



HAL
open science

Nouvelles approches morphologiques et fonctionnelles non invasives dans l'imagerie de la bronchopneumopathie chronique obstructive

Marie-Pierre Revel

► **To cite this version:**

Marie-Pierre Revel. Nouvelles approches morphologiques et fonctionnelles non invasives dans l'imagerie de la bronchopneumopathie chronique obstructive. Sciences du Vivant [q-bio]. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2008. Français. NNT: . tel-00294675

HAL Id: tel-00294675

<https://theses.hal.science/tel-00294675>

Submitted on 10 Jul 2008

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.

Université de Lille 2

Ecole Doctorale de Biologie et de Santé

THESE DE DOCTORAT

Présentée par

Marie-Pierre REVEL

**Nouvelles approches morphologiques et
fonctionnelles non invasives dans l'imagerie de la
BPCO**

(BronchoPneumopathie Chronique Obstructive)

Soutenue le 16 Juin 2008, devant le jury composé de :

Pr François Laurent	<i>Professeur des Universités, Praticien hospitalier</i>	Rapporteur
Pr Dominique Musset	<i>Professeur des Universités, Praticien hospitalier</i>	Rapporteur
Pr Martine Rémy-Jardin	<i>Professeur des Universités, Praticien hospitalier</i>	Directeur de thèse
Pr Nicolas Roche	<i>Professeur des Universités, Praticien hospitalier</i>	

Remerciements

Que j'ai voulu sobres, synthétiques etsincères !

*Aux Professeurs **Martine Rémy-Jardin & Jacques Rémy**, pour m'avoir accueillie à l'hôpital Calmette, proposé les différentes pistes de travail et guidée dans mon travail de thèse, avec mon admiration pour leur énergie, leur rigueur et leur vision avant-gardiste*

*Aux Professeurs **Dominique Musset & François Laurent** qui m'ont fait l'honneur et l'amitié d'être rapporteurs*

*Au professeur **Nicolas Roche**, qui a accepté de participer au jury*

*Au Professeur **Guy Frija**, qui m'a donné les moyens de me réaliser professionnellement, merci pour les 15 années partagées (1993-2008 !), avec mon affection*

*A **Valérie Deken & Alain Duhamel**, de l'unité de Biostatistiques de Lille 2, pour l'analyse statistique de toutes les études*

*A **Thierry Letourneau**, qui m'a tout expliqué sur les modalités de diagnostic du FOP en ETO*

*A **Hilde Henon**, qui a permis l'inclusion des 105 patients de l'étude FOP*

*A **Charles-Hugo Marquette**, pour sa collaboration avec les patients VENT*

*A **Christophe Delclaux**, physiologiste à l'HEGP, pour ses explications sur la physiologie respiratoire*

A toute l'équipe du service d'imagerie thoracique de l'Hôpital Calmette, chère à mon souvenir!

- *Mes super-méga-top collègues Radiologues, (j'emploie une expression de leur génération)
Chadi Khalil, Jean-Baptiste Faivre, Laura Menchini & Sonia Najar*
- *L'ensemble des internes (Benjamin, Benoît, Camille, Carole, Fanny, Julien, Manuel, Raphaëlle, Marie et Antoine)*
- *Mesdames les secrétaires, auxquelles je dois beaucoup !
Nathalie Velluet, Nelly Coquel, Karine Frevin*
- *L'ensemble des manipulateurs & particulièrement l'équipe du scanner, spécialiste mondiale du FOP ! (Angélique, Christelle, Dominique, Hélène, Laetitia, Valérie, Abdel, Bertrand & Olivier.... Gonflez, bloquez, pincez le nez, poussez,... je suis sûre que cela vous manque !)*
- *Philippe, grand maître du numérique, et expert en gentillesse*
- *Marie Agnès et Edith, en charge des rendez vous, de l'accueil (et du café ! merci Marie, car j'avais assez peu l'habitude de me lever à 05H45 !)*
- *Marie France, Marie Hélène et Mebarek, fées et génie du logis*

A mes collègues de l'hôpital Pompidou, tout particulièrement Sophie Couchon, Laure Fournier, Catherine Lefort et Anne Charpentier qui m'ont permis de trouver le temps nécessaire à la rédaction

*A **Nadège Goudet**, pour le travail de mise en page*

Au TGV Paris-Lille, pour sa régularité

*Aux bonheurs de ma vie et trésors de mon coeur : **Julien, Thomas, Adrien, Victor & Jérôme**, pour m'avoir permis de mener ce projet,*

A mes parents, pour avoir veillé au grain !

*Je dédie ma thèse à **Annette Jammes**, à laquelle je pense presque chaque jour
On dit que l'instinct de survie est fort chez ceux qui ont été très aimés quand ils étaient petits
Je lui dois donc beaucoup.*

TABLE DES MATIERES	1
ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION GENERALE	6
1. Données épidémiologiques concernant la BPCO	7
1.1. La BPCO : un problème majeur de santé publique	7
1.2. La BPCO : une pathologie sous estimée	8
1.3. L'initiative Gold	8
1.4. Programme français de lutte contre la BPCO	9
2. Objectifs de la recherche	10
PREMIERE PARTIE : QUANTIFICATION GLOBALE ET PAR LOBE, A L'AIDE D'UN LOGICIEL SPECIFIQUE, DES VOLUMES PULMONAIRES ET DE L'EMPHYSEME	13
OBJECTIF ET PRESENTATION GENERALE	14
1. QUANTIFICATION GLOBALE DES VOLUMES PULMONAIRES ET DU SCORE D'EMPHYSEME EN SCANNER A 64 COUPES PAR ROTATION. ETUDE DES CORRELATIONS AUX TESTS FONCTIONNELS RESPIRATOIRES	15
1.1. Etat de la question	16
1.1.1. Rappels des définitions	16
1.1.2. Evaluation fonctionnelle respiratoire dans l'emphysème	17
1.1.3. Diagnostic radiologique de l'emphysème	18
1.1.4. Données volumiques en technologie multicoupe	20
1.2. Objectifs de l'étude	20
1.3. Population d'étude	22
1.4. Méthodes d'évaluation	23
1.4.1. Epreuves fonctionnelles respiratoires (EFR)	23
1.4.2. Acquisitions tomodensitométriques	23
1.5. Analyse logicielle	24
1.6. Score visuel global	28
1.7. Analyse statistique	28
1.8. Résultats	29
1.8.1. Tests fonctionnels respiratoires	29
1.8.2. Données tomodensitométriques	29
1.8.2.1. Volume Pulmonaire	29
1.8.2.2. Score d'emphysème	30
1.8.2.2. Score visuel d'emphysème	30
1.8.2.4. Etude des corrélations	30
1.9. Discussion des résultats	34
1.9.1. Mesure des volumes	34
1.9.2. Score Global d'emphysème	35
1.9.3. Limites de l'étude	38
1.10. Synthèse et Conclusion	38
2. QUANTIFICATION LOBAIRE DU SCORE D'EMPHYSEME EN SCANNER A 64 COUPES PAR ROTATION. COMPARAISON AU SCORE VISUEL	41
2.1. Position du problème	42
2.2. Objectif de l'étude	44
2.3. Population	44

2.4. Méthode	44
2.4.1. Données tomodensitométriques	44
2.4.2. Traitement Logiciel	45
2.4.2.1. Quantification automatique	45
2.4.2.2. Quantification semi-automatique	48
2.4.3. Score visuel d'emphysème	49
2.4.4. Tests statistiques	51
2.5. Résultats	51
2.5.1. Quantification lobaire automatique	51
2.5.1.1. Taux de succès du processus de quantification lobaire	51
2.5.1.2. Prédominance topographique	51
2.5.1.3. Analyse de l'hétérogénéité	52
2.5.2. Comparaison des scores automatiques et semi-automatique	52
2.5.3. Quantification lobaire visuelle	55
2.5.4. Concordance entre prédominance lobaire automatique et visuelle	55
2.6. Discussion des résultats	55
2.6.1. Avantages de la quantification automatique	55
2.6.2. Limites de l'étude	57
2.7. Synthèse et conclusion	58

DEUXIEME PARTIE : DETECTION D'UNE PERMEABILITE DU FORAMEN OVALE EN ANGIOSCANNER SPIRALE MULTICOUPE DU THORAX **59**

1. Etat de la question et analyse de la littérature	60
1.1. Anatomie du foramen ovale et de l'oreillette droite	60
1.1.1. Anatomie de l'oreillette droite	60
1.1.2. Anatomie et physiologie du foramen ovale	62
1.2. Pathogénie du foramen ovale et lien avec la BPCO	63
1.3. Méthodes diagnostiques permettant la détection de PFO	64
1.3.1. Echographie trans oesophagienne	64
1.3.2. Imagerie par Résonance Magnétique	68
1.3.3. Angioscanographie Spiralee	68
2. Objectifs de l'étude	70
2.1. Objectif principal	70
2.2. Objectifs secondaires	70
2.3. Hypothèses de travail	70
3. Méthodologie	73
3.1. Type d'étude	73
3.2. Aspects éthiques	73
3.3. Lieux de l'étude	73
3.4. Population d'étude et calcul de l'effectif	74
3.4.1. Critères d'inclusion	74
3.4.2. Critères de non inclusion	74
3.4.3. Critères d'exclusion	74
3.5. Modalité de l'ETO et critères diagnostiques du FOP/ASIA	75
3.6. Technique d'acquisition tomodensitométrique	76
3.7. Critère de diagnostic positif en angioscanner thoracique	77
3.7.1. Conditions requises	77
3.7.2. Critères de foramen ovale perméable	79
3.7.2.1. Analyse subjective visuelle	79
3.7.2.2. Analyse objective: Etude des courbes de rehaussement de l'oreillette gauche	80
3.7.3. Critère diagnostique de l'ASIA	82
3.8. Mode de lecture des examens	83
3.9 Analyse statistique	83

4. Résultats	84
4.1. Caractéristiques de la population incluse	84
4.2. Données de l'ETO	84
4.3. Données du scanner	85
4.3.1. Nombre d'acquisitions	85
4.3.2. Proportion d'examens satisfaisant aux pré-requis	85
4.3.3. Concordance inter-observateur	86
4.3.4. Résultats de l'analyse visuelle	86
4.3.4.1. Détection du FOP	86
4.3.4.2. Détection de l'ASIA	87
4.3.5. Analyse des courbes de rehaussement auriculaire gauche	87
4.3.6. Dosimétrie	87
5. Discussion des résultats	88
6. Limites de l'étude	90
7. Conclusion et perspectives	92

**TROISIEME PARTIE: UTILISATION DE LA SYNCHRONISATION
A L'ECG POUR LA DEFINITION ET L'EVALUATION DE
NOUVEAUX PARAMETRES SCANOGRAPHIQUES
PREDICTIFS D'HYPERTENSION PULMONAIRE**

PREDICTIFS D'HYPERTENSION PULMONAIRE	94
1. Etat de la question et analyse de la littérature	95
1.1. Données sur l'Hypertension pulmonaire (HTP)	95
1.1.1. Classification	95
1.1.2. Définition	95
1.1.3. L'hypertension artérielle pulmonaire dans la BPCO	97
1.2. Méthodes diagnostiques non invasives dans l'HTAP	98
1.2.1. Echocardiographie	99
1.2.2. Imagerie par Résonance Magnétique	99
1.2.3. Imagerie par Scanner	100
2. Objectifs de l'étude	102
3. Méthodologie	103
3.1. Type d'étude	103
3.2. Aspects éthiques	103
3.3. Population	103
3.4. Indications du scanner et de l'évaluation hémodynamique	104
3.5. Protocole d'acquisition tomодensitométrique	105
3.6. Protocole d'injection	105
3.7. Paramètres évalués	106
3.7.1. Distensibilité artérielle pulmonaire	106
3.7.1.1. Méthode standard de calcul	106
3.7.1.2. Méthode simplifiée	108
3.7.2. Evaluation en systole et diastole de la chambre de chasse du ventricule droit	109
3.7.2.1. Epaisseur myocardique	110
3.7.2.2. Diamètre	110
3.7.2.3. Surface de section	111
3.8. Analyse statistique	111
4. Résultats	112
4.1. Reproductibilité des mesures	112
4.2. Comparaison des valeurs médianes pour chacun des paramètres	112
4.3. Valeur diagnostique des différents paramètres	113
4.3.1. Courbes ROC	113
4.3.2. Coefficients de corrélation à la PAP moyenne	114
4.4. Synthèse des résultats pour chaque paramètre	119

4.4.1. Distensibilité de l'artère pulmonaire droite	119
4.4.1.1. Méthode Standard	119
4.4.1.2. Méthode Simplifiée	119
4.4.2. Mesures de la chambre de chasse	119
4.4.2.1. Epaisseur myocardique	119
4.4.2.2. Diamètre de la chambre de chasse	120
4.4.2.3. Surface de section de la chambre de chasse	120
5. Discussion des résultats	121
6. Limites de l'étude	125
7. Conclusion	126
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	128
BIBLIOGRAPHIE	131
RESUME	141
SUMMARY	144
ANNEXES	147

ABREVIATIONS

ASIA	Anévrisme du septum interauriculaire
ATS	American Thoracic Society
BPCO	Bronchopneumopathie chronique Obstructive
CPT	Capacité Pulmonaire Totale
CRF	Capacité Résiduelle Fonctionnelle
CV	Capacité Vitale
ERS	European Respiratory Society
ETO	Echographie Trans-Oesphagienne
FOP	Foramen ovale perméable
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
HTP	Hypertension pulmonaire
IC	Intervalle de confiance
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
PFO	Perméabilité du Foramen Ovale
TDM	Tomodensitométrie
VEMS	Volume Expiratoire Maximal en 1 seconde
VENT	Valve for Emphysema Palliation Trial
VR	Volume Résiduel
VRE	Volume de Réserve Expiratoire

Introduction générale

1. Données épidémiologiques concernant la BPCO	7
1.1. La BPCO : un problème majeur de santé publique	9
1.2. La BPCO : une pathologie sous estimée	10
1.3. L'initiative Gold	10
1.4. Programme français de lutte contre la BPCO	11
2. Objectifs de la recherche	12

INTRODUCTION GENERALE

1. Données épidémiologiques concernant la BPCO

1.1. La bronchopathie pulmonaire chronique obstructive (BPCO) : un problème majeur de santé publique

La BPCO est des principales causes de morbi-mortalité dans les pays développés. Elle était rangée au 6ème rang des causes de décès aux Etats-Unis en 1990 et est passée au 4^{ème} rang en 2002 (1). Son impact sur la santé publique à l'échelle mondiale devrait continuer à croître, on estime qu'en 2020 elle sera au 3ème rang des causes de mortalité et la 5ème cause de handicap (2). On estime que 9 à 10% des adultes de plus de 40 ans présentent une BPCO (3). En France, la BPCO est mentionnée dans 3% des certificats de décès des adultes de plus de 45 ans sur la période 2000-2002. On estime toutefois que sa contribution comme facteur de décès est très sous estimée car elle est insuffisamment mentionnée comme co facteur ou facteur sous jacent ayant entraîné les décès (4).

L'épidémiologie de la BPCO en France a été évaluée récemment par V Giraud (5), à partir de la synthèse de 4 études portant sur la prévalence et d'une étude analysant la mortalité en France. La prévalence est estimée entre 1.0% et 11.1% dans la population générale, selon la définition retenue pour la BPCO, qui n'est pas toujours consensuelle. Le taux moyen de mortalité dans les années 2000 à 2002 était de 84.3/100 000 dans la population masculine et de 19.1/100 000 dans la population féminine.

G Huchon (6) résume la situation française en indiquant deux chiffres : un taux de 6 à 7% de la population adulte atteinte, et 15 000 décès par an.

L'augmentation de l'impact de la BPCO dans les causes de décès est surtout importante chez les femmes, et s'explique par l'extension plus tardive du tabagisme dans la population féminine et également par une vulnérabilité plus importante (7).

Le tabac est en effet la cause essentielle de développement de la BPCO, les facteurs environnementaux, génétiques et le tabagisme passif représentant des causes plus marginales. En France, une exposition professionnelle peut toutefois être mise en cause dans 15 à 20% des cas (5).

1.2. La BPCO : une pathologie sous estimée

La BPCO reste actuellement largement sous diagnostiquée (8), car les patients fumeurs sous estiment leurs symptômes. La plupart considèrent qu'il est normal de présenter une toux matinale ou d'être essoufflés compte tenu de leur statut de fumeur. « Confronting BPCO » est une enquête européenne et nord américaine reposant sur des entretiens téléphoniques réalisés entre 2000 et 2001 (9). Dans cette étude, jusqu'à 37% des patients ayant une dyspnée sévère les confinant à leur domicile estimaient leur BPCO légère à modérée.

La sous estimation des symptômes est également le fait des professionnels de santé. La prescription d'épreuves fonctionnelles respiratoires qui poseraient le diagnostic d'atteinte obstructive reste insuffisante chez les patients symptomatiques ou à risque.

Une étude française montre que 24% seulement des patients ayant une BPCO sont diagnostiqués comme tels (10). La plupart des patients sont diagnostiqués à des stades tardifs.

Une étude américaine a montré que près de la moitié des patients ayant un VEMS inférieur à 50% de la valeur théorique n'avaient pas été reconnus comme présentant une BPCO (11)

1.3. L'initiative Gold (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)

En Janvier 1997, une réunion d'experts s'est tenue à Bruxelles pour promouvoir une initiative globale (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease =GOLD) de prise en charge de la BPCO, à l'initiative de représentants du National Heart, Lung and Blood Institute, USA (NHLBI) et de l'OMS. Plusieurs réunions ont eu lieu de 1998 à 2000 et ont permis l'élaboration d'un texte (evidence-based document) portant sur le diagnostic, la prise en charge et la prévention de la BPCO (12).

Le document de 2001 a été révisé en 2006 (13, 14) avec une mise à jour en fonctions des données publiées dans l'intervalle sur la BPCO. Le but recherché est aussi d'attirer l'attention des gouvernements, des professionnels de santé et de la population sur ce problème de santé publique.

1.4. Programme français de lutte contre la BPCO

Un programme de lutte contre la BPCO intitulé « Connaître, prévenir et mieux prendre en charge la BPCO » a été mis en place en France pour les années 2005-2010 (15). Ce plan peut être consulté sur le site http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers.bpc/plan_bpc.pdf.

Six axes stratégiques ont été définis, associant le développement des connaissances épidémiologiques, le soutien de la recherche, la prévention dans la population générale, le diagnostic précoce, le renforcement de la formation et de l'information des professionnels de santé, l'amélioration de l'accès au soin et de la qualité de prise en charge des malades.

Comme souligné par G Huchon (6), cette mobilisation peut permettre de mieux cerner les facteurs de risque en dehors des expositions tabagiques et professionnelles, et notamment de mieux appréhender les facteurs de susceptibilité individuelle. En effet, 20% seulement des patients fumeurs sont susceptibles de développer une BPCO symptomatique, ce qui suggère une prédisposition dont les facteurs sont encore incomplètement élucidés.

2. Objectifs de la recherche

Le but de ce travail est d'envisager comment la BPCO peut bénéficier des progrès récents de l'imagerie, et plus précisément de ceux de la technologie tomodensitométrie multicoupe.

La tomodensitométrie multicoupe à 64 coupes par rotation correspond à la technologie scanographique la plus avancée actuellement, et peut utiliser une ou deux sources de rayons X (scanner bi-tube). La totalité des études faites à l'occasion de ce travail de thèse ont été faites sur le même type de scanner à 64 coupes par rotation, utilisant une seule source de rayons X (Scanner Sensation 64, Siemens, Erlangen, Allemagne).

Cette technologie permet de réaliser un balayage de tout le thorax en un temps court, compatible avec la durée d'une apnée y compris chez des patients insuffisants respiratoires. Les temps d'acquisition actuels sont en effet de l'ordre de 4 à 5 secondes pour une acquisition de tout le volume thoracique. Ceci permet d'envisager l'évaluation des volumes thoraciques en scanner, et donc de mieux apprécier le degré de distension pulmonaire ce qui apporte une information fonctionnelle supplémentaire qui complète l'évaluation morphologique classique de la BPCO.

Par ailleurs, la rapidité d'exploration fait que l'on peut réitérer les acquisitions. Cette possibilité est mise à profit pour analyser des cinétiques de rehaussement après injection d'iode et permet en particulier de détecter un pic de rehaussement précoce de l'oreillette gauche en cas de perméabilité du foramen ovale. Les patients présentant une BPCO ont une fréquence supérieure de perméabilité du foramen ovale par rapport à la population générale, du fait de l'élévation des pressions dans les cavités droites. Ceci est un facteur aggravant, car le shunt droit gauche majore l'hypoxémie.

L'autre avancée technologique est celle de la synchronisation cardiaque. Les progrès récents rendent possibles une acquisition sur tout le thorax au prix d'une irradiation qui ne dépasse

pas la limite supérieure recommandée par les directives Européennes¹ pour les acquisitions thoraciques faites sans synchronisation. La synchronisation à l'ECG donne accès à l'imagerie cardiaque et permet d'envisager d'évaluer le retentissement cardiaque de la BPCO. Le retentissement cardiaque est lié au développement progressif d'une hypertension pulmonaire, qu'il faut pouvoir dépister de manière précoce et non invasive. Dans ce domaine les performances du scanner thoracique classique, non synchronisé, sont médiocres. L'élément séméiologique clé est l'augmentation du diamètre transverse du tronc artériel pulmonaire et de ses branches, mais la spécificité de ce signe est mauvaise, et il n'y a pas de corrélation avec le degré d'HTAP. Le scanner avec synchronisation permet d'évaluer des paramètres plus fonctionnels comme la variation de la surface de section des artères au cours du cycle cardiaque, permettant de calculer un pourcentage de distensibilité. Ce paramètre traditionnellement évalué en IRM permet de mieux dépister l'HTAP.

Le troisième progrès concerne les logiciels de post traitement et notamment ceux qui permettent de quantifier l'emphysème. La quantification était jusqu'à récemment uniquement pulmonaire globale. Le développement de nouveaux outils logiciels permet actuellement de segmenter chaque lobe pulmonaire, et d'en apprécier le volume, ce que ne permettent pas les tests fonctionnels respiratoires où l'estimation des volumes est globale. Cette approche permet également d'évaluer pour chaque lobe, le pourcentage de destruction emphysemateuse. Si une telle information est disponible, elle permet de mieux guider les indications thérapeutiques tout particulièrement pour le choix du lobe à traiter par les techniques de réduction volumique qu'elle soit chirurgicale ou surtout endoscopique.

1. EC 99. European Guidelines on Quality Criteria for Computed Tomography. Report EURO 16262 EN. Luxembourg;1999: 69-78.

Ce travail s'est donc articulé autour de trois axes de recherche, donnant lieu au développement de 3 parties dans cette thèse.

Le premier axe de recherche est la quantification des volumes pulmonaires et du pourcentage d'emphysème en scanner multicoupe, avec une évaluation de la corrélation aux volumes mesurés en pléthysmographie. La technologie multicoupe actuelle à 64 coupes par rotation n'a pas été à ce jour évaluée dans ce domaine, les publications antérieures portant sur une technologie de scanner plus ancienne. La quantification de la destruction emphysemateuse est globale et grâce aux outils logiciels récemment développés également régionale, avec une estimation par lobe. Nous avons évalués les possibilités logicielles de quantification de l'emphysème par lobe, et comparé quantification automatique, semi-automatique et visuelle, dans une population de patients présentant une BPCO sévère, évalués avant éventuelle réduction endoscopique.

Le deuxième axe concerne les performances de détection de perméabilité du foramen ovale en scanner multicoupe. Nous n'avons pas réalisé cette évaluation dans une population de patients BPCO, chez des patients neurologiques, adressés en échographie trans oesophagienne pour bilan d'un accident ischémique récent, et qui acceptaient la réalisation d'un scanner avec injection. Cette étude prospective, avec consentement signé des patients a été approuvée par le comité de protection des personnes du CHRU de Lille qui en était le promoteur.

Le troisième axe est d'utiliser la synchronisation à l'ECG pour étudier en scanner multicoupe de nouveaux paramètres prédictifs d'HTAP, ces paramètres fonctionnels étant transposés à partir d'études antérieures faites en échographie et/ou IRM.

Chacun de ces axes de recherche a donné lieu à une étude spécifique et à la rédaction d'un article présentant une synthèse des résultats (Annexe).

Première partie : Quantification globale et par lobe, à l'aide d'un logiciel spécifique, des volumes pulmonaires et de l'emphysème.

OBJECTIF & PRESENTATION GENERALE	14
1. QUANTIFICATION GLOBALE DES VOLUMES PULMONAIRES ET DU SCORE D'EMPHYSEME EN SCANNER A 64 COUPES PAR ROTATION. ETUDE DES CORRELATIONS AUX TESTS FONCTIONNELS RESPIRATOIRES	15
2. QUANTIFICATION LOBAIRE DU SCORE D'EMPHYSEME EN SCANNER A 64 COUPES PAR ROTATION. COMPARAISON AU SCORE VISUEL	40

Objectif et présentation générale

L'objectif de ce travail était d'évaluer les performances actuelles de la quantification en tomodensitométrie des volumes pulmonaires et du score d'emphysème. Le scanner à 64 coupes par rotation permet l'acquisition de coupes millimétriques en une seule apnée brève, réalisable chez des patients présentant une insuffisance respiratoire obstructive.

Le développement des logiciels de post-traitement permet actuellement une analyse non plus uniquement globale, mais également régionale des volumes pulmonaires et de l'emphysème.

Nous avons dans un premier temps évalué les performances obtenues lors de la quantification globale des volumes et du score d'emphysème, que nous avons comparés aux tests fonctionnels respiratoires. Cette première sous partie s'intitule : « **Quantification globale des volumes pulmonaires et du score d'emphysème en scanner à 64 coupes par rotation.**

Etude des corrélations aux tests fonctionnels respiratoires »

Puis nous nous sommes intéressés à une approche régionale, avec une quantification cette fois par lobe des volumes et du score d'emphysème. En l'absence de gold standard pour l'estimation régionale des volumes, nous avons évalué la pertinence de la quantification par lobe du score d'emphysème, en confrontant les scores obtenus en quantification automatique avec les scores lobaires visuels, qui constituaient le gold standard de référence. Cette deuxième sous partie est intitulée : « **Quantification lobaire du score d'emphysème en scanner à 64 coupes par rotation. Comparaison au score visuel** ».

1. QUANTIFICATION GLOBALE DES VOLUMES PULMONAIRES ET DU SCORE D'EMPHYSEME EN SCANNER A 64 COUPES PAR ROTATION. ETUDE DES CORRELATIONS AUX TESTS FONCTIONNELS RESPIRATOIRES

1.1. Etat de la question	16
1.1.1. Rappels des définitions	16
1.1.2. Evaluation fonctionnelle respiratoire dans l'emphysème	17
1.1.3. Diagnostic radiologique de l'emphysème	18
1.1.4. Données volumiques en technologie multicoupe	20
1.2. Objectifs de l'étude	20
1.3. Population d'étude	22
1.4. Méthodes d'évaluation	23
1.4.1. Epreuves fonctionnelles respiratoires (EFR)	23
1.4.2. Acquisitions tomodensitométriques	23
1.5. Analyse logicielle	24
1.6. Score visuel global	28
1.7. Analyse statistique	28
1.8. Résultats	29
1.8.1. Tests fonctionnels respiratoires	29
1.8.2. Données tomodensitométriques	29
1.8.2.1. Volume Pulmonaire	29
1.8.2.2. Score d'emphysème	30
1.8.2.2. Score visuel d'emphysème	30
1.8.2.4. Etude des corrélations	30
1.9. Discussion des résultats	34
1.9.1. Mesure des volumes	34
1.9.2. Score Global d'emphysème	35
1.9.3. Limites de l'étude	38
1.10. Synthèse et Conclusion	38

1. QUANTIFICATION GLOBALE DES VOLUMES PULMONAIRES ET DU SCORE D'EMPHYSEME EN SCANNER A 64 COUPES PAR ROTATION. ETUDE DES CORRELATIONS AUX TESTS FONCTIONNELS RESPIRATOIRES

1.1 Etat de la question

1.1.1. Rappels des définitions

Le syndrome obstructif est défini fonctionnellement par une réduction permanente et non totalement réversible du flux expiratoire, ce qui est évalué par la mesure sur les tests fonctionnels respiratoires du volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) et du VEMS rapporté à la capacité vitale (rapport VEMS/CV ou rapport de Tiffeneau). La définition de l'obstruction bronchique reste controversée. La définition de l'ATS (American Thoracic Society) 1995 ne précise pas une valeur particulière du rapport VEMS/CV pour définir le syndrome obstructif (16), tandis que l'ERS (European Respiratory Society) le définit comme une diminution du rapport VEMS/CV $< 88\%$ de la valeur théorique pour les hommes, et par un ratio $< 89\%$ de la valeur théorique chez les femmes (17). La définition habituellement retenue est celle de la conférence de consensus Gold (12) fondée sur la baisse du rapport de Tiffeneau à moins de 70% de la valeur théorique (VEMS/CV $< 70\%$). Dans la classification de Gold initiale, 4 stades de gravité étaient reconnus. Le stade 0 dit « à risque » correspondait à la présence de symptômes cliniques (toux, expectoration chronique) sans altération des EFR. Le stade I (Mild) correspondait à un VEMS/CV $< 70\%$, avec un VEMS $\geq 80\%$ de la valeur théorique. Le stade II (Moderate) était défini par un VEMS $< 80\%$, et subdivisé en stade IIA ($50\% \leq \text{VEMS} < 80\%$) et IIB ($30\% \leq \text{VEMS} < 50\%$). Le stade III (Sévère) correspondait à un VEMS $< 30\%$. Dans la mise à jour de 2003 (18), ces stades ont été conservés mais renommés. Les stades 0 (at risk), I (Mild) et IIA (Moderate) restent définis de

manière identique, le stade II B est renommé stade III (Severe) et le stade III renommé stade IV (Very Severe).

L'emphysème a une définition anatomique (16), il s'agit d'un élargissement permanent des espaces aériens au delà de la bronchiole terminale, par destruction des cloisons alvéolaires sans fibrose tandis que **la bronchite chronique** a une définition clinique: il s'agit d'une toux matinale productive chez un patient fumeur, durant plus de 3 mois sur 2 années consécutives (16). **La BPCO** post tabagique résulte de l'association dans des proportions variables d'emphysème (destruction des cloisons alvéolaires) et de bronchite chronique (inflammation et obstruction pariétale bronchique), associés à une inflammation des petites voies aériennes (19) (20). Ces phénomènes contribuent à une distension progressive des volumes pulmonaires, évalués sur les EFR par l'inflation de la capacité pulmonaire totale et du volume résiduel.

1.1.2. Evaluation fonctionnelle respiratoire dans l'emphysème

D'un point de vue physiologique¹, l'emphysème pulmonaire se caractérise par une augmentation de la taille des espaces aériens distaux au-delà de la bronchiole terminale, **soit par dilatation, soit par rupture alvéolaire**. Comme rappelé plus haut, la définition histologique se réfère à la rupture alvéolaire, la **destruction** des parois alvéolaires résultant d'activités protéasiques qui digèrent la matrice extra-cellulaire. Les propriétés mécaniques du poumon distal sont alors altérées : il existe une augmentation de la distensibilité pulmonaire (augmentation de compliance). Cette augmentation de compliance se traduit par un niveau d'équilibre poumon-paroi déplacé vers le haut : les volumes augmentent, on parle de **distension statique** pulmonaire. Lorsque l'emphysème résulte de **dilatation** des espaces aériens, cette dilatation est en relation avec l'obstruction bronchique d'aval : on parle alors de **distension dynamique**.

1. Lung Function Tests. Physiological Principles and Clinical Applications

Edited by JMB Hugues and NB Prode – WB Saunders

Les volumes pulmonaires mesurés par pléthysmographie les plus intéressants à corréler aux mesures scanographiques sont :

- la capacité pulmonaire totale (CPT) car elle correspond au volume mesuré lors du TDM réalisé en inspiration profonde. Par ailleurs lorsque le poumon est à la CPT, le parenchyme pulmonaire exerce une traction maximale sur les voies aériennes qui sont distendues et donc plus ouvertes. Le volume mesuré à la CPT est donc le plus représentatif de la **part statique** de la distension
- la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) car elle correspond à la position d'équilibre du système respiratoire, entre poumon et paroi. Son augmentation est donc un reflet très fiable de la distension (indépendamment de l'effort musculaire), mais du fait de la moindre traction du parenchyme sur les voies aériennes, la **part dynamique** de la distension peut être plus importante
- le volume résiduel (VR) car il correspond au volume mesuré lors du scanner réalisé en fin d'expiration profonde

Lors de l'évolution de l'emphysème on observe habituellement une augmentation (en pourcentages des valeurs théoriques) tout d'abord du VR, puis de la CRF puis de la CPT. La part de distension dynamique est plus importante lorsque le volume pulmonaire diminue (de la CPT au VR).

1.1.3. Diagnostic radiologique de l'emphysème

Le scanner haute résolution, défini par des coupes millimétriques, une reconstruction en haute fréquence spatiale et une matrice minimale de 512^2 , est proposé depuis plusieurs années pour évaluer l'intensité de la destruction emphysemateuse chez les patients atteints de BPCO. On sait en effet que les tests fonctionnels respiratoires, notamment le rapport de Tiffeneau, peuvent être normaux chez des patients pour lesquels le scanner démontre des plages de destruction emphysemateuse évidentes (21), et que la détection d'anomalies

tomodensitométriques dues au tabagisme est plus précoce en scanner que sur les données fonctionnelles respiratoires (22, 23). Jusqu'à 30% de destruction, il peut ne pas y avoir de retentissement sur les épreuves fonctionnelles respiratoires (21).

Par ailleurs il est difficile sur les données des EFR de distinguer la part respective d'atteinte pariétale bronchique et de destruction du parenchyme pulmonaire puisque les deux phénomènes contribuent au syndrome obstructif.

La radiographie du thorax a une sensibilité médiocre dans la détection de l'emphysème (23), elle n'est contributive que dans les formes avancées ou pour la détection des complications infectieuses. Elle permet toutefois d'apprécier le degré de distension.

Le scanner permet l'acquisition de coupes millimétriques qui démontrent les plages d'emphysème sous la forme de zones d'hypoatténuation sans paroi propre, à la différence des kystes et des images de fibrose en rayon de miel. Les trois types d'emphysème centrolobulaire, paraseptal et panlobulaire peuvent être reconnus en fonction de leur distribution spatiale caractéristique (24) (**Figure 1**). L'emphysème centrolobulaire prédomine aux lobes supérieurs, la taille des zones d'hypoatténuation, au moins au début, est inférieure à celle des lobules pulmonaires secondaires. L'emphysème paraseptal a une distribution périphérique sous pleurale. L'emphysème panlobulaire se traduit par la présence de larges plages d'hypoatténuation à prédominance inférieure. Ce type d'emphysème est observé dans le déficit en alpha1-antitrypsine, ou comme forme évolutive dans les stades avancés de l'emphysème post tabagique où l'atteinte est initialement centrolobulaire.

Avant l'ère du scanner multibarrette, la longueur du temps d'acquisition n'autorisait pas la réalisation de coupes millimétriques jointives sur tout le volume pulmonaire. Il était nécessaire d'espacer les coupes de 10 millimètres pour avoir une durée d'examen raisonnable. L'extension de l'emphysème ne pouvait donc pas être appréciée sur une analyse volumique tridimensionnelle (3D) mais estimée sur des coupes bidimensionnelles (2D) discontinues.

La quantification bidimensionnelle de l'emphysème était réalisée soit à partir de l'analyse d'histogrammes de densité soit à partir d'une quantification visuelle, utilisant un score en 5 grades, initialement proposé par Bergin (25).

La quantification automatique fait appel à des logiciels spécifiques qui appliquent un seuil de densité permettant d'identifier les zones d'hypoatténuation emphysemateuse.

1.1.4. Données volumiques en technologie multicoupe

L'avènement de la technologie hélicoidale a permis de réduire les temps d'acquisition et d'acquérir tout le volume thoracique en une apnée. Si on considère une hauteur thoracique moyenne de 30 cm, en technologie 4 coupes, la durée d'acquisition avec une avancée de table de 7,5mm par rotation et un temps de rotation de 0.8 secondes était de 32 secondes.

Avec la technologie 16 coupes, S Zaporozan (26) a évalué les volumes pulmonaires en scanner dans une population de BPCO sévères. Dans son étude, le temps moyen d'apnée était de 11 secondes pour l'acquisition en inspiration et de 10 secondes en expiration. Avec la technologie 64 coupes et une avancée de table de 40 mm (64x0.625 mm) par rotation de 0,6 secondes, la durée d'acquisition est de 4.5 secondes.

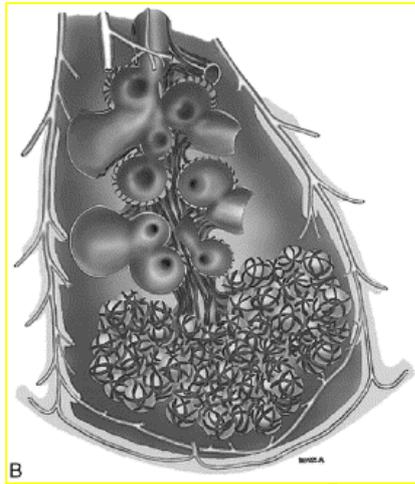
1.2. Objectifs de l'étude

L'objectif premier de cette première analyse était d'évaluer la corrélation entre les volumes calculés sur les acquisitions réalisées avec le scanner 64 coupes, technologie la plus avancée et non encore évaluée dans cette indication, et les volumes de référence en pléthysmographie.

Le deuxième objectif était de préciser à partir de quel type de reconstruction (algorithme de reconstruction standard ou de haute fréquence spatiale) la corrélation entre volumes scanographique et pléthysmographiques était la meilleure.

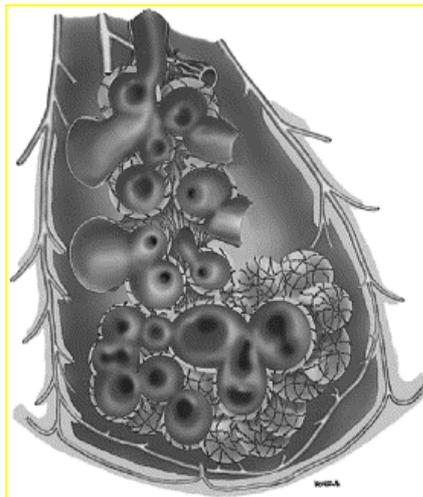
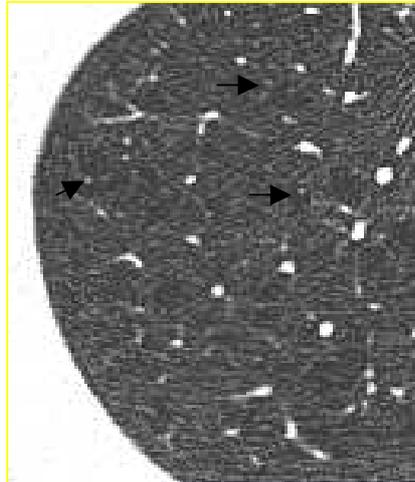
Le troisième objectif était d'évaluer la corrélation entre le VEMS et les volumes scanographiques calculés, ainsi que la corrélation entre le score global d'emphysème et les volumes pulmonaires scanographiques, les volumes pléthysmographiques et le VEMS.

Figure 1- Les différents types d'emphysème



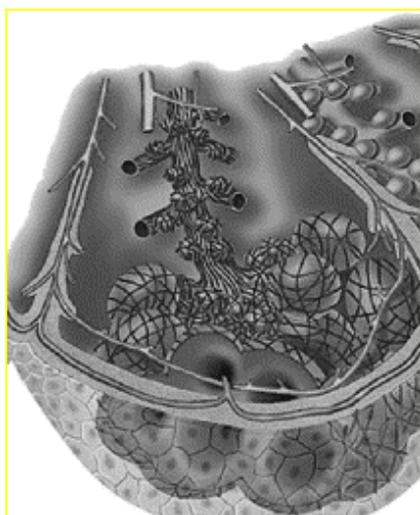
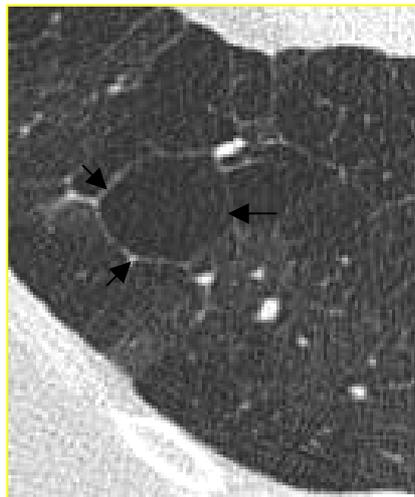
Centro lobulaire

La destruction des cloisons alvéolaires concerne des zones situées au centre du lobule pulmonaire secondaire. La taille des zones d'hypo atténuation est inférieure à celle d'un lobule, elles sont au contact de l'artère centro-lobulaire (flèches).



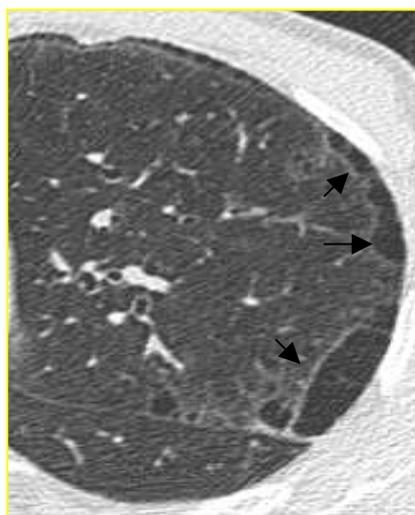
Pan lobulaire

La destruction des cloisons alvéolaires concerne tout le lobule pulmonaire secondaire. Toute la zone polyédrique délimitée par les septa interlobulaires apparaît hypodense (flèches).



Para Septal

La destruction concerne les régions périphériques sous pleurales (flèches).



1.3. Population d'étude

Une majorité des patients évalués dans ce travail ont été initialement adressés pour un examen tomodensitométrique dans le cadre du bilan pré-thérapeutique avant éventuelle inclusion dans une étude multicentrique évaluant la réduction volumique endoscopique. Ce traitement est proposé à titre palliatif dans les formes graves de BPCO (VENT trial) (27, 28). Dans cette étude, l'approbation initiale par le comité d'éthique local et le consentement signé par les patients autorisaient l'utilisation ultérieure de l'imagerie pour mener des études ancillaires. Les patients évalués qui ensuite n'ont pas été inclus dans l'étude VENT ont également donné leur consentement pour l'utilisation des données d'imagerie.

Entre Octobre 2004 et Février 2007, 61 patients présentant une BPCO sévère ont été adressés pour examen tomodensitométrique.

Deux patients qui présentaient un aspect en mosaïque des densités pulmonaires sans remaniement emphysémateux significatif ont été exclus de l'analyse. Dix autres patients ont été exclus car l'intervalle entre les dernières EFR et l'examen tomodensitométrique était de plus de 3 mois. Un autre patient a été exclu car il avait une trachéostomie, de ce fait l'évaluation fonctionnelle respiratoire était rendue difficile. Par ailleurs la présence du tube de trachéostomie avait mis en échec le processus de segmentation des contours pulmonaires par le logiciel.

Les 48 patients restant (44 hommes et 4 femmes) composaient la population d'étude. L'âge moyen était de 61 ans (40 à 84 ans). Tous les patients étaient d'anciens fumeurs avec un tabagisme moyen chiffré à 40 paquets-année (20 à 80 PA). Vingt-neuf patients ont été finalement inclus dans l'étude VENT, les autres ne remplissant pas les critères d'inclusion. Trois patients ont été évalués deux fois à un an d'intervalle. De ce fait, 51 explorations TDM-EFR couplées étaient disponibles pour l'analyse.

1.4. Méthodes d'évaluation

1.4.1. Epreuves fonctionnelles respiratoires (EFR)

Les épreuves fonctionnelles respiratoires pour la partie pléthysmographie ont été réalisées sur un pléthysmographe de marque Sensormedics type Vmax22 (Sensormedics, Yorba Linda, CA, USA). Elles incluaient la mesure du VEMS (volume expiratoire maximal en 1 seconde), de la capacité vitale (CV), de la capacité inspiratoire (CI), de la capacité fonctionnelle résiduelle (CRF), du volume de réserve expiratoire (VRE), du volume résiduel (VR) et de la capacité pulmonaire totale (CPT), tous mesurés selon les règles des recommandations internationales (17). Parmi tous ces volumes, la CPT et le VR ont été choisis pour être respectivement comparés aux volumes scanographiques inspiratoire et expiratoire. L'intervalle entre les tests fonctionnels respiratoires et l'examen scanographique était de moins de 90 jours chez tous les patients. L'intervalle était de 15 jours en moyenne (0 à 90 jours).

1.4.2. Acquisitions tomodensitométriques

Toutes les acquisitions ont été réalisées sans injection sur un scanner à 64 coupes par rotation (Siemens Sensation 64, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Allemagne).

Les paramètres utilisés étaient les suivants : (a) collimation 32x0.6 mm avec foyer flottant permettant de reconstruire 64 coupes de 0.6-mm par rotation, temps de rotation 0.33s, pitch 1.2; (b) 120 kV, 90 mAs avec modulation de dose (c) reconstruction de coupes axiales transverses jointives de 1.25 mm d'épaisseur en filtre de reconstruction standard (B20) et de haute fréquence spatiale (B50), avec un champ de reconstruction (30 à 40 cm) adapté au diamètre thoracique transverse.

L'acquisition débutait au défilé cervico thoracique et s'étendait jusqu'à la gouttière costo-diaphragmatique la plus basse de façon à inclure la totalité des deux poumons.

L'acquisition était d'abord réalisée en inspiration profonde bloquée. Puis on demandait aux patients de réaliser une expiration complète, et de la maintenir quelques secondes pour la

deuxième acquisition. Un ou deux tests préparatoires étaient réalisés avant l'acquisition sur la table d'examen, pour s'assurer de la bonne compréhension des consignes.

