (Thanassoulis et al. 2010), le tissu adipeux péricardique était associé à la survenue de FA, indépendamment des facteurs de risques classiques de la FA. Ce résultat a été confirmé en IRM (Al Chekatie et al. 2010). De plus, l'ensemble des études démontre un volume de graisse plus élevé dans la FA comparativement à des sujets sains chez l'homme (Batal et al. 2010; Hatem and Sanders 2014) et chez le mouton (Mahajan et al. 2015). Elles montrent également que le tissu adipeux épicaudique est associé avec la présence ainsi qu'avec la sévérité de la FA, indépendamment des indices traditionnels tels que la volumétrie atriale (Yorgun et al. 2015). De manière intéressante, cette quantité de graisse aurait une valeur pronostique importante pour déterminer la réussite de l'opération par ablation de la FA. En effet une présence plus importante de tissu adipeux serait associée à un risque de récurrence augmenté (Nagashima et al. 2011; Masuda et al. 2015; Kocyigit et al. 2015; Stojanovska et al. 2015; Canpolat et al. 2016).

Ces résultats permettent d'envisager l'étude de la graisse épicaudique pour un traitement de la FA plus personnalisé. De plus, la co-localisation entre le tissu adipeux et les zones de l'oreillette avec des potentiels électriques d'activation anormaux (Nakahara et al. 2014; Kanazawa et al. 2014; Zghaib et al. 2016) pourrait désigner des cibles ou techniques d'ablation plus pertinentes. Cependant, le rôle de la graisse épicaudique dans cette pathologie n'est que partiellement exploré.

1.4.3.5 Conclusion

L'imagerie médicale permet d'évaluer la graisse cardiaque à la fois péricardique, épicaudique et intramyocardique, substrats potentiellement délétères. Bien que l'évaluation du tissu adipeux épicaudique présente un intérêt potentiel pour l'évaluation

du risque cardiovasculaire, son rôle potentiel dans la prise en charge des malades et ses effets directs dans les maladies coronariennes et dans l'arythmie sont encore mal élucidés.

Deux limitations principales persistent : 1) une disparité de nomenclature et de méthodes d'évaluations dans la littérature (localisation anatomique, épaisseur, surface, volume, etc.) et 2) les effets directs et indirects du tissu adipeux avec la présence de nombreux cofacteurs sont encore mal compris.

Finalement, le choix de la modalité d'imagerie pour la quantification du tissu adipeux épigardique dans les travaux de cette thèse s'est porté sur le scanner pour ses différents avantages dans ce contexte : 1) une couverture anatomique tridimensionnelle, 2) une excellente résolution spatiale isotrope, ainsi que 3) une caractérisation tissulaire linéairement liée à la densité des voxels de l'image. De plus, le scanner permet une quantification aisée des différentes localisations anatomiques des tissus adipeux (cardiaque, sous-cutané, péri-vasculaire, etc.). Il paraissait utile d'extraire ce nouveau biomarqueur d'exams réalisés en routine clinique dans le bilan pré-ablation réalisé chez des patients en fibrillation atriale, afin d'explorer l'anatomie veineuse pulmonaire et atriale. Ce choix a également été guidé par la possibilité ultérieure d'apporter une valeur incrémentale, dans un contexte clinique, aux outils diagnostiques du scanner tels que le score calcique coronaire, très largement utilisé dans le cadre de l'évaluation du risque cardiovasculaire et des atteintes coronariennes.

1.5 Liens entre fonction cardiaque et composition tissulaire

L'influence délétère de la graisse ectopique sur le système cardiovasculaire est connue et le phénomène de remodelage tissulaire par infiltration de graisse intervient dans de nombreuses pathologies cardiaques qui sont associées avec l'altération de la fonction cardiaque. Les altérations structurelles et fonctionnelles du système cardiovasculaire seraient interdépendantes mais d'expression potentiellement asynchrone. Cependant, elles sont encore peu analysées conjointement et encore moins longitudinalement, ce qui rend toute analyse de causalité difficile.

Il a été montré que la graisse épicaudique était associée à la dysfonction du VG, systolique ou diastolique (Nyman et al. 2013; Hachiya et al. 2014; Konishi et al. 2012). Cependant, très peu d'études se sont intéressées aux liens entre tissu adipeux et déformation myocardique en considérant plutôt les anomalies structurales seules, en particulier le complexe graisse-fibrose intervenant dans le remodelage myocardique pathologique (Cameli et al. 2013; Imai et al. 2014).

Les deux travaux, à notre connaissance, étudiant le lien entre graisse et déformation myocardique concernent de petites populations incluant des patients. La diminution de la déformation circonférentielle du VG a été associée à un volume de graisse épicaudique augmenté dans une population incluant des sujets sains et hypertendus (Sironi et al. 2008) (association univariée). Une étude récente indique que la présence de graisse intra-myocardique, post-infarctus, évaluée en imagerie IRM Dixon pourrait influencer l'altération de la déformation myocardique au-delà de la simple présence de fibrose (évaluée par absence/présence de rehaussement tardif) (Lapinskas et al. 2017). Il est à noter toutefois qu'il s'agit là de graisse de remplacement secondaire à un processus de métaplasie graisseuse.

Considérant ces études, il semble qu'une diminution de la déformation myocardique pourrait être associée avec une présence de graisse épicaudique ou intra-myocardique plus importante. Des travaux s'intéressant spécifiquement aux liens graisse-déformation myocardique restent nécessaires à une compréhension exhaustive.

Références

- Agatston, Arthur S., Warren R. Janowitz, Frank J. Hildner, Noel R. Zusmer, Manuel Viamonte, and Robert Detrano. 1990. "Quantification of Coronary Artery Calcium Using Ultrafast Computed Tomography." *Journal of the American College of Cardiology* 15 (4): 827–32. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90282-T](https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90282-T).
- Al Chekakie, M. Obadah, Christine C. Welles, Raymond Metoyer, Ahmed Ibrahim, Adam R. Shapira, Joseph Cytron, Peter Santucci, David J. Wilber, and Joseph G. Akar. 2010. "Pericardial Fat Is Independently Associated With Human Atrial Fibrillation." *Journal of the American College of Cardiology* 56 (10): 784–88. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.071>.
- Aletras, Anthony H., Shujun Ding, Robert S. Balaban, and Han Wen. 1999. "DENSE: Displacement Encoding with Stimulated Echoes in Cardiac Functional MRI." *Journal of Magnetic Resonance* 137 (1): 247–52. <https://doi.org/10.1006/jmre.1998.1676>.
- Almutairi, Haifa M, Filip Zemrak, Thomas A Treibel, Daniel Sado, Redha Boubertakh, Marc E Miquel, and Steffen E Petersen. 2015. "A Comparison of Cardiac Motion Analysis Software Packages: Application to Left Ventricular Deformation Analysis in Hypertensive Patients." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 17 (Suppl 1): P57. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-17-S1-P57>.
- Amundsen, Brage H., Thomas Helle-Valle, Thor Edvardsen, Hans Torp, Jonas Crosby, Erik Lyseggen, Asbjørn Støylen, et al. 2006. "Noninvasive Myocardial Strain Measurement by Speckle Tracking Echocardiography: Validation Against Sonomicrometry and Tagged Magnetic Resonance Imaging." *Journal of the American College of Cardiology* 47 (4): 789–93. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.040>.
- Andre, Florian, Henning Steen, Philipp Matheis, Maria Westkott, Kristin Breuninger, Yannick Sander, Rebekka Kammerer, et al. 2015. "Age- and Gender-Related Normal Left Ventricular Deformation Assessed by Cardiovascular Magnetic Resonance Feature Tracking." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance: Official Journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 17 (March): 25. <https://doi.org/10.1186/s12968-015-0123-3>.
- Armstrong, Anderson C., Erin P. Ricketts, Christopher Cox, Paul Adler, Alexander Arynchyn, Kiang Liu, Ellen Stengel, et al. 2015. "Quality Control and Reproducibility in M-Mode, Two-Dimensional, and Speckle Tracking Echocardiography Acquisition and Analysis: The CARDIA Study, Year 25 Examination Experience." *Echocardiography* 32 (8): 1233–40. <https://doi.org/10.1111/echo.12832>.
- Augustine, Daniel, Adam J. Lewandowski, Merzaka Lazdam, Aitzaz Rai, Jane Francis, Saul Myerson, Alison Noble, et al. 2013. "Global and Regional Left Ventricular Myocardial Deformation Measures by Magnetic Resonance Feature Tracking in Healthy Volunteers: Comparison with Tagging and Relevance of Gender." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance: Official Journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 15 (January): 8. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-15-8>.
- Axel, L., and L. Dougherty. 1989. "MR Imaging of Motion with Spatial Modulation of Magnetization." *Radiology* 171 (3): 841–45. <https://doi.org/10.1148/radiology.171.3.2717762>.
- Baker, Adam R., Nancy F. Da Silva, David W. Quinn, Alison L. Harte, Domenico Pagano, Robert S. Bonser, Sudhesh Kumar, and Philip G. McTernan. 2006. "Human Epicardial Adipose Tissue Expresses a Pathogenic Profile of Adipocytokines in Patients with Cardiovascular Disease." *Cardiovascular Diabetology* 5 (1): 1.
- Batal, Omar, Paul Schoenhagen, Mingyuan Shao, Ala Eddin Ayyad, David R. Van Wagoner, Sandra S. Halliburton, Patrick J. Tchou, and Mina K. Chung. 2010. "Left Atrial Epicardial Adiposity and Atrial Fibrillation." *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 3 (3): 230–36. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.110.957241>.
- Bertaso, Angela Gallina, Daniela Bertol, Bruce Bartholow Duncan, and Murilo Foppa. 2013. "Epicardial Fat: Definition, Measurements and Systematic Review of Main Outcomes." *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 101 (1): e18–28. <https://doi.org/10.5935/abc.20130138>.
- Bollache, Emilie, Alban Redheuil, Stéphanie Clément-Guinaudeau, Carine Defrance, Ludivine Perdrix, Magalie Ladouceur, Muriel Lefort, et al. 2010. "Automated Left Ventricular Diastolic Function Evaluation from Phase-Contrast Cardiovascular Magnetic Resonance and Comparison with Doppler Echocardiography." *J Cardiovasc Magn Reson* 12: 63.
- Brinkley, T E, X Leng, H L Chughtai, B J Nicklas, S B Kritchevsky, J Ding, D W Kitzman, and W G Hundley. 2014. "Periaortic Fat and Cardiovascular Risk: A Comparison of High-Risk Older Adults and Age-Matched Healthy Controls." *International Journal of Obesity* 38 (11): 1397–1402. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.29>.
- Britton, Kathryn A., and Caroline S. Fox. 2011. "Ectopic Fat Depots and Cardiovascular Disease." *Circulation* 124 (24): e837–41. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.077602>.
- Bucher, Andreas M., U. Joseph Schoepf, Aleksander W. Krazinski, Justin Silverman, James V. Spearman, Carlo N. De Cecco, Felix G. Meinel, Thomas J. Vogl, and Lucas L. Geyer. 2015. "Influence of Technical Parameters on

- Epicardial Fat Volume Quantification at Cardiac CT." *European Journal of Radiology* 84 (6): 1062–67. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.03.018>.
- Buss, Sebastian J., K. Breuninger, S. Lehrke, A. Voss, C. Galuschky, D. Lossnitzer, F. Andre, et al. 2015. "Assessment of Myocardial Deformation with Cardiac Magnetic Resonance Strain Imaging Improves Risk Stratification in Patients with Dilated Cardiomyopathy." *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 16 (3): 307–15. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu181>.
- Cameli, Matteo, Matteo Lisi, Francesca Maria Righini, Alberto Massoni, Benedetta Maria Natali, Marta Focardi, Damiana Tacchini, et al. 2013. "Usefulness of Atrial Deformation Analysis to Predict Left Atrial Fibrosis and Endocardial Thickness in Patients Undergoing Mitral Valve Operations for Severe Mitral Regurgitation Secondary to Mitral Valve Prolapse." *The American Journal of Cardiology* 111 (4): 595–601. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.10.049>.
- Canpolat, Uğur, Kudret Aytemir, Hikmet Yorgun, Serkan Asil, Muhammed Dural, and Necla Özer. 2016. "The Impact of Echocardiographic Epicardial Fat Thickness on Outcomes of Cryoballoon-Based Atrial Fibrillation Ablation." *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)* 33 (6): 821–29. <https://doi.org/10.1111/echo.13193>.
- Carasso, Shemy, Oved Cohen, Diab Mutlak, Zvi Adler, Jonathan Lessick, Doron Aronson, Shimon A. Reisner, Harry Rakowski, Gil Bolotin, and Yoram Agmon. 2011. "Relation of Myocardial Mechanics in Severe Aortic Stenosis to Left Ventricular Ejection Fraction and Response to Aortic Valve Replacement." *The American Journal of Cardiology* 107 (7): 1052–57. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.11.032>.
- Cheng, K.-H., C.-S. Chu, K.-T. Lee, T.-H. Lin, C.-C. Hsieh, C.-C. Chiu, W.-C. Voon, S.-H. Sheu, and W.-T. Lai. 2008. "Adipocytokines and Proinflammatory Mediators from Abdominal and Epicardial Adipose Tissue in Patients with Coronary Artery Disease." *International Journal of Obesity (2005)* 32 (2): 268–74. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803726>.
- Cheng, S., V. R.S. Fernandes, D. A. Bluemke, R. L. McClelland, R. A. Kronmal, and J. A.C. Lima. 2009. "Age-Related Left Ventricular Remodeling and Associated Risk for Cardiovascular Outcomes: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis." *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2 (3): 191–98. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.108.819938>.
- Cheng, Susan, Martin G. Larson, Elizabeth L. McCabe, Ewa Osypiuk, Birgitta T. Lehman, Plamen Stanchev, Jayashri Aragam, Emelia J. Benjamin, Scott D. Solomon, and Ramachandran S. Vasan. 2013. "Reproducibility of Speckle-Tracking Based Strain Measures of Left Ventricular Function in a Community-Based Study." *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography* 26 (11). <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.07.002>.
- Cherian, Sam, Gary D. Lopaschuk, and Eugenia Carvalho. 2012. "Cellular Cross-Talk between Epicardial Adipose Tissue and Myocardium in Relation to the Pathogenesis of Cardiovascular Disease." *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 303 (8): E937–949. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00061.2012>.
- Chirinos, Julio A., Timothy S. Phan, Amer A. Syed, Zeba Hashmath, Harry G. Oldland, Maheswara R. Koppula, Ali Tariq, et al. 2017. "Late Systolic Myocardial Loading Is Associated With Left Atrial Dysfunction in Hypertension." *Circulation. Cardiovascular Imaging* 10 (6): e006023. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.006023>.
- Cho, Goo-Yeong, Thomas H. Marwick, Hyun-Sook Kim, Min-Kyu Kim, Kyung-Soon Hong, and Dong-Jin Oh. 2009. "Global 2-Dimensional Strain as a New Prognosticator in Patients with Heart Failure." *Journal of the American College of Cardiology* 54 (7): 618–24. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.061>.
- Christensen, G. E., and H. J. Johnson. 2001. "Consistent Image Registration." *IEEE Transactions on Medical Imaging* 20 (7): 568–82. <https://doi.org/10.1109/42.932742>.
- Claus, Piet, Alaa Mabrouk Salem Omar, Gianni Pedrizzetti, Partho P. Sengupta, and Eike Nagel. 2015. "Tissue Tracking Technology for Assessing Cardiac Mechanics: Principles, Normal Values, and Clinical Applications." *JACC: Cardiovascular Imaging* 8 (12): 1444–60. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.11.001>.
- Collier, Patrick, Dermot Phelan, and Allan Klein. 2017. "A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography." *Journal of the American College of Cardiology* 69 (8): 1043–56. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.012>.
- Cornier, M.-A., J.-P. Despres, N. Davis, D. A. Grossniklaus, S. Klein, B. Lamarche, F. Lopez-Jimenez, et al. 2011. "Assessing Adiposity: A Scientific Statement From the American Heart Association." *Circulation* 124 (18): 1996–2019. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318233bc6a>.
- De Laroche, Elianne, Julie Côté, Guillaume Gilbert, Karine Bibeau, Marie-Kristelle Ross, Véronique Dion-Roy, Philippe Pibarot, Jean-Pierre Després, and Éric Larose. 2014. "Visceral/Epicardial Adiposity in Nonobese and Apparently Healthy Young Adults: Association with the Cardiometabolic Profile." *Atherosclerosis* 234 (1): 23–29. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.053>.
- Després, Jean-Pierre. 2012. "Body Fat Distribution and Risk of Cardiovascular Disease An Update." *Circulation* 126 (10): 1301–13. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067264>.
- Després, Jean-Pierre, and Isabelle Lemieux. 2006. "Abdominal Obesity and Metabolic Syndrome." *Nature* 444 (7121): 881–87. <https://doi.org/10.1038/nature05488>.

1.5 LIENS ENTRE FONCTION CARDIAQUE ET COMPOSITION TISSULAIRE

- Dey, Damini, Amit Ramesh, Piotr J. Slomka, Ryo Nakazato, Victor Y. Cheng, Guido Germano, and Daniel S. Berman. 2010. "Automated Algorithm for Atlas-Based Segmentation of the Heart and Pericardium from Non-Contrast CT." In , edited by Benoit M. Dawant and David R. Haynor, 762337. <https://doi.org/10.1117/12.844810>.
- Ding, Jingzhong, Stephen B. Kritchevsky, Tamara B. Harris, Gregory L. Burke, Robert C. Detrano, Moyses Szklo, J. Jeffrey Carr, and Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. 2008. "The Association of Pericardial Fat With Calcified Coronary Plaque." *Obesity* 16 (8): 1914–19. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.278>.
- Ding, Jingzhong, Stephen B. Kritchevsky, Fang-Chi Hsu, Tamara B. Harris, Gregory L. Burke, Robert C. Detrano, Moyses Szklo, et al. 2008. "Association between Non-Subcutaneous Adiposity and Calcified Coronary Plaque: A Substudy of the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis." *The American Journal of Clinical Nutrition* 88 (3): 645–50.
- Doesch, Christina, Dariusch Haghi, Stephan Flüchter, Tim Suselbeck, Stefan O. Schoenberg, Henrik Michaely, Martin Borggreffe, and Theano Papavassiliu. 2010. "Epicardial Adipose Tissue in Patients with Heart Failure." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 12 (1): 40. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-12-40>.
- Dutour, Anne, Vincent Achard, Henrike Sell, Nadia Naour, Frederic Collart, Benedicte Gaborit, Alina Silaghi, et al. 2010. "Secretory Type II Phospholipase A2 Is Produced and Secreted by Epicardial Adipose Tissue and Overexpressed in Patients with Coronary Artery Disease." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 95 (2): 963–67. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1222>.
- Everdingen, Wouter M. van, Marie-Louise Paiman, Caroline J.M. van Deursen, Maarten J. Cramer, Kevin Vernooy, Tammo Delhaas, and Frits W. Prinzen. 2015. "Comparison of Septal Strain Patterns in Dyssynchronous Heart Failure between Speckle Tracking Echocardiography Vendor Systems." *Journal of Electrocardiology* 48 (4): 609–16. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2014.12.021>.
- Fain, J. N., H. S. Sacks, B. Buehrer, S. W. Bahouth, E. Garrett, R. Y. Wolf, R. A. Carter, D. S. Tichansky, and A. K. Madan. 2008. "Identification of Omentin mRNA in Human Epicardial Adipose Tissue: Comparison to Omentin in Subcutaneous, Internal Mammary Artery Periadventitial and Visceral Abdominal Depots." *International Journal of Obesity (2005)* 32 (5): 810–15. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803790>.
- Faller, Kiterie M. E., Craig A. Lygate, Stefan Neubauer, and Jürgen E. Schneider. 2013. "1H-MR Spectroscopy for Analysis of Cardiac Lipid and Creatine Metabolism." *Heart Failure Reviews* 18 (5): 657–68. <https://doi.org/10.1007/s10741-012-9341-z>.
- Fayad, Z. A., V. A. Ferrari, D. L. Kraitchman, A. A. Young, H. I. Palevsky, D. C. Bloomgarden, and L. Axel. 1998. "Right Ventricular Regional Function Using MR Tagging: Normals versus Chronic Pulmonary Hypertension." *Magnetic Resonance in Medicine* 39 (1): 116–23.
- Feng, Li, Robert Donnino, James Babb, Leon Axel, and Daniel Kim. 2009. "Numerical and In Vivo Validation of Fast Cine DENSE MRI for Quantification of Regional Cardiac Function." *Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 62 (3): 682–90. <https://doi.org/10.1002/mrm.22045>.
- Fernandes, Verônica Rolim S., Thor Edvardsen, Boaz D. Rosen, Benilton Carvalho, Orlando Campos, Marco A. S. Cordeiro, Richard Kronmal, David A. Bluemke, and João A. C. Lima. 2007. "The Influence of Left Ventricular Size and Global Function on Regional Myocardial Contraction and Relaxation in an Adult Population Free of Cardiovascular Disease: A Tagged CMR Study of the MESA Cohort." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance: Official Journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 9 (6): 921–30. <https://doi.org/10.1080/10976640701693824>.
- Fischer, S. E., G. C. McKinnon, S. E. Maier, and P. Boesiger. 1993. "Improved Myocardial Tagging Contrast." *Magnetic Resonance in Medicine* 30 (2): 191–200.
- Flüchter, Stephan, Dariush Haghi, Dietmar Dinter, Wolf Heberlein, Harald P. Kühl, Wolfgang Neff, Tim Sueselbeck, Martin Borggreffe, and Theano Papavassiliu. 2007. "Volumetric Assessment of Epicardial Adipose Tissue With Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging." *Obesity* 15 (4): 870–78. <https://doi.org/10.1038/oby.2007.591>.
- Gaborit, Bénédicte, Nicolas Venteclef, Patricia Ancel, Véronique Pelloux, Vlad Gariboldi, Pascal Leprince, Julien Amour, et al. 2015. "Human Epicardial Adipose Tissue Has a Specific Transcriptomic Signature Depending on Its Anatomical Peri-Atrial, Peri-Ventricular, or Peri-Coronary Location." *Cardiovascular Research* 108 (1): 62–73. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvv208>.
- Galic, Sandra, Jon S. Oakhill, and Gregory R. Steinberg. 2010. "Adipose Tissue as an Endocrine Organ." *Molecular and Cellular Endocrinology* 316 (2): 129–39. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.08.018>.
- Geisel, Marie Henrike, Marcus Bauer, Frauke Hennig, Barbara Hoffmann, Nils Lehmann, Stefan Möhlenkamp, Knut Kröger, et al. 2017. "Comparison of Coronary Artery Calcification, Carotid Intima-Media Thickness and Ankle-Brachial Index for Predicting 10-Year Incident Cardiovascular Events in the General Population." *European Heart Journal* 38 (23): 1815–22. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx120>.
- Goff, David C., Donald M. Lloyd-Jones, Glen Bennett, Sean Coady, Ralph B. D'Agostino, Raymond Gibbons, Philip Greenland, et al. 2014. "2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the

- American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines." *Circulation* 129 (25 suppl 2): S49–73. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437741.48606.98>.
- Goldfarb, James W., Sheeba Arnold, Marguerite Roth, and Jing Han. 2007. "T1-Weighted Magnetic Resonance Imaging Shows Fatty Deposition after Myocardial Infarction." *Magnetic Resonance in Medicine* 57 (5): 828–34. <https://doi.org/10.1002/mrm.21207>.
- Granér, Marit, Kristofer Nyman, Reijo Siren, Markku O. Pentikäinen, Jesper Lundbom, Antti Hakkarainen, Kirsi Lauerma, Nina Lundbom, Markku S. Nieminen, and Marja-Riitta Taskinen. 2015. "Ectopic Fat Depots and Left Ventricular Function in Nondiabetic Men With Nonalcoholic Fatty Liver Disease." *Circulation: Cardiovascular Imaging* 8 (1): e001979. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.114.001979>.
- Granér, Marit, Reijo Siren, Kristofer Nyman, Jesper Lundbom, Antti Hakkarainen, Markku O. Pentikäinen, Kirsi Lauerma, et al. 2013. "Cardiac Steatosis Associates With Visceral Obesity in Nondiabetic Obese Men." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 98 (3): 1189–97. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3190>.
- Greulich, Sabrina, Daniella Herzfeld de Wiza, Sebastian Preilowski, Zhaoping Ding, Heidi Mueller, Dominique Langin, Kornelia Jaquet, D. Margriet Ouwens, and Juergen Eckel. 2011. "Secretory Products of Guinea Pig Epicardial Fat Induce Insulin Resistance and Impair Primary Adult Rat Cardiomyocyte Function." *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 15 (11): 2399–2410. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01232.x>.
- Guauque-Olarte, Sandra, Nathalie Gaudreault, Marie-Ève Piché, Dominique Fournier, Pascale Mauriège, Patrick Mathieu, and Yohan Bossé. 2011. "The Transcriptome of Human Epicardial, Mediastinal and Subcutaneous Adipose Tissues in Men with Coronary Artery Disease." *PloS One* 6 (5): e19908. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019908>.
- Guetter, Christoph, Hui Xue, Christophe Chefd'Hotel, and Jens Guehring. 2011. "Efficient Symmetric and Inverse-Consistent Deformable Registration through Interleaved Optimization." In *Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2011 IEEE International Symposium On*, 590–593. IEEE. <http://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/5872476/>.
- Habibi, M., J. A. C. Lima, I. M. Khurram, S. L. Zimmerman, V. Zipunnikov, K. Fukumoto, D. Spragg, et al. 2015. "Association of Left Atrial Function and Left Atrial Enhancement in Patients With Atrial Fibrillation: Cardiac Magnetic Resonance Study." *Circulation: Cardiovascular Imaging* 8 (2): e002769–e002769. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.114.002769>.
- Habibi, Mohammadali, Harjit Chahal, Anders Opdahl, Ola Gjesdal, Thomas M. Helle-Valle, Susan R. Heckbert, Robyn McClelland, et al. 2014. "Association of CMR-Measured LA Function With Heart Failure Development: Results From the MESA Study." *JACC: Cardiovascular Imaging* 7 (6): 570–79. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.01.016>.
- Hachiya, Kenta, Hidekatsu Fukuta, Kazuaki Wakami, Toshihiko Goto, Tomomitsu Tani, and Nobuyuki Ohte. 2014. "Relation of Epicardial Fat to Central Aortic Pressure and Left Ventricular Diastolic Function in Patients with Known or Suspected Coronary Artery Disease." *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 30 (7): 1393–98. <https://doi.org/10.1007/s10554-014-0472-2>.
- Haggerty, Christopher M, Sage P Kramer, Cassi M Binkley, David K Powell, Andrea C Mattingly, Richard Charnigo, Frederick H Epstein, and Brandon K Fornwalt. 2013. "Reproducibility of Cine Displacement Encoding with Stimulated Echoes (DENSE) Cardiovascular Magnetic Resonance for Measuring Left Ventricular Strains, Torsion, and Synchrony in Mice." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 15 (1): 71. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-15-71>.
- Harada, Ken, Tetsuya Amano, Tadayuki Uetani, Yoshiyuki Tokuda, Katsuhide Kitagawa, Yusaku Shimbo, Ayako Kunimura, et al. 2011. "Cardiac 64-Multislice Computed Tomography Reveals Increased Epicardial Fat Volume in Patients with Acute Coronary Syndrome." *The American Journal of Cardiology* 108 (8): 1119–23. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.06.012>.
- Hatem, Stéphane N., Alban Redheuil, and Estelle Gandjbakhch. 2016. "Cardiac Adipose Tissue and Atrial Fibrillation: The Perils of Adiposity." *Cardiovascular Research* 109 (4): 502–9. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw001>.
- Hatem, Stéphane N., and Prashanthan Sanders. 2014. "Epicardial Adipose Tissue and Atrial Fibrillation." *Cardiovascular Research* 102 (2): 205–13. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu045>.
- Helle-Valle, Thomas M., Wen-Chung Yu, Verônica R. S. Fernandes, Boaz D. Rosen, and João A. C. Lima. 2010. "Usefulness of Radial Strain Mapping by Multidetector Computer Tomography to Quantify Regional Myocardial Function in Patients With Healed Myocardial Infarction." *The American Journal of Cardiology* 106 (4): 483–91. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.03.063>.
- Hor, Kan N., Rolf Baumann, Gianni Pedrizzetti, Gianni Tonti, William M. Gottliebson, Michael Taylor, Woodrow Benson, and Wojciech Mazur. 2011. "Magnetic Resonance Derived Myocardial Strain Assessment Using Feature Tracking." *Journal of Visualized Experiments: JoVE*, no. 48. <https://doi.org/10.3791/2356>.
- Hor, Kan N., William M. Gottliebson, Christopher Carson, Erin Wash, James Cnota, Robert Fleck, Janaka Wansapura, et al. 2010. "Comparison of Magnetic Resonance Feature Tracking for Strain Calculation With Harmonic Phase Imaging Analysis." *JACC: Cardiovascular Imaging* 3 (2): 144–51. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.11.006>.

1.5 LIENS ENTRE FONCTION CARDIAQUE ET COMPOSITION TISSULAIRE

- Huang, Jun, Zi-Ning Yan, Yi-Fei Rui, Li Fan, Dan Shen, and Dong-Liang Chen. 2017. "Assessment of Left Atrial Function in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy Using Two-Dimensional Strain: A Comparison with Volume-Derived Values." *Minerva Cardioangiologica*, July. <https://doi.org/10.23736/S0026-4725.17.04394-8>.
- Iacobellis, G., Cira Rosaria Tiziana di Gioia, C. R. Tiziana di Gioia, D. Cotesta, L. Petramala, C. Travaglini, V. De Santis, D. Vitale, L. Tritapepe, and C. Letizia. 2009. "Epicardial Adipose Tissue Adiponectin Expression Is Related to Intracoronary Adiponectin Levels." *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Metabolisme* 41 (3): 227–31. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1100412>.
- Iacobellis, Gianluca, Filippo Assael, Maria Cristina Ribaldo, Alessandra Zappaterreno, Giuseppe Alessi, Umberto Di Mario, and Frida Leonetti. 2003. "Epicardial Fat from Echocardiography: A New Method for Visceral Adipose Tissue Prediction." *Obesity Research* 11 (2): 304–10. <https://doi.org/10.1038/oby.2003.45>.
- Iacobellis, Gianluca, and Antonio C. Bianco. 2011. "Epicardial Adipose Tissue: Emerging Physiological, Pathophysiological and Clinical Features." *Trends in Endocrinology & Metabolism* 22 (11): 450–57. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.07.003>.
- Iacobellis, Gianluca, Daniela Pistilli, Marco Gucciardo, Frida Leonetti, Fabio Miraldi, Gianluca Brancaccio, Pietro Gallo, and Cira Rosaria Tiziana di Gioia. 2005. "Adiponectin Expression in Human Epicardial Adipose Tissue in Vivo Is Lower in Patients with Coronary Artery Disease." *Cytokine* 29 (6): 251–55. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2004.11.002>.
- Iacobellis, Gianluca, Maria Cristina Ribaldo, Alessandra Zappaterreno, Concetta Valeria Iannucci, and Frida Leonetti. 2004. "Relation between Epicardial Adipose Tissue and Left Ventricular Mass." *The American Journal of Cardiology* 94 (8): 1084–87. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.06.075>.
- Iacobellis, Gianluca, and Howard J. Willens. 2009. "Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications." *Journal of the American Society of Echocardiography* 22 (12): 1311–19. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2009.10.013>.
- Iacobellis, Gianluca, Howard J. Willens, Giuseppe Barbaro, and Arya M. Sharma. 2008. "Threshold Values of High-Risk Echocardiographic Epicardial Fat Thickness." *Obesity (Silver Spring, Md.)* 16 (4): 887–92. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.6>.
- Iglesias, María J., Sonia Eiras, Roberto Piñeiro, Diego López-Otero, Rosalía Gallego, Angel L. Fernández, Francisca Lago, and José R. González-Juanatey. 2006. "[Gender differences in adiponectin and leptin expression in epicardial and subcutaneous adipose tissue. Findings in patients undergoing cardiac surgery]." *Revista Espanola De Cardiologia* 59 (12): 1252–60.
- Imai, Masamichi, Bharath Ambale Venkatesh, Sanaz Samiei, Sirisha Donekal, Mohammadali Habibi, Anderson C. Armstrong, Susan R. Heckbert, Colin O. Wu, David A. Bluemke, and João A. C. Lima. 2014. "Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: Association between Left Atrial Function Using Tissue Tracking from Cine MR Imaging and Myocardial Fibrosis." *Radiology* 273 (3): 703–13. <https://doi.org/10.1148/radiol.14131971>.
- Introduction to CT Physics*. n.d. Vol. Ebook 940. Elsevier health. Accessed September 26, 2007. <https://web.archive.org/web/20070926231241/http://www.intl.elsevierhealth.com/e-books/pdf/940.pdf>.
- Isla, Leopoldo Pérez de, David Vivas Balcones, Covadonga Fernández-Golfin, Pedro Marcos-Alberca, Carlos Almería, José Luis Rodrigo, Carlos Macaya, and Jose Zamorano. 2009. "Three-Dimensional-Wall Motion Tracking: A New and Faster Tool for Myocardial Strain Assessment: Comparison With Two-Dimensional-Wall Motion Tracking." *Journal of the American Society of Echocardiography* 22 (4): 325–30. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2009.01.001>.
- Jeung, Mi-Young, Philippe Germain, Pierre Croisille, Soraya El ghannudi, Catherine Roy, and Afshin Gangi. 2012. "Myocardial Tagging with MR Imaging: Overview of Normal and Pathologic Findings." *RadioGraphics* 32 (5): 1381–98. <https://doi.org/10.1148/rg.325115098>.
- Jolly, Marie-Pierre, Christoph Guetter, and Jens Guehring. 2010. "Cardiac Segmentation in MR Cine Data Using Inverse Consistent Deformable Registration." In *Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2010 IEEE International Symposium On*, 484–487. IEEE. <http://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/5490305/>.
- Kachenoura, N, A Delouche, C Ruiz Dominguez, O Nardi, F Frouin, and B Diebold. 2010. "An Automated Four-Point Scale Scoring of Segmental Wall Motion in Echocardiography Using Quantified Parametric Images." *Physics in Medicine and Biology* 55 (19): 5753–66. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/19/009>.
- Kaku, Kyoko, Masaaki Takeuchi, Wendy Tsang, Kiyohito Takigiku, Satoshi Yasukochi, Amit R. Patel, Victor Mor-Avi, Roberto M. Lang, and Yutaka Otsuji. 2014. "Age-Related Normal Range of Left Ventricular Strain and Torsion Using Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography." *Journal of the American Society of Echocardiography* 27 (1): 55–64. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.10.002>.
- Kalam, Kashif, Petr Otahal, and Thomas H. Marwick. 2014. "Prognostic Implications of Global LV Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Global Longitudinal Strain and Ejection Fraction." *Heart* 100 (21): 1673–80. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305538>.
- Kanazawa, Hisanori, Hiroshige Yamabe, Koji Enomoto, Junjiroh Koyama, Kenji Morihisa, Tadashi Hoshiyama, Kunihiko Matsui, and Hisao Ogawa. 2014. "Importance of Pericardial Fat in the Formation of Complex Fractionated

- Atrial Electrogram Region in Atrial Fibrillation." *International Journal of Cardiology* 174 (3): 557–64. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.135>.
- Karastergiou, Kalypso, Ian Evans, Nicola Ogston, Nazar Miheisi, Devaki Nair, Juan-Carlos Kaski, Marjan Jahangiri, and Vidya Mohamed-Ali. 2010. "Epicardial Adipokines in Obesity and Coronary Artery Disease Induce Atherogenic Changes in Monocytes and Endothelial Cells." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 30 (7): 1340–46. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.204719>.
- Kawel-Boehm, Nadine, Alicia Maceira, Emanuela R Valsangiacomo-Buechel, Jens Vogel-Claussen, Evrim B Turkbey, Rupert Williams, Sven Plein, Michael Tee, John Eng, and David A Bluemke. 2015. "Normal Values for Cardiovascular Magnetic Resonance in Adults and Children." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 17 (1). <https://doi.org/10.1186/s12968-015-0111-7>.
- Kellman, Peter, Diego Hernando, and Andrew E. Arai. 2010. "Myocardial Fat Imaging." *Current Cardiovascular Imaging Reports* 3 (2): 83–91. <https://doi.org/10.1007/s12410-010-9012-1>.
- Kempny, Aleksander, Rodrigo Fernández-Jiménez, Stefan Orwat, Pia Schuler, Alexander C. Bunck, David Maintz, Helmut Baumgartner, and Gerhard-Paul Diller. 2012. "Quantification of Biventricular Myocardial Function Using Cardiac Magnetic Resonance Feature Tracking, Endocardial Border Delineation and Echocardiographic Speckle Tracking in Patients with Repaired Tetralogy of Fallot and Healthy Controls." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance: Official Journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 14 (May): 32. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-14-32>.
- Khan, Jamal N., Anvesha Singh, Sheraz A. Nazir, Prathap Kanagala, Anthony H. Gershlick, and Gerry P. McCann. 2015. "Comparison of Cardiovascular Magnetic Resonance Feature Tracking and Tagging for the Assessment of Left Ventricular Systolic Strain in Acute Myocardial Infarction." *European Journal of Radiology* 84 (5): 840–48. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.02.002>.
- Kim, Daniel, and Peter Kellman. 2007. "Improved Cine Displacement-Encoded MRI Using Balanced Steady-State Free Precession and Time-Adaptive Sensitivity Encoding Parallel Imaging at 3 T." *NMR in Biomedicine* 20 (6): 591–601. <https://doi.org/10.1002/nbm.1126>.
- Kocyigit, Duygu, Kadri Murat Gurses, Muhammed Ulvi Yalcin, Gamze Turk, Banu Evranos, Hikmet Yorgun, Mehmet Levent Sahiner, et al. 2015. "Periatrial Epicardial Adipose Tissue Thickness Is an Independent Predictor of Atrial Fibrillation Recurrence after Cryoballoon-Based Pulmonary Vein Isolation." *Journal of Cardiovascular Computed Tomography* 9 (4): 295–302. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2015.03.011>.
- Konishi, Masaaki, Seigo Sugiyama, Koichi Sugamura, Toshimitsu Nozaki, Junichi Matsubara, Eiichi Akiyama, Daisuke Utsunomiya, et al. 2012. "Accumulation of Pericardial Fat Correlates with Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Normal Ejection Fraction." *Journal of Cardiology* 59 (3): 344–51. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2012.01.006>.
- Korosoglou, Grigorios, Amr A. Youssef, Kenneth C. Bilchick, El-Sayed Ibrahim, Albert C. Lardo, Shenghan Lai, and Nael F. Osman. 2008. "Real-Time Fast Strain-Encoded Magnetic Resonance Imaging to Evaluate Regional Myocardial Function at 3.0 Tesla: Comparison to Conventional Tagging." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 27 (5): 1012–18. <https://doi.org/10.1002/jmri.21315>.
- Kowallick, Johannes Tammo, Shelby Kutty, Frank Edelmann, Amedeo Chiribiri, Adriana Villa, Michael Steinmetz, Jan Martin Sohns, et al. 2014. "Quantification of Left Atrial Strain and Strain Rate Using Cardiovascular Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking: A Feasibility Study." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance: Official Journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 16 (August): 60. <https://doi.org/10.1186/s12968-014-0060-6>.
- Kraigher-Krainer, Elisabeth, Amil M. Shah, Deepak K. Gupta, Angela Santos, Brian Claggett, Burkert Pieske, Michael R. Zile, et al. 2014. "Impaired Systolic Function by Strain Imaging in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction." *Journal of the American College of Cardiology* 63 (5): 447–56. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.052>.
- Kutty, Shelby, Sheela Rangamani, Jeeva Venkataraman, Ling Li, Andreas Schuster, Scott E. Fletcher, David A. Danford, and Philipp Beerbaum. 2013. "Reduced Global Longitudinal and Radial Strain with Normal Left Ventricular Ejection Fraction Late after Effective Repair of Aortic Coarctation: A CMR Feature Tracking Study." *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 29 (1): 141–50. <https://doi.org/10.1007/s10554-012-0061-1>.
- Lai, Yau-Huei, Kuo-Tzu Sung, Chung-Lieh Hung, and Jen-Yuan Kuo. 2014. "Effects of Obesity and Adiposity on Cardiac Mechanical Properties." *Journal of Cardiology and Therapy* 1 (8): 176–80.
- Lang, Roberto M., Luigi P. Badano, Victor Mor-Avi, Jonathan Afilalo, Anderson Armstrong, Laura Ernande, Frank A. Flachskampf, et al. 2015. "Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging." *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography* 28 (1): 1–39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.
- Langheim, Silvia, Lorella Dreas, Lorenzo Veschini, Francesco Maisano, Chiara Foglieni, Santo Ferrarello, Gianfranco Sinagra, et al. 2010. "Increased Expression and Secretion of Resistin in Epicardial Adipose Tissue of Patients

1.5 LIENS ENTRE FONCTION CARDIAQUE ET COMPOSITION TISSULAIRE

- with Acute Coronary Syndrome.” *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 298 (3): H746-753. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00617.2009>.
- Lapinskas, Tomas, Bernhard Schnackenburg, Marc Kouwenhoven, Rolf Gebker, Alexander Berger, Remigijus Zaliunas, Burkert Pieske, and Sebastian Kelle. 2017. “Fatty Metaplasia Quantification and Impact on Regional Myocardial Function as Assessed by Advanced Cardiac MR Imaging.” *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, June, 1–11. <https://doi.org/10.1007/s10334-017-0639-7>.
- Leal, J. 2006. “Economic Burden of Cardiovascular Diseases in the Enlarged European Union.” *European Heart Journal* 27 (13): 1610–19. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi733>.
- Leitman, Marina, Peter Lysyansky, Stanislav Sidenko, Vladimir Shir, Eli Peleg, Michal Binenbaum, Edo Kaluski, Ricardo Krakover, and Zvi Vered. 2004. “Two-Dimensional Strain—a Novel Software for Real-Time Quantitative Echocardiographic Assessment of Myocardial Function.” *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography* 17 (10): 1021–29. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2004.06.019>.
- Li, F. Y. L., K. K. Y. Cheng, K. S. L. Lam, P. M. Vanhoutte, and A. Xu. 2011. “Cross-Talk between Adipose Tissue and Vasculature: Role of Adiponectin: Protection of Vasculature by Adiponectin.” *Acta Physiologica* 203 (1): 167–80. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2010.02216.x>.
- Lin, Yung-Kuo, Yi-Jen Chen, and Shih-Ann Chen. 2010. “Potential Atrial Arrhythmogenicity of Adipocytes: Implications for the Genesis of Atrial Fibrillation.” *Medical Hypotheses* 74 (6): 1026–29. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2010.01.004>.
- Lisi, M., M. Y. Henein, M. Cameli, P. Ballo, R. Reccia, E. Bennati, M. Chiavarelli, M. Maccherini, and S. Mondillo. 2013. “Severity of Aortic Stenosis Predicts Early Post-Operative Normalization of Left Atrial Size and Function Detected by Myocardial Strain.” *International Journal of Cardiology* 167 (4): 1450–55. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.04.057>.
- Liu, Chia-Ying, Alban Redheuil, Ronald Ouwerkerk, Joao A. C. Lima, and David A. Bluemke. 2010. “Myocardial Fat Quantification in Humans: Evaluation by Two-Point Water-Fat Imaging and Localized Proton Spectroscopy.” *Magnetic Resonance in Medicine* 63 (4): 892–901. <https://doi.org/10.1002/mrm.22289>.
- Lu, Jimmy C., Maryam Ghadimi Mahani, Prachi P. Agarwal, Timothy B. Cotts, and Adam L. Dorfman. 2013. “Usefulness of Right Ventricular Free Wall Strain to Predict Quality of Life in ‘Repaired’ Tetralogy of Fallot.” *The American Journal of Cardiology* 111 (11): 1644–49. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.01.336>.
- Lu, Minjie, Shihua Zhao, Shiliang Jiang, Gang Yin, Cheng Wang, Yan Zhang, Qiong Liu, et al. 2013. “Fat Deposition in Dilated Cardiomyopathy Assessed by CMR.” *JACC: Cardiovascular Imaging* 6 (8): 889–98. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.04.010>.
- Madueme, Peace C., Wojciech Mazur, Kan N. Hor, Joshua T. Germann, John L. Jefferies, and Michael D. Taylor. 2014. “Comparison of Area-Length Method by Echocardiography versus Full-Volume Quantification by Cardiac Magnetic Resonance Imaging for the Assessment of Left Atrial Volumes in Children, Adolescents, and Young Adults.” *Pediatric Cardiology* 35 (4): 645–51. <https://doi.org/10.1007/s00246-013-0833-y>.
- Mahabadi, Amir A., Nils Lehmann, Hagen Kälsch, Tim Robens, Marcus Bauer, Iryna Dykun, Thomas Budde, et al. 2014. “Association of Epicardial Adipose Tissue With Progression of Coronary Artery Calcification Is More Pronounced in the Early Phase of Atherosclerosis.” *JACC: Cardiovascular Imaging* 7 (9): 909–16. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.07.002>.
- Mahajan, Rajiv, Dennis H. Lau, Anthony G. Brooks, Nicholas J. Shipp, Jim Manavis, John P. M. Wood, John W. Finnie, et al. 2015. “Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity.” *Journal of the American College of Cardiology* 66 (1): 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.058>.
- Mangion, Kenneth, Guillaume Clerfond, Christie McComb, David Carrick, Samuli M. Rauhalampi, John McClure, David S. Corcoran, et al. 2016. “Myocardial Strain in Healthy Adults across a Broad Age Range as Revealed by Cardiac Magnetic Resonance Imaging at 1.5 and 3.0T: Associations of Myocardial Strain with Myocardial Region, Age, and Sex.” *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 44 (5): 1197–1205. <https://doi.org/10.1002/jmri.25280>.
- Marchington, Jacqueline M., Christine A. Mattacks, and Caroline M. Pond. 1989. “Adipose Tissue in the Mammalian Heart and Pericardium: Structure, Foetal Development and Biochemical Properties.” *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry* 94 (2): 225–32. [https://doi.org/10.1016/0305-0491\(89\)90337-4](https://doi.org/10.1016/0305-0491(89)90337-4).
- Masuda, Masaharu, Hiroya Mizuno, Yukihiro Enchi, Hitoshi Minamiguchi, Shozo Konishi, Tomohito Ohtani, Osamu Yamaguchi, Yuji Okuyama, Shinsuke Nanto, and Yasushi Sakata. 2015. “Abundant Epicardial Adipose Tissue Surrounding the Left Atrium Predicts Early Rather than Late Recurrence of Atrial Fibrillation after Catheter Ablation.” *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology: An International Journal of Arrhythmias and Pacing* 44 (1): 31–37. <https://doi.org/10.1007/s10840-015-0031-3>.

