



HAL
open science

Analyse automatisée des données 3D+t d'imagerie par résonance magnétique de vélocimétrie. Quantification de l'apport du 3D+t

Sophia Houriez–Gombaudo-Saintonge

► To cite this version:

Sophia Houriez–Gombaudo-Saintonge. Analyse automatisée des données 3D+t d'imagerie par résonance magnétique de vélocimétrie. Quantification de l'apport du 3D+t. Imagerie médicale. Sorbonne Université, 2020. Français. NNT: 2020SORUS328 . tel-03359583

HAL Id: tel-03359583

<https://theses.hal.science/tel-03359583>

Submitted on 30 Sep 2021

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.



Sorbonne Université

École doctorale Informatique, Télécommunications et Électronique

Laboratoire d'Imagerie Biomédicale | ESME Research Lab

Analyse automatisée des données 3D+t d'imagerie par
résonance magnétique de vélocimétrie

Quantification de l'apport du 3D+t

Présentée par

Sophia HOURIEZ--GOMBAUD-SAINTONGE

Thèse de doctorat en Imagerie Biomédicale

Dirigée par Nadjia KACHENOURA et codirigée par Yasmina CHENOUNE

Présentée et soutenue publiquement le 6 février 2020

Devant un jury composé de :

Stéphane AVRIL	Professeur de classe exceptionnelle, Mines Saint-Etienne	Rapporteur
Alexis JACQUIER	Professeur des universités-Praticien hospitalier, Université Aix-Marseille	Rapporteur
Jean-Michel SERFATY	Professeur des universités-Praticien hospitalier, CHU de Nantes	Examineur
José FULLANA	Professeur des universités, Institut Jean Le Rond D'Alembert	Examineur
Elie MOUSSEAUX	Professeur des universités-Praticien hospitalier, HEGP	Invité
Yasmina CHENOUNE	Enseignante-chercheuse, ESME Research Lab	Codirectrice de thèse
Nadjia KACHENOURA	Chargée de recherche, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale	Directrice de thèse



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Sommaire

Chapitre 1. Introduction et état de l'art.....	1
1.1 Introduction générale.....	2
1.1.A. Contexte de la thèse.....	2
1.1.B. Déroulement de la thèse.....	3
1.1.C. Structure de la thèse.....	5
1.2 Contexte clinique : système et pathologies cardiovasculaires.....	6
1.2.A. Le système cardiovasculaire.....	6
1.2.A.a Le cœur.....	6
1.2.A.b L'aorte.....	10
1.2.B. Altérations aortiques et cardiaques.....	13
1.2.B.a La rigidité artérielle.....	13
1.2.B.b La dilatation aortique.....	34
1.2.B.c La dysfonction ventriculaire gauche.....	39
1.3 Évaluation hémodynamique et non-invasive par IRM.....	43
1.3.A. Principe de l'imagerie par résonance magnétique.....	44
1.3.A.a Principes généraux.....	44
1.3.A.b IRM cardiovasculaire.....	47
1.3.A.c Imagerie de flux sanguin en deux dimensions.....	47
1.3.B. Imagerie de flux 3D+t (flux 4D).....	48
1.3.B.a Acquisition des images d'IRM de flux 4D.....	49
1.3.B.b Corrections des données IRM de flux 4D.....	53
1.3.B.c Indices d'IRM 4D quantitatifs de l'atteinte aortique et ventriculaire.....	58
1.4 Objectifs de la thèse et organisation du manuscrit.....	61
Chapitre 2. Matériel et Méthodes.....	64
2.1 Introduction.....	65
2.2 Acquisition et données cliniques.....	66
2.2.A. Protocole d'acquisition.....	66
2.2.B. Pressions et tonométrie.....	66

2.2.C.	Séquences d'IRM cardiaque	67
2.3	Traitement des données aortiques.....	70
2.3.A.	Segmentation des données aortiques en IRM de flux 4D.....	70
2.3.A.a	Segmentation manuelle de l'aorte : Lattido	70
2.3.A.b	Segmentation semi-automatique de l'aorte : Mimosa.....	72
2.3.A.c	Extraction des courbes de vitesses et de débit	75
2.3.B.	Biomarqueurs en IRM de flux 4D	76
2.3.B.a	Méthode d'estimation de la vitesse de propagation	76
2.3.B.b	Paramètres fonctionnels de désorganisation du flux aortique.....	87
2.4	Étude de la fonction de remplissage du ventricule gauche.....	93
2.4.A.	Segmentation du flux dans le ventricule gauche.....	93
2.4.B.	Biomarqueur en IRM de flux 4D.....	96
2.4.B.a	Paramètres du flux de remplissage du ventricule gauche	96
2.4.B.b	Vitesse de propagation dans le ventricule gauche.....	98
2.5	Analyses statistiques.....	98
Chapitre 3. Applications aux données cliniques et résultats de la thèse		99
3.1	Introduction	100
3.2	Étude de la rigidité aortique.....	100
3.2.A.	Problématique clinique	100
3.2.B.	Étude 1 : Comparaison de méthodologies de calcul de VOP aortique en IRM de flux 4D	101
3.2.B.a	Matériels et méthodes	101
3.2.B.b	Résultats	104
3.2.B.c	Discussion	112
3.2.B.d	Conclusion de l'étude.....	117
3.2.C.	Étude 2 : Estimation de la VOP aortique chez des patients coronariens 117	
3.2.C.a	Matériels et méthodes	117
3.2.C.b	Résultats préliminaires et discussions.....	118
3.2.C.c	Conclusion	120
3.3	Étude du flux chez les patients avec une dilatation aortique.....	121

3.3.A.	Problématique clinique	121
3.3.B.	Étude 1 : Estimation de la rigidité aortique chez des patients avec une aorte dilatée	121
3.3.B.a	Matériels et méthodes	122
3.3.B.b	Résultats	123
3.3.C.	Étude 2 : Mesures d'organisation du flux chez des patients avec une aorte dilatée	127
3.3.C.a	Matériels et méthodes	128
3.3.C.b	Résultats	129
3.3.D.	Discussion des études 1 et 2.....	137
3.4	Évaluation de la fonction de remplissage du ventricule gauche.....	141
3.4.A.	Problématique clinique	141
3.4.B.	Matériels et méthodes	141
3.4.C.	Résultats et discussion	143
3.4.C.a	Liens avec l'âge.....	143
3.4.C.b	Liens avec la vitesse d'onde de pouls aortique (aoVOP).....	144
3.4.C.c	Effets intriqués du vieillissement et de la rigidité aortique.....	144
3.4.D.	Conclusion de l'étude	146
	Chapitre 4. Conclusions et Perspectives.....	147
4.1	Récapitulatif des résultats obtenus	148
4.2	Apport du travail de thèse.....	150
4.3	Perspectives techniques liées au 4D flow.....	150
4.4	Perspectives méthodologiques et cliniques des biomarqueurs d'IRM 4D ...	152
	Références bibliographiques.....	157
	Liste des communications scientifiques et récompenses	177
	Annexes	182
Annexe 1	– Démonstration de l'équation de Bramwell-Hill.....	182
Annexe 2	– CAVI Index.....	183
	Table des Figures.....	184
	Table des Tableaux.....	193

Chapitre 1.

Introduction et état de l'art

1.1 Introduction générale

1.1.A. Contexte de la thèse

Avec le vieillissement de la population et l'évolution du mode de vie en matière de nutrition, de stress et de pollution, la prévalence des maladies cardiaques et métaboliques (hypertension artérielle, obésité, diabète, insuffisance cardiaque, ...) ne cesse d'augmenter. En effet, les maladies cardiovasculaires restent à ce jour la première cause de décès dans la plupart des pays de l'OCDE¹.

Les principaux composants du système cardio-circulatoire central, à savoir l'aorte et le cœur, subissent des altérations physiopathologiques qui peuvent à terme se révéler mortelles. Ces altérations se traduisent par une modification de la constitution de la paroi aortique entraînant une perte de son élasticité. Cette perte d'élasticité est fréquemment associée à des variations géométriques et hémodynamiques, elles-mêmes intriquées avec des turbulences des flux sanguins et des modifications des pressions artérielles. Ces dégradations induisent une augmentation de la charge artérielle imposée sur le ventricule gauche cardiaque pendant sa phase d'éjection ainsi que de la pulsativité globale, qui sont délétères pour le cœur et les organes périphériques très vascularisés comme le cerveau ou les reins. Ainsi, il existe un lien étroit de remodelage adaptatif puis d'altération mutuelle entre différents organes partageant le même régime hémodynamique fortement associé à la rigidité des différentes artères qui les connectent et en particulier de l'aorte, artère principale du corps.

Le développement de nouvelles techniques d'imagerie (ultrasons standards ou ultra-rapides, scanner, imagerie par résonance magnétique-IRM) permet aujourd'hui de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à ces maladies pour les diagnostiquer de manière non-invasive. Dans le cadre de ma thèse, je m'intéresse à l'IRM, modalité non-invasive et non-irradiante, qui permet d'étudier à la fois l'anatomie et l'hémodynamique cardiaque et aortique. Alors que l'apport de coupes IRM en deux dimensions (2D), acquises au cours du cycle cardiaque est aujourd'hui reconnu et associé à des valeurs de référence dans la littérature, il n'en est pas de même pour l'IRM de flux 4D. Cette technique d'imagerie plus récente permet pour la première fois d'imager non seulement l'anatomie, mais aussi les

¹ Source : <http://www.oecd.org/health/health-systems/hcqi-cardiovascular-disease-and-diabetes.htm>

1.1 Introduction générale

vitesses des flux sanguins dans les trois dimensions de l'espace durant tout le cycle cardiaque, offrant ainsi de nouvelles perspectives de visualisation, de compréhension et de mesure de paramètres quantitatifs. De plus, cette acquisition peut englober le cœur et l'aorte, permettant ainsi leur étude dans les mêmes conditions hémodynamiques. On soulignera cependant que cette nouvelle séquence génère des données complexes, à la fois en termes d'espace de stockage, mais également en termes d'information qu'elles contiennent, engendrant ainsi un nouveau champ de recherche en matière de post-traitement et de quantification.

Ainsi, l'objectif principal de ma thèse était d'étudier l'apport de l'imagerie IRM de flux 4D dans la détection de l'atteinte « infra-clinique » liée au vieillissement ainsi que de la pathologie cardiovasculaire.

1.1.B. Déroulement de la thèse

Cette thèse, a été dirigée par Nadjia Kachenoura, responsable de l'équipe d'Imagerie Cardiovasculaire (iCV) du Laboratoire d'Imagerie Biomédicale (LIB) et co-encadrée par Yasmina Chenoune enseignante-chercheuse à l'ESME Research Lab. Elle a débuté en octobre 2016 et a été financée par l'ESME Sudria, école d'ingénieurs pluridisciplinaire dans laquelle j'ai pu superviser des travaux dirigés d'algorithmique, de programmation en Python et d'intégration de bibliothèques OpenCV avec des étudiants ingénieurs de niveaux allant de Bac+1 à Bac+4.

L'ensemble des développements réalisés sous Matlab avait pour objectif de répondre à des problématiques cliniques précises. Ceci a été rendu possible grâce à la collaboration étroite de l'équipe iCV avec le Professeur Elie Mousseaux, de l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP) qui nous a permis un accès aux données IRM acquises dans le cadre de différents protocoles de recherche ainsi qu'à des problématiques cliniques spécifiques. De plus, grâce à un financement ECOS-SUD obtenu par Nadjia Kachenoura, des échanges ont pu être réalisés avec l'équipe de l'Université de Favaloro dirigée par Damian Craiem, à Buenos Aires en Argentine qui m'a accueillie pour deux séjours d'un mois (juillet 2017 et août 2018).

Ainsi, cette thèse se concentre principalement sur le développement de biomarqueurs quantitatifs d'IRM de flux 4D et leur évaluation dans le contexte de trois problématiques cliniques (*Figure 1-1*).

1.1 Introduction générale

La première étude s'intéressait à **la vitesse d'onde de pouls (VOP)** en IRM de flux 4D, un marqueur de la rigidité aortique dont l'association au risque cardiovasculaire a été largement établie en tonométrie d'aplanation et en IRM 2D. Cette étude a consisté à implémenter et à comparer trois méthodologies de calcul de la vitesse d'onde de pouls dans l'aorte en IRM de flux 4D afin de déterminer celle qui était la plus adaptée pour cette technique d'imagerie. Ces méthodes ont été évaluées sur les données de 47 sujets sains, principalement grâce aux critères suivants : 1) lien avec la VOP carotido-fémorale mesurée par tonométrie, 2) lien avec l'âge et 3) lien avec le remodelage cardiaque mesuré à partir de données Ciné-IRM 2D. Après avoir déterminé la meilleure méthodologie, le calcul de la VOP en IRM de flux 4D a été réalisé par une interne en cardiologie de l'HEGP sur 35 patients avec une atteinte coronarienne provenant de l'unité du Pr. Elie Mousseaux, pour étudier le lien entre rigidité aortique et infarctus du myocarde chez le sujet jeune.

Dans un deuxième temps, l'apport de l'IRM de flux 4D chez les **patients atteints d'un anévrisme de l'aorte ascendante** a été étudié. En effet, des études ont montré qu'entre 20 et 30% des aortes des patients anévrismaux disséquaient avant d'atteindre le seuil de diamètre chirurgical, entraînant un taux élevé de morbi-mortalité dans cette population. Dans un premier temps, la rigidité aortique de ces patients a été étudiée. N'ayant pas obtenu de résultats significatifs avec ce marqueur « régional », une seconde étude a été menée afin de caractériser la désorganisation « locale » du flux chez ces mêmes patients. L'ensemble de ces travaux a été mené en collaboration avec l'HEGP et l'Université de Favaloro (Buenos Aires, Argentine).

Enfin, puisque l'IRM 4D permet d'imager le cœur et l'aorte dans les mêmes conditions hémodynamiques, une troisième étude a été menée sur la faisabilité de **l'étude de la fonction diastolique ventriculaire gauche** en IRM de flux 4D. Il s'agit en effet d'une composante manquante de l'IRM qui se démarque cependant par une excellente évaluation de la fonction systolique ainsi que des volumes et masses ventriculaires. Dans le cadre de ce projet, j'ai développé une méthodologie et un logiciel associé sur Matlab pour visualiser les données d'IRM et calculer des paramètres de remplissage du ventricule gauche et en particulier le calcul des ondes de remplissage précoce (E) et tardif (A) et de leur ratio (E/A) sur 36 sujets sains. Cette étude préliminaire a donné lieu à une comparaison des marqueurs de flux 4D mis au point avec l'âge et à la référence échographique ainsi qu'une étude des liens entre rigidité aortique et altération de la fonction de remplissage ventriculaire gauche.

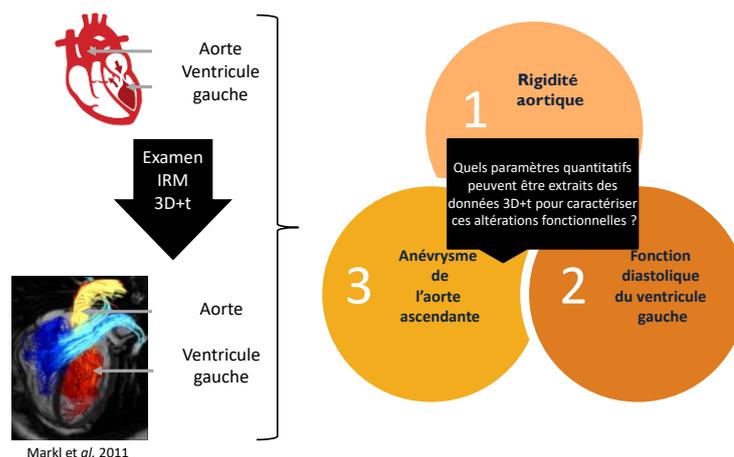


Figure 1-1 Illustration résumant la problématique et le déroulé de la thèse.

Afin de quantifier l'apport du 3D+t par rapport au 2D+t dans le vieillissement et les altérations physiologiques citées précédemment, dans chacune de ces études, les résultats obtenus en IRM 3D+t ont été comparés avec la méthode de référence ainsi qu'aux résultats d'IRM 2D+t lorsqu'ils étaient disponibles.

1.1.C. Structure de la thèse

Dans ce chapitre, les éléments anatomiques et fonctionnels nécessaires à la compréhension des différentes problématiques cliniques abordées et donc de l'enjeu des travaux de cette thèse, sont présentés dans un premier temps. Ensuite, la technique d'IRM de flux 4D est détaillée, suivie des biomarqueurs existants dans la littérature et pertinents pour les problématiques cliniques exposées ci-dessus. Enfin, les objectifs de cette thèse seront précisés en fin de chapitre.

Dans le deuxième chapitre, les données cliniques ainsi que les paramètres d'acquisition sont présentés. Ils sont suivis par l'ensemble des aspects méthodologiques qui ont été développés et/ou utilisés pour réaliser ces travaux de thèse. Un choix a été fait de présenter quelques résultats intermédiaires lorsque ceux-là étaient nécessaires pour motiver nos choix méthodologiques. Ceci est détaillé dans l'introduction du *Chapitre 2*.

Le troisième chapitre présente et discute l'ensemble des résultats provenant de l'application des méthodologies développées sur différentes populations. Le quatrième chapitre résume l'ensemble des résultats obtenus et ouvre sur les perspectives à venir.

1.2 Contexte clinique : système et pathologies cardiovasculaires

1.2.A. Le système cardiovasculaire

Dans cette sous-partie, sont présentées l'anatomie et les principales fonctions du cœur puis de l'aorte.

1.2.A.a Le cœur

(1) Anatomie du cœur et cycle cardiaque

Le cœur est au centre de la circulation sanguine et peut être assimilé à une pompe pulsatile. Il se situe au sein du thorax, entre les deux poumons et est composé de quatre cavités formant deux couples oreillettes-ventricules appelés communément « cœur droit » et « cœur gauche », séparés par le septum.

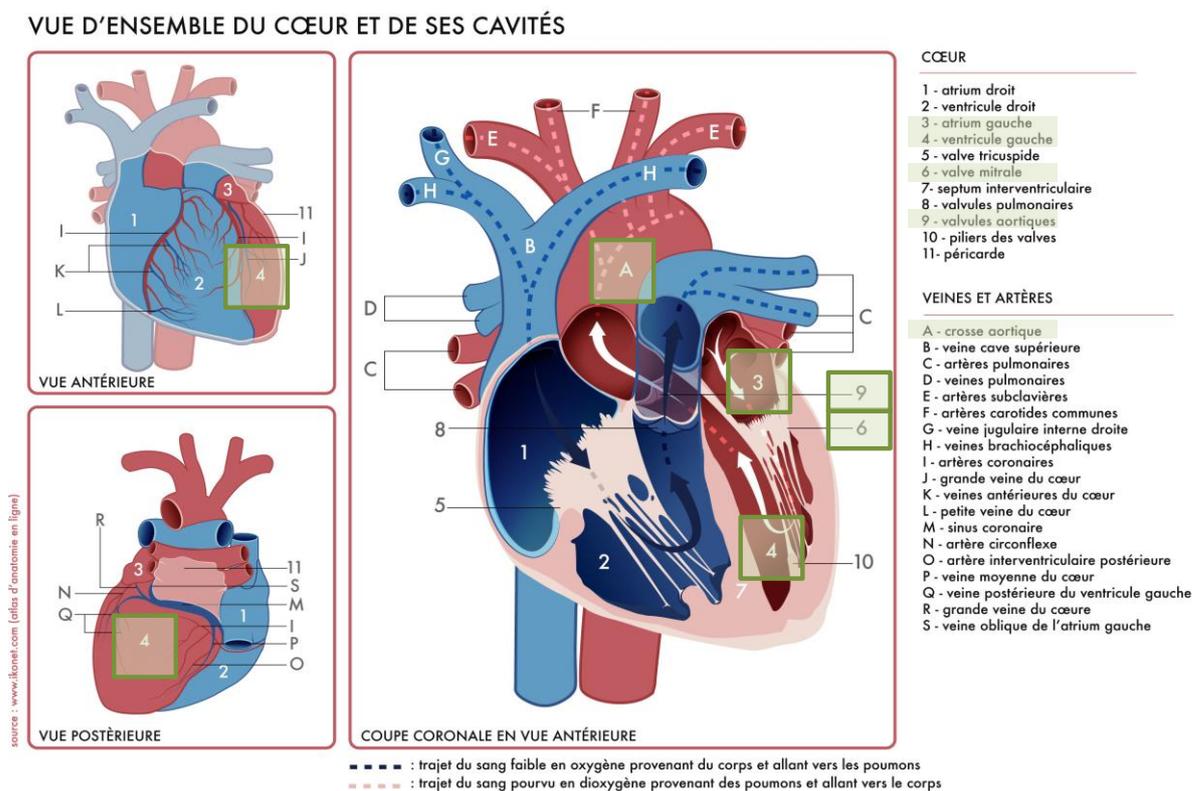


Figure 1-2 Le cœur (en vert les parties étudiées dans cette thèse)².

² Source : www.ikonet.com

1.2 Contexte clinique : système et pathologies cardiovasculaires

- Le « **cœur droit** » (en **bleu** sur la *Figure 1-2*) est responsable de la circulation pulmonaire et contient du sang non oxygéné. Le sang arrive par les veines systémiques dans l'oreillette droite. Il transite vers le ventricule via la valve tricuspide pour être ensuite envoyé vers les poumons via l'artère pulmonaire grâce à la contraction du ventricule droit afin de permettre au sang de s'oxygéner.
- Le « **cœur gauche** » (en **rouge** sur la *Figure 1-2*) s'occupe lui du sang oxygéné qui arrive des poumons dans l'oreillette gauche puis transite vers le ventricule par la valve mitrale et est envoyé dans l'aorte suite à la contraction du ventricule gauche (VG).

Les valves sont composées de feuillets appelés cuspidés qui permettent de séparer les oreillettes des ventricules (valves auriculo-ventriculaires). Elles sont différentes entre le cœur droit et le cœur gauche. La valve du cœur droit est tricuspide et possède donc trois feuillets alors que celle du cœur gauche (la valve mitrale) est composée de deux feuillets. En revanche, les valves de sorties des ventricules (droite : pulmonaire, gauche : aortique) sont similaires et sont composées de trois feuillets. Ce sont les ouvertures et fermetures des valves qui rythment le cycle cardiaque et que l'on entend lorsque l'on « écoute » le cœur avec un stéthoscope. Le passage du sang du VG vers l'aorte est rythmé par le cycle cardiaque qui se définit par la répétition de deux phases, la systole et la diastole :

- La **systole** ventriculaire (1/3 du cycle cardiaque – en **orange** sur la *Figure 1-3*) est la phase de contraction du cœur. Les deux ventricules se contractent et éjectent le sang des ventricules vers les artères pulmonaires (par le ventricule droit) et l'aorte (par le VG). Plus précisément pour le cœur gauche, le sang intraventriculaire se trouve comprimé par la contraction du VG qui conduit à une augmentation de la pression à l'intérieur de celui-ci. Lorsque la pression devient plus grande que la pression aortique la valve aortique s'ouvre provoquant l'éjection du sang par gradient de pression.
- La **diastole** ventriculaire (2/3 du cycle cardiaque– en **bleu** sur la *Figure 1-3*) est la phase de relaxation des ventricules qui se remplissent en deux étapes. Durant la première étape, le sang passe des oreillettes aux ventricules grâce au gradient de pression. En effet, les pressions sont plus basses dans le ventricule relaxé. Dans un second temps, la décharge électrique du nœud sinusal va provoquer la contraction de l'oreillette (on parle de systole auriculaire) qui va expulser le sang restant dans celle-ci vers le ventricule, et achever ainsi le remplissage de ce dernier.

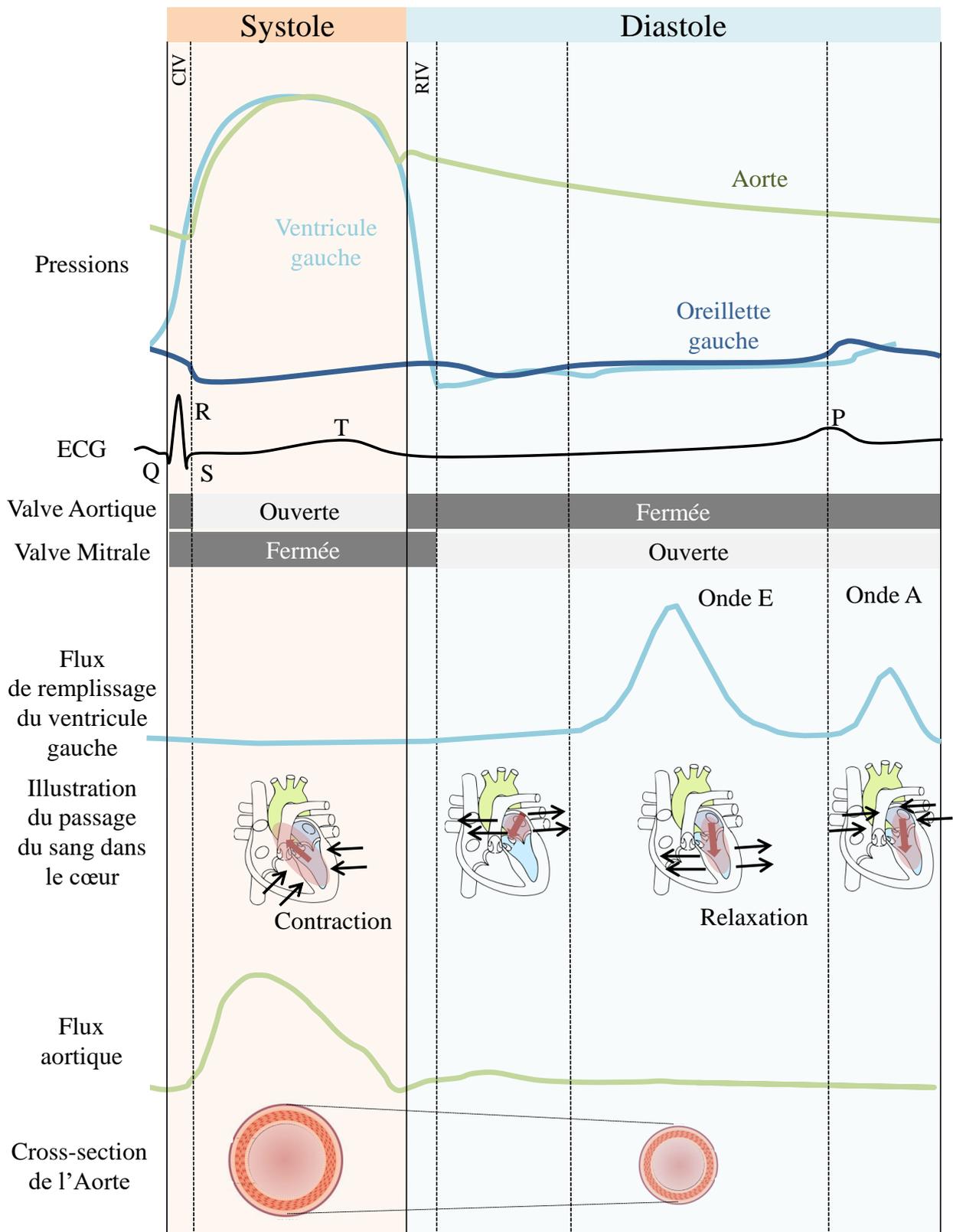


Figure 1-3 Diagramme de Wiggers du cycle cardiaque et illustration des flux sanguins dans le cœur gauche ainsi que de la variation de l'aire de l'aorte ascendante. CIV : contraction iso-volumique, RIV : relaxation iso-volumique. Figure inspirée de (Mitchell and Wang 2014).

1.2 Contexte clinique : système et pathologies cardiovasculaires

Le nombre de répétitions de ces deux cycles, définit le nombre de battements cardiaques par minute appelé **fréquence cardiaque** qui peut aller de 45 à 200 battements/minute lors d'un effort. Ces deux phases provoquent un mouvement régulier du cœur, qui entraîne le mouvement de l'aorte et en particulier celui de l'aorte ascendante.

(2) Fonction cardiaque

Ces deux phases sont provoquées par une activité électrique qui synchronise le rythme de contraction et de relaxation des cavités ventriculaires entraînant des modifications de volumes et de pressions qui conduisent mécaniquement à l'ouverture et la fermeture des valves et au passage ou non du sang. On parle alors de :

- la **pré-charge** qui dépend du volume de sang qui entre dans les ventricules avant que celui-ci ne se contracte (volume du ventricule au repos)
- la **post-charge** qui est l'opposition due au volume de sang/pression dans les vaisseaux sanguins lors de l'éjection du sang contenu dans les ventricules.

À noter que l'on peut normaliser les volumes cardiaques par la surface corporelle (BSA) qui peut être calculée selon plusieurs formules. Toutefois la plus utilisée, et celle considérée dans cette thèse, est celle de Du bois & Du bois (Bois and Bois 1916)

$$BSA = 0.007184 * Taille^{0.725} * Poids^{0.425} \quad \text{Équation 1BSA}$$

La pression artérielle varie donc au cours du cycle cardiaque en diastole ou en systole, ses valeurs optimales ainsi que les valeurs correspondant à de l'hypertension (Mancia et al. 2018) sont données dans le *Tableau 1*. Ces valeurs sont établies à partir de mesures brachiales.

Tableau 1 Valeurs normales de pression. Traduit de (Mancia et al. 2018)

Catégorie	Pression systolique (mm Hg)		Pression diastolique (mmHg)
Optimale	<120	Et	<80
Normale	120-129	Et/ou	80-84
Normale haute	130-139	Et/ou	85-89
Grade 1 Hypertension	140-159	Et/ou	90-99
Grade 2 Hypertension	160-179	Et/ou	100-109
Grade 3 Hypertension	≥180	Et/ou	≥110

1.2 Contexte clinique : système et pathologies cardiovasculaires

En effet, ces seuils sont établis en utilisant un sphygmomanomètre constitué d'un brassard gonflable que l'on place au niveau du bras et d'un stéthoscope, on parle alors de **pression brachiale**. La tonométrie artérielle d'aplanation au niveau de la carotide peut également être utilisée, on parle alors de **pression centrale**. La pression systolique (Ps) et la pression diastolique (Pd) qui sont égales aux deux extrema de la courbe mesurée peuvent par la suite être extraites (*Figure 1-4*).

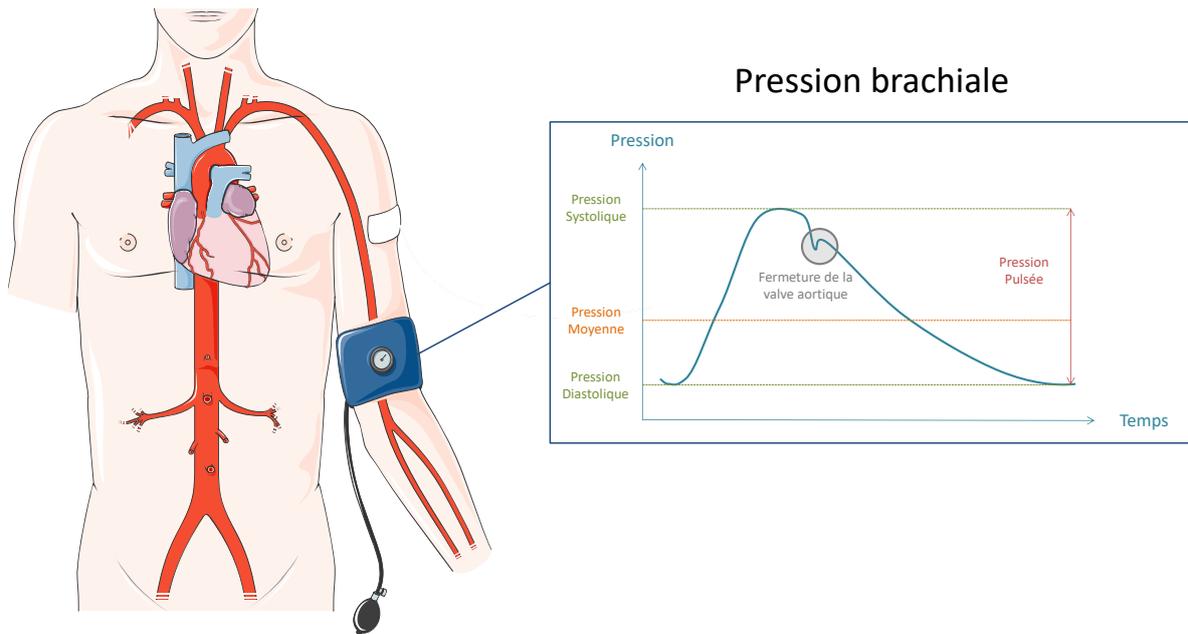


Figure 1-4 Mesure des courbes de pression. Figure réalisée à partir d'images de la base de données Servier Art Médicale.

1.2.A.b L'aorte

(1) Anatomie de l'aorte

L'aorte est la plus grande artère du corps située en amont de toutes les autres. Elle part du VG (*Figure 1-5*), descend dans le thorax puis se divise en deux au niveau de l'abdomen ce qui lui permet d'irriguer toute la partie inférieure du corps en sang oxygéné.

Elle possède également des bifurcations au niveau de la crosse ou arche aortique qui irriguent la partie supérieure du corps. Ces bifurcations sont dans l'ordre le tronc brachio-céphalique, l'artère carotide commune gauche puis l'artère sous-clavière gauche. En fonction de la localisation du segment aortique considéré le diamètre artériel varie : dans le cas d'un

1.2 Contexte clinique : système et pathologies cardiovasculaires

individu sain, plus on s'éloigne du VG, plus le diamètre artériel diminue, on parle de « tapering ».

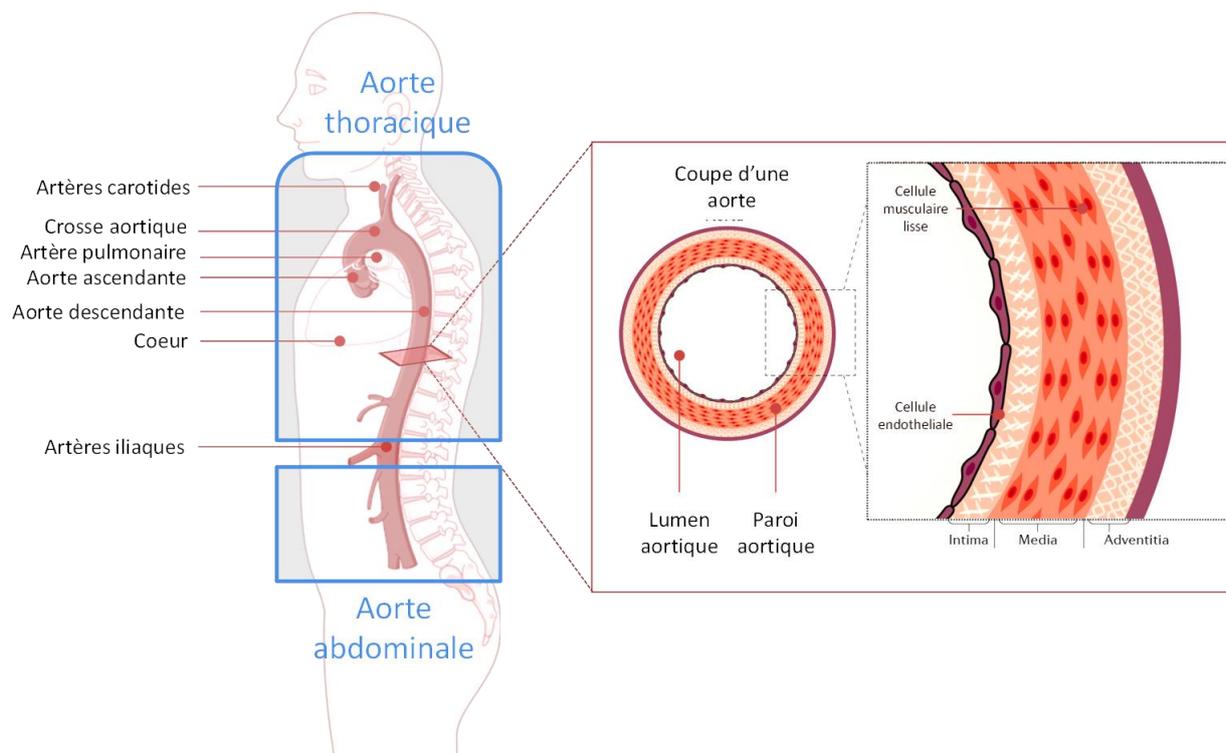


Figure 1-5 Schéma de l'aorte inspiré de (Nienaber et al. 2016). Figure réalisée à partir d'image de la base de données Servier Art Médicale.

La paroi aortique est composée de trois couches tout comme l'ensemble des grosses artères :

- L'**intima**, composée de cellules endothéliales, ce qui permet d'obtenir une surface lisse, nécessaire à l'écoulement normal du sang.
- Le **media**, très riche en fibres d'élastine et de cellules musculaires lisses disposées en spirale qui permettent à l'aorte de se dilater.
- L'**adventia**, riche en collagène et en fibroblaste ce qui permet de renforcer la structure de l'aorte.

La composition de ces trois couches qui forment la paroi aortique est propre à chaque individu et évolue avec l'âge et les altérations physiologiques, en association avec les propriétés élastiques et hémodynamiques internes à l'aorte comme on le verra par la suite.

(2) Fonction aortique

L'aorte est connectée au cœur ou plus exactement au VG par la valve aortique. Elle joue ainsi un rôle majeur dans le système cardiovasculaire central. Elle possède deux fonctions principales :

- La première est la **conduite du sang** oxygéné provenant du VG vers le reste du corps en systole (*Figure 1-3*),
- La deuxième est une **fonction d'amortissement** de l'onde de pression provenant du VG, toujours au moment de l'éjection du sang en systole.

Ceci est possible grâce aux propriétés élastiques (London and Pannier 2010) de l'aorte qui lui permettent d'adapter sa géométrie au gradient de pression (Laurent et al. 2006). On parle d'**effet Windkessel** (Frank 1990; Westerhof, Lankhaar, and Westerhof 2009) qui peut se traduire par « chambre à air ». En effet, dans ce modèle, le débit pulsé en systole venant du cœur est transformé en débit continu par le système artériel grâce à une fonction réservoir.

L'analogie usuellement faite pour décrire cet effet est celle d'un système de pompe hydraulique, utilisé par un pompier qui accumule l'eau qui arrive avec un débit discontinu dans un réservoir. C'est grâce à ce réservoir que le pompier aura par la suite un débit continu à la sortie du tuyau : le cœur est alors assimilé à la pompe et l'aorte au réservoir (*Figure 1-6*).

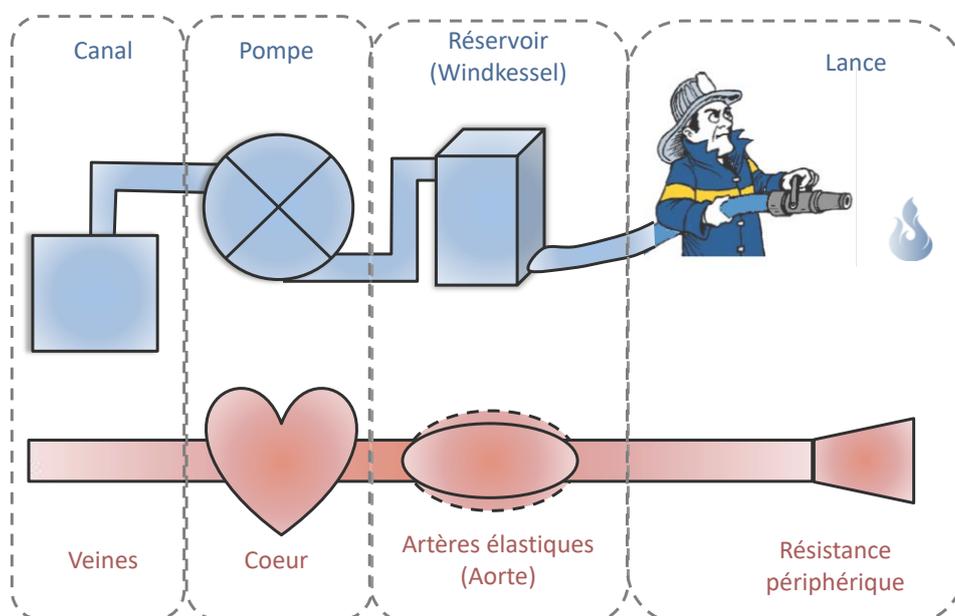


Figure 1-6 Illustration de l'effet Windkessel. Figure inspirée de (Westerhof et al. 2009).

Il s'agit toutefois d'un modèle qui ne représente pas complètement la réalité. En effet, ce modèle fait l'hypothèse que toutes les artères se dilatent au même moment. Or, le maximum de pression n'arrive pas de manière synchrone dans l'ensemble de l'aorte.

En effet, le ventricule gauche éjecte le sang, à l'entrée de l'aorte, entraînant sa dilatation momentanée pour absorber l'onde de pression qui va décroître au cours du temps après avoir atteint son maximum (ou pic systolique). L'inertie du fluide, lui permet de continuer à aller du cœur vers le reste des organes périphériques ce qui permet à l'aorte de reprendre sa forme initiale. Ainsi, l'onde se propage à travers le système artériel sous la forme d'une onde de pression.

Le modèle le plus accepté (Laurent et al. 2006) de l'arbre artériel est donc un **modèle de propagation**. L'arbre artériel est assimilé à un tube avec des propriétés viscoélastiques dont la distribution conduit à la formation d'une **onde de pression antérograde** (qui se propage du cœur vers les organes périphériques) et d'une **onde de pression rétrograde** ou onde de réflexion (qui se propage vers le cœur) qui serait due aux nombreuses bifurcations et variations de rigidité et de diamètre chez les sujets sains.

1.2.B. Altérations aortiques et cardiaques

La partie précédente présentait le fonctionnement des constituants du système cardiovasculaire et leurs propriétés. Avec l'âge ou la maladie, ces propriétés biomécaniques et viscoélastiques peuvent s'altérer. Cette partie présentera trois altérations qui ciblent le système cardio-circulatoire central : la rigidité aortique, la dysfonction diastolique du ventricule gauche et la dilatation anévrysmale et pathologique de l'aorte afin d'introduire l'intérêt d'étudier l'apport de l'IRM de flux 4D dans ces pathologies. Ces problématiques cliniques ont été à l'origine des développements méthodologiques réalisés pendant cette thèse.

1.2.B.a La rigidité artérielle

Avec l'âge ou d'autres facteurs de risque (comme le tabagisme), le tissu aortique peut perdre sa propriété « élastique », on parle alors de rigidité aortique. Cette dernière est le reflet de la résistance de la paroi aortique à la déformation. Les méthodes précédemment décrites pour l'estimation de la rigidité sont présentées ci-après avant d'aborder ses conséquences physiopathologiques.

(1) Estimation de la rigidité artérielle

(i) Mesure de l'onde de pression

La combinaison de l'onde antérograde générée par le cœur et la somme de nombreuses réflexions provenant de divers sites distaux donne ainsi naissance à l'onde de pression mesurée (Safar and London 2000; Safar Michel E. and Frohlich Edward D. 1995).

Les variations des propagations des ondes rétrogrades et antérogrades se reflètent par des variations des pressions systoliques et diastoliques, amenant à des modifications de la **pression pulsée** (PP), usuellement calculée ainsi comme la différence entre la pression systolique et la pression diastolique (*Figure 1-7*). La **pression moyenne** est, elle, égale à la moyenne de valeurs de l'onde de pression mesurée au cours du cycle cardiaque.

$$PP = P_s - P_d$$

Équation 1

Pression Pulsée

Avec :

P_s : Pression systolique

P_d : Pression diastolique

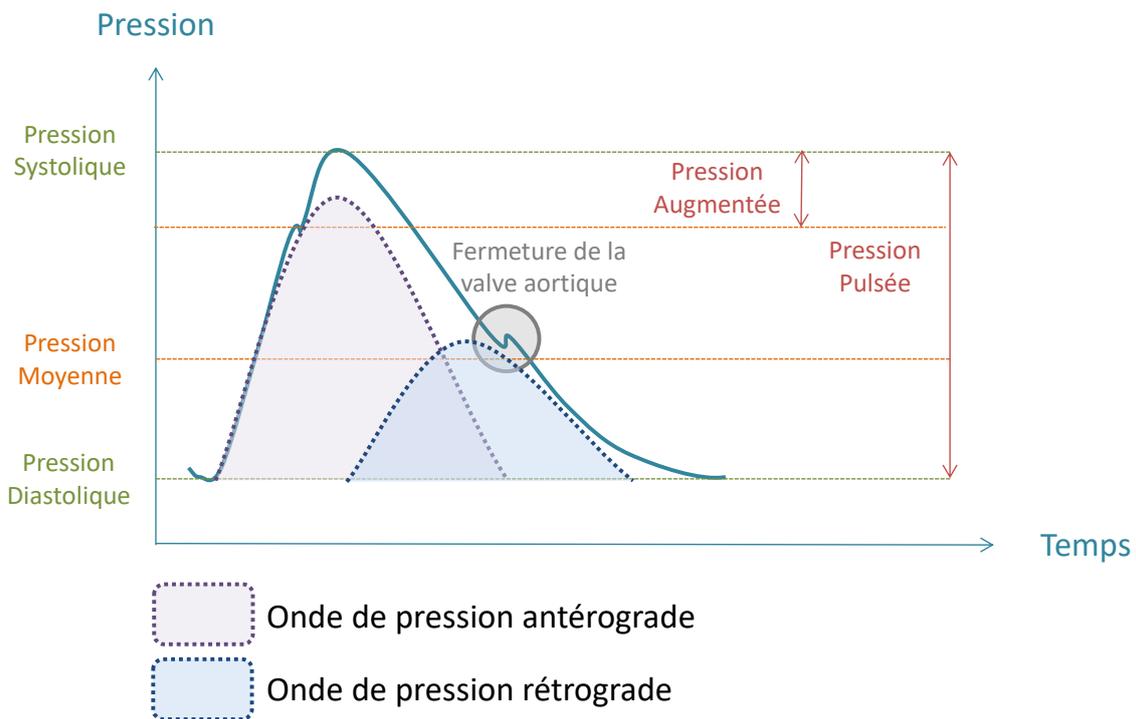


Figure 1-7 Schématisation d'une onde de pression antérograde et rétrograde.

1.2 Contexte clinique : système et pathologies cardiovasculaires

Ainsi, la PP est considérée comme un marqueur de la dégradation des propriétés viscoélastiques de la paroi artérielle, étroitement liée au vieillissement tant elle augmente de manière significative avec l'âge.

En effet, la forme de cette onde, qui correspond à la force mécanique ressentie par l'artère, dépend de l'ampleur de la réflexion et de sa temporalité (*Figure 1-8*). La réflexion est plus tardive chez les sujets jeunes, du fait d'une plus grande élasticité des parois artérielles, ce qui engendre une augmentation de la pression diastolique. En revanche, dans l'aorte plus rigide, d'un sujet âgé et/ou hypertendu, l'onde réfléchie revient pendant la systole, car l'onde de pression rétrograde se propage plus rapidement dans les artères plus rigides, ce qui induit une augmentation de la pression systolique et une réduction de la pression diastolique et donc finalement une augmentation de la PP (Chae 1999; Greenwald 2007; Laurent et al. 2006).

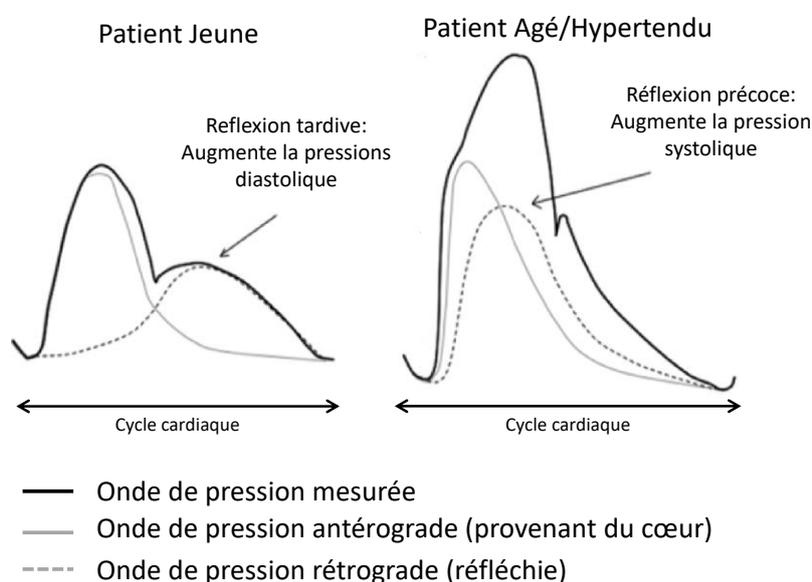


Figure 1-8 Modification des ondes de pression antérogrades et rétrogrades chez un témoin jeune (à gauche) et âgé ou hypertendus (à droite). Figure adaptée et traduite de (Greenwald 2007).

En particulier, Chae et al. (Chae 1999) ont montré sur 1621 patients âgés de 78 ± 5 ans, une augmentation significative, après ajustement à l'âge, du risque de crise cardiaque chez les patients ayant une PP augmentée (*Figure 1-9*). À noter que cela est également vrai pour la pression systolique.

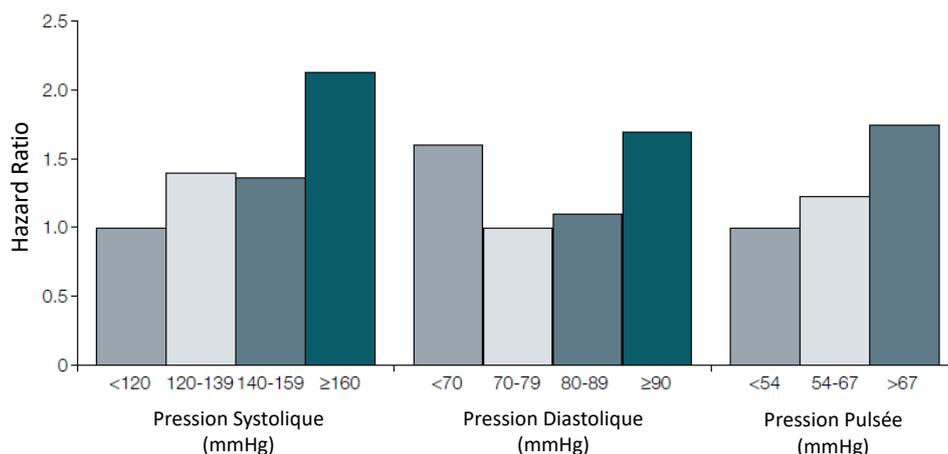


Figure 1-9 Rapport des risques instantanés ou hazard ratio en fonction de la pression. Étude réalisée sur 1621 patients. Figure traduite et extraite de (Chae 1999).

La **pression augmentée (ΔP)** évalue également les modifications de l’onde de pression (*Figure 1-7*) et son augmentation a été associée l’augmentation du risque cardiovasculaire (Benetos et al. 1997; Chae 1999; Jondeau et al. 1999; Millar, Lever, and Burke 1999). Elle est définie comme la différence entre la pression systolique et la pression au point d’inflexion créé par les ondes réfléchies (*Figure 1-7*).

L’**indice d’augmentation (Aix)** intègre ces deux informations et est égal au rapport entre la pression augmentée et la pression pulsée. Cet indice augmente ainsi avec la rigidité. (Aydin et al. 2011; Nürnberger et al. 2002; Patvardhan et al. 2011; Warner et al. 2013a).

$$Aix = \frac{\Delta P}{PP}$$

Aix : Indice d’augmentation

Équation 2

Indice d’augmentation

Avec :

ΔP : Pression augmentée

PP : Pression pulsée

(ii) Mesure de la vitesse de l’onde de pouls

L’une des méthodes de référence de l’estimation de la rigidité artérielle est la mesure de la **vitesse de propagation de l’onde de pouls (VOP)** ou pulse wave velocity (PWV) (Latham et al. 1985; Laurent et al. 2006; Lehmann 1999), née du choc entre le sang et la paroi aortique au moment de l’éjection. Elle est directement liée à l’élasticité/rigidité artérielle par l’équation de Moens- Korteweg (Isebre Moens 1878) comme démontré ci-après :

$$VOP = \sqrt{\frac{E \cdot h}{D \cdot \rho}}$$

Équation 3

Équation de Moens-Korteweg

Avec :
 E : Module d'élasticité de Young
 h : épaisseur de la paroi artérielle
 D : le diamètre artériel
 ρ : la masse volumique du sang

En effet, on peut considérer le sang comme un liquide Newtonien³ en émettant l'hypothèse qu'il s'agit d'un écoulement (bien que cela soit une approximation) :

- Incompressible (la masse volumique du sang ρ ne varie pas dans le temps).
- Stationnaire.
- Isotherme

À partir des tenseurs de contraintes exercées sur un fluide, on peut montrer qu'on obtient l'équation de Navier-Stokes pour un écoulement incompressible à viscosité constante :

$$\left\{ \begin{array}{l} \rho \frac{\delta \vec{V}}{\delta t} = -\vec{\nabla} p + \rho \vec{g} + \mu \nabla^2 \vec{V} \\ \vec{\nabla} \cdot \vec{V} = 0 \end{array} \right.$$

Équation 4

Équation de Navier-Stokes pour un fluide incompressible

Avec :
 ρ : Masse Volumique
 \vec{V} : Vecteur vitesse
 p : Pression
 \vec{g} : Accélération gravitationnelle
 μ : Viscosité

Pour simplifier la démonstration, celle-ci est réalisée en 1D, comme dans le cas illustré par la *Figure 1-10*, mais peut être généralisée en 3D (Brown et al. 1998). On émet l'hypothèse que $V_z(z, t)$, la vitesse du fluide ne varie pas le long de la surface dont l'aire est notée $A(z,t)$. La pression est ainsi également une fonction des coordonnées axiales et du temps.

³ Fluide Newtonien : fluide pour lequel la contrainte de cisaillement (contrainte mécanique appliquée tangentiellement à la surface d'un matériau) varie linéairement avec le taux de cisaillement

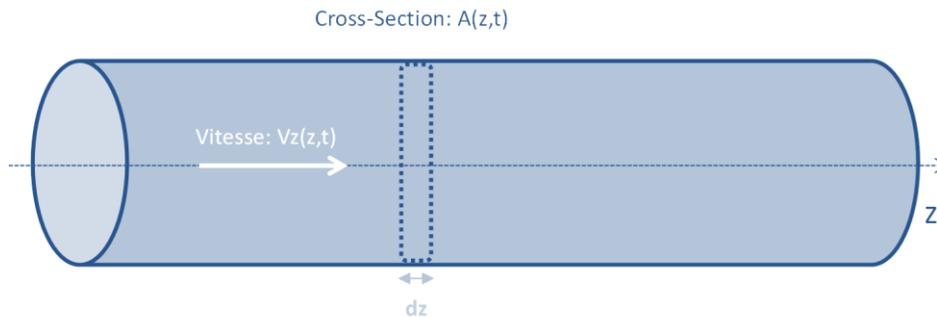


Figure 1-10 Propagation d'une onde dans un tube élastique

En négligeant la gravité et la viscosité du fluide, on obtient alors l'équation en 1D sur l'axe z :

$$\rho \frac{\delta V_z(z,t)}{\delta t} = -\vec{\nabla} p = -\frac{\delta p(z,t)}{\delta z}$$

Équation 5
Équation de Navier-Stokes simplifiée 1D pour un fluide incompressible

En appliquant les conditions de continuité dérivées de la loi la conservation de la masse au système illustré dans la *Figure 1-10* et en notant Q le débit, on a :

$$\frac{\delta A(z,t)}{\delta t} + \frac{\delta Q(z,t)}{\delta z} = 0$$

Équation 6
Équation de continuité dans le système considéré

Or, le débit est par définition égal au produit de la surface $A(z,t)$ et de la vitesse du fluide traversant cette même surface. De plus, la dérivée partielle du produit de deux fonctions est égale à la somme du produit de chacune des fonctions avec la dérivée partielle de l'autre.

$$\text{D'où : } \frac{\delta Q(z,t)}{\delta z} = \frac{\delta(A(z,t)V_z(z,t))}{\delta z} = A(z,t) \frac{\delta V_z(z,t)}{\delta z} + V_z(z,t) \frac{\delta A(z,t)}{\delta z}$$

En remplaçant dans l'Équation 6, on obtient :

$$\frac{\delta A(z,t)}{\delta t} + A(z,t) \frac{\delta V_z(z,t)}{\delta z} + V_z(z,t) \frac{\delta A(z,t)}{\delta z} = 0$$

On émet l'hypothèse que la variation de surface le long du tube est négligeable comparée aux autres termes, on a donc :

$$\frac{\delta A(z,t)}{\delta t} + A(z,t) \frac{\delta V_z(z,t)}{\delta z} = 0 \quad \text{Équation 7}$$

On émet à présent l'hypothèse que le fluide s'écoule à l'intérieur d'un tube élastique et on suppose que la pression (p) à n'importe quelle section peut être calculée à partir des propriétés élastiques et de la forme du tube à cette section. Ainsi, p(z,t) est exprimée comme une fonction de A(z, t) : p(z, t)=P(A). Cette hypothèse a deux principales conséquences :

- Pas de prise en compte de la rigidité des sections adjacentes,
- Pas de prise en compte du comportement viscoélastique de la paroi.

On peut ainsi écrire : $\frac{\delta A(z,t)}{\delta t} = \frac{\delta p(z,t)}{\delta t} \frac{\delta A(z,t)}{\delta p(z,t)}$ et donc en remplaçant dans l'Équation 3, on a : $\frac{\delta p(z,t)}{\delta t} \frac{\delta A(z,t)}{\delta p(z,t)} + A(z,t) \frac{\delta V_z(z,t)}{\delta z} = 0$.

On obtient ainsi les deux équations suivantes :

$$\left. \begin{array}{l} \text{Équation de Navier et} \\ \text{Stokes} \\ \\ \text{Continuité} \end{array} \right\} \begin{cases} \frac{\delta V_z(z,t)}{\delta t} = -\frac{1}{\rho} \frac{\delta p(z,t)}{\delta z} & \text{Équation 5} \\ \frac{\delta V_z(z,t)}{\delta z} = -\frac{1}{A(z,t)} \frac{\delta A(z,t)}{\delta p(z,t)} \frac{\delta p(z,t)}{\delta t} & \text{Équation 8} \end{cases}$$

En dérivant chacune de ces deux équations, on obtient :

$$\frac{\delta^2 V_z(z,t)}{\delta z \delta t} \quad \text{Équation 5} \quad = \quad -\frac{1}{\rho} \frac{\delta^2 p(z,t)}{\delta z^2} \quad \text{Équation 8} \quad = \quad -\frac{1}{A(z,t)} \frac{\delta A(z,t)}{\delta p(z,t)} \frac{\delta^2 p(z,t)}{\delta t^2}$$

Soit :
$$\frac{\delta^2 p(z,t)}{\delta t^2} = \frac{A(z,t)}{\rho} \frac{\delta P(A)}{\delta A(z,t)} \frac{\delta^2 p(z,t)}{\delta z^2} \quad \text{Équation de d'Alembert}$$

On reconnaît dans l'Équation 9 la forme de l'équation d'onde de d'Alembert en 1D qui modélise le phénomène de propagation des ondes. On pose c^2 tel que $\frac{\delta^2 p(z,t)}{\delta t^2} = c^2 \frac{\delta^2 p(z,t)}{\delta z^2}$:

Dans la notation qui suit, on note [SI] les dimensions du système international et # signifie « homogène à » : On a donc $c^2 \# \frac{[m^2]}{[kg \cdot m^{-3}]} \frac{[kg \cdot m^{-1} \cdot s^{-2}]}{[m^2]} \# [m^2 \cdot s^{-2}] \# \text{Vitesse}^2$

1.2 Contexte clinique : système et pathologies cardiovasculaires

Finalement, on considère que l'épaisseur h de la paroi est fine et est très inférieure au rayon r ($h < r/20$), avec une pression circulaire et constante comme illustrée sur la *Figure 1-11*. On peut montrer que la contrainte mécanique (stress : σ) sur la paroi est égale à : $\sigma = \frac{pr}{h}$. Or le strain δs est relié au stress mécanique par la formule $\delta s = \frac{\sigma}{E}$ où E est le module élastique de Young.

On a donc: $\delta s = \frac{pr}{Eh}$.

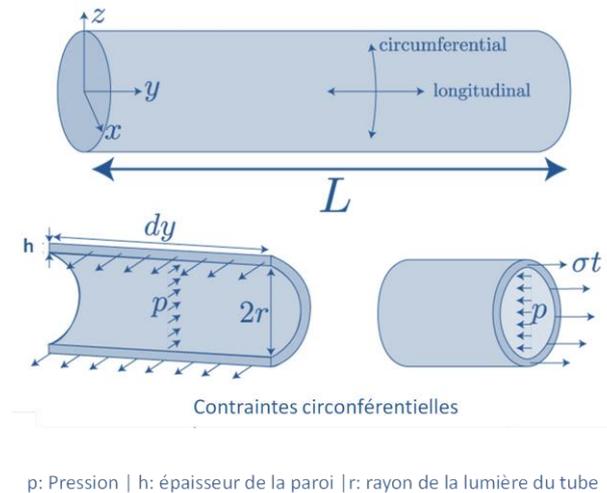


Figure 1-11 Stress sur la paroi⁴

Par définition, le *strain* correspond au changement de dimension par unité de cette même dimension qui peut être radiale, circumférentielle ou longitudinale. Dans notre cas, on considère le changement de rayon δr induit par l'onde de pression et on a donc :

$$\frac{\delta r}{r} = \delta s \quad \text{Soit } \delta r = r \frac{pr}{Eh} = \frac{pr^2}{Eh}$$

Ainsi la variation de l'aire de la section en extension peut s'écrire :

$$\delta A = 2\pi(r + \delta r)^2 = 2\pi \left(r + \frac{pr^2}{Eh} \right)^2 = 2\pi r^2 \left(1 + \frac{pr}{Eh} \right)^2$$

On fait hypothèse que $Eh \gg pr$, on a (avec un développement limité en 0) :

$$\left(1 + \frac{pr}{Eh} \right)^2 = 1 + 2 \frac{pr}{Eh} + o\left(\frac{pr^2}{Eh}\right) \quad \text{Soit } \delta A \approx 2\pi r^2 \left(1 + 2 \frac{pr}{Eh} \right) \approx 2\pi r^2 + 2\pi r^2 \frac{2r}{Eh} p$$

⁴ Source : <http://www.bu.edu/moss/mechanics-of-materials-combined-loading/>

En posant $d=2r$, le diamètre et en dérivant par rapport à p puis en combinant :

$$\frac{\delta A}{\delta p} \approx 2\pi r^2 \frac{2r}{Eh} = A \frac{d}{Eh} \text{ et donc } c^2 = \frac{A(z,t)}{\rho} \frac{\delta P(A)}{\delta A(z,t)} \approx \frac{A(z,t)}{\rho} \frac{Eh}{d A(z,t)}$$

Finalement, on a bien :

$$c^2 = VOP^2 \approx \frac{Eh}{\rho d} \text{ soit } VOP \approx \sqrt{\frac{Eh}{\rho d}}$$

Le lien entre la VOP et la rigidité de ce modèle vient ainsi du fait que plus les artères sont élastiques, plus elles amortissent la vitesse de propagation de l'onde de pouls en se déformant, induisant une faible valeur de la VOP. À l'inverse, si la paroi de l'aorte est rigide, l'onde de pouls n'est pas amortie entraînant une valeur plus élevée de la VOP.

La VOP est par définition la vitesse de propagation d'une onde dans le système artériel. Soient deux ondes A et B (de pression ou de débit) calculées en un site artériel A et un site artériel B. La VOP est alors égale au ratio entre la distance δD calculée entre A et B et le temps de transit (TT) mis par l'onde pour aller de A à B, calculé comme le décalage temporel entre les ondes mesurées A et B. Elle s'exprime donc en $m.s^{-1}$ dans le système des unités internationales :

$$VOP = \frac{\delta D}{TT}$$

Équation 10

Vitesse d'onde de pouls
(VOP)

VOP : Vitesse d'onde de pouls

Avec :

δD : Distance entre deux sites artériels

TT : Temps de transit

La méthode de mesure de référence est la **tonométrie d'aplanation carotido-fémorale, Cf-VOP** (Bortel et al. 2012). L'onde de pression est mesurée au niveau de la carotide et de l'artère fémorale (cuisse). Le TT entre les deux courbes est ensuite mesuré ainsi que la distance entre les deux sites de mesure à l'aide d'un mètre ruban le long de la surface corporelle (*Figure 1-12*).

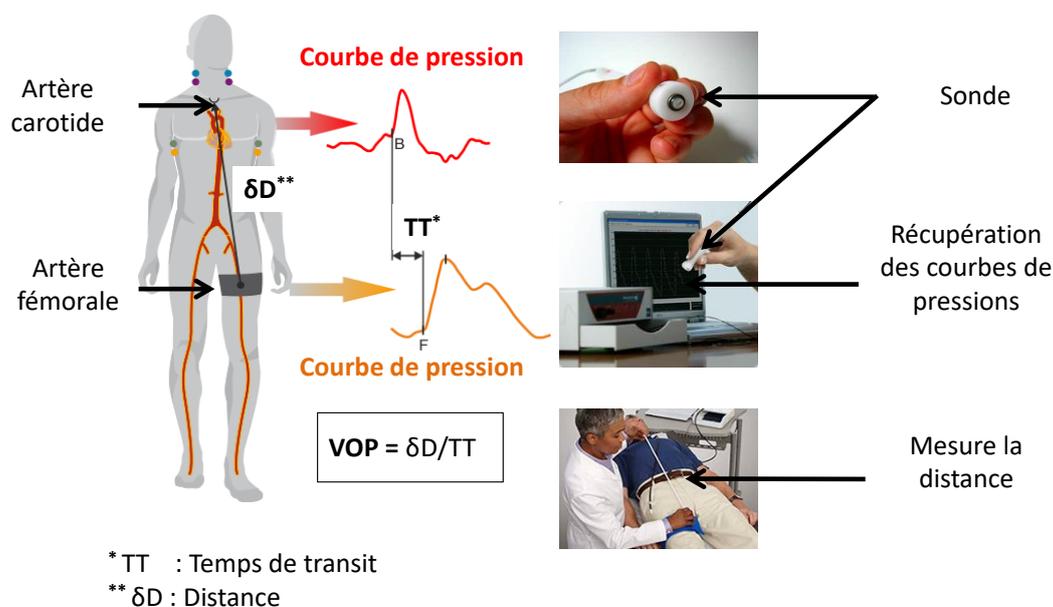


Figure 1-12 Mesure de la VOP par tonométrie d'aplantation entre la carotide et la fémorale

Plusieurs études ont montré que la Cf-VOP est un important prédicteur des événements cardiovasculaires (Alecu et al. 2008; Boutouyrie et al. 2002; Bramwell and A. V Hill 1922; Collaboration 2010; Cruickshank et al. 2002; Laurent et al. 2001, 2003; Mackenzie, Wilkinson, and Cockcroft 2002; Mancia et al. 2018; Taquet et al. 1993) indépendamment des autres facteurs de risque comme l'hypertension ou le diabète, notamment sur 1678 patients âgés de 40 à 70 ans (Willum-Hansen et al. 2006). Lorsque la valeur de VOP (calculée par tonométrie d'aplantation) est supérieure à 12 m.s^{-1} , le patient est considéré à risque élevé d'après les recommandations de la société européenne d'hypertension (Mancia et al. 2018).

Cette mesure présente l'avantage d'être rapide et peu onéreuse, cependant elle présente trois grandes limitations (Boardman et al. 2017; Cecelja and Chowienczyk 2009; Weber et al. 2009) :

- Tout d'abord, en plus du segment aortique à caractériser, elle prend en compte la rigidité des artères périphériques, qui sont plus rigides que l'aorte en particulier chez le sujet jeune. Il s'agit donc d'une **mesure de rigidité globale** qui ne prend pas en compte l'absence d'homogénéité de la rigidité artérielle. Elle introduit ainsi une surestimation de la rigidité aortique non-linéaire avec l'âge.

- Deuxièmement, la **mesure de la distance** le long de l'abdomen n'est pas précise, puisqu'elle néglige la tortuosité artérielle. Elle ne reflète donc pas l'anatomie réelle des vaisseaux et est variable en fonction de la corpulence. Cette variabilité est accrue notamment chez les patients obèses (Canepa et al. 2014; Laurent et al. 2006).
- Troisièmement, sa mesure peut être à risque et/ou difficile chez les patients présentant des **plaques d'athérome** au niveau de l'artère carotide.