1.5. Analyse logicielle

Les séries reconstruites ont été transférées sur console de post-traitement (Syngo MMWP version 2007-A, Siemens Forchheim, Allemagne) pour être traitées avec une version prototype (version v3.0) du logiciel MevisPULMO (MeVis, Bremen, Allemagne). Ce logiciel a pour fonctionnalité le calcul des volumes pulmonaires et du score d'emphysème. Ce calcul peut être réalisé sur la totalité du volume pulmonaire ou séparément au niveau de chacun des 5 lobes pulmonaires, selon l'option de quantification que l'on choisit initialement (**Figure 2**). La segmentation est faite sur un mode totalement automatique, ou en mode semi-automatique qui autorise une rectification par le radiologue des limites anatomiques des lobes pulmonaires. Lorsqu'on opte pour une quantification globale, le processus est entièrement automatique sans intervention manuelle requise ou possible. Une description du logiciel a été faite par l'équipe qui l'a mis au point dans une revue des nouveaux outils informatiques disponibles en imagerie thoracique, publiée dans la revue *RadioGraphics* en 2005 (29).

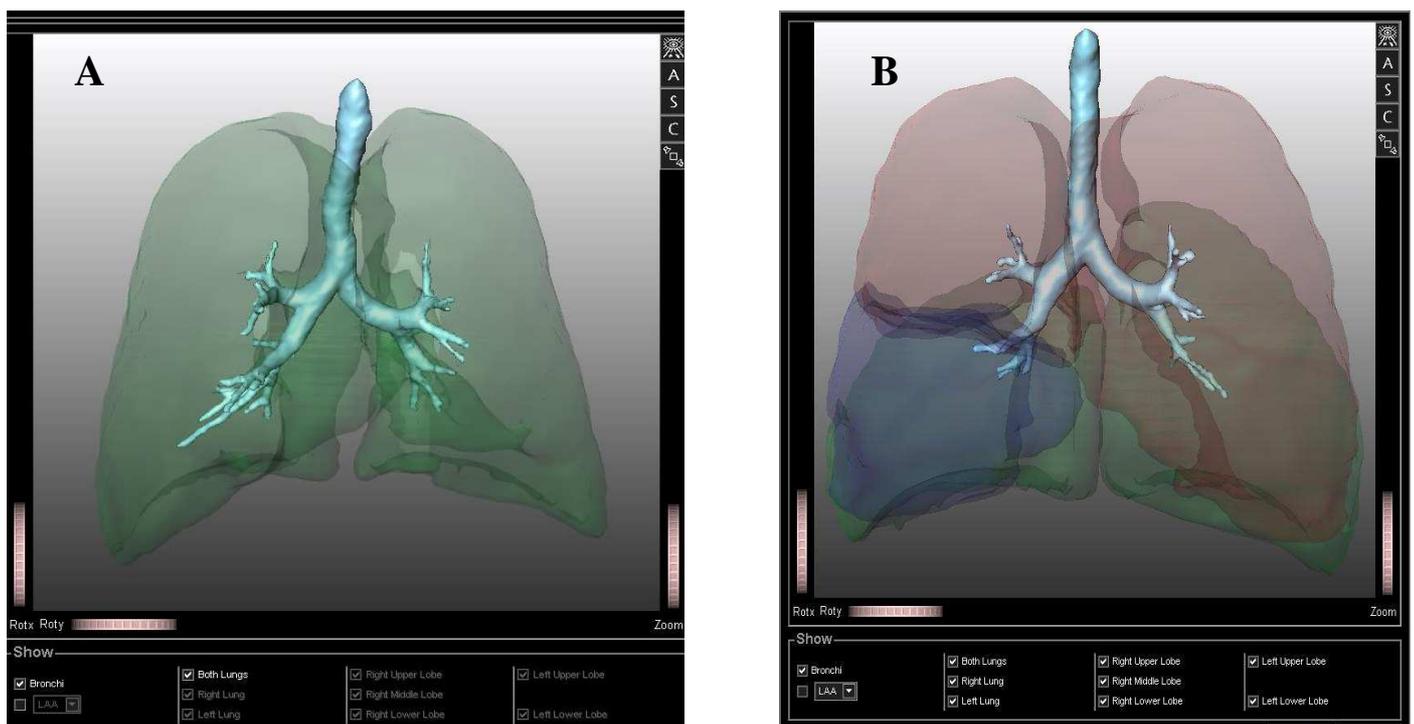
Etapas de segmentation

Les premières étapes (1), (2) et (3) du calcul logiciel consistaient en une segmentation de l'arbre trachéobronchique jusqu'en segmentaire et une délimitation des contours du parenchyme pulmonaire. Un seuillage automatique était appliqué pour exclure les parties molles pariétales thoraciques, les structures cardio-médiastinales et les structures vasculaires principales au sein du parenchyme pulmonaire.

- (1)- Segmentation globale des voies aériennes
- (2)- Segmentation de l'arbre trachéo bronchique jusqu'au niveau segmentaire
- (3)- Délimitation des contours du parenchyme pulmonaire
- (4)- Calcul du score d'emphysème

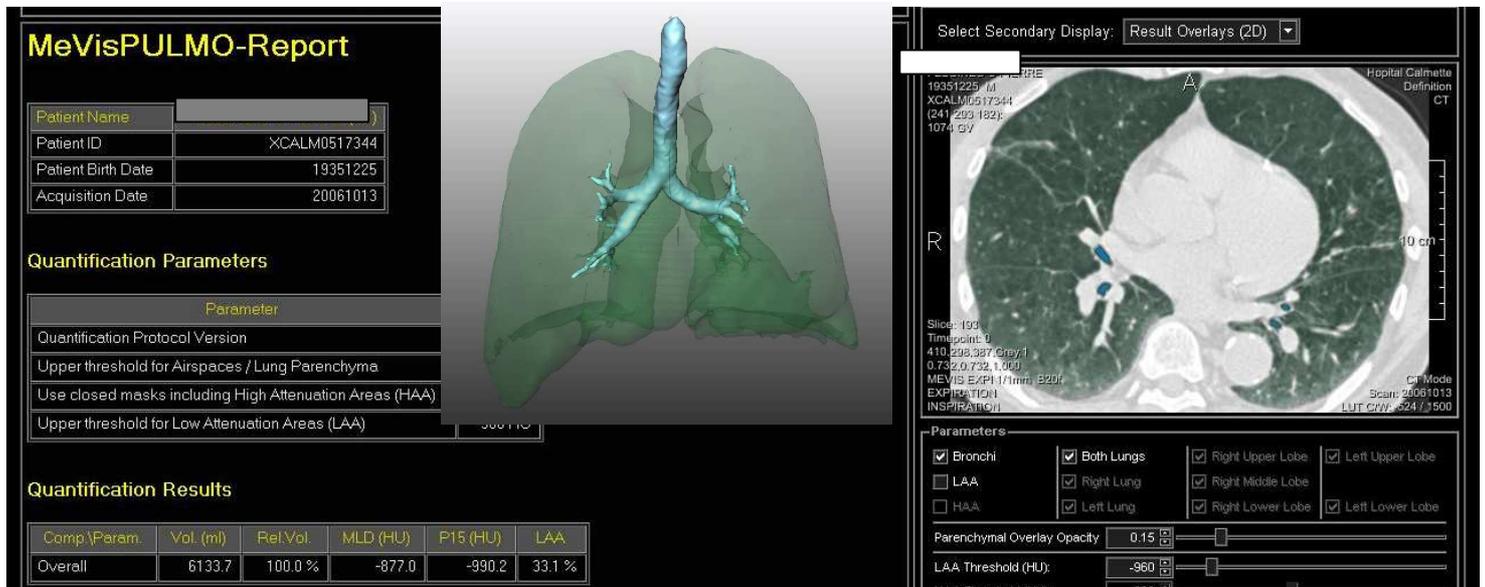
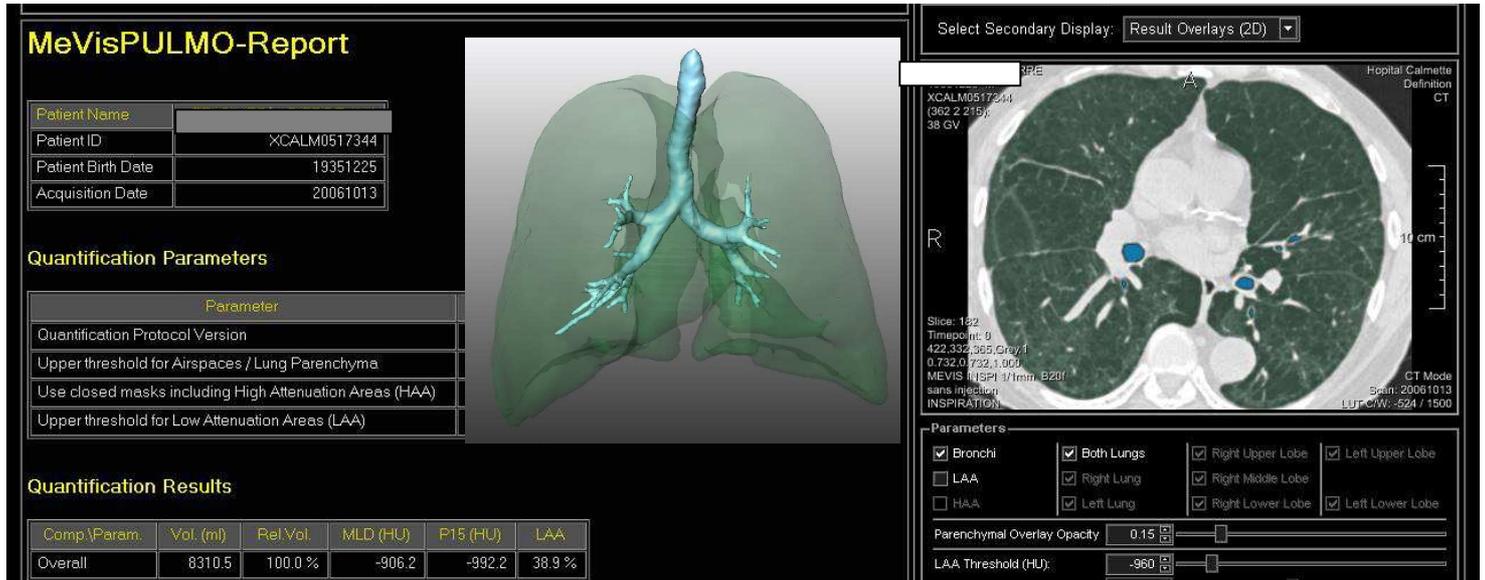
Le logiciel calculait la proportion de voxels ayant des valeurs d'atténuation inférieures à un seuil de densité (LAA = Low Attenuation Area), considérés comme des zones d'emphysème. Ce seuil était fixé à -960 UH avec le filtre standard (B20) et à -950 HU avec le filtre haute fréquence (B50). A la fin du processus de calcul, apparaissait un tableau indiquant les valeurs de volume global et le score d'emphysème (pourcentage de LAA) (**Figure 3**).

Figure 2 a- Quantification des volumes de façon globale (A) ou par lobe (B)



Le calcul de volume peut être obtenu de façon globale (A) pour les deux poumons (both lungs), ou bien indépendamment pour chaque lobe (B) ; l'air de l'espace mort trachéo-bronchique est exclu du calcul de volume.

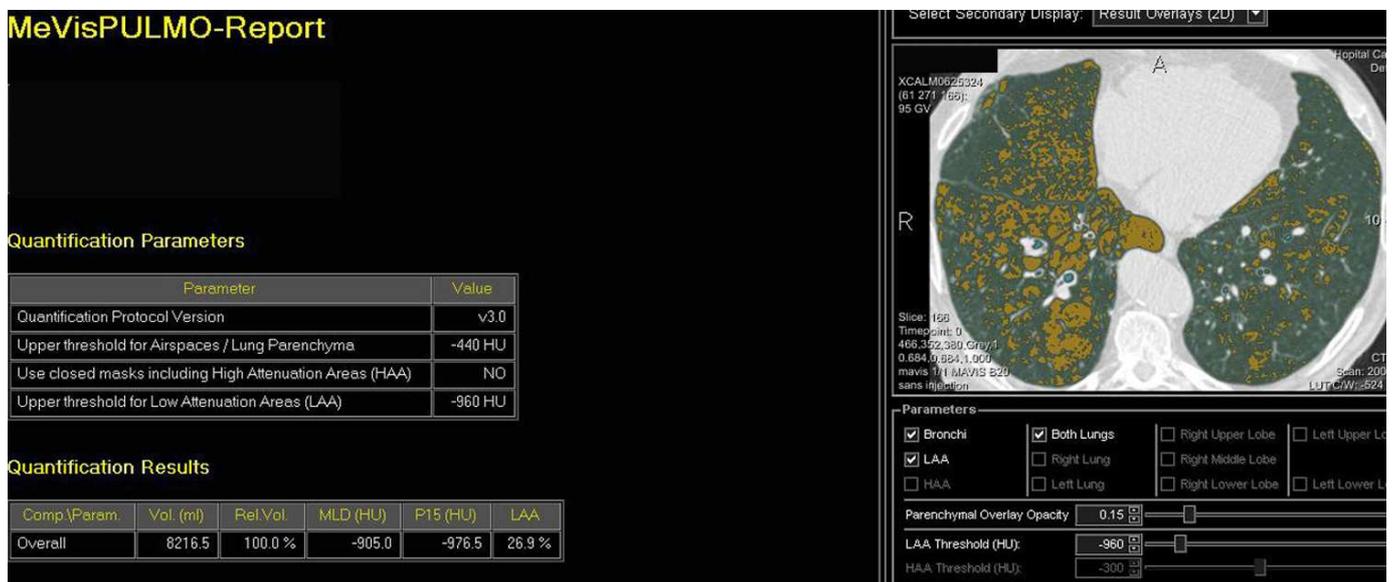
Figure 2 b- Quantification globale en inspiration et expiration.
 Le volume est de 8310.5 ml en inspiration, et de 6133.7 ml en expiration.



Le seuil pouvait être modifié secondairement, il suffisait alors d'actualiser le calcul (update) pour obtenir les nouvelles valeurs de score d'emphysème, sans qu'il soit nécessaire de réitérer toutes les étapes de la segmentation. La densité pulmonaire moyenne, et le 15ème percentile de densité étaient également indiqués, mais n'ont pas été pris en compte dans notre étude. Le post traitement était le même pour les séries en inspiration et expiration. Ainsi pour la série acquise en inspiration, on obtenait les 4 paramètres suivants :

- 1- Le volume pulmonaire total, exprimé en ml,
- 2- La densité pulmonaire moyenne, exprimé en unités Hounsfield (UH),
- 3- Le 15^{ème} percentile des densités pulmonaires,
- 4- Le score d'emphysème (LAA) en pourcentage.

**Figure 3- Quantification globale
Volume pulmonaire et Score d'emphysème**



Quantification globale, permettant la mesure du volume pulmonaire scanographique inspiratoire (8216.5 ml) et du score global d'emphysème (LAA), ici calculés à partir d'une reconstruction en filtre B20 avec un seuil de -960 UH.

Le score d'emphysème est de 26.9%.

La valeur de densité pulmonaire moyenne (MLD) et du 15ème percentile des densités sont également indiquées avec des valeurs respectivement égales à -905 et -976.5 UH.

1.6. Score visuel Global

Le score visuel d'emphysème a été calculé à partir d'une sélection d'images imprimée sur film, car ce mode apparaissait plus simple, pour présenter d'emblée l'ensemble du poumon qu'un mode de lecture sur l'écran de la station de travail. Pour chaque poumon, des reconstructions ont été effectuées dans le plan sagittal, avec une épaisseur de 3mm et des coupes jointives. Ce plan a été choisi pour permettre ultérieurement de réaliser le score visuel par lobe, les limites scissurales étant bien visibles en incidence sagittale.

Les 20 images les plus centrales ont été sélectionnées, en excluant les régions juxta costales périphériques externes et les régions juxta médiastinales périphériques internes.

Le score d'emphysème était coté à l'aide d'une échelle en 5 points, selon la méthode proposée par Bergin (25), en fonction de la proportion de parenchyme pulmonaire affecté par l'emphysème sur le niveau de coupe considéré: score: 0 (pas d'emphysème), score 1 (< 25%), 2 (25-50%), 3 (50- 75%) et 4 (> 75%). Sur chacune des 20 images, le poumon analysé recevait un score de 0 à 4, en fonction du degré d'emphysème observé. Le score maximal théorique pour chaque poumon était de 80 (20x4), si sur chacune des 20 coupes, le poumon présentait plus de 75% d'emphysème. Le score global observé correspondait à la somme des scores individuels de chaque poumon. Le **score visuel** était défini par le **rapport entre le score global observé**, et le **score maximal théorique** de 160 (80 pour chaque poumon), ce qui permettait d'exprimer le score visuel en pourcentage. Par exemple, si le score observé pour poumon droit était de 54 et le score du poumon gauche de 48, le score visuel était de $(54+48)/160= 60\%$.

1.7. Analyse statistique

Les différences moyennes entre les volumes scanographiques et pléthysmographiques ont été comparées par le test de Student (Student paired T-test). La corrélation entre le volume scanographique inspiratoire et la CPT a été évaluée, ainsi que la corrélation entre le volume

scanographique expiratoire et le VR. La relation entre score d'emphysème, volumes pulmonaires et VEMS a également été évaluée par le calcul du coefficient de corrélation. Les tests statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel SAS Stat version 9.1. (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) par Valérie Deken et Alain Duhamel, de l'unité de Biostatistiques de l'Université de Lille 2. Une valeur de p inférieure à 0.05 a été retenue comme significative.

1.8. Résultats

1.8.1. Tests fonctionnels respiratoires

Les valeurs de **CPT** allaient de 4370 à 11620 ml (**moyenne: 8124 ml**) et le **volume résiduel** de 2869 à 7680 ml (**moyenne : 5233 ml**). Le **VEMS** variait de 13 à 60% (**moyenne: 31%**). Selon les classification de GOLD modifiée (18), 5 patients était de stade II ($50\% \leq \text{VEMS} < 80\%$), 14 de stade III ($30\% \leq \text{VEMS} < 50\%$) et les patients restant de stade IV ($\text{VEMS} < 30\%$).

1.8.2. Données tomодensitométriques

1.8.2.1. Volumes Pulmonaires

Nous avons évalués les volumes pulmonaires à partir des acquisitions reconstruites avec le filtre standard (B20). Une évaluation préliminaire, rejoignant les données de la littérature (30), nous avait en effet démontré que les volumes calculés variaient très peu en fonction du filtre de reconstruction utilisé. Les variations de volume observées selon le filtre de reconstruction utilisé sont présentées dans le **Tableau 1**.

Les **volumes inspiratoires** en scanner allaient de 4415 à 10920 ml (**moyenne: 7589 ml**). Les différences moyennes avec la CPT en valeur absolue et relative étaient respectivement de -535 ml (min/max: -2766 / 1714 ml) et -7.7% (min/max: -48.8 / 28.2%) ($p < 0.0001$).

Les **volumes post expiration** allaient de 3083 à 8726 ml (**moyenne: 5807 ml**). Les différences moyennes avec le VR étaient de 574 ml (min/max: -972 / 2364 ml) en valeur absolue et de 9.7% (min/max: -17.9 / 43.3%) ($p < 0.0001$) en valeur relative.

1.8.2.2. Score d'emphysème

Le score d'emphysème (proportion de voxels au dessous du seuil défini) n'a été évalué que sur les acquisitions réalisées en inspiration.

Le **score** variait entre 8 et 56% (**moyenne: 33%**) sur la reconstruction standard (B20) où le seuil retenu était de -960HU.

Sur les séries reconstruites en haute fréquence spatiale (B50) et avec un seuil fixé à -950 HU, le score d'emphysème variait entre 20.5 et 60.7% (**moyenne: 42%**).

Les scores d'emphysème obtenus avec chacun des deux filtres de reconstruction (LAA_{B20} et LAA_{B50}) étaient fortement corrélés ($r=0.92$, $p<0.0001$).

1.8.2.3. Score visuel d'emphysème

Le **score visuel moyen** d'emphysème était de **51%** (10 à 85%).

La différence moyenne entre score visuel et score automatique était de **16.7%** (10.5 à 22.8%) ($p<0.0001$) pour le score automatique calculé à partir des reconstructions en filtre standard, et de **6.7%** (5.3 à 18.5%) ($p=0.04$) entre score visuel et score automatique à partir des reconstructions en haute fréquence spatiale.

Le coefficient de corrélation entre score visuel et score automatique standard était de **0.77** ($p=0.0001$), tandis que le coefficient de corrélation entre score visuel et score automatique haute fréquence était de **0.74** ($p=0.0002$).

1.8.2.4. Etude des corrélations

Volumes scanographiques et pléthysmographiques

La corrélation entre volume scanographique inspiratoire et CPT était bonne ($r= 0.8$, $p< 0.0001$) (Figure 2). De même, le volume scanographique expiratoire était bien corrélé au VR ($r=0.79$, $p< 0.0001$) (**Figure 4**).

VEMS et volumes scanographiques

Le VEMS était mieux corrélé au volume scanographique expiratoire ($r=-0.55$, $p=0.0002$) (**Figure 5**), qu'au volume inspiratoire ($r=-0.31$, $p=0.02$).

Score d'emphysème et volumes

Une corrélation a été démontrée entre le score global d'emphysème et les volumes scanographiques inspiratoire ($r=0.55$, $p<0.0001$) et expiratoire ($r=0.50$, $p<0.0001$)

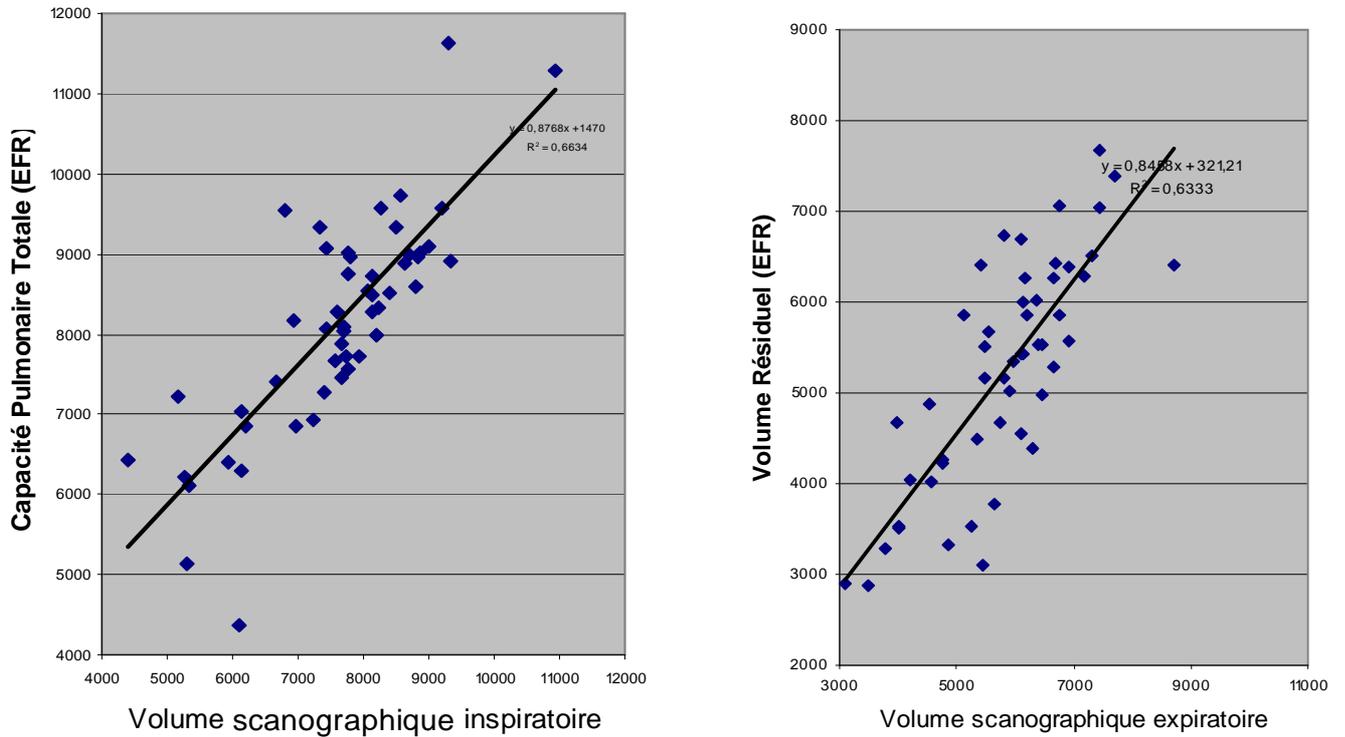
Score d'emphysème et VEMS

Les scores d'emphysème étaient corrélés au VEMS (**Figure 6**). Le coefficient de corrélation entre score d'emphysème et VEMS était plus élevé pour le score calculé à partir du filtre de reconstruction en haute fréquence (LAA_{B50}) ($r=-0.69$, $p<0.0001$) que pour le score calculé à partir de la reconstruction standard (LAA_{B20}) ($r=-0.44$, $p=0.001$).

Tableau 1- Variation du volume mesuré en fonction du filtre B20 / B50 (n=26)

ECART	INSPIRATION	EXPIRATION
MOYEN	50.5 ml (0.66%)	50.2 ml (0.87%)
MINIMUM	34.7 ml	34 ml
MAXIMUM	67.4 ml	67.5 ml

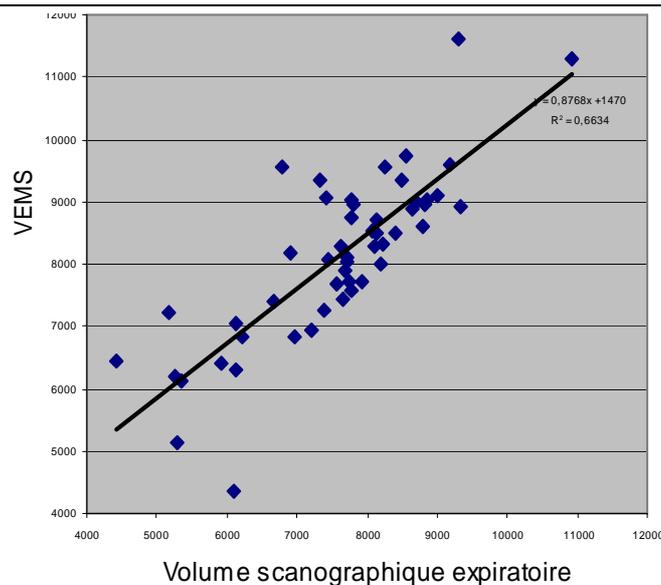
Figure 4- Corrélation entre volumes scanographiques et pléthysmographiques



1- Corrélation entre volume scanographique inspiratoire et CPT.
Le coefficient est égal à 0.8 ($p < 0.0001$)

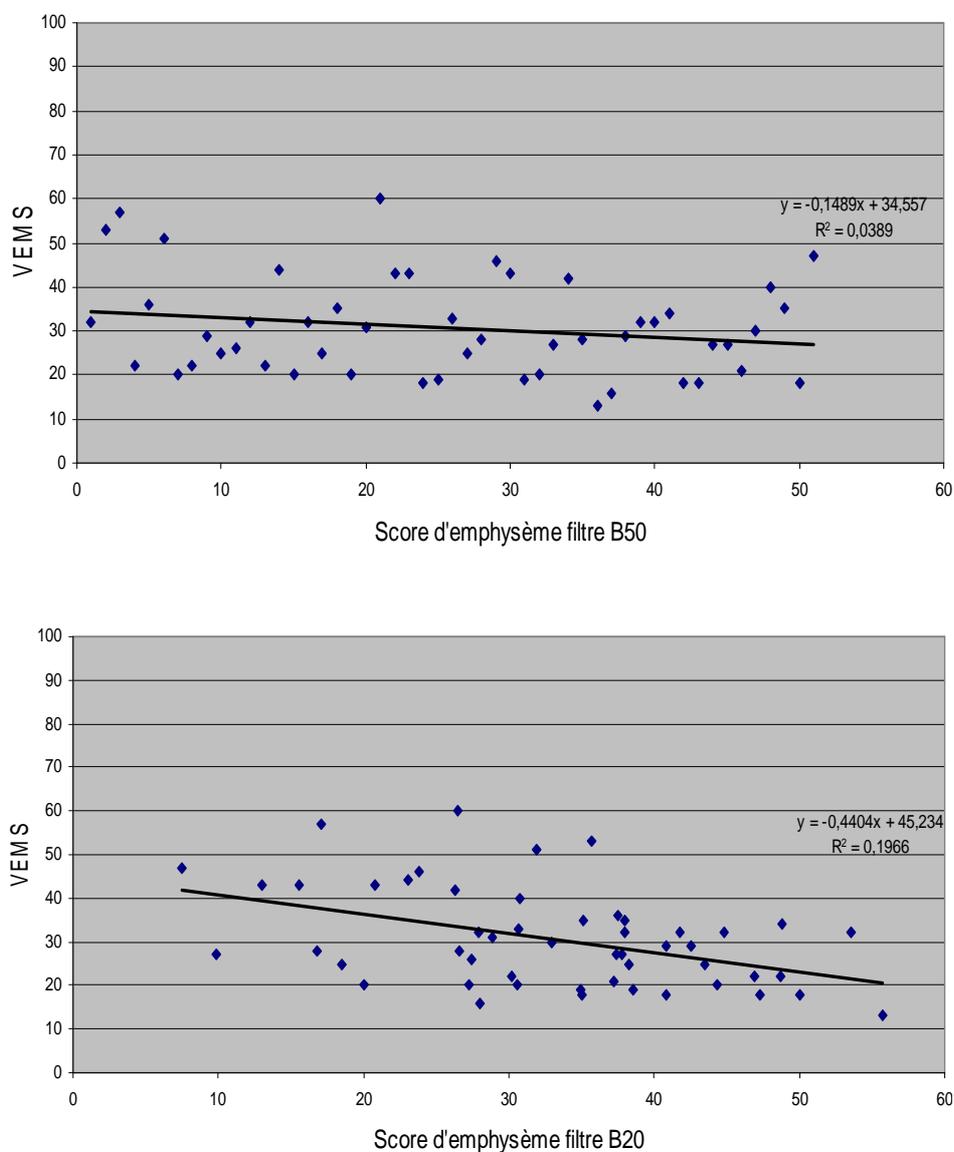
2- Corrélation entre volume scanographique expiratoire et VR.
Le coefficient est égal à 0.79 ($p < 0.0001$)

Figure 5- Corrélation entre volume scanographique expiratoire et VEMS



Le VEMS est corrélé au volume scanographique expiratoire ($r = -0.55$, $p = 0.0002$)
La corrélation était par contre médiocre avec le volume scanographique inspiratoire ($r = -0.31$, $p = 0.02$)

Figure 6- Corrélation entre score global d'emphysème et VEMS



La corrélation avec le VEMS est meilleure pour le score calculé en haute fréquence (B50) ($r=-0.69$, $p<0.0001$) que pour le score calculé en reconstruction standard (B20) ($r=-0.44$, $p=0.001$).

1.9. Discussion des résultats

1.9.1. Mesure des volumes

Nos résultats ont démontré une bonne corrélation entre les volumes pléthysmographiques de référence et les volumes calculés par le logiciel Mevis PULMO à partir des données tomodensitométriques acquises. Le coefficient de corrélation que nous avons observé (0.8) était meilleur que celui qui avait été rapporté en utilisant une technologie hélicoïdale simple barrette, où la corrélation rapportée entre CPT et volume inspiratoire scanographique était de 0.62 à 0.71 (31). Ceci peut s'expliquer par le fait qu'en technologie monobarrette, deux apnées consécutives étaient requises pour acquérir toute la hauteur du thorax, ce qui peut fausser la mesure du volume.

Bien qu'elle soit faible en moyenne, nous avons observé une différence systématique entre les volumes scanographiques et les volumes de référence en pléthysmographie. La tendance était à une sous-estimation du volume inspiratoire et à une surestimation du volume expiratoire.

Cette différence peut être en partie due à la différence de position du patient lors de la réalisation des mesures. L'acquisition tomodensitométrique était faite en décubitus dorsal, alors que les mesures pléthysmographiques étaient réalisées en position assise. En décubitus dorsal, les effets de la gravité s'appliquant sur une plus large surface pulmonaire qu'en position assise sont susceptibles d'induire une atélectasie pulmonaire déclive significative (32). Par ailleurs, il est plus difficile de réaliser des manoeuvres respiratoires maximales en étant allongé, ce d'autant qu'il n'y a pas un contrôle continu des manoeuvres effectuées en scanner contrairement à ce qui se passe en pléthysmographie. Un autre facteur explicatif est que l'air contenu dans les espaces mort était inclus dans la mesure pléthysmographique, tandis qu'avec le logiciel MevisPULMO, la trachée et les bronches jusqu'au niveau segmentaire étaient exclues du volume mesuré afin de ne pas interférer avec la quantification de l'emphysème. Ceci peut rendre compte d'une différence systématique de 150 à 200 ml entre

les volumes scanographiques et pléthysmographiques, puisque l'estimation du volume dans l'espace mort est de 2.2 ml par kilo, représentant 165 ml pour un adulte de 75 kg¹.

La différence moyenne entre volume inspiratoire et CPT était moins importante que la différence moyenne entre volume expiratoire et VR. Réaliser une expiration profonde est plus difficile que d'inspirer, surtout en position allongée, ce qui peut expliquer la différence observée. Même si la correspondance des volumes était imparfaite, la corrélation observée entre les volumes de référence montre que l'estimation tomодensitométrique des volumes constitue une évaluation pertinente sur le plan fonctionnel, à même de refléter la sévérité de l'emphysème. Cette sévérité de l'emphysème est mieux reflétée par l'importance de la distension que par la mesure du flux expiratoire, qui est également influencée par la sévérité de l'atteinte pariétale bronchique.

1.9.2. Score Global d'emphysème

Il n'y a pas de consensus clair dans la littérature quant à la technique d'acquisition tomодensitométrique et au mode de reconstruction à utiliser pour quantifier l'emphysème. Les divergences portent sur le mode d'acquisition, inspiratoire ou expiratoire, sur la valeur des paramètres d'exposition (milliampérage) ainsi que sur l'algorithme de reconstruction et la valeur du seuil de densité Hounsfield à utiliser.

Mode d'acquisition

Gevenois (33) préconise une quantification uniquement fondée sur l'acquisition inspiratoire. En effet, chez les patients présentant un phénotype mixte de BPCO associant emphysème et atteinte pariétale bronchique, l'existence d'un trappage expiratoire peut fausser la quantification fondée sur un seuillage des densités.

1. Bouhuys A. Respiratory dead space. In: Handbook of Physiology. The Respiration. Bethesda. Am. Physiol. Soc, 1964, sect. 3, vol. 1, chapt. 27, p. 699-714.

Puisque les zones de trappage ont des valeurs de densité comparables à celles des zones de destruction emphysémateuses, l'estimation de l'emphysème est majorée.

D'autres auteurs estiment au contraire que la quantification expiratoire est mieux corrélée aux données fonctionnelles respiratoires. Nishimura (34) rapporte que le score visuel expiratoire d'emphysème est le mieux corrélé au VEMS post bronchodilatateur. Zaporozhan (26) estime que la quantification automatique de l'acquisition en expiration a la meilleure corrélation avec les EFR. D'autres auteurs enfin estiment que les informations acquises en inspiration et en expiration sont complémentaires. Camiciotoli (35) a évalué les corrélations de plusieurs paramètres tomодensitométriques mesurés sous contrôle d'un gating spirométrique. Pour cet auteur, le score d'emphysème inspiratoire est prédictif du pourcentage d'altération de la DLCO, tandis que la densité moyenne en expiration est un paramètre prédictif du rapport de Tiffeneau, donc de la réduction du flux expiratoire.

Paramètres d'exposition

Les paramètres d'exposition influencent la valeur du bruit dans l'image et interfèrent de ce fait avec la quantification par seuillage (36, 37). Toutefois, deux publications récentes rapportent que le score d'emphysème est peu différent lorsque l'acquisition est réalisée en faible dose (38, 39). Les valeurs de milliampérage en quantification 2D étaient comprises entre 180 et 250 mAs. Ces valeurs étaient supérieures à celles qui sont actuellement utilisées, mais la dose résultante était inférieure à celle des acquisitions volumiques actuelles en raison du caractère discontinu de l'acquisition 2D. En technologie multibarrette, Madani (40) utilise 140 kV et 80 mAs, mais a rapporté récemment qu'il était possible de diminuer l'exposition à 20 mAs (41).

Algorithme de reconstruction et seuil

Les scores d'emphysème estimés sont significativement différents en fonction du filtre de reconstruction utilisé (42), avec une tendance à la sous-estimation de l'emphysème avec les filtres de reconstruction standard par rapport au score visuel (34).

Les publications portant sur la quantification en analyse bi dimensionnelle utilisaient un filtre de reconstruction de haute fréquence spatiale (35, 43-49). Gevenois recommandait l'utilisation d'un seuil d'atténuation de -950 UH et d'un filtre haute fréquence pour la quantification en 2D (48). Une publication plus récente de cette équipe a rapporté l'utilisation d'un algorithme de reconstruction standard (B20, Siemens) avec une valeur de seuil de -960 UH pour quantification de l'emphysème à partir de données acquises en technologie multibarrette (40). Ces paramètres ont démontré la meilleure corrélation avec le pourcentage d'emphysème en morphométrie microscopique (40).

Options retenues

Compte tenu de ces données, nous avons utilisé des paramètres d'exposition proches de ceux de Madani, du fait de la similitude de technologie tomодensitométrique utilisée et notre option a été de quantifier l'emphysème à la fois sur des reconstructions en filtre standard, avec un seuil à -960 UH, comme proposé par Madani, et sur des reconstructions en plus haute fréquence spatiale (B50), avec le seuil initialement proposé par Gevenois. **Nous avons trouvé une corrélation étroite des deux scores automatiques (filtre standard et haute fréquence) entre eux, et une corrélation équivalente de ces deux scores avec le score visuel.** Toutefois les différences moyennes entre score automatique et visuel sont plus faibles pour le score calculé avec le filtre haute fréquence, qui est aussi le mieux corrélé avec le VEMS.

Par contre nous n'avons pas quantifié l'emphysème en expiration.

Nous n'avons pas dans notre travail évalué la corrélation entre score d'emphysème et DLCO, car cette donnée n'était disponible que certains patients. Il a déjà été établi que l'altération de la DLCO et l'emphysème étaient inversement corrélés (21), même si la diminution de la

DLCO n'est pas spécifique de l'emphysème mais également observée dans de nombreux autres types d'atteinte du parenchyme pulmonaire.

1.9.3. Limites de l'étude

Une première limite est que l'intervalle entre les EFR et le scanner n'était pas identique chez tous les patients, atteignant 90 jours chez certains patients, ce qui peut gêner l'évaluation des corrélations de volume. Toutefois la population d'étude est principalement constituée de patients ayant une BPCO sévère, peu sujets à des variations significatives des tests respiratoires, en dehors de phases d'exacerbation.

Une deuxième limite est que nous n'avons pas évalué la reproductibilité de l'évaluation scanographique des volumes et du score d'emphysème, dans la mesure où un seul scanner était réalisé dans le cadre du bilan pré-thérapeutique réalisé chez les patients de l'étude.

Il a été démontré que la quantification de l'emphysème était sujette à des variations, fonction de la calibration du scanner utilisé (50), et que la mesure d'atténuation n'était pas nécessairement reproductible en technologie multicoupe (51). La réalisation de calibrations régulières du scanner utilisé dans notre étude devrait avoir limité ces fluctuations de mesure.

Enfin, notre évaluation a principalement inclus des patients à des stades avancés de BPCO, le VEMS moyen étant de 31%. La corrélation entre les volumes scanographiques et pléthysmographiques pourrait être moins bonne dans des stades plus précoces de BPCO, de même que la corrélation entre volumes et score d'emphysème.

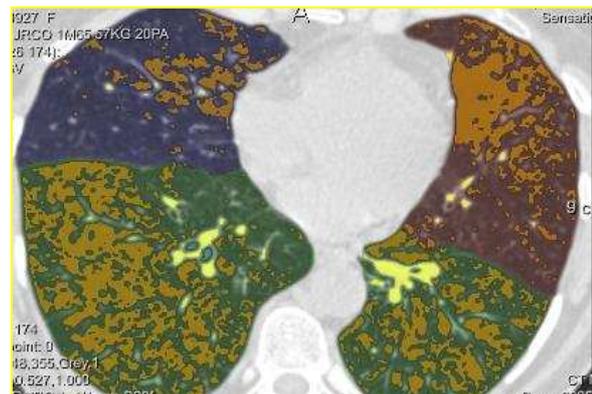
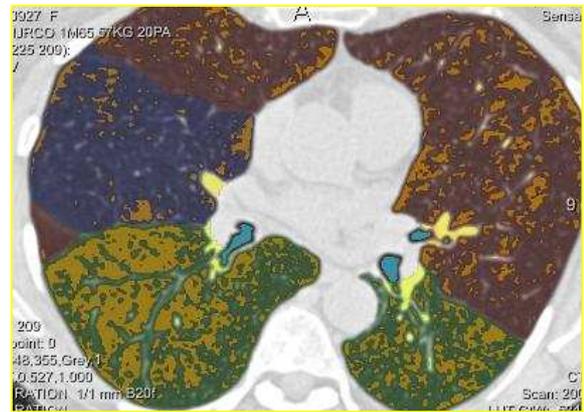
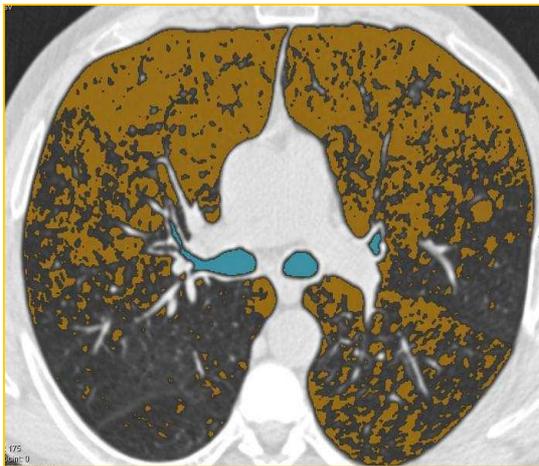
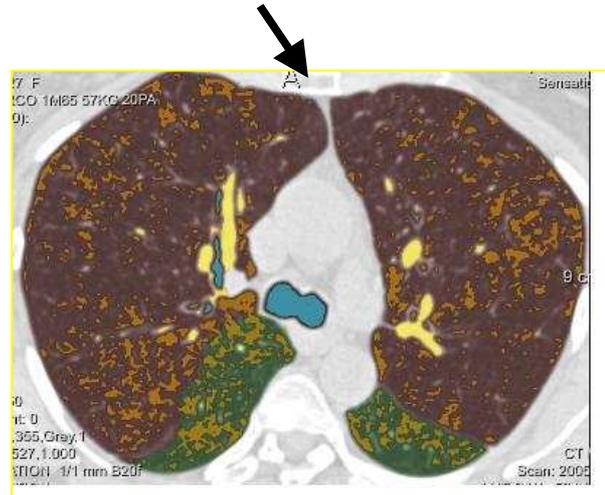
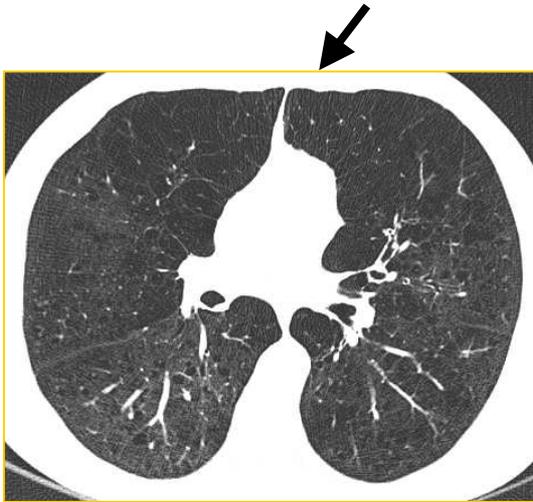
D'autres études doivent être menées pour évaluer ces corrélations dans des formes modérées d'emphysème

1.10. Synthèse et Conclusion

L'utilisation de la technologie 64 coupes et de logiciel de quantification globale permet de mesurer les volumes pulmonaires avec de faibles différences par rapport aux volumes de références en pléthysmographie, auxquels ils sont étroitement corrélés. Le volume

scanographique expiratoire est bien corrélé au VEMS. Les scores d'emphysème calculés sont corrélés aux volumes pulmonaires, et au VEMS, avec une meilleure corrélation pour le score calculé en haute fréquence spatiale. Ces résultats montrent qu'une évaluation fonctionnelle scanographique est possible chez les patients atteints de BPCO, et qu'elle peut compléter l'évaluation morphologique classiquement réalisée. Le choix de l'algorithme de reconstruction influence peu le calcul des volumes pulmonaires, mais modifie le score d'emphysème. Le score haute fréquence est le plus proche du score visuel et le mieux corrélé au VEMS. Dans le deuxième volet de ce travail, nous nous sommes intéressés à la quantification cette fois par lobe de l'emphysème et des volumes pulmonaires.

Quantification globale et par lobe de l'emphysème



Les zones d'emphysèmes (LAA: low attenuation area) dont la densité est inférieure à **-960 UH** apparaissent en orange. La quantification est soit globale, soit lobaire, un codage couleur spécifique est alors superposé à l'image scanographique:

Masque violet pour les lobes supérieurs, vert pour les lobes inférieurs et bleu pour le lobe moyen.

