



HAL
open science

Analyse automatisée d'images IRM ciné et flux 4D (3D+t) pour une meilleure quantification des fuites des valves cardiaques chez l'Humain

Perrine Marsac

► **To cite this version:**

Perrine Marsac. Analyse automatisée d'images IRM ciné et flux 4D (3D+t) pour une meilleure quantification des fuites des valves cardiaques chez l'Humain. Imagerie médicale. Sorbonne Université, 2024. Français. NNT : 2024SORUS031 . tel-04573925

HAL Id: tel-04573925

<https://theses.hal.science/tel-04573925>

Submitted on 13 May 2024

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

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



Sorbonne Université

Ecole Doctorale Informatique, Télécommunications et Electronique

**Analyse automatisée d'images IRM ciné et flux 4D (3D+t)
pour une meilleure quantification des fuites des valves
cardiaques chez l'Humain**

Présentée par

Perrine MARSAC

Thèse de doctorat en Imagerie Biomédicale

Dirigée par Nadja Kachenoura et Nadjib Hammoudi

Co-encadrée par Emilie Bollache

Présentée et soutenue publiquement le 5 avril 2024

Devant un jury composé de :

Morgane EVIN	Laboratoire de Biomécanique appliquée, Université Gustave Eiffel	Rapporteuse
Damien GARCIA	Centre de Recherche en Acquisition et Traitement de l'Image pour la Santé, Université Claude Bernard Lyon 1	Rapporteur
Anne-Virginie SALSAC	Laboratoire Biomécanique et Bioingénierie, Université de technologie de Compiègne	Présidente du jury
Gilles SOULAT	Hôpital Européen Georges Pompidou	Examinateur
Isabelle BLOCH	Laboratoire de recherche en informatique, Sorbonne Université	Examinatrice
Emilie BOLLACHE	Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, Sorbonne Université	Invitée
Nadjib HAMMOUDI	Hôpital Pitié-Salpêtrière	Co-directeur de thèse
Nadjia KACHENOURA	Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, Sorbonne Université	Directrice de thèse

Remerciements

Je tiens à remercier chaleureusement toutes les personnes qui m'ont accompagnée durant ces trois années de thèse.

Je souhaite tout d'abord exprimer ma gratitude envers tous les membres du jury, rapporteurs et examinateurs, d'avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse, ainsi que pour le temps et l'intérêt qu'ils ont consacré à mes recherches.

Mes remerciements vont à mes directeurs de thèse, Nadjia Kachenoura et Nadjib Hammoudi, pour m'avoir offert l'opportunité de travailler sur ce sujet de thèse et pour leurs nombreuses relectures attentives de mes articles et de ce manuscrit. Nadjia, merci pour tes conseils avisés, ta bienveillance et ta disponibilité.

Merci également à ma co-encadrante, Emilie Bollache, pour nos échanges et pour ton aide tout au long de ma thèse.

Mes remerciements s'adressent aussi à tous les membres de l'équipe iCV et aux membres du Laboratoire d'Imagerie Biomédicale pour leur accueil chaleureux pendant ces cinq années.

Je remercie également Lucie Salvaudon et Lise Tourneux-Ravel pour leur bienveillance au cours de ma mission de valorisation.

Enfin, je remercie ma famille et mes amis pour leur soutien et leurs encouragements durant tout mon parcours.

Résumé

Les valves cardiaques, permettant à notre cœur de fonctionner comme une pompe rythmée alternant écoulement et étanchéité parfaite entre les différentes cavités, peuvent être cibles de maladies induisant des fuites néfastes pour le cœur. L'évaluation des fuites valvulaires, actuellement réalisée par échocardiographie en routine clinique, peut être peu précise dans le cas de jets régurgitants complexes ou excentrés. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) peut alors être sollicitée par les échographistes, notamment l'IRM de flux 4D qui permet de visualiser les vitesses dans le volume cardiaque selon les 3 dimensions de l'espace, pour faire face à leur difficulté récurrente à imager les fuites valvulaires complexes et à prendre une décision chirurgicale.

Ces données de flux 4D d'une grande richesse nous permettent de reconstruire une visualisation en 3D et au cours du cycle cardiaque de l'écoulement du sang dans les cavités cardiaques et les vaisseaux ainsi que de mesurer des indices quantitatifs de l'hémodynamique, tels que la vitesse, le débit ou des paramètres plus avancés tels que les gradients de pression. De plus, elles sont acquises conjointement avec les images ciné anatomiques au cours d'un même examen d'IRM.

Cette thèse a pour objectif de mettre au point des méthodes de traitement d'images IRM 2D et 4D pour extraire des indices quantitatifs de la régurgitation mitrale. Ainsi, nous avons calculé divers paramètres à partir des images de flux 4D : 1) la surface et le volume de la fuite, 2) la distribution des vitesses et l'orientation du jet principal et fuyant pour identifier les potentiels points d'impact où des contraintes mécaniques pourraient être exercées sur le myocarde, 3) une cartographie des gradients de pression dans l'oreillette gauche, au voisinage de la fuite ainsi que, 4) la persistance temporelle des vortex (tourbillons) créés par le jet fuyant. Ces données d'écoulement sont estimées de pair avec des paramètres de fonction et de géométrie tels que la déformation myocardique et l'angulation atrio-ventriculaire, dérivés à partir des images ciné IRM, puis confrontés aux mesures échocardiographiques ainsi qu'à la capacité d'effort des patients.

The heart valves, which enable our heart to behave like a pump alternating flow exchange along with perfect sealing between the different chambers, can be targeted by disease inducing regurgitation, which can in turn be deleterious to the heart. Regurgitation assessment, currently achieved using echocardiography in clinical routine, can be inaccurate in case of complex or eccentric regurgitant jets. In such cases, patients can be referred to Magnetic Resonance Imaging (MRI) to help with patient management and surgical decision making. Among contributive MRI sequences, 4D flow MRI, which enables visualizing the velocities in the cardiac volume according to the 3 space directions and during the entire cardiac cycle, can help in estimating both straightforward indices such as velocities as well as advanced hemodynamic indices such as pressure gradients. Of note, such 4D flow data are acquired with relevant anatomical cine images within the same exam.

This thesis aims to develop dedicated methods to process both 2D and 4D MRI images and extract quantitative indices of mitral regurgitation. In such context, we sought to calculate quantitative MRI indices such as: 1) the surface and the volume of the regurgitant jet, 2) velocities distribution and the orientation of the main and regurgitant jet to potentially identify the area of flow impact where mechanical stresses might be exerted on the myocardium, 3) a pressure gradients map within the left atrium in the areas surrounding the regurgitant jet, and 4) the temporal persistence of vortices created by the regurgitant jet.

These flow data were estimated in conjunction with functional and geometric parameters such as myocardial deformation and atrioventricular angulation, derived from cine MRI images and then compared with echocardiographic measurements as well as with patient exercise capacity.

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
RESUME	3
TABLE DES MATIERES	5
LISTE DES ACRONYMES	8
PRESENTATION DE LA THESE	9
CHAPITRE 1 . INTRODUCTION, ETAT DE L'ART ET OBJECTIFS DE LA THESE	11
1.1. Contexte clinique	11
1.1.1. Le système cardiovasculaire	11
1.1.2. L'insuffisance mitrale (IM).....	13
1.2. Etat de l'art sur la quantification de l'IM en imagerie	16
1.2.1. Quantification de l'IM par échocardiographie.....	17
1. Echocardiographie 2D	17
2. Echocardiographie 3D	20
3. Limitations de l'échocardiographie	20
1.2.2. Quantification de l'IM par IRM.....	21
1. Principes généraux de l'IRM	21
2. IRM cardiovasculaire de vélocimétrie.....	22
a) Imagerie du flux sanguin en deux dimensions (2D)	22
b) Imagerie de flux 3D + t (flux 4D).....	23
3. Quantification conventionnelle de l'IM	26
4. Quantification en IRM de flux 4D.....	27
5. Limitations de l'IRM	28
1.2.3. Comparaison des méthodes d'évaluation de l'IM	29
1. Echocardiographie 2D et 3D	29
2. Echocardiographie et IRM.....	29
3. IRM 2D et de flux 4D.....	30
1.3. Résumé de l'état des lieux & objectifs de la thèse	37
CHAPITRE 2 . MATERIELS ET METHODES	39
2.1. Population	39
2.2. IRM : acquisitions	40
2.3. IRM : analyses de la volumétrie et de la déformation myocardique	42

2.4. Calcul des indices quantitatifs conventionnels de l'IM à partir des méthodes de référence.....	44
2.4.1. Echocardiographie	44
2.4.2. IRM de contraste de phase 2D	44
2.5. Méthodes implémentées dans la thèse	44
2.5.1. Quantification des flux	44
1. Préparation et segmentation des données d'IRM de flux 4D.....	44
a) Interface mise au point	46
b) Projection des images ciné SSFP 2D dans le volume de flux 4D.....	46
c) Recalage des points définissant le plan de l'anneau mitral	47
d) Segmentation du cœur gauche à partir des contours des cavités	49
2. Estimation des indices de la fonction diastolique	51
3. Mesure du volume régurgitant à partir des images de flux 4D.....	52
a) Méthode indirecte.....	52
b) Méthode directe	53
4. Direction et excentricité du jet régurgitant	55
2.5.2. Retentissement de la fuite sur la morphologie et les flux du cœur gauche	57
1. Evaluation de la déformation myocardique et de l'angulation atrio-ventriculaire à partir d'images IRM ciné SSFP	57
a) Evaluation de la déformation myocardique	57
b) Estimation de l'angulation atrio-ventriculaire	58
2. Calcul des indices quantitatifs de l'hémodynamique à partir des images de flux 4D ..	59
a) Distribution des vitesses dans l'OG	59
b) Vorticité dans l'OG.....	60
c) Gradients de pression intra-OG.....	64
CHAPITRE 3 . RESULTATS ET DISCUSSION	68
3.1. Volumes ventriculaires d'éjection et indices de la fonction diastolique.....	69
3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale.....	72
3.2.1. Quantification du volume régurgitant.....	72
3.2.2. Orientation et excentricité de la fuite	77
3.2.3. Retentissement de la fuite sur la morphologie et les flux du cœur gauche	78
1. Evaluation de la déformation myocardique et de l'angulation atrio-ventriculaire à partir d'images IRM ciné SSFP	78
a) Evaluation de la déformation myocardique	78
b) Estimation de l'angulation atrio-ventriculaire	80
2. Calcul des indices quantitatifs de l'hémodynamique à partir des images de flux 4D.....	82
a) Distribution des vitesses et vorticité dans l'OG	83
a) Pressions relatives dans l'OG.....	87
CHAPITRE 4 . CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	90
PUBLICATIONS ET PRESENTATIONS	93

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 94

TABLE DES FIGURES..... 108

TABLE DES TABLEAUX 112

Liste des acronymes

IM : insuffisance mitrale

OG : oreillette gauche

VG : ventricule gauche

EROA : surface effective de l'orifice régurgitant

PISA : proximal isovelocity surface area

V_{Reg} : volume régurgitant

FR : fraction de régurgitation

V_{enc} : vitesse d'encodage

VES_{VG} : volume d'éjection systolique du ventricule gauche

VES_{VD} : volume d'éjection systolique du ventricule droit

Ao : volume d'éjection systolique dans l'aorte

Mi : volume à travers la valve mitrale

Présentation de la thèse

Cette thèse a été dirigée par Nadja Kachenoura, Directrice de recherche Inserm et responsable de l'équipe d'Imagerie Cardiovasculaire (iCV) du Laboratoire d'Imagerie Biomédicale (LIB, Sorbonne Université UM CR2 / Inserm U1146 / CNRS UMR 7371, Campus des Cordeliers, Paris), et Nadjib Hammoudi, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (PU-PH) échocardiographe au sein du département de Cardiologie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, et co-encadrée par Emilie Bollache, Chargée de recherche Inserm au sein de l'équipe iCV. Elle a été financée par l'Ecole Doctorale Informatique, Télécommunications et Electronique (EDITE) de Sorbonne Université et a débuté le 1^{er} octobre 2020. Cette thèse a bénéficié d'une collaboration avec le Professeur Alban Redheuil, PU-PH, qui nous a permis un accès aux données IRM acquises au sein de l'unité d'imagerie cardiovasculaire et thoracique de la Pitié-Salpêtrière.

Au cours de cette thèse, j'ai également pu effectuer une mission doctorale de valorisation un jour par semaine au sein de la direction de la recherche et de l'innovation de Sorbonne Université.

Cette thèse a pour objectif principal de mettre au point des indices d'IRM ciné et flux 4D permettant de caractériser des patients ayant une insuffisance mitrale (IM) primaire. Pour atteindre cet objectif, nous avons eu à disposition 40 patients avec une IM ayant eu des explorations en IRM, échocardiographie et capacité d'effort. Malheureusement, compte tenu de la longueur de l'examen d'IRM, certains patients n'ont pu compléter les acquisitions de flux engendrant ainsi des données manquantes pour cette exploration. Il en est de même pour l'exercice de capacité d'effort. De plus, je ne disposais tout au long de ma thèse que d'une population de témoins disparate : cinés disponibles dans une population explorée sur la même machine Siemens que les patients IM, tandis que les données de flux 4D provenant de ces témoins étaient acquises avec une ancienne version de la séquence et présentaient une couverture partielle du cœur gauche, les rendant peu exploitables. Ainsi, pour certaines parties de cette thèse, j'ai eu recours à des données de flux 4D provenant d'une machine General Electric (GE), qui ont nécessité une adaptation de mes codes, et qui rendent certaines comparaisons plus complexes.

Concernant les aspects pratiques de ma thèse liés à la programmation, j'ai débuté en Matlab, afin de pouvoir intégrer les développements de l'équipe réalisés sur le flux 4D dans l'aorte, avant de me raviser et de tout migrer sur Python pour simplifier et fluidifier les outils de navigation dans les volumes de flux 4D (~ 4800 images), qui étaient très fastidieux dans Matlab. Cette étape de migration a été couteuse en temps et a affecté le bon avancement de ma thèse mais a permis néanmoins de mettre en place une plateforme de traitement tout en Python qui sera utile pour les développements futurs de l'équipe.

Mon manuscrit de thèse est réparti en 3 principaux chapitres, suivis d'une conclusion générale et perspectives. Le premier chapitre décrit le cœur gauche, l'insuffisance mitrale, ainsi que le principe d'imagerie par résonance magnétique, et plus spécifiquement le fonctionnement des séquences de contraste de phase 2D et de flux 4D en IRM. L'état de l'art, centré sur l'utilisation de l'IRM pour la caractérisation de l'IM, est également fourni dans ce chapitre, faisant ainsi

émerger les objectifs de cette thèse. Le deuxième chapitre est consacré à la description des données cliniques et de leurs paramètres d'acquisition ainsi que des développements méthodologiques réalisés au cours de cette thèse.

Enfin, le troisième chapitre présente et discute les résultats obtenus sur notre population et met en regard les résultats IRM avec ceux obtenus au cours des explorations d'échocardiographie et de capacité d'effort, mais également avec ceux de la littérature pour les indices les plus établis.

Chapitre 1 . Introduction, état de l'art et objectifs de la thèse

1.1. Contexte clinique

1.1.1. Le système cardiovasculaire

Le cœur est un organe musculaire assimilable à une pompe qui propulse le sang à travers le corps. Il est constitué d'un muscle creux divisé en deux parties : le cœur gauche et le cœur droit, séparés par une paroi musculaire appelée septum. Chacune de ces parties est composée d'un ventricule, d'une oreillette et de deux valves (une pour l'éjection et l'autre pour le remplissage ventriculaire). Ces valves, qui s'ouvrent et se referment alternativement, sous des régimes de différences de pression au cours du cycle cardiaque, régulent la circulation du sang (Figure 1.1):

- deux valves séparent les oreillettes des ventricules, à savoir la valve mitrale à gauche et la valve tricuspide à droite ;
- deux valves séparent les ventricules des artères auxquelles ils sont connectés, la valve aortique à gauche et la valve pulmonaire à droite.

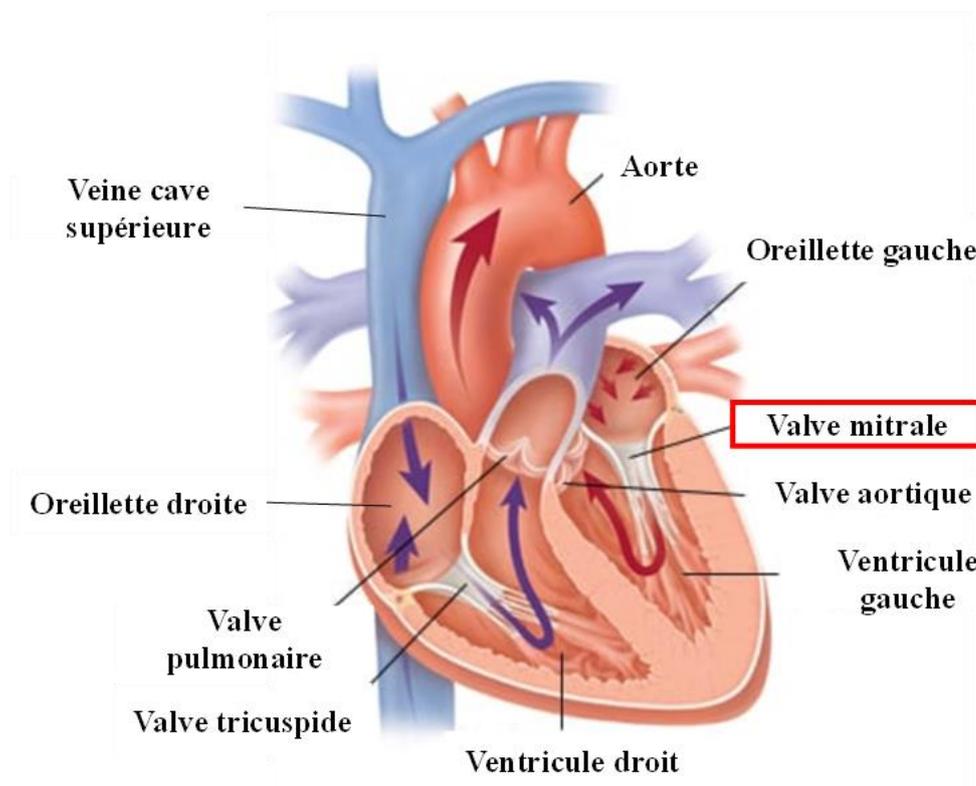


Figure 1.1 - Anatomie du cœur

Issue de : <https://www.2minutemedicine.com/patient-basics-heart-valve-problems/>

Le cœur droit reçoit le sang appauvri en oxygène de retour des tissus et des organes, via la veine cave supérieure et la veine cave inférieure, acheminant le sang provenant des parties supérieure et inférieure du corps, respectivement. Ce sang arrive dans l'oreillette droite puis est acheminé vers le ventricule droit, à travers la valve tricuspide. Le ventricule droit se contracte ensuite pour propulser le sang dans l'artère pulmonaire via la valve pulmonaire, en direction des poumons afin d'y être oxygéné.

Le sang ainsi oxygéné est par la suite envoyé dans l'oreillette gauche (OG) via les veines pulmonaires, durant la phase de réservoir atrial. Puis, en parallèle du cœur droit, le sang va circuler de l'OG vers le ventricule gauche (VG) via la valve mitrale, d'abord lors de la phase de conduit, correspondant à la relaxation du VG en début de diastole, puis au moment de la contraction de l'OG. Enfin, la valve mitrale se referme et le VG, ainsi rempli, se contracte, éjectant le sang vers tout l'organisme pour l'alimenter en oxygène et en nutriments, via la valve aortique puis l'aorte.

Le cycle cardiaque, qui dure en moyenne 800 ms, est constitué de deux phases majeures :

- La systole ventriculaire (qui dure environ 1/3 du cycle cardiaque) est la phase de contraction des ventricules. Durant cette phase, les valves mitrale et tricuspide sont fermées pour éviter un reflux de sang vers les oreillettes, alors que les valves aortique et pulmonaire sont ouvertes pour favoriser l'éjection. En effet, la pression ventriculaire est augmentée par la contraction et lorsqu'elle surpasse la pression artérielle, les valves aortique et pulmonaire s'ouvrent du fait du gradient de pression provoquant l'écoulement du sang, des hautes vers les basses pressions. Pendant cette phase les oreillettes effectuent leur phase de réservoir.
- La diastole ventriculaire (~2/3 du cycle cardiaque) est la phase de relaxation des ventricules. Elle se divise en deux parties : pendant la première partie de relaxation des ventricules, le sang présent dans les oreillettes s'écoule dans les ventricules (remplissage rapide) grâce au gradient de pression favorable entre ces deux cavités, qui provoque l'ouverture des valves (pressions plus basses dans le ventricule relaxé). La deuxième partie, en fin de diastole, consiste en la contraction des oreillettes qui vont expulser le sang résiduel et compléter le remplissage des ventricules.

La Figure 1.2 illustre ces deux phases au niveau des trois composantes de l'appareil cardiocirculatoire central gauche, à savoir le VG, l'OG et l'aorte.

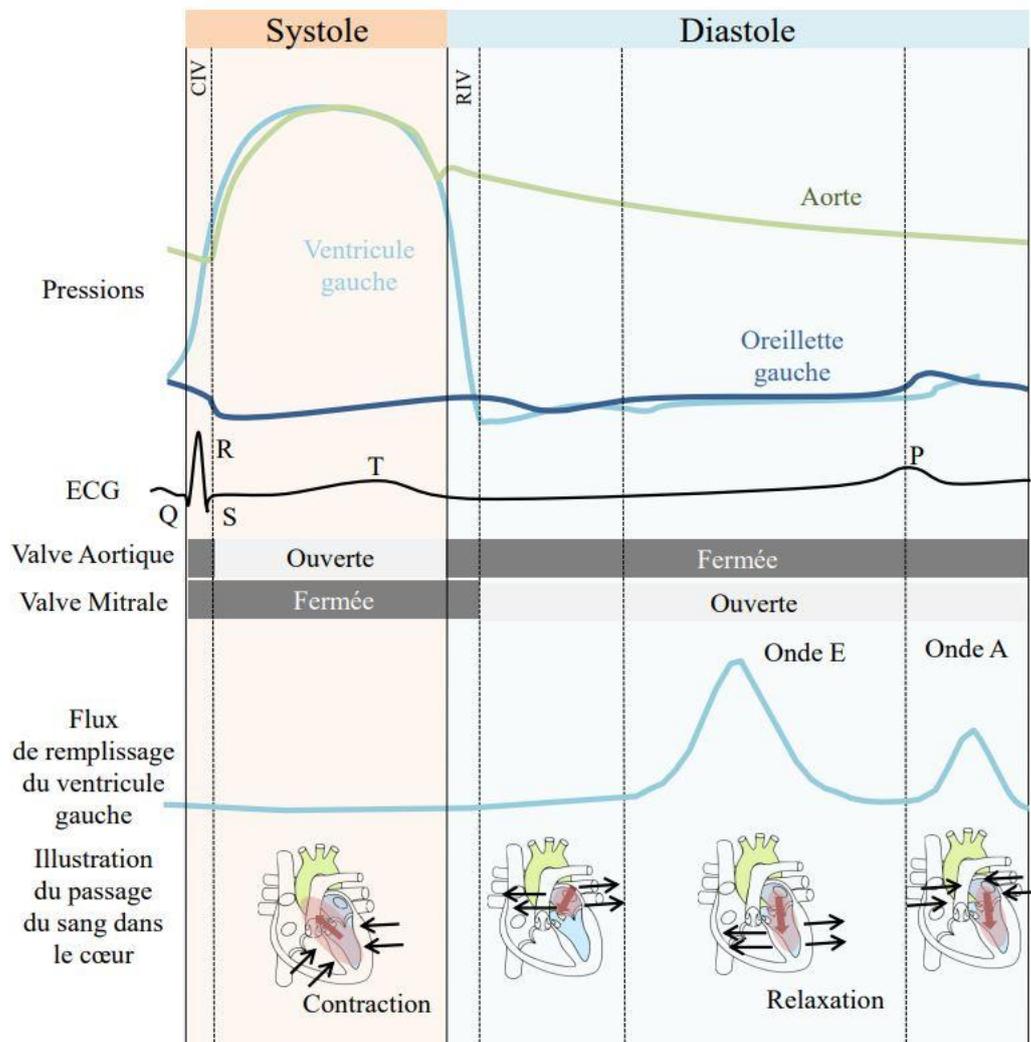


Figure 1.2 - Diagramme de Wiggers du cycle cardiaque et illustrations des flux sanguins (1). CIV: contraction iso-volumique, RIV : relaxation iso-volumique. Figure inspirée de (2).

1.1.2. L'insuffisance mitrale (IM)

La régurgitation ou insuffisance mitrale (IM) est la deuxième maladie valvulaire la plus fréquente en Europe, après la sténose de la valve aortique, et représente la deuxième indication la plus courante d'opération des valves cardiaques (3). L'IM évolue progressivement vers l'insuffisance cardiaque, c'est pourquoi son diagnostic précoce et précis afin de proposer une prise en charge adaptée est un enjeu de santé publique majeur.

L'IM se traduit par une perte d'étanchéité de la valve mitrale, séparant le VG de l'OG. Pour rappel, en systole, quand le cœur se contracte et que le sang est éjecté du VG vers l'aorte, la valve mitrale doit demeurer fermée pour empêcher le sang de remonter vers l'oreillette gauche. Cependant, dans le cas d'une IM, la valve ne se ferme plus correctement et du sang reflue alors vers l'OG (Figure 1.3).

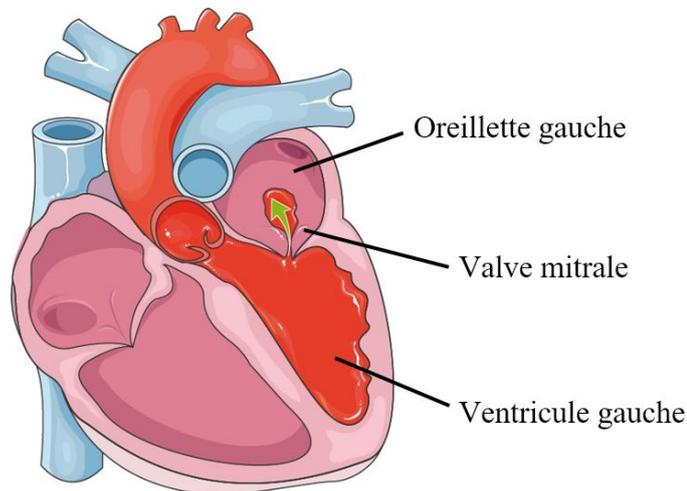


Figure 1.3 - Illustration d'une régurgitation mitrale (indiquée par la flèche verte), adaptée du site Servier medical art

Il existe deux formes d'IM :

- l'IM primaire, « dégénérative » ou encore « organique », lorsque la fuite est directement causée par un dysfonctionnement des feuillets, qui sont les clapets constituant la valve et régissant son ouverture et sa fermeture. Elle peut être due à un prolapsus de la valve mitrale, qui correspond à une protrusion d'un des feuillets dans l'OG pendant la systole (Figure 1.4) ;
- l'IM secondaire, ou fonctionnelle, qui est causée par une atteinte primitive du VG dans le contexte d'autres pathologies cardiaques.

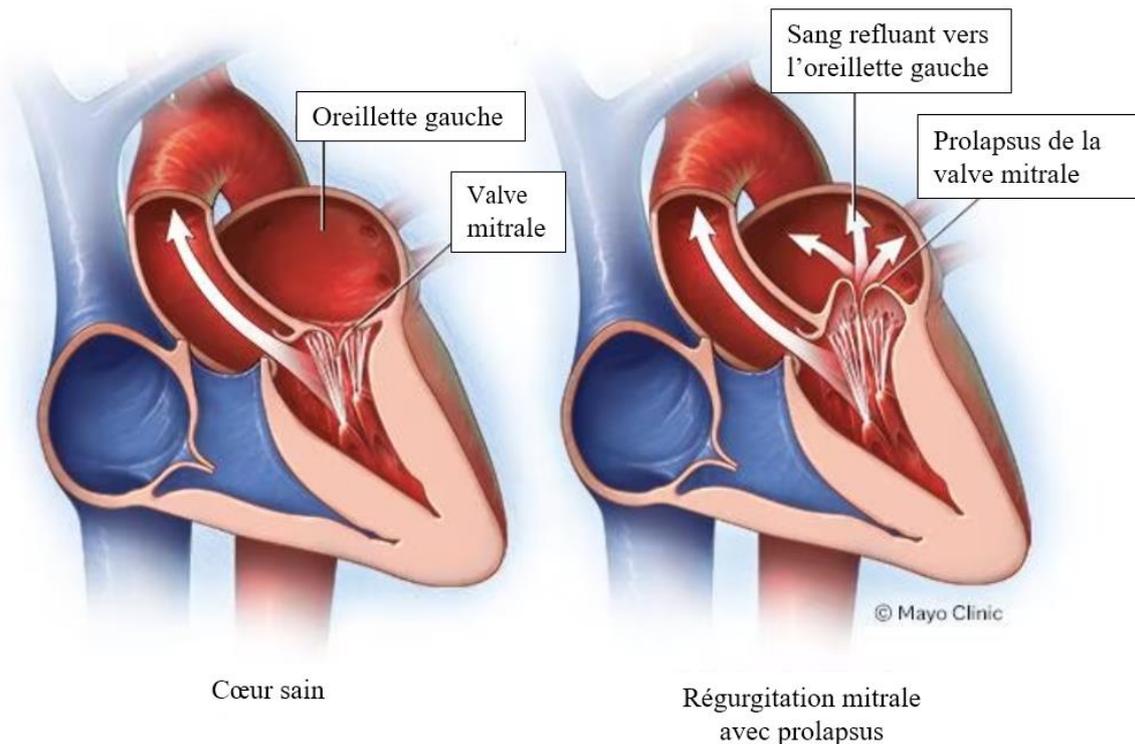


Figure 1.4 - IM avec prolapsus de la valve mitrale

Adaptée de <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/mitral-valve-prolapse/symptoms-causes/syc-20355446>

Par ailleurs, nous distinguons classiquement les IM aiguës et les IM chroniques. Les IM aiguës, plus rares, sont d'installation brutale et dues à une rupture de cordage ou de pilier ou une dilatation brutale du VG en raison d'une myocardite, résultant le plus souvent d'une infection aiguë ou d'un infarctus du myocarde. Cette IM aiguë entraîne un reflux massif de sang dans l'OG, en raison de la rapidité de développement ; il n'y a pas de remodelage adaptatif du cœur, et la fuite aboutit à un tableau d'œdème pulmonaire aigu. Elle constitue une urgence chirurgicale. L'IM chronique, couramment causée par des pathologies intrinsèques des valves ou du VG, va progressivement entraîner une surcharge en volume en regard des cavités gauches.

La régurgitation mitrale peut affecter les cavités du cœur gauche au cours du temps. En effet, le VG doit se remodeler pour pouvoir éjecter la quantité de sang nécessaire vers tout le corps et compenser pour le volume de la fuite. Le VG compense alors dans un premier temps par une hypertrophie ou un remodelage excentrique adaptatif, pouvant évoluer vers un remodelage délétère (dilatation du VG) si la fuite n'est pas prise en charge. À termes, dans les cas les plus graves, l'IM peut entraîner plusieurs processus pathologiques complexes et multifactoriels que nous décrivons brièvement ici :

- Une insuffisance cardiaque : au cours d'une IM, le VG passe de changements compensatoires induits par la surcharge en volume en utilisant le mécanisme de Frank-Starling à un processus de remodelage chronique avec dilatation de la chambre du VG qui s'accompagne d'une augmentation de la contrainte pariétale systolique ainsi que des pressions diastoliques du VG et fatalement d'une baisse de la fraction d'éjection du VG ;

- Une hypertension pulmonaire, qui correspond à une augmentation de la pression dans les artères pulmonaires irrigant les poumons. En effet, lorsque l'OG n'arrive plus à accommoder la surcharge en volume sa pression interne augmente sous l'effet de la rigidité du VG et de la perte de compliance de l'OG. Lorsque cette pression OG accrue est maintenue, elle est transmise vers les veines pulmonaires pouvant induire un œdème pulmonaire. Bien que le processus induisant l'hypertension pulmonaire soit complexe et multifactoriel, une des explications viendrait de la congestion veineuse qui peut entraîner des changements structuraux dans les artérioles distales, qui peuvent alors provoquer une élévation du gradient transpulmonaire (4) ;
- Une fibrillation atriale : la surcharge volumique induite par l'IM sur l'OG induit une dilatation de celle-ci pouvant provoquer un mouvement désorganisé de sa paroi. Cette OG dilatée perd alors sa fonction contractile (pompe), ce qui augmente le risque de stagnation du sang et de formation de caillots sanguins, cause principale de thrombose et d'accidents vasculaires cérébraux.

Il existe différents traitements de l'IM possibles. D'abord un traitement médicamenteux permettant de traiter les symptômes de l'insuffisance cardiaque et de ralentir la progression de l'IM.

Dans les cas d'IM plus sévères, des traitements chirurgicaux sont possibles par :

- plastie mitrale, qui consiste à poser un anneau prothétique ou un Mitraclip, qui est une pince placée au niveau des feuillets de la valve permettant d'améliorer la fermeture des valves et de réduire le volume régurgitant ;
- remplacement de la valve par une prothèse valvulaire mécanique ou biologique.

1.2. Etat de l'art sur la quantification de l'IM en imagerie

L'insuffisance mitrale impacte l'appareil mitral ainsi que les cavités du cœur gauche en termes d'anatomie mais également d'hémodynamique, provoquant une désorganisation des flux sanguins. On utilise donc des modalités d'imagerie permettant d'évaluer et de mesurer ces modifications à la fois anatomiques et de l'écoulement du sang dans l'OG, le VG et à travers la valve mitrale, à savoir l'échocardiographie standard et Doppler ainsi que l'IRM ciné anatomique standard « Steady State Free Precession » (SSFP) et l'IRM de vélocimétrie. Alors que les techniques d'imagerie en 2D sont aujourd'hui bien implantées en routine clinique, les avancées 3D, actuellement majoritairement limitées au cadre de la recherche, offrent des perspectives prometteuses. Pour l'échographie, nous allons nous contenter de décrire comment cette technique évalue l'IM alors que pour l'IRM, nous allons commencer par l'introduction de quelques principes physiques notamment de l'imagerie de vélocimétrie IRM, avant de décrire les méthodologies mises en place pour quantifier l'IM.

1.2.1. Quantification de l'IM par échocardiographie

1. Echocardiographie 2D

La modalité de choix pour l'évaluation non invasive de la régurgitation mitrale en clinique est aujourd'hui l'échocardiographie transthoracique (ETT), qui présente comme avantages d'être disponible, accessible et à faible coût.

Pour une évaluation précise de l'IM et de son impact sur le cœur gauche, de nombreux indices sont estimés (5,6) :

- Des indices anatomiques : la taille du VG et de l'OG, la morphologie de la valve mitrale ;
- Des indices descriptifs qualitatifs du flux : la largeur de la vena contracta où le jet présente la surface la plus étroite, la surface et la convergence du jet, ainsi que sa forme et le profil de vitesse par Doppler à ondes continues ;
- Des indices quantitatifs directement liés à la sévérité de l'IM : la surface effective de l'orifice régurgitant (EROA), le volume régurgitant (V_{Reg}) et la fraction de régurgitation (FR) ;
- Des indices indirects de l'IM : le flux dans les veines pulmonaires, le flux mitral, le ratio des intégrales temporelles sous les courbes de vitesse mitrale / vitesse aortique.

L'évaluation cardio-pulmonaire d'effort avec mesure du pic de consommation d'oxygène est également une mesure utile pour l'évaluation de l'IM, particulièrement chez les patients ayant des symptômes et un grade de sévérité discordants au repos, car elle permet d'évaluer les changements dans le volume régurgitant et dans les pressions pulmonaires pendant un pic d'exercice (7–10).

Les indices quantitatifs directement liés à la sévérité de l'IM peuvent être mesurés de trois manières (5,11) :

- 1) par échocardiographie 2D quantitative : le volume régurgitant est calculé comme la différence entre le volume d'éjection du VG, estimé comme la différence des volumes télédiastolique et télésystolique, et le volume d'éjection aortique, mesuré en Doppler. Dans le cas où le patient souffre aussi d'une régurgitation de la valve aortique, mais possède une valve pulmonaire saine, il est alors possible d'utiliser le volume mesuré au niveau de la valve pulmonaire à la place du volume d'éjection aortique (12).
- 2) par Doppler quantitatif : selon le même principe, le volume régurgitant est calculé comme la différence entre les volumes de remplissage mitral et d'éjection aortique.
- 3) par la méthode « proximal isovelocity surface area » (PISA), qui se concentre sur l'analyse de la convergence du flux à proximité de l'orifice régurgitant (13).

Cette dernière technique consiste à mesurer la zone de convergence d'un flux passant à travers un orifice (Figure 1.5). Elle repose sur le principe hémodynamique selon lequel, en amont d'un orifice, l'écoulement d'un fluide accélère et forme des hémisphères d'isovitesse, qui sont un ensemble d'hémisphères concentriques de rayon décroissant correspondant chacun à une vitesse, égale en tout point de l'hémisphère. L'échocardiographie Doppler permet de visualiser ces hémisphères d'isovitesse et, plus particulièrement, l'hémisphère correspondant à la limite de la zone de convergence du sang. Il est ensuite possible de mesurer le rayon (r_a) de cette zone de convergence du plan de l'orifice jusqu'à la surface de l'hémisphère. Cette mesure est généralement effectuée sur le plus grand hémisphère, lors de la systole ventriculaire. L'aire de l'hémisphère (A_h) est alors estimée ($A_h = 2\pi r_a^2$), puis le débit (D) au niveau de l'hémisphère est calculé comme $D = A_h * V_a$, avec V_a la vitesse au niveau de cet hémisphère, ou vitesse d'aliasing. Selon le principe de conservation de la masse, ce débit est égal au débit maximal instantané au niveau de l'orifice ($D_{orifice}$) : $D = A_h * V_a = D_{orifice}$. Enfin, sous l'hypothèse que le rayon PISA maximal se produit au moment du pic de débit de régurgitation et de vitesse maximale, l'EROA est calculée comme : $EROA = \frac{2\pi r_a^2 V_a}{PicV_{reg}}$ avec $PicV_{reg}$, le pic de vitesse du jet régurgitant, mesuré par Doppler. Finalement, le volume régurgitant est estimé à partir de l'EROA, comme le produit entre celle-ci et l'intégrale temps-vitesse à travers l'orifice (I_{tv}) : $Vol_{reg} = EROA * I_{tv}$ (11,13).

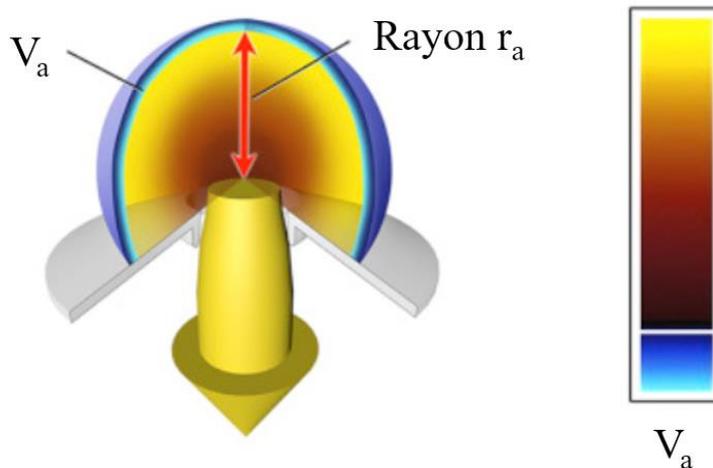


Figure 1.5 - Concept de la méthode PISA pour la mesure de la sévérité de l'IM (11)

La mesure de ces indices quantitatifs permet ensuite de déterminer le grade de sévérité de l'IM, selon les recommandations actuelles de l'American Society of Echocardiography (11) :

- Grade I : où $EROA < 0,2 \text{ cm}^2$, $V_{Reg} \leq 30 \text{ mL}$, $FR < 30\%$; considéré comme des IM modérées ;
- Grade II : où $0,2 < EROA < 0,29 \text{ cm}^2$, $30 \leq V_{Reg} \leq 44 \text{ mL}$, $30 < FR < 39\%$; considéré comme des IM moyennes ;

- Grade III : où $0,3 < \text{EROA} < 0,39 \text{ cm}^2$, $45 \leq V_{\text{Reg}} \leq 59 \text{ mL}$, $40 < \text{FR} < 49\%$; considéré comme des IM moyennes ou sévères, en fonction d'autres critères anatomiques ;
- Grade IV : où $\text{EROA} \geq 0,4 \text{ cm}^2$, $V_{\text{Reg}} \geq 60 \text{ mL}$, $\text{FR} \geq 50\%$; considéré comme des IM sévères.

Dans le cas où l'ETT n'est pas conclusive ou difficile à réaliser, il est possible d'utiliser l'échocardiographie transoesophagienne (ETO), qui possède une meilleure résolution et peut fournir des acquisitions multiplans et en 3D à proximité de la valve mitrale, ce qui facilite la mesure de la vena contracta et de la PISA (6,14). L'ETO permet également d'imager les veines pulmonaires plus précisément qu'avec l'ETT. Néanmoins, la taille du jet mesuré étant impactée par la fréquence du transducteur, la fréquence de répétition des pulses et l'intensité du signal, elle peut être surestimée sur des images acquises par ETO par rapport à l'ETT. Il faut également que le faisceau soit correctement aligné avec le flux afin d'obtenir des mesures précises, ce qui est plus difficile en ETO et peut provoquer une sous-estimation des volumes mesurés.

La méthode PISA en 2D n'est pas toujours optimale du fait de l'hypothèse non réaliste d'une symétrie hémisphérique de la distribution des vitesses à proximité de l'orifice régurgitant, sur laquelle elle est basée (15) : elle ne peut pas être utilisée dans le cas de jets régurgitants à orifices multiples ; elle mesure des indices à un instant précis, ce qui n'est pas toujours représentatif de toute la durée de la régurgitation ; enfin, elle est moins précise lorsque l'orifice régurgitant n'est pas centré ou circulaire et que le jet longe la paroi de l'OG (16). La mesure de la vena contracta peut également s'avérer complexe en vue petit-axe à partir d'images 2D potentiellement obliques par rapport au jet régurgitant en raison de l'angle entre le jet ou le cœur et la sonde échographique, ainsi que de la variation de la direction du jet au cours du temps (17,18). Ces limitations peuvent engendrer une sous-estimation ou une surestimation des indices quantitatifs permettant de stratifier les patients porteurs d'une IM.