- Mazurek, Tomasz, LiFeng Zhang, Andrew Zalewski, John D. Mannion, James T. Diehl, Hwya Arafat, Lea Sarov-Blat, et al. 2003. "Human Epicardial Adipose Tissue Is a Source of Inflammatory Mediators." *Circulation* 108 (20): 2460–66. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000099542.57313.C5>.
- Miao, Cuilian, Shaoguang Chen, Jingzhong Ding, Kiang Liu, Debiao Li, Robson Macedo, Shenghan Lai, et al. 2011. "The Association of Pericardial Fat with Coronary Artery Plaque Index at MR Imaging: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)." *Radiology* 261 (1): 109–15. <https://doi.org/10.1148/radiol.11110346>.
- Moody, William E., Robin J. Taylor, Nicola C. Edwards, Colin D. Chue, Fraz Umar, Tiffany J. Taylor, Charles J. Ferro, et al. 2015. "Comparison of Magnetic Resonance Feature Tracking for Systolic and Diastolic Strain and Strain Rate Calculation with Spatial Modulation of Magnetization Imaging Analysis." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 41 (4): 1000–1012. <https://doi.org/10.1002/jmri.24623>.
- Mor-Avi, V., R. M. Lang, L. P. Badano, M. Belohlavek, N. M. Cardim, G. Derumeaux, M. Galderisi, et al. 2011. "Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography." *European Journal of Echocardiography* 12 (3): 167–205. <https://doi.org/10.1093/ejehocard/jer021>.
- Morton, Geraint, Andreas Schuster, Roy Jogiya, Shelby Kutty, Philipp Beerbaum, and Eike Nagel. 2012. "Inter-Study Reproducibility of Cardiovascular Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance: Official Journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 14 (June): 43. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-14-43>.
- Nagashima, Koichi, Yasuo Okumura, Ichiro Watanabe, Toshiko Nakai, Kimie Ohkubo, Tatsuya Kofune, Masayoshi Kofune, Hiroaki Mano, Kazumasa Sonoda, and Atsushi Hirayama. 2011. "Association Between Epicardial Adipose Tissue Volumes on 3-Dimensional Reconstructed CT Images and Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation." *Circulation Journal* 75 (11): 2559–65. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-11-0554>.
- Nakahara, Shiro, Yuichi Hori, Sayuki Kobayashi, Yoshihiko Sakai, Isao Taguchi, Kan Takayanagi, Koichi Nagashima, et al. 2014. "Epicardial Adipose Tissue-Based Defragmentation Approach to Persistent Atrial Fibrillation: Its Impact on Complex Fractionated Electrograms and Ablation Outcome." *Heart Rhythm* 11 (8): 1343–51. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.04.040>.
- Nakazato, Ryo, Ronak Rajani, Victor Y. Cheng, Haim Shmilovich, Rine Nakanishi, Yuka Otaki, Heidi Gransar, et al. 2012. "Weight Change Modulates Epicardial Fat Burden: A 4-Year Serial Study with Non-Contrast Computed Tomography." *Atherosclerosis* 220 (1): 139–44. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.10.014>.
- Negishi, Kazuaki, Tomoko Negishi, Koji Kurosawa, Krasimira Hristova, Bogdan A. Popescu, Dragos Vinereanu, Satoshi Yuda, and Thomas H. Marwick. 2015. "Practical Guidance in Echocardiographic Assessment of Global Longitudinal Strain." *JACC: Cardiovascular Imaging* 8 (4): 489–92. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.06.013>.
- Nyman, Kristofer, Marit Granér, Markku O. Pentikäinen, Jesper Lundbom, Antti Hakkarainen, Reijo Sirén, Markku S. Nieminen, Marja-Riitta Taskinen, Nina Lundbom, and Kirsi Lauerma. 2013. "Cardiac Steatosis and Left Ventricular Function in Men with Metabolic Syndrome." *J Cardiovasc Magn Reson* 15: 103.
- Obokata, Masaru, Yasufumi Nagata, Victor Chien-Chia Wu, Yuichiro Kado, Masahiko Kurabayashi, Yutaka Otsuji, and Masaaki Takeuchi. 2016. "Direct Comparison of Cardiac Magnetic Resonance Feature Tracking and 2D/3D Echocardiography Speckle Tracking for Evaluation of Global Left Ventricular Strain." *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 17 (5): 525–32. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev227>.
- Ohyama, Yoshiaki, Bharath Ambale-Venkatesh, Elzbieta Chamera, Monda L. Shehata, Celia P. Corona-Villalobos, Stefan L. Zimmerman, Paul M. Hassoun, David A. Bluemke, and Joao A. C. Lima. 2015. "Comparison of Strain Measurement from Multimodality Tissue Tracking with Strain-Encoding MRI and Harmonic Phase MRI in Pulmonary Hypertension." *International Journal of Cardiology* 182 (March): 342–48. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.01.016>.
- Ong, Kwok-Leung, Jingzhong Ding, Robyn L. McClelland, Bernard M.Y. Cheung, Michael H. Criqui, Philip J. Barter, Kerry-Anne Rye, and Matthew A. Allison. 2015a. "Relationship of Pericardial Fat with Biomarkers of Inflammation and Hemostasis, and Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis." *Atherosclerosis* 239 (2): 386–92. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.033>.
- . 2015b. "Relationship of Pericardial Fat with Lipoprotein Distribution: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis." *Atherosclerosis* 241 (2): 664–70. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.027>.
- Onishi, Toshinari, Samir K. Saha, Antonia Delgado-Montero, Daniel R. Ludwig, Tetsuari Onishi, Erik B. Schelbert, David Schwartzman, and John Gorcsan. 2015. "Global Longitudinal Strain and Global Circumferential Strain by Speckle-Tracking Echocardiography and Feature-Tracking Cardiac Magnetic Resonance Imaging: Comparison with Left Ventricular Ejection Fraction." *Journal of the American Society of Echocardiography* 28 (5): 587–96. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.11.018>.

1.5 LIENS ENTRE FONCTION CARDIAQUE ET COMPOSITION TISSULAIRE

- Osman, Nael F., William S. Kerwin, Elliot R. McVeigh, and Jerry L. Prince. 1999. "Cardiac Motion Tracking Using CINE Harmonic Phase (HARP) Magnetic Resonance Imaging." *Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine/Society of Magnetic Resonance in Medicine* 42 (6): 1048.
- Osman, Nael F., Smita Sampath, Ergin Atalar, and Jerry L. Prince. 2001. "Imaging Longitudinal Cardiac Strain on Short-Axis Images Using Strain-Encoded MRI." *Magnetic Resonance in Medicine* 46 (2): 324–34. <https://doi.org/10.1002/mrm.1195>.
- Padiyath, Asif, Paul Gribben, Joseph R. Abraham, Ling Li, Sheela Rangamani, Andreas Schuster, David A. Danford, Gianni Pedrizzetti, and Shelby Kutty. 2013. "Echocardiography and Cardiac Magnetic Resonance-Based Feature Tracking in the Assessment of Myocardial Mechanics in Tetralogy of Fallot: An Intermodality Comparison." *Echocardiography* 30 (2): 203–10. <https://doi.org/10.1111/echo.12016>.
- Payne, Gregory A., Léna Borbouse, Sajel Kumar, Zachary Neeb, Mouhamad Alloosh, Michael Sturek, and Johnathan D. Tune. 2010. "Epicardial Perivascular Adipose-Derived Leptin Exacerbates Coronary Endothelial Dysfunction in Metabolic Syndrome via a Protein Kinase C-Beta Pathway." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 30 (9): 1711–17. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.210070>.
- Perk, Gila, Paul A. Tunick, and Itzhak Kronzon. 2007. "Non-Doppler Two-Dimensional Strain Imaging by Echocardiography—From Technical Considerations to Clinical Applications." *Journal of the American Society of Echocardiography* 20 (3): 234–43. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2006.08.023>.
- Peronneau, P., M. Xhaard, B. Diebold, J. N. Fiessinger, B. Levy, and P. Bourquelot. 1976. "[Transcutaneous flowmetry using a Doppler ultrasonic velocimeter with pulsed emission. 1st clinical applications]." *La Nouvelle Presse Medicale* 5 (38): 2547.
- Peters, Dana C., James S. Duncan, Karl Grunseich, Mark A. Marieb, Daniel Cornfeld, Albert J. Sinusas, and Sudhakar Chelikani. 2016. "CMR-Verified Lower LA Strain in the Presence of Regional Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation." *JACC: Cardiovascular Imaging*, April. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.01.015>.
- Prati, Giulio, Giancarlo Vitrella, Giuseppe Allocca, Daniele Muser, Sonja Cukon Buttignoni, Gianluca Piccoli, Giorgio Morocutti, et al. 2015. "Right Ventricular Strain and Dyssynchrony Assessment in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Cardiac Magnetic Resonance Feature-Tracking Study." *Circulation. Cardiovascular Imaging* 8 (11): e003647; discussion e003647. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.003647>.
- Reisner, Shimon A., Peter Lysyansky, Yoram Agmon, Diab Mutlak, Jonathan Lessick, and Zvi Friedman. 2004. "Global Longitudinal Strain: A Novel Index of Left Ventricular Systolic Function." *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography* 17 (6): 630–33. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2004.02.011>.
- Ridker, Paul M. 2007. "Inflammatory Biomarkers and Risks of Myocardial Infarction, Stroke, Diabetes, and Total Mortality: Implications for Longevity." *Nutrition Reviews* 65 (12 Pt 2): S253–259.
- Romacho, T., M. Elsen, D. Röhrborn, and J. Eckel. 2014. "Adipose Tissue and Its Role in Organ Crosstalk." *Acta Physiologica* 210 (4): 733–53. <https://doi.org/10.1111/apha.12246>.
- Rosito, Guido A., Joseph M. Massaro, Udo Hoffmann, Frederick L. Ruberg, Amir A. Mahabadi, Ramachandran S. Vasan, Christopher J. O'Donnell, and Caroline S. Fox. 2008. "Pericardial Fat, Visceral Abdominal Fat, Cardiovascular Disease Risk Factors, and Vascular Calcification in a Community-Based Sample The Framingham Heart Study." *Circulation* 117 (5): 605–13. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743062>.
- Sacks, Harold S., John N. Fain, Paramjeet Cheema, Suleiman W. Bahouth, Edward Garrett, Rodney Y. Wolf, David Wolford, and Joseph Samaha. 2011. "Inflammatory Genes in Epicardial Fat Contiguous with Coronary Atherosclerosis in the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes: Changes Associated with Pioglitazone." *Diabetes Care* 34 (3): 730–33. <https://doi.org/10.2337/dc10-2083>.
- Sadeghpour, Anita. 2013. "Myocardial Strain and Strain Rate Imaging: Comparison between Doppler Derived Strain Imaging and Speckle Tracking Echocardiography." *Archives of Cardiovascular Imaging* 1 (1): 20–21. <https://doi.org/10.5812/acvi.12999>.
- Sarin, Sanjay, Christopher Wenger, Ajay Marwaha, Anwer Qureshi, Bernard D. M. Go, Cathleen A. Woomert, Karla Clark, Louis A. Nassef, and Jamshid Shirani. 2008. "Clinical Significance of Epicardial Fat Measured Using Cardiac Multislice Computed Tomography." *The American Journal of Cardiology* 102 (6): 767–71. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.04.058>.
- Saura, Daniel, María J. Oliva, Daniel Rodríguez, Domingo A. Pascual-Figal, Jose A. Hurtado, Eduardo Pinar, Gonzalo de la Morena, and Mariano Valdés. 2010. "Reproducibility of Echocardiographic Measurements of Epicardial Fat Thickness." *International Journal of Cardiology* 141 (3): 311–13. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.11.127>.
- Scatteia, A., A. Baritussio, and C. Bucciarelli-Ducci. 2017. "Strain Imaging Using Cardiac Magnetic Resonance." *Heart Failure Reviews*, June, 1–12. <https://doi.org/10.1007/s10741-017-9621-8>.
- Schuster, Andreas, Geraint Morton, Shazia T. Hussain, Roy Jogiya, Shelby Kutty, Kaleab N. Asress, Marcus R. Makowski, et al. 2013. "The Intra-Observer Reproducibility of Cardiovascular Magnetic Resonance Myocardial

- Feature Tracking Strain Assessment Is Independent of Field Strength.” *European Journal of Radiology* 82 (2): 296–301. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.11.012>.
- Schuster, Andreas, V.-C. Stahnke, C. Unterberg-Buchwald, J.T. Kowallick, P. Lamata, M. Steinmetz, S. Kutty, et al. 2015. “Cardiovascular Magnetic Resonance Feature-Tracking Assessment of Myocardial Mechanics: Intervendor Agreement and Considerations Regarding Reproducibility.” *Clinical Radiology* 70 (9): 989–98. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2015.05.006>.
- Seo, Yoshihiro, Tomoko Ishizu, Yoshiharu Enomoto, Haruhiko Sugimori, Masayoshi Yamamoto, Tomoko Machino, Ryo Kawamura, and Kazutaka Aonuma. 2009. “Validation of 3-Dimensional Speckle Tracking Imaging to Quantify Regional Myocardial Deformation.” *Circulation. Cardiovascular Imaging* 2 (6): 451–59. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.109.858480>.
- Sharma, A. M., and V. T. Chetty. 2005. “Obesity, Hypertension and Insulin Resistance.” *Acta Diabetologica* 42 (S1): s3–8. <https://doi.org/10.1007/s00592-005-0175-1>.
- Sicari, Rosa, Anna Maria Sironi, Roberta Petz, Francesca Frassi, Vladislav Chubuchny, Daniele De Marchi, Vincenzo Positano, Massimo Lombardi, Eugenio Picano, and Amalia Gastaldelli. 2011. “Pericardial Rather Than Epicardial Fat Is a Cardiometabolic Risk Marker: An MRI vs Echo Study.” *Journal of the American Society of Echocardiography* 24 (10): 1156–62. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2011.06.013>.
- Silaghi, Alina, Vincent Achard, Odile Paulmyer-Lacroix, Traian Scridon, Virginie Tassistro, Ileana Duncea, Karine Clément, Anne Dutour, and Michel Grino. 2007. “Expression of Adrenomedullin in Human Epicardial Adipose Tissue: Role of Coronary Status.” *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 293 (5): E1443–1450. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00273.2007>.
- Silva, Ricella Maria Souza da, and Roberto José Vieira de Mello. 2017. “Fat Deposition in the Left Ventricle: Descriptive and Observational Study in Autopsy.” *Lipids in Health and Disease* 16 (May). <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0475-9>.
- Singh, Anvesha, Christopher D. Steadman, Jamal N. Khan, Sheraz A. Nazir, Prathap Kanagala, and Gerry P. McCann. 2014. “Inter-Study Reproducibility of Circumferential Strain and Strain Rates at 1.5T and 3T: A Comparison of Tagging and Feature Tracking.” *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 16 (Suppl 1): P354. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-16-S1-P354>.
- Siqueira, Maria Eduarda Menezes de, Eduardo Pozo, Veronica R. Fernandes, Partho P. Sengupta, Karen Modesto, Sushilkumar Satish Gupta, Cayetana Barbeito-Caamaño, et al. 2016. “Characterization and Clinical Significance of Right Ventricular Mechanics in Pulmonary Hypertension Evaluated with Cardiovascular Magnetic Resonance Feature Tracking.” *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 18 (June). <https://doi.org/10.1186/s12968-016-0258-x>.
- Sironi, Anna Maria, Alessandro Pingitore, Sergio Ghione, Daniele De Marchi, Barbara Scattini, Vincenzo Positano, Elza Muscelli, et al. 2008. “Early Hypertension Is Associated With Reduced Regional Cardiac Function, Insulin Resistance, Epicardial, and Visceral Fat.” *Hypertension* 51 (2): 282–88. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.098640>.
- Sjøli, Benthe, Stein Ørn, Bjørnar Grenne, Trond Vartdal, Otto A. Smiseth, Thor Edvardsen, and Harald Brunvand. 2009. “Comparison of Left Ventricular Ejection Fraction and Left Ventricular Global Strain as Determinants of Infarct Size in Patients with Acute Myocardial Infarction.” *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography* 22 (11): 1232–38. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2009.07.027>.
- Smiseth, Otto A., Hans Torp, Anders Opdahl, Kristina H. Haugaa, and Stig Urheim. 2016. “Myocardial Strain Imaging: How Useful Is It in Clinical Decision Making?” *European Heart Journal* 37 (15): 1196–1207. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv529>.
- Smith, Brandon M., Adam L. Dorfman, Sunkyung Yu, Mark W. Russell, Prachi P. Agarwal, Maryam Ghadimi Mahani, and Jimmy C. Lu. 2014. “Relation of Strain by Feature Tracking and Clinical Outcome in Children, Adolescents, and Young Adults With Hypertrophic Cardiomyopathy.” *The American Journal of Cardiology* 114 (8): 1275–80. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.07.051>.
- Spiroglou, Sofia G., Christos G. Kostopoulos, John N. Varakis, and Helen H. Papadaki. 2010. “Adipokines in Periaortic and Epicardial Adipose Tissue: Differential Expression and Relation to Atherosclerosis.” *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 17 (2): 115–30.
- Spottiswoode, Bruce S., Xiaodong Zhong, Christine H. Lorenz, Bongani M. Mayosi, Ernesta M. Meintjes, and Frederick H. Epstein. 2009. “Motion-Guided Segmentation for Cine DENSE MRI.” *Medical Image Analysis, Includes Special Section on Medical Image Analysis on the 2006 Workshop Microscopic Image Analysis with Applications in Biology*, 13 (1): 105–15. <https://doi.org/10.1016/j.media.2008.06.016>.
- Stojanovska, Jadranka, Ella A. Kazerooni, Mohamad Sinno, Barry H. Gross, Kuanwong Watcharotone, Smita Patel, Jon A. Jacobson, and Hakan Oral. 2015. “Increased Epicardial Fat Is Independently Associated with the Presence and Chronicity of Atrial Fibrillation and Radiofrequency Ablation Outcome.” *European Radiology* 25 (8): 2298–2309. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3643-1>.

1.5 LIENS ENTRE FONCTION CARDIAQUE ET COMPOSITION TISSULAIRE

- Stuber, M., S. E. Fischer, M. B. Scheidegger, and P. Boesiger. 1999. "Toward High-Resolution Myocardial Tagging." *Magnetic Resonance in Medicine* 41 (3): 639–43.
- Takigiku, Kiyohiro, Masaaki Takeuchi, Chisato Izumi, Satoshi Yuda, Konomi Sakata, Nobuyuki Ohte, Kazuaki Tanabe, Satoshi Nakatani, and on behalf of the JUSTICE investigators. 2012. "Normal Range of Left Ventricular 2-Dimensional Strain." *Circulation Journal* 76 (11): 2623–32. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-12-0264>.
- Tanami, Yutaka, Masahiro Jinzaki, Satoru Kishi, Matthew Matheson, Andrea L. Vavere, Carlos E. Rochitte, Marc Dewey, et al. 2015. "Lack of Association Between Epicardial Fat Volume and Extent of Coronary Artery Calcification, Severity of Coronary Artery Disease, or Presence of Myocardial Perfusion Abnormalities in a Diverse, Symptomatic Patient Population Results From the CORE320 Multicenter Study." *Circulation: Cardiovascular Imaging* 8 (3): e002676. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.114.002676>.
- Taylor, Robin J., William E. Moody, Fraz Umar, Nicola C. Edwards, Tiffany J. Taylor, Berthold Stegeman, John N. Townend, et al. 2015. "Myocardial Strain Measurement with Feature-Tracking Cardiovascular Magnetic Resonance: Normal Values." *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 16 (8): 871–81. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev006>.
- Thanassoulis, George, Joseph M. Massaro, Christopher J. O'Donnell, Udo Hoffmann, Daniel Levy, Patrick T. Ellinor, Thomas J. Wang, et al. 2010. "Pericardial Fat Is Associated With Prevalent Atrial Fibrillation The Framingham Heart Study." *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 3 (4): 345–50. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.912055>.
- Venteclef, Nicolas, Valeria Guglielmi, Elise Balse, Bénédicte Gaborit, Aurélie Cotillard, Fabrice Atassi, Julien Amour, et al. 2015. "Human Epicardial Adipose Tissue Induces Fibrosis of the Atrial Myocardium through the Secretion of Adipo-Fibrokines." *European Heart Journal* 36 (13): 795–805a. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf099>.
- Voigt, Jens-Uwe, Gianni Pedrizzetti, Peter Lysyansky, Tom H. Marwick, Helen Houle, Rolf Baumann, Stefano Pedri, et al. 2015. "Definitions for a Common Standard for 2D Speckle Tracking Echocardiography: Consensus Document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging." *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 16 (1): 1–11. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu184>.
- Vural, Burcak, Fatmahan Atalar, Cavlan Ciftci, Aysel Demirkan, Belgin Susleyici-Duman, Demet Gunay, Belhhan Akpinar, Ertan Sagbas, Ugur Ozbek, and Ahmet Sevim Buyukdevrim. 2008. "Presence of Fatty-Acid-Binding Protein 4 Expression in Human Epicardial Adipose Tissue in Metabolic Syndrome." *Cardiovascular Pathology: The Official Journal of the Society for Cardiovascular Pathology* 17 (6): 392–98. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2008.02.006>.
- "WHO | The Top 10 Causes of Death." n.d. WHO. Accessed May 31, 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
- Willerson, James T., and Paul M. Ridker. 2004. "Inflammation as a Cardiovascular Risk Factor." *Circulation* 109 (21 suppl 1): II-2-II-10. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000129535.04194.38>.
- World Health Organization. 2000. "Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation." *World Health Organization Technical Report Series* 894: i–xii, 1–253.
- Wu, LiNa, Tjeerd Germans, Ahmet Güçlü, Martijn W. Heymans, Cornelis P. Allaart, and Albert C. van Rossum. 2014. "Feature Tracking Compared with Tissue Tagging Measurements of Segmental Strain by Cardiovascular Magnetic Resonance." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 16 (1): 10.
- Yang, Li Tan, Eiji Yamashita, Yasufumi Nagata, Yuichiro Kado, Shigeru Oshima, Yutaka Otsuji, and Masaaki Takeuchi. 2016. "Prognostic Value of Biventricular Mechanical Parameters Assessed Using Cardiac Magnetic Resonance Feature-Tracking Analysis to Predict Future Cardiac Events." *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI*, August. <https://doi.org/10.1002/jmri.25433>.
- Yodwut, Chattanong, Lynn Weinert, Berthold Klas, Roberto M. Lang, and Victor Mor-Avi. 2012. "Effects of Frame Rate on Three-Dimensional Speckle-Tracking-Based Measurements of Myocardial Deformation." *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography* 25 (9): 978–85. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2012.06.001>.
- Yorgun, Hikmet, Uğur Canpolat, Kudret Aytemir, Tuncay Hazirolan, Levent Şahiner, Ergün Barış Kaya, Giray Kabakci, Lale Tokgözoğlu, Necla Özer, and Ali Oto. 2015. "Association of Epicardial and Peri-Atrial Adiposity with the Presence and Severity of Non-Valvular Atrial Fibrillation." *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 31 (3): 649–57. <https://doi.org/10.1007/s10554-014-0579-5>.
- Zareian, Mytra, Luisa Ciuffo, Mohammadali Habibi, Anders Opdahl, Elzbieta H. Chamera, Colin O. Wu, David A. Bluemke, João A. C. Lima, and Bharath Ambale Venkatesh. 2015. "Left Atrial Structure and Functional Quantitation Using Cardiovascular Magnetic Resonance and Multimodality Tissue Tracking: Validation and Reproducibility Assessment." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 17 (July): 52. <https://doi.org/10.1186/s12968-015-0152-y>.
- Zerhouni, E A, D M Parish, W J Rogers, A Yang, and E P Shapiro. 1988. "Human Heart: Tagging with MR Imaging--a Method for Noninvasive Assessment of Myocardial Motion." *Radiology* 169 (1): 59–63. <https://doi.org/10.1148/radiology.169.1.3420283>.

Zghaib, Tarek, Esra Gucuk Ipek, Sohail Zahid, Muhammad Adnan Balouch, Satish Misra, Hiroshi Ashikaga, Ronald D. Berger, et al. 2016. "Association of Left Atrial Epicardial Adipose Tissue with Electrogram Bipolar Voltage and Fractionation: Electrophysiologic Substrates for Atrial Fibrillation." *Heart Rhythm*, Focus Issue: Devices, 13 (12): 2333-39. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.08.030>.

1.6 Objectifs

L'objectif général de cette thèse est de proposer de nouveaux indices quantitatifs permettant une évaluation des interactions structure-fonction au niveau cardiovasculaire. L'évaluation de ces paramètres étant accessible à l'imagerie médicale, cette thèse s'emploie à mettre en valeur ces outils non-invasifs pour l'étude des interactions structure-fonction cardiaques. Dans cette optique les objectifs de cette thèse se répartissent ainsi :

1. Evaluer la fonction cardiaque par l'intermédiaire de la cinétique de déformation du myocarde
 - a. Développer et valider des méthodes de post-traitement en imagerie pour la quantification de la déformation myocardique par suivi de texture
 - b. Evaluer la reproductibilité de ces méthodes
 - c. Evaluer l'efficacité de ces méthodes et indices sous-jacents sur des populations de patients tout en comparant à des volontaires sains
2. Identifier les substrats tissulaires pathologiques
 - a. Développer des méthodes de post-traitement quantitatives en imagerie pour la caractérisation de la graisse
 - b. Evaluer l'efficacité de ces méthodes et indices sous-jacents sur des populations de patients tout en comparant à des volontaires sains
3. Etudier l'interaction entre les paramètres structurels (1.) et fonctionnels (2.) mis au point
4. Isoler des biomarqueurs quantitatifs d'intérêt résultant des 3 points précédents

1.7 Plan du manuscrit

Pour répondre à ces objectifs, les parties de cette thèse sont organisées comme suit :

- Méthodes : qui présentent les principes méthodologiques pour l'évaluation de la déformation myocardique en IRM par la méthode de suivi de texture (2.1.1, page 70) et l'extraction des indices quantitatifs d'intérêt et leur évaluation (2.1.2, page 80). A cela s'ajoutent les aspects méthodologiques développés pour l'évaluation de la graisse intra-myocardique de l'oreillette gauche en tomодensitométrie cardiaque (2.2.1, page 92).
- Applications cliniques : qui présentent les résultats des méthodes précédentes appliquées chez l'homme. Avec tout d'abord les études où je fus l'un des investigateurs principaux en ce qui concerne la déformation myocardique (3.2, page 109) et son lien avec la structure tissulaire analysée par histologie (3.2.3, page 125). Les études de la déformation myocardique où je fus co-investigateur sont par la suite détaillées (3.3, page 136). En dernier lieu sont présentés les travaux spécifiques à la caractérisation tissulaire cardiaque.
- Conclusion et perspectives : qui résument les avancées produites dans cette thèse ainsi que les perspectives de développements méthodologiques et d'application clinique (4, page 169).

2 Méthodes

Dans ce chapitre, seront décrites les méthodes mises au point au cours de mon doctorat, à savoir : 1) la méthode de suivi de texture sur des images IRM ciné SSFP pour l'estimation de la déformation myocardique, 2) la méthode de quantification de la graisse cardiaque à partir de données tomodensitométriques. Pour chaque méthode : 1) les étapes algorithmiques mises au point seront détaillées et justifiées, 2) les paramètres quantitatifs qui en résultent seront explicités, 3) les outils mis en œuvre pour leur validation et le test de leur robustesse seront détaillés. Enfin, les modèles pathologiques utilisés pour la valorisation de nos méthodes sont détaillés et le choix de tels modèles est justifié.

2.1 Développement d'une méthode de suivi de texture pour le calcul de la déformation myocardique

Dans cette thèse, nous avons visé la mise au point d'une méthode de quantification de la déformation myocardique qui serait : 1) généralisable à toutes les cavités cardiaques, 2) reproductible, 3) rapide, 4) utilisable sur les données ciné-SSFP de différents constructeurs. L'extraction d'indices quantitatifs de la déformation du muscle cardiaque à partir d'images standard d'IRM cardiaque nécessite de pouvoir suivre les parois myocardiques (endocarde et épicarde) sur tout un cycle cardiaque. Nous avons ainsi développé une méthode reposant sur un suivi de texture par correspondance de blocs. Les courbes de la déformation myocardique sont ensuite calculées et les indices quantitatifs caractéristiques de la fonction cardiaque en systole et en diastole sont extraits. On notera ici que pour le ventricule gauche, nous avons mis au point un suivi de l'endocarde et de l'épicarde, tandis que seul l'endocarde est considéré pour les autres cavités cardiaques à paroi plus fine.

2.1.1 Méthode du suivi de texture

La méthode de suivi de texture que nous avons développé est présentée sous forme d'organigramme Figure 25. Les différentes étapes sont ensuite décrites en détails.

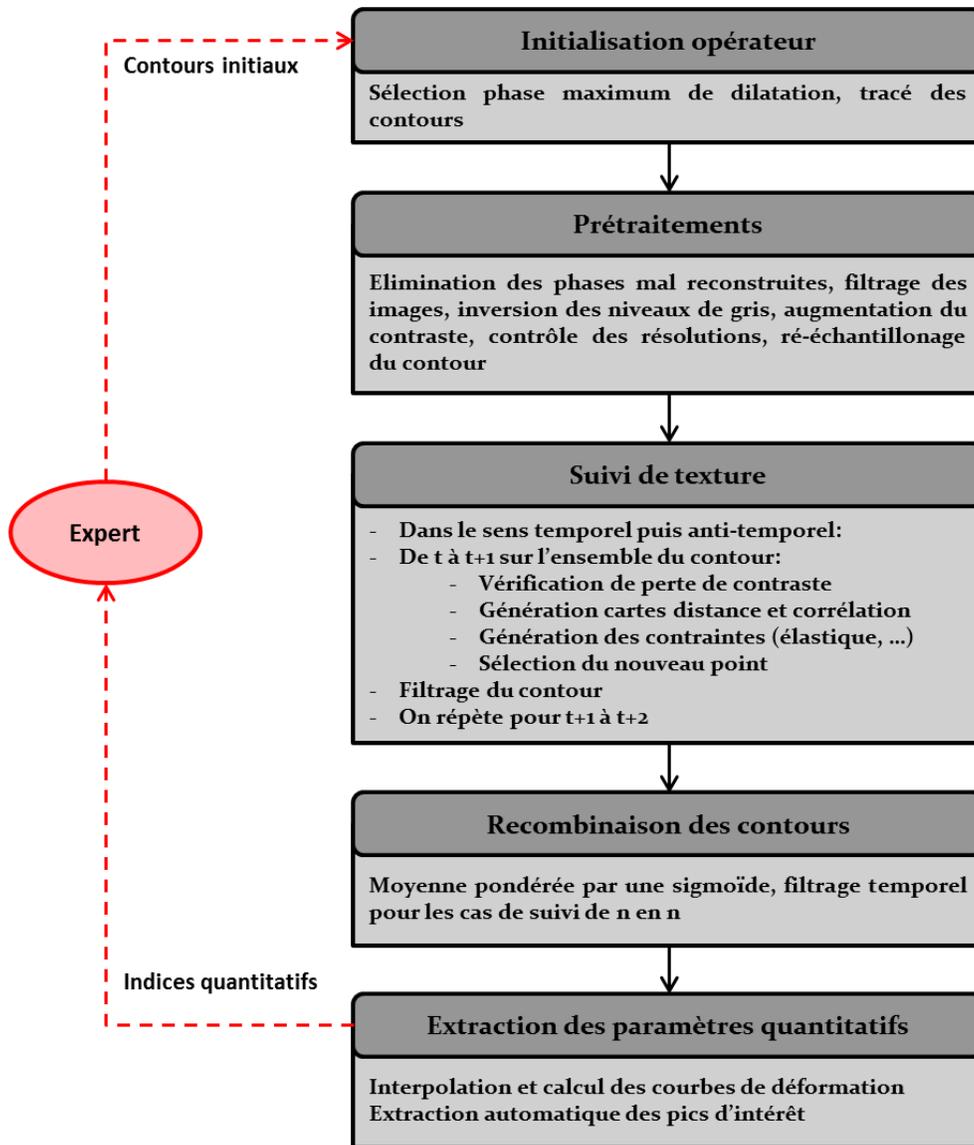


Figure 25 Etapes principales de notre méthode de suivi de texture.

Initialisation manuelle des contours myocardiques

Une étape préalable d'initialisation du suivi de texture consiste à tracer le contour de la cavité cardiaque étudiée. Ce contour est tracé sur une phase de maximum de dilatation, qui correspond aussi à la phase iso-volumique de la cavité considérée. La phase télé-systolique (p_s) est tout d'abord sélectionnée automatiquement comme la phase du cycle cardiaque présentant une corrélation minimale avec la phase initiale. On détermine alors la phase d'initialisation pour les ventricules comme la phase $p_s + 50\%$ de la durée du

2.1 DEVELOPPEMENT D'UNE METHODE DE SUIVI DE TEXTURE POUR LE CALCUL DE LA DEFORMATION MYOCARDIQUE

cycle cardiaque (Figure 26). La phase p_s est considérée comme la phase d'initialisation pour le suivi de texture dans l'OG. L'utilisateur peut éventuellement corriger le choix automatique de cette phase.

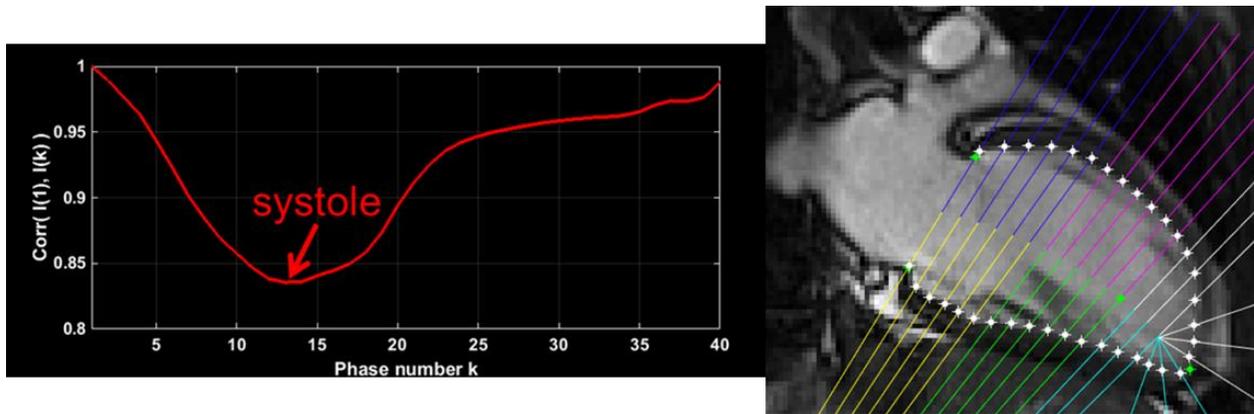


Figure 26 Courbe de corrélation 2D entre la première phase du cycle et les suivantes à gauche et initialisation du contour endocardique du VG à droite. La phase de systole ventriculaire est définie au minimum de corrélation (13^{ème} phase) la phase d'initialisation du VG représentée à droite est alors la 33^{ème} phase (pour un total de 40 phases sur un cycle cardiaque).

Le choix de cette phase est retenu afin de minimiser une propagation de l'erreur d'initialisation sur les contours automatiquement suivis. En effet, il a été précédemment montré que les contours myocardiques tracés en maximum de dilatation sont les plus reproductibles (Danilouchkine et al. 2005). Le contour est ensuite interpolé, le long de sa circonférence, de manière à obtenir un contour discrétisé à segments réguliers. Là encore, on cherche à minimiser l'influence que peut avoir la sélection de points de contour variables.

Prétraitements

Inversion des niveaux de gris

Une inversion des niveaux de gris est ensuite appliquée (Figure 27). En effet, les critères de similarité sont plus sensibles aux variations d'intensité hautes. Cela permet alors de favoriser les variations d'intensité au sein du tissu (par opposition au sang) :

$$X(x, y, t) = \text{abs}(X(x, y, t) - \max_{x,y,t} X(x, y, t)),$$

$X(x, y, t)$ étant une image du cycle cardiaque.

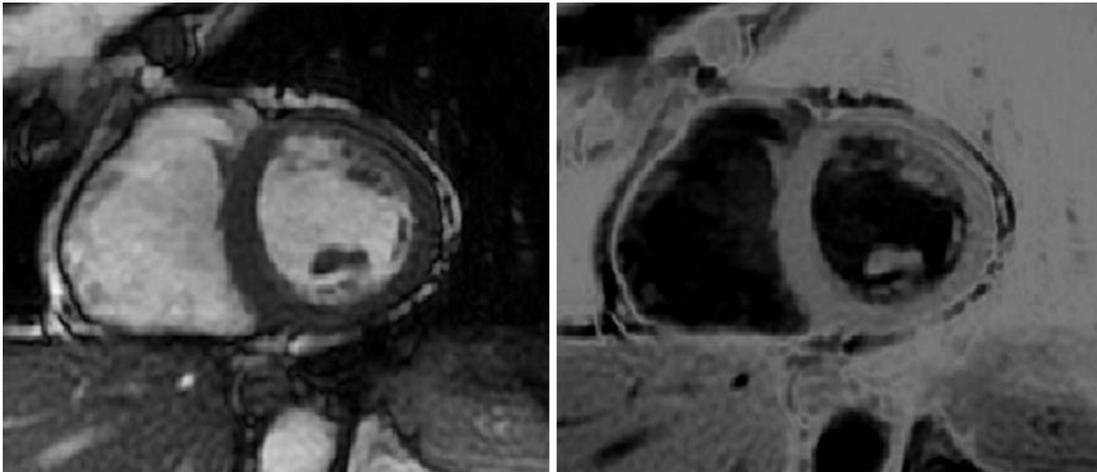


Figure 27 Image native à gauche, image aux niveaux de gris inversés à droite.

Normalisation de l'intensité de l'image

Une première normalisation se fait pour atténuer les variations d'intensité d'une phase temporelle à l'autre. Pour ce faire, on sélectionne l'environnement immédiat du contour initial dilaté de quelques pixels. On normalise ensuite chaque phase par la moyenne des pixels d'intensité la plus élevée dans le voisinage du contour initial.

Une seconde normalisation permet de fixer les valeurs de la paroi autour de un. De la même manière, on sélectionne l'environnement immédiat du contour initial pour appliquer une classification (Otsu 1975) en trois classes. Ces trois classes correspondent à

2.1 DEVELOPPEMENT D'UNE METHODE DE SUIVI DE TEXTURE POUR LE CALCUL DE LA DEFORMATION MYOCARDIQUE

la cavité, au volume partiel et au myocarde/tissu. On récupère les valeurs de l'ensemble des pixels appartenant au tissu pour toutes les phases du cycle cardiaque, pour plus de stabilité, puis on centre la valeur moyenne de l'ensemble récupéré autour de « 1 ». Cette transformation est appliquée à toute l'image. Cette normalisation de l'intensité au cours du temps reprend celle présentée pour le logiciel ARTFUN (Herment et al. 2010), qui avait pour but de compenser l'effet du flux sanguin dans l'aorte au cours du cycle cardiaque.

Augmentation du contraste

Cette étape permet d'augmenter le ratio entre les valeurs moyennes des pixels de la cavité et du myocarde. On cherche à atténuer l'influence des textures dans la cavité sur le suivi des contours. Ainsi, cette augmentation de contraste se fait donc par une élévation à la puissance (x^n , avec x le ratio entre la moyenne des pixels du tissu et la cavité cardiaque et n l'exposant). Cela permet « d'écraser » l'intensité de la cavité (<1) tout en conservant au maximum celle de la paroi autour de la valeur (~ 1) (Figure 28). L'exposant n est déterminé tel que $x^n = 5$ pour chaque phase.

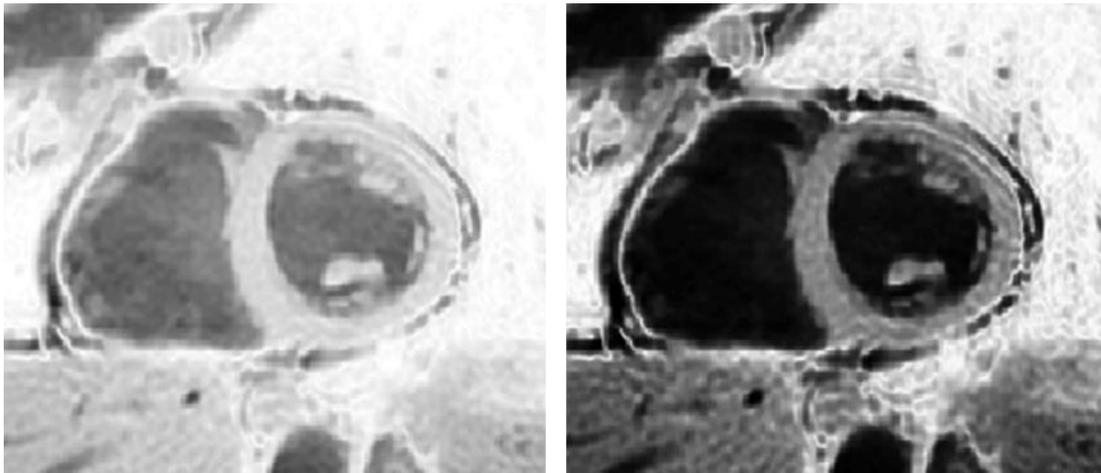


Figure 28 Image après la normalisation d'intensité à gauche, image avec amélioration de contraste à droite.

Contrôle des résolutions

Pour un meilleur contrôle des paramètres et des temps de calcul, on peut fixer la résolution spatiale à $0.7 * 0.7mm^2$ par interpolation linéaire des images (résolution que nous avons sur nos données GE).

Suivi de texture

Le suivi de texture se fait ensuite dans le sens temporel et anti-temporel du cycle cardiaque de n images en n images à partir de la phase initiale. Pour s'assurer qu'un mouvement myocardique suffisamment perceptible a eu lieu entre deux phases successives fournies à l'algorithme de suivi, on pratique le suivi de texture sur les images de deux en deux.

Le principe de base repose sur la recherche d'une région centrée en chaque point du contour situé sur l'image précédente t , dans l'image courante f . Cette recherche se base sur un critère de similarité qui permet la mesure d'une correspondance entre l'image t et une région de même taille dans l'image f .

Les principaux critères de similarité sont :

La corrélation croisée (γ)

$$\gamma(u, v) = \frac{\sum_{x,y} [f(x-u, y-v) - \overline{f_{u,v}}] [t(x, y) - \bar{t}]}{\sqrt{\sum_{x,y} [f(x-u, y-v) - \overline{f_{u,v}}]^2 \sum_{x,y} [t(x, y) - \bar{t}]^2}}$$

L'erreur moyenne absolue (MAD)

$$MAD(u, v) = \frac{1}{n_x * n_y} \sum_{x,y} |f(x-u, y-v) - t(x, y)|$$

L'erreur quadratique moyenne (MSE)

2.1 DEVELOPPEMENT D'UNE METHODE DE SUIVI DE TEXTURE POUR LE CALCUL DE LA DEFORMATION MYOCARDIQUE

$$MSE(u, v) = \frac{1}{n_x * n_y} \sum_{x,y} (f(x - u, y - v) - t(x, y))^2$$

L'information mutuelle (IM)

$$IM(u, v) = \sum_{x,y} P(f(x - u, y - v), t(x, y)) * \log \left(\frac{P(f(x - u, y - v), t(x, y))}{P(f(x - u, y - v))P(t(x, y))} \right)$$

Avec $t(x, y)$, un voisinage de l'image précédente de taille $n_x * n_y$, que l'on cherche dans $f(x - u, y - v)$, le voisinage centré en (u, v) et de taille $n_x * n_y$ dans l'image courante f . Avec \bar{t} et $\overline{f_{u,v}}$, leur moyenne respective. En ce qui concerne l'information mutuelle, on considère les images comme des variables aléatoires $(f_{u,v}, t)$, avec : 1) $P(t(x, y))$ la probabilité telle que $t = t(x, y)$ et 2) $P(f(x - u, y - v), t(x, y))$ leur probabilité jointe.

Parmi ces critères de similarité, seuls deux sont utilisés. En effet, la corrélation normalisée croisée reste la solution la plus choisie dans la littérature et la plus efficace pour un temps de calcul satisfaisant. Cependant, ce critère de similarité ne prend pas en compte la différence moyenne entre les images car chaque région utilisée est normalisée par rapport à elle-même. Ce désavantage est compensé par le fait que grâce à sa combinaison avec la MAD. On peut mettre plus ou moins d'importance sur l'effet de texture, caractérisé par la corrélation normalisée croisée, ou sur l'effet des différences d'intensité, caractérisée par la MAD. Cette dernière est moins consommatrice en calcul que l'erreur quadratique moyenne et l'information mutuelle, et elle est une des plus populaires pour les algorithmes de correspondance de blocs.

L'évaluation des critères de similarité pour un point se fait en recherchant un petit voisinage de ce point dans une région plus large de l'image suivante (Figure 29).

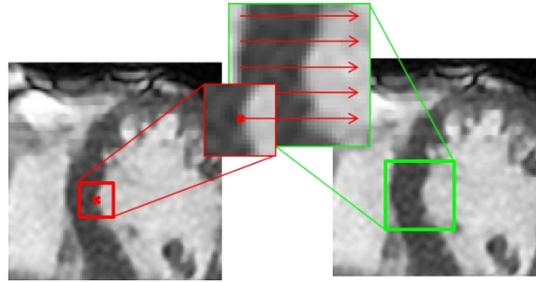


Figure 29 Principe du suivi de textures par correspondance de blocs.

Une carte de probabilité de localisation dans l'image suivante est alors générée pour la région du point d'intérêt (Figure 30).

Combinaison des cartes de probabilités et contraintes

Les cartes de corrélation croisée normalisée et de la MAD sont sommées, tout en considérant une carte supplémentaire de contrainte élastique El . Cette dernière contrainte permet de limiter les déformations tangentielles inappropriées du contour :

$$El(u, v) = 1 - \frac{d(p_{n-1,t-1}, (u, v)) + d(p_{n+1,t-1}, (u, v))}{c}$$

Avec El la contrainte élastique de p , point du contour, calculée grâce à la distance avec ses points spatialement voisins (p_{n-1} et p_{n+1}) le long du contour de la phase précédente ($t - 1$), avec chaque point de la région considérée (u, v) , et (c) une constante égale à la distance maximale mesurable.

2.1 DEVELOPPEMENT D'UNE METHODE DE SUIVI DE TEXTURE POUR LE CALCUL DE LA DEFORMATION MYOCARDIQUE

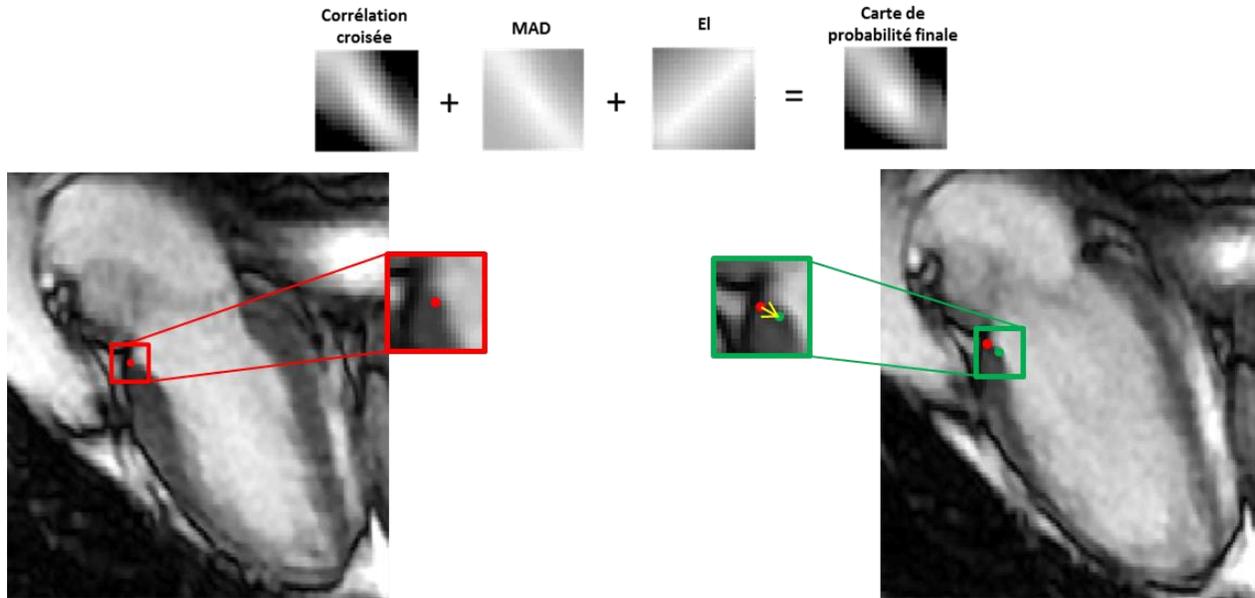


Figure 30 Combinaison des cartes de probabilités (corrélation croisée, erreur moyenne absolue (MAD), et contrainte élastique (EI)) de localisation de la région d'intérêt sur l'image suivante (vert) à partir de l'image précédente (rouge)

Le nouveau point suivi correspond aux coordonnées du maximum de probabilité de la carte finale. Enfin, on génère le contour suivi au temps t à partir du contour précédent (au temps $t - 1$). Un filtre de lissage est ensuite appliqué au résultat :

$$C_{t,final} = H_1(C_{t-1} + H_2(C_t - C_{t-1}))$$

Avec $C_{t,final}$ le contour final obtenu à partir du contour C_t obtenu au temps t à partir de la carte de probabilité et du contour précédent C_{t-1} . Un filtre de lissage (H_2) est appliqué au déplacement entre $t - 1$ et t ($C_t - C_{t-1}$). De même, un filtre de lissage (H_1) est appliqué au contour obtenu par la somme du contour C_{t-1} et du déplacement lissé ($H_2(C_t - C_{t-1})$).