2. QUANTIFICATION LOBAIRE DU SCORE D'EMPHYSEME EN SCANNER A 64 COUPES PAR ROTATION. COMPARAISON AU SCORE VISUEL

2.1. Position du problème	42
2.2. Objectif de l'étude	44
2.3. Population	44
2.4. Méthode	44
2.4.1. Données tomodensitométriques	44
2.4.2. Traitement Logiciel	45
2.4.2.1. Quantification automatique	45
2.4.2.2. Quantification semi-automatique	48
2.4.3. Score visuel d'emphysème	49
2.4.4. Tests statistiques	51
2.5. Résultats	51
2.5.1. Quantification lobaire automatique	51
2.5.1.1. Taux de succès du processus de quantification lobaire	51
2.5.1.2. Prédominance topographique	51
2.5.1.3. Analyse de l'hétérogénéité	52
2.5.2. Comparaison des scores automatiques et semi-automatique	52
2.5.3. Quantification lobaire visuelle	55
2.5.4. Concordance entre prédominance lobaire automatique et visuelle	55
2.6. Discussion des résultats	55
2.6.1. Avantages de la quantification automatique	55
2.6.2. Limites de l'étude	57
2.7. Synthèse et conclusion	58

2. QUANTIFICATION LOBAIRE DU SCORE D'EMPHYSEME EN SCANNER A 64 COUPES PAR ROTATION. COMPARAISON AU SCORE VISUEL

2.1. Position du problème

Les patients présentant une BPCO sévère avec un VEMS inférieur à 35% de la valeur théorique et une limitation importante pour les activités de vie quotidiennes peuvent être candidats à la chirurgie si une prise en charge médicale maximale (réhabilitation) n'améliore pas leurs symptômes (52). La chirurgie de réduction est une des 3 options possibles, les autres options étant la résection de bulle et la transplantation. La chirurgie de réduction est principalement indiquée devant une distribution spatiale hétérogène de l'emphysème (53-57). Il a été démontré que la chirurgie de réduction était à haut risque de mortalité en cas d'emphysème homogène (58). Le taux de mortalité est également augmenté en l'absence de prédominance lobaire supérieure (59). En conséquence, l'évaluation de la **répartition spatiale** de l'emphysème a une importance majeure pour sélectionner les patients et poser des indications thérapeutiques adaptées.

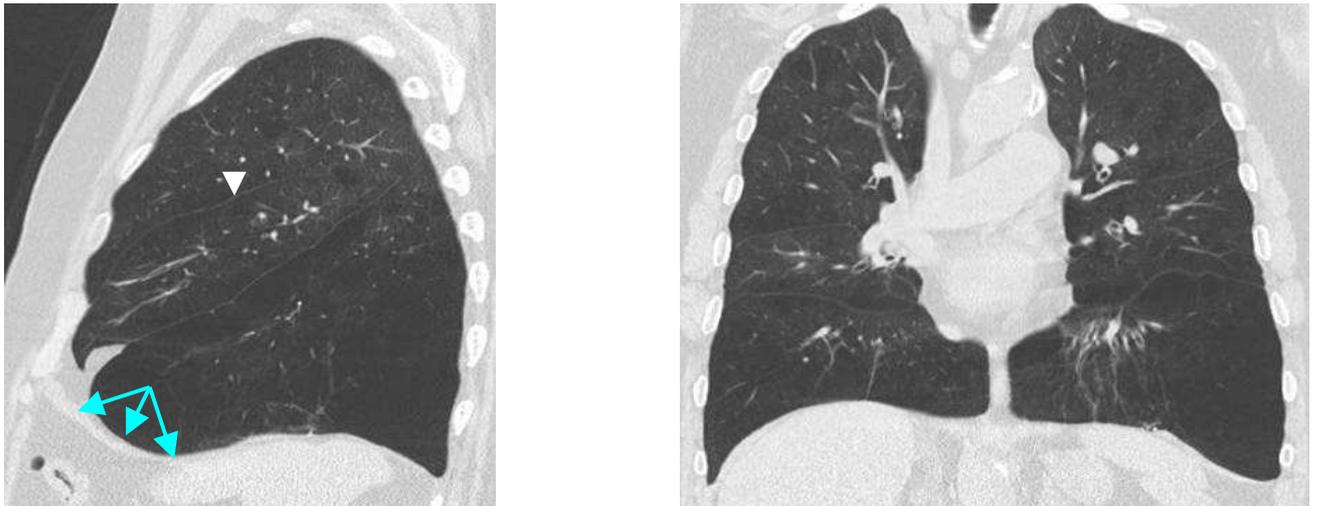
La réduction endoscopique par pose de valve endobronchique (**Figure 1**) a été proposée comme méthode alternative à la chirurgie de réduction, chez les patients ayant un emphysème sévère (27, 28, 60). Les valves mises en place dans les bronches ventilant des zones emphysémateuses vont provoquer une atélectasie qui permet de réduire l'hyperinflation (**Figure 2**). Comme pour la technique chirurgicale, il est essentiel d'évaluer la répartition de l'emphysème, afin de sélectionner le site d'insertion optimal des valves endobronchiques.



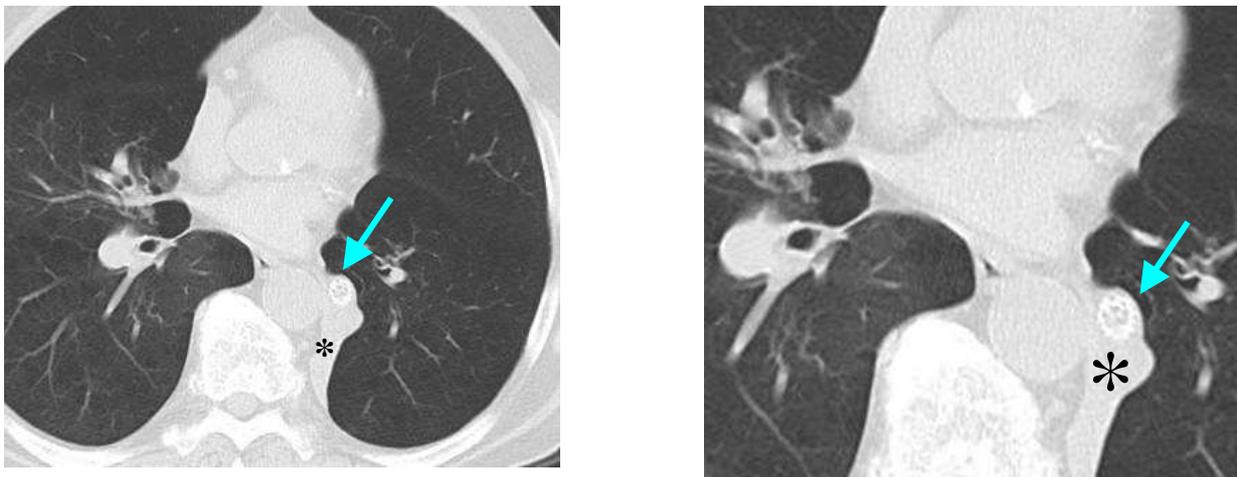
Figure 1-Valve endobronchique Emphasys
(Emphasys Medical; Redwood City, CA).

*Image tirée de l'article de Wan et al (54).
La valve unidirectionnelle autorise le passage de l'air expiré et le drainage des sécrétions bronchiques, mais s'oppose à l'entrée du flux inspiratoire*

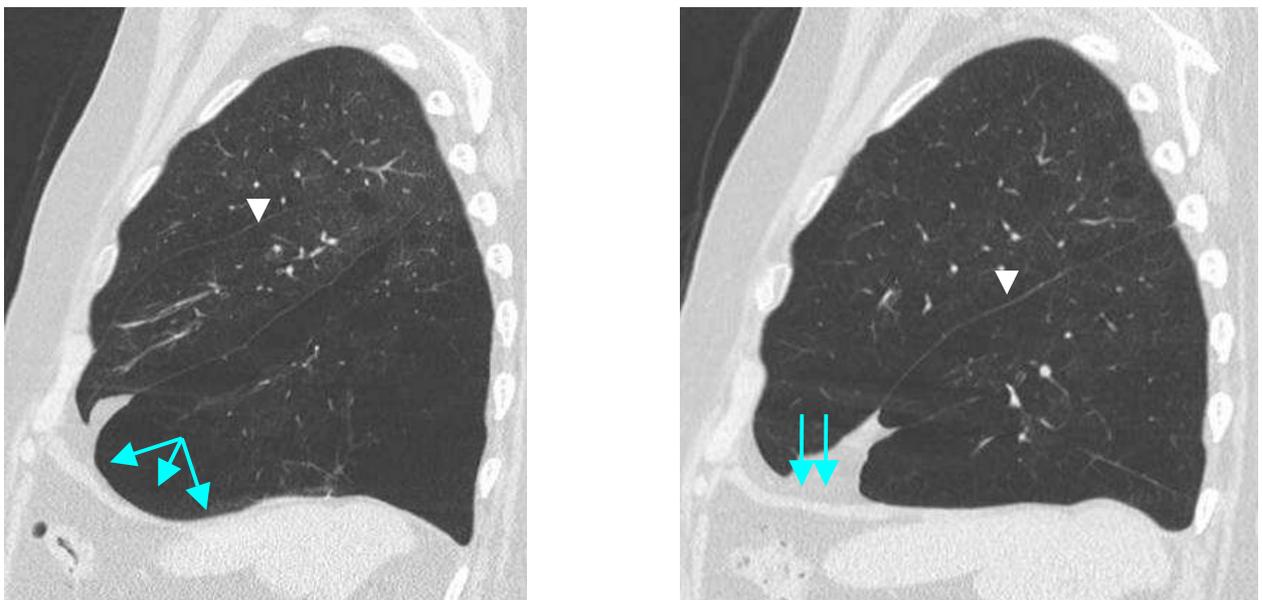
Figure 2- Réduction endoscopique



Emphysème sévère prédominant au niveau du lobe inférieur gauche. Inversion de courbure de la partie antérieure de la coupole diaphragmatique (flèches). Variante scissurale à type de petite scissure gauche (tête de flèche).



Atélectasie du lobe inférieur gauche (astérisque) après pose d'une valve endobronchique (flèche) dans la bronche lobaire inférieure gauche



La comparaison des reconstructions sagittales avant et après pose de valve montre que l'atélectasie lobaire inférieure gauche a entraîné une ré-expansion de la lingula, un déplacement de la petite scissure gauche (tête de flèche) et une disparition de l'inversion de courbure diaphragmatique antérieure (flèches).

2.2. Objectif de l'étude

L'objectif de ce travail était d'analyser les performances d'une version prototype (version v3.0) du logiciel Mevis pulmo dans la quantification par lobe de l'emphysème, en comparant les scores lobaires d'emphysèmes obtenus à l'estimation visuelle. A ce jour, la quantification automatique par lobe n'a pas été évaluée dans la littérature, faute de développement logiciel rendant possible une telle quantification.

La répartition spatiale de l'emphysème est généralement évaluée visuellement, le plus souvent en utilisant le score visuel en 5 grades proposé par Bergin (25), en fonction du pourcentage d'emphysème dans l'image analysée: (0) pas d'emphysème (1) moins de 25%, (2) 25 à 50%, (3) 50 à 75%, (4) 75 à 100%.

2.3. Population

La quantification lobaire a été testée à partir des données tomodensitométriques acquises dans un groupe de 47 patients ayant un emphysème sévère, évalués avant éventuelle pose de valve endobronchique. Ce groupe était légèrement différent du groupe de patients évalués pour la quantification globale des volumes et de l'emphysème. Il s'agissait de 43 hommes et 4 femmes âgés de 61 ans en moyenne, présentant une BPCO post tabagique. Selon la classification de GOLD modifiée (18), la BPCO était de stade II ($50\% \leq \text{VEMS} < 80\%$) chez 3 patients, de stade III ($30\% \leq \text{VEMS} < 50\%$) chez 16 patients et de stade IV ($\text{VEMS} < 30\%$) pour le reste des patients. Le VEMS moyen était de 29% (13 à 53%) et le volume résiduel de 5.9 l (3.1 à 7.7 l). Tous les patients étaient d'anciens fumeurs avec un tabagisme moyen de 40 paquet-années (20 à 80 PA).

2.4. Méthode

2.4.1. Données tomodensitométriques

Les données tomodensitométriques utilisées pour la quantification lobaire ont été acquises sur le même scanner mutibarrettes à 64 coupes par rotation que pour la quantification globale

(Siemens Sensation 64, Siemens, Erlangen, Allemagne), en utilisant le même protocole d'acquisition : (a) collimation 32x0.6 mm avec foyer flottant permettant de reconstruire 64 coupes de 0.6-mm par rotation, temps de rotation 0.33s, pitch 1.2; (b) 120 kV, 90 mAs avec modulation de dose (c) reconstruction de coupes axiales transverses jointives de 1.25 mm d'épaisseur en filtre de reconstruction standard (B20) et de haute fréquence spatiale (B50).

2.4.2. Traitement Logiciel

2.4.2.1. Quantification automatique

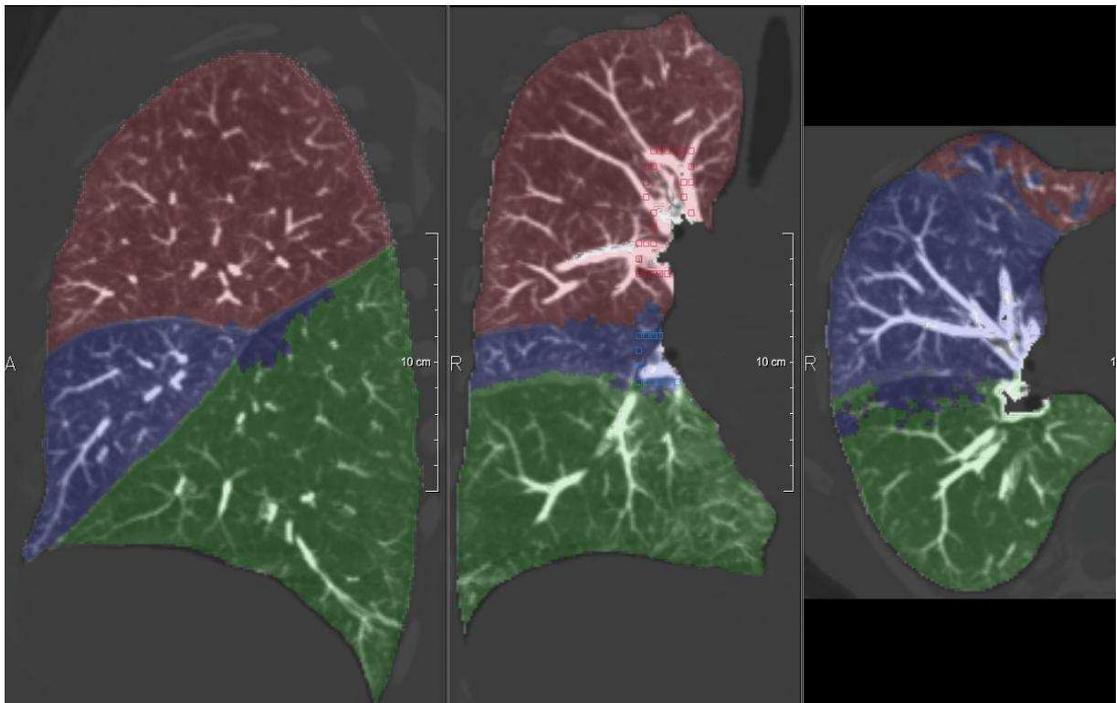
Le traitement des images était fait sur console de post traitement Syngo MMWP version 2007-A (Siemens Forchheim, Allemagne) en utilisant le logiciel MevisPULMO, version v3.0 (MeVis, Bremen, Allemagne). Les 3 premières étapes étaient identiques à celles de la quantification globale

- (1)- Segmentation globale des voies aériennes en appliquant un seuil calculé automatiquement
- (2)- Segmentation de l'arbre trachéo bronchique jusqu'en segmentaire ainsi que des vaisseaux pulmonaires
- (3)- Délimitation des contours du parenchyme pulmonaire

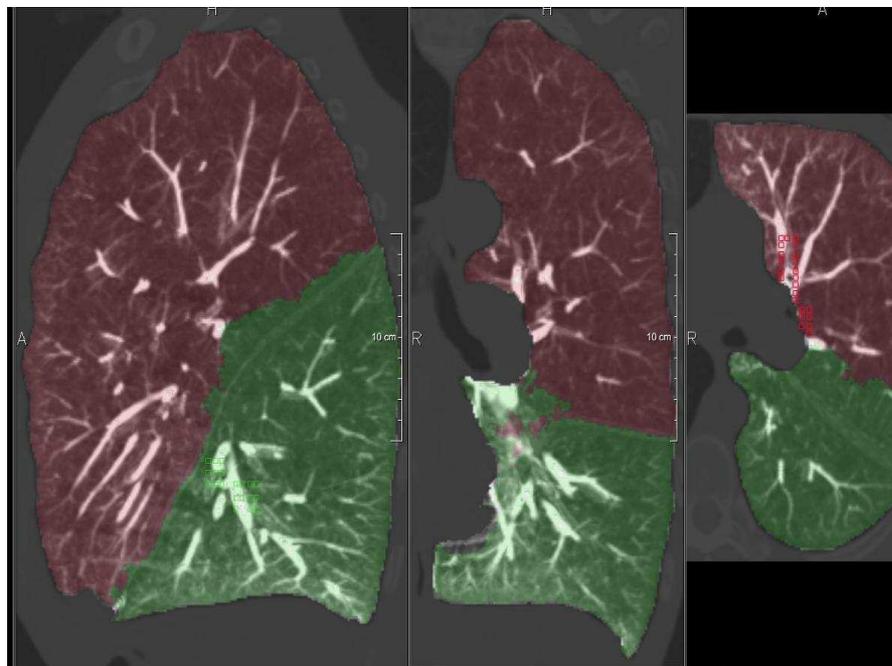
A l'issue de ces 3 étapes, était réalisée la **Segmentation lobaire automatique**

- (4)- Segmentation lobaire automatique. Des reconstructions axiales transverse, sagittale et coronale en MIP (projection des intensités maximales) d'une épaisseur de 5 mm étaient simultanément délivrées à l'écran, d'abord pour le poumon droit, puis pour le poumon gauche. Un masque de couleur était superposé aux images scanographiques, avec une couleur différente pour chacun des lobes. Ce masque était semi transparent, de façon à permettre l'identification des structures anatomiques, notamment scissurales et vasculaires sous jacentes (**Figure 3**).

Figure 3- Segmentation lobaire automatique



1- Segmentation du poumon droit



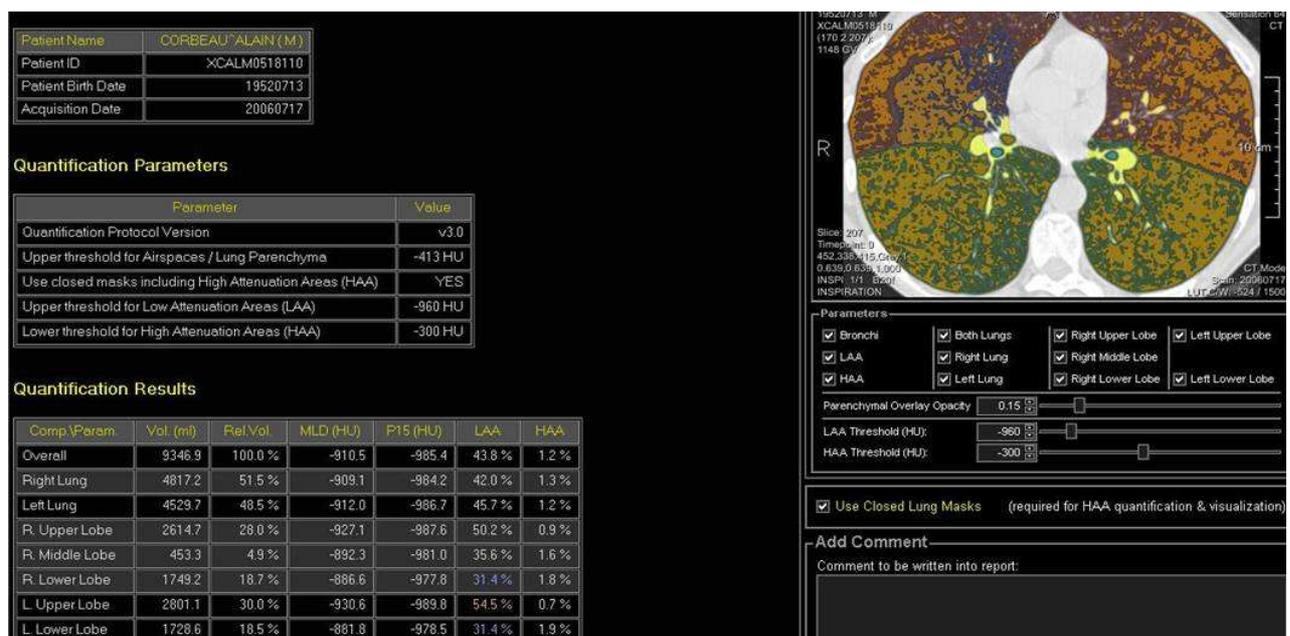
2- Segmentation du poumon gauche

Pour les lobes supérieurs il s'agissait d'un masque de couleur violette, pour les lobes inférieurs, un masque de couleur verte et pour le lobe moyen, un masque de couleur bleu (**Figure 3**). Grâce à ce masque de couleur, il était possible en analysant de manière multiplanaire tous les niveaux de coupes de valider la pertinence de la délimitation automatique, en vérifiant l'absence de débord de couleur, pour un lobe donné, au-delà des limites anatomiques définies par les scissures.

(5)- Calcul du score d'emphysème (LAA =Low Attenuation Area) en prenant un seuil de -960 HU pour la reconstruction en filtre standard et un seuil de -950 pour la reconstruction en haute fréquence spatiale.

(6)- A la fin du processus de calcul automatique, un tableau apparaissait à l'écran indiquant les valeurs de volume et de score d'emphysème de façon globale, de façon séparée pour chacun des poumons puis sur d'autres lignes, de façon distincte pour chacun des 5 lobes pulmonaires (**Figure 4**).

Figure 4- Quantification lobaire. Appréciation de l'hétérogénéité



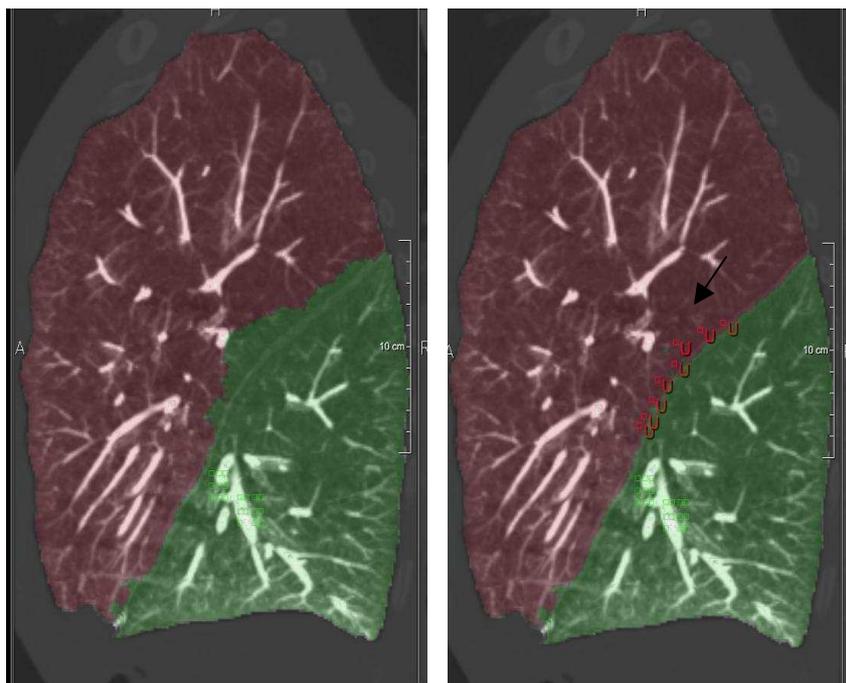
L'analyse des différents scores lobaires est en faveur d'un emphysème hétérogène. Le score observé au niveau du lobe supérieur gauche est de 54.5%, soit une différence de plus de 20% avec le score du lobe inférieur gauche qui est de 31.4%.

Le lobe affecté du score maximal définissait le site de prédominance topographique de l'emphysème. La comparaison des différents scores lobaires permettait en outre d'analyser l'hétérogénéité spatiale de l'emphysème. L'emphysème était considéré comme peu hétérogène s'il y avait moins de 20% de différence entre les 5 scores lobaires et hétérogène si au moins un des 5 scores avait une différence de plus de 20% avec les autres scores lobaires (**Figure 4**).

2.4.2.2. Quantification semi-automatique

Toutes les étapes étaient identiques à celles de la quantification automatique, à l'exception de l'étape de quantification lobaire, où en désactivant le mode automatique, il était possible de rectifier les limites lobaires, en cas de segmentation lobaire imparfaite. En pratique, la correction se faisait par des clics manuels successifs, permettant dans la zone mal identifiée de corriger le code couleur, de façon à ce que le codage couleur soit celui du lobe considéré, et adapté sur le plan anatomique aux limites lobaires exactes (**Figure 5**).

Figure 5- Correction des limites lobaires



En cliquant sur la zone à rectifier après sélection du marqueur « u » pour upper lobe, il est possible de rectifier les limites du lobe supérieur gauche. Le nombre de lettres correspond au nombre de clics effectués

2.4.3. Score visuel d'emphysème

Comme pour le score visuel global, le score visuel (**Figure 6**) a été calculé à partir d'une sélection d'images imprimée sur film sur des reconstructions dans le plan sagittal. En cas d'ambiguïté pour l'identification des limites lobaires, on s'aidait également de reconstructions complémentaires, coronale et axiale transverse. Le score d'emphysème était coté à l'aide de l'échelle en 5 points, précédemment exposé :

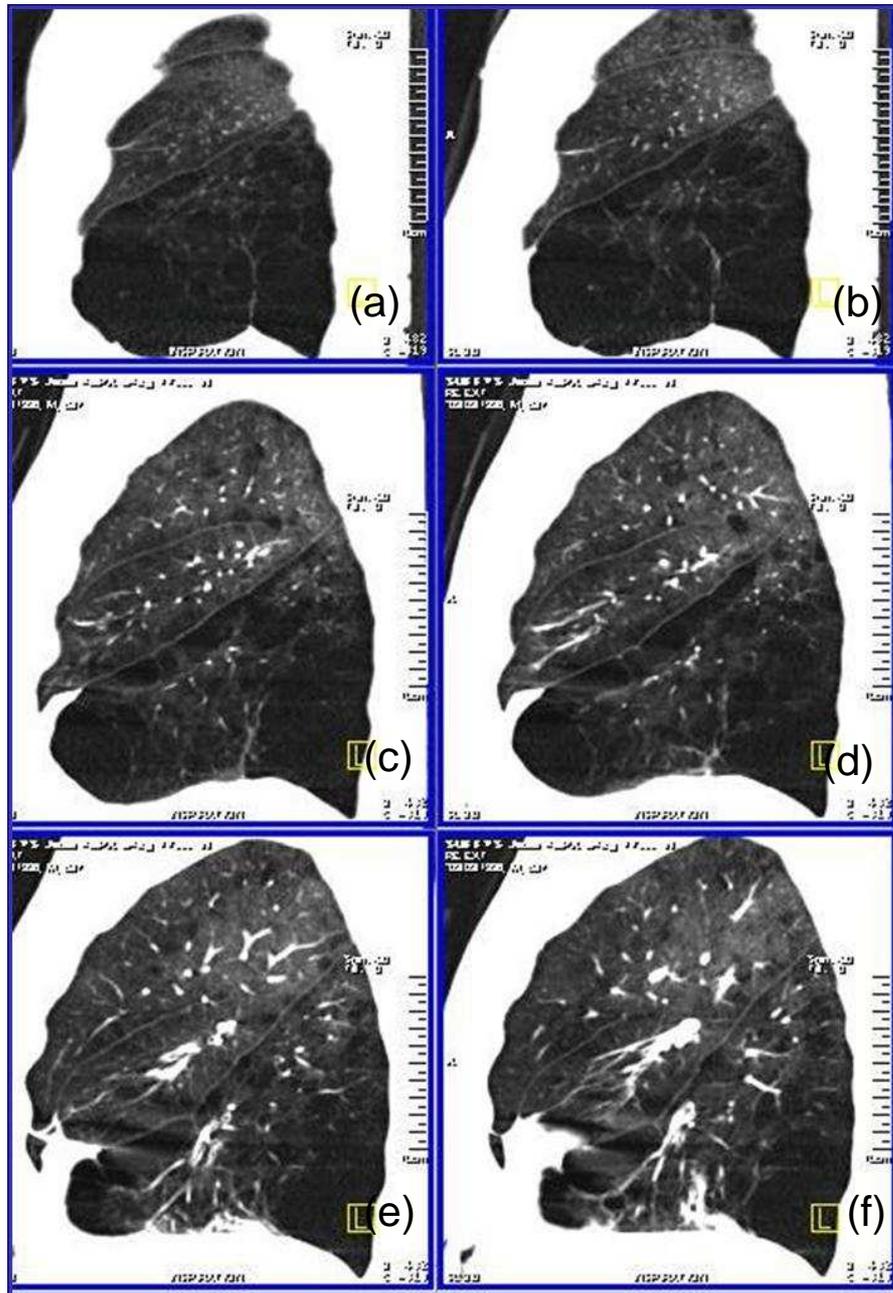
- Score: 0 (pas d'emphysème),
- Score 1 (< 25%)
- Score 2 (25-50%)
- Score 3 (50- 75%)
- Score 4 (> 75%)

Le score maximal théorique pour chaque lobe était de 80 (20x4), si sur chacune des 20 coupes, le lobe analysé présentait plus de 75% d'emphysème.

Le score lobaire total observé était la somme des scores pour chacune des 20 coupes. Le **score visuel** était défini par le rapport entre le **score lobaire total observé**, et le **score maximal théorique** de 80, ce qui permettait d'exprimer le score lobaire visuel en pourcentage. Par exemple, si le score observé pour le lobe supérieur droit était de 56, le score visuel était de $56/80= 70\%$.

La prédominance lobaire visuelle de l'emphysème était définie par le score visuel calculé le plus élevé.

Figure 6- Score visuel lobaire d'emphysème



Sélection de 6 coupes sagittales au niveau du poumon gauche

(variante scissurale à type de petite scissure gauche)

Analyse du score visuel du lobe inférieur gauche.

En (a) et (b), le score est de 4 (plus de 75% d'emphysème), en (c) et (d), le score est de 3 (entre 50 et 75% d'emphysème), en (e) et (f) le score est de 2 (entre 25 et 50% d'emphysème).

Soit pour les 6 coupes, un score observé de 18 (4+4+3+3+2+2).

Le score global observé après analyse des 20 coupes est rapporté au score maximal théorique de 80 (20x4), ce qui permet d'exprimer le score visuel en pourcentage.

2.4.4. Tests statistiques

Les différences moyennes entre scores automatiques et semi-automatiques ont été comparées par le test de Student. La concordance des valeurs a été analysées par le calcul des coefficients de corrélation intra-classe et par la méthode de Bland et Altman. La concordance entre prédominance lobaire établie par le logiciel d'analyse et la prédominance lobaire visuelle a été évaluée par test de Kappa. Les calculs statistiques ont été faits avec le logiciel SAS Stat software (version 9.1. SAS Institute Inc, Cary, NC, USA), par Valérie Deken et Alain Duhamel du département de Biostatistiques de l'Université de Lille 2. Une valeur de $p < 0.05$ a été choisie pour attester de différences statistiquement significatives.

2.5. Résultats

2.5.1. Quantification lobaire automatique

2.5.1.1. Taux de succès du processus de quantification lobaire

La quantification lobaire a été obtenue par le traitement logiciel chez 46 des 47 patients; chez un des patients, il y a eu un échec du processus de segmentation. Cet échec était du au fait que le patient était porteur d'un tube de trachéostomie. Ce matériel a mis en échec l'identification des contours du parenchyme pulmonaire, et n'a donc pas permis d'obtenir de quantification de l'emphysème. Le processus a été par contre complété jusqu'à son terme chez les 46 patients restant.

2.5.1.2. Prédominance topographique

La quantification automatique lobaire a montré une prédominance lobaire supérieure droite chez 22 patients (22/46, 48%), lobaire supérieure gauche chez 10 patients (10/46, 22%), lobaire inférieure droite chez 6 (6/46, 13%), lobaire inférieure gauche chez 4 patients (4/46, 9%) et lobaire moyenne chez les 4 derniers (4/46, 9%).

La même répartition de prédominance lobaire a été observée après correction des limites lobaires (quantification semi-automatique) à savoir une prédominance lobaire supérieure

droite, supérieure gauche, inférieure droite, inférieure gauche et lobaire moyenne chez 48%, 22%, 13%, 9% et 9% des patients, respectivement.

2.5.1.3. Analyse de l'hétérogénéité

L'emphysème avait une hétérogénéité modérée chez 8 des 46 patients, pour lesquels la différence entre les 5 scores lobaires d'emphysème était de moins de 20%. Cette différence était de 15% en moyenne (min/max : 10 / 19%). Les 38 autres patients présentaient un emphysème beaucoup plus hétérogène, avec des différences de plus de 20% entre les 5 scores lobaires (différence moyenne 38%, min/max : 20 / 72%).

2.5.2. Comparaison des scores automatiques et semi-automatique

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative des scores lobaires d'emphysème entre quantification automatique et semi-automatique ($p > 0.05$ dans les 5 lobes), avec des différences moyennes allant de 0.4 à 3.9% (**Tableau 1**) (**Figure 7**).

L'étude des coefficients de corrélation intra classe a confirmé ces données et montré une concordance excellente entre score automatique et semi-automatique (coefficients $> 0,8$) sauf pour le lobe supérieur droit où la concordance était bonne (coefficient égal à 0.68) et le lobe moyen pour lequel la concordance était moyenne (coefficient égal à 0.53) (**Tableau 2**).

Ces données ont été confirmées par la méthode de Bland et Altman.

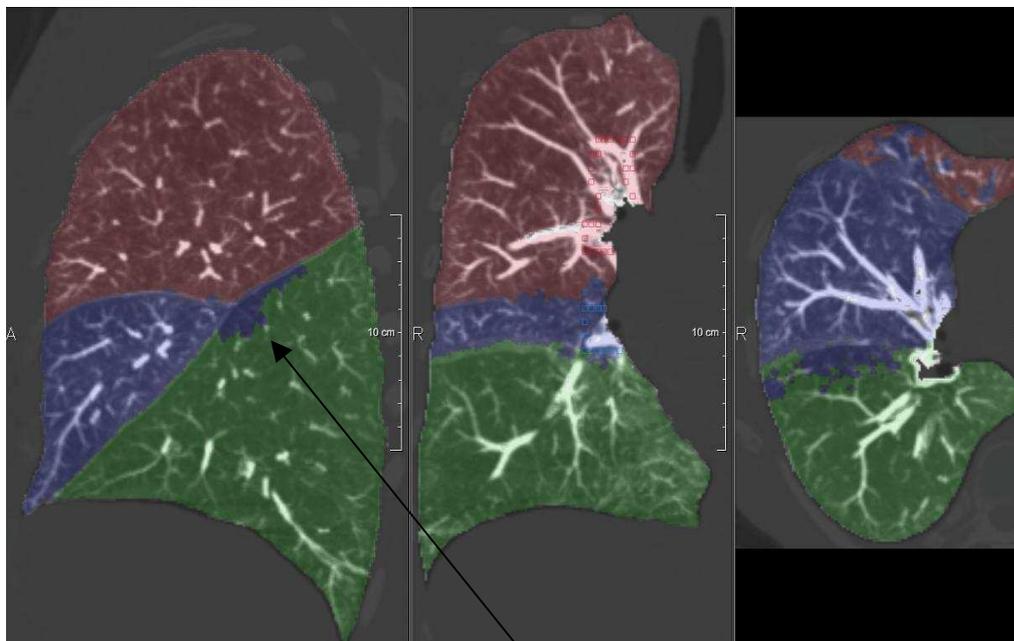
Tableau 1. Différences moyennes entre scores lobaires automatiques et semi-automatiques

Lobe	Différences moyennes	Test de Student
Lobe supérieur droit	3.9%	p =0.06
Lobe supérieur gauche	1.3%	p =0.12
Lobe inférieur droit	2.0%	p =0.23
Lobe inférieur gauche	0.4%	p =0.41
Lobe moyen	2.6%	p =0.20

Tableau 2. Coefficients de corrélation intra classe des scores lobaires automatiques et semi-automatiques

Lobe	Coefficient de corrélation intra-classe
Lobe supérieur droit	0.68
Lobe supérieur gauche	0.94
Lobe inférieur droit	0.80
Lobe inférieur gauche	0.98
Lobe moyen	0.53

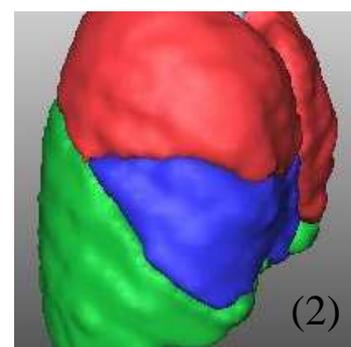
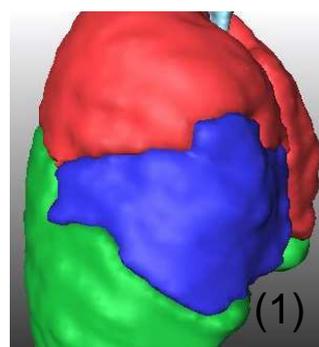
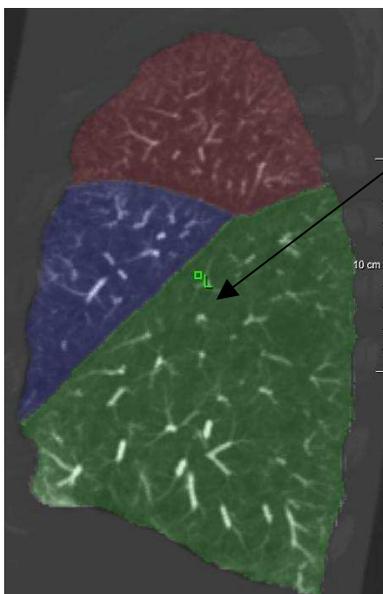
Figure 7 a. Segmentation lobaire semi-automatique



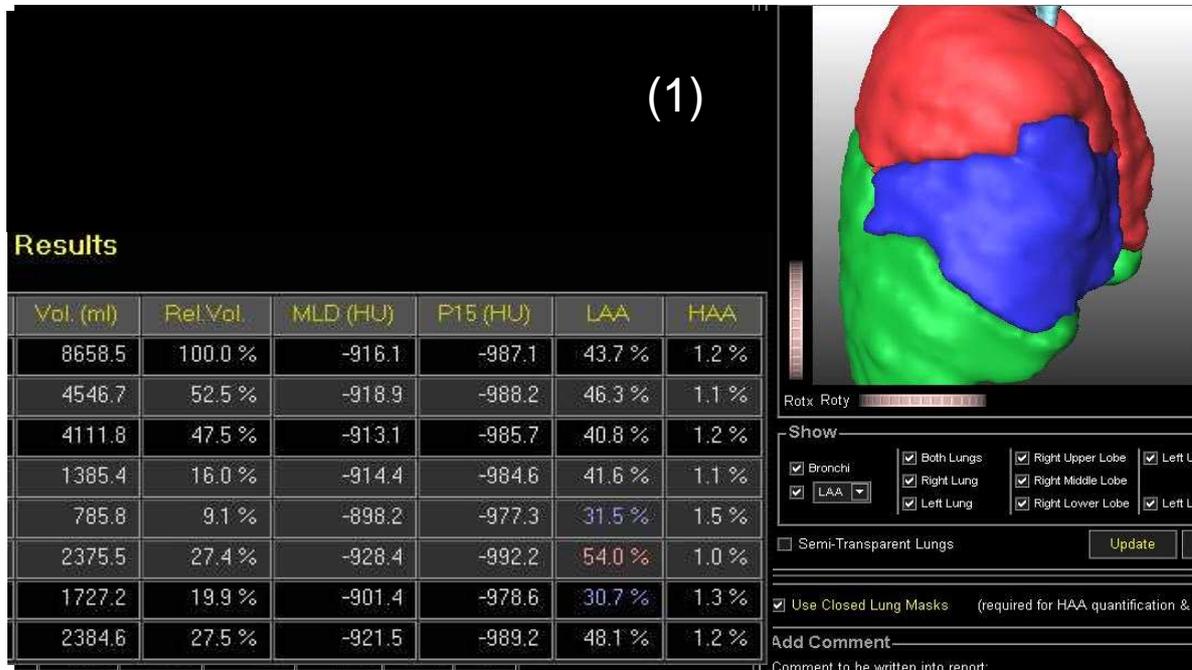
RECTIFICATION DES LIMITES LOBAIRES

Ici un clic a suffit pour corriger la segmentation (chaque clic est représenté par un carré)

Le débord du codage couleur du lobe moyen au-delà de la limite scissurale est corrigé manuellement. Reconstruction volumique surfacique avant (1) et après (2) correction



**Figure 7b – Impact sur la quantification lobaire
(1) Avant (2) Après correction**



La rectification manuelle des limites lobaires a peu modifié les scores lobaires d'emphysème. La prédominance topographique reste observée aux dépens du lobe inférieur droit. Le score d'emphysème du lobe inférieur droit est passé de 54.0% à 53.9%, soit une variation d'à peine 0.1%.

2.5.3. Quantification lobaire visuelle

Une prédominance lobaire supérieure droite a été démontrée chez 21 patients (21/46; 44%), tandis que la prédominance était lobaire supérieure gauche chez 13 (13/46; 28%), lobaire inférieure droite chez 9 (9/46; 20%), lobaire inférieure gauche chez 1 patient (1/46; 2%) et lobaire moyenne chez deux patients (2/46; 4%).

2.5.4. Concordance entre prédominance lobaire automatique et visuelle

Cette concordance a été évaluée par le test de Kappa. La concordance entre méthode automatique et visuelle s'est avérée bonne (**kappa: 0.78**; IC 95% : 0.64 à 0.92).

2.6. Discussion des résultats

Notre évaluation a démontré la faisabilité d'une quantification lobaire automatique du score d'emphysème, en mettant en évidence que la segmentation par lobe était obtenue chez 46 des 47 patients évalués, avec un seul échec chez un patient porteur d'un tube de trachéostomie qui gênait l'identification des contours pulmonaires dans le processus de segmentation. Il n'a pas été observé de différence significative des scores lobaires moyens entre quantification automatique et semi-automatique, qui fait intervenir le radiologue pour la correction des limites lobaires. Enfin et surtout, la quantification lobaire automatique était concordante avec l'estimation visuelle de prédominance de l'emphysème. Des études précédentes avaient déjà démontré la bonne corrélation des scores automatiques et visuels de quantification globale de l'emphysème (31).

2.6.1. Avantages de la quantification automatique

La quantification automatique présente trois avantages par rapport à la quantification visuelle. Le premier est que la quantification automatique permet **un gain de temps** ; elle ne nécessite pas d'intervention du radiologue contrairement à la quantification visuelle, qui est très consommatrice de temps. La quantification lobaire automatique est donc réalisable en routine pour l'évaluation des patients atteints de BPCO.

Le deuxième intérêt est la bonne **reproductibilité** de la quantification automatique, sans qu'il soit nécessaire d'utiliser un gating spirométrique (61). La concordance inter-observateur de la quantification visuelle de l'emphysème est diversement appréciée. Desai (62) a rapporté une forte corrélation des scores visuels établis par plusieurs observateurs, tandis que la concordance inter-observateur était jugée modérée dans l'évaluation faite par Bankier (49), avec des kappas variant entre 0.43 et 0.58.

Le troisième avantage est que selon les données de la littérature, les scores automatiques sont **mieux corrélés aux scores anatomiques** que les scores visuels, avec des coefficients de corrélation de 0.55 à 0.62 pour les score automatiques, et de 0.43 à 0.50 pour les scores visuels (49). L'algorithme de reconstruction n'affecte pas la détermination de prédominance topographique de l'emphysème, le lobe de prédominance reste identique quelque soit le filtre. Jusqu'à présent, la quantification automatique n'était que globale et ne permettait pas d'apprécier le caractère homogène ou hétérogène de l'atteinte. Or estimer **l'hétérogénéité** est une nécessité comme cela a été souligné par Cederlund (58)(63). Cet auteur a défini l'hétérogénéité par l'existence d'une différence d'au moins 25% entre les scores visuels régionaux d'emphysème. La quantification lobaire automatique permet d'avoir une approche quantitative plus objective de l'hétérogénéité, contribuant à poser de manière optimisée les indications thérapeutiques de réduction dans les formes sévères d'emphysème.

En réalisant une évaluation concomitante du piégeage par la comparaison des volumes lobaires inspiratoires et expiratoires, on a la possibilité théorique de sélectionner le lobe à traiter à la fois en fonction du score prédominant d'emphysème et du score prédominant de piégeage. Aucune autre approche ne permet d'avoir simultanément accès à ces deux informations essentielles.

Il faut souligner que dans notre étude la quantification lobaire automatique a été réalisée secondairement à partir des données acquises lors du bilan pré-thérapeutique, mais les

résultats n'ont pas servi à poser les indications thérapeutiques dans la population d'étude. Celles-ci dépendaient d'autres critères (quantification visuelle), préalablement définis dans le cadre de l'étude VENT, avant la disponibilité du logiciel, et son évaluation.

2.6.2. Limites de l'étude

La quantification semi-automatique n'a été réalisée que par un seul radiologue, de ce fait la concordance inter-observateur n'a pas été évaluée. Toutefois, le rôle du radiologue ne consistait qu'à ajuster les limites lobaires, ce qui en principe doit être réalisé de manière identique quelque soit le radiologue, en tenant compte des repères scissuraux. Par ailleurs, la quantification lobaire semi-automatique donnait des résultats comparables sur le plan statistique à la quantification totalement automatique qui elle est par définition reproductible. De même, le score visuel de référence n'a été établi que par un seul radiologue car le but était de valider la pertinence de l'estimation automatique de prédominance lobaire et non pas d'évaluer la concordance inter observateur des scores visuels d'emphysème.

Nous n'avons pas évalué précisément le temps requis pour obtenir la quantification par lobe, incluant le temps de transfert des images vers la station de post traitement, et d'importation des images dans la plateforme logicielle et enfin le temps requis par la quantification lobaire elle même. Toutes ces étapes étaient réalisées en 15 minutes au maximum, mais nous n'avons pas évalué le temps requis par chacune des 3 étapes.