Pourtant, une évaluation précise du degré de sévérité est essentielle car l'IM est associée à une morbi-mortalité accrue lorsqu'elle devient sévère, et une prise en charge précoce est donc préférable afin d'éviter des séquelles myocardiques fonctionnelles ou structurelles irréversibles (19). En effet, l'EROA est fortement associée au taux de mortalité toutes causes confondues et il a été montré qu'une surmortalité apparaît, par rapport à la population générale, pour une $\text{EROA} \geq 0,20 \text{ cm}^2$ et augmente progressivement au-delà de $0,40 \text{ cm}^2$ (20). De plus, une valvuloplastie fournit un meilleur pronostic qu'un remplacement valvulaire, réduisant le taux de mortalité de 70% chez les patients souffrant de régurgitation mitrale primaire sévère (21), confirmant l'importance d'un pronostic précoce. L'IM progresse généralement de manière insidieuse pendant que le cœur compense l'augmentation du volume régurgitant par un remodelage du VG et de l'OG. Ainsi, jusqu'à un tiers des patients avec une échographie rassurante présentent en réalité déjà une altération significative de leur tolérance à l'effort témoignant d'un stade avancé de la maladie (7). Une modalité d'imagerie permettant une évaluation précise du stade de l'IM est donc primordiale pour la prise en charge adaptée des patients.

2. Echocardiographie 3D

L'échocardiographie 3D semble être une bonne alternative pour pallier les limitations de l'échocardiographie 2D précédemment citées, notamment chez les patients souffrant de lésions complexes.

Contrairement aux techniques 2D qui nécessitent plusieurs vues pour examiner les différentes composantes des feuillets de la valve, l'échocardiographie 3D fournit une meilleure visualisation et une évaluation complète de la valve mitrale en une seule vue transverse depuis l'OG ou le VG (22). Elle permet ainsi d'évaluer l'anatomie de la valve, y compris sa forme en selle de cheval (Figure 1.6), et de fournir directement d'autres paramètres précis comme l'aire de l'anneau mitral, la hauteur et la planéité de la valve ainsi que le prolapsus éventuel, la taille des feuillets, la géométrie de coaptation et la localisation de la fuite (23,24).

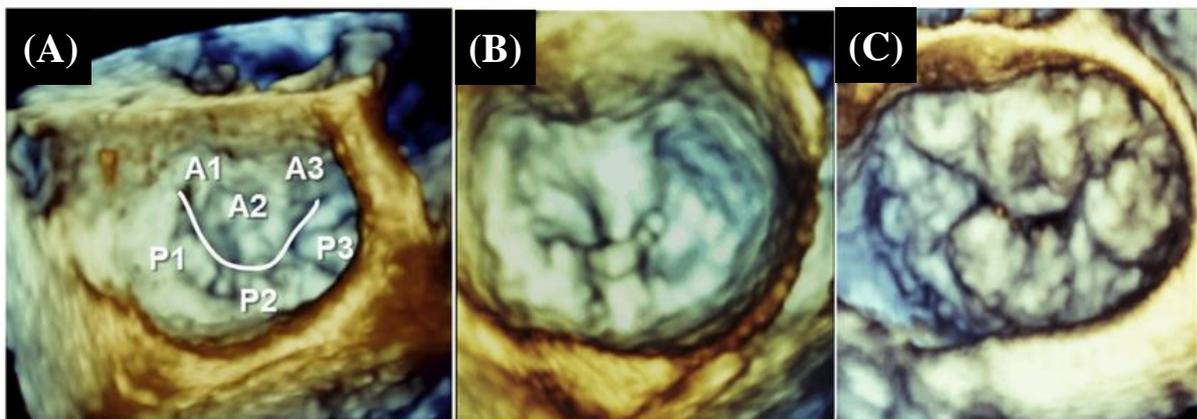


Figure 1.6 - Observations de la valve mitrale obtenues en échocardiographie 3D (11). (A) Valve saine avec délimitation des segments des feuillets postérieur et antérieur. (B) Fibroélastome papillaire. (C) Prolapsus de la valve causé par la maladie de Barlow.

De plus, il a été démontré par échocardiographie 3D que la zone de convergence, supposée hémisphérique pour le calcul de la PISA, est souvent elliptique, surtout pour les régurgitations secondaires, et la méthode PISA en 2D peut mener à une sous-estimation de l'EROA et du volume régurgitant dans ces cas (25). Grâce à l'échocardiographie 3D, il est possible directement de déterminer la PISA réelle en 3 dimensions (26,27) et de mesurer la vena contracta sur le plan perpendiculaire à la direction du jet régurgitant en s'affranchissant de toute hypothèse géométrique (18).

Toutefois, l'échocardiographie 3D a aussi des limitations. D'abord, elle est moins accessible que l'échocardiographie 2D et peu de centres ont la capacité et l'expertise requises pour l'utiliser. Elle possède également une résolution spatiale plus faible et une résolution temporelle plus limitée que l'échocardiographie 2D (24,28–30). Enfin, le post-traitement des données peut s'avérer fastidieux, ce qui ralentit le développement de son utilisation clinique systématique.

3. Limitations de l'échocardiographie

Dans certaines situations, l'échocardiographie conventionnelle présente des limitations, comme une variabilité inter-opérateur, des images de faible qualité, une mauvaise échogénicité chez

certains patients, des hypothèses géométriques non réalistes, des paramètres non concluants, ou une discordance entre l'évaluation clinique et l'évaluation par capacité d'exercice.

Elle présente aussi des limitations techniques, comme le choix de l'orientation et de la position du plan reconstruit au niveau le plus étroit de la vena contracta (31) ou la présence possible d'artefacts causés par des feuillets ou un anneau fortement calcifiés.

1.2.2. Quantification de l'IM par IRM

L'IRM peut alors être recommandée pour quantifier la régurgitation mitrale (5,32–35). Elle présente en effet des avantages permettant une quantification exhaustive, tout en étant moins dépendante de l'anatomie du patient et de la géométrie des structures cardiaques, de l'opérateur, et surtout de l'orientation du jet régurgitant ou de la présence de jets multiples lorsqu'elle est réalisée en 3D. En effet, l'échocardiographie conventionnelle est réalisée en 2D le long du faisceau de la sonde ultrasonore, alors que la direction du jet régurgitant peut changer au cours du cycle cardiaque, dans les 3 directions spatiales. L'IRM permet par ailleurs une évaluation précise des volumes ventriculaires et auriculaires et de la fonction systolique. Elle permet ainsi notamment d'évaluer les effets de l'IM sur le remodelage cardiaque, et pourrait donc améliorer son diagnostic et permettre une sélection précise des patients nécessitant une intervention chirurgicale (36). En préambule des méthodes de quantification de l'IM nous allons décliner ici quelques principes physiques de base de l'IRM et notamment de l'imagerie de vélocimétrie 2D et 3D, nécessaires à la compréhension des indices mis au point dans l'IM.

1. *Principes généraux de l'IRM*

L'IRM est une technique d'imagerie non invasive et non irradiante proposant une excellente couverture anatomique et des images bien contrastées avec de bonnes résolutions temporelle et spatiale. Elle est devenue aujourd'hui la méthode de référence pour l'évaluation des volumes cardiaques (37) et pour la caractérisation des atteintes structurelles du muscle cardiaque (38).

L'IRM repose sur le principe de la résonance magnétique nucléaire (RMN) qui permet d'observer les signaux émis par des noyaux atomiques, tels que l'hydrogène présent en grande quantité dans le corps humain constitué majoritairement d'eau.

Les noyaux d'hydrogène, dotés d'un proton, possèdent un moment magnétique propre qui est en constante rotation, ou précession, sur lui-même : ce vecteur est appelé le « spin ». Au repos, en l'absence de tout champ magnétique externe, les vecteurs de moment magnétique des protons d'un échantillon sont orientés aléatoirement, i.e. la somme résultante de l'ensemble est nulle et il n'y a ainsi pas de magnétisation. En revanche, lorsqu'ils sont soumis à un fort champ magnétique, tel que le champ constant généré par l'aimant principal de l'IRM que l'on dénotera B_0 par la suite, les spins s'orientent parallèlement ou antiparallèlement à la direction de celui-ci, avec une vitesse de précession ω proportionnelle à B_0 donnée par la fréquence angulaire de Larmor : $\omega_0 = \gamma B_0$, où γ est le rapport gyromagnétique, constante propre à chaque noyau.

En appliquant une onde radiofréquence (RF) ayant la même fréquence que la fréquence de précession de Larmor, on apporte de l'énergie au système de spins qui entrent alors en résonance et basculent hors de la direction de B_0 : c'est la phase d'excitation. Puis, lorsque l'on interrompt l'émission RF, les spins reviennent à leur état d'équilibre, i.e. dans le sens parallèle

ou antiparallèle à B_0 . En retournant à leur position d'origine ils émettent une onde RF tournante, créant ainsi un courant électrique qui va être capté par l'antenne de réception de l'IRM.

Enfin, en superposant à B_0 des gradients spatiaux (G) de champ magnétique dans les trois directions de l'espace, la phase et la fréquence des protons sont modifiées en fonction de leur position (x, y, z) : $\omega(x, y, z) = \gamma B(x, y, z)$, $B = B_0 + G$ étant l'amplitude du champ magnétique ainsi différente en chaque position de l'espace. Ceci permet de localiser le signal recueilli, en coupe et au sein de celle-ci, nécessaire à la formation des images. Ce signal est en effet recueilli dans l'espace de Fourier, auquel une transformée de Fourier inverse est appliquée pour reconstruire l'image de la coupe sélectionnée dans le domaine spatial.

2. *IRM cardiovasculaire de vélocimétrie*

a) *Imagerie du flux sanguin en deux dimensions (2D)*

Le signal de RMN est un signal complexe, possédant ainsi un module et une phase. L'IRM anatomique conventionnelle très répandue n'est basée que sur le module de ce signal ; la phase contient pourtant une information complémentaire, puisqu'elle est directement proportionnelle à la vitesse des spins en déplacement. La séquence IRM dite de contraste de phase en 2D permet ainsi notamment de visualiser et quantifier les vitesses d'un tissu ou d'un écoulement tel celui du sang, dans la direction perpendiculaire à une coupe. En effet, au repos (Figure 1.7.1) (39), les spins sont en phase qu'ils soient statiques ou en mouvement. Mais en appliquant un premier gradient spatial, dans la direction de l'écoulement (G_1 , Figure 1.7.2), ils vont subir un déphasage variant linéairement en fonction de leur appartenance à des zones statiques ou mobiles. Puis au cours de leur déplacement le long de la direction de ce gradient (Figure 1.7.3), les spins en mouvement sont soumis progressivement à un déphasage supplémentaire qui sera dépendant de leur vitesse, et différent de celui, inchangé, des spins statiques. On applique ensuite un gradient inverse de même amplitude que G_1 (G_2 , Figure 1.7.4) pour supprimer le déphasage des spins statiques et rephaser les spins en mouvement. Le degré de déphasage résiduel est ainsi proportionnel à la vitesse des protons mobiles dans la direction du gradient. Cependant, la phase étant comprise entre -180 et 180° , les phases seront « encodées » dans cet intervalle. Par conséquent, les phases excédant 180° , dans la direction positive ou négative (correspondant aux deux directions spatiales à travers le plan de coupe), présenteront un repliement et ne seront pas distinguées correctement des autres phases comprises dans l'intervalle $[-180; 180^\circ]$. Pour minimiser le repliement, on sélectionne à l'acquisition la vitesse absolue maximale pouvant être mesurée : appelée vitesse d'encodage (V_{enc}). Cette V_{enc} , définissant l'intervalle d'encodage possible des vitesses $[-V_{enc}; V_{enc}]$, doit ainsi être suffisamment élevée par rapport aux vitesses réelles que l'on souhaite imager pour empêcher tout repliement de phase. A l'inverse, le rapport vitesse sur bruit étant inversement proportionnel à la V_{enc} , celle-ci ne doit pas être trop élevée, en particulier pour favoriser l'encodage fiable des faibles vitesses. Ainsi, il est important d'avoir des connaissances physiopathologiques (vitesses hautes dans une sténose, vitesses basses dans un organe dilaté, etc.) qui permettraient de définir la V_{enc} la plus proche possible des vitesses les plus élevées attendues dans le plan d'acquisition. S'il subsiste du repliement malgré ces précautions, il peut être corrigé par des méthodes proposées dans la littérature et implémentées dans notre équipe (40,41).

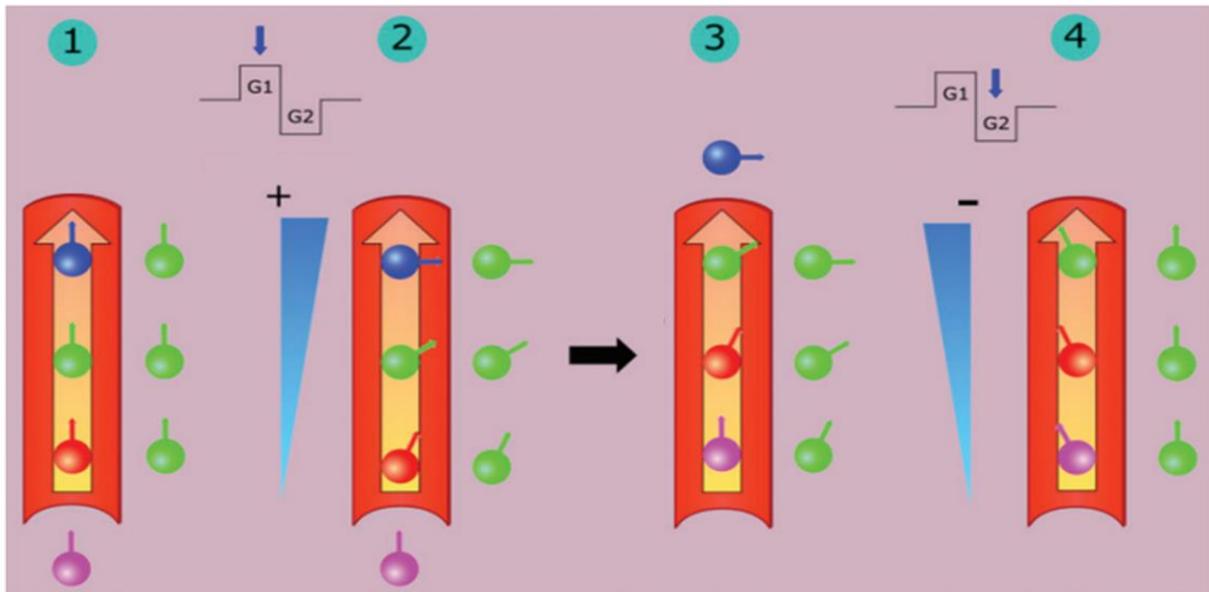


Figure 1.7 - Principe de l'IRM de vélocimétrie (39)

1 - Représentation des protons dans un vaisseau sanguin (protons en mouvement, colorés, à gauche) et dans un tissu statique (en vert, à droite) ; les spins sont tous en phase. 2 - Application du premier gradient spatial (G1) : les spins soumis à un champ magnétique présentent un déphasage différent en fonction de leur position, mais similaire entre les protons statiques et les protons en mouvement. 3 - Déphasage supplémentaire créé par le déplacement des protons en mouvement le long du gradient. 4 - Application d'un deuxième gradient inverse (G2) de même amplitude que G1 pour supprimer le déphasage des spins statiques et rephaser les spins en mouvement possédant la même vitesse.

En pratique, dans le cadre de l'IRM cardiovasculaire, il est pertinent d'offrir une imagerie dynamique des organes d'intérêt tels que le cœur ou les vaisseaux qui sont soumis à un mouvement pulsatile. Toutefois, l'IRM, qui nécessite de collecter une quantité significative de données pour pouvoir former des images de qualité suffisante, n'est pas une modalité en temps réel. Ainsi, l'acquisition dure de quelques secondes à quelques minutes et les images reconstruites seront donc collectées sur plusieurs cycles cardiaques consécutifs, en synchronisation avec le signal de l'électrocardiogramme (ECG) afin d'imager les mouvements du cœur de manière optimale, tout en évitant les artefacts de flou qu'ils provoquent. Enfin, soulignons que pour pallier le mouvement lié à la respiration, la séquence de contraste de phase 2D est réalisée sous apnée (~15-30 secondes). Nous obtenons finalement une série d'images de module et de vitesse à travers un plan, couvrant tout le cycle cardiaque de la systole jusqu'à la diastole. Une limitation de la séquence de contraste de phase 2D est que le calcul de la vitesse est limité à sa composante perpendiculaire à une unique coupe fixe, prescrite à l'acquisition lors de l'examen d'IRM. Elle présente cependant l'avantage d'être rapide à acquérir et assez précise dans les parties tubulaires des vaisseaux, présentant des flux sanguins laminaires et peu complexes.

b) Imagerie de flux 3D + t (flux 4D)

La séquence d'IRM de flux 4D (3D + temps) repose sur le même principe que la séquence de contraste de phase à travers un plan 2D : il s'agit d'une extension à un volume d'acquisition en 3D (imagé en plusieurs coupes 2D contiguës), avec un encodage des vitesses non plus

seulement dans l'unique direction perpendiculaire à une coupe mais dans les 3 directions de l'espace, à savoir également dans les 2 autres directions complémentaires au sein du plan de coupe (42).

Finalement, lorsque les images sont reconstruites, on obtient un volume correspondant aux images anatomiques (images de module) ainsi que trois volumes correspondants aux images de vitesses selon chacune des 3 directions spatiales (images de phase, Figure 1.8).

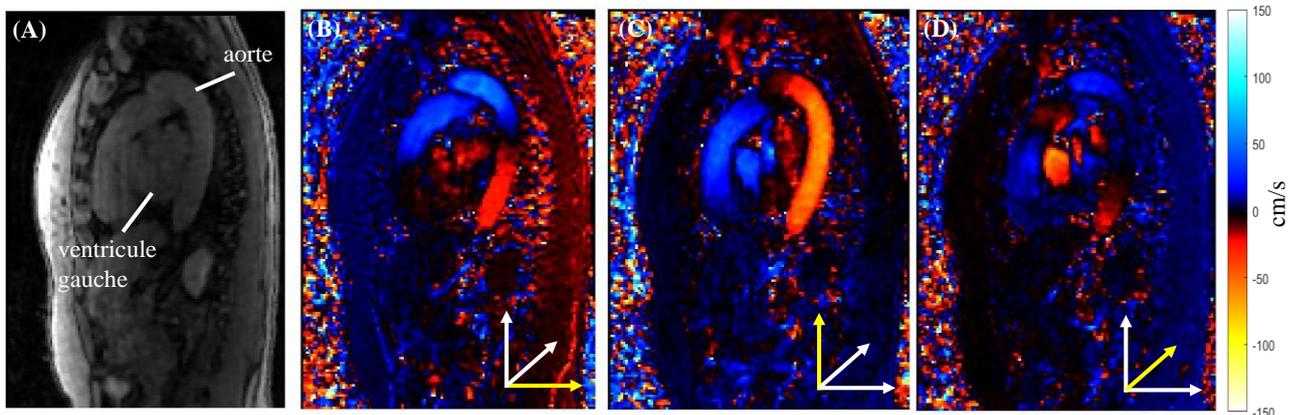
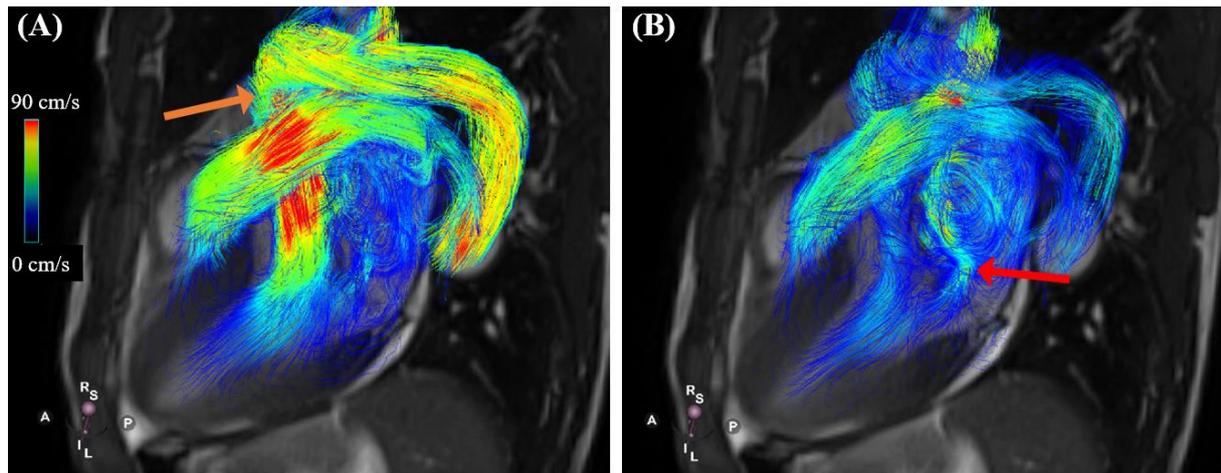


Figure 1.8 - Exemple d'images acquises dans une vue sagittale en phase systolique par la séquence d'IRM de flux 4D.

(A) Image anatomique de module. (B), (C) et (D) Images de vitesses selon chacune des 3 directions de l'espace (la direction d'encodage de la vitesse est représentée par la flèche jaune : B et C- au sein et D- à travers le plan de coupe).

Ces données d'une grande richesse permettent par la suite de reconstruire une visualisation en 3D et au cours du cycle cardiaque de l'écoulement du sang dans les cavités cardiaques et les vaisseaux (Figure 1.9), ainsi que de mesurer des indices quantitatifs de l'hémodynamique, tels que la vitesse, le débit ou des paramètres plus avancés tels que les gradients de pression (43). Il est important de souligner que ces calculs peuvent être effectués en post-traitement, notamment au sein de coupes d'analyse 2D prescrites indépendamment de l'acquisition rétrospectivement en tout point du volume, c'est-à-dire à n'importe quelle position et dans n'importe quelle orientation, pouvant par ailleurs varier au cours du temps.



*Figure 1.9 - Visualisation des flux sanguins à partir d'images de flux 4D.
 (A) Flux observés en début de systole. Le flux aortique est indiqué par la flèche orange. (B) Flux observés au milieu de la systole. Le flux régurgitant dans l'OG est indiqué par la flèche rouge.*

Notons cependant que contrairement au contraste de phase 2D suffisamment court, dû à son aspect multidimensionnel (volume 3D + au cours du temps + encodage de la vitesse dans les 3 directions), la séquence de flux 4D nécessite des temps d'examen plus élevés empêchant une acquisition sous apnée. Ainsi pour prendre en compte le mouvement respiratoire, l'acquisition est synchronisée à la respiration du patient au moyen d'un navigateur suivant le mouvement du diaphragme. Cette longue durée d'examen de la séquence de flux 4D (de l'ordre de 10 minutes) représente sa limitation majeure. Elle génère également un volume important de données, constituées de plusieurs milliers d'images (module anatomique + vitesses dans les trois directions : $V_x + V_y + V_z$ x environ 60 coupes x environ 20 phases temporelles ~ 4800 images) pour chaque patient. Leur analyse peut donc s'avérer fastidieuse, complexe et longue, c'est pourquoi il est utile de développer des méthodes permettant de traiter ces images de manière plus rapide et plus reproductible. De plus, avant toute mesure, il est nécessaire d'appliquer aux images une correction des courants de Foucault, qui sont des courants électriques créés par des variations de champ magnétique causant des décalages de phase et faisant apparaître une vitesse non nulle dans les tissus statiques. Il faut aussi corriger les éventuels repliements de phase, causés par la présence de vitesses situées en-dehors de l'intervalle $[-V_{enc}; +V_{enc}]$ (44).

Enfin, l'IRM de flux 4D est aujourd'hui majoritairement utilisée pour étudier l'écoulement du flux sanguin dans les grosses artères, dont la géométrie tubulaire, la déformation et la fonction de conduit demeurent relativement simples. Dans notre contexte, il faudra donc adapter les analyses à l'anatomie, au mouvement et à l'hémodynamique plus complexes du cœur gauche. On notera que la vitesse d'encodage est encore plus problématique en flux 4D et dans une structure complexe telle que le cœur gauche, comparés au 2D et à l'imagerie des artères. En effet il est difficile d'anticiper sa valeur pour une bonne mesure des trois vitesses projetées qui sont non seulement variables selon la position dans le cœur mais également selon la phase du cycle cardiaque. Des séquences offrant la possibilité de saisir de multiples vitesses d'encodage à l'acquisition sont en cours de développement et d'évaluation (45,46), afin de permettre une imagerie sans repliement tout en maximisant le signal sur bruit dans les diverses localisations

géométriques et tout au long du cycle cardiaque. Dans cette thèse une séquence avec une unique vitesse d'encodage est utilisée engendrant des images parfois bruitées, notamment dans les structures dilatées et à basses vitesses.

3. Quantification conventionnelle de l'IM

En plus de l'évaluation des volumes cardiaques et de l'atteinte du myocarde au travers des séquences de rehaussement tardif et de cartographies T1/T2, l'IRM permet d'estimer l'anatomie et les mouvements des feuillets de la valve grâce à la séquence ciné SSFP, qui fournit une bonne observation de la morphologie et de la fonction de la valve. Un autre avantage de l'IRM est sa capacité à caractériser le myocarde. Elle peut donc donner des informations sur la présence de fibrose focale (rehaussement tardif) ou diffuse (cartographie T1) ainsi que d'œdème (cartographie T2) dans le myocarde. Enfin, l'IRM peut être utilisée pour caractériser l'IM qualitativement, en fournissant des images sur lesquelles le jet régurgitant est visible, et quantitativement, grâce aux séquences de vélocimétrie décrites ci-dessus (47).

La quantification de l'IM en IRM 2D est basée principalement sur l'utilisation de deux séquences : ciné SSFP et contraste de phase. Elles permettent de calculer le volume régurgitant grâce aux méthodes dites « indirectes » ou « directes » (Tableau 1). Plusieurs approches « indirectes » ont été suggérées :

- 1) Similairement à l'échocardiographie, le volume régurgitant peut être estimé comme la différence entre le volume d'éjection du VG (VES_{VG}), calculé conventionnellement grâce aux images anatomiques SSFP en coupes petit-axe, et le volume d'éjection aortique (Ao), mesuré sur les images de contraste de phase (34,47,48) au niveau de la jonction sino-tubulaire, selon les recommandations du consensus actuel (33). Cette approche est la plus courante, mais le volume régurgitant peut également être déterminé en soustrayant le débit pulmonaire au volume d'éjection du VG, mais seulement en l'absence de shunts intracardiaques (12).
- 2) Une autre approche consiste à calculer le volume régurgitant comme la différence entre le volume d'éjection du VG et le volume d'éjection du ventricule droit (VD, VES_{VD}), tous les deux mesurés à partir d'images ciné SSFP petit-axe.
- 3) Le volume régurgitant peut également être estimé comme la différence entre le volume de remplissage mitral (Mi) et le volume d'éjection aortique, mesurés à partir d'images de contraste de phase (11,12,47), acquises au niveau de la valve mitrale et de l'aorte, respectivement. Mais encore une fois, cette technique ne peut être utilisée en présence d'autres lésions valvulaires ou de shunts et est moins reproductible (49).

La méthode « directe » consiste quant à elle à tracer une région d'intérêt délimitant le jet fuyant directement sur les images de contraste de phase 2D acquises dans le plan de la valve, à chaque instant du cycle cardiaque puis à intégrer la courbe de débit ainsi obtenue au cours du temps. Cependant cette méthode peut s'avérer complexe à cause du mouvement de l'anneau mitral au

moment de la systole et du changement potentiel de l'orientation du jet, par rapport au plan d'imagerie qui lui reste fixe (11).

Tableau 1 - Méthodes de quantification du volume régurgitant par IRM 2D.

Méthodes de quantification de V_{Reg}	Directes	Indirectes
SSFP		$VES_{VG} - VES_{VD}$
SSFP + contraste de phase		$VES_{VG} - A_o$
Contraste de phase	Intégrale du flux à travers l'orifice fuyant	Mi - A _o

Cependant, ces méthodes en IRM reposent sur l'utilisation d'images en 2D, qui fournissent des informations uniquement à la position du plan d'imagerie statique prescrit par l'opérateur, sans visualiser le jet régurgitant dans son intégralité et sans mesurer les vitesses réelles de ce jet. En effet, seule la composante de vitesse perpendiculaire au plan prescrit est mesurée. De plus, ces méthodes de quantification reposent sur deux types distincts d'acquisition et de segmentation, qui peuvent introduire un biais, notamment la séquence de vélocimétrie 2D (33,50,51).

4. Quantification en IRM de flux 4D

La séquence de flux 4D, qui permet une visualisation 3D+t des flux sanguins dans toutes les cavités cardiaques et les gros vaisseaux en une seule acquisition, peut sembler prometteuse pour la quantification de l'IM. Cette technique permet de recalculer un plan à n'importe quelle position du volume acquis au cours du cycle cardiaque, pouvant par ailleurs varier dans le temps, et d'y mesurer différents indices. En effet, un avantage de l'IRM de flux 4D, par rapport au contraste de phase 2D, est la quantification de l'écoulement sanguin à travers une coupe non plus fixe mais mobile au cours du temps, suivant le déplacement et l'orientation de la structure anatomique comme la valve, ou le flux. Diverses méthodes basées sur cette séquence ont été précédemment proposées dans la littérature pour la quantification de l'IM (52,53).

De même que pour le 2D, certaines de ces approches sont dites « indirectes », à savoir la différence entre le volume de remplissage du VG à travers la valve mitrale et le volume d'éjection aortique, tous deux recalculés à partir d'une seule acquisition de flux 4D. Il s'agit de la méthode la plus utilisée pour la quantification de l'IM par IRM de flux 4D (53) et la plupart des études concluent qu'elle possède une bonne reproductibilité (49,54,55). Il a été rapporté dans une étude réalisée sur 35 patients (49) que cette méthode combinée au suivi de la valve au cours du cycle cardiaque, présentait de meilleures reproductibilités intra- et inter-observateurs pour la quantification du volume régurgitant, que les méthodes indirectes conventionnelles en IRM SSFP ou que la méthode de quantification directe du jet en flux 4D, pour les IM primaires et chez les patients ayant eu un remplacement de la valve mitrale, mais pas dans les IM secondaires. En effet, chez ces derniers patients, la méthode directe à partir des images de flux 4D était la plus reproductible (49). A noter que ces résultats ont été obtenus sur des petits effectifs (10 à 13 patients par groupe).

Également, comme pour le 2D, l'IM peut être évaluée en IRM de flux 4D par la méthode directe, mais avec un suivi de la valve (51,56,57). Elle consiste à quantifier le flux régurgitant à travers un plan 2D suivant le mouvement de l'anneau mitral au cours du temps, a posteriori lors de l'analyse des images, manuellement ou automatiquement. Si cette méthode permet d'obtenir des mesures de flux antérogrades précises à travers les 4 valves cardiaques, comme les flux de remplissage transmitral ou d'éjection aortique par exemple, elle n'est pas complètement fiable pour les régurgitations. En effet, le ou les jets fuyants ne suivent pas toujours systématiquement le plan anatomique de l'anneau valvulaire et leur suivi pourrait être amélioré en se basant sur des critères fonctionnels, tels que l'orientation locale de la vitesse du jet fuyant (57).

La deuxième méthode directe dite de suivi du flux consiste justement à reconstruire un plan perpendiculaire à la direction du jet en tout temps du cycle cardiaque. Dans le cas de l'IM, ce plan est positionné à 1 ou 2 cm de la valve, dans l'oreillette gauche, afin d'éviter les turbulences créées par le jet au niveau de l'orifice de la fuite (49,58,59). Une étude réalisée sur 30 patients a montré que ce suivi du flux permet une quantification de la régurgitation mitrale plus reproductible, fiable et précise en termes de concordance avec la méthode indirecte de référence que le suivi valvulaire. L'efficacité de cette méthode semblait encore plus prononcée dans les IM les plus sévères (11 IM sévères selon les critères échographiques) en particulier lorsqu'elles présentaient un jet excentrique (58).

L'IRM de flux 4D peut aussi être utilisée pour estimer de nouveaux paramètres hémodynamiques révélant une modification physiologique ou pathologique. Parmi ces paramètres on citera : la contrainte de cisaillement (60), les gradients pression (61–64), la vitesse de l'onde de pouls (65–67), l'énergie cinétique turbulente (68–70), l'excentricité du flux (71) et la présence de vortex (72,73). Beaucoup de ces développements ont été réalisés dans l'aorte thoracique dont on notera une géométrie plus simple que celle de l'OG.

Toutefois, les images de flux 4D offrent un contraste et une résolution spatiale limités par rapport aux autres séquences 2D, ce qui peut rendre l'étape de segmentation difficile et fastidieuse. De plus, elle nécessite un temps d'acquisition long et possède une résolution temporelle faible, pouvant rater certains phénomènes/écoulements rapides. Enfin, il est possible de s'aider des images ciné SSFP pour se positionner dans les volumes de flux 4D, mais il est alors nécessaire de recalibrer les deux jeux de données acquis séparément et au cours de conditions respiratoires différentes (respiration libre vs. apnée). Un tel recalage permettrait de prendre en compte les éventuels mouvements du cœur ou du patient ainsi que les différences en résolutions spatiale et temporelle.

5. Limitations de l'IRM

L'IRM présente des inconvénients, comme sa faible disponibilité et, dans certains cas, une variabilité dans la précision de la mesure du volume régurgitant. Tout d'abord, cette variabilité peut provenir de la quantification des volumes du VG en raison d'erreurs dans la sélection de la coupe la plus basale et dans la délimitation de l'endocarde avec une distinction erronée des muscles papillaires. Ensuite, la mesure du flux aortique/transmitral/fuyant (48) en contraste de phase 2D peut être erronée si la coupe est mal positionnée par rapport au jet à mesurer (74).

Tandis que le 4D permet de se positionner a posteriori à n'importe quelle position anatomique, il demeure limité en résolutions spatiale et temporelle, et il est produit par une acquisition longue moyennant ainsi un grand nombre de cycles cardiaques.

En outre, la présence d'autres maladies valvulaires, ou de dispositifs médicaux implantés, peut impacter la qualité des images et par conséquent la précision des mesures quantitatives. Enfin, certaines pathologies, comme la fibrillation atriale ou la tachycardie ventriculaire peuvent entraver l'acquisition des images qui sont collectées au cours de cycles cardiaques consécutifs en utilisant la synchronisation à l'ECG.

Ces limitations peuvent amener à des niveaux de concordance variables entre l'échocardiographie et l'IRM pour la quantification de l'IM (75–77).

1.2.3. Comparaison des méthodes d'évaluation de l'IM

1. *Echocardiographie 2D et 3D*

Diverses études ont démontré que l'échocardiographie 2D sous-estime le volume régurgitant par rapport à l'échocardiographie 3D, et que cette différence est accentuée en présence de jets excentriques ou lorsque l'orifice est asymétrique (27,28,78,79). Dans leur étude, Choi et al. (79) ont démontré sur 211 patients que la méthode PISA 2D sous-estimait le volume régurgitant par rapport à la PISA 3D. Ainsi, 33% des IM non sévères selon le 2D, étaient identifiées comme étant sévères en 3D. Cela souligne les difficultés que rencontre l'échocardiographie 2D pour la quantification des IM sévères (79).

Enfin, plusieurs études ont démontré la supériorité de l'échocardiographie 3D comparée au 2D pour l'imagerie interventionnelle de l'IM (22,80).

2. *Echocardiographie et IRM*

Les études comparant la capacité de l'ETT et de l'IRM à évaluer l'IM en 2D présentent des niveaux de concordance variés (75–79,81,82). La présence de jets télésystoliques, excentrés ou d'orifices multiples, ou non circulaires rend la quantification de l'IM difficile et engendre des variations dans la mesure du volume régurgitant. Ainsi, il est possible d'obtenir un volume régurgitant sous- (28,78,79,81) ou sur- (54,77) évalué en échocardiographie 2D ou en IRM, en fonction des études. Plusieurs études ont rapporté une corrélation modeste à bonne ($r = 0,40$ à $0,92$) entre les deux techniques pour les patients souffrant d'IM modérée et que cette corrélation était abaissée pour les IM les plus sévères (75,82). Dans leur étude sur 103 patients souffrant d'IM chronique, Uretsky et al. ont montré que le remodelage du VG à la suite d'une chirurgie valvulaire concordait avec la sévérité de l'IM déterminée par IRM 2D, mais pas avec celle estimée par échocardiographie (75). Cela pourrait suggérer que l'IRM aurait une meilleure valeur pronostique. Penicka et al. ont également trouvé sur 258 patients suivis en moyenne sur 5 ans que le volume régurgitant mesuré en IRM serait un meilleur prédicteur de la mortalité et d'indication à une chirurgie de la valve mitrale, que celui mesuré en échocardiographie (77). Cependant, sans référence « gold standard » il est difficile de conclure sur la meilleure technique, bien que la majorité des études concluent que l'IRM possède une reproductibilité plus élevée que l'échocardiographie (76,77,81,83).

Concernant l'échocardiographie 3D, il a été démontré qu'elle possède une meilleure concordance avec l'IRM 2D pour la quantification du volume régurgitant que l'échocardiographie 2D, particulièrement pour les jets excentriques, multiples ou survenant en télésystole (78,79,84). De plus, le volume régurgitant en intégrant sur toute la systole est plus comparable à l'IRM que lorsqu'il est mesuré à une seule phase, au pic systolique (27,84).

Enfin, il existe peu d'études comparant la quantification de l'IM par ETO et IRM 2D (27,77,78). Celles-ci ont rapporté un accord modeste entre l'IRM et l'ETO, qui augmentait fortement lorsque l'ETO 3D est utilisée par rapport au 2D (78). En cas de jets multiples ou excentriques, il a été démontré que l'ETO sous-estimait le volume régurgitant par rapport à l'IRM 2D (77,78). Afin d'évaluer l'intérêt de la séquence de flux 4D dans la quantification du volume régurgitant dans l'IM, Marsan et al. ont montré que la méthode directe avec suivi de l'anneau mitral à partir des images de flux 4D corrélait fortement avec l'échocardiographie 3D alors qu'il existait une sous-estimation en utilisant l'échocardiographie 2D, en particulier en considérant une forme circulaire de la vena contracta plutôt qu'elliptique (28). Au contraire, Spampinato et al. ont trouvé, sur 54 patients avec un prolapsus de la valve mitrale, que la méthode PISA en 2D surestimait systématiquement le volume régurgitant, comparé aux méthodes directes et indirectes par IRM de flux 4D (54).

De plus, grâce à la séquence de flux 4D il est aussi possible de calculer la PISA « réelle » en utilisant les gradients de vitesse en 3D. Cela peut fournir des informations sur la géométrie, et des valeurs de volume régurgitant plus précises car la PISA est alors calculée directement sans faire d'hypothèses géométriques (85). Cette méthode était fortement corrélée avec la méthode PISA conventionnelle en ETT 2D.

Enfin, en utilisant les mêmes seuils que l'échocardiographie 2D pour déterminer les grades de sévérité de l'IM, Ribeyrolles et al. ont montré que l'IRM sous-estimait la sévérité de l'IM et ont suggéré de nouveaux seuils spécifiques à l'IRM de flux 4D (83).

3. IRM 2D et de flux 4D

De nombreuses études ont précédemment démontré que la séquence de flux 4D permettait une quantification des volumes/débits comparable à la séquence conventionnelle de contraste de phase 2D à la fois chez des volontaires sains et des patients porteurs de pathologie (86–88), et qu'elle possède une bonne reproductibilité inter-opérateurs et inter-scans (89,90).

Il existe plusieurs études ayant utilisé le flux 4D pour la quantification de l'IM (52,53). La plupart des études ont démontré une meilleure corrélation entre les mesures de volume régurgitant à partir des images de flux 4D et de flux 2D par méthode indirecte, que par la méthode directe (49,54,55).

La méthode directe à partir d'images de flux 4D présentait une concordance plus ou moins bonne avec les mesures directes ou indirectes par IRM 2D selon les études. Par exemple, Fidock et al. ont trouvé que le 4D surestimait le volume régurgitant (49) alors que Spampinato et al. ont montré qu'il le sous-estimait (54). Cela pourrait s'expliquer par la position et l'orientation du plan utilisé pour calculer le volume régurgitant dans ces études : dans la première (49), le

suivi du jet régurgitant était utilisé alors que la deuxième (54) employait un suivi du plan de l'anneau mitral, positionné à 1 ou 2 cm dans l'OG.

Pour ces deux méthodes, les images ciné SSFP 2- et 4-cavités sont utilisées pour placer manuellement le plan de mesure : soit correspondant à l'anneau mitral (49,51,58), soit perpendiculaire au jet régurgitant au cours du cycle cardiaque (54,83).

En outre, des petites variations dans l'orientation du plan peuvent aboutir à des erreurs de mesure accumulées au cours du temps dans la quantification du volume de la fuite, notamment si le flux d'éjection est potentiellement présent dans le plan recalculé. Spampinato et al. ont également comparé les méthodes indirecte et directe, toutes les deux mesurées à partir d'images de flux 4D, et ont trouvé que la méthode indirecte était fortement reproductible et concordait le mieux avec la méthode de référence en IRM 2D (54).

Enfin, dans leur article, Blanken et al. ont proposé des méthodes semi-automatiques de placement du plan de mesure au cours du temps (58). Pour le suivi de valve, la position de l'anneau mitral est automatiquement estimée à partir d'une initialisation à une seule phase du cycle cardiaque. Pour le suivi du jet, après avoir sélectionné celui-ci sur une image superposant la vitesse projetée à la morphologie ciné en long axe, le plan est automatiquement calculé perpendiculairement au jet à toutes les phases du cycle cardiaque. Ils ont ainsi rapporté que la méthode de suivi du jet régurgitant en flux 4D était mieux corrélée avec la méthode indirecte en IRM 2D combinant SSFP et flux aortique, que la méthode avec un suivi de la valve, particulièrement pour les IM les plus sévères. Ces résultats peuvent s'expliquer par la position du plan utilisée pour le suivi de flux, qui se trouve 1 à 2 cm à l'intérieur de l'OG, et non pas dans le plan de l'anneau mitral. En effet, cela permet d'éviter une perte de signal due à des flux incohérents au niveau de la valve, ou à des effets de déplacement du flux pouvant causer des erreurs de mesure des vitesses à l'orifice (58). L'IRM de flux 4D présente aussi des inconvénients techniques, fournissant des images bruitées et pouvant mener à l'exclusion de patients des études. Par exemple, dans une cohorte de 44 enfants souffrant de maladies cardiaques congénitales et de régurgitations valvulaires, Jacobs et al. ont dû exclure 6 patients à cause d'aliasing excessif sur les images de flux 4D, de bruits causés par les mouvements du patient au cours de la séquence, plus longue que la séquence de contraste de phase 2D, et de mauvaise visualisation des jets régurgitants (91). Spampinato et al. ont également exclu 8 patients de leur étude à cause de la faible résolution spatiale de l'IRM de flux 4D, causant une visualisation difficile du jet et un faible contraste entre celui-ci et le reste du sang présent dans l'OG (54).