Recombinaison des contours

Les erreurs de suivi de contour augmentent de manière incrémentale entre chaque image : plus on s'éloigne du contour initial, plus elles deviennent importantes. Pour limiter cet effet, on applique le processus de suivi de texture en s'appuyant sur la périodicité du battement cardiaque : 1) dans le sens temporel et 2) dans le sens anti-temporel. Ces deux suivis sont alors réalisés sur une séquence comprenant toutes les phases du cycle

cardiaque : de la phase d'initialisation à la phase d'initialisation dans un sens (temporel) puis dans l'autre (anti-temporel) (Figure 31). Les deux contours (temporel & anti-temporel) obtenus pour chaque image du cycle cardiaque sont alors combinés par moyenne pondérée. Cette moyenne est faite de manière à accorder plus de poids aux contours les plus proches de l'initialisation en pondérant par une courbe sigmoïde (Figure 31).

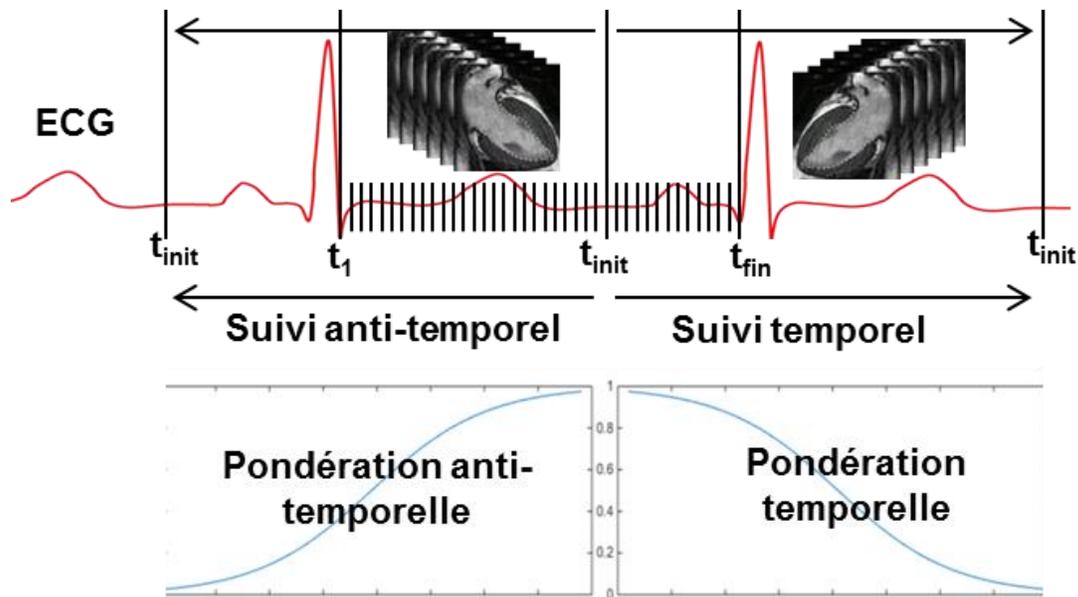


Figure 31 Illustration du suivi de texture réalisé dans le sens temporel et anti-temporel. Le suivi se fait à partir de la phase d'initialisation t_{init} jusqu'au retour en phase d'initialisation t_{init} , dans un sens et dans l'autre, en utilisant la périodicité du cycle cardiaque, comme illustré par les flèches. La courbe sigmoïde utilisée pour la pondération de chaque phase est présentée en bas en bleu. ECG : électrocardiogramme.

Finalement, des exemples de contours obtenus grâce à notre algorithme de suivi sont illustrés pour les différentes vues grand axe Figure 32.

2.1 DEVELOPPEMENT D'UNE METHODE DE SUIVI DE TEXTURE POUR LE CALCUL DE LA DEFORMATION MYOCARDIQUE

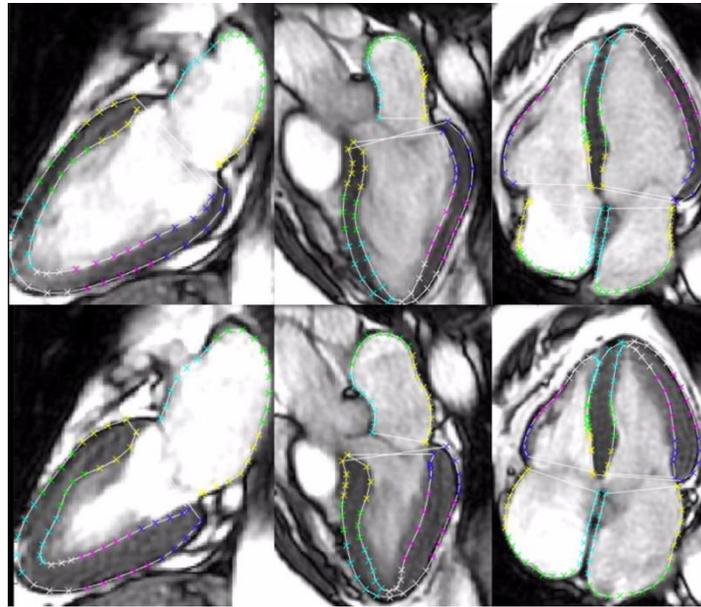


Figure 32 Visualisation du résultat de suivi de texture pour les 4 cavités cardiaques observées en grand axe. De gauche à droite, en vue 2 cavités, 3 cavités et 4 cavités. En phase de diastole (haut) et de systole (bas). L'endocarde et l'épicarde sont suivis et illustrés pour le ventricule gauche, tandis que seul l'endocarde est suivi pour les trois autres cavités (oreillettes gauche et droite, ventricule droit).

2.1.2 Extraction des paramètres quantitatifs

Extraction des courbes de déformation

Suite au processus du suivi de texture, les valeurs de déformations sont directement extraites à partir des déplacements locaux calculés à partir des contours endocardiques et épicaudiques sur tout le cycle cardiaque. La Figure 33 illustre les différentes mesures et orientations employées pour l'évaluation de la déformation myocardique, selon les vues grand-axe et petit-axe. Il est important de noter que seule la paroi libre est utilisée dans l'extraction des paramètres quantitatifs de déformation pour le VD.

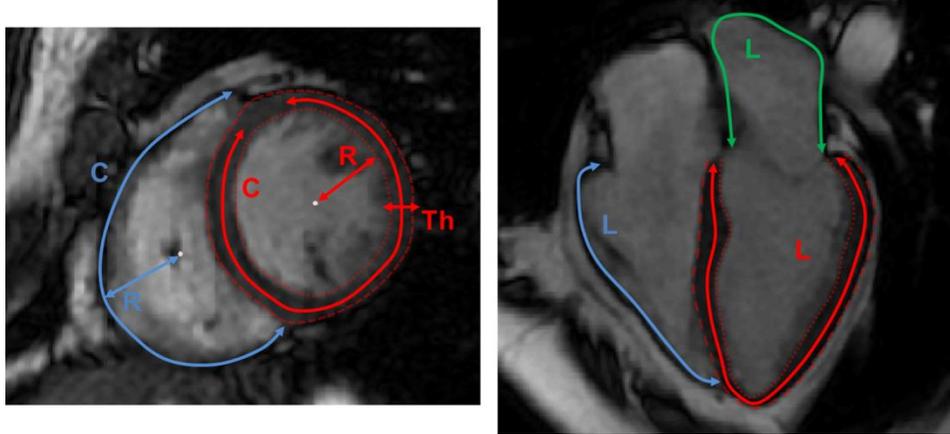


Figure 33 Mesures et orientations utilisées pour l'évaluation des déformations du ventricule gauche (VG, rouge), ventricule droit (VD, bleu), et oreillette gauche (OG, vert). les courbes temporelles de déformation suivantes sont alors calculées : déformation longitudinale : $Sl(t) = (L(t) - L(t_0)) / L(t_0)$, où t_0 indique la première image du cycle cardiaque et t l'image courante ; déformation circonférentielle : $Sc(t) = (C(t) - C(t_0)) / C(t_0)$; déformation radiale $Sr(t) = (Th(t) - Th(t_0)) / Th(t_0)$, moyennée sur toute la circonférence ; et fraction de mouvement radial $Mr(t) = (R(t) - R(t_0)) / R(t_0)$.

Selon les plans d'acquisition trois types de déformations (Figure 33) sont estimées :

La déformation longitudinale (Sl) : est estimée à partir des plans de coupe grand-axe dans les oreillettes et les ventricules. On évalue la déformation de la longueur longitudinale du contour myocardique L au cours du temps t en considérant la première phase du cycle cardiaque t_0 comme référence. Lorsque les contours épicaudiques et endocardiques sont suivis, on estime la déformation longitudinale par la moyenne des deux contours.

$$Sl(t) = \frac{L(t) - L(t_0)}{L(t_0)}$$

La déformation circonférentielle (Sc) : est estimée à partir des plans de coupe petit-axe dans les ventricules gauche et droit. Son évaluation, identique à celle de la déformation longitudinale, est faite sur la variation de longueur de la circonférence (C) entre t_0 et t .

$$Sc(t) = \frac{C(t) - C(t_0)}{C(t_0)}$$

2.1 DEVELOPPEMENT D'UNE METHODE DE SUIVI DE TEXTURE POUR LE CALCUL DE LA DEFORMATION MYOCARDIQUE

La déformation radiale (S_r) : est estimée à partir des plans de coupe petit-axe dans le VG. On évalue la variation d'épaisseur du myocarde Th , pour laquelle le suivi de l'endocarde et de l'épicarde est nécessaire. La méthode de la ligne centrale développée par Sheehan *et al.* (Sheehan et al. 1986) est employée. Tout d'abord, une ligne centrale entre l'endocarde et l'épicarde est générée. Puis une centaine de cordes orthogonales à cette ligne coupant les contours myocardiques est utilisée pour l'évaluation de la déformation radiale. Les mesures d'épaisseur sont réalisées à partir de ces cordes. Enfin la variation temporelle d'épaisseur fournit la déformation radiale.

$$S_r(t) = \frac{Th(t) - Th(t_0)}{Th(t_0)}$$

Pour compléter ces mesures de déformation et évaluer un mouvement radial de l'endocarde pour l'oreillette et le ventricule droits, on extrait ce dernier que l'on rapporte à une distance de référence liée à la taille initiale de la cavité étudiée.

La fraction de mouvement radial (M_r) : son évaluation consiste à extraire un mouvement radial de la paroi relatif au barycentre de la cavité considérée. C'est une mesure de la distance entre chaque point et le barycentre (R) au temps t_0 , rapportée à la distance de chaque point au barycentre au temps t .

$$M_r(t) = \frac{R(t) - R(t_0)}{R(t_0)}$$

De ces paramètres, on déduit par dérivée temporelle la vitesse de déformation myocardique ainsi que la vitesse relative de d'excursion radiale. Des courbes standard de déformation myocardique et leurs dérivées sont illustrées Figure 34 pour l'oreillette gauche et le ventricule gauche.

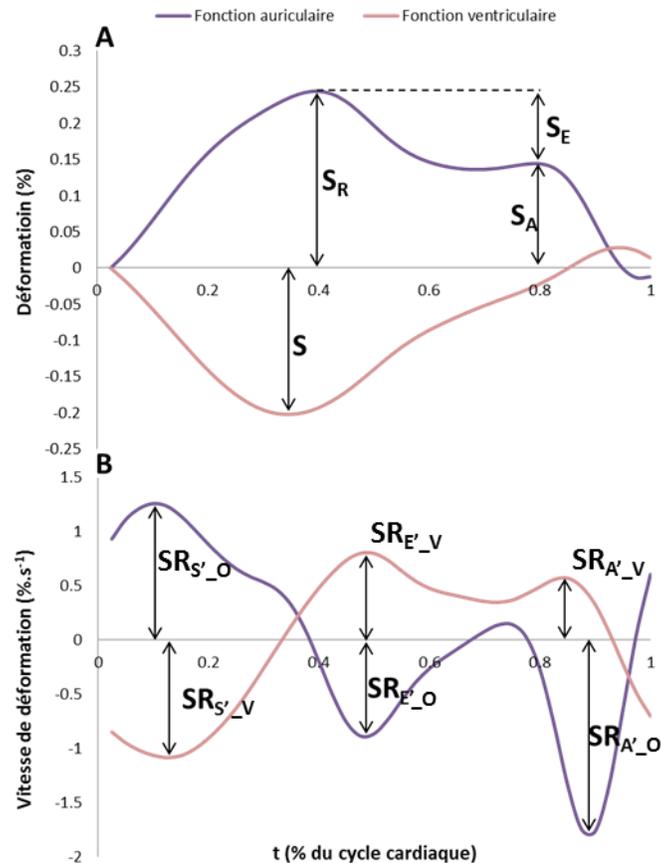


Figure 34 Fonction ventriculaire et atriale: (A) déformation et (B) vitesse de déformation. Les pics de vitesse de déformation ventriculaire sont indiqués par « _V » et les pics de vitesse atriale sont indiqués par « _O ».

La Figure 34 illustre également les différentes phases ainsi que les pics d'intérêt pour l'étude de la fonction contractile des cavités cardiaques, à la fois sur les courbes de déformation (Figure 34, A) et les courbes de vitesse de déformation (Figure 34, B) obtenues sur nos données d'IRM.

Des courbes de déformation et de vitesse de déformation obtenues suite au suivi de texture dans les ventricules, nous avons extrait un certain nombre de paramètres quantitatifs qui correspondent aux pics de déformation et de vitesse de déformation. Ainsi pour la phase systolique, ces paramètres quantitatifs sont :

- Pic de déformation télé-systolique (S),
- Pic de vitesse de déformation méso-systolique ($SR_{S'_V}$)

2.1 DEVELOPPEMENT D'UNE METHODE DE SUIVI DE TEXTURE POUR LE CALCUL DE LA DEFORMATION MYOCARDIQUE

Pour la fonction diastolique, ces paramètres quantitatifs sont :

- Pic de vitesse de déformation proto-diastolique ($SR_{E'_V}$),
- Pic de vitesse de déformation télé-diastolique ($SR_{A'_V}$)

Contrairement aux ventricules gauche et droit dont la déformation est principalement caractérisée par ses valeurs systolique et diastolique, on distingue trois phases au cours du cycle cardiaque pour l'oreillette (To et al. 2011) :

Phase réservoir (S_R) : dilatation passive de l'oreillette, induite par la pression du flux sanguin en provenance des poumons via les veines pulmonaires pendant la systole ventriculaire. La vitesse de déformation atriale à cette phase est annotée : $SR_{S'_O}$.

Phase de conduit (S_E) : contraction passive provoquée par l'ouverture de la valve mitrale (ou tricuspide pour le cœur droit), entre l'oreillette et le ventricule, provoquée par le gradient de pression entre les deux cavités pendant la proto-diastole ventriculaire. La vitesse de déformation atriale à cette phase est annotée : $SR_{E'_O}$.

Phase de contraction (S_A) : contraction active de l'oreillette liée à l'électrophysiologie du cœur pendant la télé-diastole ventriculaire. Elle a pour rôle d'achever la vidange de l'oreillette et le remplissage du ventricule. La vitesse de déformation atriale à cette phase est annotée : $SR_{A'_O}$.

Les pics sont extraits de manière automatique et systématique. Cependant, en cas de détection erronée, l'utilisateur peut modifier la position de ces pics de manière interactive en glissant le point correspondant sur la courbe.

2.1.3 Evaluation du suivi de texture

2.1.3.1 Influence des résolutions et des paramètres de suivi

Dans un premier temps, la méthode de suivi de texture a été développée avec des paramètres par défaut correspondants à un suivi visuellement acceptable. La création du

fantôme a été adaptée pour une visualisation grand axe par la méthode précédemment proposée par Hor *et al.* (Hor *et al.* 2011).

Ce fantôme assimile une cavité cardiaque visualisée dans une orientation grand axe à une ellipse tronquée. Sa dynamique est réalisée à partir de l'application de notre algorithme de suivi de texture à une vraie acquisition cardiaque. L'ellipse initiale est ajustée à la phase de maximum de dilatation de la cavité considérée, elle est ensuite tronquée à son ouverture, en l'occurrence la valve mitrale pour l'OG. Une dynamique est ensuite apportée à ce fantôme en déformant l'ellipse par application de la déformation longitudinale physiologique précédemment obtenue. Une paroi grisée d'épaisseur d'environ 2 mm entoure l'ellipse pour simuler le myocarde atrial. Les gradients entre les différentes régions sont déterminés de manière à imiter les gradients de niveaux de gris d'une acquisition IRM standard. Le fantôme peut être créé pour différentes valeurs de résolutions spatiales ou temporelles. Puis un bruit Ricien spécifique à une acquisition IRM est ajouté aux images (Figure 35).

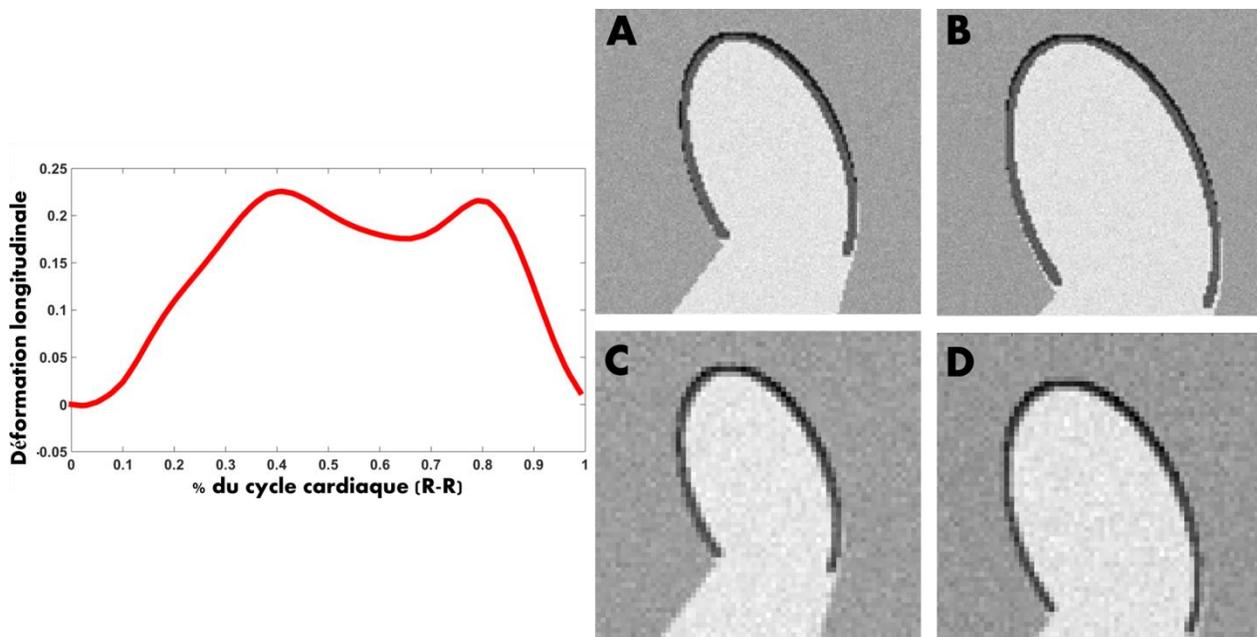


Figure 35 Représentation de la courbe de déformation longitudinale d'une OG utilisée pour la réalisation du fantôme (gauche) et différents fantômes obtenus (droite). Fantôme atrial avec une résolution spatiale de 0.4 mm en proto-systole (A) et télé-systole (B), fantôme avec une résolution spatiale de 1.5 mm en proto-systole (C) et télé-systole (D).

2.1 DEVELOPPEMENT D'UNE METHODE DE SUIVI DE TEXTURE POUR LE CALCUL DE LA DEFORMATION MYOCARDIQUE

Ce fantôme est ensuite utilisé pour affiner et déterminer les effets des paramètres du suivi de texture liés aux résolutions, à savoir : 1) la résolution spatiale, 2) la résolution temporelle, ainsi que ceux liés à l'algorithme de suivi, à savoir : 3) la taille de la fenêtre de référence utilisée pour le suivi de texture. Pour cela, nous faisons varier le nombre de phases par cycle cardiaque de 10 à 80, la résolution spatiale de 0.4 mm à 1.5 mm ainsi que la taille de la fenêtre de référence de 5 à 21 pixels.

Les contours et les paramètres obtenus sont alors comparés avec la référence utilisée pour la création du fantôme initial avec l'indice de Jaccard de superposition entre deux contours (Figure 36).

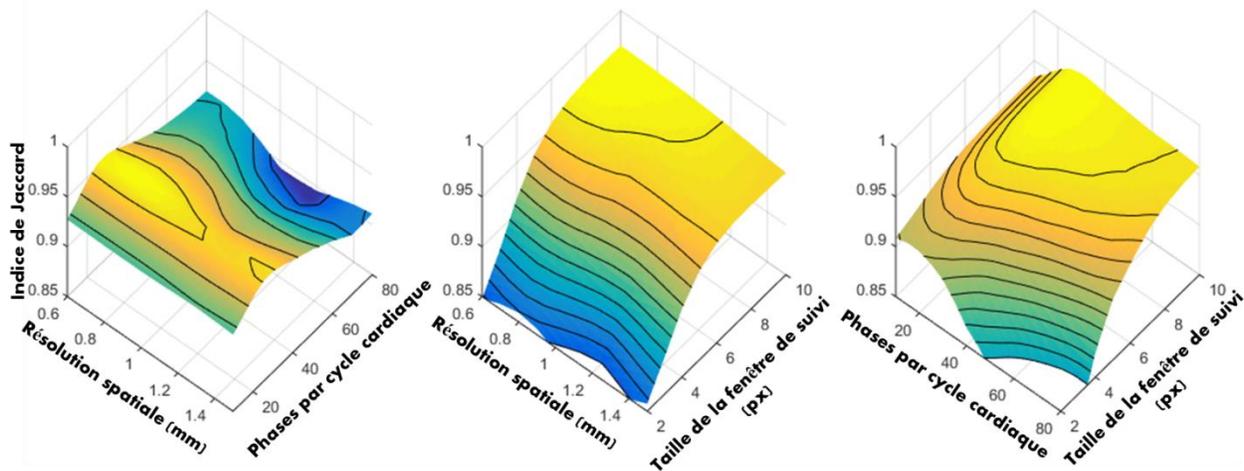


Figure 36 Représentation de l'indice de Jaccard entre le contour du fantôme et le contour obtenu par suivi de texture. Les valeurs de l'indice de Jaccard sont moyennées pour chaque paramètre étudié. De gauche à droite, selon la taille de la fenêtre de référence en pixels, selon le nombre de phases par cycle cardiaque et selon la résolution spatiale des images, en *mm*.

Ainsi on obtient un suivi optimal, en termes de similarité des contours, avec une résolution spatiale entre 0.6 mm et 0.9 mm, avec un nombre de phases de 27 à 40 par cycle cardiaque, tout en utilisant une fenêtre de référence entre 2 et 10 pixels autour du point considéré.

2.1.3.2 Variabilité inter-constructeur (GE, Siemens)

La méthode de suivi de texture a été évaluée sur les différentes machines IRM disponibles, à savoir GE (1.5T) et Siemens (1.5T). Deux groupes de 10 sujets sains ayant chacun eu un examen ciné d'IRM SSFP, sur une machine GE ou une machine Siemens ont été étudiés. Ces sujets ont été appairés par âge et IMC. Les sujets sains ont été sélectionnés à partir des bases de données disponibles. Ces sujets sont des témoins de protocoles cliniques réalisés sur le site de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière (Siemens) et sur le site de l'Hôpital Européen Georges Pompidou (GE). L'examen comprenait les coupes anatomiques classiques suivantes : petit axe et grand axe (2 et 4 cavités) et les images ont été acquises en apnée dans les deux centres.

Pour l'évaluation de la déformation myocardique, les examens ont été interpolés à une résolution spatiale de 0.7 mm² et un nombre de 35 phases par cycle cardiaque.

Les indices de déformation myocardique ont été évalués par notre méthode de suivi de texture pour le VG et l'OG par le même opérateur. De plus les déplacements absolus maximaux ont été mesurés (Δ).

La position des plans de coupes lors d'une acquisition IRM peut légèrement varier d'un centre d'acquisition à un autre. Ainsi, pour étudier si l'orientation des plans a un impact sur la mesure de déformation, la position des différents plans est estimée à partir de repères anatomiques définis sur les images. Pour cela, deux éléments sont définis comme des repères anatomiques : 1) le segment (seg1) entre le barycentre (3D) des deux ventricules (VG et VD) et 2) le segment (seg2) représentant le grand axe du VG, ajusté linéairement aux barycentres des coupes successives petit-axe (Figure 37). A partir de ces repères, on extrait 3 mesures, à savoir :

2.1 DEVELOPPEMENT D'UNE METHODE DE SUIVI DE TEXTURE POUR LE CALCUL DE LA DEFORMATION MYOCARDIQUE

- L'angle entre seg1 et les plans 2 cavités et 4 cavités (θ_2 et θ_4)
- L'angle entre les plans 2 cavités et 4 cavités (θ_{24})
- La distance moyenne entre seg2 et les plans 2 cavités et 4 cavités (d_2 et d_4)

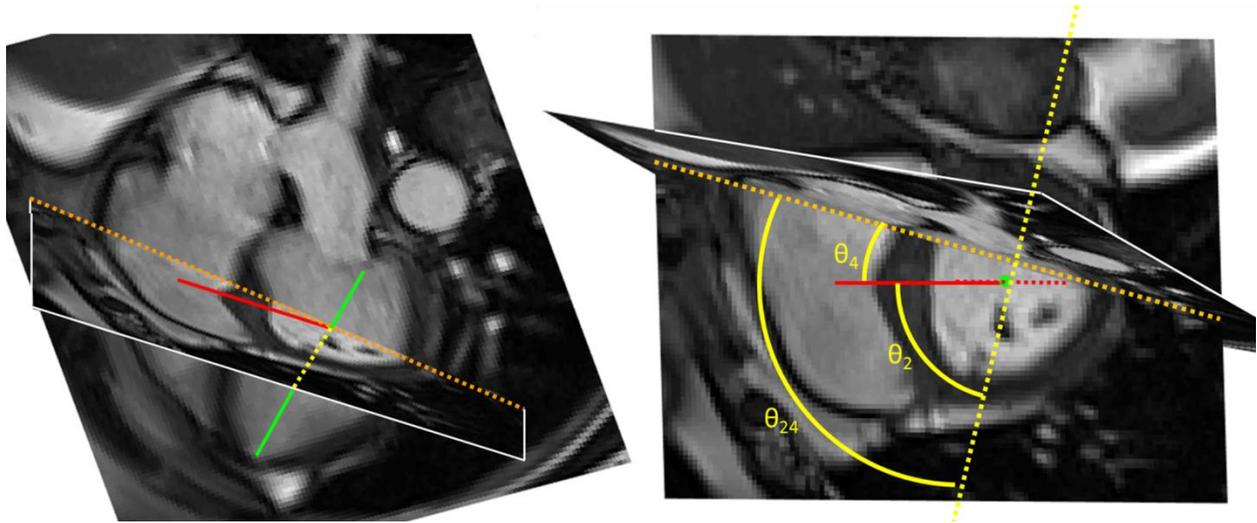


Figure 37 Représentation des segments de référence et des angles mesurés. Avec seg1 en rouge, seg2 en vert, l'intersection entre le plan petit axe représenté et le plan 4 cavités en pointillés orange, l'intersection entre le plan petit axe représenté et le plan 2 cavités (non représenté par souci de lisibilité) en pointillés jaune et les angles mesurés θ_2 , θ_4 et θ_{24} en jaune.

Les résultats initiaux sont présentés en annexe (0, page 88).

Résultats préliminaires

Deux groupes de sujets sains ayant passé une IRM cardiaque sur une machine GE ou sur une machine Siemens ont été étudiés.

Les données Siemens ont été acquises avec un aimant à 1.5T en apnée avec les paramètres d'acquisition suivants : matrice d'acquisition = 232×256 , temps d'écho = 1.16 ms, temps de répétition = 50.58 ms, angle de bascule angle = 59° , taille des pixels = $1.48 \times 1.48 \text{ mm}^2$, épaisseur de coupe = 6 mm, espace entre deux coupes = 1 mm et 40 phases par cycle cardiaque.

Les données GE ont été acquises avec un aimant à 1.5T en apnée avec les paramètres d'acquisition suivants : matrice d'acquisition = 224×192 , temps d'écho = 1.63 ms, temps de répétition = 3.65 ms, angle de bascule = 50° , taille des pixels = $0.7 \times 0.7 \text{ mm}^2$, épaisseur de coupe = 7 à 8 mm, espace entre deux coupes = 1 mm et 30 phases par cycle cardiaque.

Chaque examen évalué par notre méthode de suivi de texture présentait, visuellement, un suivi des parois myocardiques correct.

Les principales caractéristiques cliniques des sujets ainsi que leur volumétrie VG sont présentées dans la Table 8. Aucune différence entre les paramètres cliniques évalués n'a été notée.

Paramètres de base	Siemens (n=8)	GE (n=8)	p
AGE (années)	56±8	57±7	0.77
IMC	22.25±1.02	22.61±1.42	0.56
SEXE (Femmes)	3	3	1
VTD VG (mL)	131±36	120±26	0.48
VTS VG (mL)	54±14	44±14	0.19
FE VG (%)	59±3	64±5	0.49
Masse VG / VTD VG	0.72±0.13	0.85±0.25	0.21

Table 8 Caractéristiques des sujets étudiés chez GE et Siemens. Caractéristiques des sujets étudiés chez GE et Siemens. IMC : indice de masse corporelle ; VTD : volume télédiastolique ; VTS : volume télésystolique ; FE : fraction d'éjection

Les pics de déformation principaux pour le VG et l'OG sont donnés dans la Table 9. Tous les indices de déformations étaient significativement d'une magnitude plus faible chez les sujets ayant eu un examen IRM GE ormis pour la déformation radiale du VG.

	OG SI _r (%)	VG SI (%)	VG Sr (%)	VG Sc (%)
SIEMENS	44.22±8.06	-22.69±2.74	59.35±17.6	-22.21±2.44
GE	27.98±5.43	-17.73±2.43	45.25±9.69	-19.11±2.81
p	>0.001	>0.01	0.07	0.04

Table 9 Pics de déformation principaux pour le ventricule et l'oreillette gauche. OG SI_r : déformation longitudinale en phase réservoir de l'oreillette gauche

Les déplacements absolus moyens mesurés en millimètres (Δ) sont fournis pour les deux constructeurs Table 10. On constate un déplacement absolu moyen significativement plus faible pour les sujets examinés sur une machine GE, comparativement aux sujets étudiés

2.1 DEVELOPPEMENT D'UNE METHODE DE SUIVI DE TEXTURE POUR LE CALCUL DE LA DEFORMATION MYOCARDIQUE

sur une machine Siemens selon toutes les orientations ormis selon le petit axe pour le VG. On notera que l'évaluation du déplacement absolu, de même que la déformation myocardique, dépend de la qualité intrinsèque de la méthode.

	$\Delta VGPA$	$\Delta VG4c$	$\Delta OG4c$	$\Delta VG2c$	$\Delta OG2c$
Siemens	8.48±1.41	10.13±1.49	8.43±1.57	10.78±1.43	8.77±1.60
GE	7.61±1.33	7.72±0.92	6.61±1.16	8.12±1.36	6.34±0.66
p	0.24	>0.01	0.02	>0.01	>0.01

Table 10 Déplacements absolus moyens en millimètres (Δ). VG : ventricule gauche, OG : oreillette gauche, PA : petit-axe, 2c/4c orientations 2/4 cavités.

Les paramètres d'orientation des trois plans principaux d'acquisition utilisés pour le suivi de texture sont résumés dans la Table 11. Aucune différence significative n'était notée pour les angles relatifs aux 3 plans d'acquisition ni pour les distances entre le grand axe du VG et les plans d'acquisition.

	θ_2	θ_4	θ_{24}	d_2	d_4
SIEMENS	1.36±0.29	2.99±0.10	1.93±0.33	4.11±2.90	2.74±1.83
GE	1.42±0.10	2.93±0.12	1.89±0.18	7.42±3.48	4.09±2.56
p	0.59	0.28	0.79	0.07	0.26

Table 11 Paramètres de position relative des plans d'acquisition: petit axe, 2- et 4-cavités. Les angles sont donnés en radian et les distances en mm.

Des différences significatives en termes de déformation et de déplacement absolu évalués par le logiciel de suivi de texture ont été constatées entre les deux machines IRM GE et Siemens. La dynamique évaluée était systématiquement plus importante chez les patients évalués à partir de données Siemens.

Ces différences ont été constatées malgré une confirmation visuelle d'un suivi des parois myocardiques bon. Les différences constatées peuvent être dues : 1) aux différences physiologiques des sujets et 2) à une différence d'orientation des plans de coupes. Ces résultats préliminaires ne permettent pas de confirmer le rôle de l'un ou l'autre de ces points, ni même d'exclure une responsabilité intrinsèque à la méthode de suivi de texture. Cependant, au vu des suivis de paroi myocardique corrects et du peu de différences entre les méthodes d'acquisition, nous supposons que les différences constatées sont d'ordre physiologique et sont dues à des différences intrinsèques aux groupes de sujets recrutés.

Ainsi il est nécessaire de poursuivre cette étude, avec dans l'idéal un groupe de mêmes sujets ayant un examen cardiaque effectué sur une machine GE et sur une machine Siemens.

2.2 Méthodes : Quantification de la graisse intra-myocardique

2.2.1 Développement d'un logiciel de quantification de la graisse atriale intra-myocardique en scanner tomographique

On sait que le tissu adipeux possède un caractère arythmogène. La fibrillation auriculaire est l'arythmie la plus répandue avec une prévalence croissante et qui ne cesse d'augmenter avec le vieillissement de la population. De plus, la compréhension de cette maladie et sa prise en charge adaptée sont d'un intérêt majeur tant elle est à l'origine d'accidents vasculaires cérébraux (The European Registers of Stroke (EROS) Investigators 2009). Des études ont montré l'association entre le tissu adipeux et la sévérité des atteintes cardiovasculaires, ainsi que le pronostic suite à leur prise en charge clinique, en particulier en étudiant le tissu adipeux cardiaque (Wong et al. 2011). Plus spécifiquement, plusieurs travaux ont étudié le lien entre le tissu contigu à la source de l'arythmie atriale (Nakahara et al. 2014; Kanazawa et al. 2014), et la sévérité de la fibrillation atriale ainsi que la qualité du résultat et de réponse post-opératoires (Nagashima et al. 2011; Masuda et al. 2015; Stojanovska et al. 2015). Cependant, ces travaux concernent essentiellement la graisse péri-atriale. Dans ce contexte, nous avons mis au point une méthode semi-automatique ciblant la quantification de la graisse intra-myocardique de l'oreillette.

Pour cette quantification de la graisse intra-myocardique, j'ai développé au cours de cette thèse une méthode de segmentation sur des données de scanner avec injection de produit de contraste.

Dans un premier temps, le logiciel permet à l'utilisateur de naviguer dans le volume cardiaque, acquis en tomodensitométrie, pour identifier et annoter les entrées/sorties de l'oreillette, comprenant les quatre veines pulmonaires, et la valve mitrale, ainsi que l'auricule. Les parties extérieures à la cavité atriale sont alors exclues de la segmentation de l'oreillette. L'utilisateur repère ensuite la position de l'axe central de l'oreillette gauche défini comme l'axe passant par le centre de la valve mitrale, et l'extrémité opposée de l'oreillette (Figure 38).

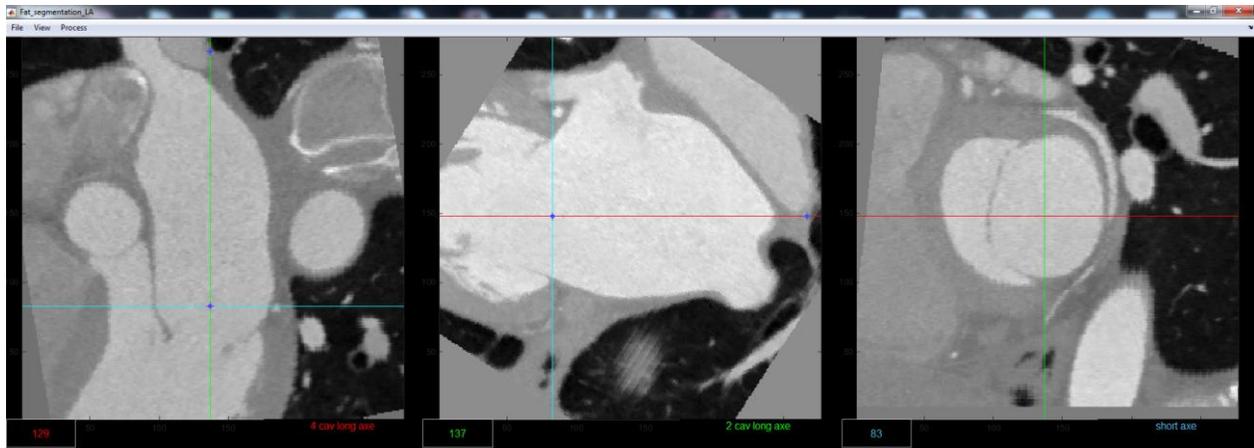


Figure 38 Interface du logiciel pour la segmentation de la graisse intra-myocardique atriale, visualisation du grand axe de l'oreillette.

Une segmentation grossière est réalisée dans un premier temps par application d'une classification Otsu en 3 classes : 1) cavité sanguine, 2) tissu et 3) air. Cette segmentation 3D est ensuite décomposée en une succession de coupes 2D centrées et pivotant autour du grand axe de l'oreillette (Figure 38, Figure 39).

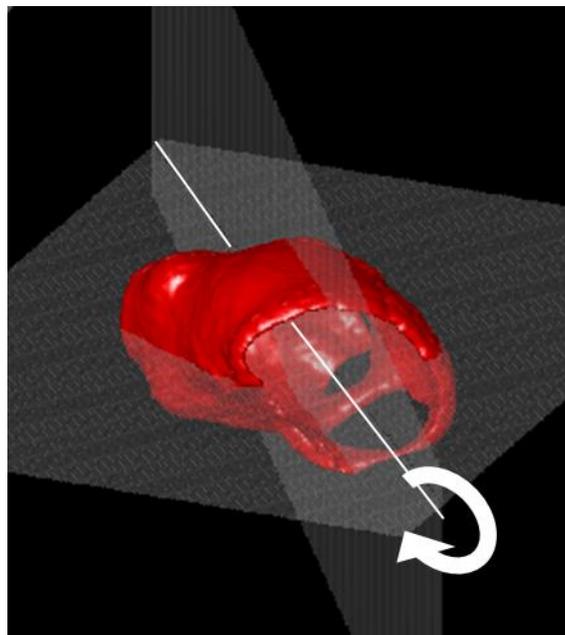


Figure 39 Illustration des coupes 2D successives selon le grand axe (en blanc) de l'OG

2.2 METHODES : QUANTIFICATION DE LA GRAISSE INTRA-MYOCARDIQUE

Ces coupes 2D sont ensuite utilisées pour éliminer les défauts de la segmentation (inclusion de la voie d'éjection du VG) de l'OG, en ne récupérant que la partie L de l'espace segmenté de la cavité OG C par rapport à son barycentre G définie comme :

$$L = \{x \in C, \{(1 - p)G + px \mid t \in [0,1]\} \subset C\}$$

La partie L correspond alors à la surface cavitaire segmentée C uniquement visible à partir du champ de vision du barycentre.

Les coupes 2D ainsi obtenues sont alors combinées en un volume 3D. Une fermeture suivie d'une légère dilatation permet ensuite de s'approcher au maximum des parois. Cette manipulation permet d'affiner la première segmentation grossière lors du passage d'une segmentation de coupe 2D à la segmentation 3D. Une correction de la segmentation est finalement proposée à l'utilisateur, sous forme de contours modifiables présentés sur les 36 coupes radiales 2D successives. Lors de cette manipulation, l'utilisateur choisit de manière interactive l'épaisseur souhaitée pour le myocarde atrial. Un choix limité avec un pas équivalent à la taille d'un pixel est proposé entre 0.5 à 3.5 mm (Beinart et al. 2011; Hw et al. 2012). Le visuel du contour du myocarde atrial est alors mis à jour pour permettre à l'utilisateur d'ajuster et de valider son choix (contour vert à gauche, Figure 40).

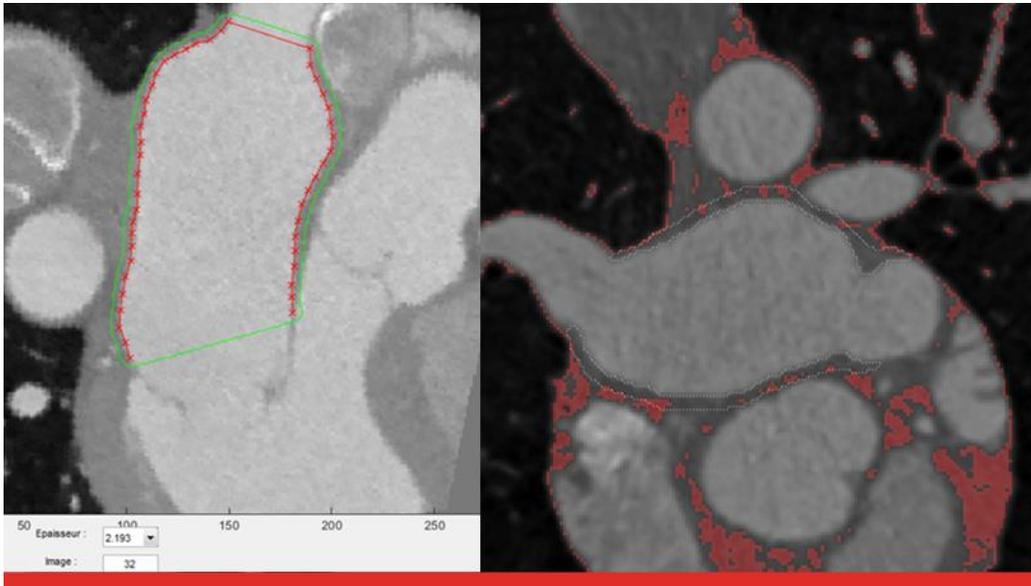


Figure 40 Présentation de la segmentation de l'oreillette gauche et du myocarde atrial lors de la correction manuelle (à gauche) et du résultat final de segmentation du myocarde et du seuillage de la graisse (à droite). A gauche, les contours rouge et vert délimitent respectivement la paroi intérieure et extérieure du myocarde atrial.

Les pixels de graisse intra-myocardique sont ensuite identifiés avec différentes méthodes:

- Seuillages « classiques » ($-190, -30 HU$) utilisés dans la littérature (Hachiya et al. 2014; Otaki et al. 2011; Nakazato et al. 2012)
- Segmentation Otsu ou k-moyennes (pour une optimisation des distances entre variances ou entre moyennes, respectivement, des différentes classes de pixels) appliquées à la graisse sous-cutanée permet d'extraire un seuil de valeur de graisse adapté à l'examen (Figure 41). Ce dernier est appliqué à la segmentation du myocarde atrial.

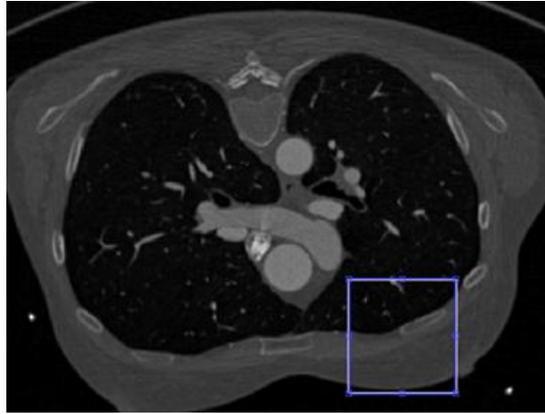


Figure 41 Représentation de l'élément de volume utilisé comme référence pour le seuillage du tissu adipeux dans le cadre bleu. Une segmentation en 4 niveaux de gris est réalisée : air, muscle, graisse, os. Les seuils de segmentation pour la graisse sont ensuite appliqués au myocarde atrial.

Une visualisation des résultats pour des patients avec plus ou moins de graisse est présentée Figure 42 sur les images natives de scanner et Figure 43 avec une visualisation 3D du myocarde atrial et de sa graisse intra-myocardique.

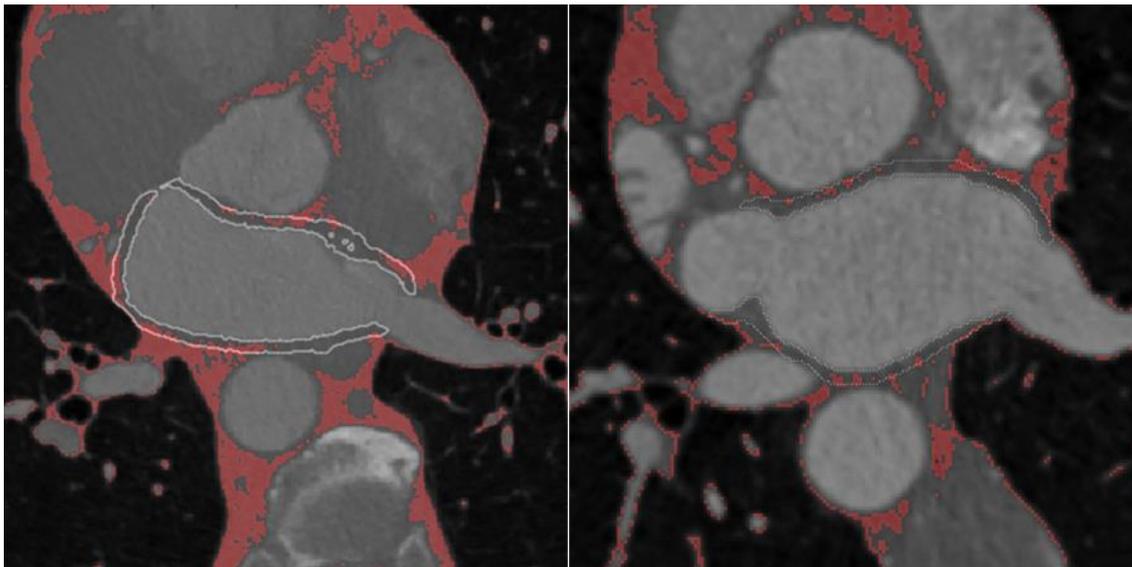


Figure 42 Examen scanner avec segmentation du myocarde de l'oreillette gauche (contour blanc) et de la graisse intra-myocardique (rouge) pour deux patients présentant plus (gauche) ou moins de graisse (droite).

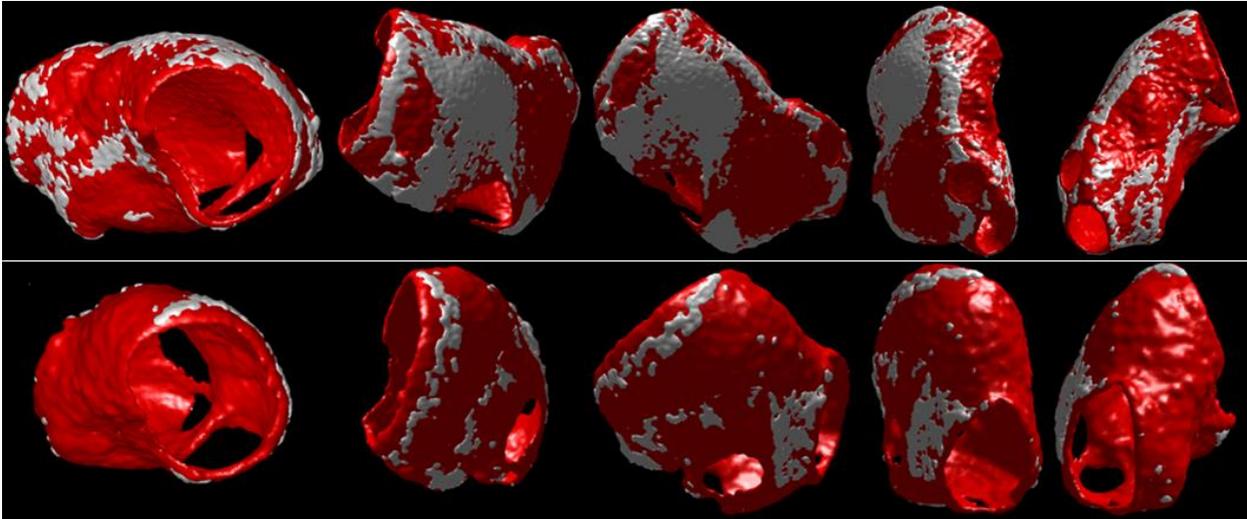


Figure 43 Visualisation du résultat de segmentation avec le myocarde de l'oreillette gauche (rouge) et la graisse intra-myocardique (blanc) pour deux patients présentant plus (haut) ou moins de graisse (bas) dans leur myocarde atrial. Les orifices dans les volumes ci-dessus correspondent à la valve mitrale, aux veines pulmonaires et à l'auricule.