Enfin, comme toute mesure intégrative, son interprétation n'est pas immédiate. En effet, elle nécessite la prise en compte d'un ensemble de facteurs de risque. Ainsi, les recommandations européennes (Piepoli, MF et al. 2016) conseillent de se reporter à un score intégrant divers facteurs tels que le sexe, la pression artérielle, le taux de cholestérol et le tabagisme.

(iii) Mesure de la distensibilité

Un autre paramètre de rigidité, plus local, est la **distensibilité**, calculée à partir d'images anatomiques de lumière artérielle résolues dans le temps. Elle traduit la capacité de l'aorte à modifier sa géométrie entre la systole et la diastole, normalisée par la dimension au repos et pondérée par la pression pulsée (*Figure 1-13*).

Elle est généralement mesurée à partir d'images ultrasonores au niveau de la carotide ou d'images IRM au niveau de l'aorte proximale.

$$\text{Distensibilité} = \frac{A_s - A_d}{A_d \cdot PP}$$

As : Aire aortique systolique

Avec :

Ad : Aire aortique diastolique

PP : Pression pulsée

Équation 11
Distensibilité

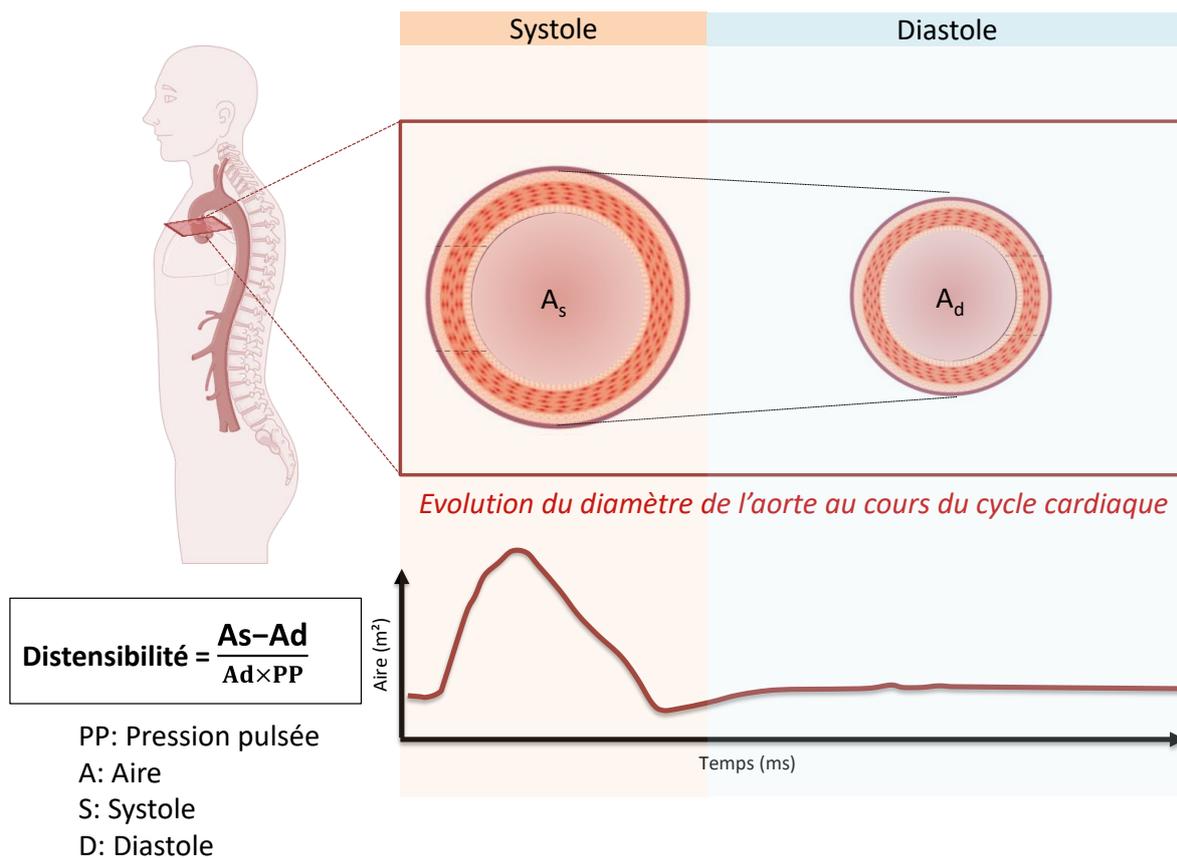


Figure 1-13 Calcul de la distensibilité. S : Systole, D : diastole

On peut relier la distensibilité à la VOP grâce au **modèle théorique de Bramwell-Hill** (Bramwell and A. V. Hill 1922) comme démontré en *Annexe 1 – Démonstration de l'équation de Bramwell-Hill*. Ceci a été revérifié expérimentalement chez les sujets sains en IRM 2D+t (Dogui, Kachenoura, et al. 2011; Westenberg et al. 2012).

$$VOP = \sqrt{\frac{1}{\rho \cdot \text{Distensibilité}}}$$

Équation 12
Bramwell-Hill

Avec :
VOP : Vitesse d'onde de pouls
 ρ : Masse volumique du sang

La distensibilité, mesurée en IRM au niveau de l'aorte ascendante, a été montrée comme étant un prédicteur de la mortalité toute cause. En effet, cet indice a été utilisé, entre

1.2 Contexte clinique : système et pathologies cardiovasculaires

autres, sur 3675 patients dans l'étude MESA, suivis sur une durée de 8 ans (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Study, (Redheuil et al. 2014)) qui indique que la distensibilité est un marqueur prédicteur de mortalité toute cause (*Figure 1-14*), au-delà des marqueurs de risque conventionnels, tels que l'épaisseur intima média carotidien, le cholestérol total, le diabète et le score Agatston⁵.

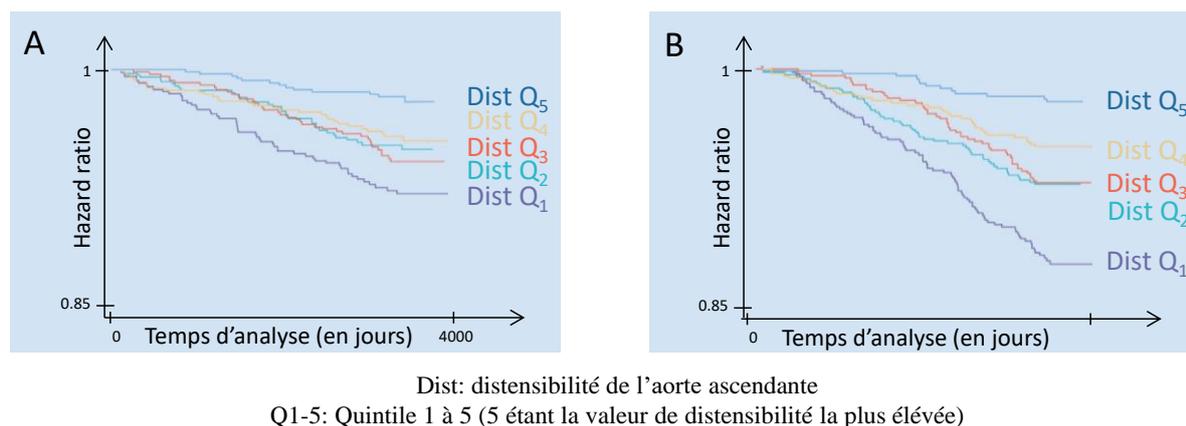


Figure 1-14 La distensibilité dans la prédiction de la mortalité toute cause dans l'étude MESA. Les hazards ratio de la mortalité toute cause (A) et de survie en l'absence de survenu d'un incident cardiovasculaire (B) présentent des tendances similaires selon les quintiles extrêmes de distensibilité de l'aorte ascendante.

En pratique, la mesure de la distensibilité se fait en deux temps :

- Premièrement, la **pression pulsée** est mesurée à partir d'un brassard ou idéalement en central par tonométrie d'aplanation,
- Deuxièmement, **l'aire d'une section aortique** définie anatomiquement est estimée sur des séquences IRM Ciné 2D+t (Resnick Lawrence M. et al. 1997). Le laboratoire d'Imagerie Biomédicale dans lequel cette thèse a été effectuée, a développé un logiciel nommé Artfun (Cesare et al. 2009; Herment et al. 2010) pour ARTERial FUNction. Il a été validé dans de nombreux centres de recherche étrangers, dans lesquels sa licence a été distribuée (*Figure*

⁵ Score utilisé pour quantifier le dépôt de plaques calcifiées dans les artères coronaires (Agatston et al. 1990).

1-15). C'est à partir de celui-ci que les valeurs de distensibilité sont mesurées dans ces travaux de thèse.

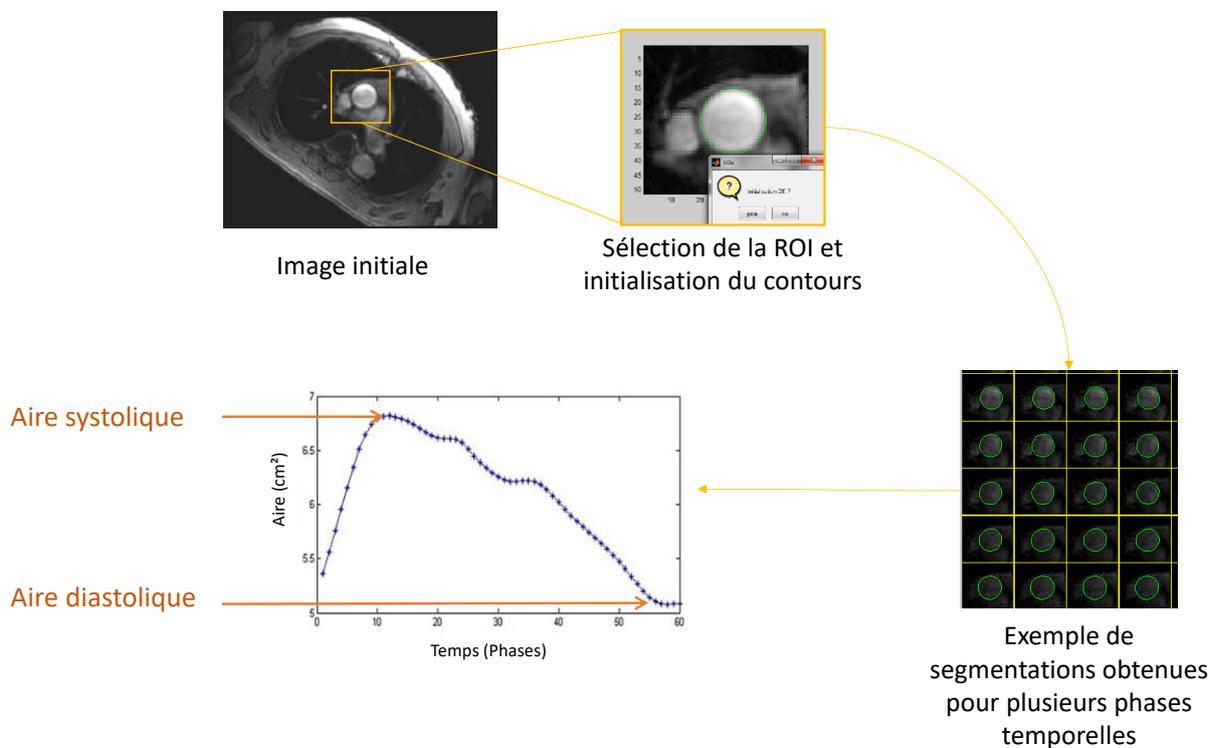


Figure 1-15 Illustration obtenue à partir du logiciel Artfun utilisé pour calculer la distensibilité aortique à partir d'images IRM dynamiques.

(iv) Autres estimateurs de la rigidité aortique

Enfin, d'autres indices de rigidité, résumés dans le *Tableau 2* ci-après, peuvent être calculés à partir des paramètres d'imagerie et ou de tonométrie (Laurent et al. 2006; Mackenzie et al. 2002; Whitlock and Hundley 2015) en plus des paramètres exposés précédemment eux aussi présentés dans ce tableau.

1.2 Contexte clinique : système et pathologies cardiovasculaires

Tableau 2 Table récapitulative des indices de rigidité artérielle

	Formule	Mesure	Lien
Indice d'augmentation	$Aix = \frac{\Delta P}{PP}$	Courbe de pression	↑
Strain	$Strain = \frac{A_s - A_d}{A_d}$	Imagerie	↓
Stress	$Stress = Ey Strain$	Imagerie	↓
Module Élastique <i>mm Hg</i>	$Ee = \frac{PP \cdot D_d}{D_s - D_d}$	Imagerie et courbe de pression	↑
Module de Young <i>mmHg.cm⁻¹</i>	$Ey = \frac{PP \cdot D_d}{(D_s - D_d)h}$	Imagerie et courbe de pression	↑
Compliance <i>m².mmHg⁻¹</i>	$Compliance = \frac{A_s - A_d}{PP}$	Imagerie et courbe de pression	↓
Distensibilité <i>mmHg⁻¹</i>	$Distensibilité = \frac{Strain}{PP}$	Imagerie et courbe de pression	↓
Vitesse d'onde de pouls <i>m.s⁻¹</i>	$VOP = \frac{Distance}{Temps\ de\ transit}$	Imagerie ou courbe de pression	↑
Équation de Moens <i>m.s⁻¹</i>	$VOP = \sqrt{\frac{Ey \cdot h}{D \cdot \rho}}$	Imagerie	↑
Bramwell-Hill <i>m.s⁻¹</i>	$VOP = \sqrt{\frac{1}{\rho \cdot Distensibilité}}$	Imagerie et courbe de pression	↑
Index de rigidité	$\beta = \ln\left(\frac{Ps}{Pd}\right) \times \frac{Ds}{\Delta D}$	Imagerie et courbe de pression	↑
Cardio-ankle vascular index (CAVI) ⁶	$CAVI = a \ln\left(\frac{Ps}{Pd}\right) \frac{2\rho}{\Delta P} VOP^2 + b$	Imagerie et courbe de pression	↑
Impédance caractéristique ⁷ <i>dyne.s.cm⁻⁵</i>	$Z_c = \frac{dP}{dQ}$	Imagerie et courbe de pression	↑
Résistance périphérique totale <i>dyne.s.cm⁻⁵</i>	$RPT = \frac{Pmoy}{VQmoy}$	Imagerie et courbe de pression	↑

Ey : Module de Young (mmHg.cm⁻¹), **h** : Épaisseur de la paroi aortique (mm), **s** : Systole, **d** : Diastole, **P** : Pression, **PP**=P_s – P_d : Pression pulsée (mmHg), **ΔP** : Pression augmentée (mmHg), **D** : Diamètre (m), **A** : Aire artériel (m²); **ρ**≈1060 Kg.m⁻³ : Masse volumique du sang. **Q** : débit, **Pmoy** : Pression artérielle moyenne, **VQmoy** : Valeur moyenne du volume de débit, **Imagerie** : IRM (Imagerie par résonance magnétique) ou Ultrason. **Lien** : augmentation (↑) ou diminution (↓) de l'indice avec l'augmentation de la rigidité

⁶ Voir Annexe 2 – CAVI Index (Sun 2013)

⁷ (Bollache et al. 2015; Chirinos et al. 2009)

(2) La rigidité artérielle, les effets du vieillissement

Redheuil et al. (Redheuil et al. 2010) ont montré sur 122 sujets, sans maladies cardiovasculaires avérées, âgés de 20 à 90 ans, que la VOP et la distensibilité, ne variaient pas de manière équivalente avec l'âge. En effet, la distensibilité diminue drastiquement entre 20 et 50 ans avant d'arriver à un « plateau » chez le sujet de plus de 50 ans alors que la VOP augmente plus fortement entre 50 et 90 ans comparée à la période comprise entre 20 et 50 ans, comme illustré dans la *Figure 1-16*.

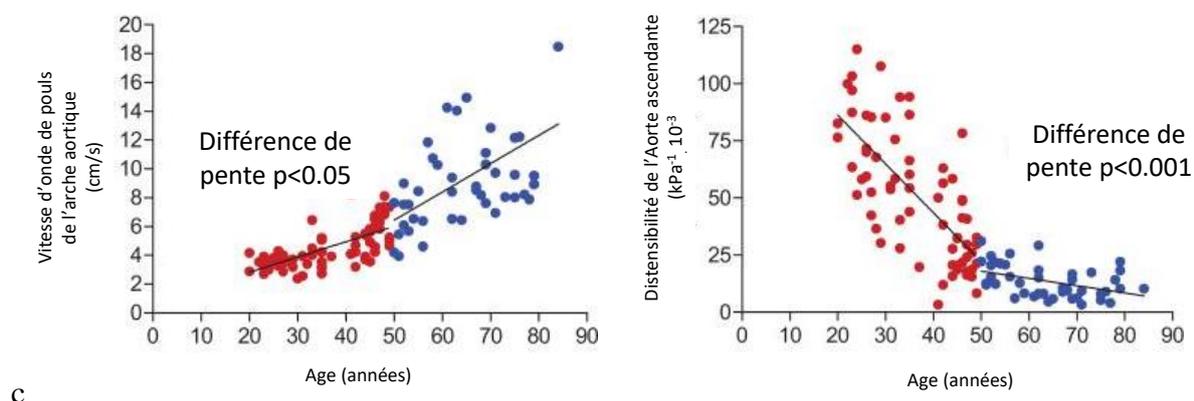


Figure 1-16 Variation de la vitesse d'onde de pouls et de la distensibilité avec l'âge. Figure traduite et extraite de (Redheuil et al. 2010)

De plus, la rigidité artérielle est inconstante dans le vaisseau le long de l'arbre artériel. Ce **gradient de rigidité**, pourrait générer des ondes de réflexion et conduire à une augmentation des ondes de pressions (Learoyd and Taylor 1966). Chez les sujets jeunes, les artères centrales sont en moyenne plus élastiques que les périphériques. L'aorte est donc a priori plus souple chez un sujet jeune que l'artère fémorale par exemple. Ce gradient est toutefois moins important chez les sujets plus âgés où la rigidité tend à s'égaliser (*Figure 1-17*).

Il a également été montré que la VOP et la distensibilité varient en moyenne différemment chez les hommes et les femmes (Nethononda et al. 2015). Les femmes ont des artères plus souples que les hommes jusqu'à l'âge de 50 ans, ce phénomène tend à s'égaliser entre 50 et 59 ans, puis les femmes ont en moyenne des artères plus rigides.

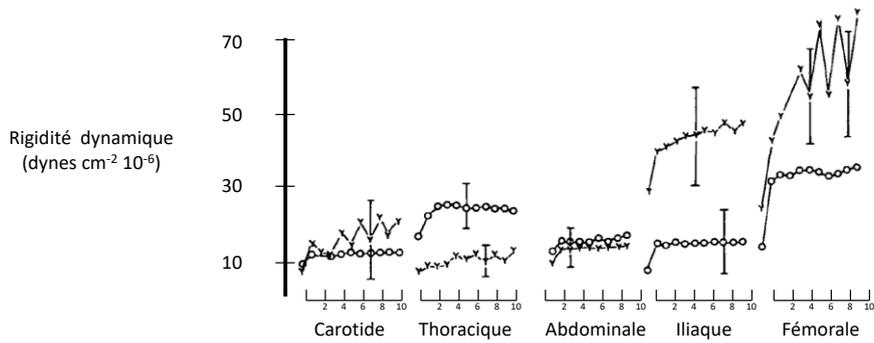


Figure 1-17 Figure traduite de (Learoyd and Taylor 1966) Rigidité dynamique des segments artériels de sujets « jeunes » : 17±3.4 ans (Y) et « âgés » : 45±5.6 ans (O) en fonction de la fréquence cardiaque. Toutes les mesures ont été réalisées à une pression moyenne de 100 mm Hg.

Ce vieillissement des artères accompagné d'une augmentation de la rigidité n'est pas homogène chez tous les sujets, ce qui pourrait permettre de détecter des sujets à risques plus ou moins élevés d'atteinte artérielle précoce (Laurent Stephane et al. 2019).

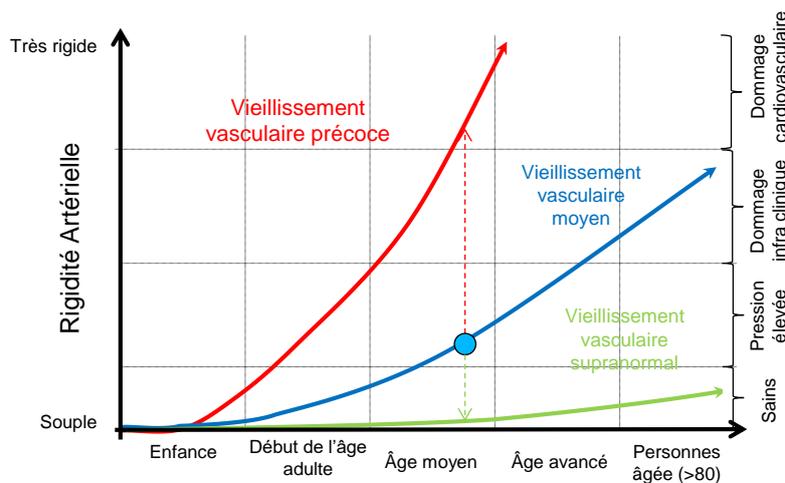


Figure 1-18 Différentes dynamiques de vieillissement des artères. Figure réalisée à partir de (Laurent Stephane et al. 2019)

Ce phénomène est illustré sur la *Figure 1-18*. Ainsi, pour un âge donné (rond bleu) la mesure de la rigidité artérielle peut aider à estimer si un patient souffre d'un **vieillessement prématuré** des artères (flèche rouge entre la courbe bleue et la courbe rouge) ou au contraire bénéficie d'un **vieillessement supranormal** (flèche verte entre la courbe bleue et la courbe verte), s'accompagnant d'une diminution du risque cardiovasculaire. Les causes sous-jacentes à ces courbes de tendances sont à la fois génétiques et environnementales.

(3) La rigidité artérielle, un marqueur infra-clinique

Plusieurs études (Alecu et al. 2008; Collaboration 2010; Lehmann 1999) ont montré que la VOP augmentait significativement avec l'âge. Une étude menée par un consortium européen sur une large population de 11092 sujets (Collaboration 2010) a démontré que la VOP, calculée par tonométrie d'aplanation, et donc la rigidité artérielle augmentait non seulement avec l'âge, mais aussi avec la présence d'une hypertension artérielle, prouvant son intérêt clinique.

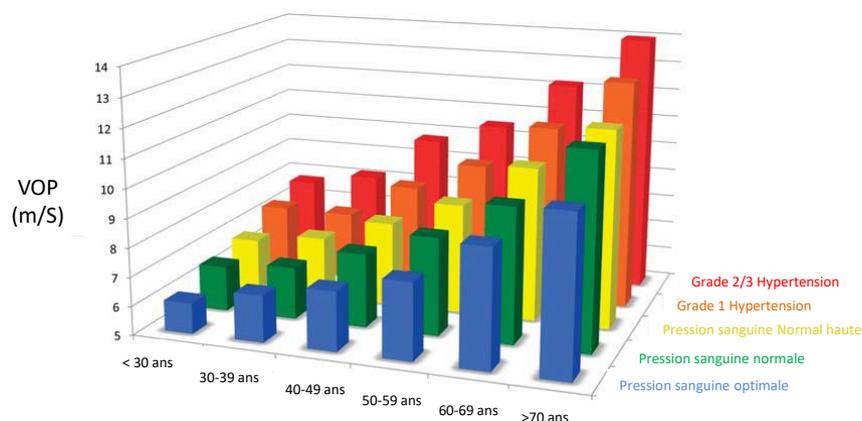


Figure 1-19 Valeurs de référence pour la vitesse d'onde de pouls (VOP), mesurée en tonométrie, en fonction de l'âge et du grade d'hypertension sur 11092 sujets. Pour rappel, le Tableau 1 donne les valeurs de pressions systolique et diastolique correspondant à chaque grade d'hypertension. Figure extraite et traduite de (Collaboration 2010)

Il a également été montré que la rigidité aortique représentait un facteur prépondérant de risque cardiovasculaire et en particulier de l'athérosclérose (Fowkes et al. 1991; Markl, Wallis, et al. 2012; Oliver and Webb 2003) causée par le dépôt de plaque d'athérome, principalement composée de lipide, sur les parois d'une artère (Figure 1-20). En plus d'être à l'origine de thromboses⁸, les plaques d'athérome peuvent se révéler instables et provoquer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (AVC).

La présence de ces plaques étant asymptomatique, *i.e.* sans symptômes apparents, la mesure de la rigidité artérielle pourrait permettre une détection infra-clinique.

⁸ Thrombose : occlusion totale de l'artère

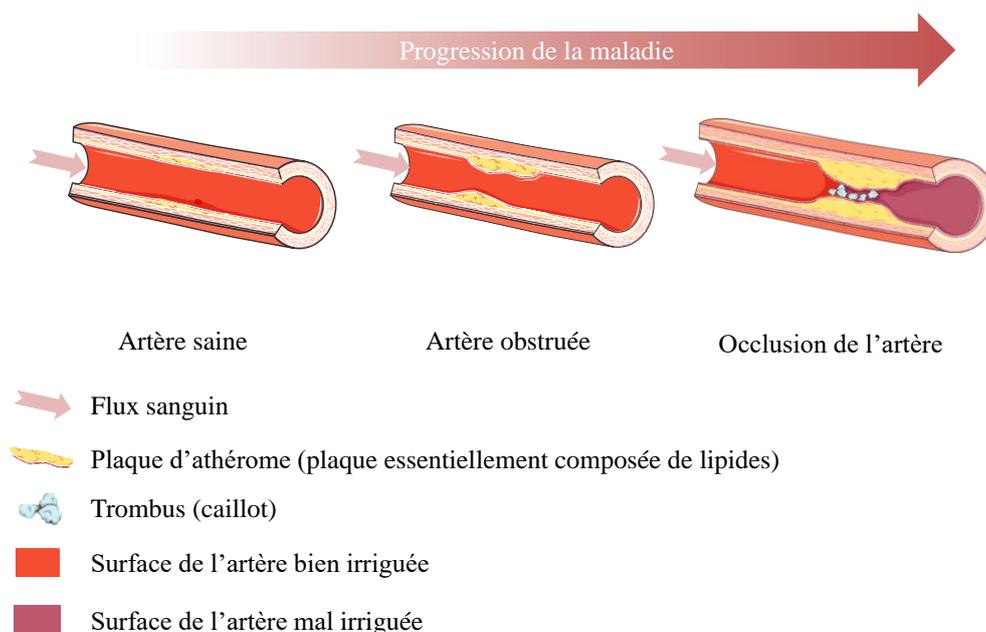


Figure 1-20 Développement de l'athérosclérose. Figure réalisée à partir d'image de la base de données Servier Art Médicale.

Une autre conséquence de la rigidité artérielle est qu'elle entraîne un ensemble de modifications physiologiques qui peut avoir des conséquences sur le cœur, pouvant notamment mener à l'hypertrophie ventriculaire ainsi qu'à sa dysfonction diastolique (Kocabay et al. 2014; Mottram et al. 2005; O'Rourke and Hashimoto 2007; Shim et al. 2011; Weber et al. 2006).

En effet, l'augmentation de la pression systolique, pendant la phase d'éjection, induit une post-charge plus importante sur le muscle cardiaque. Cet effort supplémentaire, fourni par le ventricule gauche, va induire une hypertrophie ventriculaire, du fait d'une augmentation de sa masse musculaire pour maintenir le débit cardiaque. Parallèlement, la diminution de la pression diastolique, va entraîner une diminution de la perfusion coronaire, faute de pression suffisante. L'ensemble de ces modifications va aboutir à une altération de la relaxation du ventricule gauche ainsi, qu'à terme, à une fibrose⁹ myocardique dont l'effet combiné va mener à une dysfonction diastolique (*Figure 1-21*). Cet ensemble de modifications physiopathologiques se manifeste notamment par le remodelage du ventricule gauche qui peut se calculer comme le ratio entre la masse du ventricule gauche et son volume (Cheng et al. 2009).

⁹ Fibrose : prolifération des tissus fibreux

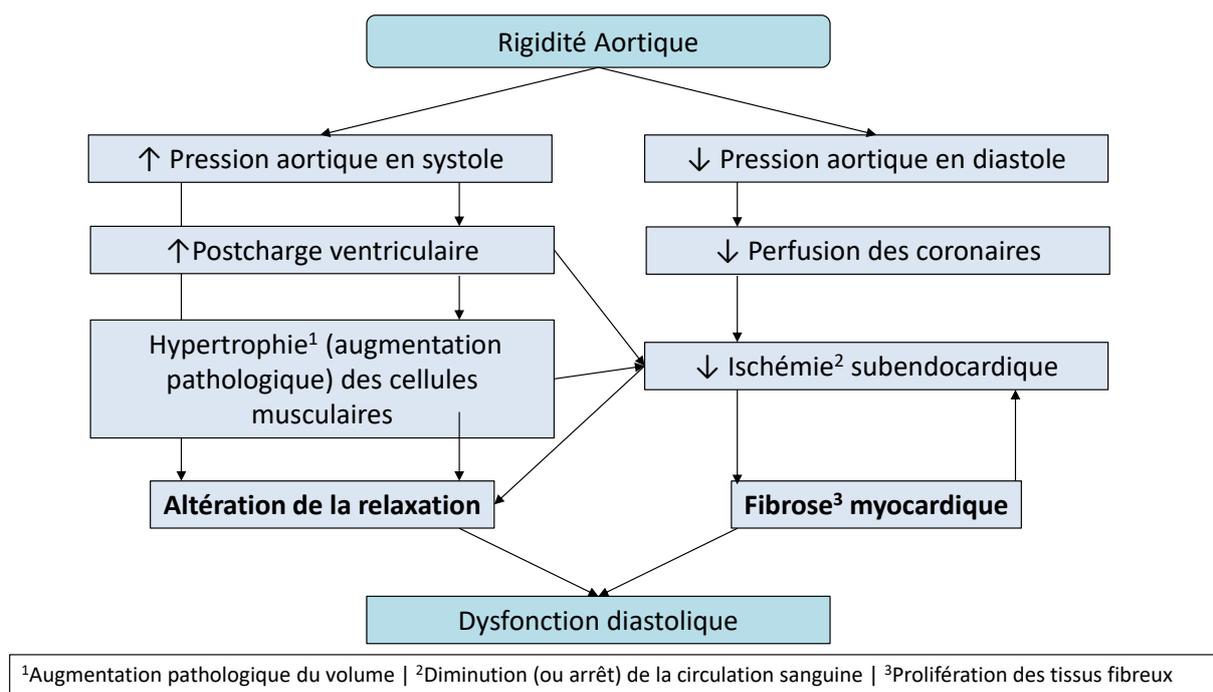


Figure 1-21 De la rigidité artérielle à la dysfonction diastolique. Figure adaptée et traduite de (O'Rourke and Hashimoto 2007)

De plus, ces modifications entraînent une augmentation de la pression pulsée (Safar Michel E. et al. 2018). Cette augmentation de la pression pulsée aggrave elle-même les atteintes des larges artères. Il n'est donc pas clairement établi dans la littérature que la rigidité artérielle est une cause ou une conséquence de l'hypertension, et il est plutôt admis que ces deux atteintes s'aggravent l'une et l'autre.

D'autres études ont montré une association entre rigidité des artères et AVC. En effet, il a été montré que les malades avec des facteurs de risques cardiovasculaires ou des maladies vasculaires comme l'insuffisance rénale terminale (Blacher et al. 1999; Dart et al. 1991) avaient une rigidité plus importante que celle des contrôles. Plusieurs études ont ensuite constaté que les patients ayant eu un AVC avaient une rigidité artérielle plus élevée que la normale, notamment Saed et al. sur 205 patients (Saed et al. 2014) et Tsai et al. sur 89 individus dont 10 avaient eu un AVC (Tsai et al. 2013).

On soulignera toutefois que si ces études ont montré une association entre rigidité et AVC, aucune n'a démontré un lien de causalité ou de prédiction. En revanche, Laurent et al. (Laurent et al. 2003) après un suivi de 1715 patients hypertendus sur 8 ans, ont montré pour la première fois, dans une étude longitudinale, que la rigidité artérielle était un prédicteur d'AVC fatals dans cette population même après ajustement aux facteurs usuels de risques

1.2 Contexte clinique : système et pathologies cardiovasculaires

cardiovasculaires (âge, cholestérol, diabète, usage du tabac, pression artérielle moyenne et pression pulsée).

Enfin, une mortalité augmentée a été également montrée chez les patients avec les plus hauts tertiles de VOP indépendamment de la pression artérielle dans une population de 2795 patients atteints d'insuffisance rénale (Townsend et al. 2018). De plus, il a été également montré que la VOP prédisait la mortalité toute cause dans une population multiethnique de 571 patients atteints de diabète de type 2 (Cruickshank et al. 2002).

Ainsi, la détection précoce de la rigidité artérielle, associée à des atteintes cardiaques et vasculaires, est un enjeu majeur. D'autant plus qu'une fois mesurée au-delà des seuils de risque, des solutions thérapeutiques peuvent être mises en place pour abaisser la VOP (Chen et al. 2017).

(4) Conclusion et problématique clinique

En conclusion, le vieillissement est associé à des modifications des propriétés mécaniques de l'aorte et de l'ensemble du système vasculaire qui se reflète par la perte d'élasticité (rigidité) des artères, l'amplification des ondes de pression réfléchies et de la pression pulsée qui sont intimement associées à des effets délétères sur la micro (reins et du cerveau) et la macro circulation (cœur, grandes artères) au cours de la vie. En particulier, la rigidité artérielle est un prédicteur de mortalité toute cause et est un indicateur infra-clinique d'atteintes cardiovasculaires.

Son estimation est donc un enjeu majeur et en particulier la mesure de la VOP qui est un paramètre intégratif des altérations subies par l'artère au cours de la vie. Toutefois, la méthode de référence, à savoir la Cf-VOP par tonométrie d'aplanation ne prend pas en compte une mesure exacte de l'anatomie contrairement à ce qui pourrait être fait en IRM en particulier à partir des images 4D+t, ce qui est problématique en particulier chez les patients plus âgés, dont l'aorte devient plus tortueuse. Cette modalité d'imagerie permet également de cibler les segments artériels proximaux (aorte) et donc potentiellement de détecter les altérations artérielles plus précocement en s'affranchissant du gradient de rigidité central-périphérique évoqué ci-dessus contrairement à la Cf-VOP qui représente une mesure plus globale intégrant les segments centraux et périphériques.

1.2.B.b La dilatation aortique

(1) Anévrisme de l'aorte et dissection

Avec l'âge (*Figure 1-22*), l'aorte présente une tendance globale à se dilater et à se déformer (Dietenbeck et al. 2018; Kawel-Boehm et al. 2015; Redheuil et al. 2011; Sugawara et al. 2008). Ces modifications géométriques incluent une élongation de l'aorte, l'affaissement/ouverture de la crosse, une augmentation de la tortuosité et une dilatation de la lumière aortique. Toutefois, seule la **dilatation maximale**, mesurée comme le diamètre aortique maximal, est systématiquement mesurée en clinique et possède des valeurs de seuil établies de 5.5 cm (Chaikof et al. 2018).

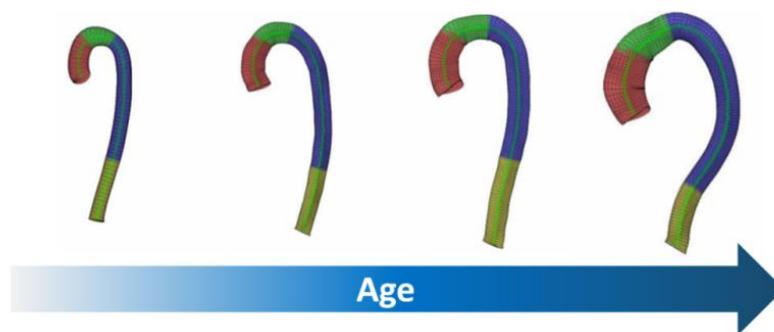


Figure 1-22 Illustration des déformations de l'aorte avec l'âge. Segmentation de l'aorte de 4 patients avec l'âge (de gauche à droite : 16, 30, 42 et 59 ans). Segmentation obtenue avec Mimosia (Dietenbeck et al. 2018) sur des données IRM SPGR 3D. Figure produite par Thomas Dietenbeck.

En effet, lorsque cette dilatation excède les valeurs normales, elle est considérée comme pathologique. On parle d'anévrisme de l'aorte, mot qui vient du grec ανευρυσμα et qui signifie « élargissement », que l'on peut définir plus largement comme une dilatation localisée, permanente et irréversible d'un vaisseau. Un anévrisme peut être situé dans la racine aortique, l'aorte ascendante ou encore l'aorte descendante ou abdominale. Selon leur localisation, les dissections aortiques sous-jacentes sont classées en plusieurs types (Reul et al. 1975) comme illustré sur la *Figure 1-23*.

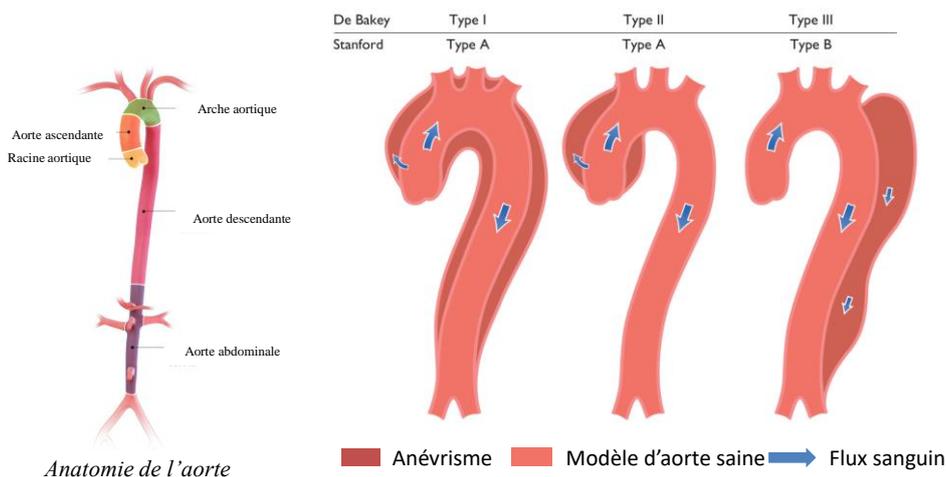


Figure 1-23 Rappel de l'anatomie aortique (à gauche)¹⁰ et illustration des différents types de dissection aortique selon la classification de Stanford et De Bakey. Image adaptée de (ESC GUIDELINES 2014).

Le diamètre « normal » de l'aorte varie avec l'âge, le sexe et le poids comme vu précédemment rendant la définition du diamètre de référence complexe. Les différences entre hommes et femmes (Burman, Keegan, and Kilner 2008) peuvent notamment s'expliquer par une surface corporelle en moyenne plus élevée chez les hommes (*Figure 1-24*).

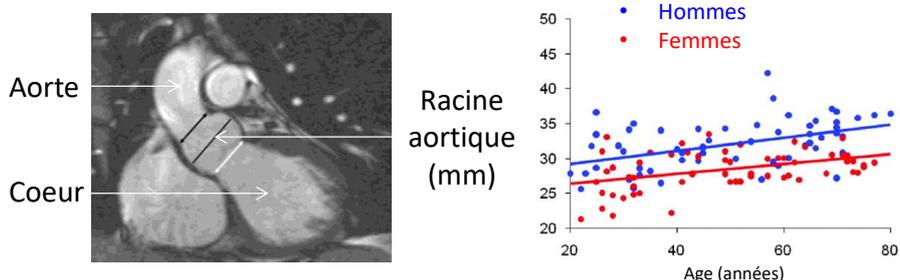


Figure 1-24 Valeurs de références de la racine aortique pour 60 hommes (bleu) et 60 femmes (rouge) obtenues en IRM en fonction de l'âge. Figure adaptée et traduite de (Burman et al. 2008).

Le plus grand risque pour les patients est la **rupture d'anévrysme** (Sampson et al. 2014) ou **dissection aortique**, qui survient du fait d'une contrainte mécanique trop importante sur la paroi fragilisée qui provoque une hémorragie interne par saignement à l'intérieur de la paroi aortique suite à la rupture du vaisseau (Carville 20135-6; Humphrey and Holzapfel 2012). Cette pathologie est d'autant plus risquée que les anévrysmes peuvent être

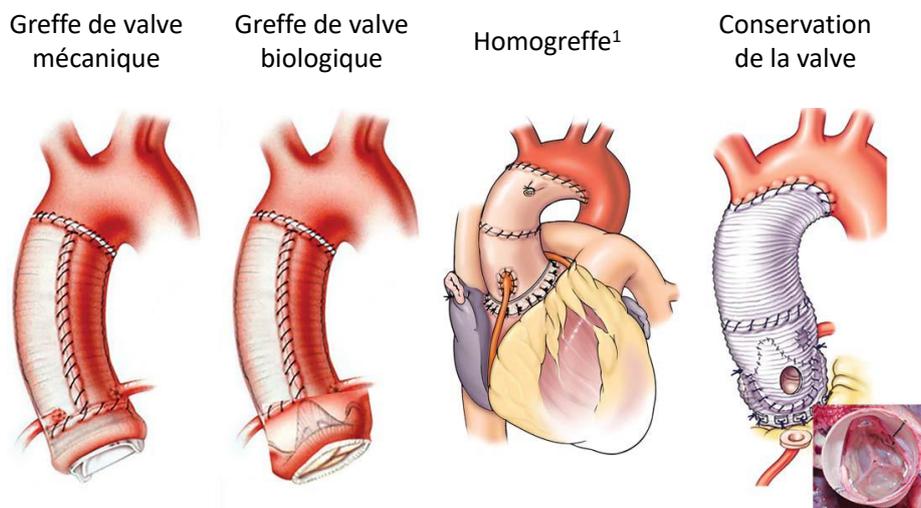
¹⁰ Source : traduit de <https://med.emory.edu/education/vme/AorticCenterPatientEd/procedures.html>

1.2 Contexte clinique : système et pathologies cardiovasculaires

asymptomatiques et indolores, rendant complexe leur détection chez des sujets non suivis par ailleurs.

En conséquence, la recommandation clinique actuelle est d'opérer de tels patients en rétrécissant la partie anévrysmale et en la remplaçant par un matériau synthétique (Ergin et al. 1999) comme illustré sur la *Figure 1-25*. Cette opération est lourde, invasive et à risque pour le patient. Ceci explique que l'on n'opère les patients qu'au-dessus d'un certain seuil et non dès la détection d'un anévrysme (Chaikof et al. 2018).

Cependant, certaines études ont également montré que ce critère unique de diamètre ne permettait pas de prévenir correctement le risque de dissection chez 20 à 30% des patients (Davies et al. 2002; Kim et al. 2016; Pape et al. 2007). Ceci révèle la nécessité de nouveaux biomarqueurs pour améliorer la caractérisation et la stratification de ces patients et, à terme, prédire le risque de dissection ou du moins fournir un complément d'informations hémodynamiques aux données morphologiques des anévrysmes.



¹ Greffon provenant d'un autre individu

Figure 1-25 Exemples de quatre chirurgies de remplacement de l'aorte ascendante en cas d'anévrysme.

Figure extraite et traduite de (Roselli 2017).

1.2 Contexte clinique : système et pathologies cardiovasculaires

Les mécanismes exacts qui entraînent cette dilatation ne sont aujourd'hui pas parfaitement connus. L'anévrisme de l'aorte abdominale touche 5 à 10% des hommes de 65 à 80 ans et cette prévalence est 6 fois plus élevée chez les femmes. À noter que dans le cas inverse où l'aorte présente localement un diamètre particulièrement petit par rapport au reste de l'aorte, on parle de coarctation aortique ou de sténose.

Si les raisons de la survenue d'un anévrisme dans la population générale sont mal connues, il a été montré que certaines pathologies génétiques ou chromosomiques pouvaient être des facteurs aggravants et ainsi engendrer un risque accru de développer un anévrisme. Les maladies les plus connues sont développées ci-après. En particulier, les liens de causalité entre morphologie et hémodynamique ne sont pas clairs, bien que des liens transverses entre flux et dilatations aient été montrés, que ça soit dans le contexte du vieillissement ou de la pathologie (Bäck et al. 2013; Bensalah et al. 2014; Condemi et al. 2017)

Parmi ces maladies, on retrouve l'atteinte anévrismale en population générale mais également des maladies plus rares, à savoir :

1) le **syndrome de Marfan** qui est un trouble du tissu conjonctif entraînant des anomalies oculaires, cardiovasculaires et squelettiques qui touchent une naissance sur 10000 (Park et al. 2017);

2) le **syndrome de Turner** qui est une maladie qui touche uniquement les femmes et qui se caractérise par l'absence d'une partie, voire de la totalité, du deuxième chromosome X conduisant à un ensemble d'atteintes cardiovasculaires et endocrines (Sybert and McCauley 2004);

3) la **bicuspidie** est une maladie de la valve aortique, à l'interface entre le ventricule gauche et l'aorte, qui est la plus fréquente des malformations congénitales cardiovasculaires avec une prévalence de 1 à 2% dans la population générale. La bicuspidie se caractérise par la fusion de deux feuillets au niveau de la valve aortique (on parle également de bicuspidie lorsque les patients naissent avec uniquement deux feuillets). Cette fusion a donc un impact direct sur l'hémodynamique aortique au moment de l'éjection du sang, entraînant un risque élevé de dilatation de la racine aortique et de l'aorte ascendante (Martin et al. 2007) .

(2) Conclusion et problématique clinique

Premièrement, de nombreuses études se sont auparavant interrogées sur les **propriétés élastiques** de la paroi aortique chez des patients dilatés avec une valve tricuspide ou bicuspide. Toutefois, des études utilisant la VOP, le strain ou la distensibilité ont montré des résultats contradictoires en trouvant soit que la rigidité était inchangée (Koullias et al. 2005; Lee et al. 2015; Warner et al. 2013b), soit qu'elle était augmentée (Lee et al. 2015; Oulego-Erroz et al. 2013; Santarpia et al. 2012). Il faut toutefois souligner que certaines de ces études ne prennent pas en considération les différences d'âge (Guala et al. 2019; Singh et al. 2019) ou du sexe entre bicuspidés et contrôles (Goudot et al. 2019). De plus, la présence ou non des maladies valvulaires telles que la sténose ou la régurgitation n'est également pas prise en compte dans plusieurs études (Biner et al. 2009; Bissell, Hess, Biasioli, Glaze, Loudon, Pitcher, Davis, Prendergast, Markl, Barker, Neubauer, and Saul G. Myerson 2013; Burris, Dyverfeldt, and Hope 2016; Goudot et al. 2019; Longobardo et al. 2018; Pees and Michel-Behnke 2012; Singh et al. 2019; de Wit, Vis, and Jeremy 2013; Yap et al. 2008).

Or, il a été montré dans la partie précédente que ces paramètres avaient un effet significatif sur la rigidité artérielle telle que mesurée par la VOP. Ainsi, l'IRM de flux 4D pourrait être utilisée pour calculer une VOP chez ces patients et en particulier la VOP aortique régionale (par segment d'aorte) afin d'aider à mieux comprendre les modifications locales et régionales survenant dans l'aorte chez ces patients.

De plus, bien qu'il n'y ait pas de démonstration de causalité, des liens ont été évoqués dans la littérature entre changements de la géométrie ainsi que du tissu aortique et **changement de l'hémodynamique** interne de l'aorte (Bensalah et al. 2014; Garcia, Barker, and Markl 2019; Hope et al. 2007).

Or, si le scanner ou l'IRM permettent déjà d'étudier les changements de la morphologie aortique chez ces patients, seule la vélocimétrie IRM ou ultrasonore peut permettre une évaluation des modifications hémodynamiques dans l'aorte de ces patients. Plus spécifiquement et grâce à son excellente couverture anatomique, l'IRM de flux 4D peut apporter une évaluation complète des changements de l'hémodynamique régionale et globale chez ces patients, pour éventuellement fournir de nouveaux biomarqueurs caractéristiques de l'anévrisme puis prédictifs de la dissection aortique.

1.2.B.c La dysfonction ventriculaire gauche

(1) Conséquences de la dysfonction ventriculaire gauche

La prévalence de l'insuffisance cardiaque ne cesse d'augmenter, affectant ainsi plus 26 millions de personnes dans le monde (Savarese and Lund 2017). Du fait des modifications du mode de vie et du vieillissement de la population, la prévalence de cette atteinte cardiaque va au-delà des prédictions initiales (*Figure 1-26*).

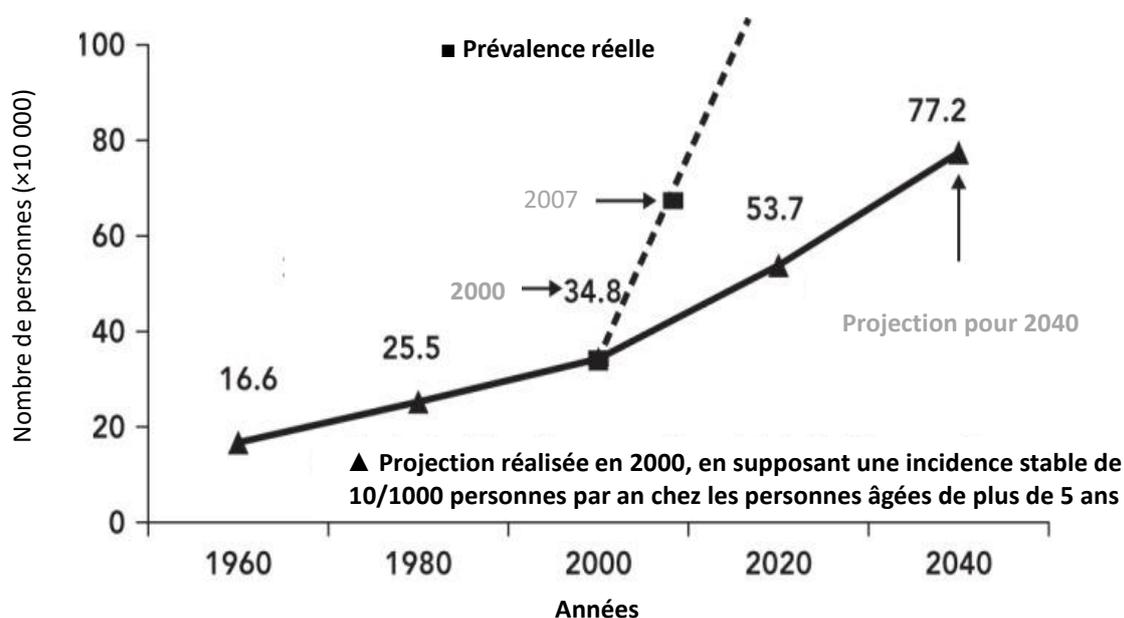


Figure 1-26 Augmentation de la prévalence d'insuffisance cardiaque aux États-Unis. Comparaison entre projection et prévalence réelle. Figure traduite de (Savarese and Lund 2017)

Nous avons vu dans la partie précédente qui porte sur la rigidité artérielle, que l'ensemble des modifications associées au vieillissement et aux altérations des propriétés élastiques de l'aorte entraînaient un ensemble de modifications hémodynamiques (*Figure 1-21*) qui altèrent le cœur, et en particulier le ventricule gauche directement connecté à l'aorte (O'Rourke et al. 2002). À terme, ces altérations de masse et de relaxation ventriculaire peuvent mener à l'insuffisance cardiaque. La détection des altérations des troubles de la relaxation ventriculaire gauche, qui surviennent précocement dans la cascade indiquant rigidité et altérations cardiaques, décrite ci-dessus (*La rigidité artérielle, les effets du vieillissement*) est ainsi requise.

(2) Estimation de la fonction du ventricule gauche en systole

La fraction d'éjection (FE) demeure le biomarqueur le plus utilisé pour évaluer la fonction systolique tant elle évalue l'efficacité de la fonction pompe du ventricule gauche.

$$FE = \frac{\text{quantité de sang éjectée par le VG}}{\text{quantité de sang contenue dans le VG en fin de remplissage}}$$

Équation 13
Fraction
d'éjection

Avec : VG : Ventricule Gauche

En pratique, on assimile les « quantités de sang » aux volumes géométriques, mesurés en imagerie. Ainsi, la « quantité de sang éjectée par le VG » correspond à la différence de volume du ventricule gauche entre diastole et systole et la « quantité de sang contenue dans le VG en fin de remplissage » correspond au volume du ventricule gauche en diastole. Au-dessus de 55%, la FE est considérée comme normale, en-dessous de ce pourcentage, elle témoigne d'un trouble de la contractilité souvent associé à une insuffisance cardiaque.

Toutefois, des études ont montré qu'entre 40 et 50 % des patients qui à terme développaient une insuffisance cardiaque avaient une FE préservée (*i.e.* >55%) (Zile, Baicu, and Gaasch 2004). C'est pourquoi, l'étude de la fonction de remplissage du ventricule gauche en échocardiographie, fait aujourd'hui partie des recommandations cliniques (Nagueh et al. 2016) pour un bilan cardiaque plus complet.

(3) Estimation de la fonction diastolique du ventricule gauche

Les flux de remplissage mitral et les vitesses longitudinales de l'excursion de l'anneau mitral sont mesurés le long du cycle cardiaque à l'aide de l'échographie Doppler pour observer leur évolution (*Figure 1-27*).

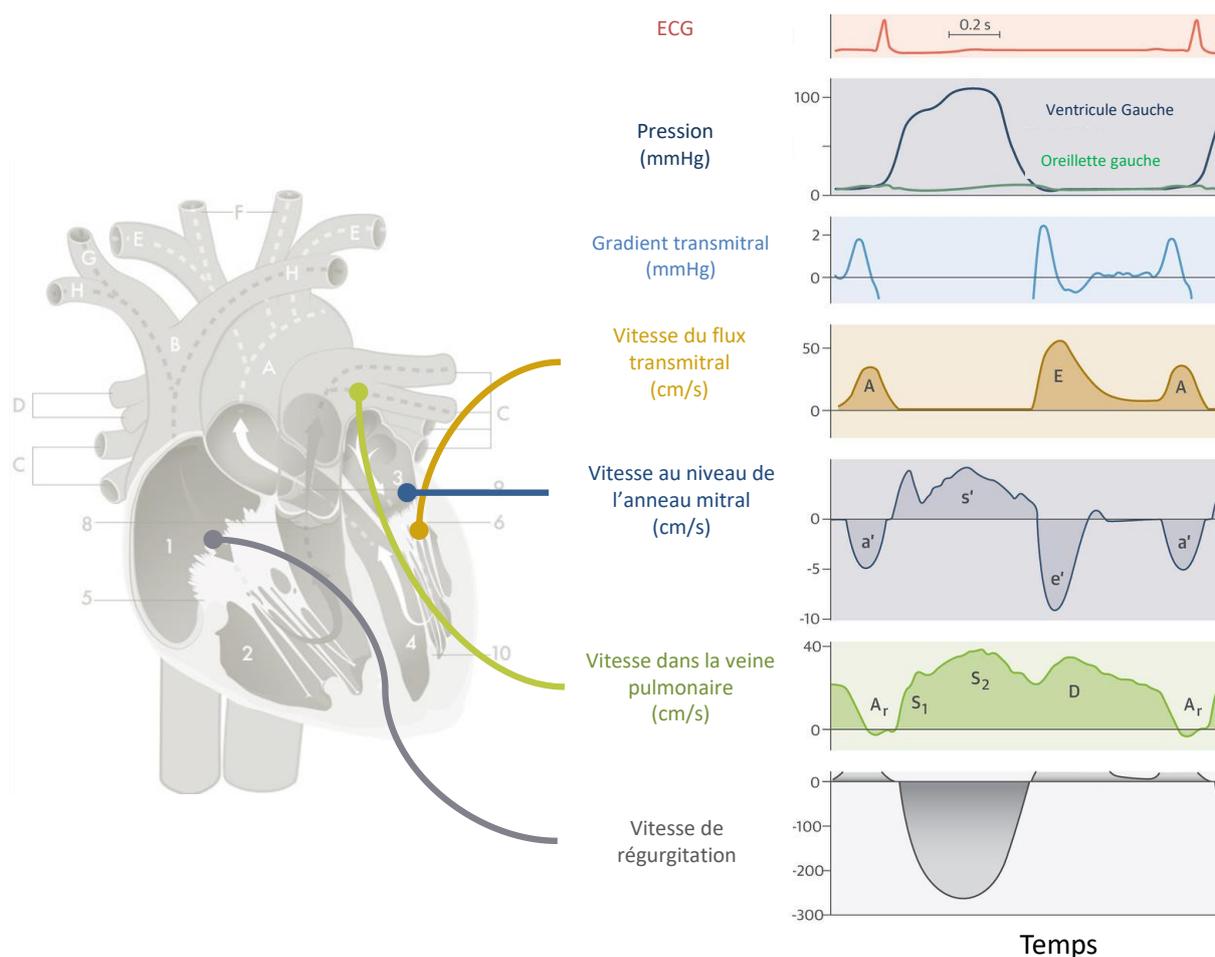


Figure 1-27 Illustrations des flux de remplissages dans les ventricules et oreillettes dans un cœur sain. À gauche une illustration du cœur, les légendes grisées au niveau du cœur sont disponibles sur la Figure 1-2. À droite les courbes de débit et de pression attendues au cours du cycle cardiaque. Figure composée et traduite à partir de (Flachskampf et al. 2015).

En particulier, leurs vitesses maximales en diastole sont mesurées, à savoir, les pics E et A pour les flux transmitraux et les pics E' et A' pour les vitesses tissulaires qui révèlent les changements hémodynamiques dans la cavité du VG ainsi que la capacité de relaxation de son myocarde pour favoriser son remplissage (E et E'). Les pics A et A' témoignent des gradients de pression atriauo-ventriculaire et de la capacité de l'oreillette gauche à se contracter pour compléter le remplissage VG.

Plus spécifiquement, on mesure les vitesses maximales du flux mitral entrant dans le ventricule gauche. Les deux maximas de cette courbe correspondent au remplissage passif du ventricule gauche (onde E) et au remplissage atrial du ventricule gauche (onde A). Ainsi, l'étude du ratio E/A permet d'évaluer la fonction diastolique du ventricule gauche. En effet, moins le remplissage passif du ventricule gauche est important (diminution de l'onde E) plus l'oreillette doit se contracter pour compenser et finaliser sa vidange dans le ventricule gauche (augmentation de l'onde A). Par ailleurs, E/E' combinant vitesses sanguines et vitesses tissulaires, est un indicateur des pressions de remplissage ventriculaire gauche.

Des valeurs seuils sont définies pour ces paramètres (Nagueh et al. 2016) incluant un rapport E/E' normal lorsque ce ratio est inférieur à 14 et un rapport E/A normal lorsque ce ratio est inférieur à 0.8. Ces seuils sont conditionnés dans l'arbre décisionnel de la fonction diastolique par d'autres mesures telles que le volume maximal de l'oreillette gauche indexé à la surface corporelle qui doit être inférieur à 34 ml.m⁻².

Ainsi, grâce à ces seuils et à l'étude combinée des flux transmitraux et des vitesses longitudinales de l'anneau mitral, plusieurs grades de fonction diastolique (Gillebert, Pauw, and Timmermans 2013) sont définis comme l'illustre la *Figure 1-28*. On peut remarquer, que l'onde E mitrale est plus élevée en grade 2 et 3. Ceci peut s'expliquer par des pressions de remplissage élevées, illustrées par la propulsion du sang de l'oreillette gauche dans le ventricule gauche incapable de se relaxer et de réduire ses pressions internes. Chez ces patients, les pressions de remplissage élevées révèlent ainsi une relaxation altérée du myocarde.

Le ventricule gauche étant directement connecté à l'aorte, ils sont à la fois liés en termes d'hémodynamique mais aussi d'altération, on parle de **couplage aorto-ventriculaire**. En effet, ces deux organes peuvent être vus comme un couple vieillissant ensemble puisque l'une des fonctions de l'aorte est d'atténuer l'onde de pression générée par le cœur à chacun de ses battements et cet amortissement fournit en retour des conditions de pression idéales pour le cœur afin qu'il puisse préserver sa fonction et son muscle. Cependant, dès que cet équilibre est perturbé, ce système couplé entre dans un cercle vicieux dans lequel les deux organes s'altèrent mutuellement (pressions accrues, désorganisation du flux avec apparition de stases...).

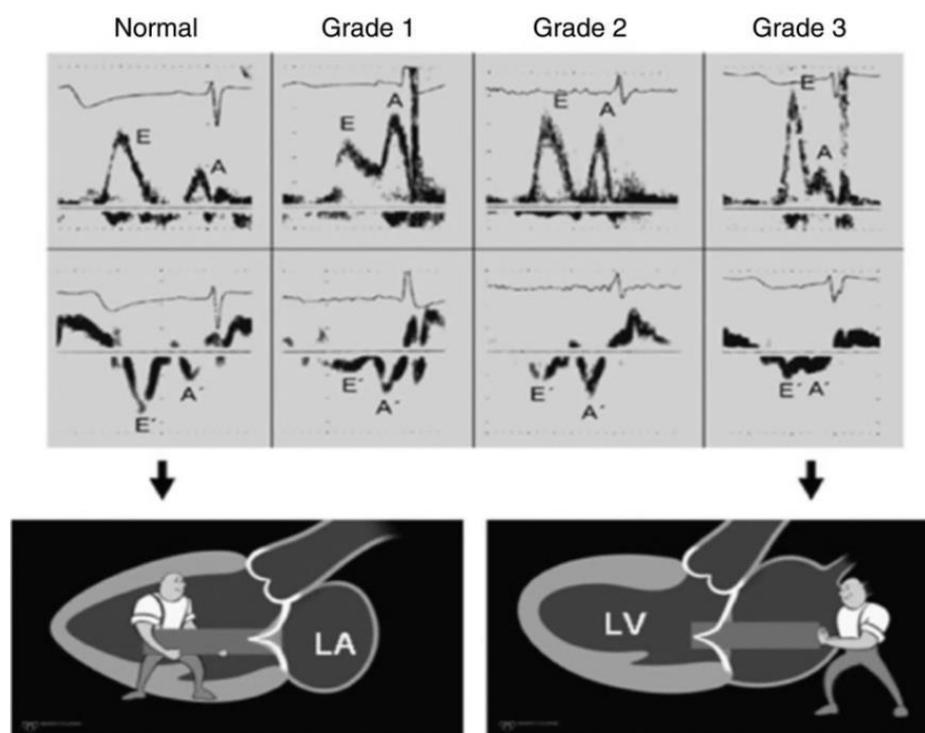


Figure 1-28 Grades de dysfonction diastolique. De gauche à droite : un sujet sain, un sujet avec une dysfonction diastolique légère (grade 1), modérée (grade 2) et grave (grade 3).

(4) Conclusion et problématique clinique

Comme vu précédemment, l'évaluation de la fonction de remplissage du ventricule gauche représente un enjeu primordial. Elle est usuellement estimée grâce à l'échographie mais peut également être mesurée à partir d'images IRM de vélocimétrie 2D (Bollache et al. 2010). Toutefois, puisque l'IRM de flux 4D permet d'imager le cœur et l'aorte dans les mêmes conditions hémodynamiques, il serait pertinent d'évaluer simultanément l'altération de l'aorte et du ventricule gauche, afin de mieux décrypter le phénomène de couplage dans la physiologie normale du vieillissement puis son évolution dans la pathologie.

1.3 Évaluation hémodynamique et non-invasive par IRM

Dans cette sous-partie, les principes généraux de l'IRM seront d'abord présentés puis l'imagerie de flux 4D sera abordée plus en détails en allant de l'acquisition aux prétraitements requis par les recommandations de la société de résonance magnétique cardiaque (SCMR).

Enfin, les différents indices hémodynamiques, en lien avec les problématiques cliniques et les altérations physiologiques présentées ci-dessus, issus de l'IRM de flux 4D et développés dans la littérature seront présentés afin d'introduire le travail spécifique de ma thèse.

1.3.A. Principe de l'imagerie par résonance magnétique

1.3.A.a Principes généraux

Contrairement au scanner ionisant, l'IRM est une modalité d'imagerie non-invasive et non-irradiante. Notons toutefois qu'il arrive d'avoir recours à l'injection d'un produit de contraste à base de Gadolinium. L'IRM est une technique d'imagerie très utilisée dans le diagnostic médical et dont le principe, basé sur les travaux de Bloch et Purcell en 1946 (Bloch, Hansen, and Packard 1946; Purcell, Torrey, and Pound 1946), repose sur les propriétés magnétiques des protons.

En effet, le corps humain est principalement constitué d'eau (H_2O) et donc d'hydrogène (H). Le noyau d'hydrogène possède la particularité d'être uniquement constitué d'un proton dont le moment magnétique est caractérisé par son spin représenté par un vecteur. Au repos, ce vecteur présente une orientation aléatoire.

Ainsi, à l'échelle du corps humain, la somme des spins est nulle. Néanmoins, ils sont dotés de la particularité de s'orienter parallèlement au champ magnétique \vec{B}_0 auquel ils seraient soumis ; donnant naissance à une aimantation macroscopique \vec{M} parallèle au champ magnétique \vec{B}_0 et proportionnelle à la densité de protons (*Figure 1-29*).

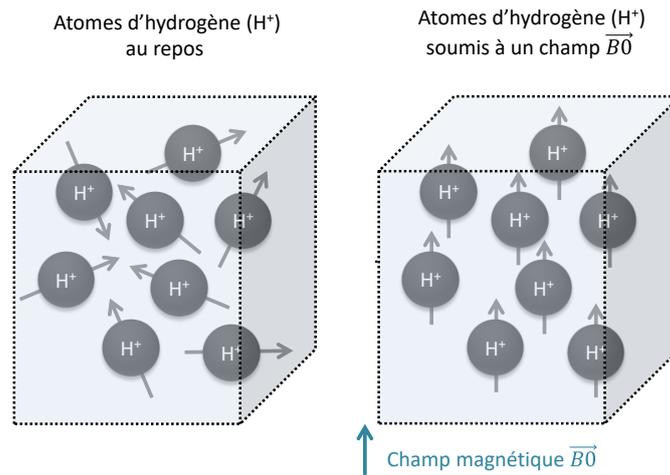


Figure 1-29 Spins (flèches grises) des atomes d'hydrogènes soumis (à gauche) ou non (à droite) à un champ magnétique \vec{B}_0 . En gris les atomes d'hydrogène (H^+), en gris le vecteur d'orientation des spins.

En réalité, les spins ne sont pas complètement parallèles au champ \vec{B}_0 et sont en rotation (mouvement de précession) décrivant un cône autour de l'axe du champ magnétique \vec{B}_0 que l'on peut décomposer en une composante longitudinale (parallèle à \vec{B}_0) et une composante transversale. Ce mouvement de précession (Figure 1-30) se fait à la fréquence ν_0 proportionnelle à la norme du champ magnétique \vec{B}_0 d'après la formule de Larmor (ordre de grandeur $\approx 10-100$ MHz) :

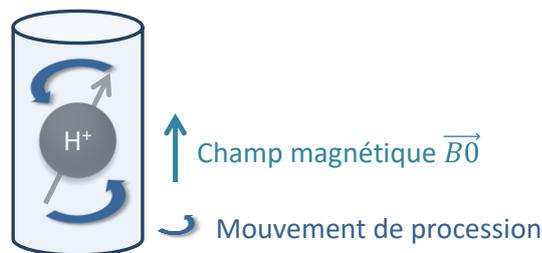


Figure 1-30: Mouvement de précession d'un atome d'hydrogène H^+ soumis à un champ magnétique \vec{B}_0 .

$$\nu_0 = \frac{\gamma}{2\pi} B_0$$

Équation 14
Fréquence de
Larmor

Avec : ν_0 : Fréquence du mouvement de précession
 γ : Rapport gyromagnétique (constante physique)
 B_0 : Intensité du champ magnétique \vec{B}_0 .

1.3 Évaluation hémodynamique et non-invasive par IRM

Cette fréquence (appelée fréquence de Larmor) est la fréquence de résonance du système. Ainsi, pour écarter le champ magnétique \vec{M} créé par l'ensemble des spins parallèles, il faut transmettre une onde radio fréquence (RF) de fréquence ν_0 et d'angle α . Les spins mettront ensuite un temps θ à revenir à leur état initial, on parle alors de temps de relaxation.