La variabilité des résultats décrits dans la littérature en fonction de la méthode utilisée (Tableau 2) et de la position du plan souligne l'utilité de développer des méthodes de mesure précises et reproductibles, ainsi que le développement d'autres indices mesurables à partir des images de flux 4D, pour quantifier plus précisément la régurgitation mitrale et son retentissement sur la morphologie du cœur gauche ainsi que sur les flux internes à celui-ci.

Tableau 2 - Articles comparant les modalités d'imagerie pour la quantification de l'IM in vivo chez l'homme. La liste peut ne pas être exhaustive.

$V_{Reg4DsuiVValve}$ est mesuré avec la méthode directe en IRM de flux 4D avec un suivi de la valve ; $V_{Reg4DsuiVJet}$ est mesuré avec la méthode directe en IRM de flux 4D avec un suivi du ou des jets ; V_{Reg} est le volume régurgitant ; VES_{VG} , VES_{VD} sont les volumes d'éjection systolique du ventricule gauche, droit, respectivement, mesurés par IRM SSFP en coupe petit-axe 2D ; AO_{2D} : volume d'éjection systolique dans l'aorte mesuré par IRM de flux 2D ; Mi_{4D} , AO_{4D} sont les volumes à travers les valves mitrale, aortique, respectivement, mesurés par IRM de flux 4D ; FR : fraction de régurgitation ; VG : ventricule gauche ; $V_{RegStandard} = VES_{VG} - AO_{2D}$; $V_{RegVGVD} = VES_{VG} - VES_{VD}$; $V_{Reg4DMiAo} = Mi_{4D} - AO_{4D}$

Référence	Population	Modalités	Résultats principaux
Brugger et al. (27)	IM primaires (n = 45) IM secondaires (n = 15) IM moyennes (n = 25) IM modérées (n = 29) IM sévères (n = 6)	<ul style="list-style-type: none"> • ETT et ETO 2D (PISA) • ETT et ETO 3D (PISA) • IRM SSFP et de flux 2D ($V_{RegStandard}$) 	<ul style="list-style-type: none"> • Meilleure visibilité de la PISA en ETO qu'en ETT ; • Malgré une sous-estimation, PISA intégrée sur la systole en ETO 3D présentait la meilleure concordance avec l'IRM et capacité à détecter les IM sévères que les autres approches ETO ; • PISA ETO 3D intégrée > PISA ETO 3D au pic et PISA ETO 2D ; • PISA ETT 2D au pic similaire à l'IRM
Marsan et al. (28)	IM secondaires (n=64)	<ul style="list-style-type: none"> • ETT 2D (vena contracta) • ETT 3D (planimétrie) • IRM de flux 4D (méthode directe avec suivi de la valve) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sous-estimation de l'EROA en ETT 2D par rapport au 3D ; • Accord du V_{Reg} entre l'ETT 3D et l'IRM de flux 4D ; • Sous-estimation du V_{Reg} en ETT 2D (avec hypothèse de vena contracta circulaire) par rapport à l'IRM de flux 4D
Fidock et al. (49)	IM primaires (n=12) IM secondaires (n=10) Remplacements valvulaires (n=13)	<ul style="list-style-type: none"> • IRM SSFP et de flux 2D ($V_{RegStandard}$) • IRM de flux 4D (méthodes indirecte et directe avec suivi du jet) 	<ul style="list-style-type: none"> • Accord entre $V_{RegStandard}$ (avec un plan fixe) et $V_{RegVGVD}$ pour les IM secondaires et les remplacements valvulaires, mais pas pour les IM primaires ; • De même, accord entre $V_{Reg4DsuiVJet}$ et $V_{Reg4DMiAo}$; • Meilleure reproductibilité intra- et inter-opérateurs des méthodes par IRM de flux 4D

Westenberg et al. (51)	Cardiomyopathies ischémiques avec IM et/ou régurgitation tricuspide (n=20) Individus sains (n=10)	<ul style="list-style-type: none"> IRM SSFP et de flux 2D (VReg_{Standard}) IRM de flux 4D (méthode directe avec suivi de la valve) 	<ul style="list-style-type: none"> Mesure plus précise du volume à travers les valves mitrale et tricuspide par le flux 4D, comparé au flux d'éjection aortique ; Surestimation du volume à travers les valves par la séquence de contraste de phase 2D ; <i>In vitro</i>, les flux des 2 méthodes sont comparables lorsque le plan utilisé reste fixe et qu'il n'y a pas de mouvements à travers le plan.
Spampinato et al. (54)	Prolapsus de la valve mitrale (n = 54) Contrôles sains (n = 6) IM modérées et modérées à moyennes (n = 12) IM moyennes à sévères (n = 12) IM sévères (n = 30)	<ul style="list-style-type: none"> ETT 2D (PISA) IRM SSFP et de flux 2D (VReg_{Standard}) IRM de flux 4D (Mi_{4D} – VES_{VG} indirecte et planimétrie directe) 	<ul style="list-style-type: none"> Mesure directe de V_{Reg} en IRM de flux 4D faisable sur 46 patients et plus longue que mesure 4D indirecte ; Corrélations modérées à fortes entre toutes les méthodes, mais V_{Reg} écho > IRM ; V_{Reg} indirect > direct en flux 4D ; biais non-significatif seulement entre VReg_{Standard} et 4D indirect ; reproductibilité intra- et inter-opérateurs bonne à excellente pour toutes les méthodes et meilleures en IRM 2D et 4D indirectes
Feneis et al. (55)	IM seule (n=10) IM et insuffisance tricuspide (n=5) Insuffisance tricuspide seule (n=6)	<ul style="list-style-type: none"> IRM SSFP et de flux 2D (VReg_{Standard} et méthode directe) IRM de flux 4D (méthode directe avec suivi du jet) 	<ul style="list-style-type: none"> Très bon accord entre V_{Reg} obtenu avec les méthodes 2D et 4D, directes ou indirectes ; Reproductibilité intra- et inter-opérateurs bonne à excellente, en particulier pour la méthode directe en flux 4D
Blanken et al. (58)	IM primaires (n = 11) IM secondaires (n = 19) IM modérées (n = 10) IM moyennes (n = 9) IM sévères (n = 11)	<ul style="list-style-type: none"> ETT 2D, IRM SSFP et de flux 2D (VReg_{Standard}) IRM de flux 4D (méthode directe avec suivi de la valve et suivi du jet régurgitant) 	<ul style="list-style-type: none"> Supériorité de VReg_{4DsuiVJet} sur VReg_{4DsuiVValve} en termes de comparaison à VReg_{Standard} (en IRM 2D) ; Reproductibilité inter-opérateurs et cohérence inter-valves, en particulier pour les IM sévères ; Discordance des grades de sévérité avec l'échocardiographie pour toutes les méthodes

Calkoen et al. (59)	Communications septales auriculoventriculaires corrigées (n = 32)	<ul style="list-style-type: none"> • ETT 2D • IRM SSFP • IRM de flux 4D (méthode directe avec suivi du jet régurgitant) 	<ul style="list-style-type: none"> • Accord modéré entre $V_{Reg}^{4D_{suivJet}}$ et $V_{Reg}^{Standard}$; • Excellente corrélation entre $V_{Reg}^{4D_{suivValve}}$ et le flux aortique, utilisé pour validation interne, même en présence de jets complexes
Uretsky et al. (75)	IM primaires (n = 49) IM secondaires (n = 54) IM modérées (n = 14) IM moyennes (n = 31) IM sévères (n = 58)	<ul style="list-style-type: none"> • ETT 2D et ETO 2D si nécessaire (n=38) (PISA) • IRM SSFP et de flux 2D ($V_{Reg}^{Standard}$) 	<ul style="list-style-type: none"> • Modeste corrélation entre l'échocardiographie et l'IRM pour l'estimation de la sévérité de l'IM et de V_{Reg} ; • Forte corrélation entre le remodelage du VG après chirurgie et la sévérité de l'IM par IRM, contrairement à l'écho
Lopez-Mattei et al. (76)	IM primaires (n = 35) IM secondaires (n = 35)	<ul style="list-style-type: none"> • ETT 2D (V_{Reg} = volume d'éjection mitral – volume d'éjection du VG par Doppler) • IRM SSFP et de flux 2D ($V_{Reg}^{Standard}$) 	<ul style="list-style-type: none"> • Modeste corrélation entre l'échocardiographie et l'IRM pour la quantification de la sévérité de l'IM, de V_{Reg} et de FR ; • Plus haute prévalence d'IM fonctionnelle chez les patients présentant une divergence écho /IRM ; • Reproductibilité inter-opérateurs meilleure pour l'IRM que l'écho
Penicka et al. (77)	IM primaires (n = 258) IM moyennes (n = 158) IM sévères (n = 100)	<ul style="list-style-type: none"> • V_{Reg} estimé comme la moyenne de ETO 2D (PISA) et ETT 2D (V_{Reg} = volume d'éjection mitral – volume aortique par Doppler) • IRM SSFP et de flux 2D ($V_{Reg}^{Standard}$) 	<ul style="list-style-type: none"> • Corrélation significative entre V_{Reg} mais écho > IRM ; • Accord sur le degré de sévérité dans 76% des cas ; • Désaccord majoritairement pour les jets multiples ou télésystoliques ; • Accord modéré en cas de jets excentriques et très bon accord pour les jets uniques, centraux et holosystoliques ; • V_{Reg} en IRM meilleur prédicteur de mortalité et de sa combinaison avec l'indication à une chirurgie de la valve mitrale ; • Reproductibilité intra- et inter-opérateurs pour le grade de sévérité meilleure en IRM qu'en écho

Shanks et al. (78)	<p>IM primaires (n = 14) IM secondaires (n = 16) IM grade I (modérées) (n = 6) IM grade II (modérées à moyennes) (n = 7) IM grade III (moyennes à sévères) (n = 6) IM grade IV (sévères) (n = 11)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ETO 2D (PISA) • ETO 3D (planimétrie) • IRM SSFP et de flux 2D (VReg_{Standard}) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sous-estimation de l'EROA en ETO 2D par rapport au 3D, et du V_{Reg} en ETO 2D par rapport à l'ETO 3D et à l'IRM en particulier pour les jets excentriques ; • Discordance des grades de sévérité entre l'ETO 2D et les autres modalités ; bonne reproductibilité intra- et inter-opérateurs de l'EROA en ETO 3D
Choi et al. (79)	<p>IM primaires (n = 111) IM secondaires (n = 100) IM grade I (modérées) (n = 28) IM grade II (modérées à moyennes) (n = 62) IM grade III (moyennes à sévères) (n = 73) IM grade IV (sévères) (n = 48)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ETT 2D (PISA) • ETT 3D (PISA 3D) • IRM SSFP et de flux 2D (VReg_{Standard}) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sous-estimation du V_{Reg} en ETT 2D par rapport à l'ETT 3D (sauf pour les IM primaires et les jets centraux) et à l'IRM en particulier pour les IM sévères, les jets excentriques et les orifices asymétriques ; • Accord entre l'ETT 3D et l'IRM ; • Discordance des grades de sévérité entre l'ETT 2D et 3D ; • Bonne reproductibilité intra- et inter-opérateurs de l'ETT 2D et 3D
Cawley et al. (81)	<p>IM (n = 26)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ETT 2D (V_{Reg} = volume de remplissage mitral - volume d'éjection VG par écho standard, et PISA) • IRM SSFP et de flux 2D (VReg_{Standard}) 	<ul style="list-style-type: none"> • Corrélation modérée de V_{Reg} entre l'IRM et l'écho due à une sous-estimation systématique des volumes VG en ETT ; • Reproductibilité intra-opérateur meilleure pour l'IRM que l'écho ; • Reproductibilité inter-opérateurs comparable
Kizilbash et al. (82)	<p>22 patients référés pour IM : Prolapsus de la valve mitrale (n=9), cardiomyopathies dilatées (n=5),</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ETT 2D (V_{Reg} = volume de remplissage mitral – volume d'éjection du 	<ul style="list-style-type: none"> • Bonne corrélation entre les méthodes ; • Plus de dispersion pour les IM sévères et les V_{Reg} élevés

	cardiomyopathies ischémiques (n=4), IM non-significatives (n = 4)	VG par écho standard	<ul style="list-style-type: none"> IRM SSFP et de flux 2D (VRegStandard)
	IM modérées (n = 6) IM moyennes (n = 7) IM sévères (n = 5)		
Ribeyrolles et al. (83)	IM primaires chroniques (n = 66) IM modérées (n = 7) IM moyennes (n = 9) IM sévères (n = 17)	<ul style="list-style-type: none"> ETT 2D (PISA) IRM de flux 4D (méthode directe avec suivi du jet) 	<ul style="list-style-type: none"> Reproductibilité inter-opérateurs d'évaluation du grade de sévérité bonne pour l'écho et excellente pour l'IRM ; Concordance modérée entre les grades définis par les 2 techniques avec sous-estimation de l'IRM ; Proposition de nouveaux seuils spécifiques à l'IRM sur une cohorte initiale, qui fournissent sur une cohorte de validation un bon accord avec l'ETT
Thavendiranathan et al. (84)	IM secondaires (n = 30) Grades définis par IRM 2D : IM modérées – moyennes (n = 17) IM moyennes-sévères (n = 13)	<ul style="list-style-type: none"> ETT 3D (VReg = volume de remplissage mitral – volume d'éjection du VG par Doppler, et PISA) IRM SSFP et de flux 2D (VRegStandard) 	<ul style="list-style-type: none"> Bon accord entre écho 3D et IRM pour l'EROA ; Bonnes corrélations obtenues pour VReg, mais VReg mesuré par PISA en écho 3D au pic systolique > IRM alors que VReg intégré sur toute la systole et volume mitral-aortique en écho 3D étaient comparables à l'IRM ; Bon accord de l'écho 3D avec l'IRM pour différencier IM modérées à sévères vs. moins sévères ; Bonne reproductibilité intra-, inter-opérateurs et test-retest
Gorodisky et al. (85)	IM primaires (n = 27) IM modérées (n = 10) IM moyennes (n = 7) IM sévères (n = 10)	<ul style="list-style-type: none"> ETT 2D (PISA) IRM SSFP et de flux 2D (VRegStandard) IRM de flux 4D (méthode directe similaire à PISA) 	<ul style="list-style-type: none"> Hautes corrélations entre VReg obtenu par PISA, en IRM de flux 4D et ETT, VRegStandard et VRegVGVD en IRM ; VRegVGVD < PISA IRM < PISA écho ; L'enveloppe PISA observée par flux 4D était similaire à une héli-ellipsoïde plus qu'à un hémisphère.

Blanken et al. (92)	IM (n=8) Individus sains (n=12)	<ul style="list-style-type: none"> IRM de flux 4D : séquence « echo-planar imaging » (EPI) et « Prospective undersampling in multiple dimensions » (PROUD) IRM SSFP et de flux 2D (VReg_{Standard}) 	<ul style="list-style-type: none"> Les volumes de remplissage, éjection VG et régurgitation présentent un accord supérieur entre les méthodes par flux 4D que lorsque celles-ci sont comparées au flux 2D. Surestimation du volume de remplissage par IRM 2D comparé au 4D
Spampinato et al. (93)	Prolapsus de la valve mitrale (n=54) IM modérées à moyennes (n = 12) IM moyennes à sévères (n = 12) IM sévères (n = 30)	<ul style="list-style-type: none"> ETT 2D (PISA) ETT 3D (PISA) IRM SSFP et de flux 2D (VReg_{Standard}) 	<ul style="list-style-type: none"> Bonne corrélation entre V_{Reg} estimé par la PISA 3D, 2D et par IRM ; Surestimation du V_{Reg} par les méthodes PISA ; Excellente reproductibilité intra- et inter-observateurs pour les deux méthodes PISA, mais légèrement meilleure pour la PISA en 3D

1.3. Résumé de l'état des lieux & objectifs de la thèse

La table ci-dessus montre le rôle prometteur que peut jouer l'IRM dans la quantification de la fuite dans les IM, mais souligne également la disparité des méthodes proposées en termes de techniques implémentées (suivi de jet ou de valve, plan fixe, méthode directe, méthode similaire à PISA, méthodes indirectes) mais également en termes de concordance avec l'échographie (intervalle des corrélations très large entre l'IRM et l'échographie). On soulignera aussi que très peu d'études évaluent les indices proposés en IRM par rapport à la capacité d'effort, avec mesure du pic de consommation d'oxygène (VO₂) qui a été associé au pronostic des patients avec une IM dans de nombreuses études (7,9,94). De manière indéniable, la majorité des études présentent l'IRM comme une technique reproductible et répétable entre examens distincts, résultats à prendre avec précaution tant l'IRM dans l'IM est présentement pratiquée seulement sur de petits groupes avec de possibles biais de sélection. Aussi, les avantages de l'IRM énumérés ci-dessus sont à mitiger avec le fait que ces études exploratoires n'ont été pratiquées que dans des centres fortement spécialisés en IRM et non pas en routine, induisant ainsi un possible biais supplémentaire en faveur de l'IRM.

Le projet global dans lequel s'inscrit cette thèse vise à : 1) évaluer la pertinence de l'IRM dans le cadre spécifique de la quantification de l'IM en termes de flux régurgitant et du retentissement de l'IM sur la fonction et les flux du cœur gauche. En effet, la quantification de l'IM est au centre de l'inclusion de nos patients qui sont référés à l'IRM par les échographistes pour cause de jets complexes. 2) estimer la valeur additive des paramètres IRM de caractérisation tissulaire tels que les cartographies T1 et le T2 dans le phénotypage de patients avec une IM, en particulier évaluer si ces paramètres sont associés au pronostic via leur association avec la capacité d'exercice du patient. 3) évaluer les paramètres de déformation (« strain ») au niveau du ventricule et de l'oreillette chez les patients IM en comparaison à un groupe contrôle. 4) bénéficier des contours réalisés pour la mesure du strain pour: a) proposer des indices de géométrie du cœur gauche et étudier leur lien avec le volume régurgitant et/ou la capacité d'effort des patients, b) quantifier les caractéristiques du flux dans l'oreillette gauche pour évaluer le retentissement de l'IM sur l'OG. Tandis que ma thèse s'est focalisée sur les points 1 et 4 - a et b, le stage de master 2 (M2) de Thomas Wallet au LIB s'est focalisé sur les points 2 et 3. Plus spécifiquement pour le point 1, l'objectif était de réaliser une quantification exhaustive de la régurgitation en calculant d'abord les marqueurs connus décrits précédemment, puis des indices quantitatifs de la fuite mitrale plus poussés en IRM, tels que : la surface et le volume de la fuite, la distribution des vitesses, l'orientation des jets principal et fuyant. Le point 4 se focalise sur l'évaluation du retentissement de l'IM sur la morphologie du cœur gauche notamment au niveau de l'anneau (inclinaison de celui-ci), mais également la quantification des modifications des écoulements dans ces cavités au travers d'une cartographie des gradients de pression à travers la valve, ou l'amplitude, l'excentricité et la persistance temporelle des vortex créés par le jet fuyant et les flux de remplissage.

Chapitre 2 . Matériels et méthodes

2.1. Population

Nous disposons de données d'IRM et d'échocardiographie transthoracique acquises dans le cadre d'un protocole mis en place dans le soin au sein de l'Institut de Cardiologie de l'hôpital la Pitié-Salpêtrière (échocardiographie : Pr Nadjib Hammoudi & Dr Thomas Wallet ; IRM : Pr Alban Redheuil). Quarante patients (âge moyen : 53 ± 15 ans, 16 femmes et 24 hommes, indice de masse corporelle : $24,2 \pm 3,6$ kg/m²) avec une IM primaire asymptomatique à divers grades de sévérité ont été inclus à l'échographie puis référés à l'IRM dans un délai moyen de 28 ± 31 jours. Les critères d'exclusion étaient les suivants : présence de symptômes, régurgitation aortique significative, indication chirurgicale de classe I (symptômes, fraction d'éjection $\leq 60\%$ ou diamètre systolique ventriculaire gauche ≥ 40 mm d'après les mesures échocardiographiques), chirurgie antérieure, coronaropathie connue, cardiopathie congénitale. Etaient également exclus tous les patients présentant une incapacité à réaliser un effort physique ou réalisation d'un effort sous-maximal défini par un quotient respiratoire < 1 , qui est le rapport entre la production de dioxyde de carbone (VCO₂) et la consommation d'oxygène (VO₂). En effet en plus des explorations en imagerie, les patients ont pu bénéficier d'une évaluation cardio-pulmonaire d'effort clinique sur cyclo-ergomètre selon un protocole standardisé, en utilisant une rampe de charge croissante, au cours de laquelle les échanges respiratoires ont été mesurés, notamment le pic de consommation d'oxygène (pic VO₂).

D'après les recommandations actuelles (32), l'indication chirurgicale est formelle pour les patients symptomatiques, c'est-à-dire présentant une dyspnée significative dans leurs activités. Cependant, pour les patients asymptomatiques, l'indication chirurgicale est plus controversée. Elle est aujourd'hui basée sur une l'évaluation de plusieurs paramètres qui ont démontré leur intérêt pronostique en post-opératoire (95,96): l'évaluation échocardiographique du diamètre du VG et/ou de la fraction d'éjection du VG, du volume de l'OG et des pressions pulmonaires (11,32). Cependant, ces paramètres peuvent sous-estimer la sévérité de l'atteinte cardiaque et amener à une prise en charge tardive des patients, qui souffrent alors d'altérations irréversibles de la fonction cardiaque (19). Au cours de l'IM chronique, la dyspnée ressentie est souvent minimisée par les patients qui réduisent progressivement leur activité physique, rendant difficile le diagnostic de ces patients qui apparaissent alors comme asymptomatiques. Le test cardiopulmonaire d'effort permet d'observer l'intolérance à l'effort de ces patients et donc de dépister les « faux asymptomatiques ». Ce diagnostic précoce est primordial car il a été montré que jusqu'à 25% des patients souffrant d'IM primaire asymptomatique, sans altération fonctionnelle en échographie, avaient déjà une altération de leur capacité d'effort, témoignant d'un stade avancé de leur maladie (7). De plus, cette capacité d'effort est liée au pronostic de ces malades, notamment à la survenue de décès et d'insuffisance cardiaque à moyen/long terme (9,97,98).

2.2. IRM : acquisitions

Le protocole ayant été intercalé dans le cadre du soin, certaines explorations (exercice) ou certaines séquences couteuses en temps (flux 4D) n'ont pas pu être réalisées. Ainsi de manière systématique, les effectifs sur lesquels les mesures quantitatives mises en place dans cette thèse ont été réalisées sont fournis dans la partie résultats.

Nous disposons également les données IRM de 37 volontaires sains (51 ± 12 ans, 17 femmes, indice de masse corporelle : $24,6 \pm 3,7$ kg/m²), acquises sur une IRM 1,5 Tesla (Siemens Healthineers, Erlangen, Allemagne) à la Pitié-Salpêtrière, sur lesquelles nous avons réalisé l'analyse des images ciné SSFP détaillée par la suite. Cependant ces patients n'ont pas tous d'images de flux 4D et les données présentes avaient été réalisées à l'aide d'une ancienne séquence prototype de Siemens, et le VG n'était pas systématiquement inclus dans le volume acquis. C'est pourquoi pour les analyses ciblant à quantifier le flux dans les cavités du cœur gauche, nous avons utilisé les données de 15 autres volontaires sains (âge moyen : 51 ± 18 ans, 8 femmes et 7 hommes, indice de masse corporelle : $23,3 \pm 3,2$ kg/m²) acquises sur une IRM 3 Tesla (Mr750w GEM, GE Healthcare, Milwaukee, WI, États-Unis) à l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP).

On notera que dans les paragraphes suivants, un petit résumé de la littérature est mis en préambule de nos méthodes pour les applications très spécifiques, à savoir l'orientation du jet régurgitant, la distribution des vitesses, la vorticité et les gradients de pression intra-auriculaires dans l'IM.

2.2. IRM : acquisitions

Tous les patients ont ainsi eu un examen d'IRM cardiaque complet avec synchronisation à l'ECG, dans l'unité d'Imagerie Cardiovasculaire et Thoracique de l'Institut de Cardiologie à la Pitié-Salpêtrière, sur une IRM à 1,5 Tesla (Magnetom Aera, Siemens). L'examen d'IRM comprenait (Figure 2.1) :

- Des images anatomiques conventionnelles ciné acquises avec une séquence SSFP sous apnées successives du patient en orientations petit-axe, couvrant le VG, de la base jusqu'à l'apex, et grand-axe en vues 2- et 4- cavités.
- Des images de contraste de phase 2D, acquises sous apnée du patient dans un plan petit-axe au niveau des extrémités des feuillets de la valve mitrale ouverte, perpendiculaire au flux de remplissage du VG et au mouvement de l'anneau lors de la diastole (n = 39), ainsi que dans la section tubulaire de l'aorte ascendante en sortie du VG (n = 26).
- Une séquence de flux 4D, lorsque la durée de l'examen le permettait (n = 23). Cette séquence, plus longue, a été réalisée en respiration libre avec une synchronisation au mouvement du diaphragme par écho-navigateur, dans un volume couvrant le cœur en orientation sagittale.

2.2. IRM : acquisitions

- Des séquences de rehaussement tardif en coupes petit-axe couvrant tout le VG ainsi que les cartographies T1/T2 acquises sur trois plans petit-axe (base, mid et apex). Ces séquences n'étant pas utilisées dans les analyses déclinées ci-dessous, leurs paramètres d'acquisition ne seront pas inclus dans la table suivante.

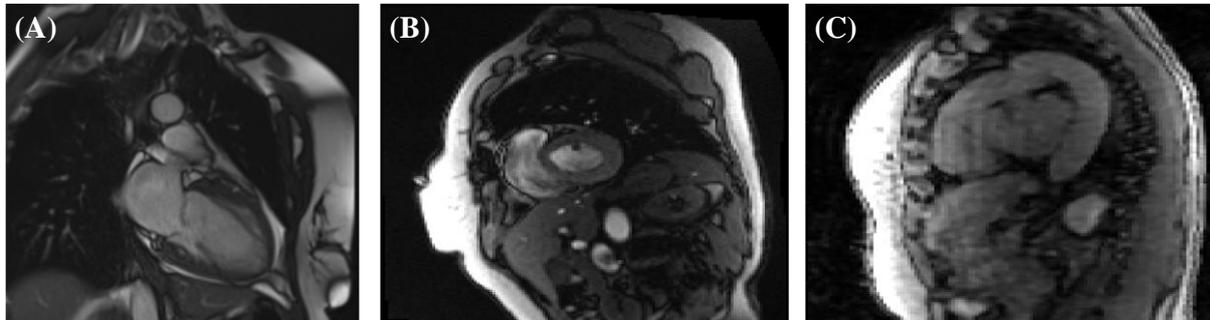


Figure 2.1 - Exemples d'images acquises au cours des examens IRM : (A) Ciné SSFP en 2 cavités, (B) Contraste de phase 2D au niveau de la valve mitrale - image de module, (C) Flux 4D - image de module.

Les paramètres d'acquisition de ces séquences sont fournis dans le Tableau 3.

Tableau 3 - Paramètres d'acquisition des séquences IRM utilisées. Les paramètres sont fournis sous forme de valeur médiane [minimale – maximale].

	Ciné SSFP	Contraste de phase 2D	Flux 4D
n	40	39 (anneau mitral) 26 (aorte)	23
Temps d'écho (TE, ms)	1,2 [0,9 - 1,4]	3,3 [2,5 - 4,3]	2,2
Temps de répétition (TR, ms)	2,9 [2,1 - 3,1]	5,5 [4,6 – 6,5]	4,6 [4,4 – 7,1]
Angle de bascule (°)	[50 - 62]	20	[7 – 15]
Résolution spatiale (isotrope, mm)	1,44 [1,21 - 3,23]	2,08 [1,82 - 2,60]	2,10 [1,98 - 2,50]
Epaisseur de coupe (mm)	[6 – 7]	6	2
Nombre de phases par cycle cardiaque	25	60	20
Résolution temporelle (ms)	37 [24 – 54]	16 [10 – 21]	37 [35 – 57]
Vitesse d'encodage (Venc, cm/s)	-	20 [20 - 40] (myocarde) 150 [150 - 350] (flux transmitral) 150 [150 - 150] (flux aortique)	[150 – 350] uniquement flux pas de vitesses myocardiques

2.3. IRM : analyses de la volumétrie et de la déformation myocardique

Les caractéristiques de la séquence de flux 4D utilisée pour les individus sains provenant de l'HEGP sont : TE = 1,7 ms, TR = 4,3 à 4,4 ms, angle de bascule = 15°, Venc = 250 cm/s, résolution spatiale = 1x1,48 mm, épaisseur de coupe = 2,38 mm, résolution temporelle = 34,4 à 35,2ms et reconstruite en 20 ou 50 phases par cycle cardiaque (la reconstruction en 20 phases est celle communément établie chez tous les constructeurs, tandis que la reconstruction en 50 phases fait appel à une technologie GE basée sur le partage de vues dans l'espace de Fourier avant conversion dans l'espace image). Pour tous ces sujets, l'âge, la masse, la taille, ainsi que les paramètres de la fonction diastolique mesurés en échocardiographie, en IRM 2D et en IRM 4D ont été collectés.

2.3. IRM : analyses de la volumétrie et de la déformation myocardique

Les contours du VG (endocarde et épicarde) et du ventricule droit (endocarde) ont été tracés sur la pile d'images ciné petit-axe à l'aide du logiciel commercial QMass (Medis Medical Imaging, Leiden, Pays-Bas) sur les 2 phases de télésystole et télédiastole. Ceci a permis la mesure des volumes ventriculaires de référence ainsi que de la masse du VG. Ce même logiciel a permis de tracer les contours de l'OG, également en télésystole et en télédiastole sur les coupes ciné 2- et 4-cavités afin de mesurer le volume de l'OG grâce à la méthode bi-plan (99). Ces mesures sont ensuite indexées à la surface corporelle. Enfin, les volumes d'éjection systolique du ventricule gauche (VES_{VG}) et du ventricule droit (VES_{VD}) ont été estimés comme les différences entre le volume télédiastolique (VTD) et le volume télésystolique (VTS) du VG et du VD, respectivement. Enfin, les fractions d'éjection du VG, du VD et de l'OG ont également été calculées, comme $(VTD - VTS) / VTD$.

Puis, les données ont toutes été anonymisées dans le service avant leur transfert pour analyses complémentaires au LIB.

Les contours des cavités cardiaques au cours du temps pour toutes les phases avaient été définis avec notre logiciel CardioTrack (LIB, Sorbonne Université) (100,101) sur les images ciné SSFP 2- et 4-cavités par le cardiologue Thomas Wallet, lors de son stage de M2 au LIB. Cette méthode a largement été validée sur des individus sains, des patients ainsi que des modèles animaux. Il s'agit d'une technique de suivi de texture. En effet, à la suite d'une initialisation manuelle des contours endocardiques (OG, VG) et épocardiques (VG) sur une seule phase du cycle cardiaque, qui correspond à la phase de dilatation maximale de la cavité en question, les contours des phases temporelles adjacentes sont estimés automatiquement, de proche en proche, par suivi de texture. Brièvement, une région d'intérêt est tout d'abord définie autour de chaque point du contour initial. Puis, une carte de corrélation croisée entre cette région et son voisinage sur la phase temporelle adjacente est calculée (selon la résolution temporelle l'algorithme peut réaliser son suivi toutes les deux images afin d'assurer un mouvement suffisant de la paroi). Cette carte de corrélation croisée est ensuite pondérée par une carte prenant en compte les propriétés de l'image, notamment en termes d'intensité, ainsi qu'une seconde carte de contraintes de distance basées sur des *a priori* physiologiques de la fonction contractile du cœur.

2.3. IRM : analyses de la volumétrie et de la déformation myocardique

La carte pondérée, une fois calculée pour tous les pixels situés dans la zone de recherche permet de définir la position du point de contour dans la phase temporelle adjacente. Ce processus est répété dans les directions temporelle et anti-temporelle, de phase en phase du début à la fin du cycle cardiaque (Figure 2.2). Une pondération par une fonction Gamma permet d'atténuer les erreurs pouvant être commises par l'algorithme de suivi, à mesure que celui-ci s'éloigne de la phase d'initialisation (Figure 2.2 C). Le suivi de texture est de plus en plus répandu pour l'évaluation de la fonction de l'OG et du VG en IRM, de manière similaire au « speckle tracking » en échocardiographie, dans diverses pathologies et notamment dans l'IM (102,103). La méthode spécifique (CardioTrack) utilisée ici a été validée vis-à-vis de l'histologie chez des patients ayant eu une atriotomie (104) et sa répétabilité sur deux examens d'IRM successifs a été évaluée avec de bonnes performances (100).

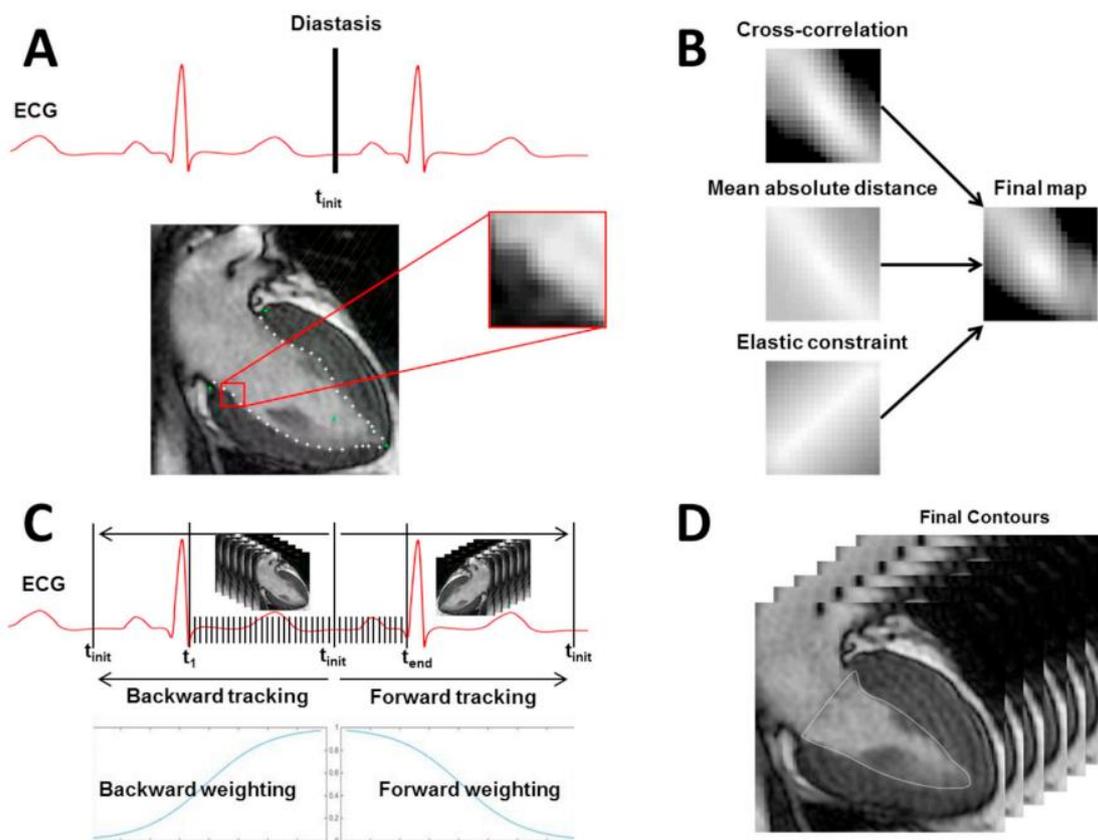


Figure 2.2 - Illustration des étapes de l'algorithme de suivi de texture. Figure de synthèse méthodologique tirée de la référence (101).

Dans notre étude, cette méthodologie nous a fourni les contours du VG et de l'OG au cours du temps dans les vues petit- (VG) et grand-axe (VG et OG), ainsi que des repères anatomiques placés manuellement par l'utilisateur, tels que l'apex du VG et le toit de l'OG à l'instant correspondant à leur dilatation maximale. En outre, les courbes temporelles de la déformation (ou « strain ») cardiaque dans différentes directions spatiales ont été calculées : pour le VG, nous avons calculé le strain circonférentiel et radial à partir des coupes petit-axe, et le strain longitudinal à partir des coupes grand-axe, et nous en avons extrait leurs pics systoliques ; pour l'OG nous avons calculé le strain longitudinal en grand axe, en combinant les incidences 2- et

2.4. Calcul des indices quantitatifs conventionnels de l'IM à partir des méthodes de référence

4-cavités, et nous en avons extrait les pics de réservoir et de contraction atriale et calculé le conduit atrial qui n'est autre que la différence entre les pics réservoir et contraction. J'ai contribué à analyser des données de patients avec CardioTrack afin d'estimer la reproductibilité des indices qui en découlent.

2.4. Calcul des indices quantitatifs conventionnels de l'IM à partir des méthodes de référence

2.4.1. Echocardiographie

Comme mentionné précédemment, nos patients ont tous eu un examen d'échocardiographie, au repos au cours duquel plusieurs paramètres ont été mesurés, tels que : les pics de vitesse maximale des ondes E et A du flux transmitral, ainsi que de l'onde E' du déplacement longitudinal de l'anneau mitral, qui survient en début de diastole lors du remplissage rapide du VG, la surface effective de l'orifice régurgitant ainsi que le volume régurgitant, grâce à la méthode PISA. Les patients ont également eu une évaluation cardio-pulmonaire d'effort physique au cours de laquelle le pic de consommation d'oxygène (pic VO_2) a été mesuré puis indexé au poids.

2.4.2. IRM de contraste de phase 2D

Nous avons analysé les images de contraste de phase 2D acquises à la valve mitrale avec le logiciel développé au sein de l'équipe permettant de calculer les indices de la fonction diastolique du VG (105) : le pic de vitesse maximale des ondes E, A et E' ainsi que le volume de remplissage.

Le volume d'éjection cardiaque a également été estimé à partir des images de contraste de phase 2D au niveau de l'aorte ascendante, grâce à une méthode de détection semi-automatique de la paroi aortique au cours du cycle cardiaque basée sur les contours actifs, qui avait été développée dans notre équipe et largement validée (Logiciel Art-Fun, Sorbonne Université) (106).

2.5. Méthodes implémentées dans la thèse

2.5.1. Quantification des flux

1. Préparation et segmentation des données d'IRM de flux 4D

Tout d'abord, comme préconisé dans les consensus (107), la correction des courants de Foucault et des éventuels repliements de phase a été appliquée aux images d'IRM de flux 4D, en utilisant un logiciel précédemment développé au sein de l'équipe (Kevin Bouaou, doctorant LIB 2016-2020) (41).

2.5. Méthodes implémentées dans la thèse

Compte tenu de la qualité des images de flux 4D et de la difficulté à les segmenter, nous avons choisi de recalibrer les images de ciné SSFP segmentées comme évoqué ci-dessus avec CardioTrack, dans le volume de flux 4D. Cette approche nous a permis de nous positionner dans le volume de flux 4D et d'y délimiter les cavités d'intérêt avant de calculer les différents indices (Figure 2.3). Cette partie sera dédiée au processus mis en place pour réaliser cette analyse combinée du ciné et du flux 4D. Un avantage de cette méthode est que nous avons pu tirer parti de données déjà existantes, sans acquisitions ni analyses supplémentaires qui en outre sont rapides et réalisées systématiquement en routine clinique.

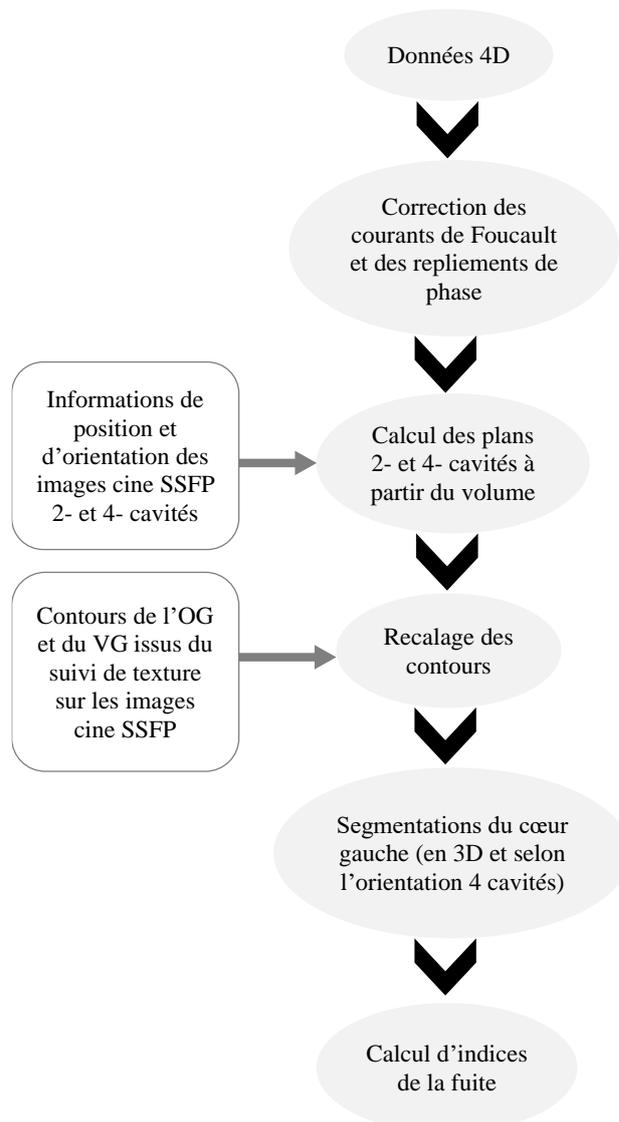


Figure 2.3 - Résumé des analyses appliquées aux images d'IRM de flux 4D menant à la segmentation du cœur gauche puis, à terme, au calcul des indices hémodynamiques de la régurgitation mitrale et de son retentissement sur le cœur gauche.

2.5. Méthodes implémentées dans la thèse

a) Interface mise au point

Pour faciliter la visualisation et la navigation au sein du volume, nous avons développé une interface permettant de charger et lire des données d'IRM de flux 4D. Nous avons dans un premier temps prévu de réutiliser une interface précédemment développée en Matlab dans l'équipe (108) pour quantifier la fonction diastolique en IRM de flux 4D ; cependant cette interface s'est avérée non optimale car la taille des données provoquait des limitations de mémoire (environ 1000 images par type d'image, module ou vitesse selon chacune des 3 directions spatiales, avec une couverture spatiale sur tout le volume cardiaque et temporelle sur l'intégralité du cycle cardiaque). Nous avons donc finalement décidé de développer l'interface en Python, qui est plus adapté pour le traitement de données volumineuses.

Pour ce faire, nous nous sommes basés sur une interface précédemment développée lors du stage de Jonas Leite, aujourd'hui doctorant dans l'équipe, permettant la visualisation d'images de tomodensitométrie (CT) cardiaques 3D+t et leur reformatage dans les 3 orientations orthogonales conventionnelles : axiale, sagittale et coronale. En adaptant l'interface aux images de flux 4D, nous obtenons un logiciel permettant de se déplacer dans le volume en translation et en rotation afin de placer et visualiser des coupes 2D en toute position et orientation, ainsi qu'à chaque instant du cycle cardiaque (Figure 2.4).