2.2.2 Evaluation de la reproductibilité intra-opérateur

Ce logiciel conçu pendant la thèse a été utilisé par M. Alazard, interne en rythmologie de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière dans le cadre d'une étude pilote. Dans le cadre de ce projet, les candidats à l'inclusion ont été utilisés pour l'évaluation de la reproductibilité de la méthode. Ainsi, les examens en systole de 43 patients ainsi que l'examen en diastole de 23 patients ont été traités. La différence tient au fait que de nombreux examens acquis en phase systolique étaient peu exploitables du fait du volume partiel. Cela pouvait être attendu car la systole ventriculaire est une phase de diastasis de l'oreillette.

Il est à noter que les méthodes de seuillage adaptées des segmentations Otsu et k-moyennes ne sont pas présentées. En effet, les seuils obtenus de cette manière présentaient une variabilité inter-individus anormale comprenant des valeurs extrêmes considérées comme irréalistes. La première cause étant en premier lieu certainement une méthode d'initialisation de l'utilisateur inadéquate à ajuster.

2.2.3 Applications cliniques réalisées à des fins de validation méthodologique

L'un des objectifs de cette thèse a été centré sur la fusion des données cardiaques structure-fonction et l'étude de l'impact d'une évaluation conjointe pour mieux caractériser diverses pathologies cardiaques. Il est nécessaire pour cela d'étudier les biomarqueurs extraits par les outils développés au cours de cette thèse sur des pathologies adaptées. Ainsi les modèles choisis doivent combiner une atteinte de la fonction contractile cardiaque ainsi qu'un potentiel remodelage tissulaire fibro-graisseux. Dans cette partie, les applications cliniques choisies sont présentées et détaillées pour les phénomènes patho-physiologiques qui nous intéressent.

2.2.3.1 Rétrécissement de la valve aortique

La sténose de la valve aortique, ou rétrécissement valvulaire aortique, représente 30% des valvulopathies, avec une prévalence de 2 à 3% dans les populations occidentales de plus de 65 ans (Rajamannan, Bonow, and Rahimtoola 2007). C'est une maladie du vieillissement dont la prévalence ne cesse d'augmenter avec le prolongement de la durée de vie. Elle se caractérise par une diminution de l'aire effective de l'orifice aortique, provoquant une augmentation des gradients de pression à travers la valve aortique pendant l'éjection systolique. Cette augmentation de la charge pendant l'éjection augmente le travail du VG engendrant son remodelage (hypertrophie concentrique) dans un premier temps puis un retentissement atrial sur les pressions pulmonaires en amont dans un second temps. Ce remodelage VG permet initialement une normalisation du stress pariétal et une conservation du débit ventriculaire (FE) (Sasayama et al. 1976; Spann et al. 1980).

Cependant, ce remodelage, protecteur dans un premier temps, devient délétère dans un second temps. En effet, le myocarde VG perd sa compliance en raison de son remodelage hypertrophique conduisant à une mauvaise relaxation et un remplissage altéré correspondants à une dysfonction diastolique (Gaasch 1994).

Avec l'augmentation des pressions de remplissage du VG, le rôle mécanique de l'oreillette lors de sa contraction est d'autant plus important pour assurer le remplissage télédiastolique du VG. Cependant, l'augmentation de la post-charge atriale conduit à une altération tissulaire de l'oreillette et conduit à terme à la fibrillation atriale (Melenovsky et al. 2015), qui se manifeste par une perte du rythme sinusal ainsi qu'un remodelage fibro-graisseux de l'oreillette (Kostin et al. 2002).

Par extension, une diminution du flux et de la pression diastolique post sténotique entraîne un défaut de perfusion du myocarde (Marcus et al. 1982; Carabello 2002) ayant pour conséquence une prédisposition à l'ischémie. L'ischémie conduit à des événements aigus, l'infarctus du myocarde avec fibrose de remplacement et/ou un remodelage chronique avec dysfonction cardiaque fibrose diffuse pouvant conduire à l'insuffisance cardiaque.

2.2.3.2 Régurgitation mitrale

Une seconde pathologie d'intérêt est l'insuffisance mitrale (IM). Celle-ci peut être fonctionnelle, en rapport avec une cardiopathie non valvulaire ou être organique, liée à une atteinte de la valve. Elle se caractérise par une fuite valvulaire mitrale pendant la systole ventriculaire et donc par un reflux sanguin dans l'oreillette gauche.

Le reflux diminue d'autant le débit aortique, et on assiste dans le cas de l'IM chronique, à une distension graduelle de l'OG qui compense initialement l'augmentation de la pression dans l'oreillette gauche. Le VG se dilate secondairement, conséquence de la surcharge volumique chronique avec remodelage myocardique et remplacement fibro-graisseux à l'échelle tissulaire qui prédisposent le patient au développement d'une fibrillation atriale (Kostin et al. 2002).

2.2.3.3 Fibrillation atriale (FA)

La fibrillation atriale (FA) est l'arythmie cardiaque la plus fréquente et sa prévalence ne cesse d'augmenter avec le vieillissement de la population (Chugh et al. 2014). Le poids important de la FA en termes de santé publique et de coût socio-économique suit la même tendance (Wattigney, Mensah, and Croft 2003; Le Heuzey et al. 2004), avec une augmentation de 26% des hospitalisations en France entre 2005 et 2008 (Charlemagne et al. 2011).

La FA représente en outre une comorbidité de nombreuses pathologies : sténoses valvulaires (paragraphe 2.2.3.1 p98 et 2.2.3.2 p99), cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque (Charlemagne et al. 2011), et plus particulièrement associée avec l'hypertension et les maladies cardio-métaboliques comme le diabète ou l'obésité, elles aussi en constante augmentation. Cette maladie, issue fatale de nombreuses cardiopathies, est à l'origine de nombreux accidents vasculaires cérébraux (The European Registers of Stroke (EROS) Investigators 2009) et la méthode de traitement par ablation est encore complexe (zones à ablater imprécises, encore 40-50% de récurrence après ablation).

Les études sur de larges populations ont toutes montré un risque de décès toutes causes ou cardiovasculaires lié à la FA jusqu'à 2.4 fois plus élevé, indépendamment de l'âge, du sexe et d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (Vidaillet et al. 2002).

La FA se caractérise par une perte du rythme sinusal du cœur, principalement dûe à une désynchronisation intrinsèque de l'oreillette. On distingue quatre types de FA établis dans les recommandations de l'AHA (American Heart Association) et de la société européenne de cardiologie (ESC) (Fuster et al. 2006) :

- La première détection de FA, symptomatique ou non ;
- **Paroxystique** : épisode qui se termine spontanément, de durée ≤ 7 jours (mais plus souvent < 24 heures) ;

- **Persistante** : d'une durée >7 jours, pouvant nécessiter une ablation de l'oreillette ou un traitement médical ;
- **Permanente** : Lorsque les évènements de fibrillation persistent post-ablation.

Le traitement par ablation consiste à détruire les zones de l'oreillette gauche qui sont des foyers arythmogènes et se révèlent anormales à l'exploration électrophysiologique.

Cette cardiomyopathie atriale est associée à la présence de fibrose dans le myocarde atrial (Kostin et al. 2002). Le surpoids et l'obésité sont des facteurs de risque importants pour le développement de coronaropathies mais également de FA (Dublin et al. 2006). Il est également admis que l'accumulation locale de graisse autour du cœur serait associée à la FA, à sa sévérité ainsi qu'à l'inefficacité de l'ablation (Nagashima et al. 2011; Stojanovska et al. 2015).

2.2.3.4 Rationnel du choix de ces pathologies

Les modèles sélectionnés permettent l'étude du lien cardiovasculaire structure-fonction ainsi que le processus de couplage VG-OG. En effet, les deux premières, des valvulopathies, se manifestent tout d'abord par une dysfonction ventriculaire puis évoluent vers une dysfonction atriale, chacune pouvant être caractérisée par l'analyse de la fonction contractile VG et OG. De plus, ces deux pathologies évoluent vers une arythmie, la FA, caractérisée elle-même par une dysfonction contractile de l'OG, associée à un remodelage fibrose-graisse du myocarde atrial.

Il est important de noter que le modèle de régurgitation mitrale est particulier. En effet, ce modèle a été sélectionné en raison de la possibilité d'obtenir un échantillon de tissu myocardique atrial pendant le remplacement chirurgical de la valve nécessitant une atriotomie. Ce modèle donne accès à une comparaison entre la fonction cardiaque atriale évaluée en IRM avant opération et la composition du myocarde atrial en histologie.

2.2.4 Synthèse des indices évalués et analyses statistiques

Les méthodes précédentes ont été appliquées dans le contexte d'études cliniques (Chapitre 3, page 109). Les paramètres communs évalués au cours de ces études sont présentés ici, de même que les méthodes d'analyses statistiques.

2.2.4.1 Indices volumiques des cavités cardiaques

Les volumes ventriculaires et la masse VG ont été mesurés par la sommation de leurs segmentations manuelles en vue petit axe. Les volumes de l'OG ont été évalués avec la méthode bi-plane (Madueme et al. 2014). Les paramètres volumiques extraits sont les volumes télé-systoliques (VTS) et les volumes télé-diastoliques (VTD). Les phases systoliques utilisées sont respectives à la cavité mentionnée (ex. en systole ventriculaire pour VG VTS, et en systole atriale pour OG VTS). La masse myocardique n'est évaluée que pour le VG (VGM). La FE respective de chaque cavité a été déduite des volumes ainsi estimés. Ces paramètres sont extraits en recherche clinique grâce au logiciel Qmass (Medis, Leiden, Pays-Bas), par un médecin indépendant expérimenté.

2.2.4.2 Indices de déformation myocardique

Les indices de déformation myocardique ont été extraits de manière similaire pour toutes les cavités cardiaques avec notre méthode de suivi de texture CardioTrack. Celle-ci est appliquée aux principales cavités : VG, OG et VD. Les valeurs de déformation extraites sont moyennées sur toutes les orientations grand axe et petit axe, afin d'obtenir des indices globaux de déformation : 1) longitudinaux pour une orientation grand axe et 2) radiaux et circonférentiels pour une orientation petit axe. Les indices de déformation suivants sont fournis pour le VG et le VD : 1) pics télé-systoliques de déformation longitudinale/circonférentielle (Sl/Sc) correspondant au maximum de raccourcissement/contraction du myocarde, 2) le pic télé-systolique de la fraction de mouvement radial (Mr) correspondant à l'excursion radiale maximale en direction du barycentre de la cavité étudiée, 3) le pic télé-systolique de déformation radiale (Sr) correspondant à l'épaississement maximal du myocarde du VG. Pour l'OG, les pics

correspondant aux phases de réservoir (r), de conduit (e) et de la contraction atriale (a) pour la déformation longitudinale (Sl_r , Sl_e , Sl_a) ou la fraction de mouvement radiale (Mr_r , Mr_e , Mr_a) ont été extraits. Tous les segments de l'OG ont été évalués, indifféremment de la présence ou non des veines pulmonaires sur l'image.

Les 3 pics caractéristiques des courbes de vitesse de déformation ont pu être extraits quelle que soit la cavité étudiée, pour les déformations : 1) longitudinale (SRI_s , SRI_e , SRI_a), 2) circonférentielle (SRc_s , SRc_e , SRc_a), radiale (SRr_s , SRr_e , SRr_a), ainsi que pour la fraction de mouvement radial ($SRMr_s$, $SRMr_e$, $SRMr_a$).

Les indices conventionnels suivants ont pu être extraits à partir des contours suivis : 1) le pic de fraction de raccourcissement d'aire pour les trois phases de l'oreillette gauche (FAC_r , FAC_e , FAC_a), 2) l'excursion relative du plan de l'anneau tricuspide systolique par rapport à l'apex du ventricule droit (TAPSE).

2.2.4.3 Indices de fonction diastolique VG en échocardiographie et en IRM

Les paramètres de la fonction diastolique sont :

- Les vitesses maximales de l'onde de flux trans-mitral pendant le remplissage VG
 - E, pic proto-diastolique
 - A, pic télé-diastolique
- Les vitesses maximales du déplacement longitudinal de l'anneau mitral (jonction OG-VG)
 - E', pic proto-diastolique
 - A', pic télé-diastolique.

2.2.4.4 Analyses statistiques

Etude des variables

La corrélation de Spearman est utilisée pour étudier l'association entre deux variables continues. Toutes les variables continues sont rapportées en moyenne \pm écart type. Les comparaisons entre différents groupes ont été réalisées par un test non-paramétrique de Wilcoxon pour les variables continues et par un test exact de Fisher pour les variables

catégorielles (ANOVA). Le cas échéant, une analyse de la fonction d'efficacité du récepteur (ROC) est réalisée pour évaluer la capacité des variables à discriminer patients vs. sujets sains ou entre les différents groupes de patients.

Etude de la reproductibilité

Pour étudier la reproductibilité inter/intra-opérateur ou inter-examen :

- Une analyse de Bland et Altman est réalisée et les biais moyens \pm les limites d'agrément (moyenne \pm 1.96*l'écart type des différences) sont présentés.
- Le coefficient de variation (CV) est calculé comme l'écart type des différences entre deux mesures divisé par leur moyenne (Synek 2008).
- Le coefficient de corrélation intra-classe (ICC) (Shrout and Fleiss 1979) est donné avec son intervalle de confiance à 95% (95%IC). L'ICC était considéré comme excellent (>0.74), bon (0.60-0.74), correct (0.40-0.59) ou faible (<0.40) (Cicchetti 1994).

Dans le cas de l'analyse de la reproductibilité inter-examen présentée (3.2.1, page 109), il est important de noter que le CV et l'ICC sont utilisés conjointement pour permettre la comparaison avec les études précédentes et pour fournir un angle de vue complémentaire de la reproductibilité de nos mesures répétées. En effet, tandis que le CV indique une variabilité de mesure, avec une standardisation de la variance par la magnitude des mesures (moyenne), l'ICC est une mesure de fiabilité représentant la corrélation entre deux mesures réalisées sur le même sujet.

Calcul des tailles d'échantillons

Les tailles d'échantillons de patients nécessaires pour détecter un pourcentage de variation donné (Δ) des valeurs quantitatives mesurées, lorsque présentées, ont été calculées pour une puissance de 80% et une erreur de 0.05 avec la formule fournie par Bhalerao *et al.* (Bhalerao and Kadam 2010) :

$$n = \frac{2 * \sigma^2 * (Z_{\alpha} + Z_{1-\beta})^2}{\Delta^2}$$

Avec $Z_{\alpha} = 1.96$ pour une erreur bilatérale de 5% et $Z_{1-\beta} = 0.8416$ pour une puissance statistique de 80%, σ l'écart type de la variable considérée et Δ la variation à détecter. La significativité des tests statistiques a été déterminée pour une valeur $p < 0.05$. A titre d'exemple, pour une valeur de déformation du myocarde de 20% et si l'on cherche à détecter une variation de 5%, la variation Δ à détecter serait:

$$\Delta = 0.05 * 20 = 1\%$$

Il est important de noter que les tailles d'échantillon/population présentées dans l'étude de reproductibilité inter-examen (3.2.1, page 109) ont été calculées avec l'écart type inter-examen.

Références

- Beinart, Roy, Suhny Abbara, Andrew Blum, Maros Ferencik, Kevin Heist, Jeremy Ruskin, and Moussa Mansour. 2011. "Left Atrial Wall Thickness Variability Measured by CT Scans in Patients Undergoing Pulmonary Vein Isolation." *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 22 (11): 1232–36. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2011.02100.x>.
- Bhalerao, Supriya, and Prashant Kadam. 2010. "Sample Size Calculation." *International Journal of Ayurveda Research* 1 (1): 55. <https://doi.org/10.4103/0974-7788.59946>.
- Carabello, Blase A. 2002. "Aortic Stenosis." *New England Journal of Medicine* 346 (9): 677–82. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp010846>.
- Charlemagne, Agnès, Jacques Blacher, Ariel Cohen, Jean-Philippe Collet, François Diévert, Pascal de Groote, Olivier Hanon, et al. 2011. "Epidemiology of Atrial Fibrillation in France: Extrapolation of International Epidemiological Data to France and Analysis of French Hospitalization Data." *Archives of Cardiovascular Diseases* 104 (2): 115–24. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2010.11.012>.
- Chugh, Sumeet S., Rasmus Havmoeller, Kumar Narayanan, David Singh, Michiel Rienstra, Emelia J. Benjamin, Richard F. Gillum, et al. 2014. "Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation A Global Burden of Disease 2010 Study." *Circulation* 129 (8): 837–47. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>.
- Cicchetti, Domenic V. 1994. "Guidelines, Criteria, and Rules of Thumb for Evaluating Normed and Standardized Assessment Instruments in Psychology." *Psychological Assessment* 6 (4): 284–90.
- Danilouchkine, Mikhail, Jos Westenberg, Albert de Roos, Johan Reiber, and Boudewijn Lelieveldt. 2005. "Operator Induced Variability in Cardiovascular MR: Left Ventricular Measurements and Their Reproducibility." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 7 (2): 447–57. <https://doi.org/10.1081/JCMR-200053578>.
- Dublin, Sascha, Benjamin French, Nicole L. Glazer, Kerri L. Wiggins, Thomas Lumley, Bruce M. Psaty, Nicholas L. Smith, and Susan R. Heckbert. 2006. "Risk of New-Onset Atrial Fibrillation in Relation to Body Mass Index." *Archives of Internal Medicine* 166 (21): 2322–2328.
- Fuster, Valentin, Lars E. Rydén, David S. Cannom, Harry J. Crijns, Anne B. Curtis, Kenneth A. Ellenbogen, Jonathan L. Halperin, et al. 2006. "ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society." *Circulation* 114 (7): e257–354. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.177292>.
- Gaasch, W. H. 1994. "Diagnosis and Treatment of Heart Failure Based on Left Ventricular Systolic or Diastolic Dysfunction." *JAMA* 271 (16): 1276–80.
- Hachiya, Kenta, Hidekatsu Fukuta, Kazuaki Wakami, Toshihiko Goto, Tomomitsu Tani, and Nobuyuki Ohte. 2014. "Relation of Epicardial Fat to Central Aortic Pressure and Left Ventricular Diastolic Function in Patients with Known or Suspected Coronary Artery Disease." *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 30 (7): 1393–98. <https://doi.org/10.1007/s10554-014-0472-2>.
- Herment, Alain, Nadja Kachenoura, Muriel Lefort, Mourad Bensalah, Anas Dogui, Frédérique Frouin, Elie Mousseaux, and Alain De Cesare. 2010. "Automated Segmentation of the Aorta from Phase Contrast MR Images: Validation against Expert Tracing in Healthy Volunteers and in Patients with a Dilated Aorta." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 31 (4): 881–88. <https://doi.org/10.1002/jmri.22124>.
- Hor, Kan N., Rolf Baumann, Gianni Pedrizzetti, Gianni Tonti, William M. Gottliebson, Michael Taylor, Woodrow Benson, and Wojciech Mazur. 2011. "Magnetic Resonance Derived Myocardial Strain Assessment Using Feature Tracking." *Journal of Visualized Experiments: JoVE*, no. 48. <https://doi.org/10.3791/2356>.
- Hw, Tan, Wang Xh, Shi Hf, Zhou L, Gu Jn, and Liu X. 2012. "Left Atrial Wall Thickness: Anatomic Aspects Relevant to Catheter Ablation of Atrial Fibrillation." *Chinese Medical Journal* 125 (1): 12–15.
- Kanazawa, Hisanori, Hiroshige Yamabe, Koji Enomoto, Junjiroh Koyama, Kenji Morihisa, Tadashi Hoshiyama, Kunihiko Matsui, and Hisao Ogawa. 2014. "Importance of Pericardial Fat in the Formation of Complex Fractionated Atrial Electrogram Region in Atrial Fibrillation." *International Journal of Cardiology* 174 (3): 557–64. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.135>.
- Kostin, Sawa, Gabi Klein, Zoltan Szalay, Stefan Hein, Erwin P. Bauer, and Jutta Schaper. 2002. "Structural Correlate of Atrial Fibrillation in Human Patients." *Cardiovascular Research* 54 (2): 361–79.
- Le Heuzey, Jean-Yves, Olivier Piziaud, Olivier Piot, Mina Ait Said, Xavier Copie, Thomas Laverigne, and Louis Guize. 2004. "Cost of Care Distribution in Atrial Fibrillation Patients: The COCAF Study." *American Heart Journal* 147 (1): 121–26. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(03\)00524-6](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(03)00524-6).

- Madueme, Peace C., Wojciech Mazur, Kan N. Hor, Joshua T. Germann, John L. Jefferies, and Michael D. Taylor. 2014. "Comparison of Area-Length Method by Echocardiography versus Full-Volume Quantification by Cardiac Magnetic Resonance Imaging for the Assessment of Left Atrial Volumes in Children, Adolescents, and Young Adults." *Pediatric Cardiology* 35 (4): 645–51. <https://doi.org/10.1007/s00246-013-0833-y>.
- Marcus, Melvin L., Donald B. Doty, Loren F. Hiratzka, Creighton B. Wright, and Charles L. Eastham. 1982. "Decreased Coronary Reserve." *New England Journal of Medicine* 307 (22): 1362–66. <https://doi.org/10.1056/NEJM198211253072202>.
- Masuda, Masaharu, Hiroya Mizuno, Yukihiro Enchi, Hitoshi Minamiguchi, Shozo Konishi, Tomohito Ohtani, Osamu Yamaguchi, Yuji Okuyama, Shinsuke Nanto, and Yasushi Sakata. 2015. "Abundant Epicardial Adipose Tissue Surrounding the Left Atrium Predicts Early Rather than Late Recurrence of Atrial Fibrillation after Catheter Ablation." *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology: An International Journal of Arrhythmias and Pacing* 44 (1): 31–37. <https://doi.org/10.1007/s10840-015-0031-3>.
- Melenovsky, Vojtech, Seok-Jae Hwang, Margaret M. Redfield, Rosita Zakeri, Grace Lin, and Barry A. Borlaug. 2015. "Left Atrial Remodeling and Function in Advanced Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction." *Clinical Perspective.* *Circulation: Heart Failure* 8 (2): 295–303. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001667>.
- Nagashima, Koichi, Yasuo Okumura, Ichiro Watanabe, Toshiko Nakai, Kimie Ohkubo, Tatsuya Kofune, Masayoshi Kofune, Hiroaki Mano, Kazumasa Sonoda, and Atsushi Hirayama. 2011. "Association Between Epicardial Adipose Tissue Volumes on 3-Dimensional Reconstructed CT Images and Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation." *Circulation Journal* 75 (11): 2559–65. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-11-0554>.
- Nakahara, Shiro, Yuichi Hori, Sayuki Kobayashi, Yoshihiko Sakai, Isao Taguchi, Kan Takayanagi, Koichi Nagashima, et al. 2014. "Epicardial Adipose Tissue-Based Defragmentation Approach to Persistent Atrial Fibrillation: Its Impact on Complex Fractionated Electrograms and Ablation Outcome." *Heart Rhythm* 11 (8): 1343–51. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.04.040>.
- Nakazato, Ryo, Ronak Rajani, Victor Y. Cheng, Haim Shmilovich, Rine Nakanishi, Yuka Otaki, Heidi Gransar, et al. 2012. "Weight Change Modulates Epicardial Fat Burden: A 4-Year Serial Study with Non-Contrast Computed Tomography." *Atherosclerosis* 220 (1): 139–44. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.10.014>.
- Otaki, Yuka, Ronak Rajani, Victor Y. Cheng, Heidi Gransar, Rine Nakanishi, Haim Shmilovich, Ryo Nakazato, et al. 2011. "The Relationship between Epicardial Fat Volume and Incident Coronary Artery Calcium." *Journal of Cardiovascular Computed Tomography* 5 (5): 310–16. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2011.06.007>.
- Otsu, Nobuyuki. 1975. "A Threshold Selection Method from Gray-Level Histograms." *Automatica* 11 (285–296): 23–27.
- Rajamannan, Nalini M., Robert O. Bonow, and Shahbudin H. Rahimtoola. 2007. "Calcific Aortic Stenosis: An Update." *Nature Reviews Cardiology* 4 (5): 254–62. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio0827>.
- Sasayama, S., J. Ross, D. Franklin, C. M. Bloor, S. Bishop, and R. B. Dilley. 1976. "Adaptations of the Left Ventricle to Chronic Pressure Overload." *Circulation Research* 38 (3): 172–78. <https://doi.org/10.1161/01.RES.38.3.172>.
- Sheehan, Florence H., EDWARD L. Bolson, HAROLD T. Dodge, DETLEF G. Mathey, JOACHIM Schofer, and H. W. Woo. 1986. "Advantages and Applications of the Centerline Method for Characterizing Regional Ventricular Function." *Circulation* 74 (2): 293–305.
- Shrout, P. E., and J. L. Fleiss. 1979. "Intraclass Correlations: Uses in Assessing Rater Reliability." *Psychological Bulletin* 86 (2): 420–28.
- Spann, J. F., A. A. Bove, G. Natarajan, and T. Kreulen. 1980. "Ventricular Performance, Pump Function and Compensatory Mechanisms in Patients with Aortic Stenosis." *Circulation* 62 (3): 576–82. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.62.3.576>.
- Stojanovska, Jadranka, Ella A. Kazerooni, Mohamad Sinno, Barry H. Gross, Kuanwong Watcharotone, Smita Patel, Jon A. Jacobson, and Hakan Oral. 2015. "Increased Epicardial Fat Is Independently Associated with the Presence and Chronicity of Atrial Fibrillation and Radiofrequency Ablation Outcome." *European Radiology* 25 (8): 2298–2309. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3643-1>.
- Synek, Vaclav. 2008. "Evaluation of the Standard Deviation from Duplicate Results." *Accreditation and Quality Assurance* 13 (January): 335–37. <https://doi.org/10.1007/s00769-008-0390-x>.
- The European Registers of Stroke (EROS) Investigators. 2009. "Incidence of Stroke in Europe at the Beginning of the 21st Century." *Stroke* 40 (5): 1557–63. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.535088>.
- To, Andrew C.Y., Scott D. Flamm, Thomas H. Marwick, and Allan L. Klein. 2011. "Clinical Utility of Multimodality LA Imaging." *JACC: Cardiovascular Imaging* 4 (7): 788–98. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.02.018>.
- Vidaillet, Humberto, Juan F Granada, P. o-Huang Chyou, Karen Maassen, Mario Ortiz, Juan N Pulido, Param Sharma, Peter N Smith, and John Hayes. 2002. "A Population-Based Study of Mortality among Patients with Atrial Fibrillation or Flutter." *The American Journal of Medicine* 113 (5): 365–70. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(02\)01253-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01253-6).

2.2 METHODES : QUANTIFICATION DE LA GRAISSE INTRA-MYOCARDIQUE

- Wattigney, Wendy A., George A. Mensah, and Janet B. Croft. 2003. "Increasing Trends in Hospitalization for Atrial Fibrillation in the United States, 1985 through 1999: Implications for Primary Prevention." *Circulation* 108 (6): 711-16. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000083722.42033.0A>.
- Wong, Christopher X., Hany S. Abed, Payman Molaei, Adam J. Nelson, Anthony G. Brooks, Gautam Sharma, Darryl P. Leong, et al. 2011. "Pericardial Fat Is Associated With Atrial Fibrillation Severity and Ablation Outcome." *Journal of the American College of Cardiology* 57 (17): 1745-51. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.11.045>.

3 Applications cliniques et Résultats de la thèse

3.1 Introduction

Les études décrites ici constituent l'application du travail méthodologique de ma thèse à des bases de données de patients. Dans un premier temps, je présenterai les applications que j'ai réalisées et dont je suis l'un des auteurs principaux, à savoir l'évaluation de l'algorithme de suivi de texture en termes : 1) de reproductibilité, 2) de capacité à caractériser la pathologie ventriculaire et atriale, 3) de validation et confrontation vis-à-vis d'indices tissulaires de référence, issus de l'histologie myocardique. Dans un second temps, j'aborde les travaux sur lesquels j'ai collaboré avec d'autres membres de mon laboratoire, toujours sur l'évaluation de la déformation myocardique. En effet dans cette partie, je résumerai deux études, dont : 1) une première de faisabilité sur un petit groupe de patients et 2) une seconde sur la capacité de notre méthode de déformation myocardique à caractériser les atteintes infra-cliniques du myocarde atrial liées au vieillissement « normal ». Enfin, j'aborderai les travaux menés sur la caractérisation tissulaire de la graisse.

3.2 Déformation myocardique en IRM

3.2.1 Etude de la reproductibilité inter-examen

Le logiciel développé au cours de cette thèse a pour but d'être applicable dans un contexte clinique. Ainsi, outre les spécificités techniques du cahier des charges (rapidité, simplicité, etc.), il se doit d'être reproductible. Dans ce contexte, le premier travail réalisé a permis d'évaluer la reproductibilité de l'algorithme à déterminer les paramètres quantitatifs de déformation myocardique, surtout la reproductibilité inter-examens (avec répétition des examens deux fois), mais aussi inter-opérateur.

Un choix méthodologique a été fait de pratiquer les examens IRM à deux semaines d'intervalle. En effet, un tel intervalle est suffisamment court pour ignorer les altérations de la physiologie des sujets mais suffisamment long pour se focaliser sur les variations

d'une pratique clinique standard : changement éventuel de manipulateur radiologique. Aux variations liées à l'acquisition se rajoutera la variabilité intra-opérateur de la méthode de traitement des images IRM proposée ici.

L'étude de la reproductibilité de notre méthode, décrite ci-dessous, a été pratiquée sur des sujets sains et âgés issus du PHRC RACINE (en annexe 5.1, page 180) (Lamy, Soulat, Evin, Huber, et al. 2017). Le PHRC RACINE concerne les patients atteints d'une sténose sévère de la valve aortique et est mené à l'Hôpital Européen Georges Pompidou.

3.2.1.1 Population et données cliniques

Vingt-et-un sujets sains et âgés (66 ± 10 ans) ont eu 2 examens ciné-SSFP IRM répétés à 2 semaines d'intervalle. L'examen comprenait les coupes anatomiques classiques petit axe et grand axe ciné (2 et 4 cavités) en apnée. Ces données ont été acquises avec un aimant GE 1.5T en apnée et avec les paramètres de scanner suivants : matrice d'acquisition = 224×192 , temps d'écho = 1.63 ms, temps de répétition = 3.65 ms, angle de bascule angle = 50° , taille des pixels = 0.7×0.7 mm², épaisseur de coupe = 7 à 8 mm, espace entre deux coupes = 1 mm.

Les indices volumiques de référence des ventricules gauche et droit ont été évalués comme précisé précédemment (2.2.4.1, page 102). Les indices de déformations myocardiques VG, VD et OG ont été évalués par notre méthode de suivi de texture (0, page 102). Pour l'étude de la répétabilité inter-examen, les indices quantitatifs de la déformation myocardique ont été estimés, pour les examens 1 et 2, par le même opérateur. De plus, les données de l'examen 1 ont été analysées par un deuxième opérateur indépendant afin d'évaluer la reproductibilité inter-opérateur.

3.2.1.2 Résultats

3.2.1.2.1 Caractéristiques de la population étudiée

La Table 12 résume les caractéristiques ainsi que la volumétrie IRM des sujets étudiés pour les examens 1 et 2. Aucune différence significative n'a été constatée entre les deux examens en termes de volumétrie et de fraction d'éjection. De même, les fréquences cardiaques (FC) n'étaient pas significativement différentes. Seule une légère différence significative pour la pression artérielle systolique a été notée.

Age (années)	66 ± 10		
Sexe (femmes %)	8 (38%)		
SC (m ²)	1.77 ± 0.17		
IMC (kg/m ²)	23±3		
	EXAM. 1	EXAM. 2	p
PS (mmHg)	119±12	114±12	0.04
PD (mmHg)	73±8	70±10	0.23
FC (bpm)	66±6	65±9	0.63
VG VTS/SC (mL/m ²)	24±6	23±4	0.61
VG VTD/SC (mL/m ²)	65±14	65±11	0.88
FEVG(%)	63±5	63±5	0.55
VG masse (g)	97± 25	98±23	0.72
VG masse/SC (g/m ²)	54 ±10	55±10	0.69
VD VTS/SC (mL/m ²)	31±10	30 ±7	0.99
VD VTD/SC (mL/m ²)	72 ±17	74 ±14	0.48
FEVD (%)	57±6	58±7	0.68

SC : surface corporelle, IMC: indice de masse corporelle, PS/PD : pressions systolique/diastolique, FC : fréquence cardiaque VG : ventricule gauche, VTS/VTD : volume télé-systolique/-diastolique, FE : fraction d'éjection, VD : ventricule droit, OG : oreillette gauche

Table 12 Caractéristiques des sujets étudiés, pressions artérielles, rythme cardiaque et volumétrie IRM classique. Les différences entre les deux examens ont été testées avec un test de Wilcoxon apparié. Une valeur de *p* inférieure à 0.05 est considérée comme statistiquement significative.

3.2.1.2.2 Mesures de la déformation myocardique

Les indices de déformation myocardique et de fraction de mouvement sont fournis Table 13. Tandis qu'aucune différence significative entre les deux examens n'était trouvée pour les indices de déformation des ventricules, une différence significative était observée pour la fraction de raccourcissement d'aire atriale (FAC), mais seulement pour la phase de conduit.

3.2 DEFORMATION MYOCARDIQUE EN IRM

Les indices de déformation atriale se comportent de manière cohérente avec l'âge des patients, comme attendu lors du vieillissement physiologique. Les indices de déformation longitudinale et de FAC pour la phase de contraction de l'OG étaient en moyenne plus élevés que ceux de la phase de conduit.

	EXAM. 1	EXAM. 2	P
Indices de la fonction VG			
SI (%)	-15.78 ±3.24	-15.27 ±3.18	0.18
Sc (%)	-18.74 ±2.67	-19.42 ±2.96	0.11
Sr (%)	41.39 ±6.74	43.13 ±7.90	0.31
Mr _{endo} (%)	-29.30 ±3.99	-30.31 ±4.36	0.15
Indices de la fonction VD			
SI (%)	-28.76 ±6.38	-28.09 ±8.09	0.63
Sc (%)	-18.10 ±3.89	-17.62 ±3.66	0.54
Mr (%)	-20.65 ±4.35	-20.59 ±4.06	0.93
TAPSE (mm)	21.80 ±6.62	20.39 ±7.25	0.21
Déformation longitudinale OG			
SI _r (%)	23.94 ±8.14	23.41 ±7.57	0.50
SI _e (%)	11.32 ±5.30	10.80 ±5.67	0.39
SI _a (%)	12.61 ±4.39	12.61 ±3.75	0.96
Fraction de raccourcissement d'aire OG			
FAC _r (%)	37.75 ±7.69	37.08 ±6.98	0.16
FAC _e (%)	15.18 ±5.46	14.21 ±5.65	0.04
FAC _a (%)	22.58 ±5.84	22.87 ±5.77	0.64

Table 13 Déformations myocardiques ventriculaires et atriales dérivées du suivi de texture en IRM. Les différences entre les deux examens ont été testées avec un test de Wilcoxon apparié. Une valeur de *p* inférieure à 0.05 est considérée statistiquement significative.

3.2.1.2.3 Reproductibilité inter-opérateur et inter-examen

Les résultats pour la reproductibilité des indices de déformation myocardique, inter-examen et inter-opérateur, sont résumés dans la Table 14. Une excellente reproductibilité inter-opérateur des indices de déformation a été trouvée pour les deux ventricules (ICC>0.86, CV<12%). En ce qui concerne la répétabilité inter-examen, les indices de reproductibilité se sont révélés bons à excellents (ICC>0.65, CV<20%). On notera que de meilleures performances de reproductibilité ont été trouvées pour le VG, comparativement au VD.

Une excellente reproductibilité inter-opérateur (ICC>0.85, CV<14%) et inter-examen (ICC>0.83, CV<20%) a aussi été observée pour tous les indices de l'OG.

	Reproductibilité inter-examen			Reproductibilité inter-opérateur		
	Moyenne \pm 1.96 SD	CV (%)	ICC (95% IC)	Moyenne \pm 1.96 SD	CV	ICC (95% CI)
Indices de la fonction VG						
SI (%)	-0.51 \pm 3.16	10.40	0.87 (0.71-0.95)	-0.04 \pm 1.78	5.77	0.93 (0.78-0.98)
Sc (%)	0.69 \pm 3.07	8.20	0.85 (0.66-0.93)	1.04 \pm 1.77	5.03	0.96 (0.86-0.99)
Sr (%)	-1.74 \pm 12.03	14.53	0.65 (0.31-0.84)	-2.02 \pm 5.13	6.22	0.91 (0.74-0.97)
Mr (%)	1.01 \pm 5.72	9.79	0.76 (0.49-0.89)	1.61 \pm 3.06	5.46	0.95 (0.85-0.98)
Indices de la fonction VD						
SI (%)	-0.67 \pm 9.12	16.36	0.80 (0.54-0.92)	-0.32 \pm 5.62	9.93	0.86 (0.62-0.96)
Sc (%)	-0.48 \pm 5.67	16.20	0.71 (0.40-0.87)	0.52 \pm 2.57	9.22	0.92 (0.77-0.98)
Mr (%)	-0.05 \pm 5.75	14.23	0.76 (0.49-0.89)	0.33 \pm 5.36	11.48	0.94 (0.80-0.98)
TAPSE(mm)	1.41 \pm 8.16	19.74	0.82 (0.59-0.93)	-1.14 \pm 4.87	11.84	0.88 (0.64-0.96)
Déformation longitudinale OG						
SI _r (%)	0.74 \pm 4.46	9.57	0.96 (0.90-0.98)	-0.31 \pm 2.33	5.28	0.93 (0.80-0.98)
SI _e (%)	0.52 \pm 4.41	20.33	0.92 (0.80-0.97)	0.21 \pm 2.18	10.88	0.95 (0.84-0.98)
SI _a (%)	0.00 \pm 4.70	19.02	0.83 (0.62-0.93)	-0.52 \pm 3.34	13.80	0.85 (0.57-0.95)
Fraction de raccourcissement d'aire OG						
FAC _r (%)	0.68 \pm 5.32	7.26	0.93 (0.84-0.97)	0.19 \pm 2.40	3.25	0.97 (0.91-0.99)
FAC _e (%)	0.97 \pm 4.16	14.44	0.93 (0.83-0.97)	0.35 \pm 2.59	9.41	0.96 (0.87-0.99)
FAC _a (%)	-0.29 \pm 6.23	14.00	0.85 (0.67-0.94)	-0.16 \pm 3.22	6.97	0.95 (0.84-0.98)

Table 14 Reproductibilité inter-examen et inter-opérateur des mesures de déformation ventriculaires et atriale dérivées du suivi de texture IRM.

La Table 15 résume les études de la littérature récente incluant une reproductibilité inter-examen. Les indices statistiques de l'étude de la reproductibilité, à savoir le coefficient de variation (CV) et le coefficient de corrélation intra-classe (ICC), ainsi que le nombre de sujets et leur âge moyen sont fournis si disponibles. Parmi ces 5 études, 3 études se concentrent sur la déformation ventriculaire (Morton et al. 2012; Andre et al. 2015; Singh et al. 2015) et 2 études sur la déformation atriale (Kowallick et al. 2015; Zareian et al. 2015). Les populations étudiées incluent 8 à 22 sujets. Elles sont majoritairement composées de sujets sains et relativement jeunes (Morton et al. 2012; Andre et al. 2015; Kowallick et al. 2015; Zareian et al. 2015), excepté une unique étude qui évalue des patients atteints de sténose valvulaire aortique (Singh et al. 2015). Nos mesures de reproductibilité étaient comparables à celles présentées dans la littérature concernant des cavités cardiaques étudiées individuellement. On notera que 1) nos valeurs de CV sont comparables voire plus basses que celles de la littérature malgré des valeurs moyennes des

3.2 DEFORMATION MYOCARDIQUE EN IRM

paramètres quantitatifs étudiés souvent plus basses chez nos sujets âgés ; 2) nos valeurs d'ICC sont quant à elles souvent dans la partie haute de l'intervalle des ICC présentés dans la Table 15.

		CV (%)	ICC (95% IC)	Moyenne (%)
Ventricule gauche				
Sl	Présente étude	10.40	0.87 (0.71-0.95)	-15.45
	(Morton et al. 2012)	26.4	0.44 (0.00-0.77)	-20.50
	(Andre et al. 2015)	4.5	na.	-19.00
	(Singh et al. 2015)	10.4	na.	-16.72
Sc	Présente étude	8.20	0.85 (0.66-0.93)	-19.08
	(Morton et al. 2012)	20.3	0.70 (0.32-0.89)	-17.10
	(Andre et al. 2015)	4.8	na.	-26.00
	(Singh et al. 2015)	9.2	na.	-20.88
Mr	Présente étude	9.79	0.76 (0.49-0.89)	29.81
	(Morton et al. 2012)	27.2	0.61 (0.15-0.85)	21.00
Ventricule droit				
Sl	Présente étude	16.36	0.80 (0.54-0.92)	-28.43
	(Morton et al. 2012)	29.9	0.62 (0.20-0.85)	-22.80
Déformation longitudinale OG				
Sl_r	Présente étude	9.57	0.96 (0.90-0.98)	23.68
	(Kowallick et al. 2015)	5.7	0.97 (0.92-0.99)	31.70
	(Zareian et al. 2015)	28	0.60 (na.-na.)	25.00
Sl_e	Présente étude	20.33	0.92 (0.80-0.97)	11.06
	(Kowallick et al. 2015)	8.2	0.97 (0.90-0.99)	24.00
Sl_a	Présente étude	19.02	0.83 (0.62-0.93)	12.61
	(Kowallick et al. 2015)	18.3	0.95 (0.85-0.98)	7.70

Présente étude : 21 sujets d'âge moyen 66 ans, (Morton et al. 2012), 16 sujets d'âge moyen 28 ans, (Andre et al. 2015), 10 sujets sélectionnés au sein d'une population globale de 75 sujets d'âge moyen 46 ans, (Singh et al. 2015), 8 sujets d'âge moyen 70ans, (Kowallick et al. 2015), 16 sujets d'âge moyen 28 ans, (Zareian et al. 2015), 22 sujets d'âge moyen 66 ans.

Table 15 Comparaison des mesures de reproductibilité inter-examen de la déformation myocardique évaluée par notre méthode de suivi de texture à celles obtenues dans la littérature récente. Pour chaque étude le coefficient de variation (CV), le coefficient de corrélation intra-classe (ICC) ainsi que les valeurs moyennes sont fournis. L'âge et les effectifs des populations étudiées sont également fournis en pied de table.

3.2.1.2.4 Estimation des effectifs nécessaires à la détection d'une variation de déformation donnée

Les tailles d'échantillons nécessaires pour la détection de différences longitudinales (dans le temps en cas de suivi) de 5, 10 ou 15% pour les valeurs de déformation du VG, du VD et de l'OG sont présentées Table 16. Parallèlement aux performances de la reproductibilité inter-examen, de plus petites tailles d'échantillons étaient trouvées pour les indices de

déformation du VG, comparativement aux indices du VD et de l'OG. On notera également que lorsque des variations au cours du suivi de l'ordre de 10 à 15% sont ciblées, les tailles des populations nécessaires sont raisonnables (<65 patients toutes cavités et tous paramètres confondus). En ce qui concerne le VD, les tailles d'échantillon nécessaires pour les indices de déformation étaient plus petites que pour le TAPSE.

Changement relatif	5 %	10 %	15 %		5 %	10 %	15 %
Ventricule gauche				Déformation longitudinale OG			
SI (%)	68	17	8	SI _r (%)	59	15	7
Sc (%)	42	11	5	SI _e (%)	261	65	29
Sr (%)	133	33	15	SI _a (%)	229	57	25
Mr (%)	61	15	7				
Ventricule droit				Fraction de raccourcissement d'aire OG			
SI (%)	169	42	19	FAC _r (%)	33	8	4
Sc (%)	166	41	18	FAC _e (%)	132	33	15
Mr (%)	128	32	14	FAC _a (%)	124	31	14
TAPSE (mm)	246	62	27				

Table 16 Tailles d'échantillons déterminées à partir des mesures de reproductibilité inter-examen.

3.2.1.3 Discussion et conclusions

Nos principales observations sont que : 1) l'évaluation des indices de déformation ventriculaires et atriale à partir du suivi de texture sur des données IRM cine-SSFP est hautement répétable et 2) des tailles d'échantillons raisonnables sont nécessaires pour détecter une différence longitudinale de 10 à 15% en valeurs de déformation. La méthode de suivi de texture proposée est appliquée sur des acquisitions standard cine-SSFP (pratiquée systématiquement à chaque examen d'IRM) et sur toutes les cavités principales du cœur (VG, VD et OG) en utilisant exactement les mêmes réglages pour extraire les différents indices fonctionnels. Ces indices fonctionnels étaient cohérents avec ceux d'études précédentes pour le VG (Andre et al. 2015), l'OG (Evin, Cluzel, et al. 2015) et le VD (Morton et al. 2012).

Les excellentes mesures de reproductibilité inter-opérateur reflètent la haute répétabilité de notre algorithme de suivi de texture puisque des mesures répétées ont été effectuées

sur les mêmes données IRM tout en changeant d'opérateur. La reproductibilité inter-examen était plus faible en dépit du fait que les mesures aient été réalisées par le même opérateur. Cela peut être expliqué par le fait que les mesures inter-examen contiennent l'ensemble des variabilités de l'algorithme de suivi de texture et de l'acquisition IRM (positionnement des coupes et orientations). Il est important de rappeler que les données IRM de cette étude ont été acquises à 2 semaines d'intervalle, selon le protocole standard d'une routine clinique et sans aucune recommandation spécifique pour améliorer les similarités des données acquises. Alors que notre étude est conçue de manière à reproduire les conditions d'une pratique réelle, il faut souligner que des recommandations concernant le protocole d'acquisition doivent être définies de manière plus stricte, particulièrement pour les études de suivi longitudinal. A notre connaissance, la répétabilité inter-examen du suivi de texture en IRM a été évaluée seulement dans 5 études (Andre et al. 2015; Singh et al. 2015; Morton et al. 2012; Kowallick et al. 2015; Zareian et al. 2015). Ces études se focalisent uniquement soit sur les ventricules, soit sur les oreillettes. La majorité de ces études ont été réalisées sur de petits échantillons de jeunes sujets sains (Morton et al. 2012; Andre et al. 2015; Kowallick et al. 2015) et les examens IRM étaient répétés le même jour (Morton et al. 2012; Kowallick et al. 2015). En dépit de telles différences dans l'organisation des acquisitions et des populations, nos mesures de reproductibilité inter-examen étaient dans la tranche inférieure des CV présentés précédemment dans la littérature (le CV allant de 4.5 à 27.2% pour tous les indices de déformation du VG (Morton et al. 2012; Andre et al. 2015; Singh et al. 2015), le CV étant égal à 29.9% pour le VD (Morton et al. 2012), le CV allant de 5.7 à 28% pour l'OG (Zareian et al. 2015; Kowallick et al. 2015)). Il est important de remarquer que les valeurs de CV les plus basses sont observées pour les études se focalisant sur de jeunes sujets sains, chez lesquels les indices de déformation moyens sont plus élevés comparativement aux sujets âgés. Cela est attendu puisque pour la même variation absolue des indices de déformation chez une population jeune avec une valeur moyenne élevée et chez une population âgée avec une valeur moyenne réduite, le CV sera plus élevé chez les séniors comparativement aux jeunes sujets. La proportion entre ces deux CV sera

en effet égale au ratio entre la valeur moyenne de déformation entre les sujets âgés et les sujets jeunes.