Ces temps de relaxation sont variables d'un tissu à l'autre. Ainsi, dans une image pondérée en T1, la graisse apparaît plus claire que l'eau alors que dans une image pondérée en T2, l'eau apparaît plus claire que la graisse.

On obtient alors des images dans l'espace fréquentiel (ou espace K). Il faut donc appliquer la transformée de Fourier inverse F^{-1} pour revenir dans l'espace spatial de l'image (Figure 1-30).

Soit Y, l'image dans le domaine de Fourier de dimension $m \times n$ et X l'image de même dimension, on a alors :

$$X_{p,q} = \frac{1}{m \times n} \sum_{j=1}^m \sum_{k=1}^n e^{2\pi i/(j-1)(p-1)} e^{2\pi i/(k-1)(q-1)} Y_{j,k}$$

Équation 15 2D
Transformée inverse de
Fourier discrète

Avec : m, n : Dimensions de l'image

La résolution de cette image est directement liée au nombre de points encodés en fréquences dans le champ de vue (field of view - FOV).

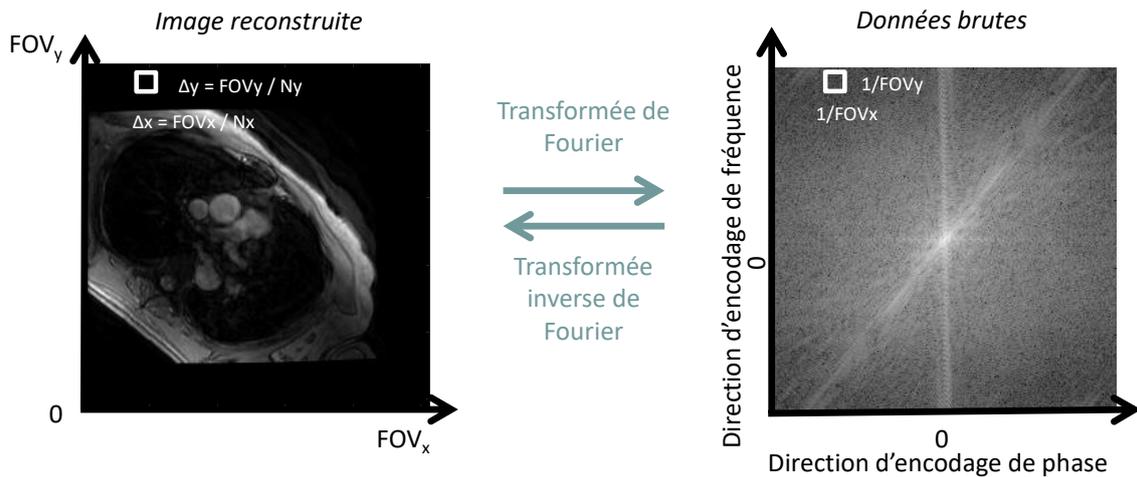


Figure 1-31 Transformation de Fourier et obtention du champ de vue (FOV) image. $(\Delta x, \Delta y)$: résolution spatiale. Les données brutes sont représentées en valeur logarithmique.

1.3.A.b IRM cardiovasculaire

Dans le cas de l'IRM cardiaque, les séquences sont souvent synchronisées à l'électrocardiogramme (ECG) pour prendre en compte l'effet du battement cardiaque et éviter les artefacts. Cette synchronisation peut être **prospective**, c'est-à-dire qu'on acquiert les images à un moment spécifique du cycle cardiaque ou alors **rétrospective**, c'est-à-dire que l'acquisition se fait en continu et que les images sont organisées à posteriori, ce qui permet une acquisition plus rapide.

En IRM cardiovasculaire, on utilise principalement deux séquences (*Figure 1-32*) :

- Les séquences d'**écho de gradient** : le sang est alors à l'origine d'un signal intense (on parle de séquence « sang blanc »). Elles permettent de réaliser des images fonctionnelles utiles aux mesures des volumes, masse, épaisseur myocardique et fraction d'éjection.
- Les séquences d'**écho de spin** : la graisse est alors à l'origine d'un signal intense. Elles permettent de réaliser des séquences dites anatomiques ou morphologiques. La saturation du sang peut être renforcée par une technique appelée « sang noir » (ou « black blood ») grâce à des impulsions d'inversion/récupération.

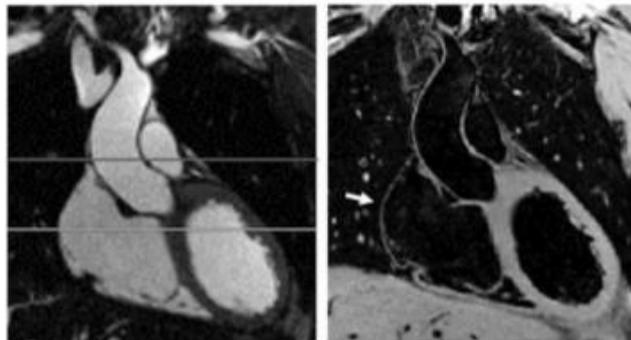


Figure 1-32 Coupe du ventricule gauche en « sang blanc » (à gauche) et « sang noir » (à droite).

1.3.A.c Imagerie de flux sanguin en deux dimensions

Du fait des modifications de phases que l'on observe uniquement dans les protons en mouvement (donc dans le sang circulant ou les tissus mobiles), on peut différencier le sang circulant des tissus stationnaires en analysant les modifications de phase proportionnelles à la vitesse de circulation sanguine. C'est cette propriété, utilisée pour la première fois en 1986 (Naylor, Firmin, and Longmore 1986) qui permet d'imager le flux sanguin. On parle d'IRM de vélocimétrie ou d'IRM 2D+t.

1.3 Évaluation hémodynamique et non-invasive par IRM

Le déphasage d'un proton soumis à un champ magnétique constant est proportionnel à son amplitude, à la durée d'application du gradient et à la position du proton le long du gradient. Pour contourner les problèmes de différences de phases induites par le gradient, un deuxième gradient opposé est appliqué (*Figure 1-33*).

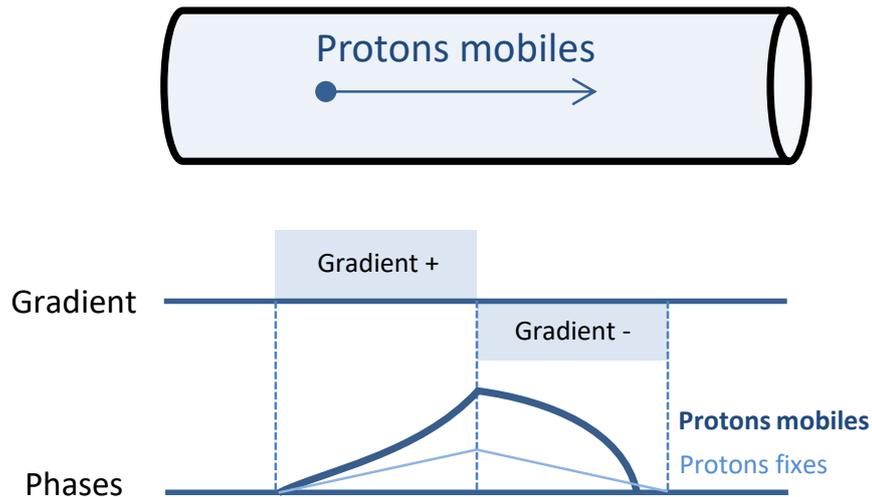


Figure 1-33 Modification de phase des spins mobiles (gras) et fixes le long du gradient.

Figure réalisée à partir de (Vignaux 2011).

1.3.B. Imagerie de flux 3D+t (flux 4D)

Lorsqu'on généralise cela à un volume, on parle d'IRM de flux 4D ou d'IRM de vélocimétrie 3D+t qui permet de mesurer la vitesse du flux sanguin dans les trois directions de l'espace et au cours du temps (Azarine et al. 2019; Dyverfeldt et al. 2015; Markl, Frydrychowicz, et al. 2012:44). C'est cette technique d'imagerie qui fera l'objet de cette thèse (*Figure 1-34*).

1.3 Évaluation hémodynamique et non-invasive par IRM

Ainsi, dans cette section, seront présentées brièvement la technique d'acquisition et les corrections nécessaires ainsi que les techniques de visualisations (streamline, pathline).

Les techniques de segmentation, les paramètres quantitatifs et les études statistiques seront plus amplement présentées dans le *Chapitre 2 Matériels et Méthodes* de cette thèse.

Étapes de réalisation d'une étude réalisée à partir de données 3D+t

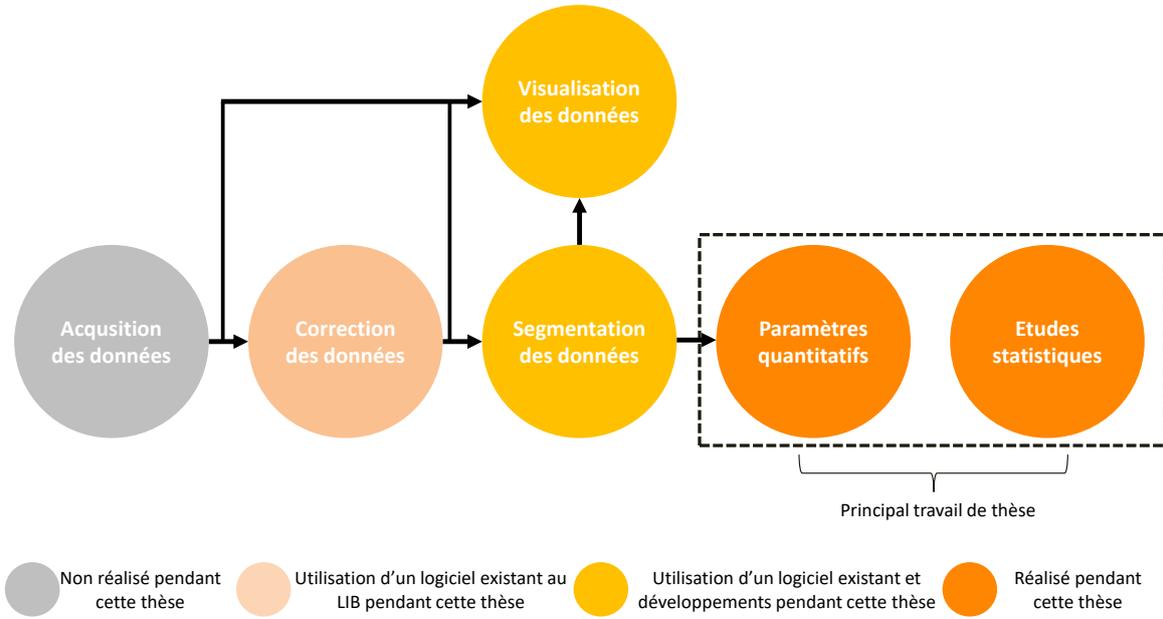


Figure 1-34 Pipeline de traitement des images d'IRM de flux 4D et les différentes parties traitées ou mises au point durant cette thèse. LIB : Laboratoire d'Imagerie Biomédicale.

1.3.B.a Acquisition des images d'IRM de flux 4D

L'IRM de flux 4D combine une couverture 3D de l'anatomie, avec un encodage des vitesses du flux sanguin dans les trois directions de l'espace et ce pendant l'intégralité du cycle cardiaque (Dyverfeldt et al. 2015; Kozerke et al. 2001; Lotz et al. 2002; Markl, Frydrychowicz, et al. 2012). L'acquisition de ces données volumétriques est particulièrement chronophage puisqu'elle peut durer jusqu'à 20 minutes.

Toutefois, les récentes avancées (avec notamment des modifications des stratégies de remplissage de l'espace K évoqué précédemment ainsi que l'application de facteurs d'accélération) permettent expérimentalement de réaliser ces acquisitions en moins de 2 minutes (Cheng et al. 2016; Dyvorne et al. 2015; Lustig, Donoho, and Pauly 2007). Une reconstruction des images acquises sur plusieurs cycles cardiaques et respiratoires, pendant une respiration libre est requise pour cette séquence.

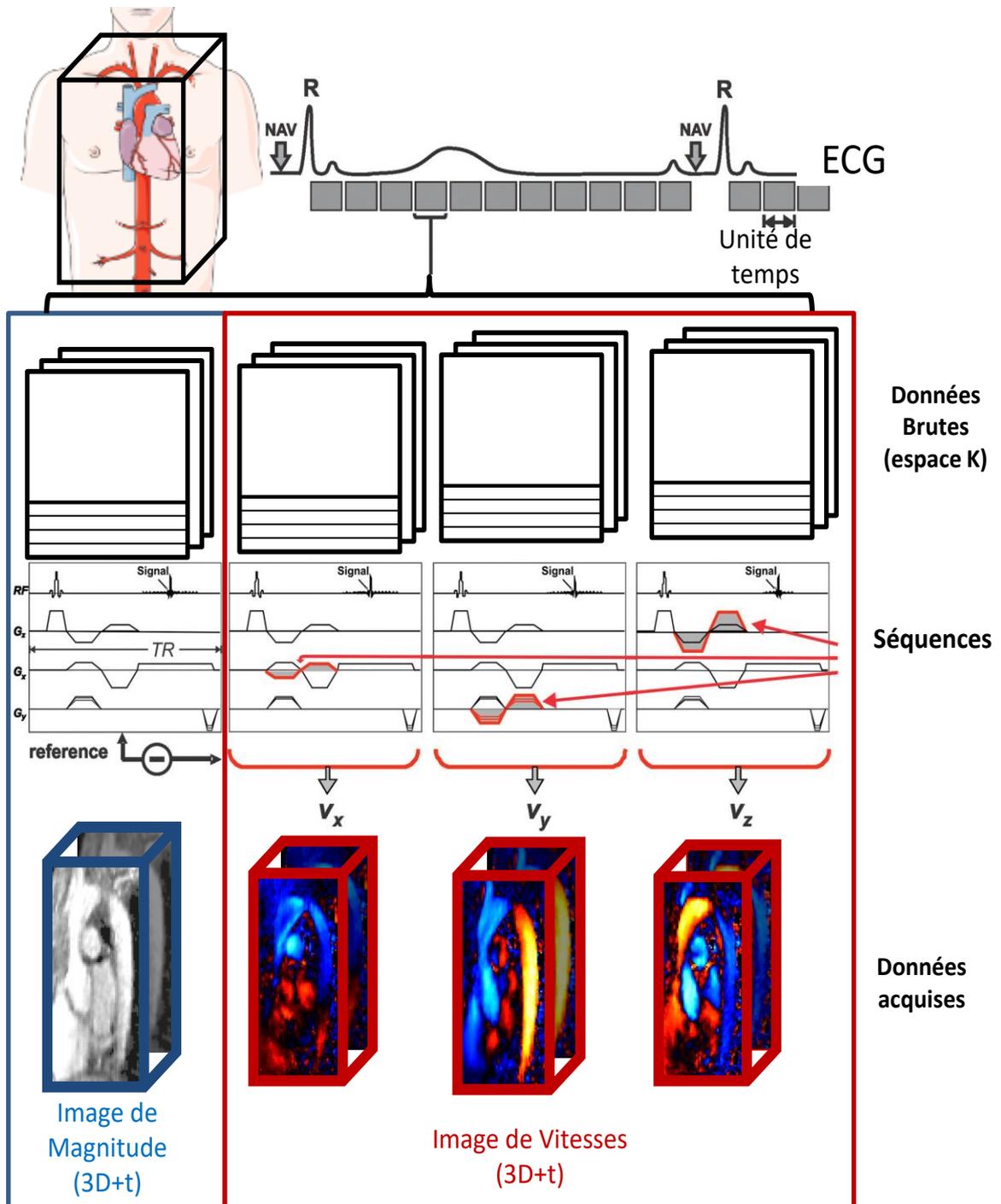


Figure 1-35 Illustration d'une séquence d'IRM de flux 4D et des données acquises. Image adaptée de (Markl, Frydrychowicz, et al. 2012).

1.3 Évaluation hémodynamique et non-invasive par IRM

Les séquences sont réalisées en écho de gradient avec un temps d'excitation (TE) et un temps de répétition (TR) courts. Le choix du temps de répétition joue un rôle central dans la résolution temporelle des images :

$$\Delta t = 2 \times TR \times VPS$$

Δt : Résolution temporelle

Équation 16

Avec :

TR : Temps de répétition

Résolution temporelle

VPS : Nombre de vues par segment

La séquence comporte alors quatre acquisitions (*Figure 1-35*) : l'acquisition de référence (module) et trois acquisitions qui correspondent aux vitesses encodées selon chacune des trois directions de l'espace (Bernstein, Shimakawa, and Pelc 1992; Johnson and Markl 2010; Pelc et al. 1991). À chaque cycle cardiaque (*i.e.* chaque battement de cœur) un sous-échantillon de données (Nseg) est acquis pour chacune des acquisitions.

Ce sous-ensemble est de taille N_y (selon la phase K_y) \times N_z (selon les coupes K_z). Ce processus est répété N_{cycles} fois déterminé par l'équation suivante (Markl, Frydrychowicz, et al. 2012) :

$$N_{cycles} = \frac{N_x \times N_y}{N_{seg}}$$

Équation 17

**Nombre de cycles
d'acquisition nécessaires**

L'un des paramètres critiques de la séquence est la vitesse d'encodage (V_{enc}) qui définit l'intervalle de vitesse $[-V_{enc} ; +V_{enc}]$ mesuré. Une V_{enc} trop faible entraînera un repliement de la phase des hautes vitesses et une V_{enc} trop haute entraînera plus de bruits sur les basses vitesses. En effet, le rapport signal sur bruit et la vitesse d'encodage sont reliés par la relation suivante (Andersen and Kirsch 1996) :

$$\sigma_v = \frac{\sqrt{2} \times V_{enc}}{RSB}$$

Équation 18

σ_v : Bruit des vitesses

Lien entre V_{enc} et bruit

Avec :

RSB : Rapport signal sur bruit

V_{enc} : Vitesse d'encodage

En imagerie cardiovasculaire et en flux IRM 4D, V_{enc} est généralement comprise entre 150 cm.s^{-1} (imagerie du cœur) et 250 cm.s^{-1} (imagerie de l'aorte). Ce choix délicat de

1.3 Évaluation hémodynamique et non-invasive par IRM

la Venc demande de connaître à posteriori les valeurs de flux attendues dans l'ensemble du système cardiovasculaire que l'on souhaite imager. Ainsi, si l'on souhaite imager l'aorte d'un patient que l'on sait bicuspide ou avec une coarctation aortique, il est préférable d'avoir une Venc plus élevée que si l'on souhaite imager un sujet sain.

Le *Tableau 3* fournit les recommandations pour les principaux paramètres d'acquisition d'après (Dyverfeldt et al. 2015).

Tableau 3 Table récapitulative des principaux paramètres d'acquisition. Tableau traduit de (Dyverfeldt et al. 2015)

	Valeur optimale	Importance	Facteur limitant	Valeur consensus
Champ de vue	Couvrir la région d'intérêt	RSB, couverture	Temps d'acquisition, imperfection du système	Couvrir la région d'intérêt
Résolution spatiale	Maximum (>6 voxels autour du diamètre d'intérêt, isotrope)	Précision	Temps d'acquisition, RSB	<2.5×2.5×2.5 mm ³ pour l'aorte ou l'artère pulmonaire <3.0×3.0×3.0 mm ³ pour le cœur
Résolution temporelle	Maximum	Précision	Temps d'acquisition	<40ms
Synchronisation ECG	Rétrospective	Précision	Complexité de la reconstruction	Si possible rétrospective sinon prospective

RSB : Signal sur bruit, ECG : électrocardiogramme.

En résumé, l'acquisition IRM 3D+t, dont le post-traitement fait l'objet de cette thèse, présente l'avantage d'offrir des données volumétriques et assez bien résolues dans le temps. Ces données permettent contrairement aux données 2D+t de positionner à posteriori des plans tenant compte de l'orientation du jet et donc de réaliser des études rétrospectives. De plus, le volume 3D peut être plus facilement standardisé que le positionnement de la coupe 2D qui requiert plus d'expérience. Toutefois, il existe pour le moment peu d'outils de post-traitement de ces données complexes et volumineuses. Enfin, il faut noter que pour se limiter à un temps d'acquisition raisonnable, les résolutions temporelles et spatiales des études de flux 4D sont de qualité moindre que celles obtenues en 2D+t.

1.3.B.b Corrections des données IRM de flux 4D

Plusieurs post-traitements et/ou corrections sont fortement recommandés avant de commencer à analyser les données (Dyverfeldt et al. 2015). À noter, que ces corrections ont été implémentées sous Matlab par *Kevin Bouaou* pour le Laboratoire d'Imagerie Biomédicale avant le début de cette thèse et ont donc été directement utilisées. Du fait de la faible qualité des images, quelques filtrages ou petites automatisations ont toutefois été ajoutés, pour améliorer et accélérer les diverses étapes du post-traitement.

(1) Corrections des courants de Foucault

Les courants de Foucault (ou Eddy currents) sont des courants électriques dus à une variation d'un champ magnétique traversant un milieu, ce qui est le cas lors de l'acquisition d'images IRM. Ceci est à l'origine de courants, causant des décalages de phase sur les images IRM de vélocimétrie (*Figure 1-36*), de sorte que la vitesse dans les tissus statiques n'est pas nulle comme elle devrait l'être. L'algorithme utilisé pour supprimer ces erreurs (Lankhaar et al. 2005; Walker et al. 1993) repose sur le calcul de l'écart-type dans le temps des images de vitesses afin d'identifier les zones statiques et donc à faibles variations de vitesse.

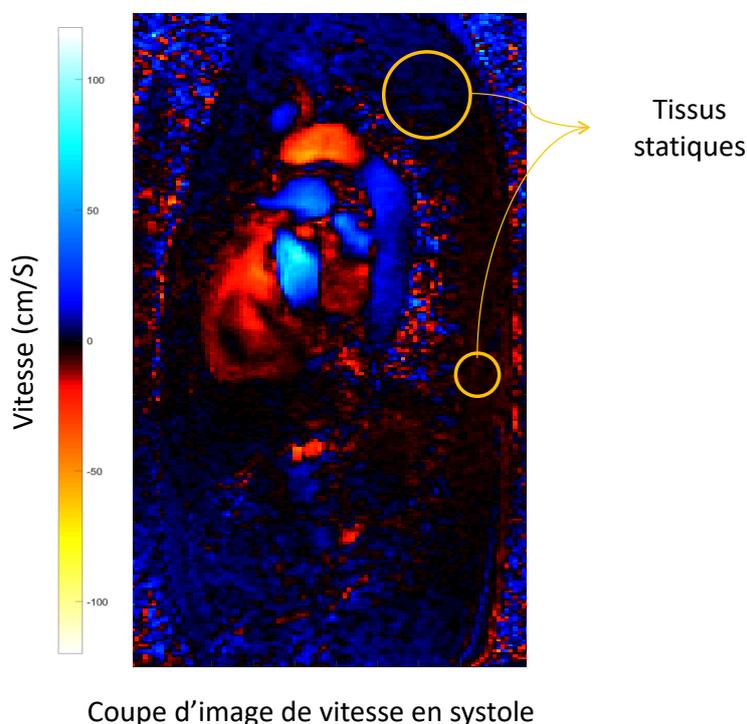


Figure 1-36 Illustration du déphasage créé par les courants de Foucault.

1.3 Évaluation hémodynamique et non-invasive par IRM

Une fois identifiées, les zones statiques sont modélisées par une surface plane et cette surface est par la suite soustraite à l'image de vitesses acquise pour éliminer en tout point de l'image les décalages de phase (*Figure 1-37*).

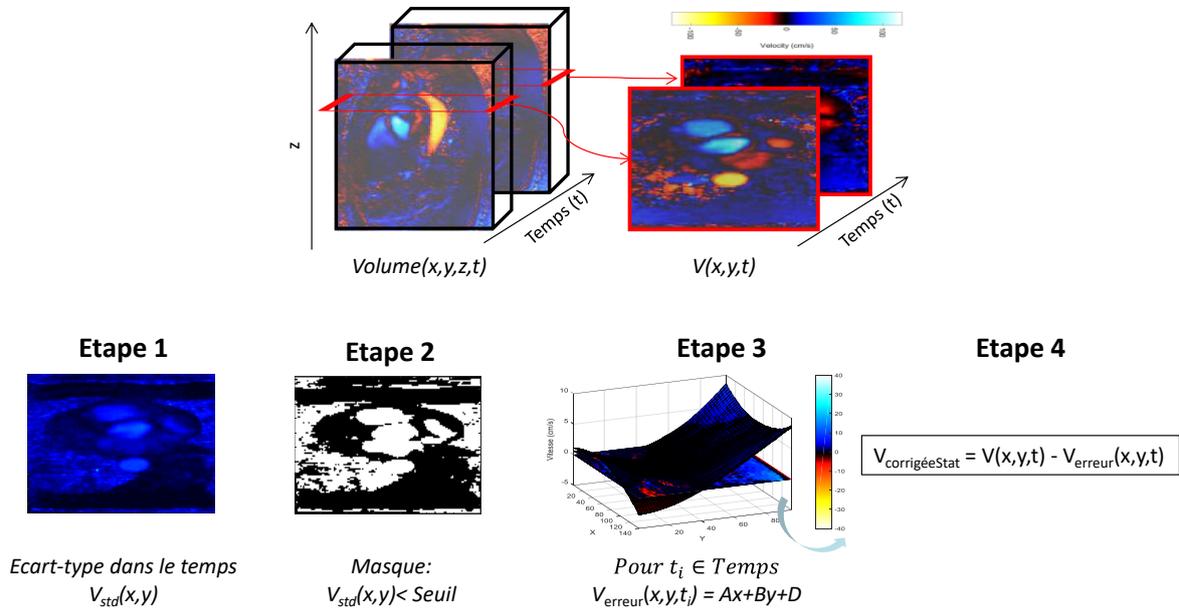


Figure 1-37 Algorithme de correction des décalages de phases liées aux courants de Foucault.

(2) Correction du repliement de phase

Comme expliqué précédemment, le choix de la vitesse d'encodage (V_{enc}) détermine l'intervalle de vitesse mesurée $[-V_{enc}; +V_{enc}]$. Les vitesses hors de cet intervalle sont enregistrées modulo $-V_{enc}$, on parle alors de repliement de la phase ou du spectre (aliasing).

Ces zones de repliement de phase sont reconnaissables à l'œil nu. En effet, des zones de vitesses négatives apparaissent au milieu de vitesses positives, ou réciproquement (*Figure 1-38*). L'algorithme (Dyverfeldt et al. 2015; Xiang 1995) de correction de repliement de phase est basé sur le principe de continuité des vitesses au cours du temps, en effet bien que la vitesse varie au cours du temps en un pixel de l'image, cette variation est limitée. Comme évoqué précédemment, le choix de la V_{enc} pouvant représenter un facteur limitant, plusieurs séquences ont été proposées pour permettre l'utilisation de plusieurs V_{enc} (multi- V_{enc}) (Dyverfeldt et al. 2008; Johnson and Markl 2010; Zwart and Pipe 2013) et limiter ainsi ce phénomène de repliement de la phase ainsi que le bruit dans les images de vitesse.

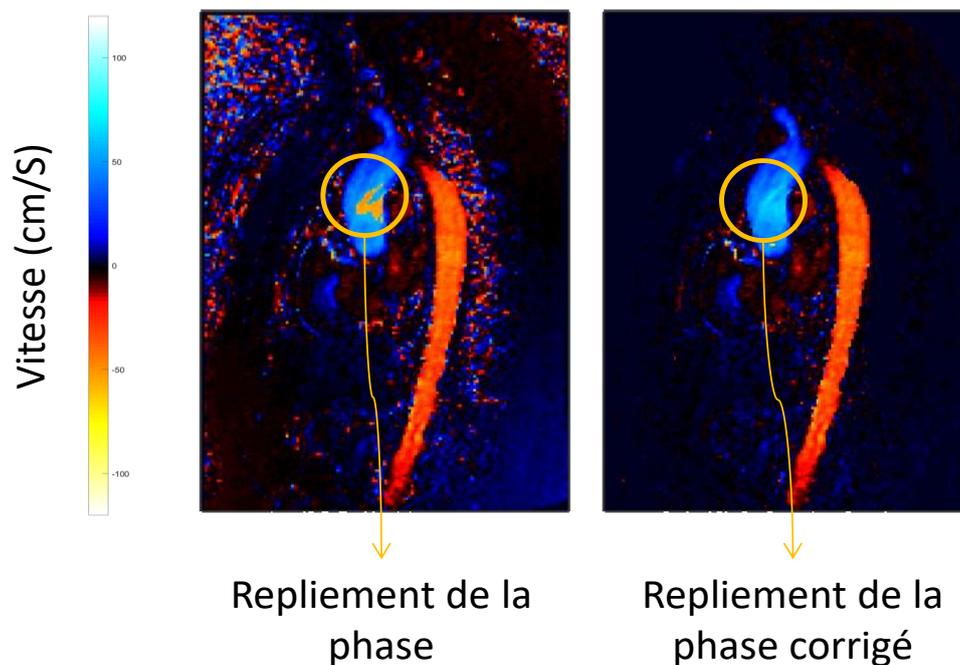


Figure 1-38 Illustration de la correction du repliement de phase (images produites par K. Bouaou, LIB).

(3) Définition du volume d'intérêt autour de l'aorte

Pour diminuer la taille (divisée par deux environ) des données manipulées dans notre implémentation, nous avons rogné les images de sorte à conserver uniquement la zone de l'image contenant l'aorte. On notera que ce volume d'intérêt est le même pour le module et les trois composantes de vitesses.

Pour permettre d'automatiser cette partie qui était jusque-là manuelle, les niveaux de gris sont analysés sur la coupe sagittale de l'image MIP (maximum intensity projection) du module anatomique afin de garder automatiquement la zone d'intérêt d'après l'algorithme suivant : une fois les deux extrema de la dérivée du profil horizontal moyen du signal identifiés, l'ensemble des données de module et de vitesse est recadré.

(4) Visualisation

Une fois les données d'IRM corrigées, elles peuvent être analysées. La première analyse consiste à visualiser les données notamment de vitesses. Pour ce type d'analyse, une segmentation basique, extraite du seuillage des données est généralement utilisée pour permettre d'isoler les structures cardiovasculaires qui ont de fortes vitesses et donc a priori les organes d'intérêt (*Figure 1-39*). En particulier, les particules peuvent être visualisées (Köhler et al. 2016, 2017) sous diverses formes géométriques (sphères, ellipsoïdes (van Pelt et al. 2011) ou encore de cônes (Köhler et al. 2013)). Il existe plusieurs méthodes de visualisation du déplacement de ces particules :

- **Trajectoire** d'une particule de sang (pathline) : c'est l'ensemble des positions $M_s(t)$ parcourues au cours du temps,
- **Ligne de courant** (streamline) : calculée pour un temps t fixe. C'est la courbe qui à cet instant fixe, est tangente en tout point du champ des vitesses.
- **Ligne d'émission** (streakline) : c'est la courbe qui décrit la position actuelle en un instant t fixe de l'ensemble des particules ayant précédemment été en ce même point à un instant $t-i$.

1.3 Évaluation hémodynamique et non-invasive par IRM

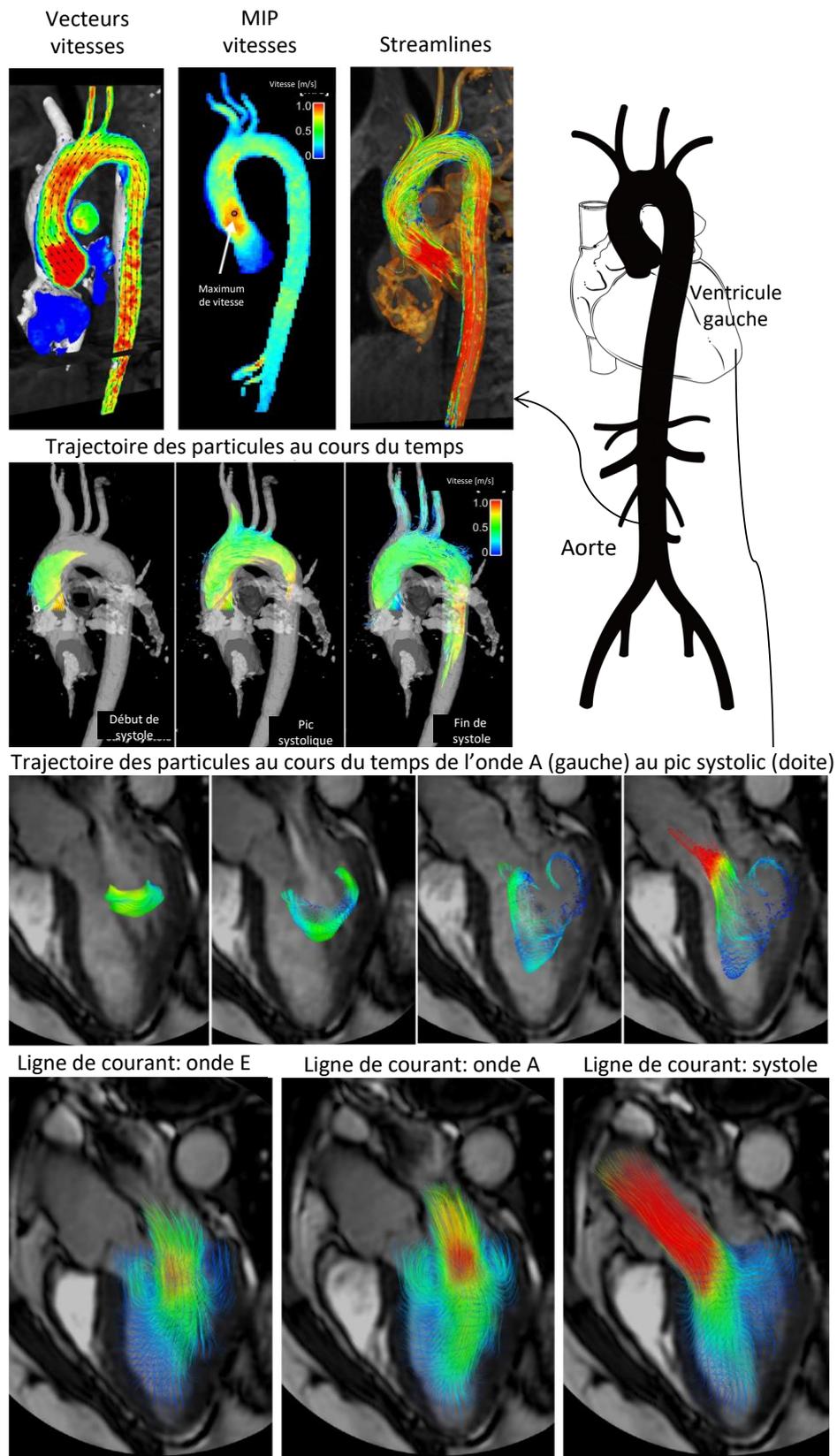


Figure 1-39 Exemples de visualisation des données d'IRM de flux 4D dans l'aorte et le ventricule gauche. Image composée à partir d'images extraites de (Dyverfeldt et al. 2015) et de Servier médical Art.

1.3.B.c Indices d'IRM 4D quantitatifs de l'atteinte aortique et ventriculaire

Dans cette partie, nous allons synthétiser le rôle de l'IRM de vélocimétrie dans la quantification des altérations aortiques et ventriculaires présentées précédemment. Ne seront présentés que des résultats obtenus sur des images acquises sur des sujets sains, des patients ou sur des dispositifs expérimentaux (fantôme...) permettant de mesurer la VOP. Toutefois, on notera que de nombreuses études ont également porté sur la simulation des flux avec des modèles numériques.

Pour rappel, la VOP est utilisée comme un marqueur de rigidité et peut être définie comme le rapport entre la distance séparant deux sites de mesure d'onde et le delta temporel requis par une onde de pression ou de débit pour se propager entre les deux sites de mesure. La méthode de référence pour la mesure de la VOP est la tonométrie d'aplanation. Comme présenté précédemment, cette méthode introduit des approximations sur la distance. Pour se libérer de cette approximation anatomique, l'IRM de flux 2D qui a l'avantage d'être bien résolue dans le temps a également été utilisée. En effet, grâce à une couverture multi-coupes, elle permet une mesure plus précise de l'anatomie et surtout une mesure plus localisée de la VOP. Cette méthode a ensuite été généralisée en 4D.

Le *Tableau 4* regroupe les principaux articles calculant la VOP en IRM de vélocimétrie 2D et 4D. La liste ne se veut pas exhaustive, mais reprend l'ensemble des diverses approches et variantes méthodologiques.

Tableau 4 État de l'art du calcul de la VOP en imagerie de flux

Article	Méthode	Population	Commentaire
(Mohiaddin, Firmin, and Longmore 1993)	2D+t IRM	20 sujets en bonne santé	Corrélation avec âge (0.89) et la compliance aortique. Comparaison 10-19 vs 50-59 ans
(Urchuk and Plewes 1995)	2D+t IRM	Fantôme avec simulateur de flux pulsatile	Vérification du lien entre VOP et compliance sur un fantôme
(Bolster et al. 1998)	2D+t IRM Cathéter	Tube en latex	Comparaison Tube – cathéter et calcul de l'erreur que l'on commet sur la VOP
(Lehmann 1999)			Les artères malades sont plus rigides. « Le jour viendra où, outre le dépistage biochimique, les patients pourront également subir des contrôles biophysiques non invasifs réguliers de leur santé vasculaire »
(Vulliémoz, Stergiopoulos, and Meuli 2002)	2D+t IRM	13 sujets jeunes	La VOP peut être calculée à partir du débit et de l'aire
(Yu et al. 2006)	1 plan sagittal IRM	17 patients (jeunes vs âgés)	Utilisation de plan de vitesse dans l'aorte descendante
(Grotenhuis et al. 2009)	2D+t IRM	28 patients	Comparaison VOP 2D et VOP

1.3 Évaluation hémodynamique et non-invasive par IRM

	Cathéter		invasive. Validation in vivo de la VOP
(Hickson et al. 2010)	2D+t IRM	162 sujets : 18-77 ans	Comparaison Ciné CF VOP Comparaison de la rigidité régionale et de la géométrie aortique
(Markl et al. 2010)	IRM de flux 4D	12 sujets jeunes en bonne santé vs 25 patients avec de l'athérosclérose	Comparaison entre sujets sains et patients avec des plans espacés de 200 mm
(Dogui, Kachenoura, et al. 2011)	2D+t IRM	46 sujets en bonne santé	Relation avec Bramwell-Hill
(Taviani et al. 2011)	1 Plan sagittal IRM	56 sujets en bonne santé	Comparaison VOP régionale – Comparaison 20-40/40-60/60-80 ans. L'augmentation de la VOP est plus marquée dans l'AD proximale
(Markl, Wallis, et al. 2012)	IRM de flux 4D	12 sujets jeunes en bonne santé + 86 patients avec des plaques d'athérosclérose	Faible corrélation avec l'âge mais bonne différenciation avec les malades
(Wentland et al. 2013)	IRM de flux 4D	18 sujets 22-60	Comparaison 4D et 2D Comparaison TT
(Spottiswoode et al. 2013)	IRM de flux 4D	6 sujets	Possibilité d'extraire rapidement et automatiquement la VOP
(Dyverfeldt, Ebbers, and Länne 2014)	IRM de flux 4D	8 sujets jeunes vs 8 sujets âgés	Comparaison VOP régionale + Comparaison TT + Comparaison aux valeurs de la littérature avec résolution temporelle
(Nethononda et al. 2015)	2D+t IRM	777 sujets	Comparaison homme/femme Distensibilité + VOP + âge
(Parikh et al. 2016)	2D+t IRM	80 volontaires en bonne santé	Comparaison avec l'âge
(Harloff et al. 2018)	IRM de flux 4D	126 sujets	Calcul de la VOP 4D Augmentation avec l'âge et comparaison homme/femme
(Shahzad et al. 2019)	IRM de flux 4D	212 sujets	Calcul de la VOP 4D sur une large population

Ainsi, de manière similaire à la tonométrie, l'IRM de vélocimétrie permet d'utiliser les courbes de débit dans deux sites de mesures aortiques pour estimer un temps de transit (temps mis par l'onde de débit pour se propager d'un site à l'autre) qui est par la suite combiné à la distance entre les deux sites le long de l'artère pour en déduire une VOP.

Les études d'IRM ont essentiellement ciblé l'aorte thoracique pour estimer une VOP centrale. Les méthodes de VOP initialement proposées en IRM de vélocimétrie 2D ont été par la suite adaptées aux données volumétriques de vélocimétrie 4D. Comme la comparaison de méthodes pour l'estimation de la VOP en flux 4D est au cœur de ma thèse, je reviendrai sur les différentes variantes méthodologiques proposées en 2D et/ou en 4D dans le Chapitre 2. En préambule, une justification des choix méthodologiques considérés pour s'adapter au mieux

1.3 Évaluation hémodynamique et non-invasive par IRM

aux données de flux 4D (basse résolution temporelle, basses vitesses bruitées, problématique de segmentation) sera donnée.

Enfin, les progrès de l'IRM de flux 4D en recherche ont mené à la possibilité de mesurer lors d'un unique examen un ensemble de paramètres quantitatifs :

- Cartographie de **pressions** aortiques de manière non-invasive (*Figure 1-40*) combinant les images de vélocimétrie 4D et les équations de Navier et Stokes (Bouaou et al. 2019).
- **Wall shear stress** (ou contrainte de cisaillement en Pa, noté WSS) correspondant à la force tangentielle exercée par le flux sanguin contre la paroi aortique (*Figure 1-40*). Il est approximé en flux 4D par dérivée spatiale du champ de vitesse au voisinage de la paroi (Callaghan and Grieve 2018; Potters et al. 2015). Il s'agit d'un indicateur potentiel de l'altération de la paroi artérielle.
- **Vorticité** ou tourbillon qui désigne une zone hémodynamique où le fluide est en rotation autour d'un axe (*Figure 1-40*). La plupart des méthodes de flux 4D reviennent à se remettre dans un contexte 2D+t en segmentant l'aorte puis en la subdivisant par plans. Plusieurs paramètres ont été décrits pour caractériser les vortex ; leur intensité, leur longueur, leur largeur et leur durée temporelle. Ces paramètres peuvent être estimés dans le cœur ou dans l'aorte.
- L'**excentricité** est un paramètre calculé en 2D+t et en 4D (ramené à du 2D+t) après segmentation (Sigovan et al. 2011). On parle également de déplacement du jet ou « flow displacement ». Il est égal à la distance entre le centre de la zone d'intérêt et le vecteur maximal de flux normalisé par le diamètre (*Figure 1-40*).
- L'**angulation** qui représente l'angle formé avec la ligne centrale de l'aorte (définis géométriquement) et le vecteur de vitesse maximale (*Figure 1-40*).
- L'**énergie** principalement évaluée grâce à l'énergie cinétique turbulente (Dyverfeldt et al. 2006) et l'énergie cinétique (Carlsson et al. 2012). Elle permet d'estimer les pertes d'énergie ou de pression liées aux turbulences du flux.

1.4 Objectifs de la thèse et organisation du manuscrit

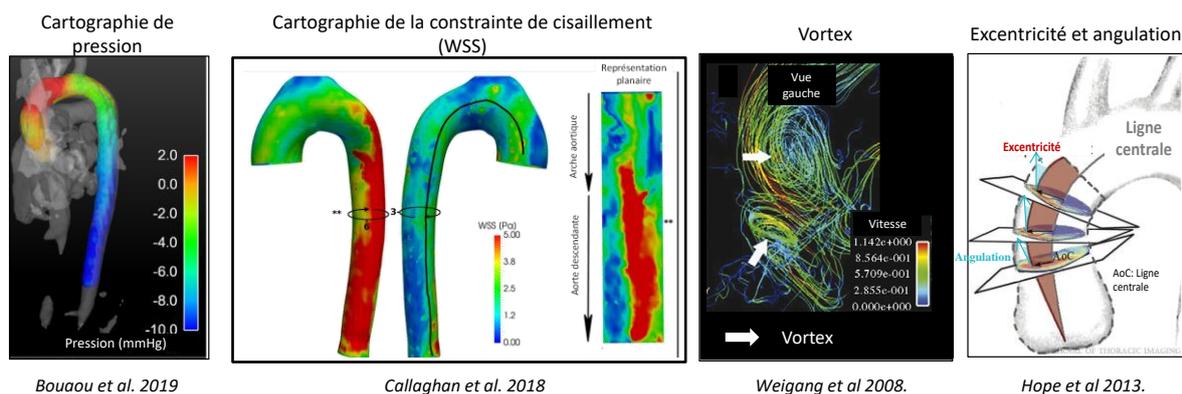


Figure 1-40 Indices quantitatifs calculés à partir de l'imagerie de flux 4D.

1.4 Objectifs de la thèse et organisation du manuscrit

L'objectif de cette thèse se concentre principalement autour du développement le plus automatisé possible de biomarqueurs en IRM de flux 4D, pour trois problématiques cliniques. Pour chacune de ces trois problématiques, les biomarqueurs retenus sont récapitulés dans le Tableau 5.

Tableau 5 Problématiques cliniques et indices quantitatifs ciblés dans cette thèse

Indices	Problématique clinique		
	Rigidité artérielle	Caractérisation des patients anévrismaux	Caractérisation de la fonction diastolique du ventricule gauche
VOP	✓	✓	
Angulation		✓	
Excentricité		✓	
Indices de flux		✓	
E/A			✓

VOP : Vitesse d'onde de pouls, E/A : rapport des pics de la courbe de débit transmitral.

Ainsi, les biomarqueurs retenus dans cette thèse ont été ceux qui pouvaient être calculés à partir de l'IRM de vélocimétrie 2D+t ainsi qu'en 4D afin d'évaluer l'apport de l'IRM de flux 4D dans les trois problématiques cliniques concernées.

Le *Tableau 6* présente les étapes générales qui ont été nécessaires à la réalisation des objectifs de la thèse. Sont surlignées en gras et bleutées, les parties qui ont été développées ou adaptées dans le cadre de cette thèse. Les autres étapes étaient déjà préexistantes, elles sont donc en noir quand j'ai dû manipuler les logiciels mis au point au LIB par d'autres personnes. Les parties n'ayant pas fait l'objet d'un travail personnel sont grisées et en italiques.

À noter que dans la partie Résultats, les paramètres sont comparés avec des données physiologiques, des paramètres d'IRM 2D+t ou la distensibilité qui ont été mesurés par les équipes d'imagerie cardiovasculaire de l'Hôpital Européen Georges Pompidou et qui ne font donc pas l'objet d'un travail personnel.

Ainsi, dans le prochain chapitre intitulé **Matériels et Méthodes** seront présentés :

- Les paramètres d'acquisition d'IRM de flux 4D.
- Les techniques de segmentations utilisées pour les trois études.
- L'implémentation de la VOP et la vitesse de propagation dans le ventricule gauche.
- L'adaptions des calculs de débits rétrogrades du 2D+t.
- Le calcul des paramètres de la fonction diastolique du ventricule gauche.

Des résultats intermédiaires sur des données simulées ou des images seront également présentés pour vérifier la qualité des implémentations, dans leurs étapes intermédiaires.

Dans la partie **Résultats et Discussion**, on retrouvera une présentation des populations sur lesquelles nos méthodes ont été appliquées, des résultats majeurs ainsi qu'une discussion notamment sur l'apport clinique et méthodologique de ces résultats et les limitations des études. Enfin, la partie **Conclusions et Perspectives** conclura sur les contributions de cette thèse et sur la suite des travaux qui pourront être envisagés.

Tableau 6 Organisation de la thèse et apports personnels

Problématiques cliniques	Étapes des études
Étude de la rigidité aortique	1) <i>Acquisition</i> 2) Prétraitement des données 3) Segmentation et extraction des courbes de débit ou vitesse moyenne 4) VOP en IRM de flux 4D 5) Analyse des résultats sur une population de sujets sains 6) Analyse des résultats sur une population avec un infarctus du myocarde
Étude de la dilatation aortique	1) <i>Acquisition</i> 2) Prétraitement des données 3) Segmentation et extraction des courbes 4) VOP en IRM de flux 4D 5) Paramètres d'organisation du débit en IRM de flux 4D 6) Analyse des résultats de rigidité chez des patients anévrysmaux tricuspides ou bicuspidés 7) Analyse des résultats de désorganisation de flux chez des patients anévrysmaux tricuspides
Étude de la fonction diastolique	1) <i>Acquisition</i> 2) Prétraitement des données 3) Segmentation et extraction des courbes 4) Vitesse de propagation dans le VG en IRM de flux 4D 5) Flux transmitral en IRM de flux 4D 6) Analyse des résultats sur une population saine

VOP : vitesse d'onde de pouls, IRM : imagerie par résonance magnétique, *Gris* : parties n'ayant pas fait l'objet d'un travail personnel, Noir : parties pour lesquelles des logiciels existant ont été utilisés, Bleu : parties ayant fait l'objet de développement et de travail personnel.

Chapitre 2.

Matériel et Méthodes

2.1 Introduction

L'organisation de cette thèse et de cette sous-partie est illustrée dans la *Figure 2-1*. Dans ce chapitre, les axes suivants seront exposés :

1) Le premier pour lequel aucun développement méthodologique n'a été réalisé pendant cette thèse, concerne **l'acquisition des données** de patients et le recueil des données cliniques, étape essentielle pour permettre par la suite la mise au point de biomarqueurs quantitatifs et leur validation sur des données de patients,

2) La **correction des données IRM** et la segmentation de l'aorte sur ces images,

3) L'**extraction des données de flux** dans le but de calculer des biomarqueurs 4D développés au cours de cette thèse. On notera que les traitements effectués dans l'aorte et le cœur seront présentés dans deux parties distinctes compte tenu des différences physiopathologiques entre les deux organes,

4) **Analyses statistiques** afin de pouvoir valider les paramètres hémodynamiques et mesurer leur apport.

Les résultats de ces analyses sont exposés dans le *Chapitre 3*.

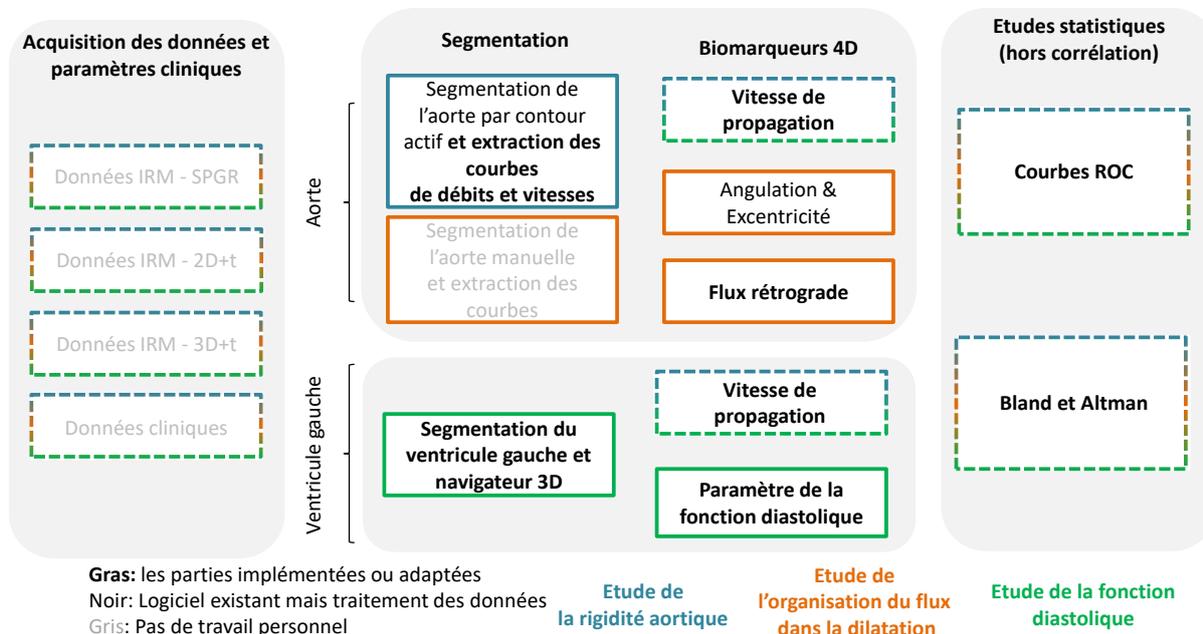


Figure 2-1 Organisation de la thèse.

2.2 Acquisition et données cliniques

Dans cette sous-partie, sont présentés les divers paramètres d'acquisition et les logiciels utilisés pour les acquisitions et les données cliniques. L'ensemble des données cliniques (âge, poids, taille, indice de masse corporelle (IMC), pressions artérielles) proviennent de données anonymisées recueillies par les médecins au moment de l'inclusion des patients/sujets sains.

2.2.A. Protocole d'acquisition

Les données des patients utilisées pour la validation des biomarqueurs d'IRM de flux 4D mis au point dans cette thèse sont issues de divers protocoles. Les données ont toutes été anonymisées et les sujets ont tous fourni leur accord pour participer à ces différents protocoles de recherche.

- Dans le cas des **sujets contrôles**, ils proviennent de l'étude ELASTO-CARDIO dont l'investigateur principal de l'HEGP est le Pr Emmanuel MESSAS. À noter qu'ils ont été initialement recrutés pour un objectif autre que celui de cette thèse, qui était de démontrer l'intérêt de l'évaluation de la rigidité myocardique chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque diastolique isolée. Notre étude de flux 4D est en conséquence une étude annexe à ce protocole.
- Les patients avec une **atteinte coronarienne** proviennent du protocole FLOWER-MI dont l'objectif était de montrer l'apport de la mesure de la réserve coronaire pour guider la revascularisation coronaire percutanée chez les patients pluri-tronculaires pris en charge pour un syndrome coronarien. L'investigateur principal est le Pr Etienne PUYMIRAT qui exerce à l'HEGP.
- Les patients atteints d'un **anévrisme** avec une valve tricuspide ou bicuspidie ont été inclus par l'équipe SOS aorte de l'HEGP.

2.2.B. Pressions et tonométrie

Les pressions artérielles ont été mesurées à l'aide du dispositif Sphygmocor Xcel (AtCor Medical, Australie) pendant les acquisitions d'IRM et les pressions artérielles centrales systoliques (SBP) et diastoliques (DBP) ont été enregistrées. La pression pulsée

2.2 Acquisition et données cliniques

(PP = SBP-DBP) a ensuite été calculée. Tous les sujets ont également eu un examen de tonométrie d'aplanation immédiatement après les acquisitions IRM afin de calculer la Cf-VOP, pour fournir une mesure de la vitesse d'onde de pouls artérielle indépendante de l'IRM.

2.2.C. Séquences d'IRM cardiaque

Pour obtenir des mesures anatomiques de l'aorte, un examen 3D avec une séquence d'écho de gradient en impulsions RF (SPGR) a été réalisé en utilisant les paramètres d'acquisitions donnés dans le *Tableau 7*. Ces données ont été segmentées avec le logiciel *Mimosa* présenté dans la section *Segmentation des données aortiques en IRM de flux 4D* (Dietenbeck et al. 2018).

Tableau 7 Paramètres d'acquisition des images IRM SPGR 3D

Paramètres d'acquisition	Valeurs
Angle de bascule	24 °
Résolution spatiale	0.67 mm × 0.67 mm
Épaisseur de coupe	3.2 mm
Temps d'écho	1.3 ms
Temps de répétition	3.1 ms

Les **images SSFP** ont été acquises en apnée, sur un plan perpendiculaire à l'aorte au niveau de la bifurcation de l'artère pulmonaire afin d'imager simultanément l'aorte ascendante et l'aorte descendante, ainsi que dans des vues petit-axe couvrant l'ensemble du ventricule gauche. Les paramètres d'acquisition sont récapitulés dans le *Tableau 8*.

Tableau 8 Paramètres d'acquisition des images IRM SSFP 2D+t

Paramètres d'acquisition	Valeurs
Angle de bascule	50 °
Résolution spatiale	0.74 mm × 0.74 mm
Épaisseur de coupe	8 mm
Temps d'écho	1.5 ms
Temps de répétition	3.7 ms
Vues par segment	12
Résolution temporelle réelle	34.4 à 35.2 ms

Les **données du ventricule gauche** ont été analysées à l'aide du logiciel Qmass 6 (Medis, Pays-Bas), manipulé par un expert clinique, qui a tracé de manière semi-automatique les contours endocardiques et épicaudiques sur toutes les coupes petit-axe contiguës.

Ceci a permis de calculer les volumes du VG en fin de diastole (EDV) et en fin de systole (ESV), ainsi que la masse VG (VGM). Le rapport masse sur volume du VG (VGM/EDV) a été calculé puis utilisé comme mesure du remodelage du VG (Cheng et al. 2009).

De plus, les **images SSFP** de l'aorte ont été analysées à l'aide du logiciel Artfun (U.1146 Inserm/Sorbonne Université) (Herment et al. 2010), pour segmenter la lumière de l'aorte ascendante et descendante pour toutes les phases du cycle cardiaque afin d'en extraire les aires aortiques au cours du temps ainsi que les valeurs diastoliques et systoliques.

Après calcul de la **distensibilité**, la VOP issue du modèle de Bramwell-Hill (Bramwell and A. V. Hill 1922; Dogui, Kachenoura, et al. 2011; Westenberg et al. 2012) a été calculée. Pour rappel $BH-VOP = 1/\sqrt{\rho} \times \text{distensibilité}$ où ρ est la densité du sang égale à 1060 kg.m^{-3} .

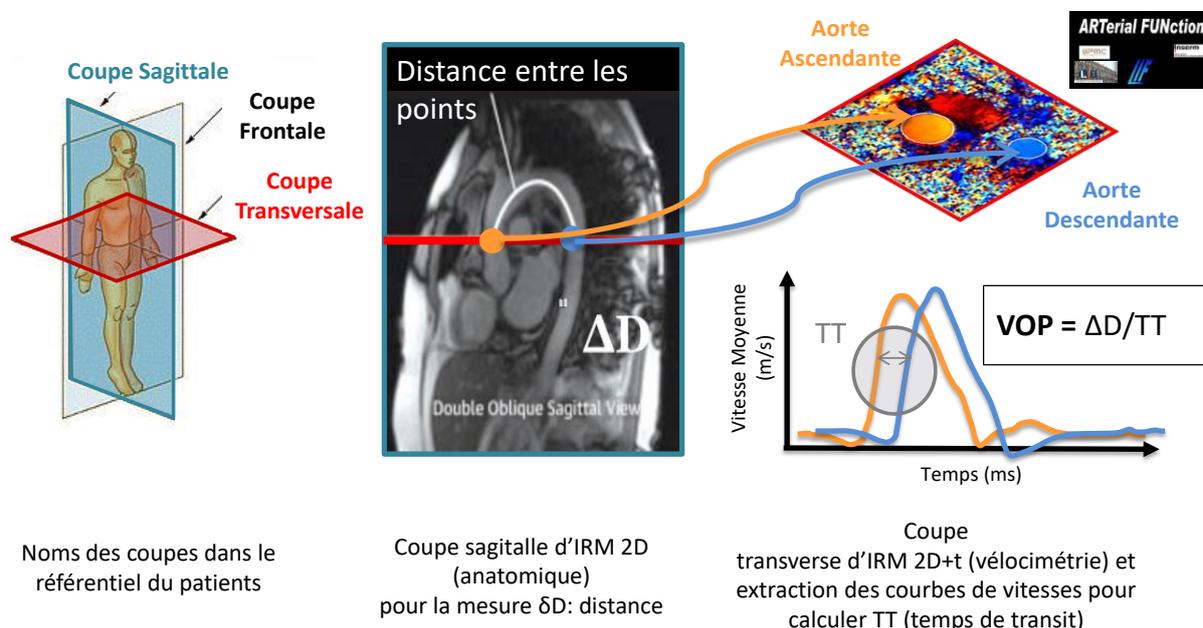


Figure 2-2 Mesure de la VOP en IRM 2D+t.

Les **VOP 2D** présentées dans cette étude sont calculées en utilisant la même méthode de segmentation sur le module des données de vélocimétrie 2D acquises au même emplacement anatomique que le SSFP 2D+t de l'aorte (*Figure 2-2*).

Les contours obtenus sont par la suite superposés aux images de vitesses afin d'en extraire les courbes de débit à partir desquelles la technique de corrélation-croisée a été appliquée pour calculer le temps de transit (TT) puis la VOP en considérant les longueurs issues des images SPGR 3D (Dogui, Redheuil, et al. 2011).

L'**acquisition IRM de flux 4D** est synchronisée rétrospectivement à l'ECG et est réalisée dans un volume sagittal oblique englobant l'aorte thoracique et le cœur. La vitesse d'encodage est la même dans les trois directions de l'espace et est égale à 250 cm.s^{-1} . Les autres paramètres d'acquisition sont résumés dans le

Tableau 9.

Tableau 9 : Paramètres d'acquisition des images d'IRM de flux 4D

Paramètres d'acquisition	Valeurs
Angle de bascule	15°
Résolution spatiale	$1 \times 1.48 \times 2.38 \text{ mm}^3$
Temps d'écho	1.7 ms
Temps de répétition	4.3 à 4.4 ms
Vues par segment	2
Résolution temporelle acquise	34.4 à 35.2 ms

Grâce à une technique de partage de vue (ou “view sharing”) les acquisitions ont pu être reconstruites en 50 phases temporelles (contrairement aux 20 phases initialement acquises). Par défaut, dans les différentes études, ce sont les images avec 50 phases qui seront utilisées sauf dans le cas spécifique de l'étude de l'effet de la résolution temporelle sur le calcul de la vitesse d'onde de pouls en IRM de flux 4D. Plus spécifiquement, les données de l'espace k sous-échantillonnées ont été reconstruites hors ligne (après l'acquisition) à l'aide d'un algorithme (L1-ESPIRiT) (Uecker et al. 2014) avec un paramètre de régularisation $\lambda = 0.2$ (Lustig and Pauly 2010; Vasanawala et al. 2010, 2011). Un facteur d'accélération de 2 dans le sens du gradient d'encodage de coupe et de 2.4 dans le sens du gradient d'encodage de phase a été utilisé.

Sauf précision contraire, une dose de 0.20 mmol/kg de gadolinium (gadobenate dimeglumine, Guerbet, France) a été injectée avant l'acquisition d'IRM 4D qui s'insérait dans un protocole d'imagerie cardiaque. En effet, l'injection de l'agent de contraste est principalement réalisée pour la cartographie T1 et la séquence de flux 4D est prescrite juste avant le T1 post-contraste. Cette injection n'est donc pas un prérequis primordial pour cette acquisition, mais permet d'optimiser les performances des images de flux 4D, notamment en augmentant le ratio signal sur bruit facilitant ainsi leur segmentation et leur analyse.

2.3 Traitement des données aortiques

2.3.A. Segmentation des données aortiques en IRM de flux 4D

Une fois acquises et corrigées pour les erreurs de phase et d'aliasing (*Corrections des données IRM de flux 4D*), les données de flux 4D sont segmentées pour pouvoir délimiter les champs de vitesses d'intérêt et en extraire des paramètres quantitatifs ou des courbes de débits ou de vitesses moyennes. Une première méthode manuelle a été développée en collaboration avec l'université de Favaloro (Buenos Aires). Cette méthode, *Lattido*, a été développée en C#. La deuxième méthode est une segmentation semi-automatique réalisée sous Matlab avec le logiciel *Mimosa* de Thomas Dietenbeck du LIB.

2.3.A.a Segmentation manuelle de l'aorte : Lattido

Le logiciel *Lattido* a été utilisé pour importer et visualiser des images de flux 4D, ainsi que pour corriger les erreurs de phase (Craiem et al. 2019) avec la même méthode décrite précédemment, mais implémentée en C#. La segmentation a été réalisée sur la phase systolique définie manuellement comme celle pour laquelle la vitesse est maximale au niveau de la valve aortique.

Le processus de segmentation commence avec le positionnement manuel de quatre régions d'intérêt (ROI) aux repères anatomiques suivants (en rouge sur la *Figure 2-3*) :

- Valve aortique (ROI-AV) ;
- Aorte ascendante (ROI-Asc) ;
- Aorte descendante (ROI- Desc) ;

2.3 Traitement des données aortiques

- Diaphragme (ROI- Desc100%).

Pour chacune de ces localisations, une ROI circulaire, dont le diamètre est ajusté manuellement, est positionnée pour délimiter l'aorte. Les centres de ces ROI sont ensuite utilisés pour déduire six plans supplémentaires (en **bleu** sur la *Figure 2-3*) :

- ROI-Asc50%: point milieu entre ROI-AV et ROI-Asc ;
- ROI-135°, ROI-90° et ROI-45 °: points à 135°, 90° et 45° dans l'arche ;
- ROI-Desc50%: point milieu entre ROI-Desc et ROI-Desc100% ;
- ROI-Desc150%: le dernier point, après ROI-Desc100%, à égale distance de ROI-Desc50%.

Une spline Catmull-Rom (Catmull and Rom 1974) traversant les centres des ROI a été utilisée pour construire et affiner la ligne centrale de l'aorte. Cette dernière est par la suite utilisée pour extraire des ROI qui lui sont orthogonales tous les 1 mm et dont les diamètres sont interpolés linéairement à l'aide de ceux initialisés par l'utilisateur. À noter finalement que les ROI n'ont été utilisées que tous les 5 mm du fait de la résolution spatiale des données afin d'éviter une redondance d'information. Enfin, cette même segmentation est superposée à toutes les autres phases temporelles.

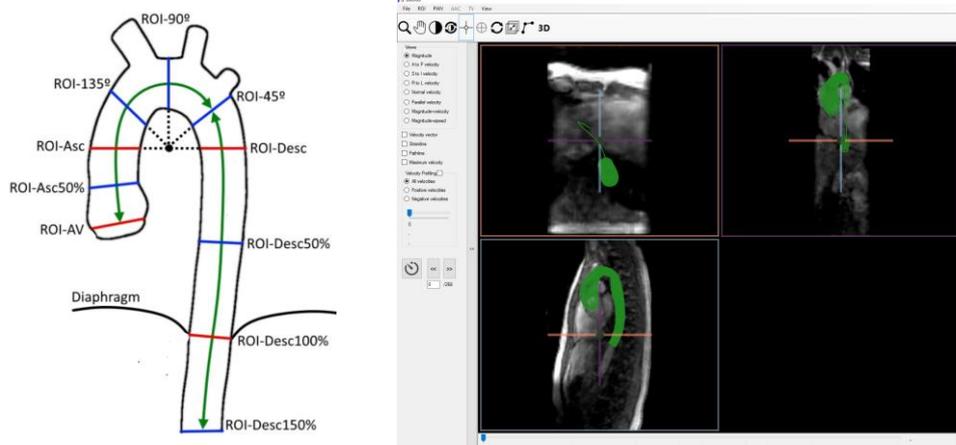


Figure 2-3 Illustration du placement des plans d'intérêt dans l'aorte sur Lattido et un exemple du résultat obtenu (segmentation en **vert**) sur un patient bicuspide. ROI : régions d'intérêt.

2.3.A.b Segmentation semi-automatique de l'aorte : Mimosa

Suite à ces tests manuels qui m'ont permis de manipuler les données de divers patients avec ou sans dilatation aortique, j'ai principalement utilisé le logiciel de segmentation semi-automatique *Mimosa* implémenté en Matlab et développé dans l'équipe (Dietenbeck et al. 2018).

Images MIP (Maximum Intensity Projection) réalisées à partir de données 4D flow

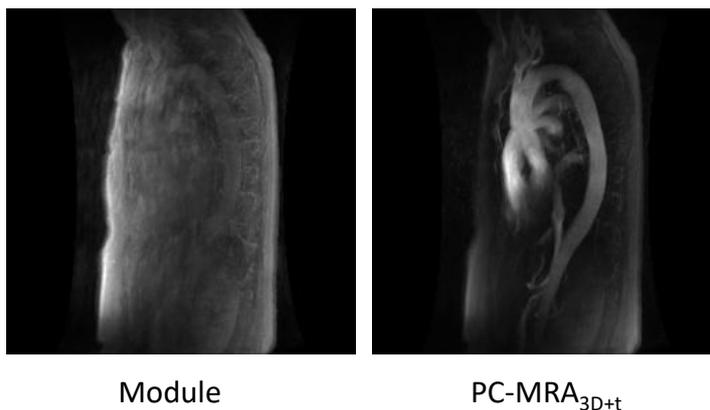


Figure 2-4 Images MIP (Maximum Image Projection) le long de la dimension temporelle pour un Module, PC-MRA_{3D+t} et Vitesses pour un même patient imagé en IRM de flux 4D.