Enfin, notre étude n'incluait pas de patients présentant un emphysème bulleux. Or la présence de bulles compressives peut gêner l'identification des limites lobaires du fait des déplacements scissuraux ou des troubles de ventilation (plages d'atélectasie) induits (64). Nous n'avons pas pu évaluer si la présence de bulles générait des erreurs de segmentation et constituait de ce fait une restriction à l'utilisation de la quantification lobaire automatique.

De même, nous n'avons pas évalué dans quelle mesure le caractère incomplet des scissures pouvait gêner la segmentation lobaire automatique.

2.7. Synthèse et conclusion

Notre étude a démontré la faisabilité d'une quantification lobaire automatique de l'emphysème non bulleux. Les scores lobaires obtenus de manière automatique et semi-automatique ne sont pas significativement différents, ce qui démontre que le repositionnement manuel des limites lobaires n'est pas nécessaire. Les résultats sont concordants avec ceux de l'analyse visuelle de prédominance visuelle de l'emphysème. L'algorithme de reconstruction n'affecte pas la détermination du lobe de prédominance.

Cette analyse logicielle peut aider à poser les indications chez les patients candidats à une éventuelle réduction chirurgicale ou endoscopique, dans la mesure où on peut associer l'évaluation du piégeage régional à la quantification lobaire de l'emphysème.

Deuxième partie : Détection d'une perméabilité du Foramen Ovale en Angioscanner Spirale Multicoupe du Thorax.

1. Etat de la question et analyse de la littérature	60
1.1. Anatomie du foramen ovale et de l'oreillette droite	60
1.1.1. Anatomie de l'oreillette droite	60
1.1.2. Anatomie et physiologie du foramen ovale	62
1.2. Pathogénie du foramen ovale et lien avec la BPCO	63
1.3. Méthodes diagnostiques permettant la détection de PFO	64
1.3.1. Echographie trans oesophagienne	64
1.3.2. Imagerie par Résonance Magnétique	68
1.3.3. Angioscanographie Spiralee	68
2. Objectifs de l'étude	70
2.1. Objectif principal	70
2.2. Objectifs secondaires	70
2.3. Hypothèses de travail	70
3. Méthodologie	73
3.1. Type d'étude	73
3.2. Aspects éthiques	73
3.3. Lieux de l'étude	73
3.4. Population d'étude et calcul de l'effectif	74
3.4.1. Critères d'inclusion	74
3.4.2. Critères de non inclusion	74
3.4.3. Critères d'exclusion	74
3.5. Modalité de l'ETO et critères diagnostiques du FOP/ASIA	75
3.6. Technique d'acquisition tomодensitométrique	76
3.7. Critère de diagnostic positif en angioscanner thoracique	77
3.7.1. Conditions requises	77
3.7.2. Critères de foramen ovale perméable	79
3.7.2.1. Analyse subjective visuelle	79
3.7.2.2. Analyse objective: Etude des courbes de rehaussement de l'oreillette gauche	80
3.7.3. Critère diagnostique de l'ASIA	82
3.8. Mode de lecture des examens	83
3.9 Analyse statistique	83
4. Résultats	84
4.1. Caractéristiques de la population incluse	84
4.2. Données de l'ETO	84
4.3. Données du scanner	85
4.3.1. Nombre d'acquisitions	85
4.3.2. Proportion d'examens satisfaisant aux pré-requis	85
4.3.3. Concordance inter-observateur	86
4.3.4. Résultats de l'analyse visuelle	86
4.3.4.1. Détection du FOP	86
4.3.4.2. Détection de l'ASIA	87
4.3.5. Analyse des courbes de rehaussement auriculaire gauche	87
4.3.6. Dosimétrie	87
5. Discussion des résultats	88
6. Limites de l'étude	90
7. Conclusion et perspectives	92

1. Etat de la question et analyse de la littérature

1.1. Anatomie du foramen ovale et de l'oreillette droite

1.1.1. Anatomie de l'oreillette droite (Figure 1)

L'oreillette droite a la forme d'un ovoïde irrégulier dont le grand axe est à peu près vertical.

On lui reconnaît 6 parois:

1) *Une paroi externe ou droite*: relativement mince, qui présente des épaissements musculaires : les muscles pectinés. C'est la voie d'abord préférentielle pour effectuer les canulations lors de chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle.

2) *Une paroi interne ou septale*: c'est le septum inter-atrial et inter-atrio-ventriculaire. On y retrouve la fosse ovale et son épaisseur : le *limbe de la fosse ovale* ou *limbe de Vieussens* qui délimite la fosse ovale. Ce limbe est prolongé par le tendon de Todaro qui rejoint la valvule d'Eustachi.

3) *Une paroi supérieure*: en forme de dôme, qui présente l'orifice avalvulé de la veine cave supérieure. En avant, se trouve l'orifice de l'auricule droit.

4) *Une paroi postérieure*: qui présente un bourrelet vertical, le tubercule inter-cave (de Lower) et plus en dehors une légère dépression, la crista terminalis.

5) *Une paroi inférieure*: on note 2 orifices munis de replis valvulaires:

. En arrière : l'orifice de la veine cave inférieure muni de la valvule de d'Eustachi

. En avant et en dedans, l'orifice du sinus coronaire, muni de sa valvule, la valvule de Thébésius

6) *Une paroi antérieure*: Au centre, elle répond à l'ostium atrio-ventriculaire qui porte la valve tricuspide

Figure 1- Anatomie de l'oreillette droite et de la fosse ovale

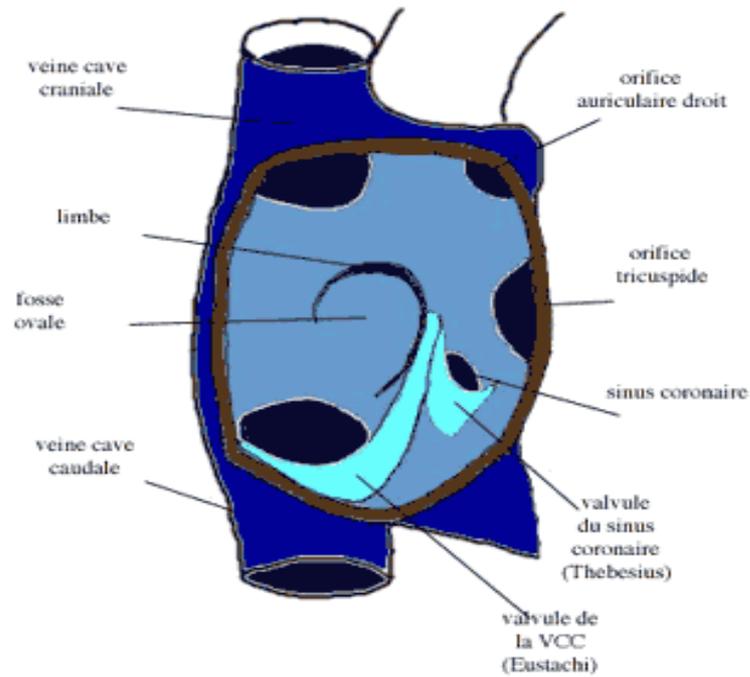
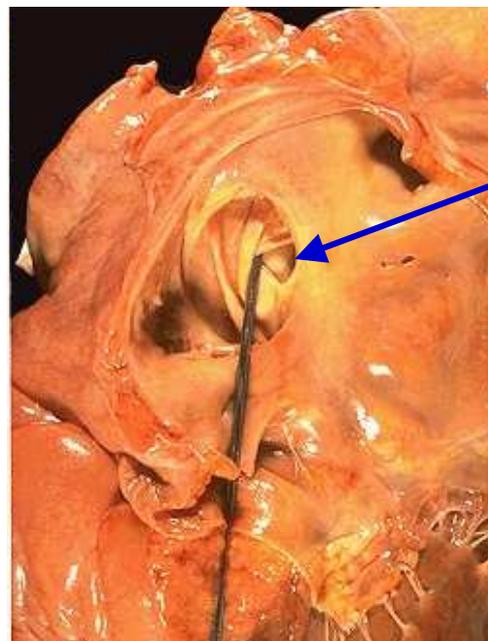


Schéma d'après Brizon et Castaing

ATRIUM DROIT : VUE INTERNE



1.1.2. Anatomie et physiologie du foramen ovale

Le Foramen Ovale (ex trou de Botal) est une structure anatomique située sur la cloison interauriculaire. C'est en fait un clapet entre l'oreillette droite et l'oreillette gauche, qui résulte de l'accolement à la naissance des deux feuillets de la partie membraneuse du septum interauriculaire. Dans 70% des cas, l'accolement et la fibrose de la valvule de la fosse ovale, sous l'anneau de Vieussens (limbe) ferment définitivement la communication.

Dans 25 à 30% des cas la communication s'est fermée mais n'est pas fibrosée (23,49). Dans ce cas il existe un court chenal de 3 à 9mm de longueur (5mm en moyenne) dont le trajet est oblique vers le haut et l'avant, de l'oreillette droite vers l'oreillette gauche. La surface du pertuis varie de 0,2 à 1,8 cm². Au cours de la vie intra- utérine, l'oxygénation du sang foetal se fait au niveau du placenta. Le débit sanguin dans la circulation pulmonaire foetale est faible du fait des résistances vasculaires qui y sont élevées. La pression artérielle pulmonaire est supérieure à la pression systémique de la grande circulation. La pression résiduelle (télé diastolique) dans l'oreillette et le ventricule droit est supérieure à celle des cavités gauches. Cette différence de pression entraîne un flux sanguin à travers le foramen ovale, de l'oreillette droite vers l'oreillette gauche, ce qui permet l'apport de sang oxygéné en provenance du placenta vers la grande circulation. A la naissance, les poumons se déplissent, les résistances vasculaires pulmonaires chutent et la pression dans les cavités droites devient inférieure à la pression gauche. La valvule du foramen ovale se plaque contre le limbe et le flux sanguin à travers le foramen ovale disparaît. Même s'il n'y a pas fibrose de la valvule, le flux sanguin à travers le foramen reste négligeable tant que la pression dans l'oreillette gauche reste supérieure à la pression auriculaire droite. La différence n'est de que de 1 à 2 mm Hg. Toute augmentation de pression intra auriculaire droite lors de la toux, d'une manoeuvre de Valsalva, ou d'un effort musculaire avec blocage respiratoire peut égaliser les pressions

auriculaires. On peut alors visualiser en échographie par voie trans oesophagienne l'existence d'un flux (doppler couleur ou injection de bulles) via le foramen ovale non fibrosé.

Le flux sanguin au travers du foramen dépend de l'importance de la différence des pressions.

S'il existe une hypertension artérielle pulmonaire ou une insuffisance tricuspidiennne chez un patient présentant un foramen ovale perméable, l'augmentation permanente de la pression auriculaire droite entraîne un flux sanguin à travers le foramen ovale, réalisant un shunt droit-gauche.

1.2. Pathogénie du foramen ovale et lien avec la BPCO

La perméabilité du foramen ovale (PFO) est suspectée devant deux principaux types de tableaux cliniques. Il s'agit, d'une part, des conséquences du shunt droit-gauche induit, c'est-à-dire une **hypoxémie** (65) ou des malaises avec désaturation inexplicables; d'autre part, des complications neurologiques à type d'accidents ischémiques par **embolie paradoxale** (éjection par le ventricule gauche d'un caillot issu de veines des membres inférieurs, ayant migré vers l'oreillette droite puis vers l'oreillette gauche via le foramen) (66-69).

La perméabilité du foramen ovale a également été récemment incriminée dans les **migraines** (70). Enfin, elle est mise en cause dans les **accidents de décompression** chez les plongeurs en eau profonde (71).

La prévalence dans la population générale, déterminée à partir d'études autopsiques, est de **27%** en moyenne, sans prédominance selon le sexe mais avec une variation en fonction de l'âge : la prévalence diminue de 34 % chez les moins de 30 ans à 20% à 90 ans (72). La prévalence rapportée en échographie est plus faible, avec la même variation selon l'âge que celle des études autopsiques, passant de 13% entre 40 et 49 ans à 6% entre 70 et 79 ans sur une étude de 1000 patients consécutifs en échographie trans oesophagienne (73).

Chez le bronchopathe chronique, la perméabilité du foramen ovale lors des manoeuvres de Valsalva est plus fréquente que chez les sujets témoins, compte-tenu de l'hyperpression dans

les cavités cardiaques droites (44 versus 20%) (74). Une autre étude (75) montre que la **proportion est de 70% chez les BPCO sévères** contre 35% dans une population témoin d'âge comparable (65.2 versus 64.6 ans). Par ailleurs, contrairement aux sujets normaux, une perméabilité du foramen ovale peut exister au repos chez les bronchopathes chroniques en dehors des manœuvres visant à élever la pression intra auriculaire droite (inspiration profonde, toux et Valsalva). Les patients BPCO ayant un foramen perméable au repos ont une désaturation à l'effort plus importante et une plus faible distance parcourue sur un test de marche de 6 minutes (74). Ces publications tendent donc à montrer le **rôle aggravant d'une perméabilité du foramen ovale les patients ayant une BPCO**.

La perméabilité du foramen ovale peut par ailleurs rendre compte d'une hypoxémie non expliquée par les tests fonctionnels respiratoires ou les anomalies du parenchyme pulmonaire en tomодensitométrie. La recherche d'une perméabilité du foramen ovale fait donc partie du bilan des hypoxémies inexpliquées. Sa mise en évidence peut alors déboucher sur des indications de fermeture du shunt par voie percutanée.

L'indication principale est toutefois le bilan des accidents vasculaire cérébraux inexpliqués. L'ETO a pour but de rechercher un foramen ovale perméable (FOP), de quantifier l'importance du shunt et de rechercher l'existence d'un anévrisme du septum interauriculaire (ASIA), ces deux facteurs étant prédictifs dans l'estimation du risque de récurrence de l'AVC (76) (77).

1.3. Méthodes diagnostiques permettant la détection de PFO

1.3.1. Echographie trans oesophagienne

La technique de référence pour le diagnostic de PFO est l'échographie trans oesophagienne, dont les performances sont supérieures à celles de l'échographie trans thoracique (78) au prix d'un examen plus invasif, souvent mal toléré par les patients du fait de la taille de la sonde mise en place dans l'œsophage (79).

Le diagnostic de foramen ovale en ETO nécessite l'injection de micro bulles, produites par agitation de sérum physiologique. Le critère est la mise en évidence de micro bulles dans l'oreillette gauche au cours des 3 premiers cycles cardiaques qui suivent l'injection intraveineuse. Cette mise en évidence nécessite de réaliser une manœuvre provocatrice pour sensibiliser la détection du shunt. La manœuvre consiste à demander au patient de réaliser un Valsalva (expiration à glotte fermée) au moment de l'injection des micro bulles. Ceci a pour effet de diminuer voire d'interrompre le retour veineux cave supérieur comme démontré dans l'étude de Gindea, qui a mesuré en écho doppler les flux dans la veine cave supérieure au cours du Valsalva chez des sujets normaux (80). Le relâchement du Valsalva produit une brusque arrivée de sang veineux contenant les micro bulles. Ce flux soudain peut forcer le passage au travers de la fosse ovale si le foramen est perméable.

La survenue du passage trans-foraminal est favorisée si le contraste arrive via la veine cave inférieure (81). Ceci s'explique du fait des dispositions anatomiques respectives de la fosse ovale par rapport à la valve d'Eustachi, qui persiste chez 60% des adultes¹. Le flux cave inférieur a une direction spontanée vers la fosse ovale, ce qui permet de sensibiliser la détection du PFO.

D'autres auteurs (82) pensent que la meilleure sensibilité de l'injection par voie fémorale est plutôt due à la meilleure qualité d'opacification des cavités droites via une voie centrale comme la voie fémorale, par rapport à une injection périphérique dans une veine du membre supérieur. Pour Saura (82), l'orientation du flux cave inférieur vers la fosse ovale n'est pas clairement démontré chez l'adulte, comme elle l'est chez le fœtus.

1. Yater WM. Variations and anomalies of the venous valves of the right atrium of the human heart. *Arch Pathol* 1929; 7:418-441.

L'ETO permet également de détecter un éventuel anévrysme du septum inter auriculaire (ASIA). L'ASIA est défini par une mobilité excessive de la cloison inter auriculaire, qui se traduit en ETO soit par une protrusion de plus de 1 cm du septum vers l'atrium droit ou gauche, soit par un déplacement relatif du septum de plus de 1.5 cm lors du relâchement du Valsalva. Il existe une forte corrélation entre la présence d'un ASIA et d'un foramen perméable (73). La mise en évidence d'un ASIA est un facteur démontré favorisant la récurrence d'AVC ischémique, chez les patients adressés pour bilan d'une ischémie cérébrale inexplicée. C'est donc un élément important pour la prise en charge clinique.

Si l'ETO avec contraste est l'examen de référence pour la mise en évidence d'un foramen ovale perméable, il existe toutefois un **risque de confusion** entre foramen perméable et fistule artérioveineuse (FAV) pulmonaire, tous deux provoquant après injection l'apparition précoce de micro bulles dans l'oreillette gauche. Si la fosse ovale est mal visualisée, il peut être difficile d'affirmer que l'opacification précoce provient du foramen et non d'une veine pulmonaire, le retour veineux pulmonaire étant plus précoce du côté de la fistule. Quelques cas cliniques rapportés dans la littérature démontrent que la confusion est possible. La persistance de shunt après fermeture percutanée d'un foramen ovale a été rapportée par Peters et al (83) chez un patient qui avait en fait une fistule artérioveineuse pulmonaire méconnue. La présence de FAV pulmonaire a également été rapportée par Chessa et al (84) chez deux patients adressés pour fermeture de shunt après AVC sur embolie paradoxale.

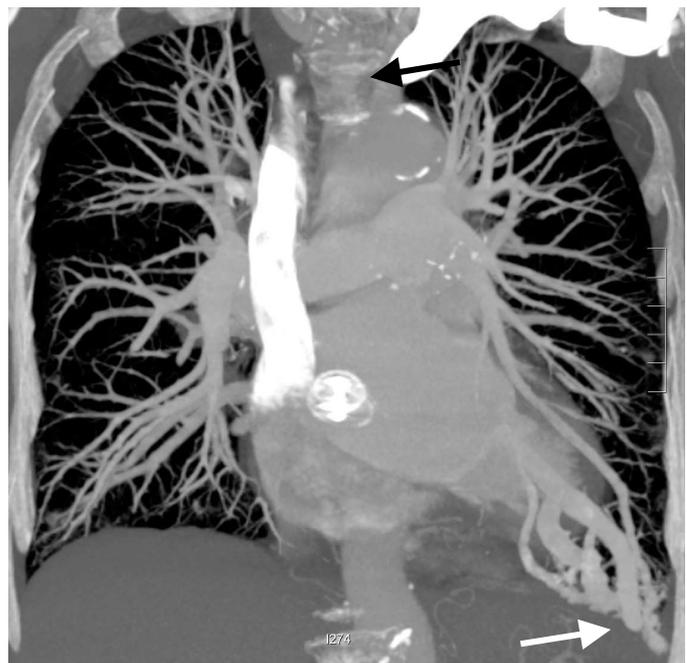
La **Figure 2** présente l'imagerie TDM d'une patiente adressée en pneumologie à l'hôpital Pitié-Salpêtrière pour bilan d'une désaturation persistante après fermeture percutanée du foramen. Le scanner démontre une volumineuse FAV lobaire inférieure gauche.

Figure 2- Fistule artério-veineuse méconnue chez une patiente ayant bénéficié d'une pose de patch sur le foramen



Patch de fermeture du foramen (flèches noires) au niveau du septum interauriculaire.

Une volumineuse fistule artérioveineuse est mise en évidence sur le scanner aux dépens de vaisseaux suppléant le segment antéro-basal gauche (flèches blanches)



1.3.2. Imagerie par Résonance Magnétique

L'IRM a été proposée comme méthode non invasive alternative à l'ETO pour la détection du foramen ovale, et a été évaluée dans deux études.

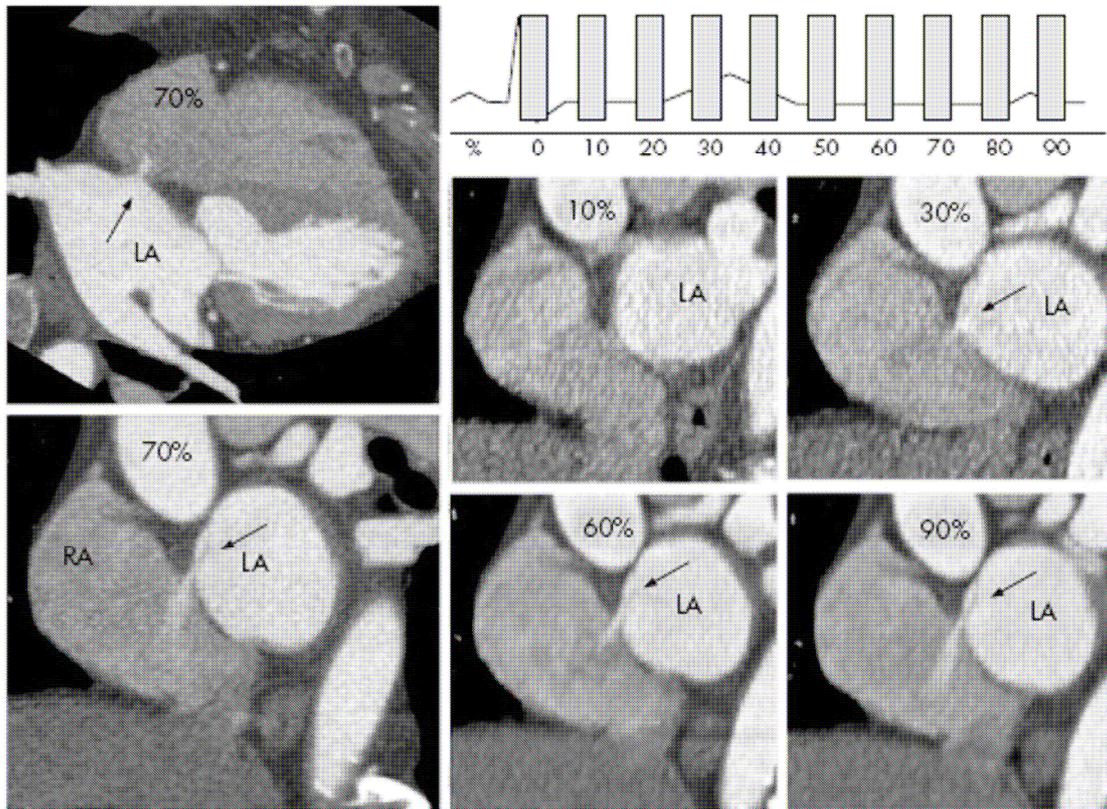
La première, publiée dans l'American Journal of Roentgenology (85) en 2005 rapporte une sensibilité de 100% de l'IRM avec contraste pour la détection du foramen ovale perméable. La réserve est que dans cette étude, le nombre de patients évalués est limité (15 patients) et que tous ont préalablement eu une IRM démontrant un foramen perméable. Il n'est donc pas possible dans cette étude d'évaluer la spécificité de l'IRM.

La seconde étude publiée par Nusser en 2006 (86) rapporte des résultats plus nuancés. La sensibilité de l'IRM dépend de l'intensité du shunt. La sensibilité globale est de 52%, mais varie de 19% pour les shunts de bas grade à 67% pour les shunts modérés à sévères. Les critères de diagnostic en IRM sont visuels: détection d'un passage direct du gadolinium injecté de l'oreillette droite vers l'oreillette gauche, signant un shunt droit-gauche. Mohrs a également évalué la valeur diagnostique de l'analyse des courbes de rehaussement auriculaire gauche. L'existence d'un FOP donne lieu à un pic de rehaussement précoce dans l'oreillette gauche. Toutefois ce critère objectif n'est pas aussi performant que l'analyse visuelle (87).

1.3.3. Angioscanographie Spiralée

Les performances de l'angioscanographie spiralée n'ont été pas été à ce jour réellement évaluées pour la détection de perméabilité du foramen ovale. Deux publications (88, 89) font état de la mise en évidence fortuite d'un foramen perméable, au cours d'un scanner avec synchronisation réalisé pour étude des coronaires. Ces 2 publications rapportent une seule observation chacune. Le diagnostic de foramen perméable est posé devant la constatation d'un passage de contraste de l'oreillette gauche opacifiée vers l'oreillette droite, dont le contenu était hypodense, l'injection d'iode ayant été suivie d'une injection de sérum physiologique. **(Figure 3).**

Figure 3- Détection incidentelle d'un foramen perméable lors d'un coroscanner.



A gauche, il s'agit de coupes 4 cavités et dans le petit axe du coeur, reconstruites en diastole à 70% de l'espace R-R. Un jet de contraste est visible de l'oreillette gauche opacifiée vers l'oreillette droite qui est hypodense du fait de l'injection de sérum physiologique au décours de l'injection iodée.

Le jet de contraste est également visible sur d'autres phases diastoliques (images à droite).

*Il témoigne d'un **shunt gauche-droit spontané**.*

La résolution temporelle est de 100 ms.

Images tirée de l'article de Saremi et al. (85) Heart 2007 ;93 :505.

Il n'y a à notre connaissance aucune évaluation des performances du scanner multicoupe, à partir d'une série de patients consécutifs bénéficiant par ailleurs d'une ETO, qui est la méthode de référence. Une limite des cas cliniques rapportés est que la mise en évidence d'un shunt gauche-droit ne permet pas de conclure à la pathogénie de perméabilité du foramen ovale. En effet seule la présence d'un shunt droit-gauche à travers le foramen ovale est susceptible d'entraîner des conséquences pathologiques qu'il s'agisse de la survenue d'accidents vasculaires cérébraux par embolie paradoxale ou d'une diminution de la saturation en oxygène dans la circulation systémique.

2. Objectifs de l'étude

2.1. Objectif principal

L'objectif principal de l'étude était l'évaluation des performances diagnostiques de l'angioscanner spiralé thoracique dans la détection d'une perméabilité du foramen ovale, avec comparaison avec la technique de référence, l'échographie trans oesophagienne (ETO).

2.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient au nombre de trois:

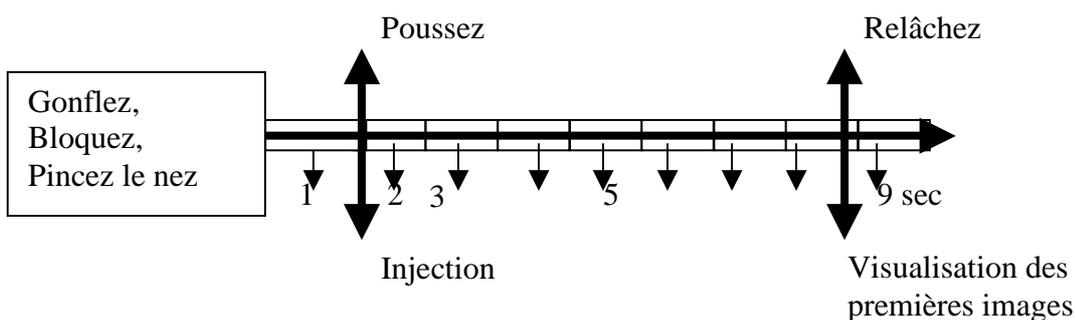
- 1- Evaluation de la concordance inter-observateur en angioscanner thoracique par comparaison de la lecture des données par deux radiologues indépendants.
- 2- Evaluation de la sensibilité et spécificité de l'angioscanner pour la détection de l'anévrysme du septum-interauriculaire (ASIA).
- 3- Evaluation comparative de la tolérance des deux examens, à l'aide d'un auto questionnaire complété à l'issue des deux examens.

2.3. Hypothèses de travail

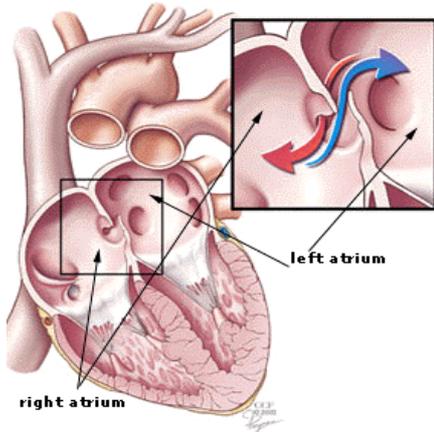
Notre hypothèse était que le scanner devait pouvoir détecter le passage anormal de contraste via le foramen, puisque cela était possible en IRM. Notre approche a été de focaliser l'examen sur la détection du shunt, et non pas de réaliser une étude anatomique en haute résolution de la

fosse ovale, qui aurait nécessité une synchronisation à l'ECG (**Figure 4**). En effet, notre objectif était d'utiliser à la fois une approche subjective visuelle et une approche plus objective en analysant les courbes de rehaussement au sein de l'oreillette gauche, à la recherche d'un pic de rehaussement précoce, lié au shunt via le foramen.

Pour disposer de courbes d'analyse temporelle des densités, il était nécessaire de réaliser une acquisition spiralee sur place, sans déplacement de table, de façon à pouvoir suivre au cours du temps l'évolution des densités dans la même région d'intérêt anatomique. Avec ce mode d'acquisition spiralee, il n'était pas possible de réaliser une synchronisation à l'ECG, qui impose un déplacement de table pendant l'acquisition. Nous avons adapté le protocole d'acquisition à partir du protocole mis en œuvre en ETO. L'idée étant de provoquer le shunt lors du relâchement d'un Valsalva entraînant l'arrivée brutale du sang veineux opacifié dans l'oreillette droite. Pour nos collègues échocardiographistes, c'est cette arrivée brutale du flux qui force le passage via le foramen et non le Valsalva maintenu qui pourtant élève la pression dans l'oreillette droite. Nous avons adapté le protocole d'acquisition tomодensitométrique de façon à reproduire les conditions de l'ETO, Valsalva débuté en même temps que l'injection et maintenu pendant plusieurs secondes, puis relâché.



Anatomie schématique du Foramen Ovale



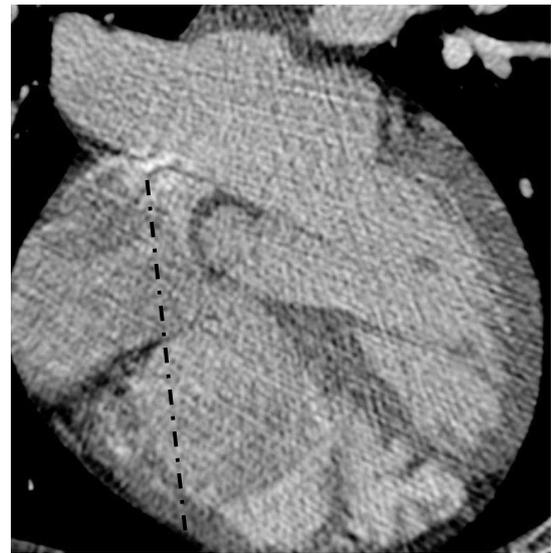
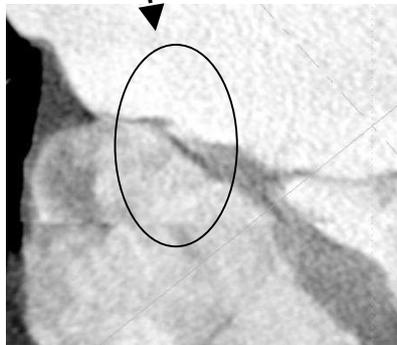
Le foramen ovale correspond à la zone d'accolement des 2 feuillets du septum membraneux (partie membraneuse de la cloison interauriculaire). Cet accolement se produit à la naissance, mais reste partiel. Le foramen est susceptible de se reperméabiliser en cas d'élévation de la pression auriculaire droite.

Schéma tiré du Netter

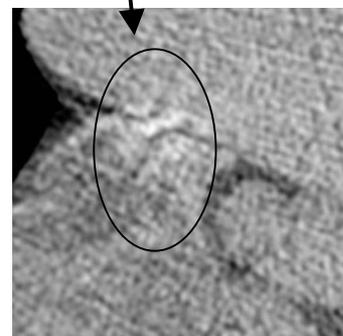
Figure 4- Scanner Cardiaque avec Synchronisation
Etude en haute résolution de la fosse ovale



A- Les 2 feuillets du septum membraneux sont accolés



B- Réouverture du foramen dans une HTAP sévère



Examens avec **synchronisation**, réalisés à l'Hôpital Pompidou pour
A- Evaluation d'une coronaropathie, B- Bilan d'une HTAP (acquisition synchronisée en faible dose)

3. Méthodologie

3.1. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective, monocentrique, dans laquelle les performances diagnostiques de l'angioscanner pour la mise en évidence d'une perméabilité du foramen ovale, étaient calculées par comparaison à une méthodologie diagnostique de référence, l'échographie trans oesophagienne. Cette étude correspondait à une étude diagnostique de phase III selon les critères de Sackett (90): établissement de la valeur diagnostique d'un examen en situation réelle. La méthodologie a été construite de façon à respecter les critères de publication de la STARD initiative (91). Les deux examens, scanner et ETO étaient réalisés le même jour, dans un ordre aléatoire. La lecture des scanners était faite en aveugle des données de l'ETO.

3.2. Aspects éthiques

Compte tenu du caractère invasif de l'examen de référence, l'ETO, la population d'étude ciblée a été une population de patients pour lesquels la réalisation d'une ETO était indiquée dans le cadre de la prise en charge clinique. Il s'agissait de patients hospitalisés en neurologie dans les suites immédiates d'un accident vasculaire cérébral ischémique inexplicé, justifiant de ce fait d'une ETO à la recherche d'un foramen ovale perméable, d'un ASIA ou d'un athérome de la crosse aortique, ces 3 facteurs permettant d'orienter l'étiologie de l'AVC et d'analyser le risque de récurrence.

3.3. Lieux de l'étude

Services cliniques: Les sujets ont été recrutés dans le service de Neurologie (Pr Leys) de l'hôpital Roger Salengro du CHRU (Centre Hospitalier Régional Universitaire) de Lille.

Explorations techniques: L'échographie trans oesophagienne a été réalisée dans le service d'explorations fonctionnelles cardiovasculaires (Dr Deklunder) de l'hôpital Cardiologique.

L'angioscanner a été réalisé dans le service d'imagerie thoracique (Pr Rémy-Jardin) de l'Hôpital Calmette.

3.4. Population d'étude et calcul de l'effectif

L'effectif de patients a été calculé de façon à permettre l'estimation de sensibilité et de spécificité du scanner avec une précision de 15%. Compte tenu de la prévalence du foramen ovale perméable, de l'ordre de 40% chez les patients adressés en ETO pour ischémie cérébrale inexplicée (66), et avec une sensibilité attendue de l'angioscanner de 52%, par référence à la sensibilité de l'IRM dans l'étude de Nusser (86), il était nécessaire d'évaluer 107 patients consécutifs, soit 43 avec un foramen perméable.

3.4.1. Critères d'inclusion

- Patients adressés en ETO
- Agés de 18 ans ou plus
- Ayant présenté une ischémie cérébrale inexplicée
- Ne présentant pas de contre indication à l'injection d'iode
 - Allergie aux produits de contraste iodés,
 - Insuffisance rénale définie par une clearance de la créatinine < 60 ml /mn,
 - Traitement par biguanides
- Ayant donné leur consentement
- Affiliés (ées) ou bénéficiaires d'un régime de la sécurité sociale

3.4.2. Critères de non inclusion

- Refus de consentement
- Contre indication à l'injection
- Grossesse

3.4.3. Critères d'exclusion

- Echec de l'ETO, ne permettant pas la confrontation des données du scanner au gold standard

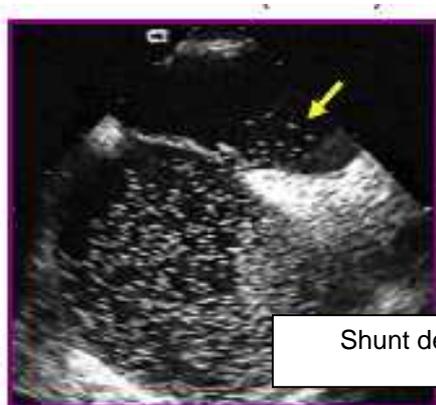
3.5. Modalité de l'ETO et critères diagnostiques du FOP/ASIA

Les ETO étaient réalisées en position assise après anesthésie pharyngée à l'aide d'un gel de xylocaïne. L'appareil utilisé était un Sonos 5500 (Philips, Eindhoven, Pays-Bas) fonctionnant avec une sonde trans oesophagienne d'une fréquence de 7 à 10 MHz.

Une à trois injections de 10 ml de sérum physiologique contenant des micro bulles étaient réalisées au niveau d'une veine du membre supérieur. L'injection se faisait au cours d'un effort de Valsalva. Après relâchement du Valsalva, le diagnostic de foramen ovale perméable reposait sur la mise en évidence de micro bulles dans l'oreillette gauche au cours des 3 premiers cycles cardiaques suivant l'injection (20) (**Figure 5**).

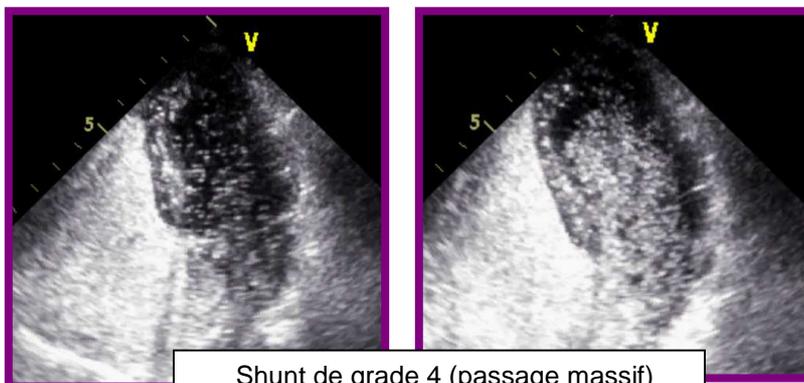
L'intensité du shunt était cotée en 4 grades :

Figure 5- Critère ETO de foramen ovale perméable



Shunt de grade 2 (9 micro bulles)

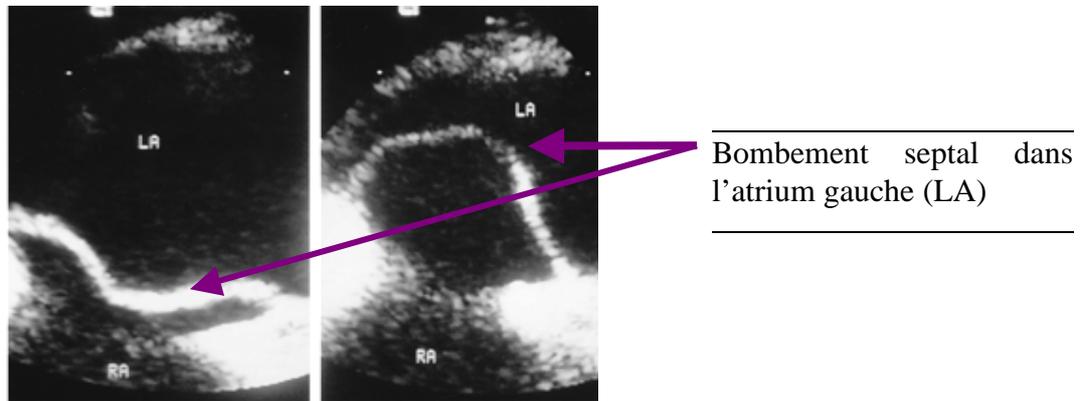
Grade 1 : passage de 1 à 3 micro bulles
Grade 2 : passage de 3 à 10 micro bulles
Grade 3 : 10 à 20 micro bulles
Grade 4 : plus de 20 micro bulles.



Shunt de grade 4 (passage massif)

L'ASIA était défini par une protrusion droite ou gauche du septum d'au moins 10 mm ou une oscillation septale relative d'au moins 10 mm (21) (**Figure 6**).

Figure 6- Critère ETO d'anévrysme du septum interauriculaire (ASIA)



3.6. Technique d'acquisition tomодensitométrique

Toutes les acquisitions ont été faites sur un scanner multi barrette monotube réalisant 64 coupes par rotation (Siemens Sensation 64, Siemens Medical Systems, Forchheim, Allemagne) sans utiliser de synchronisation à l'ECG, ce mode n'étant pas autorisé en l'absence de déplacement de table.

Le protocole tomодensitométrique était transposé à partir du protocole utilisé pour l'ETO : c'est-à-dire Valsalva pendant l'injection du contraste, puis acquisition des images sur la fosse ovale lors du relâchement.

L'acquisition spiralée était continue pendant 7 secondes au cours desquelles il n'y avait pas de déplacement de table. Toute la largeur du détecteur dans l'axe Z était utilisée pour couvrir la région de la fosse ovale. A chaque rotation du tube, 24 coupes de 1.2 mm étaient acquises couvrant donc une distance de 28.8 mm. A partir de ces données on pouvait reconstruire 12 coupes d'une épaisseur de 2.4 mm, acquises toutes les 0.5 secondes, soit 14 sets d'images au

total. Les paramètres d'exposition étaient les suivants : 80 à 100 kV, 100 mAs avec modulation de la dose utilisant le système Care dose.

Une à deux acquisitions étaient tout d'abord réalisées en relâchement de Valsalva afin d'optimiser la position de la spirale sur la fosse ovale. Puis deux à quatre injections étaient réalisées après injection du produit de contraste iodé. Le délai entre le début de l'injection et le début de l'acquisition était de 9 secondes, on demandait au patient de réaliser le Valsalva dès le début de l'injection, et de le relâcher dès la visualisation de la première image.

Chaque injection comportait un volume de 10 ml de produit de contraste iodé (Iohexol 350, Amersham Health) et un volume de 30 ml de sérum physiologique soit une concentration résultante de 8%. Le débit d'injection était de 4 ml/s.

3.7. Critère de diagnostic positif en angioscanner thoracique

3.7.1. Conditions requises

Le diagnostic de foramen ovale reposant sur l'identification d'un passage direct du contraste de l'oreillette droite vers l'oreillette gauche, deux conditions d'interprétabilité étaient requises

a) Obtention d'un rehaussement auriculaire droit suffisant

La manœuvre de Valsalva ayant pour effet d'interrompre ou diminuer de façon importante le retour veineux, le risque était de ne pas avoir de rehaussement auriculaire droit suffisant au début de l'acquisition, en particulier en cas de délai d'exécution de la consigne de relâchement du Valsalva. En l'absence d'opacification de l'oreillette droite, il n'est pas possible de détecter le passage anormal de sang entre les deux oreillettes (**Figures 7 et 8**).

b) Absence d'artéfacts gênant l'analyse des densités dans l'oreillette gauche

Deux types d'artéfacts étaient susceptibles de gêner l'analyse des densités intra auriculaires :

- D'une part des artéfacts de mouvements liés au relâchement du Valsalva
- D'autre part, des artéfacts en rapport avec une densité trop élevée du contraste dans l'oreillette droite (streak artifacts), malgré la dilution du contraste injecté (**Figure 9**).

Figure 7- Rehaussement insuffisant de l'oreillette droite. La mesure de densité dans l'oreillette droite est seulement de 133 UH au maximum, puis décroît, comme le montre la courbe

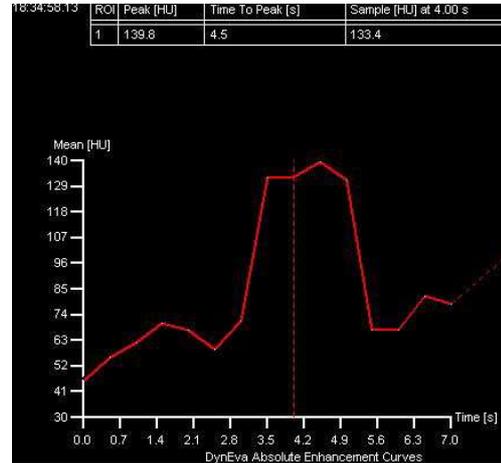
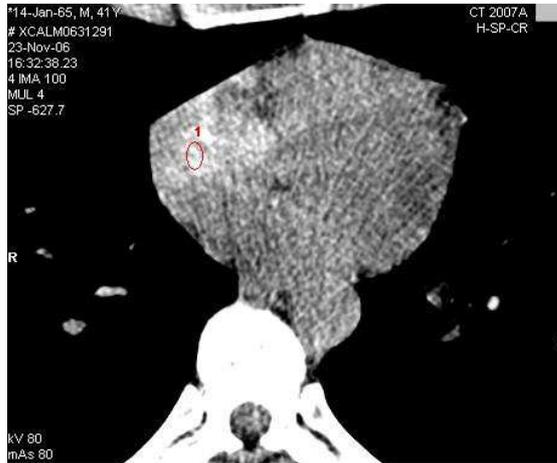


Figure 8- Rehaussement satisfaisant de l'oreillette droite, la densité initiale est de 329 UH, puis décroît. On ne détecte pas de passage direct du contraste vers l'oreillette gauche

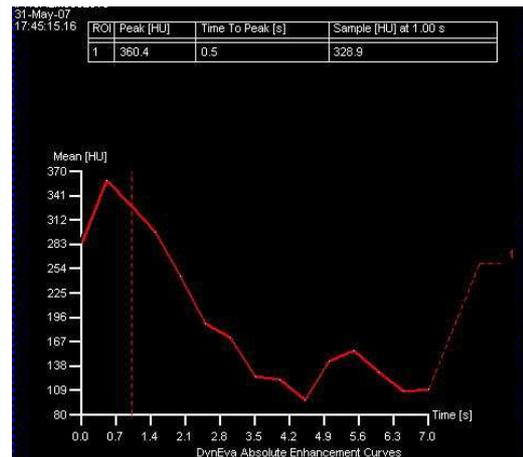
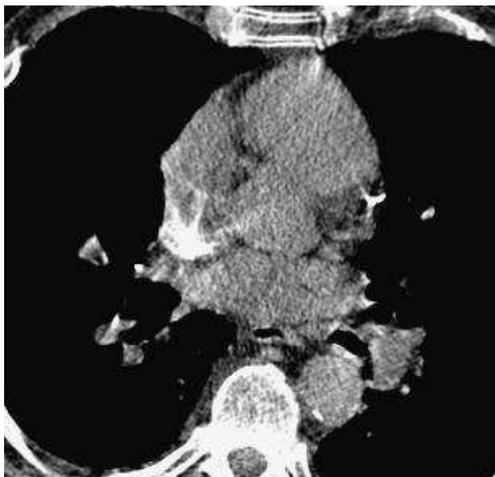
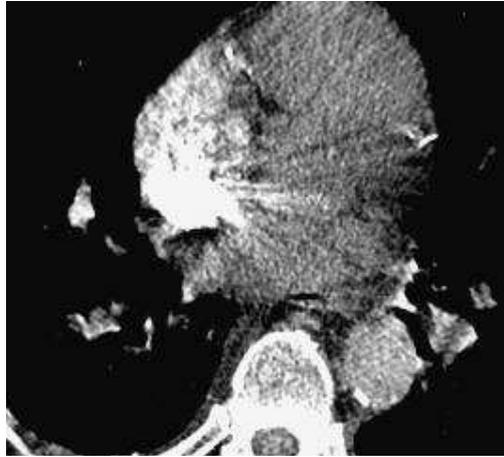


Figure 9- *Présence d'artéfacts radiaires du fait de la trop forte concentration du contraste dans l'oreillette droite*



3.7.2. Critères de foramen ovale perméable

Deux types de critères étaient évalués, il s'agissait de la **visualisation directe** d'un passage de contraste entre les deux oreillettes (analyse subjective visuelle), et d'autre part de la détection d'un **pic précoce de rehaussement** auriculaire gauche (analyse objective) sur les courbes de rehaussement auriculaires gauches, obtenues grâce au logiciel Dyn Eva.