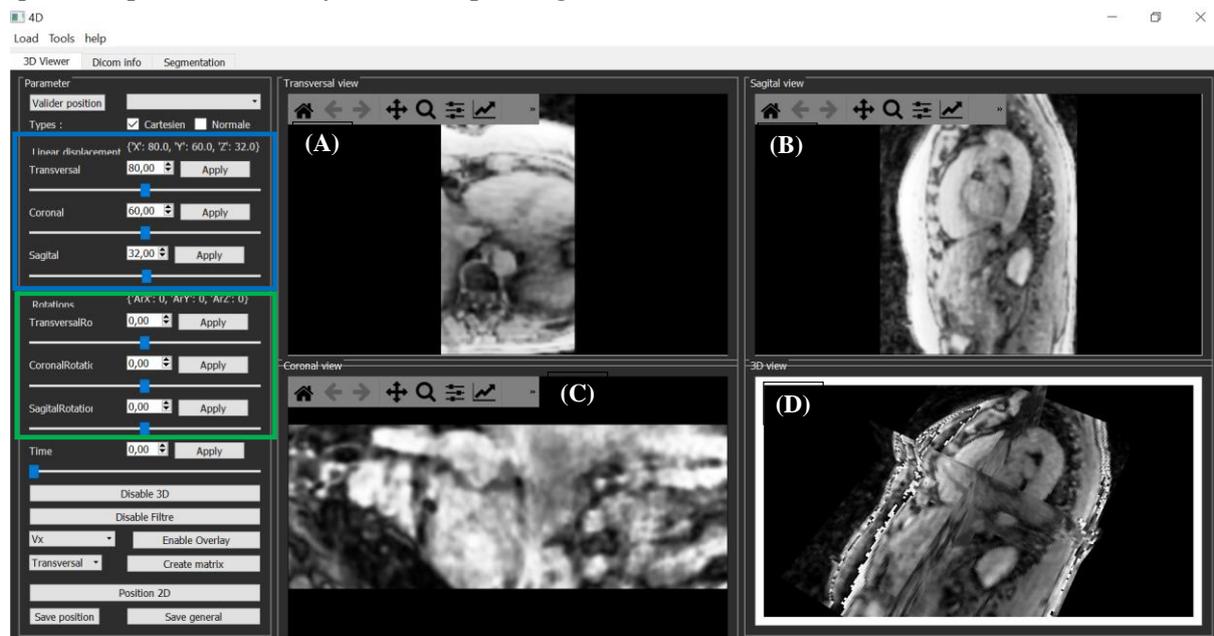


Figure 2.4 - Interface de visualisation des images d'IRM de flux 4D (ici des images anatomiques de module). Les fonctionnalités du logiciel sont regroupées dans la partie gauche de l'interface : déplacement des plans en translation (encadré bleu), rotation (encadré vert), curseur de temps au cours du cycle cardiaque. (A) Vue en coupe axiale ; (B) Vue en coupe sagittale ; (C) Vue en coupe coronale ; (D) Visualisation de la position relative des 3 plans en 3D. Sur le menu de gauche nous avons également la possibilité d'afficher les composantes de la vitesse à la place du module pour bien observer l'écoulement.

b) Projection des images ciné SSFP 2D dans le volume de flux 4D

En raison de la relativement faible résolution spatiale des images de flux 4D et de la taille du volume, il peut être difficile de se positionner manuellement à la position anatomique à laquelle

2.5. Méthodes implémentées dans la thèse

on souhaite réaliser des mesures, et encore plus compliqué d'y délimiter la structure d'intérêt. Les images ciné SSFP anatomiques standard sont acquises au cours de tout protocole d'IRM cardiaque selon diverses orientations et à diverses positions (en petit-axe ainsi qu'en grand-axe 2- et 4-cavités) recouvrant le cœur de manière systématique et standardisée pour tous les patients, et avec de meilleures résolutions spatiale et temporelle. Comme elles sont acquises au cours du même examen d'IRM que le flux 4D, nous pouvons nous aider de leur position et orientation, stockées dans les métadonnées DICOM, pour se positionner correctement dans le volume 3D des données de flux 4D.

Nous avons ainsi calculé à partir de ces informations la matrice de transformation permettant d'estimer tout point défini dans le référentiel d'une image 2D vers le référentiel machine ($M_{transfo2D}$), ainsi que la matrice de transformation permettant d'estimer un point défini dans le référentiel du volume 3D de flux 4D dans le référentiel de la machine ($M_{transfo3D}$). Finalement, nous obtenons la matrice de transformation permettant d'exprimer les points de l'image 2D dans le référentiel du volume 3D : $M_{transfo} = inv(M_{transfo3D}) * M_{transfo2D}$. Pour reconstruire une coupe dans le volume, nous utilisons 3 points placés sur cette image 2D, formant 2 vecteurs orthogonaux dans le plan, que nous transformons vers le référentiel 3D à l'aide de $M_{transfo}$. Enfin, leur produit vectoriel permet d'obtenir un vecteur normal au plan souhaité dans le référentiel 3D et nous pouvons alors recalculer sa projection dans le volume.

Afin d'évaluer la régurgitation mitrale, nous choisissons de nous placer dans le plan de l'anneau mitral. Cependant, nous n'avons pas d'images petit-axe acquises à cette position, c'est pourquoi nous la recalculons à partir des contours des cavités cardiaques définis en vues 2- et 4-cavités sur lesquelles nous pouvons identifier 4 extrémités de l'anneau mitral.

c) Recalage des points définissant le plan de l'anneau mitral

Les contours délimitant l'OG au niveau de l'anneau sur les vues SSFP grand-axe ont été utilisés pour estimer la position correspondant à l'anneau mitral dans le volume de flux 4D au cours du cycle cardiaque. En effet, lors du suivi des contours de l'OG les extrémités de l'anneau, constituant les extrémités des contours de l'OG, ont été suivies et définies tout au long du cycle cardiaque.

Pour positionner ces extrémités de l'OG identifiées en ciné SSFP par suivi de texture dans le volume de flux 4D nous avons dans un premier temps positionné les points des contours endocardiques de l'OG et du VG tracés sur les images 2D SSFP en 2- et 4-cavités, sur les images de module correspondantes découpées en 2- et 4-cavités dans le volume de flux 4D, grâce aux images ciné. Ce positionnement se fait pour chaque phase temporelle. On notera cependant que bien qu'acquises lors du même examen, les images SSFP et de flux 4D sont issues de 2 acquisitions distinctes, engendrant de possibles décalages résiduels (Figure 2.5) liés au fait que : 1) le patient aurait pu se déplacer entre les deux acquisitions, 2) les deux séquences possèdent une résolution temporelle différente, et 3) la séquence de flux 4D est réalisée en respiration libre alors que la ciné est réalisée sous apnée. Ainsi, les points de contours 2D sont

2.5. Méthodes implémentées dans la thèse

translatés manuellement pour les centrer sur la cavité du cœur gauche à étudier dans les images de module projetées.

Suite à la projection des contours endocardiques du cœur gauche 2 et 4-cavités dans le volume 3D nous pouvons localiser approximativement l'orifice mitral grâce aux extrémités de l'OG en 2 et 4-cavités (croix jaunes sur la Figure 2.5). Ces quatre points ne se situant pas toujours dans le même plan, nous choisissons d'utiliser leur barycentre dans le volume 3D et l'orientation de la coupe petit-axe la plus basale afin de recalculer un plan à cette position. Ce processus peut être répété à toutes les phases du cycle cardiaque, en recalculant le barycentre à chaque temps, afin d'obtenir un plan qui suit le mouvement de l'anneau.

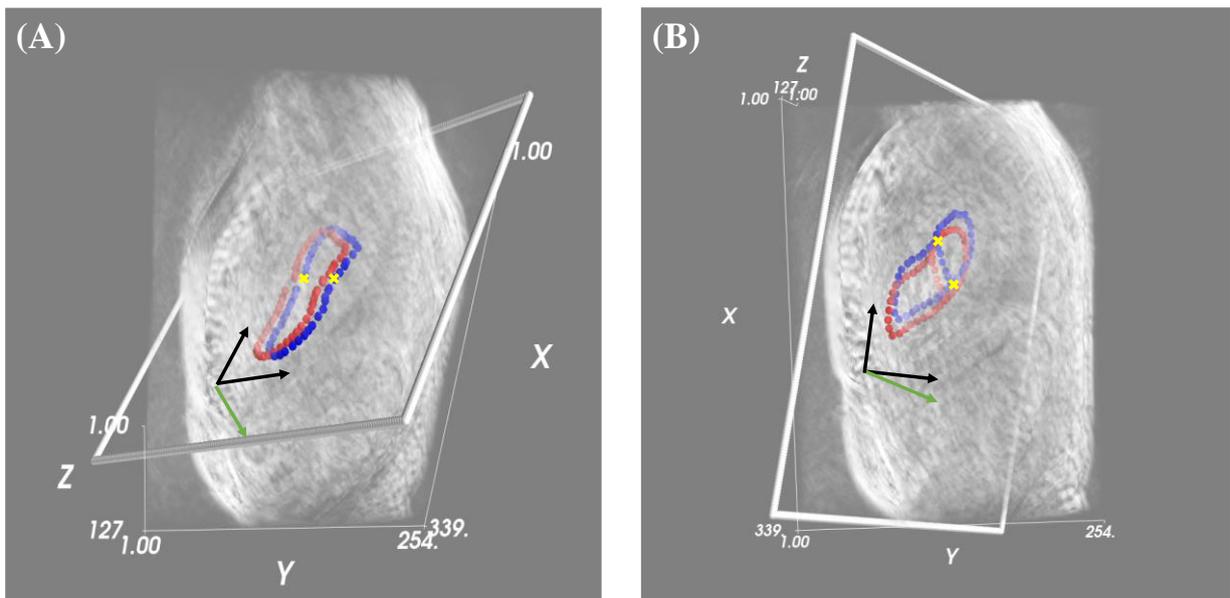


Figure 2.5 - Contours de l'OG et du VG, préalablement tracés sur les images ciné SSFP, puis projetés dans le volume 3D, avant (en rouge) et après (en bleu) recalage dans le plan en coupes 4- (A) et 2- (B) cavités. La translation dans le plan (représenté par le cadre blanc) décale les contours selon les directions indiquées en noir mais il manquera le recalage selon la dernière direction orthogonale, illustrée en vert.

Nous nous aidons enfin de l'information fonctionnelle de vélocimétrie transmitrale pour mieux se centrer sur l'orifice mitral. Ainsi, le positionnement défini ici sur les images anatomiques de module est aussi appliqué aux volumes de vitesses dans chacune des 3 directions spatiales, ainsi qu'à tous les temps. A partir de ces 3 composantes, nous calculons la vitesse projetée sur le plan de l'anneau mitral que nous venons d'approximer. Puis, nous traçons manuellement, en diastole, une région d'intérêt grossière entourant la valve. La courbe de vitesse moyenne estimée dans cette région au cours du temps nous permet de déterminer le pic de l'onde E, qui correspond à l'ouverture maximale de l'orifice mitral lors du remplissage ventriculaire en début de diastole. Nous plaçons alors un point au centre du flux de remplissage sur l'image de vitesse projetée à cet instant, qui correspond au centre de l'orifice mitral. Nous calculons les translations, dans le référentiel 3D, entre ce point et les points correspondants au centre de la valve définis par les contours ciné en 2- et 4-cavités, projetés dans le volume de flux 4D. Enfin, pour toutes les phases du cycle cardiaque, nous appliquons la translation correspondante à tous

2.5. Méthodes implémentées dans la thèse

les points du contour issu du ciné. Bien que les contours soient alors tous recalés sur le centre de l'anneau mitral, ils peuvent être encore décalés dans leur plan de coupe respectif. Nous appliquons alors une dernière translation au sein desdits plans pour aligner les contours sur les cavités du cœur gauche (Figure 2.6).

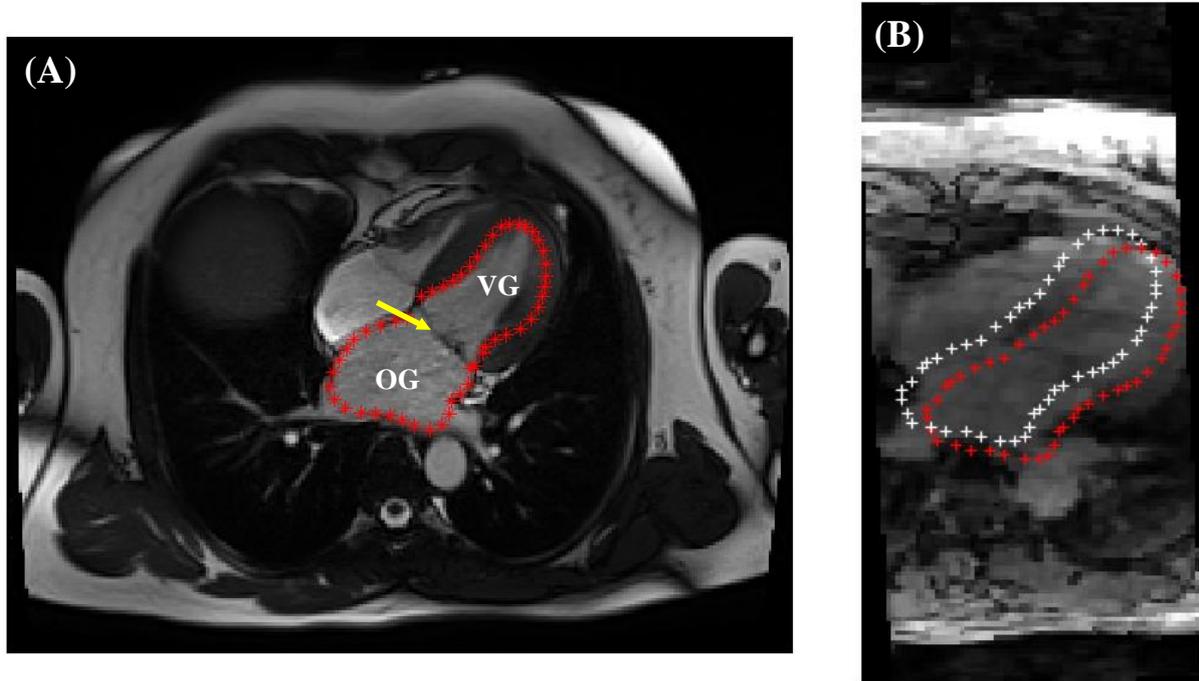


Figure 2.6 - (A) Image cine SSFP 4-cavités avec contours endocardiques (en rouge) de l'oreillette et du ventricule gauches. La valve mitrale est indiquée par la flèche jaune. (B) Image 4-cavités reconstruite à partir du volume 3D avec contours correspondants. On constate un décalage entre la position des points après leur projection dans le repère 3D (contour blanc) et celle de la cavité du cœur gauche (contour rouge).

A ce stade, nous disposons donc de la position du plan de l'anneau mitral que nous suivons longitudinalement au cours du temps, grâce aux contours ciné 2 et 4-cavités. Ensuite nous définissons automatiquement une région d'intérêt délimitant grossièrement l'orifice mitral, comme le cercle ayant pour centre le milieu de la valve, à la phase de l'onde E, et pour rayon la distance entre ce centre et l'extrémité des contours de l'OG la plus éloignée du centre, sur les contours 2- et 4-cavités recalés. Enfin, la segmentation précise du flux de remplissage et régurgitant sera décrite ci-dessous.

d) Segmentation du cœur gauche à partir des contours des cavités

Nous avons proposé deux segmentations différentes de l'OG et du VG à partir des images de flux 4D : 1) basée sur les vues 2D en 4-cavités ; 2) du volume 3D.

Le jet régurgitant étant généralement observable sur les images ciné SSFP en orientation 4-cavités, nous calculons 5 coupes adjacentes de 2 mm d'épaisseur centrées sur le centre l'orifice mitral, estimé comme décrit ci-dessus (Paragraphe 2.5.1.1.c). Enfin, nous utilisons les contours cinés recalés de l'OG et du VG, afin de créer des masques adaptés à toutes les phases du cycle

2.5. Méthodes implémentées dans la thèse

cardiaque permettant d'isoler les vitesses à l'intérieur des cavités cardiaques et les appliquons à tous les plans recalculés. Nous couvrons ainsi un volume d'1 cm d'épaisseur centré sur l'incidence 4 cavités ce qui permet de se centrer sur la partie de la valve où survient l'écoulement tout en excluant les bords.

Nous réalisons également une segmentation 3D du cœur gauche entier. A l'aide des contours des cavités et des points de référence placés à l'initialisation de CardioTrack, définissant l'apex du VG et le toit de l'OG à la phase temporelle correspondant au maximum de dilatation des 2 cavités, nous définissons d'abord des images en pseudo petit-axe couvrant tout le volume cardiaque. Ensuite, pour chaque coupe, le centre de la cavité (C) est défini à partir des 4 points des contours définis en 2- et 4-cavités qui appartiennent à ce plan, et nous estimons le rayon comme étant la distance maximale entre ce centre et les 4 points de contour (R). Finalement, un masque circulaire centré sur C et de rayon xR est défini, où x a été fixé à 0,7 afin d'éliminer les vitesses bruitées présentes à proximité des parois myocardiques. Cette segmentation (Figure 2.7) est effectuée à toutes les phases temporelles des images de flux 4D.

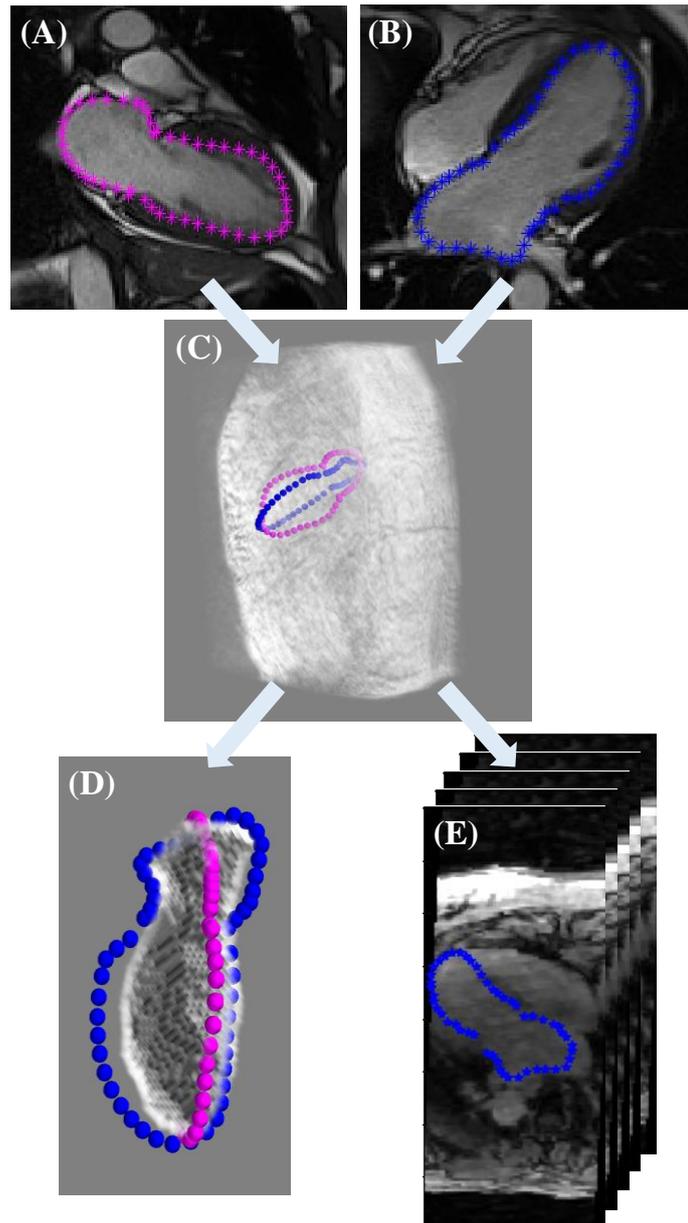


Figure 2.7 - Recalage des contours de l'OG et du VG obtenus sur les images ciné SSFP dans les vues 2- (A) et 4- (B) cavités, dans le volume 4D (C) pour définir les segmentations 3D du volume entier du cœur gauche (D) et des coupes 4-cavités (E).

2. Estimation des indices de la fonction diastolique

Afin de valider notre méthode du calcul d'un plan 2D au sein du volume, nous avons d'abord recalculé les indices conventionnels de la fonction diastolique de remplissage du VG à partir des plans de l'anneau mitral extraits du volume 4D, afin de les comparer aux indices mesurés avec les méthodes de référence, à savoir l'échocardiographie et l'IRM de vélocimétrie 2D, de contraste de phase. Le pic E' de déplacement de l'anneau mitral n'étant pas mesurable à partir des images de flux 4D, nous avons utilisé les contours définis par suivi de texture sur les images ciné SSFP 2- et 4-cavités pour l'estimer, comme expliqué dans le paragraphe 2.5.2.1.a.

Nous avons plus précisément testé deux localisations de mesure :

2.5. Méthodes implémentées dans la thèse

- au sein d'un plan fixe au cours du temps, défini par la position et l'orientation de la série de contraste de phase 2D réalisée à l'extrémité des feuillets de la valve mitrale lorsque celle-ci est ouverte ;
- au sein du plan suivant les mouvements longitudinaux de l'anneau mitral au cours du temps selon la méthodologie décrite précédemment dans le paragraphe 2.5.1.1.c.

A ces deux positions, nous avons réalisé la segmentation de l'orifice mitral à partir des images de vitesse projetée. En effet, nous nous sommes basés sur la connectivité en termes du signe de la vitesse pour isoler les vitesses dans la direction du remplissage du VG. Pour ce faire, la zone connexe la plus vaste présentant le signe de vitesse de l'onde E définie précédemment est détectée sur la phase temporelle qui correspond au pic de l'onde E. Nous procédons ensuite à la propagation du centre de masse de cette région aux phases temporelles adjacentes puis nous détectons la nouvelle zone connexe en termes de signe de vitesses incluant ce nouveau centre de masse, et ce dans les 2 directions temporelles jusqu'à atteindre le début et la fin du cycle cardiaque. Cette méthodologie a été précédemment validée en IRM de contraste de phase 2D (105,109) et a dû être adaptée aux données de flux 4D projetées et traduite en Python pour l'intégrer à notre workflow. Ce processus permet enfin d'isoler l'orifice mitral à toutes les phases diastoliques sur les images de vitesse projetée, et d'en estimer ainsi les courbes de vitesse maximale (en moyennant les vitesses dans les 5% des pixels de valeurs les plus élevées), moyenne et de débit, puis d'en dériver les pics de l'onde E (remplissage rapide) et de l'onde A (remplissage atrial), ainsi que le volume de remplissage qui n'est autre que l'aire sous la courbe de débit pendant la diastole.

Dans la suite, nous utilisons les pics de vitesse de l'onde E et A estimés en IRM à partir de la vitesse moyenne et non pas de la vitesse maximale, comme en échocardiographie. En effet, à cause de la faible résolution spatiale des images de flux 4D, il est possible d'obtenir des pixels bruités dans le plan de mesure faussant les valeurs des maxima de vitesse au cours du temps. Les vitesses moyennes et débits sont établis comme les paramètres les plus robustes et stables en IRM de vélocimétrie 2D également.

3. Mesure du volume régurgitant à partir des images de flux 4D

a) Méthode indirecte

Le volume régurgitant ($V_{RegStandard}$) a dans un premier temps été calculé grâce à la méthode indirecte, comme la différence entre le volume de remplissage du VG et le volume d'éjection mesuré dans l'aorte, déterminé à partir des images de flux 4D grâce à un algorithme précédemment développé au sein de l'équipe (110). Brièvement, l'aorte est segmentée en 3D sur l'angiogramme reconstruit à partir des données de flux 4D au pic systolique, puis une section est définie perpendiculairement à l'aorte ascendante tubulaire afin d'y calculer le volume d'éjection aortique comme étant l'intégrale sous la courbe de variation temporelle du débit pendant la systole (111) (Figure 2.8).

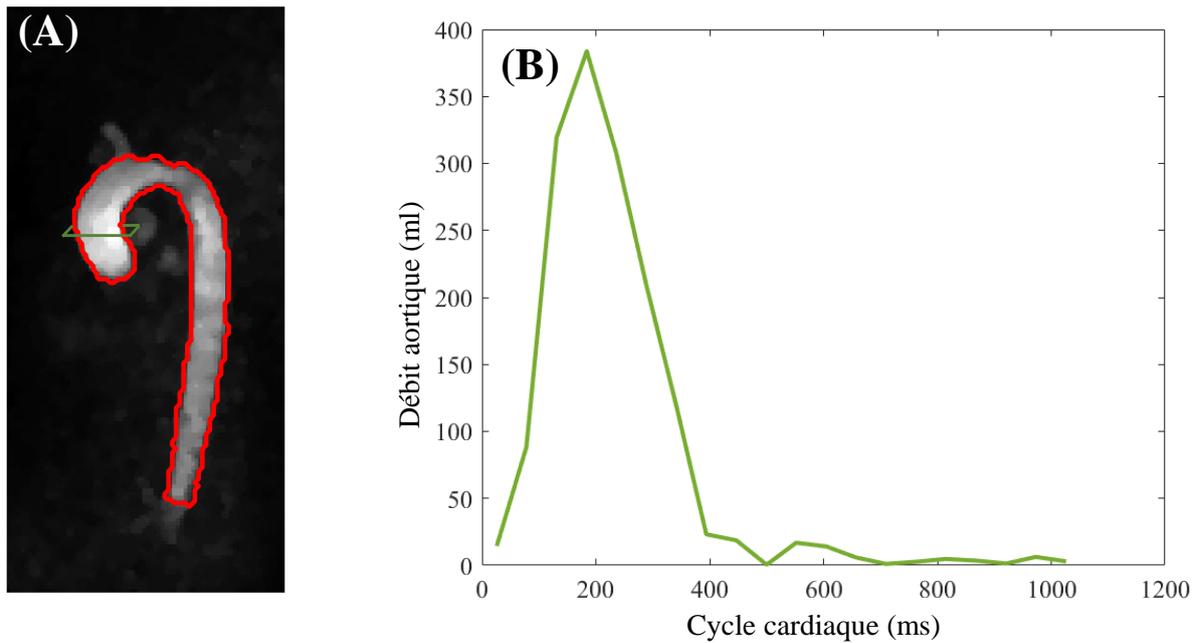


Figure 2.8 – (A) Segmentation de l'aorte utilisée pour mesurer le flux d'éjection aortique. Le plan vert représente le plan de mesure du flux d'éjection aortique. (B) Débit aortique relevé au niveau du plan vert.

b) Méthode directe

Nous avons par ailleurs quantifié la fuite à l'aide d'une méthode directe en flux 4D, dans les images de vitesse projetée sur le plan suivant les mouvements de l'anneau mitral au cours du temps, comme défini dans le paragraphe 2.5.1.1.c : les pixels appartenant au jet fuyant ayant tous une vitesse de même signe, il nous est alors possible d'utiliser leur connectivité, selon la même méthode que celle décrite précédemment pour la segmentation du flux transmitral de remplissage, afin de déterminer automatiquement une région d'intérêt contenant seulement la fuite, à chaque phase du cycle cardiaque (105). Cette segmentation nous permet de calculer une courbe de débit au cours du temps et d'en déduire, par intégration, le volume de la fuite. On notera que l'algorithme de connectivité est propagé sur les phases systoliques jusqu'au début de la diastole pour se positionner aux instants du cycle auxquels la régurgitation est présente.

Nous avons d'abord utilisé l'orientation petit-axe conventionnelle pour calculer le plan au niveau de l'anneau mitral afin de détecter et quantifier la fuite. Cependant, en cas de jets excentrés longeant la paroi de l'OG par exemple, ou pour les jets concomitants et proches du flux d'éjection aortique, cette orientation n'est pas toujours optimale et peut alors provoquer une sous- ou sur-estimation du volume régurgitant (Figure 2.9).

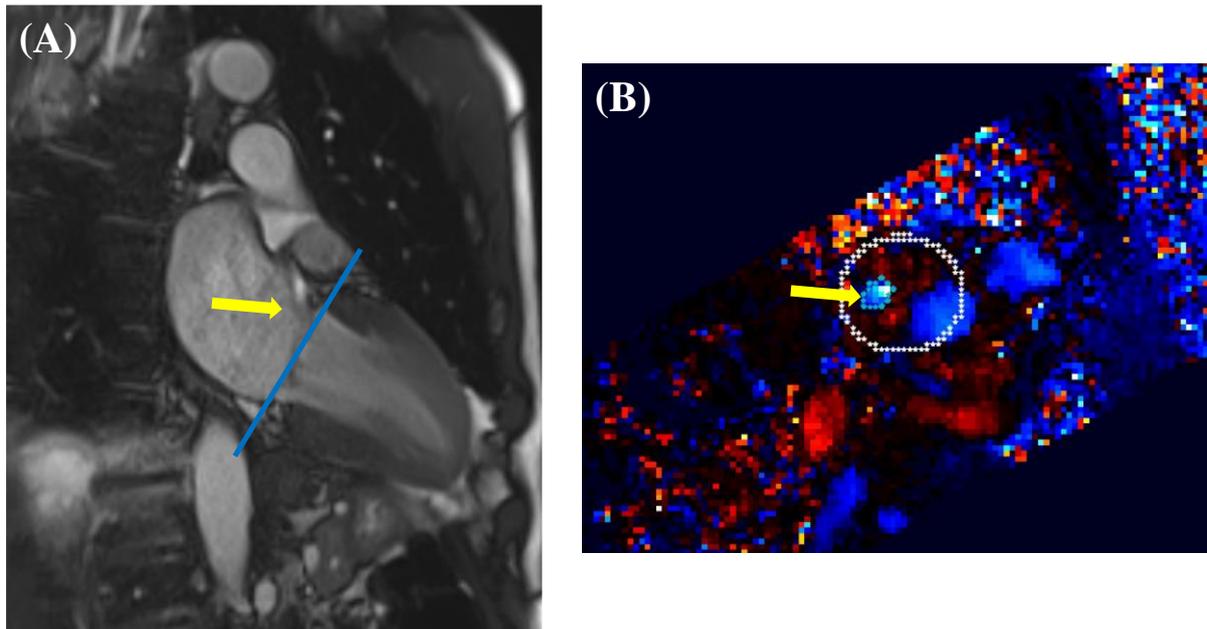


Figure 2.9 - (A) Image ciné SSFP en vue 2-cavités. Le jet régurgitant (flèche jaune) fuit le long de la paroi de l'OG et le plan en orientation petit-axe que nous utilisons pour calculer le volume (dont la position est représentée en bleu) n'est pas exactement perpendiculaire à la fuite. (B) Plan de vitesses projetées reconstruit en flux 4D pour mesurer le débit/volume du flux régurgitant sous-estimé (flèche jaune).

Ainsi afin de quantifier la fuite plus précisément, nous avons ensuite utilisé des lignes de courant, ou « streamlines », permettant de réaliser un suivi fonctionnel plutôt qu'anatomique du jet régurgitant. Ces streamlines sont définies comme les trajectoires 3D dont la direction est tangente au vecteur vitesse en chaque point de l'espace, pour chaque phase temporelle. Ceci permet d'observer le déplacement des flux dans le volume à chaque instant du cycle cardiaque. Pour cela, nous calculons un volume dans l'orientation petit-axe (orientation anatomique correspondant à l'anneau mitral) recouvrant l'OG à la phase temporelle correspondant au pic de débit dans l'orifice de la fuite, déterminé à partir de la quantification précédemment réalisée. Nous utilisons ensuite un masque dans ce volume défini par la connectivité des vitesses pour délimiter la fuite et éliminer les autres écoulements intra-OG ou le bruit sur les coupes les plus proches de la valve. Ainsi, nous pouvons calculer les streamlines dans ce volume et reconstruire un plan perpendiculaire à la streamline moyenne au niveau de l'anneau mitral pour chaque phase du cycle cardiaque, à partir duquel nous estimons le volume régurgitant final (Figure 2.10), toujours en estimant le débit de la fuite et en l'intégrant temporellement sur la phase systolique jusqu'au tout début de la diastole.

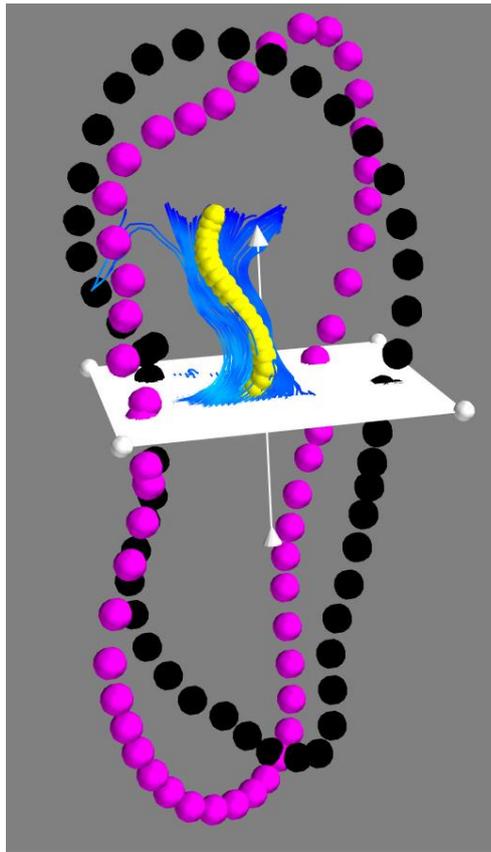


Figure 2.10 - Exemple de streamlines de la fuite (en bleu) pour le calcul de la streamline moyenne (en jaune). Les contours cardiaques en 2- et 4-cavités (en rose et noir) sont affichés pour aider l'utilisateur à s'orienter dans l'espace. Le plan de l'anneau mitral, estimé comme décrit dans le paragraphe 2.5.1.1.c est représenté en blanc.

4. Direction et excentricité du jet régurgitant

La majorité des études évaluant la direction du jet régurgitant ont été réalisées en échocardiographie et ne concernent pas systématiquement les IM primaires. Ainsi, comme l'orientation du jet n'a à ce jour pas été estimée dans les études d'IRM, nous introduisons son estimation dans notre étude par un bref rationnel justifiant son utilité.

La direction et l'orientation du jet régurgitant peuvent fournir des informations importantes concernant la nature précise des mécanismes et de l'étiologie de la régurgitation mitrale. Les recommandations actuelles pour l'évaluation de l'IM par échocardiographie préconisent de rapporter la direction du jet en plus des indices précédemment cités dans le Chapitre 1 (11), afin notamment de détecter les jets excentrés pour lesquels la quantification peut s'avérer peu précise. De plus, la classification de Carpentier, utilisée pour évaluer la mobilité des feuillets de la valve afin de planifier les interventions chirurgicales, associe des directions particulières du jet régurgitant en fonction de la cause de l'IM (112). En effet, l'orientation du jet régurgitant est fortement impactée par la forme de la valve et par son état, ce qui peut aider les chirurgiens quant au type d'intervention à prévoir.

Par exemple, Hang et al. ont montré que la présence d'un jet régurgitant postérieur permettait d'identifier la cause de l'IM par un mouvement systolique antérieur de la valve mitrale, chez des patients souffrant de cardiomyopathie hypertrophique obstructive (113). Dans une étude sur 286 patients souffrant d'IM, Stewart et al. ont étudié les mouvements de la valve et la direction

2.5. Méthodes implémentées dans la thèse

du jet régurgitant en échocardiographie pré-opérative, et les ont comparés à l'évaluation de la valve réalisée au cours de l'intervention chirurgicale (114). Ils ont ainsi démontré que la morphologie de la valve, altérée différemment en fonction de l'étiologie de l'IM, impactait la direction du jet et permettrait de prévoir une intervention chirurgicale adéquate personnalisée à chaque patient.

Il a aussi été montré que les jets excentrés étaient souvent causés par des « flail leaflets », correspondant à une éversion valvulaire complète avec extrémité du feuillet mitral dirigé vers l'OG (115,116). Colombo et al. ont trouvé que l'angle du jet régurgitant à l'échocardiographie offrait une sensibilité et une spécificité élevées pour diagnostiquer un flail leaflet, en comparant 57 patients souffrant de flail leaflet avec 57 patients présentant une IM simple. De plus, le grade de sévérité n'influait pas la valeur de l'angle, renforçant l'hypothèse que la présence de flail leaflet est un déterminant majeur d'un jet régurgitant excentré (115).

La direction du jet régurgitant pouvant être complexe et variable au cours du temps, il est préférable d'imager le flux à plusieurs positions et selon différentes orientations plutôt que dans un plan 2D unique et fixe. L'utilisation de l'échocardiographie 3D afin d'améliorer l'estimation de la direction du jet pourrait être en ce sens une bonne alternative, cependant la validation risque d'être complexe car elle ne concorde pas systématiquement avec l'échocardiographie 2D, considérée comme référence, surtout en présence de jets excentrés (79,93).

En clinique, cela souligne la difficulté de la prise de décision chirurgicale en utilisant l'ETT préopératoire, et une ETO préopératoire doit toujours être réalisée pour confirmer ou affiner la prise en charge chirurgicale prévue (113).

Les images d'IRM de flux 4D, couvrant tout le volume de l'OG, offrent une bonne visualisation en 3D du jet régurgitant et de son orientation au cours du cycle cardiaque. Nous les avons donc utilisées pour mesurer des indices caractérisant la direction et l'excentricité de la régurgitation à partir de la streamline moyenne à la phase temporelle correspondant au maximum de la fuite, calculée précédemment (Figure 2.11) :

- la direction du jet, comme l'angle entre chaque point de la streamline et la droite définie par le centre de la valve et le toit de l'OG ;
- l'excentricité de la fuite comme la distance entre chaque point de la streamline et la droite reliant le centre de la valve et le toit de l'OG.

Afin de quantifier ces indices nous relevons la valeur de l'angle à l'origine de la streamline, la taille de la streamline, mesurée comme la distance entre son premier et son dernier point ainsi que la distance maximale de la streamline à l'axe central de l'OG.

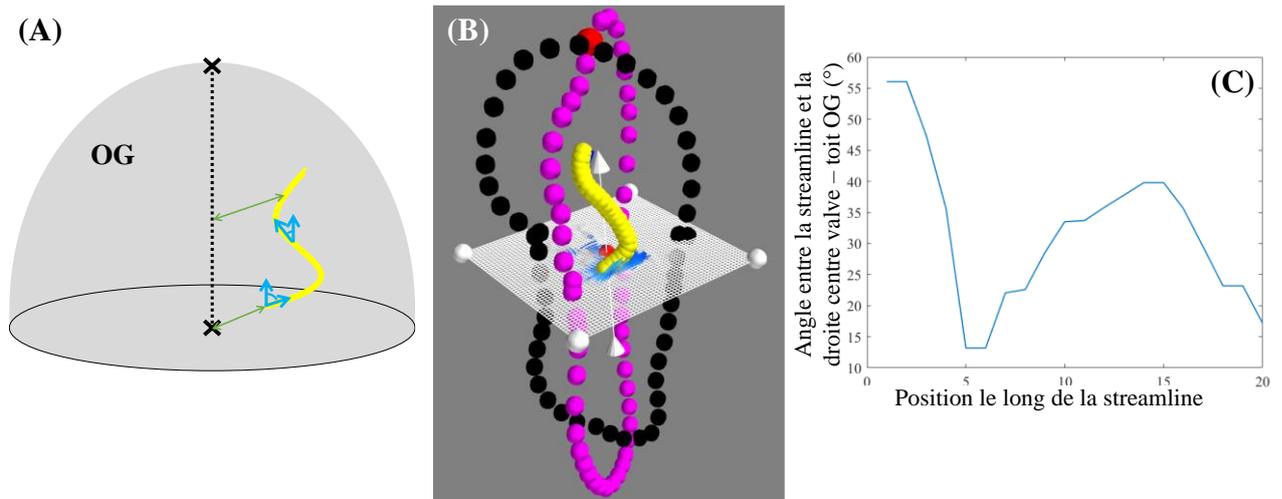


Figure 2.11 - (A) Indices utilisés pour estimer la direction et l'excentricité du jet de la fuite à partir de la streamline moyenne (en jaune) et de la droite définie par le centre de la valve et le toit de l'OG (en pointillés noirs), représentés en deux points de la streamline moyenne. (B) Exemple de streamline moyenne (en jaune) et de la courbe d'angulation correspondante (C). Les contours cardiaques en 2- et 4-cavités (en rose et noir) sont affichés pour aider l'utilisateur à s'orienter dans l'espace. Le plan de l'anneau mitral, estimé comme décrit dans le paragraphe 2.5.1.1.c est représenté en blanc.

2.5.2. Retentissement de la fuite sur la morphologie et les flux du cœur gauche

1. Evaluation de la déformation myocardique et de l'angulation atrio-ventriculaire à partir d'images IRM ciné SSFP

a) Evaluation de la déformation myocardique

Nous utilisons les contours CardioTrack de l'OG (comme décrit dans le paragraphe 2.3.) sur les images ciné SSFP en vues 2- et 4-cavités, afin d'estimer la déformation myocardique longitudinale de l'OG au cours du cycle cardiaque et de définir les pics de strain aux phases de réservoir, de conduit et de contraction de l'OG.

Nous utilisons également les contours de l'OG pour mesurer la valeur du pic de vitesse maximale du déplacement longitudinal de l'anneau mitral (dite onde E' en échocardiographie) et la combiner avec les mesures en flux 4D. En effet, le suivi de texture appliqué aux extrémités mitrales de l'OG nous permet d'estimer une courbe temporelle du déplacement longitudinal de l'anneau. La dérivée temporelle de cette courbe fournit alors la vitesse de déplacement longitudinal de l'anneau (Figure 2.12) et son pic dans la phase précoce du remplissage nous donne E'.