Du fait du faible contraste notamment en diastole, où les vitesses sont faibles dans l'aorte, la segmentation est uniquement réalisée sur les données angiographiques reconstituées (PC-MRA_{3D+t}) en pic systolique (défini comme la phase temporelle où les vitesses sont maximales dans l'aorte ascendante) comme recommandé par le consensus de la SCMR (Dyverfeldt et al. 2015).

$$PC - MRA_{3D+t}(x, y, z, t) = Module * \sqrt{Vx^2 + Vy^2 + Vz^2}$$

Équation 19

Module : Données 3D+t anatomiques

PC-MRA 3D+t

Avec :

Vx, Vy, Vz : Données 3D+t de vélocimétrie dans les trois directions de l'espace x, y, et z

Le masque obtenu est ensuite répliqué sur l'ensemble des phases temporelles. Ce logiciel ne faisant pas l'objet d'un travail personnel, l'algorithme sous-jacent est ici expliqué brièvement. L'algorithme, initialement développé pour la segmentation du ventricule, est détaillé dans (Barbosa et al. 2012).

2.3 Traitement des données aortiques

Le logiciel *Mimosa* (LIB, Sorbonne Université) permet de charger des volumes d'images 3D, de les visualiser sur trois plans de coupe (sagittal, coronal et axial) et de naviguer dans le volume (translations et rotations). Ceci permet de définir les repères anatomiques utilisés ensuite pour initialiser la segmentation automatique.

La méthode implémentée est basée sur les contours actifs représentés dans un système de coordonnées cylindriques (BEAS (Barbosa et al. 2012)). Le choix de cet algorithme a été motivé par le fait qu'il permette une adaptation des contours à la forme tubulaire de l'aorte et d'obtenir la segmentation de l'aorte en moins de 30 secondes pour un volume standard 3D.

La première étape consiste à initialiser le modèle grâce à 8 repères anatomiques placés dans le volume le long de l'aorte (*Figure 2-5*)

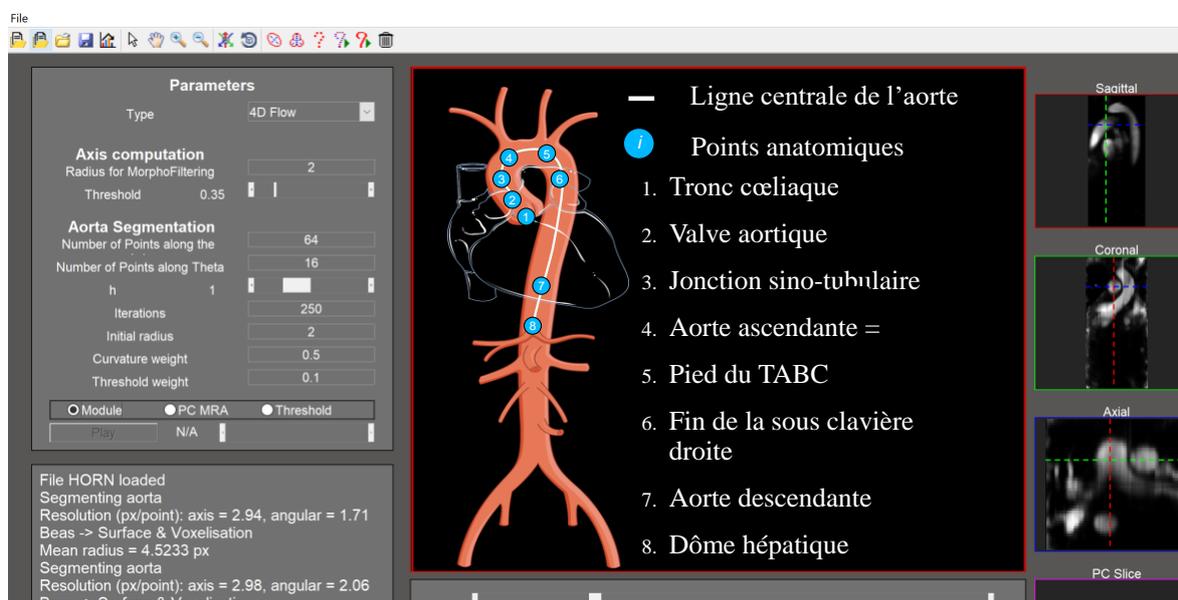


Figure 2-5 Interface de Mimosa utilisée pour la segmentation semi-automatique des images de flux 4D et emplacement des points anatomiques requis pour l'initialisation du processus automatique.

Ces points sont interpolés en utilisant une fonction *Spline* pour définir la ligne centrale qui va initialiser le modèle déformable. La surface de l'aorte est représentée de manière explicite, à l'aide de différents paramètres qui permettent d'exprimer le rayon aortique $r(s, \theta)$ en fonction de son abscisse curviligne s le long de la ligne centrale et de l'angle θ dans le plan perpendiculaire à cette ligne (*Figure 2-6*).

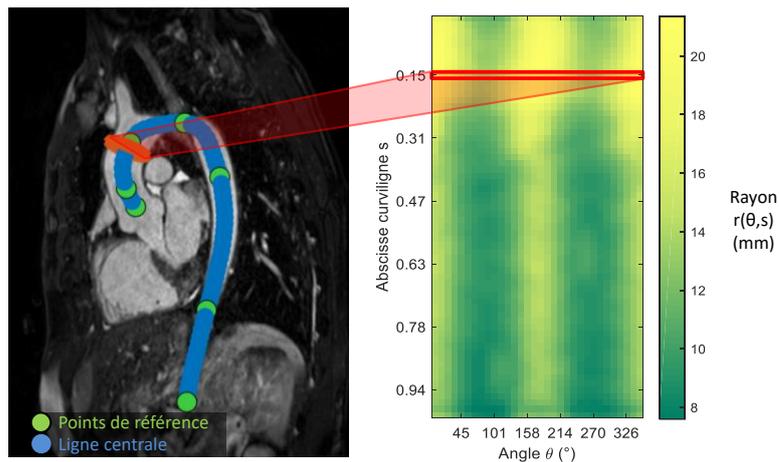


Figure 2-6 Exemple des coordonnées dans le référentiel cylindrique pour un plan de l'aorte ascendante.

L'interface affiche ensuite la segmentation (contour rouge sur la Figure 2-7). On peut ultérieurement en extraire le masque logique associé sous forme matricielle. Si le résultat n'est pas satisfaisant visuellement, on peut également adapter les différents paramètres, à savoir le seuil de l'image et le poids de celui-ci ainsi que la résolution du maillage h ou le rayon d'initialisation. Enfin, la ligne centrale est recalculée.



Figure 2-7 Segmentation d'une aorte en IRM 4D obtenue avec Mimosa. En rouge, le contour calculé, en vert la ligne centrale de l'aorte. Les points correspondent aux points d'intérêts positionnés par l'utilisateur.

2.3.A.c Extraction des courbes de vitesses et de débit

Après cet ensemble de prétraitement, les biomarqueurs peuvent soit se calculer en considérant le volume 3D (mais ce n'est pas le cas pour ces travaux de thèse) ou en échantillonnant l'organe d'intérêt par des plans 2D+t.

Les plans 2D+t sont extraits automatiquement en calculant l'équation du plan orthogonal à la ligne centrale, dont le vecteur normal est calculé à partir des coordonnées des points de la ligne centrale.

À partir des données de vitesses et de la segmentation, on peut calculer le débit sanguin dans une section aortique. Considérons le vecteur vitesse \vec{v} du sang circulant à travers une surface S représentant une section dans le conduit (une artère dans notre cas).

$$Débit = \iint_S \vec{v} \cdot \vec{dS}$$

Équation 20

Débit

Volumique

Avec :

S : Surface

\vec{v} : Vecteur vitesse

En pratique, on se place dans un plan possédant un repère orthonormé (Oxyz), la surface étant composée de pixels qui forment un maillage discret des composantes de vitesses dans les trois directions de l'espace que l'on note $\vec{V}_{i,j}(x,y,z)$ avec $i \times j \in [1 a] \times [1 b]$ avec a et b les dimensions de l'image (Figure 2-8). Par défaut, dans la suite de ce manuscrit, la surface sera orientée dans le sens attendu de l'écoulement du sang (du cœur vers les organes périphériques). À partir des données des vecteurs vitesses de l'IRM de flux 4D, on peut déterminer si le flux est « positif » ou « négatif ». On peut alors extraire pour chaque région d'intérêt, les courbes de débit net, antérograde et rétrograde ainsi que les courbes de vitesse moyenne.

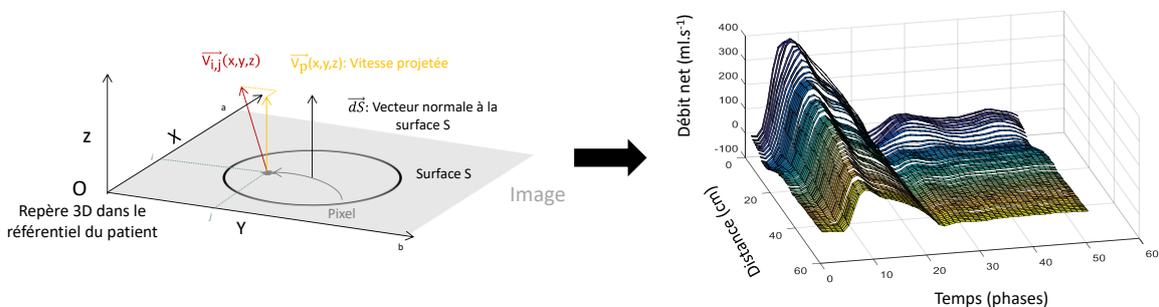


Figure 2-8 Illustration du calcul du débit et courbes de débit net le long de l'aorte

2.3.B. Biomarqueurs en IRM de flux 4D

Après l'étape de correction et de segmentation, les données de flux 4D ont été utilisées pour calculer des biomarqueurs caractéristiques de l'altération artérielle. Ces développements méthodologiques constituent la contribution principale de cette thèse et seront développés dans cette sous-partie. À noter que des résultats intermédiaires permettant d'évaluer l'implémentation de ces paramètres et d'expliquer les choix méthodologiques retenus pour la partie application sur les données cliniques sont décrits. Les résultats obtenus sur les différentes populations seront présentés dans le *Chapitre 3*.

2.3.B.a Méthode d'estimation de la vitesse de propagation

Pour rappel, la vitesse d'onde de pouls dans l'aorte (aoVOP) est un marqueur de rigidité, calculée comme le rapport entre la distance séparant deux sites de mesure et le temps de transit mis par l'onde de débit pour parcourir cette distance. Plusieurs méthodologies ont été développées dans la littérature IRM. Nous avons choisi d'en comparer trois (*Figure 2-10*) ainsi que trois méthodes de temps de transit (corrélation-croisée, Fourier, ondelettes). Le choix des méthodes testées pour l'estimation de l'aoVOP dans notre étude était basé sur les principaux résultats d'études antérieures réalisées en IRM de vélocimétrie 2D ou 4D et qui montrent que :

- 1) les approches basées sur **un seul point** de la courbe de débit ou vitesse (ped ou sommet) sont respectivement perturbées par le faible rapport vitesse/bruit ou par les effets de la réflexion d'onde (Dogui, Redheuil et al. 2011; Fielden et al. 2008; Markl et al. 2010),
- 2) les méthodes estimant le temps de transit par des **analyses fréquentielles ou temps-fréquence** sont plus robustes à une faible résolution temporelle (Bargiotas et al. 2015; Meloni et al. 2014), comparées aux méthodes basées sur un point de la courbe ou sur la corrélation croisée. En effet, Melonie et al. ainsi que Bargiotas et al. (Bargiotas et al. 2015; Meloni et al. 2014) ont montré qu'en cas de sous-échantillonnage (par 2, 3 et 4) des courbes de débit, on retrouve des résultats de temps de transit ou de VOP plus proches de ceux obtenus sur les données initialement acquises pour les approches fréquentielles et temps-fréquence que pour les méthodes point ou corrélation-croisée. À noter que faute de mesures de distance, aucun résultat de relation entre la VOP et l'âge n'est donné dans l'étude de Meloni et al. Tandis que

2.3 Traitement des données aortiques

ces données étaient disponibles dans Bargiotas et al. confirmant la robustesse de l'approche temps-fréquence.

3) des approches basées sur une **analyse d'un continuum volumétrique** disponible pour les données d'IRM de flux 4D le long de l'aorte sont plus robustes que les méthodes basées sur deux sites de mesure (Markl et al. 2010; Markl, Wallis et al. 2012).

Alors que la plupart des études présentes dans la littérature et centrées sur l'estimation de l'aoVOP à partir des images de flux 4D sont réalisées sur des jeux de données de vélocimétrie avec uniquement 20 phases temporelles (Markl et al. 2010; Markl, Wallis, et al. 2012), nous avons pu tester ici nos méthodologies sur des images possédant 50 phases, tout en comparant nos résultats aux résultats obtenus sur des données à 20 phases. On notera que Dorniak et al. (Dorniak et al. 2016) ont montré sur des données de fantômes numériques que la résolution temporelle nécessaire pour avoir une erreur d'aoVOP inférieure à 5%, en comparaison avec la vérité terrain, était de 35 images par cycle cardiaque.

Pour l'ensemble des stratégies, exceptée la méthode de Fourier, nous ne considérons dans le traitement que le front ascendant systolique afin de nous affranchir des effets des ondes de réflexion sur les courbes de débit, plus importantes après le pic systolique et qui peuvent varier selon la localisation aortique. Pour nos calculs, la pente ascendante systolique est restreinte entre son deuxième et son huitième décile. De plus, les courbes ont été normalisées par leur maximum et interpolées toutes les millisecondes à l'aide d'une fonction Spline (*Figure 2-9*).

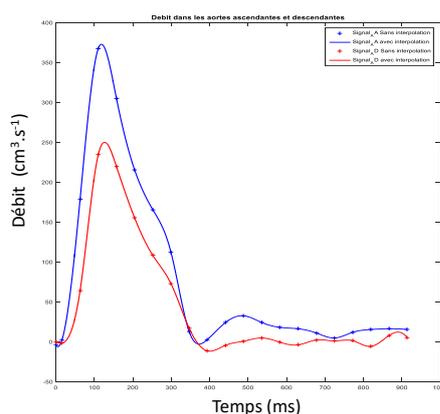


Figure 2-9 Mesure de débit en IRM de flux 4D dans l'aorte ascendante (bleu) et descendante (rouge). Les points (croix) correspondent aux points de mesure acquis et les courbes aux débits interpolés avec une Spline toutes les 1 ms.

(1) Approches de calcul de la VOP

Ainsi, notre comparaison de méthodes a ciblé trois différentes stratégies :

- La **stratégie 1 (S1)** est équivalente à une stratégie 2D+t basée sur deux emplacements anatomiques suffisamment distants pour compenser la faible résolution temporelle et pour permettre de comparer à l'existant dans diverses études d'IRM de vélocimétrie 2D+t. En effet, ce choix a été fait car contrairement à une mesure 2D de la VOP dans le plan transverse, un segment plus étendu de l'aorte a été inclus. Ceci afin de minimiser la borne inférieure de Cramer-Rao (σ_c), de l'estimation de la VOP (Bolster et al. 1998) tout en tenant compte des caractéristiques de l'image (résolutions temporelles et spatiales, rapport signal sur bruit) :

$$\sigma_c \geq \frac{PWVest^2}{RSB \times \varphi_{max}} \sqrt{\frac{6 \times \Delta t \times \Delta x \times t_{rise}}{L^3}}$$

σ_c : Limite d'erreur inférieure de Cramer-Rao

PWVest: Estimation de la VOP

$\Delta t, \Delta x$: Résolutions spatiale et temporelle respectivement

Avec : t_{rise} : Durée du signal considéré

RSB : Rapport Signal sur Bruit

φ_{max} : Angle du vecteur de vitesse maximal

L : Longueur du segment artériel considéré

Équation 21

**Borne de Cramer-Rao
de l'estimateur de la
VOP**

En pratique, pour S1, l'aoVOP est égale à la distance D le long de la ligne centrale entre deux plans extrêmes situés dans l'AA proximale et l'AD distale, divisée par le temps de transit TT calculé à partir des courbes de vitesses moyennes à ces deux emplacements (*Figure 2-10 b*). Le calcul des TT est explicité dans le prochain point.

- La **stratégie 2 (S2)** utilise en revanche la couverture anatomique 3D complète de l'aorte. En pratique, les distances intermédiaires (D_i) de tous les plans aortiques distribués successivement entre l'AD et l'AA par rapport au plan distal de l'AD sont calculées le long de la ligne centrale de l'aorte. Ensuite, les distances et temps de transit intermédiaires ont été représentés graphiquement en tant que TT_i selon D_i et l'aoVOP est alors égale à la pente de la régression linéaire effectuée sur l'ensemble de ces points (*Figure 2-10 c*).

2.3 Traitement des données aortiques

Contrairement à ce qui a été fait dans (Markl et al. 2010; Spottiswoode et al. 2013), il nous a semblé plus judicieux de considérer la vitesse moyenne dans l'AD distale comme courbe de référence pour le calcul des temps de transit intermédiaires (TT_i) au lieu de considérer la courbe de l'AA proximale. En effet, l'AD est beaucoup moins mobile que l'AA directement connectée au cœur et qui subit les conséquences du mouvement longitudinal important de celui-ci.

Les approches de TT_i utilisées ici sont similaires à celles utilisées pour la stratégie 1 et sont donc détaillées ci-dessous.

- La **stratégie 3 (S3)** utilise également la totalité de la couverture anatomique 3D de l'aorte, mais sans nécessité de calculer le temps de transit, délicat en IRM de flux 4D (Markl, Wallis, et al. 2012). Premièrement, les courbes de vitesses moyennes normalisées dans les plans aortiques positionnés entre l'AA proximale et l'AD distale sont tracées en fonction du temps et de la distance le long de la ligne centrale de l'aorte. Ensuite, l'aoVOP est calculée à partir des paramètres du plan utilisé pour ajuster la pente ascendante de ce front d'onde (*Figure 2-10 d*).

2.3 Traitement des données aortiques

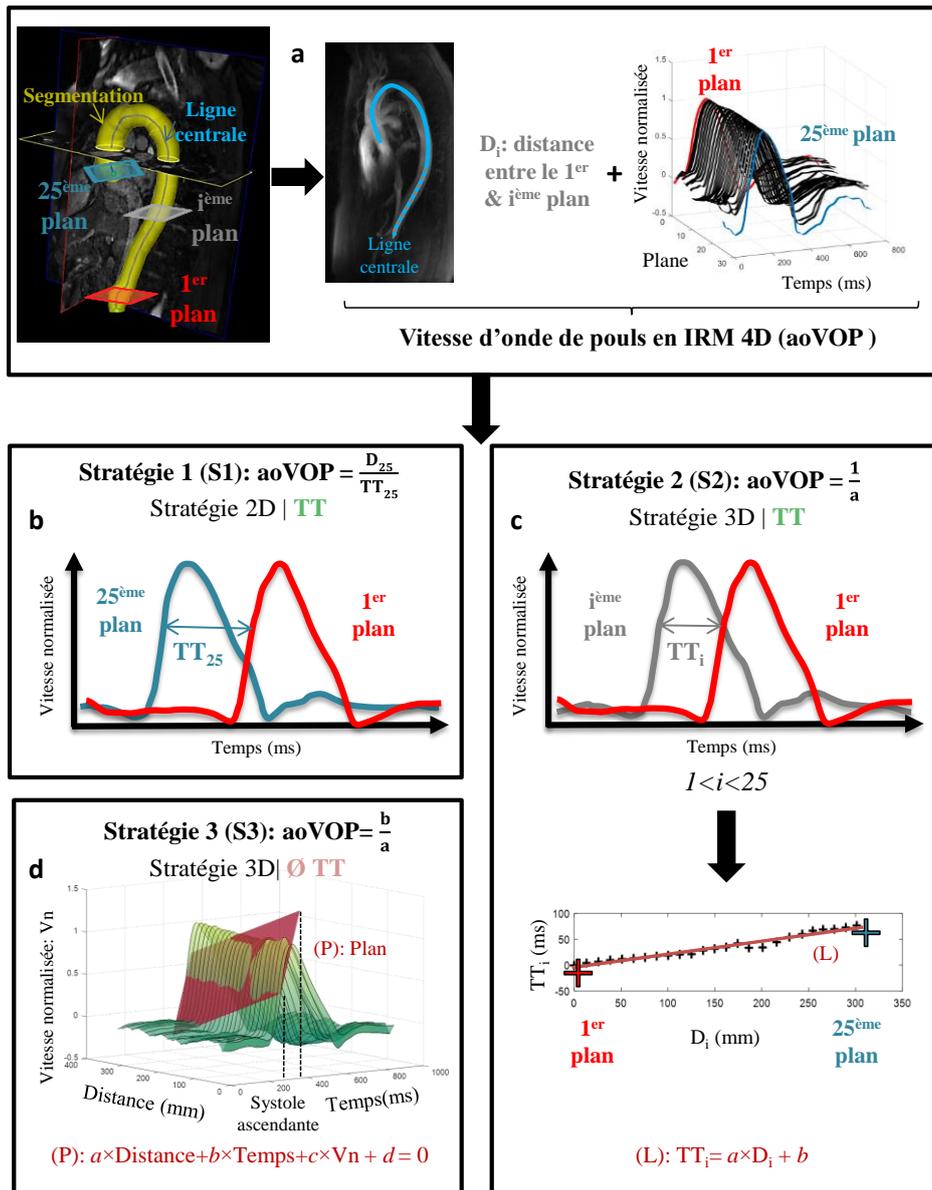


Figure 2-10 Stratégies de calcul de la VOP en imagerie IRM de flux 4D.

a. Étape de prétraitement commune à l'ensemble des stratégies de calcul de l'aoVOP : segmentation 3D aortique, positionnement des plans en coupes perpendiculaires à la ligne centrale de l'aorte entre l'aorte descendante distale (1^{er} plan) et l'aorte ascendante proximale (25^{ème} plan), extraction des courbes de vitesse moyenne des 25 plans, ainsi que les distances D_i le long de la ligne centrale entre le premier plan et le plan « i ». b. Pour la stratégie 1 (S1), l'aoVOP a été définie comme le rapport entre la distance (D_{25}) calculée entre les plans extrêmes (n°1 et n°25) et le temps de transit (TT_{25}) estimé à partir des courbes de vitesse normalisées correspondantes. Les méthodes d'estimation du temps de transit sont décrites dans la Figure 2-12. c. Pour la stratégie 2, les distances (D_i) et les temps de transit (TT_i) intermédiaires ont été estimés comme en S1 entre le plan 1 et chaque plan successif (#i), jusqu'à ce que le plan aortique ascendant proximale soit atteint. Ce processus fournit le graphique en bas, qui a ensuite été ajusté linéairement (L : $TT_i = a * D_i + b$). L'aoVOP est égale à la pente de cette droite de régression (a). d. Pour la stratégie 3, l'aoVOP est définie à partir des paramètres du plan (P : $a \times \text{distance} + b \times \text{temps} + c \times \text{vitesse} + d = 0$) utilisé pour ajuster la pente systolique des courbes de vitesses normalisées et extraites sur les 25 plans illustrés dans le panneau a.

(2) Calcul du temps de transit

Pour les stratégies 1 et 2, trois méthodes d'estimation du TT dont deux ont été mises au point au LIB (Bargiotas et al. 2015; Dogui, Redheuil, et al. 2011) et une par Meloni et al (Meloni et al. 2014) ont été adaptées aux données de flux 4D et testées sur nos données patients (*Figure 2-12*).

La première méthode (TTc), basée sur la corrélation-croisée, s'est révélée la plus reproductible, robuste et fiable parmi les autres méthodes lorsqu'elle a été initialement mise au point et testée sur les données IRM de vélocimétrie 2D+t (Dogui, Redheuil, et al. 2011). Les deux autres méthodes sont basées sur des transformées en ondelettes (TTw) et Fourier (TTf), respectivement, et se sont révélées robustes à une résolution temporelle médiocre, toujours sur les données d'IRM et de vélocimétrie 2D (Bargiotas et al. 2015; Meloni et al. 2014).

Indépendamment de la méthode utilisée pour son estimation, TT est le décalage temporel entre deux courbes, plus spécifiquement entre les pentes ascendantes systoliques. Les méthodes d'estimation des TT sont décrites ci-dessous, et des détails techniques supplémentaires sont fournis dans la légende de la *Figure 2-12*, qui illustre toutes les méthodes d'estimation de TT comparées dans cette étude.

- **Temps de transit par corrélation-croisée (TTc)** : l'estimation du TT, dans le domaine temporel, est égale au décalage temporel qui maximise la corrélation entre les fronts ascendants de deux courbes de vitesse moyenne (*Figure 2-12 b*).
- **Temps de transit par décomposition de Fourier (TTf)** : l'estimation de TT est modélisée comme le retard de groupe d'un filtre prenant en entrée et en sortie les transformées de Fourier ($X(f)$ et $Y(f)$) de deux courbes de vitesse moyenne ($x(t)$ et $y(t)$, respectivement) mesurées sur deux sites aortiques. La fonction de transfert de filtre est ensuite calculée comme suit : $H(f) = Y(f)/X(f)$. TTf est alors égal au retard de groupe pondéré par les harmoniques du signal d'entrée (*Figure 2-12 d*). Dans cette méthode basée sur le domaine fréquentiel, l'intégralité de la courbe de vitesses moyennes a été prise en compte en accord avec ce qui a été proposé dans la littérature (Meloni et al. 2014).

- **Temps de transit par décomposition en ondelettes (TTw)** : l'estimation du TT dans le domaine temps-fréquence est réalisée à partir de la transformée en ondelettes gaussiennes complexes de 4^{ème} ordre (*Figure 2-11*), initialement appliquée à deux courbes de vitesse moyenne normalisées extraites en deux sites aortiques (Bargiotas et al. 2015). La différence de phase ainsi que le module du spectre croisé complexes, calculés à partir de la transformation en ondelettes sont ensuite restreints au front systolique ascendant de manière similaire à la méthode de corrélation-croisée. Finalement, TTw est égal à la somme de la différence de phase entre spectres pondérée par son module (*Figure 2-12 c*).

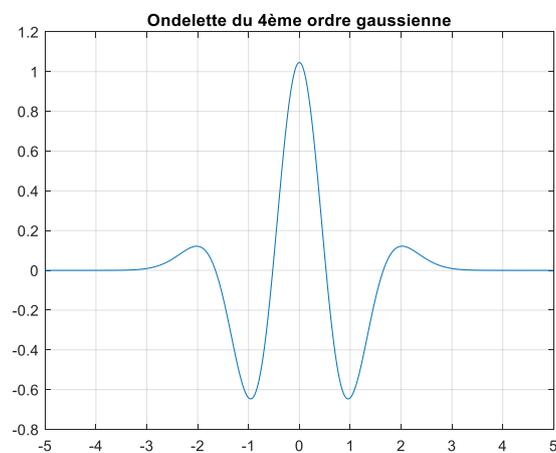


Figure 2-11 Ondelette gaussienne d'ordre 4.

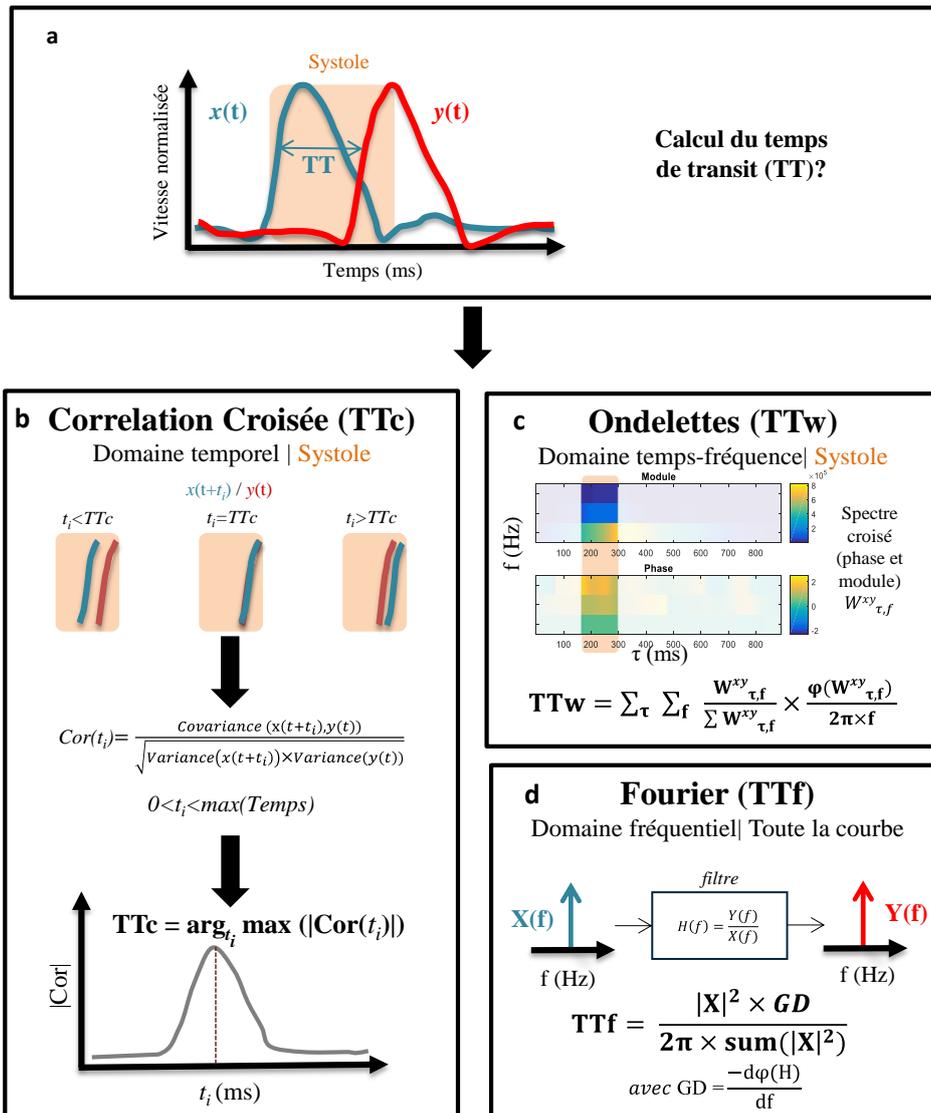


Figure 2-12 Calcul du temps de transit.

a. Un temps de transit (TT) est défini comme le décalage temporel nécessaire pour maximiser la similarité entre deux courbes de vitesse aortique normalisées $x(t)$ et $y(t)$ extraites de deux plans distincts positionnés le long de la ligne centrale de l'aorte, comme illustré à la Figure 2-10. Pour faciliter son illustration, le temps de transit est ici anormalement long. Trois méthodes de calcul du TT sont proposées. b. Temps de transit par corrélation-croisée (TTC) : un décalage temporel (t_i) compris entre 0 et la durée systolique est appliqué à $x(t)$ tout en maximisant son recouvrement avec $y(t)$, sur le front ascendant des courbes. Ce recouvrement est défini de manière itérative par la corrélation-croisée $Cor(t_i)$ entre les fronts systoliques des courbes $x(t + t_i)$ et $y(t)$. TTC correspond au décalage temporel maximisant la fonction de corrélation-croisée $Cor(t_i)$. c. Temps de transit par la transformée en ondelettes (TTw) : la transformée en ondelettes gaussiennes d'ordre 4 est appliquée aux courbes de vitesse moyenne normalisées $x(t)$ et $y(t)$, ce qui donne la phase et le module du spectre croisé. TTw est alors défini comme la somme de cette phase pondérée par son module (voir équation sur la figure), en ne considérant que la partie correspondant au front ascendant systolique. d. Temps de transit par transformée de Fourier (TTf) : le décalage temporel est modélisé par le retard du filtre, qui considère $x(t)$ comme entrée et $y(t)$ comme sortie. Les courbes de vitesse moyenne normalisées $x(t)$ et $y(t)$ sont transformées dans le domaine de Fourier ($X(f)$ et $Y(f)$) définissant la fonction de transfert du filtre $H(f) = Y(f)/X(f)$. TTf est calculé comme la somme du délai de groupe (GD) pondérée par les harmoniques du signal d'entrée (voir équation sur la figure).

(3) Vitesse de l'onde de pouls « segmentaire »

Chez les patients ayant une atteinte hétérogène de l'aorte (AA atteinte mais non l'AD par exemple), il pourrait être pertinent d'avoir une mesure d'aoVOP « locale » ou « segmentaire ». Ainsi, nous avons utilisé les méthodes développées ci-dessus pour tester la faisabilité de ce besoin. Pour la VOP segmentaire, les points anatomiques placés manuellement pour initialiser la segmentation sont utilisés pour calculer l'aoVOP sur un même segment anatomique pour l'ensemble des patients.

Une autre approche testée a été de calculer la VOP avec une fenêtre glissante, en espérant pouvoir ainsi cartographier la rigidité « locale » de l'aorte. Nous avons pour ce travail repris la stratégie 2 (Figure 2-13) avec des plans perpendiculaires à la ligne centrale de l'aorte et positionnés tous les 1 mm.

Des résultats préliminaires représentés sur la Figure 2-13 ci-dessous, montrent des ruptures de pente dans le graphe représentant les TT_i vs D_i qui entraînent des valeurs de VOP locale très élevées chez certains patients, voire non-physiologiques.

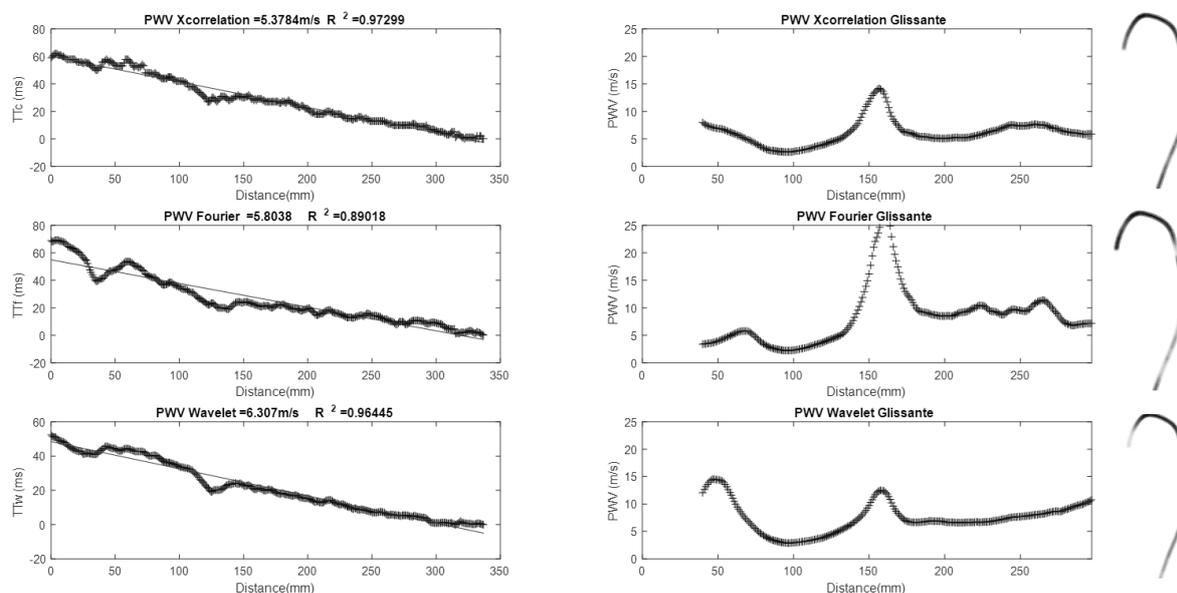


Figure 2-13 Exemple de résultat pour la VOP à fenêtre glissante (8 cm) pour les différentes méthodes de calcul du temps de transit (TT) par régression linéaire TT_c : corrélation-croisée, TT_f : Fourier, TT_w : ondelettes.

Ces valeurs aberrantes de VOP « locales » peuvent être expliquées par :

- 1) la faible résolution temporelle des données de flux 4D,
- 2) les distorsions des courbes de vitesses moyennes notamment dans la zone de l'arche aortique où la segmentation fixe peut être problématique compte tenu des bifurcations et de la géométrie complexe. Ainsi, la méthode « locale » a été écartée au profit de méthodes segmentaires ou globales.

(4) Analyses préliminaires

Pour vérifier l'implémentation de l'ensemble des méthodes de calcul de temps de transit, une courbe de débit a été récupérée à partir du logiciel Artfun sur une aorte ascendante d'un sujet contrôle jeune. Un délai précis est imposé entre cette courbe et une courbe synthétique générée à l'aide de la fonction *circshift* de Matlab et une « distance aortique » a été associée afin d'obtenir une vérité terrain avec $VOP=10 \text{ m.s}^{-1}$. De plus, l'amplitude du signal de la courbe synthétique été artificiellement réduite afin de simuler une variation de débit réaliste le long de l'aorte (*i.e.* la perte de débit dans l'aorte descendante liée au volume allant vers les membres supérieurs).

- Dans un **premier temps**, la VOP est calculée pour chacune des méthodes à partir de ces courbes de débits simulées et on retrouve effectivement une VOP égale à 10 m.s^{-1} conformément à la vérité terrain.

➔ Cette première étape a permis de valider l'implémentation des diverses approches proposées ici pour calculer la VOP.

- Dans un **deuxième temps**, pour avoir une idée sur la résistance des temps de transit au bruit, un bruit gaussien est appliqué le long de l'aorte et au cours du temps. La stratégie 2 (régression linéaire TT_i vs D_i) a par la suite été appliquée pour les trois techniques de temps de transit, afin d'estimer l'erreur moyenne produite. Le calcul est réitéré après avoir généré 300 débits avec un bruit gaussien aléatoire et une VOP terrain toujours égale à 10 m.s^{-1} . Le coefficient de régression linéaire R^2 pour l'ajustement TT en fonction de la distance ainsi que la VOP sont calculés pour chaque configuration. Les résultats sont présentés dans la *Figure 2-14*.

2.3 Traitement des données aortiques

→ On remarque que le R^2 est plus faible pour TTc comparé aux méthodes de Fourier et Ondelettes. Toutefois, TTc obtient la VOP moyenne la plus proche de la vérité terrain, malgré une erreur plus prononcée. Il nous a donc paru intéressant de garder les trois approches pour la suite de cette étude.

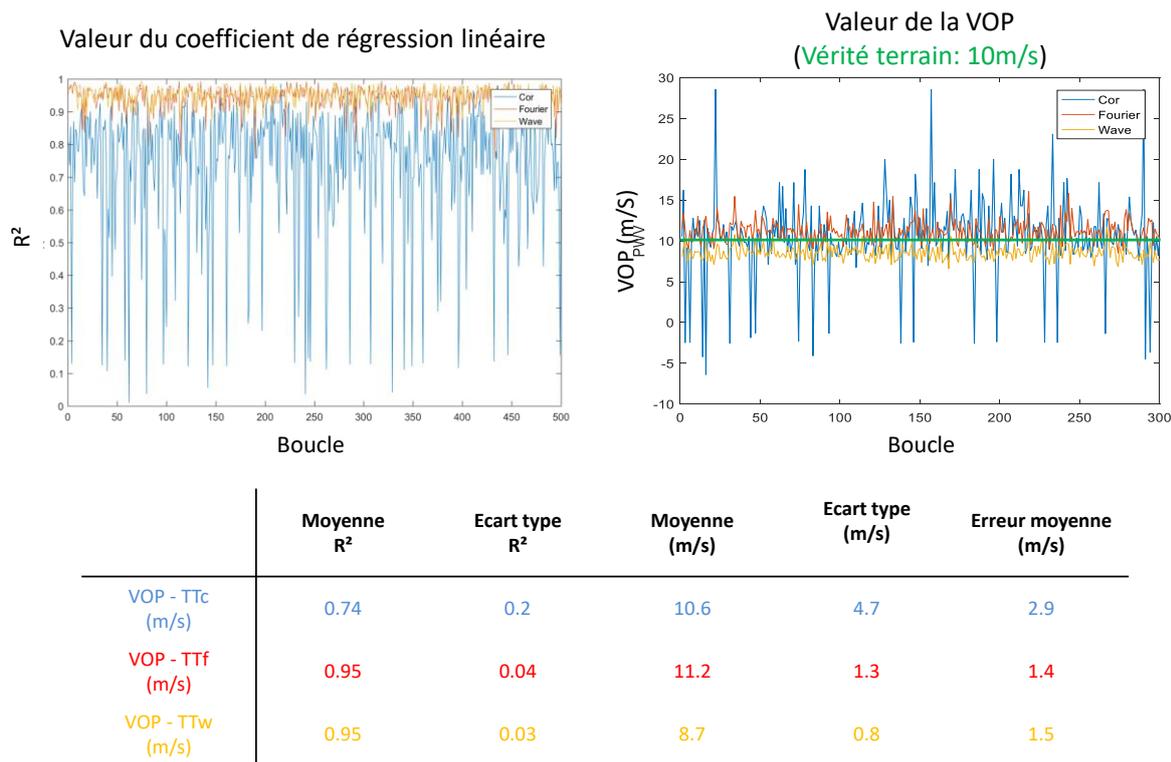


Figure 2-14 Résistance des différentes méthodes de calcul de temps de transit (TT) au bruit (R^2 est le coefficient de corrélation de la régression TT en fonction de la longueur aortique parcourue utilisée dans la stratégie 2 (Figure 2.3-10 c) pour le calcul de la VOP avec les méthodes de corrélation-croisée (TTc), Fourier (TTf) et ondelettes (TTw).

2.3.B.b Paramètres fonctionnels de désorganisation du flux aortique

Les données IRM de flux 4D peuvent être également échantillonnées en plan 2D+t afin de caractériser l'angulation et l'excentricité du jet principal et de quantifier les débits rétrogrades et antérogrades.

(1) Angulation, excentricité et écart-type

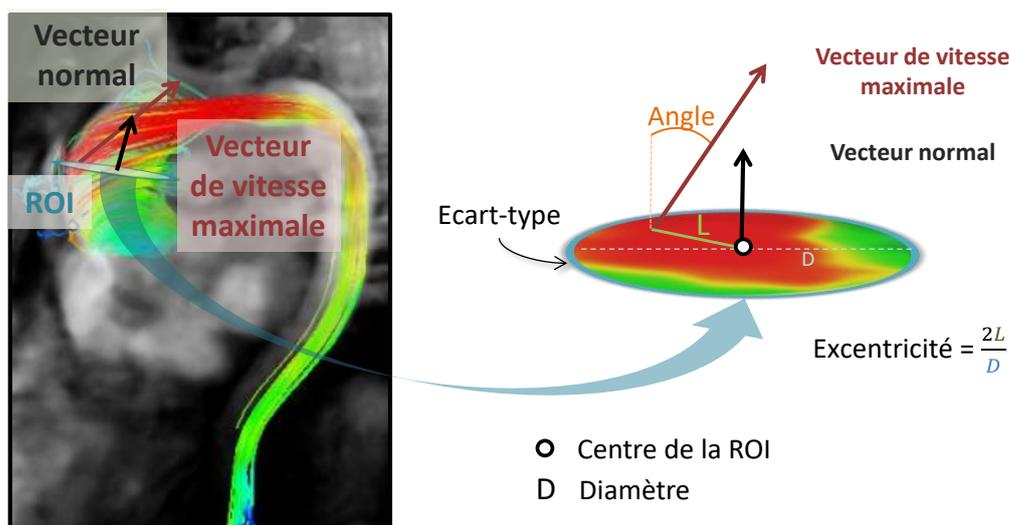


Figure 2-15 Méthodologie de calcul de l'angulation et de l'excentricité à partir d'IRM de flux 4D.

Après la segmentation de l'aorte, les paramètres suivants ont été calculés pour chaque ROI perpendiculaire à la ligne centrale anatomique de l'aorte (Figure 2-15) :

- 1) L'**angle** formé par le vecteur maximal de vitesse et le vecteur normal au plan considéré ROI ont été calculés.
- 2) Les **excentricités** des débits rétrogrades (Ecc_{BF}) et antérogrades (Ecc_{FF}) ont également été calculées comme la distance entre le point de vitesses maximales négatives et positives et le centre, normalisée par le diamètre de la ROI correspondante.
- 3) L'**écart-type** de l'ensemble des vitesses (positives et négatives), noté SD , est également calculé pour quantifier la dispersion des valeurs de vitesses au sein de la ROI considérée.
- 4) **Vmax** qui est le maximum des courbes de vitesses moyennes.

2.3 Traitement des données aortiques

Pour réduire les effets du bruit des bords aortiques, le « vecteur de vitesse maximale » a été défini au 95^{ème} centile des valeurs de vitesses. De plus, ces cinq paramètres ont été calculés pour tous les temps et tout au long de l'aorte. La valeur retenue est celle obtenue au pic systolique, correspondant au moment de l'éjection du sang dans l'aorte. Il est défini comme la phase pour laquelle la norme du vecteur de vitesse moyenne est maximale dans l'aorte ascendante repérée grâce au point anatomique positionné lors de l'étape d'initialisation de la segmentation aortique (*Segmentation des données aortiques en IRM de flux 4D*).

(2) Débit rétrograde dans l'aorte

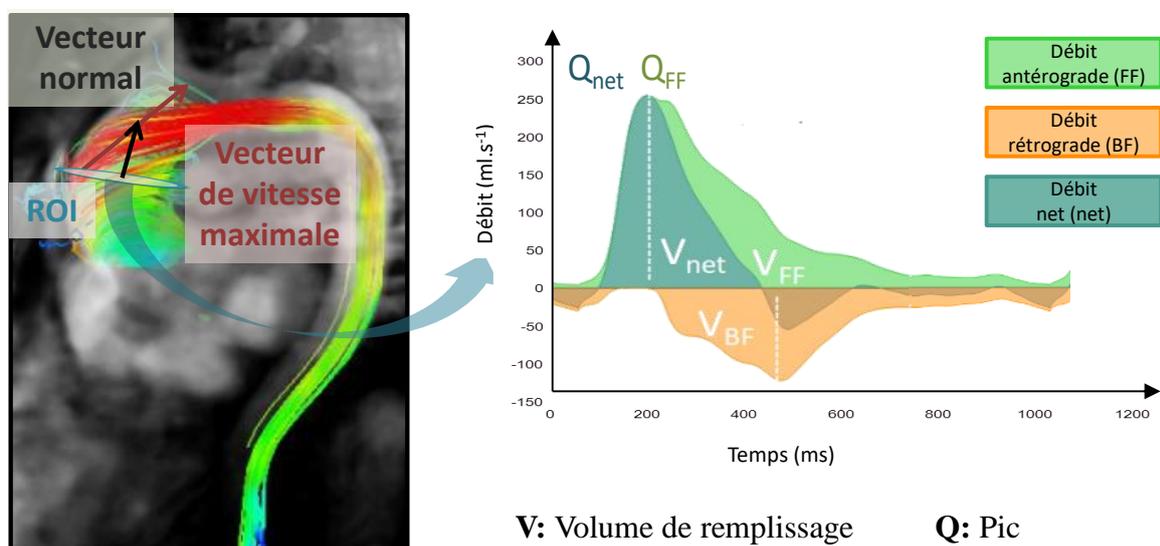


Figure 2-16 Méthodologie de calcul des paramètres de débit dans l'aorte à partir d'IRM de flux 4D.

Les courbes de débit net, positif et négatif ont été extraites au sein des sections aortiques positionnées le long de la ligne centrale de l'aorte (*Figure 2-16*). Les pics de ces débits (Q_{net} , Q_{BF} , Q_{FF}) et leurs volumes (V_{net} , V_{BF} , V_{FF}), définis comme les aires sous les courbes de débit global, positif et négatif sont calculées.

Comme ces paramètres ont été principalement utilisés pour des patients avec des aortes dilatées, pour lesquelles l'indexation des paramètres morphologiques à la corpulence du patient est primordiale, nous avons défini deux paramètres normalisés à des valeurs de débit antérograde pour nous affranchir de la corpulence :

- Le **pourcentage normalisé** de débit rétrograde $BF_{\%}$:

$$BF_{\%} = 100 \times \frac{V_{BF}}{V_{FF}}$$

Équation 22
Pourcentage de débit rétrograde en volume

- De manière similaire le **ratio des maxima de débits** ($Q_{\%}$) a également été calculé :

$$Q_{\%} = 100 \times \frac{Q_{BF}}{Q_{FF}}$$

Équation 23
Pourcentage de débit rétrograde en pic

(3) Analyse préliminaire

La **continuité des paramètres** (impératif physiologique) a été contrôlée ainsi que les valeurs moyennes des patients pour attester de la qualité de l'implémentation et de la pertinence des paramètres retenus.

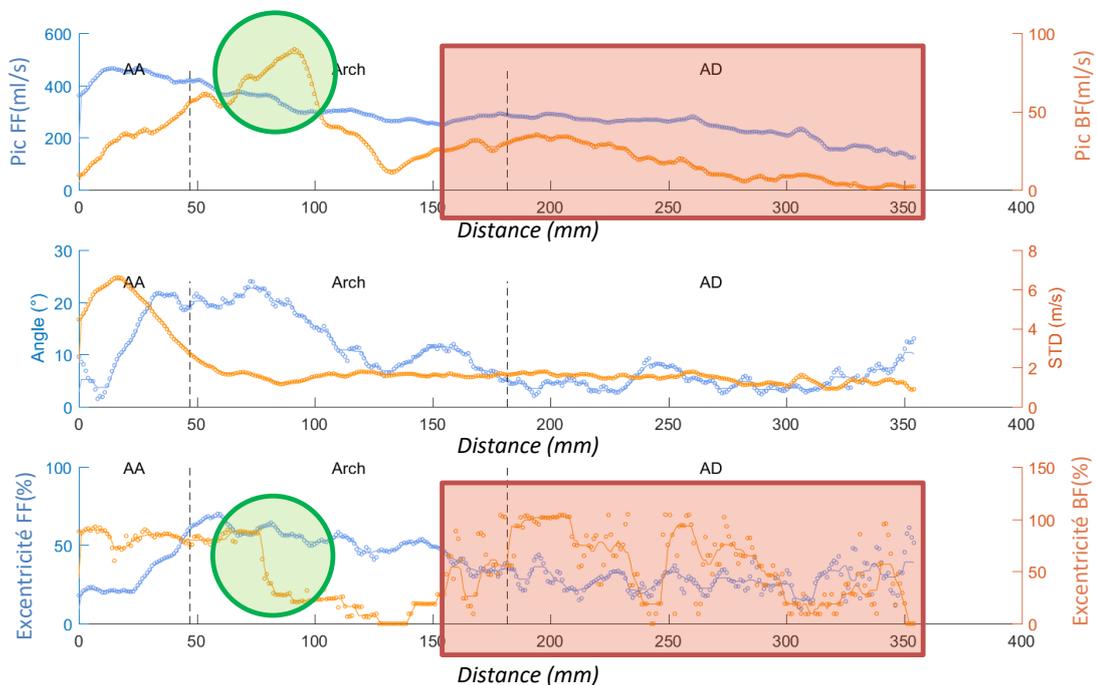


Figure 2-17 Exemple de courbes de divers paramètres hémodynamiques obtenues pour un sujet sain le long de l'aorte. BF : débit rétrograde, FF : débit antérograde, AA : Aorte ascendante, Arch : Arche aortique, AD : aorte descendante, SD : Écart-type.

Alors que l'ensemble des paramètres ont des valeurs continues et plus importantes dans l'aorte ascendante ou le flux s'organise pour finir plus organisé dans la partie descendante, on remarque que l'excentricité, notamment celle du débit rétrograde est assez bruitée dans l'aorte descendante. Ceci peut s'expliquer par deux raisons majeures :

1) Il y a peu de débit rétrograde dans l'AD (voir rectangle **rouge** sur la *Figure 2-17*). On remarque d'ailleurs un décrochage de l'excentricité (rond **vert** sur la *Figure 2-17*) correspondant à une diminution du pic de débit rétrograde, liée à une organisation du flux après l'arche.

2) La deuxième raison est que le rayon de l'AD qui apparaît dans le dénominateur de l'excentricité est d'environ 12.5 mm pour une résolution >1 mm. En conséquence, la précision de l'excentricité est de faible précision dans ce segment de l'aorte.

(4) Définition des seuils d'anomalie et du Flow score ou Fscore

Différentes approches ont été proposées pour combiner les paramètres quantitatifs décrits ci-dessus et proposer un indice combiné nommé Flow score ou Fscore. L'apport d'un tel score est de pouvoir labelliser et visualiser les zones aortiques à risque chez les patients. La robustesse de ce paramètre a ensuite systématiquement été évaluée en termes de statistiques de l'analyse ROC (aire sous la courbe-AUC, Précision, Sensibilité, Spécificité).

- **Approche par diagramme araignée**

L'étape commune à l'ensemble des paramètres a été de calculer le seuil optimal de chaque paramètre grâce à une analyse ROC. Pour déterminer la robustesse des paramètres, le seuil a été calculé N fois pour les N-1 patients, en enlevant un patient différent à chaque fois (leave-one-out).

La variation des seuils de chaque paramètre a ensuite été calculée. En représentant sur un diagramme araignée les paramètres de flux pour des patients dilatés ou des sujets témoins jeunes, considérés comme la norme, de nettes différences sont observées.

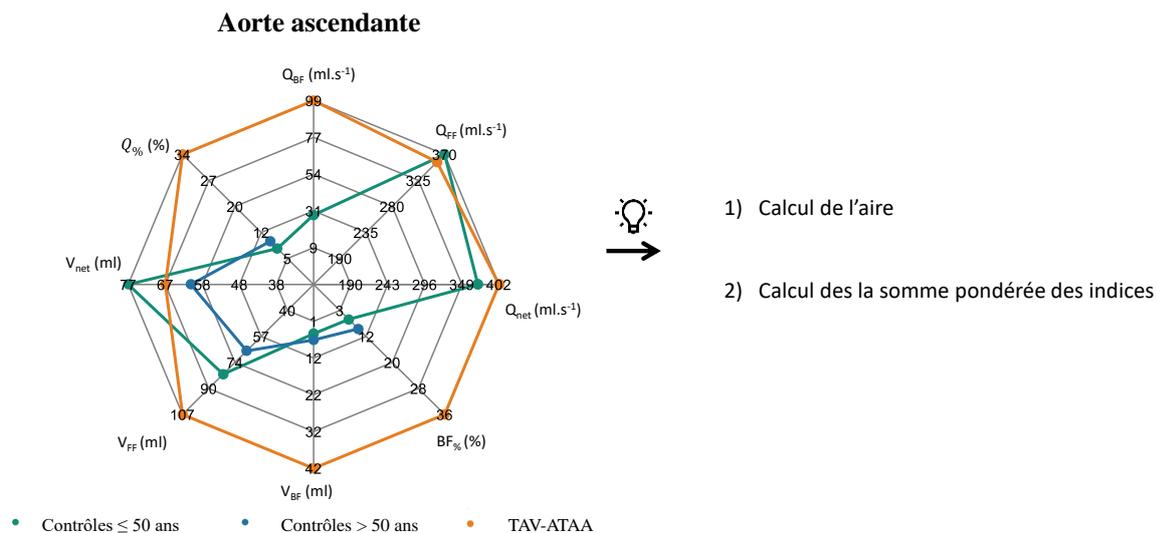


Figure 2-18 Exemple de différence moyenne trouvée entre des sujets sains et des patients avec une aorte dilatée (en orange) visualisée à l'aide d'un diagramme araignée et idée de calcul du Fscore.

- Une première approche a ainsi été de calculer **l'aire du diagramme** obtenu pour les différents paramètres, mais cela a soulevé d'importantes questions de normalisation et de choix de paramètres. Cette approche n'a donc pas abouti.
- Une seconde approche repose sur la **somme pondérée** des paramètres quantitatifs normalisés par la valeur de seuil associée, calculée par courbe ROC (V_i). Les coefficients de pondération λ_i , ont été dans un premier temps réglés manuellement. Ensuite, pour vérifier que le résultat obtenu n'était pas dû à un sur-apprentissage des données, 1 000 000 de coefficients compris entre 0 et 1 ont été générés aléatoirement. Pour chaque combinaison de coefficients, une analyse ROC a été réalisée en utilisant le Fscore ainsi obtenu. Pour vérifier visuellement si une tendance ressortait de cette analyse, les résultats des courbes ROC ont été affichés (*Figure 2-19*) dans les trois segments de l'aorte (Paa×Parch×Pad où P est la précision). Alors que dans l'aorte ascendante et l'arche, les résultats des courbes ROC se stabilisent autour de valeurs satisfaisantes, on n'observe pas ce résultat dans l'aorte descendante. Ces résultats n'étaient pas meilleurs que les performances de classification fournies directement par les paramètres de flux individuellement, écartant ainsi ce modèle.

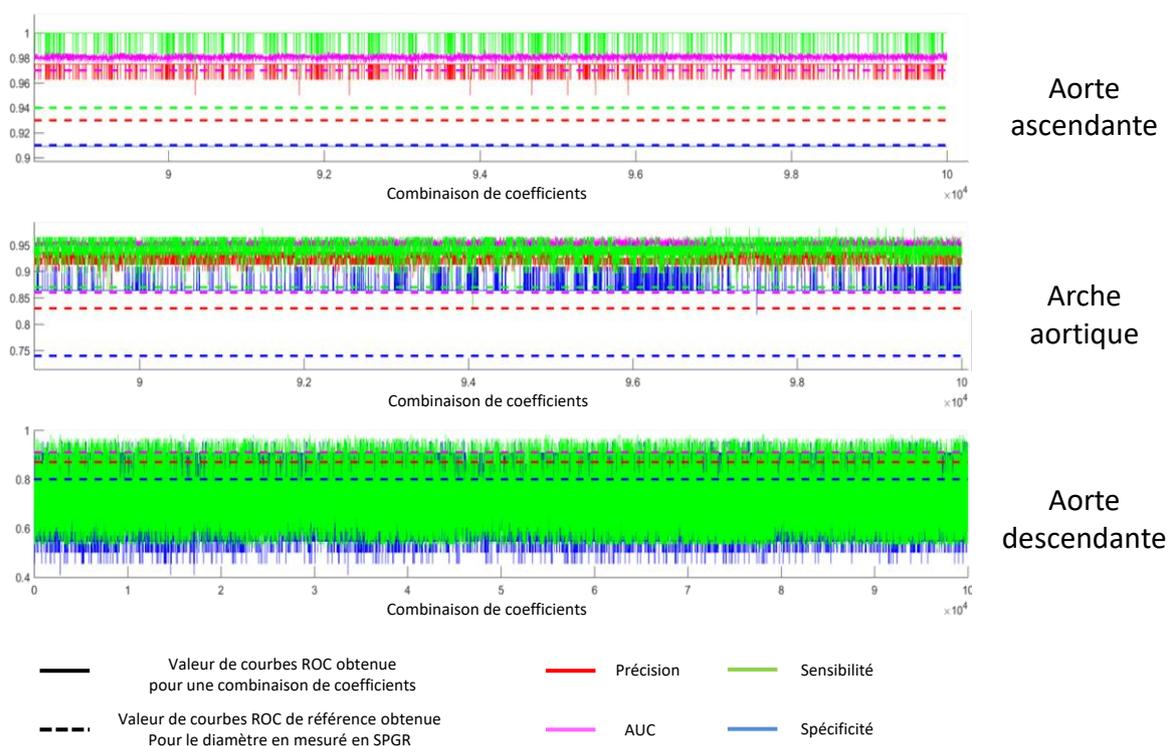


Figure 2-19 Résultats des courbes ROC pour les trois segments de l’aorte avec le Fscore calculé comme la somme pondérée des indices.

- **Approche simplifiée**

Enfin, une deuxième approche a été implémentée. Plus directe, elle permet d’observer localement les différences entre sujets sains et patients dilatés tricuspides. Le Fscore est établi à partir d’une sélection d’indices qui sont capables de discriminer la dilatation aortique liée au vieillissement et à la pathologie individuellement. Cette sélection sera détaillée et justifiée plus amplement dans le *Chapitre 3* (voir *Étude 2 : Mesures d’organisation du flux chez des patients*).

$$\text{Fscore} = \text{nombre d'indices} > \text{Seuil}$$

Équation 24
Fscore

2.4 Étude de la fonction de remplissage du ventricule gauche

2.4.A. Segmentation du flux dans le ventricule gauche

Pour segmenter les flux de remplissages du ventricule gauche, une segmentation statique était impossible, compte tenu du mouvement permanent et important du cœur et de l'orifice mitral. Par ailleurs, une segmentation sur les images anatomiques de module n'était pas non plus possible compte tenu de la mauvaise qualité des images. En conséquence, il a été décidé de segmenter directement les images de vitesse en utilisant la méthodologie précédemment développée au Laboratoire d'Imagerie Biomédicale (Bollache et al. 2010) pour les images de vélocimétrie 2D+t.

Cette segmentation nécessite tout d'abord deux étapes manuelles (*Figure 2-20*) :

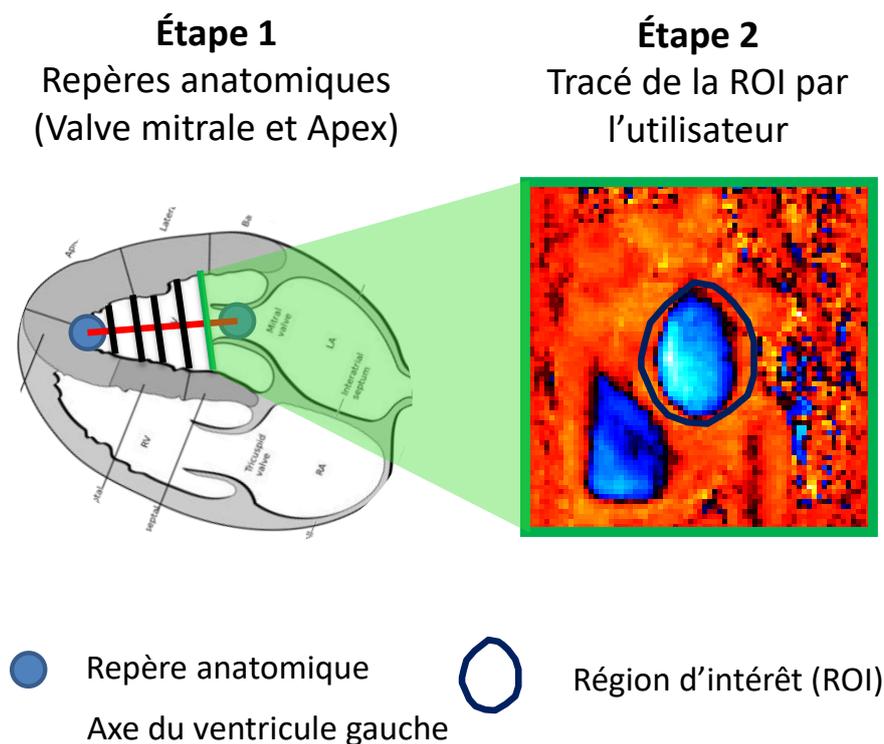


Figure 2-20 Étape d'initialisation manuelle pour la segmentation du flux mitral dans le ventricule gauche.

2.4 Étude de la fonction de remplissage du ventricule gauche

La **première étape** a été de permettre à l'utilisateur de positionner deux points : l'un au niveau de la valve mitrale et l'autre au niveau de l'apex, sur une phase temporelle qui correspond au remplissage actif du VG. Pour ceci, une interface de visualisation des données 3D+t a été développée en Matlab (*Figure 2-21*).

À noter qu'elle permet de générer un fichier texte avec les courbes de débit, de visualiser les streamlines et de superposer les images de vitesses et de module. Cette interface permet à l'utilisateur de naviguer dans le volume de données et de se placer à une phase temporelle et des localisations anatomiques précises. En effet, l'utilisateur peut faire apparaître les courbes des vitesses au niveau de la valve mitrale pour sélectionner la phase correspondant au pic de l'onde E.

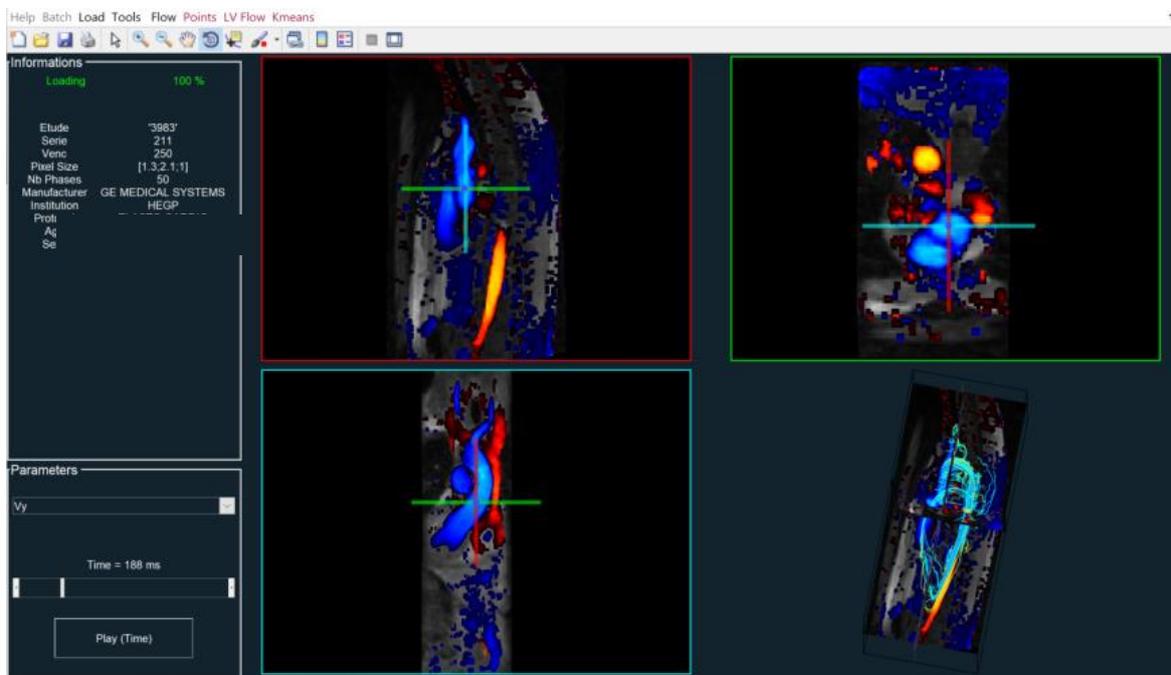


Figure 2-21 Capture d'écran du logiciel réalisé sous Matlab pour permettre la segmentation du flux transmitral.

La **deuxième étape** consiste à délimiter grossièrement la zone d'intérêt du ventricule gauche (sur la phase correspondant au pic de l'onde E). Des plans sont alors positionnés perpendiculairement à l'axe reliant le centre de la valve et l'apex du ventricule gauche. Sur le plan le plus proche de la valve mitrale, l'utilisateur trace une ROI autour du ventricule gauche par la suite propagée sur les plans suivants pour délimiter grossièrement la cavité ventriculaire.

2.4 Étude de la fonction de remplissage du ventricule gauche

Suite à cette initialisation manuelle, la segmentation comporte trois étapes principales, l'étape 1 concerne l'initialisation, l'étape 2 la création d'une ROI de référence sur la phase de vitesse maximale et l'étape 3 le calcul de la segmentation finale en propageant et en recalculant une ROI affinée.

- **Étape 1 : Initialisation**

À partir de la ROI grossière dessinée par l'utilisateur au niveau de la valve mitrale sur une seule phase temporelle (pic de l'onde E) la somme des vitesses est calculée. Si celle-ci est positive (réciproquement négative), le flux mitral entrant est encodé en positif (réciproquement négatif). Les vecteurs vitesses étant encodés en 3D, le cosinus entre l'angle formé par les vitesses et le vecteur normal au plan est donc calculé pour déterminer leur signe. Si la somme des vitesses est négative, on multiplie les vitesses par -1 pour avoir par convention un flux de remplissage positif.

- **Étape 2 : Création d'une ROI affinée**

Dans la zone d'initialisation, on recherche la zone connexe en termes de signe de vitesse la plus importante et on la définit comme ROI affinée qui délimite les flux de remplissage. On calcule alors le barycentre de cette région affinée et on le propage sur les phases temporelles du voisinage immédiat vers le début et vers la fin du cycle cardiaque. Elle est définie comme une ROI affinée et on calcule son barycentre.

- **Étape 3 : Segmentation au cours du temps**

Sur les phases temporelles adjacentes, la zone connexe en termes de signe de vitesse qui contient le barycentre propagé est retenue. Ceci assure une continuité du flux de remplissage au travers de l'orifice transmitral dont la surface varie de manière continue pendant le remplissage. Ce processus est répété itérativement au travers des phases temporelles jusqu'à atteindre le début et la fin du cycle cardiaque.