3.7.2.1. Analyse subjective visuelle

Détection visuelle d'un rehaussement de l'oreillette gauche avant le rehaussement des veines pulmonaires, avec visualisation d'un passage direct du contraste en trans-septal (**Figure 10**).

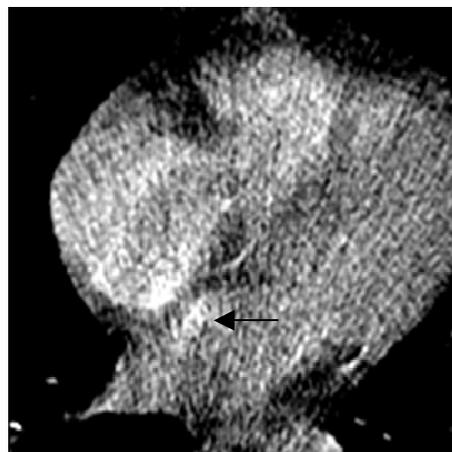
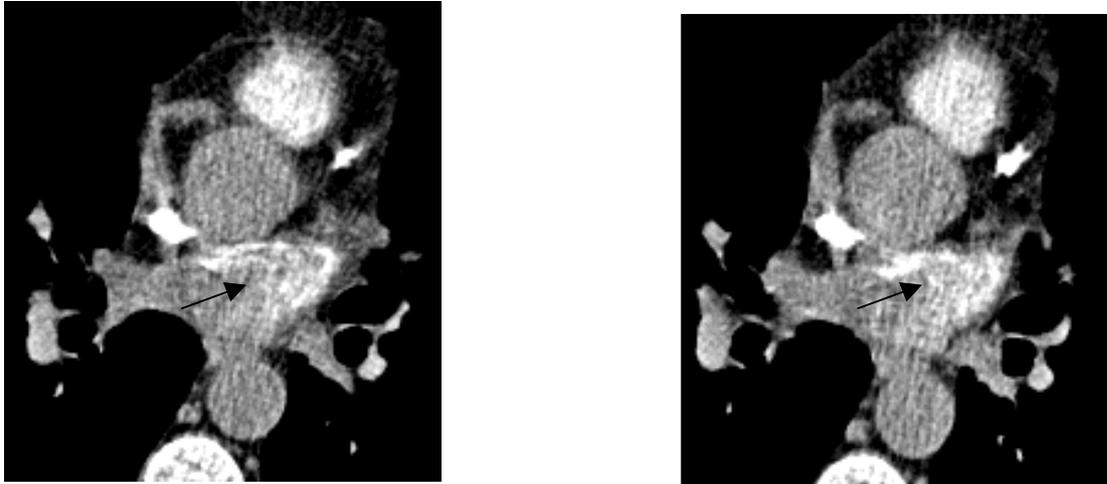


Figure 10- *Passage du contraste (flèche) de l'oreillette droite à l'oreillette gauche, à distance du septum inter auriculaire. Les veines pulmonaires ne sont pas encore rehaussées.*



3.7.2.2. Analyse objective: Etude des courbes de rehaussement de l'oreillette gauche

L'acquisition étant continue sans déplacement de table, on pouvait par la mesure des densités Hounsfield évaluer la cinétique de rehaussement intra auriculaire gauche (**Figure 11**). L'idée était de détecter un pic précoce traduisant le shunt (**Figure 12**). Ce pic devait précéder le rehaussement normal qui accompagne l'arrivée du contraste via les veines pulmonaires. L'analyse des courbes de rehaussement faisait appel à un logiciel spécifique (DynEva, Siemens, Elangen, Allemagne).

Le post traitement se faisait sur une console de recherche (Syngo MMWP version 2007-A, Siemens Forchheim, Allemagne).

Chacune des 14 séries acquises après chaque injection était chargée sur la console. Le radiologue choisissait le niveau anatomique qui représentait le mieux la fosse ovale. Une Région d'intérêt (ROI) de 1 cm² était positionnée dans la portion antérieure gauche de la fosse ovale. La position de cette ROI était ajustée au même endroit sur les coupes des 14 séries consécutives acquises. On disposait donc d'une courbe faite à partir de 14 points de mesure de contraste, un toutes les 0.5 secondes pendant les 7 secondes d'acquisition.

Figure 11- Courbe normale de rehaussement auriculaire gauche. Elévation graduelle régulière des densités

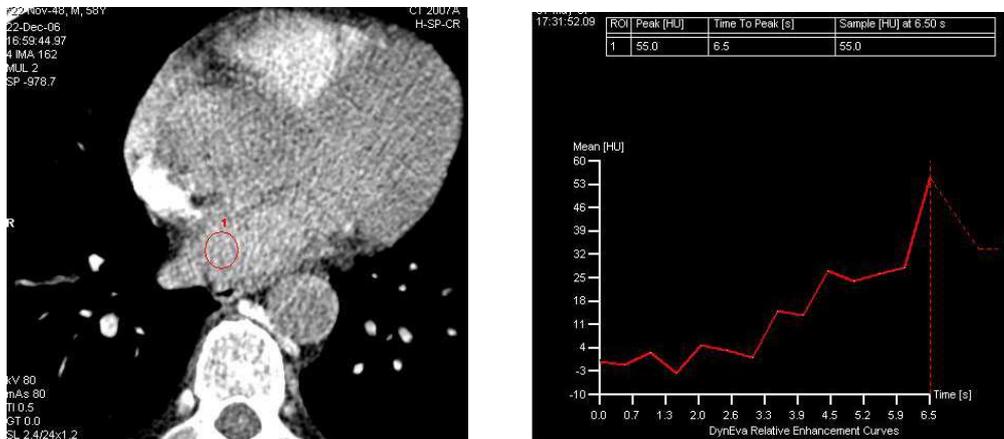
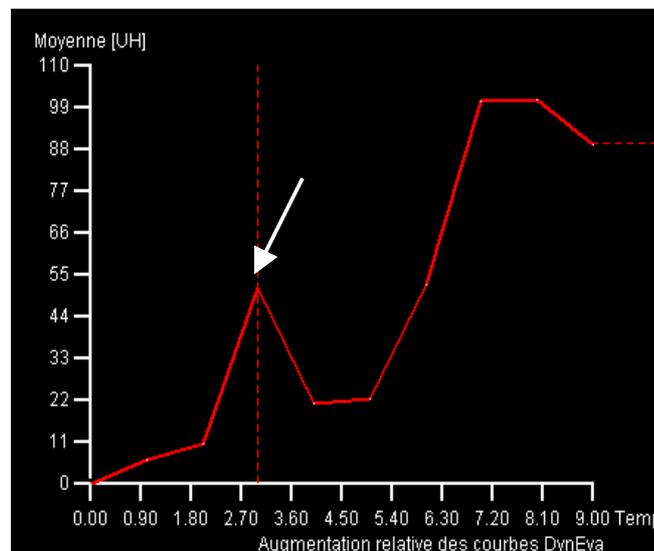


Figure 12- Présence d'un pic de rehaussement précoce (flèche) de l'oreillette gauche, du fait de l'existence d'un FOP. Le 1er pic correspond à l'arrivée du contraste via le FOP, le second au retour veineux pulmonaire normal



3.7.3. Critère diagnostique de l'ASIA

Le critère était uniquement **subjectif visuel**, reposant sur la mise en évidence d'un passage de contraste dans l'oreillette gauche qui restait localisé au contact du septum inter auriculaire (**Figure 13**). Seul le diagnostic d'ASIA à type de protrusion gauche était possible, il n'était pas possible en scanner de diagnostiquer les ASIA avec protrusion droite ou à type d'oscillation excessive.

Figure 13- *Présence de contraste (tête de flèche noire) dans l'oreillette gauche, restant localisé au contact du sillon inter auriculaire. Il s'agit d'un effet de volume partiel sur un anévrysme du septum, bombant dans l'oreillette gauche et non d'un foramen perméable*



Figure 14- *Association FOP-ASIA. Surdensité localisée au contact du sillon interauriculaire, associée à un rehaussement de l'oreillette gauche à distance du septum inter atrial*



3.8. Mode de lecture des examens

La lecture des examens était faite de façon indépendante par deux radiologues, en aveugle des données de l'ETO. Chaque radiologue faisait le choix du niveau de coupe qui lui paraissait optimal pour la mesure des densités auriculaires gauches, la seule consigne étant de positionner la région d'intérêt si possible à distance du contact immédiat du septum inter auriculaire, de façon à ne pas fausser l'évaluation des densités auriculaires dans les cas où il existerait un bombement septal vers la gauche.

Les séances de lecture se faisaient dans un ordre aléatoire, différent pour chaque radiologue. Pour la lecture, le CD-Rom contenant l'intégralité de l'examen en format Dicom était chargé sur la console de post traitement, à la fois pour l'analyse visuelle et pour l'analyse des courbes de rehaussement. Aucune lecture n'était faite sur film.

3.9 Analyse statistique

Les proportions ont été comparées par le test du chi² ou le test exact de Fisher pour les variables numériques et par le test de Mann Whitney pour les variables catégorielles.

Les performances diagnostiques du scanner multicoupe ont été évaluées par le calcul de la sensibilité, de la spécificité et des valeurs prédictives positives et négatives, et de leurs intervalles de confiance respectifs, ainsi que par le calcul des rapports de vraisemblance.

La concordance entre les deux lecteurs pour le diagnostic de foramen ovale et pour le diagnostic d'ASIA ont été évalués par le test de Kappa.

Toutes les analyses statistiques ont été faites par Valérie Deken et Alain Duhamel de l'unité de Biostatistiques de l'Université de Lille 2.

4. Résultats

4.1. Caractéristiques de la population incluse

Entre Février 2006 et Février 2007, 176 patients ont été adressés en ETO pour bilan d'un accident vasculaire cérébral ischémique inexpliqué. Douze n'ont pu être inclus dans notre étude du fait d'une contre-indication à l'injection de produit de contraste iodé: 5 patients avaient une fonction rénale altérée, 6 patients des antécédents évoquant une possible allergie aux produits de contraste iodé, et un patient une hyperthyroïdie non équilibrée. Chez 6 autres patients, il n'a pas été possible au moment du scanner d'obtenir une voie veineuse permettant l'injection. Quarante autres patients ont refusé l'inclusion dans le protocole tandis que le recueil d'un consentement éclairé n'était pas possible chez 7 patients soit du fait d'une aphasie soit du fait d'une altération des fonctions supérieures. Les 111 patients restant ont été inclus. Parmi eux, 6 patients ont dus être exclus secondairement en raison d'un échec de réalisation de l'ETO, ne permettant pas une confrontation du scanner réalisé avec la technique gold standard. L'âge moyen des 71 patients non inclus (36 femmes, 35 hommes) était de 62 ans (19 à 86 ans). Les 105 patients inclus (48 femmes et 57 hommes), explorés le même jour en scanner et par ETO étaient âgés de 53 ans en moyenne (23 à 84 ans). La distribution hommes/femmes était comparable dans le groupe des patients inclus et le groupe des patients non inclus ou exclus ($p=0.53$, test du chi 2); Par contre la distribution des âges était statistiquement différente ($p< 0.0001$) (test de Mann et Whitney), probablement parce que les patients plus âgés avaient plus souvent une fonction rénale altérée ou une intolérance à l'ETO, ou étaient moins à même de donner leur consentement.

4.2. Données de l'ETO

L'ETO a été réalisée avant le scanner chez 50 des 105 patients. La tolérance de l'ETO a été qualifiée de bonne ou excellente par seulement 37% des patients, et jugée médiocre à très mauvaise par les 63% restants. Le score de tolérance médian était de 4 (0 à 9).

L'ETO a démontré un foramen ovale perméable (FOP) chez 40 patients, parmi lesquels 25 avaient également un ASIA. Onze patients avaient un ASIA sans FOP. Les patients restants n'avaient ni foramen perméable ni ASIA. Les âges médians dans les groupes avec (49 ans) et sans FOP (53ans) n'étaient pas significativement différents ($p=0.15$).

En conséquence, **la prévalence globale du FOP dans notre étude était de 38% (40/105)**.

Le shunt était de grade 1 chez 7 patients, de grade 2 chez 14, de grade 3 chez 8 et de grade 4 dans 11 cas. Chez les 25 patients ayant une association FOP/ASIA, 3 avaient un shunt de grade 1, 7 patients un shunt de grade 2, 4 patients un shunt de grade 3 et 11 patients un shunt de grade 4. La fréquence du foramen perméable était de 69% (25/36) en cas d'ASIA.

4.3. Données du scanner

Le scanner multi coupe a été réalisé avant l'ETO chez 55 des 105 patients inclus. Tous les patients ont estimé leur tolérance comme étant bonne ou excellente. Le score médian de tolérance était de 9 (6 à 9).

4.3.1. Nombre d'acquisitions

Les 105 patients ont tous eu 1 à 2 acquisitions avant injection, et de 2 à 4 acquisitions centrées sur la fosse ovale après injection. Le nombre moyen d'acquisitions réalisées après injection était de 2.5. Parmi les 105 patients, 42 ont requis plus de 2 acquisitions après contraste, du fait d'une opacification retardée de l'oreillette droite liée au Valsalva (19 patients) ou du fait de la présence d'artéfacts (23 patients). En cas de retard d'opacification auriculaire droit, les acquisitions ultérieures (2 au maximum) étaient faites en respiration libre.

4.3.2. Proportion d'examens satisfaisant aux pré-requis

Chez onze patients, soit **10% des patients inclus (11/105, 10%)**, l'examen ne satisfaisait pas aux pré-requis, du fait d'un rehaussement auriculaire droit insuffisant (<200 UH) dans 6 cas, et/ou d'artéfacts auriculaires gênants.

Les examens ont été considérés de qualité diagnostique dans les autres cas (95/105, 90%), avec un rehaussement auriculaire droit moyen de 320.4 ± 129.3 UH (219 à 789 UH), et une absence d'artéfacts gênants dans l'oreillette gauche.

4.3.3. Concordance inter-observateur

Les deux lecteurs ont été concordants sur la présence, l'absence ou le caractère indéterminé des acquisitions dans 96 cas et en désaccord 9 fois. La concordance globale était bonne avec un **kappa à 0.81** (IC à 95% : 0.69 à 0.93). Il n'y a pas eu de discordance pour le diagnostic d'ASIA.

4.3.4. Résultats de l'analyse visuelle

4.3.4.1. Détection du FOP

Visuellement, les 2 lecteurs ont détecté 22 des 40 cas de foramen perméable, et fait un faux positif de détection. La sensibilité et spécificité globales étaient respectivement de **55%** (22/40) (IC à 95%, 38 à 70%) et **98%** (64/65) (IC à 95%, 91 à 99%). La valeur prédictive positive était de **96%** (22/23) (IC à 95%, 77 à 100%) et la valeur prédictive négative de **78%** (64/82) (IC à 95%, 68 à 86%). Les rapports de vraisemblance positif et négatif étaient de **35.8** (IC à 95%, 5.0 à 255.1) et de **0.46** (IC à 95%, 0.32 à 0.84).

Parmi les 22 shunts détectés (15/22, 68%) 15 étaient de grade 3 ou 4, tandis que 14 des shunts non détectés (14/18, 78%) étaient de grade 1 ou 2.

En scanner, 2 des 7 shunts de grade 1 ont été détectés (2/7, 28%), 5 des 14 shunts de grade 2 (5/14, 36%), 5 des 8 shunts de grade 3 (5/8, 62%), et 10 des 11 shunts de grade 4 (10/11, 91%).

Les résultats considérés séparément selon l'intensité du shunt, minime (1 et 2) ou modéré à sévère (3 et 4) sont présentés dans le Tableau 1.

4.3.4.2. Détection de l'ASIA

Seulement 8 des 36 ASIA diagnostiqués en ETO ont été détectés en scanner d'où une sensibilité de **22%** (IC à 95%, 12 à 35%). Chez 2 patients, un rehaussement précoce proche du septum a été interprété comme un ASIA, alors que l'ETO ne montrait qu'un foramen ovale perméable isolé. La spécificité du scanner était donc de **97%** (67/69) (IC à 95%, 90 à 99%) pour le diagnostic d'ASIA. Les VPP, VPN, LR+ et LR- (IC 95%) étaient respectivement de **80%** (8/10) (44 à 98%), **71%** (67/95) (61 à 80%), **7.7** (1.7 à 34.2) et **0.80** (0.67 à 0.96).

4.3.5. Analyse des courbes de rehaussement auriculaire gauche

Un pic de rehaussement précoce a été détecté dans 15 des 22 cas positifs visuellement. Dans les autres cas, le rehaussement auriculaire gauche était retardé, sans que l'on atteigne la valeur pic. En raison de ce retard, l'analyse de la cinétique de rehaussement était trop partielle. Aucun des cas de foramen ovale non détecté visuellement n'a montré de pic précoce de rehaussement sur l'analyse des courbes de densité.

4.3.6. Dosimétrie

Le produit dose longueur moyen requis par la recherche de foramen perméable était de 141.0 ± 79.9 mGy-cm (66 à 629 mGy-cm). Ceci correspond à une dose efficace moyenne de 2.4 ± 1.3 mSv (1.1 à 10.6 mGy-cm).

Tableau 1. Résultats selon l'intensité du shunt

Résultats	Shunts de bas grade (1 et 2)	Shunts modérés à sévères (3 et 4)
Sensibilité [IC 95%]	33% [14 - 57%]	79% [55 - 95%]
Spécificité [IC 95%]	99% [92 - 100%]	99% [92 - 100%]
VPP [IC 95%]	88% [46 - 100%]	94% [68 - 100%]
VPN [IC 95%]	82% [72 - 90%]	94% [85 - 98%]
LR+ [IC 95%]	21.7 [2.8 - 166.1]	51.3 [7.2 - 363.8]
LR- [IC 95%]	0.68 [0.50 - 0.92]	0.44 [0.09 - 0.51]

5. Discussion des résultats

Au contraire de l'imagerie par résonance magnétique, le scanner multicoupe n'a pas été à ce jour évalué pour la détection du foramen ovale perméable. Nos résultats montrent une performance assez comparable à celle que rapporte Nusser en IRM (86) avec une sensibilité globale de 55%, alors qu'elle est de 52% dans la série de Nusser. Comme en IRM, la sensibilité de détection en scanner varie en fonction du shunt, de 28% pour les shunt de grade 1 à 91% pour les shunts de grade 4 dans notre étude et de 19% pour les shunts minimales à 67% pour les shunts modérés à sévères dans l'étude de Nusser.

La moindre sensibilité de l'IRM et du scanner par rapport à l'ETO a plusieurs explications possibles.

La première explication est que le scanner comme l'IRM est réalisé en position couchée, contrairement à l'ETO qui est réalisée en position assise. Cette position favorise l'occurrence du shunt, comme cela est bien démontré dans le syndrome platypnée-orthodéoxie, qui se caractérise par la survenue de malaises liés à une désaturation brutale, lorsque les patients passent de la position couchée à la position assise ou debout (92).

Deuxièmement, l'ETO est une technique d'imagerie dont les résolutions temporelle et spatiale sont supérieures à celle de l'IRM et du scanner. La résolution temporelle de l'ETO dépend des réglages, mais peut atteindre 10 ms. Dans l'étude de Nusser, la résolution temporelle obtenue en IRM était de 200 ms, elle était de 500 ms pour le scanner dans notre étude, car nous avons choisi de ne pas utiliser le temps de rotation le plus court (330 ms) pour des raisons d'irradiation. En effet l'acquisition étant continue pendant 7 secondes, plus le temps de rotation est court, plus le nombre de tours accompli est élevé, ce qui augmente la dose délivrée, puisque chaque tour délivre une nouvelle dose de rayons X.

En permettant une acquisition continue en temps réel, l'ETO a la capacité de déceler un shunt même très fugace. L'excellente résolution spatiale permet de mieux visualiser des structures

fines telles que le septum interauriculaire, et de détecter le passage d'une faible quantité de bulles. Les shunts de grade 1 sont définis en ETO par le passage de 1 à 3 bulles seulement à travers le foramen ovale. Il est peu probable que le scanner multicoupe ait la capacité de détecter ce type de shunt. On peut supposer que les shunts de grade 1 décelés dans notre étude en scanner avaient été sous-estimés en ETO. L'intensité du shunt varie au cours du temps et dépend aussi de la qualité de la manœuvre provocatrice réalisée. C'est pour cette raison que les acquisitions après contraste ont au moins été réalisées deux fois dans notre étude.

Nous n'avons pas démontré une augmentation de la sensibilité de détection par l'analyse des courbes de rehaussement auriculaire gauche. Chez tous les patients pour lesquels un double pic a été détecté, les shunts étaient également décelés visuellement. Aucun des patients pour lesquels on ne décelait de FOP visuellement ne présentait de double pic sur l'analyse de densité. De plus, chez 7 patients la courbe de rehaussement auriculaire gauche n'a pas pu être analysée car le temps de retour veineux pulmonaire dépassait les 7 secondes du temps d'acquisition. Mohrs (87) a évalué les courbes d'intensité du signal IRM en fonction du temps. Pour cet auteur, l'analyse visuelle en IRM est supérieure à l'analyse des courbes de signal en fonction du temps pour la détection d'un foramen perméable. Nos résultats rejoignent donc ces constatations.

Un des objectifs secondaires de notre travail était d'analyser les performances du scanner pour le diagnostic d'ASIA. La sensibilité du scanner pour la détection de l'ASIA dans notre étude était seulement 22%. Le septum interauriculaire était évalué avec moins de précision en scanner qu'en ETO, particulièrement avec les paramètres d'exposition que nous avons employés, choisis pour maintenir la dosimétrie dans des valeurs acceptables. Seuls les ASIA à type de protrusion gauche étaient détectables avec notre protocole, ce qui limitait d'emblée la sensibilité. Par ailleurs, en l'absence de synchronisation à l'ECG, une étude anatomique fine était difficile.

Le troisième des objectifs secondaires de notre étude était de comparer la tolérance respective du scanner et de l'ETO. Cette comparaison était largement en faveur du scanner, ce qui était un résultat attendu mais qui restait à vérifier. Réaliser plusieurs manœuvres de Valsalva consécutives en position couchée, de même qu'avoir une injection de contraste iodé aurait pu nuire à la tolérance du scanner.

Six (5.4%) des 111 patients initialement inclus dans notre étude ont du être exclus secondairement en raison d'un échec de réalisation de l'ETO, par impossibilité d'introduire la sonde. Ce taux était légèrement supérieur au taux de 2.7% rapporté par Daniel (93). L'ETO n'a pas été bien tolérée par 63% des patients, tandis que le scanner était toujours bien toléré. En raison de sa spécificité élevée dans la détection de PFO et de sa bonne tolérance, le scanner pourrait être proposé en alternative ou en premier test, seuls les patients présentant des résultats négatifs ou un scanner non diagnostique étant adressés secondairement en ETO. Cet algorithme pourrait particulièrement s'appliquer aux patients présentant une hypoxémie non expliquée. En effet, chez ces patients le scanner est de toute façon indiqué pour évaluer le parenchyme pulmonaire et/ou détecter une éventuelle source extracardiaque de shunt tel qu'une malformation artério-veineuse pulmonaire. En ce qui concerne les patients de neurologie, la sensibilité limitée du scanner pour le diagnostic d'ASIA limite son intérêt pour l'évaluation du risque de récurrence, même s'il est performant pour la détection des shunts de haut grade qui sont également un facteur démontré de récurrence (76).

6. Limites de l'étude

Notre étude présente quelques limites. La première est inhérente aux choix qui ont été faits, à savoir d'évaluer la région interauriculaire en basse résolution et sans gating, ce qui ne permettait pas une analyse anatomique fine de la fosse ovale. Toutefois, notre objectif était de détecter un shunt droit gauche et non d'évaluer la perméabilité du foramen par une mesure directe de la taille du chenal. Une autre limite de notre étude concerne le taux d'échec, malgré

la répétition des acquisitions après contraste. Quarante pour cent des patients ont nécessité plus de deux acquisitions post contraste, et 4% des patients n'ont pu être évalués de façon satisfaisante en dépit de quatre injections consécutives. La raison principale de la répétition des injections était l'arrivée retardée du contraste dans l'oreillette droite du fait de la manoeuvre de Valsalva. Les effets de la respiration sur le retour veineux sont bien connus et ont des implications majeures sur la qualité de l'opacification vasculaire (94). La première phase de la manoeuvre de Valsalva diminue ou même interrompt le retour veineux cave supérieur (80), expliquant le retard ou l'absence d'opacification auriculaire droite en cas de relâchement tardif ou partiel du Valsalva. Malgré la répétition des acquisitions, la dose cumulée moyenne restait toutefois en deçà des valeurs de référence proposées (95).

Nous n'avons pas évalué la concordance inter-observateur en ETO. Ceci pourrait avoir eu un impact sur l'évaluation des performances du scanner pour la détection des shunts de bas grade, car la concordance inter-observateur en ETO est imparfaite pour la distinction entre absence de shunt et shunt de bas grade (96). Cette limitation n'est toutefois pas susceptible de modifier le résultat principal de notre étude, à savoir les bonnes performances du scanner pour la détection des shunts de haut grade.

La fréquence cardiaque au moment du scanner n'a pas été évaluée dans notre population d'étude. De ce fait l'impact de la fréquence cardiaque sur les artéfacts cinétiques ne peut être précisé. Toutefois, les artéfacts cinétiques étaient essentiellement dus au relâchement du Valsalva, et la contribution de la cinétique cardiaque était probablement marginale en comparaison.

Enfin, nous n'avons pas cherché à évaluer le grade du shunt en scanner, car il était difficile de définir des critères distinctifs entre les différents grades. Cependant, dans la mesure où le scanner a surtout détecté les shunts de haut grade, la mise en évidence d'un shunt en scanner pourrait être un argument en faveur d'un shunt important.

7. Conclusion et perspectives

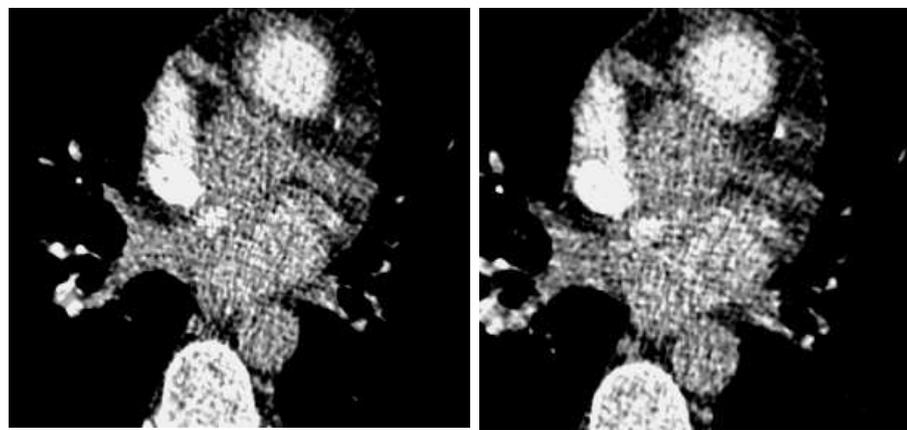
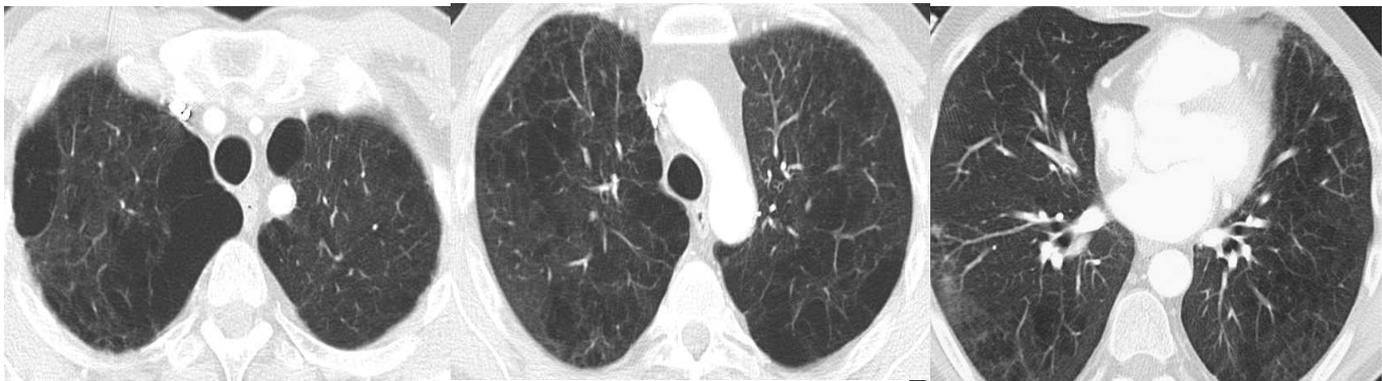
Le scanner a permis de détecter visuellement une perméabilité du foramen ovale avec une spécificité de 98% et une sensibilité globale de 55%, allant de 28% pour les shunts de grade 1 à 91% pour les shunts de grade 4. L'analyse des courbes de rehaussement auriculaire gauche n'a pas élevé la sensibilité, puisque aucun des cas de foramen perméable en ETO ne présentait de pic de rehaussement précoce en l'absence de détection visuelle sur le scanner. La tolérance du scanner était nettement supérieure à celle de l'ETO. Compte tenu de ces résultats, plusieurs indications potentielles du scanner pourraient être proposées.

La première indication est l'évaluation de patients présentant une hypoxémie inexplicée ou paradoxale. Chez les patients BPCO, la perméabilité du foramen ovale est plus fréquente que dans la population générale et constitue un facteur aggravant, avec une moins bonne tolérance à l'effort chez ces patients. La détection en scanner d'une perméabilité du foramen pourrait constituer un indice de gravité lors du suivi de la BPCO, ou rendre compte d'une hypoxémie disproportionnée, par rapport aux données des épreuves fonctionnelles respiratoires.

En dehors d'une BPCO documentée, le scanner est indiqué chez les patients hypoxémiques pour évaluer le parenchyme pulmonaire et rechercher des signes de destruction ou de pneumopathie infiltrante (emphysème, fibrose) d'identification parfois difficile sur la simple radiographie du thorax. La technique que nous avons utilisée permet d'identifier les shunts de haut grade, à même d'entraîner une hypoxémie, avec des performances élevées. Le scanner permet par ailleurs la détection de fistules artérioveineuses pulmonaires (FAV), causes potentielles de shunt extracardiaque, parfois méconnues en ETO ou confondues avec un foramen perméable, comme précédemment exposé. En ce qui concerne l'évaluation des patients neurologiques, au décours d'un accident ischémique sans étiologie claire, le scanner peut aider à estimer le risque de récurrence, puisque la mise en évidence d'un shunt de haut grade constitue un des facteurs de risques de récurrence. Toutefois, ce risque est surtout lié à la

coexistence du foramen ovale avec un ASIA, de diagnostic plus difficile en scanner. Le scanner compte tenu de sa bonne tolérance et de sa forte spécificité pourrait être proposé en première intention notamment chez les patients âgés, ou réalisé en cas d'échec ou de refus de l'ETO.

Figure 15- BPCO & Foramen ovale perméable



Hypoxémie disproportionnée, chez un patient ayant une BPCO avec un emphysème modéré. Présence d'un foramen ovale perméable, avec shunt important, associé à un probable ASIA. L'ETO n'a pas été réalisée.

Troisième partie : Utilisation de la Synchronisation à l'ECG pour la définition et l'évaluation de Nouveaux Paramètres Scanographiques Prédictifs d'Hypertension Pulmonaire.

1. Etat de la question et analyse de la littérature	95
1.1. Données sur l'Hypertension pulmonaire (HTP)	95
1.1.1. Classification	95
1.1.2. Définition	95
1.1.3. L'hypertension artérielle pulmonaire dans la BPCO	97
1.2. Méthodes diagnostiques non invasives dans l'HTAP	98
1.2.1. Echocardiographie	99
1.2.2. Imagerie par Résonance Magnétique	99
1.2.3. Imagerie par Scanner	100
2. Objectifs de l'étude	102
3. Méthodologie	103
3.1. Type d'étude	103
3.2. Aspects éthiques	103
3.3. Population	103
3.4. Indications du scanner et de l'évaluation hémodynamique	104
3.5. Protocole d'acquisition tomographique	105
3.6. Protocole d'injection	105
3.7. Paramètres évalués	106
3.7.1. Distensibilité artérielle pulmonaire	106
3.7.1.1. Méthode standard de calcul	106
3.7.1.2. Méthode simplifiée	108
3.7.2. Evaluation en systole et diastole de la chambre de chasse du ventricule droit	109
3.7.2.1. Epaisseur myocardique	110
3.7.2.2. Diamètre	110
3.7.2.3. Surface de section	111
3.8. Analyse statistique	111
4. Résultats	112
4.1. Reproductibilité des mesures	112
4.2. Comparaison des valeurs médianes pour chacun des paramètres	112
4.3. Valeur diagnostique des différents paramètres	113
4.3.1. Courbes ROC	113
4.3.2. Coefficients de corrélation à la PAP moyenne	114
4.4. Synthèse des résultats pour chaque paramètre	119
4.4.1. Distensibilité de l'artère pulmonaire droite	119
4.4.1.1. Méthode Standard	119
4.4.1.2. Méthode Simplifiée	119
4.4.2. Mesures de la chambre de chasse	119
4.4.2.1. Epaisseur myocardique	119
4.4.2.2. Diamètre de la chambre de chasse	120
4.4.2.3. Surface de section de la chambre de chasse	120
5. Discussion des résultats	121
6. Limites de l'étude	125
7. Conclusion	126

1. Etat de la question et analyse de la littérature

1.1. Données sur l'Hypertension pulmonaire (HTP)

1.1.1. Classification

L'hypertension pulmonaire correspond à l'élévation des pressions pulmonaires vasculaires, soit uniquement artérielles, soit à la fois artérielles et veineuses.

On distingue deux grandes formes d'hypertension artérielle pulmonaire: les formes primitives, caractérisées par une atteinte artérielle première et les formes secondaires, compliquant l'évolution d'une maladie pulmonaire ou cardiaque préexistante.

Une classification en 5 groupes a été proposée lors de la dernière conférence mondiale sur l'hypertension pulmonaire (97) qui s'est tenue à Venise en 2003 (**Tableau 1**). L'un de ces groupes est constitué par les hypertensions pulmonaires associées à une hypoxémie, dont fait partie la BPCO, au côté des hypertensions associées aux pathologies interstitielles, au syndrome d'apnée du sommeil, aux hypoventilations alvéolaires, et à l'altitude. Le mécanisme de l'hypertension est identique dans toutes ces pathologies : l'hypoxémie chronique entraîne une vasoconstriction artérielle pulmonaire qui élève les résistances artérielles, ce qui a des conséquences sur la pression artérielle pulmonaire et retentit sur le cœur droit.

1.1.2. Définition

L'hypertension artérielle pulmonaire est définie par une augmentation de la pression artérielle pulmonaire moyenne à plus de 25 mm Hg au repos, avec une pression capillaire moyenne ou auriculaire gauche normales, inférieures à 15 mm Hg. Le diagnostic de certitude d'HTAP repose sur une mesure directe de la PAP moyenne, obtenue de façon invasive, par réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit.

Tableau 1- Classification des hypertensions pulmonaires (Venise 2003) (97)

1. Hypertension artérielle pulmonaire « proliférante »

HTAP idiopathique

HTAP Familiale

HTAP associée à

Connectivites

Hypertension portale

Infection par le virus de l'immunodéficience humaine

Anorexigènes ou toxiques

Cardiopathies congénitales avec shunts gauche-droits

HTAP persistante du nouveau-né

HTAP avec atteinte veineuse ou capillaire prédominante (maladie veino-occlusive, hémangiomatose capillaire)

2. Hypertension pulmonaire « passive »

Cardiopathies gauches

Valvulopathies gauches

3. Hypertension pulmonaire « hypoxique »

Broncho-pneumopathie chronique obstructive

Pneumopathies interstitielles

Syndrome d'apnée du sommeil...

4. Hypertension artérielle pulmonaire « obstructive »

HTAP post-embolique proximale

HTAP post-embolique distale

Embolies pulmonaires non cruoriques (tumorale, parasite, matériel étranger)

5. Divers

HTAP associée à la sarcoïdose, l'histiocytose X, l'hémangiomatose capillaire, aux médiastinites fibreuses

1.1.3. L'hypertension artérielle pulmonaire dans la BPCO

L'hypertension pulmonaire est une complication classique dans la BPCO. Le degré d'hypertension est souvent modéré (98) moins important que dans les formes artérielles primitives. La PAP moyenne est le plus souvent comprise entre 20 et 35 mm Hg alors qu'elle est souvent supérieure à 40 mm Hg dans l'HTAP primitive ou post embolique. La PAP moyenne observée dans un groupe de 62 patients BPCO ayant une HATP était de 27 ± 6 mm Hg dans la série de Weitzenblum (99).

Toutefois, 5 à 10% des patients ayant des stades avancés peuvent souffrir de formes plus sévères d'HTAP (PAP $m > 35$ mm Hg) où une défaillance cardiaque droite va s'ajouter à la défaillance respiratoire. Pour certaines équipes (100, 101), ces patients constituent un groupe particulier de BPCO et ont en commun de présenter un degré d'obstruction de sévérité moyenne (VEMS moyen : $48.5 \pm 11.8\%$), une hypoxémie profonde sans hypercapnie ni shunt droit-gauche. La sévérité de l'HTAP dans ce groupe de patients peut être expliquée par des facteurs de variabilité inter individuelle. Une étude a suggéré une prédisposition génétique à la survenue d'une HTAP sévère dans la BPCO, l'HTAP étant plus fréquemment sévère chez les patients ayant le génotype LL du gène transporteur de la sérotonine (102). Une autre explication serait l'association fortuite de la BPCO à une maladie vasculaire proche de l'HTAP idiopathique ou des autres entités du groupe 1 de la classification de Venise, caractérisées par une altération primitivement artérielle.

Sur le plan histopathologique, la vasoconstriction due à l'hypoxie induit classiquement une hypertrophie de la media. Des études anatomopathologiques plus récentes font état d'un remodelage plus global de la paroi artérielle (103) dans la BPCO. Ceci rend mieux compte de la faible réversibilité sous oxygénothérapie des formes sévères d'HTAP (104). De ce fait, une détection précoce est importante pour prévenir cette évolution par une prise en charge adaptée, avec mise sous oxygénothérapie en continu dès qu'une HTAP débutante est dépistée.

Le niveau d'hypertension pulmonaire a une valeur pronostique dans la BPCO, ainsi que l'ont démontré plusieurs études (99, 105), y compris après instauration d'une oxygénothérapie continue. La survie à 5 ans¹ est de 50% si l'HTAP est débutante (PAPm : 20 à 30 mmHg), 30% si l'HTAP est moyenne (PAPm : 30 à 50 mmHg) et 0% si l'HTAP est sévère (PAPm > 50 mmHg).

En synthèse, détecter une HTAP chez un patient présentant une BPCO a plusieurs intérêts :

- Le premier concerne la prise en charge thérapeutique : instauration d'une oxygénothérapie en continu dès qu'une HTAP débutante est dépistée, discussion d'un traitement vasodilatateur dans le sous groupe des patients ayant une HTAP sévère disproportionnée.
- Le dépistage a également un intérêt sur le plan pronostique et sur le plan des indications thérapeutiques, puisque l'existence d'une HTAP sévère contre indique les options chirurgicales de traitement (réduction, transplantation).

1.2. Méthodes diagnostiques non invasives dans l'HTAP

Trois méthodes diagnostiques non invasives peuvent être utilisées dans le bilan d'une HTAP suspectée ou confirmée. Il s'agit de l'échocardiographie, de l'IRM et du scanner.

Chacune de ces méthodes peut être proposée soit comme test de dépistage, soit pour orienter l'enquête étiologique, soit enfin pour surveiller l'évolution d'une forme confirmée et apprécier le retentissement sur le cœur droit. Chez le patient BPCO, l'échographie peut être de réalisation difficile en cas de distension pulmonaire importante (106), limitant la fenêtre acoustique. L'IRM n'apporte pas d'information sur l'intensité de la destruction emphysémateuse. Le scanner est donc une méthode plus adaptée, permettant à la fois d'évaluer le parenchyme pulmonaire et de rechercher des stigmates d'HTAP.

1- Ourednik A, Susa Z. How long does the pulmonary hypertension last in COPD? In Widimsky ed. Progress in respiration research: pulmonary hypertension. Basel. Switzerland: Karger. 1975 :24-28

1.2.1. Echocardiographie

L'échocardiographie est la méthode diagnostique de première intention en cas de suspicion d'HTAP (107-109). Elle permet une estimation de la pression artérielle pulmonaire systolique à partir de l'équation de Bernouilli. Le diagnostic d'HTAP repose sur une estimation de PAPs supérieure à 35 ou 40 mmHg. L'échocardiographie permet également d'évaluer d'autres éléments séméiologiques, comme la fraction de raccourcissement de la chambre de chasse du ventricule droit, qui est diminuée en cas d'HTAP (110). Elle permet aussi bien sûr d'évaluer la taille des cavités cardiaques, d'estimer la fraction d'éjection et d'apprécier s'il existe une hypertrophie myocardique.

L'examen échographique peut toutefois être difficile chez les patients présentant une BPCO en cas de distension pulmonaire, comme précédemment mentionné (106).

Une série récente rapporte de mauvaises performances de l'estimation des pressions pulmonaires en échocardiographie dans l'emphysème sévère, avec une sensibilité de 60%, une spécificité de 74%, des valeurs prédictives positive et négative de 68% et 67%. Ces valeurs ont été calculées après comparaison des données échocardiographiques avec les données du cathétérisme cardiaque droit, dans un groupe de 163 patients participant à une étude cardiovasculaire ancillaire du projet National Emphysema Treatment Trial (111).

1.2.2. Imagerie par Résonance Magnétique

Les données de la littérature sont un peu discordantes quant à la fiabilité de l'IRM pour estimer les pressions et résistances artérielles pulmonaires.

Il existe une corrélation linéaire entre PAP moyenne et le ratio tronc pulmonaire/aorte descendante mesuré en IRM avec synchronisation à l'ECG (112). Certaines publications ont montré une différence de vitesse circulatoire et de temps d'accélération artérielle pulmonaire, chez les patients ayant une HTAP, comparativement aux volontaires sains, et ont trouvé une distensibilité artérielle pulmonaire diminuée en cas d'HTAP (113). Il existe une corrélation

linéaire entre les index hémodynamiques calculés en IRM (temps et volume d'accélération), et les résistances artérielles pulmonaires déterminées par cathétérisme cardiaque droit avec des coefficients de corrélation atteignant 0.89 (rapport entre la variation maximale de flux pendant l'éjection et le volume d'accélération). La corrélation est également bonne entre les valeurs IRM de débit cardiaque et celles obtenues par cathétérisme cardiaque droit (114). Plus récemment, l'analyse IRM de flux en contraste de phase s'est montrée performante, comparée à la mesure invasive des résistances pulmonaires (115).

L'évaluation de la courbure septale est possible en IRM qui trouve une corrélation avec la PAP systolique ($r=0.77$). Une courbure gauche correspond à une pression artérielle systolique d'au moins 67 mm Hg (116). Cependant, d'autres auteurs n'ont pas trouvé de corrélation suffisante entre les valeurs de pressions et les paramètres hémodynamiques notamment le temps d'accélération (coefficient de corrélation $r=-0.26$) ou morphologiques (index de masse ventriculaire) estimés en IRM, et considèrent de ce fait que les méthodes non invasives ne peuvent pour l'instant se substituer au cathétérisme cardiaque droit (117).

Par ailleurs, l'IRM permet une évaluation de la fonction cardiaque droite montrant en cas d'hypertension une diminution de l'index cardiaque et une hypertrophie de la paroi libre du ventricule droit (118). L'hypertrophie de la paroi du ventricule droit est un signe précoce, il est observé chez les patients BPCO qui n'ont pas d'HTAP au repos mais seulement une élévation intermittente à l'effort de leurs pressions (119).

Le problème de l'IRM dans l'HTAP est celui d'une accessibilité qui reste limitée, et de l'impossibilité de réaliser un bilan étiologique suffisant, à la recherche d'un facteur vasculaire surajouté, tel qu'une thrombo-embolie chronique associée à la BPCO.