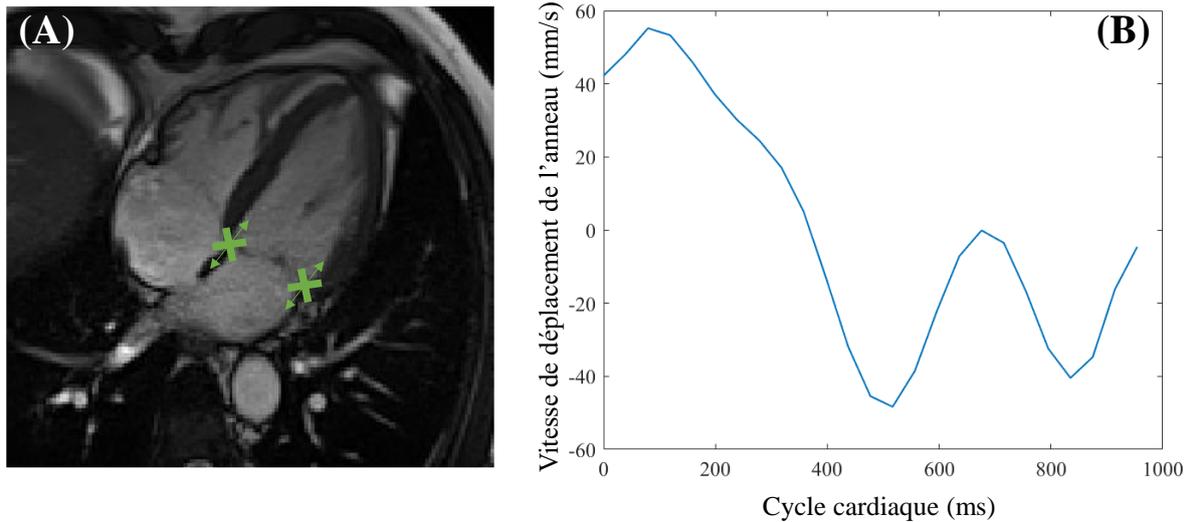


Figure 2.12 - (A) Image ciné SSFP 4-cavités illustrant les points utilisés pour le calcul de la vitesse de déplacement E' (en vert). (B) Exemple de courbe de vitesse de déplacement de l'anneau mitral au cours du cycle cardiaque.

b) Estimation de l'angulation atrio-ventriculaire

Afin d'étudier à la fois les modifications hémodynamiques, via les biomarqueurs décrits par la suite, et le remodelage morphologique au niveau de l'anneau mitral provoqués par l'IM, nous avons proposé des indices liés à l'angulation entre l'OG et l'anneau mitral. Ce travail a été réalisé avec Moussa Gueda Moussa, doctorant dans l'équipe, qui a mis au point ces indices dans le cadre de son travail sur le couplage OG-VG dans le vieillissement normal.

En effet, pour rappel, la surcharge volumique causée par l'IM provoque des altérations morphologiques et fonctionnelles de l'OG et du VG, telles qu'une augmentation de la taille du VG, manifeste avant même l'apparition des premiers symptômes (21). Ces altérations peuvent engendrer un désalignement entre l'OG et le VG ainsi qu'une inclinaison de l'anneau mitral. Ainsi, une inclinaison horizontale du plan de l'anneau mitral a été récemment décrite chez des patients souffrant d'IM avec une dilatation de l'OG (117). Une autre étude a proposé un paramètre d'angulation OG-VG comme indice de mesure du remodelage cardiaque prédit par la taille des cavités et la sévérité de l'IM (118). Ici, nous avons à nouveau réutilisé les contours des cavités cardiaques au cours du temps fournis par notre logiciel de suivi de texture à partir des images ciné SSFP en 2 et 4 cavités, afin de mesurer de tels indices et évaluer l'alignement de l'OG et du VG et l'inclinaison de l'anneau mitral chez nos patients avec une IM.

Plus précisément, nous avons défini deux angles (Figure 2.13) à partir des extrémités de l'anneau mitral trackées au cours du temps et du barycentre de l'OG calculé à partir des contours de suivi de texture :

- l'angle α , centré sur le barycentre de l'OG et défini par les extrémités de la valve mitrale ;
- l'angle γ , centré sur la face antérieure / latérale de l'anneau mitral et défini entre le centre de l'OG et le plan de l'anneau mitral.

2.5. Méthodes implémentées dans la thèse

Ces angles ont été estimés pour toutes les phases du cycle cardiaque, puis nous avons extrait leurs valeurs aux pics systolique et télédiastolique et avons considéré la valeur maximale obtenue entre les vues 2- et 4-cavités.

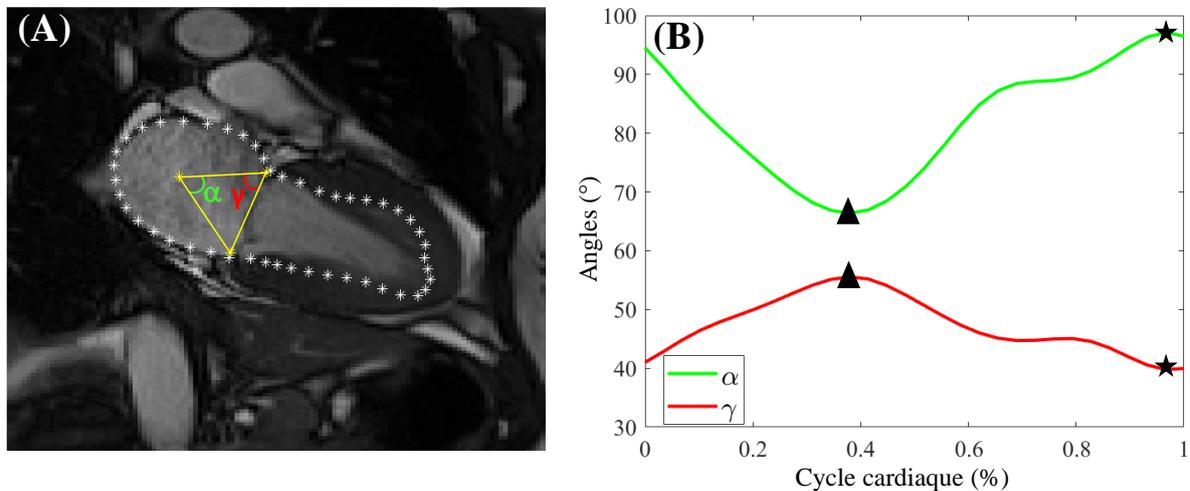


Figure 2.13 - Exemple d'indices de l'angulation atrio-ventriculaire à partir images ciné SSFP en vue long-axe et des contours fournis par le suivi de texture. (A) Image SSFP en vue 2-cavités à la phase systolique. Les contours sont représentés en blanc et les angles, en couleurs. (B) Courbes des variations temporelles des angles α et γ , ainsi que les valeurs extraites aux pics systolique (triangles) et diastolique (étoiles).

2. Calcul des indices quantitatifs de l'hémodynamique à partir des images de flux 4D

a) Distribution des vitesses dans l'OG

L'IM provoque un reflux de sang vers l'OG qui peut causer une dilatation et une atteinte de la fonction atriale. Cette atteinte fonctionnelle de l'OG peut alors être à l'origine de zones de stases dans la cavité, augmentant ainsi le risque de thrombose, cause majeure d'accidents vasculaires cérébraux (AVC).

La majorité des études concernant la distribution des vitesses au sein de l'OG ont été réalisées sur des patients souffrant de fibrillation atriale, pathologie largement sujette à la formation de thromboses, notamment dans l'auricule gauche. Il a ainsi été montré que la fibrillation atriale était associée à une diminution des vitesses dans l'OG correspondant aux zones de stase (119–122). Cresti et al. ont en outre rapporté, chez des patients souffrant de fibrillation atriale et d'IM, que les vitesses élevées et excentrées associées aux IM sévères permettraient de compenser les faibles vitesses stagnantes dans l'OG alors que les IM modérées ou moyennes, au contraire, présentaient un risque accru de thrombose (123).

Enfin, le marqueur couramment utilisé dans la fibrillation atriale pour estimer le risque d'AVC par embolisation a aussi été montré non contributif dans les cas d'IM juxtaposée à une fibrillation atriale, suggérant qu'il serait utile de développer d'autres indices permettant d'évaluer le risque d'apparition de thrombose chez des patients souffrant d'IM (124). Néanmoins, aucune des études évaluant les vitesses au sein de l'OG n'a été réalisée sur des patients souffrant exclusivement d'IM primaire.

2.5. Méthodes implémentées dans la thèse

En faisant l'hypothèse que les vitesses élevées correspondraient aux vitesses appartenant à la fuite, nous décidons d'évaluer la distribution des vitesses au sein du volume de l'OG en mesurant le pourcentage de vitesses supérieures à 20 cm/s au cours du cycle cardiaque (pourcentage des voxels dont la vitesse projetée est > 20 cm/s sur toutes les phases du cycle cardiaque dans la région d'intérêt délimitée dans l'OG, comme décrit dans le paragraphe 2.5.1.1.d). Ce seuil de 20 cm/s a été montré comme étant le seuil définissant un facteur de risque de formation de thrombose (120,121,125). Enfin, ce pourcentage est pondéré par la valeur médiane de la vitesse dans la zone des voxels >20 cm/s à toutes les phases du cycle cardiaque afin de prendre en compte le degré d'élévation de la vitesse dans la zone de la fuite.

b) Vorticité dans l'OG

La présence de vortex a été décrite, chez des individus sains, dans l'OG suite au flux de remplissage par les veines pulmonaires (126,127), et dans le VG, dû aux gradients de pression intra-ventriculaires (128) lors de son remplissage. Ces vortex aideraient au remplissage du VG jouant un rôle important dans la fermeture des valves ainsi que dans la prévention du risque de thromboses (129). Cependant, certaines pathologies cardiaques peuvent influencer l'hémodynamique au sein des cavités, comme l'IM qui provoque la présence d'un flux régurgitant plus ou moins rapide qui vient s'ajouter au flux de remplissage de l'OG par les veines pulmonaires, pouvant perturber les vortex normalement présents.

Dans leur étude sur 5 patients souffrant d'IM et 2 témoins, Dyverfeldt et al. ont confirmé la présence d'un vortex dans l'OG chez les volontaires sains, en systole et en méso-diastole, à proximité de l'afflux des veines pulmonaires (Figure 2.14). Cependant, ils ont montré que ce vortex était diminué chez les patients souffrant d'IM et qu'un autre vortex se produisait ailleurs dans l'OG, à proximité de la trajectoire du jet régurgitant le long de la paroi de l'OG (73).

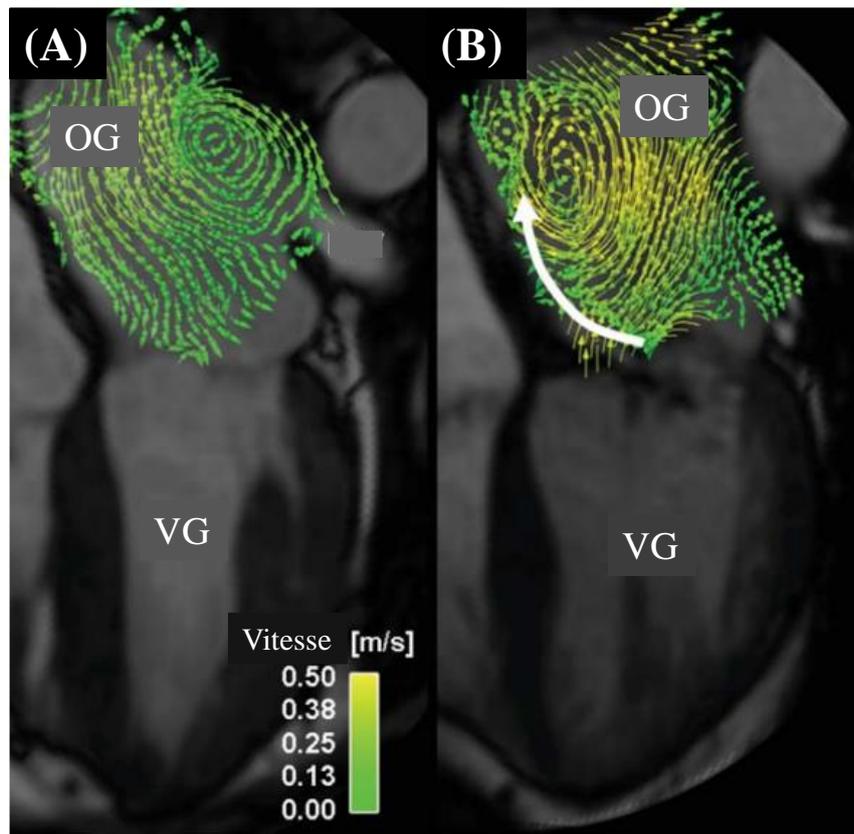


Figure 2.14 - Vortex dans l'OG d'un volontaire sain normal (A) et d'un patient souffrant d'IM (B) (73).

Il a également été montré chez des patients souffrant de fibrillation atriale que la taille du vortex était corrélée au score de risque d'AVC, prouvant l'association entre l'altération des vortex et la formation de thrombose (119).

Néanmoins, ces vortex sont souvent observés qualitativement ou segmentés manuellement. En effet, bien que le concept général d'un vortex soit connu, comme un mouvement circulaire autour de la ligne centrale d'une structure tel une tornade ou un siphon, il est encore difficile de donner une définition mathématique précise de ce phénomène, ainsi que de définir clairement les limites spatiale et temporelle d'un vortex. Ainsi, plusieurs méthodes mathématiques reposant sur l'identification de structures cohérentes ont été développées pour caractériser un vortex à partir des champs de vitesses. Une structure cohérente représente n'importe quelle forme ou n'importe quel motif qui peut avoir un effet sur le mouvement d'un fluide. La définition de ces structures a pour objectif de classifier le mouvement du fluide, d'apparence chaotique, en une multitude de mouvements élémentaires qui vont persister spatialement et temporellement. Plusieurs définitions ont été proposées dans la littérature (130,131) reliant les vortex et les structures cohérentes afin de les identifier. Nous choisissons d'utiliser le critère λ_2 pour évaluer la présence de vortex dans l'OG (130). Celui-ci considère le problème d'un point de vue hémodynamique à l'aide des équations de Navier-Stokes. Dans un vortex, la pression tend à présenter un minimum local sur l'axe du mouvement circulaire. Cependant, à cause de l'effet d'écoulement instable, pouvant causer un minimum de pression sans entraîner de mouvement tourbillonnaire, et de l'effet visqueux, pouvant éliminer ce minimum de pression

2.5. Méthodes implémentées dans la thèse

dans des écoulements comportant un mouvement tourbillonnaire, cette condition du minimum local n'est pas suffisante pour détecter un vortex. Néanmoins, en négligeant ces deux effets dans le gradient de l'équation de Navier-Stokes, nous pouvons utiliser les minima de pression pour détecter les vortex. La formulation des équations de Navier-Stokes relative à l'écoulement d'un fluide incompressible Newtonien s'écrit, à partir du champ de vitesses V :

$$\begin{cases} \rho \left(\frac{\partial V}{\partial t} + (V \cdot \nabla)V \right) = \mu \Delta V - \nabla p + f \\ \nabla \cdot V = 0 \end{cases} \quad (1)$$

où ρ est la masse volumique, μ la viscosité dynamique du fluide, p est la pression et f inclut les forces externes y compris la force gravitationnelle.

A partir du gradient des équations de Navier-Stokes et de la matrice Hessienne de pression H_p , contenant les informations sur les minima locaux de pression, et en négligeant f , nous pouvons déduire l'équation du gradient d'accélération (130):

$$a = -\frac{1}{\rho} H_p + \nu \nabla \nabla V \quad (2)$$

$$\text{où } H_p = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 p}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 p}{\partial y \partial x} & \frac{\partial^2 p}{\partial z \partial x} \\ \frac{\partial^2 p}{\partial x \partial y} & \frac{\partial^2 p}{\partial y^2} & \frac{\partial^2 p}{\partial z \partial y} \\ \frac{\partial^2 p}{\partial x \partial z} & \frac{\partial^2 p}{\partial y \partial z} & \frac{\partial^2 p}{\partial z^2} \end{bmatrix} \text{ et } \nu = \frac{\mu}{\rho}, \text{ la viscosité cinématique.}$$

Etant symétrique, a peut être décomposé en parties symétrique et antisymétrique :

$$a = \underbrace{\left[\frac{\partial S}{\partial x} + \Omega \Omega + S S \right]}_{\text{Partie symétrique}} + \underbrace{\left[\frac{\partial \Omega}{\partial x} + \Omega S + S \Omega \right]}_{\text{Partie antisymétrique}}$$

avec $S = \frac{1}{2}(\nabla V + (\nabla V)^T)$ et $\Omega = \frac{1}{2}(\nabla V - (\nabla V)^T)$ les parties symétrique et antisymétrique du gradient de vitesse : $\nabla V = S + \Omega$.

En ne considérant que la partie symétrique de (2), nous obtenons :

$$\frac{\partial S}{\partial x} - \nu S + \Omega \Omega + S S = -\frac{1}{\rho} H_p$$

Finalement, en négligeant les deux termes à l'origine des écoulements instables $\frac{\partial S}{\partial x}$ et des effets visqueux νS , nous obtenons l'équation à l'origine du critère λ_2 :

$$(S^2 + \Omega^2) = -H_p$$

Puisque la condition pour obtenir un minimum local de la matrice Hessienne est que deux des valeurs propres de celle-ci soient positives, il faut que deux des valeurs propres de la matrice

2.5. Méthodes implémentées dans la thèse

$(S^2 + \Omega^2)$ soient négatives. La matrice $(S^2 + \Omega^2)$ étant une matrice symétrique réelle, les trois valeurs propres λ sont réelles et peuvent être ordonnées : $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3$. Ainsi, pour obtenir un minimum local, il faut déterminer les voxels pour lesquels la seconde valeur propre λ_2 est négative.

Nous avons ensuite estimé les valeurs du critère λ_2 dans l'OG segmentée au cours du cycle cardiaque, puis relevé les valeurs moyenne, minimale, ainsi que les valeurs aux phases réservoir, conduit et contraction de l'OG (Figure 2.15). Nous avons également calculé l'excentricité du vortex le plus important au cours du cycle cardiaque, définie comme la distance entre le centre du vortex le plus grand et le centre de l'OG, normalisé par la taille de l'OG, ainsi que sa taille, dont nous avons relevé les valeurs maximale, moyenne et médiane.

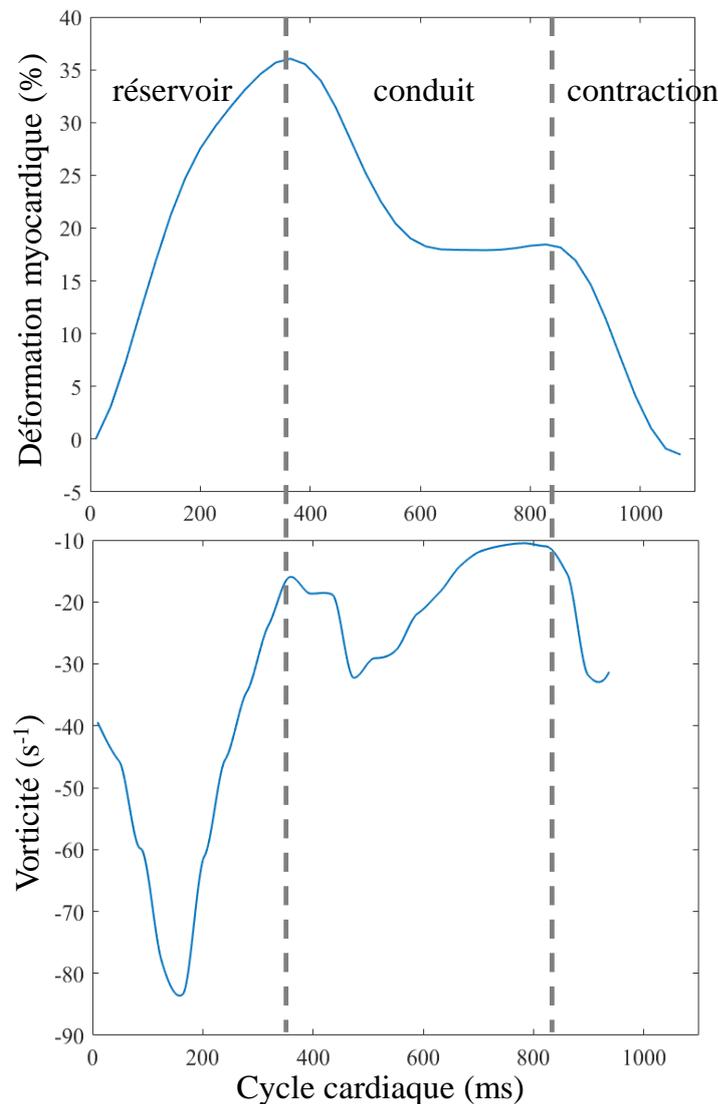


Figure 2.15 - Courbes de strain et de vorticité de l'OG chez un individu sain au cours du cycle cardiaque.

2.5. Méthodes implémentées dans la thèse

c) Gradients de pression intra-OG

Les gradients de pression intracardiaques sont des paramètres importants régissant l'ouverture et la fermeture des valves et favorisant la circulation du sang et par conséquent la vidange et le remplissage alternatifs des cavités. Cependant, ces gradients de pression peuvent être impactés chez des patients souffrant de pathologies en lien avec des altérations morphologiques (hypertrophie, dilatation) et fonctionnelles des cavités cardiaques et provoquant de fait des altérations supplémentaires (132).

La méthode de référence pour l'évaluation de la pression cardiaque est le cathétérisme, qui permet une mesure locale à l'aide d'un capteur généralement inséré par l'artère fémorale. Cependant, bien que la précision de cette méthode ait été largement démontrée, elle est invasive et comporte un risque pour les patients. C'est pourquoi elle est généralement utilisée seulement dans les situations nécessaires pour des pathologies avérées. Une technique non invasive de mesure des pressions intracardiaques pourrait donc être utile pour l'évaluation des mécanismes du système circulatoire à des stades précoces de la maladie, ou même chez des individus sains, au cours du vieillissement par exemple, pour mieux comprendre la physiologie normale et son altération infraclinique. Enfin, les mesures invasives sont locales et ne permettent donc pas d'estimer tout un champ de pression 3D simultanément.

Les maladies valvulaires, comme la sténose de la valve mitrale ou l'IM, provoquent une augmentation des pressions dans l'OG et, à long terme, dans les veines pulmonaires. Une mesure précoce de ce paramètre pourrait donc aider et accélérer la prise de décision médicale, avant une atteinte des pressions pulmonaires. Dans l'IM, la pression a une évolution complexe en fonction des stades de la maladie et du remodelage de l'OG. En effet, le remodelage de l'OG causé par l'IM provoque une dilatation de l'OG qui augmente sa capacité à se distendre afin d'abaisser et ainsi de normaliser la pression intra-auriculaire, même en présence de régurgitation sévère (133–135). Par conséquent, ces patients sont asymptomatiques, rendant leur diagnostic plus difficile. A partir d'un certain niveau de remodelage, l'OG ne peut plus se distendre davantage et la pression augmente à nouveau, nécessitant alors une intervention chirurgicale. El Shaer et al. ont montré que cette pression diminuait après intervention chirurgicale et proposait par ailleurs une valeur de seuil à partir de laquelle le remodelage de l'OG serait irréversible (136). De plus, les études ont rapporté qu'une pression toujours élevée après intervention chirurgicale était généralement associée à un mauvais pronostic (136–138). Bertrand et al. ont aussi démontré que les patients ayant une pression intra-OG élevée auraient le même taux de survie quelle que soit la sévérité de leur IM (138). La pression apporte donc des informations supplémentaires sur l'état de l'OG dans l'IM pour une meilleure prise en charge des patients et l'atteinte de son hémodynamique interne semble prédictive du devenir du patient avec une IM, indépendamment de la sévérité de la régurgitation.

Il est possible de calculer des cartographies des gradients de pression à partir des champs spatio-temporels de vitesses fournis par l'IRM de flux 4D, en utilisant le système d'équations de Navier-Stokes. Nous nous limiterons dans cette partie à la version simplifiée pour les fluides incompressibles Newtoniens (1). On suppose donc que la masse volumique ainsi que les

2.5. Méthodes implémentées dans la thèse

viscosités dynamique et cinématique sont constantes. De plus, sachant que nous nous plaçons en milieu adiabatique, la composante de conservation de l'énergie sera omise.

Dans l'équation (1), la résistance visqueuse donnée par le terme $\mu\Delta V$ est une grandeur représentant l'interaction entre un fluide à la paroi le long de laquelle celui-ci s'écoule. Cette valeur est particulièrement importante au niveau de la paroi et diminue lorsque l'on s'en éloigne. Dans le cas de flux laminaires, c'est-à-dire un flux se déplaçant de manière parallèle aux parois (139), ce paramètre peut être négligé. Cependant dans notre cas, au sein de l'OG et du VG, le sang est considéré comme un flux turbulent, c'est-à-dire présentant un caractère tourbillonnaire dont la taille, l'orientation et la position varient en tout point, et donc ce paramètre ne peut pas être négligé.

D'autre part, les patients étant étudiés en position allongée lors de l'acquisition IRM, nous avons négligé les forces externes f .

Pour évaluer le gradient de pression ∇p à l'aide de l'équation de Navier-Stokes (1) dans le cœur gauche, nous utilisons les champs de vitesse de l'acquisition de flux 4D délimités par la segmentation du cœur gauche décrite dans le paragraphe 2.5.1.1.d. A la suite du calcul du gradient de pression, une première cartographie de pression initiale p_i dite relative est évaluée par propagation du gradient ∇p à partir d'un point de référence fixé à 0 mmHg positionné dans le VG.. Le terme 'relatif' réfère donc au fait que la pression ainsi évaluée est définie à une constante près, qui est la valeur de la pression introduite au point de référence. Nous obtenons donc en chaque voxel, en tout temps, une différence de pression entre la pression du voxel considéré et celle du point de référence.

Afin d'obtenir la pression à partir des champs de vitesses V à partir de (1), il faut résoudre l'équation (140):

$$\nabla p = b_F \quad (3)$$

$$\text{Avec } b_F = \mu\Delta V - \rho \left(\frac{\partial V}{\partial t} + (V \cdot \nabla)V \right)$$

Cependant, le bruit présent sur les images IRM ne permet pas de satisfaire l'hypothèse formulée selon laquelle le fluide était incompressible, et l'intégration entre deux points dépend du chemin. Ainsi, afin d'obtenir une estimation stable et plus exacte de la cartographie de pression p_f à partir de la cartographie de pression initiale p_i , nous minimisons l'erreur de pression due au bruit en chaque point du domaine Ω par les moindres carrés.

Il faut donc minimiser $\|\nabla p - b_F\|_2^2$ pour obtenir la cartographie de pression.

$$\|\nabla p - b_F\|_2^2 = \frac{1}{2} \int_{\Omega} (\nabla p - b_F) \cdot (\nabla p - b_F) d\Omega \quad \text{où } d\Omega = dx dy dz$$

Nous utilisons la dérivée directionnelle de Gateaux (141) afin de calculer une pression p qui minimise $\|\nabla p - b_F\|_2^2$, c'est-à-dire pour laquelle la dérivée de $\|\nabla p - b_F\|_2^2$ est localement égale à zéro et ce dans toutes les directions de l'espace. Cette dérivée consiste à définir un point de départ de coordonnées (x, y, z) dans le domaine de calcul Ω , et d'estimer une direction de déplacement h dans ce même espace Ω telle que le déplacement reste dans Ω . Enfin, un terme α est défini proche de 0.

2.5. Méthodes implémentées dans la thèse

Notons $J(x, y, z) = \|\nabla p - b_F\|_2^2$, alors

$$\begin{aligned}
 \delta J(x, y, z, h) &= \left. \frac{d}{d\alpha} \int_{\Omega} \frac{1}{2} (\nabla(p + \alpha h) - b_F) \cdot (\nabla(p + \alpha h) - b_F) d\Omega \right|_{\alpha=0} \\
 &= \int_{\Omega} (\nabla p - b_F) \cdot \nabla h d\Omega \\
 &= - \int_{\Omega} h \nabla \cdot (\nabla p - b_F) d\Omega + \int_{\Omega} \nabla \cdot h (\nabla p - b_F) d\Omega \\
 &= - \int_{\Omega} h (\nabla^2 p - \nabla \cdot b_F) d\Omega + \oint_{\partial\Omega} h (\nabla p - b_F) \cdot \eta d\omega
 \end{aligned}$$

Comme J est quadratique, un minimum se produit lorsque J est stationnaire. La pression p qui minimise J est donc une solution de :

$$- \int_{\Omega} h (\nabla^2 p - \nabla \cdot b_F) d\Omega + \oint_{\partial\Omega} h (\nabla p - b_F) \cdot \eta d\omega = 0$$

Cependant dans la définition de la dérivée de Gateaux, la direction h est définie telle que αh reste dans le domaine Ω . Ainsi, les bords ne sont pas considérés et nous pouvons négliger le terme $\oint_{\partial\Omega} h (\nabla p - b_F) \cdot \eta d\omega$.

Si $h=0$ sur $\partial\Omega$, l'intégrale de surface est nulle et comme h peut être libre sur Ω , on obtient finalement l'équation à résoudre pour la pression :

$$\nabla^2 p = \nabla \cdot b_F \quad (4)$$

Pour résoudre l'équation (4), nous choisissons la méthode de discrétisation en approximant le Laplacien ∇^2 par une méthode des différences finies centrées, comme décrit précédemment (61,142), ce qui aboutit à l'équation :

$$p_f^{k+1} = (1 - \alpha)p_f^k + \frac{1}{6}\alpha \sum_{j=1}^6 (p_j^k + \nabla p_j \cdot \Delta r_j)$$

où p_f^k est la pression à la k-ième itération, α un scalaire fixé à 0,5, p_j^k la pression relative en chacun des voxels voisins, ∇p_j le gradient de pression estimé à l'aide de l'équation de Navier-Stokes et Δr_j la taille des voxels. Nous avons choisi d'utiliser les six voxels voisins orthogonaux. L'équation est estimée à chaque temps, pour estimer la pression spatiale finale p_f^k .

2.5. Méthodes implémentées dans la thèse

Cette équation nous permet finalement d'obtenir une cartographie 3D des pressions relatives intracardiaques tout au long du cycle cardiaque (Figure 2.16).

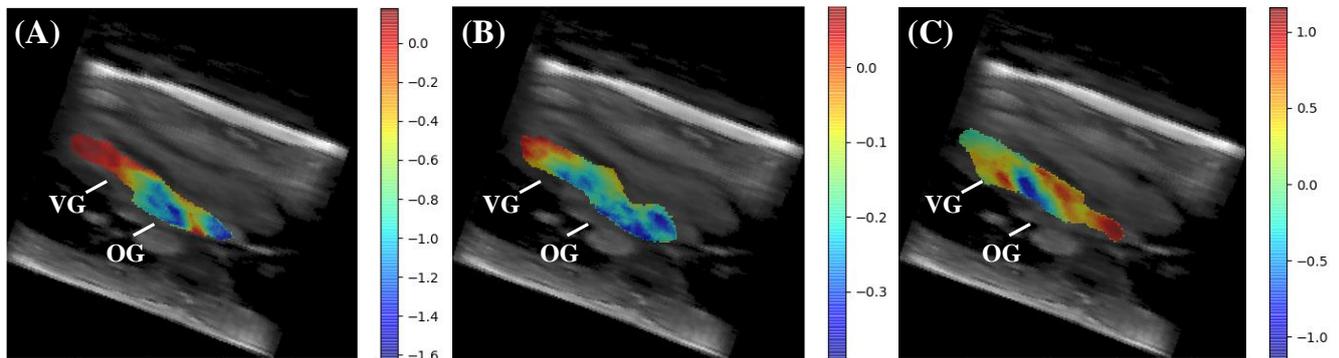


Figure 2.16 - Exemples de cartographies de pression relative (mmHg) obtenues pour un volontaire sain à la phase de remplissage de l'OG, avec des pressions élevées dans le VG qui se contracte (A), de conduit avec la relaxation du VG et une baisse de pression relative (B) et de contraction de l'OG avec une augmentation de sa pression (C).

Une sphère de taille 1/3 de la hauteur de l'OG est alors positionnée au centre de l'OG et une courbe de pression moyenne est estimée au cours du temps (Figure 2.17). Dans une première étude préliminaire visant à comprendre le sens de ces données de pressions relatives, nous allons les confronter aux profils de remplissage du VG, sachant que celui-ci est régi par les gradients de pression OG-VG, puis nous allons confronter les pics mesurés à partir de ces courbes à des temps caractéristiques (moment de la fuite, pic du remplissage VG) à nos autres paramètres d'écoulement et/ou de morphologie.

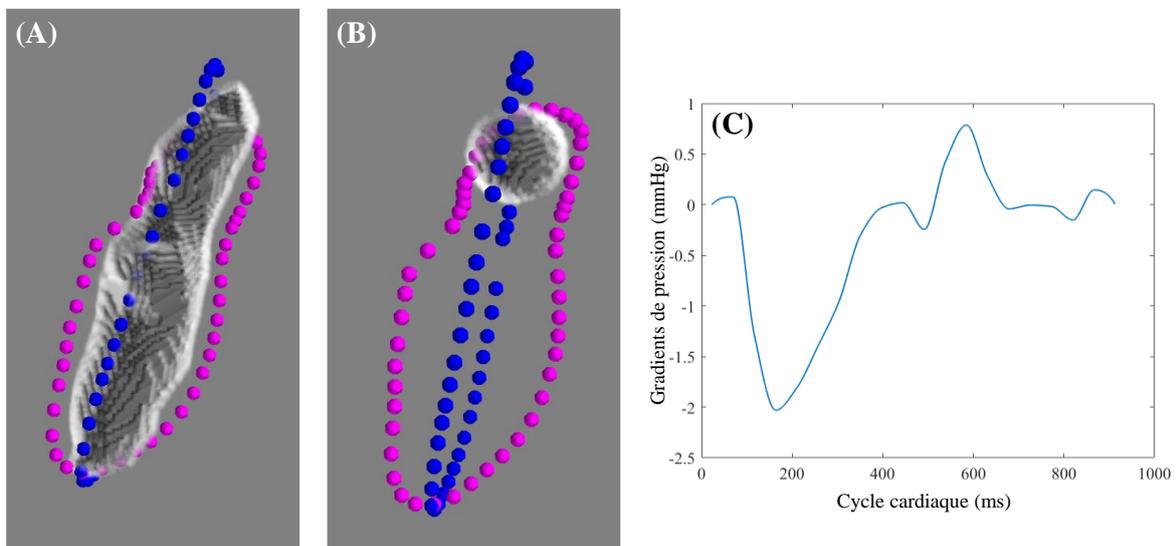


Figure 2.17 - (A) Volume segmenté utilisé pour calculer les gradients de pression (B). Sphère centrée sur le barycentre de l'OG sur laquelle nous estimons les indices de la pression. (C) Courbe de pression relative moyenne obtenue dans la sphère avec la pression relative OG/VG qui diminue à la relaxation de l'OG pendant la phase réservoir, puis qui augmente pendant la phase de remplissage VG avec deux pics caractéristiques : un qui correspond au remplissage rapide et un second qui correspond à la contraction atriale.

Chapitre 3 . Résultats et discussion

Comme mentionné précédemment, parmi les 40 patients dont nous disposons, tous n'ont pas eu toutes les séquences IRM utilisées par la suite. En effet, ils ont tous des acquisitions ciné SSFP mais seulement 39 ont des images de contraste de phase 2D au niveau de la valve mitrale et 26 des images de contraste de phase 2D aortique, 22 ont du flux 4D et 33 ont des valeurs exploitables de pic de consommation d'oxygène (pic VO₂) (Figure 3.1). Dans la suite, nous précisons le nombre de patients étudiés pour chaque paramètre et comparaison.

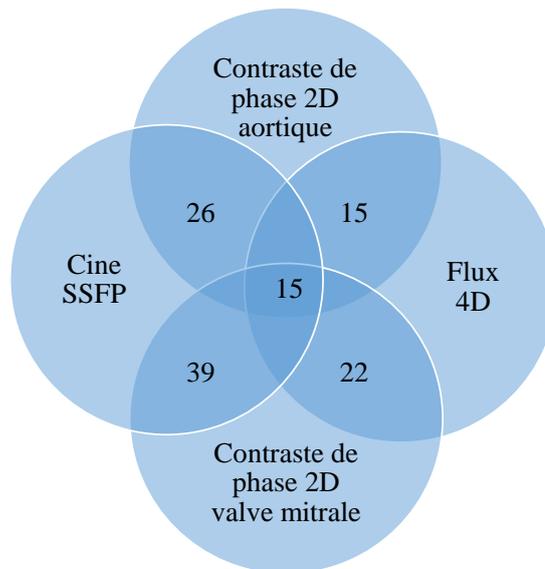


Figure 3.1 - Diagramme de Venn représentant la répartition des séquences acquises sur notre population d'étude.

De plus, afin d'estimer la sévérité de l'IM, nous disposons du volume régurgitant estimé grâce à la méthode PISA (pour 33 patients) ou par les méthodes indirectes en IRM, qui présentent des disparités, comme expliqué dans le paragraphe 1.2.3 et des valeurs de pic de consommation d'oxygène des patients. Enfin, comme nous n'avons pas de données de suivi pour ces patients, les comparaisons ne peuvent être réalisées que par rapport à ces mesures disparates, à savoir : l'échographie (volume régurgitant, grades) et pic de consommation d'oxygène.

Cette partie se déclinera comme la partie « Méthodes » de la manière suivante : 1) présentation des résultats obtenus sur les mesures des volumes aortiques et de la fonction diastolique, 2) présentation des résultats obtenus pour la quantification de la fuite mitrale, 3) présentation du retentissement de l'IM sur le cœur gauche sur le plan morphologique puis hémodynamique.

3.1. Volumes ventriculaires d'éjection et indices de la fonction diastolique

Cette analyse a été réalisée sur 38 patients avec une IM dont 14 modérées, 14 moyennes et 10 sévères ($n = 38$, âge moyen : 53 ± 15 ans, 16 femmes).

Nous constatons que les valeurs de volume d'éjection aortique, mesurées à partir des images de flux 4D et les valeurs obtenues grâce aux images ciné SSFP en soustrayant les volumes télésystoliques des volumes télédiastoliques, sont corrélées de manière significative (Figure 3.2, A), ce qui confirme nos diverses stratégies de projection et de calcul à partir du volume acquis en 4D. Notons que la corrélation équivalente mais non-significative obtenue avec le volume d'éjection aortique mesurée en IRM de contraste de phase 2D (Figure 3.2, B) peut être due à un manque de puissance statistique, seuls 13 patients avaient les deux examens (IRM de flux 2D et 4D). On note cependant une sous-estimation des mesures réalisées par flux 4D comparées aux mesures ciné SSFP mais également aux mesures de flux 2D, qui peut s'expliquer par la faible résolution temporelle des images de flux 4D mais également par le fait que certaines acquisitions sont réalisées en respiration libre (flux 4D) et d'autres sous apnée (ciné et flux 2D). Ces disparités entre mesures sous apnée et en respiration libre ont été précédemment décrites (143). Par ailleurs, des séquences novatrices telles que le flux 5D (3 vitesses dans le temps avec prise en compte de la dimension respiratoire) en IRM sont actuellement en développement (144) pour aider à mieux comprendre l'effet de la respiration sur les mesures de flux et de débits cardiaques.

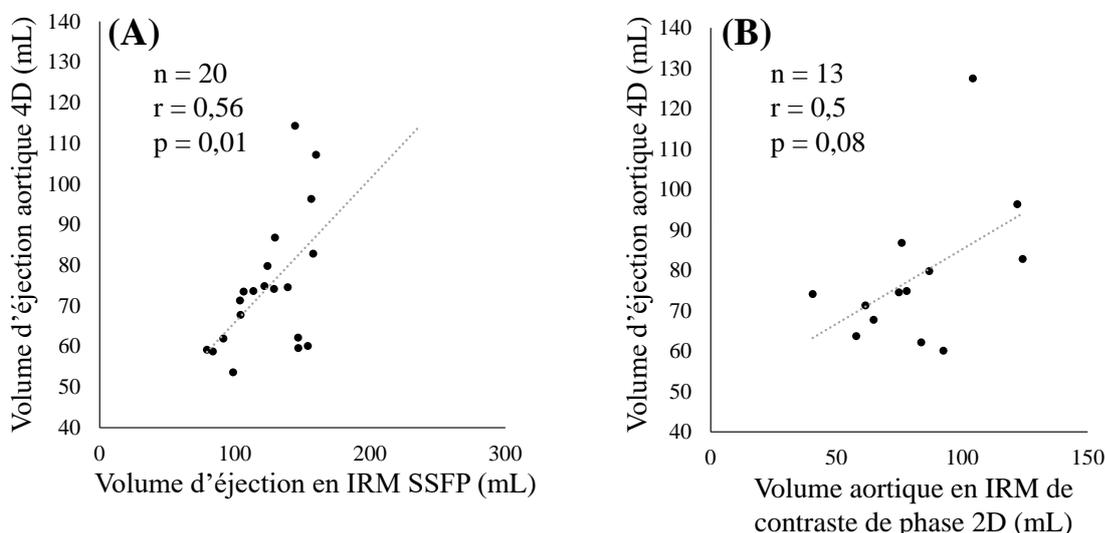


Figure 3.2 - Régressions linéaires pour la comparaison entre le volume d'éjection aortique mesuré à partir des données de flux 4D et le volume d'éjection mesuré à partir des images ciné SSFP (A) ; et la comparaison du volume d'éjection aortique mesuré en 4D et du volume d'éjection aortique mesuré à partir des images de contraste de phase 2D (B).

3.1. Volumes ventriculaires d'éjection et indices de la fonction diastolique

La fiabilité de nos mesures réalisées dans le volume de flux 4D est en outre confortée par les liens significatifs entre : 1) le volume de remplissage obtenu à partir des images de flux 4D et le volume obtenu grâce aux images de contraste de phase 2D (Figure 3.3), grâce à une méthodologie précédemment validée dans l'équipe (109), 2) les ondes E et A mesurées à partir des images de flux 4D et la référence échographique, les rapports E/A (Tableau 4) et E/E' (Tableau 5) mesurés en IRM et ceux obtenus en échocardiographie ou à partir des images IRM de contraste de phase 2D.

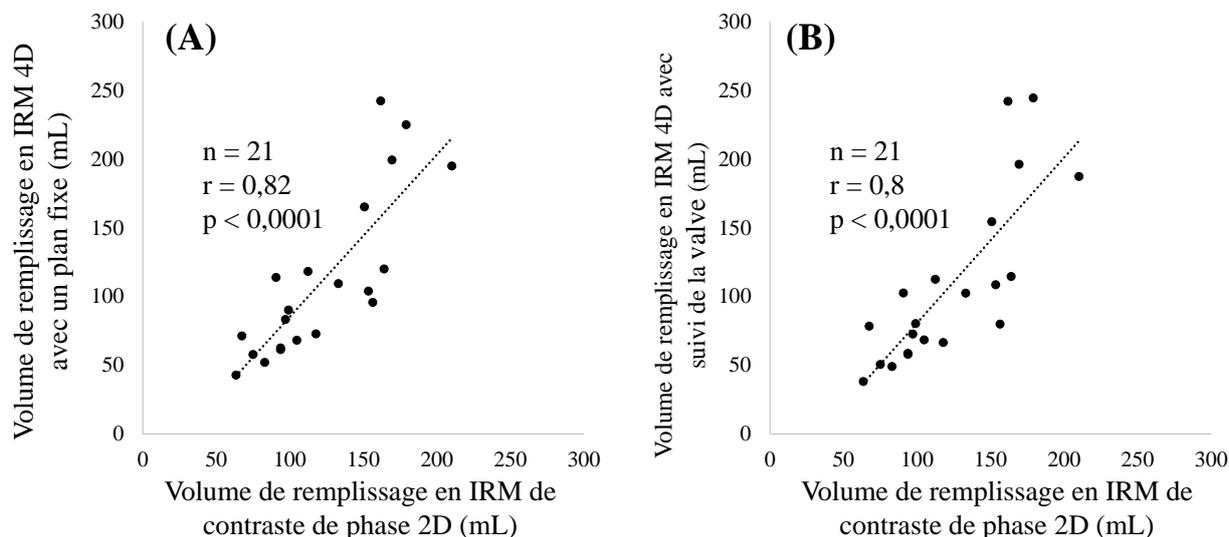


Figure 3.3 - Régressions linéaires pour la comparaison entre le volume de remplissage ventriculaire mesuré à partir des données de flux 4D dans un plan fixe (A) ou avec suivi de la valve (B), et le volume de remplissage mesuré à partir des images de contraste de phase 2D.