Pour segmenter les plans compris entre la valve mitrale et l'apex, les étapes 0 à 2 sont répétées après avoir initialement propagé la ROI affinée dilatée au travers des plans successifs et au pic de l'onde E pour assurer une continuité spatiale du flux de remplissage (*Figure 2-22 a.*). Le long de l'axe mitral à apex du ventricule gauche on retrouve, comme attendu, des courbes avec deux maxima en diastole correspondant aux ondes E et A (*Figure 2-22 b.*).

2.4 Étude de la fonction de remplissage du ventricule gauche

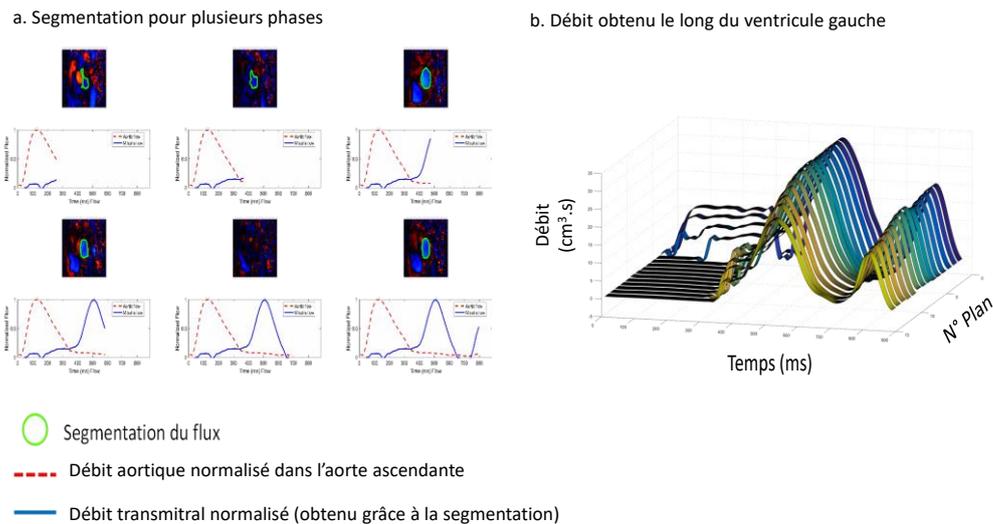


Figure 2-22 Débit dans le ventricule gauche mesuré à partir de l'IRM de flux 4D. a. Résultats de la segmentation sur deux coupes 2D+t pour différentes phases. B. Courbes de débit transmitral obtenues sur un patient jeune le long du ventricule gauche. Les courbes sont interpolées toutes les 1 ms avec une Spline.

2.4.B. Biomarqueur en IRM de flux 4D

2.4.B.a Paramètres du flux de remplissage du ventricule gauche

Les paramètres suivants ont été automatiquement calculés à partir des courbes de débits (*Tableau 10*). L'aire sous la courbe de débit en diastole est également calculée et nommée FV (ml), pour volume de remplissage.

Ces paramètres (*Figure 2-23*) ont été calculés pour toutes les coupes comprises entre l'anneau mitral et la coupe médiane du ventricule. Ultérieurement, pour chaque paramètre, nous avons considéré la valeur du neuvième décile.

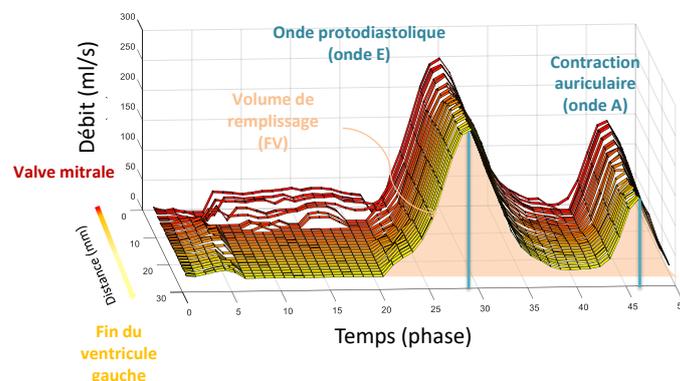


Figure 2-23 Courbes de débit de remplissage en IRM de flux 4D calculées entre l'anneau mitral et la coupe médiane du VG, ainsi que les pics extraits (E, A) et le volume de remplissage (FV).

2.4 Étude de la fonction de remplissage du ventricule gauche

Tableau 10 Paramètres de la fonction diastolique extraits d'IRM de flux 4D

Abréviation	Nom	Unité	Description
E	Pic de l'onde E	ml.s ⁻¹	Pic de l'onde E sur la courbe de débit de remplissage ventriculaire
A	Pic de l'onde A	ml.s ⁻¹	Pic de l'onde A sur la courbe de débit de remplissage ventriculaire
E/A	Rapport E sur A	Sans unité	Rapport des pics
E/FV		s ⁻¹	Pic de l'onde E normalisé au volume de remplissage
A/FV		s ⁻¹	Pic de l'onde A normalisé au volume de remplissage
Pente E		ml.s ⁻²	Décélération de l'onde E le long de l'axe mitral-apex du ventricule
Pente A		ml.s ⁻²	Décélération de l'onde A le long de l'axe mitral-apex du ventricule

On notera que seules les mesures basées sur le débit ont été présentées conformément à nos connaissances en 2D, car elles étaient plus fiables que les indices de vitesses maximales. En effet, la vitesse maximale est fortement affectée par la vitesse d'encodage définie lors de l'acquisition et par le bruit qui en découle de manière inégale pour les trois composantes en flux 4D. Ce phénomène a été amplifié dans nos données par le fait que les acquisitions de flux 4D incluait cœur et aorte, imposant donc de hautes vitesses d'encodage (250 cm.s⁻¹) comparées aux vitesses des écoulements intracardiaques.

De plus, les indices de débit sont moins sensibles à l'orientation du jet et sont normalisés par le volume de remplissage total afin de tenir compte de la différence des conditions de charge de débit entre individus.

2.4.B.b Vitesse de propagation dans le ventricule gauche

Les mêmes développements méthodologiques mis au point pour la rigidité aortique ont été appliqués en se restreignant à l'onde A et à l'onde E afin d'estimer leurs vitesses de propagation dans le ventricule gauche. Cependant, les valeurs trouvées n'étaient pas dans le même intervalle que les valeurs physiologiques normales de l'ordre de 50 cm.s^{-1} chez des sujets contrôles (Garcia et al. 2000) malgré différentes méthodologies et approches testées.

On peut toutefois justifier cette absence de concordance des résultats obtenus, avec les valeurs de référence par les faibles résolutions temporelle et spatiale des images de flux 4D de notre étude.

2.5 Analyses statistiques

Les méthodes exposées ci-dessus ont été appliquées à des données de patients et les résultats obtenus ont été analysés grâce aux techniques d'analyses statistiques suivantes :

- Tests de comparaisons **paramétriques** ou **non-paramétriques** si approprié.
- Analyse de **Bland & Altman** (Bland and Altman 1986, 1995) et la corrélation intra-classe pour les comparaisons de méthodes et/ou de mesures. Le biais moyen et l'intervalle de confiance sont fournis pour chaque comparaison.
- Analyse **ROC** pour « receiver operating characteristic », (Youden 1950) pour laquelle le seuil optimal de classification a été défini grâce au critère de Youden. L'aire sous la courbe, la sensibilité, la spécificité et la précision sont fournies pour chaque analyse.

Chapitre 3.

Applications aux données cliniques et résultats de la thèse

3.1 Introduction

Les outils méthodologiques développés pour l'analyse quantitative des données IRM de flux 4D ont été utilisés dans cette thèse suivant trois axes principaux :

- **Étude de la rigidité aortique**
 - Comparaison de différentes méthodes d'estimation de la vitesse d'onde de pouls aortique chez des sujets sains,
 - Calcul de la vitesse d'onde de pouls chez des patients coronariens et comparaison avec des sujets sains.
- **Étude de la dilatation aortique**
 - Calcul de la vitesse d'onde de pouls « segmentaire » et « globale » chez des patients dilatés et comparaison avec des sujets sains,
 - Mesure quantitative d'organisation du flux aortique chez des patients ayant une aorte dilatée et comparaison avec des sujets sains.
- **Étude de la fonction de remplissage du ventricule gauche**
 - Calcul des paramètres de la fonction diastolique chez des sujets sains et étude du lien avec l'âge.

3.2 Étude de la rigidité aortique

3.2.A. Problématique clinique

Pour rappel, la vitesse de l'onde de pouls (VOP) artérielle augmentée est associée à une mortalité accrue chez les personnes âgées et les personnes atteintes de maladies cardiovasculaires.

Plusieurs études ont montré l'intérêt du calcul de la VOP par tonométrie d'aplanation carotido-fémorale (Cf-VOP) ainsi que l'intérêt d'évaluer la rigidité de l'aorte centrale à l'aide d'IRM qui permet d'estimer la VOP, la distensibilité aortique pouvant être convertie en VOP locale grâce au modèle théorique de Bramwell-Hill (BH-VOP).

3.2.B. Étude 1 : Comparaison de méthodologies de calcul de VOP aortique en IRM de flux 4D

Plusieurs variantes méthodologiques ont été proposées en IRM de vélocimétrie 2D ou 4D pour le calcul de la vitesse de l'onde de pouls alors que très peu d'études de comparaison de ces méthodes sur une base de données conséquente d'IRM de flux 4D sont proposées (Markl et al. 2016). Ainsi, l'objectif de cette première étude est d'implémenter et de comparer différentes méthodes d'estimation de la VOP aortique (aoVOP) à partir d'images IRM de flux 4D en termes :

- 1) d'associations avec les valeurs de VOP mesurées indépendamment des données de flux 4D, à savoir : Cf-VOP, BH-VOP et 2D-VOP ;
- 2) d'associations avec des paramètres physiologiques tels que l'âge et le rapport masse/volume du ventricule gauche ;
- 3) de reproductibilité inter-opérateur ;
- 4) de robustesse à la résolution temporelle.

3.2.B.a Matériels et méthodes

(1) Population

Dans cette étude, 47 sujets sains, sans maladie cardiovasculaire âgés de 20 à 79 ans (âge moyen : 49.5 ± 18 ans, 23 hommes) sont inclus rétrospectivement dans le protocole ELASTO-CARDIO qui visait à comparer l'échographie ultra-rapide du myocarde avec l'IRM.

Tous les sujets ont eu une IRM cardiaque dont les paramètres d'acquisition sont décrits dans le *Chapitre 2 (Acquisition et données cliniques)*. Des images de flux 4D couvrant le cœur et l'aorte, ont été acquises et reconstruites en 50 phases par cycle pour tous les sujets. De plus, sur 13 sujets (44 ± 13 ans) sélectionnés aléatoirement, les données ont également été reconstruites en 20 phases par cycle afin d'étudier l'effet de la résolution temporelle sur l'estimation de la VOP aortique.

Pour tous les sujets, l'âge, la masse, la taille, les pressions artérielles, ainsi que les données du ventricule gauche (masse, volumes, ...) ont été collectées.

(2) Analyse des images de flux 4D

Les images ont été corrigées avec le logiciel du LIB selon les recommandations de la SCMR (repliement de la phase, courants de Foucault) et un angiogramme (PC-MRA) a été calculé afin d'utiliser le logiciel de segmentation semi-automatisée Mimosa (LIB, Sorbonne Université) décrit dans le *Chapitre 2 (Segmentation semi-automatique de l'aorte : Mimosa)* pour de segmenter l'aorte sur les données PC-MRA. Cette segmentation a par la suite été utilisée pour masquer les vitesses tout au long du cycle cardiaque et pour extraire la ligne centrale aortique puis la longueur aortique segmentaire ou globale.

Enfin, 25 plans équidistants et positionnés automatiquement entre l'AA proximale et l'AD distale, perpendiculairement à la ligne centrale de l'aorte ont été utilisés pour extraire 25 courbes temporelles de vitesses moyennes.

(3) Estimation de la VOP aortique (aoVOP)

Le *Tableau 11* résume en grandes lignes les stratégies, implémentées et amplement décrites dans *Méthode d'estimation de la vitesse de propagation*, pour le calcul de la VOP aortique en IRM de flux 4D.

Tableau 11 Rappel des stratégies de VOP utilisées dans cette étude

	Stratégie 1	Stratégie 2	Stratégie 3
Type d'approche	2D	3D	3D
Nombre de plans	2	25	25
Utilisation d'un temps de transit (TT) ?	Oui	Oui	Non
VOP	$VOP = \frac{D}{TT}$	VOP = pente de la régression linéaire des ensembles de (TT_i, D_i)	VOP = Pente du plan ajusté au front systolique ascendant des courbes de vitesses moyennes

3.2 Étude de la rigidité aortique

Pour les stratégies 1 et 2, trois méthodes de temps de transit (TT) ont été également testées. Elles sont rappelées dans le *Tableau 12*.

Tableau 12 Rappel sur les méthodes de temps de transit (TT) utilisées pour le calcul de la VOP

	TTc	TTw	TTf
Technique	Corrélation-croisée	Ondelettes	Fourier
Domaine d'étude	Temporel	Temps-fréquence	Fréquentiel
Partie de la courbe de vitesses moyennes utilisée	Front ascendant systolique	Front ascendant systolique	Toute la courbe

(4) Reproductibilité

La segmentation aortique représente l'unique source de variabilité inter et intra opérateur dans le processus d'analyse qui mène au calcul de l'aoVOP en IRM de flux 4D. En effet, les étapes suivantes sont entièrement automatisées. Ainsi, cette segmentation tout comme le calcul de l'aoVOP à l'aide des stratégies mentionnées ci-dessus ont été réalisés sur un sous-groupe de 15 sujets sélectionnés aléatoirement (47 ± 22 ans), par deux opérateurs indépendants, sans connaissance préalable des caractéristiques des sujets ou des résultats de segmentation de chacun.

(5) Analyses statistiques

Les caractéristiques de la population et les valeurs de VOP IRM et tonométrique sont fournies sous forme de médiane et d'intervalles interquartiles. La population de l'étude a été divisée en deux sous-groupes en fonction de l'âge (\leq ou >50 ans) et des tests de Wilcoxon ont été utilisés pour la comparaison de ces sous-groupes. Une régression linéaire univariée a été réalisée afin d'étudier les relations de l'aoVOP par IRM de flux 4D avec 2D-VOP, Cf-VOP, BH-VOP, l'âge et le rapport masse/volume VG.

Pour ces deux dernières associations, d'autres modèles multivariés incluant les potentiels facteurs confondants tels que l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), la pression artérielle systolique (Ps) et le sexe ont été étudiés. Les coefficients de corrélation R et le coefficient estimé β sont fournis.

3.2 Étude de la rigidité aortique

Une analyse de Bland-Altman a été réalisée pour :

- 1) Comparer la **méthode d'aoVOP d'IRM de flux 4D qui a montré une supériorité** en termes des associations décrites ci-dessus, par rapport aux autres méthodes d'aoVOP.
- 2) Comparer les méthodes d'IRM de flux 4D à **Cf-VOP et BH-VOP**. Malgré les différences attendues et bien connues entre la Cf-VOP, l'aoVOP et la BH-VOP, ces comparaisons sont réalisées afin de fournir le positionnement des aoVOP en IRM de flux 4D par rapport aux mesures de VOP établies auparavant et indépendantes de l'IRM (Cf-VOP) ou de la vélocimétrie IRM (BH-VOP).
- 3) Étudier la **reproductibilité** inter-opérateurs pour les différentes méthodes d'aoVOP en IRM de flux 4D.
- 4) Étudier **l'effet de la résolution temporelle** en comparant les résultats obtenus à partir des images reconstruites en 20 et 50 phases.

3.2.B.b Résultats

Le *Tableau 13* résume les caractéristiques des sujets ainsi que les mesures de VOP par IRM et par tonométrie.

Comme attendu, la pression systolique et la pression pulsée étaient significativement plus élevées chez les sujets les plus âgés. L'effet de l'âge a également été observé sur Cf-VOP, BH-VOP et le rapport masse/volume (VGM/EDV) ventriculaire gauche, qui étaient tous significativement plus élevés chez les sujets les plus âgés.

Toutes les valeurs d'aoVOP mesurées en IRM de flux 4D sont également significativement plus élevées dans le groupe des sujets les plus âgés ($p < 0.001$).

3.2 Étude de la rigidité aortique

Tableau 13 Caractéristiques des sujets et valeurs de la vitesse de l'onde de pouls en tonométrie et en IRM

	20-49 ans (N=25, F=12)		50-79 ans (N=22, F=12)		Tous (N=47, F=24)	
	<i>Médiane</i>	<i>Interquartile</i>	<i>Médiane</i>	<i>Interquartile</i>	<i>Médiane</i>	<i>Interquartile</i>
Age (ans)	35.0	27.7-43.7	67.5***	57.8-72.2	47.8	34.1-66.9
IMC (kg.m ⁻²)	22.2	20.6-24.8	24.6**	23.1-26.3	23.7	21.4-25.7
FC (bpm)	66.0	62-77	62.5	59.3-67.3	64.0	60-71
Ps (mmHg)	104.8	99-116	117.2**	113-122	114.2	103-118.8
Pd (mmHg)	77.0	69.5-82.5	80.7	74.2-85.5	78.7	72.5-84.5
PP (mmHg)	28.0	25.8-31.7	38.8***	32.4-42.5	31.7	27.5-39.7
VGM/ESV (g.ml ⁻¹)	1.1	1-1.3	1.3*	1-1.6	1.2	1-1.4
VGM/EDV (g.ml ⁻¹)	0.65	0.59-0.75	0.81*	0.64-0.92	0.72	0.62-0.87
Cf-VOP (m.s ⁻¹)	8.1	7.1-9	10.3***	9.6-11	9.5	7.9-10.3
BH-VOP (m.s ⁻¹)	4.9	4.0-5.2	9.4***	7.6-11.5	6.1	4.8-9.41
2D-VOP (m.s ⁻¹)	4.4	3.8-5.1	8.11 ***	6.9-9.8	5.7	4.4-7.9
aoVOP en IRM de flux 4D						
S1-TTc (m.s ⁻¹)	5.8	5.1-7.5	9.3***	7.8-10.6	7.5	5.5-9.9
S1-TTw (m.s ⁻¹)	6.4	5.5-8.2	11.1***	8.8-13.8	8.5	6.3-11.8
S1-TTf (m.s ⁻¹)	5.5	4.7-6.4	7.8***	6.5-12.8	6.4	5.4-8.5
S2-TTc (m.s ⁻¹)	4.9	4.7-6.5	8.0***	6.8-10	6.5	4.9-8.2
S2-TTw (m.s ⁻¹)	6.0	5.3-8.1	10.4***	8.6-12.5	8.4	5.9-10.4
S2-TTf (m.s ⁻¹)	5.7	5.2-6.4	8.2***	7.2-9.9	6.4	5.6-8.6
S3 (m.s ⁻¹)	5.5	5.1-7.7	9.2***	7.8-10.8	7.6	5.4-9.3

N : nombre de sujets, **F** : nombre de femmes, **IMC** : indice de masse corporelle, **FC** : fréquence cardiaque, **Ps** : pression artérielle systolique, **Pd** : pression artérielle diastolique, **PP** : pression artérielle pulsée, **Cf-VOP** : vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale tonométrique, **VGM/ESV** et **VGM/EDV** : rapports de masse ventriculaire gauche aux volumes télé-systoliques et télé-diastoliques, **BH-VOP** : vitesse de l'onde de pouls dans l'aorte ascendante selon le modèle de Bramwell-Hill, **2D-VOP** : vitesse de l'onde de pouls dans l'arche aortique estimée à partir de l'IRM 2D+t, **aoVOP** : stratégies de calcul de VOP utilisant ou pas les temps de transit TTc (corrélation-croisée), TTw (Ondelettes) et TTf (Fourier) utilisant l'IRM de flux 4D. Les niveaux de significativité sont indiqués par *** pour p <0.001, ** pour p <0.01, * pour p <0.05.

3.2 Étude de la rigidité aortique

(1) Association entre aoVOP, Cf-VOP et BH-VOP

Les coefficients de corrélation pour la comparaison de toutes les aoVOP calculées à partir des images IRM de flux 4D avec les valeurs de référence tonométrique Cf-VOP et les VOP d'IRM 2D à savoir BH-VOP et 2D-VOP, ainsi que l'âge et le remodelage ventriculaire gauche sont résumés dans le *Tableau 14* et les courbes de régression linéaire correspondantes aux liens entre l'aoVOP flux 4D et Cf-VOP sont présentées dans la *Figure 3-1*.

Les coefficients de corrélation les plus élevés ont été obtenus en utilisant la stratégie 2 avec l'estimation du TT par l'approche ondelettes (S2-TT_w : R=0.62, p<0.001 avec Cf-VOP; R=0.65, p<0.001 avec BH-VOP ; R=0.71, p<0.001 avec 2D-VOP) et la stratégie 3 (S3 : R=0.61, p<0.001 avec Cf-VOP; R=0.64, p<0.001 avec BH-VOP ; R=0.64, p<0.001 avec 2D-VOP).

On notera que les corrélations entre aoVOP en flux 4D et la 2D-VOP, sont plus fortes pour TT_c et TT_w lorsque la stratégie 1 est utilisée, conformément à ce qui est appliqué méthodologiquement en 2D.

Tableau 14 Associations des méthodes d'aoVOP en IRM de flux 4D avec les Cf-VOP, BH-VOP, 2D-VOP, l'âge et le rapport masse/volume ventriculaire gauche.

		Cf-VOP	BH-VOP	2D-VOP	Age	Rapport masse / volume VG
S1	TT _c	0.30*	0.35*	0.69***	0.44**	0.39**
	TT _w	0.48***	0.56***	0.75***	0.62***	0.44**
	TT _f	0.41**	0.42***	0.40*	0.39**	0.14
S2	TT _c	0.55***	0.57***	0.59***	0.66***	0.44**
	TT _w	0.62***	0.65***	0.71***	0.77***	0.52**
	TT _f	0.41**	0.44***	0.48***	0.53***	0.18
S3	-	0.61***	0.64***	0.64***	0.76***	0.47***

Cf-VOP : vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale (Cf), **BH-VOP** : vitesse de l'onde de pouls dans l'aorte ascendante selon le modèle de Bramwell-Hill, **2D-VOP** : vitesse de l'onde de pouls dans l'arche aortique estimée à partir d'IRM de vélocimétrie 2D, S1, S2, S3 stratégies 1, 2 et 3, TT_c, TT_w et TT_f : temps de transit estimés par corrélation-croisée, ondelettes et transformée de Fourier, respectivement. Les coefficients de corrélation sont fournis avec leurs niveaux de significativité, indiqués par *** pour p < 0.001, ** pour p < 0.01, * pour p < 0.05.

3.2 Étude de la rigidité aortique

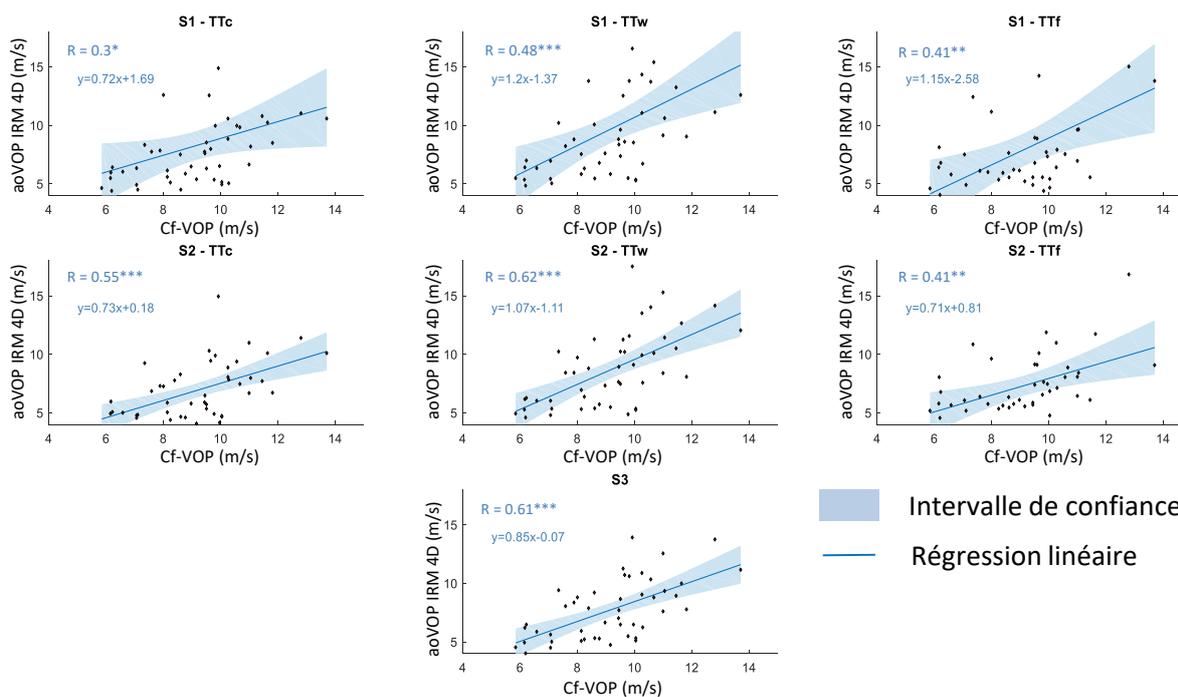


Figure 3-1 Associations entre la VOP aortique estimée selon diverses stratégies en IRM de flux 4D et la VOP carotido-fémorale tonométrique. Les régressions linéaires (lignes continues) et les intervalles de confiance (zone bleue ombrée) sont affichés. Les équations de régression linéaire sont fournies. S1, S2 et S3 : stratégies 1, 2 et 3. TTc, TTw et TTf : temps de transit estimés par corrélation-croisée, transformées en ondelettes et Fourier, respectivement.

(2) Associations avec l'âge et le remodelage ventriculaire

Toutes les mesures d'aoVOP calculées à partir d'images IRM de flux 4D sont associées de manière significative à l'âge, les corrélations les plus élevées étant obtenues de nouveau pour S2-TTw ($R=0.77$, $p<0.001$) et S3 ($R=0.76$, $p<0.001$) (Tableau 14). Il est à noter que ces corrélations sont du même ordre de grandeur que celles obtenues entre l'âge et la référence tonométrique Cf-VOP ($R=0.72$, $p<0.001$), ou 2D-VOP ($R=0.75$, $p<0.001$).

3.2 Étude de la rigidité aortique

On notera que l'association avec l'âge reste significative même en se restreignant au sous-groupe de sujets les plus âgés pour S2-TTw ($R=0.59$, $p<0.001$) et S3 ($R=0.59$, $p<0.001$). Les corrélations significatives avec l'âge dans l'analyse univariée restent significatives ($p<0.001$) après ajustement à l'IMC, le sexe et la Ps, sans autres corrélations significatives. On notera, que la 2D-VOP n'est plus significative après ajustement ce qui n'est pas le cas pour BH-VOP qui reste significative dans le modèle multivarié.

Concernant les associations avec le remodelage ventriculaire gauche, les plus fortes sont de nouveau obtenues pour S2-TTw ($R=0.52$, $p<0.001$) et S3 ($R=0.47$, $p<0.001$) dans l'analyse univariée. Ces corrélations sont même légèrement supérieures à celles obtenues pour la référence tonométrique Cf-VOP ($R=0.39$, $p<0.01$). Ces associations restent significatives après ajustement à l'âge, le sexe, l'IMC et la Ps (*Tableau 15*) exceptée pour la 2D-VOP. À noter que le sexe est également un prédicteur significatif.

Tableau 15 Prédicteurs indépendants du rapport masse sur volume du ventricule gauche

	Modèle A	Modèle B (avec ajustement)	Prédicteurs du rapport masse sur volume VG
	R	R	
Cf-VOP	0.39**	0.667***	Cf-VOP*, Sexe***
BH-VOP	0.52***	0.714***	BH-VOP**, Sexe***
2D-VOP	0.37*	0.63***	Sexe***
S2-TTw	0.52***	0.672***	S2-TTw*, Sexe**
S3	0.47***	0.670***	S3*, Sexe**

Cf-VOP : VOP carotido-fémorale, **S2-TTw** : estimation de l'aoVOP avec la stratégie 2 en tenant compte du temps de transit par ondelettes, **S3** : aoVOP estimée avec ajustement d'un plan. **BH-VOP** : vitesse de l'onde de pouls dans l'aorte ascendante selon le modèle de Bramwell Hill, **2D-VOP** : vitesse de l'onde de pouls dans l'arche aortique estimée à partir de l'IRM de vélocimétrie 2D. **R** : coefficient de corrélation. **Modèle A** : régression univariée pour l'association entre les mesures de vitesse d'onde de pouls et le rapport masse/volume VG (VGM/EDV). **Modèle B** : ajustement du modèle A à l'âge, au sexe (masculin), à l'indice de masse corporelle et à la pression artérielle systolique. Les niveaux de significativité sont indiqués par *** pour $p<0.001$, ** pour $p<0.01$, * pour $p<0.05$.

(3) Reproductibilité et effet de la résolution temporelle

Les résultats de la reproductibilité inter-opérateur sont récapitulés dans le *Tableau 16*. Pour toutes les méthodes mises au point en IRM de flux 4D, il n'y avait pas de différence significative entre les valeurs d'aoVOP mesurées par les deux opérateurs indépendants ($p \geq 0.38$). Les biais moyens et les limites de concordance de l'analyse Bland-Altman indiquent une meilleure reproductibilité pour les stratégies exploitant l'information 3D (S2 et S3), comparées à la stratégie basée sur l'information de deux plans 2D+t (S1).

L'analyse de l'effet de la résolution temporelle est résumée dans le *Tableau 17*, révélant que les approches basées sur l'analyse temporelle (S1-TTc, S2-TTc et S3 : $ICC < 0.82$) étaient moins robustes à la variation du nombre de phases reconstruites (50 vs 20 phases) comparées aux méthodes basées sur les analyses fréquentielles (S1-TTf, S2-TTf : $ICC > 0.93$) ou temps-fréquence (S1-TTw, S2-TTw : $ICC > 0.91$). On notera que les méthodes qui utilisent le temps de transit étaient systématiquement plus robustes à cette variation du nombre de phases lorsqu'elles exploitaient l'information 3D que lorsqu'elles se basaient uniquement sur deux plans 2D, et ce, quelle que soit la méthode de calcul de temps de transit.

Tableau 16 Reproductibilité inter-opérateurs

		Reproductibilité inter-opérateurs			
		Biais moyen $m.s^{-1}$	CI $m.s^{-1}$	p	ICC
S1	TTc	-0.50	[-2.6;1.6]	0.59	0.95
	TTw	0.46	[-5.2;6.1]	1.00	0.86
	TTf	-0.46	[-3.4;2.4]	0.43	0.91
S2	TTc	0.06	[-0.6;0.7]	0.84	0.99
	TTw	0.09	[-0.7;0.8]	0.80	0.99
	TTf	-0.53	[-4.2;3.2]	0.38	0.61
S3		0.18	[-0.9;1.2]	0.84	0.97

Mesures de répétabilité des estimations d'aoVOP en flux 4D : biais moyen et limites de concordance (CI) de Bland-Altman ainsi que les coefficients de corrélation intra-classe (ICC). Les valeurs de p correspondent au test de Wilcoxon de comparaisons entre les valeurs d'aoVOP obtenues par les deux opérateurs (gauche) ou pour les deux reconstructions (droite). S1, S2 et S3 : stratégies 1, 2 et 3. TTc, TTw et TTf : temps de transit estimés par corrélation-croisée, transformées en ondelettes et de Fourier, respectivement.

3.2 Étude de la rigidité aortique

Tableau 17 Effet de la résolution temporelle

		Effet de la résolution temporelle			
		Biais moyen m.s ⁻¹	CI m.s ⁻¹	p	ICC
S1	TTc	-1.62	[-11;8.1]	0.49	0.47
	TTw	0.29	[-1;1.5]	0.50	0.91
	TTf	0.35	[-0.5;1.2]	0.50	0.93
S2	TTc	-0.96	[-5.5;3.6]	0.54	0.75
	TTw	0.15	[-0.5;0.8]	0.76	0.97
	TTf	0.15	[-0.6;0.9]	0.92	0.97
S3		0.33	[-1.4;2]	0.68	0.82

Mesures de répétabilité des estimations d'aoVOP en flux 4D : biais moyen et limites de concordance (CI) de Bland-Altman ainsi que les coefficients de corrélation intra-classe (ICC). Les valeurs de p correspondent au test de Wilcoxon de comparaisons entre les valeurs d'aoVOP obtenues par les deux opérateurs (gauche) ou pour les deux reconstructions (droite). S1, S2 et S3 : stratégies 1, 2 et 3. TTc, TTw et TTf : temps de transit estimés par corrélation-croisée, transformées en ondelettes et de Fourier, respectivement.

Le *Tableau 18* récapitule les résultats des analyses de Bland-Altman pour les comparaisons des méthodes d'aoVOP obtenues en IRM de flux 4D avec Cf-VOP tonométrique et BH-VOP provenant des Ciné IRM et du modèle théorique de Bramwell-Hill.

Tableau 18 Statistiques de l'analyse de Bland-Altman pour les comparaisons des méthodes aoVOP en IRM de flux 4D avec Cf-VOP et BH-VOP.

		Cf-VOP		BH-VOP	
		Biais moyen m.s ⁻¹	CI m.s ⁻¹	Biais moyen m.s ⁻¹	CI m.s ⁻¹
S1	TTc	-0.9	[-9.1;7.3]	0.9	[-8.3;10.1]
	TTw	0.5	[-7.3;8.3]	2.2	[-5.6;10]
	TTf	-1.2	[-10.4;8.0]	0.5	[-9.3;10.3]
S2	TTc	-2.3	[-6.4;1.8]	-0.5	[-6.8;5.8]
	TTw	-0.5	[-5.4;4.4]	1.2	[-4.9;7.3]
	TTf	-1.8	[-7.4;3.8]	-0.1	[-7.5;7.3]
S3		-1.4	[-5.3;2.5]	0.3	[-5.6;6.2]

Les biais moyens et les limites de concordance (CI) de Bland-Altman pour les comparaisons entre les valeurs d'aoVOP calculées en IRM de flux 4D et la VOP carotido-femorale (Cf-VOP) ainsi que la VOP de Bramwell-Hill (BH-VOP) au niveau de l'aorte ascendante. Les biais sont estimés des différences entre aoVOP en IRM de flux 4D et Cf-VOP ou BH-VOP. S1, S2 et S3 : stratégies 1, 2 et 3, respectivement. TTc, TTw et TTf : temps de transit estimés par corrélation-croisée, ondelettes et transformée de Fourier, respectivement.

3.2 Étude de la rigidité aortique

Pour les comparaisons avec Cf-VOP (*Figure 3-2*), le biais moyen était proche de zéro ou négatif, ce qui correspond à une rigidité plus élevée au sein des artères périphériques par rapport aux artères centrales plus élastiques.

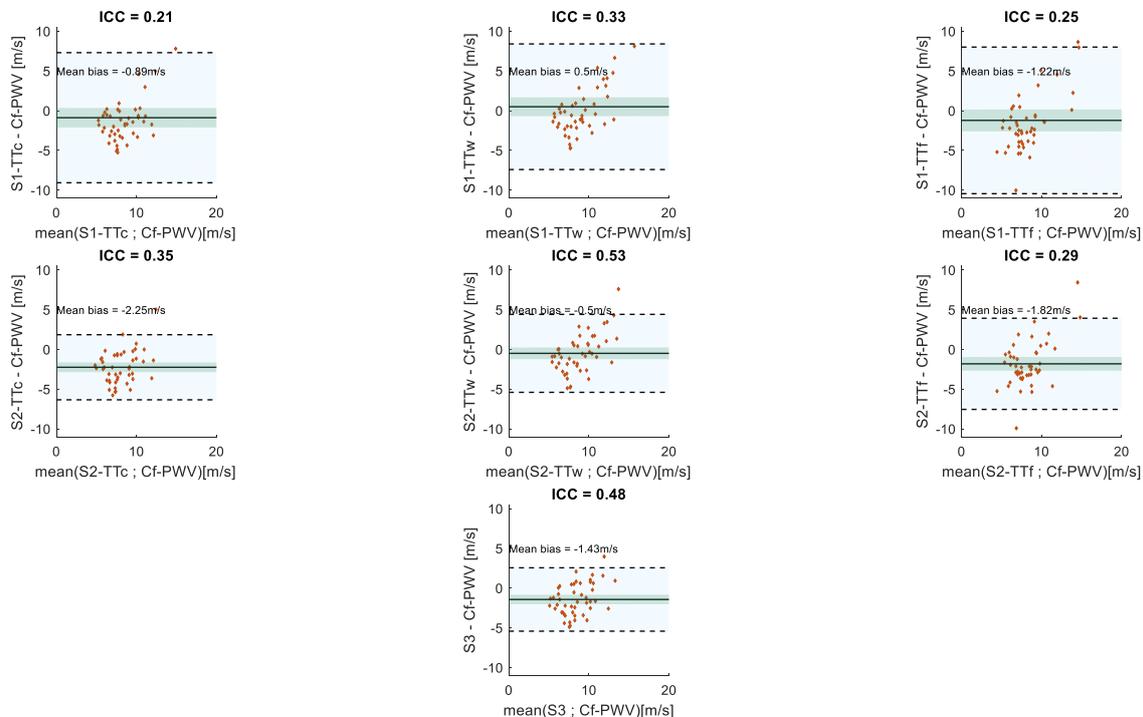


Figure 3-2 Bland-Altman pour les comparaisons des méthodes d'aoVOP d'IRM de flux 4D avec Cf-VOP (Cf-PWV). S1, S2 et S3 : stratégies 1, 2 et 3, respectivement. TTc, TTw et TTf : temps de transit estimés par corrélation-croisée, ondelettes et transformée de Fourier, respectivement. Mean bias : biais moyen.

ICC : coefficients de corrélation intra-classe. Cf-VOP : VOP carotido-fémorale

Pour les comparaisons avec la BH-VOP (*Figure 3-3*) dans l'aorte ascendante, le biais moyen était proche de zéro ou positif, mettant en évidence une élasticité plus élevée au sein du segment aortique le plus proximal.

3.2 Étude de la rigidité aortique

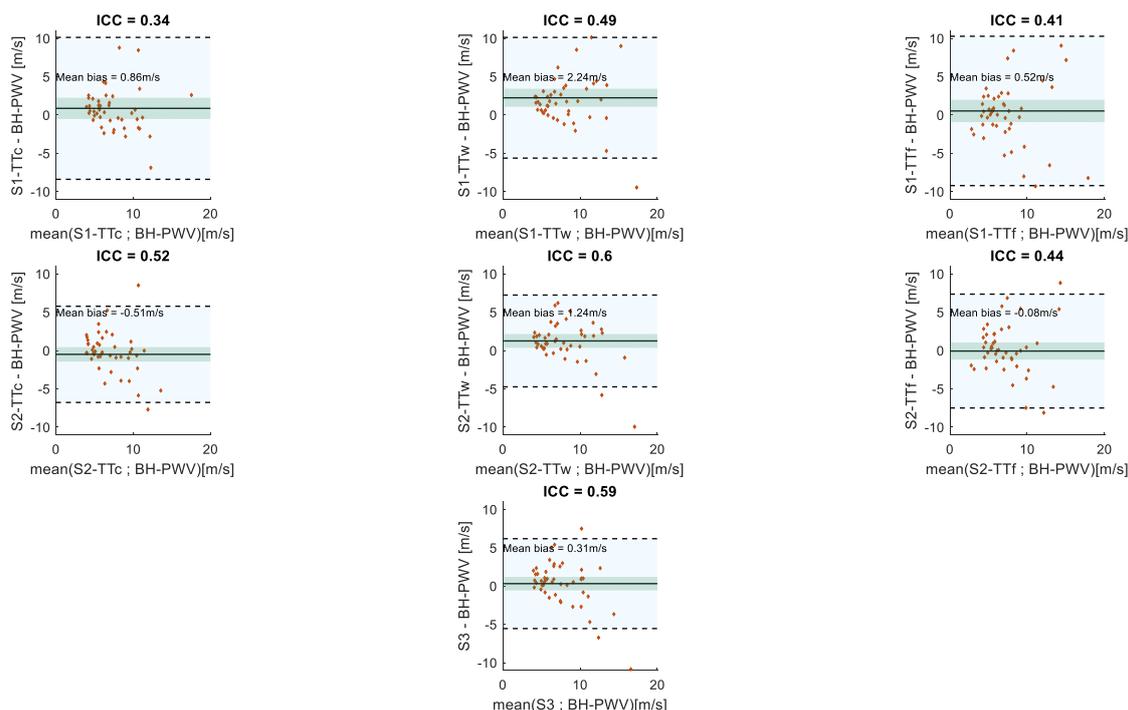


Figure 3-3 Bland-Altman pour les comparaisons des méthodes aoVOP d'IRM de flux 4D avec BH-VOP (BH-PWV). S1, S2 et S3 : stratégies 1, 2 et 3, respectivement. TTc, TTw et TTf : temps de transit estimés par corrélation-croisée, ondelettes et transformée de Fourier, respectivement. Mean bias : biais moyen. ICC : coefficients de corrélation intra-classe. BH-VOP : vitesse de l'onde de pouls dans l'aorte ascendante selon le modèle de Bramwell-Hill,

3.2.B.c Discussion

Cette étude propose une comparaison des principales méthodes disponibles dans la littérature pour l'estimation de la VOP aortique en IRM de flux 4D sur les données de 47 sujets sains.

Les associations significatives avec la Cf-VOP, BH-VOP ainsi que la 2D-VOP montrent la cohérence de toutes les estimations d'aoVOP dérivées des données d'IRM de flux 4D ($p < 0.001$) dans notre étude. Par ailleurs, les méthodes considérant la totalité de la couverture spatiale de l'aorte 3D, en particulier la méthode basée sur la transformée en ondelettes pour l'estimation du temps de transit, se sont révélées supérieures aux autres approches d'aoVOP testées, comme le montre :

3.2 Étude de la rigidité aortique

1) leurs **associations plus fortes avec l'âge**, le remodelage ventriculaire ainsi que les mesures de VOP indépendantes du flux 4D telles que la VOP tonométrique (Cf-VOP), et la VOP au niveau de l'aorte ascendante calculée à partir de la distensibilité aortique et du modèle théorique de Bramwell Hill ;

2) leur **reproductibilité** et leur robustesse à une faible **résolution temporelle**.

Il est intéressant de noter que les liens à l'âge et le remodelage ventriculaire avec les méthodes d'aoVOP d'IRM de flux 4D basées sur des stratégies 3D, étaient aussi forts voire plus forts que ceux obtenus pour la référence tonométrique, Cf-VOP. De plus, ces liens restaient significatifs après ajustement aux principaux facteurs confondants.

Les valeurs de l'aoVOP aortique obtenues dans notre étude à partir des données d'IRM de flux 4D ont le même ordre de grandeur pour toutes les méthodes. Les valeurs de notre étude sont également similaires aux valeurs de VOP de l'arche aortique estimées en IRM de vélocimétrie 2D dans de précédentes études exploitant de larges cohortes. En effet, les valeurs normales de la VOP de l'arche aortique décrites par Kawel-Boehm et al. (Kawel-Boehm et al. 2015) dans une étude qui répertorie les mesures de référence en IRM cardiovasculaire étaient de :

- $3.9 \pm 1.1 \text{ m.s}^{-1}$ pour les 30-39 ans,
- $5.6 \pm 1.4 \text{ m.s}^{-1}$ pour les 40-49 ans,
- $7.2 \pm 2.3 \text{ m.s}^{-1}$ pour les 50-59 ans,
- $9.7 \pm 2.9 \text{ m.s}^{-1}$ pour les 60 à 69 ans,
- $11.1 \pm 4.6 \text{ m.s}^{-1}$ pour les plus de 70 ans.

Les valeurs normales de référence sont pour l'instant indisponibles en IRM de flux 4D, car la majorité des études précédentes ont été réalisées sur des groupes restreints de sujets sains (souvent jeunes) ou de patients en utilisant différentes approches. Néanmoins, malgré les différences d'âge de la population, nos valeurs étaient similaires ou seulement légèrement supérieures à celles fournies dans une récente étude de flux 4D (Dyverfeldt, Ebbers et Länne 2014), qui utilisait des approches similaires à la stratégie 2 :

- $n = 8$, âge = 23 ± 2 ans : aoVOP = $5.7 \pm 0.7 \text{ m.s}^{-1}$ en utilisant l'analyse de Fourier et aoVOP = $5.5 \pm 0.7 \text{ m.s}^{-1}$ en utilisant la corrélation-croisée ;
- $n = 8$, âge = 58 ± 2 ans : aoVOP = $9.3 \pm 1.3 \text{ m.s}^{-1}$ avec l'analyse de Fourier et aoVOP = $8.9 \pm 1.4 \text{ m.s}^{-1}$ avec la corrélation-croisée.

Les méthodes d'estimation de l'aoVOP en IRM de flux 4D sont reproductibles. On notera cependant que la bonne reproductibilité précédemment décrite dans de nombreuses

3.2 Étude de la rigidité aortique

études de VOP aortique en IRM de vélocimétrie 2D n'a pas été retrouvée dans notre stratégie S1 qui est méthodologiquement similaire à l'approche 2D tant elle se base sur deux sites de mesure (*Figure 3-2* et *Figure 3-3*). Cette infériorité peut s'expliquer par :

1) La **segmentation statique** dans le temps appliquée à nos données de flux 4D, contrairement à la segmentation automatisée et dynamique usuellement utilisée en IRM de vélocimétrie 2D. Cette segmentation non-optimale pour une aorte élastique engendrerait des distorsions sur les courbes de vitesses utilisées pour le calcul du temps de transit.

2) La **résolution spatiale inférieure** en flux 4D par rapport à la vélocimétrie 2D, affectant notamment les signaux collectés dans l'aorte descendante distale en raison de son faible calibre.

En accord avec les résultats des précédentes études IRM (Bargiotas et al. 2015; Dogui, Redheuil, et al. 2011), les méthodes basées sur l'analyse du front ascendant systolique pour le calcul de la VOP sont plus robustes que les méthodes basées sur l'analyse de l'intégralité de la courbe, comme le montre la comparaison des approches par ondelettes ou corrélation-croisée avec les approches de Fourier (Bargiotas et al. 2015; Ibrahim et al. 2010). Cela peut s'expliquer par le fait que la pente ascendante systolique précoce des courbes de débit ou de vitesse est moins affectée par les ondes de réflexions que les phases systoliques tardives et diastoliques. Par ailleurs, les méthodes prenant en compte la couverture volumétrique des données d'IRM en flux 4D étaient plus fiables que celles basées uniquement sur deux sites de mesure. On notera que dans notre étude, le processus de prise en compte du continuum de l'information spatio-temporelle a été automatisé et optimisé par la segmentation automatique, bien que statique, et le positionnement automatique des plans de mesures positionnés à la main dans les précédentes études (Markl et al. 2010; Markl, Wallis, et al. 2012).

Les caractéristiques originales de notre étude incluent : des comparaisons avec des mesures de rigidité indépendantes du flux 4D telles que : la BH-VOP, la Cf-VOP et la 2D VOP, ainsi que l'étude des liens avec des indices physiologiques tels que le rapport masse/volume VG et l'âge.

La comparaison aux mesures de VOP existantes a confirmé les connaissances physiologiques sur le gradient de rigidité artériel de l'aorte centrale aux artères périphériques, montré par :

3.2 Étude de la rigidité aortique

- 1) les **valeurs les plus basses** de VOP sont obtenues au niveau de l'aorte ascendante par la méthode de Bramwell-Hill ;
- 2) les **valeurs intermédiaires** de VOP sont obtenues pour les méthodes d'IRM de flux 4D qui considèrent toute l'aorte ;
- 3) les **valeurs les plus élevées** sont les valeurs pour la Cf-VOP.

De plus, comme attendu, ce phénomène de gradient de rigidité est plus marqué chez les sujets jeunes présentant une artère centrale hautement élastique que chez les sujets âgés dont la rigidité a tendance à s'homogénéiser le long de l'arbre artériel.

Les comparaisons aux méthodes existantes ont de plus montré un lien plus fort avec la méthode S2-TT_w. Cette méthode est aussi la plus fortement associée à l'âge, même chez les sujets de plus de 50 ans, qui auraient des aortes plus rigides et donc des temps de transit plus courts et plus difficiles à estimer avec les faibles résolutions temporelles des IRM. Bien que l'approche par ondelettes ait les performances les plus élevées par rapport à l'approche par ajustement d'un plan sur le front systolique ascendant des courbes de vitesse, sa mise en œuvre nécessite le réglage de paramètres tels que le choix de l'ondelette mère et la fréquence d'échantillonnage. Cependant, les mêmes paramètres que ceux décrits précédemment sur les données de vélocimétrie 2D (Bargiotas et al. 2015) ont été utilisés chez tous les sujets dans notre étude.

La pertinence de notre mesure d'aoVOP en IRM de flux 4D a également été démontrée par l'association positive avec le rapport masse/volume VG. En effet, il est connu que, dans le processus de vieillissement physiologique, la rigidité artérielle est associée à une augmentation de la post-charge exercée sur le VG, qui entame alors un processus de remodelage hypertrophique (Cheng et al. 2009) pouvant être décelé par une élévation du rapport masse/volume VG. Cette association, dans notre étude, était indépendante de l'âge, de la pression artérielle systolique, de l'IMC et du sexe, révélant que la VOP mesurée en IRM de flux 4D serait un marqueur indépendant de l'altération du VG dans le vieillissement. Le sexe était également un corrélat indépendant du rapport masse/volume VG, en accord avec une étude précédente (Douglas et al. 1998). En conséquence, l'évaluation de la rigidité aortique à l'aide de l'IRM peut fournir des connaissances physiopathologiques permettant d'améliorer la compréhension du couplage aorto-ventriculaire gauche.

3.2 Étude de la rigidité aortique

La principale limite de notre étude est l'absence de mesure de référence directe de la VOP dans l'aorte par cathétérisme (Latham et al. 1985). Cependant, une telle procédure invasive était irréalisable chez des sujets en bonne santé. De plus, des associations avec la référence non-invasive Cf-VOP, et avec des critères physiologiques tels que l'âge et le rapport masse/volume VG ont été utilisées pour comparer les performances des différentes méthodes d'aoVOP en IRM de flux 4D.

L'IRM de flux 4D étant limitée par une faible résolution spatiale et un faible rapport signal sur bruit, la segmentation de toutes les phases temporelles était impossible avec les outils dont nous disposions. En conséquence, une segmentation fixe sur un angiogramme aortique, reconstruit à partir des phases temporelles réparties autour du pic systolique, a été utilisée avec des courbes de vitesse moyenne plutôt que des courbes de débit. En effet, la segmentation dynamique est primordiale compte tenu de l'amélioration des liens entre la VOP et l'âge et la Cf-VOP qu'elle induirait. Cette amélioration de l'association avec la méthode de référence est montrée par l'étude de Soulat et al. (Soulat et al. 2019) sur la même cohorte de sujets sains avec une stratégie similaire à S1, mais incluant une segmentation dynamique de la section aortique sur les deux sites de mesure dans l'aorte ascendante et descendante. Ainsi, une segmentation résolue dans le temps semble nécessaire pour une estimation plus précise des flux sanguins aortiques au cours du cycle cardiaque. Une telle segmentation nécessiterait une évolution des séquences d'IRM de flux 4D avec l'utilisation d'une résolution spatiale plus élevée et de vitesses d'encodage multiples afin d'améliorer le rapport signal/bruit des différentes composantes de vitesses, en particulier dans les régions à faible vitesse. Des méthodes de reconstruction accélérées avec compensation du mouvement (Cheng et al. 2015, 2016) peuvent également être envisagées afin d'améliorer la qualité des images.

Par ailleurs, l'agent de contraste est fréquemment utilisé dans les études d'IRM de flux 4D pour améliorer le contraste et le rapport signal sur bruit. Cependant, on notera que la majorité des examens d'IRM cardiaque en routine clinique sont aujourd'hui réalisés après injection de produit de contraste. Ainsi, on pourrait intercaler l'acquisition de flux 4D entre l'injection et les acquisitions T1 post-contraste et/ou rehaussement tardif, désormais généralement acquises dans les examens d'IRM standardisés en routine clinique. Enfin, une autre limitation est l'absence d'évaluation de la variabilité test-retest de l'examen d'IRM de flux 4D (examens d'IRM sur les mêmes sujets répétés dans le temps) en raison de données indisponibles. Cependant, il convient de souligner que l'objectif principal de notre étude était

3.2 Étude de la rigidité aortique

de se focaliser sur la fiabilité technique des méthodes d'estimation de la VOP aortique en IRM de flux 4D en termes de reproductibilité inter-opérateurs, de robustesse à la faible résolution temporelle et de corrélations avec des mesures de VOP indépendantes de l'IRM de flux 4D.

3.2.B.d Conclusion de l'étude

L'estimation de la VOP aortique chez des sujets sains à partir de données d'IRM de flux 4D tout en tenant compte de la couverture volumétrique complète de l'aorte et d'une approche par ondelettes pour le calcul du temps de transit était reproductible, robuste à une faible résolution temporelle et pertinente, comme indiqué par les associations avec Cf-VOP, BH-VOP, 2D-VOP et des critères physiologiques tels que l'âge et le rapport masse/volume VG. Le cœur et l'aorte étant acquis simultanément avec l'IRM de flux 4D, dans les mêmes conditions hémodynamiques, la VOP aortique pourrait aider à une meilleure compréhension du couplage aorto-ventriculaire gauche dans de futures études.

3.2.C. Étude 2 : Estimation de la VOP aortique chez des patients coronariens

L'étude précédente a montré que la VOP pouvait être calculée en IRM de flux 4D sur des sujets sains en privilégiant une approche 3D et un TT estimé par ondelettes. Néanmoins, la mesure de la VOP dans une population à haut risque cardiovasculaire pourrait être difficile tant les temps de transit attendus atteindraient la limite de résolution temporelle des images d'IRM. Ainsi, cette étude a pour objectif d'étudier l'apport de l'évaluation de la rigidité aortique en IRM (4D et distensibilité) chez des patients à haut risque, atteints de coronaropathie. Nous présentons ici quelques résultats préliminaires.

3.2.C.a Matériels et méthodes

Dans cette étude, 35 patients coronariens (CAD – protocole FLOWER) ayant des antécédents d'infarctus du myocarde traité dans l'année qui précède l'examen l'inclusion ont été recrutés de manière prospective et comparés à 18 sujets sains appariés en terme d'âge, de sexe et de pression artérielle.

3.2 Étude de la rigidité aortique

L'examen d'IRM a été réalisé avec un système à 3 Teslas (GE Healthcare) et les paramètres d'acquisitions sont précisés dans *Acquisition et données cliniques*. La VOP 4D a été calculée en utilisant la stratégie 2 associée à un calcul de temps de transit par ondelettes (*Figure 3-4*). La distensibilité aortique, la VOP 2D, la Cf-VOP, ainsi que les volumes et la fraction d'éjection VG ont été mesurés comme expliqué précédemment dans *Acquisition et données cliniques*. Les diamètres de l'aorte ascendante et de l'aorte descendante ont été estimés sur les données Ciné aortiques utilisées pour le calcul de la distensibilité.

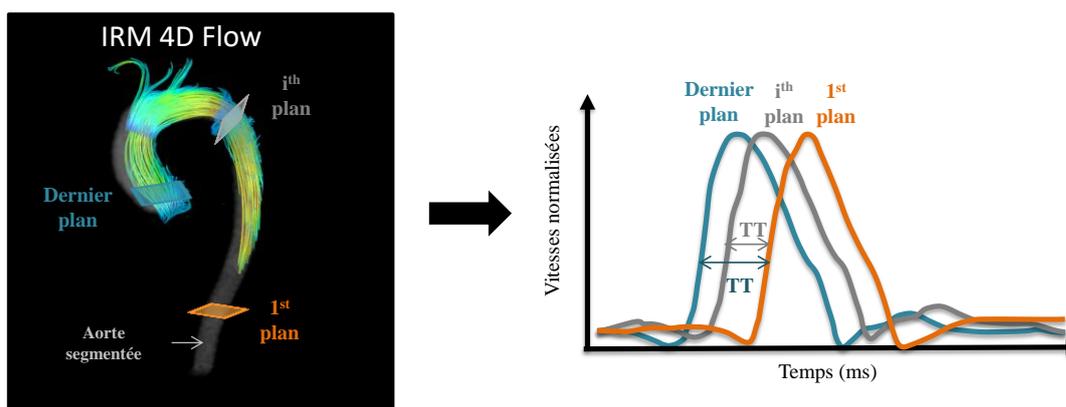


Figure 3-4 Illustration du calcul de la vitesse d'onde de pouls (VOP)

3.2.C.b Résultats préliminaires et discussions

Les caractéristiques de la population sont présentées dans le *Tableau 19*. À noter que 4 CAD ont été exclus en raison de l'échec de la segmentation ou de la mauvaise qualité de l'image. L'âge, la pression systolique et le sexe n'étaient pas significativement différents entre le groupe contrôle et les patients. En revanche, les malades avaient un IMC plus élevé et une fraction d'éjection du VG plus basse tout en restant au-dessus du seuil pathologique. Enfin, aucune différence significative en termes de dilatation aortique (diamètre AA & AD) n'a été observée entre les deux groupes.

3.2 Étude de la rigidité aortique

Tableau 19 Caractéristiques de la population

	CAD n=35	Contrôles n=18	p
Age (ans)	64.3 ± 11.7	62.0 ± 10.1	0.473
Sexe masculin	32 (91%)	16 (89%)	1.000
Poids (kg)	78.0 ± 14.1	71.6 ± 11.4	0.099
Taille (cm)	172.2 ± 8.8	171.1 ± 8.46	0.644
IMC (Kg.m ⁻²)	26.2 ± 3.83	24.3 ± 2.25	0.025
Taille infarctus myocarde (segments)	3 ± 2.23	0	<0.001
Fréquence cardiaque (bpm)	61.1 ± 8.8	67.3 ± 7.1	0.025
Ps centrale (mmHg)	118 ± 12.5	116 ± 9.7	0.615
Pd centrale (mmHg)	81.0 ± 10.6	82.9 ± 7.2	0.503
VG EDVi (ml.m ⁻²)	58.0 ± 25.5	64.9 ± 14.1	0.547
VG ESVi (ml.m ⁻²)	25.0 ± 20.4	24.7 ± 6.6	0.699
FEVG (%)	55.4 ± 11.0	61.6 ± 6.1	0.012
Diamètre AA (mm)	35.1 ± 4.2	34.2 ± 3.0	0.436
Diamètre AD (mm)	26.7 ± 3.1	27.9 ± 3.2	0.191

IMC : indice de masse corporelle, Ps/Pd : pression artérielle systolique/diastolique centrales, VG : ventricule gauche, EDVi : volume télé-diastolique indexé à la surface corporelle, ESVi : volume télé-diastolique indexé à la surface corporelle, FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche, AA/AD : aorte ascendante/ descendante. CAD : maladie coronarienne

Le *Tableau 20* présente les résultats obtenus pour les différentes mesures de rigidité réalisées dans cette étude. Les valeurs de Cf-VOP, 2D-VOP, 4D-VOP étaient significativement plus élevées chez les coronariens comparés aux sujets sains ($12.7 \pm 2.86 \text{ m.s}^{-1}$ vs 9.6 m.s^{-1} ; 11.0 m.s^{-1} vs 8.0 m.s^{-1} et 17.3 m.s^{-1} vs 8.7 m.s^{-1} , $p < 0.001$) alors que la distensibilité aortique n'était pas significativement différente entre les deux groupes ($p=0.375$). Cette rigidité, plus élevée chez les coronariens, concorde avec les résultats de la littérature le plus souvent basés sur la tonométrie d'aplanation (Duman et al. 2015; Hofmann et al. 2014).

Tableau 20 Résultat des mesures de rigidité

	CAD n=35	Contrôles n=18	p
Distensibilité aortique (10^{-3} mmHg)	1.71 ± 0.9	2.02 ± 0.82	0.375
Cf-VOP (m.s^{-1})	12.67 ± 2.86	9.58 ± 1.13	<0.001
2D-VOP (m.s^{-1})	10.97 ± 3.43	8.01 ± 2.05	<0.001
4D-VOP (m.s^{-1})	17.30 ± 4.04	8.69 ± 2.54	<0.001

CAD : patients coronariens, VOP : Vitesse de l'onde de pouls, 2/4D : issue d'image IRM de vélocimétrie 2/4 dimensions. Cf : carotido-fémorale.

3.2 Étude de la rigidité aortique

Pour comparer la capacité des différentes mesures de VOP à distinguer les coronariens des sujets sains, une analyse ROC a été réalisée. La valeur d'AUC la plus élevée a été trouvée pour la 4D-VOP (0.97) avec un seuil optimal de 12.9 m.s^{-1} (conduisant à une sensibilité de 88.6% et une spécificité de 94.4%) suivie par la Cf-VOP (AUC 0.87; seuil optimal 10.3 m.s^{-1} , sensibilité 87.5%; spécificité 83.3%), 2D-VOP (AUC 0.76; seuil optimal 10.23 m.s^{-1} , sensibilité 62,1%; spécificité 88.9%) et distensibilité aortique (AUC 0.57; seuil optimal $1.49.10^{-3} 10^{-3} \text{ mmHg}$; sensibilité 48.5%; spécificité 78.8%) (Figure 3-5).

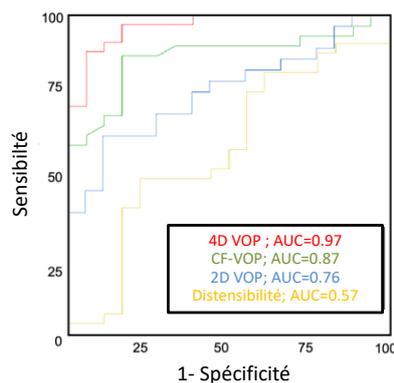


Figure 3-5 Résultats des analyses ROC entre les sujets sains et les CAD pour les 4 mesures de rigidité.

3.2.C.c Conclusion

La valeur estimée de la VOP à partir de l'IRM de flux 4D sans injection de produit de contraste a montré de meilleures performances pour différencier les coronariens de sujets sains appariés à l'âge comparés à 2D VOP, Cf-VOP et distensibilité aortique. Il est cependant important d'interpréter ces résultats préliminaires avec beaucoup de prudence, car si les mesures de VOP en flux 4D sont réalisées en laboratoire avec des critères de qualité drastiques, aucun critère de qualité n'a été appliqué aux mesures provenant de la clinique (Cf-VOP, distensibilité) pouvant ainsi désavantager ces mesures de rigidité.

Cette étude est toujours en cours et l'ensemble des méthodes devraient être soumises à des critères de qualité objectifs afin de connaître le réel taux de succès et les réelles performances des différentes approches sur nos patients coronariens à haut risque et donc potentiellement avec des artères plus rigides. Enfin, un des inconvénients du flux 4D est que la segmentation des aortes non injectées fût particulièrement difficile et plusieurs jeux de données ont dû être segmentés plusieurs fois afin d'aboutir à un résultat qui semblait correct visuellement.

3.3 Étude du flux chez les patients avec une dilatation aortique

3.3.A. Problématique clinique

Comme vu dans le *Chapitre 1* (voir *La dilatation aortique*), il est connu que l'aorte présente une tendance naturelle à se dilater avec l'âge. Cependant, lorsque cette dilatation dépasse 40 mm de diamètre, elle nécessite un suivi du patient, et lorsqu'elle dépasse 55 mm, le risque de dissection est élevé et une chirurgie est envisagée. Des études ont toutefois montré que l'utilisation de ce paramètre géométrique seul pouvait induire une mauvaise indication chez 20 à 30 % des patients qui disséqueraient malgré un diamètre qui n'atteint pas le seuil critique de 55 mm. Notre hypothèse est que cette information géométrique peut être complétée par une information hémodynamique, disponible grâce à l'IRM de vélocimétrie.

3.3.B. Étude 1 : Estimation de la rigidité aortique chez des patients avec une aorte dilatée

Les études utilisant la VOP, le strain ou la distensibilité comme marqueurs de rigidités ont montré des résultats contradictoires en concluant soit au fait que la rigidité était inchangée (Koullias et al. 2005; Lee et al. 2015; Warner et al. 2013b), soit qu'elle était augmentée (Lee et al. 2015; Oulego-Erroz et al. 2013; Santarpia et al. 2012) (voir *La dilatation aortique*). Ainsi, cette étude a pour objectif de fournir une évaluation complète de la rigidité aortique, à la fois par la distensibilité et par la VOP segmentaire et globale en IRM, chez des patients ayant une valve aortique tricuspide (TAV-ATAA) ou bicuspidie (BAV) et une dilatation aortique.

Le diamètre maximal non indexé (et indexé à la surface corporelle) au niveau de l'AA était de 47 ± 4.8 mm (25 ± 3.4 mm.m²) chez les patients TAV-ATAA et de 44 ± 4.4 mm (23 ± 3.1 mm.m²) chez les patients BAV. Pour cette étude, un appariement drastique des populations patients/contrôles en termes d'âge, de sexe et de pressions artérielles est effectué afin d'éviter de montrer des différences de rigidité liées à ces facteurs confondants et non pas à la présence de l'aorthopathie. À noter que la discussion de cette étude sera groupée avec celle de l'Étude 2, portant sur les mesures d'organisation du flux chez des patients avec dilatation aortique et une valve tricuspide (TAV-ATAA).

3.3 Étude du flux chez les patients avec une dilatation aortique

3.3.B.a Matériels et méthodes

Dans cette étude, 18 patients TAV-ATAA et une aorte ascendante dilatée (65 ± 14 ans, 11 hommes) ainsi que 19 patients BAV sans sténose et sans régurgitation sévère (55 ± 15 ans, 17 hommes) ont été inclus. Les deux groupes ont été appariés pour l'âge, le sexe et les pressions artérielles avec des groupes contrôles de sujets sains. À noter que 10 volontaires sains sont communs aux deux groupes témoins. Tous les sujets ont eu une IRM incluant les acquisitions 2D et 4D ainsi qu'une tonométrie d'aplanation carotidienne. La distensibilité et le strain au niveau de l'AA et l'AD ainsi que la VOP de l'arche aortique ont été automatiquement mesurés à partir des données 2D+t grâce au logiciel Artfun (LIB, Sorbonne Universités). Après segmentation (voir *Segmentation manuelle de l'aorte : Lattido*) la VOP 4D a été calculée en utilisant la stratégie 2 associée aux ondelettes pour le calcul du temps de transit sur toute l'aorte puis sur les segments AA et AD pour évaluer des différences potentielles dans la zone de dilatation *i.e.* l'AA (Figure 3-6).

Enfin, les données SPGR 3D des patients ont été segmentées à l'aide du logiciel *Mimosa* pour extraire les diamètres moyens aortiques.

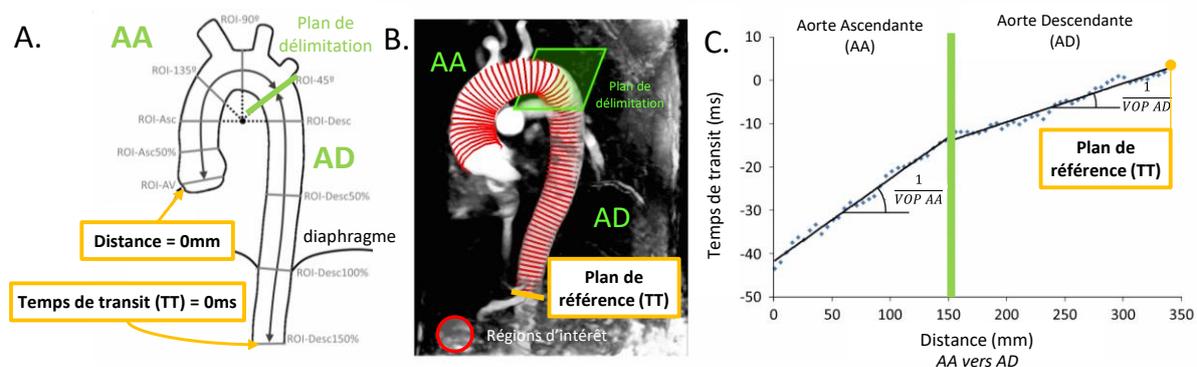


Figure 3-6 Évaluation de la vitesse de l'onde de pouls dans les segments ascendant et descendant de l'aorte en l'IRM de flux 4D. A. Schématisation de la segmentation 3D et du calcul de la VOP B. Segmentation 3D représentative du volume aortique d'un patient présentant une dilatation de l'aorte ascendante. C. Exemple pour un patient du calcul des VOP dans l'aorte ascendante et descendante (VOP-AA et VOP-AD) calculées comme étant l'inverse de la pente de la régression entre temps de transit et distance.