La comparaison avec les études de suivi de texture IRM de la littérature peut être appliquée en termes de répétabilité de l'algorithme et en termes de réglages méthodologiques nécessaires à un suivi adéquat. Premièrement, la répétabilité de l'algorithme est mesurée lorsqu'il est appliqué par deux opérateurs différents sur les mêmes données. Cela révèle d'excellentes performances pour notre algorithme de suivi de texture IRM car nos mesures de reproductibilité se situent dans la tranche inférieure des intervalles de CV, fournis dans la littérature antérieure (le CV allant de 4.4 à 32.3% pour tous les indices de déformation du VG (Y.-L. Lu et al. 2013; Kempny et al. 2012; Augustine et al. 2013; Andre et al. 2015; Yang et al. 2016; Schuster et al. 2015; Taylor et al. 2015), de 5.6 à 28.8% pour tous les indices de déformation du VD (J. C. Lu et al. 2013; Prati et al. 2015; Kempny et al. 2012; Yang et al. 2016) et de 8.0 à 15.3% pour tous les indices de déformation de l'OG (Kowallick et al. 2014; Zareian et al. 2015)). Une fois encore, la plupart des études étaient réalisées chez de jeunes volontaires sains. Il est important de noter que les indices de déformation du VG étaient légèrement plus reproductibles que les indices de déformation mesurés dans le VD. Une telle différence entre le VG et le VD peut s'expliquer par une plus grande complexité de la géométrie du VD et par les trabéculations de son endocarde. En effet, ces deux points peuvent entraver le positionnement des plans d'acquisition ou le processus de suivi de texture. On pourra noter cependant que nos indices du VD dérivés du suivi de texture du myocarde sont plus reproductibles que ceux mesurés manuellement, tel que le TAPSE (Différence inter-opérateur CV = 21%, ICC = 0.78 (Caudron et al. 2011)).

A partir des comparaisons méthodologiques effectuées avec la littérature utilisant des logiciels commerciaux, nous pouvons remarquer les points originaux suivants de notre outil de suivi de texture : 1) aucune sélection ou exclusion de segments n'était nécessaire, en contraste avec ce qui a pu être fait précédemment (Augustine et al. 2013; Prati et al. 2015; Kowallick et al. 2014; Andre et al. 2015; Kowallick et al. 2015; Morton et al. 2012),

2) à l'opposé de (Kempny et al. 2012; Prati et al. 2015; Andre et al. 2015; Singh et al. 2015), aucune correction manuelle des contours résultant du suivi de texture n'a été nécessaire puisque notre choix était de modifier le contour initial sur une seule phase puis de réappliquer le suivi de texture en cas de suivi erroné, 3) à l'opposé de (Kowallick et al. 2014; Schuster et al. 2015; Andre et al. 2015; Kowallick et al. 2015), aucune moyenne de résultats de suivi de texture répétés sur la même coupe plusieurs fois n'a été réalisée. En effet, pour ce dernier point, nous avons favorisé un suivi cyclique dans le sens temporel et anti-temporel au cours du cycle cardiaque, ce qui évite l'introduction d'erreurs intra-opérateur ainsi qu'un temps de traitement allongé du fait d'initialisations répétées (Schuster et al. 2015).

Les tailles d'échantillons nécessaires à la détection des variations de 10 et 15% des indices de déformation lors d'un suivi longitudinal étaient raisonnablement faibles. Notre table est présentée pour une population âgée et pour les principales cavités cardiaques. Elle est donc complémentaire de la table précédemment présentée par Kowallick *et al.* (Kowallick et al. 2015) pour une population jeune et saine pour des indices de l'OG uniquement. De telles tables sont données en tant qu'aide pour la conception de futures études de suivi de texture IRM en termes de taille de population, spécifiquement pour des études de suivi longitudinal des patients.

Une première limitation de notre étude est la faible taille de notre population. Néanmoins, notre but principal était de se concentrer sur la répétabilité inter-examen des mesures de déformations par suivi de texture au moyen d'examen IRM répétés, plutôt que de fournir des valeurs de référence pour toutes les cavités cardiaques. De plus, notre population est parmi les plus importantes utilisées pour l'évaluation de la reproductibilité inter-examen. Une seconde limitation est la nature 2D des données IRM traitées. En effet, cela peut engendrer une erreur d'estimation des indices de déformation myocardique due à des mouvements à travers le plan de coupe, à l'orientation des plans de coupe et à des variations d'apnée entre les niveaux de coupes répétés.

Malgré ces limitations, notre étude a montré que le suivi de texture en IRM pour l'évaluation de la déformation multi-chambre était rapide et très reproductible, entre différents opérateurs et entre des examens IRM répétés. Ainsi, cela constitue un outil robuste pour l'évaluation de la déformation dans la pathologie mais aussi pour le suivi longitudinal des patients. Dans ce but, les calculs de tailles d'échantillon ont été fournis chez une population âgée, représentative des patients référés à l'IRM cardiaque. Ces informations peuvent être considérées comme complémentaires de celles rapportées chez des jeunes volontaires sains pour l'OG (Kowallick et al. 2015).

3.2.2 Etude de la déformation du ventricule et de l'oreillette gauches dans la sténose de la valve aortique (SVA)

Pour l'évaluation de l'utilité de notre méthode de suivi de texture dans la pathologie, nous avons choisi l'utilisation du modèle pathologique de SVA présenté précédemment (2.2.3.1, page 98). En effet, l'augmentation des pressions transvalvulaires entraîne successivement un épaissement du myocarde du VG puis à terme sa mauvaise relaxation et une augmentation de ses pressions de remplissage. L'OG est alors exposée à cette augmentation des pressions de remplissage VG en diastole, qui peut être à l'origine de son altération fonctionnelle.

Tandis que la déformation globale longitudinale du VG a été largement étudiée dans les populations de SVA, la déformation de l'OG n'est considérée que dans quelques études échocardiographiques (O'Connor et al. 2010; Salas-Pacheco et al. 2016), malgré : 1) la description du couplage pathophysiologique entre les mécanismes OG-VG et 2) la valeur incrémentale de la déformation atriale pour la prédiction de la survenue de la FA chez les patients SVA après un remplacement de la valve aortique (Cameli et al. 2014). Ainsi, il apparaît crucial d'évaluer simultanément les déformations VG et OG et leurs interactions chez des patients atteints de SVA. Cela permettrait une meilleure compréhension des modifications des phases de la fonction atriale (réservoir, conduit, contraction) dans la SVA, tout en considérant leurs interactions avec les altérations VG préétablies dans la littérature.

3.2 DEFORMATION MYOCARDIQUE EN IRM

Notre méthode de suivi de texture multi-chambre permet une évaluation simultanée et reproductible de l'OG et du VG. De plus, l'IRM est la modalité d'imagerie de référence pour l'évaluation des masses et des volumes cardiaques, et donc du remodelage VG. Nous avons donc utilisé l'IRM sur un groupe de sujets sains et des patients SVA pour : 1) évaluer simultanément les déformations OG et VG avec notre algorithme de suivi de texture à partir des données ciné SSFP et 2) évaluer l'association des déformations atriales pour ses trois phases (réservoir, conduit, contraction) avec le remodelage concentrique et la déformation du VG. Cette étude a fait l'objet d'un proceeding au congrès CinC en 2017 (Lamy, Soulat, Evin, Bouazizi-Verdier, et al. 2017).

3.2.2.1 Population et données cliniques

Trente-quatre sujets avec une SVA sévère (71 ± 11 ans, 11 femmes) et une FEVG préservée ainsi que 21 contrôles (66 ± 9 ans, 8 femmes) ont eu un examen d'IRM cardiaque sur un aimant GE de 1.5T. Les critères d'inclusion des patients tels que la FEVG préservée ($FEVG > 50\%$) ainsi que la SVA sévère (aire de valve aortique $< 1\text{cm}^2$) ont été définis lors d'un examen échocardiographique. L'examen d'IRM comprenait les coupes anatomiques classiques suivantes : petit axe et grand axe (2, et 4 cavités), acquises en apnée avec les paramètres d'acquisition décrits dans le paragraphe 3.2.1.1 page 110.

Les indices volumiques ont été évalués comme précisé précédemment (2.2.4.1, page 102) et le remodelage VG a été estimé comme le ratio entre la masse VG et son volume télé-diastolique. Les indices de déformations myocardiques de l'OG et du VG décrits dans la section (0, page 102) ont été évalués par notre méthode de suivi de texture.

3.2.2.2 Résultats

3.2.2.2.1 Caractéristiques des patients

La Table 17 résume les caractéristiques des patients et des contrôles ainsi que leurs indices volumétriques IRM conventionnels et les valeurs de déformation myocardique VG et OG. Les deux groupes sont d'âge équivalent. Il en est de même pour la répartition hommes/femmes. Cependant, la surface corporelle (SC) était plus élevée chez les patients SVA. Pour ce qui est des paramètres IRM, aucune différence significative entre les patients et les contrôles n'a été notée pour les volumes VG indexés ni pour la FEVG. En revanche, la masse VG et l'indice de remodelage VG (VG masse/VTD) étaient significativement plus élevés chez les patients atteints de SVA, comparé aux sujets sains. De plus, les déformations myocardiques VG et OG montraient une magnitude de déformation systématiquement plus basse chez les patients SVA. Cette diminution était statistiquement significative pour tous les indices excepté pour la déformation longitudinale en phase de contraction de l'OG (SI_a).

	Contrôles (21)	SVA (34)	p
Age (années)	66±9	71±11	0.1363
Sexe (femme)	(8)	(11)	0.7727
SC (m ²)	1.74 ± 0.16	1.88±0.21	0.0149
<i>VG volumes et masses</i>			
VTS/SC (mL/m ²)	24±5	27±11	0.7290
VTD/SC (mL/m ²)	68±13	72±18	0.5675
FEVG (%)	65±4	64±8	0.7950
VG masse (g)	93±22	160±40	<.0001
VG masse/VTD (g/mL)	0.79±0.18	1.23±0.31	<.0001
VG masse/SC (g/m ²)	53±10	85±19	<.0001
<i>Déformations VG</i>			
SI (%)	-18.01±2.46	-15.09±2.96	0.0009
Sc (%)	-19.33±2.99	-17.13±3.35	0.0193
Sr (%)	47.95±7.86	39.01±14.21	0.0059
<i>Déformations OG</i>			
SI _s (%)	26.47±6.26	21.89±6.96	0.0049
SI _e (%)	12.13±4.86	8.34±4.97	0.0049
SI _a (%)	14.34±4.30	13.55±4.26	0.4724
Mr _s (%)	25.89±5.15	20.38±5.87	0.0011
Mr _e (%)	9.09±4.20	6.72±4.98	0.0387
Mr _a (%)	16.80±4.45	13.66±4.18	0.0297

Table 17 Caractéristiques des patients SVA et sujets sains étudiés, indices VG conventionnels et indices de déformation VG et OG.

3.2.2.2 Interaction de la déformation myocardique OG avec le remodelage et la déformation VG

3.2 DEFORMATION MYOCARDIQUE EN IRM

Les résultats de la régression linéaire entre les indices de déformation atriale ainsi que le remodelage VG (VG masse/EDV) et le pic de déformation longitudinale du VG sont résumés Table 18. Les indices de déformation radiale et longitudinale en phase de réservoir et de conduit étaient significativement associés avec les paramètres VG. L'association avec les indices de la phase de contraction de l'OG (SI_a et Mr_a) ont montré des coefficients de corrélation plus faibles avec le remodelage et la déformation longitudinale VG.

	VG Masse/VTD		SI	
	r	p	r	p
SI_s	0.42	0.0015	0.52	<.0001
SI_e	0.54	<.0001	0.61	<.0001
SI_a	0.03	0.8480	0.10	0.5446
Mr_s	0.52	<.0001	0.57	<.0001
Mr_e	0.49	0.0002	0.54	<.0001
Mr_a	0.26	0.0571	0.28	0.0372

Table 18 Association des mesures de déformation OG avec le remodelage VG et la déformation longitudinale du VG

La Table 19 résume la distribution des indices de déformation OG au travers des quartiles de remodelage VG. Tandis que les indices atriaux correspondant aux phases de réservoir et de conduit diminuent successivement avec les quartiles de remodelage VG, la contraction atriale montre un profil de variation bi-phasique. En effet, la contraction atriale montre une tendance croissante entre le quartile 1 et les quartiles 2 et 3 puis une tendance décroissante vers le quartile 4 (Figure 44).

	Quart.1	Quart.2	Quart.3	Quart.4	p
VG masse/VTD	0.69±0.12	0.89±0.07	1.16±0.09	1.54±0.23	<.0001
SI_s	27.52±8.67	23.81±4.26	23.57±7.14	19.51±5.13	.0272
SI_e	14.33±5.58	9.65±3.21	8.92±4.55	6.09±3.80	.0002
SI_a	13.19±5.71	14.16±2.64	14.66±3.95	13.42±4.36	.7994
Mr_s	26.24±7.44	23.59±5.22	22.25±4.89	17.75±3.64	.0023
Mr_e	11.27±3.77	7.51±3.31	6.54±3.84	5.05±3.34	.0003
Mr_a	14.97±5.47	16.07±3.58	15.71±4.41	12.70±4.06	.2234

Table 19 Distribution des indices de déformation OG au travers des quartiles de remodelage VG. La valeur-p pour un test ANOVA au travers des quartiles est fournie.

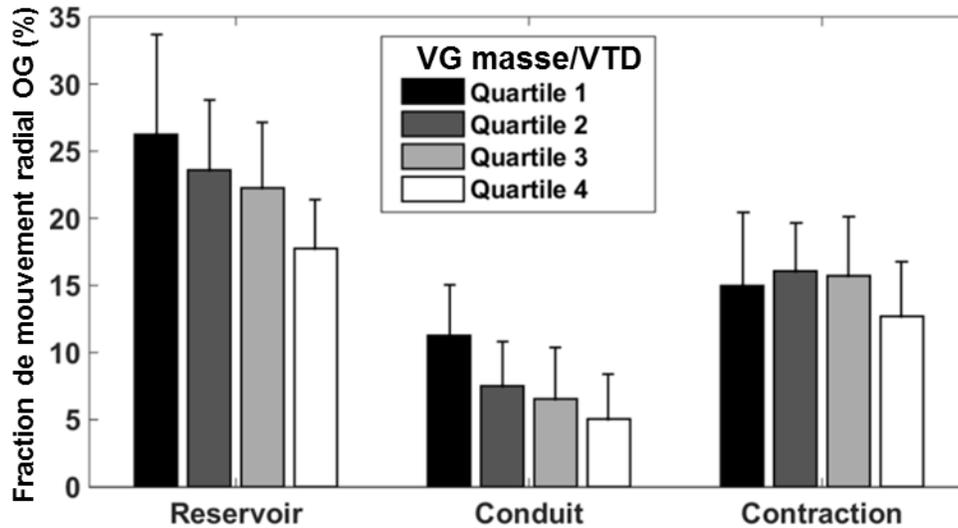


Figure 44 Fraction de mouvement radial de l'OG au travers des quartiles de remodelage VG pour les trois phases atriales.

3.2.2.3 Discussion et conclusion

Une évaluation précise de l'atteinte cardiaque est cruciale pour la prise en charge des patients avec SVA. A cette fin, des biomarqueurs tels que l'aire de la valve aortique, les gradients de pression trans-valvulaire, ainsi que le remodelage concentrique VG ont été proposés. Ces indices permettent respectivement de caractériser l'atteinte valvulaire et son impact sur le VG. Cependant, l'étendue de l'altération atriale dans la SVA et ses interactions avec le VG n'a été quantifiée que dans un nombre restreint d'études. Par ailleurs, il est reconnu que le remodelage VG ainsi que sa perte de complianc e et de sa capacité de relaxation sont fortement liés à la dysfonction atriale conduisant à terme au développement d'une FA.

Le suivi de texture a été utilisé dans cette étude sur des examens IRM standard de patients avec SVA et de sujets sains pour l'évaluation fonctionnelle simultanée du VG et de l'OG. Nous avons mis en évidence que : 1) en dépit d'une FEVG préservée dans les deux groupes, les indices de déformation myocardique étaient réduits chez les patients SVA comparativement aux contrôles pour le VG et l'OG, en accord avec des études précédentes en échocardiographie (O'Connor et al. 2011), 2) les indices de déformation atriale des phases de réservoir et de conduit étaient fortement associés avec le remodelage et la

déformation longitudinale du VG, tandis que ceux de la phase contraction de l'OG présentaient une corrélation plus faible voire non-significative avec les indices VG, et 3) tandis que les indices OG des phases réservoir et conduit baissent graduellement à travers les quartiles de remodelage, les indices de contraction OG présentaient un profil de variation bi-phasique.

La différence d'association entre les deux premières phases (réservoir et conduit) et la contraction de l'OG avec le remodelage et la déformation longitudinale VG peut être expliquée par les contraintes mécaniques « directes » exercées par le VG sur l'OG. En effet, la descente de l'anneau mitral lors de la contraction du VG étirerait l'OG et affecterait ses valeurs de déformation en phase de réservoir (Barbier et al. 1999). De plus, les valeurs de remodelage et de déformation longitudinale du VG peuvent être considérées comme des marqueurs indirects de la qualité de sa compliance. Ces indices pourraient être associés aux capacités de relaxation VG pendant la proto-diastole et ainsi être associés aux indices de la phase de conduit de l'OG. Finalement, la faible association entre les indices VG et la contraction atriale pourrait être expliquée : 1) par l'absence de mouvement ventriculaire pendant cette phase et 2) par le fait que la contraction OG s'adapterait au processus de remodelage VG. En effet, la contraction augmente tout d'abord entre les quartiles 1 et 3 de remodelage VG afin de compenser remplissage VG précoce inadéquat. Puis la contraction de l'oreillette chute au quartile 4 du remodelage VG indiquant une perte de contractilité de l'OG et l'incapacité de son myocarde à s'adapter davantage aux pressions de remplissage VG trop élevées.

Les associations de la fonction atriale avec le remodelage et la déformation longitudinale VG ont révélé que : 1) la fonction réservoir OG semble être affectée par l'altération de la compliance atriale due à la présence d'infiltration graisse-fibrose dans le myocarde atrial ainsi que par la dysfonction ventriculaire. En effet, dans cette étude la fonction de réservoir semble être liée à la déformation longitudinale VG, tandis qu'elle a été associée dans une de nos études précédentes aux caractéristiques tissulaires du myocarde OG en histologie (Huber et al. 2017a). 2) La phase de conduit de l'oreillette semble être

fortement influencée par le fonctionnement du VG, et 3) les indices de déformation de la phase de la contraction OG n'étaient pas linéairement associés au remodelage VG, mais présentaient un profil bi-phasique. Ce dernier point indique la capacité des indices de contraction OG à illustrer à la fois : 1) un rôle compensatoire de l'OG à un remplissage précoce du VG altéré, et 2) une perte de contractilité du myocarde atrial. Ainsi, tandis que les indices de déformation de l'OG en phase de réservoir et de conduit peuvent être considérés comme partiellement liés au fonctionnement du VG, les indices de déformation de la contraction atriale peuvent être considérés davantage comme des indices de la fonction intrinsèque de l'OG.

Enfin, notre méthode d'évaluation de la déformation myocardique a montré sa capacité : 1) à différencier des patients SVA de sujets sains, à la fois par leur déformation ventriculaire et atriale, et 2) à permettre une meilleure compréhension des interactions OG/VG dans une pathologie cardiaque qui cible prioritairement le cœur gauche.

3.2.3 Lien entre fonction et caractérisation tissulaire myocardique

L'étude suivante est menée dans le but d'évaluer notre méthode de suivi de texture en IRM qui fournit des indices fonctionnels myocardiques, face à la caractérisation de la composition myocardique évaluée par analyse histologique. Dans ce contexte, nous nous sommes spécifiquement intéressés au processus de remodelage graisse-fibrose de l'OG intervenant dans le modèle pathologique de la FA (2.2.3.3, page 100) dans une condition de régurgitation mitrale chirurgicale (permettant d'avoir des prélèvements de myocarde atrial) (2.2.3.2, page 99).

En effet, la FA est associée avec un remodelage sévère du myocarde atrial, ce qui se manifeste par l'apparition d'une fibrose interstitielle en amas adjacents et/ou infiltrés aux dépôts adipeux. Le développement de ce tissu arythmogène pendant le remodelage myocardique contribue à l'apparition de troubles de la fonction atriale.

Plusieurs études se sont intéressées aux méthodes d'imagerie pour l'évaluation myocardique dans la cardiomyopathie atriale, telles que le rehaussement tardif (« late gadolinium enhancement », LGE) dans l'oreillette ou le ventricule (Imai et al. 2014; Gal and Marrouche 2017) et la cartographie T1 (Beinart et al. 2011) en IRM. D'autres ont étudié la déformation de la paroi de l'OG avec le suivi du signal acoustique en échocardiographie (Leung et al. 2016) ou plus récemment en IRM (Lamy, Soulat, Evin, Huber, et al. 2017; Lamy, Soulat, Evin, Bouazizi-Verdier, et al. 2017). Les concepts de ces méthodes sont différents car la cartographie T1 et le LGE sont utilisés pour évaluer directement les propriétés de la structure du myocarde atrial, tandis que la déformation myocardique évalue la fonction atriale de par son élasticité. Une association entre la déformation atriale et le LGE atrial a précédemment été rapportée (M. Habibi et al. 2015). Cependant, la résolution spatiale maximale possible pour les séquences LGE, d'environ 1 mm (Akcakaya et al. 2016), est discutable pour l'étude d'une paroi atriale de 1 – 2 mm d'épaisseur, très susceptible aux effets de volume partiel (Appelbaum and Manning 2014).

La déformation atriale évaluée par suivi du signal acoustique en échocardiographie (STE) est capable de prédire l'incidence cardiovasculaire (Cameli, Lisi, Focardi, et al. 2012) et est associée au degré histologique de fibrose interstitielle. Le but de notre étude était de déterminer si la quantification de la déformation du myocarde atrial par notre algorithme de suivi de texture en IRM est associée à la sévérité du remodelage myocardique graisse-fibrose évalué en histologie.

3.2.3.1 Population et données patients

Dans cette étude prospective cas-témoins, 13 patients consécutifs (61 ± 19 ans) atteints de régurgitation du flux sanguin au travers de la valve mitrale ont eu un examen d'IRM ciné SSFP, 24 heures avant opération chirurgicale de la valve mitrale. Treize contrôles sains appariés au sexe et à l'âge des patients ont également eu un examen d'IRM identique. Ces données ont été acquises avec un scanner Siemens à 1.5T en apnée avec les paramètres suivants : matrice d'acquisition = 232×256 , temps d'écho = 1.16 ms, temps de répétition = 50.58 ms, angle de bascule angle = 59° , taille des pixels = 1.48×1.48 mm²,

épaisseur de coupe = 6 mm, espace entre deux coupes = 1 mm et une résolution temporelle de 10 à 40 ms.

Lors de l'atriotomie, un prélèvement de myocarde atrial, considéré comme déchet chirurgical, a été récupéré pour chaque patient. Chaque échantillon a été prélevé sur la paroi inféro-médiale de l'oreillette et coloré au rouge Sirius pour permettre une évaluation semi-quantitative : 1) de la fibrose myocardique, 2) du taux de myocytes et 3) de la graisse intra-myocardique (Figure 45).

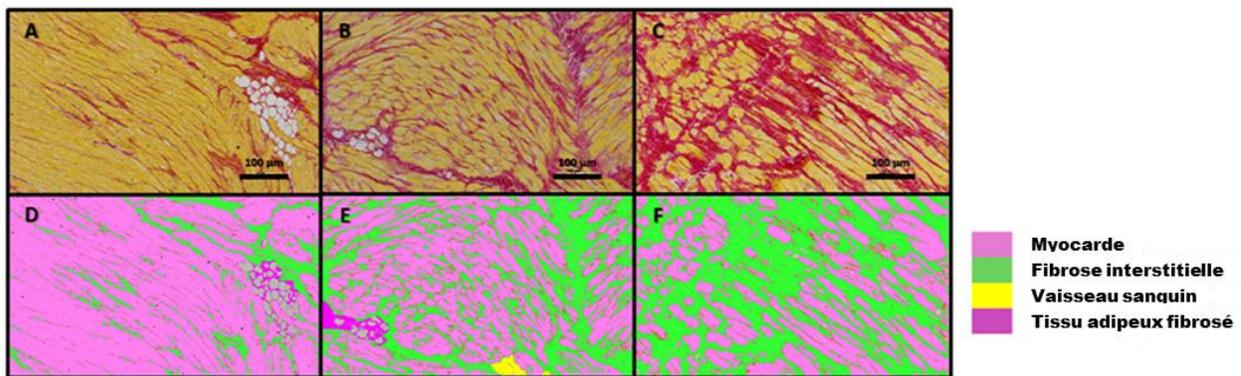


Figure 45 Analyse quantitative des échantillons de myocarde de l'OG. (A-C) sont des photomicrographies du myocarde coloré au rouge Sirius, montrant la fibrose en rouge, la graisse en blanc et les myocytes en jaune orangé. (A) femme de 32 ans avec 27% de remplacement graisse-fibrose du myocarde, (B) homme de 59 ans avec 36% de remplacement graisse-fibrose du myocarde et (C) femme de 35 ans avec 58% de remplacement graisse-fibrose du myocarde. (D-F) montrent la segmentation semi-automatique correspondante, permettant une quantification des myocytes, de la fibrose et de la graisse intra-myocardique. Grossissement x10, barre d'échelle 100µm.

Les indices volumiques de l'OG et VG ont été mesurés comme précisé précédemment (2.2.4.1, page 102). Les indices de déformations myocardiques de l'OG ont été évalués par notre méthode de suivi de texture (0, page 102) sur les vues 2 et 4 cavités.

3.2.3.2 Résultats

Les caractéristiques de la population étudiée sont résumées Table 20. Aucune ne présentait de différences significatives que ce soit entre les contrôles et les patients ou entre les patients en rythme sinusal ou en FA.

3.2 DEFORMATION MYOCARDIQUE EN IRM

	Contrôles (n=13)	Patients (n=13)	P, patients vs. contrôles	Patients en RS (n=8)	Patients en FA (n=5)	P, patients en FA vs. RS
Age (années)	57±9	61±19	0.426	62±20	59±20	0.942
Hommes/femmes (n)	9/4	9/4	1	2/6	2/3	1
IMC (kg/m ²)	25±5	24±3	0.739	24±3	25±4	0.435

Table 20 Caractéristiques de la population. RS : rythme sinusal, FA : fibrillation atriale, IMC : indice de masse corporelle.

Les paramètres de volumétrie VG et OG et de déformation myocardique OG sont présentés Table 21. Tous les paramètres atriaux de déformation et de vitesse de déformation étaient significativement différents entre les témoins et les patients atteints de régurgitation mitrale. Les patients présentaient des indices de déformation et de vitesse de déformation du myocarde atrial plus faibles, en lien avec une FEOG elle aussi plus faible, tandis que leurs volumes OG systoliques et diastoliques étaient plus élevés, comparativement aux témoins. Les mêmes observations étaient valables entre les patients en FA et les patients en rythme sinusal. On notera que le pic systolique de la déformation longitudinale de l'OG était le paramètre présentant la différence la plus marquée.

	Contrôles (n=13)	Patients (n=13)	P, patients vs. contrôles	Patients en RS (n=8)	Patients en FA (n=5)	P, patients en FA vs. RS
Ventricule gauche						
VTS/SC (mL/m ²)	81±14	117±24	<0.001	120±24	113±24	0.622
VTD/SC (mL/m ²)	29±6	58±26	<0.001	51±16	69±34	0.354
Masse (g)	56±14	69±10	0.010	70±12	68±9	0.833
FE (%)	63±7	51±16	0.030	57±12	41±1	0.127
Fraction de régurgitation mitrale (%)	-	43±16		48±19	36±9	0.435
Oreillette gauche						
VTS/SC (mL/m ²)	43±14	92±25	<0.001	82±20	107±27	0.127
VTD/SC (mL/m ²)	19±17	65±30	<0.001	50±21	89±28	0.019
FE (%)	56±7	31±17	<0.001	39±16	18±6	0.011
SI _r (%)	35.6±8.6	17.0±9.7	<0.001	22.3±8.6	8.5±2.7	0.011
SI _a (%)	17.7±4.4	5.1±4.8	<0.001	6.8±5.6	2.3±0.6	0.354
SRI _s (%/s)	1.43±0.32	0.78±0.37	<0.001	0.97±0.35	0.47±0.12	0.030
SRI _e (%/s)	-1.34±0.42	-0.92±0.52	0.026	-1.20±0.47	-0.47±0.14	0.003
SRI _a (%/s)	-1.42±0.38	-0.50±0.41	<0.001	-0.68±0.45	-0.23±0.07	0.093
Mr _s (%)	24.2±5.5	7.2±5.5	<0.001	10.1±5.4	2.8±0.6	0.006
Mr _a (%)	8.1±2.8	2.8±3.7	0.001	4.0±4.0	3.4±8.7	0.127
SRMr _s (%/s)	0.99±0.26	0.41±0.28	<0.001	0.56±0.26	0.18±0.06	0.006
SRMr _e (%/s)	-0.82±0.26	-0.51±0.35	0.014	-0.68±0.35	-0.24±0.11	0.011
SRMr _a (%/s)	-1.30±0.39	-0.30±0.29	<0.001	-0.41±0.31	-0.08±0.08	0.065

Table 21 Paramètres d'imagerie IRM de volumétrie OG et VG et de déformation et vitesse de déformation myocardique OG. Les valeurs p sont données pour les tests entre contrôles et patients puis entre les patients en rythme sinusal (RS) et en fibrillation atriale (FA). VG : ventricule gauche, VTS/VTD : Volume télé-systolique/diastolique, FE : fraction d'éjection, SC : surface corporelle.

Le pic systolique de déformation longitudinale atriale a permis de distinguer significativement les patients en FA des patients en rythme sinusal, mais aussi les patients avec une régurgitation en phase chronique (> 4 semaines) ou aiguë (< 4 semaines).

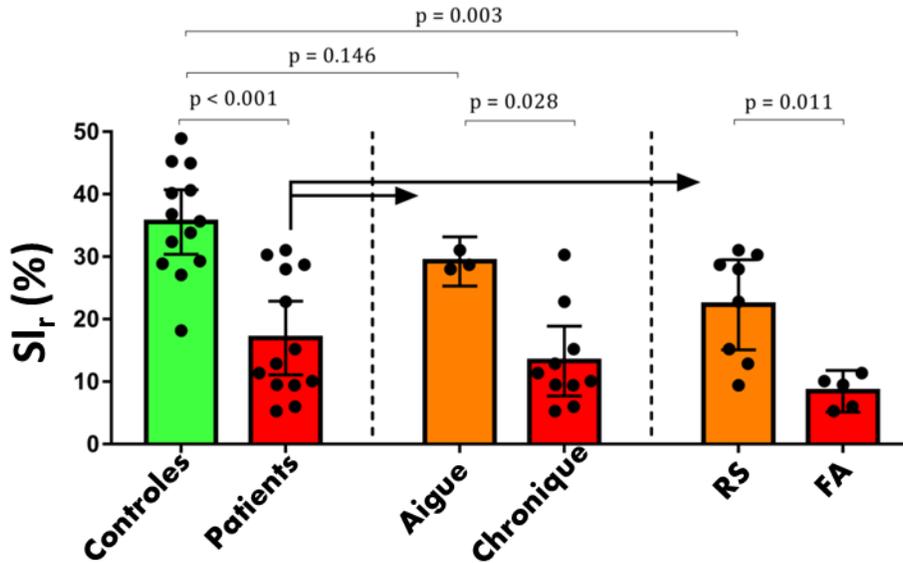


Figure 46 Pic systolique de déformation longitudinale de l'OG chez les témoins et les patients atteints de régurgitation mitrale, ainsi que les sous-groupes de patients. Comparaison entre le groupe de contrôles et les patients présentant une régurgitation mitrale à gauche. Ces patients sont ensuite séparés entre ceux ayant une régurgitation mitrale en phase aiguë (< 4 semaines) et chronique (> 4 semaines), au centre. Enfin, la différenciation entre patients en rythme sinusal et en FA est montrée à droite.

La comparaison avec l'histologie a montré une diminution significative du pic systolique de la déformation longitudinale atriale avec l'augmentation de l'ensemble grasse et fibrose dans le myocarde atrial (Table 22). De tous les paramètres de déformation extraits, le pic systolique de déformation longitudinale atriale s'est montré le plus lié à l'infiltration grasse-fibrose du myocarde atrial ($r=-0.75$, $p=0.017$). Cependant, aucun paramètre de déformation atriale n'était significativement lié à la présence de grasse intra-myocardique seule.

Il est important de noter que la corrélation de la déformation longitudinale avec le remplacement grasse-fibrose demeurait significative lorsque la déformation myocardique était considérée de manière segmentaire : 1) sur la paroi libre ($r= -0.83$, $p=0.005$), 2) sur la paroi inféro-septale, située au niveau du prélèvement histologique ($r= -0.78$, $p=0.011$), et aussi, mais dans une moindre mesure, sur les segments moins mobiles : 3) entre les veines pulmonaires ($r= -0.65$, $p=0.049$).

Déformation OG (%)	Fibrose interstitielle dans le myocarde (%)		Fibrose et graisse totale dans le myocarde (%)					
			Fibrose et graisse		Fibrose		Graisse	
	r	p	r	p	r	p	r	p
SI _r	-0.66	0.044	-0.75	0.017	-0.60	0.073	-0.35	0.330
SI _a	-0.70	0.031	-0.53	0.123	-0.66	0.044	-0.03	0.946
SRI _s	-0.58	0.088	-0.49	0.155	-0.54	0.114	-0.04	0.918
SRI _e	0.58	0.081	0.73	0.020	0.54	0.114	0.38	0.279
SRI _a	0.68	0.035	0.71	0.027	0.64	0.054	0.32	0.368
SMr _s	-0.38	0.279	-0.58	0.088	-0.28	0.427	-0.55	0.105
SMr _a	-0.50	0.144	-0.48	0.166	-0.42	0.233	-0.32	0.368
SRMr _s	-0.47	0.179	-0.53	0.123	-0.38	0.279	-0.31	0.387
SRMr _e	-0.56	0.096	0.67	0.039	0.50	0.144	0.35	0.330
SRMr _a	0.44	0.204	0.55	0.105	0.25	0.492	0.52	0.133

Table 22 Corrélation de Spearman entre les valeurs de déformation myocardique et les pourcentages histologiques de graisse et de fibrose myocardiques.

Enfin, alors que le pic systolique de déformation longitudinale atriale était fortement corrélé aux paramètres de volumétrie et à la fraction d'éjection de l'OG (Figure 47), aucune corrélation entre ces derniers et le remplacement fibrose-graisse myocardique n'a été constatée. Cependant, l'analyse ROC (fonction d'efficacité du récepteur) a montré que le volume télé-diastolique OG était meilleur discriminant (aire sous la courbe : AUC=0.98) que le pic systolique de déformation longitudinale atriale (AUC=0.92) entre les témoins et les patients atteints de régurgitation mitrale.

3.2 DEFORMATION MYOCARDIQUE EN IRM

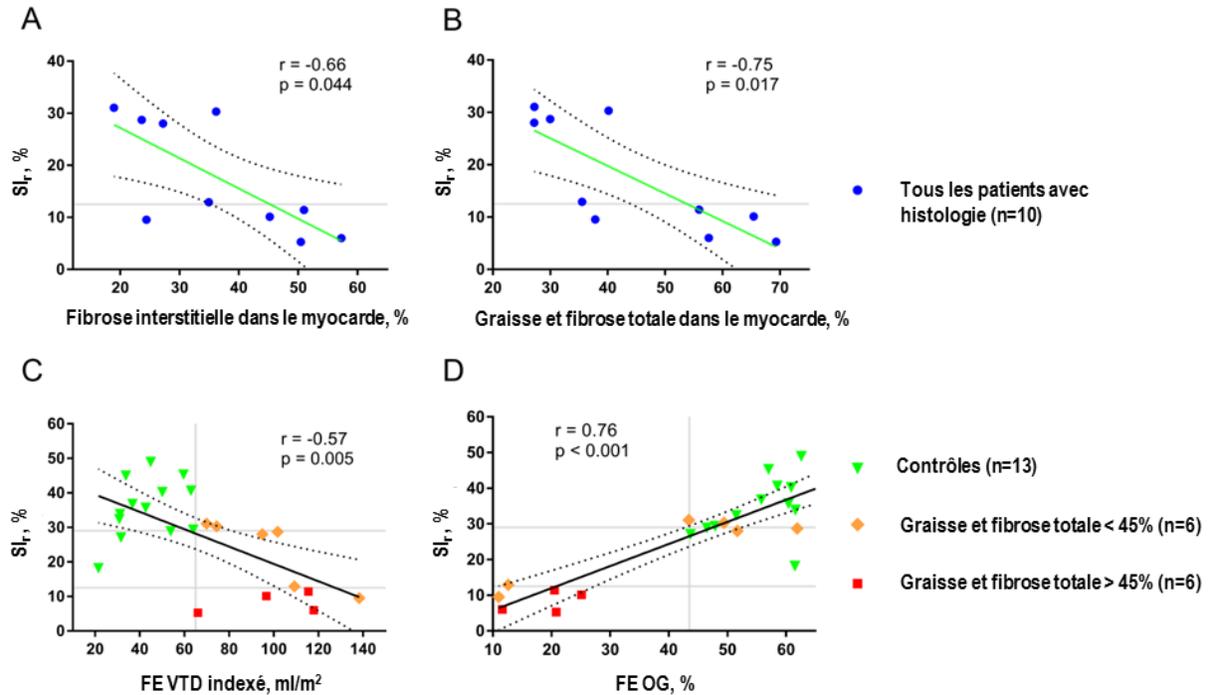


Figure 47 Corrélation de Spearman entre le pic systolique de déformation longitudinale atriale, l'histologie myocardique et la volumétrie OG. Sur la première ligne se trouve la corrélation entre le pic systolique de déformation longitudinale atriale et le degré histologique de remplacement myocardique par (A) la fibrose interstitielle et (B) l'ensemble graisse-fibrose. Les deux graphiques inférieurs montrent la corrélation de Spearman entre le pic systolique de déformation longitudinale atriale et la volumétrie OG avec : (C) le volume OG télé-diastolique indexé à la surface corporelle et (D) la fraction d'éjection OG. Les lignes pointillées indiquent l'intervalle de confiance à 95%.

3.2.3.3 Discussion et conclusion

Nos résultats montrent qu'une baisse de la magnitude de la déformation OG est directement corrélée au degré histologique du remodelage graisse-fibrose du myocarde atrial. Ce substrat morphologique des cardiomyopathies atriales est notamment lié au pic de réservoir de la déformation longitudinale OG. Deux études comparant la déformation myocardique mesurée par échocardiographie (STE) avec les observations histologiques du myocarde ont rapporté une corrélation entre le pic Sl_r et la fibrose ($r = -0.82$ (Cameli et al. 2013) et $r = -0.55$ (Her et al. 2012)). La corrélation entre le Sl_r et la fibrose interstitielle de l'OG établie dans notre étude d'IRM cardiaque ($r = -0.66$ pour la fibrose, $r = -0.75$ pour le substrat graisse-fibrose) était donc cohérente avec les observations des études précédentes en échocardiographie. Cela malgré la comparaison directe rendue difficile à cause des différences entre les populations étudiées. En effet, Cameli *et al.* (Cameli et al. 2013)

considèrent une population de patients plus homogène, excluant ceux atteints de diabète, d'hypertension ou de FA. On notera par ailleurs que dans notre étude, une corrélation plus forte est observée entre la déformation longitudinale locale estimée au niveau du site de prélèvement histologique et l'infiltration graisse-fibrose ($r=-0.78$, $p=0.01$). Cependant, la corrélation entre le remodelage tissulaire atrial et le SI_r évalué sur la paroi libre était légèrement plus élevée, tandis que les associations étaient plus faibles pour les segments moins mobiles (paroi septale et segment postérieur entre les veines pulmonaires). Notre population étudiée était trop petite pour pouvoir déterminer à quel point ces différences étaient dues à un remodelage graisse-fibrose hétérogène ou aux variations locales des propriétés mécaniques attribuables à la géométrie de l'OG.

Nos résultats sont aussi comparables à ceux rapportés dans des publications sans histologie. En effet, Ring *et al.* (Ring et al. 2014) ont montré, dans une étude d'échographie, une déformation de l'OG réduite en phase réservoir et de contraction de l'OG chez des patients atteints de régurgitation mitrale sévère, référés à une chirurgie, comparativement aux patients sans indication d'intervention chirurgicale. Dans notre étude, les patients atteints de régurgitation mitrale chronique présentaient une déformation atriale SI_r plus faible que les patients en phase aigüe. De plus, le pic SI_r était significativement réduit chez les patients en FA comparativement aux patients en rythme sinusal. Ces résultats sont cohérents avec les récentes constatations d'une étude de suivi de texture pour l'évaluation de la déformation myocardique en IRM, faisant état d'une déformation plus faible chez les patients en FA que chez des volontaires sains (M. Habibi et al. 2015). Le lien entre une déformation atriale réduite en phase de réservoir et une FA paroxysmale chez les patients atteints de régurgitation mitrale est aussi cohérent avec les observations faites en échocardiographie (Cameli, Lisi, Righini, et al. 2012). Il convient de remarquer que dans notre étude, le pic SI_r restait significativement plus faible chez les patients avec une régurgitation mitrale, même en absence de FA.

La FEOG était corrélée avec les indices de déformation atriale. Cependant, l'association des indices de déformation avec le degré histologique de remplacement graisse-fibrose

était plus forte. Les indices de volumétrie OG (VTD) ne présentaient pas de corrélation avec les mesures histologiques. Néanmoins, le volume atrial télé-diastolique semblait être utile pour différencier les patients atteints de régurgitation mitrale des volontaires sains par l'utilisation d'un seuil de >65 mL/m². Ce seuil est cohérent avec les valeurs normales du VTD OG (entre 26-52 mL/m²) chez l'humain en bonne santé (Kawel-Boehm et al. 2015; Le Tourneau et al. 2010). Par conséquent : 1) le VTD OG pourrait être employé pour dépister la possibilité d'une implication de l'OG chez les patients avec une régurgitation mitrale, 2) la sévérité de la cardiomyopathie pourrait ensuite être évaluée en utilisant les indices de déformation atriale chez les patients sélectionnés. Ces observations devront toutefois être confirmées sur une population plus large, et plus particulièrement chez des patients avec des causes de cardiomyopathie atriale autre que la régurgitation mitrale. En effet, un VTD OG dans cette étude pourrait être la conséquence d'une surcharge volumique causée par la régurgitation mitrale. La forte corrélation obtenue entre la déformation atriale et le degré d'infiltration myocardique graisse-fibrose suggère que les indices de déformation atriale, et plus particulièrement le SI_r , pourraient être employés comme biomarqueurs quantitatifs reflétant un remodelage graisse-fibrose à l'échelle tissulaire myocardique dans les cardiomyopathies atriales.

Les patients atteints de régurgitation mitrale à la phase aiguë et certains patients en phase chronique n'avaient qu'une réduction modérée de la déformation atriale, avec un degré de remplacement graisse-fibrose modéré. D'autre part, tous les patients en FA permanente présentaient une réduction sévère de la déformation atriale avec un remodelage graisse-fibrose marqué. Cela pourrait suggérer, par conséquent, que les patients avec une réduction modérée de la déformation atriale seraient plus enclins à bénéficier d'un traitement précoce et plus agressif pour prévenir le cercle vicieux entre la cardiomyopathie atriale et la FA. Ces observations sont en concordance avec les constatations de Debonnaire *et al.* (Debonnaire et al. 2013), montrant une issue plus défavorable 6 ans après une chirurgie de la valve mitrale chez les patients présentant un SI_r de moins de 25% à l'échocardiographie. Ces observations sont aussi en ligne avec les résultats de la Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) montrant qu'un volume

atrial indexé augmenté en IRM ainsi qu'un SI_r réduit précèderaient l'insuffisance cardiaque (Mohammadali Habibi et al. 2014).

La première limitation de cette étude est la taille relativement faible de la population étudiée. Cela illustre la difficulté à réaliser un examen d'IRM cardiaque dans les 24 heures précédant la chirurgie de la valve mitrale et à prélever chez ces patients des échantillons de tissu atrial de taille suffisante pour une analyse histologique pertinente. Malgré ces petits effectifs, les valeurs de déformation obtenues par suivi de texture en IRM présentent des différences significatives entre les groupes et étaient associées significativement avec la fibrose et le substrat graisse-fibrose myocardiques en histologie. Cela est aussi cohérent avec les observations récentes montrant qu'une population de 7 ou 4 patients était suffisante pour détecter des différences de pic SI_r de 10 ou 15%, respectivement, avec une puissance statistique de 90% et une erreur α de 0.05 (Kowallick et al. 2015). En effet, ce calcul d'effectifs et de puissance se transpose à notre population de patients et à nos sous-groupes, avec ou sans FA. Une autre limitation est la restriction du recrutement à une population de patients avec régurgitation mitrale soumis à une chirurgie de la valve mitrale avec prélèvement histologique de l'OG. Néanmoins, cette stratégie a permis l'emploi d'échantillons de tissu in-vivo pour une analyse histologique, ce qui aurait été impossible chez des patients avec une FA nouvellement déclarée ou avec une dysfonction diastolique du VG seule. Ces résultats prometteurs devraient conduire à d'autres études chez des patients avec d'autres causes de cardiomyopathies atriales.

Les indices de déformation myocardique évalués avec notre méthode en IRM, et notamment le pic SI_r , sont fortement associés au degré de remodelage graisse-fibrose du myocarde atrial dans la cardiomyopathie de l'OG. L'OG VTD peut être utilisé pour distinguer les patients avec régurgitation mitrale des volontaires sains, mais n'est pas associé avec le degré de remodelage tissulaire de l'OG. La prévention dans le cas des patients avec régurgitation mitrale ou FA primaire révèle un potentiel prometteur des indices IRM de volumétrie et de déformation myocardique pour guider les décisions

cliniques. L'intérêt reste cependant encore à confirmer avec des études cliniques sur des populations plus larges.

3.2.4 Conclusion

Les travaux de cette thèse présentés précédemment ont montré que la méthode mise au point pour l'évaluation de la déformation myocardique était hautement reproductible et applicable aux principales cavités cardiaques. De plus, la déformation myocardique évaluée avec notre méthode permettait : 1) une caractérisation de la pathologie cardiaque ventriculaire et atriale, 2) une exploration des interactions entre cavités cardiaques dans la pathologie, et 3) une détection « indirecte » de la présence de substrats pathologiques graisse-fibrose dans le tissu myocardique d'une OG malade.

3.3 Déformation myocardique en IRM : applications complémentaires

La méthode d'évaluation de la déformation myocardique présentée dans cette thèse a été utilisée pour les applications suivantes, menées par M. Evin pendant son séjour postdoctoral au LIB.

3.3.1 Etude préliminaire : discrimination de la pathologie atriale dans la sténose valvulaire aortique

L'évaluation de la fonction de l'oreillette gauche a été décrite comme un marqueur utile dans de nombreuses pathologies cardiaques, indépendamment des paramètres conventionnels de la fonction ventriculaire (Smith et al. 2014; Moody et al. 2015; Buss et al. 2015; Blume et al. 2011). Dans ce contexte, une étude a été menée dans le but d'évaluer notre logiciel pour la distinction de l'atteinte atriale, en l'occurrence chez des patients présentant une sténose de la valve aortique (SVA) (Evin, Cluzel, et al. 2015).