Tableau 4 - Coefficients de corrélation pour la comparaison entre les indices E/A mesurés en IRM de flux 4D avec un plan fixe et avec suivi de la valve et les valeurs obtenues en échocardiographie ou en contraste de phase 2D.

	E/A échocardiographie	E/A IRM contraste de phase 2D
E/A IRM 4D plan fixe (n = 20)	r = 0,48 p = 0,03	r = 0,73 p = 0,0002
E/A IRM 4D avec suivi de la valve (n = 20)	r = 0,47 p = 0,04	r = 0,74 p = 0,0001

3.1. Volumes ventriculaires d'éjection et indices de la fonction diastolique

Tableau 5 - Coefficients de corrélations pour la comparaison entre les indices E/E' mesurés en IRM de flux 4D avec un plan fixe et avec suivi de la valve et les valeurs obtenues en échocardiographie ou en contraste de phase 2D. Note : seule l'onde E est mesurée en flux 4D, E' étant mesurée à partir des images ciné SSFP après suivi de texture au niveau de l'anneau mitral.

	E/E' échocardiographie	E/E' IRM contraste de phase 2D
E/E' IRM 4D plan fixe (n = 17)	r = 0,57 p = 0,02	r = 0,52 p = 0,02
E/E' IRM 4D avec suivi de la valve (n = 17)	r = 0,65 p = 0,005	r = 0,47 p = 0,04

Les volumes de remplissage mesurés en 4D et en 2D ont les mêmes ordres de grandeur soulignant un effet moindre de la différence de résolution temporelle entre les deux séquences pendant la diastole, où les phénomènes de remplissage sont plus lents que l'éjection cardiaque. L'effet du statut respiratoire (apnée ou respiration libre) sur ces mesures est moins connu. Les corrélations entre les paramètres de remplissage mesurés en flux 4D et ceux mesurés en flux 2D ou en échocardiographie sont du même ordre de grandeur que ceux précédemment présentés dans les études comparant IRM et échocardiographie (109,145), voire légèrement inférieures sans doute à cause de la petite taille de l'échantillon étudié ici. Le tableau 4 montre de meilleures corrélations des mesures flux 4D avec l'IRM 2D qu'avec l'échocardiographie, ce qui peut en partie s'expliquer par le fait que les deux méthodes d'IRM 4D et 2D se basent sur la mesure des vitesses moyennes tandis que l'échocardiographie se base sur la mesure des vitesses maximales, en plus des autres différences techniques entre les deux modalités (mesure le long du jet vs. mesure sur un plan perpendiculaire à la structure anatomique de l'appareil valvulaire).

De plus, nous constatons que les coefficients de corrélation sont équivalents entre la méthode basée sur un plan fixe et celle basée sur le suivi de la valve, suggérant que la mesure à une position fixe aux extrémités de la valve au cours du temps serait suffisante pour une estimation fiable du volume de remplissage et des indices de la fonction diastolique. Cette observation est en accord avec les résultats précédemment rapportés dans la littérature (145), qui indiquent une bonne concordance des ondes E et A mesurées en flux 4D avec l'échographie transthoracique et la vélocimétrie IRM 2D lorsqu'on les mesure aux extrémités des valves sur un plan fixe ou lorsque le suivi de valve est utilisé.

Cependant, on notera que des études précédentes (50,51,146) indiquent que le suivi de la valve permet une quantification plus précise des indices de fonction diastolique, car il permet de prendre en compte la composante longitudinale du mouvement de la valve au cours du cycle cardiaque et de suivre ainsi le pic de vitesse de remplissage à toutes les phases temporelles. Nos résultats partagent cette amélioration apportée par le suivi de la valve au niveau des mesures individuelles en termes de vitesses maximales de E et A (Tableau 6), mais cette amélioration s'estompe lorsqu'on compare le ratio E/A.

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

Tableau 6 - Coefficients de corrélation pour les comparaisons des valeurs de pics de vitesse maximale au niveau des ondes E et A, mesurées à partir des images de flux 4D, à celles mesurées en échographie (n = 20).

	Echographie
Pic onde E	r = 0,77
Mesuré à partir des images de flux 4D sur un plan fixe	p < 0,0001
Pic onde E	r = 0,78
Mesuré à partir des images de flux 4D avec suivi de la valve	p < 0,0001
Pic onde A	r = 0,59
Mesuré à partir des images de flux 4D sur un plan fixe	p = 0,006
Pic onde A	r = 0,72
Mesuré à partir des images de flux 4D avec suivi de la valve	p = 0,0004

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

3.2.1. Quantification du volume régurgitant

Nous avons quantifié le volume régurgitant de quatre manières différentes : par les méthodes indirectes en IRM 2D (VReg_{Standard} et VReg_{VGVD}), par la méthode indirecte à partir des images de flux 4D (VReg_{4DMiAo}), par la méthode directe avec suivi de la valve (VReg_{4DsuiVValve}) et en se positionnant de manière perpendiculaire au jet régurgitant.

Comme mentionné précédemment, les études de la littérature présentent des niveaux de concordance variés entre la PISA et la méthode de quantification par IRM 2D, qui peuvent être causés par des jets télésystoliques, excentrés ou d'orifices multiples, ou non circulaires et qui rendent la quantification difficile. Dans notre population avec un petit effectif (n = 40 avec 33 ayant la mesure PISA et 22 avec du flux 4D) et une hétérogénéité de grades (IM moyennes, n = 14 ; IM modérées, n = 16 ; IM sévères, n = 10), les liens entre le volume régurgitant obtenu par la méthode PISA et celui mesuré par la méthode indirecte en IRM 2D ne sont pas significatifs, quelle que soit la méthode utilisée (VReg_{Standard} et VReg_{VGVD}). Ce résultat montre la complexité de notre base de données car on ne parle ici que de comparaisons entre les méthodes de référence échocardiographique et IRM (notamment si on parle de la méthode VReg_{VGVD} qui est issue des mesures de volumétrie IRM reconnues comme référence clinique et réalisées ici par un expert en utilisant un logiciel commercial).

Les méthodes indirectes appliquées aux images de flux 4D semblent pertinentes vis-à-vis des mesures standards proposées en IRM de vélocimétrie 2D (r = 0,65 pour la méthode indirecte 4D avec plan fixe, r = 0,64 pour la méthode indirecte 4D avec suivi de la valve, p = 0,02) mais ne corrélaient pas avec les mesures fournies par la mesure PISA en échocardiographie. Spampinato et al. (54) ont trouvé des résultats similaires dans leur étude sur 54 patients présentant des prolapsus de la valve mitrale. Fidock et al. (49) ont aussi montré un lien similaire

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

entre le volume régurgitant obtenu par la méthode indirecte en IRM de flux 4D et de vélocimétrie 2D.

Nous avons ensuite mesuré le volume régurgitant par méthode directe à partir des images de flux 4D en utilisant l'orientation petit-axe à la position de l'anneau mitral et en réalisant un suivi des mouvements de la valve au cours du cycle cardiaque, grâce aux contours de suivi de texture sur les images grand-axe. Nous avons trouvé que cette méthode ne corrèle qu'avec la PISA ($r = 0,71$, $p = 0,005$). Ceci peut s'expliquer par le fait que la méthode directe focalise sur le jet régurgitant comme réalisé dans la méthode PISA en échocardiographie, alors que les méthodes indirectes en IRM sont des méthodes volumétriques plus globales prenant en compte les entrées/sorties du cœur gauche et/ou droit mais pas directement la fuite. De plus, nous obtenons des volumes régurgitants sous-estimés par cette méthode, comparés aux volumes 2D $VReg_{Standard}$, ce qui est en ligne avec les résultats de Blanken et al. (58) (Tableau 7).

*Tableau 7 – Valeurs de volume régurgitant mesurées par les différentes méthodes de quantification. Les méthodes en bleu sont les méthodes développées dans cette thèse. * lien significatif avec la PISA, † lien significatif avec $VReg_{Standard}$, ▲ lien significatif avec $VReg_{VGVD}$.*

Méthodes de quantification	Volume (mL)	Liens
PISA	55,4 ± 32,4	
$VReg_{Standard}$	53,4 ± 21,0	
$VReg_{VGVD}$	46,5 ± 22,3	†
$VReg_{4DMiAo}$	34,0 ± 60,8	†
$VReg_{4DsuiVValve}$	19,9 ± 15,6	*
$VReg_{4DPerpendiculaire Jet}$	30,6 ± 15,3	▲

L'absence de lien entre la mesure directe par flux 4D et la méthode indirecte par volumétrie IRM peut s'expliquer à nouveau par le petit échantillon et la complexité susmentionnée de notre population, ainsi que par la présence de certains patients « outliers » pour lesquels la mesure de volume régurgitant paraît en fort désaccord entre les deux méthodes (points encadrés en rouge et bleu sur la Figure 3.4).

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

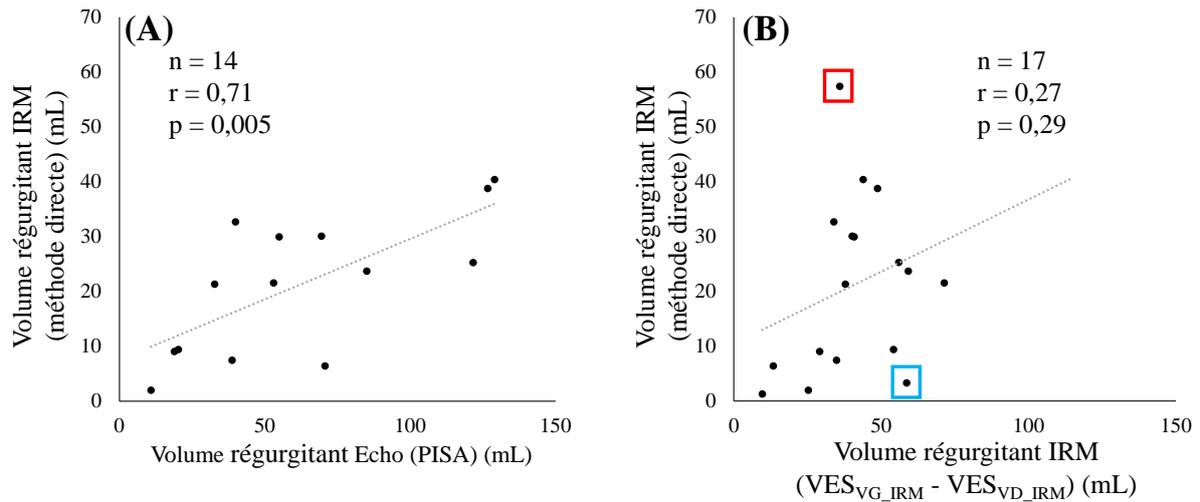


Figure 3.4 - Régressions linéaires pour la comparaison entre le volume régurgitant mesuré en IRM de flux 4D par la méthode directe et le volume régurgitant obtenu en échocardiographie par la méthode PISA (A), ou en IRM ciné SSFP par la méthode indirecte (différence entre les volumes d'éjection des ventricules gauche et droit) (B).

Ces erreurs peuvent être dues à l'orientation du plan sur lequel sont réalisées les mesures en IRM de flux 4D : nous utilisons l'orientation du plan petit-axe, parallèle à la valve, pour reconstruire ce plan de mesure, qui n'est pas toujours optimale. En effet, à cette position, il peut être difficile de distinguer le jet fuyant du flux aortique : celui-ci circulant dans la même région et avec une direction similaire au jet fuyant et aux mêmes phases du cycle cardiaque en systole, la connectivité des pixels en termes de signe de la vitesse peut ainsi inclure des pixels appartenant au flux aortique, ce qui surestime alors la mesure du volume régurgitant (Figure 3.5). Par ailleurs, le plan de mesure peut être oblique dans le cas de jet fuyant non perpendiculaire à l'orientation petit-axe, entraînant alors au contraire une sous-estimation du volume régurgitant (Figure 3.6).

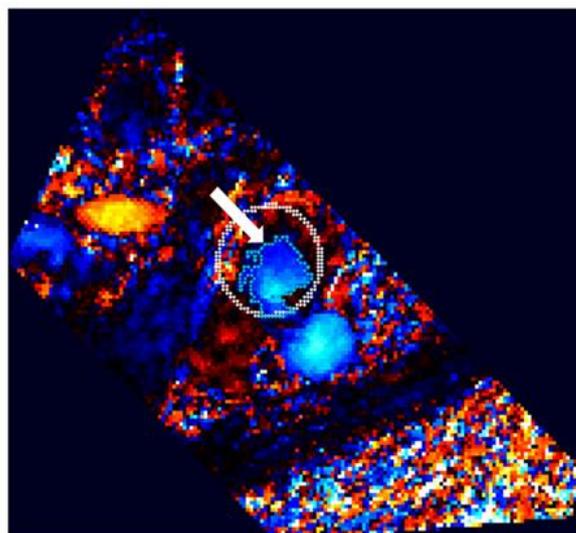


Figure 3.5 - Plan reconstruit en IRM de flux 4D afin de mesurer le jet fuyant (flèche blanche) qui fusionne avec le flux d'éjection (patient correspondant au point encadré en rouge sur la Figure 3.4).

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

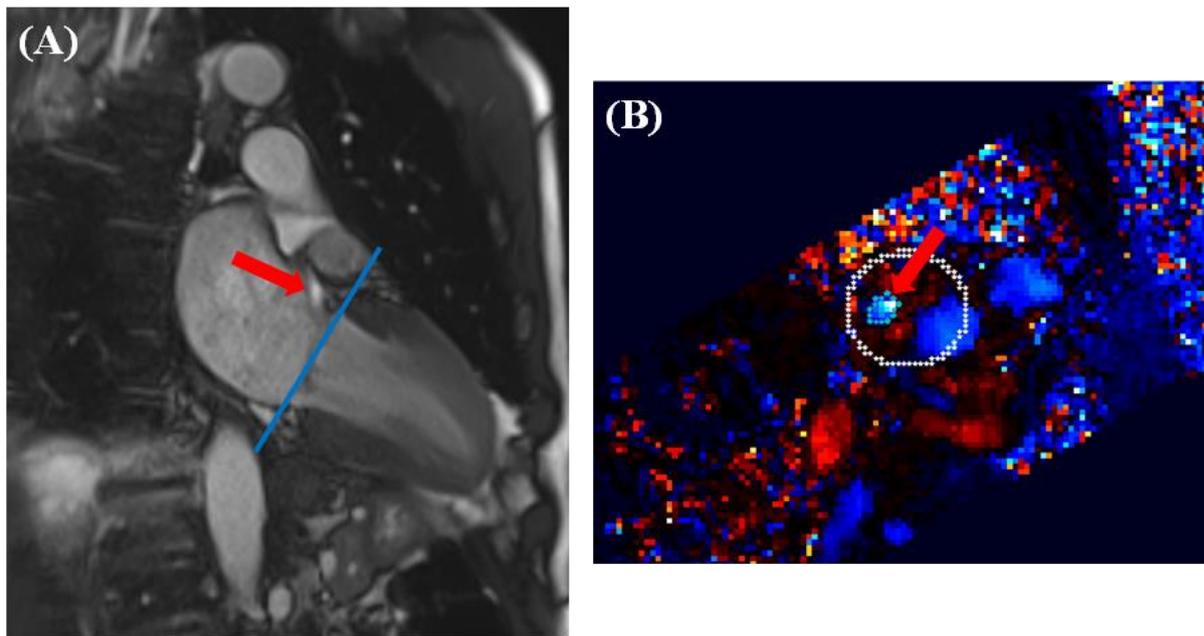


Figure 3.6 - (A) Image ciné SSFP 2-cavités. Le jet régurgitant (flèche rouge) fuit le long de la paroi de l'OG et le plan que nous utilisons pour calculer le volume (dont la position est représentée en bleu) sous-estime alors la surface de la fuite. (B) Plan reconstruit afin de mesurer le jet fuyant (flèche rouge) pour une mesure de volume sous-estimée (patient correspondant au point encadré en bleu sur la Figure 3.4).

Afin d'améliorer la quantification du volume régurgitant, nous avons ensuite utilisé un plan perpendiculaire à la streamline moyenne du jet fuyant, calculée à la phase temporelle correspondant au maximum de la régurgitation. Le volume régurgitant ainsi obtenu est significativement corrélé ($r = 0,70$, $p = 0,0005$) au volume régurgitant mesuré en IRM par la méthode indirecte de volumétrie $VReg_{VGVD}$ (Figure 3.7), mais pas à la méthode PISA ($r = 0,41$, $p = 0,11$) ni à la méthode IRM indirecte $VReg_{Standard}$ ($r = -0,11$, $p = 0,72$). Cependant, cela peut s'expliquer par le faible effectif des patients ayant à la fois une mesure de $VReg_{Standard}$ et une mesure par la méthode directe perpendiculaire au jet ($n = 13$).

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

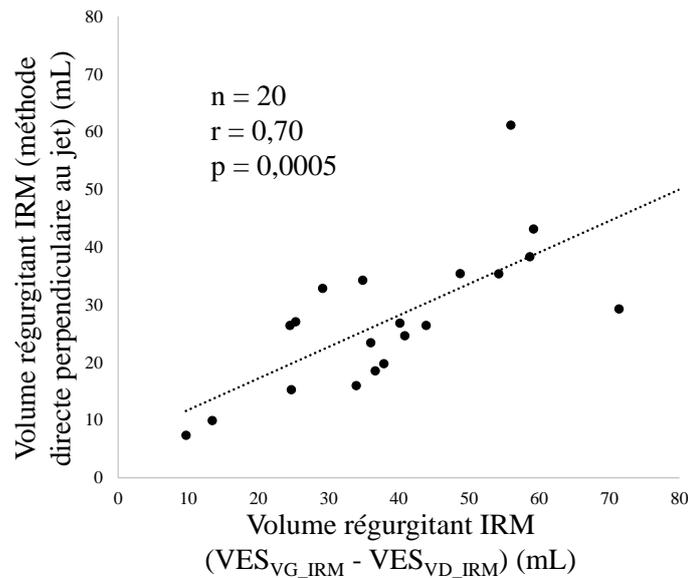


Figure 3.7 - Régression linéaire pour la comparaison entre le volume régurgitant mesuré en IRM de flux 4D par la méthode directe perpendiculaire au jet régurgitant et le volume régurgitant obtenu en IRM par la méthode de volumétrie indirecte (différence entre les volumes d'éjection des ventricules gauche et droit).

La méthode basée sur le plan perpendiculaire à la streamline peut sembler méthodologiquement pertinente et semble bien associée à l'une des méthodes de référence en IRM, notamment celle basée sur la volumétrie et donc indépendante des données de flux 4D. Elle rencontre cependant un certain nombre de difficultés notamment dans sa mise en œuvre en pratique : afin de calculer le plan perpendiculaire au jet régurgitant, nous utilisons les streamlines correspondant à ce jet. Cependant, pour certains patients ayant des fuites très excentrées, faibles ou proches du flux aortique, il peut être difficile de savoir quelles streamlines choisir pour le calcul de la streamline moyenne. Ainsi, même si nous nous plaçons sur un plan perpendiculaire au jet régurgitant, le flux aortique peut encore être présent dans le plan reconstruit, rendant difficile la délimitation précise de la zone correspondant au flux régurgitant sans inclure des pixels correspondant au flux aortique (avec de fortes vitesses et donc un fort impact sur le volume régurgitant).

Les comparaisons effectuées ci-dessus entre échocardiographie et IRM et entre méthodes directes et indirectes montrent que nous avons un lien entre les méthodes IRM et échographiques ciblant directement la fuite, mais que ces méthodes ne sont pas liées aux mesures indirectes qu'elles soient issues de la séquence de flux 4D, flux 2D ou ciné SSFP. Ces liens sont en ligne avec ce qui est présenté dans la littérature de flux 4D qui est malheureusement basée sur peu d'articles dans le cadre spécifique de l'IM (54,78,147). Ceci montre qu'il reste un grand nombre de difficultés, à savoir : 1) objectiver la comparaison entre IRM et échocardiographie afin de mieux comprendre les différences entre les deux mesures : soit sur des patients avec du suivi, soit sur des modèles *in vitro*, 2) travailler sur l'amélioration de la précision des mesures d'IRM, en augmentant les résolutions spatiale et temporelle des images de vélocimétrie mais également en utilisant des approches multi-Venc (45), dont l'utilité paraît primordiale dans le cœur gauche compte tenu de l'hétérogénéité des vitesses à la fois dans le volume mais aussi au cours du cycle cardiaque. En effet, ce type d'approches permettrait d'homogénéiser le ratio vitesse à bruit dans les structures analysées. Malgré ces difficultés et la

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

complexité de notre base de données, il ressort de nos développements que l'approche visant à suivre l'anneau mitral au cours du cycle cardiaque en bénéficiant des contours extraits en ciné SSFP pour la mesure du strain paraît pertinente. De plus, le positionnement de plans perpendiculaires au jet régurgitant paraît également prometteur, mais complexe à mettre en œuvre dans certaines fuites complexes très excentrées et très proches de la paroi. En effet, dans ces situations, non seulement il est difficile de positionner le plan de mesure mais on se heurte aussi à l'effet du volume partiel, compte tenu de la résolution des images de flux 4D.

3.2.2. Orientation et excentricité de la fuite

La partie précédente montre la complexité d'estimer de manière précise le volume du jet régurgitant, nous avons donc ici proposé d'autres indices centrés sur la morphologie du jet régurgitant via son angulation et son écartement du grand axe de l'OG. Ces mesures sont réalisées comme décrit dans la partie Méthodes (Paragraphe 2.5.1.4.) sur la streamline moyenne estimée à la phase correspondant à la fuite maximale. L'analyse a été réalisée sur 23 patients avec un IM dont 9 modérées, 9 moyennes et 5 sévères.

La distance maximale entre les points de la streamline et le grand axe de l'OG est significativement corrélée au volume maximal de l'OG ($r = 0,48$, $p = 0,03$). De même, la taille du jet, mesurée comme la distance entre le premier et le dernier point de la streamline, corrèle significativement avec le volume maximal de l'OG ($r = 0,46$, $p = 0,04$). Ces résultats semblent indiquer qu'un jet régurgitant désaxé par rapport au grand axe de l'OG était concomitant à une OG dilatée.

En regroupant les patients en deux groupes (IM modérées vs. IM moyennes + sévères), plutôt que selon les quatre grades, nous constatons que l'angle de la streamline à son origine permet de distinguer les patients les plus graves des moins sévères (angle pour les IM modérées : $33 \pm 9,9^\circ$; angle IM moyennes+sévères : $47,5 \pm 12,8^\circ$; $p = 0,02$). Ainsi en ligne avec des OG dilatées, les IM les plus sévères exhibaient un jet plus désaxé.

Par ailleurs, nous trouvons que l'angle est capable de différencier les patients avec ou sans flail leaflet : avec $54,5 \pm 10,5^\circ$ ($n=5$) ; sans $36,4 \pm 11,3^\circ$ ($n=15$) ; $p = 0,01$. Ce résultat est en ligne avec ce qui a été précédemment montré dans une étude réalisée en échocardiographie par Colombo et al. (115) qui montre que les patients IM ayant un flail leaflet avait un jet régurgitant qui avait tendance à se désaxer par rapport au grand axe de l'OG (Figure 3.8).

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

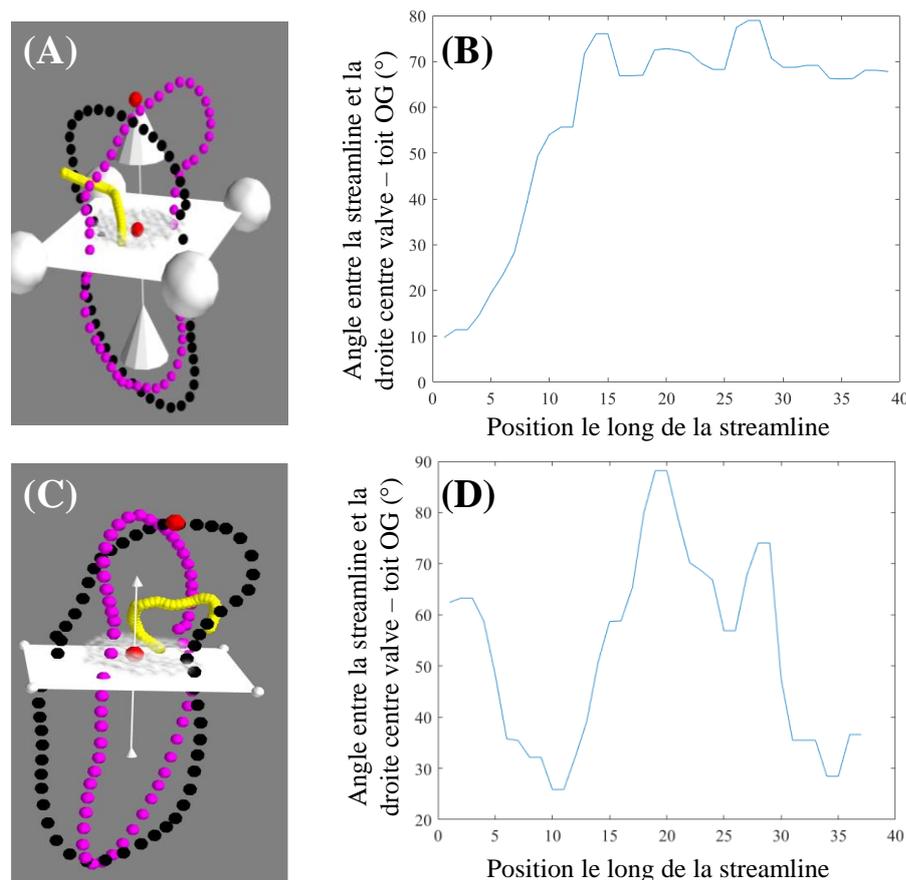


Figure 3.8 - Exemple de streamline moyenne correspondant au jet régurgitant (en jaune) et valeurs de l'angle entre la streamline et le grand axe de l'OG à toutes les positions de la streamline pour un patient sans flail leaflet (A et B) et avec flail leaflet (C et D). Les contours cardiaques en 2- et 4-cavités (en rose et noir, respectivement) sont affichés pour aider l'utilisateur à s'orienter dans l'espace. Le plan de l'anneau mitral, estimé comme décrit dans le paragraphe 2.5.1.1.c est représenté en blanc.

Dans ce paragraphe nous montrons les conséquences de la régurgitation sur le cœur gauche en termes de fonction, de morphologie et d'hémodynamique.

3.2.3. Retentissement de la fuite sur la morphologie et les flux du cœur gauche

1. Evaluation de la déformation myocardique et de l'angulation atrio-ventriculaire à partir d'images IRM ciné SSFP

a) Evaluation de la déformation myocardique

Ce travail a été réalisé dans le stage de mon binôme clinicien Thomas Wallet dont je synthétise ici les résultats majeurs compte tenu de l'importance de ces indices fonctionnels dans l'IM. Ces résultats sont obtenus sur les patients IM ($n = 40$, âge moyen : 53 ± 15 ans, 16 femmes) et des témoins ($n = 37$, âge moyen : 51 ± 12 ans, 17 femmes) appariés à l'âge et au sexe, tous acquis sur une machine Siemens 1,5 T.

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

Alors que les strains ventriculaires semblaient préservés, nous avons observé une augmentation significative du volume maximal indexé de l'OG chez les patients avec une IM, comparés aux témoins ($70,8 \pm 23,8 \text{ mL/m}^2$ vs. $39,1 \pm 9,2 \text{ mL/m}^2$, $p < 0,0001$) et une fraction d'éjection de l'OG abaissée chez les patients IM ($48,9 \pm 8,4\%$ contre $59,7 \pm 6,3\%$ $p < 0,0001$ chez les témoins).

Comparés aux sujets sains, les patients présentaient une diminution significative des pics de strain longitudinal de l'OG, avec une altération de la fonction réservoir ($24,5 \pm 6,2$ vs. $40,3 \pm 10,4\%$, $p < 0,0001$), conduit ($15,0 \pm 5,0$ vs. $19,7 \pm 6,3\%$, $p = 0,0007$) et contraction ($9,5 \pm 4,5$ vs. $21,2 \pm 7,8\%$, $p < 0,0001$). Néanmoins, les valeurs de strain ne permettaient pas de séparer les patients par grade de sévérité et n'était pas liées à la capacité d'effort des patients IM.

Dans une étude sur 73 patients avec un prolapsus de la valve et 42 témoins matchés en âge et sexe, Guglielmo et al. ont trouvé des valeurs de strain circonférentiel global VG abaissées ainsi que des valeurs de strain longitudinal et radial basales altérées, chez les IM primaires (148). Dans notre cohorte, les valeurs de strain VG sont conservées comparées aux volontaires sains, et similaires aux valeurs normales précédemment décrites (100,149,150). Ces discordances peuvent d'une part être liées aux fluctuations d'échantillonnage sur des études de petits effectifs, ainsi qu'aux différences de méthodes utilisées dans l'évaluation du strain VG, rendant difficile la comparaison entre les études.

Par ailleurs, ces discordances pourraient suggérer que nos patients sont évalués à un stade plus précoce de leur maladie, avec un strain ventriculaire encore préservé. En effet, 30% des patients de notre étude présentaient une IM de sévérité modérée, qui étaient exclus de l'étude de Guglielmo et al (148). Par ailleurs, bien qu'il soit difficile de comparer les études, il apparaît que nos patients présentaient des volumes télédiastoliques VG discrètement moins dilatés (113 vs. 119 mL/m^2) et une fraction d'éjection VG plus élevée (64 vs. 60%) comparés aux patients de Guglielmo et al.

La mesure du strain atrial semble prometteuse dans l'évaluation de l'IM. En effet, plusieurs études, réalisées en échocardiographie, ont déjà montré une altération du strain OG, notamment la fonction réservoir, dans l'IM primaire, avec une corrélation au pronostic post-opératoire, et à la survenue de fibrillation atriale (151–155). Dans une étude menée au LIB sur le strain atrial par suivi de texture dans l'IM, Huber et al. (104) ont trouvé que le strain atrial longitudinal (réservoir et pompe) était altéré chez les patients porteurs d'une IM primaire adressés pour un remplacement valvulaire mitral. Nous retrouvons également une dégradation de toutes les composantes du strain atrial dans notre étude où les patients ne sont pas indiqués pour la chirurgie, et donc évalués à un stade plus précoce de l'IM.

En effet, nos patients étaient moins sévères que ceux de l'étude de Huber et al., comme peuvent en témoigner une fraction d'éjection VG plus élevée (64 vs. 51%) ainsi qu'une fraction d'éjection OG moins altérée (48,9 vs. 31%). Ceci suggère que la fonction atriale, évaluée par suivi de texture en IRM, est altérée de manière très précoce dans l'IM, avant même une altération de la fonction VG. Ce strain atrial est fortement corrélé au degré de remplacement fibro-graisseux de la paroi atriale, comme démontré par Huber et al., en suivi de texture en IRM, et par les études de Cameli et Mandoli en échocardiographie (104,153,154). Il apparaît donc comme un marqueur indirect de remodelage tissulaire OG.

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

b) Estimation de l'angulation atrio-ventriculaire

Nous avons également estimé un paramètre directement lié à l'anneau afin d'évaluer l'impact de l'IM sur la morphologie de celui-ci et de l'OG. Puis, nous avons comparé ce paramètre au strain et au pic de consommation d'oxygène (pic VO₂) comme marqueur indépendant de l'IRM et indicateur de la capacité d'effort des patients. Cette analyse ne nécessitant que les données ciné SSFP, elle a été réalisée sur 32 patients (54 ± 15 ans, 12 femmes) dont 9 souffrant d'IM modérées, 14 d'IM moyennes et 9 d'IM sévères.

Le Tableau 8 résume les caractéristiques des patients, ainsi que leurs paramètres échocardiographiques, leurs valeurs de pic de consommation d'oxygène (pic VO₂) et leurs valeurs de volumes, de strain et d'angles mesurés en IRM, répartis selon les tertiles de pic VO₂.

Les groupes correspondants aux tertiles de pic de VO₂ avaient un âge, un indice de masse corporelle (IMC) et une distribution hommes/femmes équivalents. L'EROA et le volume régurgitant mesurés en échocardiographie étaient également non significativement différents entre les trois groupes, bien que les valeurs de l'EROA étaient plus élevées dans le second tertile de VO₂. De même, les valeurs des volumes VG et OG indexés étaient globalement plus élevées dans le deuxième tertile, mais seul le volume indexé de l'OG présentait une différence significative entre les trois groupes. Comme mentionné dans les critères d'inclusion de nos patients dans le paragraphe 2.1., les fractions d'éjection du VG et de l'OG étaient toutes les deux normales quel que soit le groupe. Les pics de strain VG et OG étaient également stables au travers des trois groupes de tertiles de VO₂, avec encore une fois une diminution non significative du strain OG à la phase de contraction dans le second groupe.

Enfin, nous avons observé une augmentation progressive et significative de l'angle α et une diminution progressive et significative de l'angle γ à travers les groupes de tertiles de pic de VO₂.

De manière intéressante, tandis qu'aucun lien significatif n'a été observé entre les indices de strain et la capacité d'effort des patient (pic VO₂) des corrélations significatives ont été obtenues pour les liens entre valeurs d'angulation de l'anneau mitral et la capacité d'effort et ce à la fois pour l'angle α (pic systolique: $r = 0,50$, $p = 0,003$; télédiastole : $r = 0,46$, $p = 0,009$) et l'angle γ (pic systolique : $r = -0,50$, $p = 0,004$; télédiastole : $r = -0,53$, $p = 0,002$) (Figure 3.9). Dans une analyse multivariée, nous montrons que ces liens restaient significatifs: α pic systolique ($R^2 = 0,44$, $p = 0,0009$), α télédiastolique ($R^2 = 0,38$, $p = 0,004$), γ pic systolique ($R^2 = 0,38$, $p = 0,003$) et γ télédiastolique ($R^2 = 0,42$, $p = 0,001$), indiquant leur indépendance à l'âge et au sexe.

Notons que parmi les indices conventionnels, seuls les volumes du VG (VTD indexé : $r = 0,45$, $p = 0,009$; VTS indexé : $r = 0,45$, $p = 0,011$) étaient significativement corrélés aux valeurs de pic VO₂. Cependant ces liens n'étaient pas indépendants de l'âge et du sexe.

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

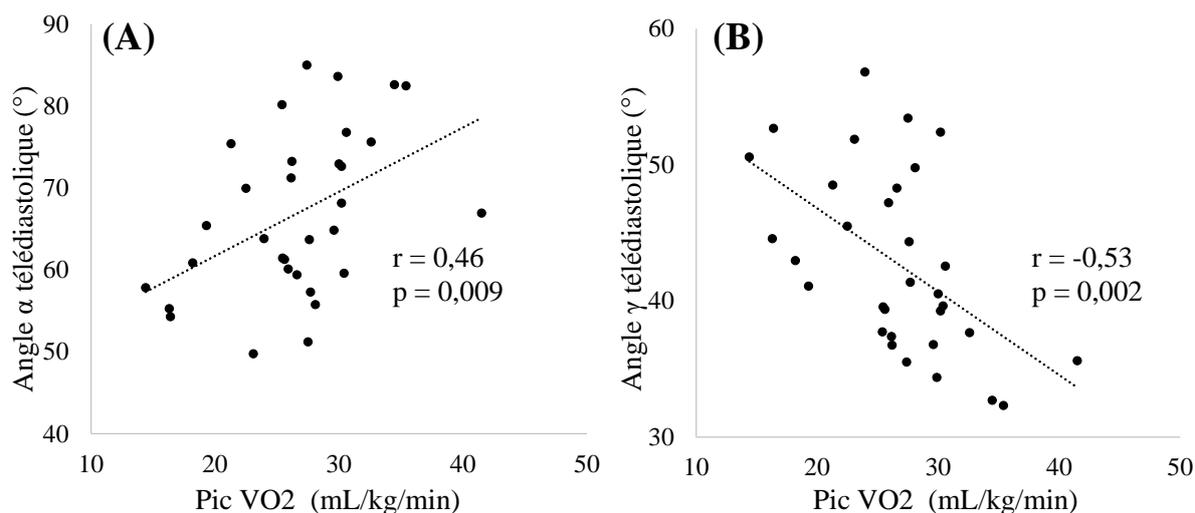


Figure 3.9 - Régressions linéaires entre les valeurs de pic VO₂ et les angles au pic télédiastolique : (A) α au pic télédiastolique et (B) γ au pic télédiastolique.

Tableau 8 – Caractéristiques des patients IM, paramètres échocardiographiques et IRM. Les paramètres sont fournis sous forme de valeur médiane [1^{er} quartile – 3^{eme} quartile]. Les comparaisons entre les groupes ont été réalisées à l'aide d'un test de Kruskal-Wallis pour les variables continues et de Fisher pour les variables discrètes.

	1 ^{er} tertile de VO ₂	2 ^{eme} tertile de VO ₂	3 ^{eme} tertile de VO ₂	p-value
Pic VO ₂ (ml/kg/min)	Pic VO ₂ < 25	25 ≤ Pic VO ₂ < 29	Pic VO ₂ ≥ 29	
n	11	10	11	
Caractéristiques générales				
Age (années)	60 [50;70]	65 [38;70]	50 [40;60]	0,17
IMC (kg/m ²)	25,9 [23,8;30,6]	23,6 [21,1;25,2]	22,4 [19,2;26]	0,10
Sexe (n, H/F)	6/5	6/4	8/3	0,74
Fréquence cardiaque (bpm)	61 [55;69]	68 [57,8;72,3]	57 [50;65]	0,24
Paramètres échocardiographiques et de capacité d'effort				
EROA (cm ²)	0,32 [0,22;0,41]	0,43 [0,36;0,72]	0,30 [0,22;0,59]	0,13
Volume régurgitant (ml)	60,2 [29,9;70,0]	59,6 [43,5;124,1]	39,9 [31,2;80,3]	0,33
Pic VO ₂ (ml/kg/min)	21,3 [16,4;24,0]	27 [26,1;27,6]	30,4 [30;34,5]	< 0,0001
Paramètres IRM				
Masse VG indexée (g/m ²)	47,4 [43,1;54,7]	50,6 [48,4;55,6]	48,4 [44,5;59,5]	0,41
VTD VG indexé (ml/m²)	101 [89;114]	113 [99;127]	122 [95;144]	0,05
VTS VG indexé (ml/m²)	35 [30;41]	41 [33;49]	43 [35;54]	0,08
VES _{VG} indexé (ml/m ²)	67 [59;70]	71 [65;86]	69 [63;88]	0,21
Fraction d'éjection VG (%)	64 [60;70]	64 [61;68]	63 [57;66]	0,47
Volume OG max indexé (ml/m ²)	59 [52;71]	82 [62;105]	70 [52;81]	0,02
Volume OG min indexé (ml/m ²)	31 [21;39]	43 [30;73]	35 [23;40]	0,16
Fraction d'éjection OG (%)	49 [47;53]	48 [44;60]	50 [47;55]	0,83
Strain circonférentiel VG (%)	-18,7 [-21,2;-18,2]	-19,5 [-23,1;-18,4]	-18,5 [-20,0;-15,8]	0,42

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

Strain longitudinal VG (%)	-20,7 [-21,8;-19,0]	-21,0 [-23,1;-18,0]	-18,9 [-19,8;-18,2]	0,25
Strain longitudinal réservoir OG (%)	25,7 [23,5;31,0]	24,5 [15,2;29,3]	24,1 [19,0;27,1]	0,41
Strain longitudinal conduit OG (%)	15,7 [11,4;20,1]	15,3 [12,7;18,5]	15,8 [11,1;16,8]	0,65
Strain longitudinal contraction OG (%)	12,1 [8,5;13,5]	7,6 [3,8;12,0]	8,9 [7,7;10,8]	0,14
Angle α pic systole (°)	84,5 [76,4;92,5]	86,8 [83,2;99,6]	99,0 [92,6;108,5]	0,01
Angle α télédiastole (°)	61,4 [55,3;70,0]	60,7 [56,9;71,7]	73,0 [66,9;82,5]	0,02
Angle γ pic systole (°)	54,8 [50,6;60,0]	53,2 [49,3;58,5]	48,1 [45,8;49,2]	0,005
Angle γ télédiastole (°)	45,5 [41,1;51,9]	42,9 [37,2;48,7]	37,7 [34,4;40,5]	0,01

Malgré la dilatation de l'OG et du VG, nous constatons que les valeurs de strain demeurent dans un intervalle de valeurs quasi normales. En effet, cette dilatation est compensée par leur adaptation mécanique, comme décrit par la loi de Frank-Starling (156), permettant de conserver un strain normal. Cela pourrait expliquer pourquoi le strain n'est pas associé à la capacité d'effort des patients (pic VO₂) dans cette étude.

En ligne avec nos résultats, il a été montré que le volume du VG est corrélé à la capacité d'effort des patients (157). En effet, nous trouvons un lien significatif entre le volume du VG et le pic VO₂. Ce remodelage du VG chez les patients asymptomatiques permet de maintenir un volume d'éjection suffisant et une capacité d'effort raisonnable. Ainsi, les indices d'angulation, α et γ , directement liés à la géométrie de l'OG et à la forme et l'inclinaison de l'anneau mitral, pourraient être complémentaires aux indices de flux et de volumes dans l'évaluation de la sévérité de l'IM, et à termes, aider au pronostic du patient.

En comparant les angles α et γ , qui sont purement géométriques, avec l'angulation du jet régurgitant qui elle est hémodynamique, nous constatons qu'ils corrélerent tous significativement avec l'angle de la streamline à son origine, sauf γ en télésystole qui montre une tendance mais n'atteint pas la significativité (α pic systolique : $r = -0,52$, $p = 0,01$; α télédiastole : $r = -0,65$, $p = 0,001$; γ pic systolique : $r = 0,41$, $p = 0,06$; γ télédiastole : $r = 0,45$, $p = 0,03$). Ainsi lorsque l'OG se dilate et α diminue on observe un jet désaxé. On notera que ces liens sont de pures associations car nous ne sommes pas capables avec nos données d'établir un lien de causalité. Les liens des angles géométriques avec le jet désaxé sont plus forts en télédiastole qu'en télésystole, ce qui semble indiquer que le lien passe à travers une modification intrinsèque de la géométrie de l'anneau au repos et non pas à travers sa modification pour des raisons fonctionnelles, notamment lors du mouvement longitudinal de l'anneau à la contraction du VG.