3.3 Étude du flux chez les patients avec une dilatation aortique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de JMP Pro 14.0.0 (SAS Institute, Cary, Caroline du Nord, États-Unis). Les valeurs ont été exprimées pour chaque groupe sous forme de moyenne \pm écart-type, sauf indication contraire. Les différences entre chaque groupe de patients et leurs témoins appariés respectifs ont été testées à l'aide d'un test de Wilcoxon, à l'exception du sexe qui a été étudié à l'aide d'un test exact de Fisher. Les valeurs p inférieures à 0.05 ont été considérées comme significatives.

3.3.B.b Résultats

Les caractéristiques principales des sujets (patients et contrôles respectifs), ainsi que la pression artérielle centrale et les mesures aortiques, sont présentées dans le *Tableau 21* pour les TAV-ATAA vs contrôles et le *Tableau 22* pour les BAV vs contrôles.

Les pressions artérielles centrales étaient similaires entre les groupes TAV-ATAA et BAV par rapport à leurs groupes contrôles respectifs. Comme attendu, les deux groupes de patients avaient une aorte ascendante considérablement plus dilatée. Cependant, alors que cette dilatation est étendue à l'aorte descendante chez les patients TAV-ATAA, elle reste restreinte à l'AA chez les patients BAV. Aucune des mesures de rigidité aortique locale et régionale dérivées de l'IRM n'était significativement différente entre les patients TAV-ATAA et leurs témoins appariés, ainsi qu'entre les patients BAV et leurs témoins appariés (*Figure 3-7*).

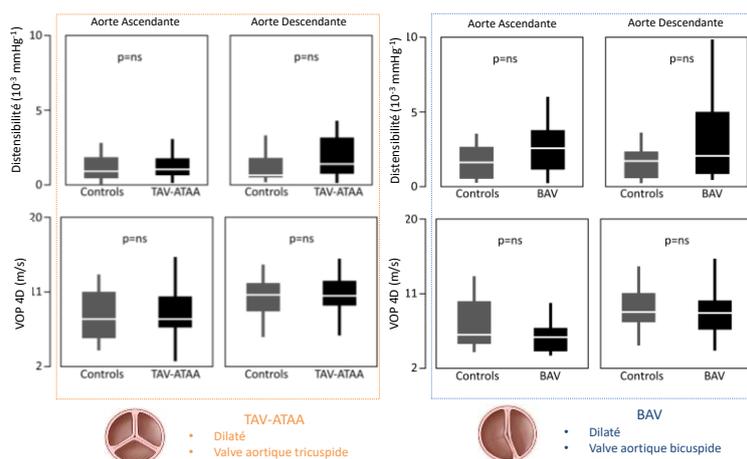


Figure 3-7 Comparaison des mesures IRM de rigidité aortique locale et régionale entre des patients ayant une valve aortique tricuspide (TAV-ATAA gauche) et bicuspide (BAV-droite) ainsi qu'une dilatation de l'aorte ascendante et leurs témoins appariés.

3.3 Étude du flux chez les patients avec une dilatation aortique

Tableau 21 Caractéristiques, diamètres aortiques IRM 3D SPGR, mesures en contraste de phase 2D et en flux 4D des indices de rigidité aortique locaux et régionaux chez des patients ayant une valve aortique tricuspide et une aorte ascendante dilatée (TAV-ATAA), ainsi que des volontaires sains appariés.

	Contrôles (n=18)		TAV- ATAA (n=18)		p
	Médiane	Interquartile	Médiane	Interquartile	
Age (ans)	68	60-75	65	61-76	0.84
Homme (%)	61	-	78	-	0.24
Taille (cm)	169	159-179	174	167-179	0.21
IMC (kg.m ²)	24.1	21.4-25.7	25.6	22.8-31.2	0.07
Ps centrale (mmHg)	116	105-125	118	104-136	0.53
Pd centrale (mmHg)	78	75-84	82	75-90	0.47
PP centrale (mmHg)	35	30-42	36	31-42	0.99
Pression moyenne (mmHg)	93	87-98	95	85-107	0.48
IRM 3D SPGR					
Diamètre AA (mm)	29.1	26.8-31.8	41.4	37.5-45.6	<0.0001
Diamètre AD (mm)	23.5	21.2-25.6	26.3	24.4-28.3	0.02
IRM 2D PC					
Strain AA (%)	3.7	1.9-6.8	4.1	2.8-6.6	0.68
Strain AD (%)	2.9	1.8-6.3	4.8	3.5-9.8	0.09
Distensibilité AA (10 ⁻³ mmHg ⁻¹)	1	0.5-1.9	1.1	0.7-1.8	0.64
Distensibilité AD (10 ⁻³ mmHg ⁻¹)	0.7	0.6-1.9	1.6	0.8-3.2	0.09
BH-VOP AA (m.s ⁻¹)	11.7	8.2-15.6	10.7	8.3-13.3	0.64
BH-VOP AD (m.s ⁻¹)	13.4	8.3-14.9	9	6.3-12.4	0.09
VOP arche 2D (m.s ⁻¹)	7.7	6.1-9.4	9.5	6.0-12.7	0.20
IRM de flux 4D					
VOP AA (m.s ⁻¹)	7.8	5.5-11	7.8	6.8-10.5	0.68
VOP AD (m.s ⁻¹)	10.7	8.7-12.1	10.6	9.4-12.4	0.47

TAV-ATAA : valve aortique tricuspide, IMC : indice de masse corporelle, Ps/Ps : pression artérielle systolique/diastolique, PP : pression pulsée, SPGR : spoiled gradient echo, AA : aorte ascendante, AD : aorte descendante, PC : contraste de phase, VOP : vitesse de l'onde de pouls.

3.3 Étude du flux chez les patients avec une dilatation aortique

Tableau 22 Caractéristiques de base, diamètres aortiques IRM 3D SPGR, mesures en contraste de phase 2D et en flux 4D des indices de rigidité aortique locaux et régionaux chez des patients ayant une valve aortique bicuspide et une aorte ascendante dilatée (BAV), ainsi que des volontaires sains appariés.

	Contrôles (n=19)		BAV (n=19)		p
	Médiane	Interquartiles	Médiane	Interquartiles	
Age (ans)	56	44-67	56	44-66	0.91
Homme (%)	89		89		0.70
Taille (cm)	173	166-179	178	172-183	0.14
IMC (kg.m ⁻²)	24.8	22.5-25.9	24.2	21.6-29.0	0.86
Ps centrale (mmHg)	114	106-119	118	108-128	0.34
Pd centrale (mmHg)	82	77-86	86	76-93	0.47
PP centrale (mmHg)	32	29-35	33	26-41	0.91
Pression moyenne (mmHg)	94	89-97	98	89-107	0.25
IRM 3D SPGR					
Diamètre AA (mm)	28.1	26.0-32.0	39.1	32.5-45.5	<0.0001
Diamètre AD (mm)	23.3	21.8-25.3	23.5	21.6-26.3	0.54
IRM 2D PC					
Strain AA (%)	5.1	2.0-7.4	7.9	4.3-13	0.05
Strain AD (%)	5.4	1.8-8.5	7	2.9-19	0.15
Distensibilité AA (10 ⁻³ mmHg ⁻¹)	1.7	0.6-2.7	2.6	1.2-3.8	0.08
Distensibilité AD (10 ⁻³ mmHg ⁻¹)	1.8	0.6-2.4	2.1	0.9-5.0	0.21
BH-VOP AA (m.s ⁻¹)	8.7	6.8-14.7	7	5.8-10.3	0.08
BH-VOP AD (m.s ⁻¹)	8.5	7.3-14.2	7.7	5.0-11.5	0.21
VOP arche 2D (m.s ⁻¹)	5.7	4.8-7.8	6.7	5.7-8.8	0.21
IRM de flux 4D					
VOP AA (m.s ⁻¹)	6.1	5.0-10.1	5.8	4.1-6.9	0.13
VOP AD (m.s ⁻¹)	8.8	7.6-11.1	8.7	6.7-10.2	0.65

BAV : valve aortique bicuspide avec une aorte ascendante dilatée, IMC : indice de masse corporelle, Ps/Ps : pression artérielle systolique/diastolique, PP : pression pulsée, SPGR : spoiled gradient echo, AA : aorte ascendante, AD : aorte descendante, PC : contraste de phase, VOP : vitesse de l'onde de pouls.

3.3 Étude du flux chez les patients avec une dilatation aortique

De nombreux questionnements se sont posés concernant le calcul des courbes de débit lorsque le flux est fortement désorganisé dans le cadre d'une dilatation et/ou d'une valve bicuspide. En effet, du fait de l'excentricité du flux dans l'aorte des patients dilatés, la ligne centrale géométrique et la ligne centrale de la vitesse maximale diffèrent. Ce qui pose question sur le positionnement des plans pour le calcul du débit. Plusieurs tests ont été réalisés et nous avons finalement opté pour l'option la plus robuste, à savoir de référer à la ligne centrale géométrique.

Enfin, nous avons voulu mesurer la « robustesse » de nos calculs de VOP. Ainsi, pour chaque groupe et chaque segment, la moyenne des résidus des régressions linéaires effectuées dans la stratégie 2 de calcul de VOP par ondelettes a été calculée. Il est intéressant de noter que les résidus sont plus importants chez les patients avec une aorte dilatée en particulier chez les patients bicuspidés dans les segments 1 et 2, correspondant à l'aorte ascendante, et donc là où le flux est le plus perturbé (*Figure 3-8*).

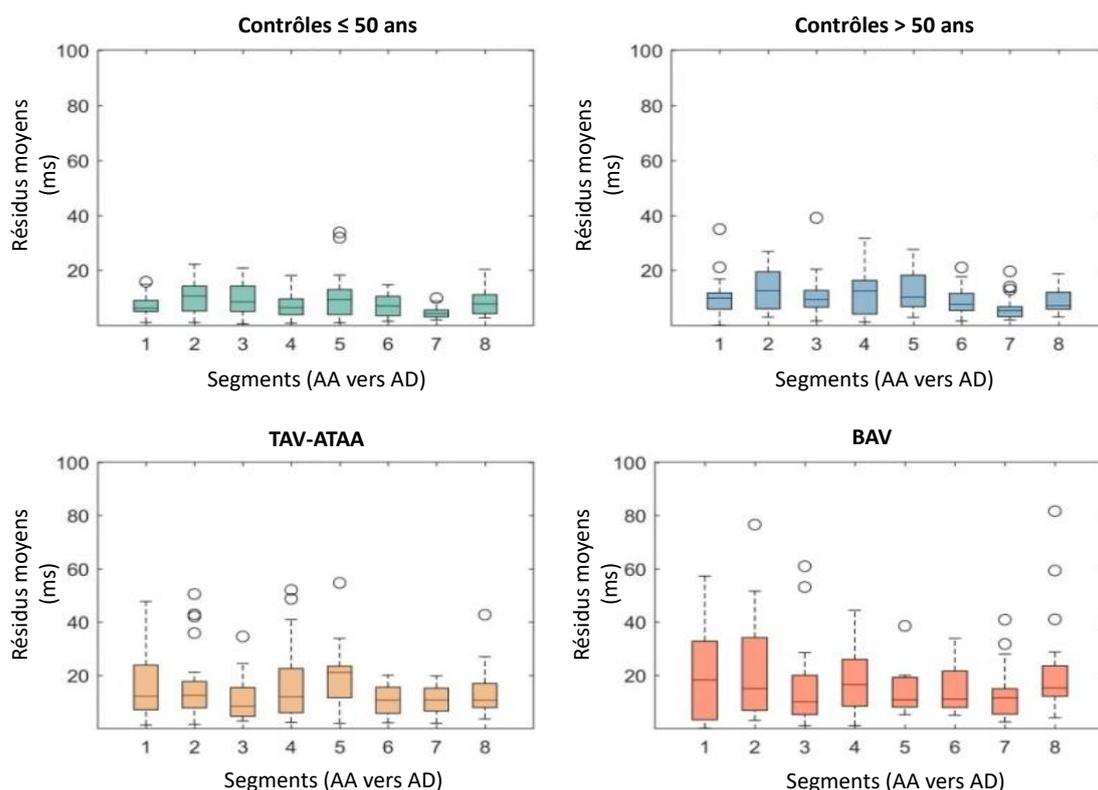


Figure 3-8 Évolution des résidus estimés lors du calcul de la VOP par la stratégie 2 pour chaque groupe de patients et témoins ainsi que pour les différents segments aortiques, précédemment définis (*Figure 2-3*).

3.3.C. Étude 2 : Mesures d'organisation du flux chez des patients avec une aorte dilatée

Nous avons vu précédemment que l'évaluation de la rigidité aortique en IRM pouvait être rendue techniquement complexe du fait de la présence d'une dilatation aortique (flux désorganisés affectant les courbes de débits, temps de transit à la limite de la résolution temporelle, variations de surfaces minimales pour la distensibilité). Ainsi, nous nous sommes intéressés à la mise au point et à l'étude de paramètres permettant de quantifier cette désorganisation du flux.

En effet, plusieurs études ont montré l'existence d'un lien entre un changement de la géométrie aortique et la perturbation de l'hémodynamique des flux sanguins (Barker, Lanning, and Shandas 2010; Binter et al. 2017; Callaghan et al. n.d.; Pasta et al. 2013; Rodríguez-Palomares et al. 2018; Vergara et al. 2012), bien que le lien de causalité entre écoulement et géométrie reste non élucidé. Cependant, cela suggère que l'étude du flux aortique à l'aide de l'IRM de vélocimétrie pourrait être une source d'informations supplémentaires importantes pour mieux comprendre et décrire les patients présentant une dilatation de l'aorte.

Ainsi, cette étude se concentre sur les paramètres hémodynamiques calculés le long de l'aorte puis moyennés dans trois segments de l'aorte : l'aorte ascendante (AA), l'arche aortique et l'aorte descendante (AD) en utilisant l'IRM de flux 4D. Nos objectifs étaient :

- 1) d'utiliser des données d'IRM de flux 4D pour caractériser quantitativement les modifications locales des flux circulants dans l'aorte ;
- 2) d'étudier leur redondance et leurs associations avec le diamètre maximal et l'âge ;
- 3) de tester leur capacité à discriminer les patients avec une aorte dilatée et une valve tricuspide (TAV-ATAA) de volontaires sains.

3.3 Étude du flux chez les patients avec une dilatation aortique

3.3.C.a Matériels et méthodes

La population de l'étude a été rétrospectivement incluse et composée de 56 sujets en bonne santé âgés de 20 à 80 ans (âge moyen : 49 ± 17 ans, 32 femmes), sans maladie cardiovasculaire, ainsi que de 21 patients (65 ± 14 ans, 7 femmes) avec une valve tricuspide et une dilatation aortique (TAV-ATAA) située entre le sinus aortique et l'aorte tubulaire. Trois critères d'inclusion ont été utilisés pour ce groupe :

- 1) une dilatation aortique maximale supérieur à 40 mm dans l'aorte, mesurée par IRM,
- 2) l'absence d'insuffisance aortique sévère,
- 3) l'absence de chirurgie de l'aorte.

La *Figure 3-9* résume la méthodologie de l'étude qui décrit l'ensemble des paramètres quantitatifs extraits des données IRM et précédemment décrits en détail dans le *Chapitre 2*.

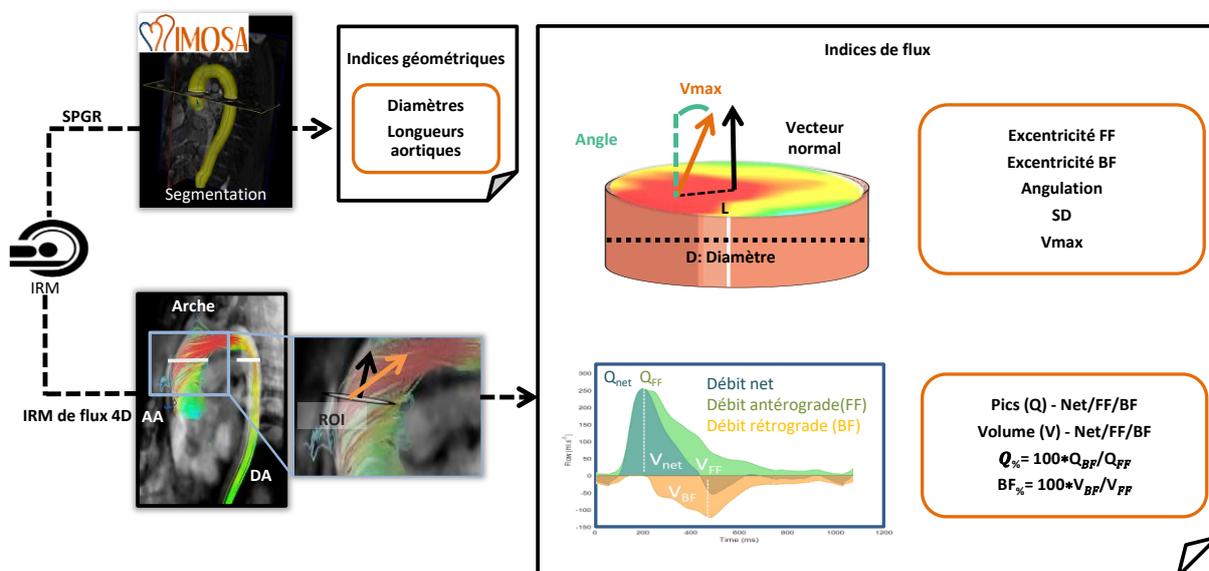


Figure 3-9 Résumé de la méthodologie de l'étude portant sur l'analyse quantitative de la désorganisation du flux dans l'aorte à partir d'images IRM de flux 4D. FF : débit antérograde, BF : débit rétrograde, SD : écart-type, V_{max} : maximum de la vitesse moyenne, $Q_{\%}$ et $BF_{\%}$ représentent le pic (Q) et volume (V) de débit rétrograde normalisés par les indices de débit antérograde.

3.3.C.b Résultats**(1) Caractéristiques de la population**

Le *Tableau 23* présente les caractéristiques de base des patients TAV-ATAA ainsi que des sujets sains divisés en deux sous-groupes ≤ 50 ans (représentant la normalité) et > 50 ans (intervalle d'âge similaire à celui des malades). Aucune différence significative en termes d'âge, de pression artérielle entre TAV-ATAA et le groupe de sujets sains plus âgés n'a été observée. Néanmoins, les TAV-ATAA avaient un IMC significativement supérieur ($p < 0.001$). De plus, comme attendu, le diamètre maximal mesuré à partir des images SPGR était significativement ($p < 0.001$) différent entre les trois groupes et un rapport moyen de 1.5 a été trouvé entre TAV-ATAA et les témoins âgés.

Tableau 23 Caractéristiques des sujets sains de moins et plus de 50 ans ainsi que des patients avec anévrismes de l'aorte thoracique ascendante (TAV-ATAA).

	Contrôles ≤ 50 ans	Contrôles > 50 ans	TAV-ATAA
	Médiane	Médiane	Médiane
	Intervalle (25-75)	Intervalle (25-75)	Intervalle (25-75)
N	30	26	20
Femmes (%)	60	56	33
Âge (ans)	35*** (28 - 43.7)	67 (57 - 71.4)	65 (56 - 76)
Ps (mmHg)	120** (110 - 132)	130 (120 - 135)	130 (120 - 145)
Pd (mmHg)	76 (68 - 82)	77 (72 - 84.3)	77 (74 - 86.4)
FC (bpm)	66 (62 - 75)	64 (59 - 68.8)	60 (57 - 73.5)
IMC ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	22** (21 - 24.8)	24 (22 - 26.4)	27*** (23 - 31.2)
Diamètre max (mm)	28*** (26 - 30.4)	31 (30 - 32.6)	48*** (42 - 51.3)

N : nombre de sujets, Ps/Pd : pressions artérielles systolique/diastolique, FC : fréquence cardiaque en nombre de battements par minute (bpm). Diamètre max : diamètre maximal mesuré sur SPGR de l'aorte ascendante au diaphragme. Les niveaux de significativité des différences entre TAV-ATAA et les témoins de plus de 50 ans ont été indiqués par *** pour $p < 0.001$, ** pour $p < 0.01$, * pour $p < 0.05$.

(2) Indices quantitatifs de l'organisation du flux aortique

Le *Tableau 24* donne les valeurs des indices quantitatifs de l'organisation du flux aortique, à savoir l'excentricité des débits rétrogrades et antérogrades, l'angulation du jet de vitesse maximale, l'écart-type de la distribution des vitesses ainsi que la vitesse maximale moyenne pour l'AA. Les valeurs médianes pour les trois segments (AA, arche et AD) sont représentées sur la *Figure 3-10*.

Pour l'aorte ascendante, les cinq indices d'asymétrie du flux étaient significativement différents ($p \leq 0.01$) entre les trois groupes. Plus spécifiquement, l'excentricité du débit antérograde augmente de manière significative ($p < 0.001$) avec l'âge (16 à 18%) et la dilatation (18 à 24%) contrairement à l'excentricité du débit antérograde qui diminue de manière significative ($p = 0.01$) avec l'âge (43 à 38%) et la dilatation (38 à 35%).

L'angulation du jet de vitesse maximale augmente avec la dilatation (17° pour les dilatés vs 10° pour les sujets sains d'âge équivalent). Enfin, l'écart-type était plus élevé dans l'aorte ascendante des TAV-ATAA (72 cm.s^{-1}) comparé aux témoins de moins de 50 ans (41 cm.s^{-1}) et au-dessus de 50 ans (40 cm.s^{-1}). Les variations d'excentricité, d'angulation et d'écart-type ont tendance à s'atténuer dans l'aorte descendante à mesure que le flux sanguin se réorganise. La vitesse maximale était plus élevée chez les sujets les plus jeunes (68 cm.s^{-1}) que chez les TAV-ATAA (32 cm.s^{-1}) et cette tendance se maintient le long de l'aorte.

Tableau 24 Indices quantitatifs de l'organisation du flux dans l'aorte ascendante et pour les trois groupes

	Contrôles ≤ 50 ans	Contrôles > 50 ans	TAV-ATAA	p
	Médiane	Médiane	Médiane	
	Intervalle	Intervalle	Intervalle	
Excentricité FF (%)	16 (14-18)	18 (13-2)	23 (16-29)	<0.001
Excentricité BF (%)	43 (40-45)	38 (34-42)	35 (33-38)	0.01
Angulation (°)	8.8 (7-11)	9.6 (8.4-12)	17 (13-20)	<0.001
SD (cm.s^{-1})	41 (37-53)	40 (35-51)	78 (61-100)	<0.001
Vmax (cm.s^{-1})	68 (56-76)	58 (44-72)	32 (25-46)	<0.001

FF : débit antérograde, BF : débit rétrograde, SD : écart-type, Vmax : maximum de la vitesse moyenne, p : Niveaux de significativité pour une analyse ANOVA entre les 3 groupes.

3.3 Étude du flux chez les patients avec une dilatation aortique

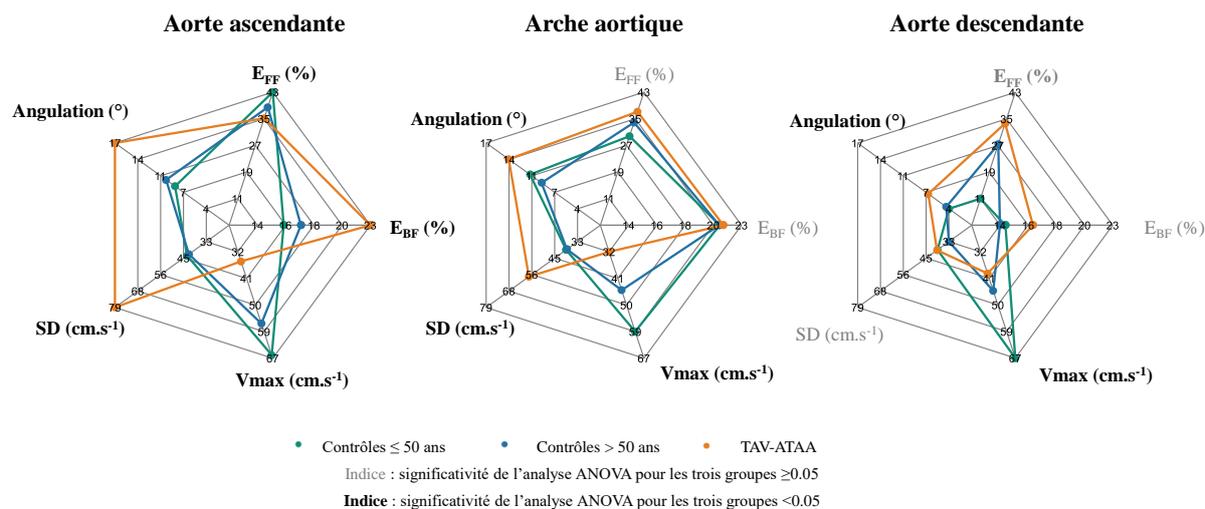


Figure 3-10 Représentation de l'évolution de la valeur médiane des paramètres quantitatifs de l'organisation du flux dans les trois segments de l'aorte. FF : débit antérograde, BF : débit rétrograde, SD : écart-type, Vmax : maximum de la vitesse moyenne, E : excentricité

(3) Quantification des débits antérogrades et rétrogrades

Le *Tableau 25* récapitule les valeurs des indices de débit calculés à partir des courbes de débit net, antérograde et rétrograde pour l'AA. Les valeurs médianes pour les trois segments (AA, arche et AD) sont représentées dans la *Figure 3-11*. On n'observe pas de différence significative ($p > 0.05$) concernant le volume du débit net avec l'âge et la dilatation dans les trois segments aortiques. En revanche, l'ensemble des autres indices sont significativement plus élevés chez les TAV-ATAA.

Le volume de débit rétrograde est en moyenne 6.6 fois plus grand dans l'aorte ascendante des TAV-ATAA comparé aux sujets sains âgés de plus de 50 ans. Cette augmentation reste significative ($p < 0.001$) pour les autres segments aortiques, tant avec l'âge qu'avec la présence de la dilatation de l'AA. Les indices de pic et de volume de débit rétrograde normalisés par le débit antérograde ont également été étudiés.

3.3 Étude du flux chez les patients avec une dilatation aortique

Tableau 25 Indices de débits rétrogrades et antérogrades estimés en IRM de flux 4D chez les contrôles et les patients atteints d'anévrisme de l'aorte thoracique ascendante (TAV-ATAA) dans l'aorte ascendante

	Contrôles ≤ 50 ans	Contrôles > 50 ans	TAV-ATAA	P
	Médiane	Médiane	Médiane	
	Range (25-75)	Range (25-75)	Range (25-75)	
Q_{net} (ml.s ⁻¹)	373.3 (301.1-416)	284.9 (260.8-334.2)	365.5 (312.3-447.2)	<0.001
Q_{FF} (ml.s ⁻¹)	376.6 (302.7-417.6)	290.8 (263.4-338.4)	409.9 (331.5-481.4)	<0.001
Q_{BF} (ml.s ⁻¹)	26.3 (20.5-35.1)	30.3 (24.6-45.2)	111.1 (66.4-143.7)	<0.001
$Q_{\%}$ (%)	7.3 (6-9)	10.6 (6-14.7)	31.2 (18.7-49.4)	<0.001
V_{net} (ml)	77 (66-85)	61 (56-83)	70 (55-92)	0.3
V_{FF} (ml)	81 (71-91)	68 (62-90)	110 (94-130)	<0.001
V_{BF} (ml)	4.4 (3.4-6)	6.3 (3.9-8.7)	42 (23-56)	<0.001
$BF_{\%}$ (%)	6.1 (4.6-7.2)	9.3 (5.2-12)	36 (21-46)	<0.001

FF : débit antérograde, **BF** : débit rétrograde, **Q_%** et **BF_%** représentent le pic (**Q**) et volume (**V**) de débit rétrograde normalisés par les indices de débit antérograde, **Q_{net}** et **V_{net}** : représentent le pic systolique et le volume de flux global. **p** : niveaux de significativité pour l'analyse ANOVA entre les trois groupes.

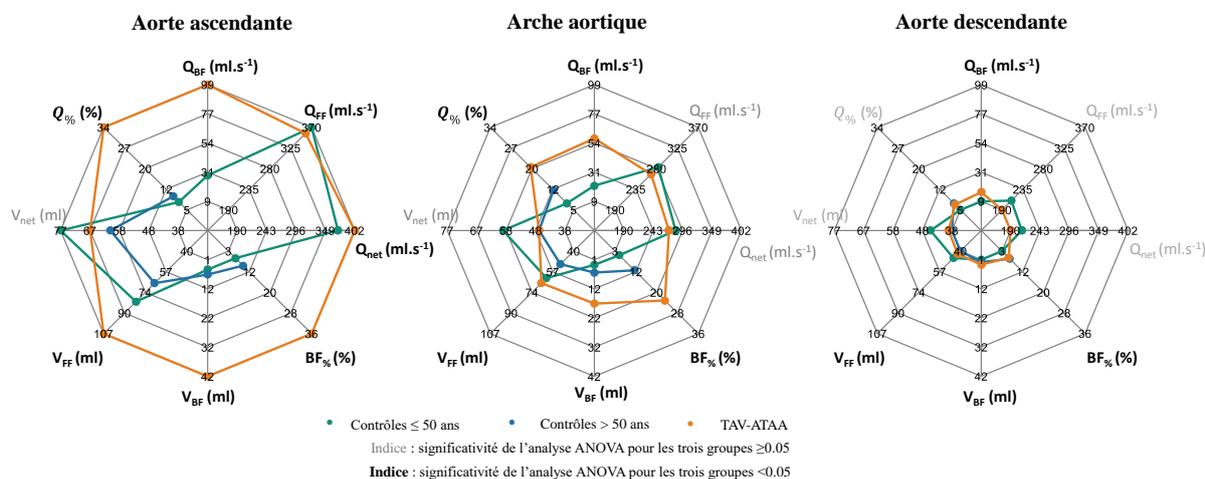
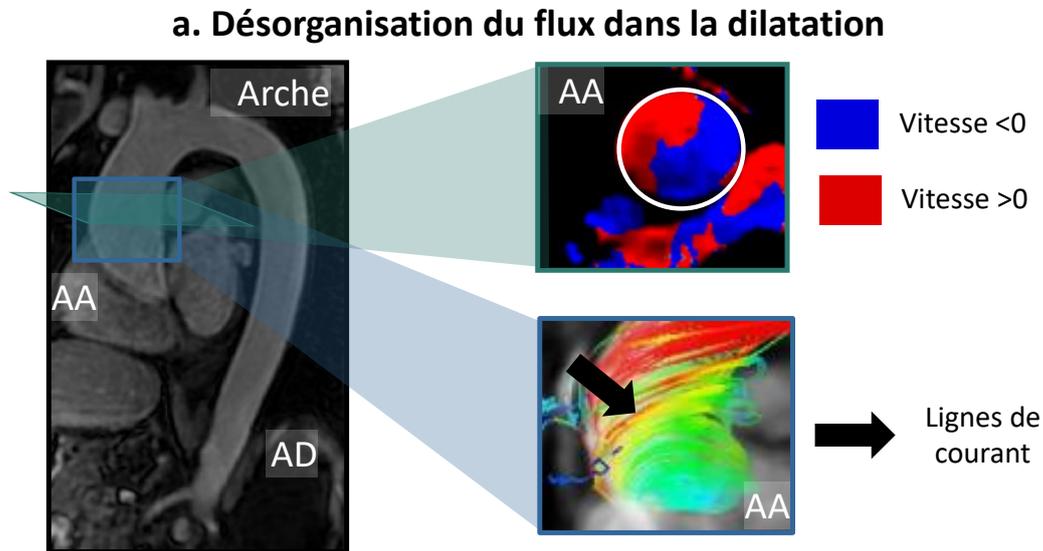


Figure 3-11 Représentation de l'évolution de la valeur médiane des paramètres de débit dans les trois segments de l'aorte. **FF** : débit antérograde, **BF** : débit rétrograde, **Q_%** et **BF_%** représentent le pic (**Q**) et volume (**V**) de débit rétrograde normalisés par les indices de débit antérograde, **Q_{net}** et **V_{net}** : représentent le pic systolique et le volume de flux global.

3.3 Étude du flux chez les patients avec une dilatation aortique

Les indices normalisés sont également significativement plus élevés dans l'aorte ascendante et l'arche aortique des TAV-ATAA, comparés aux contrôles ($p < 0.001$). Le volume de débit rétrograde normalisé (BF%) dans l'aorte ascendante est plus de 3.9 fois plus élevé chez les patients dilatés comparés aux contrôles âgés de plus de 50 ans (*Figure 3-12*).



b. Exemple de variation du volume de flux rétrograde normalisé dans le vieillissement et la dilatation

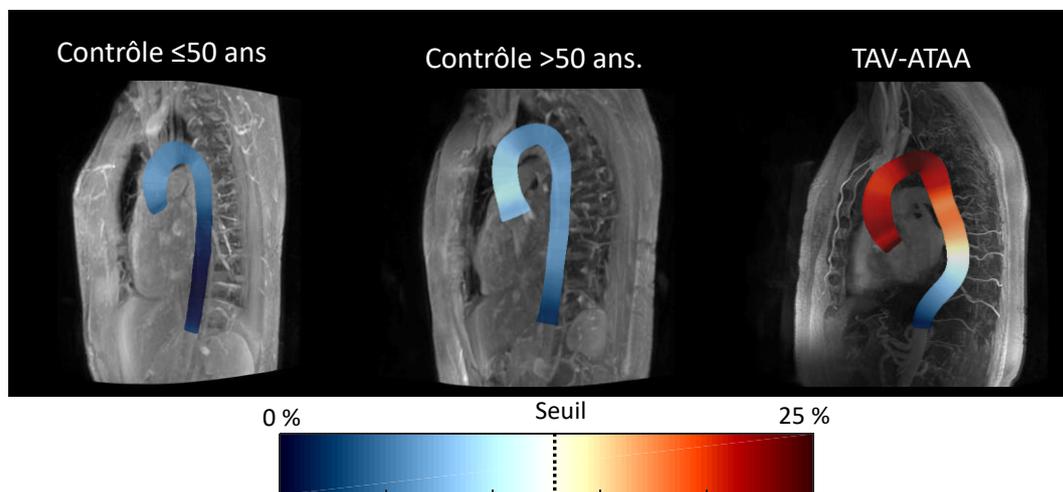


Figure 3-12 Débit rétrograde normalisé au débit antérograde dans l'aorte et sa variation avec l'âge et la présence d'une dilatation pathologique a. évaluation visuelle de la désorganisation du flux et de la présence de débit rétrograde chez un patient dilaté. AA : aorte ascendante, Arche : arche aortique, AD : aorte descendante. Trois patients représentatifs des trois groupes ; volontaires sains âgés de moins/plus de 50 ans un patient avec une dilatation de l'aorte thoracique ascendante (TAV-ATAA). La valeur seuil de BF% a été calculée à partir de l'analyse ROC.

(4) Redondance des indices et associations avec le diamètre maximal

La Figure 3-14 représente les coefficients de corrélation entre tous les indices de débit calculés à partir de l'IRM de flux 4D dans cette étude (Figure 3-14).

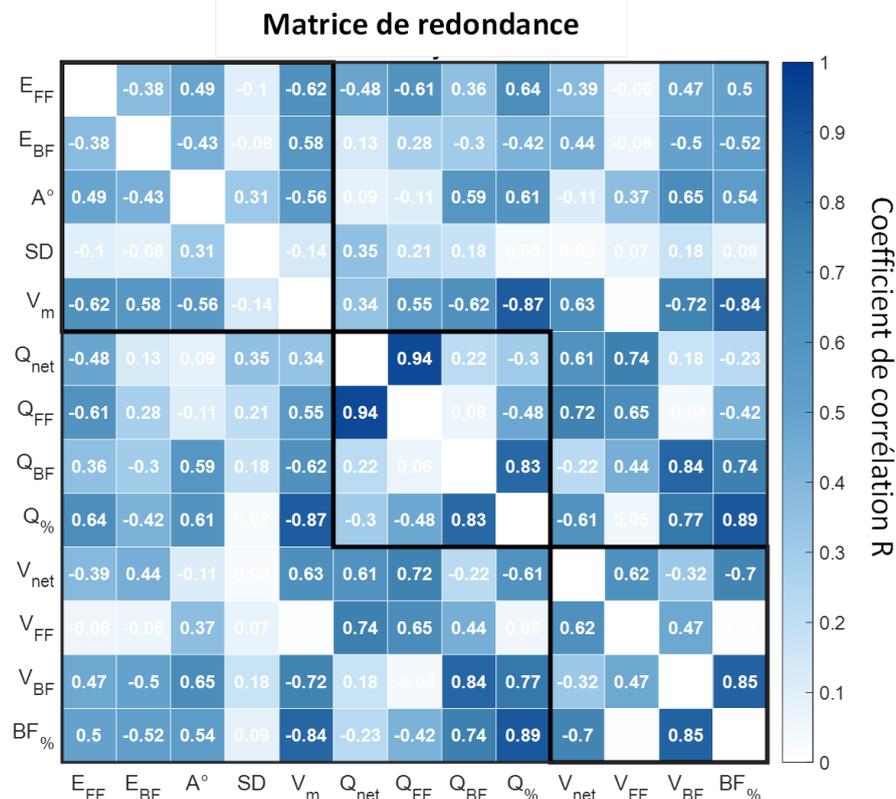


Figure 3-13 : Matrice de redondance entre les indices de flux calculés dans l'aorte ascendante. FF : débit antérograde, BF : débit rétrograde, Q_% et BF_% représentent le pic et volume de débit rétrograde normalisés par le pic et volume de débit antérograde, SD : écart-type, V_m : maximum de la vitesse moyenne, E : excentricité, V : volume, Q : maximum des courbes de débit.

L'observation de la matrice de redondance et les résultats non-significatifs de l'analyse de l'ANOVA dans l'aorte ascendante permettent d'exclure plusieurs paramètres de la liste de ceux qui pourraient potentiellement être utilisés pour caractériser la dilatation. En effet, premièrement, l'excentricité BF et le volume de flux net n'étaient pas discriminants entre les sous-groupes de notre étude. Deuxièmement, Q_{net} a une corrélation élevée et significative avec Q_{FF} (R=0.94, p<0.001) et V_{FF} (R=0.74, p<0.001), on conservera donc uniquement le maximum de débit net. De même, on conservera dans les analyses suivantes BF_% au détriment de V_{max} (R=0.84, p<0.001), Q_{BF} (R=0.74, p<0.001) et Q_% (R=0.89, p<0.001), V_{BF} (R=0.85, p<0.001) et V_{net} (R=-0.7, p<0.001). BF_% a également l'avantage d'être normalisé ce qui minimise l'effet de la corpulence du patient.

3.3 Étude du flux chez les patients avec une dilatation aortique

La *Figure 3-14* donne les associations des indices de flux restant pour les contrôles et les TAV-ATAA avec l'âge et la dilatation maximale dans l'AA. Ces résultats sont à prendre avec précaution du fait de l'effectif réduit des TAV-ATAA. BF_% était l'indice de flux le plus corrélé avec l'âge (R=0.56, p<0.001) et la dilatation maximale (R=0.53, p<0.001) dans la population contrôle. En revanche, chez les TAV-ATAA, l'angulation était le paramètre le plus corrélé à l'âge (R=0.64 p<0.001) et SD la plus corrélée au diamètre (R=0.64, p<0.001).

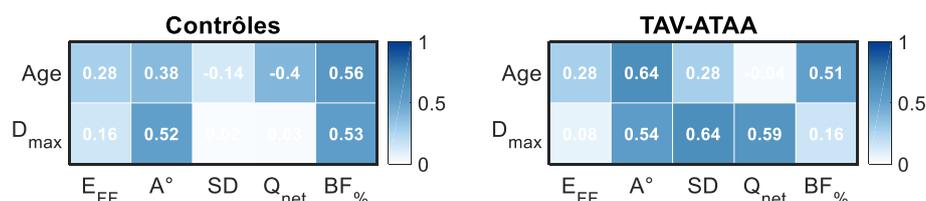


Figure 3-14 Associations entre des indices de débit dans l'aorte ascendante avec l'âge et le diamètre maximal (D_{max}). E_{FF} : excentricité débit antérograde, BF_% volume de débit rétrograde normalisé par le volume de débit antérograde, SD : écart-type, Q_{net} : maximum du débit net.

(5) Capacité des indices de flux à caractériser la dilatation aortique

Une analyse ROC a été réalisée pour identifier la capacité des indices quantitatifs de flux à caractériser la dilatation. Le *Tableau 26* présente l'ensemble des résultats pour tous les indices sélectionnés en termes de précision, d'AUC, de sensibilité et de spécificité dans l'aorte ascendante. La *Figure 3-15* présente ces mêmes résultats pour les trois segments de l'aorte.

Le volume de débit rétrograde normalisé a obtenu les meilleurs résultats à la fois en termes d'aire sous la courbe (AUC=93%) ainsi que de précision (Précision=99%) dans l'AA. Il obtient également les meilleurs résultats en termes d'AUC dans l'arche (AUC=89%). Dans l'AD, c'est l'angulation qui obtient les meilleurs résultats en termes d'AUC (AUC=88%).

3.3 Étude du flux chez les patients avec une dilatation aortique

Tableau 26 Résultat de l'analyse ROC. Capacité des indices d'IRM de flux 4D à séparer les sujets contrôles (plus/moins 50 ans) des patients avec une dilatation de l'aorte ascendante.

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Précision (%)	AUC (%)	Seuil
Excentricité FF (%)	90	73	90	78	18
Angulation (°)	95	89	95	91	12.3
SD (cm.s ⁻¹)	86	82	86	83	53.8
Q _{net} (ml.s ⁻¹)	86	51	51	69	325
BF _% (%)	100	91	99	93	12.7

FF : débit antérograde, BF : débit rétrograde, SD : écart-type, BF_% représentent le volume de débit rétrograde normalisé par le volume de débit antérograde, Q_{net} : maximum du débit net.

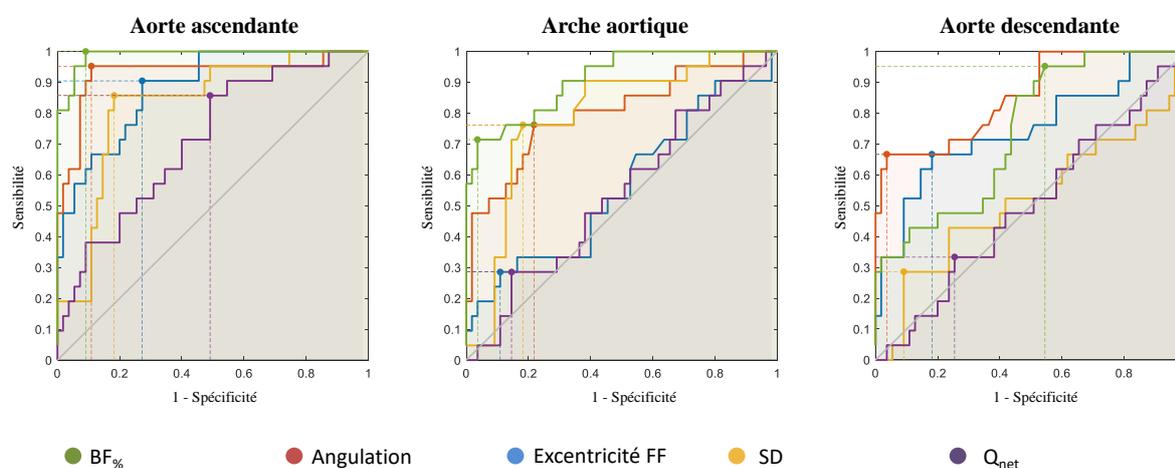


Figure 3-15 Courbes ROC pour les indices de flux dans les trois segments de l'aorte. FF : débit antérograde, BF : débit rétrograde, SD : écart-type, BF_% représentent le volume de débit rétrograde normalisé par le volume de débit antérograde, Q_{net} : maximum du débit net.

Les différents seuils ont été utilisés pour calculer un score de seuil (Fscore) pour chaque patient (*Figure 3-16*). Pour chaque partie de l'aorte, le Fscore est égal au nombre d'indices parmi BF_%, l'angulation et l'excentricité FF et SD supérieurs au seuil précédemment calculé pour chaque segment à partir de l'analyse ROC. Du fait de ces faibles performances résultant de l'analyse ROC, Q_{net} n'a pas été conservé. On peut émettre l'hypothèse, que ce score combinant quatre indices de flux pourrait permettre de mettre en lumière des segments de l'aorte avec une forte perturbation du flux, potentiellement à plus haut risque de rupture.

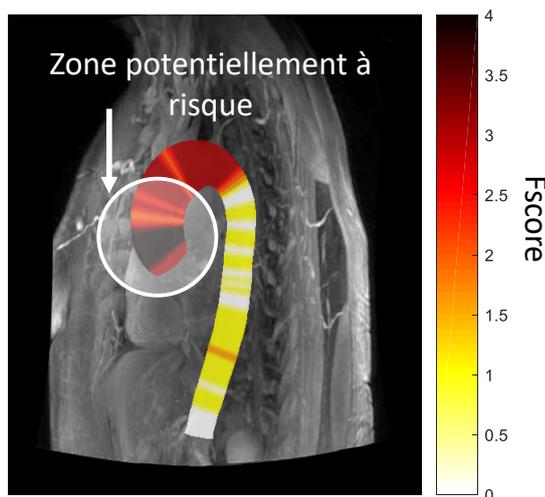


Figure 3-16 Évolution du nombre d'indices de flux au-dessus du seuil calculé à partir de l'analyse ROC pour chaque segment de l'aorte chez un TAV-ATAA. Liste des indices considérés : BF%, l'angulation et l'excentricité FF et SD

3.3.D. Discussion des études 1 et 2

Ainsi, ces deux études ont permis d'analyser à partir des données d'IRM de flux 4D chez des sujets contrôles et des patients anévrysmaux :

- 1) La rigidité de l'aorte (Étude 1) ;
- 2) La désorganisation des flux aortiques (Étude 2).

Concernant l'étude de la rigidité chez les patients avec une aorte dilatée, l'objectif de cette étude était de décrire la rigidité aortique locale et régionale à l'aide de divers marqueurs IRM chez des patients BAV et TAV-ATAA méticuleusement appariés à deux groupes de sujets contrôles en terme d'âge, de sexe et de pressions artérielles. Nos résultats n'ont mis à jour aucune différence significative entre les groupes contrôles et les patients.

Une première remarque sur ces résultats est la grande variabilité que l'on trouve chez les patients avec une aorte dilatée en particulier chez les patients avec une valve bicuspidie. Il est possible de mettre en lien cette observation avec le résultat principal de l'étude 2 qui est l'augmentation considérable du volume de débit rétrograde dans une aorte ascendante dilatée qui peut perturber le calcul de la VOP, d'autant qu'on s'attendrait à une perturbation supplémentaire du flux aortique à cause de la valve bicuspidie

3.3 Étude du flux chez les patients avec une dilatation aortique

Cette étude suscite également une interrogation sur la comparaison directe de la VOP de deux patients, en omettant leur degré de dilatation aortique, pour en déduire une différence de rigidité. En effet dans l'équation de *Moens-Korteweg*¹¹ (Isebree Moens 1878) qui relie le module de Young de la paroi à la VOP, le diamètre (D) et l'épaisseur celle-ci (h) interviennent également. Ainsi, une comparaison directe de valeurs VOP ne permet pas de déduire une différence de rigidité que si ceux-ci ont un rapport h/D du même ordre.

On retrouve cette considération dans les travaux d'Abbas et al. (Abbas et al. 2015) qui montrent, dans les anévrismes de l'aorte abdominale, que la VOP régionale mesurée à partir d'images IRM 2D-PC est similaire à celle de témoins. Ils avancent que l'augmentation du diamètre aortique est susceptible de compenser les effets intrinsèques de la rigidité de l'aorte mettant en avant le caractère adaptatif de la dilatation qui ne doit pas être vue uniquement que comme pathologique. Ils suggèrent que ce comportement compensatoire, d'après l'équation de *Moens-Korteweg*, est une augmentation du diamètre de l'artère (en maintenant la même élasticité du tissu de la paroi) qui permet de prévoir une diminution de la VOP. En d'autres termes, une augmentation du diamètre associée à l'amincissement de la paroi pourraient compenser l'augmentation du module élastique afin de stabiliser la VOP. Une explication similaire a été avancée par Hickson et al. (Hickson et al. 2010) quand ils ont observé que le vieillissement affectait moins l'AA que l'AD.

Concernant la deuxième étude, son objectif principal était de quantifier la désorganisation du flux chez des patients TAV-ATAA.

Le premier résultat principal de cette étude est que, chez les patients TAV-ATAA, le flux de jet maximal forme un angle avec le vecteur normal géométrique plus élevé que chez les sujets sains, comme le révèle l'augmentation de l'angulation chez ces patients dans l'AA. De plus, il est plus limitrophe de la paroi aortique, comme le révèle l'augmentation de l'excentricité du débit antérograde dans l'AA. Cela suggère que pour les TAV-ATAA, au niveau de la dilatation, la paroi aortique subit une contrainte mécanique plus élevée de la part

¹¹ Pour rappel : $VOP = \sqrt{\frac{E \cdot h}{D \cdot \rho}}$ avec E : Module d'élasticité de Young ; h : épaisseur de la paroi artérielle ; D : le diamètre artériel.

3.3 Étude du flux chez les patients avec une dilatation aortique

du flux sanguin comme cela a pu être montré auparavant avec notamment une élévation de la contrainte pariétale chez les patients bicuspidés (Bieging et al. 2011).

De plus, l'augmentation des indices d'excentricité FF, de l'angulation et de l'écart-type de la distribution des vitesses chez les patients avec une dilatation aortique reflètent une désorganisation du flux. Cette observation est en accord avec ce qui peut être observé visuellement sur les données d'IRM de flux 4D et ce qui a été montré auparavant dans la littérature, en particulier chez des patients bicuspidés dilatés (Bissell, Hess, Biasioli, Glaze, Loudon, Pitcher, Davis, Prendergast, Markl, Barker, Neubauer, and Saul G Myerson 2013; Richards et al. 2004; Rodríguez-Palomares et al. 2018; Vergara et al. 2012). Cette désorganisation tend à être moins importante à mesure qu'on s'éloigne de la zone de dilatation, à savoir l'AA. Cela pourrait s'expliquer par un retour à un écoulement plus laminaire qui peut être visualisé sur les données d'IRM de flux 4D, tandis que la géométrie aortique se rapproche de celle d'un contrôle étayant l'hypothèse d'un lien entre la désorganisation du flux interne de l'aorte et sa morphologie. De plus, la vitesse maximale est significativement plus faible chez les patients dilatés que chez les témoins. Ce dernier point soutient l'hypothèse d'un processus de remodelage adaptatif pour maintenir un débit préservé vers les organes périphériques malgré la dilatation prononcée de la racine aortique.

Le second résultat est l'augmentation de l'excentricité du débit antérograde que l'on observe parallèlement à une diminution de l'excentricité du débit rétrograde chez les patients dilatés suggérant un changement hémodynamique chez les patients anévrismaux au niveau l'aorte ascendante proximale, où se trouve la dilatation. En outre, cela se traduit également par une augmentation du volume de débit rétrograde dans l'aorte ascendante. À noter que cette augmentation était nettement supérieure au changement de diamètre maximal entre les TAV-ATAA et les témoins âgés. On retrouve une association du volume de débit rétrograde avec le diamètre chez les sujets contrôles, conformément au fait que le diamètre a été suggéré comme le déterminant majeur du flux rétrograde en IRM de vélocimétrie 2D dans le vieillissement (Bensalah et al. 2014). Ce résultat n'a pas été retrouvé dans notre étude concernant les TAV-ATAA. Il est toutefois à prendre avec précaution du fait de la faible population de notre étude.

Dès lors, on peut émettre l'hypothèse que cet indice pourrait être complémentaire au diamètre et pourrait aider à la stratification des patients TAV-ATAA, bien que l'absence de

3.4 Évaluation de la fonction de remplissage du ventricule gauche

données longitudinales et la population restreinte de notre étude obligent à la prudence. Cette observation est également corroborée par le résultat de l'analyse ROC du BF_% qui avait les meilleurs résultats en termes d'AUC.

Enfin, le Fscore, proposé dans cette étude afin d'illustrer les modifications d'organisation le long du flux, suggère une capacité des indices de débit lorsque ceux-ci sont combinés à potentiellement mettre en relief les zones à plus fort risque de rupture. De futures études avec une population plus importante associée à un suivi des dissections est toutefois nécessaire pour étayer cette hypothèse.

Il est à noter que les patients TAV-ATAA présentaient une dilatation de la racine aortique ou de l'aorte ascendante proximale, ce qui explique la valeur relativement peu importante du diamètre maximal de dilatation mesuré en SPGR qui omet le sinus. De plus, l'absence de patients avec une dilatation critique ($D_{max} > 55$ mm) peut être considérée comme une limitation pour les deux études. Cependant, en conservant tous les patients TAV-ATAA même avec une dilatation modérée dans la seconde étude, nous voulions tester les subtilités des indices d'IRM en flux 4D et étudier leur évolution avec une dilatation continue du patient âgé jusqu'au diamètre seuil de la chirurgie. Dans ces deux études, une seconde limitation est le manque de données longitudinales pour valider notre hypothèse concernant la prédiction du futur des TAV-ATAA. De plus, il aurait été intéressant d'étudier s'il y avait un lien entre la dynamique de dilatation et la rigidité pour observer le caractère adaptatif de l'augmentation du diamètre. Enfin, notre analyse est également limitée par la faible résolution spatiale associée à un insuffisant rapport signal sur bruit pour l'IRM de flux 4D qui empêchent toute segmentation dynamique automatique.

En conclusion, ces deux études suggèrent que la mesure de la VOP en IRM est à interpréter avec précaution chez les patients avec une dilatation et que les indices de désorganisation du flux calculés en IRM de flux 4D pourraient être pertinents pour une meilleure caractérisation de ces patients.

3.4 Évaluation de la fonction de remplissage du ventricule gauche

3.4.A. Problématique clinique

Comme mentionné précédemment, la prévalence de l'insuffisance cardiaque augmente sans cesse avec le vieillissement de la population. La fraction d'éjection ventriculaire gauche est le biomarqueur clinique le plus abondamment utilisé pour évaluer la fonction du VG. Cependant, des études antérieures ont montré que 40 à 50 % des patients présentaient une fraction d'éjection du VG préservée alors qu'ils souffraient d'une insuffisance cardiaque. Les recommandations cliniques en échocardiographie ont mis en évidence l'utilité de la mesure du flux mitral et de la vitesse longitudinale de l'anneau mitral pour évaluer la fonction diastolique du VG. Les données d'IRM de flux 4D offrent une excellente couverture anatomique et permettent d'étudier l'aorte et le cœur gauche (VG et oreillette gauche) en une seule acquisition et dans les mêmes conditions hémodynamiques. Nous avons initialement envisagé de calculer la vitesse de propagation de l'onde de remplissage dans le ventricule gauche afin de révéler la rigidité du muscle cardiaque et ses difficultés à se relaxer. Cependant, les tests réalisés étaient insatisfaisants, car nous étions à la limite de la résolution temporelle pour calculer le temps de transit sur une longueur ne couvrant que la moitié du cœur.

En effet, les courbes de débit dans la paroi apicale étaient inexploitablement pour nos calculs. Ainsi, nous avons choisi d'étudier le profil du flux de remplissage du ventricule gauche en comparaison à l'échographie Doppler sur une base de données de 36 volontaires sains âgés de 20 à 80 ans. Par ailleurs, nous avons étudié les liens entre VOP aortique et indices de remplissage extraits du même jeu de données d'IRM de flux 4D.

3.4.B. Matériels et méthodes

Nous avons inclus 36 sujets en bonne santé âgés de 20 à 80 ans (52 ± 18 ans), (protocole ELASTO-CARDIO). Tous les sujets ont eu un examen IRM de flux 4D comme décrit précédemment. De plus, des images Ciné VG conventionnelles ont été acquises et analysées pour en déduire la masse du VG, les volumes télé-systoliques (ESV) et télé-diastoliques (EDV) ainsi que la fraction d'éjection (FE). Les mêmes corrections du repliement de décalage de phase, décrites précédemment pour l'aorte ont été appliquées sur les images de flux 4D.

3.4 Évaluation de la fonction de remplissage du ventricule gauche

Le calcul de l'aoVOP aortique en utilisant la stratégie 2 et en ondelettes a été retenue pour les comparaisons dans cette étude. Les images de flux 4D ont ensuite été segmentées et analysées comme expliqué dans *Étude de la fonction de remplissage du ventricule gauche* afin d'extraire les paramètres de remplissage du VG.

Pour rappel, le flux mitral est segmenté par connectivité en termes de signe de vitesses afin d'extraire les ondes E et A ainsi que le volume de remplissage. Les pics des ondes E et A du profil de remplissage ont été calculés en termes de vitesse et de débit. On notera que seules les mesures basées sur le débit sont présentées ici, car elles étaient plus fiables que les vitesses maximales pour l'IRM de flux 4D. En effet, la vitesse maximale est fortement affectée par la vitesse d'encodage définie lors de l'acquisition et par le bruit qui en découle, ainsi que par de possibles légères erreurs de segmentation. De plus, les pics de débit E et A ont été normalisés par le volume de remplissage total afin de tenir compte des différences interindividuelles des conditions de charge.

Tous les sujets ont également eu une échocardiographie le même jour pour mesurer les vitesses maximales du flux de remplissage transmitral (E) et (A) ainsi que la vitesse longitudinale maximale de l'anneau mitral (E'). Les ratios E/A et E/E' ont été calculés. De même, tous les sujets ont également eu un examen de vélocimétrie IRM 2D+t comme décrit précédemment et le ratio E/A a également été calculé.

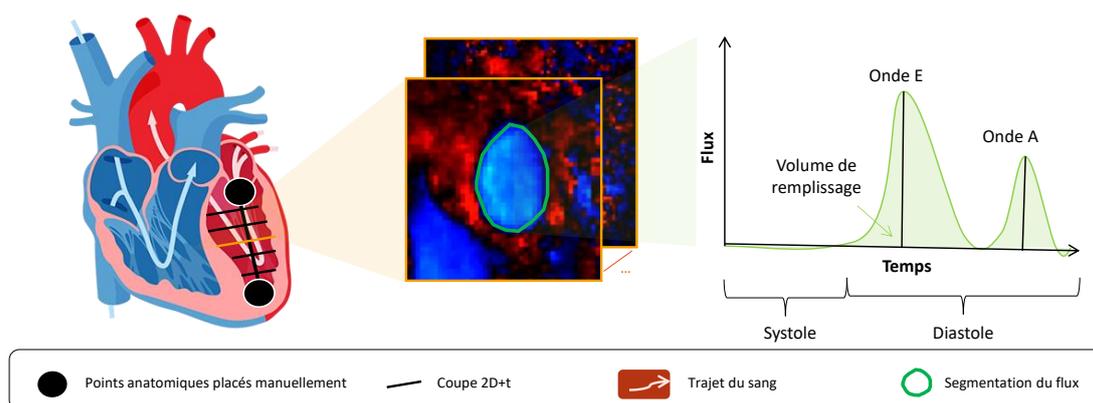


Figure 3-17 Rappel de la méthodologie de calcul des paramètres fonctionnels du remplissage transmitral en IRM de flux 4D.

3.4 Évaluation de la fonction de remplissage du ventricule gauche

3.4.C. Résultats et discussion

3.4.C.a Liens avec l'âge

Les associations entre les indices de fonction diastolique du VG mesurés et l'âge sont présentées dans le *Tableau 27* ci-dessous pour les 34 sujets sains (dont 20 femmes).

Tableau 27 Caractéristique des sujets et valeurs des paramètres.

	Moyenne \pm SD	R _{age}	P _{age}
Caractéristiques des sujets			
Âge (ans)	51.6 \pm 17.5	-	
IMC (kg.m ²)	23.5 \pm 2.8	0.4	0.02
EF (%)	62.1 \pm 5.1	0.07	0.69
VG mass (g)	94.6 \pm 25	-0.15	0.37
VG mass/BSA (g.m ²)	53.2 \pm 10.5	-0.08	0.66
VGM/EDV (ml.m ²)	74.5 \pm 17	-0.55	0.001
VGM/ESV (ml.m ²)	28.3 \pm 7.5	-0.49	0.003
Mesure d'échographie			
E/A	1.2 \pm 0.4	-0.69	<0.001
E (cm.s ⁻¹)	71.5 \pm 16.9	-0.19	0.25
A (cm.s ⁻¹)	61.8 \pm 18.8	0.67	<0.001
E/E'	5.6 \pm 2.3	0.65	<0.001
Mesure IRM 4D+t			
E/A	1.2 \pm 0.6	-0.87	<0.001
E/FV (s ⁻¹)	3.6 \pm 1.1	-0.63	<0.001
A/FV (s ⁻¹)	3.3 \pm 0.8	0.61	<0.001
Pente E (ml.s ⁻²)	-0.8 \pm 1	0.38	0.02
Pente A (ml.s ⁻²)	-0.6 \pm 0.8	0.4	0.01
aoVOP (m.s ⁻¹)	8.6 \pm 3.2	0.82	<0.001

SD : écart-type, **R_{age}** : coefficient de corrélation des indices avec l'âge, **N** : nombre de sujets, **F** : nombre de femmes, **IMC** : indice de masse corporelle, **VG** : ventricule gauche, **VGM/ESV** et **VGM/EDV** : rapports de masse ventriculaire gauche aux volumes télé-systoliques et télé-diastoliques, **FV** : volume de remplissage, **E** et **A** : pic de l'onde de débit transmitral, **aoVOP** : Stratégies de calcul de VOP avec le temps de transit TT_w (Ondelettes) et une régression linéaire utilisant l'IRM de flux 4D.

Comme attendu, les pics d'onde E en IRM et en échocardiographie diminuent avec l'âge en association avec une relaxation altérée du ventricule gauche. Cependant, seul l'indice IRM donnait une association significative avec l'âge. Les pics d'onde A échographique et IRM augmentent de manière significative avec l'âge, révélant un travail compensatoire de l'oreillette avec le vieillissement. Enfin, le rapport E/A diminue significativement avec l'âge pour les deux modalités en accord avec diverses études échocardiographiques et IRM (Bella et al. 2002; Bollache et al. 2010; Schirmer, Lunde, and Rasmussen 2000), avec un coefficient

3.4 Évaluation de la fonction de remplissage du ventricule gauche

de corrélation plus élevé en valeur absolue pour l'IRM (IRM E/A : $R=-0.87$, $p<0.001$; échocardiographie E/A : $R=-0.69$, $p<0.001$).

À noter que les mesures du rapport E/A en échocardiographie et en IRM de flux 4D étaient significativement corrélées ($R=0.71$, $p<0.001$).

Parallèlement à l'augmentation des pressions de remplissage VG avec le vieillissement, le rapport E/E' échocardiographique augmente de manière significative avec l'âge. Ce paramètre n'a pas pu être calculé à partir de l'IRM de flux 4D, car la vitesse d'encodage était réglée pour le flux sanguin et était ainsi trop élevée pour pouvoir estimer les vitesses myocardiques. Une solution consisterait à estimer E' à partir de données IRM Ciné grand-axe, communément acquises en routine clinique en utilisant le suivi de textures afin de caractériser le mouvement longitudinal de l'anneau mitral.

3.4.C.b Liens avec la vitesse d'onde de pouls aortique (aoVOP)

Puisque les indices de rigidité aortique sont associés au remodelage du VG indépendamment de l'âge, nous nous attendions à une association entre le rapport E/A, indicateur de la relaxation VG et l'aoVOP aortique. En effet, le remodelage du VG en cas de vieillissement modifierait la rigidité du myocarde, affectant ainsi sa capacité à se relaxer pour mieux se remplir. Les mesures IRM étaient associées de manière significative à l'aoVOP : E/A ($R=-0.71$, $p<0.001$), E/FV ($R=-0.41$, $p<0.01$) et A/FV ($R=0.65$, $p<0.001$). Cependant, ces associations n'étaient plus significatives après ajustement pour l'âge.

3.4.C.c Effets intriqués du vieillissement et de la rigidité aortique

L'association des indices de remplissage du VG avec l'aoVOP et l'âge est illustrée par la *Figure 3-18*, qui montre une augmentation linéaire de l'aoVOP qui suit la variation linéaire des indices de la fonction diastolique avec l'âge. Cette association complexe semble médiée uniquement par l'âge dans nos données, où les pressions de remplissage mesurées via E/E' en échocardiographie sont toutes quasi «normales» empêchant de montrer ce qui se passe dans la pathologie. En effet, seuls 4 sujets présentaient un rapport E/E' supérieur à 8 et aucun n'avait un rapport E/E' supérieur à 14. Toutefois, une observation de ces graphiques montre que les patients âgés ont les indices de fonction diastolique les plus altérés parallèlement à des artères plus rigides, ce qui est cohérent avec les connaissances physiologiques. Bien que les effectifs

3.4 Évaluation de la fonction de remplissage du ventricule gauche

soient en nombre réduit, on note lorsqu'on examine en détail le graphique illustrant le comportement compensatoire de l'oreillette gauche et plus particulièrement le sous-groupe d'âge moyen, que les patients avec une onde A plus élevée semblent avoir une VOP plus élevée et donc des artères plus rigides.

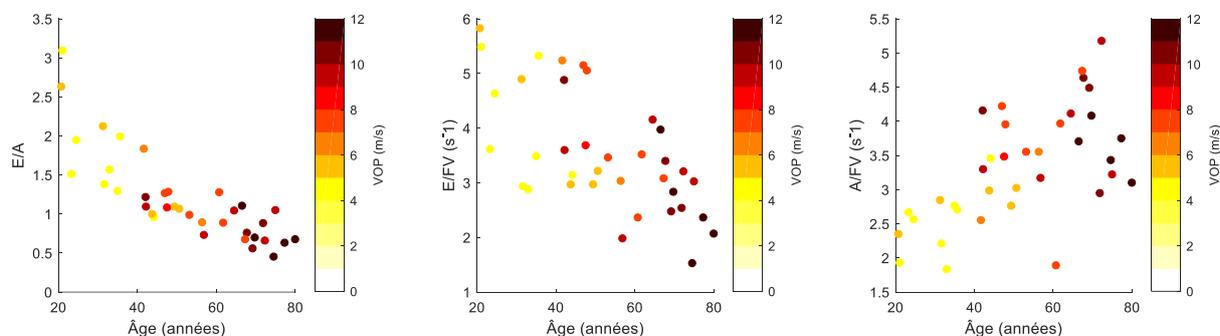


Figure 3-18 Association les indices de remplissage VG : E/A, E/FV, A/FV (FV : volume de remplissage) mesurés en IRM de flux 4D et l'âge. Les points graphiques sont codés par couleur en fonction de leur valeur de vitesse d'onde de pouls aortique (VOP), également mesurée en IRM de flux 4D.

L'IRM de flux 4D a ainsi permis une évaluation simultanée de l'aorte et du remplissage diastolique VG. Pour comparer « de manière conceptuelle » les tendances de variations de ces indices liés à l'âge, nous les avons d'abord normalisés par rapport à leur valeur maximale afin de permettre une mise à l'échelle. Les associations de ces valeurs normalisées avec l'âge sont illustrées dans la *Figure 3-19*. Cette illustration graphique décrit une variation parallèle d'E/A et de l'aoVOP avec l'âge (0.8%/an) ainsi qu'une progression légèrement plus lente d'A/FV (0.5%/an).

Cela pourrait s'expliquer par le couplage perpétuel entre l'aorte et la VG (cycle cardiaque, condition de charge, ...), tandis que l'oreillette gauche pourrait être protégée dans une certaine mesure par les phénomènes mécaniques et hémodynamiques complexes induits par le remodelage du VG. Ces résultats « conceptuels », visant à observer s'il y a un parallélisme entre le vieillissement aortique, ventriculaire et atrial, doivent être interprétés avec précaution en raison de la petite taille de l'échantillon et des différences physiologiques et hémodynamiques entre les indices considérés.