3.3.1.1 Population et données cliniques

Quarante sujets, parmi lesquels 20 témoins séparés en groupes d'âge (10 jeunes : 28 ± 7 ans, 10 « âgés » : 64 ± 6 ans) et 20 patients (73 ± 15 ans) atteints de SVA, présentant une sténose intermédiaire à sévère, qui ont passé un examen ciné-SSFP IRM ont été inclus dans cette étude. L'examen comprenait les coupes anatomiques classiques suivantes : petit axe et grand axe; 2; 3 et 4 cavités en apnée. Ces données ont été acquises avec un aimant GE à 1.5T en apnée avec les paramètres suivants : matrice d'acquisition = 260×192 , temps d'écho = 1.16 ms, temps de répétition = 3.7 ms, angle de bascule angle = 50° , taille des pixels = $0.74 \times 0.74 \text{ mm}^2$, épaisseur de coupe = 8 mm, espace entre deux coupes = 1 mm et une résolution temporelle de 20 à 30 ms.

Les indices volumiques ont été évalués comme précisé précédemment (2.2.4.1, page 102). Les indices de déformations myocardiques de l'OG ont été évalués par notre méthode de suivi de texture dans sa version préliminaire (0, page 102). Finalement, une analyse de la fonction d'efficacité du récepteur (ROC) a été employée pour déterminer la capacité des indices volumétriques classiques et des indices de déformation myocardique de l'OG à discriminer les SVA des sujets sains.

3.3.1.2 Résultats

La Table 23 résume les caractéristiques ainsi que les volumes cardiaques des trois groupes de sujets : les jeunes contrôles, les contrôles plus âgés ainsi que les patients atteints de SVA. Tandis que les volumes ventriculaires étaient significativement plus faibles chez les contrôles âgés comparativement aux jeunes, la FEVG était similaire pour les trois groupes. Les indices volumiques de l'OG étaient similaires entre les deux groupes de contrôles exceptée la FEOG, tandis que tous étaient significativement différents entre les contrôles âgés et les patients atteints de SVA.

3.3 DEFORMATION MYOCARDIQUE EN IRM : APPLICATIONS COMPLEMENTAIRES

	Contrôles jeunes (n=10)	Contrôles âgés (n=10)	Patients SVA (n=20)
Age (années)	27.7 ± 6.8	63.7 ± 5.7***	73.0 ± 14.5 ^{xx}
Sexe (homme %)	60%	60%	65%
SC (m ²)	1.92 ± 0.19	1.75 ± 0.16*	1.76 ± 0.21
IMC (kg/m ²)	26.1 ± 3.8	24.7 ± 5.2*	25.1 ± 3.7
VG Masse / SC (g/m ²)	65.3 ± 9.6	57.3 ± 10.4*	103.1 ± 31.5 ^{xxx}
VG VTD (mL)	156.9 ± 33.5	119.9 ± 32.9**	145.7 ± 81.8
VG VTS (mL)	59.2 ± 15.2	45.4 ± 14.7**	67.7 ± 75.5
VG VTD / SC (mL/m ²)	81.9 ± 14.9	68.1 ± 16.1***	82.4 ± 39
VG VTS / SC (mL/m ²)	31.1 ± 7.7	28.9 ± 7.9**	37.9 ± 38.3
FEVG (%)	62.4 ± 4.9	62.3 ± 5.1	60.3 ± 19.7
OG VTD (mL)	77.0 ± 17.0	75.4 ± 29.1	116.7 ± 53.8 ^x
OG VTS (mL)	30.0 ± 8.5	35.1 ± 14.5	78.7 ± 57.6 ^{xx}
OG VTD / SC (mL/m ²)	40.8 ± 10.3	43 ± 16.2	67.0 ± 34.2 ^x
OG VTS / SC (mL/m ²)	16.1 ± 6.0	20.0 ± 7.7	45.4 ± 35.9 ^{xx}
FEOG (%)	60.9 ± 7.8	53.1 ± 7.7*	37.2 ± 16.8 ^x

Table 23 Caractéristiques de la population étudiée incluant les volumes et la fraction d'éjection VG et OG. Les différences statistiques entre les contrôles jeunes et âgés sont notées par *, et entre contrôles âgés et patients SVA par ^x, avec ^{***}, ^{**}, ^{*} et ^{xxx}, ^{xx}, ^x respectivement pour p <0.001, <0.01, <0.05.

La Table 24 présente la distribution des paramètres de déformation atriale pour les trois groupes de sujets étudiés. Tous les paramètres de déformation longitudinale et de fraction de mouvement radial, de même que leurs vitesses relatives étaient diminués chez les contrôles âgés, comparativement aux contrôles jeunes. En revanche, seules la fraction de mouvement radial et sa vitesse relative atteignaient la significativité. La comparaison entre les contrôles âgés et les patients atteints de SVA a montré une diminution significative de tous les paramètres de déformation atriale.

	Contrôles jeunes (n=10)	Contrôles âgés (n=10)	Patients SVA (n=20)
Déformation longitudinale (%)			
SI _s	24.6 ± 6.4	22.6 ± 4.9	12.4 ± 6.5 ^{xxx}
SI _e	10.4 ± 4.4	8.7 ± 3.1	2.7 ± 1.8 ^{xxx}
SI _a	14.2 ± 6.5	14.0 ± 4.1	9.8 ± 5.9 ^x
SI _s /SI _a	1.9 ± 0.5	1.7 ± 0.3	1.4 ± 0.4 ^x
Vitesse de déformation longitudinale (%/s)			
SRI _s '	1.6 ± 0.6	1.5 ± 0.6	0.7 ± 0.5 ^{xxx}
SRI _e '	-1.9 ± 0.9	-1.3 ± 0.5	-0.4 ± 0.2 ^{xxx}
SRI _a '	-2.2 ± 1.1	-1.9 ± 0.9	-1.2 ± 0.9 ^x
Fraction de déplacement radial (%)			
Mr _r	30.6 ± 7.4	26.8 ± 5.5	13.8 ± 7.4 ^{xxx}
Mr _e	14.7 ± 3.6	11.6 ± 2.7 [*]	3.3 ± 2.3 ^{xxx}
Mr _a	15.8 ± 5.7	15.3 ± 4.1	10.4 ± 6.9 ^x
Mr _r /Mr _a	2.0 ± 1.2	1.8 ± 0.2	1.5 ± 0.8 ^{xx}
Vitesse de déplacement radial (%/s)			
SRMr _s '	1.9 ± 0.7	1.6 ± 0.4	0.8 ± 0.7 ^{xxx}
SRMr _e '	-2.2 ± 0.7	-1.4 ± 0.6 ^{**}	-0.5 ± 0.3 ^{xxx}
SRMr _a '	-2.4 ± 1.2	-2.1 ± 0.8	-1.2 ± 1.0 ^{xxx}

Table 24 Indices de la fonction atriale chez les contrôles jeunes et âgés ainsi que les patients SVA. Les différences statistiques entre les contrôles jeunes et âgés sont notées par *, et entre contrôles âgés et patients SVA par ^x, avec ^{xxx}, ^{**}, ^{*} et ^{xxx}, ^{xx}, ^x respectivement pour p <0.001, <0.01, <0.05.

La Figure 48 représente l'association entre les indices de déformation et la FEOG, ainsi que le volume OG diastolique indexé à la surface corporelle pour les trois groupes de sujets étudiés. La déformation atriale longitudinale était mieux corrélée à la FEOG qu'au volume diastolique OG indexé. La meilleure corrélation a été obtenue pour la déformation longitudinale en phase de réservoir avec la FEOG. Des résultats similaires étaient obtenus pour la fraction de déplacement radial (pour une association avec la FEOG : r=0.82 pour Mr_r, r=0.74 pour Mr_a, p<0.001 ; pour une association avec le volume diastolique OG indexé : r=0.54 pour Mr_r, r=0.53 pour Mr_a, p<0.001).

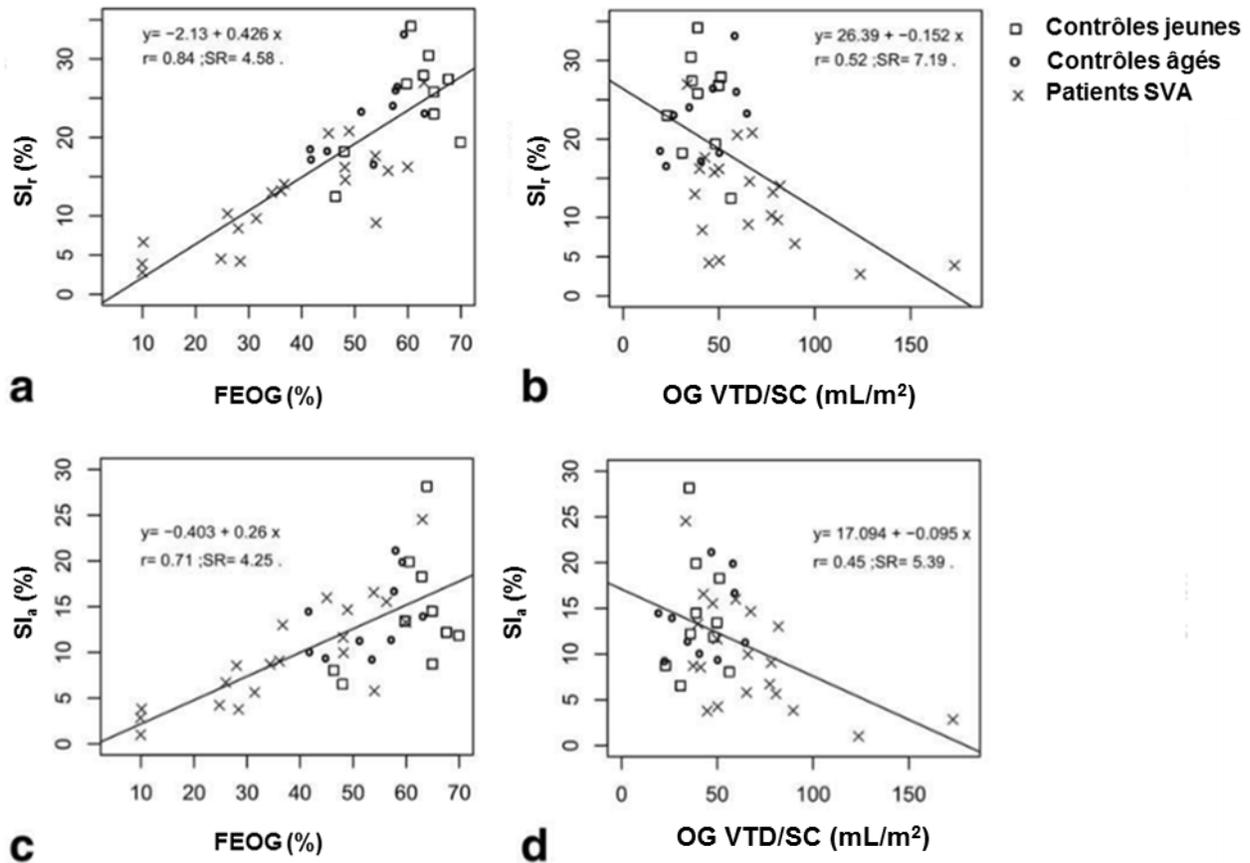


Figure 48 Comparaison entre la déformation longitudinale et la fraction d'éjection OG ainsi que le volume diastolique OG indexé à la surface corporelle (SC). Régression linéaire entre la déformation longitudinale et la FEOG pour les phases de réservoir (a) et de contraction de l'oreillette (c) pour les trois groupes étudiés. Régression linéaire entre la déformation longitudinale et le volume diastolique indexé pour les phases de réservoir (b) et de contraction de l'oreillette (d) pour les trois groupes étudiés.

L'analyse des courbes ROC pour la distinction entre cas pathologiques et sujets contrôles a mis en évidence une supériorité des indices de déformation de l'OG par rapport aux indices conventionnels, comme la FEOG (Figure 49).

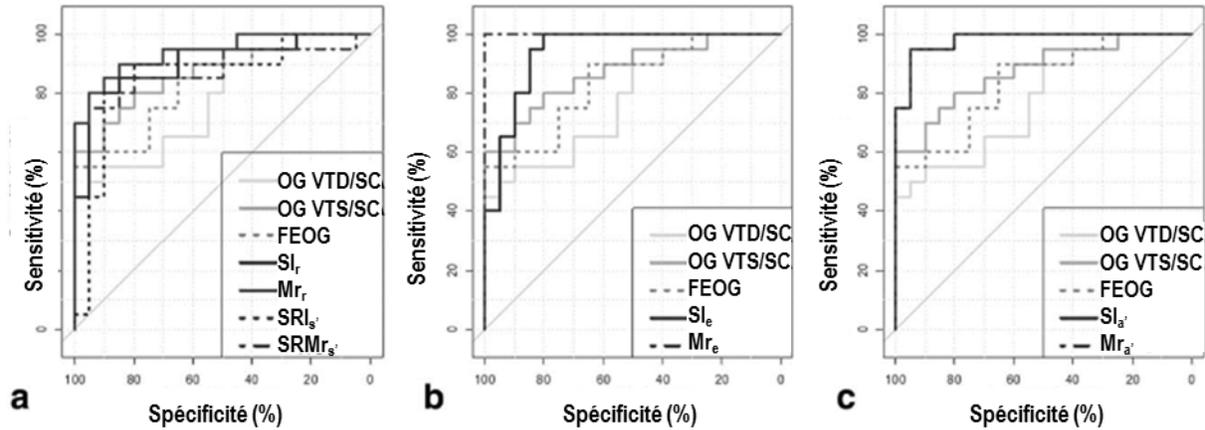


Figure 49 Capacité des paramètres volumétriques et de déformation de l'oreillette gauche à distinguer les sujets atteints de sténose de la valve aortique, comparés aux contrôles. Analyse de la fonction d'efficacité du récepteur (ROC) : déformation longitudinale (SI_s , SI_e , SI_a) et fraction de mouvement radial (Mr_s , Mr_e , Mr_a), vitesse de déformation longitudinale (SRI_s , SRI_e , SRI_a) et de déplacement radial ($SRMr_s$, $SRMr_e$, $SRMr_a$), respectivement en phase de réservoir (a), conduit (b) et contraction de l'oreillette (c). OG VTD : volume télé-diastolique indexé de l'OG, OG VTS : volume télé-systolique de l'OG indexé, FEOG : fraction d'éjection OG, SC : surface corporelle.

Plus spécifiquement, les indices les plus discriminants sont les indices de déformation et de vitesse de déformation longitudinale et radiale, en phase de conduit (0.90-1.00 de précision contre 0.71.-0.79 de précision pour les indices volumiques conventionnels). Ces premiers résultats sur l'évaluation de la fonction de l'OG avec notre logiciel ont confirmé son apport par rapport aux indices volumétriques conventionnels pour caractériser la dysfonction atriale.

3.3.1.3 Discussion et conclusion

Dans cette étude, notre algorithme de suivi de textures myocardiques pour l'OG a été appliqué avec succès sur des données IRM ciné-SSFP pour l'évaluation des déformations radiales et longitudinales de l'OG. Les indices fonctionnels de l'OG obtenus montraient la capacité de notre méthode à caractériser la SVA. Il convient de noter que les indices fonctionnels OG étaient capables de détecter les altérations OG avec une meilleure précision que les paramètres volumiques OG conventionnels chez les patients avec une SVA. Finalement, la cohérence de nos indices était établie par leur association significative avec la FEOG.

3.3 DEFORMATION MYOCARDIQUE EN IRM : APPLICATIONS COMPLEMENTAIRES

L'évaluation volumétrique et fonctionnelle de l'OG a été associée à la mortalité et morbidité cardiovasculaires (Posina et al. 2013). La plupart des études de la littérature concernant la fonction OG et la déformation myocardique ont été menées en échocardiographie ; à ce jour, très peu d'études ont utilisé l'IRM (Mohammadali Habibi et al. 2014; Kowallick et al. 2015). Notre étude montre que les paramètres fonctionnels longitudinaux et radiaux étaient significativement associés avec l'altération de la FEOG et du volume atrial télé-diastolique. En dépit de ces associations significatives, les corrélations avec les volumes télé-diastoliques étaient plus faibles. Cette observation pourrait suggérer le fait que l'altération des paramètres fonctionnels intervienne avant la dilatation atriale chez les patients avec SVA.

Les patients avec SVA présentaient une OG significativement dilatée ainsi qu'une FEOG réduite par rapport aux contrôles âgés, comme précédemment établi (O'Connor et al. 2011; Farhad et al. 2014). Cette dilatation de l'OG mène à une diminution significative et substantielle de tous les paramètres fonctionnels OG indiquant une altération des phases atriales de réservoir, de conduit et de contraction de l'oreillette. De telles altérations étaient attendues car la SVA induit une hypertrophie du VG et une dysfonction diastolique sous-jacente, qui a été associée aux altérations OG (D'Ascenzi et al. 2013; Lisi et al. 2013). Il est important de noter que les paramètres fonctionnels OG, et plus spécifiquement la vitesse de déformation longitudinale, la fraction de déplacement radial ainsi que la vitesse relative correspondant à la phase de conduit, détectaient plus efficacement les altérations de l'OG dues à la SVA que le reste des indices fonctionnels et que les indices conventionnels comme la FEOG. Outre la caractéristique de compliance, de tels résultats mettent en évidence l'interaction entre les fonctions OG et VG (étudiée dans notre récente étude décrite dans le paragraphe 3.2.2 page 119) (Lamy, Soulat, Evin, Bouazizi-Verdier, et al. 2017).

En conclusion, les images conventionnelles d'IRM cine-SSFP combinées avec une méthode de suivi de texture permettent une évaluation correcte des paramètres fonctionnels OG, qui décrivent la fonction atriale en trois phases dans ses composantes

radiales et longitudinales. Ces paramètres sont capables de caractériser l'altération de la fonction atriale consécutive à la SVA ainsi que, possiblement, de caractériser les variations infra-cliniques liées à l'âge (ceci a été exploré à plus large échelle dans l'étude suivante à laquelle j'ai également participé par mes développements méthodologiques).

3.3.2 Etude du vieillissement de l'oreillette gauche

Les résultats préliminaires de la caractérisation des altérations de l'OG liées à l'âge de l'étude précédente ont encouragé un approfondissement de cet aspect. Cela s'est concrétisé avec une étude de l'évolution de la fonction contractile de l'OG lors du vieillissement. Celle-ci a été menée afin d'identifier les altérations physiologiques de la fonction atriale et de fournir les valeurs IRM de référence par groupe d'âge (Evin, Redheuil, et al. 2016).

3.3.2.1 Population et données cliniques

Nous avons étudié 94 volontaires sains âgés de 20 à 79 ans comprenant 47 femmes. Chacun a passé un examen d'IRM cardiaque avec un aimant GE de 1.5T comprenant un examen SSFP en vue petit axe et en vues anatomiques usuelles grand axe (2, 3 et 4 cavités), acquises en apnée avec les paramètres d'acquisition décrits dans le paragraphe 3.3.1.1 page 137. Tous les sujets étaient asymptomatiques sans historique de maladies cardiovasculaires, avec un électrocardiogramme normal et un IMC <30kg/m².

Chez ces mêmes sujets, l'évaluation de la fonction diastolique a été réalisée par échographie Doppler le même jour, en collectant les paramètres suivants : les pics de vitesses du remplissage rapide (E) et du remplissage atrial (A), le temps de décélération (DT) ainsi que la vitesse maximale de l'anneau mitral (E'). Les ratios conventionnels E/E' et E/A étaient calculés (Figure 50).

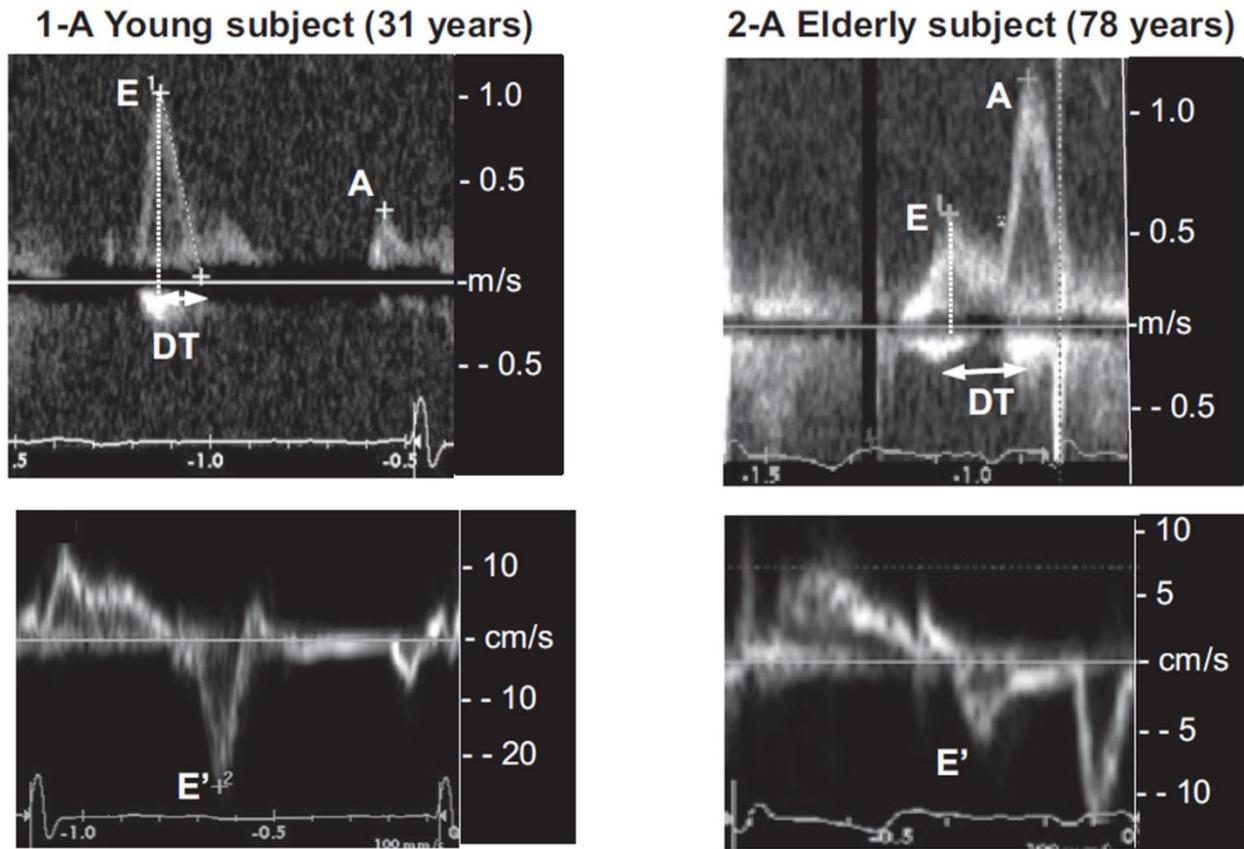


Figure 50 Exemples de graphes de fonction diastolique évaluée en échocardiographie avec les indices fonctionnels VG pour une femme jeune (31 ans ; 1-A) et une femme âgée (78 ans ; 2-A). Courbes de vitesses du flux trans-mitral (haut) et courbes de vitesses longitudinales de l'anneau mitral (bas).

Les indices volumiques en IRM ont été évalués comme précisé précédemment (2.2.4.1, page 102). Les indices de déformations myocardiques de l'OG ont été évalués par notre méthode de suivi de texture (0, page 102). Outre la corrélation entre les indices de la fonction cardiaque et l'âge, la discrimination de 3 différents groupes d'âge (20-29, 30-49 et ≥ 50 ans) par ces mêmes paramètres a été évaluée.

3.3.2.2 Résultats

La Table 25 décrit la population par groupe d'âge, comprenant les caractéristiques classiques, les pressions brachiales, les indices IRM de fonction systolique VG et les indices échocardiographiques de fonction diastolique. Les coefficients de corrélation correspondant à la régression linéaire des paramètres en fonction de l'âge y sont aussi résumés. On observe une augmentation significative de l'IMC et des pressions brachiales

avec l'âge. En ce qui concerne les paramètres de fonction systolique VG, seule l'épaisseur moyenne du myocarde présentait une variation significative, croissante, avec l'âge.

Tous les paramètres de fonction diastolique évalués en échocardiographie étaient significativement associés au vieillissement. En outre, il est important de noter que tous les indices diastoliques suivaient la tendance attendue avec le vieillissement. En effet, il y a une diminution de l'onde E, en phase de conduit de l'oreillette, combinée avec une augmentation de l'onde A, en phase de contraction de l'oreillette, aboutissant à une diminution du ratio E/A. De même, le temps de décélération (DT) augmentait avec l'âge tandis que E' diminuait, conduisant à une augmentation du ratio E/E' avec le vieillissement.

	Groupe d'âge 1, 20-29 ans	Groupe d'âge 2, 30-49 ans	Groupe d'âge 3, ≥50 ans	P inter-groupe	Régression linéaire r (p)
n	28	36	30		
Age (années)	24.9 ± 2.8	38.8 ± 5.8	58.9 ± 6.5		
Hommes/Femmes	14/14	18/18	15/15		
SC (m²)	1.8 ± 0.2	1.8 ± 0.2	1.9 ± 0.2	ns	ns
IMC (kg/m²)	22.7 ± 3.0	23.1 ± 3.3	25.2 ± 3.7	0.001	0.33 (0.001)
PS (mmHg)	105.4 ± 5.8	109.5 ± 11.4	118.0 ± 14.1	<0.001	0.42 (<0.001)
PD (mmHg)	62.4 ± 6.2	68.8 ± 8.0	74.1 ± 10.3	<0.001	0.52 (<0.001)
Fonction systolique VG en IRM					
VG masse / SC (g/m²)	64.4 ± 10.6	60.5 ± 11.7	66.8 ± 12.4	ns	
VG VTD (mL)	140.9 ± 28.0	135.7 ± 28.0	137.0 ± 38.7	ns	
VG VTS (mL)	53.4 ± 12.6	49.4 ± 12.6	48.9 ± 14.3	ns	
VG VTD / SC (mL/m²)	79.7 ± 13.7	75.5 ± 14.1	71.9 ± 17.7	ns	
VG VTS / SC (mL/m²)	30.2 ± 6.6	27.5 ± 6.9	25.6 ± 6.7	ns	
FEVG (%)	62.2 ± 4.7	63.8 ± 5.4	64.0 ± 6.1	ns	
Epaisseur VG moyenne (mm)	7.4 ± 1.3	7.5 ± 1.2	8.1 ± 1.2	0.03	0.25 (0.02)
Fonction diastolique en échocardiographie					
Onde E (cm/s)	84.1 ± 15.8	74.6 ± 17.5	67.0 ± 11.0	<0.001	-0.49 (<0.001)
Onde A (cm/s)	54.8 ± 9.8	56.1 ± 13.4	74.4 ± 16.3	<0.001	0.58 (<0.001)
E/A mitral (cm/s)	1.6 ± 0.4	1.4 ± 0.5	0.9 ± 0.3	<0.001	-0.64 (<0.001)
E' latéral (cm/s)	17.2 ± 3.7	14.6 ± 3.3	10.5 ± 2.6	<0.001	-0.70 (<0.001)
E/E'	4.9 ± 1.3	4.7 ± 1.1	6.6 ± 1.7	<0.001	0.45 (<0.001)
DT (ms)	165.7 ± 54.9	176.8 ± 38.3	188.2 ± 40.7	0.02	0.26 (0.01)

Table 25 Caractéristiques des sujets étudiés, indices IRM de la fonction systolique VG et indices échocardiographiques de fonction diastolique VG pour les trois groupes d'âge.

3.3 DEFORMATION MYOCARDIQUE EN IRM : APPLICATIONS COMPLEMENTAIRES

La Table 26 résume les paramètres fonctionnels et volumiques de l'OG en fonction des groupes d'âge. Les volumes OG indexés présentaient une légère augmentation avec l'âge, contrairement à la FEOG qui était conservée. Alors que tous les indices de déformation et de vitesse de déformation en phase de réservoir et de conduit de l'OG diminuaient significativement à travers les groupes d'âge, ceux correspondant à la phase de contraction de l'oreillette restaient inchangés.

Les indices caractérisant la phase de conduit de l'oreillette, notamment, présentaient la corrélation la plus importante avec l'âge.

	Groupe d'âge 1, 20-29 ans	Groupe d'âge 2, 30-49 ans	Groupe d'âge 3, ≥50 ans	P inter-groupe	Régression linéaire r (p)
n	28	36	30		
Paramètres volumétriques OG en IRM					
OG VTS/SC, ml/m ²	11.9±2.8	14.1±4.0	14.8±4.7	0.007	0.26 (0.008)
OG VTD/SC, ml/m ²	27.9±5.6	31.9±6.1	33.4±9.6	0.006	0.25 (0.01)
FE OG	57.4±5.6	56.0±7.5	56.5±6.0	ns	ns
Indices de déformation OG en IRM					
Déformation longitudinale, %					
SI _r	25.6±5.7	25.0±5.4	21.2±5.8	0.002	-0.36 (<0.001)
SI _e	13.3±3.0	12.5±3.3	9.0±3.8	<0.001	0.54 (0.001)
SI _a	12.3±3.9	12.5±4.0	12.1±4.0	ns	ns
SI _a /SI _r	0.5±0.1	0.5±0.1	0.6±0.1	<0.001	0.44 (<0.001)
Vitesse de déformation longitudinale, %/s					
SRI _s	1.3±0.4	1.2±0.4	0.9±0.2	<0.001	-0.39 (<0.001)
SRI _e	-1.4±0.4	-1.2±0.4	-0.8±0.3	<0.001	0.54 (<0.001)
SRI _a	-1.0±0.4	-1.0±0.4	-1.0±0.4	ns	ns
SRI _e /SRI _a	1.4±0.5	1.3±0.6	0.9±0.5	<0.001	-0.38 (<0.001)
Fraction de déformation radiale, %					
Mr _r	27.6±5.7	27.2±5.3	23.9±5.4	0.01	-0.31 (0.003)
Mr _e	15.3±3.3	13.9±3.7	10.1±3.7	<0.001	-0.55 (<0.001)
Mr _a	12.3±4.4	13.2±3.5	13.8±3.9	ns	ns
Mr _a /Mr _r	0.4±0.1	0.5±0.1	0.6±0.1	<0.001	0.52 (<0.001)
Vitesse de fraction de déformation radiale, %/s					
SRMr _s	1.5±0.5	1.2±0.3	1.1±0.2	<0.001	-0.39 (<0.001)
SRMr _e	-1.5±0.4	-1.4±0.4	-0.9±0.3	<0.001	0.61 (<0.001)
SRMr _a	-1.3±0.5	1.2±1.1	0.8±0.5	0.001	-0.29 (<0.05)
SRMr _e /SRMr _a	1.3±0.5	1.2±1.1	0.8±0.5	0.001	-0.29 (<0.05)

Table 26 Distribution des volumes OG et des indices fonctionnels OG selon le groupe d'âge

Il convient de noter que cette perte de contractilité de l'oreillette avec le vieillissement était plus prononcée chez les femmes quelle que soit la phase OG considérée, ce qui est illustré Figure 51.

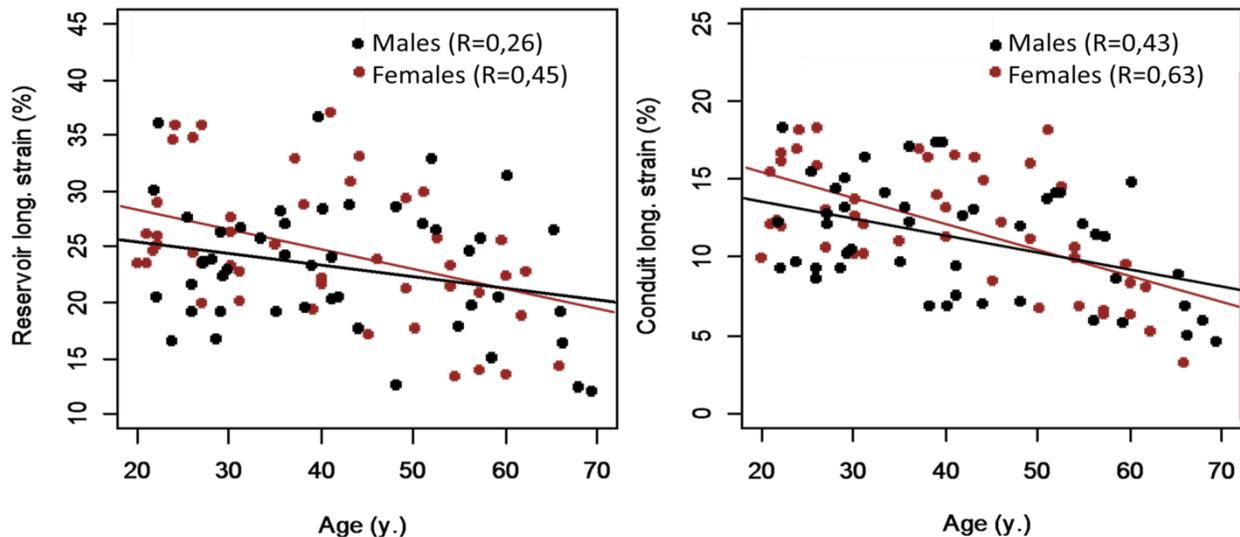


Figure 51 Déformation longitudinale de l'OG en phase réservoir (gauche) et en phase conduit (droite)

3.3.2.3 Discussion

Les variations de la fonction et des dimensions OG ont principalement été étudiées dans la littérature comme un reflet de la dysfonction diastolique VG. Bien qu'une partie des altérations fonctionnelles de l'OG puissent être attribuées au couplage OG-VG, étroitement liées aux variations de gradient de pressions entre les deux cavités, elles pourraient d'autre part être associées aux altérations intrinsèques du myocarde atrial. Cette autre origine pourrait augmenter la rigidité de l'OG et altérer sa contraction et sa relaxation, en association avec des altérations tissulaires (Cameli et al. 2013) puis électrophysiologiques (Boyd et al. 2011).

L'étude de l'OG au travers de la seule évaluation de ses volumes et de sa FE est limitée car la fonction OG est complexe et comprend trois phases. Ainsi, dans cette étude, un aperçu des modifications de chacune de ces phases lors d'un vieillissement en bonne santé a été

3.3 DEFORMATION MYOCARDIQUE EN IRM : APPLICATIONS COMPLEMENTAIRES

fourni, et son association avec l'évaluation de référence de la fonction diastolique VG par Doppler échocardiographique a été étudiée.

Tout d'abord, les changements attendus relatifs à l'âge dans les indices fonctionnels diastoliques ont été observés dans notre population (Yamada et al. 1999; Okura et al. 2009). En effet, il y avait une diminution significative de l'onde E, E/A et E', ainsi qu'une augmentation significative de l'onde A, de E/E' et de DT dans le vieillissement. De plus, nos résultats concernant les indices volumétriques conventionnels de l'OG étaient en accord avec les observations précédentes en IRM (Maceira et al. 2010), malgré de légères disparités avec les résultats échocardiographiques (Kowallick et al. 2014). Les volumes OG indexés augmentaient à travers les groupes d'âge, et leur association linéaire avec l'âge s'est montrée significative. De plus, comme démontré précédemment (Germans et al. 2007), la FEOG restait inchangée entre les groupes d'âges. Cela pourrait s'expliquer par l'augmentation relativement parallèle des volumes OG télé-systoliques et télé-diastoliques avec l'âge.

En ce qui concerne les indices fonctionnels OG proposés en IRM, la régression linéaire avec l'âge s'est traduite par des coefficients de corrélation plus élevés que ceux trouvés pour les indices conventionnels volumétriques de l'OG, bien que plus faibles que ceux trouvés pour les indices de la fonction diastoliques VG. Plus spécifiquement, les Table 25 et Table 26 indiquent que les principales variations significatives des indices fonctionnels de l'OG avec l'âge suivaient : 1) une diminution en amplitude des indices fonctionnels liés aux phases de conduit et de réservoir pour la déformation radiale et longitudinale ; 2) une augmentation du ratio des indices de contraction OG sur ceux de la phase de réservoir pour la déformation radiale et longitudinale ; 3) une diminution des vitesses de déformation radiale et longitudinale correspondant aux phases de réservoir (S') et de conduit (E'), et 4) une diminution des ratios de vitesses de déformation radiale et longitudinale mêlant les phases de conduit et de contraction de l'OG (E'/A'). Il est important de noter que les associations les plus fortes avec l'âge ont été trouvées pour les vitesses de déformation radiale et longitudinale correspondant à la phase de conduit de

l'OG. Cela pourrait être dû à la relaxation longitudinale du VG, qui affecte le myocarde atrial. Lorsque les femmes et les hommes sont étudiés séparément, les variations avec l'âge des indices fonctionnels de l'OG ont été plus fortes chez le groupe des femmes. Tandis que les magnitudes des indices de déformation étaient plus élevées chez les femmes jeunes (<30 ans), comparativement aux hommes, elles étaient équivalentes voire légèrement plus faibles chez les femmes âgées (≥ 50 ans). Ainsi, cela illustre une tendance décroissante accentuée chez les femmes. Ces observations sont en accord avec celles faites pour le vieillissement du VG selon le sexe (S. Cheng et al. 2009; Susan Cheng et al. 2010) et pourraient s'expliquer par le rôle important joué par les œstrogènes dans le remodelage myocardique.

Les variations des paramètres fonctionnels OG avec l'âge sont en accord avec les connaissances physiologiques. Brièvement, pendant la phase de réservoir, l'afflux des veines pulmonaires entre dans la cavité atriale, tandis que la valve mitrale est fermée et que l'anneau mitral descend en direction de l'apex du VG. Cela provoque la dilatation de l'OG. Les changements liés à l'âge dans cette phase peuvent être expliqués par l'altération de l'élasticité du myocarde de l'OG avec les modifications tissulaires (i.e., fibrose myocardique) et les altérations électromécaniques sous-jacentes (Spadaccio et al. 2015), ainsi que par une réduction du mouvement longitudinal de l'anneau de la valve mitrale. Après que l'OG ait atteint sa dilatation maximale, la valve mitrale s'ouvre. On assiste alors à la vidange passive de l'OG provoquée par un gradient de pressions entre l'OG et le VG. Ce mécanisme constitue la phase de conduit de l'OG. Elle suit la baisse significative des pressions dans le VG précédant l'ouverture de la valve mitrale. L'effet de l'âge sur cette phase combine la réduction de la capacité de relaxation élastique de l'OG (lors de son retour élastique à un volume plus petit) avec le vieillissement du VG. Sachant que le lien entre le vieillissement du VG et l'altération des capacités de relaxation myocardique a été largement décrit (Lakatta and Levy 2003). Finalement, la vidange de l'OG est complétée par sa contraction active, dont la contribution au remplissage VG augmente avec l'âge, comme décrit par l'augmentation du ratio de la contraction OG sur la phase de réservoir. Dans nos données, malgré une augmentation significative de l'onde A avec l'âge, la

3.4 CARACTERISATION TISSULAIRE CARDIAQUE

déformation de l'OG en phase de contraction reste inchangée. Cela est probablement dû à la légère dilatation de l'OG chez les individus âgés. En effet, une dilatation de l'OG pourrait induire un volume de remplissage tardif du VG plus élevé sans changement substantiel dans la contraction de l'OG. Dans l'ensemble, les changements des indices fonctionnels OG avec l'âge sont cohérents avec les connaissances du vieillissement VG, ce dernier se caractérisant par une relaxation altérée avec une contraction préservée.

Cette étude de notre méthode de suivi de texture en IRM sur des volontaires sains a souligné une réduction des paramètres fonctionnels OG avec l'âge. Cette altération de la fonction OG, au cours du vieillissement, est associée aux phases de réservoir et de conduit alors qu'on observe une augmentation du ratio de la contraction OG sur la phase de réservoir. L'association linéaire avec l'âge se traduit par des coefficients de corrélation plus élevés pour les nouveaux indices proposés que pour les indices volumétriques conventionnels de l'OG. De plus amples études s'intéressant à la caractérisation tissulaire de l'OG, en plus de sa fonction, sont nécessaires pour évaluer pleinement le rôle possible d'altérations propres sur la compliance OG avec l'âge. De telles études peuvent être rendues possibles par les cartographies (T1, T2) des tissus en IRM, et la mesure de la déformation myocardique pourrait aider à fournir un meilleur aperçu des altérations fonctionnelles du VG ou de l'OG.

3.4 Caractérisation tissulaire cardiaque

3.4.1 Evaluation de la graisse atriale en scanner : application à la fibrillation atriale

Bien que les raisons exactes des récurrences de FA soient encore peu connues, le tissu adipeux environnant est suspecté d'en être une des causes (Tsao et al. 2011; Kocyigit et al. 2015). Les travaux précédents s'intéressant à la graisse dans la FA se sont concentrés sur la graisse péri-atriale. Dans ce contexte, j'ai mis au point un logiciel semi-automatique de quantification de graisse intra-myocardique de l'oreillette à partir d'images tomodensitométriques (2.2.1, page 92) pour étudier sa répartition et sa progression post-ablation, ainsi que son lien avec la fonction atriale. Ce logiciel a été utilisé dans le cadre

d'une collaboration avec Margaux Alazard, interne en rythmologie de la Pitié-Salpêtrière en thèse de médecine.

3.4.1.1 Population et données cliniques

Cette étude rétrospective a inclus 23 patients atteints de FA ayant eu un examen tomodensitométrique avec produit de contraste pré- et post-ablation (3 mois après), parmi lesquels 15 FA paroxystiques et 8 FA persistantes. De plus, 9 patients sans aucune cardiopathie sous-jacente ni trouble du rythme ayant eu un examen tomodensitométrique similaire, pour suspicion de syndrome coronarien, ont été inclus comme contrôles. Les patients avec FA ont été sélectionnés parmi 125 patients consécutifs ayant eu une ablation en 2013 sur le site de la Pitié-Salpêtrière et présentant un dossier médical complet, les autres étant exclus de l'étude. L'ensemble des examens tomodensitométriques exploitables a été employé pour évaluer la reproductibilité intra-opérateur soit 23 examens en systole et 43 examens en diastole. La différence de nombre d'examen tient au fait que de nombreux examens acquis en phase systolique étaient peu exploitables du fait du volume partiel. Cela pouvait être attendu car la systole ventriculaire est une phase de diastasis de l'oreillette.

Quatre patients ont fait l'objet d'une analyse électrocardiographique locale interne à l'oreillette au cours de leur premier examen (CAFE). Cette technique analyse la fragmentation du signal électrique et indique les zones à cibler pour l'ablation à l'aide du logiciel CARTO de Biosense®.

Les scanners en phase systolique ont été traités avec la méthode de quantification de la graisse atriale développée au cours de cette thèse. Les volumes de graisse atriale intra-myocardique sont estimés pour des épaisseurs systématiques du myocarde de l'OG réglées à 2 et 3 mm. Enfin, les volumes de l'OG ont également été évalués avec le logiciel de segmentation présenté dans cette thèse (2.2.1, page 92).

3.4 CARACTERISATION TISSULAIRE CARDIAQUE

3.4.1.2 Résultats

Les caractéristiques principales des patients en fonction du type de FA sont présentées Table 27. Aucune différence significative dans les caractéristiques standard des patients n'a été notée.

	FA paroxystique (n=15)	FA persistante (n=8)	p
Age, années	52±12	60±6	0.09
Sexe (Homme), n(%)	14 (93%)	6 (75%)	0.269
IMC, kg/m ²	25.7±1,9	27.1±4.9	0.360

Table 27 Caractéristiques des patients en fonction du type de FA

Le logiciel a été appliqué deux fois par le même opérateur sur les mêmes examens. La reproductibilité a été évaluée au travers du coefficient de corrélation intra-classe (Table 28). En général, les mesures étaient plus reproductibles en systole qu'en diastole (ventriculaire). La mesure de graisse semble moins reproductible lorsque l'on détermine l'épaisseur du myocarde atrial de manière manuelle.

	ICC diastole (23)	ICC systole (43)
Volume OG	0.913 [0.795-0.963]	0.943 [0.899-0.968]
Volume du myocarde atrial		
2mm	0.832 [0.603-0.929]	0.901 [0.824-0.944]
3mm	0.858 [0.665-0.940]	0.912 [0.844-0.950]
manuel	0.658 [0.195-0.855]	0.927 [0.868-0.959]
Volume de graisse		
2mm	0.965 [0.918-0.985]	0.947 [0.960-0.970]
3mm	0.960 [0.907-0.983]	0.965 [0.938-0.980]
manuel	0.726 [0.353-0.884]	0.900 [0.821-0.945]

Table 28 Analyse de la reproductibilité intra-opérateur de la méthode de segmentation de l'oreillette et de la graisse atriale par coefficient de corrélation intra-classe (ICC). Les valeurs sont données comme : valeur moyenne ICC [intervalle de confiance à 95%].

Les volumes de graisse indexés au volume de l'OG ou non sont présentés Table 29 en fonction de la présence de FA et de sa sévérité. Les volumes de graisse intra-myocardique de l'OG (VGI) étaient plus élevés chez les patients en FA comparativement aux témoins, seul le VGI indexé pour une épaisseur de paroi de 2 mm n'atteignait pas la significativité. Seul le volume de l'OG permettait de distinguer les différents types de FA, avec une OG plus dilatée lors d'une FA persistante.

	Témoin (9)	FA (23)	FA parox. (15)	FA persist. (8)
Age	54±13	55±11	-	-
VGI en 3mm (mL)	3.1±1.8	5.8±2.1*	5.5±1,8**	6.2±2.6*
VGI indexé en 3mm (%)	9.1±4.7	13.7±4.3*	14.0±4.1*	12.9±5.0
VGI en 2mm (mL)	1.2±0.8	2.0±0.9*	1.9±0.7*	2.1±1.2
VGI indexé en 2mm (%)	5.3±3.3	7.6±3.1	7.9±2.8	7.0±3.7
Volume OG (ml)	114±28	176±58*	156±44*	193±62*‡

Table 29 Volumes de graisse atriale. Indexés au volume de la paroi ou non, mesurés pour une épaisseur de 2 et 3 mm, en fonction de la présence de fibrillation atriale et de son type. * : p<0.05 vs témoins, ‡ : p<0.05 vs FA persist. VGI : Volume de graisse intra-myocardique.

L'association des indices de volumes OG et de volumes de graisse atriale intra-myocardique avec l'âge, l'IMC et la FEVG est présentée Table 30. On note une association significative de l'IMC avec les indices de graisse atriale intra-myocardique. Aucun lien n'a été obtenu entre ces derniers et l'âge ou la FEVG.

	Volume OG	Volume de graisse (ml)		Volume graisse indexé (%)	
		2 mm	3 mm	2 mm	3 mm
Age	0.247	0.266	0.340	0.087	0.128
IMC	0.177	0.594	0.635	0.552	0.540
FEVG	0.366	0.155	0.050	0.351	0.300

Table 30 Coefficient de corrélation des indices de volumes OG et de volumes de graisse atriale intra-myocardique pré-ablation chez les patients (n=23) avec l'âge, l'IMC et la FEVG

La Table 31 résume les différences mesurées chez les patients en terme de volumes OG et de volumes de graisse atriale intra-myocardique avant et après ablation de l'oreillette. Tous les indices étaient significativement réduits post-ablation. Ces différences sont illustrées Figure 52.

Test des échantillons appariés		Δ (mL)	Δ (%)	p
Volume OG (mL)		37 ±7.8	-19±25	<0.001
VGI (mL)	2mm	0.51±0.19	-21±45	0.003
	3mm	1.83±0.46	-31±32	<0.01
VGI indexé (%)	2mm	1.45±0.69	-23±25	0.007
	3mm	2.88±0.95	-17±37	<0.001

Table 31 Différence Δ des indices volumiques et de graisse intra-myocardique de l'OG avant et après ablation de l'OG.