2. *Calcul des indices quantitatifs de l'hémodynamique à partir des images de flux 4D*

Enfin, afin d'évaluer le retentissement hémodynamique de l'IM sur l'OG, nous avons estimé des paramètres de flux dans l'OG.

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

Comme mentionné dans le paragraphe 2.1., les acquisitions des sujets sains utilisées pour les analyses de strain ou d'angulation n'incluaient pas toutes de 4D flow ou avaient été réalisées avec une ancienne séquence. Nous avons donc utilisé les données de flux 4D de sujets sains acquises sur une machine GE 3 T pour l'estimation de ces paramètres hémodynamiques. Nous n'avons pas de comparatif des mesures des flux intra-cardiaques entre des images Siemens 1,5 T et GE 3T, mais nous avons une large expérience dans la mesure des flux aortiques qui montre une bonne stabilité de la séquence de flux 4D selon les constructeurs et les forces de champs magnétiques.

a) Distribution des vitesses et vorticité dans l'OG

Cette analyse a été réalisée sur 22 patients (âge moyen : 52 ± 15 ans, 9 femmes) dont 9 ayant une IM modérée, 9 une IM moyenne et 4 une IM sévère, et sur 15 volontaires sains (51 ± 18 ans, 8 femmes).

L'évaluation de la vorticité dans l'OG chez des patients souffrant d'IM est complexe car plusieurs phénomènes impactant les vortex présents dans l'OG se produisent simultanément : le remplissage de l'OG et les vortex induits par le flux des veines pulmonaires (73), la présence du flux régurgitant ou encore les modifications hémodynamiques secondaires induites par le remodelage de l'OG, étudiés dans la littérature essentiellement chez des patients en fibrillation atriale (119–121).

Ainsi, nous choisissons de quantifier les vortex présents dans l'OG sur différentes périodes du cycle cardiaque : réservoir (début du cycle cardiaque jusqu'au pic réservoir), conduit (entre le pic réservoir et le pic de contraction) et contraction (entre le pic de contraction et la fin du cycle cardiaque) de l'OG. Ces périodes ont été définies à partir des courbes de strain OG estimées en ciné SSFP (Figure 3.10).

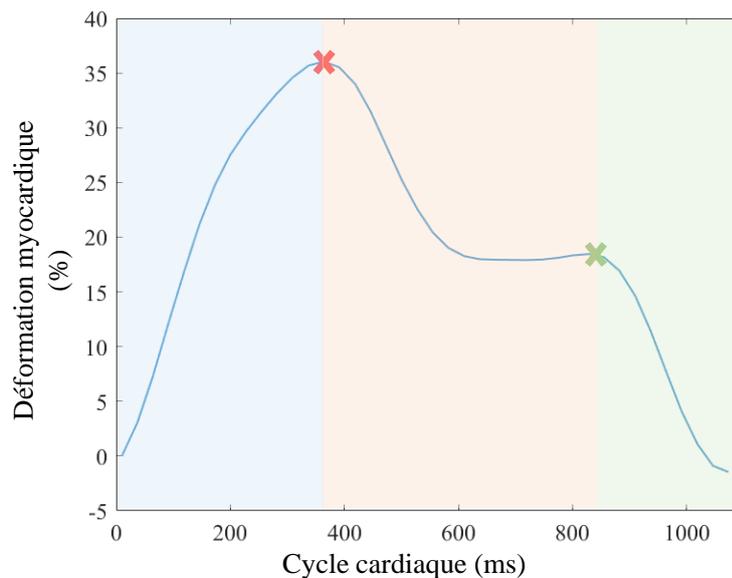


Figure 3.10 - Courbe de strain de l'OG avec les phases de réservoir (en bleu), de conduit (en orange) et de contraction (en vert). Les pics de réservoir et de contraction sont représentés par des croix rouges et vertes, respectivement.

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

Parmi les paramètres estimés, nous avons étudié l'excentricité et la taille du vortex le plus important dans l'OG, qui sont obtenues en utilisant la segmentation du volume de l'OG en sphère érodée, comme expliqué dans le paragraphe 2.5.1.1.d.

Nous avons obtenu des valeurs d'excentricité maximale et moyenne significativement plus élevées chez les patients ($p < 0,0001$) que chez les témoins (Figure 3.11) et nous retrouvons cette augmentation sur toutes les phases du cycle cardiaque : réservoir, conduit et contraction. Même si la valeur de l'excentricité demeure augmentée, elle semble diminuer chez les patients les plus sévères, comparés au reste des patients pendant la phase de réservoir. Cette augmentation est sans doute liée au fait que le vortex principal détecté dans l'OG pendant cette phase correspond à la régurgitation et non pas au vortex centré entre les veines pulmonaires induit par le remplissage atrial qu'on observe chez les sujets sans fuite mitrale (119).

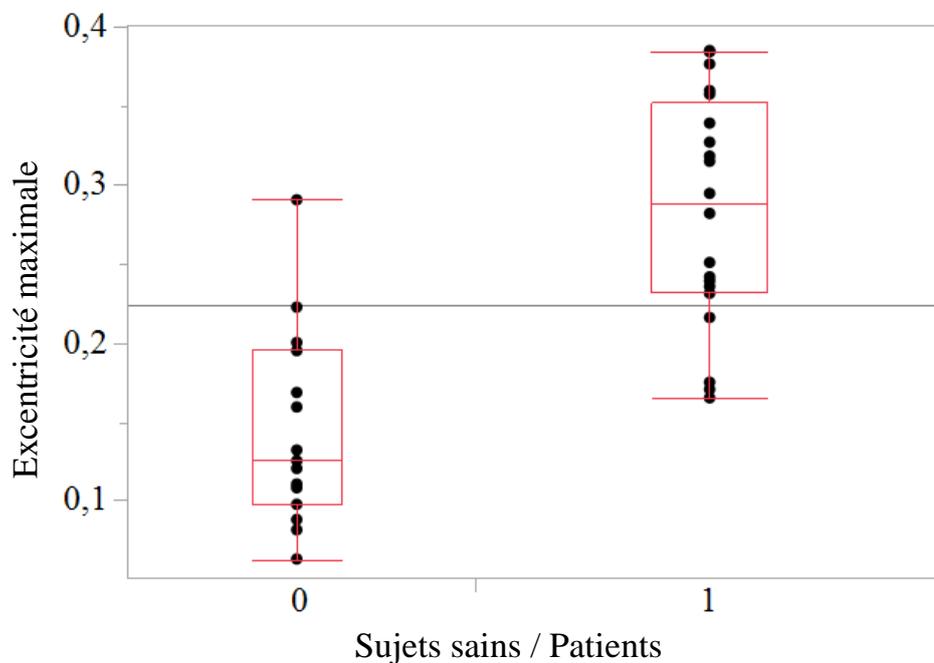


Figure 3.11 - Valeurs de l'excentricité maximale du vortex le plus important, normalisée par la taille de l'OG, chez les sujets sains (0) et les patients (1).

L'excentricité maximale est associée au strain longitudinal de l'OG à la phase de contraction ($r = -0,52$, $p = 0,002$) (Figure 3.12), ce qui semble indiquer que plus la contraction de l'OG est altérée, plus le vortex est désorganisé et est excentré au sein de l'OG. Cette désorganisation est décrite dans la littérature dans la fibrillation atriale où la contraction altérée de l'OG a été associée à l'apparition de zones de stase excentrées dans cette cavité (119–122), mais pas dans l'IM.

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

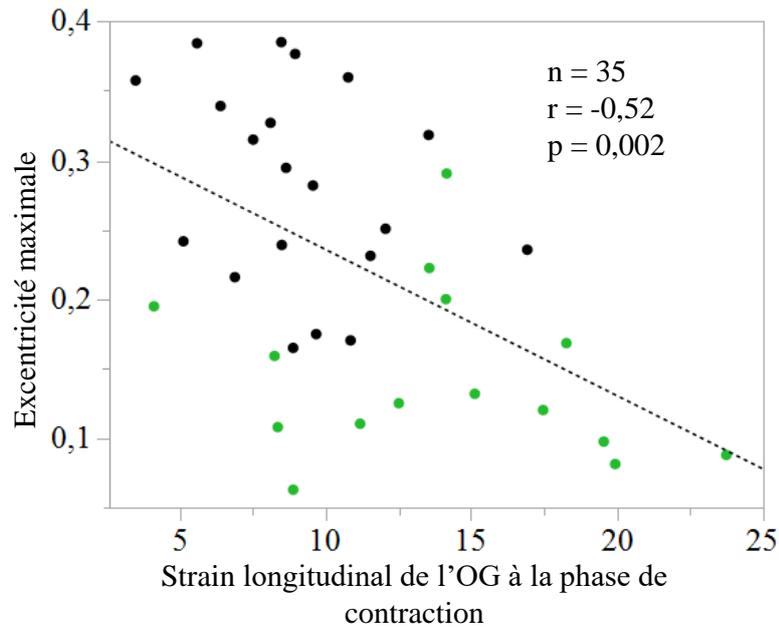


Figure 3.12 - Régression linéaire pour la comparaison entre l'excentricité maximale du vortex et le strain longitudinal de l'OG à la phase de contraction. Les points verts représentent les volontaires sains et les points noirs les patients avec une IM.

La taille du vortex est quant à elle significativement diminuée chez les patients ($p < 0,001$) comparés aux sujets sains, et diminue aussi dans les IM les plus sévères, mais sans atteindre la significativité. De plus, en comparant la taille du vortex aux vitesses intra-OG, nous constatons que la taille du vortex est négativement corrélée aux vitesses ($r = -0,45$, $p = 0,005$). Ainsi, la présence de vitesses plus lentes est concomitante à la présence de vortex de taille plus importante, ce qui est en accord avec les résultats de Garcia et al. dans leur étude évaluant la taille des vortex et les vitesses dans l'OG en IRM de flux 4D sur des patients souffrant de fibrillation atriale et des individus sains (119).

Ayant observé que la fuite était nettement visible sur les images ciné SSFP en orientation 4-cavités (Figure 3.13), nous avons choisi d'estimer l'intensité du vortex présent dans l'OG dans la zone centrée sur l'orifice mitral. Pour ce faire nous avons reconstruit un volume autour de l'orifice mitral en se basant sur une pile d'images en orientation 4-cavités, comme décrit dans le paragraphe 2.5.1.1.d. Ce centrage sur la valve mitrale permet de s'affranchir des vortex induits par le remplissage de l'OG via les veines pulmonaires.

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

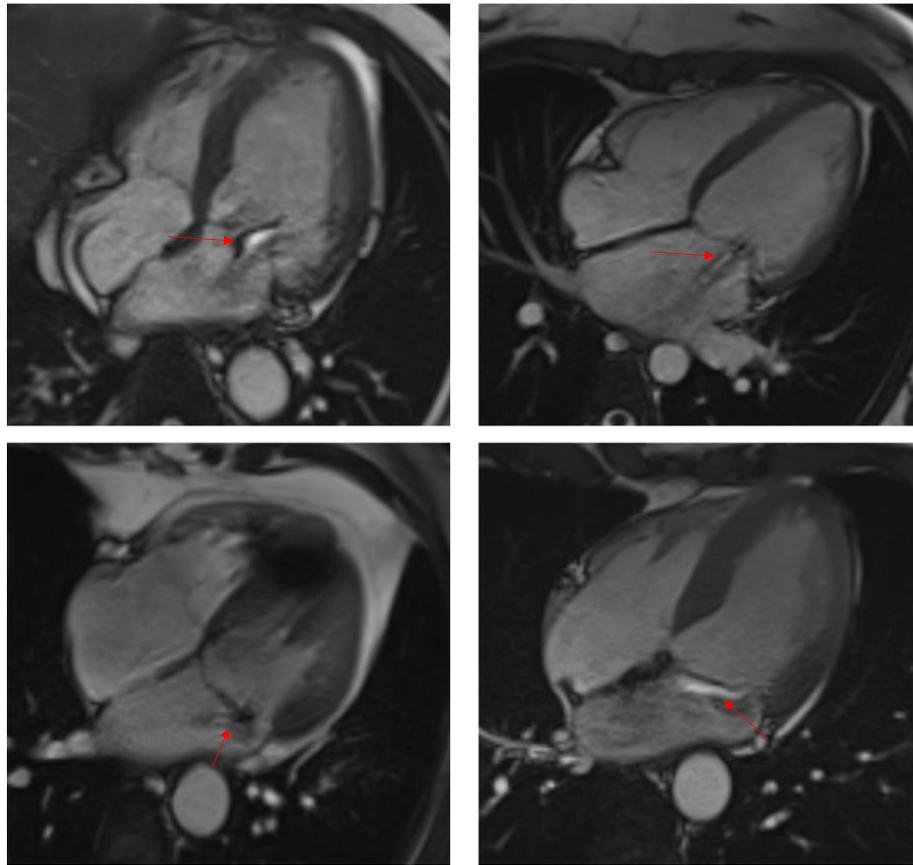


Figure 3.13 - Visualisation du jet régurgitant sur des images ciné SSFP 4-cavités (flèches rouges).

L'intensité de la vorticité est plus faible chez les témoins que chez les patients avec une IM, notamment à la phase de réservoir de l'OG, quand se produit la fuite, résultant en une différence significative entre patients et témoins (patient : $-79,2 \pm 40,3 \text{ s}^{-1}$; témoins : $-45,9 \pm 32,5 \text{ s}^{-1}$; $p = 0,008$). De même, les patients ayant une IM sévère ou moyenne ont des valeurs de pic de vorticité augmentées par rapport aux IM modérées ($p = 0,01$ entre IM modérées et moyennes ou IM modérées et sévères, test de Wilcoxon) (Figure 3.14).

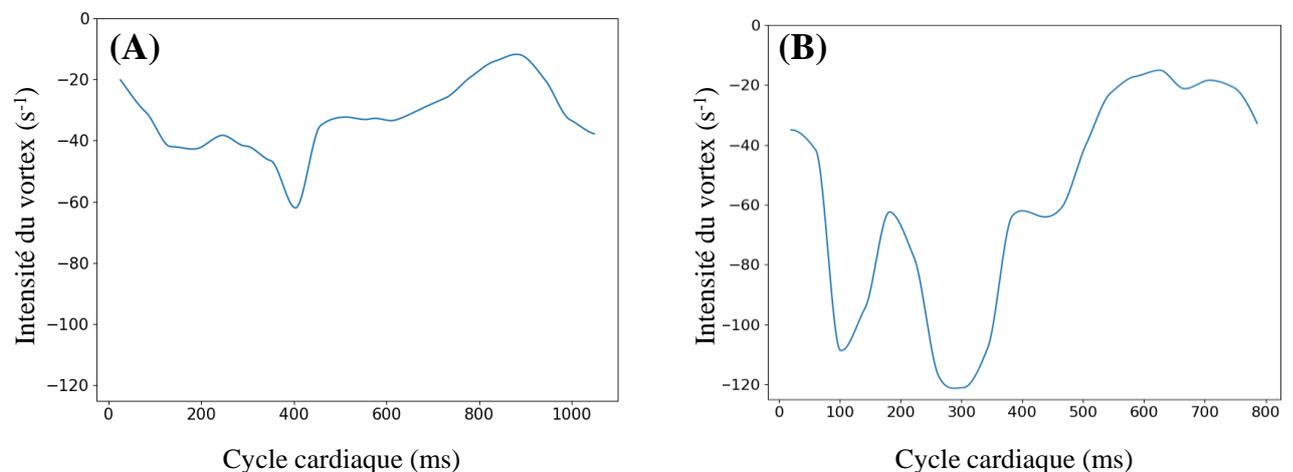


Figure 3.14 - Courbes d'intensité de la vorticité au cours du cycle cardiaque pour un patient avec une IM modérée (A) et une IM sévère (B).

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

Enfin, en comparant la vorticité à l'orientation du jet régurgitant, nous obtenons un lien significatif avec l'angle de la streamline à son origine ($r = -0,55$, $p = 0,009$), suggérant que plus le jet régurgitant est excentré plus le vortex créé par la fuite dans l'OG est intense.

De la même manière que pour la vorticité, nous avons estimé la distribution des vitesses sur un volume recalculé à partir de l'orientation 4-cavités afin d'évaluer les vitesses de la fuite et d'isoler les vitesses d'autres flux présents dans l'OG. Nous obtenons des liens significatifs entre le pourcentage de vitesses $> 20\text{cm/s}$ et les volumes régurgitants $V\text{Reg}_{\text{VGVD}}$ ($r = 0,71$, $p = 0,0009$) et $V\text{Reg}_{\text{Standard}}$ ($r = 0,61$, $p = 0,03$).

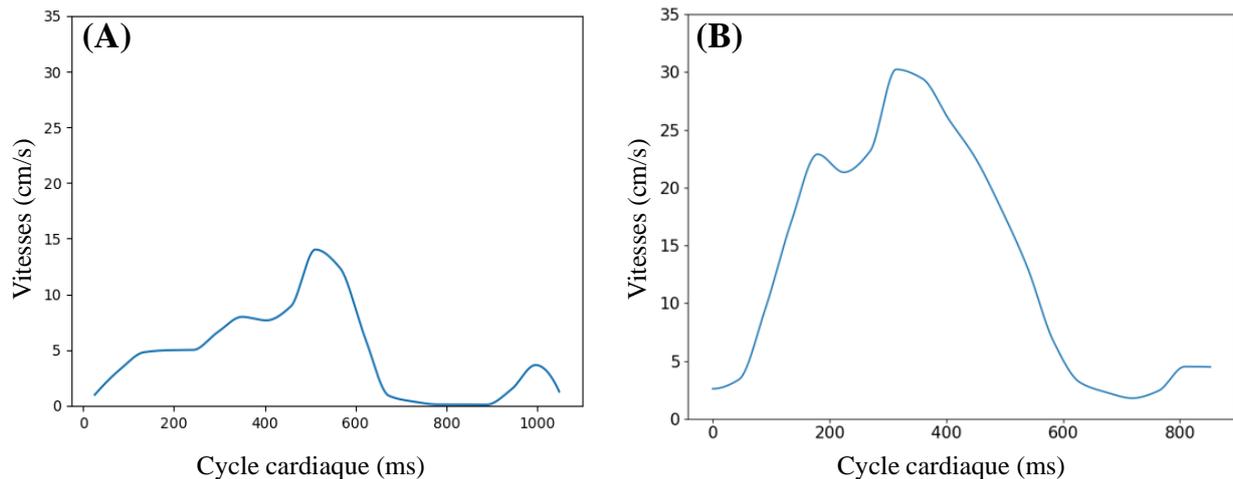


Figure 3.15 - Vitesses dans l'OG au cours du cycle cardiaque pour un patient avec une IM modérée (A) et un patient avec une IM sévère (B).

a) Pressions relatives dans l'OG

Finalement, nous avons calculé des cartographies de pressions relatives sur le volume de l'OG. Cette analyse a été réalisée sur 20 patients (âge moyen : 51 ± 15 ans, 11 femmes) et 15 volontaires sains (âge moyen : 51 ± 18 ans, 8 femmes). Deux patients avaient été exclus de cette analyse car leurs volumes de flux 4D n'incluaient pas le cœur en entier (VG coupé à partir de la coupe médiale pour raccourcir la durée de l'examen).

Nous avons considéré le point de référence au centre du VG afin de quantifier les différentiels de pression entre l'OG et le VG. La Figure 3.16 affiche cette pression relative avec les profils d'éjection et de remplissage du VG estimés à partir des données de vélocimétrie, montrant un pic de pression relative OG/VG précédant les pics de l'onde E et A du remplissage ventriculaire.

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

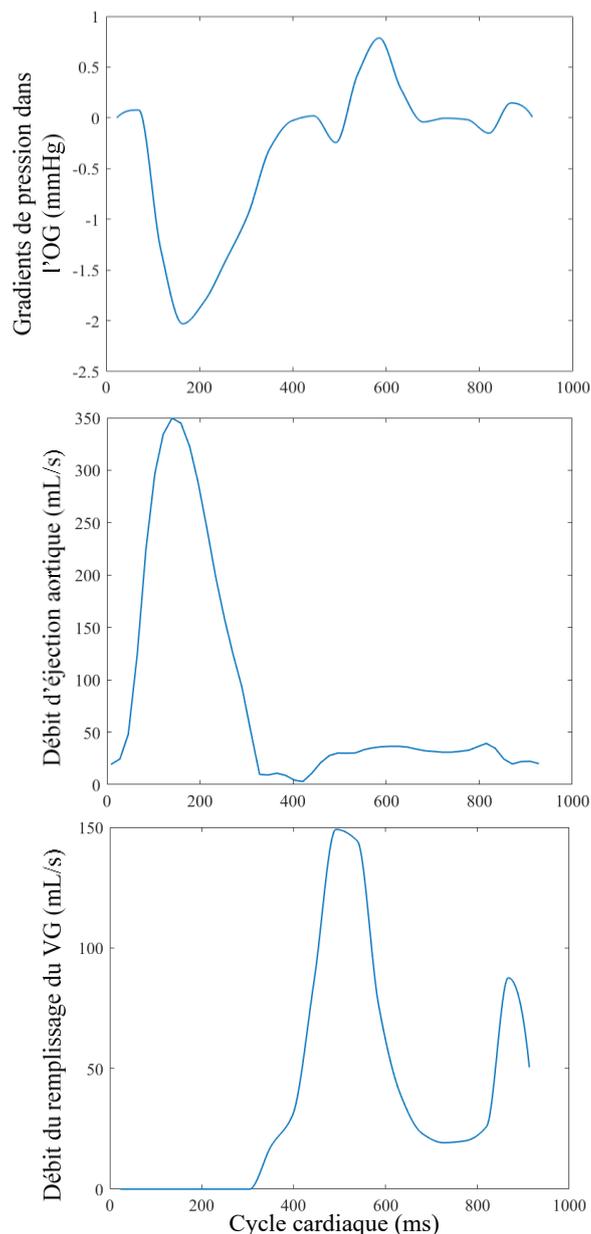


Figure 3.16 - Courbes de pression relative dans l'OG, de débit d'éjection aortique et de débit de remplissage du VG au cours du cycle cardiaque pour un volontaire sain.

Par ailleurs, cette pression relative moyennée au cours du cycle cardiaque dans l'OG est capable de séparer les sujets sains des patients avec une IM. En effet, les patients avec IM ont une pression relative moyenne globalement augmentée par rapport aux témoins ($0,27 \pm 0,12$ mmHg vs. $0,10 \pm 0,04$ mmHg, $p = 0,0002$).

De manière cohérente, la médiane de la pression relative dans l'OG est significativement et positivement corrélée au volume maximal de l'OG indexé ($r = 0,53$, $p = 0,004$). En effet, les OG dilatées semblent avoir des niveaux de pression relative plus élevés. Par ailleurs, nous avons trouvé que le maximum de la pression relative dans l'OG était positivement associé au volume régurgitant mesuré par la méthode PISA en échocardiographie ($r = 0,58$, $p = 0,02$). Ainsi, des pressions relatives OG plus élevées étaient observées chez les patients avec les fuites les plus

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

massives. Ces deux résultats sont cohérents avec le fait que les IM massives induisent à termes une augmentation de la pression OG conduisant à sa dilatation, bien qu'encore une fois on ne puisse établir aucune causalité à partir de nos résultats purement transverses.

La pression relative dans l'OG durant la phase de réservoir est également négativement liée au strain à la phase de contraction de l'OG ($r = -0,55$, $p = 0,003$) ; ce résultat est en ligne avec une OG à pression augmentée qui se dilaterait et perdrait sa fonction contractile. Encore une fois on ne peut établir aucune causalité à partir de nos observations transversales.

Nous obtenons des valeurs de pressions relatives qui semblent cohérentes mais ce sont des résultats préliminaires et il serait nécessaire de faire une investigation supplémentaire sur plus de patients avec des altérations VG et/ou OG mais sans fuite pour mieux identifier l'origine des variations de pressions relatives que nous estimons.

Chapitre 4 . Conclusions et perspectives

L'IM a un impact sur l'anatomie de la valve mitrale mais aussi sur la morphologie et la fonction des cavités du cœur gauche, ainsi que sur l'hémodynamique au sein du VG et de l'OG, se traduisant au travers de changements des pressions ou des patterns de flux. Elle est aujourd'hui évaluée en clinique par échocardiographie transthoracique mais cette méthode n'est pas toujours précise. L'utilisation de l'IRM avec ses séquences conventionnelles, et sa séquence de flux 4D, peut s'avérer pertinente tant c'est une modalité non invasive qui permet d'obtenir à la fois des informations anatomiques et hémodynamiques. La volumétrie IRM à partir des images ciné SSFP et le contraste de phase 2D se positionne aujourd'hui dans l'évaluation de l'IM (11) avec des mesures précises et reproductibles. Ces méthodes indirectes ne rendent cependant pas compte de la complexité et de la morphologie du jet fuyant. L'imagerie du flux 4D, malgré ses limitations en termes de résolution, semble pertinente pour l'observation et la compréhension des flux intra-aortiques et intra-cardiaques (44). Malgré l'attractivité de cette technique et ses évolutions incessantes, nous manquons d'outils pour une analyse fine de ces données relativement massives. Ainsi, les objectifs de cette thèse étaient de développer un pipeline d'analyse combinant images ciné SSFP et flux 4D afin de quantifier l'IM, la morphologie de son jet fuyant et ses répercussions sur le cœur gauche.

Pour cela, nous avons d'abord développé une méthode permettant de se positionner dans le volume 4D à partir de contours définis sur des images ciné SSFP 2D. Ce processus est peu coûteux car il s'agit d'importer dans le volume de flux 4D les contours estimés au préalable sur les cavités du cœur gauche par suivi de texture pour évaluer la déformation myocardique, qui devient un paramètre clé systématiquement estimé au cours d'une IRM cardiaque. Grâce à ce positionnement, nous avons ensuite pu quantifier le volume régurgitant en IRM de flux 4D par deux méthodes directes différentes, avec suivi de la valve et avec le positionnement d'un plan perpendiculaire au jet régurgitant maximal. Nos mesures du volume régurgitant en flux 4D ne montrent pas de lien avec la méthode indirecte de référence en IRM 2D mais avec la méthode de référence en échocardiographie, pour la première méthode, ou la méthode indirecte en IRM 2D, $V_{Reg_{VGVD}}$, pour la seconde. Ces résultats montrent la cohérence de nos mesures mais soulignent également la complexité de cette quantification, les discordances possibles entre méthodes directes et indirectes, entre modalités et également la complexité de notre base de données (effectifs faibles et cas complexes avec prolapsus ($n = 22$), fuites excentrées ($n = 14$), etc.). En effet, sur nos patients les mesures de référence en IRM 2D ne montraient pas de lien avec la méthode échocardiographique PISA utilisée en clinique.

Concernant les indices géométriques du jet et de l'anneau proposés dans cette thèse, ils méritent d'être implémentés dans de futures études sur l'IM en IRM tant l'orientation du jet régurgitant permettait de distinguer les IM les moins graves et les patients ayant des flail leaflets. D'autre part, l'angulation de l'anneau mitral montrait un lien avec la capacité d'effort des patients, qui est un indice pronostique dans l'IM.

Nous avons ensuite mesuré des indices hémodynamiques dans l'OG : la vorticité et une cartographie des pressions relatives à un point de référence dans le cœur gauche. L'excentricité, la taille et l'intensité du vortex dans l'OG permettaient de différencier les patients des sujets

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

sains et montraient que l'intensité du vortex était liée à l'orientation du jet régurgitant. Les résultats préliminaires obtenus sur la cartographie des pressions relatives ont montré : sa cohérence au travers des liens entre la pression relative OG/VG et le profil de remplissage transmitral, sa capacité à séparer les patients des sujets sains sur la base des pressions dans l'OG, son lien avec la dilatation de l'OG et la perte de la fonction contractile de celle-ci. Ces analyses préliminaires montrent la cohérence de nos mesures mais sont d'interprétation très complexe dans l'IM où, à toute la connaissance physiopathologique des écoulements intra-cardiaques, vient se superposer le flux régurgitant. Cette thèse a permis d'implémenter ces paramètres novateurs dont l'utilité sera très prochainement investiguée dans la fibrillation atriale (trois protocoles en cours avec les IRM de flux 4D en pré et post-ablation). Il serait également très intéressant de comparer ces mesures directes à partir des champs de vitesses du flux 4D aux grandeurs simulées par Louis Parker, postdoctorant dans l'équipe qui travaille sur la simulation numérique des flux intra-OG à partir d'une géométrie 3D+t issue des images scanner. Ces outils de simulation et des études *in vitro* pourraient aider dans le futur à mieux comprendre les disparités entre l'échographie et l'IRM dans la quantification de l'IM.

Concernant les objectifs 2 et 3 mentionnés dans le paragraphe 1.3, Thomas Wallet a d'abord montré, grâce à des outils de cartographie T1 en IRM, l'existence d'un remodelage interstitiel myocardique ventriculaire chez les patients souffrant d'IM. Il a également trouvé que la déformation ventriculaire, évaluée par suivi de texture sur des images ciné SSFP, apparaissait comme un marqueur fonctionnel prometteur, relativement conservé dans les stades précoces de la maladie. Finalement, le strain de l'OG était précocement altéré chez les patients, avant même un retentissement sur le VG.

Au-delà des outils de post-traitement apportés par cette thèse, des évolutions, dont certaines sont en cours, devraient être apportées à l'acquisition IRM de flux 4D pour sa meilleure intégration en clinique même chez les patients difficiles. Ceci aurait permis d'avoir une base de données plus homogène sur nos patients, pour lesquels les contraintes du soin ont fatalement mené à l'élimination de certaines séquences en vue de raccourcir la durée de l'examen. En effet, les développements des séquences de flux 4D ont permis de réduire le temps d'acquisition d'initialement environ 20 min à 7-10 minutes, en fonction de la régularité des cycles cardiaques et respiratoires des patients. Actuellement, de nouvelles séquences utilisant du « compressed sensing » sont développées afin de réduire davantage le temps d'acquisition (158). Cependant, dans notre centre, nous choisissons de maintenir nos acquisitions avec un minimum d'accélération afin de maintenir un signal sur bruit raisonnable dans l'ensemble des structures cardiaques et aortiques imagées.

Les futurs développements techniques des séquences d'IRM, comme l'augmentation des résolutions spatiale et temporelle, pourront augmenter la précision des indices quantitatifs et améliorer l'évaluation de l'IM et d'autres cardiomyopathies et aorthopathies. En effet, pour l'IM cela pourra faciliter la segmentation du jet régurgitant, notamment pour le distinguer du flux aortique, et améliorer le calcul de paramètres spatiaux comme l'excentricité ou la cartographie de pressions relatives. On notera cependant que les données sont déjà très volumineuses (les 4 volumes modules et vitesses en format DICOM d'un patient représentent

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

environ 1 Gb d'espace). Cela posera donc de nouveaux problèmes de stockage et d'accélération des algorithmes. Pour les aspects algorithmiques de segmentation, des travaux sont en cours dans l'équipe afin de tester une approche d'apprentissage par transfert entre scanner et IRM en vue de mieux segmenter l'OG à partir des images de flux 4D. En effet, ce problème de segmentation que j'ai appréhendé dans ma thèse en m'aidant des images ciné SSFP demeure d'actualité pour les structures cardiaques, tant il existe aujourd'hui de nombreuses solutions pour segmenter l'aorte en flux 4D mais pas le cœur.

Un autre aspect cible la précision des champs de vitesses extraits des images de flux 4D. En effet le développement de séquences avec plusieurs vitesses d'encodage (159) pourrait également s'avérer pertinent dans le cas d'études sur l'IM, car elles permettront de mesurer avec précision à la fois le flux transmitral (de l'ordre de 150 cm.s^{-1}), les flux dans l'OG (très hétérogènes : ~ 5 à 150 cm.s^{-1}), ainsi que le flux régurgitant (de l'ordre de $100\text{-}500 \text{ cm.s}^{-1}$) (73).

Ces améliorations techniques de l'IRM de flux 4D et la réduction du temps des séquences et la fluidification de leur processus d'analyse pourraient rendre l'utilisation de la séquence de flux 4D plus répandue et amener à des études comparatives sur de larges populations.

Publications et présentations

Articles

Perrine Marsac, Thomas Wallet, Alban Redheuil, Moussa Gueda, Jérôme Lamy, Vincent Nguyen, Etienne Charpentier, Nadjib Hammoudi, Emilie Bollache, Nadjia Kachenoura, « New atrio-ventricular indices derived from conventional cine MRI: associations with functional capacity in patients with asymptomatic primary mitral regurgitation ». Soumis à Scientific Reports

Moussa Gueda Moussa, Jérôme Lamy, Vincent Nguyen, Perrine Marsac, Umit Gencer, Elie Mousseaux, Emilie Bollache, Nadjia Kachenoura, « Hydraulic force in an aging heart: a cardiovascular magnetic resonance imaging study », En révisions dans BMC Medical Imaging

Proceedings

Perrine Marsac, Thomas Wallet, Alban Redheuil, Moussa Gueda, Vincent Nguyen, Etienne Charpentier, Nadjib Hammoudi, Emilie Bollache, Nadjia Kachenoura, « Left atrial geometry and hemodynamics quantified from 4D Flow MRI in primary mitral regurgitation », IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI), Mai 2024

Jonas Leite, Moussa Gueda, Emilie Bollache, Khaoula Bouazizi, Perrine Marsac, Thomas Wallet, Mikaël Prigent, Vincent Nguyen, Jérôme Lamy, Antonio Gallo, Elie Mousseaux, Alban Redheuil, Gilles Montalescot, Thomas Dietenbeck, Nadjia Kachenoura, « Deep learning-based left heart chambers segmentation and strain analysis from dynamic MRI images », IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI), Mai 2024

Résumés acceptés pour présentation

Perrine Marsac, Thomas Wallet, Moussa Gueda, Emilie Bollache, Jérôme Lamy, Vincent Nguyen, Etienne Charpentier, Alban Redheuil, Nadjib Hammoudi, Nadjia Kachenoura, « Nouvel indice d'angulation atrio-mitral pour la caractérisation de la sévérité de l'insuffisance mitrale en IRM cine », Société Française de Résonance Magnétique en Biologie et Médecine (SFRMBM), Mars 2023

Perrine Marsac, Nadjib Hammoudi, Thomas Wallet, Jonas Leite, Etienne Charpentier, Alban Redheuil, Solenn Toupin, Daniel Giese, Emilie Bollache, Nadjia Kachenoura, « Quantification de l'insuffisance mitrale à partir de l'IRM de flux 4D : validation préliminaire », Société Française de Résonance Magnétique en Biologie et Médecine (SFRMBM), Mars 2023

Perrine Marsac, Thomas Wallet, Alban Redheuil, Moussa Gueda, Jérôme Lamy, Vincent Nguyen, Etienne Charpentier, Emilie Bollache, Nadjib Hammoudi, Nadjia Kachenoura, « CMR left atrial flow indices and mitral annulus angulation in patients with asymptomatic primary mitral regurgitation », Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR), Janvier 2024

Khaoula Bouazizi, Gwennaël Autret, Perrine Marsac, Shannon Soulez, Vincent Nguyen, Estelle Robidel, Clément Delacroix, Thulaciga Yoganathan, Bertrand Tavitian, Jean-Sébastien Hulot, Alban Redheuil, Nadjia Kachenoura, « Myocardial strain analysis in a mouse model with myocardial infarction », Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR), Janvier 2024

Références bibliographiques

1. Houriez--Gombaudo-Saintonge S. Analyse automatisée des données 3D+t d'imagerie par résonance magnétique de vélocimétrie. Quantification de l'apport du 3D+t [Internet] [phdthesis]. Sorbonne Université; 2020. <https://theses.hal.science/tel-03359583>.
2. Mitchell JR, Wang JJ. Expanding application of the Wiggers diagram to teach cardiovascular physiology. *Advances in Physiology Education*. 2014;38:170-5.
3. Iung B, Delgado V, Rosenhek R, Price S, Prendergast B, Wendler O, et al. Contemporary presentation and management of valvular heart disease. *Circulation*. 2019;140:1156-69.
4. Patel H, Desai M, Tuzcu EM, Griffin B, Kapadia S. Pulmonary Hypertension in Mitral Regurgitation. *JAHA*. 2014;3: e000748.
5. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2022;43:561-632.
6. Bonow RO, O'Gara PT, Adams DH, Badhwar V, Bavaria JE, Elmariah S, et al. 2020 Focused Update of the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of Mitral Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75:2236-70.
7. Messika-Zeitoun D, Johnson BD, Nkomo V, Avierinos JF, Allison TG, Scott C, et al. Cardiopulmonary exercise testing determination of functional capacity in mitral regurgitation: physiologic and outcome implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47:2521-7.
8. Bakkestrøm R, Banke A, Christensen NL, Pecini R, Irmukhamedov A, Andersen M, et al. Hemodynamic Characteristics in Significant Symptomatic and Asymptomatic Primary Mitral Valve Regurgitation at Rest and During Exercise. *Circ: Cardiovascular Imaging*. 2018;11: e007171.
9. Naji P, Griffin BP, Barr T, Asfahan F, Gillinov AM, Grimm RA, et al. Importance of exercise capacity in predicting outcomes and determining optimal timing of surgery in significant primary mitral regurgitation. *J Am Heart Assoc*. 2014;3: e001010.
10. Mentias A, Naji P, Gillinov AM, Rodriguez LL, Reed G, Mihaljevic T, et al. Strain echocardiography and functional capacity in asymptomatic primary mitral regurgitation with preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68:1974-86.
11. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017;30:303-71.

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

12. Baessato F, Fusini L, Muratori M, Tamborini G, Ghulam Ali S, Mantegazza V, et al. Echocardiography vs. CMR in the Quantification of Chronic Mitral Regurgitation: A Happy Marriage or Stormy Divorce? *JCDD*. 2023;10:150.
13. Massoure PL, Lafitte S, Chevalier JM, Roudaut R. Mesure pratique de la PISA [Internet]. <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2010/11/0528>.
14. Enriquez-Sarano M, Freeman WK, Tribouilloy CM, Orszulak TA, Khandheria BK, Seward JB, et al. Functional anatomy of mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34:1129-36.
15. Coats AJS, Anker SD, Baumbach A, Alfieri O, von Bardeleben RS, Bauersachs J, et al. The management of secondary mitral regurgitation in patients with heart failure: a joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42:1254-69.
16. Ray S. The echocardiographic assessment of functional mitral regurgitation. *European Journal of Echocardiography*. 2010;11: i11-7.
17. Hall SA, Brickner ME, Willett DL, Irani WN, Afridi I, Grayburn PA. Assessment of Mitral Regurgitation Severity by Doppler Color Flow Mapping of the Vena Contracta. *Circulation*. 1997;95:636-42.
18. Yosefy C, Hung J, Chua S, Vaturi M, Ton-Nu TT, Handschumacher MD, et al. Direct Measurement of Vena Contracta Area by Real-Time 3-Dimensional Echocardiography for Assessing Severity of Mitral Regurgitation. *The American Journal of Cardiology*. 2009;104:978-83.
19. Kitai T, Okada Y, Shomura Y, Tani T, Kaji S, Kita T, et al. Timing of valve repair for severe degenerative mitral regurgitation and long-term left ventricular function. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014;148:1978-82.
20. Antoine C, Benfari G, Michelena HI, Maalouf JF, Nkomo VT, Thapa P, et al. Clinical Outcome of Degenerative Mitral Regurgitation. *Circulation*. 2018;138:1317-26.
21. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *The Lancet*. 2009;373:1382-94.
22. Tsang W, Lang RM. Three-dimensional Echocardiography Is Essential for Intraoperative Assessment of Mitral Regurgitation. *Circulation*. 2013;128:643-52.
23. Dal-Bianco JP, Levine RA. Anatomy of the Mitral Valve Apparatus: Role of 2D and 3D Echocardiography. *Cardiology Clinics*. 2013;31:151-64.
24. Shiota T. Role of modern 3D echocardiography in valvular heart disease. *Korean J Intern Med*. 2014;29:685.
25. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation:

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

- an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2013;14:611-44.
26. Grady L, Datta S, Kutter O, Duong C, Wein W, Little SH, et al. Regurgitation Quantification Using 3D PISA in Volume Echocardiography. In: Fichtinger G, Martel A, Peters T, éditeurs. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2011*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011. p. 512-9. (Lecture Notes in Computer Science).
 27. Brugger N, Wustmann K, Hürzeler M, Wahl A, de Marchi SF, Steck H, et al. Comparison of Three-Dimensional Proximal Isovelocity Surface Area to Cardiac Magnetic Resonance Imaging for Quantifying Mitral Regurgitation. *The American Journal of Cardiology*. 2015;115:1130-6.
 28. Marsan NA, Westenberg JJM, Ypenburg C, Delgado V, van Bommel RJ, Roes SD, et al. Quantification of Functional Mitral Regurgitation by Real-Time 3D Echocardiography: Comparison With 3D Velocity-Encoded Cardiac Magnetic Resonance. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2009;2:1245-52.
 29. Lang RM, Addetia K, Narang A, Mor-Avi V. 3-Dimensional Echocardiography: Latest Developments and Future Directions. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11:1854-78.
 30. McCarthy PM. Three-dimensional Echocardiography Is Not Essential for Intraoperative Assessment of Mitral Regurgitation. *Circulation*. 2013;128:653-8.
 31. Grayburn PA, Weissman NJ, Zamorano JL. Quantitation of Mitral Regurgitation. *Circulation*. 2012;126:2005-17.
 32. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017;38:2739-91.
 33. Garg P, Swift AJ, Zhong L, Carlhäll CJ, Ebbers T, Westenberg J, et al. Assessment of mitral valve regurgitation by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:298-312.
 34. Uretsky S, Argulian E, Narula J, Wolff SD. Use of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Assessing Mitral Regurgitation: Current Evidence. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71:547-63.
 35. Buchner S, Debl K, Poschenrieder F, Feuerbach S, Riegger GAJ, Luchner A, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance for Direct Assessment of Anatomic Regurgitant Orifice in Mitral Regurgitation. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2008;1:148-55.
 36. Pradella S, Grazzini G, Brandani M, Calistri L, Nardi C, Mori F, et al. Cardiac magnetic resonance in patients with mitral valve prolapse: Focus on late gadolinium enhancement and T1 mapping. *Eur Radiol*. 2019;29:1546-54.
 37. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, Vogel-Claussen J, Turkbey EB, Williams R, et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015;17:29.