1.2.3. Imagerie par Scanner

Le principal critère d'HTAP en scanner est l'augmentation du calibre des artères pulmonaires. L'augmentation de calibre du tronc pulmonaire à partir de 29 mm a une valeur prédictive

positive de 83%, et négative de 28%, dans une étude évaluant la prévalence de l'hypertension pulmonaire dans l'ARDS (120). Une augmentation au delà de 33.2 mm a une sensibilité de 58% et une spécificité de 95% (121). Le ratio du diamètre du tronc pulmonaire et de l'aorte a été rapporté comme étant un meilleur signe avec une plus forte corrélation à la pression pulmonaire moyenne chez les patients de moins de 50 ans ($r= 0.77$ versus $r= 0.59$) (122). Une augmentation du tronc pulmonaire à partir de 29 mm associée à un rapport artériobronchique segmentaire supérieur à 1 dans au moins 3 lobes a une spécificité de 100%, pour dépister une HTAP chez des patients ayant une maladie chronique du parenchyme pulmonaire, par contre cette étude ne trouve pas de corrélation entre le degré d'HTAP et le diamètre du tronc pulmonaire (123). Les auteurs ont émis l'hypothèse que la compliance artérielle est un facteur important déterminant le degré de dilatation en réponse à l'élévation des pressions pulmonaires (123). Il n'a pas été trouvé de corrélation entre pression et diamètre chez les patients ayant une maladie respiratoire, tandis qu'une corrélation existe entre dilatation du tronc pulmonaire et résistances pulmonaires dans l'HTAP primitive et post embolique. Dans une autre étude, les surfaces de section combinées du tronc pulmonaire et de l'artère pulmonaire gauche rapportées à l'indice de surface corporelle ont une forte corrélation avec la pression pulmonaire moyenne ($r=0.87$), mais la prédiction de la pression pulmonaire moyenne avec une précision de 5 mm Hg n'est possible que dans 50% des cas de pathologie pulmonaire chronique et dans 8% des maladies d'origine vasculaire (124).

En synthèse, on peut dire que l'analyse du calibre artériel permet de dépister l'HTAP avec de bonnes sensibilité et spécificité, mais que la corrélation taille/pressions pulmonaires reste insuffisante et dépend de la cause (vasculaire primitive ou secondaire à une maladie parenchymateuse) de l'hypertension pulmonaire.

2. Objectifs de l'étude

L'objectif de ce travail était d'évaluer dans quelle mesure, les informations fonctionnelles apportées par la synchronisation cardiaque permettent d'améliorer le diagnostic positif et/ou l'évaluation par scanner de l'hypertension pulmonaire chronique. Jusqu'ici, le scanner avec synchronisation a été principalement proposé dans l'HTAP aigue compliquant l'embolie pulmonaire (125), mais n'a pas été évalué dans les formes chroniques d'HTAP.

Le but poursuivi était de définir de nouveaux critères scanographiques prédictifs d'HTAP chronique, en évaluant grâce au gating cardiaque des paramètres fonctionnels tels que la distensibilité artérielle pulmonaire et les modifications de la chambre de chasse du ventricule droit (épaisseur myocardique, dimensions) au cours du cycle cardiaque. Ces paramètres fonctionnels ont été précédemment évalués en IRM [distensibilité (113)], [hypertrophie du myocarde ventriculaire droit (126)], ou en échocardiographie [raccourcissement de la chambre de chasse (110)], pour le diagnostic d'HTAP.

Ces critères ont été évalués de plusieurs façons.

La première étape consistait à évaluer la reproductibilité des différentes mesures. En effet, l'absence de concordance inter-observateur d'une mesure ne permet pas de l'utiliser en routine clinique. La deuxième étape consistait à rechercher s'il existait des différences significatives portant sur les valeurs médianes des paramètres évalués chez des patients avec et sans HTAP. La troisième étape consistait à analyser la valeur diagnostique de chacun des paramètres, après avoir vérifié qu'ils étaient mesurables de façon reproductible et avaient des valeurs significativement différentes en cas d'HTAP. Cette analyse a été faite en comparant les aires sous la courbe ROC des différents paramètres évalués, et leur coefficient de corrélation à la PAP moyenne.

3. Méthodologie

3.1. Type d'étude :

Il s'agissait d'une évaluation rétrospective portant sur une période de 2 ans (Septembre 2004-Septembre 2006) durant laquelle les examens tomодensitométriques thoraciques synchronisés à l'ECG ont été réalisés sur le même type de scanner, à savoir un scanner multibarrette à 64 coupes par rotation, simple source (Sensation 64, Siemens, Forcheim, Allemagne). Ce travail rétrospectif a été possible du fait de la sauvegarde systématique sur disque optique de toutes les données brutes des scanners faits avec synchronisation, permettant l'utilisation ultérieure des données et la reconstruction d'images dans tous les plans de coupes jugés utiles, à n'importe quelle phase du cycle cardiaque.

Ont été inclus dans cette évaluation rétrospective tous les patients consécutifs ayant bénéficié dans le cadre de leur prise en charge clinique à la fois d'un scanner multicoupe synchronisé et d'une étude hémodynamique par cathétérisme cardiaque droit, permettant une mesure directe de la pression artérielle pulmonaire moyenne, méthode de référence pour le diagnostic d'HTAP.

3.2. Aspects éthiques

Cette étude a été approuvée par le comité de protection des personnes (CPP) du CHRU de Lille. Compte tenu du caractère purement rétrospectif de l'étude, le consentement des patients n'était pas requis.

3.3. Population

Au cours de la période d'étude, 46 patients ont satisfait au critère d'inclusion.

Un patient a été exclu en raison d'artéfacts de synchronisation sur les images reconstruites liés à la survenue d'extrasystoles au cours de l'acquisition. Les 45 patients restant (14 femmes; 31 hommes) (âge moyen [\pm SD]: 61.5 [\pm 8.5] ans; min-max: 42-83 ans) composaient la population d'étude. Sur la base des données hémodynamiques, 21 patients avaient une HTAP

(Groupe 1) et 24 patients une PAP moyenne normale (Groupe 2). L'intervalle entre le scanner et l'étude hémodynamique était de moins de 1 mois chez 36 patients, de 2 à 4 mois chez 6 patients, et de plus de 4 mois (min-max: 6-24 mois) chez les 4 patients restant. Les 6 patients pour qui le délai entre scanner et cathétérisme droit dépassait un mois avaient une HTAP stable sur plusieurs évaluations hémodynamiques et échographiques. La stabilité de la PAP systolique sur une échographie réalisée dans les 48 heures du scanner nous a fait considérer que la PAP moyenne était également inchangée.

3.4. Indications du scanner et de l'évaluation hémodynamique.

Parmi la population d'étude, 26 patients étaient adressés avant chirurgie thoracique (groupe chirurgical) et 19 patients étaient adressés pour évaluation d'une HTAP suspectée ou confirmée (groupe médical). Les indications et le contexte clinique sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2. Indications des examens (scanner & cathétérisme cardiaque droit)

GROUPE CHIRURGICAL		n=26
Tumeurs (carcinome bronchique 15, mésothéliome 1, métastase de cancer colique 1)	17	
Coeur pulmonaire chronique post embolique	7	
Réduction volumique	1	
Séquelles post -tuberculeuses	1	
GROUPE MEDICAL		n=17
HTAP primitive	3	
HTAP de l'hypertension portale	3	
HTAP post capillaire	3	
Sclérodermie	2	
Syndrome d' Eisenmenger	1	
Sarcoidose	1	
BPCO	1	
Suspicion clinique d'HTAP	3	
AUTRES INDICATIONS (Maladie de Rendu osler)		n=2

Dans le groupe chirurgical, le scanner était réalisé à titre de bilan préopératoire, la synchronisation à l'ECG avait pour objectif d'évaluer la fonction ventriculaire droite car l'échographie cardiaque préopératoire estimait la PAP systolique à plus de 35mm Hg. Un cathétérisme cardiaque droit a été réalisé en préopératoire, confirmant une HTAP chez 7 patients et montrant une PAP normale chez les 19 autres patients du groupe chirurgical.

Dans le groupe non chirurgical, le cathétérisme cardiaque droit a montré une PAP moyenne normale chez 5 patients et élevée chez les 14 autres patients.

3.5. Protocole d'acquisition tomодensitométrique

Tous les examens tomодensitométriques ont été réalisés sur un appareil à 64 coupes par rotation (Siemens Sensation 64, Siemens Medical Systems, Forchheim, Allemagne) avec gating cardiaque, sans administration de beta bloquants.

Les paramètres d'acquisition TDM étaient les suivants: (a) collimation: 32x0.6 mm avec foyer flottant permettant la reconstruction de 64 coupes de 0.6-mm par rotation; (b) temps de rotation: 0.33 s; pitch: 0.3; (c) 120 kV, 200 à 500 mAs en fonction de la nécessité ou non d'évaluer de façon concomitante les artères coronaires (d) Modulation de dose en fonction du morphotype du patient et de la phase du cycle cardiaque, avec une réduction automatique de la dose au cours des phases systoliques.

3.6. Protocole d'injection

Le protocole d'injection consistait à administrer 120 mL d'un produit de contraste à 35% (Iohexol 350, Amersham Health, Royaume-uni) à un débit de 4 mL/s. Un système de déclenchement automatique de l'acquisition, fonction de l'arrivée du bolus de contraste, était utilisé (Care Bolus, Siemens Medical Systems) avec mise en place d'une Région d'intérêt dans le tronc pulmonaire et un seuil de déclenchement fixé à 120 UH.

3.7. Paramètres évalués

3.7.1. Distensibilité artérielle pulmonaire

3.7.1.1. Méthode standard de calcul

Ce paramètre a été mesuré au niveau de l'artère pulmonaire droite pour laquelle il est possible de définir un site précis et reproductible de mesure, à mi distance entre son origine et le départ de l'artère médiastinale supérieure.

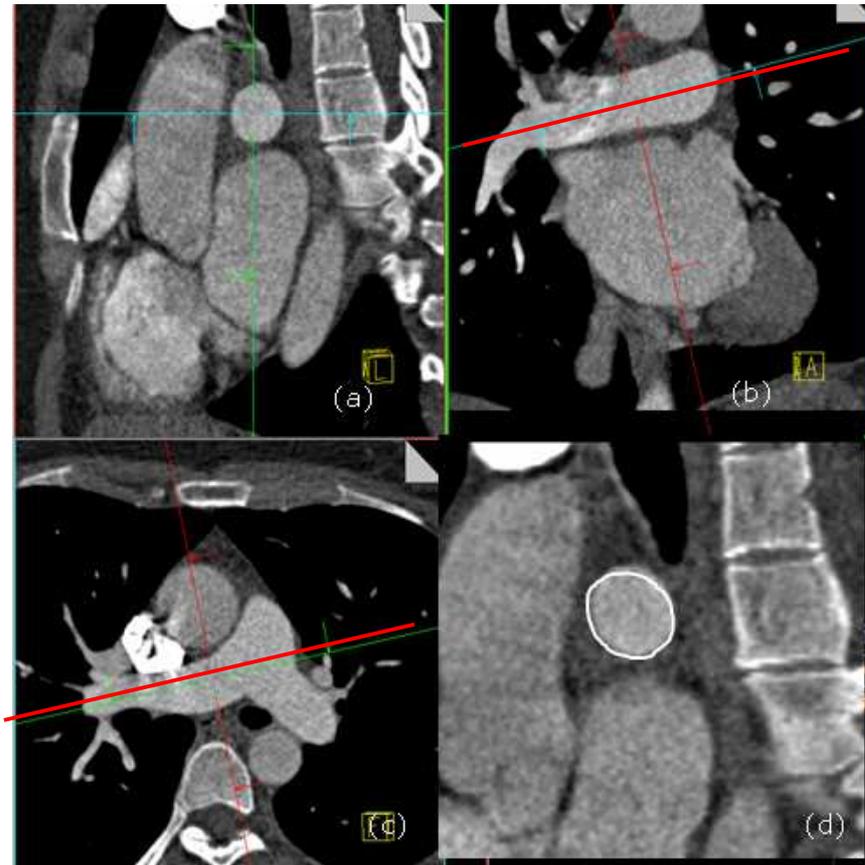
Le post traitement comportait les étapes suivantes:

- (1)- A partir des données brutes de chaque examen, des coupes de 1 mm d'épaisseur jointives étaient reconstruites du bord supérieur au bord inférieur de l'artère pulmonaire droite, tous les 10% de l'espace R-R, avec un filtre de reconstruction standard et un champ de vue de 22 à 26 cm.
- (2)- Les 10 sets d'images (de 0% à 90% du R-R) étaient transférés sur une station de travail (Syngo MMWP version 2007-A, Siemens Forchheim, Allemagne) pour être traités avec le logiciel Circulation, version 2 (Siemens, Forchheim, Allemagne). Ce logiciel permet d'obtenir le même plan de reconstruction sur toutes les phases reconstruites.
- (3)- Sur la première phase reconstruite (par défaut à 60% du R-R), on effectuait une coupe perpendiculaire au grand axe de l'artère pulmonaire droite (**Figure 1**).
- (4)- Le plan de section était automatiquement reproduit sur toutes les autres phases, ce qui permettait de tracer manuellement 10 aires de section successives, une pour chacune des 10 phases reconstruites.
- (5)- La distensibilité était calculée par l'équation suivante à partir de la surface de section maximale (SS max) et minimale (SS min) parmi les 10 valeurs obtenues :

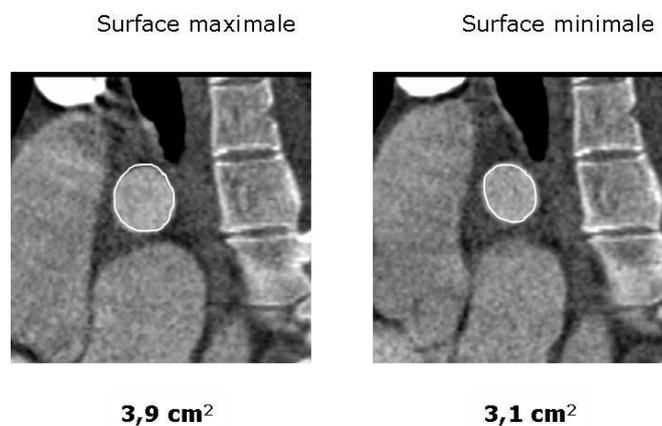
$$\text{Distensibilité} = \frac{\text{SSmax} - \text{SSmin}}{\text{SSmax}}$$

Cette méthode est désignée plus bas comme la méthode standard de calcul de la distensibilité

Figure 1- Mesure de la surface de section de l'artère pulmonaire droite



Le plan de coupe (a) était ajusté de façon à corriger la double obliquité de l'artère, en se servant des reformations axiale (c) et coronale (b) qui étaient automatiquement reconstruites lorsqu'on chargeait l'examen dans le logiciel Circulation.



$$(3,9-3,1)/3,9= 0,21$$

soit une distensibilité de 21%

Le Produit-Dose-Longueur (PDL) était systématiquement relevé à la fin de chaque examen. La valeur moyenne du PDL était de 329 ± 201 mGy.cm (min/max: 128 / 530 mGy.cm), correspondant à une dose efficace moyenne de 5.6 mSv (min/max: 2.2 / 9 mSv).

3.7.1.2. Méthode simplifiée de calcul de distensibilité

Le calcul de la distensibilité étant consommateur de temps en utilisant la méthode standard, nécessitant de tracer manuellement 10 contourages de surface successifs, nous avons évalué s'il était possible d'évaluer la distensibilité de façon plus simple, en ne fondant le calcul que sur deux mesures, l'une en systole l'autre en diastole. La mesure de la distensibilité ne peut en effet être proposée comme test diagnostique en routine clinique que si le temps requis par la mesure reste raisonnable. Cela supposait d'identifier sur quelles phases les valeurs extrêmes de surface étaient obtenues, et d'évaluer si ces deux phases étaient identiques ou non chez tous les patients, qu'ils aient ou non une HTAP.

Pour chaque patient, une évaluation **des phases temporelles de reconstruction** donnant les valeurs minimales et maximales de surface de section a donc été réalisée.

La médiane d'obtention de l'aire maximale était à 20% de l'espace R-R dans les deux groupes de patients. En ce qui concerne la valeur minimale, la distribution était différente dans les deux groupes de patients, la médiane se situait à 70% de l'espace R-R dans le groupe 1 et 90% de l'espace R-R dans le groupe 2, mais les différences de distribution n'étaient pas significatives ($p=0.07$; test de Mann-Whitney).

La distensibilité a donc aussi été calculée selon une **méthode dite simplifiée** fondée sur les valeurs mesurées en systole à 20% du R-R pour SS max et en diastole, à 80% du R-R pour SS min. La valeur diagnostique de la distensibilité selon la méthode simplifiée a été comparée à celle de la distensibilité selon la méthode standard, avec une comparaison des aires sous la courbe ROC et du coefficient de corrélation à la PAP moyenne.

3.7.2. Evaluation en systole et diastole de la chambre de chasse du ventricule droit

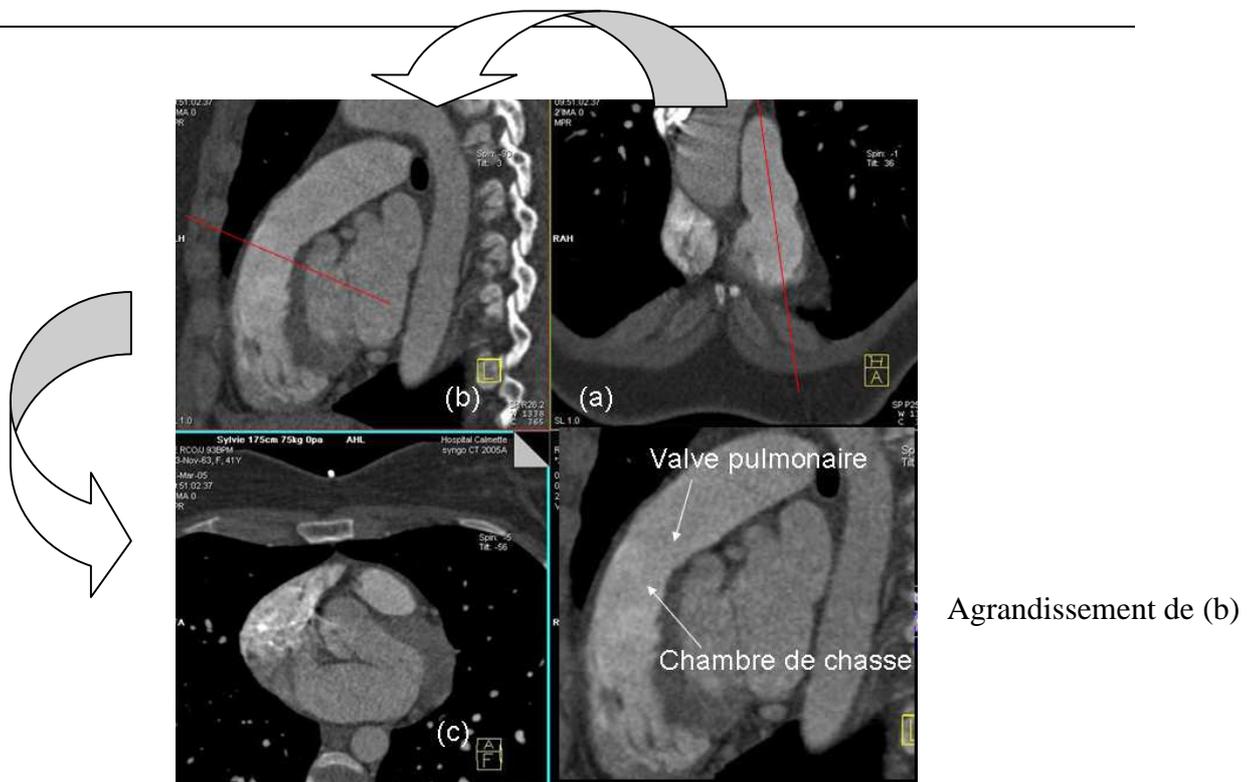
Les paramètres évalués étaient les variations en systole et en diastole de l'épaisseur myocardique et des dimensions (diamètre et surface de section) de la chambre de chasse.

Le post traitement incluait les étapes suivantes:

(1)- A partir des données brutes, des coupes axiales transverses de 1-mm d'épaisseur jointives étaient reconstruites sur le cœur et les gros vaisseaux, en systole (30% de l'espace R-R) et en diastole (90% de l'espace R-R), avec un filtre de reconstruction standard et un champ de vue adapté, et transférées sur station de post traitement.

(2)- A partir d'une incidence coronale (a) et sagittale (b), deux plans de reconstructions étaient obtenus en systole et en diastole, un plan sagittal dans le grand axe de l'infundibulum pulmonaire (b), passant par le milieu de la valve pulmonaire et un plan axial transverse perpendiculaire à celui (c), passant 1 cm au dessous du niveau de la valve pulmonaire (**Figure 2**).

Figure 2- (a) Plan de coupe pour les mesures au niveau de la chambre de chasse du ventricule droit.



3.7.2.1. Epaisseur myocardique de la chambre de chasse

L'épaisseur de la paroi antérieure de la chambre de chasse était mesurée 1cm au dessous de la valve pulmonaire à partir de reconstructions sagittales diastolique et systolique dans le grand axe de l'infundibulum, en utilisant l'outil de mesure de distance du Logiciel Circulation.

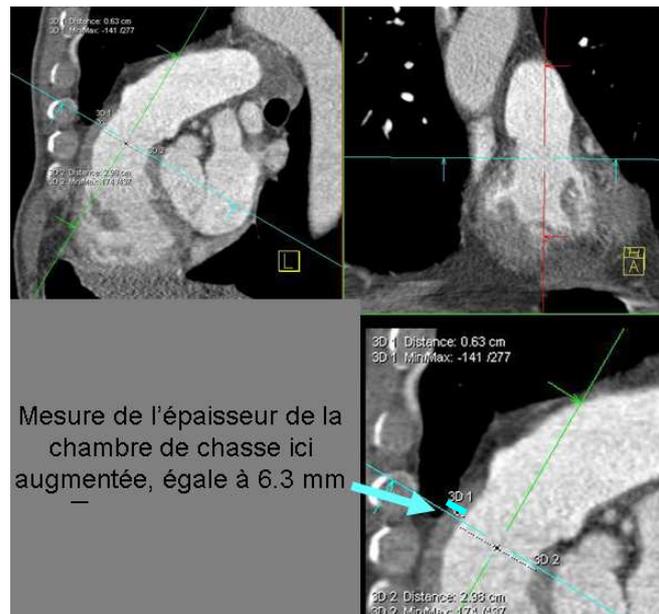


Fig 2 (b)

3.7.2.2. Diamètre de la chambre de chasse

Le diamètre antéropostérieur de la chambre de chasse était mesuré sur la même vue et au même niveau.

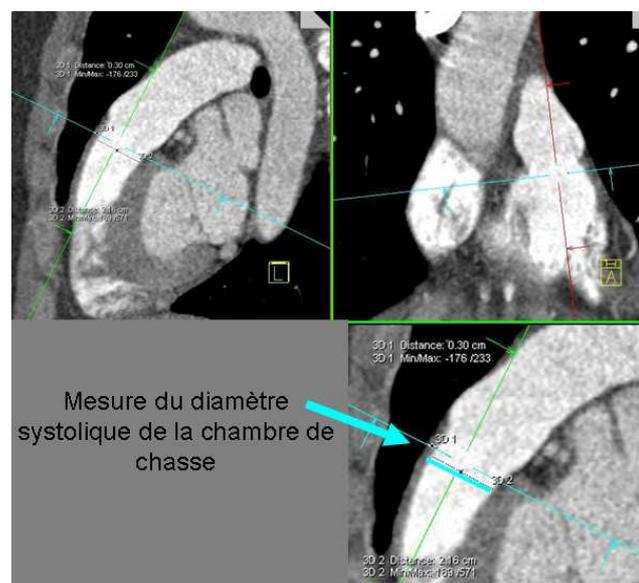


Fig 2 (c)

3.7.2.3. Surface de section de la chambre de chasse

La surface de section de la chambre de chasse était mesurée en systole et en diastole sur une coupe axiale transverse perpendiculaire au grand axe, à l'aide de l'outil de mesure de surface du logiciel Circulation.

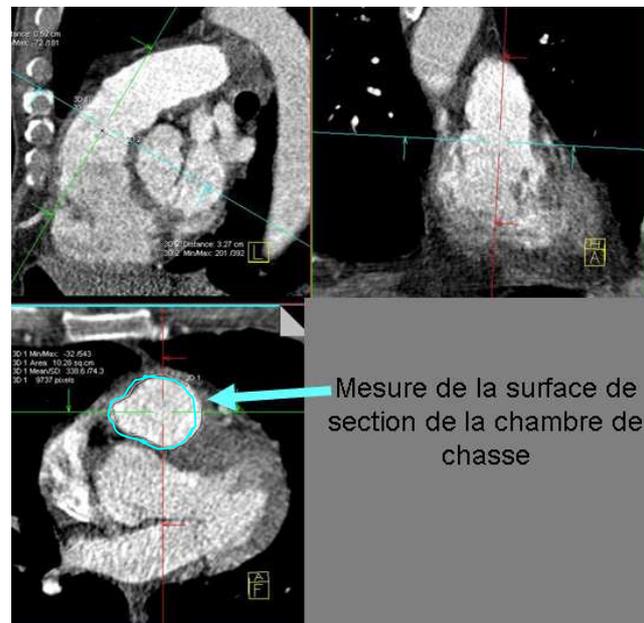


Fig 2 (d)

3.8. Analyse statistique

La variabilité inter-observateur des mesures a été évaluée par le calcul du coefficient de corrélation intra-classe (19). La comparaison des valeurs médianes entre les deux groupes a été effectuée par le test de Mann Whitney. Les aires sous la courbe ROC ont été calculées et comparées par la méthode de Hanley et McNeil (127). Le coefficient de corrélation avec la PAP moyenne a été calculé pour chaque paramètre. La comparaison des coefficients de corrélation a été faite par le Hotelling t-test. La contribution de chaque paramètre à la valeur de PAP moyenne a été évaluée par analyse séquentielle multivariée. Une valeur de $p > 0.05$ a été considérée comme significative au plan statistique. Tous les tests statistiques ont été faits à l'aide du logiciel SAS Stat (version 9.1. SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) par Valérie Deken et Alain Duhamel de l'unité de Biostatistiques de l'Université de Lille 2.

4. Résultats

4.1. Reproductibilité des mesures

La concordance inter-observateur était bonne pour toutes les mesures (coefficient de corrélation intra-classe > 0.8) à l'exception de la mesure d'épaisseur en systole de la chambre de chasse, pour laquelle la valeur du coefficient de corrélation intra-classe n'était que de 0.56 (**Tableau 3**).

4.2. Comparaison des valeurs médianes pour chacun des paramètres

L'épaisseur myocardique en systole n'a pas été comparée dans les deux groupes en raison du manque de reproductibilité inter observateur de cette mesure.

Tous les autres paramètres ont été comparés dans les deux groupes de patients.

Les valeurs médianes étaient significativement différentes pour la distensibilité (calculée avec les deux méthodes, standard et simplifiée), ainsi que pour l'épaisseur myocardique en diastole de la chambre de chasse du ventricule droit. Les dimensions (diamètre et surface de section) en diastole de la chambre de chasse du ventricule droit n'étaient pas significativement différentes entre les 2 groupes avec et sans HTAP. Par contre les dimensions en systole étaient significativement différentes, la chambre de chasse restant plus large en systole en cas d'hypertension. La distensibilité était le paramètre pour lequel la différence entre les deux groupes de patients apparaissait la plus significative ($p < 0.0001$) (**Tableau 4**).

Tableau 3. Coefficient de corrélation intra-classe (Méthode de Fleiss)

Distensibilité	R= 0.81
Epaisseur systolique de la chambre de chasse	R= 0.56
Epaisseur diastolique de la chambre de chasse	R= 0.81
Diamètre systolique de la chambre de chasse	R= 0.86
Diamètre diastolique de la chambre de chasse	R= 0.85
Surface de section systolique de la chambre de chasse	R= 0.83
Surface de section diastolique de la chambre de chasse	R= 0.84

Tableau 4. Comparaison des valeurs médianes des différents paramètres évalués.

Chambre de chasse VD	Sans HTAP	Avec HTAP	p value
Diamètre diastolique (cm)	2.90	3.22	p=0.11 (NS)
Diamètre systolique (cm)	2.26	2.51	p=0.02
Surface diastolique (cm ²)	10.21	12.47	p=0.21 (NS)
Surface systolique (cm ²)	5.47	7.13	p=0.02
Épaisseur diastolique (mm)	3.42	4.85	p=0.001
Distensibilité APD standard (%)	21.7	11.5	p<0.0001
Distensibilité APD simplifiée (%)	16.7	8.1	p<0.0001

4.3. Valeur diagnostique des différents paramètres

4.3.1. Courbes ROC

La distensibilité était le paramètre pour lequel l'aire sous la courbe ROC était la plus élevée. Il n'y avait pas de différence significative entre les aires obtenues avec la méthode standard et la méthode simplifiée. Les aires sous la courbe ROC des autres paramètres testés étaient significativement inférieures (**Tableau 5**).

Tableau 5. Aires sous la courbe ROC des différents paramètres évalués.

Aires sous la courbe ROC	valeur	Intervalle de confiance à 95%	Comparaison à la distensibilité (std)
Distensibilité APD standard	0.951	0.894 - 1	na
Distensibilité APD simplifiée	0.935	0.862 - 1	p=0.4 (NS)
Épaisseur diastolique chambre de chasse	0.788	0.658 - 0.918	p=0.01
Diamètre systolique chambre de chasse	0.698	0.542 - 0.855	p=0.002
Surface systolique chambre de chasse	0.703	0.541 - 0.866	p=0.003

4.3.2. Coefficients de corrélation à la PAP moyenne.

Le paramètre distensibilité était celui qui montrait la meilleure corrélation à la PAP moyenne, les autres paramètres ayant des coefficients de corrélation inférieurs. Les coefficients de corrélation pour les deux méthodes (standard et simplifiée) de calcul de la distensibilité comparés par le test de Hotelling ne montraient pas de différence significative (**Tableau 6**).

Tableau 6. Coefficients de corrélation à la PAP moyenne des différents paramètres

Coefficient de corrélation à la PAP moyenne	valeur	P value	Comparaison à la distensibilité (std)
Distensibilité APD standard	-0.73	(p<0.0001)	na
Distensibilité APD simplifiée	-0.69	(p<0.0001)	p=0.25
Épaisseur diastolique chambre de chasse	0.49	(p= 0.0006)	na
Diamètre systolique chambre de chasse	0.389	(p=0.008)	na
Surface systolique chambre de chasse	0.44	(p=0.002)	na

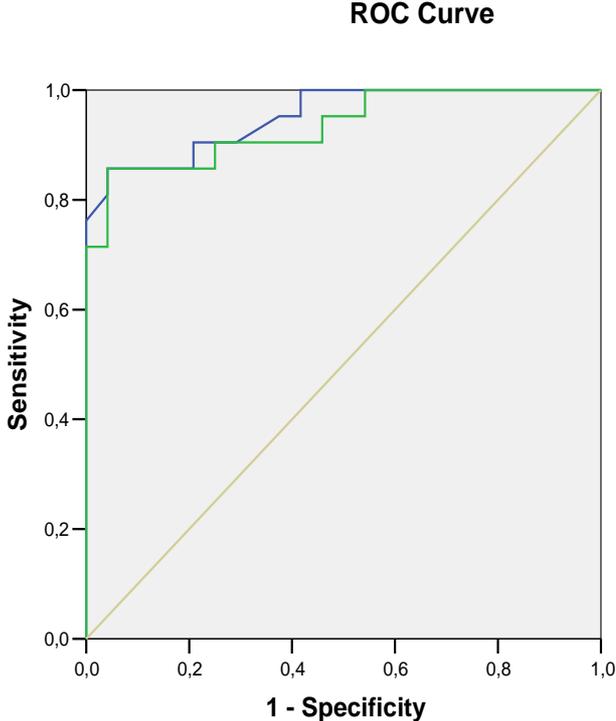


Figure 3- Courbe ROC de la distensibilité
(Trait bleu : méthode standard, trait vert : méthode simplifiée)

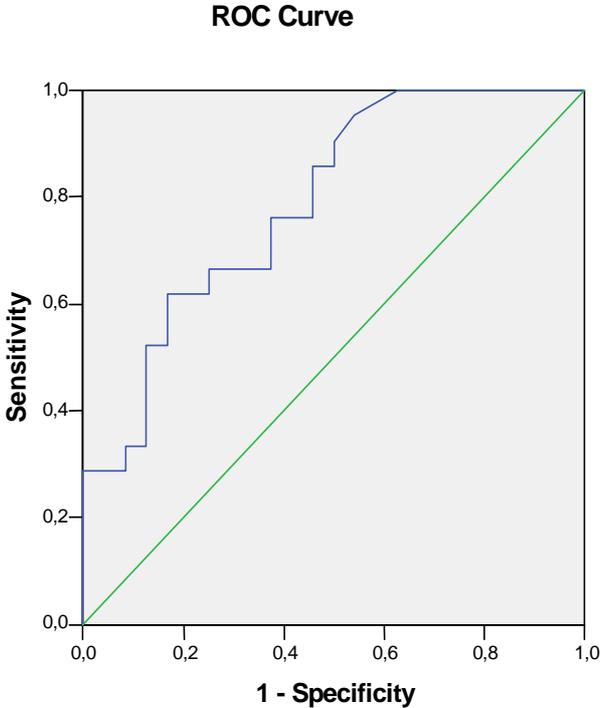


Figure 4- Courbe ROC de l'épaisseur diastolique de la chambre de chasse

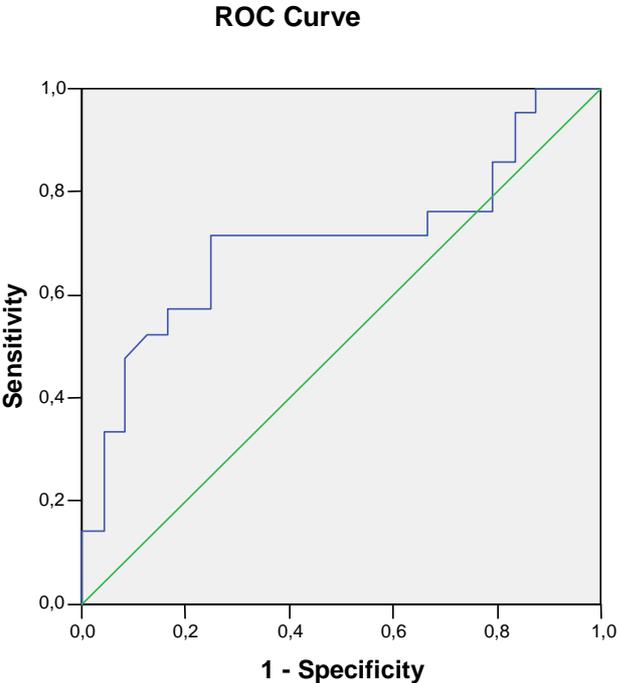


Figure 5- Courbe ROC du diamètre systolique de la chambre de chasse

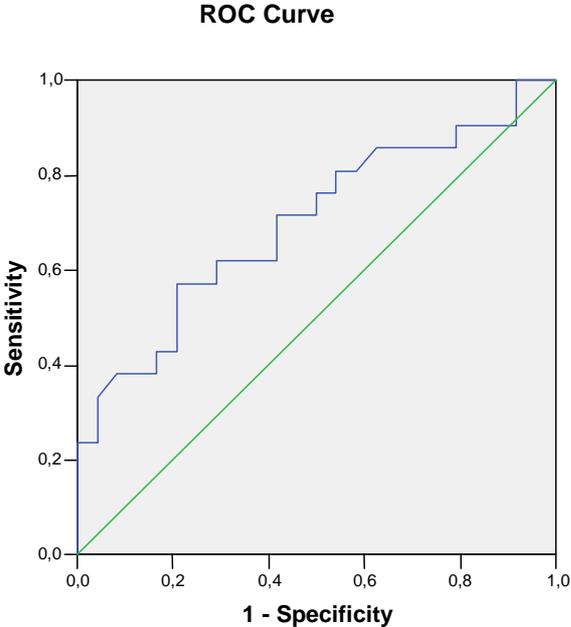
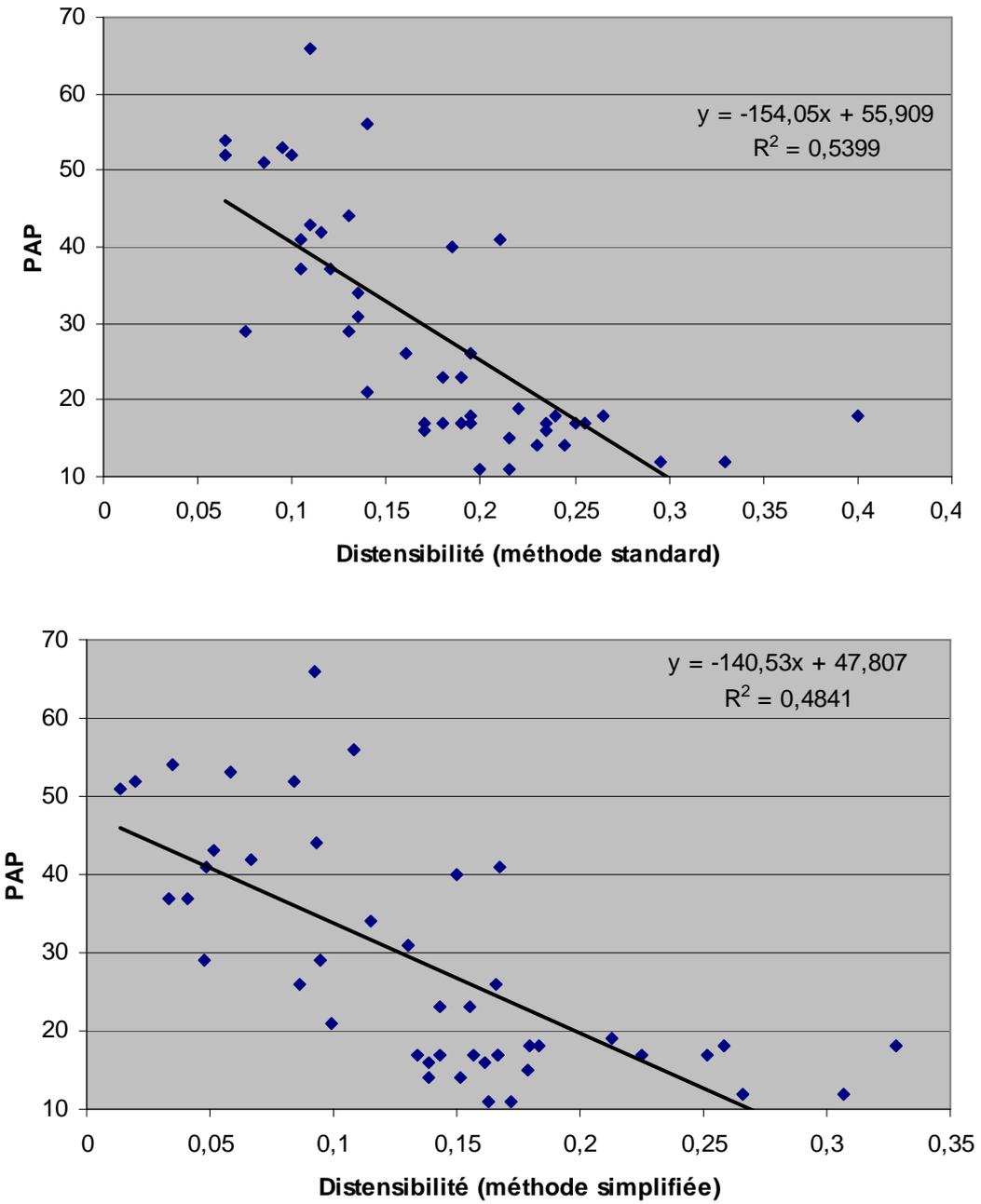
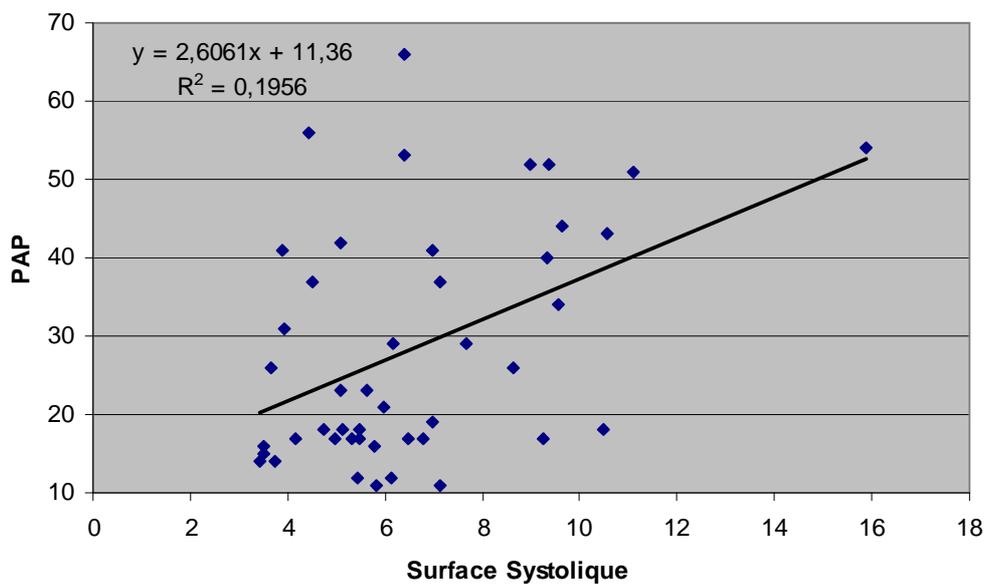
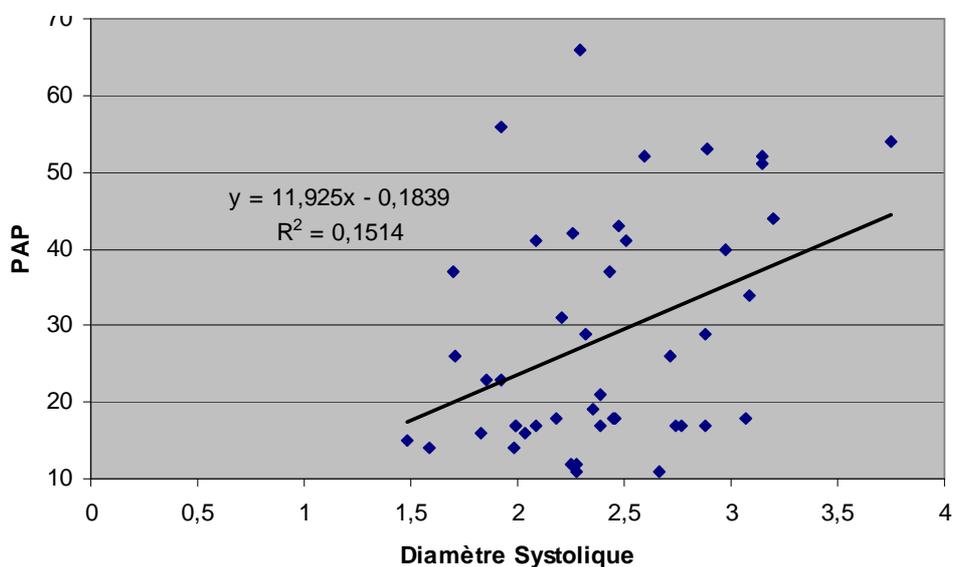
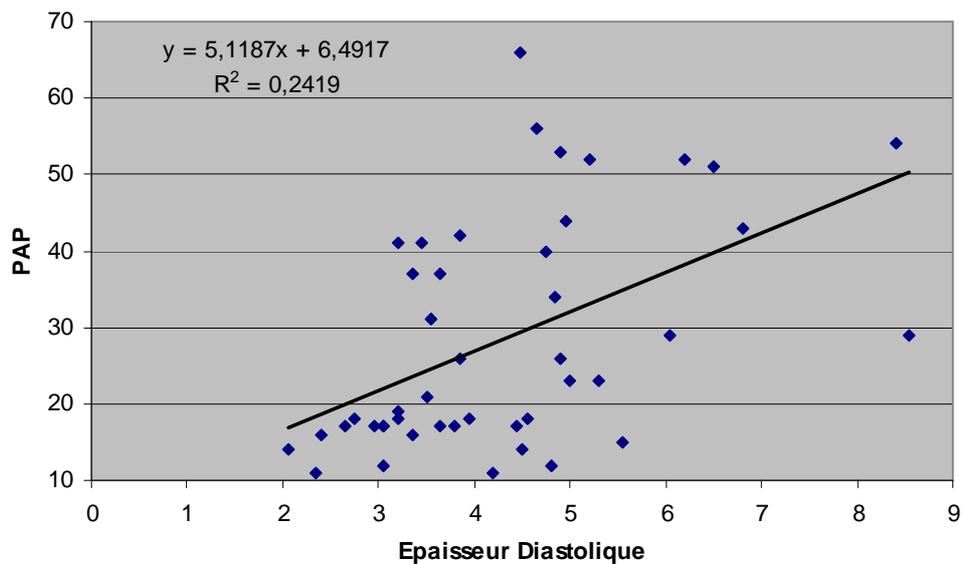


Figure 6- Courbe ROC de la surface systolique de la chambre de chasse

Figure 7- Courbes de corrélation des différents paramètres à la PAP moyenne





4.4. Synthèse des résultats pour chaque paramètre

4.4.1. Distensibilité de l'artère pulmonaire droite

4.4.1.1. Méthode Standard

La valeur médiane de distensibilité était de **21.7%** (moyenne: 22.6%, min-max: 14 - 40%) dans le **groupe 1** et de **11.5%** (moyenne: 12.2%, min-max: 6.5 - 21%) dans le **groupe 2** ($p < 0.0001$). L'aire sous la courbe ROC était de 0.951 (IC à 95%, 0.894 à 1.000) (**Figure 3**). Une valeur seuil de distensibilité de 16.5% donnait le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité (sensibilité: 86%; spécificité: 96%). Le coefficient de corrélation avec la PAP moyenne était de -0.73 ($p < 0.0001$).

4.4.1.2. Méthode Simplifiée

La médiane de distensibilité calculée selon la méthode simplifiée était de **16.7%** (moyenne :18.7%, min-max: 9.9 - 32.8%) dans le **groupe 1** et **8.4%** (moyenne: 8.1%, min-max 1.4 - 16.7%) dans le **groupe 2** ($p < 0.001$). L'aire sous la courbe ROC était de 0.935 (IC à 95%, 0.862 à 1) (**Figure 3**). Cette valeur n'était pas significativement différente de la valeur obtenue avec la méthode standard ($p=0.4$). La valeur seuil de distensibilité simplifiée qui réalisait le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité était de 13%. Le coefficient de corrélation avec la PAP moyenne était égal à -0.69 ($p < 0.0001$) ce qui n'était pas significativement différent du coefficient de corrélation obtenu avec la méthode standard (-0.73) (Hotelling t-test $p=0.25$) (**Figure 7**).