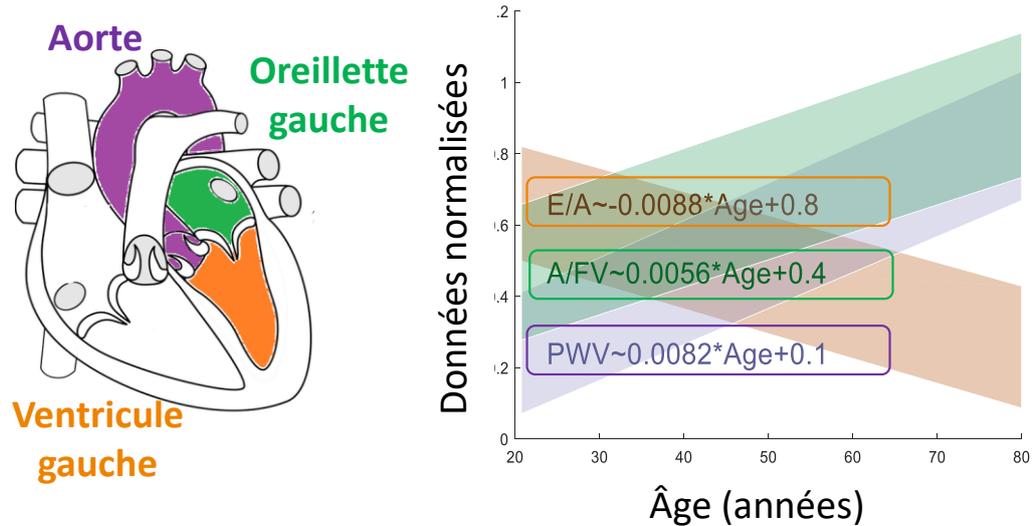


Figure 3-19 Régression linéaire de l'aoVOP (PWV), E/A et A/FV normalisés avec l'âge. Les couleurs correspondent aux intervalles de confiance.

3.4.D. Conclusion de l'étude

Dans cette étude, dont l'objectif était de montrer la faisabilité du calcul de paramètres quantitatifs de la fonction de remplissage du ventricule gauche, à partir des données d'IRM de flux 4D nous avons pu retrouver des valeurs en accord avec la physiologie comme le démontre le déclin attendu des indices de remplissage extraits avec l'âge et en particulier la diminution du rapport E/A. L'application des méthodes d'évaluation simultanée de la VOP et de la fonction diastolique en IRM de flux 4D présentées dans ce travail pourrait être utile pour une meilleure compréhension des processus de vieillissement et de couplage du cœur gauche avec l'aorte.

Chapitre 4.

**Conclusions et
Perspectives**

4.1 Récapitulatif des résultats obtenus

Comme présenté dans l'ensemble de ce manuscrit, l'âge et la maladie altèrent les propriétés structurelles et fonctionnelles du cœur et de l'aorte. Suite aux améliorations des techniques d'imagerie IRM, ces organes sont explorés à la fois par une imagerie en coupe et une imagerie 3D. Le développement du contraste de phase a permis d'imager les flux dans des coupes 2D+t, avant d'évoluer vers l'imagerie de flux 4D qui permet de visualiser simultanément les deux organes du système cardio-circulatoire central avec un module anatomique volumétrique et un encodage de vitesses dans les trois directions de l'espace. Dans cette thèse, nous nous sommes interrogés sur l'apport du flux 4D à travers deux axes :

1) Est-il possible de transposer les indices étudiés en 2D de manière robuste et fiable malgré les faibles résolutions spatiales et temporelle en flux 4D ?

2) Si oui, l'imagerie 4D apporte-t-elle une information complémentaire pertinente ? Peut-elle permettre de mieux comprendre et d'étudier le couplage entre le ventricule gauche et l'aorte ?

Pour y répondre, nous avons principalement implémenté et adapté des biomarqueurs déjà existants en 2D afin de répondre à des problématiques précises qu'on observe dans le vieillissement physiologique et pathologique (*Figure 4-1*). Ces biomarqueurs ont été mis au point ou adaptés puis appliqués dans diverses populations (contrôles, aortes dilatées, coronariens-CAD) à travers les résultats présentés précédemment :

- Concernant la **VOP**, elle a montré son intérêt dans l'étude du vieillissement (protocole ELASTO-CARDIO) et potentiellement chez des patients coronariens à plus haut risque (protocole FLOWER). En revanche, elle a montré ses limites (que ce soit avec l'IRM 4D, 2D ou calculé à partir de la distensibilité) dans l'évaluation de la rigidité artérielle chez les patients présentant un anévrisme de l'aorte, où son interprétation est complexe et nécessite la connaissance de la morphologie de l'aorte.
- Ceci nous a amenés à étudier d'autres marqueurs hémodynamiques dans l'aorte chez les patients anévrysmaux avec notamment le **flux rétrograde** qui lui, a montré des résultats prometteurs en termes de caractérisation de la dilatation bien qu'une étude longitudinale soit nécessaire pour valider ces résultats.

4.2 Apport du travail de thèse

- Enfin, le calcul de la **vitesse de propagation dans le ventricule gauche** n'a pas non plus pu aboutir à des résultats probants. En revanche, **le ratio E/A** était très bien corrélé à l'âge et la corrélation des indices de flux 4D de remplissage ventriculaire avec la VOP aortique a mis en avant l'intérêt de l'IRM 4D dans l'étude simultanée ces deux organes.

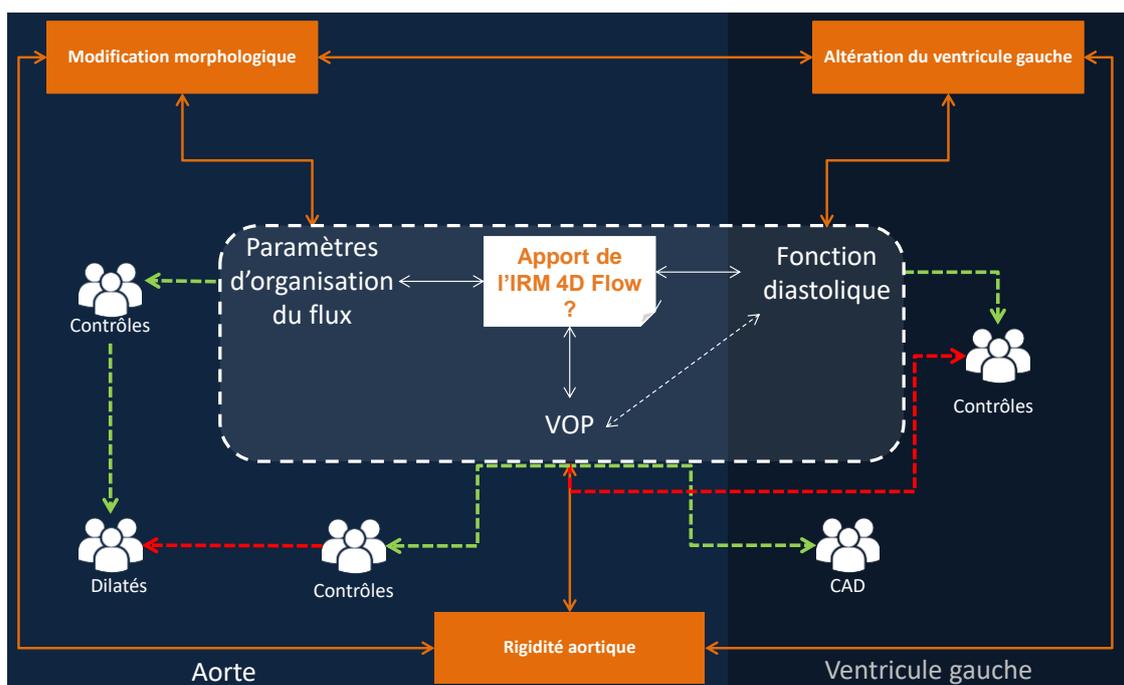


Figure 4-1 Résumé des résultats de la thèse.

Ces études ont donc permis de répondre positivement à ces deux questions que l'on s'était posé : il est possible de calculer des biomarqueurs grâce à l'IRM 4D, de manière semi-automatisée (pour initialiser les processus de quantification, seuls 8 points sont nécessaires dans l'aorte et deux points dans le cœur) dans le cœur et l'aorte.

En conclusion, les travaux développés pendant cette thèse ont permis de mettre en lumière des indices quantitatifs d'IRM qui reflètent des phénomènes physiopathologiques complexes.

4.2 Apport du travail de thèse

Outre ces résultats d'application clinique, grâce à l'expertise conjointe de l'hôpital Européen Georges Pompidou, du Laboratoire d'Imagerie Biomédicale et de l'ESME Research Lab, j'ai pu découvrir et accroître mes compétences dans plusieurs domaines : la physiologie artérielle et les maladies cardiovasculaires; le traitement d'image ; le développement d'interfaces logicielles ; la rédaction d'article de recherche ; le travail dans une équipe multidisciplinaire ; les analyses statistiques et la présentation orale devant une audience spécialisée. De plus, j'ai pu mieux appréhender la gestion d'un projet de recherche de la problématique clinique jusqu'au développement d'outils pour y répondre en passant par leur validation.

Enfin, l'ensemble de cette thèse a été récompensé par une bourse de l'EIT Health de 5 000 euros suivi d'un training camp à Oxford pour développer mon projet, le 4ème prix de la meilleure thèse de mon école doctorale de rattachement (EDITE-2019) et la meilleure présentation des doctorants du LIB (2017) et un prix de présentation orale aux ICAN series. Enfin, parallèlement à cette thèse, j'ai obtenu un diplôme universitaire en innovation et valorisation (DUGBM) mention bien (2018) et j'ai encadré plus de 120h de cours-TD (Python, C et OpenCV) à l'ESME Sudria. Les productions scientifiques liées à ce travail de thèse sont listées dans la section suivante.

4.3 Perspectives techniques liées au 4D flow

Si ces travaux de thèse ont permis de démontrer qu'il était possible de calculer des indices pertinents en IRM de flux 4D, de nombreuses limitations techniques ont rendu ce travail ardu.

Avec la séquence IRM utilisée au cours de cette thèse, il n'était pas possible d'obtenir une meilleure résolution à l'acquisition sans rallonger le temps exigé au patient pour l'examen. Cependant, des nouvelles séquences (Bollache et al. 2018; Ebel et al. 2019) permettent aujourd'hui d'avoir un temps d'acquisition inférieur à 5 minutes pour des résolutions identiques. En gardant un temps d'acquisition constant, on peut donc prévoir que des images mieux résolues peuvent être acquises ou au contraire diminuer le temps

4.3 Perspectives techniques liées au 4D flow

d'acquisition sans dégrader davantage la résolution pour faire passer les examens à plus de sujets.

Cette nouvelle séquence sera notamment disponible au Laboratoire d'Imagerie Biomédicale prochainement avec la création d'une plateforme d'imagerie par résonance magnétique humaine dédiée à la recherche clinique cardiovasculaire et métabolique, soutenue par l'IHU ICAN, ainsi que par le LIB, Sorbonne Université et l'AP-HP.

Mais une augmentation de la résolution spatiale et temporelle sera également un nouveau défi technique. En effet, elle permettra de faire des progrès dans la segmentation, et dans le calcul de paramètres spatiaux comme l'excentricité, les cartographies de pressions ou le wall shear stress. Et surtout elle permettra d'implémenter une segmentation dynamique robuste qui permettra de mieux calculer les paramètres hémodynamiques au cours du cycle cardiaque contrairement à la segmentation fixe, utilisée aujourd'hui dans l'ensemble des études d'IRM de flux 4D (*Figure 4-2*).

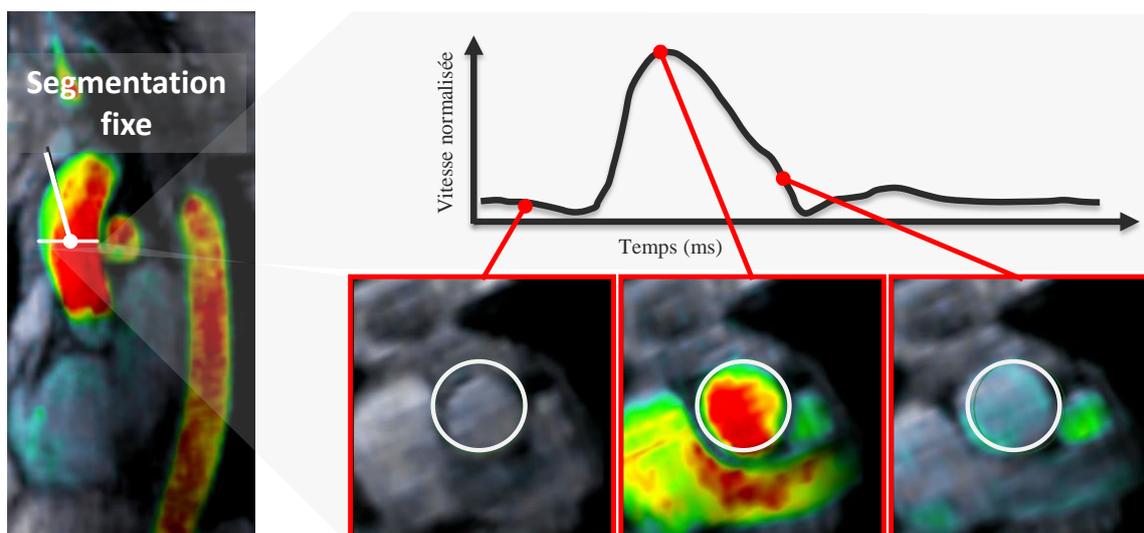


Figure 4-2 Mouvement de l'aorte ascendante au cours du temps et segmentation fixe.

On notera cependant que les données sont déjà très volumineuses (l'ensemble des données en format DICOM d'un patient représente environ 1 GB d'espace). Cela posera donc de nouveaux problèmes de stockage et d'accélération des algorithmes.

4.4 Perspectives méthodologiques et cliniques des biomarqueurs d'IRM 4D

Enfin, le développement de séquences avec plusieurs vitesses d'encodage (Callaghan et al. 2016), permettra de mesurer avec précision à la fois les flux aortiques (de l'ordre de 150 cm.s^{-1}) et les flux dans le myocarde (de l'ordre de 30 cm.s^{-1}) comme illustré à la fois par l'analyse quantitative et qualitative de données de Callaghan et al (Callaghan et al. 2016) sur la *Figure 4-3*.

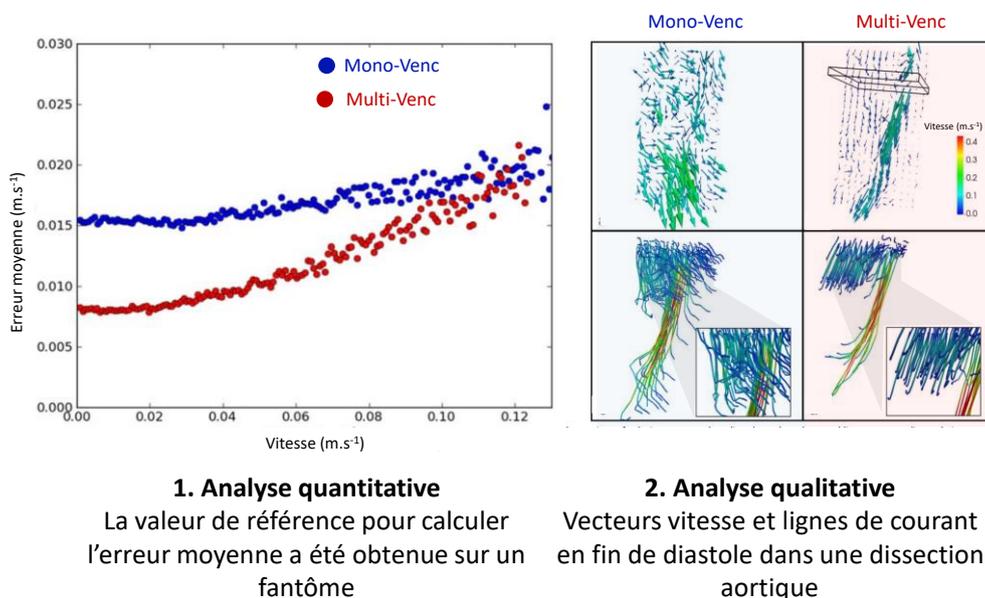


Figure 4-3 Apport de la multi-Venc démontré à travers une analyse quantitative et qualitative des données. Figure adaptée de (Callaghan et al. 2016).

4.4 Perspectives méthodologiques et cliniques des biomarqueurs d'IRM 4D

Concernant le débit rétrograde et l'étude de l'organisation du flux, d'autres indices ont été calculés. En effet, en plus des indices d'asymétrie et de flux rétrogrades des indices d'accélération et de décélération temporelle peuvent être calculés (*Figure 4-4*).

Une première analyse de ces résultats préliminaires (*Figure 4-4*), montre que chez les patients avec une dilatation aortique, la pente en valeur absolue d'accélération et de décélération des courbes de débit dans la zone de dilatation (AA) est moins importante que chez les sujets sains âgés et est encore moins importante que chez les sujets les plus jeunes. Ceci peut s'expliquer par le caractère « plus étalé » du flux rétrograde qui allonge la période

4.4 Perspectives méthodologiques et cliniques des biomarqueurs d'IRM 4D

systolique chez les patients dilatés. Toutefois, notons qu'il n'existe pas une corrélation forte (bien que significative) entre ces valeurs et le diamètre.

De plus, concernant ces travaux, il serait intéressant de réaliser la même étude avec un suivi d'une population pour laquelle la prévalence des événements aortiques est plus élevée pour valider les hypothèses de l'apport de l'étude du flux rétrograde. Par exemple, on pourrait envisager d'appliquer ces résultats chez des patientes Turner (travail en cours au LIB) chez qui les problématiques d'indexation à la surface corporelle sont encore plus ardues.

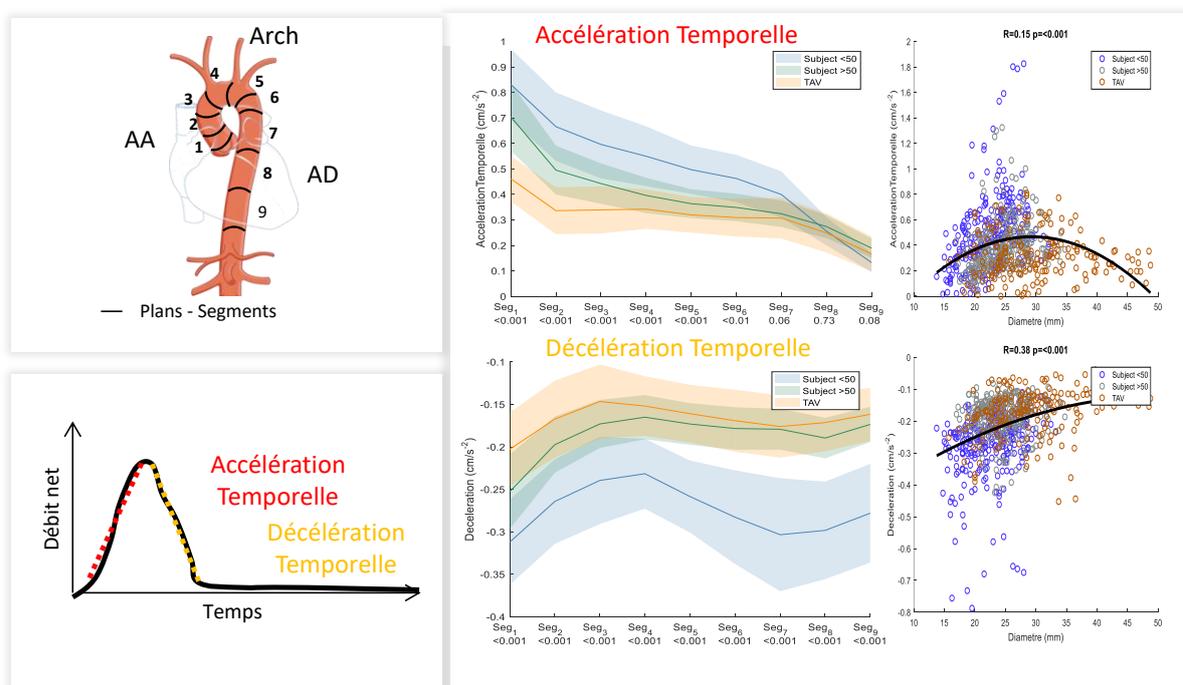


Figure 4-4 Indices supplémentaires de flux en IRM 4D chez les témoins (Elasto) jeunes et âgés ainsi que les patients avec aorte dilatée et une valve tricuspide (TAV). À gauche sont rappelés les numéros de segments aortiques et le calcul des paramètres est illustré. À droite se trouvent les valeurs moyenne +/- la déviation standard en couleur. La régression correspond à une régression d'ordre deux avec l'ensemble des diamètres. Les coefficients R et la significativité p sont indiqués. En dessous de chaque segment est notée la valeur p résultant d'une ANOVA sur les valeurs entre les groupes pour un segment considéré. AA : aorte ascendante, AD : aorte descendante.

Concernant l'étude de la fonction diastolique, l'algorithme peut être généralisé pour un calcul de connectivité directement en 3D. On cherche alors les 16 composantes connexes et on considère l'ensemble du volume d'intérêt grâce au point marqué par l'utilisateur au niveau de l'anneau mitral. Cela permettrait de générer une courbe globale de flux de remplissage (*Figure 4-5*).

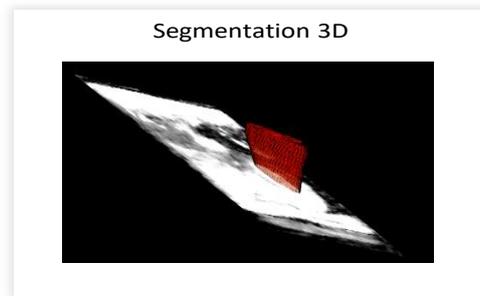


Figure 4-5 Résultat préliminaire d'une segmentation 3D dans le cœur pour la phase correspondante à l'onde E.

Comme mentionné plus haut, les améliorations techniques de l'IRM de flux 4D et la réduction du temps des séquences devraient amener d'ici quelques années à des études sur de larges populations que ce soit pour étudier le vieillissement ou pour le diagnostic de certaines pathologies. Deux visions de l'enjeu final de l'exploitation de ces résultats en clinique peuvent être envisagées (à très long terme) :

1) À l'image de ce qui est réalisé pour les prises de sang, et dans le cas où des futures études permettraient d'obtenir des valeurs de référence sur de larges populations, on peut imaginer le calcul systématique de l'ensemble des paramètres (rigidité, asymétrie du flux, flux rétrograde, fonction diastolique, mais aussi pression, WSS...). À partir des valeurs obtenues et des normogrammes, une évaluation complète de l'hémodynamique dans le cœur et l'aorte pourrait ainsi être réalisée. Bien que complète, cette approche peut être limitée par la multiplicité des biomarqueurs qui peuvent être issus du 4D flow, en particulier si on considère des valeurs de cartographie par exemple. L'étude exhaustive de tous les paramètres pourrait donc ne pas permettre de faire ressortir aisément l'information adéquate et primordiale pour le clinicien.

2) Une deuxième vision serait dans le futur de calculer l'ensemble de ces paramètres sur de larges populations et d'évaluer le biomarqueur avec le meilleur caractère

prédictif afin de rendre son utilisation claire et automatique. Cependant, il est peu probable qu'un paramètre permette à lui seul de prédire tous les risques de la population. Comme vu dans ces travaux, la VOP était liée au remodelage ventriculaire et au ratio E/A dans le vieillissement et elle a été démontrée précédemment comme un prédicteur de la mortalité toute cause. Pour autant, son caractère discriminant chez les patients dilatés n'a pas pu être établi ici concrètement.

Le futur de l'utilisation du flux 4D sera probablement un mélange des deux options présentées ci-dessus. Ainsi, l'utilisation en routine clinique du flux 4D, qui dépasse le cadre de cette thèse devra passer par plusieurs étapes :

- 1) Démontrer la reproductibilité des différents biomarqueurs et la répétabilité des examens,
- 2) Démontrer leur cohérence avec des paramètres physiologiques connus (âge, remodelage ventriculaire, fraction d'éjection, biomarqueurs biologiques et histologiques),
- 3) Démontrer leur apport dans diverses pathologies,
- 4) Raffiner ce résultat en étudiant la redondance des paramètres entre eux voire avec des paramètres existants beaucoup plus intuitifs et simples à acquérir,
- 5) Construire des approches multiparamétriques à partir d'apprentissage ou des méthodes d'apprentissage profond pour mieux assister les cliniciens dans le diagnostic des patients et la prévention/prédiction d'événements cardiovasculaires.

Ainsi, pour conclure sur cette partie portant sur les perspectives, la *Figure 4-6* a été réalisée pour mettre en évidence les liens entre les différents biomarqueurs calculés au cours de cette thèse ainsi que leur lien avec des paramètres physiologiques disponibles en fonction des populations après ajustement à l'âge, dans la population contrôle. Ce graphique est à considérer avec précaution étant donné le faible nombre de patients dans notre étude.

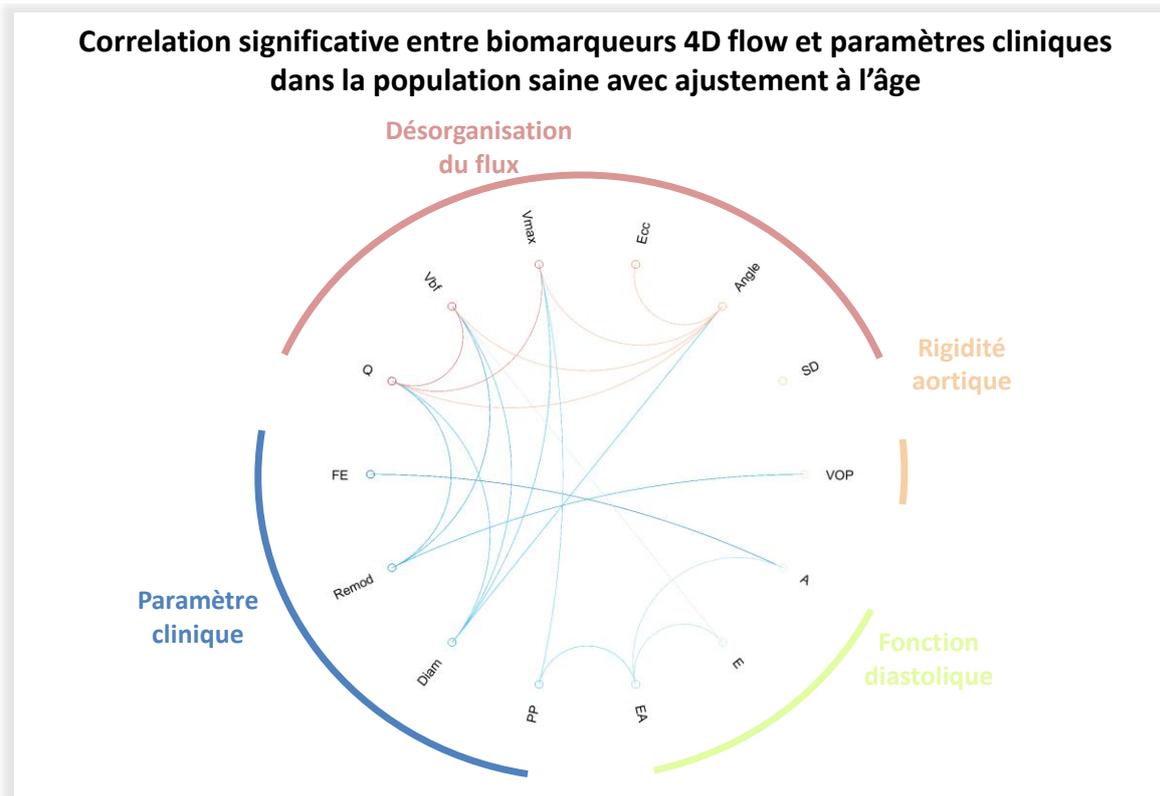


Figure 4-6 Figure de conclusion, association entre les différents biomarqueurs calculés dans la population saine (ELASTO-CARDIO) avec ajustement à l'âge.

Ecc : excentricité du débit antérograde, SD : écart-type, PP : pression pulsée, Remod : remodelage ventriculaire, E et A : pic de l'onde de débit transmitral, EA : ratio E/A, VOP : stratégies de calcul de VOP avec le temps de transit TT_w (Ondelettes) et une régression linéaire utilisant l'IRM de flux 4D,

Diam : Diamètre maximale mesuré à partir d'image SPGR, Vbf : volume de flux rétrograde, Q : maximum du débit net, V_{max} : maximum de la vitesse moyenne. Les valeurs de désorganisation du flux considérées sont celle dans l'aorte ascendante.

Références bibliographiques

- Abbas, Abeera, Marina Cecelja, Tarique Hussain, Gerald Greil, Bijan Modarai, Matthew Waltham, Philip J. Chowienczyk, and Alberto Smith. 2015. “Thoracic but Not Abdominal Phase Contrast Magnetic Resonance-Derived Aortic Pulse Wave Velocity Is Elevated in Patients with Abdominal Aortic Aneurysm.”
- Agatston, A. S., W. R. Janowitz, F. J. Hildner, N. R. Zusmer, M. Viamonte, and R. Detrano. 1990. “Quantification of Coronary Artery Calcium Using Ultrafast Computed Tomography.” *Journal of the American College of Cardiology* 15(4):827–32.
- Alecu, Cosmin, Carlos Labat, Anna Kearney-Schwartz, Renaud Fay, Paolo Salvi, Laure Joly, Patrick Lacolley, Hervé Vespignani, and Athanase Benetos. 2008. “Reference Values of Aortic Pulse Wave Velocity in the Elderly.” *Journal of Hypertension* 26(11):2207–12.
- Andersen, A. H. and J. E. Kirsch. 1996. “Analysis of Noise in Phase Contrast MR Imaging.” *Medical Physics* 23(6):857–69.
- Aydin, Ali, Kai Mortensen, Meike Rybczynski, Sara Sheikhzadeh, Svenia Willmann, Alexander M. J. Bernhardt, Mathias Hillebrand, Jan Stritzke, Johannes Baulmann, Heribert Schunkert, Ulrich Keil, Hans W. Hense, Christa Meisinger, Peter N. Robinson, Jürgen Berger, Stephan Willems, Thomas Meinertz, and Yskert von Kodolitsch. 2011. “Central Pulse Pressure and Augmentation Index in Asymptomatic Bicuspid Aortic Valve Disease.” *International Journal of Cardiology* 147(3):466–68.
- Azarine, Arshid, Philippe Garçon, Audrey Stansal, Nadia Canepa, Giorgios Angelopoulos, Stephane Silvera, Daniel Sidi, Véronique Marteau, and Marc Zins. 2019. “Four-Dimensional Flow MRI: Principles and Cardiovascular Applications.” *RadioGraphics*.
- Bäck, Magnus, T. Christian Gasser, Jean-Baptiste Michel, and Giuseppina Caligiuri. 2013. “Biomechanical Factors in the Biology of Aortic Wall and Aortic Valve Diseases.” *Cardiovascular Research* 99(2):232–41.
- Barbosa, Daniel, T. Dietenbeck, Joel Schaerer, Jan D’Hooge, Denis Friboulet, and Olivier Bernard. 2012. “B-Spline Explicit Active Surfaces: An Efficient Framework for Real-Time 3D Region-Based Segmentation.” *IEEE Transactions on Image Processing* 21(1):241–51.
- Bargiotas, Ioannis, Elie Mousseaux, Wen-Chung Yu, Bharath Ambale Venkatesh, Emilie Bollache, Alain de Cesare, Joao A. C. Lima, Alban Redheuil, and Nadja Kachenoura. 2015. “Estimation of Aortic Pulse Wave Transit Time in Cardiovascular Magnetic Resonance Using Complex Wavelet Cross-Spectrum Analysis.” *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 17:65.

- Barker, Alex J., Craig Lanning, and Robin Shandas. 2010. "Quantification of Hemodynamic Wall Shear Stress in Patients with Bicuspid Aortic Valve Using Phase-Contrast MRI." *Annals of Biomedical Engineering* 38(3):788–800.
- Bella, Jonathan N., Vittorio Palmieri, Mary J. Roman, Jennifer E. Liu, Thomas K. Welty, Elisa T. Lee, Richard R. Fabsitz, Barbara V. Howard, and Richard B. Devereux. 2002. "Mitral Ratio of Peak Early to Late Diastolic Filling Velocity as a Predictor of Mortality in Middle-Aged and Elderly Adults: The Strong Heart Study." *Circulation* 105(16):1928–33.
- Benetos, A., M. Safar, A. Rudnichi, H. Smulyan, J. L. Richard, P. Ducimetière, and L. Guize. 1997. "Pulse Pressure: A Predictor of Long-Term Cardiovascular Mortality in a French Male Population." *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* 30(6):1410–15.
- Bensalah, Mourad Z., Emilie Bollache, Nadjia Kachenoura, Alain Giron, Alain De Cesare, Laurent Macron, Muriel Lefort, Alban Redheuil, and Elie Mousseaux. 2014. "Geometry Is a Major Determinant of Flow Reversal in Proximal Aorta." *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 306(10):H1408–16.
- Bernstein, M. A., A. Shimakawa, and N. J. Pelc. 1992. "Minimizing TE in Moment-Nullled or Flow-Encoded Two- and Three-Dimensional Gradient-Echo Imaging." *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI* 2(5):583–88.
- Bieging, Erik T., Alex Frydrychowicz, Andrew Wentland, Benjamin R. Landgraf, Kevin M. Johnson, Oliver Wieben, and Christopher J. François. 2011. "In Vivo Three-Dimensional MR Wall Shear Stress Estimation in Ascending Aortic Dilatation." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 33(3):589–97.
- Biner, Simon, Asim M. Rafique, Indraneil Ray, Olivera Cuk, Robert J. Siegel, and Kirsten Tolstrup. 2009. "Aortopathy Is Prevalent in Relatives of Bicuspid Aortic Valve Patients." *Journal of the American College of Cardiology* 53(24):2288–95.
- Binter, Christian, Alexander Gotschy, Simon H. Sündermann, Michelle Frank, Felix C. Tanner, Thomas F. Lüscher, Robert Manka, and Sebastian Kozerke. 2017. "Turbulent Kinetic Energy Assessed by Multipoint 4-Dimensional Flow Magnetic Resonance Imaging Provides Additional Information Relative to Echocardiography for the Determination of Aortic Stenosis Severity." *Circulation: Cardiovascular Imaging* 10(6):e005486.
- Bissell, Malenka M., Aaron T. Hess, Luca Biasioli, Steffan J. Glaze, Margaret Loudon, Alex Pitcher, Anne Davis, Bernard Prendergast, Michael Markl, Alex J. Barker, Stefan Neubauer, and Saul G. Myerson. 2013. "Aortic Dilation in Bicuspid Aortic Valve Disease: Flow Pattern Is a Major Contributor and Differs With Valve Fusion Type." *Circulation: Cardiovascular Imaging* 6(4):499–507.
- Bissell, Malenka M., Aaron T. Hess, Luca Biasioli, Steffan J. Glaze, Margaret Loudon, Alex Pitcher, Anne Davis, Bernard Prendergast, Michael Markl, Alex J. Barker, Stefan Neubauer, and Saul G. Myerson. 2013. "Aortic Dilation in Bicuspid Aortic Valve Disease: Flow Pattern Is a Major Contributor and Differs with Valve Fusion Type." *Circulation. Cardiovascular Imaging* 6(4).

- Blacher, J., A. P. Guerin, B. Pannier, S. J. Marchais, M. E. Safar, and G. M. London. 1999. "Impact of Aortic Stiffness on Survival in End-Stage Renal Disease." *Circulation* 99(18):2434–39.
- Bland, J. M. and D. G. Altman. 1995. "Comparing Methods of Measurement: Why Plotting Difference against Standard Method Is Misleading." *The Lancet* 346(8982):1085–87.
- Bland, J. Martin and Douglas G Altman. 1986. "Statistical Methods for Assessing Agreement between Two Methods of Clinical Measurement." *The Lancet* 327(8476):307–310.
- Bloch, F., W. W. Hansen, and Martin Packard. 1946. "Nuclear Induction." *Physical Review* 69(3–4):127–127.
- Boardman, Henry, Adam J. Lewandowski, Merzaka Lazdam, Yvonne Kenworthy, Polly Whitworth, Charlotte L. Zwager, Jane M. Francis, Christina Y. L. Aye, Wilby Williamson, Stefan Neubauer, and Paul Leeson. 2017. "Aortic Stiffness and Blood Pressure Variability in Young People: A Multimodality Investigation of Central and Peripheral Vasculature." *Journal of Hypertension* 35(3):513–22.
- Bois, DELAFIELD Du and EUGENE F. Du Bois. 1916. "CLINICAL CALORIMETRY: TENTH PAPER A FORMULA TO ESTIMATE THE APPROXIMATE SURFACE AREA IF HEIGHT AND WEIGHT BE KNOWN." *Archives of Internal Medicine* XVII(6_2):863–71.
- Bollache, E., N. Kachenoura, I. Bargiotas, A. Giron, A. De Cesare, M. Bensalah, D. Lucor, A. Redheuil, and E. Mousseaux. 2015. "How to Estimate Aortic Characteristic Impedance from Magnetic Resonance and Applanation Tonometry Data?" *Journal of Hypertension* 9.
- Bollache, Emilie, Alex J. Barker, Ryan Scott Dolan, James C. Carr, Pim van Ooij, Rouzbeh Ahmadian, Alex Powell, Jeremy D. Collins, Julia Geiger, and Michael Markl. 2018. "K-t Accelerated Aortic 4D Flow MRI in under Two Minutes: Feasibility and Impact of Resolution, k-Space Sampling Patterns, and Respiratory Navigator Gating on Hemodynamic Measurements." *Magnetic Resonance in Medicine* 79(1):195–207.
- Bollache, Emilie, Alban Redheuil, Stéphanie Clément-Guinaudeau, Carine Defrance, Ludivine Perdrix, Magalie Ladouceur, Muriel Lefort, Alain De Cesare, Alain Herment, Benoît Diebold, Elie Mousseaux, and Nadjia Kachenoura. 2010. "Automated Left Ventricular Diastolic Function Evaluation from Phase-Contrast Cardiovascular Magnetic Resonance and Comparison with Doppler Echocardiography." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 12:63.
- Bolster, Bradley D., Ergin Atalar, Christopher J. Hardy, and Elliot R. McVeigh. 1998. "Accuracy of Arterial Pulse-Wave Velocity Measurement Using MR." *J Magn Reson Imaging* 8(4):878–88.
- Bortel, Luc Van, Stephane Laurent, Pierre Boutouyrie, Phil Chowienczyk, J. K. Cruickshank, Tine De Backer, Jan Filipovsky, Sofie Huybrechts, Francesco Mattace-Raso, Athanase Protogerou, Giuseppe Schillaci, Patrick Segers, Sebastian Vermeersch, and Thomas Weber. 2012. "Expert Consensus Document on the Measurement of Aortic Stiffness

- in Daily Practice Using Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity.” *Journal of Hypertension* 30(3):445–48.
- Bouaou, Kevin, Ioannis Bargoutas, Thomas Dietenbeck, Emilie Bollache, Gilles Soulat, Damian Craiem, Sophia Houriez-Gombaud-Saintonge, Alain De Cesare, Umit Gencer, Alain Giron, Alban Redheuil, Emmanuel Messas, Didier Lucor, Elie Mousseaux, and Nadja Kachenoura. 2019. “Analysis of Aortic Pressure Fields from 4D Flow MRI in Healthy Volunteers: Associations with Age and Left Ventricular Remodeling.” *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI*.
- Boutouyrie, Pierre, Anne Isabelle Tropeano, Roland Asmar, Isabelle Gautier, Athanase Benetos, Patrick Lacolley, and Stéphane Laurent. 2002. “Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Primary Coronary Events in Hypertensive Patients: A Longitudinal Study.” *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* 39(1):10–15.
- Bramwell, J. Crighton and A. V. Hill. 1922. “The Velocity of the Pulse Wave in Man.” *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 93(652):298–306.
- Bramwell, J. Crighton and A. V. Hill. 1922. “VELOCITY OF TRANSMISSION OF THE PULSE-WAVE: AND ELASTICITY OF ARTERIES.” *The Lancet* 199(5149):891–92.
- Brown, B. H., R. H. Smallwood, D. C. Barber, P. V. Lawford, and D. R. Hose. 1998. *Medical Physics and Biomedical Engineering*. CRC Press.
- Burman, Elisabeth D., Jennifer Keegan, and Philip J. Kilner. 2008. “Aortic Root Measurement by Cardiovascular Magnetic Resonance: Specification of Planes and Lines of Measurement and Corresponding Normal Values.” *Circulation. Cardiovascular Imaging* 1(2):104–13.
- Burris, Nicholas S., Petter Dyverfeldt, and Michael D. Hope. 2016. “Ascending Aortic Stiffness with Bicuspid Aortic Valve Is Variable and Not Predicted by Conventional Parameters in Young Patients.” *The Journal of Heart Valve Disease* 25(3):270–80.
- Callaghan, Fraser M., Paul Bannon, Edward Barin, David Celermajer, Richmond Jeremy, Gemma Figtree, and Stuart M. Grieve. n.d. “Age-Related Changes of Shape and Flow Dynamics in Healthy Adult Aortas: A 4D Flow MRI Study.” *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 0(0).
- Callaghan, Fraser M. and Stuart M. Grieve. 2018. “Normal Patterns of Thoracic Aortic Wall Shear Stress Measured Using Four-Dimensional Flow MRI in a Large Population.” *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 315(5):H1174–81.
- Callaghan, Fraser M., Rebecca Kozor, Andrew G. Sherrah, Michael Vallely, David Celermajer, Gemma A. Figtree, and Stuart M. Grieve. 2016. “Use of Multi-Velocity Encoding 4D Flow MRI to Improve Quantification of Flow Patterns in the Aorta: Multi-VENC 4D Flow.” *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 43(2):352–63.
- Canepa, Marco, Majd AlGhatrif, Gabriele Pestelli, Rohan Kankaria, Sokratis Makrogiannis, James B. Strait, Claudio Brunelli, Edward G. Lakatta, and Luigi Ferrucci. 2014.

- “Impact of Central Obesity on the Estimation of Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity.” *American Journal of Hypertension* 27(9):1209–17.
- Carlsson, M., E. Heiberg, J. Toger, and H. Arheden. 2012. “Quantification of Left and Right Ventricular Kinetic Energy Using Four-Dimensional Intracardiac Magnetic Resonance Imaging Flow Measurements.” *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 302(4):H893-900.
- Carville, Claudine. 20135-6. “Aorta thoracic ascending aneurysms.” *Sang Thrombose Vaisseaux* (3):164–175.
- Catmull, Edwin and Raphael Rom. 1974. “A class of local interpolating splines.” Pp. 317–26 in *Computer Aided Geometric Design*, edited by R. E. Barnhill and R. F. Riesenfeld. Academic Press.
- Cecelja, Marina and Philip Chowienczyk. 2009. “Dissociation of Aortic Pulse Wave Velocity With Risk Factors for Cardiovascular Disease Other Than Hypertension.” *Hypertension* 54(6):1328–36.
- Cesare, Alain De, Alban Redheuil, Anas Dogui, Odile Jolivet Engineer, Alain Lalande, Frederique Frouin, Elie Mousseaux, and Alain Herment. 2009. “‘ART-FUN’: An Integrated Software for Functional Analysis of the Aorta.” *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 11(S1):P182.
- Chae, Claudia U. 1999. “Increased Pulse Pressure and Risk of Heart Failure in the Elderly.” *JAMA* 281(7):634.
- Chaikof, Elliot L., Ronald L. Dalman, Mark K. Eskandari, Benjamin M. Jackson, W. Anthony Lee, M. Ashraf Mansour, Tara M. Mastracci, Matthew Mell, M. Hassan Murad, Louis L. Nguyen, Gustavo S. Oderich, Madhukar S. Patel, Marc L. Schermerhorn, and Benjamin W. Starnes. 2018. “The Society for Vascular Surgery Practice Guidelines on the Care of Patients with an Abdominal Aortic Aneurysm.” *Journal of Vascular Surgery* 67(1):2-77.e2.
- Chen, Yajing, Fanxia Shen, Jianrong Liu, and Guo-Yuan Yang. 2017. “Arterial Stiffness and Stroke: De-Stiffening Strategy, a Therapeutic Target for Stroke.” *Stroke and Vascular Neurology* 2(2):65–72.
- Cheng, Joseph Y., Kate Hanneman, Tao Zhang, Marcus T. Alley, Peng Lai, Jonathan I. Tamir, Martin Uecker, John M. Pauly, Michael Lustig, and Shreyas S. Vasanawala. 2016. “Comprehensive Motion-compensated Highly Accelerated 4D Flow MRI with Ferumoxytol Enhancement for Pediatric Congenital Heart Disease.” *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 43(6):1355–68.
- Cheng, Joseph Y., Tao Zhang, Nichanan Ruangwattanapaisarn, Marcus T. Alley, Martin Uecker, John M. Pauly, Michael Lustig, and Shreyas S. Vasanawala. 2015. “Free-Breathing Pediatric MRI with Nonrigid Motion Correction and Acceleration.” *J Magn Reson Imaging* 42(2):407–20.

- Cheng, Susan, Verônica R. S. Fernandes, David A. Bluemke, Robyn L. McClelland, Richard A. Kronmal, and João 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.
- Chirinos, Julio A., Patrick Segers, Amresh Raina, Hassam Saif, Abigail Swillens, Amit K. Gupta, Raymond Townsend, Anthony G. Emmi, James N. Kirkpatrick, Martin G. Keane, Victor A. Ferrari, Susan E. Wiegers, and Martin G. St. John Sutton. 2009. "Arterial Pulsatile Hemodynamic Load Induced by Isometric Exercise Strongly Predicts Left Ventricular Mass in Hypertension." *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 298(2):H320–30.
- Collaboration, The Reference Values for Arterial Stiffness'. 2010. "Determinants of Pulse Wave Velocity in Healthy People and in the Presence of Cardiovascular Risk Factors: Establishing Normal and Reference Values." *European Heart Journal* 31(19):2338–50.
- Condemi, F., S. Campisi, M. Viallon, T. Troalen, G. Xuexin, A. J. Barker, M. Markl, P. Croisille, O. Trabelsi, C. Cavinato, A. Duprey, and S. Avril. 2017. "Fluid- and Biomechanical Analysis of Ascending Thoracic Aorta Aneurysm with Concomitant Aortic Insufficiency." *Annals of Biomedical Engineering* 45(12):2921–32.
- Craiem, Damian, Ariel F. Pascaner, Mariano E. Casciaro, Umit Gencer, Joaquin Alcibar, Gilles Soulat, and Elie Mousseaux. 2019. "Automatic Correction of Background Phase Offset in 4D-Flow of Great Vessels and of the Heart in MRI Using a Third-Order Surface Model." *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*.
- Cruickshank, Kennedy, Lisa Riste, Simon G. Anderson, John S. Wright, Graham Dunn, and Ray G. Gosling. 2002. "Aortic Pulse-Wave Velocity and Its Relationship to Mortality in Diabetes and Glucose Intolerance: An Integrated Index of Vascular Function?" *Circulation* 106(16):2085–90.
- Dart, A. M., F. Lacombe, J. K. Yeoh, J. D. Cameron, G. L. Jennings, E. Laufer, and D. S. Esmore. 1991. "Aortic Distensibility in Patients with Isolated Hypercholesterolaemia, Coronary Artery Disease, or Cardiac Transplant." *The Lancet* 338(8762):270–73.
- Davies, Ryan R., Lee J. Goldstein, Michael A. Coady, Shawn L. Tittle, John A. Rizzo, Gary S. Kopf, and John A. Elefteriades. 2002. "Yearly Rupture or Dissection Rates for Thoracic Aortic Aneurysms: Simple Prediction Based on Size." *The Annals of Thoracic Surgery* 73(1):17–27; discussion 27–28.
- Dietenbeck, Thomas, Damian Craiem, David Rosenbaum, Alain Giron, Alain De Cesare, Kévin Bouaou, Xavier Girerd, Philippe Cluzel, Alban Redheuil, and Nadjia Kachenoura. 2018. "3D Aortic Morphology and Stiffness in MRI Using Semi-Automated Cylindrical Active Surface Provides Optimized Description of the Vascular Effects of Aging and Hypertension." *Computers in Biology and Medicine* 103:101–8.

- Dogui, Anas, Nadjia Kachenoura, Frédérique Frouin, Muriel Lefort, Alain De Cesare, Elie Mousseaux, and Alain Herment. 2011. “Consistency of Aortic Distensibility and Pulse Wave Velocity Estimates with Respect to the Bramwell-Hill Theoretical Model: A Cardiovascular Magnetic Resonance Study.” *J Cardiovasc Magn Reson* 13:11.
- Dogui, Anas, Alban Redheuil, Muriel Lefort, Alain DeCesare, Nadjia Kachenoura, Alain Herment, and Elie Mousseaux. 2011. “Measurement of Aortic Arch Pulse Wave Velocity in Cardiovascular MR: Comparison of Transit Time Estimators and Description of a New Approach.” *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 33(6):1321–29.
- Dorniak, Karolina, Einar Heiberg, Marcin Hellmann, Dorota Rawicz-Zegrzda, Maria Wesierska, Rafal Galaska, Agnieszka Sabisz, Edyta Szurowska, Maria Dudziak, and Erik Hedström. 2016. “Required Temporal Resolution for Accurate Thoracic Aortic Pulse Wave Velocity Measurements by Phase-Contrast Magnetic Resonance Imaging and Comparison with Clinical Standard Applanation Tonometry.” *BMC Cardiovascular Disorders* 16.
- Douglas, Pamela S., Sarah E. Katz, Ellen O. Weinberg, Ming Hui Chen, Sanford P. Bishop, and Beverly H. Lorell. 1998. “Hypertrophic Remodeling: Gender Differences in the Early Response to Left Ventricular Pressure Overload.” *Journal of the American College of Cardiology* 32(4):1118–25.
- Duman, Omer Ozkan, Ozhan Goldeli, Erdal Gursul, Nezihi Baris, Ebru Ozpelit, and Mustafa Aytek Simsek. 2015. “The Value of Aortic Pulse Wave Velocity in Predicting Coronary Artery Disease Diagnosis and Severity.” *Acta Cardiologica* 70(3):315–22.
- Dyverfeldt, Petter, Malenka Bissell, Alex J. Barker, Ann F. Bolger, Carl-Johan Carlhäll, Tino Ebbers, Christopher J. Francios, Alex Frydrychowicz, Julia Geiger, Daniel Giese, Michael D. Hope, Philip J. Kilner, Sebastian Kozerke, Saul Myerson, Stefan Neubauer, Oliver Wieben, and Michael Markl. 2015. “4D Flow Cardiovascular Magnetic Resonance Consensus Statement.” *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 17:72.
- Dyverfeldt, Petter, Tino Ebbers, and Toste Länne. 2014. “Pulse Wave Velocity with 4D Flow MRI: Systematic Differences and Age-Related Regional Vascular Stiffness.” *Magnetic Resonance Imaging* 32(10):1266–71.
- Dyverfeldt, Petter, John-Peder Escobar Kvitting, Andreas Sigfridsson, Jan Engvall, Ann F. Bolger, and Tino Ebbers. 2008. “Assessment of Fluctuating Velocities in Disturbed Cardiovascular Blood Flow: In Vivo Feasibility of Generalized Phase-Contrast MRI.” *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI* 28(3):655–63.
- Dyverfeldt, Petter, Andreas Sigfridsson, John-Peder Escobar Kvitting, and Tino Ebbers. 2006. “Quantification of Intravoxel Velocity Standard Deviation and Turbulence Intensity by Generalizing Phase-Contrast MRI.” *Magnetic Resonance in Medicine* 56(4):850–58.
- Dyvorne, Hadrien, Ashley Knight-Greenfield, Guido Jajamovich, Cecilia Besa, Yong Cui, Aurélien Stalder, Michael Markl, and Bachir Taouli. 2015. “Abdominal 4D Flow MR

- Imaging in a Breath Hold: Combination of Spiral Sampling and Dynamic Compressed Sensing for Highly Accelerated Acquisition.” *Radiology* 275(1):245–54.
- Ebel, Sebastian, Josefin Dufke, Benjamin Köhler, Bernhard Preim, Susan Rosemeier, Bernd Jung, Ingo Dähnert, Philipp Lurz, Michael Borger, Matthias Grothoff, and Matthias Gutberlet. 2019. “Comparison of Two Accelerated 4D-Flow Sequences for Aortic Flow Quantification.” *Scientific Reports* 9(1):1–10.
- Ergin, M. A., D. Spielvogel, A. Apaydin, S. L. Lansman, J. N. McCullough, J. D. Galla, and R. B. Griep. 1999. “Surgical Treatment of the Dilated Ascending Aorta: When and How?” *The Annals of Thoracic Surgery* 67(6):1834–39; discussion 1853-1856.
- ESC GUIDELINES. 2014. “2014 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases: Document Covering Acute and Chronic Aortic Diseases of the Thoracic and Abdominal Aorta of the AdultThe Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC).” *European Heart Journal* 35(41):2873–2926.
- Flachskampf, Frank A., Tor Biering-Sørensen, Scott D. Solomon, Olov Duvernoy, Tomas Bjerner, and Otto A. Smiseth. 2015. “Cardiac Imaging to Evaluate Left Ventricular Diastolic Function.” *JACC: Cardiovascular Imaging* 8(9):1071–93.
- Fowkes, F. G. R., E. Housley, E. H. H. Cawood, C. C. A. Macintyre, C. V. Ruckley, and R. J. Prescott. 1991. “Edinburgh Artery Study: Prevalence of Asymptomatic and Symptomatic Peripheral Arterial Disease in the General Population.” *International Journal of Epidemiology* 20(2):384–92.
- Frank, O. 1990. “The Basic Shape of the Arterial Pulse. First Treatise: Mathematical Analysis. 1899.” *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 22(3):255–77.
- Garcia, Julio, Alex J. Barker, and Michael Markl. 2019. “The Role of Imaging of Flow Patterns by 4D Flow MRI in Aortic Stenosis.” *JACC: Cardiovascular Imaging* 12(2):252–66.
- Garcia, Mario J., Nicholas G. Smedira, Neil L. Greenberg, Michael Main, Michael S. Firstenberg, Jill Odabashian, and James D. Thomas. 2000. “Color M-Mode Doppler Flow Propagation Velocity Is a Preload Insensitive Index of Left Ventricular Relaxation: Animal and Human Validation.” *Journal of the American College of Cardiology* 35(1):201–8.
- Gillebert, Thierry C., Michel De Pauw, and Frank Timmermans. 2013. “Echo-Doppler Assessment of Diastole: Flow, Function and Haemodynamics.” *Heart* 99(1):55–64.
- Girdauskas, Evaldas, Michael A. Borger, Maria-Anna Secknus, Gracijus Girdauskas, and Thomas Kuntze. 2011. “Is Aortopathy in Bicuspid Aortic Valve Disease a Congenital Defect or a Result of Abnormal Hemodynamics? A Critical Reappraisal of a One-Sided Argument.” *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery* 39(6):809–14.

- Goudot, Guillaume, Tristan Mirault, Aude Rossi, Samuel Zarka, Juliette Albuissou, Paul Achouh, Mathieu Pernot, and Emmanuel Messas. 2019. "Segmental Aortic Stiffness in Patients with Bicuspid Aortic Valve Compared with First-Degree Relatives." *Heart* 105(2):130–36.
- Greenwald, S. E. 2007. "Ageing of the Conduit Arteries." *The Journal of Pathology* 211(2):157–72.
- Grotenhuis, Heynric B., Jos J. M. Westenberg, Paul Steendijk, Rob J. van der Geest, Jaap Ottenkamp, Jeroen J. Bax, J. Wouter Jukema, and Albert de Roos. 2009. "Validation and Reproducibility of Aortic Pulse Wave Velocity as Assessed with Velocity-Encoded MRI." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 30(3):521–26.
- Guala, Andrea, Jose Rodriguez-Palomares, Lydia Dux-Santoy, Gisela Teixido-Tura, Giuliana Maldonado, Laura Galian, Marina Huguet, Filipa Valente, Laura Gutiérrez, Teresa González-Alujas, Kevin M. Johnson, Oliver Wieben, Augusto Sao Avilés, David Garcia-Dorado, and Arturo Evangelista. 2019. "Influence of Aortic Dilation on the Regional Aortic Stiffness of Bicuspid Aortic Valve Assessed by 4-Dimensional Flow Cardiac Magnetic Resonance." *JACC: Cardiovascular Imaging* 12(6):1020–29.
- Guzzardi, David G., Alex J. Barker, Pim van Ooij, S. Chris Malaisrie, Jyothy J. Puthumana, Darrell D. Belke, Holly E. M. Mewhort, Daniyil A. Svystonyuk, Sean Kang, Subodh Verma, Jeremy Collins, James Carr, Robert O. Bonow, Michael Markl, James D. Thomas, Patrick M. McCarthy, and Paul W. M. Fedak. 2015. "Valve-Related Hemodynamics Mediate Human Bicuspid Aortopathy: Insights From Wall Shear Stress Mapping." *Journal of the American College of Cardiology* 66(8):892–900.
- Harloff, Andreas, Hanieh Mirzaee, Thomas Lodemann, Paul Hagenlocher, Thomas Wehrum, Judith Stuplich, Anja Hennemuth, Jürgen Hennig, Sebastian Grundmann, and Werner Vach. 2018. "Determination of Aortic Stiffness Using 4D Flow Cardiovascular Magnetic Resonance - a Population-Based Study." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 20(1):43.
- Herment, Alain, Nadjia 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." *J Magn Reson Imaging* 31(4):881–88.
- Hickson, Stacey S., Mark Butlin, Martin Graves, Valentina Taviani, Alberto P. Avolio, Carmel M. McEniery, and Ian B. Wilkinson. 2010. "The Relationship of Age with Regional Aortic Stiffness and Diameter." *JACC. Cardiovascular Imaging* 3(12):1247–55.
- Hofmann, Britt, Marcus Riemer, Christian Erbs, Alexander Plehn, Alexander Navarrete Santos, Andreas Wienke, Rolf-Edgar Silber, and Andreas Simm. 2014. "Carotid to Femoral Pulse Wave Velocity Reflects the Extent of Coronary Artery Disease." *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)* 16(9):629–33.

- Hope, Thomas A., Michael Markl, Lars Wigström, Marcus T. Alley, D. Craig Miller, and Robert J. Herfkens. 2007. "Comparison of Flow Patterns in Ascending Aortic Aneurysms and Volunteers Using Four-Dimensional Magnetic Resonance Velocity Mapping." *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI* 26(6):1471–79.
- Humphrey, J. D. and G. A. Holzapfel. 2012. "Mechanics, Mechanobiology, and Modeling of Human Abdominal Aorta and Aneurysms." *Journal of Biomechanics* 45(5):805–14.
- Ibrahim, El-Sayed H., Kevin R. Johnson, Alan B. Miller, Jean M. Shaffer, and Richard D. White. 2010. "Measuring Aortic Pulse Wave Velocity Using High-Field Cardiovascular Magnetic Resonance: Comparison of Techniques." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 12(1):26.
- Isebree Moens, A. (Adriaan). 1878. *Die Pulscurve*. Leiden : E.J. Brill.
- Johnson, Kevin M. and Michael Markl. 2010. "Improved SNR in Phase Contrast Velocimetry with Five-Point Balanced Flow Encoding." *Magnetic Resonance in Medicine* 63(2):349–55.
- Jondeau, G., P. Boutouyrie, P. Lacolley, B. Laloux, O. Dubourg, J. P. Bourdarias, and S. Laurent. 1999. "Central Pulse Pressure Is a Major Determinant of Ascending Aorta Dilation in Marfan Syndrome." *Circulation* 99(20):2677–81.
- 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* 17:29.
- Kim, Joon Bum, Matthew Spotnitz, Mark E. Lindsay, Thomas E. MacGillivray, Eric M. Isselbacher, and Thoralf M. Sundt. 2016. "Risk of Aortic Dissection in the Moderately Dilated Ascending Aorta." *Journal of the American College of Cardiology* 68(11):1209–19.
- Kocabay, Gonene, Can Yucel Karabay, Sedat Kalkan, Arzu Kalayci, Suleyman Cagan Efe, Taylan Akgun, Ruken Bengi Bakal, Serdar Demir, Akin Izgi, and Cevat Kirma. 2014. "Relationship between Left Ventricular Diastolic Function and Arterial Stiffness in Patients with Bicuspid Aortic Valve." *The Journal of Heart Valve Disease* 23(3):279–88.
- Köhler, Benjamin, Silvia Born, Roy F. P. van Pelt, Anja Hennemuth, Uta Preim, and Bernhard Preim. 2017. "A Survey of Cardiac 4D PC-MRI Data Processing: 4D PC-MRI Data Processing Survey." *Computer Graphics Forum* 36(6):5–35.
- Köhler, Benjamin, Silvia Born, Roy FP van Pelt, Anja Hennemuth, Uta Preim, and Bernhard Preim. 2016. "A Survey of Cardiac 4D PC-MRI Data Processing." in *Computer Graphics Forum*. Wiley Online Library.
- Köhler, Benjamin, Rocco Gasteiger, Uta Preim, Holger Theisel, Matthias Gutberlet, and Bernhard Preim. 2013. "Semi-Automatic Vortex Extraction in 4D PC-MRI Cardiac

- Blood Flow Data Using Line Predicates.” *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics* 19(12):2773–82.
- Koullias, George, Raj Modak, Maryann Tranquilli, Dimitris P. Korkolis, Paul Barash, and John A. Elefteriades. 2005. “Mechanical Deterioration Underlies Malignant Behavior of Aneurysmal Human Ascending Aorta.” *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 130(3):677.e1-677.e9.
- Kozerke, S., J. M. Hasenkam, E. M. Pedersen, and P. Boesiger. 2001. “Visualization of Flow Patterns Distal to Aortic Valve Prostheses in Humans Using a Fast Approach for Cine 3D Velocity Mapping.” *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI* 13(5):690–98.
- Lankhaar, Jan-Willem, Mark B. M. Hofman, J. Tim Marcus, Jaco J. M. Zwanenburg, Theo J. C. Faes, and Anton Vonk-Noordegraaf. 2005. “Correction of Phase Offset Errors in Main Pulmonary Artery Flow Quantification.” *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 22(1):73–79.
- Latham, R. D., N. Westerhof, P. Sipkema, B. J. Rubal, P. Reuderink, and J. P. Murgo. 1985. “Regional Wave Travel and Reflections along the Human Aorta: A Study with Six Simultaneous Micromanometric Pressures.” *Circulation* 72(6):1257–69.
- Laurent, S., P. Boutouyrie, R. Asmar, I. Gautier, B. Laloux, L. Guize, P. Ducimetiere, and A. Benetos. 2001. “Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients.” *Hypertension* 37(5):1236–41.
- Laurent, S., J. Cockcroft, L. Van Bortel, P. Boutouyrie, C. Giannattasio, D. Hayoz, B. Pannier, C. Vlachopoulos, I. Wilkinson, H. Struijker-Boudier, and on behalf of the European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. 2006. “Expert Consensus Document on Arterial Stiffness: Methodological Issues and Clinical Applications.” *European Heart Journal* 27(21):2588–2605.
- Laurent Stephane, Boutouyrie Pierre, Cunha Pedro Guimarães, Lacolley Patrick, and Nilsson Peter M. 2019. “Concept of Extremes in Vascular Aging.” *Hypertension* 74(2):218–28.
- Laurent, Stéphane, Sandrine Katsahian, Céline Fassot, Anne-Isabelle Tropeano, Isabelle Gautier, Brigitte Laloux, and Pierre Boutouyrie. 2003. “Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Fatal Stroke in Essential Hypertension.” *Stroke* 34(5):1203–6.
- Learoyd, B. M. and M. G. Taylor. 1966. “Alterations with Age in the Viscoelastic Properties of Human Arterial Walls.” *Circulation Research* 18(3):278–92.
- Lee, Soo Youn, Chi Young Shim, Geu-Ru Hong, Jiwon Seo, Iksung Cho, In Jeong Cho, Hyuk-Jae Chang, Jong-Won Ha, and Namsik Chung. 2015. “Association of Aortic Phenotypes and Mechanical Function With Left Ventricular Diastolic Function in Subjects With Normally Functioning Bicuspid Aortic Valves and Comparison to Subjects With Tricuspid Aortic Valves.” *The American Journal of Cardiology* 116(10):1547–54.

- Lehmann, E. D. 1999. "Clinical Value of Aortic Pulse-Wave Velocity Measurement." *Lancet (London, England)* 354(9178):528–29.
- Liu, Janet, Jason A. Shar, and Philippe Sucosky. 2018. "Wall Shear Stress Directional Abnormalities in BAV Aortas: Toward a New Hemodynamic Predictor of Aortopathy?" *Frontiers in Physiology* 9.
- London, Gerard M. and Bruno Pannier. 2010. "Arterial Functions: How to Interpret the Complex Physiology." *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 25(12):3815–23.
- Longobardo, Luca, Maria Ludovica Carerj, Gabriele Pizzino, Alessandra Bitto, Maurizio Cusma Piccione, Marta Zucco, Lilia Oreto, Maria Chiara Todaro, Maria Pia Calabrò, Francesco Squadrito, Gianluca Di Bella, Giuseppe Oreto, Bijoy K. Khandheria, Scipione Carerj, and Concetta Zito. 2018. "Impairment of Elastic Properties of the Aorta in Bicuspid Aortic Valve: Relationship between Biomolecular and Aortic Strain Patterns." *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 19(8):879–87.
- Lotz, Joachim, Christian Meier, Andreas Leppert, and Michael Galanski. 2002. "Cardiovascular Flow Measurement with Phase-Contrast MR Imaging: Basic Facts and Implementation." *RadioGraphics* 22(3):651–71.
- Lustig, Michael, David Donoho, and John M. Pauly. 2007. "Sparse MRI: The Application of Compressed Sensing for Rapid MR Imaging." *Magnetic Resonance in Medicine* 58(6):1182–95.
- Lustig, Michael and John M. Pauly. 2010. "SPIRiT: Iterative Self-Consistent Parallel Imaging Reconstruction from Arbitrary k-Space." *Magnetic Resonance in Medicine* 64(2):457–71.
- Mackenzie, I. S., I. B. Wilkinson, and J. R. Cockcroft. 2002. "Assessment of Arterial Stiffness in Clinical Practice." *QJM: An International Journal of Medicine* 95(2):67–74.
- Mancia, Giuseppe, Enrico Agabiti Rosei, Michel Azizi, Michel Burnier, Denis L. Clement, Antonio Coca, Giovanni de Simone, Anna Dominiczak, Thomas Kahan, Felix Mahfoud, Josep Redon, Luis Ruilope, Alberto Zanchetti, Mary Kerins, Sverre E. Kjeldsen, Reinhold Kreutz, Stephane Laurent, Gregory Y. H. Lip, Richard McManus, Krzysztof Narkiewicz, Frank Ruschitzka, Roland E. Schmieder, Evgeny Shlyakhto, Costas Tsioufis, Victor Aboyans, and Ileana Desormais. 2018. "2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension." 98.
- Markl, M., S. Schnell, C. Wu, E. Bollache, K. Jarvis, A. J. Barker, J. D. Robinson, and C. K. Rigsby. 2016. "Advanced Flow MRI: Emerging Techniques and Applications." *Clinical Radiology* 71(8):779–95.
- Markl, Michael, Alex Frydrychowicz, Sebastian Kozerke, Mike Hope, and Oliver Wieben. 2012. "4D Flow MRI." *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI* 36(5):1015–36.