3.4 CARACTERISATION TISSULAIRE CARDIAQUE

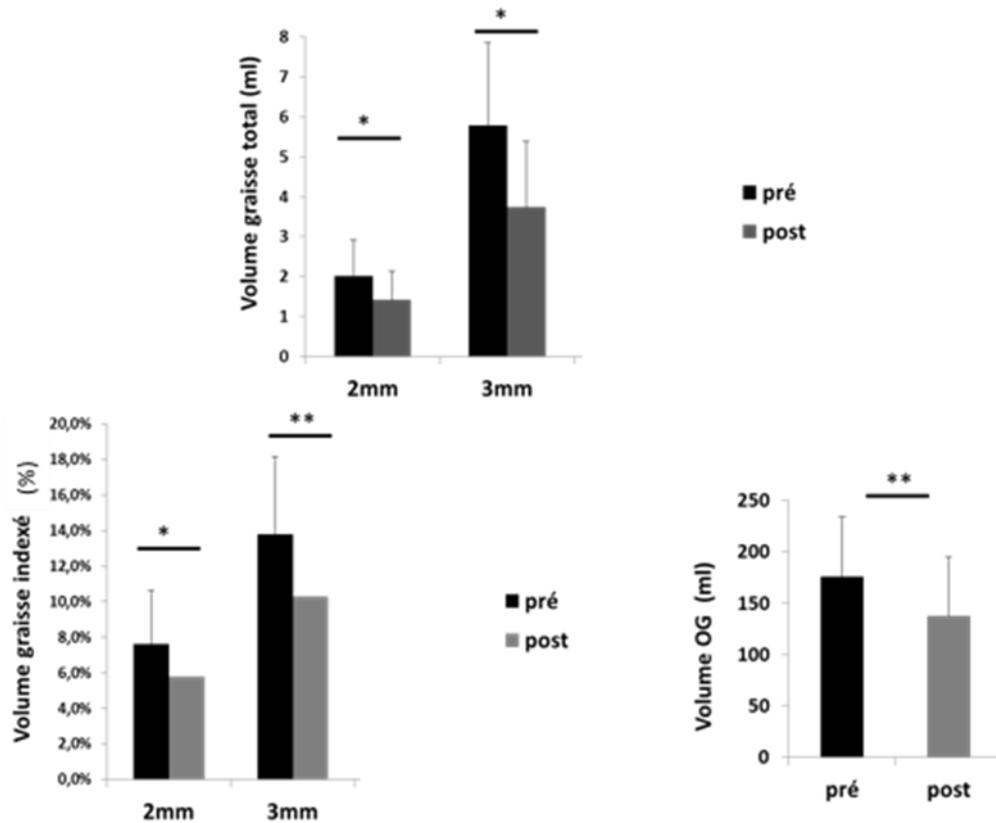


Figure 52 Différences entre pré- et post-ablation des volumes OG et des volumes de graisse atriale intramyocardique pour les différentes épaisseurs de myocarde atrial (2mm, 3mm). *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

La Table 32 présente l'association des variations d'indices volumiques et de graisse intramyocardique de l'OG avant et après ablation avec : 1) les différents états de la pathologie (FA : 15 paroxystiques (PA) vs. 8 persistantes (PE)), 2) la méthode d'ablation (15 radiofréquences (RF) vs. 8 cryo-ablations (CR)) et de la stratégie d'ablation (19 isolations des veines pulmonaires (VP) ou 4 ablations en fonction des potentiels visualisés sur les cartes CAFE). La diminution de graisse évaluée pour une épaisseur de myocarde atrial de 2 mm était significativement plus importante pour une ablation par RF que par CR ; cette significativité se perdait pour une épaisseur myocardique de 3 mm. On notera que la variation de volume de graisse n'était pas significative chez les patients ayant eu une ablation par CR.

	Δ Volume OG	Δ graisse 2mm	Δ graisse 3mm	Δ graisse indice 2mm	Δ graisse indice 3mm
PE vs PA	-0.163	-0.166	-0.181	0.066	-0.110
RF vs CR	-0.388	-0.524	-0.394	0.436	-0.369
VP vs CAFE	-0.223	-0.127	-0.107	0.032	0.050

Table 32 Association des différences d'indices volumiques et de graisse intra-myocardique de l'OG entre avant et après ablation avec : 1) les différents états de la pathologie (FA : 10 paroxystiques (PA) vs. 10 persistantes (PE)), 2) la méthode d'ablation (15 radiofréquences (RF) vs. 8 cryo-ablations (CR)) et de la stratégie d'ablation (isolation des veines pulmonaires (VP) ou ablation en fonction des potentiels visualisés sur les cartes CAFE).

L'analyse d'une correspondance visuelle entre les cartes CAFE et la localisation de la graisse atriale intra-myocardique en scanner chez les 4 patients ayant bénéficié d'une ablation suivant la stratégie CAFE a été réalisée (Figure 53). Cependant, aucune correspondance visuelle directe n'a été constatée entre la localisation de la graisse et les zones à potentiels fragmentés. Il semble en revanche que la graisse soit présente sur les zones bordantes des zones de potentiels fragmentés.

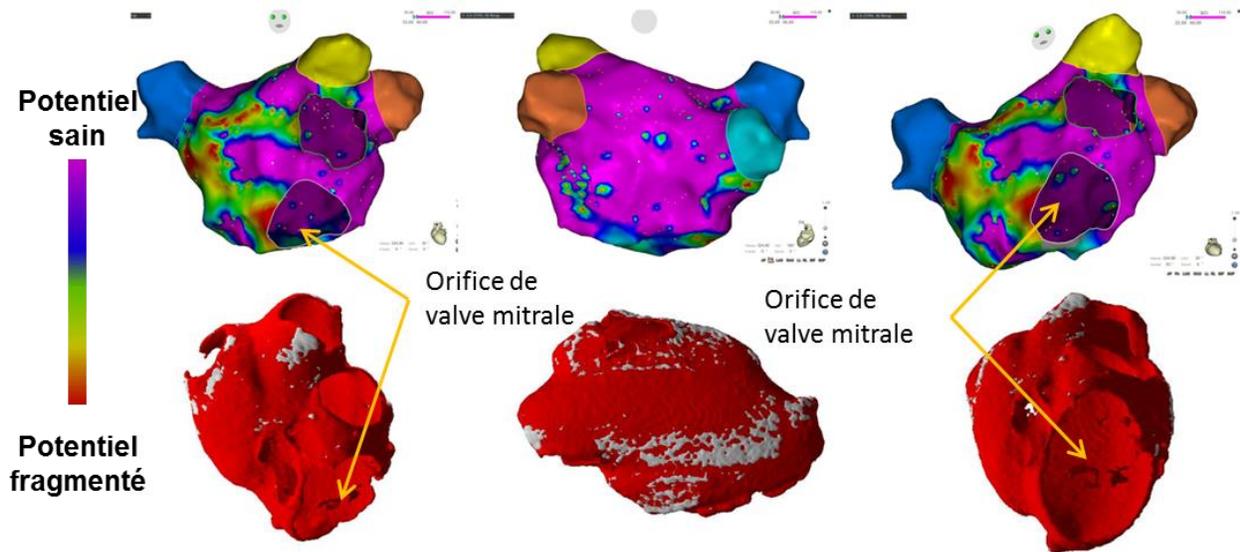


Figure 53 Comparaison visuelle de la localisation de la graisse intra-myocardique de l'oreillette (en bas) avec les cartographies électrophysiologiques CAFE de potentiel d'électrocardiogramme fragmenté (en haut). En violet, les zones à potentiel sain et en rouge les zones à potentiel fragmenté.

Finalement, on s'est intéressé au résultat de la procédure d'ablation par l'étude des facteurs d'une récurrence de FA après traitement (Table 33). Après un suivi de 1 an, 11 patients ont récidivé parmi lesquels 3 FA persistantes et 7 FA paroxystiques.

3.4 CARACTERISATION TISSULAIRE CARDIAQUE

Seuls le volume de l'oreillette gauche et le type de FA sont associés au risque de récurrence des patients post-ablation dans cette étude pilote. Une analyse multivariée incluant ces deux paramètres en plus de la FEVG ne conserve une association avec le risque de récurrence que pour le volume de l'OG.

	OR	p
Age	1.017 [0.940 - 1.100]	0.677
IMC	0.952 [0.73 - 1.347]	0.783
FEVG	0.729 [0.528 - 1.006]	0.054
FA PA vs FA PE	12.0 [1.118 - 128.8]	0.040
RF vs CR	2.222 [1.118 - 13.180]	0.379
Volume OG (mL)	1.090 [1.005 - 1.182]	0.037
Δ Volume OG (%)	0.976 [0.936 - 1.017]	0.244
Graisse 2mm (mL)	0.799 [0.297 - 2.150]	0.657
Δ graisse 2mm (%)	1.485 [0.227 - 9.725]	0.680
Graisse 3mm (mL)	1.148 [0.711 - 1.854]	0.571
Δ graisse 3mm (%)	0.131 [0.020 - 4.836]	0.405

Table 33 Analyse des facteurs prédictifs de la récurrence de FA après ablation. FA PA : fibrillation atriale paroxystique, FA PE : fibrillation persistante, RF : traitement par radiofréquence, CR : traitement par cryo-ablation.

3.4.1.3 Discussion et conclusions

Cette étude nous a permis d'évaluer le logiciel de quantification de la graisse atriale intramyocardique développé pour cette thèse dans un contexte clinique d'intérêt, à savoir chez des patients atteints de fibrillation atriale. Notre méthode d'évaluation de la graisse a présenté une reproductibilité intra-opérateur excellente, en particulier pour une évaluation en systole ventriculaire du volume du myocarde et de la graisse atriale. Nos résultats quantitatifs d'évaluation de la graisse atriale ne sont pas directement comparables à ceux précédemment présentés dans la littérature de par les différentes méthodes et délimitations de la graisse (péri-atriale, épicaudique, etc.). Cependant l'association entre nos indices de graisse atriale et l'IMC se retrouve dans les études précédentes s'intéressant à la graisse épicaudique évaluée de différentes manières (Corradi et al. 2004; Rosito et al. 2008; Sarin et al. 2008; Gianluca Iacobellis, Singh, et al. 2008; Gianluca Iacobellis, Willens, et al. 2008; Gorter et al. 2008; Nakazato et al. 2012; Sicari et al. 2011; Bettencourt et al. 2012).

De même, les indices de graisse atriale, en particulier pour une épaisseur réglée à 3mm, étaient significativement plus élevés chez les patients en FA comparativement aux contrôles. Ces résultats concordent avec les études précédentes sur la présence de la graisse épocardique dans la FA (Batal et al. 2010; Hatem and Sanders 2014; Mahajan et al. 2015). Cela tend aussi à montrer que la graisse évaluée localement dans le myocarde atrial grâce à notre méthode joue un rôle dans la pathologie de la FA. De façon intéressante, seul le volume de l'OG était significativement augmenté entre les FA paroxystiques et les FA persistantes, contrairement aux indices de graisse atriale. Cela mène à penser que l'accumulation de graisse atriale n'est pas directement liée au grade de FA (paroxystique, persistante) contrairement au volume de l'oreillette. Cette hypothèse pourrait être appuyée par l'étude de Mahabadi *et al.* montrant le rôle supérieur du volume OG sur la graisse épocardique dans l'association à la FA (Amir A. Mahabadi, Lehmann, Kälsch, Bauer, et al. 2014). En effet, plus le volume OG augmente, moins le volume de graisse épocardique est associé avec la FA prévalente et l'incidente. Malgré tout, le tissu adipeux épocardique est associé avec la présence de FA, indépendamment des facteurs traditionnels comme la volumétrie atriale (Yorgun et al. 2015). Il s'agit donc potentiellement d'un biomarqueur précoce dont l'intérêt est plus significatif au début de la maladie atriale que lorsque les volumes atriaux sont significativement augmentés.

La pratique de l'ablation chez les patients a entraîné une diminution significative de la quantité de graisse atriale intra-myocardique et du volume OG. La diminution du volume de graisse était plus importante après une ablation pratiquée par RF comparativement aux cryo-ablations suggérant un effet lié à la création de lésions plus profondes en RF. Ainsi, bien que le volume de graisse intra-myocardique mesuré diminue, il peut être fortement influencé par le remodelage fibrotique successif à l'ablation. En effet, la fibrose apparaît plus claire que la graisse et plus semblable au muscle sur un examen de scanner. La diminution de graisse constatée pourrait alors être un mélange de diminution effective et de volume partiel. En effet, il est possible que la fibrose successive à l'ablation, dense ou interstitielle, puisse apparaître dans la graisse atriale et gêner une visualisation correcte sur un examen de scanner tomographique.

3.4 CARACTERISATION TISSULAIRE CARDIAQUE

Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence un lien entre la quantité de graisse pré-ablation ou la variation de graisse entre pré- et post-ablation et le succès à long terme de la procédure. Au contraire, la littérature établit ce lien avec une évaluation, en scanner ou en échographie, du volume ou de l'épaisseur de la graisse cardiaque (Nagashima et al. 2011; Masuda et al. 2015; Kocyigit et al. 2015; Stojanovska et al. 2015; Canpolat et al. 2016). Cependant il est possible que le traitement anti-arythmique administré à certains patients post-ablation (100% FA persistantes, 53% FA paroxystiques), en plus de la petite taille de l'échantillon et le problème de puissance statistique, intervienne comme un facteur confondant de l'étude.

Le faible nombre de sujets étudié est une limitation importante de cette étude. En effet, les différentes prises en charges thérapeutiques de la FA couplées avec une faible puissance statistique de la population limite la portée des constatations établies. Ainsi il est nécessaire de poursuivre cette étude sur une population plus importante et mieux contrôlée. La comparaison avec la littérature existante reste complexe d'un point de vue méthodologique, à cause des différences de : 1) dépôts adipeux étudiés, 2) méthodes de quantifications et 3) modalités d'imagerie employées. De plus, la méthode peut être améliorée sous condition d'une meilleure définition de l'épaisseur de la paroi atriale épicaudique et d'une meilleure compréhension des effets de l'acquisition sur la densité HU du tissu adipeux. Un couplage de l'étude quantitative de la graisse atriale épicaudique avec une étude qualitative, accessible en imagerie tomographique au travers des valeurs HU, pourrait mettre en lumière un aspect de l'impact de la graisse sur l'OG lié à sa qualité.

Cependant, cette étude pilote est la première à mesurer la graisse atriale intramyocardique de l'OG dans le cadre de la FA, en pré- et post-ablation. Elle nous a permis d'évaluer notre méthode de quantification de graisse atriale sur des patients FA qui présente une excellente reproductibilité intra-opérateur. La graisse atriale intramyocardique, telle que mesurée par notre méthode, était significativement augmentée chez les patients atteints de FA comparativement aux sujets sains, et cette quantité diminuait après ablation de l'oreillette. Les résultats de cette étude préliminaire

encouragent à la poursuite du travail qui sera fait dans le cadre du PHRC CT-AF study en collaboration avec le service de rythmologie de la Pitié-Salpêtrière, l'IHU Lyric de Bordeaux et mon laboratoire d'accueil : le LIB/ICAN de Paris.

3.4.2 Impact de l'obésité et de la graisse épicaudique sur la dysfonction atriale gauche précoce

La dysfonction diastolique est un important facteur de comorbidité chez les individus souffrant d'obésité. Les individus obèses présentent souvent un diabète de type II ; ces deux pathologies sont susceptibles d'engendrer une insuffisance cardiaque tout en présentant des indices de fonction systolique préservés (FEVG) (Hogg, Swedberg, and McMurray 2004). Dans ce contexte, une étude a été réalisée par M. Evin (Evin, Broadhouse, et al. 2016) afin d'analyser la dysfonction diastolique précoce chez les individus pathologiques. Cette étude a été réalisée sur 20 patients atteints d'obésité et de diabète de type II et 19 contrôles. La fonction de déformation atriale a été étudiée au travers de la déformation atriale évaluée par notre méthode de suivi de texture en IRM.

Il a été observé que les indices de déformation atriale extraits avec notre méthode étaient uniformément altérés chez les patients tandis que la fonction diastolique évaluée en échocardiographie ne s'est montrée anormale que chez 4 patients. De plus, les indices de déformation OG étaient significativement associés à l'IMC ainsi qu'à la quantité de graisse épicaudique évaluée par imagerie IRM Dixon.

Ces résultats indiquaient ainsi une possible association entre l'adiposité cardiaque et fonction de déformation atriale.

3.4.3 Graisse épicaudique et cardiopathies coronariennes (CAD) chez les obèses et les non-obèses

Le tissu adipeux épicaudique est associé aux maladies des artères coronaires (Greif et al. 2009; A. A. Mahabadi et al. 2008; Rosito et al. 2008). Il a été proposé comme facteur favorisant la progression de l'athérosclérose et l'augmentation du score calcique.(Janik et

3.4 CARACTERISATION TISSULAIRE CARDIAQUE

al. 2010; Amir A. Mahabadi, Lehmann, Kälsch, Robens, et al. 2014; Nakanishi et al. 2011). Le score calcique est un biomarqueur qui permet la prédiction du risque cardiovasculaire et il est quantifié en imagerie tomодensitométrique. Dans ce contexte, nous avons étudié : 1) la capacité de la graisse épıcardique à détecter la maladie coronarienne chez des patients obèses et des patients non-obèses, et 2) la valeur additive de la densité de graisse épıcardique, évaluée par scanner tomographique dans la détection de la pathologie coronarienne.

Ce travail, réalisé en collaboration avec le Dr. Jean-François Paul, radiologue à l'institut mutualiste de Montsouris et les équipes d'endocrinologie de l'ICAN, a donné lieu à une présentation de poster au 11ème meeting scientifique Society of Cardiovascular Computed Tomography (Lamy et al. 2016). L'acquisition des données ainsi que leur traitement ont été menés par le Dr. Jean-François Paul et le Dr. Sébastien Durand. Je suis intervenu pour l'exploitation statistique ainsi que pour la rédaction préliminaire des résultats.

3.4.3.1 Population et données cliniques

Cette étude rétrospective a inclus 112 sujets (58 ± 13 ans, 63 femmes, $n = 54$ avec $IMC \geq 30$ kg/m^2) référés à un examen de scanner coronarien avec et sans injection pour un dépistage. Parmi ces patients, 59 (63 ± 11 ans, 26 femmes, $n = 29$ avec $IMC \geq 30$ kg/m^2) présentaient une atteinte coronarienne (présence de plaque, ou score calcique > 200). La graisse épıcardique a été quantifiée par contours manuels du sac péricardique suivi d'un seuillage (-200, -20 HU) de son contenu. Lors de l'étude, nous avons distingué les patients obèses ($IMC \geq 30$ kg/m^2) des patients non-obèses ($IMC < 30$ kg/m^2).

3.4.3.2 Résultats et discussion

La Table 34 résume les données cliniques pour les sujets sans syndrome coronarien et avec, obèses ou non.

	Témoins		Malades	
	IMC<30	IMC≥30	IMC<30	IMC≥30
n	28	25	30	29
AGE (années)	53±12	51±12	64±12	63±10
SEXE (femmes, %)	68	72	50	38
IMC (kg/m²)	23.21±2.39	36.94±6.80	24.49±3.21	38.36±6.05

Table 34 Caractéristiques de la population

La capacité des indices de graisse à détecter une atteinte coronarienne chez les sujets a été estimée en utilisant une analyse d'efficacité du récepteur (ROC). Cette analyse est précédée par une régression linéaire logistique dans laquelle on considère la capacité d'un modèle comprenant les deux indices de graisse épicaudique, volume et densité, à détecter la présence d'atteintes coronariennes.

Les courbes ROC obtenues sont présentées Figure 54, les valeurs caractéristiques résultantes de ces analyses sont présentées Table 35.

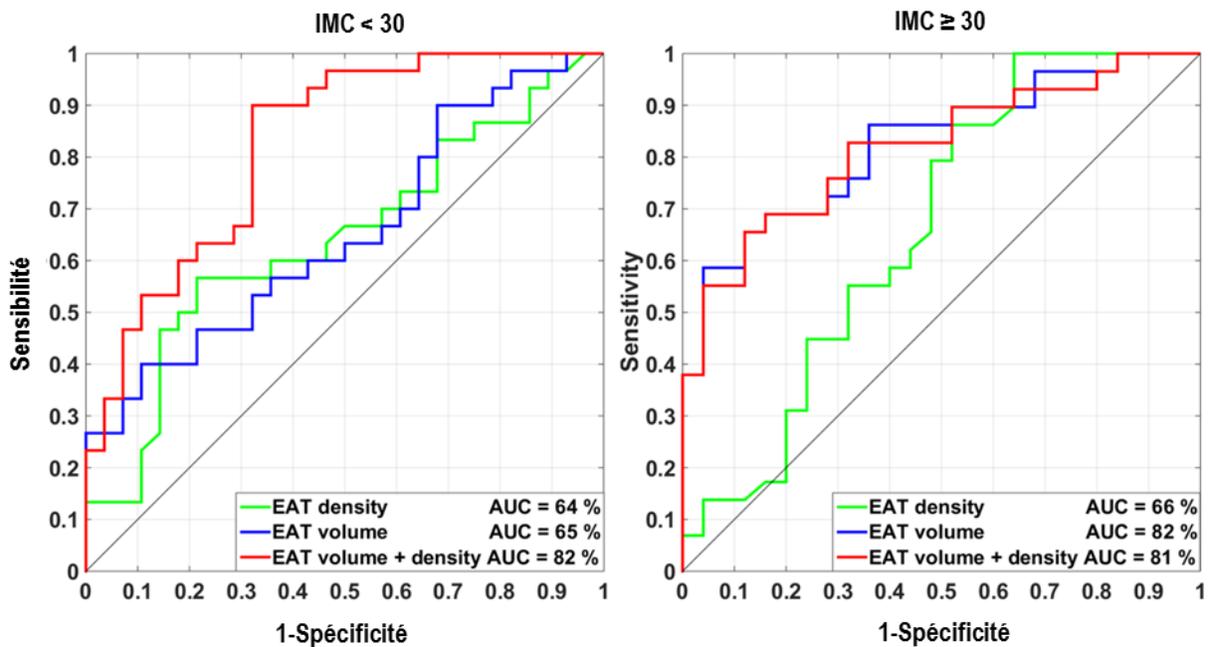


Figure 54 Courbes ROC pour les sujets non-obèses (gauche) et obèses présentant la capacité de détection des atteintes coronariennes. EAT : graisse épicaudique. Volume EAT, densité EAT, densité et volume EAT.

3.4 CARACTERISATION TISSULAIRE CARDIAQUE

BMI	Sensibilité (%)			Spécificité (%)			Aire sous la courbe (%)			Précision (%)		
	30-	30+	total	30-	30+	total	30-	30+	total	30-	30+	total
EAT Densité	57	100	92	79	36	22	64	66	51	67	70	59
EAT Volume	40	59	61	89	96	77	65	82	72	63	76	69
EAT Densité + Volume	90	66	41	68	88	94	82	81	75	79	76	66

Table 35 Valeurs caractéristiques de l'analyse ROC pour l'ensemble de la population, les non-obèses (30-) et les obèses (30+) selon les indices de graisse EAT étudiés.

Chez les obèses, une meilleure capacité de discrimination de l'atteinte coronaire a été constatée lorsque l'on considère le volume de graisse épicaudique seul (précision : 76%), tandis qu'elle était faible chez les non-obèses (précision : 63%). Sur l'ensemble des groupes, l'utilisation de la densité de graisse épicaudique seule comme indice discriminant présente des résultats médiocres (précision : 59-70%). Cependant, l'ajout de la densité de tissu adipeux au volume dans le modèle logistique a démontré une discrimination plus performante dans l'ensemble, plus spécifiquement chez les sujets non-obèses (précision : 79%).

On montre ainsi que, si le volume de tissu adipeux possède une capacité de discrimination de la maladie coronarienne plus forte chez les obèses que chez les non-obèses, sa combinaison avec la densité révèle une valeur prédictive plus importante, plus spécifiquement chez les non-obèses. Cela supporte une possible évaluation de la qualité de la graisse épicaudique, évaluée par scanner tomomodensitométrique, qui pourrait être un outil sensible aux maladies coronariennes.

L'évaluation de la qualité du tissu adipeux épicaudique par tomomodensitométrie revêt une information complémentaire au volume et indique une altération différente du tissu adipeux entre les obèses et les non-obèses dans le cas d'une évaluation d'atteinte coronarienne.

Références

- Akcakaya, Mehmet, Tamer Basha, Connie Tsao, Sophie Berg, Kraig V. Kissinger, Beth Goddu, Warren J. Manning, and Reza Nezafat. 2016. "High-Resolution Late Gadolinium Enhancement Imaging with Compressed Sensing: A Single-Center Clinical Study." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 18 (1): O56. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-18-S1-O56>.
- Andre, Florian, Henning Steen, Philipp Matheis, Maria Westkott, Kristin Breuninger, Yannick Sander, Rebekka Kammerer, et al. 2015. "Age- and Gender-Related Normal Left Ventricular Deformation Assessed by Cardiovascular Magnetic Resonance Feature Tracking." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance: Official Journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 17 (March): 25. <https://doi.org/10.1186/s12968-015-0123-3>.
- Appelbaum, Evan, and Warren J. Manning. 2014. "Left Atrial Fibrosis by Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance Predicts Recurrence of Atrial Fibrillation after Pulmonary Vein Isolation: Do You See What I See?" *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology* 7 (1): 2-4. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.001354>.
- Augustine, Daniel, Adam J. Lewandowski, Merzaka Lazdam, Aitzaz Rai, Jane Francis, Saul Myerson, Alison Noble, et al. 2013. "Global and Regional Left Ventricular Myocardial Deformation Measures by Magnetic Resonance Feature Tracking in Healthy Volunteers: Comparison with Tagging and Relevance of Gender." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance: Official Journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 15 (January): 8. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-15-8>.
- Barbier, Paolo, Steven B. Solomon, Nelson B. Schiller, and Stanton A. Glantz. 1999. "Left Atrial Relaxation and Left Ventricular Systolic Function Determine Left Atrial Reservoir Function." *Circulation* 100 (4): 427-36. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.4.427>.
- Batal, Omar, Paul Schoenhagen, Mingyuan Shao, Ala Eddin Ayyad, David R. Van Wagoner, Sandra S. Halliburton, Patrick J. Tchou, and Mina K. Chung. 2010. "Left Atrial Epicardial Adiposity and Atrial Fibrillation." *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 3 (3): 230-36. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.110.957241>.
- Beinart, Roy, Suhny Abbara, Andrew Blum, Maros Ferencik, Kevin Heist, Jeremy Ruskin, and Moussa Mansour. 2011. "Left Atrial Wall Thickness Variability Measured by CT Scans in Patients Undergoing Pulmonary Vein Isolation." *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 22 (11): 1232-36. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2011.02100.x>.
- Bettencourt, N., A. M. Toschke, D. Leite, J. Rocha, M. Carvalho, F. Sampaio, S. Xará, A. Leite-Moreira, Eike Nagel, and V. Gama. 2012. "Epicardial Adipose Tissue Is an Independent Predictor of Coronary Atherosclerotic Burden." *International Journal of Cardiology* 158 (1): 26-32. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.12.085>.
- Blume, Gustavo G., Christopher J. Mcleod, Marion E. Barnes, James B. Seward, Patricia A. Pellikka, Paul M. Bastiansen, and Teresa S. M. Tsang. 2011. "Left Atrial Function: Physiology, Assessment, and Clinical Implications." *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 12 (6): 421-30. <https://doi.org/10.1093/ejehocardi/jeq175>.
- Boyd, Anita C., Nelson B. Schiller, Dominic Leung, David L. Ross, and Liza Thomas. 2011. "Atrial Dilation and Altered Function Are Mediated by Age and Diastolic Function But Not Before the Eighth Decade." *JACC: Cardiovascular Imaging* 4 (3): 234-42. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.11.018>.
- Buss, Sebastian J., K. Breuninger, S. Lehrke, A. Voss, C. Galuschky, D. Lossnitzer, F. Andre, et al. 2015. "Assessment of Myocardial Deformation with Cardiac Magnetic Resonance Strain Imaging Improves Risk Stratification in Patients with Dilated Cardiomyopathy." *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 16 (3): 307-15. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu181>.
- Cameli, Matteo, Matteo Lisi, Marta Focardi, Rosanna Reccia, Benedetta Maria Natali, Stefania Sparla, and Sergio Mondillo. 2012. "Left Atrial Deformation Analysis by Speckle Tracking Echocardiography for Prediction of Cardiovascular Outcomes." *The American Journal of Cardiology* 110 (2): 264-69. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.03.022>.
- Cameli, Matteo, Matteo Lisi, Rosanna Reccia, Elena Bennati, Angela Malandrino, Marco Solari, Elisa Bigio, et al. 2014. "Pre-Operative Left Atrial Strain Predicts Post-Operative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis." *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 30 (2): 279-86. <https://doi.org/10.1007/s10554-013-0323-6>.
- Cameli, Matteo, Matteo Lisi, Francesca Maria Righini, Marta Focardi, Ottavio Alfieri, and Sergio Mondillo. 2012. "Left Atrial Speckle Tracking Analysis in Patients with Mitral Insufficiency and History of Paroxysmal Atrial Fibrillation." *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 28 (7): 1663-70. <https://doi.org/10.1007/s10554-011-9987-y>.
- Cameli, Matteo, Matteo Lisi, Francesca Maria Righini, Alberto Massoni, Benedetta Maria Natali, Marta Focardi, Damiana Tacchini, et al. 2013. "Usefulness of Atrial Deformation Analysis to Predict Left Atrial Fibrosis and Endocardial

3.4 CHARACTERISATION TISSULAIRE CARDIAQUE

- Thickness in Patients Undergoing Mitral Valve Operations for Severe Mitral Regurgitation Secondary to Mitral Valve Prolapse.” *The American Journal of Cardiology* 111 (4): 595–601. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.10.049>.
- Canpolat, Uğur, Kudret Aytemir, Hikmet Yorgun, Serkan Asil, Muhammed Dural, and Necla Özer. 2016. “The Impact of Echocardiographic Epicardial Fat Thickness on Outcomes of Cryoballoon-Based Atrial Fibrillation Ablation.” *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)* 33 (6): 821–29. <https://doi.org/10.1111/echo.13193>.
- Caudron, Jérôme, Jeannette Fares, Pierre-Hugues Vivier, Valentin Lefebvre, Caroline Petitjean, and Jean-Nicolas Dacher. 2011. “Diagnostic Accuracy and Variability of Three Semi-Quantitative Methods for Assessing Right Ventricular Systolic Function from Cardiac MRI in Patients with Acquired Heart Disease.” *European Radiology* 21 (10): 2111–20. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2152-0>.
- Cheng, S., V. R.S. Fernandes, D. A. Bluemke, R. L. McClelland, R. A. Kronmal, and J. A.C. Lima. 2009. “Age-Related Left Ventricular Remodeling and Associated Risk for Cardiovascular Outcomes: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis.” *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2 (3): 191–98. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.108.819938>.
- Cheng, Susan, Vanessa Xanthakis, Lisa M. Sullivan, Wolfgang Lieb, Joseph Massaro, Jayashri Aragam, Emelia J. Benjamin, and Ramachandran S. Vasan. 2010. “Correlates of Echocardiographic Indices of Cardiac Remodeling over the Adult Life Course Longitudinal Observations from the Framingham Heart Study.” *Circulation* 122 (6): 570–578.
- Corradi, Domenico, Roberta Maestri, Sergio Callegari, Paolo Pastori, Matteo Goldoni, Tu Vinh Luong, and Cesare Bordi. 2004. “The Ventricular Epicardial Fat Is Related to the Myocardial Mass in Normal, Ischemic and Hypertrophic Hearts.” *Cardiovascular Pathology* 13 (6): 313–16. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2004.08.005>.
- D’Ascenzi, Flavio, Matteo Cameli, Michael Henein, Alessandro Iadanza, Rosanna Reccia, Matteo Lisi, Valeria Curci, et al. 2013. “Left Atrial Remodelling in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Speckle-Tracking Prospective, Longitudinal Study.” *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 29 (8): 1717–24. <https://doi.org/10.1007/s10554-013-0265-z>.
- Debonnaire, Philippe, Darryl P. Leong, Tomasz G. Witkowski, Ibtihal Al Amri, Emer Joyce, Spyridon Katsanos, Martin J. Schalij, Jeroen J. Bax, Victoria Delgado, and Nina Ajmone Marsan. 2013. “Left Atrial Function by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Patients with Severe Organic Mitral Regurgitation: Association with Guidelines-Based Surgical Indication and Postoperative (Long-Term) Survival.” *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography* 26 (9): 1053–62. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.05.019>.
- Evin, Morgane, Kathryn M. Broadhouse, Fraser M. Callaghan, Rachel T. McGrath, Sarah Glasstras, Rebecca Kozor, Samantha L. Hocking, et al. 2016. “Impact of Obesity and Epicardial Fat on Early Left Atrial Dysfunction Assessed by Cardiac MRI Strain Analysis.” *Cardiovascular Diabetology* 15: 164. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0481-7>.
- Evin, Morgane, Philippe Cluzel, Jérôme Lamy, David Rosenbaum, Slawek Kusmia, Carine Defrance, Gilles Soulat, et al. 2015. “Assessment of Left Atrial Function by MRI Myocardial Feature Tracking.” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, January, n/a-n/a. <https://doi.org/10.1002/jmri.24851>.
- Evin, Morgane, Alban Redheuil, Gilles Soulat, Ludivine Perdrix, Golmehr Ashrafpoor, Alain Giron, Jérôme Lamy, et al. 2016. “Left Atrial Aging: A Cardiac Magnetic Resonance Feature-Tracking Study.” *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 310 (5): H542–49. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00504.2015>.
- Farhad, Hoshang, Tomas Neilan, Siddique Abbasi, Ravi V. Shah, Jiazuo Feng, Raymond Y. Kwong, and Michael Jerosch-Herold. 2014. “Left Atrial Passive Function after Aortic Valve Replacement in Aortic Stenosis.” *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 16 (Suppl 1): P237. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-16-S1-P237>.
- Gal, Pim, and Nassir F. Marrouche. 2017. “Magnetic Resonance Imaging of Atrial Fibrosis: Redefining Atrial Fibrillation to a Syndrome.” *European Heart Journal* 38 (1): 14–19. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv514>.
- Germans, Tjeerd, Marco J. W. Götte, Robin Nijveldt, Marieke D. Spreeuwenberg, Aernout M. Beek, Jean G. F. Bronzwaer, Cees A. Visser, Walter J. Paulus, and Albert C. van Rossum. 2007. “Effects of Aging on Left Atrioventricular Coupling and Left Ventricular Filling Assessed Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Healthy Subjects.” *The American Journal of Cardiology* 100 (1): 122–27. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.02.060>.
- Gorter, Petra M., Anne S. R. van Lindert, Alexander M. de Vos, Matthijs F. L. Meijs, Yolanda van der Graaf, Pieter A. Doevendans, Mathias Prokop, and Frank L. J. Visseren. 2008. “Quantification of Epicardial and Peri-Coronary Fat Using Cardiac Computed Tomography; Reproducibility and Relation with Obesity and Metabolic Syndrome in Patients Suspected of Coronary Artery Disease.” *Atherosclerosis* 197 (2): 896–903. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.08.016>.
- Greif, Martin, Alexander Becker, Franz von Ziegler, Corinna Lebherz, Michael Lehrke, Uli C. Broedl, Janine Tittus, et al. 2009. “Pericardial Adipose Tissue Determined by Dual Source CT Is a Risk Factor for Coronary

- Atherosclerosis." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 29 (5): 781–86. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.180653>.
- Habibi, M., J. A. C. Lima, I. M. Khurram, S. L. Zimmerman, V. Zipunnikov, K. Fukumoto, D. Spragg, et al. 2015. "Association of Left Atrial Function and Left Atrial Enhancement in Patients With Atrial Fibrillation: Cardiac Magnetic Resonance Study." *Circulation: Cardiovascular Imaging* 8 (2): e002769–e002769. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.114.002769>.
- Habibi, Mohammadali, Harjit Chahal, Anders Opdahl, Ola Gjesdal, Thomas M. Helle-Valle, Susan R. Heckbert, Robyn McClelland, et al. 2014. "Association of CMR-Measured LA Function With Heart Failure Development: Results From the MESA Study." *JACC: Cardiovascular Imaging* 7 (6): 570–79. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.01.016>.
- Hatem, Stéphane N., and Prashanthan Sanders. 2014. "Epicardial Adipose Tissue and Atrial Fibrillation." *Cardiovascular Research* 102 (2): 205–13. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu045>.
- Her, Ae-Young, Eui-Young Choi, Chi Young Shim, Byoung Wook Song, Sak Lee, Jong-Won Ha, Se-Joong Rim, Ki Chul Hwang, Byung Chul Chang, and Namsik Chung. 2012. "Prediction of Left Atrial Fibrosis With Speckle Tracking Echocardiography in Mitral Valve Disease: A Comparative Study With Histopathology." *Korean Circulation Journal* 42 (5): 311–18. <https://doi.org/10.4070/kcj.2012.42.5.311>.
- Hogg, Karen, Karl Swedberg, and John McMurray. 2004. "Heart Failure with Preserved Left Ventricular Systolic Function; Epidemiology, Clinical Characteristics, and Prognosis." *Journal of the American College of Cardiology* 43 (3): 317–27. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.07.046>.
- Huber, Adrian T., Jérôme Lamy, Amer Rahhal, Morgane Evin, Fabrice Atassi, Carine Defrance, Guillaume Lebreton, et al. 2017. "Cardiac MR Strain: A Noninvasive Biomarker of Fibrofatty Remodeling of the Left Atrial Myocardium." *Radiology*, August, 162787. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017162787>.
- Iacobellis, Gianluca, Navneet Singh, Sean Wharton, and Arya M. Sharma. 2008. "Substantial Changes in Epicardial Fat Thickness After Weight Loss in Severely Obese Subjects." *Obesity* 16 (7): 1693–97. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.251>.
- Iacobellis, Gianluca, Howard J. Willens, Giuseppe Barbaro, and Arya M. Sharma. 2008. "Threshold Values of High-Risk Echocardiographic Epicardial Fat Thickness." *Obesity (Silver Spring, Md.)* 16 (4): 887–92. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.6>.
- Imai, Masamichi, Bharath Ambale Venkatesh, Sanaz Samiei, Sirisha Donekal, Mohammadali Habibi, Anderson C. Armstrong, Susan R. Heckbert, Colin O. Wu, David A. Bluemke, and João A. C. Lima. 2014. "Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: Association between Left Atrial Function Using Tissue Tracking from Cine MR Imaging and Myocardial Fibrosis." *Radiology* 273 (3): 703–13. <https://doi.org/10.1148/radiol.14131971>.
- Janik, Matthew, Gregory Hartlage, Nikolaos Alexopoulos, Zaur Mirzoyev, Dalton S. McLean, Chesnal D. Arepalli, Zhengjia Chen, Arthur E. Stillman, and Paolo Raggi. 2010. "Epicardial Adipose Tissue Volume and Coronary Artery Calcium to Predict Myocardial Ischemia on Positron Emission Tomography-Computed Tomography Studies." *Journal of Nuclear Cardiology* 17 (5): 841–47. <https://doi.org/10.1007/s12350-010-9235-1>.
- Kawel-Boehm, Nadine, Alicia Maceira, Emanuela R Valsangiacomo-Buechel, Jens Vogel-Claussen, Evrim B Turkbey, Rupert Williams, Sven Plein, Michael Tee, John Eng, and David A Bluemke. 2015. "Normal Values for Cardiovascular Magnetic Resonance in Adults and Children." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 17 (1). <https://doi.org/10.1186/s12968-015-0111-7>.
- Kempny, Aleksander, Rodrigo Fernández-Jiménez, Stefan Orwat, Pia Schuler, Alexander C. Bunck, David Maintz, Helmut Baumgartner, and Gerhard-Paul Diller. 2012. "Quantification of Biventricular Myocardial Function Using Cardiac Magnetic Resonance Feature Tracking, Endocardial Border Delineation and Echocardiographic Speckle Tracking in Patients with Repaired Tetralogy of Fallot and Healthy Controls." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance: Official Journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 14 (May): 32. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-14-32>.
- Kocuyigit, Duygu, Kadri Murat Gurses, Muhammed Ulvi Yalcin, Gamze Turk, Banu Evranos, Hikmet Yorgun, Mehmet Levent Sahiner, et al. 2015. "Periatrial Epicardial Adipose Tissue Thickness Is an Independent Predictor of Atrial Fibrillation Recurrence after Cryoballoon-Based Pulmonary Vein Isolation." *Journal of Cardiovascular Computed Tomography* 9 (4): 295–302. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2015.03.011>.
- Kowallick, Johannes Tammo, Shelby Kutty, Frank Edelmann, Amedeo Chiribiri, Adriana Villa, Michael Steinmetz, Jan Martin Sohns, et al. 2014. "Quantification of Left Atrial Strain and Strain Rate Using Cardiovascular Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking: A Feasibility Study." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance: Official Journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 16 (August): 60. <https://doi.org/10.1186/s12968-014-0060-6>.
- Kowallick, Johannes Tammo, Geraint Morton, Pablo Lamata, Roy Jogiya, Shelby Kutty, Gerd Hasenfuß, Joachim Lotz, Eike Nagel, Amedeo Chiribiri, and Andreas Schuster. 2015. "Quantification of Atrial Dynamics Using Cardiovascular Magnetic Resonance: Inter-Study Reproducibility." *Journal of Cardiovascular Magnetic*

3.4 CHARACTERISATION TISSULAIRE CARDIAQUE

- Resonance: Official Journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 17 (May): 36. <https://doi.org/10.1186/s12968-015-0140-2>.
- Lakatta, Edward G., and Daniel Levy. 2003. "Arterial and Cardiac Aging: Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises: Part II: The Aging Heart in Health: Links to Heart Disease." *Circulation* 107 (2): 346–54. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000048893.62841.F7>.
- Lamy, Jérôme, Nadjia Kachenoura, Sébastien Durand, Alban Redheuil, Karine Clément, Christine Poitou, and Jean-François Paul. 2016. "Ability Of Epicardial Fat Volume To Detect Coronary Artery Disease In Obese And Non-Obese: Incremental Value Of Multi-Detector Computed Tomography Fat Density." In . SCCT.
- Lamy, Jérôme, Gilles Soulat, Morgane Evin, Khaoula Bouazizi-Verdier, Alain Giron, Alban Redheuil, Elie Mousseaux, and Nadjia Kachenoura. 2017. "The Differential Meaning of LV and LA Strains in Aortic Valve Stenosis: A Feature Tracking MRI Study." In *2017 Computing in Cardiology Conference (CinC)*.
- Lamy, Jérôme, Gilles Soulat, Morgane Evin, Adrian Huber, Alain de Cesare, Alain Giron, Benoit Diebold, Alban Redheuil, Elie Mousseaux, and Nadjia Kachenoura. 2017. "Scan-Rescan Reproducibility of Ventricular and Atrial MRI Feature Tracking Strain." *Computers in Biology and Medicine* 92 (November): 197–203. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2017.11.015>.
- Le Tourneau, Thierry, David Messika-Zeitoun, Antonio Russo, Delphine Detaint, Yan Topilsky, Douglas W. Mahoney, Rakesh Suri, and Maurice Enriquez-Sarano. 2010. "Impact of Left Atrial Volume on Clinical Outcome in Organic Mitral Regurgitation." *Journal of the American College of Cardiology* 56 (7): 570–78. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.059>.
- Leung, Melissa, Rachid Abou, Philippe Van Rosendael, Suzanne Van Wijngaarden, Madelien Regeer, Tomaz Podlesnikar, Nina Ajmone Marsan, Victoria Delgado, and Jeroen Bax. 2016. "ECHOCARDIOGRAPHIC MARKERS OF LEFT ATRIAL FIBROSIS ASSOCIATED WITH THE SEVERITY OF ATRIAL FIBRILLATION." *Journal of the American College of Cardiology* 67 (13, Supplement): 1809. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(16\)31810-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(16)31810-1).
- Lisi, M., M. Y. Henein, M. Cameli, P. Ballo, R. Reccia, E. Bennati, M. Chiavarelli, M. Maccherini, and S. Mondillo. 2013. "Severity of Aortic Stenosis Predicts Early Post-Operative Normalization of Left Atrial Size and Function Detected by Myocardial Strain." *International Journal of Cardiology* 167 (4): 1450–55. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.04.057>.
- Lu, Jimmy C., Maryam Ghadimi Mahani, Prachi P. Agarwal, Timothy B. Cotts, and Adam L. Dorfman. 2013. "Usefulness of Right Ventricular Free Wall Strain to Predict Quality of Life in 'Repaired' Tetralogy of Fallot." *The American Journal of Cardiology* 111 (11): 1644–49. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.01.336>.
- Lu, Ying-Li, Kim A. Connelly, Alexander J. Dick, Graham A. Wright, and Perry E. Radau. 2013. "Automatic Functional Analysis of Left Ventricle in Cardiac Cine MRI." *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery* 3 (4): 200.
- Maceira, Alicia M., Juan Cosín-Sales, Michael Roughton, Sanjay K. Prasad, and Dudley J. Pennell. 2010. "Reference Left Atrial Dimensions and Volumes by Steady State Free Precession Cardiovascular Magnetic Resonance." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 12 (November): 65. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-12-65>.
- Mahabadi, A. A., J. M. Massaro, G. A. Rosito, D. Levy, J. M. Murabito, P. A. Wolf, C. J. O'Donnell, C. S. Fox, and U. Hoffmann. 2008. "Association of Pericardial Fat, Intrathoracic Fat, and Visceral Abdominal Fat with Cardiovascular Disease Burden: The Framingham Heart Study." *European Heart Journal* 30 (7): 850–56. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn573>.
- Mahabadi, Amir A., Nils Lehmann, Hagen Kälsch, Marcus Bauer, Iryna Dykun, Kaffer Kara, Susanne Moebus, Karl-Heinz Jöckel, Raimund Erbel, and Stefan Möhlenkamp. 2014. "Association of Epicardial Adipose Tissue and Left Atrial Size on Non-Contrast CT with Atrial Fibrillation: The Heinz Nixdorf Recall Study." *European Heart Journal Cardiovascular Imaging* 15 (8): 863–69. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu006>.
- Mahabadi, Amir A., Nils Lehmann, Hagen Kälsch, Tim Robens, Marcus Bauer, Iryna Dykun, Thomas Budde, et al. 2014. "Association of Epicardial Adipose Tissue With Progression of Coronary Artery Calcification Is More Pronounced in the Early Phase of Atherosclerosis." *JACC: Cardiovascular Imaging* 7 (9): 909–16. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.07.002>.
- Mahajan, Rajiv, Dennis H. Lau, Anthony G. Brooks, Nicholas J. Shipp, Jim Manavis, John P. M. Wood, John W. Finnie, et al. 2015. "Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity." *Journal of the American College of Cardiology* 66 (1): 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.058>.
- Masuda, Masaharu, Hiroya Mizuno, Yukihiko Enchi, Hitoshi Minamiguchi, Shozo Konishi, Tomohito Ohtani, Osamu Yamaguchi, Yuji Okuyama, Shinsuke Nanto, and Yasushi Sakata. 2015. "Abundant Epicardial Adipose Tissue Surrounding the Left Atrium Predicts Early Rather than Late Recurrence of Atrial Fibrillation after Catheter Ablation." *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology: An International Journal of Arrhythmias and Pacing* 44 (1): 31–37. <https://doi.org/10.1007/s10840-015-0031-3>.
- Moody, William E., Robin J. Taylor, Nicola C. Edwards, Colin D. Chue, Fraz Umar, Tiffany J. Taylor, Charles J. Ferro, et al. 2015. "Comparison of Magnetic Resonance Feature Tracking for Systolic and Diastolic Strain and Strain