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

38. Sharma V, Binukrishnan S, Schoepf UJ, Ruzsics B. Myocardial Tissue Characterization With Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Thoracic Imaging*. 2014;29:318-30.
39. Wymer DT, Patel KP, Burke WF, Bhatia VK. Phase-Contrast MRI: Physics, Techniques, and Clinical Applications. *RadioGraphics*. 2020;40:122-40.
40. Xiang Q. Temporal phase unwrapping for cine velocity imaging. *Magnetic Resonance Imaging*. 1995;5:529-34.
41. Bouaou K. Apport de la mécanique des fluides dans l'étude des flux sanguins aortiques [Internet] [These de doctorat]. Sorbonne université; 2020. <https://www.theses.fr/2020SORUS076>.
42. Markl M, Frydrychowicz A, Kozerke S, Hope M, Wieben O. 4D flow MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2012;36:1015-36.
43. Soulat G, McCarthy P, Markl M. 4D Flow with MRI. *Annu Rev Biomed Eng*. 2020;22:103-26.
44. Bissell MM, Raimondi F, Ait Ali L, Allen BD, Barker AJ, Bolger A, et al. 4D Flow cardiovascular magnetic resonance consensus statement: 2023 update. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2023;25:40.
45. Moersdorf R, Treutlein M, Kroeger JR, Ruijsink B, Wong J, Maintz D, et al. Precision, reproducibility and applicability of an undersampled multi-ventricle 4D flow MRI sequence for the assessment of cardiac hemodynamics. *Magnetic Resonance Imaging*. 2019;61:73-82.
46. Kroeger JR, Pavesio FC, Mörsdorf R, Weiss K, Bunck AC, Baeßler B, et al. Velocity quantification in 44 healthy volunteers using accelerated multi-VENC 4D flow CMR. *European Journal of Radiology*. 2021;137:109570.
47. Pavon AG, Guglielmo M, Mennilli PM, Falcão MBL, Bergamaschi L, Costantin DF, et al. The Role of Cardiovascular Magnetic Resonance in Patients with Mitral Regurgitation. *JCDD*. 2022;9:399.
48. Bertelsen L, Vejlstrup N, Andreasen L, Olesen MS, Svendsen JH. Cardiac magnetic resonance systematically overestimates mitral regurgitations by the indirect method. *Open Heart*. 2020;7: e001323.
49. Fidock B, Archer G, Barker N, Elhawaz A, Al-Mohammad A, Rothman A, et al. Standard and emerging CMR methods for mitral regurgitation quantification. *International Journal of Cardiology*. 2021;331:316-21.
50. Brandts A, Bertini M, van Dijk EJ, Delgado V, Marsan NA, van der Geest RJ, et al. Left ventricular diastolic function assessment from three-dimensional three-directional velocity-encoded MRI with retrospective valve tracking. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2011;33:312-9.
51. Westenberg JJM, Roes SD, Ajmone Marsan N, Binnendijk NMJ, Doornbos J, Bax JJ, et al. Mitral Valve and Tricuspid Valve Blood Flow: Accurate Quantification with 3D Velocity-encoded MR Imaging with Retrospective Valve Tracking. *Radiology*. 2008;249:792-800.

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

52. Fidock B, Barker N, Balasubramanian N, Archer G, Fent G, Al-Mohammad A, et al. A Systematic Review of 4D-Flow MRI Derived Mitral Regurgitation Quantification Methods. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2019;6. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2019.00103>.
53. Safarkhanlo Y, Jung B, Bernhard B, Peper ES, Kwong RY, Bastiaansen JAM, et al. Mitral valve regurgitation assessed by intraventricular CMR 4D-flow: a systematic review on the technological aspects and potential clinical applications. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2023;39(10):1963-77.
54. Spampinato RA, Jahnke C, Crelier G, Lindemann F, Fahr F, Czaja-Ziolkowska M, et al. Quantification of regurgitation in mitral valve prolapse with four-dimensional flow cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2021;23:87.
55. Feneis JF, Kyubwa E, Atianzar K, Cheng JY, Alley MT, Vasanaawala SS, et al. 4D flow MRI quantification of mitral and tricuspid regurgitation: Reproducibility and consistency relative to conventional MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2018;48:1147-58.
56. Roes SD, Hammer S, van der Geest RJ, Marsan NA, Bax JJ, Lamb HJ, et al. Flow Assessment Through Four Heart Valves Simultaneously Using 3-Dimensional 3-Directional Velocity-Encoded Magnetic Resonance Imaging With Retrospective Valve Tracking in Healthy Volunteers and Patients With Valvular Regurgitation. *Investigative Radiology*. 2009;44:669-75.
57. Kamphuis VP, Roest AAW, Ajmone Marsan N, van den Boogaard PJ, Kroft LJM, Aben JP, et al. Automated Cardiac Valve Tracking for Flow Quantification with Four-dimensional Flow MRI. *Radiology*. 2019;290:70-8.
58. Blanken CPS, Westenberg JJM, Aben JP, Bijvoet GP, Chamuleau SAJ, Boekholdt SM, et al. Quantification of Mitral Valve Regurgitation from 4D Flow MRI Using Semiautomated Flow Tracking. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2: e200004.
59. Calkoen EE, Westenberg JJ, Kroft LJ, Blom NA, Hazekamp MG, Rijlaarsdam ME, et al. Characterization and quantification of dynamic eccentric regurgitation of the left atrioventricular valve after atrioventricular septal defect correction with 4D Flow cardiovascular magnetic resonance and retrospective valve tracking. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:18.
60. Qin JJ, Obeidy P, Gok M, Gholipour A, Grieve SM. 4D-flow MRI derived wall shear stress for the risk stratification of bicuspid aortic valve aortopathy: A systematic review. *Front Cardiovasc Med*. 2023;9:1075833.
61. Yang GZ, Kilner PJ, Wood NB, Underwood SR, Firmin DN. Computation of flow pressure fields from magnetic resonance velocity mapping. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1996;36:520-6.
62. Tyszka JM, Laidlaw DH, Asa JW, Silverman JM. Three-dimensional, time-resolved (4D) relative pressure mapping using magnetic resonance imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2000;12:321-9.

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

63. Ebbers T, Wigström L, Bolger AF, Engvall J, Karlsson M. Estimation of relative cardiovascular pressures using time-resolved three-dimensional phase contrast MRI. *Magnetic Resonance in Med.* 2001;45:872-9.
64. Ebbers T, Wigström L, Bolger AF, Wranne B, Karlsson M. Noninvasive Measurement of Time-Varying Three-Dimensional Relative Pressure Fields Within the Human Heart. *Journal of Biomechanical Engineering.* 2002;124:288-93.
65. Markl M, Wallis W, Brendecke S, Simon J, Frydrychowicz A, Harloff A. Estimation of global aortic pulse wave velocity by flow-sensitive 4D MRI. *Magnetic Resonance in Med.* 2010;63:1575-82.
66. Jarvis K, Scott MB, Soulat G, Elbaz MSM, Barker AJ, Carr JC, et al. Aortic Pulse Wave Velocity Evaluated by 4D Flow MRI Across the Adult Lifespan. *Magnetic Resonance Imaging.* 2022;56:464-73.
67. Björnfort C, Garpebring A, Qvarlander S, Malm J, Eklund A, Wåhlin A. Assessing cerebral arterial pulse wave velocity using 4D flow MRI. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2021;41:2769-77.
68. Dyverfeldt P, Trenti C, Ziegler M, Bjarnegård N, Lindenberger M. Helical flow in tortuous aortas and its relationship to turbulence: A whole-aorta 4D flow MRI study. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1124604.
69. Ha H, Kvitting JPE, Dyverfeldt P, Ebbers T. 4D Flow MRI quantification of blood flow patterns, turbulence and pressure drop in normal and stenotic prosthetic heart valves. *Magnetic Resonance Imaging.* 2019;55:118-27.
70. Binter C, Knobloch V, Manka R, Sigfridsson A, Kozerke S. Bayesian multipoint velocity encoding for concurrent flow and turbulence mapping. *Magnetic Resonance in Med.* 2013;69:1337-45.
71. Sigovan M, Hope MD, Dyverfeldt P, Saloner D. Comparison of four-dimensional flow parameters for quantification of flow eccentricity in the ascending aorta. *Magnetic Resonance Imaging.* 2011;34:1226-30.
72. Töger J, Kanski M, Carlsson M, Kovács SJ, Söderlind G, Arheden H, et al. Vortex Ring Formation in the Left Ventricle of the Heart: Analysis by 4D Flow MRI and Lagrangian Coherent Structures. *Ann Biomed Eng.* 2012;40:2652-62.
73. Dyverfeldt P, Kvitting JE, Carlhäll CJ, Boano G, Sigfridsson A, Hermansson U, et al. Hemodynamic aspects of mitral regurgitation assessed by generalized phase-contrast MRI. *Magnetic Resonance Imaging.* 2011;33:582-8.
74. Vermes E, Iacuzio L, Levy F, Bohbot Y, Renard C, Gerber B, et al. Role of Cardiovascular Magnetic Resonance in Native Valvular Regurgitation: A Comprehensive Review of Protocols, Grading of Severity, and Prediction of Valve Surgery. *Frontiers in Cardiovascular Medicine.* 2022;9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.881141>.
75. Uretsky S, Gillam L, Lang R, Chaudhry FA, Argulian E, Supariwala A, et al. Discordance between echocardiography and MRI in the assessment of mitral regurgitation severity: a

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

- prospective multicenter trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65:1078-88.
76. Lopez-Mattei JC, Ibrahim H, Shaikh KA, Little SH, Shah DJ, Maragiannis D, et al. Comparative Assessment of Mitral Regurgitation Severity by Transthoracic Echocardiography and Cardiac Magnetic Resonance Using an Integrative and Quantitative Approach. *The American Journal of Cardiology*. 2016;117:264-70.
 77. Penicka M, Vecera J, Mirica DC, Kotrc M, Kockova R, Van Camp G. Prognostic Implications of Magnetic Resonance–Derived Quantification in Asymptomatic Patients With Organic Mitral Regurgitation. *Circulation*. 2018;137:1349-60.
 78. Shanks M, Siebelink HMJ, Delgado V, van de Veire NRL, Ng ACT, Sieders A, et al. Quantitative Assessment of Mitral Regurgitation. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2010;3:694-700.
 79. Choi J, Heo R, Hong GR, Chang HJ, Sung JM, Shin SH, et al. Differential Effect of 3-Dimensional Color Doppler Echocardiography for the Quantification of Mitral Regurgitation According to the Severity and Characteristics. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2014;7:535-44.
 80. Ben Zekry S, Nagueh SF, Little SH, Quinones MA, McCulloch ML, Karanbir S, et al. Comparative Accuracy of Two- and Three-Dimensional Transthoracic and Transesophageal Echocardiography in Identifying Mitral Valve Pathology in Patients Undergoing Mitral Valve Repair: Initial Observations. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2011;24:1079-85.
 81. Cawley PJ, Hamilton-Craig C, Owens DS, Krieger EV, Strugnell WE, Mitsumori L, et al. Prospective Comparison of Valve Regurgitation Quantitation by Cardiac Magnetic Resonance Imaging and Transthoracic Echocardiography. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2013;6:48-57.
 82. Kizilbash AM, Hundley WG, Willett DL, Franco F, Peshock RM, Grayburn PA. Comparison of Quantitative Doppler With Magnetic Resonance Imaging for Assessment of the Severity of Mitral Regurgitation. *The American Journal of Cardiology*. 1998;81:792-5.
 83. Ribeyrolles S, Monin JL, Rohnean A, Diakov C, Caussin C, Monnot S, et al. Grading mitral regurgitation using 4D flow CMR: Comparison to transthoracic echocardiography. *Echocardiography*. 2022;39:783-93.
 84. Thavendiranathan P, Liu S, Datta S, Rajagopalan S, Ryan T, Igo SR, et al. Quantification of Chronic Functional Mitral Regurgitation by Automated 3-Dimensional Peak and Integrated Proximal Isovelocity Surface Area and Stroke Volume Techniques Using Real-Time 3-Dimensional Volume Color Doppler Echocardiography. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2013;6:125-33.
 85. Gorodisky L, Agmon Y, Porat M, Abadi S, Lessick J. Assessment of mitral regurgitation by 3-dimensional proximal flow convergence using magnetic resonance imaging: comparison with echo-Doppler. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34:793-802.

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

86. Brix L, Ringgaard S, Rasmusson A, Sørensen TS, Kim WY. Three dimensional three component whole heart cardiovascular magnetic resonance velocity mapping: comparison of flow measurements from 3D and 2D acquisitions. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2009;11:3.
87. Uribe S, Beerbaum P, Sørensen TS, Rasmusson A, Razavi R, Schaeffter T. Four-dimensional (4D) flow of the whole heart and great vessels using real-time respiratory self-gating. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2009;62:984-92.
88. Hope MD, Meadows AK, Hope TA, Ordovas KG, Saloner D, Reddy GP, et al. Clinical evaluation of aortic coarctation with 4D flow MR imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2010;31:711-8.
89. Markl M, Wallis W, Harloff A. Reproducibility of flow and wall shear stress analysis using flow-sensitive four-dimensional MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2011;33:988-94.
90. Wentland AL, Grist TM, Wieben O. Repeatability and Internal Consistency of Abdominal 2D and 4D Phase Contrast MR Flow Measurements. *Academic Radiology*. 2013;20:699-704.
91. Jacobs K, Rigdon J, Chan F, Cheng JY, Alley MT, Vasanawala S, et al. Direct measurement of atrioventricular valve regurgitant jets using 4D flow cardiovascular magnetic resonance is accurate and reliable for children with congenital heart disease: a retrospective cohort study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2020;22:33.
92. Blanken CPS, Gottwald LM, Westenberg JJM, Peper ES, Coolen BF, Strijkers GJ, et al. Whole-Heart 4D Flow MRI for Evaluation of Normal and Regurgitant Valvular Flow: A Quantitative Comparison Between Pseudo-Spiral Sampling and EPI Readout. *J Magn Reson Imaging*. 2022;55:1120-30.
93. Spampinato RA, Lindemann F, Jahnke C, Paetsch I, Fahr F, Sieg F, et al. Quantification of regurgitation in mitral valve prolapse with automated real time echocardiographic 3D proximal isovelocity surface area: multimodality consistency and role of eccentricity index. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37:1947-59.
94. Coisne A, Aghezzaf S, Galli E, Mouton S, Richardson M, Dubois D, et al. Prognostic values of exercise echocardiography and cardiopulmonary exercise testing in patients with primary mitral regurgitation. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2022;23:1552-61.
95. Tribouilloy C, Grigioni F, Avierinos JF, Barbieri A, Rusinaru D, Szymanski C, et al. Survival Implication of Left Ventricular End-Systolic Diameter in Mitral Regurgitation Due to Flail Leaflets: A Long-Term Follow-Up Multicenter Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54:1961-8.
96. Rusinaru D, Tribouilloy C, Grigioni F, Avierinos JF, Suri RM, Barbieri A, et al. Left Atrial Size Is a Potent Predictor of Mortality in Mitral Regurgitation Due to Flail Leaflets: Results From a Large International Multicenter Study. *Circ: Cardiovascular Imaging*. 2011;4:473-81.

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

97. Naji P, Griffin BP, Asfahan F, Barr T, Rodriguez LL, Grimm R, et al. Predictors of Long-Term Outcomes in Patients With Significant Myxomatous Mitral Regurgitation Undergoing Exercise Echocardiography. *Circulation*. 2014;129:1310-9.
98. Supino PG, Borer JS, Schuleri K, Gupta A, Hochreiter C, Kligfield P, et al. Prognostic Value of Exercise Tolerance Testing in Asymptomatic Chronic Nonischemic Mitral Regurgitation. *The American Journal of Cardiology*. 2007;100:1274-81.
99. Zareian M, Ciuffo L, Habibi M, Opdahl A, Chamera EH, Wu CO, et al. Left atrial structure and functional quantitation using cardiovascular magnetic resonance and multimodality tissue tracking: validation and reproducibility assessment. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:52.
100. Lamy J, Soulat G, Evin M, Huber A, de Cesare A, Giron A, et al. Scan-rescan reproducibility of ventricular and atrial MRI feature tracking strain. *Computers in Biology and Medicine*. 2018;92:197-203.
101. Evin M, Cluzel P, Lamy J, Rosenbaum D, Kusmia S, Defrance C, et al. Assessment of left atrial function by MRI myocardial feature tracking. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2015;42:379-89.
102. Tang SS, Shi R, Zhang Y, Li Y, Li XM, Yan WF, et al. Additive effects of mitral regurgitation on left ventricular strain in essential hypertensive patients as evaluated by cardiac magnetic resonance feature tracking. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.995366>.
103. Lapinskas T, Bučius P, Urbonaitė L, Stabinskaitė A, Valuckienė Ž, Jankauskaitė L, et al. Left atrial mechanics in patients with acute STEMI and secondary mitral regurgitation: A prospective pilot CMR feature tracking study. *Medicina*. 2017;53:11-8.
104. Huber AT, Lamy J, Rahhal A, Evin M, Atassi F, Defrance C, et al. Cardiac MR strain: A noninvasive biomarker of fibrofatty remodeling of the left atrial myocardium. *Radiology*. 2017;286:83-92.
105. Bollache E, Redheuil A, Clément-Guinaudeau S, Defrance C, Perdrix L, Ladouceur M, et al. Automated left ventricular diastolic function evaluation from phase-contrast cardiovascular magnetic resonance and comparison with Doppler echocardiography. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12:63.
106. Herment A, Kachenoura N, Lefort M, Bensalah M, Dogui A, Frouin F, et al. Automated segmentation of the aorta from phase contrast MR images: Validation against expert tracing in healthy volunteers and in patients with a dilated aorta. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2010;31:881-8.
107. Dyverfeldt P, Bissell M, Barker AJ, Bolger AF, Carlhäll CJ, Ebberts T, et al. 4D flow cardiovascular magnetic resonance consensus statement. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015;17:72.
108. Houriez-Gombaud-Saintonge S, Bollache E, Soulat G, Alattar Y, Lamy J, Diatenbeck T, et al. Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function Using 4D Flow Magnetic Resonance Imaging. In: *Computing in Cardiology, IEEE*. Maastricht, Netherlands; 2018. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03771665>: consulté le: 2022

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

109. Ashrafpoor G, Bollache E, Redheuil A, De Cesare A, Giron A, Defrance C, et al. Age-specific changes in left ventricular diastolic function: A velocity-encoded magnetic resonance imaging study. *Eur Radiol.* 2015;25:1077-86.
110. Dietenbeck T, Craiem D, Rosenbaum D, Giron A, De Cesare A, Bouaou K, et al. 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.* 2018;103:101-8.
111. Houriez--Gombaudo-Saintonge S, Mousseaux E, Bargiotas I, De Cesare A, Dietenbeck T, Bouaou K, et al. Comparison of different methods for the estimation of aortic pulse wave velocity from 4D flow cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2019;21:75.
112. Apostolidou E, Maslow AD, Poppas A. Primary mitral valve regurgitation: Update and review. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2017: e201703.
113. Hang D, Schaff HV, Nishimura RA, Lahr BD, Abel MD, Dearani JA, et al. Accuracy of Jet Direction on Doppler Echocardiography in Identifying the Etiology of Mitral Regurgitation in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2019;32:333-40.
114. Stewart WJ, Currie PJ, Salcedo EE, Klein AL, Marwick T, Agler DA, et al. Evaluation of mitral leaflet motion by echocardiography and jet direction by doppler color flow mapping to determine the mechanism of mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology.* 1992;20:1353-61.
115. Colombo PC, Wu RH, Weiner S, Marinaccio M, Brofferio A, Banchs J, et al. Value of quantitative analysis of mitral regurgitation jet eccentricity by color flow Doppler for identification of flail leaflet. *Am J Cardiol.* 2001;88:534-40.
116. Levi GS, Bolling SF, Bach DS. Eccentric Mitral Regurgitation Jets Among Patients Having Sustained Inferior Wall Myocardial Infarction. *Echocardiography.* 2001;18:97-103.
117. Matsumori M, Kawashima M, Aihara T, Fujisue J, Fujimoto M, Fukase K, et al. Efficacy of left atrial plication for atrial functional mitral regurgitation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;69:458-65.
118. Al-Mohaissen MA, Chow BJW, Lee T, Chan KL. Left atrial-left ventricular angle, a new measure of left atrial and left ventricular remodeling. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2022;38:435-45.
119. Garcia J, Sheitt H, Bristow MS, Lydell C, Howarth AG, Heydari B, et al. Left atrial vortex size and velocity distributions by 4D flow MRI in patients with paroxysmal atrial fibrillation: Associations with age and CHA₂DS₂-VASc risk score. *Magnetic Resonance Imaging.* 2020;51:871-84.
120. Evin M, Callaghan FM, Defrance C, Grieve SM, De Cesare A, Cluzel P, et al. Left atrium MRI 4D-flow in atrial fibrillation: Association with LA function. In: 2015 Computing in Cardiology Conference (CinC). 2015. p. 5-8. <https://ieeexplore.ieee.org/document/7408572>.

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

121. Fluckiger JU, Goldberger JJ, Lee DC, Ng J, Lee R, Goyal A, et al. Left atrial flow velocity distribution and flow coherence using four-dimensional FLOW MRI: A pilot study investigating the impact of age and Pre- and Postintervention atrial fibrillation on atrial hemodynamics. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2013;38:580-7.
122. Lee DC, Markl M, Ng J, Carr M, Benefield B, Carr JC, et al. Three-dimensional left atrial blood flow characteristics in patients with atrial fibrillation assessed by 4D flow CMR. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:1259-68.
123. Cresti A, Galli CA, Alimento ML, De Sensi F, Baratta P, D'Aiello I, et al. Does mitral regurgitation reduce the risks of thrombosis in atrial fibrillation and flutter? *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2019;20:660.
124. Laer SLV, Verreyen S, Winkler KM, Miljoen H, Sarkozy A, Heuten H, et al. Effect of Mitral Regurgitation on Thrombotic Risk in Patients With Nonrheumatic Atrial Fibrillation: A New CHA2DS2-VASc Score Risk Modifier? *American Journal of Cardiology*. 2021;145:69-76.
125. Bernhardt P, Schmidt H, Hammerstingl C, Lüderitz B, Omran H. Patients With Atrial Fibrillation and Dense Spontaneous Echo Contrast at High Risk: A Prospective and Serial Follow-Up Over 12 Months With Transesophageal Echocardiography and Cerebral Magnetic Resonance Imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45:1807-12.
126. Fyrenius A, Wigström L, Ebberts T, Karlsson M, Engvall J, Bolger AF. Three dimensional flow in the human left atrium. *Heart*. 2001;86:448-55.
127. Foll D, Taeger S, Bode C, Jung B, Markl M. Age, gender, blood pressure, and ventricular geometry influence normal 3D blood flow characteristics in the left heart. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2013;14:366-73.
128. Charonko JJ, Kumar R, Stewart K, Little WC, Vlachos PP. Vortices Formed on the Mitral Valve Tips Aid Normal Left Ventricular Filling. *Ann Biomed Eng*. 2013;41:1049-61.
129. Bellhouse BJ. Fluid mechanics of a model mitral valve and left ventricle. *Cardiovascular Research*. 1972;6:199-210.
130. Jeong J, Hussain F. On the identification of a vortex. *JFM* 285, 69-94. *Journal of Fluid Mechanics*. 1995;285:69-94.
131. Shadden SC, Lekien F, Marsden JE. Definition and properties of Lagrangian coherent structures from finite-time Lyapunov exponents in two-dimensional aperiodic flows. *Physica D: Nonlinear Phenomena*. 2005;212:271-304.
132. Bouaou K, Dietenbeck T, Soulat G, Bargiotas I, Houriez-Gombaoud-Saintonge S, De Cesare A, et al. 4D flow MRI aortic cross-sectional pressure changes and their associations with flow patterns in health and aneurysm. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2024; Epub ahead of print.

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

133. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, et al. Quantitative Determinants of the Outcome of Asymptomatic Mitral Regurgitation. *New England Journal of Medicine*. 2005;352:875-83.
134. Braunwald E, Awe WC. The Syndrome of Severe Mitral Regurgitation with Normal Left Atrial Pressure. *Circulation*. 1963;27:29-35.
135. O'Rourke R. Mitral valve regurgitation. *Current Problems in Cardiology*. 1984;9:1-52.
136. El Shaer A, Mahayni A, Simard T, Eleid M, Guerrero M, Rihal CS, et al. Baseline Left Atrial Pressure Predicts Mortality Following Transcatheter Edge-to-Edge Mitral Valve Repair. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2021;14:2306-8.
137. Patzelt J, Zhang W, Sauter R, Mezger M, Nording H, Ulrich M, et al. Elevated Mitral Valve Pressure Gradient Is Predictive of Long-Term Outcome After Percutaneous Edge-to-Edge Mitral Valve Repair in Patients With Degenerative Mitral Regurgitation (MR), But Not in Functional MR. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8: e011366.
138. Bertrand PB, Churchill TW, Yucel E, Namasivayam M, Bernard S, Nagata Y, et al. Prognostic importance of the transmitral pressure gradient in mitral annular calcification with associated mitral valve dysfunction. *European Heart Journal*. 2020;41:4321-8.
139. Kaufmann W, Chilton EG, Gillis J. *Fluid Mechanics*. *Physics Today*. 1963;16:80-80.
140. Song SM, Leahy RM, Boyd DP, Brundage BH, Napel S. Determining cardiac velocity fields and intraventricular pressure distribution from a sequence of ultrafast CT cardiac images. *IEEE Trans Med Imaging*. 1994;13:386-97.
141. Luenberger DG. Optimization by vector space methods. Nachdr. New York, NY Chichester Weinheim: Wiley; 1998. 326 p. (Series in decision and control).
142. Bouaou K, Bargiotas I, Dietenbeck T, Bollache E, Soulat G, Craiem D, et al. Analysis of aortic pressure fields from 4D flow MRI in healthy volunteers: Associations with age and left ventricular remodeling. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2019;50:982-93.
143. Bollache E, Van Ooij P, Powell A, Carr J, Markl M, Barker AJ. Comparison of 4D flow and 2D velocity-encoded phase contrast MRI sequences for the evaluation of aortic hemodynamics. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32:1529-41.
144. Falcão MBL, Di Sopra L, Ma L, Bacher M, Yerly J, Speier P, et al. Pilot tone navigation for respiratory and cardiac motion-resolved free-running 5D flow MRI. *Magnetic Resonance in Med*. 2022;87:718-32.
145. Alattar Y, Soulat G, Gencer U, Messas E, Bollache E, Kachenoura N, et al. Left ventricular diastolic early and late filling quantified from 4D flow magnetic resonance imaging. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2022;103:345-52.
146. Juffermans JF, Minderhoud SCS, Wittgren J, Kilburg A, Ese A, Fidock B, et al. Multicenter Consistency Assessment of Valvular Flow Quantification With Automated Valve Tracking in 4D Flow CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14:1354-66.

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

147. Penicka M, Vecera J, Mirica DC, Kotrc M, Kockova R, Van Camp G. Prognostic Implications of Magnetic Resonance–Derived Quantification in Asymptomatic Patients With Organic Mitral Regurgitation. *Circulation*. 2018;137:1349-60.
148. Guglielmo M, Fusini L, Muscogiuri G, Baessato F, Loffreno A, Cavaliere A, et al. T1 mapping and cardiac magnetic resonance feature tracking in mitral valve prolapse. *Eur Radiol*. 2021;31:1100-9.
149. Kawel-Boehm N, Hetzel SJ, Ambale-Venkatesh B, Captur G, Francois CJ, Jerosch-Herold M, et al. Reference ranges (“normal values”) for cardiovascular magnetic resonance (CMR) in adults and children: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22:87.
150. Taylor RJ, Moody WE, Umar F, Edwards NC, Taylor TJ, Stegemann B, et al. Myocardial strain measurement with feature-tracking cardiovascular magnetic resonance: normal values. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:871-81.
151. Cameli M, Lisi M, Giacomini E, Caputo M, Navarri R, Malandrino A, et al. Chronic Mitral Regurgitation: Left Atrial Deformation Analysis by Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography. *Echocardiography*. 2011;28:327-34.
152. Cameli M, Pastore MC, Righini FM, Mandoli GE, D’Ascenzi F, Lisi M, et al. Prognostic value of left atrial strain in patients with moderate asymptomatic mitral regurgitation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35:1597-604.
153. Mandoli GE, Pastore MC, Benfari G, Bisleri G, Maccherini M, Lisi G, et al. Left atrial strain as a pre-operative prognostic marker for patients with severe mitral regurgitation. *International Journal of Cardiology*. 2021;324:139-45.
154. Cameli M, Lisi M, Righini FM, Massoni A, Natali BM, Focardi M, et al. Usefulness of Atrial Deformation Analysis to Predict Left Atrial Fibrosis and Endocardial Thickness in Patients Undergoing Mitral Valve Operations for Severe Mitral Regurgitation Secondary to Mitral Valve Prolapse. *The American Journal of Cardiology*. 2013;111:595-601.
155. Debonnaire P, Leong DP, Witkowski TG, Al Amri I, Joyce E, Katsanos S, et al. Left Atrial Function by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Patients with Severe Organic Mitral Regurgitation: Association with Guidelines-Based Surgical Indication and Postoperative (Long-Term) Survival. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013;26:1053-62.
156. Anwar AM, Geleijnse ML, Soliman OII, Nemes A, Cate FJ ten. Left atrial Frank–Starling law assessed by real-time, three-dimensional echocardiographic left atrial volume changes. *Heart*. 2007;93:1393-7.
157. Meyer M, McEntee RK, Nyotowidjojo I, Chu G, LeWinter MM. Relationship of exercise capacity and left ventricular dimensions in patients with a normal ejection fraction. An exploratory study. Singla DK, éditeur. *PLoS ONE*. 2015;10: e0119432.
158. Varga-Szemes A, Halfmann M, Schoepf UJ, Jin N, Kilburg A, Dargis DM, et al. Highly Accelerated Compressed-Sensing 4D Flow for INTRACARDIAC Flow Assessment. *Magnetic Resonance Imaging*. 2023;58:496-507.

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

159. Ha H, Kim GB, Kweon J, Kim YH, Kim N, Yang DH, et al. Multi-VENC acquisition of four-dimensional phase-contrast MRI to improve precision of velocity field measurement: Ha et al. *Magn Reson Med*. 2016;75:1909-19.

Table des figures

Figure 1.1 - Anatomie du cœur	11
Figure 1.2 - Diagramme de Wiggers du cycle cardiaque et illustrations des flux sanguins (1). CIV: contraction iso-volumique, RIV : relaxation iso-volumique. Figure inspirée de (2).....	13
Figure 1.3 - Illustration d'une régurgitation mitrale (indiquée par la flèche verte), adaptée du site Servier medical art.....	14
Figure 1.4 - IM avec prolapsus de la valve mitrale.....	15
Figure 1.5 - Concept de la méthode PISA pour la mesure de la sévérité de l'IM (11).....	18
Figure 1.6 - Observations de la valve mitrale obtenues en échocardiographie 3D (11). (A) Valve saine avec délimitation des segments des feuillets postérieur et antérieur. (B) Fibroélastome papillaire. (C) Prolapsus de la valve causé par la maladie de Barlow.....	20
Figure 1.7 - Principe de l'IRM de vélocimétrie (39)	23
Figure 1.8 - Exemple d'images acquises dans une vue sagittale en phase systolique par la séquence d'IRM de flux 4D.	24
Figure 1.9 - Visualisation des flux sanguins à partir d'images de flux 4D.....	25
Figure 2.1 - Exemples d'images acquises au cours des examens IRM : (A) Ciné SSFP en 2 cavités, (B) Contraste de phase 2D au niveau de la valve mitrale - image de module, (C) Flux 4D - image de module.	41
Figure 2.2 - Illustration des étapes de l'algorithme de suivi de texture. Figure de synthèse méthodologique tirée de la référence (101).....	43
Figure 2.3 - Résumé des analyses appliquées aux images d'IRM de flux 4D menant à la segmentation du cœur gauche puis, à termes, au calcul des indices hémodynamiques de la régurgitation mitrale et de son retentissement sur le cœur gauche.....	45
Figure 2.4 - Interface de visualisation des images d'IRM de flux 4D (ici des images anatomiques de module). Les fonctionnalités du logiciel sont regroupées dans la partie gauche de l'interface : déplacement des plans en translation (encadré bleu), rotation (encadré vert), curseur de temps au cours du cycle cardiaque. (A) Vue en coupe axiale ; (B) Vue en coupe sagittale ; (C) Vue en coupe coronale ; (D) Visualisation de la position relative des 3 plans en 3D. Sur le menu de gauche nous avons également la possibilité d'afficher les composantes de la vitesse à la place du module pour bien observer l'écoulement.	46
Figure 2.5 - Contours de l'OG et du VG, préalablement tracés sur les images ciné SSFP, puis projetés dans le volume 3D, avant (en rouge) et après (en bleu) recalage dans le plan en coupes 4- (A) et 2- (B) cavités. La translation dans le plan (représenté par le cadre blanc) décale les	

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

contours selon les directions indiquées en noir mais il manquera le recalage selon la dernière direction orthogonale, illustrée en vert. 48

Figure 2.6 - (A) Image cine SSFP 4-cavités avec contours endocardiques (en rouge) de l'oreillette et du ventricule gauches. La valve mitrale est indiquée par la flèche jaune. (B) Image 4-cavités reconstruite à partir du volume 3D avec contours correspondants. On constate un décalage entre la position des points après leur projection dans le repère 3D (contour blanc) et celle de la cavité du cœur gauche (contour rouge). 49

Figure 2.7 - Recalage des contours de l'OG et du VG obtenus sur les images ciné SSFP dans les vues 2- (A) et 4- (B) cavités, dans le volume 4D (C) pour définir les segmentations 3D du volume entier du cœur gauche (D) et des coupes 4-cavités (E). 51

Figure 2.8 – (A) Segmentation de l'aorte utilisée pour mesurer le flux d'éjection aortique. Le plan vert représente le plan de mesure du flux d'éjection aortique. (B) Débit aortique relevé au niveau du plan vert. 53

Figure 2.9 - (A) Image ciné SSFP en vue 2-cavités. Le jet régurgitant (flèche jaune) fuit le long de la paroi de l'OG et le plan en orientation petit-axe que nous utilisons pour calculer le volume (dont la position est représentée en bleu) n'est pas exactement perpendiculaire à la fuite. (B) Plan de vitesses projetées reconstruit en flux 4D pour mesurer le débit/volume du flux régurgitant sous-estimé (flèche jaune). 54

Figure 2.10 - Exemple de streamlines de la fuite (en bleu) pour le calcul de la streamline moyenne (en jaune). Les contours cardiaques en 2- et 4-cavités (en rose et noir) sont affichés pour aider l'utilisateur à s'orienter dans l'espace. Le plan de l'anneau mitral, estimé comme décrit dans le paragraphe 2.5.1.1.c est représenté en blanc. 55

Figure 2.11 - (A) Indices utilisés pour estimer la direction et l'excentricité du jet de la fuite à partir de la streamline moyenne (en jaune) et de la droite définie par le centre de la valve et le toit de l'OG (en pointillés noirs), représentés en deux points de la streamline moyenne. (B) Exemple de streamline moyenne (en jaune) et de la courbe d'angulation correspondante (C). Les contours cardiaques en 2- et 4-cavités (en rose et noir) sont affichés pour aider l'utilisateur à s'orienter dans l'espace. Le plan de l'anneau mitral, estimé comme décrit dans le paragraphe 2.5.1.1.c est représenté en blanc. 57

Figure 2.12 - (A) Image ciné SSFP 4-cavités illustrant les points utilisés pour le calcul de la vitesse de déplacement E' (en vert). (B) Exemple de courbe de vitesse de déplacement de l'anneau mitral au cours du cycle cardiaque. 58

Figure 2.13 - Exemple d'indices de l'angulation atrio-ventriculaire à partir images ciné SSFP en vue long-axe et des contours fournis par le suivi de texture. (A) Image SSFP en vue 2-cavités à la phase systolique. Les contours sont représentés en blanc et les angles, en couleurs. (B) Courbes des variations temporelles des angles α et γ , ainsi que les valeurs extraites aux pics systolique (triangles) et diastolique (étoiles). 59

Figure 2.14 - Vortex dans l'OG d'un volontaire sain normal (A) et d'un patient souffrant d'IM (B) (73). 61

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

- Figure 2.15 - Courbes de strain et de vorticité de l'OG chez un individu sain au cours du cycle cardiaque. 63
- Figure 2.16 - Exemples de cartographies de pression relative (mmHg) obtenues pour un volontaire sain à la phase de remplissage de l'OG, avec des pressions élevées dans le VG qui se contracte (A), de conduit avec la relaxation du VG et une baisse de pression relative (B) et de contraction de l'OG avec une augmentation de sa pression (C). 67
- Figure 2.17 - (A) Volume segment  utilisé pour calculer les gradients de pression (B). Sphère centrée sur le barycentre de l'OG sur laquelle nous estimons les indices de la pression. (C) Courbe de pression relative moyenne obtenue dans la sphère avec la pression relative OG/VG qui diminue à la relaxation de l'OG pendant la phase réservoir, puis qui augmente pendant la phase de remplissage VG avec deux pics caractéristiques : un qui correspond au remplissage rapide et un second qui correspond à la contraction atriale. 67
- Figure 3.1 - Diagramme de Venn représentant la répartition des séquences acquises sur notre population d'étude. 68
- Figure 3.2 - Régressions linéaires pour la comparaison entre le volume d'éjection aortique mesuré à partir des données de flux 4D et le volume d'éjection mesuré à partir des images ciné SSFP (A) ; et la comparaison du volume d'éjection aortique mesuré en 4D et du volume d'éjection aortique mesuré à partir des images de contraste de phase 2D (B). 69
- Figure 3.3 - Régressions linéaires pour la comparaison entre le volume de remplissage ventriculaire mesuré à partir des données de flux 4D dans un plan fixe (A) ou avec suivi de la valve (B), et le volume de remplissage mesuré à partir des images de contraste de phase 2D. 70
- Figure 3.4 - Régressions linéaires pour la comparaison entre le volume régurgitant mesuré en IRM de flux 4D par la méthode directe et le volume régurgitant obtenu en échocardiographie par la méthode PISA (A), ou en IRM ciné SSFP par la méthode indirecte (différence entre les volumes d'éjection des ventricules gauche et droit) (B). 74
- Figure 3.5 - Plan reconstruit en IRM de flux 4D afin de mesurer le jet fuyant (flèche blanche) qui fusionne avec le flux d'éjection (patient correspondant au point encadré en rouge sur la Figure 3.4). 74
- Figure 3.6 - (A) Image ciné SSFP 2-cavités. Le jet régurgitant (flèche rouge) fuit le long de la paroi de l'OG et le plan que nous utilisons pour calculer le volume (dont la position est représentée en bleu) sous-estime alors la surface de la fuite. (B) Plan reconstruit afin de mesurer le jet fuyant (flèche rouge) pour une mesure de volume sous-estimée (patient correspondant au point encadré en bleu sur la Figure 3.4). 75
- Figure 3.7 - Régression linéaire pour la comparaison entre le volume régurgitant mesuré en IRM de flux 4D par la méthode directe perpendiculaire au jet régurgitant et le volume régurgitant obtenu en IRM par la méthode de volumétrie indirecte (différence entre les volumes d'éjection des ventricules gauche et droit). 76

3.2. Indices quantitatifs de la régurgitation mitrale

- Figure 3.8 - Exemple de streamline moyenne correspondant au jet régurgitant (en jaune) et valeurs de l'angle entre la streamline et le grand axe de l'OG à toutes les positions de la streamline pour un patient sans flail leaflet (A et B) et avec flail leaflet (C et D). Les contours cardiaques en 2- et 4-cavités (en rose et noir, respectivement) sont affichés pour aider l'utilisateur à s'orienter dans l'espace. Le plan de l'anneau mitral, estimé comme décrit dans le paragraphe 2.5.1.1.c est représenté en blanc. 78
- Figure 3.9 - Régressions linéaires entre les valeurs de pic VO₂ et les angles au pic télédiastolique : (A) α au pic télédiastolique et (B) γ au pic télédiastolique. 81
- Figure 3.10 - Courbe de strain de l'OG avec les phases de réservoir (en bleu), de conduit (en orange) et de contraction (en vert). Les pics de réservoir et de contraction sont représentés par des croix rouges et vertes, respectivement. 83
- Figure 3.11 - Valeurs de l'excentricité maximale du vortex le plus important, normalisée par la taille de l'OG, chez les sujets sains (0) et les patients (1). 84
- Figure 3.12 - Régression linéaire pour la comparaison entre l'excentricité maximale du vortex et le strain longitudinal de l'OG à la phase de contraction. Les points verts représentent les volontaires sains et les points noirs les patients avec une IM. 85
- Figure 3.13 - Visualisation du jet régurgitant sur des images ciné SSFP 4-cavités (flèches rouges). 86
- Figure 3.14 - Courbes d'intensité de la vorticité au cours du cycle cardiaque pour un patient avec une IM modérée (A) et une IM sévère (B). 86
- Figure 3.15 - Vitesses dans l'OG au cours du cycle cardiaque pour un patient avec une IM modérée (A) et un patient avec une IM sévère (B). 87
- Figure 3.16 - Courbes de pression relative dans l'OG, de débit d'éjection aortique et de débit de remplissage du VG au cours du cycle cardiaque pour un volontaire sain. 88

Table des tableaux

Tableau 1 - Méthodes de quantification du volume régurgitant par IRM 2D.....	27
Tableau 2 - Articles comparant les modalités d'imagerie pour la quantification de l'IM in vivo chez l'homme. La liste peut ne pas être exhaustive.	32
Tableau 3 - Paramètres d'acquisition des séquences IRM utilisées. Les paramètres sont fournis sous forme de valeur médiane [minimale – maximale].	41
Tableau 4 - Coefficients de corrélation pour la comparaison entre les indices E/A mesurés en IRM de flux 4D avec un plan fixe et avec suivi de la valve et les valeurs obtenues en échocardiographie ou en contraste de phase 2D.	70
Tableau 5 - Coefficients de corrélations pour la comparaison entre les indices E/E' mesurés en IRM de flux 4D avec un plan fixe et avec suivi de la valve et les valeurs obtenues en échocardiographie ou en contraste de phase 2D. Note : seule l'onde E est mesurée en flux 4D, E' étant mesurée à partir des images ciné SSFP après suivi de texture au niveau de l'anneau mitral.	71
Tableau 6 - Coefficients de corrélation pour les comparaisons des valeurs de pics de vitesse maximale au niveau des ondes E et A, mesurées à partir des images de flux 4D, à celles mesurées en échographie (n = 20).....	72
Tableau 7 – Valeurs de volume régurgitant mesurées par les différentes méthodes de quantification. Les méthodes en bleu sont les méthodes développées dans cette thèse. * lien significatif avec la PISA, † lien significatif avec VReg _{Standard} , ▲ lien significatif avec VReg _{GVD}	73
Tableau 8 – Caractéristiques des patients IM, paramètres échocardiographiques et IRM. Les paramètres sont fournis sous forme de valeur médiane [1 ^{er} quartile – 3 ^{eme} quartile]. Les comparaisons entre les groupes ont été réalisées à l'aide d'un test de Kruskal-Wallis pour les variables continues et de Fisher pour les variables discrètes.	81