- Markl, Michael, Wolf Wallis, Stefanie Bredecke, Jan Simon, Alex Frydrychowicz, and Andreas Harloff. 2010. "Estimation of Global Aortic Pulse Wave Velocity by Flow-Sensitive 4D MRI." *Magnetic Resonance in Medicine* 63(6):1575–82.
- Markl, Michael, Wolf Wallis, Christoph Strecker, Beryl Primrose Gladstone, Werner Vach, and Andreas Harloff. 2012. "Analysis of Pulse Wave Velocity in the Thoracic Aorta by Flow-Sensitive Four-Dimensional MRI: Reproducibility and Correlation with Characteristics in Patients with Aortic Atherosclerosis." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 35(5):1162–68.
- Martin, Lisa J., Vijaya Ramachandran, Linda H. Cripe, Robert B. Hinton, Gregor Andelfinger, Meredith Tabangin, Kerry Shooner, Mehdi Keddache, and D. Woodrow Benson. 2007. "Evidence in Favor of Linkage to Human Chromosomal Regions 18q, 5q and 13q for Bicuspid Aortic Valve and Associated Cardiovascular Malformations." *Human Genetics* 121(2):275–84.
- Meloni, Antonella, Heather Zymeski, Alessia Pepe, Massimo Lombardi, and John C. Wood. 2014. "Robust Estimation of Pulse Wave Transit Time Using Group Delay." *J Magn Reson Imaging* 39(3):550–58.
- Millar, J. A., A. F. Lever, and V. Burke. 1999. "Pulse Pressure as a Risk Factor for Cardiovascular Events in the MRC Mild Hypertension Trial." *Journal of Hypertension* 17(8):1065–72.
- Mitchell, Jamie R. and Jiun-Jr Wang. 2014. "Expanding Application of the Wiggers Diagram to Teach Cardiovascular Physiology." *Advances in Physiology Education* 38(2):170–75.
- Mohiaddin, R. H., D. N. Firmin, and D. B. Longmore. 1993. "Age-Related Changes of Human Aortic Flow Wave Velocity Measured Noninvasively by Magnetic Resonance Imaging." *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 74(1):492–97.
- Mottram, P. M., B. A. Haluska, R. Leano, S. Carlier, C. Case, and T. H. Marwick. 2005. "Relation of Arterial Stiffness to Diastolic Dysfunction in Hypertensive Heart Disease." *Heart* 91(12):1551–56.
- Nagueh, Sherif F., Otto A. Smiseth, Christopher P. Appleton, Benjamin F. Byrd, Hisham Dokainish, Thor Edvardsen, Frank A. Flachskampf, Thierry C. Gillebert, Allan L. Klein, Patrizio Lancellotti, Paolo Marino, Jae K. Oh, Bogdan Alexandru Popescu, Alan D. Waggoner, and Houston, Texas; Oslo, Norway; Phoenix, Arizona; Nashville, Tennessee; Hamilton, Ontario, Canada; Uppsala, Sweden; Ghent and Liège, Belgium; Cleveland, Ohio; Novara, Italy; Rochester, Minnesota; Bucharest, Romania; and St. Louis, Missouri. 2016. "Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging." *European Heart Journal Cardiovascular Imaging* 17(12):1321–60.
- Nayler, G. L., D. N. Firmin, and D. B. Longmore. 1986. "Blood Flow Imaging by Cine Magnetic Resonance." *Journal of Computer Assisted Tomography* 10(5):715–22.

- Nethononda, Richard M., Adam J. Lewandowski, Ross Stewart, Ilias Kylinterias, Polly Whitworth, Jane Francis, Paul Leeson, Hugh Watkins, Stefan Neubauer, and Oliver J. Rider. 2015. "Gender Specific Patterns of Age-Related Decline in Aortic Stiffness: A Cardiovascular Magnetic Resonance Study Including Normal Ranges." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 17:20.
- Nienaber, Christoph A., Rachel E. Clough, Natzi Sakalihasan, Toru Suzuki, Richard Gibbs, Firas Mussa, Michael P. Jenkins, Matt M. Thompson, Arturo Evangelista, James S. M. Yeh, Nicholas Cheshire, Ulrich Rosendahl, and John Pepper. 2016. "Aortic Dissection." *Nature Reviews Disease Primers* 2:16053.
- Nürnbergger, Jens, Ayten Keflioglu-Scheiber, Anabelle M. Opazo Saez, Rene R. Wenzel, Thomas Philipp, and Rafael F. Schäfers. 2002. "Augmentation Index Is Associated with Cardiovascular Risk." *Journal of Hypertension* 20(12):2407–14.
- Oliver, James J. and David J. Webb. 2003. "Noninvasive Assessment of Arterial Stiffness and Risk of Atherosclerotic Events." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 23(4):554–66.
- O'Rourke, Michael F. and Junichiro Hashimoto. 2007. "Mechanical Factors in Arterial Aging: A Clinical Perspective." *Journal of the American College of Cardiology* 50(1):1–13.
- O'Rourke, Michael F., Jan A. Staessen, Charalambos Vlachopoulos, Daniel Duprez, and Gérard E. Plante. 2002. "Clinical Applications of Arterial Stiffness; Definitions and Reference Values." *American Journal of Hypertension* 15(5):426–44.
- Oulego-Eroz, Ignacio, Paula Alonso-Quintela, María Mora-Matilla, Sandra Gautreaux Minaya, and Santiago Lapeña-López de Armentia. 2013. "Ascending Aorta Elasticity in Children with Isolated Bicuspid Aortic Valve." *International Journal of Cardiology* 168(2):1143–46.
- Pape, Linda A., Thomas T. Tsai, Eric M. Isselbacher, Jae K. Oh, Patrick T. O'gara, Arturo Evangelista, Rossella Fattori, Gabriel Meinhardt, Santi Trimarchi, Eduardo Bossone, Toru Suzuki, Jeanna V. Cooper, James B. Froehlich, Christoph A. Nienaber, Kim A. Eagle, and International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) Investigators. 2007. "Aortic Diameter \geq 5.5 Cm Is Not a Good Predictor of Type A Aortic Dissection: Observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD)." *Circulation* 116(10):1120–27.
- Parikh, Jehill D., Kieren G. Hollingsworth, Vijay Kunadian, Andrew Blamire, and Guy A. MacGowan. 2016. "Measurement of Pulse Wave Velocity in Normal Ageing: Comparison of Vicorder and Magnetic Resonance Phase Contrast Imaging." *BMC Cardiovascular Disorders* 16:50.
- Park, Kay-Hyun, Suryeun Chung, Dong Jung Kim, Jun Sung Kim, and Cheong Lim. 2017. "Natural History of Moderately Dilated Tubular Ascending Aorta: Implications for Determining the Optimal Imaging Interval†." *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 51(5):959–64.

- Pasta, Salvatore, Antonino Rinaudo, Angelo Luca, Michele Pilato, Cesare Scardulla, Thomas G. Gleason, and David A. Vorp. 2013. "Difference in Hemodynamic and Wall Stress of Ascending Thoracic Aortic Aneurysms with Bicuspid and Tricuspid Aortic Valve." *Journal of Biomechanics* 46(10):1729–38.
- Patvardhan, Eshan, Kevin S. Heffernan, Jenny Ruan, Michael Hession, Patrick Warner, Richard H. Karas, and Jeffrey T. Kuvin. 2011. "Augmentation Index Derived from Peripheral Arterial Tonometry Correlates with Cardiovascular Risk Factors." *Cardiology Research and Practice* 2011.
- Pees, Christiane and Ina Michel-Behnke. 2012. "Morphology of the Bicuspid Aortic Valve and Elasticity of the Adjacent Aorta in Children." *The American Journal of Cardiology* 110(9):1354–60.
- Pelc, N. J., M. A. Bernstein, A. Shimakawa, and G. H. Glover. 1991. "Encoding Strategies for Three-Direction Phase-Contrast MR Imaging of Flow." *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI* 1(4):405–13.
- van Pelt, Roy, Javier Oliván Bescós, Marcel Breeuwer, Rachel E. Clough, M. Eduard Gröller, Bart ter Haar Romenij, and Anna Vilanova. 2011. "Interactive Virtual Probing of 4D MRI Blood-Flow." *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics* 17(12):2153–62.
- Piepoli, MF, Arno W. Hoes, Stefan Agewall, Christian Albus, Carlos Brotons, Alberico L. Catapano, Marie-Therese Cooney, Ugo Corrà, Bernard Cosyns, Christi Deaton, Ian Graham, Michael Stephen Hall, F. D. Richard Hobbs, Maja-Lisa Løchen, Herbert Löllgen, Pedro Marques-Vidal, Joep Perk, Eva Prescott, Josep Redon, Dimitrios J. Richter, Naveed Sattar, Yvo Smulders, Monica Tiberi, H. Bart van der Worp, Ineke van Dis, and W. M. Monique Verschuren. 2016. "2016 European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by Representatives of 10 Societies and by Invited Experts) Developed with the Special Contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)." *Atherosclerosis* 252:207–74.
- Potters, Wouter V., Pim van Ooij, Henk Marquering, Ed vanBavel, and Aart J. Nederveen. 2015. "Volumetric Arterial Wall Shear Stress Calculation Based on Cine Phase Contrast MRI." *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI* 41(2):505–16.
- Purcell, E. M., H. C. Torrey, and R. V. Pound. 1946. "Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid." *Physical Review* 69(1–2):37–38.
- Redheuil, Alban, Colin O. Wu, Nadjia Kachenoura, Yoshiaki Ohyama, Raymond T. Yan, Alain G. Bertoni, Gregory W. Hundley, Daniel A. Duprez, David R. Jacobs, Lori B. Daniels, Christine Darwin, Christopher Sibley, David A. Bluemke, and João A. C. Lima. 2014. "Proximal Aortic Distensibility Is an Independent Predictor of All-Cause Mortality and Incident CV Events: The MESA Study." *Journal of the American College of Cardiology* 64(24):2619–29.

- Redheuil, Alban, Wen-Chung Yu, Elie Mousseaux, Ahmed A. Harouni, Nadjia KACHENOURA, Colin O. Wu, David Bluemke, and Joao A. C. Lima. 2011. "Age-Related Changes in Aortic Arch Geometry: Relationship with Proximal Aortic Function and Left Ventricular Mass and Remodeling." *Journal of the American College of Cardiology* 58(12):1262–70.
- Redheuil, Alban, Wen-Chung Yu, Colin O. Wu, Elie Mousseaux, Alain de Cesare, Raymond Yan, Nadjia Kachenoura, David Bluemke, and Joao A. C. Lima. 2010. "Reduced Ascending Aortic Strain and Distensibility." *Hypertension* 55(2):319–26.
- Resnick Lawrence M., Militianu Daniela, Cunnings Amy J., Pipe James G., Evelhoch Jeffrey L., and Soulen Renate L. 1997. "Direct Magnetic Resonance Determination of Aortic Distensibility in Essential Hypertension." *Hypertension* 30(3):654–59.
- Reul, G. J., D. A. Cooley, G. L. Hallman, S. B. Reddy, E. R. Kyger, and D. C. Wukasch. 1975. "Dissecting Aneurysm of the Descending Aorta. Improved Surgical Results in 91 Patients." *Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)* 110(5):632–40.
- Richards, Kathryn E., Dimitri Deserranno, Erwan Donal, Neil L. Greenberg, James D. Thomas, and Mario J. Garcia. 2004. "Influence of Structural Geometry on the Severity of Bicuspid Aortic Stenosis." *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 287(3):H1410–16.
- Rodríguez-Palomares, José Fernando, Lydia Dux-Santoy, Andrea Guala, Raquel Kale, Giuliana Maldonado, Gisela Teixidó-Turà, Laura Galian, Marina Huguet, Filipa Valente, Laura Gutiérrez, Teresa González-Alujas, Kevin M. Johnson, Oliver Wieben, David García-Dorado, and Arturo Evangelista. 2018. "Aortic Flow Patterns and Wall Shear Stress Maps by 4D-Flow Cardiovascular Magnetic Resonance in the Assessment of Aortic Dilatation in Bicuspid Aortic Valve Disease." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 20.
- Roselli, E. E. 2017. "Aortic Replacement in Cardiac Surgery." *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 84(12 suppl 4):e28–33.
- Saeed, Sahrai, Ulrike Waje-Andreassen, Annette Fromm, Halvor Øygdarden, Marina V. Kokorina, Halvor Naess, and Eva Gerdts. 2014. "Early Vascular Aging in Young and Middle-Aged Ischemic Stroke Patients: The Norwegian Stroke in the Young Study." *PLOS ONE* 9(11):e112814.
- Safar, M. E. and G. M. London. 2000. "Therapeutic Studies and Arterial Stiffness in Hypertension: Recommendations of the European Society of Hypertension. The Clinical Committee of Arterial Structure and Function. Working Group on Vascular Structure and Function of the European Society of Hypertension." *Journal of Hypertension* 18(11):1527–35.
- Safar Michel E., Asmar Roland, Benetos Athanase, Blacher Jacques, Boutouyrie Pierre, Lacolley Patrick, Laurent Stéphane, London Gérard, Pannier Bruno, Protogerou Athanase, Regnault Véronique, and null null. 2018. "Interaction Between Hypertension and Arterial Stiffness." *Hypertension* 72(4):796–805.

- Safar Michel E. and Frohlich Edward D. 1995. "The Arterial System in Hypertension." *Hypertension* 26(1):10–14.
- Sampson, Uchechukwu K. A., Paul E. Norman, F. Gerald R. Fowkes, Victor Aboyans, null Yanna Song, Frank E. Harrell, Mohammad H. Forouzanfar, Mohsen Naghavi, Julie O. Denenberg, Mary M. McDermott, Michael H. Criqui, George A. Mensah, Majid Ezzati, and Christopher Murray. 2014. "Global and Regional Burden of Aortic Dissection and Aneurysms: Mortality Trends in 21 World Regions, 1990 to 2010." *Global Heart* 9(1):171-180.e10.
- Santarpia, Giuseppe, Giancarlo Scognamiglio, Giovanni Di Salvo, Michele D'Alto, Berardo Sarubbi, Emanuele Romeo, Ciro Indolfi, Maurizio Cotrufo, and Raffaele Calabrò. 2012. "Aortic and Left Ventricular Remodeling in Patients with Bicuspid Aortic Valve without Significant Valvular Dysfunction: A Prospective Study." *International Journal of Cardiology* 158(3):347–52.
- Savarese, Gianluigi and Lars H. Lund. 2017. "Global Public Health Burden of Heart Failure." *Cardiac Failure Review* 3(1):7–11.
- Schirmer, H., P. Lunde, and K. Rasmussen. 2000. "Mitral Flow Derived Doppler Indices of Left Ventricular Diastolic Function in a General Population; the Tromso Study." *European Heart Journal* 21(16):1376–86.
- Shahzad, Rahil, Arun Shankar, Raquel Amier, Robin Nijveldt, Jos J. M. Westenberg, Albert de Roos, Boudewijn P. F. Lelieveldt, Rob J. van der Geest, and on behalf of the Heart Brain Connection study group. 2019. "Quantification of Aortic Pulse Wave Velocity from a Population Based Cohort: A Fully Automatic Method." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 21(1):27.
- Shim, Chi Young, Sungha Park, Donghoon Choi, Woo-In Yang, In-Jeong Cho, Eui-Young Choi, Namsik Chung, and Jong-Won Ha. 2011. "Sex Differences in Central Hemodynamics and Their Relationship to Left Ventricular Diastolic Function." *Journal of the American College of Cardiology* 57(10):1226–33.
- Sievers, Hans-Hinrich and Hans Lennard Sievers. 2011. "Aortopathy in Bicuspid Aortic Valve Disease — Genes or Hemodynamics? Or Scylla and Charybdis?" *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 39(6):803–4.
- Sigovan, Monica, Michael D. Hope, Petter Dyverfeldt, and David Saloner. 2011. "Comparison of Four-Dimensional Flow Parameters for Quantification of Flow Eccentricity in the Ascending Aorta." *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMIR* 34(5):1226–30.
- Singh, Anvesha, Mark A. Horsfield, Soliana Bekele, John P. Greenwood, Dana K. Dawson, Colin Berry, Kai Hogrefe, Damian J. Kelly, John G. Houston, Prasad Guntur Ramkumar, Akhlaque Uddin, Toru Suzuki, and Gerry P. McCann. 2019. "Aortic Stiffness in Aortic Stenosis Assessed by Cardiovascular MRI: A Comparison between Bicuspid and Tricuspid Valves." *European Radiology* 29(5):2340–49.

- Soulat, Gilles, Umit Gencer, Nadjia Kachenoura, Olivier Villemain, Emmanuel Messas, Pierre Boutouyrie, Stéphane Laurent, and Elie Mousseaux. 2019. “Changes in Segmental Pulse Wave Velocity of the Thoracic Aorta with Age and Left Ventricular Remodelling. An MRI 4D Flow Study.” *Journal of Hypertension* Publish Ahead of Print.
- Spottiswoode, Bruce, Aurelien F. Stalder, Mehmet A. Gulsun, Karissa F. Campione, Maria Carr, Marie Wasielewski, and Michael Markl. 2013. “Fast Semi-Automated Analysis of Pulse Wave Velocity in the Thoracic Aorta Using High Temporal Resolution 4D Flow MRI.” *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 15(1):P87.
- Sugawara, Jun, Koichiro Hayashi, Takashi Yokoi, and Hirofumi Tanaka. 2008. “Age-Associated Elongation of the Ascending Aorta in Adults.” *JACC. Cardiovascular Imaging* 1(6):739–48.
- Sun, Cheuk-Kwan. 2013. “Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) as an Indicator of Arterial Stiffness.” *Integrated Blood Pressure Control* 6:27–38.
- Sybert, Virginia P. and Elizabeth McCauley. 2004. “Turner’s Syndrome.” *New England Journal of Medicine* 351(12):1227–38.
- Taquet, A., C. Bonithon-Kopp, A. Simon, J. Levenson, Y. Scarabin, A. Malmejac, P. Ducimetiere, and L. Guize. 1993. “Relations of Cardiovascular Risk Factors to Aortic Pulse Wave Velocity in Asymptomatic Middle-Aged Women.” *European Journal of Epidemiology* 9(3):298–306.
- Taviani, Valentina, Stacey S. Hickson, Christopher J. Hardy, Carmel M. McEniery, Andrew J. Patterson, Jonathan H. Gillard, Ian B. Wilkinson, and Martin J. Graves. 2011. “Age-Related Changes of Regional Pulse Wave Velocity in the Descending Aorta Using Fourier Velocity Encoded M-Mode.” *Magnetic Resonance in Medicine* 65(1):261–68.
- Townsend, Raymond R., Amanda Hyre Anderson, Julio A. Chirinos, Harold I. Feldman, Juan E. Grunwald, Lisa Nessel, Jason Roy, Matthew R. Weir, Jackson T. Wright, Nisha Bansal, Chi-Yuan Hsu, and CRIC Study Investigators. 2018. “Association of Pulse Wave Velocity With Chronic Kidney Disease Progression and Mortality: Findings From the CRIC Study (Chronic Renal Insufficiency Cohort).” *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* 71(6):1101–7.
- Tsai, Wei-Chuan, Yuan-Ting Sun, Yen-Wen Liu, Chin-Shan Ho, Ju-Yi Chen, Ming-Chen Wang, and Liang-Miin Tsai. 2013. “Usefulness of Vascular Wall Deformation for Assessment of Carotid Arterial Stiffness and Association With Previous Stroke in Elderly.” *American Journal of Hypertension* 26(6):770–77.
- Uecker, Martin, Peng Lai, Mark J. Murphy, Patrick Virtue, Michael Elad, John M. Pauly, Shreyas S. Vasanawala, and Michael Lustig. 2014. “ESPIRiT — An Eigenvalue Approach to Autocalibrating Parallel MRI: Where SENSE Meets GRAPPA.” *Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 71(3):990–1001.

- Urchuk, Stephen N. and Donald B. Plewes. 1995. "A Velocity Correlation Method for Measuring Vascular Compliance Using MR Imaging." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 5(6):628–34.
- Vasanawala, S., M. Murphy, M. Alley, P. Lai, K. Keutzer, J. Pauly, and M. Lustig. 2011. "Practical Parallel Imaging Compressed Sensing MRI: Summary of Two Years of Experience in Accelerating Body MRI of Pediatric Patients." Pp. 1039–43 in *2011 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*.
- Vasanawala, Shreyas S., Marcus T. Alley, Brian A. Hargreaves, Richard A. Barth, John M. Pauly, and Michael Lustig. 2010. "Improved Pediatric MR Imaging with Compressed Sensing." *Radiology* 256(2):607–16.
- Vergara, Christian, Francesca Viscardi, Luca Antiga, and Giovanni Battista Luciani. 2012. "Influence of Bicuspid Valve Geometry on Ascending Aortic Fluid Dynamics: A Parametric Study." *Artificial Organs* 36(4):368–78.
- Vignaux, Olivier. 2011. *IMAGERIE CARDIAQUE : SCANNER ET IRM*. Vol. 2ème édition. Elsevier Masson.
- Vulliémotz, Serge, Nikos Stergiopoulos, and Reto Meuli. 2002. "Estimation of Local Aortic Elastic Properties with MRI." *Magnetic Resonance in Medicine* 47(4):649–54.
- Walker, P. G., G. B. Cranney, M. B. Scheidegger, G. Waseleski, G. M. Pohost, and A. P. Yoganathan. 1993. "Semiautomated Method for Noise Reduction and Background Phase Error Correction in MR Phase Velocity Data." *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI* 3(3):521–30.
- Warner, Patrick J., Adeeb Al-Quthami, Erica L. Brooks, Alyson Kelley-Hedgepeth, Eshan Patvardhan, Jeffrey T. Kavin, Kevin S. Heffernan, and Gordon S. Huggins. 2013a. "Augmentation Index and Aortic Stiffness in Bicuspid Aortic Valve Patients with Non-Dilated Proximal Aortas." *BMC Cardiovascular Disorders* 13:19.
- Warner, Patrick J., Adeeb Al-Quthami, Erica L. Brooks, Alyson Kelley-Hedgepeth, Eshan Patvardhan, Jeffrey T. Kavin, Kevin S. Heffernan, and Gordon S. Huggins. 2013b. "Augmentation Index and Aortic Stiffness in Bicuspid Aortic Valve Patients with Non-Dilated Proximal Aortas." *BMC Cardiovascular Disorders* 13(1):19.
- Weber, T., J. Auer, M. F. O'Rourke, C. Punzengruber, E. Kvas, and B. Eber. 2006. "Prolonged Mechanical Systole and Increased Arterial Wave Reflections in Diastolic Dysfunction." *Heart (British Cardiac Society)* 92(11):1616–22.
- Weber, Thomas, Marcus Ammer, Martin Rammer, Audrey Adjji, Michael F. O'Rourke, Siegfried Wassertheurer, Stefan Rosenkranz, and Bernd Eber. 2009. "Noninvasive Determination of Carotid–Femoral Pulse Wave Velocity Depends Critically on Assessment of Travel Distance: A Comparison with Invasive Measurement." *Journal of Hypertension* 27(8):1624–1630.
- Wentland, Andrew L., Oliver Wieben, Chris J. François, Christina Bonczyk, Alejandro Munoz Del Rio, Kevin M. Johnson, Thomas M. Grist, and Alex Frydrychowicz. 2013.

- “Aortic Pulse Wave Velocity Measurements with Undersampled 4D Flow-Sensitive MRI: Comparison to 2D and Algorithm Determination.” *J Magn Reson Imaging* 37(4):853–59.
- Westenberg, Jos JM, Eveline P. van Poelgeest, Paul Steendijk, Heynric B. Grotenhuis, JW Jukema, and Albert de Roos. 2012. “Bramwell-Hill Modeling for Local Aortic Pulse Wave Velocity Estimation: A Validation Study with Velocity-Encoded Cardiovascular Magnetic Resonance and Invasive Pressure Assessment.” *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 14(1):2.
- Westerhof, Nico, Jan-Willem Lankhaar, and Berend E. Westerhof. 2009. “The Arterial Windkessel.” *Medical & Biological Engineering & Computing* 47(2):131–41.
- Whitlock, Matthew C. and W. Gregory Hundley. 2015. “Noninvasive Imaging of Flow and Vascular Function in Disease of the Aorta.” *JACC: Cardiovascular Imaging* 8(9):1094–1106.
- Willum-Hansen, Tine, Jan A. Staessen, Christian Torp-Pedersen, Susanne Rasmussen, Lutgarde Thijs, Hans Ibsen, and Jørgen Jeppesen. 2006. “Prognostic Value of Aortic Pulse Wave Velocity as Index of Arterial Stiffness in the General Population.” *Circulation* 113(5):664–70.
- de Wit, Aletta, Kelly Vis, and Richmond W. Jeremy. 2013. “Aortic Stiffness in Heritable Aortopathies: Relationship to Aneurysm Growth Rate.” *Heart, Lung and Circulation* 22(1):3–11.
- Xiang, Qing-San. 1995. “Temporal Phase Unwrapping for Cine Velocity Imaging.” *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 5(5):529–34.
- Yap, Sing-Chien, Attila Nemes, Folkert J. Meijboom, Tjebbe W. Galema, Marcel L. Geleijnse, Folkert J. ten Cate, Maarten L. Simoons, and Jolien W. Roos-Hesselink. 2008. “Abnormal Aortic Elastic Properties in Adults with Congenital Valvular Aortic Stenosis.” *International Journal of Cardiology* 128(3):336–41.
- Youden, W. J. 1950. “Index for Rating Diagnostic Tests.” *Cancer* 3(1):32–35.
- Yu, Hsi-Yu, Hsu-Hsia Peng, Jaw-Lin Wang, Chih-Yung Wen, and Wen-Yih Isaac Tseng. 2006. “Quantification of the Pulse Wave Velocity of the Descending Aorta Using Axial Velocity Profiles from Phase-Contrast Magnetic Resonance Imaging.” *Magnetic Resonance in Medicine* 56(4):876–83.
- Zile, Michael R., Catalin F. Baicu, and William H. Gaasch. 2004. “Diastolic Heart Failure--Abnormalities in Active Relaxation and Passive Stiffness of the Left Ventricle.” *The New England Journal of Medicine* 350(19):1953–59.
- Zwart, Nicholas R. and James G. Pipe. 2013. “Multidirectional High-Moment Encoding in Phase Contrast MRI.” *Magnetic Resonance in Medicine* 69(6):1553–64.

Liste des communications scientifiques et récompenses

Publications originales dans des revues à comité de lecture

1. **Sophia Houriez--Gombaudo-Saintonge**¹², Ariel Pascaner¹², Gilles Soulat, Umit Gencer, Thomas Dietenbeck, Damian Craiem, Emilie Bollache, Yasmina Chenoune, Elie Mousseaux, Nadja Kachenoura « Quantification of aortic blood flow disorganization in ageing and pathological dilation : a 4D flow MRI study » [En préparation]
2. Pascaner Ariel¹², **Sophia Houriez--Gombaudo-Saintonge**¹², Damian Craiem, Umit Gencer, Mariano E. Casciaro, Etienne Charpentier, Thomas Dietenbeck, Yasmina Chenoune, Nadja Kachenoura, Elie Mousseaux, Gilles Soulat, Emilie Bollache, « Comprehensive assessment of local and regional aortic stiffness in patients with tricuspid or bicuspid aortic valve aortopathy using magnetic resonance imaging » [En préparation]
3. **Sophia Houriez--Gombaudo-Saintonge**, Elie Mousseaux, Ioannis Bargiotas, Alain de Cesare, Thomas Dietenbeck, Kevin Bouaou, Alban Redheuil, Gilles Soulat, Alain Giron, Umit Gencer, Damian Craiem, Emmanuel Messas, Emilie Bollache, Yasmina Chenoune¹², Nadja Kachenoura¹² « Comparison of Different Methods for the Estimation of Aortic Pulse Wave Velocity from 4D Flow MRI Data », *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance (JCMR)*, 2019 (sous presse)
4. Kevin Bouaou, Ioannis Bargiotas, Thomas Dietenbeck, Emilie Bollache, Gilles Soulat, Damian Craiem, **Sophia Houriez--Gombaudo-Saintonge**, Alain De Cesare, Umit Gencer, Alain Giron, Alban Redheuil, Emmanuel Messas, Didier Lucor, Elie Mousseaux, Nadja Kachenoura « Analysis of Aortic Pressure Fields from 4D Flow MRI in Healthy Volunteers: Associations with Age and Left Ventricular Remodeling », *Journal of Magnetic Resonance Imaging : JMRI*, February 4, 2019.

Articles longs d'actes de conférences (4 pages)

1. **Sophia Houriez--Gombaudo-Saintonge**, Ariel Pascaner, Gilles Soulat, Umit Gencer, Thomas Dietenbeck, Damian Craiem, Emilie Bollache, Yasmina Chenoune, Elie Mousseaux, Nadja Kachenoura « Characterization of Aortic Blood Flow Changes in Normal and Pathological Dilatation : Input of 4-Dimensional Flow Magnetic Resonance Imaging », *Computing in Cardiology (CinC)*, 2019
2. Thomas Dietenbeck, **Sophia Houriez--Gombaudo-Saintonge**, Umit Gencer, Alain Giron, Gilles Soulat, Elie Mousseaux, Philippe Cluzel, Alban Redheuil, Nadja Kachenoura « Quantification of Flow Disorganization in Aortic Dilatation using 4D Flow Magnetic Resonance Imaging », *Computing in Cardiology (CinC)*, 1–4, 2019

¹² Ces auteurs ont contribué de manière égale

3. Kevin Bouaou, Thomas Dietenbeck, Soulat Giles, **Sophia Houriez--Gombaudo-Saintonge**, Bargiotas Ioannis, De Cesare Alain, Gencer Umit, Giron Alain, Redheuil Alban, Emilie Bollache, Lucor Didier, Mousseaux Elie, Nadjia Kachenoura « Pressure and Flow Interplay in Aortic Dilatation using 4D Flow Magnetic Resonance Imaging », *Computing in Cardiology (CinC)*, 1–4, 2019
4. **Sophia Houriez--Gombaudo-Saintonge**, Emilie Bollache, Gilles Soulat, Youssef Alattar, Jérôme Lamy, Umit Gencer, Alban Redheuil, Elie Mousseaux, Yasmina Chenoune, Nadjia Kachenoura « Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function Using 4D Flow Magnetic Resonance Imaging », *Computing in Cardiology (CinC)*, 1–4, 2018.
5. Enrico Soldati, Thomas Dietenbeck, Alban Redheuil, Alessandro Masci, **Sophia Houriez--Gombaudo Saintonge**, Nadjia Kachenoura, Cristiana Corsi. « Development of a New Approach for the Assessment of Complex Blood Flow Patterns in the Left Atrium From 4D Flow MRI », *Computing in Cardiology (CinC)*, 1–4, 2018.
6. **Sophia Houriez--Gombaudo-Saintonge**, Elie Mousseaux, Ioannis Bargiotas, Alain de Cesare, Thomas Dietenbeck, Kevin Bouaou, Alban Redheuil, Gilles Soulat, Alain Giron, Umit Gencer, Damian Craiem, Yasmina Chenoune, Nadjia Kachenoura « The Assessment of Aortic Pulse Wave Velocity Using 4D Flow Magnetic Resonance Imaging: Methods Comparison », *Computing in Cardiology (CinC)*, 1–4, 2017.
7. Kevin Bouaou, Ioannis Bargiotas, Damian Craiem, Gilles Soulat, Thomas Dietenbeck, **Sophia Houriez--Gombaudo-Saintonge**, Alain De Cesare, Umit Gencer, Alain Giron, Alban Redheuil, Didier Lucor, Elie Mousseaux, Nadjia Kachenoura « Relative Aortic Blood Pressure Using 4D Flow MRI: Associations with Age and Aortic Tapering. », *Computing in Cardiology (CinC)*, 1–4, 2017.

Résumés courts pour des conférences (hors articles longs)

5. Lan-Anh Nguyen, **Sophia Houriez--Gombaudo-Saintonge**, Umit Gencer, Thomas Dietenbeck, Kevin Bouaou, Emilie Bollache, Alain De Cesare, Emilie Bollache, Elie Mousseaux, Nadjia Kachenoura, Gilles Soulat « Pulse wave velocity in stable coronary artery disease : comparison of estimates from aortic 4D flow, 2D flow MRI, and distensibility as well as carotid to femoral tonometry. », *Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR)*, Orlando, USA, Février 2020
6. **Sophia Houriez--Gombaudo-Saintonge**, Ariel Pascaner, Gilles Soulat, Umit Gencer, Thomas Dietenbeck, Damian Craiem, Emilie Bollache, Yasmina Chenoune, Elie Mousseaux, Nadjia Kachenoura « Beyond diameters, flow hemodynamics quantified by magnetic resonance imaging to help characterizing aneurysmal aorta », *Association for research into Arterial Structure and physiology (Artery 2019)*, Budapest, Hongrie, Octobre 2019
7. Pascaner Ariel, **Sophia Houriez--Gombaudo-Saintonge**, Gilles Soulat, Umit Gencer, Thomas Dietenbeck, Yasmina Chenoune, Nadjia Kachenoura Elie Mousseaux, Damian Craiem, Emilie Bollache, « Arterial stiffness in bicuspid or tricuspid aortic valve aortopathy assessed by 4D flow MRI », *Association for research into Arterial Structure and physiology (Artery 2019)*, Budapest, Hongrie, Octobre 2019

8. Kevin Bouaou, Thomas Dietenbeck, Soulat Giles, **Sophia Houriez--Gombaudo-Saintonge**, Bargiotas Ioannis, De Cesare Alain, Gencer Umit, Giron Alain, Redheuil Alban, Emilie Bollache, Lucor Didier, Mousseaux Elie, Nadja Kachenoura « Pressure and Flow Interplay in Aortic Dilatation using 4D Flow Magnetic Resonance Imaging» *Association for research into Arterial Structure and physiology (Artery 2019)*, Budapest, Hongrie, Octobre 2019, Budapest, Hongrie, Octobre 2019
9. **Sophia Houriez--Gombaudo-Saintonge**, Ariel Pascaner, Gilles Soulat, Umit Gencer, Thomas Dietenbeck, Damian Craiem, Emilie Bollache, Yasmina Chenoune, Elie Mousseaux, Nadja Kachenoura « The input of 4D flow MRI for characterization of flow changes in patient with aortic dilatation», *Society for Magnetic Resonance Angiography (SMRA)*, Nantes, France, Août 2019
10. Pascaner Ariel, Sophia **Houriez--Gombaudo-Saintonge**, Gilles Soulat, Umit Gencer, Thomas Dietenbeck, Yasmina Chenoune, Nadja Kachenoura Elie Mousseaux, Damian Craiem, Emilie Bollache, « Arterial stiffness in bicuspid or tricuspid aortic valve aortopathy assessed by 4D flow MRI », *Society for Magnetic Resonance Angiography (SMRA)*, Nantes, France, Août 2019
11. Thomas Dietenbeck, **Sophia Houriez--Gombaudo-Saintonge**, Umit Gencer, Alain Giron, Gilles Soulat, Elie Mousseaux, Philippe Cluzel, Alban Redheuil, Nadja Kachenoura « Quantification of Flow Disorganization in Aortic Dilatation using 4D Flow Magnetic Resonance Imaging» *Society for Magnetic Resonance Angiography (SMRA)*, Nantes, France, Août 2019
12. Kevin Bouaou, Thomas Dietenbeck, Soulat Giles, **Sophia Houriez--Gombaudo-Saintonge**, Bargiotas Ioannis, De Cesare Alain, Gencer Umit, Giron Alain, Redheuil Alban, Emilie Bollache, Lucor Didier, Mousseaux Elie, Nadja Kachenoura « Pressure and Flow Interplay in Aortic Dilatation using 4D Flow Magnetic Resonance Imaging» *Society for Magnetic Resonance Angiography (SMRA)* , Nantes, France, Août 2019
13. **Sophia Houriez--Gombaudo-Saintonge**, Ariel Pascaner, Gilles Soulat, Umit Gencer, Thomas Dietenbeck, Damian Craiem, Emilie Bollache, Yasmina Chenoune, Elie Mousseaux, Nadja Kachenoura « L'apport De L'étude Des Flux En IRM De Velocimetrie 4D Pour La Caractérisation de la Dilatation Aortique», *Recherche en Imagerie et Technologies de la Santé (RITS)*, Tours, France 2019
14. Kevin Bouaou, Thomas Dietenbeck, Soulat Giles, **Sophia Houriez--Gombaudo-Saintonge**, Bargiotas Ioannis, De Cesare Alain, Gencer Umit, Giron Alain, Redheuil Alban, Emilie Bollache, Lucor Didier, Mousseaux Elie, Nadja Kachenoura « Computation of Aortic Pressure Fields from 4D Flow MRI» *22nd Annual Scientific Sessions:1740–41*. SCMR, Bellevue, USA, 2019.
15. **Sophia Houriez--Gombaudo-Saintonge**, Elie Mousseaux, Ioannis Bargiotas, Alain de Cesare, Thomas Dietenbeck, Kevin Bouaou, Alban Redheuil, Gilles Soulat, Alain Giron, Umit Gencer, Damian Craiem, Yasmina Chenoune, Nadja Kachenoura « The Assessment of Aortic Pulse Wave Velocity Using 4D Flow Magnetic Resonance Imaging: Methods Comparison. » *Congrès National d'Imagerie du Vivant (CNIV)*, Paris, France, 2019

16. Kevin Bouaou, Ioannis Bargiotas, Thomas Dietenbeck, Emilie Bollache, Gilles Soulat, Damian Craiem, **Sophia Houriez—Gombaud-Saintonge**, Alain De Cesare, Umit Gencer, Alain Giron, Alban Redheuil, Emmanuel Messas, Didier Lucor, Elie Mousseaux, Nadjia Kachenoura « Pressure mapping in human aorta from 4D flow MRI. » *Congrès National d'Imagerie du Vivant (CNIV)*, Paris, France, 2019

17. **Sophia Houriez--Gombaud-Saintonge**, Emilie Bollache, Gilles Soulat, Youssef Alattar, Jérôme Lamy, Umit Gencer, Alban Redheuil, Elie Mousseaux, Yasmina Chenoune, Nadjia Kachenoura « Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function Using 4D Flow Magnetic Resonance Imaging, » *Institute of Cardiometabolism and Nutrition series (ICAN series)*, Paris, France, 2018

18. **Sophia Houriez--Gombaud-Saintonge**, Elie Mousseaux, Ioannis Bargiotas, Alain de Cesare, Thomas Dietenbeck, Kevin Bouaou, Alban Redheuil, Gilles Soulat, Alain Giron, Umit Gencer, Damian Craiem, Yasmina Chenoune, Nadjia Kachenoura « Assessment of Aortic Pulse Wave Velocity Using 4D Flow Magnetic Resonance Imaging: Methods Comparison, » *Institute of Cardiometabolism and Nutrition series (ICAN series)*, Paris, France, 2018

19. Kevin Bouaou, Ioannis Bargiotas, Thomas Dietenbeck, Emilie Bollache, Gilles Soulat, Damian Craiem, **Sophia Houriez--Gombaud-Saintonge**, Alain De Cesare, Umit Gencer, Alain Giron, Alban Redheuil, Emmanuel Messas, Didier Lucor, Elie Mousseaux, Nadjia Kachenoura « Relative Aortic Blood Pressure Using 4D Flow MRI: Associations with Age and Aortic Tapering » *Institute of Cardiometabolism and Nutrition series (ICAN series)*, Paris, France, 2018

20. **Sophia Houriez--Gombaud-Saintonge**, Elie Mousseaux, Ioannis Bargiotas, Alain de Cesare, Thomas Dietenbeck, Kevin Bouaou, Alban Redheuil, Gilles Soulat, Alain Giron, Umit Gencer, Damian Craiem, Yasmina Chenoune, Nadjia Kachenoura « Assessment of Aortic Pulse Wave Velocity Using 4D Flow Magnetic Resonance Imaging : Methods Comparison » *Groupe de Recherche en Imagerie Cardiaque (GRIC)*, Paris, France, 2017

21. Kevin Bouaou, Ioannis Bargiotas, Thomas Dietenbeck, Emilie Bollache, Gilles Soulat, Damian Craiem, **Sophia Houriez--Gombaud-Saintonge**, Alain De Cesare, Umit Gencer, Alain Giron, Alban Redheuil, Emmanuel Messas, Didier Lucor, Elie Mousseaux, Nadjia Kachenoura « Relative Aortic Blood Pressure Using 4D Flow MRI: Associations with Age and Aortic Tapering » *Groupe de Recherche en Imagerie Cardiaque (GRIC)*, Paris, France, 2017

Récompenses

1. 4^{ème} Prix de la meilleure thèse EDITE (2019)
2. Lauréate EIT Health PhD Translational Fellowship (2019)
3. CinC 2019 Travel Support Awards (2019)
4. Prix de la meilleure présentation orale « Young Investigator » ICAN series (2018)
5. Prix de la meilleure présentation des doctorants du LIB (2017)

Conférences invitées

Sophia Houriez--Gombaud-Saintonge, Rigidité de l'aorte en résonance magnétique 4D, Seminario, Universidad de Favalloro Buenos Aires, Argentine (2018)

Mémoire

Sophia Houriez--Gombaud-Saintonge, « Du logiciel à la start-up: valorisation d'un logiciel pour le traitement d'images en IRM 4D flow » Mémoire pour l'obtention Diplôme universitaire de Génie biologique et médicale (DUGBM) Validé Mention Bien, (2018)

Publication sans lien avec la thèse

Le Digabel, Jimmy, **Sophia Houriez--Gombaud-Saintonge**, Jérôme Filiol, Christophe Lauze, and Gwendal Josse. « Dermal Fiber Structures and Photoaging. » Journal of Biomedical Optics 23, no. 09 (September 22, 2018): 1.

Annexes

Annexe 1 – Démonstration de l'équation de Bramwell-Hill

D'après l'équation de Moens, $VOP = \sqrt{\frac{E \cdot h}{2 \cdot \rho \cdot R}}$ avec E : le module élastique de Young, h l'épaisseur de la paroi, R : le rayon de la lumière aortique et ρ la masse volumique du sang. Comme E et h sont compliqués à évaluer de manière non invasive, les auteurs proposent de simplifier cette équation.

Une augmentation de pression δp va entraîner une petite augmentation δR du rayon tel que $\delta R = \frac{R^2 \cdot \delta p}{E \cdot h}$; considérons maintenant le volume et posons V, volume par unité de longueur tel que $V = \pi R^2$.

$$\text{On a alors } \delta V = \pi \delta R^2 = \pi 2R \delta R$$

$$\text{Ainsi } \delta V = 2\pi R \delta R = 2 \frac{\pi R^3 \cdot \delta p}{E \cdot h} \text{ ou encore } \frac{2R}{E \cdot h} = \frac{\delta V}{\pi R^2 \delta p} = \frac{\delta V}{V \delta p}.$$

$$\text{En combinant avec l'équation de Moens on a donc : } VOP = \sqrt{\frac{E \cdot h}{2 \cdot \rho \cdot R}} = \sqrt{\frac{1}{\rho} * \left(\frac{\delta V}{V \delta p}\right)^{-1}}$$

Or $\frac{\delta V}{V \delta p}$ représente le pourcentage d'augmentation de volume par mmHg d'augmentation de pression qui est égale à la distensibilité.

$$VOP = \sqrt{\frac{1}{\rho \cdot \text{Distensibilité}}}$$

Équation de Bramwell-Hill

Annexe 2 – CAVI Index

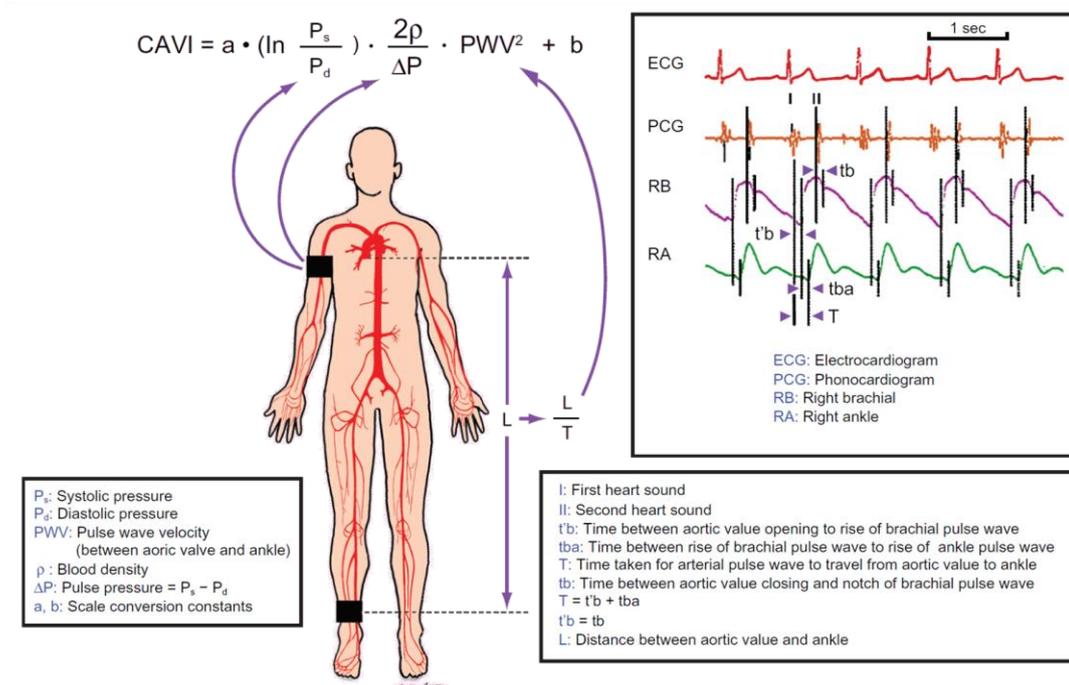


Image extraite de (Sun 2013).

Table des Figures

Figure 1-1 Illustration résumant la problématique et le déroulé de la thèse.	5
Figure 1-2 Le cœur (en vert les parties étudiées dans cette thèse).	6
Figure 1-3 Diagramme de Wiggers du cycle cardiaque et illustration des flux sanguins dans le cœur gauche ainsi que de la variation de l'aire de l'aorte ascendante. CIV : Contraction iso-volumique, RIV : Relaxation iso-volumique. Figure inspirée de (Mitchell and Wang 2014).	8
Figure 1-4 Mesure des courbes de pression. Figure réalisée à partir d'images de la base de données Servier Art Médicale.	10
Figure 1-5 Schéma de l'aorte inspiré de (Nienaber et al. 2016). Figure réalisée à partir d'image de la base de données Servier Art Médicale.	11
Figure 1-6 Illustration de l'effet Windkessel. Figure inspirée de (Westerhof et al. 2009).	12
Figure 1-7 Schématisation d'une onde de pression antérograde et rétrograde.	14
Figure 1-8 Modification des ondes de pression antérogades et rétrogrades chez un témoin jeune (à gauche) et âgé ou hypertendus (à droite). Figure adaptée et traduite de (Greenwald 2007).	15
Figure 1-9 Rapport des risques instantanés ou hazard ratio en fonction de la pression. Étude réalisée sur 1621 patients. Figure traduite et extraite de (Chae 1999).	16
Figure 1-10 Propagation d'une onde dans un tube élastique.	18
Figure 1-11 <i>Stress</i> sur la paroi	20
Figure 1-12 Mesure de la VOP par tonométrie d'aplanation entre la carotide et la fémorale.	22
Figure 1-13 Calcul de la distensibilité. S : Systole, D : diastole	24
Figure 1-14 La distensibilité dans la prédiction de la mortalité toute cause dans l'étude MESA. Les hazards ratio de la mortalité toute cause (A) et de survie en l'absence de survenu	

d'un incident cardiovasculaire (B) présentent des tendances similaires selon les quintiles extrêmes de distensibilité de l'aorte ascendante. 25

Figure 1-15 Illustration obtenue à partir du logiciel Artfun utilisé pour calculer la distensibilité aortique à partir d'images IRM dynamiques. 26

Figure 1-16 Variation de la vitesse d'onde de pouls et de la distensibilité avec l'âge. Figure traduite et extraite de (Redheuil et al. 2010)..... 28

Figure 1-17 Figure traduite de (Learoyd and Taylor 1966) Rigidité dynamique des segments artérielles de sujets « jeunes » : 17 ± 3.4 ans (Y) et « âgés »: 45 ± 5.6 ans (O) en fonction de la fréquence cardiaque. Toutes les mesures ont été réalisées à une pression moyenne de 100 mm Hg. 29

Figure 1-18 Différentes dynamiques de vieillissement des artères. Figure réalisée à partir de (Laurent Stephane et al. 2019) 29

Figure 1-19 Valeurs de référence pour la vitesse d'onde de pouls (VOP), mesurée en tonométrie, en fonction de l'âge et du grade d'hypertension sur 11092 sujets. Pour rappel, le *Tableau 1* donne les valeurs de pressions systolique et diastolique correspondant à chaque grade d'hypertension. Figure extraite et traduite de (Collaboration 2010) 30

Figure 1-20 Développement de l'athérosclérose. Figure réalisée à partir d'image de la base de données Servier Art Médicale. 31

Figure 1-21 De la rigidité artérielle à la dysfonction diastolique. Figure adaptée et traduite de (O'Rourke and Hashimoto 2007) 32

Figure 1-22 Illustration des déformations de l'aorte avec l'âge. Segmentation de l'aorte de 4 patients avec l'âge (de gauche à droite : 16, 30, 42 et 59 ans). Segmentation obtenue avec Mimoso (Dietenbeck et al. 2018) sur des données IRM SPGR 3D. Figure produite par Thomas Dietenbeck. 34

Figure 1-23 Rappel de l'anatomie aortique (à gauche) et illustration des différents types de dissection aortique selon la classification de Stanford et De Bakey. Image adaptée de (ESC GUIDELINES 2014). 35

Figure 1-24 Valeurs de références de la racine aortique pour 60 hommes (bleu) et 60 femmes (rouge) obtenues en IRM en fonction de l'âge. Figure adaptée et traduite de (Burman et al. 2008)..... 35

Figure 1-25 Exemples de quatre chirurgies de remplacement de l'aorte ascendante en cas d'anévrisme. Figure extraite et traduite de (Roselli 2017).....	36
Figure 1-26 Augmentation de la prévalence d'insuffisance cardiaque aux États-Unis. Comparaison entre projection et prévalence réelle. Figure traduite de (Savarese and Lund 2017).....	39
Figure 1-27 Illustrations des flux de remplissages dans les ventricules et oreillettes dans un cœur sain. À gauche une illustration du cœur, les légendes grisées au niveau du cœur sont disponibles sur la	41
Figure 1-28 Grades de dysfonction diastolique. De gauche à droite : un sujet sain, un sujet avec une dysfonction diastolique légère (grade 1), modérée (grade 2) et grave (grade 3).	43
Figure 1-29 Spins (flèches grises) des atomes d'hydrogènes soumis (à gauche) ou non (à droite) à un champ magnétique \mathbf{B}_0 . En gris les atomes d'hydrogène (H^+), en gris le vecteur d'orientation des spins.....	45
Figure 1-30: Mouvement de procession d'un atome d'hydrogène H^+ soumis à un champ magnétique \mathbf{B}_0	45
Figure 1-31 Transformation de Fourier et obtention du champ de vue (FOV) image. $(\Delta x, \Delta y)$: résolution spatiale. Les données brutes sont représentées en valeur logarithmique.	46
Figure 1-32 Coupe du ventricule gauche en « sang blanc » (à gauche) et « sang noir » (à droite).	47
Figure 1-33 Modification de phase des spins mobiles (gras) et fixes le long du gradient.....	48
Figure 1-34 Pipeline de traitement des images d'IRM de flux 4D et les différentes parties traitées ou mises au point durant cette thèse. LIB : Laboratoire d'Imagerie Biomédicale.....	49
Figure 1-35 Illustration d'une séquence d'IRM de flux 4D et des données acquises. Image adaptée de (Markl, Frydrychowicz, et al. 2012).	50
Figure 1-36 Illustration du déphasage créé par les courants de Foucault.....	53

Figure 1-37 Algorithme de correction des décalages de phases liées aux courants de Foucault.....	54
Figure 1-38 Illustration de la correction du repliement de phase (images produites par K. Bouaou, LIB).....	55
Figure 1-39 Exemples de visualisation des données d'IRM de flux 4D dans l'aorte et le ventricule gauche. Image composée à partir d'images extraites de (Dyverfeldt et al. 2015) et de Servier médical Art.....	57
Figure 1-40 Indices quantitatifs calculés à partir de l'imagerie de flux 4D.....	61
Figure 2-1 Organisation de la thèse.....	65
Figure 2-2 Mesure de la VOP en IRM 2D+t.....	68
Figure 2-3 Illustration du placement des plans d'intérêt dans l'aorte sur Lattido et un exemple du résultat obtenu (segmentation en vert) sur un patient bicuspidé. ROI : régions d'intérêt.....	71
Figure 2-4 Images MIP (Maximum Image Projection) le long de la dimension temporelle pour un Module, PC-MRA _{3D+t} et Vitesses pour un même patient imagé en IRM de flux 4D.....	72
Figure 2-5 Interface de Mimosa utilisée pour la segmentation semi-automatique des images de flux 4D et emplacement des points anatomiques requis pour l'initialisation du processus automatique.....	73
Figure 2-6 Exemple des coordonnées dans le référentiel cylindrique pour un plan de l'aorte ascendante.....	74
Figure 2-7 Segmentation d'une aorte en IRM 4D obtenue avec Mimosa. En rouge, le contour calculé, en vert la ligne centrale de l'aorte. Les points correspondent aux points d'intérêts positionnés par l'utilisateur.....	74
Figure 2-8 Illustration du calcul du débit et courbes de débit net le long de l'aorte	75
Figure 2-9 Mesure de débit en IRM de flux 4D dans l'aorte ascendante (bleu) et descendante (rouge). Les points (croix) correspondent aux points de mesure acquis et les courbes aux débits interpolés avec une Spline toutes les 1 ms.....	77
Figure 2-10 Stratégies de calcul de la VOP en imagerie IRM de flux 4D.....	80

Figure 2-11 Ondelette gaussienne d'ordre 4.	82
Figure 2-12 Calcul du temps de transit.....	83
Figure 2-13 Exemple de résultat pour la VOP à fenêtre glissante (8 cm) pour les différentes méthodes de calcul du temps de transit (TT) par régression linéaire TTc : corrélation-croisée, TTf : Fourier, TTw : ondelettes.....	84
Figure 2-14 Résistance des différentes méthodes de calcul de temps de transit (TT) au bruit (R^2 est le coefficient de corrélation de la régression TT en fonction de la longueur aortique parcourue utilisée dans la stratégie 2 (Figure 2.3-10 c) pour le calcul de la VOP avec les méthodes de corrélation-croisée (TTc), Fourier (TTf) et ondelettes (TTw).....	86
Figure 2-15 Méthodologie de calcul de l'angulation de l'excentricité à partir d'IRM de flux 4D.....	87
Figure 2-16 Méthodologie de calcul des paramètres de débit dans l'aorte à partir d'IRM de flux 4D.....	88
Figure 2-17 Exemple de courbes de divers paramètres hémodynamiques obtenues pour un sujet sain le long de l'aorte. BF : débit rétrograde, FF : débit antérograde, AA : Aorte ascendante, Arch : Arche aortique, AD : aorte descendante, SD : Écart-type.	89
Figure 2-18 Exemple de différence moyenne trouvée entre des sujets sains et des patients avec une aorte dilatée (en orange) visualisée à l'aide d'un diagramme araignée et idée de calcul du Fscore.....	91
Figure 2-19 Résultats des courbes ROC pour les trois segments de l'aorte avec le Fscore calculé comme la somme pondérée des indices.	92
Figure 2-20 Étape d'initialisation manuelle pour la segmentation du flux mitral dans le ventricule gauche.....	93
Figure 2-21 Capture d'écran du logiciel réalisé sous Matlab pour permettre la segmentation du flux transmitral.....	94
Figure 2-22 Débit dans le ventricule gauche mesuré à partir de l'IRM de flux 4D. a. Résultats de la segmentation sur deux coupes 2D+t pour différentes phases. B. Courbes de débit transmitral obtenues sur un patient jeune le long du ventricule gauche. Les courbes sont interpolées toutes les 1 ms avec une Spline.	96

Figure 2-23 Courbes de débit de remplissage en IRM de flux 4D calculées entre l'anneau mitral et la coupe médiane du VG, ainsi que les pics extraits (E, A) et le volume de remplissage (FV).....	96
Figure 3-1 Associations entre la VOP aortique estimée selon diverses stratégies en IRM de flux 4D et la VOP carotido-fémorale tonométrique. Les régressions linéaires (lignes continues) et les intervalles de confiance (zone bleue ombrée) sont affichés. Les équations de régression linéaire sont fournies. S1, S2 et S3 : stratégies 1, 2 et 3. TTc, TTw et TTf : temps de transit estimés par corrélation-croisée, transformées en ondelettes et Fourier, respectivement.....	107
Figure 3-2 Bland-Altman pour les comparaisons des méthodes aoVOP d'IRM de flux 4D avec Cf-VOP (Cf-PWV). S1, S2 et S3 : stratégies 1, 2 et 3, respectivement. TTc, TTw et TTf : temps de transit estimés par corrélation-croisée, ondelettes et transformée de Fourier, respectivement. Mean bias : biais moyen. ICC : coefficients de corrélation intra-classe. Cf-VOP : VOP carotido-fémorale	111
Figure 3-3 Bland-Altman pour les comparaisons des méthodes aoVOP d'IRM de flux 4D avec BH-VOP (BH-PWV). S1, S2 et S3 : stratégies 1, 2 et 3, respectivement. TTc, TTw et TTf : temps de transit estimés par corrélation-croisée, ondelettes et transformée de Fourier, respectivement. Mean bias : biais moyen. ICC : coefficients de corrélation intra-classe. BH-VOP : vitesse de l'onde de pouls dans l'aorte ascendante selon le modèle de Bramwell-Hill,	112
Figure 3-4 Illustration du calcul de la vitesse d'onde de pouls (VOP)	118
Figure 3-5 Résultats des analyses ROC entre les sujets sains et les CAD pour les 4 mesures de rigidité.	120
Figure 3-6 Évaluation de la vitesse de l'onde de pouls dans les segments ascendant et descendant de l'aorte en l'IRM de flux 4D. A. Schématisation de la segmentation 3D et du calcul de la VOP B. Segmentation 3D représentative du volume aortique d'un patient présentant une dilatation de l'aorte ascendante. C. Exemple pour un patient du calcul de la VOP dans l'aorte ascendante et descendante (VOP-AA et VOP-AD) calculée comme étant l'inverse de la pente de la régression entre temps de transit et distance.....	122

Figure 3-7 Comparaison des mesures IRM de rigidité aortique locale et régionale entre des patients ayant une valve aortique tricuspide (TAV-ATAA gauche) et bicuspidie (BAV-droite) ainsi qu'une dilatation de l'aorte ascendante et leurs témoins appariés. 123

Figure 3-8 Évolution des résidus estimés lors du calcul de la VOP par la stratégie 2 pour chaque groupe de patients et témoins ainsi que pour les différents segments aortiques, précédemment définis (Figure 2-3). 126

Figure 3-9 Résumé de la méthodologie de l'étude portant sur l'analyse quantitative de la désorganisation du flux dans l'aorte à partir d'images IRM de flux 4D. FF : débit antérograde, BF : débit rétrograde, SD : écart-type, Vmax : maximum de la vitesse moyenne, Q% et BF% représentent le pic (Q) et volume (V) de débit rétrograde normalisés aux pics et volume de débit antérograde, 128

Figure 3-10 Représentation de l'évolution de la valeur médiane des paramètres quantitatifs de l'organisation du flux dans les trois segments de l'aorte. FF : débit antérograde, BF : débit rétrograde, SD : écart-type, Vmax : maximum de la vitesse moyenne, E : excentricité 131

Figure 3-11 Représentation de l'évolution de la valeur médiane des paramètres de débit dans les trois segments de l'aorte. FF : débit antérograde, BF : débit rétrograde, Q% et BF% représentent le pic (Q) et volume (V) de débit rétrograde normalisés aux pics et volume de débit antérograde, Qnet et Vnet : représentent le pic systolique et le volume de flux global. 132

Figure 3-12 Débit rétrograde normalisé au débit antérograde dans l'aorte et sa variation avec l'âge et la présence d'une dilatation pathologique a. évaluation visuelle de la désorganisation du flux et de la présence de débit rétrograde chez un patient dilaté. AA : aorte ascendante, Arche : arche aortique, AD : aorte descendante. Trois patients représentatifs des trois groupes ; volontaires sains âgés de moins/plus de 50 ans un patient avec une dilatation de l'aorte thoracique ascendante (TAV-ATAA). La valeur seuil de BF% a été calculée à partir de l'analyse ROC..... 133

Figure 3-13 : Matrice de redondance entre les indices de flux calculés dans l'aorte ascendante. FF : débit antérograde, BF : débit rétrograde, Q% et BF% représentent le pic et volume de débit rétrograde normalisés aux pics et volume de débit antérograde, SD : écart-

type, Vmax : maximum de la vitesse moyenne. E : excentricité, V : Volume, Q : maximum des courbes de débit 134

Figure 3-14 Associations entre des indices de débit dans l'aorte ascendante avec l'âge et le diamètre maximal (D_{max}). FF : débit antérograde, BF : débit rétrograde, BF% représentent le volume de débit rétrograde normalisé par le volume de débit antérograde, SD : écart-type, Vmax : maximum de la vitesse moyenne, E : excentricité, V : Volume, Q_{net} : maximum du débit net..... 135

Figure 3-15 Courbes ROC pour les indices de flux dans les trois segments de l'aorte. FF : débit antérograde, BF : débit rétrograde, SD : écart-type, BF% représentent le volume de débit rétrograde normalisé par le volume de débit antérograde, Q_{net} : maximum du débit net. 136

Figure 3-16 Évolution du nombre d'indices de flux au-dessus du seuil calculé à partir de l'analyse ROC pour chaque segment de l'aorte chez un TAV-ATAA. Liste des indices considérés : BF%, l'angulation et l'excentricité FF et SD 137

Figure 3-17 Rappel de la méthodologie de calcul des paramètres fonctionnels du remplissage transmitral en IRM de flux 4D. 142

Figure 3-18 Association les indices de remplissage VG : E/A, E/FV, A/FV (FV : volume de remplissage) mesurés en IRM de flux 4D et l'âge. Les points graphiques sont codés par couleur en fonction de leur valeur de vitesse d'onde de pouls aortique (VOP), également mesurée en IRM de flux 4D. 145

Figure 3-19 Régression linéaire de l'aoVOP (PWV), E/A et A/FV normalisés avec l'âge. Les couleurs correspondent aux intervalles de confiance. 146

Figure 4-1 Résumé des résultats de la thèse 149

Figure 4-2 Mouvement de l'aorte ascendante au cours du temps et segmentation fixe. 151

Figure 4-3 Apport de la multi-Venc démontré à travers une analyse quantitative et qualitative des données. Figure adaptée de (Callaghan et al. 2016). 152

Figure 4-4 Résultat préliminaire d'une segmentation 3D dans le cœur pour la phase correspondante à l'onde E. 154

Figure 4-5 Indices supplémentaires de flux en IRM 4D chez les témoins (Elasto) jeunes et âgés ainsi que les patients avec aorte dilatée et une valve tricuspide (TAV). En haut à gauche sont rappelés les numéros de segments aortiques, le calcul des paramètres est illustré en haut. Dans le plus grand panneau se trouvent les valeurs moyenne +/- la déviation standard en couleur. La régression correspond à une régression d'ordre deux avec l'ensemble des diamètres de l'ensemble des patients. Les coefficients R et la significativité p sont indiqués. En dessous de chaque segment est notée la valeur p résultant d'une ANOVA sur les valeurs entre les groupes pour un segment considéré. AA : aorte ascendante, AD : aorte descendante.
..... 153

Figure 4-6 Figure de conclusion, association entre les différents biomarqueurs calculés dans la population saine (ELASTO) avec ajustement à l'âge 156

Table des Tableaux

Tableau 1 Valeurs normales de pression. Traduit de (Mancia et al. 2018)	9
Tableau 2 Table récapitulative des indices de rigidité artérielle	27
Tableau 3 Table récapitulative des principaux paramètres d'acquisition. Tableau traduit de (Dyverfeldt et al. 2015)	52
Tableau 4 État de l'art du calcul de la VOP en imagerie de flux	58
Tableau 5 Problématiques cliniques et indices quantitatifs ciblés dans cette thèse	61
Tableau 6 Organisation de la thèse et apports personnels	63
Tableau 7 Paramètres d'acquisition des images IRM SPGR 3D	67
Tableau 8 Paramètres d'acquisition des images IRM SSFP 2D+t	67
Tableau 9 : Paramètres d'acquisition des images d'IRM de flux 4D.....	69
Tableau 10 Paramètres de la fonction diastolique extraits d'IRM de flux 4D	97
Tableau 11 Rappel des stratégies de VOP utilisées dans cette étude	102
Tableau 12 Rappel sur les méthodes de temps de transit (TT) utilisées pour le calcul de la VOP	103
Tableau 13 Caractéristiques des sujets et valeurs de la vitesse de l'onde de pouls en tonométrie et en IRM	105
Tableau 14 Associations des méthodes d'aoVOP en IRM de flux 4D avec les Cf-VOP, BH-VOP, 2D-VOP, l'âge et le rapport masse/volume ventriculaire gauche.....	106
Tableau 15 Prédicteurs indépendants du rapport masse sur volume du ventricule gauche.....	108
Tableau 16 Reproductibilité inter-opérateurs	109
Tableau 17 Effet de la résolution temporelle	110
Tableau 18 Statistiques de l'analyse de Bland-Altman pour les comparaisons des méthodes aoVOP en IRM de flux 4D avec Cf-VOP et BH-VOP.....	110
Tableau 19 Caractéristiques de la population.....	119

Tableau 20 Résultat des mesures de rigidité	119
Tableau 21 Caractéristiques de base, diamètres aortiques IRM 3D SPGR, mesures en contraste de phase 2D et en flux 4D des indices de rigidité aortique locaux et régionaux chez des patients ayant une valve aortique tricuspide et une aorte ascendante dilatée (TAV-ATAA), ainsi que des volontaires sains appariés.	124
Tableau 22 Caractéristiques de base, diamètres aortiques IRM 3D SPGR, mesures en contraste de phase 2D et en flux 4D des indices de rigidité aortique locaux et régionaux chez des patients ayant une valve aortique bicuspidée et une aorte ascendante dilatée (BAV), ainsi que des volontaires sains appariés.....	125
Tableau 23 Caractéristiques des sujets sains de moins et plus de 50 ans ainsi que des patients avec anévrismes de l'aorte thoracique ascendante (TAV-ATAA).	129
Tableau 24 Indices quantitatifs de l'organisation du flux dans l'aorte ascendante et pour les trois groupes	130
Tableau 25 Indices de débits rétrogrades et antérogrades estimés en IRM de flux 4D chez les contrôles et les patients atteints d'anévrisme de l'aorte thoracique ascendante (TAV-ATAA) dans l'aorte ascendante	132
Tableau 26 Résultat de l'analyse ROC. Capacité des indices d'IRM de flux 4D à séparer les sujets contrôles (plus/moins 50 ans) des patients avec une dilatation de l'aorte ascendante.	136
Tableau 27 Caractéristique des sujets et valeurs des paramètres.	143

Analyse automatisée des données 3D+t d'Imagerie par Résonance Magnétique de vélocimétrie.

Résumé

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans les pays de l'OCDE du fait notamment du vieillissement global de la population, faisant d'elles l'un des enjeux majeurs de santé à l'échelle mondiale. Les progrès de l'imagerie permettent aujourd'hui de mieux comprendre et diagnostiquer ces maladies de manière non-invasive. Plus récemment, une technique novatrice d'imagerie non-invasive et non-irradiante appelée « IRM de flux 4D » permet pour la première fois d'imager la vitesse du flux sanguin en 3 dimensions pendant tout un cycle cardiaque, offrant ainsi de nouvelles perspectives de visualisation, de compréhension et de mesure. Cette thèse en traitement d'images, réalisée en lien avec des cardiologues et radiologues a pour objectif de développer de nouveaux indicateurs, pour quantifier l'apport de l'IRM de flux 4D notamment dans : 1) l'évaluation de la rigidité aortique où une comparaison de méthodes pour l'évaluation de la vitesse de l'onde de pouls a été réalisée 2) l'analyse de la désorganisation de flux dans la dilatation aortique physiologique (âge) et pathologique ; 3) l'évaluation des flux de remplissage cardiaques.

Mots clés : Traitement d'images ; Imagerie par Résonance Magnétique ; Risque cardiovasculaire ; Rigidité aortique ; Dilatation aortique ; Fonction diastolique ; Vélocimétrie des flux sanguins.

Automated 3D + t Magnetic Resonance Imaging Velocimetry Data Analysis

Abstract

Cardiovascular diseases remain the leading cause of death in OECD countries, in particular, because of the population aging, making it one of the major health issues on a global scale. Advances in imaging today make it possible to better understand and diagnose these diseases in a non-invasive way. More recently, a new non-invasive and non-radiative imaging technique named « 4D Flow MRI » allows for the first time to image the speed of blood flow in three dimensions during a whole cardiac cycle, thus offering new perspectives of visualization, understanding, and measurement. This thesis in image processing carried out in connection with cardiologists and radiologists aims to develop new indicators and to quantify the contribution of 4D flow MRI especially in 1) the assessment of the aortic stiffness leading to a comparison between several approaches to estimate the pulse wave velocity 2) the analysis of flow disorganization in aging and pathological dilation 3) the evaluation of filling flow in the left ventricle.

Keywords: Image processing; Magnetic resonance imaging; Cardiovascular risk; Aortic stiffness; Aortic dilation; Diastolic function; Velocimetry of blood flows.