- Rate Calculation with Spatial Modulation of Magnetization Imaging Analysis.” *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 41 (4): 1000–1012. <https://doi.org/10.1002/jmri.24623>.
- Morton, Geraint, Andreas Schuster, Roy Jogiya, Shelby Kutty, Philipp Beerbaum, and Eike Nagel. 2012. “Inter-Study Reproducibility of Cardiovascular Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking.” *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance: Official Journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 14 (June): 43. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-14-43>.
- Nagashima, Koichi, Yasuo Okumura, Ichiro Watanabe, Toshiko Nakai, Kimie Ohkubo, Tatsuya Kofune, Masayoshi Kofune, Hiroaki Mano, Kazumasa Sonoda, and Atsushi Hirayama. 2011. “Association Between Epicardial Adipose Tissue Volumes on 3-Dimensional Reconstructed CT Images and Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation.” *Circulation Journal* 75 (11): 2559–65. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-11-0554>.
- Nakanishi, Rine, Ronak Rajani, Victor Y. Cheng, Heidi Gransar, Ryo Nakazato, Haim Shmilovich, Yuka Otaki, et al. 2011. “Increase in Epicardial Fat Volume Is Associated with Greater Coronary Artery Calcification Progression in Subjects at Intermediate Risk by Coronary Calcium Score: A Serial Study Using Non-Contrast Cardiac CT.” *Atherosclerosis* 218 (2): 363–68. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.093>.
- Nakazato, Ryo, Ronak Rajani, Victor Y. Cheng, Haim Shmilovich, Rine Nakanishi, Yuka Otaki, Heidi Gransar, et al. 2012. “Weight Change Modulates Epicardial Fat Burden: A 4-Year Serial Study with Non-Contrast Computed Tomography.” *Atherosclerosis* 220 (1): 139–44. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.10.014>.
- O’Connor, Kim, Julien Magne, Monica Rosca, Luc A. Piérard, and Patrizio Lancellotti. 2010. “Impact of Aortic Valve Stenosis on Left Atrial Phasic Function.” *The American Journal of Cardiology* 106 (8): 1157–62. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.06.029>.
- . 2011. “Left Atrial Function and Remodelling in Aortic Stenosis.” *European Journal of Echocardiography* 12 (4): 299–305. <https://doi.org/10.1093/ejehocard/12/4/299>.
- Okura, Hiroyuki, Yuko Takada, Azusa Yamabe, Tomoichiro Kubo, Koichiro Asawa, Takeshi Ozaki, Hiroyuki Yamagishi, et al. 2009. “Age- and Gender-Specific Changes in the Left Ventricular Relaxation.” *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2 (1): 41–46. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.108.809087>.
- Posina, Kanna, Jeannette McLaughlin, Peter Rhee, Laura Li, Joshua Cheng, William Schapiro, Ronald J. Gulotta, et al. 2013. “Relationship of Phasic Left Atrial Volume and Emptying Function to Left Ventricular Filling Pressure: A Cardiovascular Magnetic Resonance Study.” *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 15 (October): 99. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-15-99>.
- Prati, Giulio, Giancarlo Vitrella, Giuseppe Allocca, Daniele Muser, Sonja Cukon Buttignoni, Gianluca Piccoli, Giorgio Morocutti, et al. 2015. “Right Ventricular Strain and Dyssynchrony Assessment in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Cardiac Magnetic Resonance Feature-Tracking Study.” *Circulation: Cardiovascular Imaging* 8 (11): e003647; discussion e003647. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.003647>.
- Ring, Liam, Bushra S. Rana, Francis C. Wells, Anna C. Kydd, and David P. Dutka. 2014. “Atrial Function as a Guide to Timing of Intervention in Mitral Valve Prolapse with Mitral Regurgitation.” *JACC: Cardiovascular Imaging* 7 (3): 225–32. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.12.009>.
- Rosito, Guido A., Joseph M. Massaro, Udo Hoffmann, Frederick L. Ruberg, Amir A. Mahabadi, Ramachandran S. Vasan, Christopher J. O’Donnell, and Caroline S. Fox. 2008. “Pericardial Fat, Visceral Abdominal Fat, Cardiovascular Disease Risk Factors, and Vascular Calcification in a Community-Based Sample The Framingham Heart Study.” *Circulation* 117 (5): 605–13. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743062>.
- Salas-Pacheco, Jose L., Nydia Ávila-Vanzzini, Ruiz-Esparza M. Eugenia, and Jose A. Arias-Godínez. 2016. “Left Atrium Function by 2D Speckle Tracking in Aortic Valve Disease.” *Echocardiography* 33 (12): 1828–34. <https://doi.org/10.1111/echo.13368>.
- Sarin, Sanjay, Christopher Wenger, Ajay Marwaha, Anwer Qureshi, Bernard D. M. Go, Cathleen A. Woomert, Karla Clark, Louis A. Nassef, and Jamshid Shirani. 2008. “Clinical Significance of Epicardial Fat Measured Using Cardiac Multislice Computed Tomography.” *The American Journal of Cardiology* 102 (6): 767–71. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.04.058>.
- Schuster, Andreas, V.-C. Stahnke, C. Unterberg-Buchwald, J.T. Kowallick, P. Lamata, M. Steinmetz, S. Kutty, et al. 2015. “Cardiovascular Magnetic Resonance Feature-Tracking Assessment of Myocardial Mechanics: Intervendor Agreement and Considerations Regarding Reproducibility.” *Clinical Radiology* 70 (9): 989–98. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2015.05.006>.
- Sicari, Rosa, Anna Maria Sironi, Roberta Petz, Francesca Frassi, Vladislav Chubuchny, Daniele De Marchi, Vincenzo Positano, Massimo Lombardi, Eugenio Picano, and Amalia Gastaldelli. 2011. “Pericardial Rather Than Epicardial Fat Is a Cardiometabolic Risk Marker: An MRI vs Echo Study.” *Journal of the American Society of Echocardiography* 24 (10): 1156–62. <https://doi.org/10.1016/j.jecho.2011.06.013>.
- Singh, Anvesha, Christopher D. Steadman, Jamal N. Khan, Mark A. Horsfield, Soliana Bekele, Sheraz A. Nazir, Prathap Kanagala, Nicholas G. D. Masca, Patrick Clarysse, and Gerry P. McCann. 2015. “Intertechnique Agreement and Interstudy Reproducibility of Strain and Diastolic Strain Rate at 1.5 and 3 Tesla: A Comparison of Feature-

3.4 CHARACTERISATION TISSULAIRE CARDIAQUE

- Tracking and Tagging in Patients with Aortic Stenosis.” *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI* 41 (4): 1129–37. <https://doi.org/10.1002/jmri.24625>.
- Smith, Brandon M., Adam L. Dorfman, Sunkyung Yu, Mark W. Russell, Prachi P. Agarwal, Maryam Ghadimi Mahani, and Jimmy C. Lu. 2014. “Relation of Strain by Feature Tracking and Clinical Outcome in Children, Adolescents, and Young Adults With Hypertrophic Cardiomyopathy.” *The American Journal of Cardiology* 114 (8): 1275–80. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.07.051>.
- Spadaccio, Cristiano, Alberto Rainer, Pamela Mozetic, Marcella Trombetta, Robert A Dion, Raffaele Barbato, Francesco Nappi, and Massimo Chello. 2015. “The Role of Extracellular Matrix in Age-Related Conduction Disorders: A Forgotten Player?” *Journal of Geriatric Cardiology: JGC* 12 (1): 76–82. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2015.01.009>.
- Stojanovska, Jadranka, Ella A. Kazerooni, Mohamad Sinno, Barry H. Gross, Kuanwong Watcharotone, Smita Patel, Jon A. Jacobson, and Hakan Oral. 2015. “Increased Epicardial Fat Is Independently Associated with the Presence and Chronicity of Atrial Fibrillation and Radiofrequency Ablation Outcome.” *European Radiology* 25 (8): 2298–2309. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3643-1>.
- Taylor, Robin J., William E. Moody, Fraz Umar, Nicola C. Edwards, Tiffany J. Taylor, Berthold Stegemann, John N. Townend, et al. 2015. “Myocardial Strain Measurement with Feature-Tracking Cardiovascular Magnetic Resonance: Normal Values.” *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 16 (8): 871–81. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev006>.
- Tsao, Hsuan-Ming, Wei-Chih Hu, Mei-Han Wu, Ching-Tai Tai, Yenn-Jiang Lin, Shih-Lin Chang, Li-Wei Lo, et al. 2011. “Quantitative Analysis of Quantity and Distribution of Epicardial Adipose Tissue Surrounding the Left Atrium in Patients with Atrial Fibrillation and Effect of Recurrence after Ablation.” *The American Journal of Cardiology* 107 (10): 1498–1503. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.01.027>.
- Yamada, H., T. Oki, Y. Mishiro, T. Tabata, M. Abe, Y. Onose, T. Wakatsuki, and S. Ito. 1999. “Effect of Aging on Diastolic Left Ventricular Myocardial Velocities Measured by Pulsed Tissue Doppler Imaging in Healthy Subjects.” *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography* 12 (7): 574–81.
- Yang, Li Tan, Eiji Yamashita, Yasufumi Nagata, Yuichiro Kado, Shigeru Oshima, Yutaka Otsuji, and Masaaki Takeuchi. 2016. “Prognostic Value of Biventricular Mechanical Parameters Assessed Using Cardiac Magnetic Resonance Feature-Tracking Analysis to Predict Future Cardiac Events.” *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI*, August. <https://doi.org/10.1002/jmri.25433>.
- Yorgun, Hikmet, Uğur Canpolat, Kudret Aytemir, Tuncay Hazirolan, Levent Şahiner, Ergün Barış Kaya, Giray Kabakci, Lale Tokgözoğlu, Necla Özer, and Ali Oto. 2015. “Association of Epicardial and Peri-Atrial Adiposity with the Presence and Severity of Non-Valvular Atrial Fibrillation.” *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 31 (3): 649–57. <https://doi.org/10.1007/s10554-014-0579-5>.
- Zareian, Mytra, Luisa Ciuffo, Mohammadali Habibi, Anders Opdahl, Elzbieta H. Chamera, Colin O. Wu, David A. Bluemke, João A. C. Lima, and Bharath Ambale Venkatesh. 2015. “Left Atrial Structure and Functional Quantitation Using Cardiovascular Magnetic Resonance and Multimodality Tissue Tracking: Validation and Reproducibility Assessment.” *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 17 (July): 52. <https://doi.org/10.1186/s12968-015-0152-y>.

4 Conclusions et perspectives

Les maladies cardiovasculaires sont le résultat d'altérations interdépendantes de la structure et de la fonction cardiaque couplées aux effets aggravants des maladies métaboliques. Les pathologies cardiaques ont souvent en commun une atteinte tissulaire, caractérisée par une présence délétère de graisse et/ou de fibrose. Ces deux substrats tissulaires peuvent être l'origine et la conséquence de dysfonction myocardique, notamment contractile. Les liens entre ces deux composantes sont encore peu évalués simultanément.

Ainsi, l'enjeu de cette thèse était de proposer de nouveaux indices quantitatifs permettant l'évaluation des interactions structure-fonction cardiaques. Dans ce cadre, les objectifs spécifiques étaient de développer des méthodes quantitatives efficaces et rapides pour : 1) l'évaluation de la fonction cardiaque par l'intermédiaire de la cinétique de déformation du myocarde et 2) l'identification des substrats tissulaires pathologiques tels que les substrats graisse-fibrose.

Les travaux présentés ont fortement bénéficié du contexte environnemental, avec de fortes collaborations entre le laboratoire d'accueil LIB et les centres d'imagerie cardiaque de la Pitié-Salpêtrière et de l'Hôpital Européen Georges Pompidou. En effet, les développements méthodologiques nécessaires présentés dans ce manuscrit ont été appliqués et validés sur des examens pratiqués dans des protocoles de recherche conformément à la pratique clinique (ie. pas d'examens supplémentaires ni de modification de protocoles d'acquisition). De plus, les études présentées ont bénéficié de l'expertise clinique apportée par les experts de ces deux centres d'acquisition cardiaque.

Les travaux menés dans le cadre de cette thèse ont tout d'abord permis le développement du logiciel CardioTrack. Ce logiciel permet la quantification des déformations du muscle cardiaque par suivi de texture à partir d'images ciné-SSFP IRM, systématiquement acquises lors d'un examen d'IRM cardiaque. CardioTrack a fait preuve d'une excellente reproductibilité pour une application à toutes les cavités cardiaques, mais aussi d'une

capacité diagnostique supérieure aux indices cliniques classiques. L'évaluation sur des bases de données de patients et de sujets normaux des indices de déformation myocardique de ce logiciel a permis la détection de modifications infra-cliniques liées au vieillissement, mais aussi la caractérisation des cardiomyopathies de l'obèse ainsi que de l'effet du rétrécissement de la valve aortique sur le cœur gauche (ventricule et oreillette). On soulignera également que nos indices de déformation myocardique ont fait l'objet de la première validation histologique de la littérature IRM.

Dans un second temps, une méthode d'évaluation de la quantité de tissu adipeux de l'oreillette gauche à partir d'exams tomographiques a été développée. Cette méthode a fait l'objet d'une étude préliminaire pour son évaluation sur un modèle pathologique de fibrillation atriale.

Le travail produit pour ce projet de thèse m'a permis de prendre conscience de la chaîne de développement d'outils biomédicaux destinés aux cliniciens. De solides connaissances ont été acquises au cours de cette thèse pour répondre à ces attentes. Notamment une connaissance avancée de la physiopathologie cardiaque, ce qui a permis le dialogue et l'appréhension des besoins et des demandes des cliniciens en termes de biomarqueurs quantitatifs spécifiques mais aussi en termes d'interfaçage.

4.1 Perspectives méthodologiques

4.1.1 Evaluation de la déformation cardiaque

Une évaluation de la déformation myocardique, comme présentée dans ce manuscrit de thèse, permet d'envisager l'étude des phénomènes mécaniques complexes du muscle cardiaque. En effet, peu de travaux s'intéressent précisément au couplage entre cavités cardiaques, en particulier au couplage oreillette-ventricule dont la forte interdépendance est bien connue. Un travail préliminaire, réalisé sur des patients sains et sur des patients atteints de sténose de la valve aortique et présenté dans cette thèse, permet d'envisager l'utilisation du logiciel CardioTrack pour la détermination des fonctions propres aux cavités cardiaques du cœur gauche. Ce couplage entre ventricule et oreillette gauche aurait un intérêt dans la compréhension de la physiologie normale et dans l'étude de

modèles pathologiques, tels que les maladies valvulaires, l'hypertrophie ventriculaire gauche acquise ou constitutionnelle. Le travail préliminaire sur l'interaction OG-VG présenté dans ce rapport a pour vocation d'être poursuivi par une publication dans un futur proche.

De même, la poursuite du travail qui a permis la mise en évidence des modifications infra-clinique liées à l'âge pour l'oreillette gauche est aussi envisagée. En effet, l'étude de l'impact du vieillissement sur la fonction cardiaque, et cela sur toutes les cavités cardiaques ainsi que leurs interactions, est une perspective importante pour une meilleure compréhension physiologique du cœur.

Les deux perspectives évoquées ci-dessus s'insèrent dans le cadre d'une valorisation des indices de déformation myocardique extraits par notre logiciel CardioTrack. En effet, à plus long terme, des données longitudinales traitées avec notre logiciel sont espérées pour permettre une meilleure compréhension de l'évolution de la pathologie et du vieillissement cardiovasculaire.

Par ailleurs, des évolutions méthodologiques sont également envisagées. En effet, l'accès à une acquisition 3D en IRM ciné-SSFP s'améliore avec la proposition de séquences rapides avec une qualité d'image comparable aux acquisitions 2D. Ainsi, les développements futurs du logiciel s'attacheraient à une adaptation 3D du suivi de texture pour une détermination des indices de déformation myocardique tridimensionnelle. Cela permettrait : 1) de s'affranchir de la position et de l'orientation des plans de coupes lors de l'examen cardiaque ciné-SSFP 2D, 2) de palier la problématique principale du suivi de texture 2D, à savoir la sortie des tissus suivis du plan de coupe analysé. De plus, des améliorations méthodologiques sont envisagées pour réduire la dépendance du suivi de texture au contour initialisé par l'utilisateur, principalement en passant par la génération d'une carte de déformation du myocarde pour l'ensemble du muscle cardiaque et non plus seulement pour les contours manuellement définis.

4.1.2 Quantification du tissu adipeux cardiaque

La méthode de quantification de la graisse en scanner tomographique présentée dans ce manuscrit et appliquée lors d'une étude préliminaire sur des cas atteints de fibrillation atriale et de témoins nécessite un travail de développement et de validation complémentaire. Tout d'abord avec l'étude de la reproductibilité inter-opérateur de la méthode de quantification en l'état actuel, qui est en cours de réalisation.

Cependant la quantification de la graisse succédant à notre segmentation du myocarde atrial se fait par un seuillage fixe des valeurs d'absorption, en supposant des paramètres d'acquisition identiques pour tous les sujets. Etant donné que les paramètres d'acquisition du scanner, l'injection d'un produit de contraste ou la corpulence du patient ont une influence sur la valeur d'absorption mesurée, l'idée serait de développer un seuillage adaptatif de la graisse tout en prenant en compte les variations possibles de valeurs d'absorption en unité Hounsfield. Finalement, cette méthode devrait être confrontée à une étude histologique de prélèvement tissulaire afin de valider la quantification du tissu adipeux.

4.1.3 Liens structure-fonction : graisse cardiaque et déformation myocardique

Les méthodes mises au point pendant ce projet de thèse pour la segmentation de la graisse intra-myocardique atriale en scanner tomodensitométrie et pour l'évaluation de la fonction contractile de toutes les cavités cardiaques ont été développées dans l'optique d'investiguer la présence possible de lien entre la structure et la fonction cardiaque. En effet, les études observant la présence ou non d'une relation entre la fonction contractile cardiaque et les dépôts ectopiques de graisse cardiaque sont, à ce jour, peu nombreuses.

La proximité des dépôts adipeux du myocarde, ainsi que le fonctionnement de ce tissu en tant qu'organe endocrine, suggèrent un impact important sur la fonction cardiaque. La quantité de graisse épicaudique est un indice pronostique supplémentaire au score calcique dans le cadre des cardiopathies ischémiques (Janik et al. 2010; Amir A. Mahabadi et al. 2013), indépendamment des facteurs de risque cardiovasculaire usuels. De plus, de

précédents travaux indiquent que le volume de graisse épicaudique serait associé à la progression du score calcique, spécifiquement chez les patients où ce dernier est faible (Amir A. Mahabadi, Lehmann, Kälsch, Robens, et al. 2014; Yamashita et al. 2014). L'hypothèse avancée dans cette étude serait un rôle précurseur de la graisse épicaudique dans le développement de l'athérosclérose.

La méthode la plus courante d'évaluation de la fonction cardiaque systolique est l'évaluation de la fraction d'éjection ; or, la déformation du myocarde est un indice pronostique et diagnostique plus précoce (Cho et al. 2009a; Kalam, Otahal, and Marwick 2014b; Rüssel et al. 2011; Sjøli et al. 2009b; Stanton, Leano, and Marwick 2009). Cette supériorité de la déformation myocardique et de sa vitesse s'est confirmée pour l'oreillette gauche dans nos études avec une différence significative : 1) entre les groupes d'âges (Evin, Redheuil, et al. 2016) et 2) entre des témoins et des patients atteints de sténose de la valve aortique (Evin, Redheuil, et al. 2015; Lamy, Soulat, Evin, Bouazizi-Verdier, et al. 2017) ou de patients atteints de régurgitation mitrale (Huber et al. 2017b). Dans le vieillissement et la sténose aortique, la fraction d'éjection était préservée et ne présentait pas de différence significative entre les groupes. Dans la régurgitation mitrale, la fraction d'éjection était légèrement impactée chez les patients et ne permettait pas une évaluation de la sévérité de l'atteinte, contrairement aux indices de déformation myocardique.

Le contexte clinique de cette thèse, à savoir le contact privilégié avec le centre d'imagerie cardiaque de la Pitié-Salpêtrière, permet d'envisager une application clinique des méthodes développées au cours de cette thèse dans le but d'étudier les interactions structure-fonction. En effet, des données de patients récoltées dans un processus clinique standard, comprenant un examen de scanner et d'IRM cardiaques, sont d'ores et déjà disponibles. Les examens de scanner permettront de caractériser la quantité de graisse dans le myocarde atrial, qui sera confrontée à l'évaluation de la fonction contractile atriale en IRM. Cette étude permettrait de montrer si le dépôt adipeux intra-myocardique joue un rôle dans l'altération de la fonction contractile de l'oreillette gauche et si ce rôle est directement lié à la quantité de graisse ou à sa répartition.

4.1.4 Lien structure-fonction : Caractérisation tissulaire par cartographie T1/T2 et déformation myocardique

Les atteintes cardiaques voient souvent se développer tardivement une fibrose dense au sein du myocarde, qui est issue d'un processus de cicatrisation face à un évènement aigu et/ou d'un processus inflammatoire. La référence pour l'évaluation de la fibrose myocardique dense en imagerie cardiaque reste à ce jour le rehaussement tardif après injection d'un produit de contraste gadoliné réalisé en IRM. La fibrose apparaît alors en hyper-signal comparativement au signal du myocarde sain rendu très faible par une optimisation du temps d'inversion à l'acquisition (Figure 55).

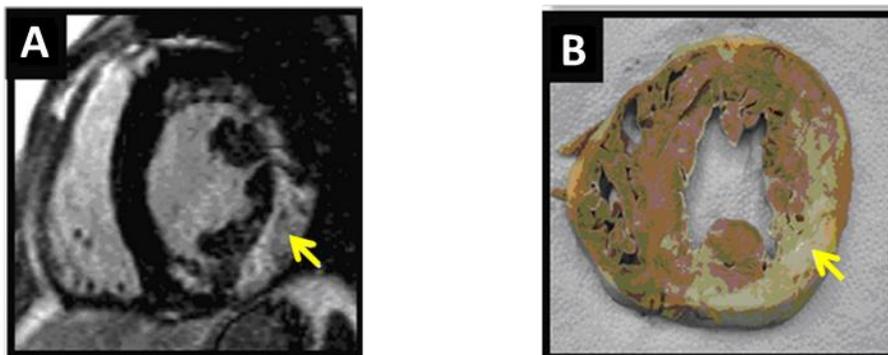
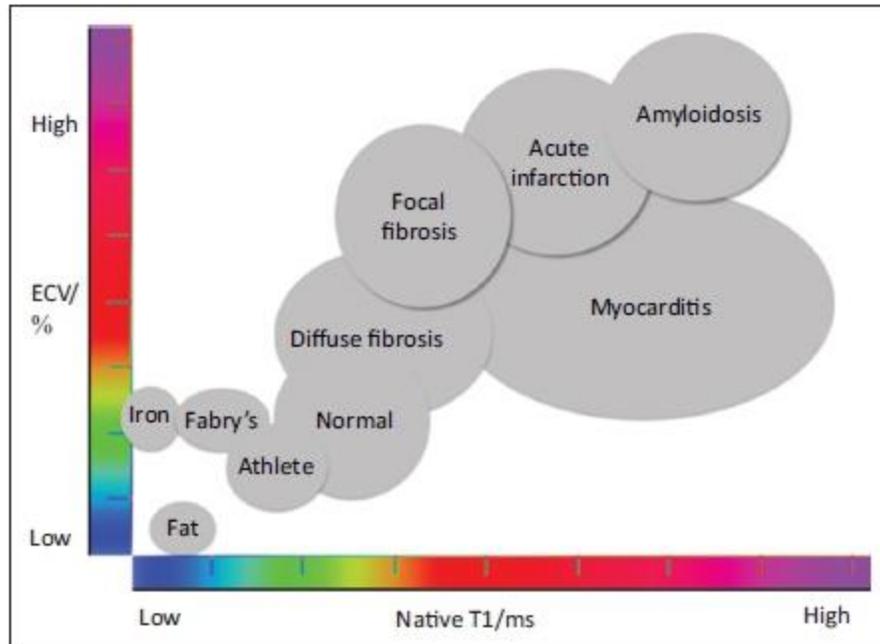


Figure 55 Image IRM de fibrose dense par rehaussement tardif (A) avec la confrontation histologique (B) confirmant les résultats de l'IRM (Mewton et al. 2011)

Le lien entre la fonction contractile du myocarde et la présence de fibrose dense lors d'un examen IRM de rehaussement tardif est largement documenté (Bogarapu et al. 2016; Buss et al. 2015; Dusenbery et al. 2015; Mordi et al. 2015; Weigand et al. 2016). On sait cependant que la fibrose interstitielle, présente dans le myocarde mais également au sein du tissu adipeux (Henegar et al. 2008), est associée à un mauvais pronostic (Green et al. 2012; O'Hanlon et al. 2010). La fibrose interstitielle présente tant dans le vieillissement que dans l'hypertension est considérée comme au moins partiellement réversible. Sa quantification de manière reproductible et non-invasive est donc un enjeu majeur. A ce jour, la référence pour l'évaluation de cette fibrose interstitielle reste la biopsie, qui a l'inconvénient d'être invasive et tributaire de biais majeurs d'échantillonnage.

Dans ce contexte, il est envisagé d'utiliser les cartographies des temps de relaxation T1 et T2 en IRM pour caractériser le myocarde et faire le lien entre sa composition tissulaire et sa déformation. En effet, le travail effectué au cours de cette thèse pour l'évaluation de la déformation du myocarde sera associé avec les travaux en cours dans l'équipe d'imagerie cardiaque du LIB pour une évaluation précise des cartographies T1 et T2. Brièvement, 1) le T1 est le temps de relaxation longitudinale, qui correspond à la constante de temps pendant lequel le proton récupère environ 63% de sa magnétisation longitudinale après son excitation, 2) le T2 est le temps de relaxation transverse qui correspond à la constante de temps pendant lequel la magnétisation transverse du proton excité perd environ 37% de sa valeur d'origine. En IRM, il a bien été montré que ces valeurs sont liées aux caractéristiques et à la composition des tissus. Récemment, des séquences synchronisées à l'ECG ont été proposées pour faire l'imagerie du T1 et du T2 dans le myocarde et les cavités cardiaques. Ces techniques sont utilisables pour le myocarde du ventricule gauche car son épaisseur est compatible avec les résolutions spatiales atteignables à l'acquisition. Leur utilisation est cependant moins concluante sur des structures à paroi fine telles que les oreillettes et le ventricule droit. Les études centrées sur le T1 et T2 myocardique montrent : 1) une valeur de T1 natif (sans injection) plus élevée dans les zones de volume extracellulaire augmenté, indiquant une atteinte myocardique avec présence de fibrose interstitielle ou d'un œdème myocardique (on note des T1 plus bas dans le tissu adipeux), 2) une valeur de T2 également plus élevée indique la présence d'eau dans le myocarde, caractéristique d'une inflammation locale du muscle cardiaque. Ces séquences sont novatrices, très largement utilisées pour la recherche clinique, mais on notera leur difficulté à caractériser le myocarde dans différentes cardiopathies. En effet, on observe un chevauchement des valeurs de T1 assez important entre les différentes populations (Figure 56).



Source: Adapted from Martin Ugander concept slide 2014

Figure 56 Valeur de T1 en fonction du volume extracellulaire pour différentes pathologies

Dans ce contexte, les perspectives de recherches envisagées sont doubles, à savoir :

- 1) En partant de l'hypothèse que les fibres myocardiques seraient désorganisées dans les zones altérées et compte tenu du chevauchement en termes de valeur de T1 dans les diverses populations (Figure 56), nous proposons de tester l'apport des indices de texture myocardique, calculés à partir des cartographies T1 et T2, dans la caractérisation du myocarde pathologique, en comparaison à un myocarde sain.
- 2) Etudier les liens structure (T1/T2, indices de texture) et fonction myocardique (déformations, vitesses de déformation en IRM).

Des travaux ont déjà été réalisés dans cette optique, principalement menés par Adrian Huber (1 article en soumission et (Huber et al. 2018)) pour les applications pathologiques, ainsi que par T.M. Bacoyannis pour les textures (SCMR 2016, Novel approach to CMR T1 and T2 maps based on texture analysis).

4.2 Perspectives cliniques

Les travaux de recherches envisagés précédemment seront la concrétisation du travail réalisé pendant cette thèse. Ainsi les développements réalisés seront appliqués et validés dans le cadre de protocoles cliniques. Ce processus d'application clinique est fortement favorisé par la collaboration avec le CoreLab d'imagerie de l'IHU ICAN. Parmi les différents protocoles cliniques pour lesquels les travaux présentés dans cette thèse seront mis en œuvre, trois sont particulièrement notables :

- Le PHRC FIBROTA, avec une étude ancillaire en IRM permettant une validation de la segmentation du tissu adipeux par histologie
- Le FP7 METACARDIS, avec une étude ancillaire en imagerie permettant l'analyse des caractéristiques tissulaires par cartographie T1/T2 et de la fonction contractile du myocarde (22 témoins / 125 patients) et l'étude quantitative et qualitative de la graisse péricardique, hépatique et abdominale
- le PHRC « The CT-AF study » obtenu récemment entre le service de rythmologie de la Pitié-Salpêtrière et l'IHU LYRIC de Bordeaux pour une application directe de la méthode de segmentation de la graisse atriale avant et après traitement de fibrillation atriale.

Références

- Bogarapu, Soujanya, Michael D. Puchalski, Melanie D. Everitt, Richard V. Williams, Hsin-Yi Weng, and Shaji C. Menon. 2016. "Novel Cardiac Magnetic Resonance Feature Tracking (CMR-FT) Analysis for Detection of Myocardial Fibrosis in Pediatric Hypertrophic Cardiomyopathy." *Pediatric Cardiology* 37 (4): 663–73. <https://doi.org/10.1007/s00246-015-1329-8>.
- Buss, Sebastian J., K. Breuninger, S. Lehrke, A. Voss, C. Galuschky, D. Lossnitzer, F. Andre, et al. 2015. "Assessment of Myocardial Deformation with Cardiac Magnetic Resonance Strain Imaging Improves Risk Stratification in Patients with Dilated Cardiomyopathy." *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 16 (3): 307–15. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu181>.
- Cho, Goo-Yeong, Thomas H. Marwick, Hyun-Sook Kim, Min-Kyu Kim, Kyung-Soon Hong, and Dong-Jin Oh. 2009. "Global 2-Dimensional Strain as a New Prognosticator in Patients With Heart Failure." *Journal of the American College of Cardiology* 54 (7): 618–24. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.061>.
- Dusenbery, Susan M., Fatima I. Lunze, Michael Jerosch-Herold, Tal Geva, Jane W. Newburger, Steven D. Colan, and Andrew J. Powell. 2015. "Left Ventricular Strain and Myocardial Fibrosis in Congenital Aortic Stenosis." *The American Journal of Cardiology* 116 (8): 1257–62. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.07.042>.
- Evin, Morgane, Alban Redheuil, Jerome Lamy, Carine Defrance, Elie Mousseaux, Philippe Cluzel, Karine Clément, David Rosenbaum, and Nadja Kachenoura. 2015. "Left Atrium Dysfunction by CMR in Aortic Valve Stenosis." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 17 (Suppl 1): P6. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-17-S1-P6>.
- Evin, Morgane, Alban Redheuil, Gilles Soulat, Ludivine Perdrix, Golmehr Ashrafpoor, Alain Giron, Jérôme Lamy, et al. 2016. "Left Atrial Aging: A Cardiac Magnetic Resonance Feature-Tracking Study." *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 310 (5): H542–49. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00504.2015>.
- Green, John J., Jeffery S. Berger, Christopher M. Kramer, and Michael Salerno. 2012. "Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement in Clinical Outcomes for Hypertrophic Cardiomyopathy." *JACC: Cardiovascular Imaging* 5 (4): 370–77. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.11.021>.
- Henegar, Corneliu, Joan Tordjman, Vincent Achar, Danièle Lacasa, Isabelle Cremer, Michèle Guerre-Millo, Christine Poitou, et al. 2008. "Adipose Tissue Transcriptomic Signature Highlights the Pathological Relevance of Extracellular Matrix in Human Obesity." *Genome Biology* 9 (1): R14. <https://doi.org/10.1186/gb-2008-9-1-r14>.
- Huber, Adrian T., Marine Bravetti, Jérôme Lamy, Tania Bacoyannis, Charles Roux, Alain de Cesare, Aude Rigolet, et al. 2018. "Non-Invasive Differentiation of Idiopathic Inflammatory Myopathy with Cardiac Involvement from Acute Viral Myocarditis Using Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging T1 and T2 Mapping." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 20 (1). <https://doi.org/10.1186/s12968-018-0430-6>.
- Huber, Adrian T., Jérôme Lamy, Amer Rahhal, Morgane Evin, Fabrice Atassi, Carine Defrance, Guillaume Lebreton, et al. 2017. "Cardiac MR Strain: A Noninvasive Biomarker of Fibrofatty Remodeling of the Left Atrial Myocardium." *Radiology*, August, 162787. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017162787>.
- Janik, Matthew, Gregory Hartlage, Nikolaos Alexopoulos, Zaur Mirzoyev, Dalton S. McLean, Chesnal D. Arepalli, Zhengjia Chen, Arthur E. Stillman, and Paolo Raggi. 2010. "Epicardial Adipose Tissue Volume and Coronary Artery Calcium to Predict Myocardial Ischemia on Positron Emission Tomography-Computed Tomography Studies." *Journal of Nuclear Cardiology* 17 (5): 841–47. <https://doi.org/10.1007/s12350-010-9235-1>.
- Kalam, Kashif, Petr Otahal, and Thomas H. Marwick. 2014. "Prognostic Implications of Global LV Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Global Longitudinal Strain and Ejection Fraction." *Heart* 100 (21): 1673–80. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305538>.
- Lamy, Jérôme, Gilles Soulat, Morgane Evin, Khaoula Bouazizi-Verdier, Alain Giron, Alban Redheuil, Elie Mousseaux, and Nadja Kachenoura. 2017. "The Differential Meaning of LV and LA Strains in Aortic Valve Stenosis: A Feature Tracking MRI Study." In *2017 Computing in Cardiology Conference (CinC)*.
- Mahabadi, Amir A., Marie H. Berg, Nils Lehmann, Hagen Kälsch, Marcus Bauer, Kaffer Kara, Nico Dragano, et al. 2013. "Association of Epicardial Fat With Cardiovascular Risk Factors and Incident Myocardial Infarction in the General Population." *Journal of the American College of Cardiology* 61 (13): 1388–95. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.062>.
- Mahabadi, Amir A., Nils Lehmann, Hagen Kälsch, Tim Robens, Marcus Bauer, Iryna Dykun, Thomas Budde, et al. 2014. "Association of Epicardial Adipose Tissue With Progression of Coronary Artery Calcification Is More Pronounced in the Early Phase of Atherosclerosis." *JACC: Cardiovascular Imaging* 7 (9): 909–16. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.07.002>.
- Mewton, Nathan, Chia Ying Liu, Pierre Croisille, David Bluemke, and João A.C. Lima. 2011. "Assessment of Myocardial Fibrosis With Cardiovascular Magnetic Resonance." *Journal of the American College of Cardiology* 57 (8): 891–903. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.11.013>.

- Mordi, Ify, Hiram Bezerra, David Carrick, and Nikolaos Tzemos. 2015. "The Combined Incremental Prognostic Value of LVEF, Late Gadolinium Enhancement, and Global Circumferential Strain Assessed by CMR." *JACC: Cardiovascular Imaging* 8 (5): 540–49. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.02.005>.
- O'Hanlon, Rory, Agata Grasso, Michael Roughton, James C. Moon, Susan Clark, Ricardo Wage, Jessica Webb, et al. 2010. "Prognostic Significance of Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy." *Journal of the American College of Cardiology* 56 (11): 867–74. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.010>.
- Rüssel, Iris K., Wessel P. Brouwer, Tjeerd Germans, Paul Knaapen, J. T. Marcus, Jolanda van der Velden, Marco JW Götte, and Albert C. van Rossum. 2011. "Increased Left Ventricular Torsion in Hypertrophic Cardiomyopathy Mutation Carriers with Normal Wall Thickness." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 13 (1): 3. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-13-3>.
- Sjøli, Benthe, Stein Ørn, Bjørnar Grenne, Trond Vartdal, Otto A. Smiseth, Thor Edvardsen, and Harald Brunvand. 2009. "Comparison of Left Ventricular Ejection Fraction and Left Ventricular Global Strain as Determinants of Infarct Size in Patients with Acute Myocardial Infarction." *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography* 22 (11): 1232–38. <https://doi.org/10.1016/j.jecho.2009.07.027>.
- Stanton, T., R. Leano, and T. H. Marwick. 2009. "Prediction of All-Cause Mortality From Global Longitudinal Speckle Strain: Comparison With Ejection Fraction and Wall Motion Scoring." *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2 (5): 356–64. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.109.862334>.
- Weigand, Justin, James C. Nielsen, Partho P. Sengupta, Javier Sanz, Shubhika Srivastava, and Santosh Uppu. 2016. "Feature Tracking-Derived Peak Systolic Strain Compared to Late Gadolinium Enhancement in Troponin-Positive Myocarditis: A Case-Control Study." *Pediatric Cardiology* 37 (4): 696–703. <https://doi.org/10.1007/s00246-015-1333-z>.
- Yamashita, Kennosuke, Myong Hwa Yamamoto, Seitarou Ebara, Toshitaka Okabe, Shigeo Saito, Koichi Hoshimoto, Tadayuki Yakushiji, et al. 2014. "Association between Increased Epicardial Adipose Tissue Volume and Coronary Plaque Composition." *Heart and Vessels* 29 (5): 569–77. <https://doi.org/10.1007/s00380-013-0398-y>.

5 Annexes

5.1 PHRC RACINE : Rétrécissement Aortique Calcifié : marqueurs de la fibrose myocardique en imagerie par résonance magnétique

Type de l'étude	Etude prospective, monocentrique diagnostique et pronostique
Objectif de l'étude	<p>Etudier la prévalence de marqueurs de fibrose myocardique en IRM, et leurs liens avec l'hypertrophie, le remodelage et l'obstruction dans une population contrôlée et trois groupes de sujets à risque progressivement croissant de Rétrécissement Aortique (RA): sujets asymptomatiques, sujets symptomatiques sans dysfonction VG, sujets symptomatiques avec dysfonction VG.</p> <p>Valider ces marqueurs de fibrose et vérifier s'ils sont à risque fonctionnel pour le VG.</p>
Durée de l'étude	30 mois : 18 mois d'inclusion et 12 mois de participation
Nombre de patients	140 malades et 35 sujets contrôles soit 175 patients
Critères d'éligibilité des patients	<p>Patients</p> <p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Age entre 50 et 85 ans - Rétrécissement aortique calcifié serré défini par une surface valvulaire aortique $< 1\text{cm}^2$ ou $< 0,6\text{cm}^2/\text{m}^2$ (critère ESC) - Patient asymptomatique ou présentant une symptomatologie ambiguë sans incapacité physique rendant impossible l'épreuve d'effort. - Patient ayant bénéficié d'un examen clinique préalable - Patient bénéficiant d'un régime de sécurité sociale ou ayant droit, ou CMU - Obtention du consentement éclairé du patient

<p><u>Critères de non-inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none">- âge < 50 ans ou > 85 ans- présentant une des anomalies cardiaques suivantes : Fibrillation auriculaire, Fuite aortique moyenne ou plus, Fuite mitrale moyenne ou plus- antécédents de chirurgie valvulaire cardiaque (aortique, mitrale, tricuspide ou pulmonaire).- indication à une chirurgie valvulaire autre que sur la valve aortique.- contre-indications habituelles de l'IRM : Pace-maker, défibrillateur, objets métalliques.- patient en insuffisance rénale sévère avec une clearance < à 30 ml/min estimée par la formule de MDRD.- patient ayant déjà fait une allergie grave aux produits de contraste gadolinés au décours d'un examen d'IRM.- patient qui ne peut pas être suivi sur la durée d'une année.- personne sous AME. <p>Sujets Témoins</p> <p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Age entre 45 et 90 ans, appariés à un patient opéré, sur l'âge +/- 5 ans, le sexe, la présence ou non d'hypertension artérielle- ECG normal- échocardiographie considérée comme normale et/ou en rapport avec l'âge- patient ayant bénéficié d'un examen clinique préalable- patient bénéficiant d'un régime de sécurité sociale ou ayant droit, ou CMU- obtention du consentement éclairé du patient
--

5.1 PHRC RACINE : RETRECISSEMENT AORTIQUE CALCIFIE : MARQUEURS DE LA FIBROSE MYOCARDIQUE EN IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE

	<p><u>Critères de non-inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - antécédent d'infarctus connu ou détectable sur l'ECG - cardiomyopathie primitive ou secondaire connue ou détectable sur l'échocardiographie - antécédents de radiothérapie thoracique ou de chimiothérapie - contre-indications habituelles de l'IRM : Pace-maker, défibrillateur, objets métalliques. - patient en insuffisance rénale sévère avec une clearance < à 30 ml/min estimée par la formule de MDRD. - patient ayant déjà fait une allergie grave aux produits de contraste gadolinés au décours d'un examen d'IRM. - patient qui ne pourrait revenir à la visite dans les deux semaines - personne sous AME.
<p>Méthodologie & critères de jugement</p>	<p><u>Etude diagnostique et de prévalence</u></p> <p><u>Constitution</u> d'un groupe contrôle et de 3 groupes patients à pronostic reconnu croissant basé sur les symptômes et adaptation à l'effort</p> <p><u>Analyse Histologique</u> de biopsie myocardique chez les sujets opérés.</p> <p><u>Bilan Echocardiographie-Doppler, IRM, Tonométrie Artérielle</u> : Comparaison des indices de : fibrose, remodelage, contrainte pariétale et FE de l'IRM avec le niveau de l'obstruction VG.</p> <p><u>Critère de jugement</u> : lecture des actes d'imagerie en aveugle des autres données ; prévalence et comparaison des indices entre les groupes, comparaison avec l'histologie</p> <p><u>Evolution de la FE, du Remodelage et de l'Obstruction à 1 an</u></p> <p><u>Population concernée</u> : tous les patients inclus vivants</p> <p><u>Bilan Echo-Doppler, IRM, Tonométrie Artérielle</u> : -> même indices</p> <p><u>Critère de jugement</u> : Identification des facteurs favorisant la normalisation de la masse, du remodelage et l'augmentation de la FE</p>

Justification du nombre de sujets	Le nombre de sujets doit permettre de répondre aux questions suivantes avec une puissance suffisante : <ol style="list-style-type: none">1) estimer la valeur diagnostique de l'IRM pour séparer les différents groupes vis-à-vis du risque évolutif2) estimer la fréquence de survenue des différentes lésions3) comparer les groupes4) regarder l'évolution à 1 an.
Retombées potentielles	Meilleure compréhension de la physiopathologie de la fibrose et de l'hypertrophie myocardique. Tester les potentialités des marqueurs de fibrose dans la détection d'une meilleure Identification de risque chez des patients asymptomatiques et dans la récupération fonctionnelle à distance après remplacement valvulaire aortique

5.2 Publications

5.2.1 Articles de journal

M. Evin, P. Cluzel, **J. Lamy**, D. Rosenbaum, S. Kusmia, C. Defrance, G. Soulat, E. Mousseaux, C. Roux, K. Clement, S.N. Hatem, A. Redheuil, N. Kachenoura, Assessment of left atrial function by MRI myocardial feature tracking, *J. Magn. Reson. Imaging JMRI*. 42 (2015) 379–389. doi:10.1002/jmri.24851.

M. Evin, A. Redheuil, G. Soulat, L. Perdrix, G. Ashrafpoor, A. Giron, **J. Lamy**, C. Defrance, C. Roux, S.N. Hatem, B. Diebold, E. Mousseaux, N. Kachenoura, Left atrial aging: a cardiac magnetic resonance feature-tracking study, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 310 (2016) H542-549. doi:10.1152/ajpheart.00504.2015.

M. Evin, K.M. Broadhouse, F.M. Callaghan, R.T. McGrath, S. Glastras, R. Kozor, S.L. Hocking, **J. Lamy**, A. Redheuil, N. Kachenoura, G.R. Fulcher, G.A. Figtree, S.M. Grieve, Impact of obesity and epicardial fat on early left atrial dysfunction assessed by cardiac MRI strain analysis, *Cardiovasc. Diabetol.* 15 (2016) 164. doi:10.1186/s12933-016-0481-7.

A.T. Huber, **J. Lamy**, A. Rahhal, M. Evin, F. Atassi, C. Defrance, G. Lebreton, K. Clément, M. Berthet, R. Isnard, P. Leprince, P. Cluzel, S.N. Hatem, N. Kachenoura, A. Redheuil, Cardiac MR Strain: A Noninvasive Biomarker of Fibrofatty Remodeling of the Left Atrial Myocardium, *Radiology*. (2017) 162787. doi:10.1148/radiol.2017162787.

J. Lamy, G. Soulat, M. Evin, A.T. Huber, A. de Cesare, A. Giron, B. Diebold, A. Redheuil, E. Mousseaux, N. Kachenoura, Scan-rescan reproducibility of ventricular and atrial MRI feature tracking strain, *Computers in Biology and Medicine*, (2018). doi: 10.1016/j.compbimed.2017.11.015.

A.T. Huber, M. Bravetti, **J. Lamy**, T. Bacoyannis, C. Roux, A. de Cesare, A. Rigolet, O. Benvetiste, Y. Allenbach, M. Kerneis, P. Cluzel, N. Kachenoura, A. Redheuil, Non-Invasive Differentiation of Idiopathic Inflammatory Myopathy with Cardiac Involvement from

Acute Viral Myocarditis Using Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging T1 and T2 Mapping. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 20 (2018). doi:10.1186/s12968-018-0430-6.

A. Huber, **J. Lamy**, M. Bravetti, K. Bouazizi-Verdier, T. Bacoyannis, C. Roux, A. de Cesare, A. Rigolet, O. Benvetiste, Y. Allenbach, M. Kerneis, P. Cluzel, A. Redheuil, N. Kachenoura, Comparison of MR T1 and T2 mapping parameters to characterize myocardial and skeletal muscle involvement in systemic Idiopathic Inflammatory Myopathy (IIM), *en soumission*.

5.2.2 Résumés dans des conférences internationales et nationales

C. Roux, M. Evin, P. Kamenicky, E. Mousseaux, Z. Raissuni, **J. Lamy**, P. Cluzel, N. Kachenoura, A. Redheuil, CMR left atrial characterization in Cushing's syndrome: a feature tracking study, *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 17 (2015) P42. doi:10.1186/1532-429X-17-S1-P42.

M. Evin, A. Redheuil, **J. Lamy**, C. Defrance, E. Mousseaux, P. Cluzel, K. Clément, D. Rosenbaum, N. Kachenoura, Left atrium dysfunction by CMR in aortic valve stenosis, *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 17 (2015) P6. doi:10.1186/1532-429X-17-S1-P6.

J. Lamy, M. Evin, P. Cluzel, C. Roux, S. Hatem, K. Clément, D. Rosenbaum, C. Defrance, E. Mousseaux, A. Redheuil, N. Kachenoura, Dynamic tracking to characterize myocardial tissue deformation from clinical images, ICAN DAY, 2015.

J. Lamy, N. Kachenoura, S. Durand, A. Redheuil, K. Clément, C. Poitou, J.-F. Paul, Ability Of Epicardial Fat Volume To Detect Coronary Artery Disease In Obese And Non-obese: Incremental Value Of Multi-detector Computed Tomography Fat Density, in: SCCT, 2016.

A. Huber, **J. Lamy**, A. Rahhal, M. Evin, F. Atassi, C. Defrance, G. Lebreton, H. Hamdi, K. Clément, P. Leprince, P. Cluzel, N. Kachenoura, S.N. Hatem, A. Redheuil, Left Atrial

5.2 PUBLICATIONS

Cardiomyopathy Characterized with Cardiac MRI Feature Tracking, in: European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology congress, 2016.

A. Huber, **J. Lamy**, A. Rahhal, M. Evin, F. Atassi, C. Defrance, G. Lebreton, H. Hamdi, K. Clément, P. Leprince, P. Cluzel, N. Kachenoura, S.N. Hatem, A. Redheuil, CMR Feature Tracking: a Useful Surrogate of Myocardial Fibro-Fatty Tissue Replacement in Left Atrial Cardiomyopathy?, *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* (2017).

T.M. Bacoyannis, A. Huber, **J. Lamy**, A. De Cesare, P. Cluzel, A. Redheuil, N. Kachenoura, Novel approach to CMR T1 and T2 maps based on texture analysis, *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* (2017).

5.2.3 Invitations

J. Lamy, A. Redheuil, N. Kachenoura, Evaluation de la graisse épicaudique, intérêts et méthodes, SPIMED-ICV, 2015.

M. Evin, **J. Lamy**, N. Kachenoura, Myocardial tracking for strain estimation in cardiac MRI, ESCR, 2014.

5.2.4 Proceedings

J. Lamy, G. Soulat, A. Redheuil, M. Evin, E. Mousseaux, N. Kachenoura, Inter-study repeatability of left ventricular strain measurement using feature tracking on MRI cine images, in: 2015 Comput. Cardiol. Conf. CinC, 2015: pp. 173–176. doi:10.1109/CIC.2015.7408614.

J. Lamy, G. Soulat, M. Evin, K. Bouazizi-Verdier, A. Giron, A. Redheuil, E. Mousseaux, N. Kachenoura, The differential meaning of LV and LA strains in aortic valve stenosis: a feature tracking MRI study, in: 2017 Comput. Cardiol. Conf. CinC, 2017.