4.4.2. Mesures de la chambre de chasse

4.4.2.1. Epaisseur myocardique

L'épaisseur myocardique en systole n'a pas été comparée dans les deux groupes en raison du manqué de reproductibilité inter observateur de cette mesure. Pour l'épaisseur diastolique, la valeur médiane était de **3.42 mm** dans le **groupe 1** sans HTAP (moyenne: 3.64, min-max: 2.05 - 5.55 mm) et de **4.85 mm** dans **groupe 2** (moyenne : 5.05, min-max: 3.2 à 8.55 mm)

($p=0.001$). L'aire sous la courbe ROC était de 0.788 (IC à 95%, 0.658 à 0.918) (**Figure 4**). Elle était significativement inférieure à la valeur obtenue avec la mesure de distensibilité (méthode standard) ($p=0.01$). Le coefficient de corrélation avec la PAP moyenne était de 0.49 ($p= 0.0006$) (**Figure 7**).

4.4.2.2. Diamètre de la chambre de chasse

Le diamètre diastolique médian était de **2.90 cm** dans le **groupe 1** (moyenne: 3.01, min-max: 2.14 - 3.86 cm) et de **3.22 cm** dans le **groupe 2** (moyenne:3.28, min-max: 2.5 - 4.06 cm), la différence n'était pas significative ($p=0.11$, NS). Le diamètre systolique médian était de **2.26 cm** (moyenne: 2.25, min-max: 1.48 - 3.06 cm) dans le **groupe 1** et de **2.51 cm** (moyenne: 2.58, min-max: 1.7 - 3.75 cm) dans le **groupe 2** ($p=0.02$). L'aire sous la courbe ROC pour le diamètre systolique était de 0.698 (IC à 95% 0.542 à 0.855) (**Figure 5**) et était significativement inférieure à la valeur obtenue pour la distensibilité (méthode standard) ($p=0.002$). Le coefficient de corrélation avec la PAP moyenne était de 0.389 ($p=0.008$) (**Figure 7**).

4.4.2.3. Surface de section de la chambre de chasse

La surface de section diastolique médiane était de **10.21 cm²** dans le **groupe 1** (moyenne: 10.86, min-max: 6.10 - 17.7 cm²) et **12.47 cm²** dans le **groupe 2** (moyenne: 12.12, min-max 5.6 - 20.9 cm²) ($p=0.21$, NS). La surface de section systolique médiane était de **5.47 cm²** dans le **groupe 1** (moyenne: 5.68, min-max: 3.43 - 10.5 cm²) et de **7.13 cm²** (moyenne: 7.59, min-max: 3.6 - 15.8 cm²) dans le **groupe 2**, ($p=0.02$). L'aire sous la courbe ROC pour la surface de section systolique était de 0.703 (95%CI 0.541 to 0.866) (**Figure 6**) et était significativement inférieure à la valeur obtenue pour la distensibilité (méthode standard) ($p=0.003$). Le coefficient de corrélation avec la PAP moyenne était de 0.44 ($p=0.002$) (**Figure 7**).

L'analyse multivariée séquentielle montrait qu'en prenant la PAP moyenne comme variable dépendante, et la distensibilité artérielle pulmonaire (calculée selon la méthode simplifiée) et les paramètres RVOT comme variables indépendantes, la distensibilité artérielle pulmonaire et le diamètre RVOT rendaient compte respectivement de 48.4% ($p < 0.0001$) et de 5% ($p = 0.04$) de la variance de la PAP moyenne. La contribution des autres paramètres n'était pas significative.

5. Discussion des résultats

Le but de ce travail était d'évaluer de **nouveaux paramètres scanographiques** prédictifs d'HTAP, analysables grâce à l'utilisation de la synchronisation cardiaque.

En faisant référence à des travaux antérieurs (128) qui ont montré une diminution de compliance artérielle lorsque les résistances s'élèvent, nous avons choisi d'évaluer l'intérêt diagnostique d'une mesure tomodensitométrique de la distensibilité artérielle pulmonaire.

Nous avons défini la distensibilité artérielle par la variation relative de la surface de section de l'artère pulmonaire au cours du cycle cardiaque, et avons rapporté la différence entre les deux valeurs extrêmes à la mesure maximale. D'autres auteurs ont utilisé un indice différent, en rapportant la différence non pas à la valeur maximale observée en systole mais à la valeur minimale observée en diastole (129). Enfin d'autres auteurs définissent la distensibilité différemment, par exemple Berger pour qui la distensibilité est la pulsativité divisée par la différence des pressions artérielles pulmonaires systolique et diastolique (130)

Il est donc important lorsqu'on analyse les données de la littérature d'être attentif à la façon dont le paramètre « distensibilité » est défini et calculé.

Nous avons choisi de faire les mesures au niveau de l'artère pulmonaire droite parce qu'il est possible pour cette artère de définir un site de mesure reproductible, à mi distance entre son origine et le départ de sa première branche, l'artère médiastinale à destination du lobe supérieur.

Il aurait été plus difficile de définir un site précis et reproductible de mesure au niveau de

l'artère pulmonaire gauche ou du tronc pulmonaire. D'autre part, la distance par rapport à la valve pulmonaire permet d'atténuer l'effet sur la mesure de distensibilité d'une éventuelle insuffisance pulmonaire qui peut compliquer les HTAP sévères.

Nous avons trouvé que **la distensibilité telle que nous l'avons définie était diminuée de façon significative en cas d'HTAP**, comme rapporté antérieurement en IRM (131). Chez les patients sans HTAP, les valeurs de distensibilité mesurées étaient proches des valeurs obtenues en IRM dans d'autres études, où le site de mesure était différent (131, 132) Nous avons également trouvé que les dimensions en systole de la chambre de chasse différaient dans les groupes avec et sans HTAP. La chambre de chasse restait plus large en systole dans le groupe avec HTAP, alors qu'il n'y avait pas de différence significative en diastole. Ce résultat est en adéquation avec les données publiées en échographie, rapportant une réduction systolique diminuée de la chambre de chasse du ventricule droit en cas d'HTAP (110).

L'autre paramètre évalué au niveau de la chambre de chasse était l'épaisseur myocardique en systole et en diastole. En ce qui concerne la mesure d'épaisseur en systole, la concordance inter-observateur des mesures est apparue insuffisante, et ce paramètre n'a donc pas été évalué plus avant. Il est à noter que pour tous les autres paramètres évalués, la concordance inter-observateur des mesures était satisfaisante.

Deux explications peuvent être avancées pour rendre compte de la mauvaise reproductibilité des mesures d'épaisseur systolique. Tout d'abord, la modulation de dose utilisée pour réduire la dose totale délivrée faisait qu'en systole, le rapport signal sur bruit était inférieur à celui que l'on obtenait en diastole, ce qui peut avoir gêné la mesure d'une structure peu épaisse telle que le myocarde ventriculaire droit. La deuxième raison est qu'en systole, la valve pulmonaire était ouverte, et donc moins facilement repérable. Le site de mesure (1 cm sous la valve) était donc plus difficilement identifié ce qui pouvait également nuire à la reproductibilité des mesures dès lors qu'elles n'étaient pas faites exactement au même endroit

par les deux radiologues. **L'épaisseur en diastole par contre pouvait être mesurée de façon reproductible et apparaissait significativement différente dans les groupes avec et sans HTAP.**

Il a été démontré que l'épaisseur diastolique du ventricule droit, mesurée en IRM, était différente dans une population de patients BPCO avec HTAP comparativement à un groupe contrôle d'âge similaire (6 ± 0.1 mm vs 4 ± 0.1 mm) (126). La mesure n'a pas été faite au niveau de la chambre de chasse comme dans notre étude mais au niveau de la paroi libre du ventricule droit, à un niveau médian entre la base et l'apex (coupes reconstruites dans le petit axe du cœur). Cette augmentation d'épaisseur traduit l'hypertrophie myocardique en réponse à l'augmentation des résistances.

La mesure de la masse du ventricule droit est une autre méthode que l'on peut proposer pour évaluer l'hypertrophie myocardique. Toutefois, elle nécessite un contourage manuel de la totalité du myocarde ventriculaire droit incluant les muscles papillaires. Ce contourage est plus difficile à réaliser en scanner qu'en IRM car la différence de contraste entre le myocarde et la graisse épicaudique est assez faible. La variabilité inter-observateur de la mesure tomographique de la masse ventriculaire droite a été évaluée à 7.9% (133). Ceci suggère de plutôt évaluer l'hypertrophie par une mesure d'épaisseur en un site donné, soit la paroi libre du ventricule droit, soit la chambre de chasse, comme nous l'avons fait. L'hypertrophie ventriculaire droite induite par l'hypertension pulmonaire apparaît partiellement réversible comme en attestent deux études faites en IRM. L'une a démontré une diminution de l'hypertrophie après transplantation mono pulmonaire chez des patients présentant une HTAP à un stade avancé (134). L'autre étude rapporte une diminution de l'hypertrophie du ventricule droit après thrombendarterectomie chez des patients présentant une HTAP post embolique (135) La mesure d'épaisseur diastolique pourrait donc être proposée comme

paramètre d'évaluation de l'efficacité thérapeutique chez les patients traités médicalement, puisque il est nécessaire de disposer de paramètres non invasifs.

La comparaison des aires sous la courbe ROC des différents paramètres a montré que **le paramètre distensibilité était le plus performant pour le diagnostic positif d'HTAP.**

Ce paramètre était également le mieux corrélé à la PAP moyenne. Cette approche fonctionnelle permet donc de dépasser les limites rencontrées avec la simple approche morphologique, fondée sur la mesure de diamètre du tronc pulmonaire (120, 121, 123).

S'il est possible avec le scanner de poser un diagnostic positif d'HTAP de façon plus fiable, l'évaluation en routine clinique de la distensibilité ne peut être envisagée que si la mesure est réalisable de façon simple et rapide. Cette considération nous a amené à comparer deux méthodes de mesure de la distensibilité, une méthode standard nécessitant de tracer la surface de section de l'artère pulmonaire droite sur les 10 phases reconstruites au cours du cycle cardiaque et une méthode simplifiée où seules deux mesures sont réalisées, l'une en systole à 20% du R-R et la seconde en diastole à 80% du R-R. Ces deux phases ont pu être identifiées comme étant celles où les valeurs extrêmes de surface étaient généralement observées.

Cette approche simplifiée ayant les mêmes performances que la méthode standard, elle permet une réalisation de la mesure dans le cadre du diagnostic courant.

Il a été récemment rapporté que la variation relative de surface de l'artère pulmonaire droite pouvait être utilisée comme élément pronostic, prédictif de mortalité (136). La variation relative était exprimée comme étant la différence entre aire maximale et minimale, rapportée à la valeur minimale ($SS_{max}-SS_{min}/SS_{min}$), ce qui est une définition différente du paramètre distensibilité que nous avons évalué ($SS_{max}-SS_{min}/SS_{max}$). Le seuil prédictif d'une mortalité accrue était de 16% dans cette étude.

La dose d'irradiation résultant de la synchronisation à l'ECG doit être prise en compte. A cet égard, il faut noter que le produit-dose-longueur moyen dans notre étude (329 ± 201 mGy.cm ;

min-max: 128-530) restait inférieur à la valeur seuil à ne pas dépasser, recommandée par les normes Européennes (Directive Euratom 97/43) pour les acquisitions thoraciques standard, égale à 650 mGy.cm. La dose était également inférieure aux valeurs revues par l'IAEA (International Atomic Energy Agency Research coordination project) qui recommande une DLP (Dose-Length –Product) maximale de 549 mGy.cm pour le scanner thoracique (95) Le paramètre le plus intéressant à évaluer, la distensibilité, ne requiert pas des paramètres d'acquisition aussi élevés que ceux que requiert le coroscanner. En effet le diamètre de l'artère pulmonaire droite (entre 1.5 et 3 cm) est schématiquement 10 fois supérieur à celui des artères coronaires (entre 1.5 et 3 mm), et autorise de ce fait une mesure avec un rapport signal sur bruit inférieur dans l'image scanographique reconstruite.

6. Limites de l'étude

Notre étude présente quelques limitations.

La première est que notre population incluait un nombre de patients limités, ceci étant lié au fait qu'il fallait disposer de données de cathétérisme cardiaque droit, méthode invasive et donc réservée à des cas sélectionnés. Par ailleurs, le groupe HTAP incluait des patients avec différentes formes d'hypertension pulmonaire, certaines dues à des maladies vasculaires, d'autres secondaires à une atteinte du parenchyme pulmonaire. Toutefois, ces situations cliniques différentes ont des conséquences hémodynamiques et pathologiques sur les vaisseaux pulmonaires et le cœur droit assez comparables, qui dépendent en fait surtout de la sévérité de l'HTAP induite.

Une autre limitation concerne le délai entre l'évaluation hémodynamique et la réalisation du scanner. L'évaluation de la corrélation entre les paramètres scanographiques et la PAP moyenne aurait idéalement nécessité que les deux examens soient faits le même jour, alors que dans la majorité des cas, ils étaient réalisés dans le même mois. Toutefois cette limitation n'est pas à même de changer le résultat principal de notre étude, qui est que la distensibilité

est le meilleur des paramètres prédictifs d'HTAP parmi ceux qui ont été évalués, et que ses performances et la simplicité de mesure peuvent la faire évaluer en routine clinique. La dernière limitation de notre étude est que les acquisitions ont été réalisées sur un scanner dont la résolution temporelle était de 165ms, c'est-à-dire la moitié du temps de rotation, 0.33 secondes, puisque les images sont reconstruites à partir des données acquises sur un demi tour. Les valeurs seuils de distensibilité pourraient être différentes sur des appareils pour lesquels la résolution temporelle n'est pas identique, comme par exemple avec la technologie bitube actuelle où la résolution temporelle est de 85 ms. Nos résultats sont donc à comparer avec ceux obtenus sur des appareils ayant les mêmes propriétés techniques. Il faut toutefois souligner, comme mentionné plus haut, que chez les patients normaux les valeurs moyennes et médianes de distensibilité sont comparables à celles rapportées en IRM, avec une technique dont la résolution temporelle est pourtant différente de celle de notre étude.

7. Conclusion

Notre étude a montré que l'étude de la distensibilité artérielle pulmonaire droite en scanner avec synchronisation était un marqueur fiable de l'HTAP chronique. Ce paramètre est mesurable de façon simple et non invasive, puisque l'acquisition en gating est réalisable avec une dose inférieure aux valeurs de référence. Ce paramètre semble également avoir une valeur pronostique sur une étude IRM récente démontrant une mortalité plus importante lorsque la variation relative de surface de l'artère pulmonaire droite est inférieure ou égale à 16%.

La mesure de l'épaisseur diastolique du myocarde de la chambre de chasse du ventricule droit pourrait être proposée pour évaluer l'efficacité des thérapeutiques médicales en évaluation dans l'HTAP, dans la mesure où l'hypertrophie ventriculaire droite démontre une réversibilité partielle en IRM après traitement chirurgical de l'HTAP (transplantation mono pulmonaire ou thrombendarteriectomie). Ainsi le recours à la synchronisation cardiaque permet la mesure de paramètres fonctionnels utiles dans l'évaluation de l'HTAP, ce qui complète le rôle

traditionnellement essentiellement étiologique du scanner dans l'HTAP. Dans l'évolution d'une BPCO, le dépistage précoce de l'HTAP est un enjeu important susceptible de modifier la prise en charge en faisant instaurer une oxygénothérapie avant que le remodelage vasculaire ne conduise à une HTAP irréversible. Ce dépistage peut être réalisé en scanner, qui ne souffre pas des mêmes limites de réalisation en cas de distension thoracique que l'échographie, où la fenêtre acoustique peut être limitée du fait de l'inflation du volume pulmonaire. Le scanner pourrait par ailleurs permettre de repérer les patients BPCO ayant des formes inhabituellement sévères d'HTAP, cette entité relevant d'une prise en charge thérapeutique particulière.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les progrès de la technologie tomodensitométrique et le développement de logiciels de post traitement permettent une approche davantage fonctionnelle dans l'imagerie par scanner de la BPCO. Il est possible d'apprécier le degré de distension par l'estimation globale des volumes en inspiration et en expiration, les données tomodensitométriques étant bien corrélées aux volumes de références pléthysmographiques. Le score global d'emphysème est corrélé au VEMS. Grâce à la quantification régionale, il est désormais possible d'analyser de manière objective l'hétérogénéité de l'emphysème, et valider les indications de réduction volumique. L'analyse logicielle offre l'opportunité d'évaluer à la fois le site de prédominance lobaire de l'emphysème et d'évaluer l'importance du piégeage expiratoire, en comparant les volumes lobaires en inspiration et expiration, ce qui est une nouvelle piste de travail.

La quantification lobaire peut être obtenue de manière automatique sans qu'il soit nécessaire de corriger les limites lobaires définies par la segmentation automatique, puisque les scores lobaires en mode automatique et semi automatiques ne présentent pas de différence statistiquement significative. Ceci reste à évaluer dans l'emphysème bulleux, où les limites anatomiques lobaires peuvent être modifiées du fait de bulles compressives, ce que nous n'avons pas évalué.

Il est possible de détecter en scanner multicoupe non synchronisé des shunts de grade modéré à sévère via un foramen ovale perméable avec des performances élevées. Cette recherche est pertinente lorsqu'on évalue une BPCO, puisque la perméabilité du foramen est accrue et qu'elle constitue un facteur d'aggravation. L'amélioration de la résolution temporelle obtenue avec la technologie bi-tube pourrait augmenter les performances du scanner dans cette détection, ce qui reste à évaluer. Par ailleurs, il faudrait évaluer les performances d'un mode d'acquisition synchronisé, ce qui suppose un déplacement de la table durant l'acquisition. En effet, nos résultats montrent que la détection du foramen perméable est surtout visuelle et que l'analyse des courbes de rehaussement auriculaire gauche au cours du temps, analyse qui

interdisait un déplacement de table en cours d'acquisition, offre peu d'intérêt. La difficulté est de combiner l'acquisition scanographique avec des manoeuvres qui élèvent la pression auriculaire droite ou surtout qui favorisent une arrivée soudaine et massive de sang opacifié dans l'atrium droit, pour sensibiliser la détection du shunt droit-gauche via le foramen.

La synchronisation à l'ECG nous a permis de définir de nouveaux critères prédictifs d'HTAP, tout particulièrement la mesure de distensibilité de l'artère pulmonaire droite au cours du cycle cardiaque. Ce paramètre est bien corrélé à la PAP moyenne. Il a une valeur intéressante pour le diagnostic positif d'HTAP, ce qui pourrait être utilisé pour la détection d'HTAP débutante chez les patients présentant une BPCO, ou pour l'identification des 5 à 10% de formes inhabituellement sévères d'HTAP, relevant d'une prise en charge spécifique. La mesure de l'épaisseur myocardique au niveau de la chambre de chasse du ventricule droit est moins fortement corrélée à la PAP moyenne, mais peut constituer un élément de surveillance sous traitement médical de l'HTAP, y compris dans d'autres contexte que celui de BPCO. Ce paramètre est mesurable de manière reproductible en diastole. L'hypertrophie myocardique étant décrite comme réversible après traitement de l'HTAP, la mesure d'épaisseur peut constituer un élément de suivi moins invasif que le cathétérisme cardiaque droit.

Dans l'emphysème sévère, où l'échocardiographie a de mauvaises performances pour le diagnostic d'HTAP, le scanner avec synchronisation offre une alternative non invasive prometteuse, qui reste à évaluer sur un plus large effectif de patients.

Les évolutions continues de la technologie tomodensitométriques vont faciliter cette approche fonctionnelle, grâce à l'amélioration de la résolution temporelle, et à la diminution de la dose d'irradiation requise par les acquisitions synchronisées.

BIBLIOGRAPHIE

1. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *Jama* 2005; 294:1255-1259.
2. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1498-1504.
3. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28:523-532.
4. Fuhrman C, Jouglu E, Nicolau J, Eilstein D, Delmas MC. Deaths from chronic obstructive pulmonary disease in France, 1979-2002: a multiple cause analysis. *Thorax* 2006; 61:930-934.
5. Giraud V, Ameille J, Chinet T. [Epidemiology of COPD in France]. *Presse Med* 2008; 37:377-384.
6. Huchon G. [Chronic obstructive pulmonary disease: an underdiagnosed killer]. *Presse Med* 2008; 37:374-375.
7. Greaves LJ, Richardson LA. Tobacco use, women, gender, and chronic obstructive pulmonary disease: are the connections being adequately made? *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4:675-679.
8. Sussman R. Part I: Identifying chronic obstructive pulmonary disease in patients with respiratory symptoms. *Curr Med Res Opin* 2007; 23 Suppl 3:S5-12.
9. Rennard S, Decramer M, Calverley PM, et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur Respir J* 2002; 20:799-805.
10. Huchon GJ, Vergnenegre A, Neukirch F, Brami G, Roche N, Preux PM. Chronic bronchitis among French adults: high prevalence and underdiagnosis. *Eur Respir J* 2002; 20:806-812.
11. Petty TL. Scope of the COPD problem in North America: early studies of prevalence and NHANES III data: basis for early identification and intervention. *Chest* 2000; 117:326S-331S.
12. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1256-1276.
13. Rabe KF, Beghe B, Luppi F, Fabbri LM. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2006. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:1222-1232.
14. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:532-555.
15. Biron E, Carre P, Chanez P, et al. [A operational plan on behalf of chronic obstructive bronchopneumopathy. 2005-2010. Knowledge, prevention and improved management of COBP]. *Rev Mal Respir* 2006; 23 Spec No 3:8S9-8S55.
16. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:S77-121.

17. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995; 8:1398-1420.
18. Fabbri LM, Hurd SS. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD: 2003 update. *Eur Respir J* 2003; 22:1-2.
19. Barnes PJ. Small airways in COPD. *N Engl J Med* 2004; 350:2635-2637.
20. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:2645-2653.
21. Klein JS, Gamsu G, Webb WR, Golden JA, Muller NL. High-resolution CT diagnosis of emphysema in symptomatic patients with normal chest radiographs and isolated low diffusing capacity. *Radiology* 1992; 182:817-821.
22. Remy-Jardin M, Edme JL, Boulenguez C, Remy J, Mastora I, Sobaszek A. Longitudinal follow-up study of smoker's lung with thin-section CT in correlation with pulmonary function tests. *Radiology* 2002; 222:261-270.
23. Sanders C, Nath PH, Bailey WC. Detection of emphysema with computed tomography. Correlation with pulmonary function tests and chest radiography. *Invest Radiol* 1988; 23:262-266.
24. Foster WL, Jr., Gimenez EI, Roubidoux MA, et al. The emphysemas: radiologic-pathologic correlations. *Radiographics* 1993; 13:311-328.
25. Bergin C, Muller N, Nichols DM, et al. The diagnosis of emphysema. A computed tomographic-pathologic correlation. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:541-546.
26. Zaporozhan J, Ley S, Eberhardt R, et al. Paired inspiratory/expiratory volumetric thin-slice CT scan for emphysema analysis: comparison of different quantitative evaluations and pulmonary function test. *Chest* 2005; 128:3212-3220.
27. Strange C, Herth FJ, Kovitz KL, et al. Design of the Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): a non-surgical method of lung volume reduction. *BMC Pulm Med* 2007; 7:10.
28. Leroy S, Marquette CH. [VENT: International study of bronchoscopic lung volume reduction as a palliative treatment for emphysema]. *Rev Mal Respir* 2004; 21:1144-1152.
29. Kuhnigk JM, Dicken V, Zidowitz S, et al. Informatics in radiology (infoRAD): new tools for computer assistance in thoracic CT. Part 1. Functional analysis of lungs, lung lobes, and bronchopulmonary segments. *Radiographics* 2005; 25:525-536.
30. Boedeker KL, McNitt-Gray MF, Rogers SR, et al. Emphysema: effect of reconstruction algorithm on CT imaging measures. *Radiology* 2004; 232:295-301.
31. Park KJ, Bergin CJ, Clausen JL. Quantitation of emphysema with three-dimensional CT densitometry: comparison with two-dimensional analysis, visual emphysema scores, and pulmonary function test results. *Radiology* 1999; 211:541-547.
32. Lundquist H, Hedenstierna G, Strandberg A, Tokics L, Brismar B. CT-assessment of dependent lung densities in man during general anaesthesia. *Acta Radiol* 1995; 36:626-632.

33. Gevenois PA, De Vuyst P, Sy M, et al. Pulmonary emphysema: quantitative CT during expiration. *Radiology* 1996; 199:825-829.
34. Nishimura K, Murata K, Yamagishi M, et al. Comparison of different computed tomography scanning methods for quantifying emphysema. *J Thorac Imaging* 1998; 13:193-198.
35. Camiciottoli G, Bartolucci M, Maluccio NM, et al. Spirometrically gated high-resolution CT findings in COPD: lung attenuation vs lung function and dyspnea severity. *Chest* 2006; 129:558-564.
36. Mishima M, Itoh H, Sakai H, et al. Optimized scanning conditions of high resolution CT in the follow-up of pulmonary emphysema. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23:380-384.
37. Yuan R, Mayo JR, Hogg JC, et al. The effects of radiation dose and CT manufacturer on measurements of lung densitometry. *Chest* 2007; 132:617-623.
38. Zaporozhan J, Ley S, Weinheimer O, et al. Multi-detector CT of the chest: influence of dose onto quantitative evaluation of severe emphysema: a simulation study. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30:460-468.
39. Gierada DS, Pilgram TK, Whiting BR, et al. Comparison of standard- and low-radiation-dose CT for quantification of emphysema. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188:42-47.
40. Madani A, Zanen J, de Maertelaer V, Gevenois PA. Pulmonary emphysema: objective quantification at multi-detector row CT--comparison with macroscopic and microscopic morphometry. *Radiology* 2006; 238:1036-1043.
41. Madani A, De Maertelaer V, Zanen J, Gevenois PA. Pulmonary emphysema: radiation dose and section thickness at multidetector CT quantification--comparison with macroscopic and microscopic morphometry. *Radiology* 2007; 243:250-257.
42. Ley-Zaporozhan J, Ley S, Weinheimer O, et al. Quantitative analysis of emphysema in 3D using MDCT: influence of different reconstruction algorithms. *Eur J Radiol* 2008; 65:228-234.
43. Kinsella M, Muller NL, Abboud RT, Morrison NJ, DyBuncio A. Quantitation of emphysema by computed tomography using a "density mask" program and correlation with pulmonary function tests. *Chest* 1990; 97:315-321.
44. Wu MT, Chang JM, Chiang AA, et al. Use of quantitative CT to predict postoperative lung function in patients with lung cancer. *Radiology* 1994; 191:257-262.
45. Bae KT, Slone RM, Gierada DS, Yusem RD, Cooper JD. Patients with emphysema: quantitative CT analysis before and after lung volume reduction surgery. Work in progress. *Radiology* 1997; 203:705-714.
46. Muller NL, Staples CA, Miller RR, Abboud RT. "Density mask". An objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *Chest* 1988; 94:782-787.
47. Archer DC, Coblenz CL, deKemp RA, Nahmias C, Norman G. Automated in vivo quantification of emphysema. *Radiology* 1993; 188:835-838.
48. Gevenois PA, De Vuyst P, de Maertelaer V, et al. Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:187-192.

49. Bankier AA, De Maertelaer V, Keyzer C, Gevenois PA. Pulmonary emphysema: subjective visual grading versus objective quantification with macroscopic morphometry and thin-section CT densitometry. *Radiology* 1999; 211:851-858.
50. Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Nightingale PG, Stockley RA. Influence of calibration on densitometric studies of emphysema progression using computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:883-890.
51. Birnbaum BA, Hindman N, Lee J, Babb JS. Multi-detector row CT attenuation measurements: assessment of intra- and interscanner variability with an anthropomorphic body CT phantom. *Radiology* 2007; 242:109-119.
52. Meyers BF, Patterson GA. Chronic obstructive pulmonary disease. 10: Bullectomy, lung volume reduction surgery, and transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58:634-638.
53. Slone RM, Pilgram TK, Gierada DS, et al. Lung volume reduction surgery: comparison of preoperative radiologic features and clinical outcome. *Radiology* 1997; 204:685-693.
54. Weder W, Thurnheer R, Stammberger U, Burge M, Russi EW, Bloch KE. Radiologic emphysema morphology is associated with outcome after surgical lung volume reduction. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:313-319; discussion 319-320.
55. Wisser W, Klepetko W, Kontrus M, et al. Morphologic grading of the emphysematous lung and its relation to improvement after lung volume reduction surgery. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:793-799.
56. Hamacher J, Bloch KE, Stammberger U, et al. Two years' outcome of lung volume reduction surgery in different morphologic emphysema types. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:1792-1798.
57. Thurnheer R, Engel H, Weder W, et al. Role of lung perfusion scintigraphy in relation to chest computed tomography and pulmonary function in the evaluation of candidates for lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:301-310.
58. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001; 345:1075-1083.
59. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348:2059-2073.
60. Wan IY, Toma TP, Geddes DM, et al. Bronchoscopic lung volume reduction for end-stage emphysema: report on the first 98 patients. *Chest* 2006; 129:518-526.
61. Gierada DS, Yusen RD, Pilgram TK, et al. Repeatability of quantitative CT indexes of emphysema in patients evaluated for lung volume reduction surgery. *Radiology* 2001; 220:448-454.
62. Desai SR, Hansell DM, Walker A, MacDonald SL, Chabat F, Wells AU. Quantification of emphysema: a composite physiologic index derived from CT estimation of disease extent. *Eur Radiol* 2007; 17:911-918.
63. Cederlund K, Tylen U, Jorfeldt L, Aspelin P. Classification of emphysema in candidates for lung volume reduction surgery: a new objective and surgically oriented model for describing CT severity and heterogeneity. *Chest* 2002; 122:590-596.

64. Gierada DS, Glazer HS, Slone RM. Pseudomass due to atelectasis in patients with severe bullous emphysema. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168:85-92.
65. Godart F, Rey C, Prat A, et al. Atrial right-to-left shunting causing severe hypoxaemia despite normal right-sided pressures. Report of 11 consecutive cases corrected by percutaneous closure. *Eur Heart J* 2000; 21:483-489.
66. Lechat P, Mas JL, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988; 318:1148-1152.
67. Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet* 1988; 2:11-12.
68. Cabanes L, Mas JL, Cohen A, et al. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke* 1993; 24:1865-1873.
69. de Belder MA, Tourikis L, Leech G, Camm AJ. Risk of patent foramen ovale for thromboembolic events in all age groups. *Am J Cardiol* 1992; 69:1316-1320.
70. Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet* 2000; 356:1648-1651.
71. Torti SR, Billinger M, Schwerzmann M, et al. Risk of decompression illness among 230 divers in relation to the presence and size of patent foramen ovale. *Eur Heart J* 2004; 25:1014-1020.
72. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984; 59:17-20.
73. Fisher DC, Fisher EA, Budd JH, Rosen SE, Goldman ME. The incidence of patent foramen ovale in 1,000 consecutive patients. A contrast transesophageal echocardiography study. *Chest* 1995; 107:1504-1509.
74. Hacievliyagil SS, Gunen H, Kosar FM, Sahin I, Kilic T. Prevalence and clinical significance of a patent foramen ovale in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2006; 100:903-910.
75. Soliman A, Shanoudy H, Liu J, Russell DC, Jarmukli NF. Increased prevalence of patent foramen ovale in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12:99-105.
76. Giardini A, Donti A, Formigari R, et al. Spontaneous large right-to-left shunt and migraine headache with aura are risk factors for recurrent stroke in patients with a patent foramen ovale. *Int J Cardiol* 2007; 120:357-362.
77. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001; 345:1740-1746.
78. Pearson AC, Labovitz AJ, Tatineni S, Gomez CR. Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:66-72.

79. Aeschbacher BC, Portner M, Fluri M, Meier B, Luscher TF. Midazolam premedication improves tolerance of transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 1998; 81:1022-1026.
80. Gindea AJ, Slater J, Kronzon I. Doppler echocardiographic flow velocity measurements in the superior vena cava during the Valsalva maneuver in normal subjects. *Am J Cardiol* 1990; 65:1387-1391.
81. Hamann GF, Schatzer-Klotz D, Frohlig G, et al. Femoral injection of echo contrast medium may increase the sensitivity of testing for a patent foramen ovale. *Neurology* 1998; 50:1423-1428.
82. Saura D, Garcia-Alberola A, Florenciano R, et al. Alternative explanations to the differences of femoral and brachial saline contrast injections for echocardiographic detection of patent foramen ovale. *Med Hypotheses* 2007; 68:1378-1381.
83. Peters B, Ewert P, Schubert S, Abdul-Khaliq H, Lange PE. Rare case of pulmonary arteriovenous fistula simulating residual defect after transcatheter closure of patent foramen ovale for recurrent paradoxical embolism. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 64:348-351.
84. Chessa M, Drago M, Krantunkov P, et al. Differential diagnosis between patent foramen ovale and pulmonary arteriovenous fistula in two patients with previous cryptogenic stroke caused by presumed paradoxical embolism. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15:845-846.
85. Mohrs OK, Petersen SE, Erkapic D, et al. Diagnosis of patent foramen ovale using contrast-enhanced dynamic MRI: a pilot study. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184:234-240.
86. Nusser T, Hoher M, Merkle N, et al. Cardiac magnetic resonance imaging and transesophageal echocardiography in patients with transcatheter closure of patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:322-329.
87. Mohrs OK, Petersen SE, Erkapic D, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI before and after transcatheter occlusion of patent foramen ovale. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188:844-849.
88. Saremi F, Attai SF, Narula J. 64 multidetector CT in patent foramen ovale. *Heart* 2007; 93:505.
89. Funabashi N, Maeda F, Nakamura K, et al. Channel-like appearance of a patent foramen ovale with left to right shunt demonstrated by 64-slice computed tomography. *Int J Cardiol* 2007; 119:119-121.
90. Sackett DL, Haynes RB. The architecture of diagnostic research. *Bmj* 2002; 324:539-541.
91. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: The STARD Initiative. *Radiology* 2003; 226:24-28.
92. Kubler P, Gibbs H, Garrahy P. Platypnoea-orthodeoxia syndrome. *Heart* 2000; 83:221-223.
93. Daniel WG, Erbel R, Kasper W, et al. Safety of transesophageal echocardiography. A multicenter survey of 10,419 examinations. *Circulation* 1991; 83:817-821.
94. Kuzo RS, Pooley RA, Crook JE, Heckman MG, Gerber TC. Measurement of caval blood flow with MRI during respiratory maneuvers: implications for vascular contrast opacification on pulmonary CT angiographic studies. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188:839-842.

95. Tsapaki V, Aldrich JE, Sharma R, et al. Dose reduction in CT while maintaining diagnostic confidence: diagnostic reference levels at routine head, chest, and abdominal CT--IAEA-coordinated research project. *Radiology* 2006; 240:828-834.
96. Cabanes L, Coste J, Derumeaux G, et al. Interobserver and intraobserver variability in detection of patent foramen ovale and atrial septal aneurysm with transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15:441-446.
97. Proceedings of the 3rd World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension. Venice, Italy, June 23-25, 2003. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1S-90S.
98. Naeije R. Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2:20-22.
99. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, Mirhom R, Rasaholinjanahary J, Ehrhart M. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981; 36:752-758.
100. Weitzenblum E, Chaouat A. Severe pulmonary hypertension in COPD: is it a distinct disease? *Chest* 2005; 127:1480-1482.
101. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127:1531-1536.
102. Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, et al. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 108:1839-1844.
103. Naeije R, Barbera JA. Pulmonary hypertension associated with COPD. *Crit Care* 2001; 5:286-289.
104. Timms RM, Khaja FU, Williams GW. Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1985; 102:29-36.
105. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995; 107:1193-1198.
106. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:735-740.
107. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115:343-349.
108. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984; 70:657-662.
109. Chan KL, Currie PJ, Seward JB, Hagler DJ, Mair DD, Tajik AJ. Comparison of three Doppler ultrasound methods in the prediction of pulmonary artery pressure. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9:549-554.

110. Lindqvist P, Henein M, Kazzam E. Right ventricular outflow-tract fractional shortening: an applicable measure of right ventricular systolic function. *Eur J Echocardiogr* 2003; 4:29-35.
111. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, et al. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2007; 30:914-921.
112. Murray TI, Boxt LM, Katz J, Reagan K, Barst RJ. Estimation of pulmonary artery pressure in patients with primary pulmonary hypertension by quantitative analysis of magnetic resonance images. *J Thorac Imaging* 1994; 9:198-204.
113. Tardivon AA, Mousseaux E, Brenot F, et al. Quantification of hemodynamics in primary pulmonary hypertension with magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1075-1080.
114. Mousseaux E, Tasu JP, Jolivet O, Simonneau G, Bittoun J, Gaux JC. Pulmonary arterial resistance: noninvasive measurement with indexes of pulmonary flow estimated at velocity-encoded MR imaging--preliminary experience. *Radiology* 1999; 212:896-902.
115. Muthurangu V, Taylor A, Andriantsimiavona R, et al. Novel method of quantifying pulmonary vascular resistance by use of simultaneous invasive pressure monitoring and phase-contrast magnetic resonance flow. *Circulation* 2004; 110:826-834.
116. Roeleveld RJ, Marcus JT, Faes TJ, et al. Interventricular septal configuration at mr imaging and pulmonary arterial pressure in pulmonary hypertension. *Radiology* 2005; 234:710-717.
117. Roeleveld RJ, Marcus JT, Boonstra A, et al. A comparison of noninvasive MRI-based methods of estimating pulmonary artery pressure in pulmonary hypertension. *J Magn Reson Imaging* 2005; 22:67-72.
118. Kuehne T, Yilmaz S, Steendijk P, et al. Magnetic resonance imaging analysis of right ventricular pressure-volume loops: in vivo validation and clinical application in patients with pulmonary hypertension. *Circulation* 2004; 110:2010-2016.
119. Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT, Holverda S, Roseboom B, Postmus PE. Early changes of cardiac structure and function in COPD patients with mild hypoxemia. *Chest* 2005; 127:1898-1903.
120. Beiderlinden M, Kuehl H, Boes T, Peters J. Prevalence of pulmonary hypertension associated with severe acute respiratory distress syndrome: predictive value of computed tomography. *Intensive Care Med* 2006; 32:852-857.
121. Edwards PD, Bull RK, Coulden R. CT measurement of main pulmonary artery diameter. *Br J Radiol* 1998; 71:1018-1020.
122. Ng CS, Wells AU, Padley SP. A CT sign of chronic pulmonary arterial hypertension: the ratio of main pulmonary artery to aortic diameter. *J Thorac Imaging* 1999; 14:270-278.
123. Tan RT, Kuzo R, Goodman LR, Siegel R, Haasler GB, Presberg KW. Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Medical College of Wisconsin Lung Transplant Group. Chest* 1998; 113:1250-1256.
124. Haimovici JB, Trotman-Dickenson B, Halpern EF, et al. Relationship between pulmonary artery diameter at computed tomography and pulmonary artery pressures at right-sided heart catheterization. *Massachusetts General Hospital Lung Transplantation Program. Acad Radiol* 1997; 4:327-334.

125. Dogan H, Kroft LJ, Huisman MV, van der Geest RJ, de Roos A. Right ventricular function in patients with acute pulmonary embolism: analysis with electrocardiography-synchronized multi-detector row CT. *Radiology* 2007; 242:78-84.
126. Marcus JT, Vonk Noordegraaf A, De Vries PM, et al. MRI evaluation of right ventricular pressure overload in chronic obstructive pulmonary disease. *J Magn Reson Imaging* 1998; 8:999-1005.
127. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983; 148:839-843.
128. Reuben SR. Compliance of the human pulmonary arterial system in disease. *Circ Res* 1971; 29:40-50.
129. Gan CT, Holverda S, Marcus JT, et al. Right ventricular diastolic dysfunction and the acute effects of sildenafil in pulmonary hypertension patients. *Chest* 2007; 132:11-17.
130. Berger RM, Cromme-Dijkhuis AH, Hop WC, Kruit MN, Hess J. Pulmonary arterial wall distensibility assessed by intravascular ultrasound in children with congenital heart disease: an indicator for pulmonary vascular disease? *Chest* 2002; 122:549-557.
131. Bogren HG, Klipstein RH, Mohiaddin RH, et al. Pulmonary artery distensibility and blood flow patterns: a magnetic resonance study of normal subjects and of patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 1989; 118:990-999.
132. Paz R, Mohiaddin RH, Longmore DB. Magnetic resonance assessment of the pulmonary arterial trunk anatomy, flow, pulsatility and distensibility. *Eur Heart J* 1993; 14:1524-1530.
133. Kim TH, Ryu YH, Hur J, et al. Evaluation of right ventricular volume and mass using retrospective ECG-gated cardiac multidetector computed tomography: comparison with first-pass radionuclide angiography. *Eur Radiol* 2005; 15:1987-1993.
134. Moulton MJ, Creswell LL, Ungacta FF, Downing SW, Szabo BA, Pasque MK. Magnetic resonance imaging provides evidence for remodeling of the right ventricle after single-lung transplantation for pulmonary hypertension. *Circulation* 1996; 94:II312-319.
135. Reesink HJ, Marcus JT, Tulevski, II, et al. Reverse right ventricular remodeling after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: utility of magnetic resonance imaging to demonstrate restoration of the right ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133:58-64.
136. Gan CT, Lankhaar JW, Westerhof N, et al. Noninvasively assessed pulmonary artery stiffness predicts mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007; 132:1906-1912.

Résumé

De nouvelles approches quantitatives ou fonctionnelles d'imagerie de la BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive) sont possibles en scanner à 64 coupes par rotation. Elles impliquent l'utilisation de logiciels dédiés, permettant la quantification de l'emphysème ou la détection de shunts via le foramen ovale, plus fréquents dans la BPCO, par analyse des courbes de rehaussement auriculaire gauche.

Une autre approche est d'utiliser la synchronisation cardiaque, pour évaluer les structures d'intérêt à différentes phases du cycle cardiaque, ce qui donne une information fonctionnelle utile pour la détection de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) de la BPCO.

Le but de ce travail, organisé en 3 parties, a été d'évaluer la faisabilité et les performances diagnostiques obtenues avec ces nouvelles applications.

1- Quantification des volumes pulmonaires et du pourcentage d'emphysème

Nous avons évalué un logiciel prototype (Mevis Pulmo) qui permet un calcul des volumes pulmonaires et une quantification de l'emphysème, après segmentation pulmonaire et seuillage des densités. Les résultats peuvent être obtenus de façon globale, individuellement pour chaque poumon et séparément pour chacun des 5 lobes. Les limites anatomiques lobaires sont reconnues de façon automatique (quantification automatique) mais elles peuvent être corrigées si nécessaire (quantification semi-automatique).

Nous avons comparé quantification automatique, semi-automatique et visuelle selon un score classique en 5 grades, chez 47 patients présentant une BPCO sévère. Ces patients étaient évalués avant éventuelle réduction endoscopique, par un scanner sans injection en inspiration et expiration.

Il n'y a pas de différence significative du pourcentage d'emphysème estimé par quantification automatique et semi automatique ($p > 0.05$ dans les 5 lobes). Les coefficients de corrélation intraclasse sont supérieurs à 0.8 (concordance excellente) sauf pour le lobe supérieur droit (0.68, bonne concordance) et le lobe moyen (0.53, concordance moyenne). La concordance avec le score visuel est bonne (κ : 0.76; IC 95% 0.58 à 0.94).

Le logiciel utilisé permet également d'évaluer les volumes pulmonaires en inspiration et expiration et de les comparer aux volumes de référence en pléthysmographie. Le volume tomодensitométrique (TDM) inspiratoire est corrélé à la capacité pulmonaire totale (CPT) en pléthysmographie ($r = 0.8$, $p < 0.0001$) ; la différence moyenne est de -7.7% (valeurs extrêmes: -48.8 à 28.2%). Le volume TDM expiratoire est corrélé au volume résiduel (VR) ($r = 0.79$, $p <$

0.0001) ; la différence moyenne est de 9.7% (valeurs extrêmes: - 17.9 à 43.3%). Le volume TDM expiratoire est également corrélé au Volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS) ($r=-55$, $p<0.0001$). Le pourcentage d'emphysème est corrélé aux volumes TDM inspiratoire et expiratoire ($r= 0.56$ et 0.53 , $p< 0.0001$) et au VEMS ($r= -0.69$, $p<0.0001$).

Le logiciel testé permet donc une quantification lobaire automatique fiable de l'emphysème et une mesure des volumes pulmonaires en TDM pertinente pour évaluer fonctionnellement la sévérité de la BPCO.

2- Détection de la perméabilité du foramen ovale en scanner 64 coupes non synchronisé

Cette étude a été menée prospectivement chez 105 patients évalués en échographie transoesophagienne (ETO) pour rechercher un foramen ovale perméable et qui donnaient leur consentement pour une exploration tomodensitométrique réalisée le même jour. Après injection de contraste au cours d'une manoeuvre de Valsalva, une acquisition couvrant toute la largeur du détecteur (28.8 mm) était centrée sur la fosse ovale, en continu toutes les 0.5 secondes pendant 7 secondes. Les 128 images résultantes ont été analysées visuellement, à la recherche d'une opacification auriculaire gauche précédant le retour veineux pulmonaire. Les courbes de rehaussement auriculaire gauche (Logiciel DynEva) ont été analysées à la recherche d'un pic précoce de rehaussement.

La perméabilité du foramen ovale est détectée avec une sensibilité globale de 55% (IC 95%, 0.38 - 0.70) et une spécificité de 98% (IC 95%, 0.91 - 0.99). Les performances dépendent du grade du shunt en ETO, utilisé comme gold standard. La sensibilité varie entre 28% pour les shunts de grade 1 et 91% pour les shunts de grade 4. L'analyse des courbes de rehaussement n'augmente pas la sensibilité du scanner. La dose moyenne requise est de 2.3 mSv.

Ces résultats permettent d'envisager d'associer la recherche de shunts de haut grade via le foramen ovale à l'analyse tomodensitométrique du parenchyme pulmonaire, dans des contextes d'hypoxémie inexplicée ou paradoxale,

3- Proposition de nouveaux critères prédictifs d'HTAP en scanner multi coupes synchronisé

La synchronisation à l'ECG permet d'étudier des paramètres tels que la distensibilité artérielle pulmonaire, l'épaisseur du myocarde infundibulaire et les variations en systole et diastole des mensurations infundibulaires.

Ces paramètres ont été analysés dans 2 groupes de patients (groupe 1, 21 patients avec HTAP; groupe 2, 24 patients sans HATP) évalués par cathétérisme cardiaque droit dans le cadre de leur prise en charge clinique. Les données brutes des examens tomodensitométriques (TDM)

ont été reconstruites en coupes de 1mm d'épaisseur jointives, tous les 10% du cycle cardiaque.

La distensibilité de l'artère pulmonaire droite est calculée à partir de mesures de la surface de section de l'artère, effectuées tous les 10% de l'intervalle R-R. A partir des 10 valeurs obtenues, la valeur maximale de surface de section (SSmax) et la valeur minimale (SSmin) sont repérées. La distensibilité est calculée par l'équation suivante : $(SS_{max}-SS_{min})/SS_{max}$. La distensibilité est également calculée selon une méthode simplifiée à partir de deux mesures l'une à 20% du R-R, l'autre à 80%. Ces fenêtres temporelles ont été identifiées comme celles où les valeurs extrêmes de surface de section sont observées dans les deux groupes de patients. L'épaisseur myocardique, le diamètre antéro-postérieur et la surface de section infundibulaires sont mesurés en systole et diastole à 30% et 90% du R-R, 1 cm au dessous de la valve pulmonaire. Les mesures de ces paramètres montrent une bonne concordance inter-observateur, à l'exception de l'épaisseur systolique infundibulaire. Les valeurs médianes sont significativement différentes pour les deux groupes de patients, à l'exception des dimensions diastoliques infundibulaires. La distensibilité artérielle pulmonaire est le paramètre pour lequel l'aire sous la courbe ROC est la plus large (0.951 ; IC 95%, 0.894 - 1) et qui apparaît le mieux corrélé à la pression artérielle pulmonaire ($r=0.73$, $p<0.0001$).

La distensibilité calculée selon la méthode simplifiée a les mêmes performances. Ce paramètre, simple à mesurer, pourrait être évalué en routine pour détecter l'HTAP chez les patients présentant une BPCO, afin de restreindre les indications de cathétérisme cardiaque droit, compte tenu du caractère invasif de l'exploration.

Summary

64-slice Multi-Detector CT (MDCT) allows evaluating new morphological and functional parameters in patients with COPD. Dedicated software allowing emphysema quantification or shunt detection through a patent foramen ovale can be used together with ECG gating which enables pulmonary vessels and right ventricular analysis at different times of the cardiac cycle.

The purpose of our work was to evaluate these new functionalities, including the following objectives: 1- to evaluate a prototype software dedicated for lobar emphysema quantification and volume estimation, 2- to evaluate nongated 64-slice MDCT for shunt detection through a patent foramen ovale and 3- to evaluate ECG-gated MDCT parameters such as the right ventricular outflow tract systolic shortening and myocardial thickness, and the pulmonary artery distensibility, as potential markers of pulmonary hypertension.

1- Lobar emphysema quantification and volume estimation

We used a dedicated prototype software (MevisPULMO) allowing lobar quantification of emphysema extent in 47 patients evaluated before bronchoscopic lung-volume reduction. Lobar quantification was obtained following (a) a fully automatic delineation of the lobar limits by the software (b) a semiautomatic delineation with manual correction of the lobar limits when necessary, and was compared to the visual scoring of emphysema severity per lobe, using a 5-point scale grading the proportion of lung parenchyma involved with emphysema: score: 0 (no emphysema), score 1 (< 25%), 2 (25-50%), 3 (50- 75%) and 4 (> 75%). No statistically significant difference existed between automated and semi-automated lobar quantification ($p > 0.05$ in the 5 lobes). Intraclass correlation coefficients showed good to excellent agreement, except for the middle lobe (moderate agreement).

A good agreement was observed between the software and visually assessed lobar predominance of emphysema (κ : 0.76; 95% CI 0.58 to 0.94).

MevisPULMO software was also used to evaluate CT volumes on Inspiratory and expiratory 64-slice MDCT studies. Inspiratory and expiratory CT volumes were compared to the reference volumes on plethysmography, i.e. Total Lung Capacity (TLC) and Residual Volume (RV). Proportion of Low Attenuation Area (LAA) representing emphysema extent was quantified on inspiratory CT. We found a good correlation between Inspiratory CT volume and TLC ($r = 0.8$, $p < 0.0001$), and a mean difference between volume values of -7.7% (range: -48.8 to 28.2%). Expiratory CT volume was correlated with RV ($r = 0.79$, $p < 0.0001$) the mean

difference between values was 9.7% (range: - 17.9 to 43.3%). Expiratory CT volume was also correlated with Forced expiratory volume in 1 second (FEV1) ($r=-.55$, $p<0.0001$).

Emphysema extent was correlated with inspiratory and expiratory CT volumes ($r= 0.56$ and 0.53 , respectively $p< 0.0001$) and with FEV1 ($r= -0.69$, $p<0.0001$).

We concluded that automated and semi-automated lobar quantification of emphysema are equivalent and show good agreement with visual scoring. Volume estimation from 64-slice MDCT data also allows functional evaluation in COPD patients, well correlated with standard pulmonary function tests.

2. Nongated 64-slice MDCT for shunt detection through a patent foramen ovale

We evaluated 105 patients with a recent stroke referred for transesophageal echocardiography (TEE) who accepted to have a MDCT study on the same day. Following injection of diluted iodinated contrast agent, a series of 128 transverse images centered on the fossa ovalis were acquired simultaneously to the release of a Valsalva maneuver.

Foramen ovale patency (FOP) was considered present by two independent readers if left atrial enhancement was detected visually prior to enhancement of the pulmonary veins, or if an early peak of left atrial enhancement was found on time-density curve analysis.

PFO was detected with 98% specificity (95% CI, 0.91 to 0.99). Sensitivity was 55% overall (95% CI, 0.38 to 0.70), ranging from 28% for TEE grade 1 shunts to 91% for grade 4 shunts. Interreader agreement was good (kappa: 0.81). Visual assessment was better than time-density curve analysis, which only detected 15 of the 40 cases of PFO. The mean effective radiation dose required was 2.3 mSv.

We conclude that nongated MDCT can be used to diagnose high-grade shunts through a patent foramen ovale, with 91% sensitivity and 98% specificity. PFO detection could thus be indicated, in addition to routine CT evaluation of the lungs, in situations such as unexplained hypoxemia.

3. ECG-gated 64-slice MDCT for evaluating new parameters to help predict pulmonary hypertension (PHT)

Pulmonary artery distensibility (PAD), right ventricular outflow tract (RVOT) myocardial thickness, diameter and cross-sectional area were measured during the cardiac cycle in two groups of patients, 21 with PHT (Group 1, mean pulmonary artery pressure (PAP): 42 mmHg) and 24 without PHT (Group 2, mean PAP: 16.5 mmHg). These patients had undergone thoracic ECG-gated 64-slice MDCT and right-heart catheterization as part of their diagnostic work-up. PAD was calculated from the highest (CSA max) and lowest (CSA min) pulmonary artery cross sectional areas, which were measured at every 10% of the cardiac cycle, as follows: $PAD = \frac{CSA_{max} - CSA_{min}}{CSA_{max}}$. Simplified PAD was also calculated from only two values at 20 and 80% of the R-R interval where extremes values of CSA were observed in the 2 groups of patients.

RVOT myocardial thickness, diameter and cross-sectional area were measured 1 cm below the pulmonary valve at 30% and 90% of the R-R interval.

All measurements showed good inter-observer agreement ($R > 0.8$), except systolic RVOT wall thickness. Median values of PAD, diastolic RVOT wall thickness and systolic RVOT diameter and cross-sectional area were significantly different in Group 1 and Group 2. The largest area under the ROC curve was obtained with PAD (0.951; 95% confidence interval [CI], 0.89 to 1) also showing the closest correlation with mean PAP ($r = -0.73$, $p < 0.0001$). The simplified calculation of PAD showed similar area under the ROC curve and similar correlation with mean PAP (-0.69 , $p < 0.0001$)

We conclude that among all parameters evaluated, PAD shows the best diagnostic value for non invasive evaluation of PHT by ECG-gated MDCT. This parameter could be useful for risk stratification, especially because simplified measurement of PAD can be done in clinical routine and has a similar diagnostic value as standard PAD measurements.

ANNEXE

Article 1

**Automated lobar quantification of emphysema in
patients with severe COPD**

Marie-Pierre Revel , Jean-Baptiste Faivre, Martine Remy-Jardin et al.

Accepté dans la revue *European Radiology* sous réserve de révisions mineures
le 18 Janvier 2008

Acceptation définitive le 17 Mai 2008

Marie-Pierre Revel
Jean-Baptiste Faivre
Martine Remy-Jardin
Valérie Deken
Charles-Hugo Marquette
Nunzia Tacelli
Anne-Marie Bakai
Jacques Remy

Automated lobar quantification of emphysema in patients with severe COPD

MP. Revel, JB. Faivre
M. Remy-Jardin, N. Tacelli
J. Remy
Department of Thoracic Imaging
Calmette Hospital
Lille 2 University
59037 Lille, North, France

V. Deken
Department of Statistics
Lille 2 University
59037 Lille, North, France

CH. Marquette
Department of Pneumology
Calmette Hospital
Lille 2 University
59037 Lille, North, France

AM. Bakai
Siemens Medical Division
Siemens, Erlangen,
Germany

M. Remy-Jardin
Service d'Imagerie thoracique
Boulevard Jules Leclerc, 59037
Lille, France;
e-mail: mremy-jardin@chru-lille.fr
Tel: +33 3 20 44 43 11
Fax: + 33 3 20 44 43 20

Abstract

Automated lobar quantification of emphysema has not yet been evaluated. Unenhanced 64-slice MDCT was performed in 47 patients evaluated before bronchoscopic lung-volume reduction. CT images reconstructed with a standard (B20) and high-frequency (B50) kernel were analyzed using a dedicated prototype software (MevisPULMO) allowing lobar quantification of emphysema extent. Lobar quantification was obtained following (a) a fully automatic delineation of the lobar limits by the software (b) a semiautomatic delineation with manual correction of the lobar limits when necessary and was compared to the visual scoring of emphysema severity per lobe. No statistically significant difference existed between automated and semi-automated lobar quantification ($p > 0.05$ in the 5 lobes), with differences ranging from 0.4% to 3.9%.

The agreement between the 2 methods (intra class correlation coefficient, ICC) was excellent for left upper lobe (ICC=0.94), left lower lobe (ICC=0.98) and right lower lobe (ICC=0.80). The agreement was good for right upper lobe (ICC=0.68) and moderate for middle lobe (IC=0.53). The Bland and Altman plots confirmed these results. A good agreement was observed between the software and visually assessed lobar predominance of emphysema (kappa: 0.78; 95% CI 0.64 to 0.92). Automated and semi-automated lobar quantification of emphysema are concordant and show good agreement with visual scoring.

Keywords

Multislice CT. Quantification. Emphysema. Software.

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major health problem. It represented the fourth leading cause of death in the world in 2000, and is expected to show further increases in prevalence and mortality in the coming decades [1]. Although COPD management has been improved following the GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) recommendations [2], there is nowadays no real efficient medical treatment to stop the worsening course of the disease. Patients with advanced COPD stages $-FEV1 < 35\%$ predicted and marked restriction in activities of daily living can be candidates for surgery if maximal non-surgical treatment fails to correct their symptoms [3]. Lung-volume reduction surgery (LVRS) is one of the 3 surgical options in patients with major emphysema, the others being bullectomy and lung transplantation. LVRS is mainly indicated in patients with heterogeneous spatial distribution of emphysema [4-8]. Indeed, it has been demonstrated that LVRS had a high mortality risk in patients with

homogeneous repartition of emphysema [9]. Mortality rate is increased in the lack of upper lobe predominance of emphysema [10]. Thus evaluation of the spatial repartition of emphysema is of major importance to adequately select candidates for LVRS.

Bronchoscopic lung-volume reduction (BLVR) has more recently been proposed as an alternative of lung volume reduction surgery, in patients with advanced emphysema [11-12]. This procedure involves the insertion of valves into the airways supplying emphysematous areas of lung with the intention of causing atelectasis and thus reducing lung hyperinflation.

As for LVRS, it is essential to evaluate the relative extent of emphysema among the different lobes, in order to select the optimal site for valve insertion.

Automated quantification of emphysema can be performed on CT by applying a specified density threshold of -950 to

970 HU, according to different authors [13-20]. Lung parenchyma with attenuation values below the specified threshold is considered as emphysematous lung.

Spatial distribution of emphysema is usually evaluated by visual scoring using a five-point scale based on the percentage of lung involved, (0) no emphysema, (1) up to 25%, (2) 25 to 50%, (3) 50 to 75% and (4) 75 to 100% of lung parenchyma, as initially proposed by Bergin et al [21]. A prototype software (MevisPULMO, version v3.0, MeVis, Bremen, Germany,) allowing segmentation of each pulmonary lobe separately has been proposed to quantitatively evaluate the amount of emphysema within each single pulmonary lobe.

The objective of this study was to evaluate whether automated lobar quantification of emphysema was possible using the dedicated prototype software and to estimate its agreement with visual scoring of emphysema.

Material and methods

This study was approved by our Institutional Review Board. Informed consent was obtained from the sub-group of our patients who were included in a multicentric prospective trial evaluating bronchoscopic lung volume reduction (VENT trial). For this study, original approval and informed consent included use of CT data for future research. Patients only screened prior to inclusion but finally not included in the VENT trial also gave permission to evaluate their CT data.

Material

Between October 2004 and February 2007, 47 patients were referred for CT before potential BLVR. These patients (43 men and 4 women) had a mean age of 61.2 (\pm 7.6) years (range 40 to 84). All had advanced COPD with reduced FEV1. Three patients were Gold stage II (50%<FEV1<80%), 16 Gold stage III (30%<FEV1<50%) and the remaining Gold stage IV (FEV1<30%). Mean FEV1 was 29% (range: 11 to 53%) and residual volume was 5.9 l (range: 3.1 to 7.7 l). All patients were former smokers with a mean 40 pack-year (range: 20 to 80). No patients with alpha (1)-antitrypsin deficiency were included.

Methods

CT acquisition

All patients had undergone 64-slices helical CT examination of the chest (Siemens Sensation 64, Siemens company, Erlangen, Germany) during a full-inspiration breath-hold without spirometric gating using the following parameters: (a) collimation 32x0.6 mm with z-flying focal spot allowing to acquire 64 overlapping 0.6-mm slices per rotation, rotation time 0.33s, pitch 1.3; (b) 120 kV, 90 mAs with dose modulation according to the patient's size and anatomical shape; (c) reconstruction of contiguous 1.25 mm-thick axial transverse images with a standard (B20) and high frequency (B50) reconstruction kernel. No intravenous contrast medium administration was used.

Automated emphysema quantification

Image data sets were sent to a research workstation (Syngo MMWP version 2007-A, Siemens Forchheim, Germany) running MevisPULMO software, version v3.0 (MeVis, Bremen, Germany). Automated lobar quantification of emphysema included the following steps

- Segmentation of the overall airspace by applying an automatically calculated upper threshold
- Segmentation of the tracheobronchial tree up to the segmental level
- Delineation of the lung parenchyma

- Lobar segmentation allowing automated delineation of each of the five pulmonary lobes. Axial transverse, sagittal and coronal 5-mm thick MIP images were simultaneously displayed on the workstation screen, successively for both lungs. A coloured mask was superimposed on the CT images, with a different colour for each lobe (Figure 1a). Scrolling through the multiplanar images was possible to evaluate if the automated lobar segmentation was adequate
- Low Attenuation Area (LAA) segmentation using an upper threshold of -960 HU on the B20 set of images and an upper threshold of -950 on the B50 set of images
- Display of quantification results in a table indicating for the whole lung, the right and left lung and each of 5 lobes, the absolute and relative volume as well as the LAA proportion representing the emphysema score (Figure 2)

The highest LAA proportion was considered for determining the lobar predominance of emphysema.

Emphysema was considered moderately heterogeneous if there was less than 20% difference between the 5 lobar LAA proportions and markedly heterogeneous if one lobe showed more than 20% difference with other scores.

Semi-automated emphysema quantification

All steps were similar to that of the automated quantification, except for lobar segmentation where it was possible to manually correct the lobar limits displayed by the software (Figure 1b). By scrolling through the acquired CT volume, lobar areas with inappropriate color mask were depicted and manually corrected by the radiologist. It was possible to change the color mask when necessary by consecutive clicks until the right color mask for that lobe was selected.

Visual emphysema quantification

Visual scoring was made on hard copies. Twenty 3mm-thick sagittal images were selected for each lung, not including the most external and most inner part of the lung near the mediastinum. For each pulmonary lobe, the selected 20 central sagittal images were analyzed. Sagittal reformatted images were used because fissure identification was easier than on axial transverse or coronal reformatted images, thus facilitating lobar delineation.

Emphysema extent was graded using a 5-point scale grading the proportion of lung parenchyma involved with emphysema: score: 0 (no emphysema), score 1 (< 25%), 2 (25-50%), 3 (50- 75%) et 4 (> 75%) [21] (Figure 3). Each of the 20 sagittal images per lobe was graded from 0 to 4. The maximal theoretical score was 80 if each of the 20 sagittal images had a score of 4. Then, a Visual emphysema score was calculated for each lobe, corresponding to the sum of all image score divided by the maximal theoretical score, i.e 80.

Lobar predominance of emphysema was defined according to the highest calculated ratio.

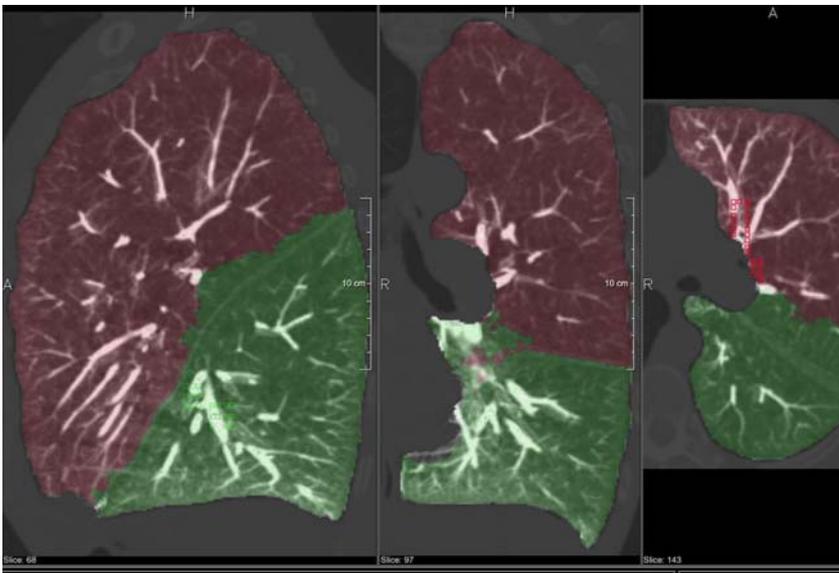


Fig. 1a Automated lobar delineation of the left lung in a 53-year-old man with severe COPD (GOLD class IV) Sagittal, coronal and axial 5-mm thick MIP images of the left lung are simultaneously displayed on the screen. Colour code is purple for upper lobes, and green for lower lobes. Automated lobar delineation of the left lower lobe is here imperfect, with an overestimation of the left lower lobe limit as shown on both sagittal and axial images

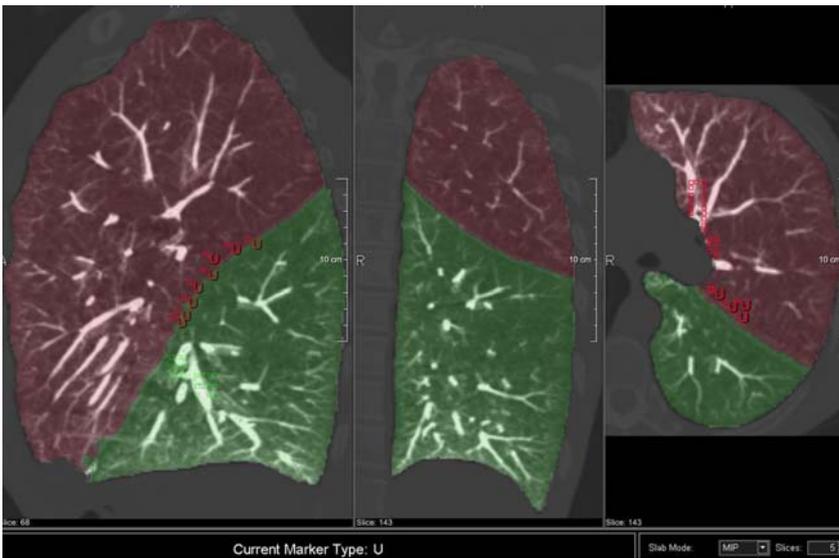


Fig. 1b Semi-automated lobar delineation of the left lung, same patient as on Fig. 1a Several clicks made by the radiologist after selection of upper lobe marker -u letter- allow the correction of left lower lobe limits.

Statistical methods

The mean differences between automated and semi-automated scores were evaluated by the Student paired t-test. Their agreement was evaluated by calculating the intraclass correlation coefficients and by the method proposed by Bland and Altman [22] where differences are plotted against the average values. Agreement between automated and visual assessment of lobar predominance was assessed by using the Kappa statistics.

All statistical tests were done with SAS Stat software (version 9.1. SAS Institute Inc, Cary, NC, USA). A p value less than 0.05 was considered for statistical significance.

Results

Automated segmentation was achieved in all but one patient, for whom chest wall segmentation failed due to the presence of a tracheostomy tube. The full segmentation process was successful in the remaining 48 patients.

Automated emphysema quantification

Whole lung quantification
Standard (B20,-960 HU) mean automated score of emphysema was $34.4\% \pm 10.8$ (range: 9.9 to 54.8%)

High-frequency (B50, -950 HU) mean automated score of emphysema was 42% (range: 20.5 to 60.7%)

Lobar quantification

- Assessment of lobar predominance

Right upper lobe predominance was found in 22 patients (22/46; 48%), left upper lobe predominance in 10 (10/46; 22%), right lower lobe predominance in 6 (6/46; 13%), left lower lobe predominance in 4 (4/46; 9%) and right middle lobe predominance in 4 (4/46; 9%) similarly for the two reconstruction algorithms used i.e. B20 or B50.

- Assessment of heterogeneity

Eight of the 46 patients had moderately heterogeneous emphysema, with less than 20% difference between the 5 lobar scores of emphysema (mean 15%, range 10 to 19%). The 38 other patients had markedly heterogeneous emphysema, with more than 20% difference between lobar scores of emphysema (mean 38%, range 20 to 72%).

Semi-Automated emphysema quantification

Semi-automated quantification only modified lobar quantification, not whole lung quantification which is unaffected by repositioning of the lobar limits.

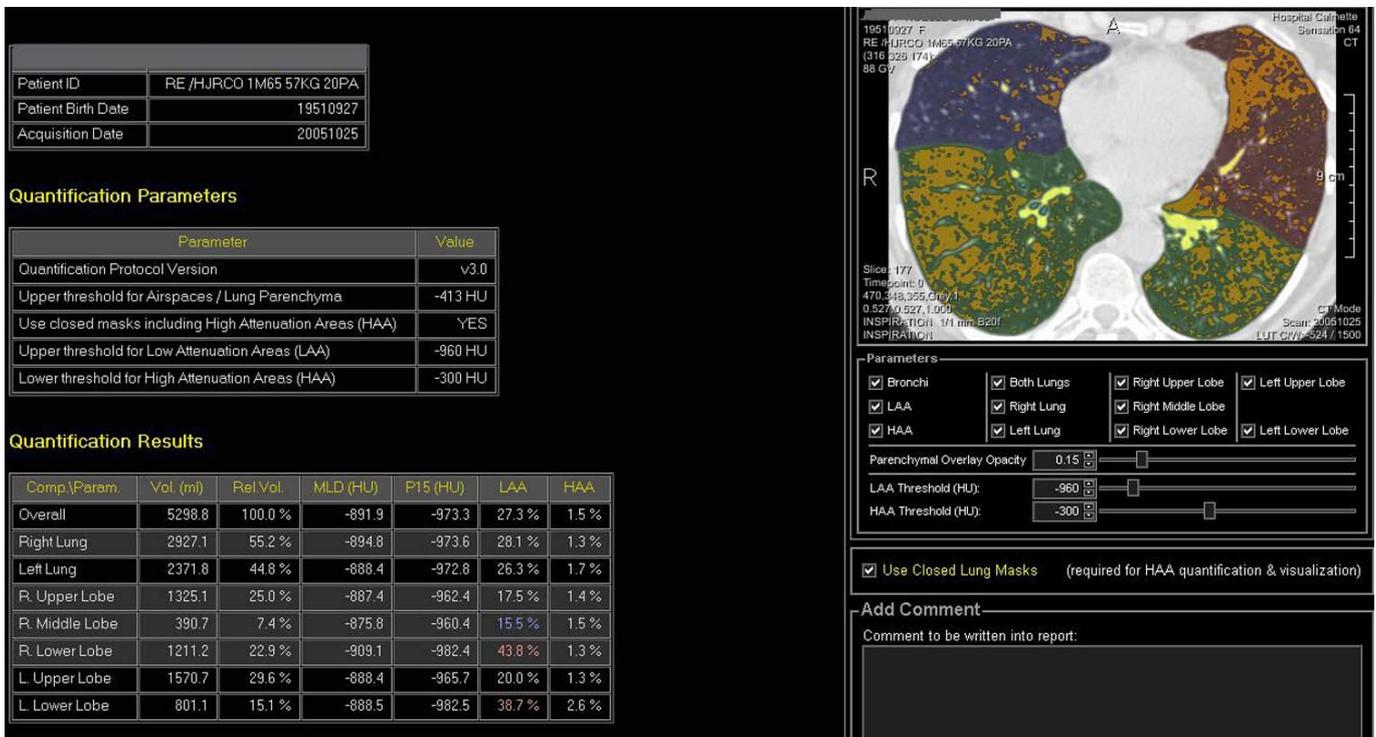


Fig.2 Quantification results in a 54-year-old female patient with severe emphysema (GOLD class III) The axial transverse CT image at the level of the left inferior pulmonary vein shows right middle lobe with blue colour mask, right and left lower lobes with green colour mask and left upper lobe with purple colour mask, superimposed on the axial transverse CT image. Low attenuation areas are shown in yellow. Quantification results are summarized in the table. Whole lung LAA proportion is 27.3%. Right upper lobe LAA proportion is 17.5%, whereas right lower lobe proportion is 43.8%. This indicates right lower lobe predominance of heterogeneous emphysema with more than 20% difference in LAA lobar proportions.

The same repartition of lobar predominance was observed following repositioning of the lobar limits, involving right upper lobe, left upper lobe, right lower lobe, left lower lobe in 48%, 22%, 13%, 9% and 9% of the patients, respectively. Mean differences between automated and semi-automated lobar score of emphysema ranged from 0.4 to 3.9% (Table 1) (Figure 4 a and b). These differences were not statistically significant ($p > 0.05$ in the 5 lobes, Student paired-t test). The agreement between the 2 methods (intra class correlation coefficient, ICC) was excellent for left upper lobe (ICC=0.94), left lower lobe (ICC=0.98) and right lower lobe (ICC=0.80). The agreement was good for right upper lobe (ICC=0.68) and moderate for middle lobe (IC=0.53). The Bland and Altman plots confirmed these results for each lobar score, the examination of the plots did not reveal any relationship between the differences and average values ($p > 0.05$, Pearson correlation coefficient).

Visual emphysema quantification

Whole lung visual quantification

Mean Visual score of emphysema was 51.0% (range: 10.0 to 85.0%). Mean difference between Visual score and Standard automated score was 16.7% (range 10.5 to 22.8) ($p < 0.0001$), and 6.7% (range 5.3 to 18.5) ($p = 0.04$) between Visual score and High-frequency automated score.

Table 1. Comparison between automated and semiautomated scores

Lobe	Mean Difference	P value
Right Upper Lobe	3.9%	$p = 0.06$
Left Upper Lobe	1.3%	$p = 0.12$
Right Lower Lobe	2.0%	$p = 0.23$
Left Lower Lobe	0.4%	$p = 0.41$
Right Middle Lobe	2.6%	$p = 0.20$

Correlation coefficients of Visual score with Standard and High-frequency automated score were 0.77 ($p = 0.0001$) and 0.74 ($p = 0.0002$), respectively.

Lobar visual quantification

Right upper lobe predominance was found in 21 patients (21/46; 44%), left upper lobe predominance in 13 (13/46; 28%), right lower lobe predominance in 9 (9/46; 20%), left lower lobe predominance in 1 (1/46; 2%) and right middle lobe predominance in 2 (2/46; 4%).

A good agreement was observed between the software and visually assessed lobar predominance of emphysema (kappa: 0.78, 95% CI 0.64 to 0.92).

Discussion

In the present study we found that automated detection of the lobar extent of emphysema was achievable in 46 of the 47 patients evaluated and correlated well with visual scoring.

Lobar segmentation failed in only one case, concerning a patient with a tracheotomy tube. Because of the tube, the external contours of the lungs could not be delineated by the software

Previous studies have demonstrated the good correlation between automated quantification and visual scoring of emphysema [23].

Automated quantification has several advantages compared to visual scoring of emphysema.

First, it is less time-consuming for the routine practice, in the daily evaluation of patients with COPD. A second advantage is the high repeatability of automated quantification.

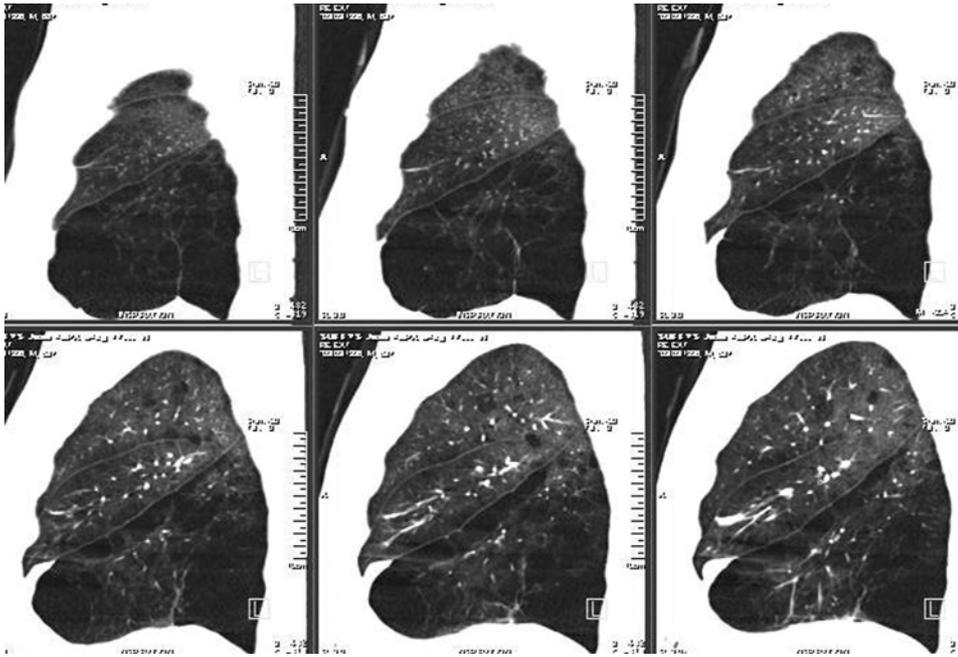


Fig. 3 Sagittal reformatted CT images for visual emphysema scoring, in a 68-year old-man with severe emphysema (GOLD class III)
All 6 images shown here demonstrate an emphysema score of 4 in the lower lobe, as emphysema involves more than 75% of the lower lobe parenchyma. The score sum for all 20 images was 66 in this patient, thus the visual lower lobe emphysema score was 66 divided by 80 - the maximal theoretical score- i.e. 82.5%

It has been shown that spirometric gating is not necessary for obtaining repeatable automated quantification of emphysema [24]. Interobserver agreement for visual scoring of emphysema is variably estimated. Desai et al [25] reported high correlation between readers, whereas interreader agreement was considered only moderate in the paper by Bankier et al [18], with kappa indexes ranging from 0.43 to 0.58. The third advantage is that automated scores of emphysema better correlate with anatomical scores than do visual scores, correlation coefficients being 0.55-0.62 compared to 0.43-0.50 [18].

Most of previous publications about automated emphysema quantification reported the use of high-frequency reconstruction kernel and of a threshold value of -950 HU for emphysema quantification [13-18]. More recently, Madani recommended the use of a standard reconstruction kernel and of -960 to -970 HU threshold values, which better correlated with microscopic extent of emphysema [19].

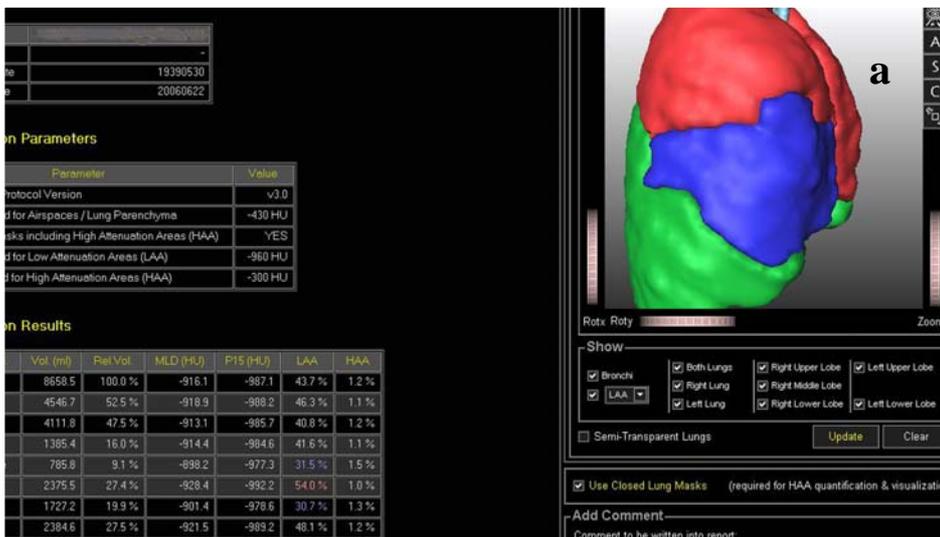


Figure 4 a- Results of automated quantification in a 66-year-old man with severe COPD (Gold class IV)
Three-dimensional (3D) view of the lungs shows imperfect delineation of the right middle lobe limits. Right middle lobe LAA proportion is 31.5%.

Figure 4 b- Results of semi-automated quantification in the same patient as in Figure 4a.
Following manual correction, lobar limits seem exact on the 3D view.
Variation of the LAA proportion is only 2.2%, as the new LAA proportion is 29.3%.



We found both Standard and High-frequency automated scores correlated well with Visual score, with comparable correlation coefficients. However, mean difference with visual score was less for High-frequency than for Standard automated score. To date, automated quantification only allowed a global estimation of the emphysema extent and not of its heterogeneous or homogeneous repartition. Assessment of emphysema heterogeneity based on visual assessment is time-consuming and has questionable repeatability. Having an objective approach of emphysema heterogeneity is a necessity as discussed by Cederlund et al, who chose a value of 25 for difference in emphysema index to discriminate between homogeneous and heterogeneous emphysema [25].

With automated lobar quantification, emphysema heterogeneity can be evaluated quantitatively by comparing LLA proportions of each lobe. Part of our patients had markedly heterogeneous emphysema with more than 20% difference within the 5 lobar scores of emphysema. This quantitative approach of heterogeneity may help the selection of good candidates to lung-volume reduction treatment.

Our study has several limitations. Semi-automated lobar quantification was only done by one radiologist, thus inter-reader agreement was not evaluated. However, the radiologist's role only consisted in repositioning the lobar limits, which is likely to be done similarly by different radiologists. Similarly, visual scoring was only performed by one radiologist. Indeed, we only intended to evaluate agreement between automated and visually assessed lobar predominance of emphysema; evaluating inter-reader agreement for visual scoring was not in the scope of our study.

We did not evaluate the time required to obtain lobar quantification results including the time of images transfer to the workstation and of import in the software platform, and the time required by the lobar quantification itself. This was achieved within 15 minutes, but we did not precisely quantify the time required by each step. Lastly, our study mainly involved patients with non bullous emphysema. Large bullae may cause sub segmental atelectasis in adjacent lobes rendering the identification of lobar limits difficult [26]. In such conditions the software may fail to identify the correct lobar limits. Because our study population did not include patients with large bullae, we could not evaluate whether bullae represent a limit for using automated lobar emphysema quantification.

In summary, our study demonstrated the feasibility of automated lobar quantification of non-bullous emphysema. Lobar emphysema scores obtained with automated and semi-automated quantification were not statistically different, and were concordant with visual scoring for the assessment of emphysema predominance. Such software may help decision making in the management of patients who are candidates to bronchoscopic or surgical lung-volume reduction.

References

- 1- World Health Report. World Health Organization, Geneva. 2000. Available from URL: <http://www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm>.
- 2- Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee (2001) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1256-1276
- 3- Meyers BF, Patterson GA (2003) Chronic obstructive pulmonary disease. 10: Bullectomy, lung volume reduction surgery, and transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 58:634-638
- 4- Slone RM, Pilgram TK, Gierada DS, Sagel SS, Glazer HS, Yusen RD, et al (1997) Lung volume reduction surgery: comparison of preoperative radiologic features and clinical outcome. *Radiology* 204:685-693
- 5- Weder W, Thurnheer R, Stammberger U, Burge M, Russi EW, Bloch KE (1997) Radiologic emphysema morphology is associated with outcome after surgical lung volume reduction. *Ann Thorac Surg* 64:313-320
- 6- Wissner W, Klepetko W, Kontrus M, Bankier A, Senbaklavaci O, Kaider A, et al (1998) Morphologic grading of the emphysematous lung and its relation to improvement after lung volume reduction surgery. *Ann Thorac Surg* 65:793-799
- 7- Hamacher J, Bloch KE, Stammberger U, Schmid RA, Laube I, Russi EW, et al (1999) Two years' outcome of lung volume reduction surgery in different morphologic emphysema types. *Ann Thorac Surg* 68:1792-1798
- 8- Thurnheer R, Engel H, Weder W, Stammberger UZ, Laube I, Russi EW, et al (1999) Role of lung perfusion scintigraphy in relation to chest computed tomography and pulmonary function in the evaluation of candidates for lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 159:301-310
- 9- National Emphysema Treatment Trial Research Group Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med*. 2001 Oct 11;345(15):1075-83
- 10- Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, Weinmann G, Wood DE; National Emphysema Treatment Trial Research Group A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*. 2003 May 22;348(21):2059-73
- 11- Leroy S, Marquette CH (2004) VENT: International study of bronchoscopic lung volume reduction as a palliative treatment for emphysema. *Rev Mal Respir* 21:1144-1152
- 12- Strange C, Herth FJ, Kovitz KL, McLennan G, Ernst A, Goldin J, Noppen M, Criner GJ, Sciruba FC; VENT Study Group (2007) Design of the Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): a non-surgical method of lung volume reduction. *BMC Pulm Med* 7:10
- 13- Muller NL, Staples CA, Miller RR, Abboud RT (1988) "Density mask". An objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *Chest* 94:782-787
- 14- Kinsella M, Müller NL, Abboud RT, Morrison NJ, DyBuncio A (1990) Quantitation of emphysema by computed tomography using a "density mask" program and correlation with pulmonary function tests. *Chest* 97:315-321
- 15- Archer DC, Coblentz CL, deKemp RA, Nahmias C, Norman G (1993) Automated in vivo quantification of emphysema. *Radiology* 188:835-838
- 16- Gevenois PA, De Vuyst P, de Maertelaer V, Zanen J, Jacobovitz D, Cosio MG, et al (1996). Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 154:187-192
- 17- Bae KT, Slone RM, Gierada DS, Yusen RD, Cooper JD (1997) Patients with emphysema: quantitative CT analysis before and after lung volume reduction surgery. Work in progress. *Radiology* 203:705-714
- 18- Bankier AA, De Maertelaer V, Keyzer C, Gevenois PA (1999) Pulmonary emphysema: subjective visual grading vs objective quantification with macroscopic morphometry and thin-section CT densitometry. *Radiology* 211:851-858
- 19- Madani A, De Maertelaer V, Zanen J, Gevenois PA (2007) Pulmonary emphysema: radiation dose and section thickness at multidetector CT quantification--comparison with macroscopic and microscopic morphometry. *Radiology* 243:250-257
- 20- Gietema HA, Schilham AM, van Ginneken B, van Klaveren RJ, Lammers JW, Prokop M (2007) Monitoring of smoking-induced emphysema with CT in a lung cancer screening setting: detection of real increase in extent of emphysema. *Radiology* 244:890-897
- 21- Bergin C, Muller N, Nichols DM, Lillington G, Hogg JC, Mullen B, et al (1986) The diagnosis of emphysema. A computed tomographic-pathologic correlation. *Am Rev Respir Dis* 133:541-546
- 22- Bland JM., Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods

of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1(8476):307-310.

23- Park KJ, Bergin CJ, Clausen JL (1999) Quantitation of emphysema with three-dimensional CT densitometry: comparison with two-dimensional analysis, visual emphysema scores, and pulmonary function test results. *Radiology* 211:541-547

24- Gierada DS, Yusef RD, Pilgram TK, Crouch L, Slone RM, Bae KT, et al (2001) Repeatability of quantitative CT indexes of emphysema in patients evaluated for lung volume reduction surgery. *Radiology* 220:448-454

25- Desai SR, Hansell DM, Walker A, MacDonald SL, Chabat F, Wells AU (2007) Quantification of emphysema: a composite physiologic index derived from CT estimation of disease extent. *Eur Radiol* 17:911-918

26- Cederlund K, Tylén U, Jorfeldt L, Aspelin P (2002) Classification of emphysema in candidates for lung volume reduction surgery: a new objective and surgically oriented model for describing CT severity and heterogeneity. *Chest* 122:590-596

27- Gierada DS, Glazer HS, Slone RM (1997) Pseudomass due to atelectasis in patients with severe bullous emphysema. *AJR Am J Roentgenol* 168:85-92

Article 2

Detection of patent foramen ovale by nongated 64 slice multi-detector row CT

Marie-Pierre Revel , Jean-Baptiste Faivre, Thierry Le Tourneau et al.

Accepté dans la revue *Radiology* sous réserve de révisions le 31 Janvier 2008

Accepté définitivement le 09 Mai 2008- *In Press*

Detection of patent foramen ovale by nongated 64-slice multi-detector row CT

Marie-Pierre Revel, MD
Jean-Baptiste Faivre, MD
Thierry Letourneau, MD, PhD
Hilde Henon, MD, PhD
Didier Leys, MD
Valérie Delannoy-Deken, MS
Martine Remy-Jardin, MD, PhD
Jacques Remy, MD

From the Department of Radiology, Calmette Hospital, University of Lille-2, Lille, France (MPR, JBF, MRJ, JR), the Department of Cardiovascular imaging, Cardiology Hospital, University of Lille-2, Lille, France (TL), the Department of Neurology, Roger Salengro Hospital, University of Lille-2, Lille, France (HH, DL) and the Department of Medical Statistics, University of Lille-2, Lille, France (VDD)
Address correspondence to M.R.J (e-mail: mremy-jardin@chru-lille.fr)

Purpose: To evaluate nongated multi-detector row computed tomography (MDCT) for the detection of patent foramen ovale (PFO) and atrial septum aneurysm (ASA) by comparison with trans-esophageal echocardiography (TEE).

Materials and Methods: The study was approved by our institutional review board and informed consent was obtained. One hundred and five patients (57 men and 48 women, mean age 53 years) with a recent stroke underwent TEE and MDCT on the same day. Following injection of diluted iodinated contrast agent, a series of 2.4-mm-thick transverse images centered on the fossa ovalis were acquired simultaneously to the release of a Valsalva maneuver. PFO was considered present by 2 independent radiologists if left atrial enhancement was detected visually prior to enhancement of the pulmonary veins, or if an early peak of left atrial enhancement was found on time-density curve analysis.

Results: PFO was detected with 98% specificity (95% CI, 0.91 to 0.99). Sensitivity was 55% overall (95% CI, 0.38 to 0.70), ranging from 28% for TEE grade 1 shunts to 91% for grade 4 shunts. Interreader agreement was good (kappa: 0.81). Visual assessment was better than time-density curve analysis, which only detected 15 of the 40 cases of PFO. MDCT only detected 22% of cases of ASA. The mean effective radiation dose was 2.3 mSv.

Conclusion: Nongated MDCT can be used to diagnose high-grade shunts through a PFO, with 91% sensitivity and 98% specificity. PFO detection could thus be indicated, in addition to routine CT evaluation of the lungs, in situations such as unexplained hypoxemia.

Foramen ovale patency is due to the incomplete closure of the interatrial septum at birth. Based on autopsy studies, its frequency is around 27% in the general population and decreases with age, from 34% under 30 years to 20% at 90 years (1). Patients with chronic obstructive pulmonary disease have an increased frequency of patent foramen ovale because they have increased right atrial pressure compared to controls (2). PFO is a factor of impairment in these patients because it contributes to chronic hypoxemia (3). PFO is asymptomatic in the vast majority of cases but has been reported to be a risk factor for stroke in patients under 55 (4-9). Stroke recurrence is more frequent in patients with a history of ischemic stroke of unknown origin who have both PFO and atrial septal aneurysm (ASA) (10). PFO is also reported to be a cause of migraine (11) and of decompression sickness in divers (12). Right-to-left shunts may also cause transient or permanent systemic desaturation (13). In platypnea-orthodeoxia syndrome, systemic desaturation is induced by the upright position, which favors shunting through a patent foramen ovale (14).

The gold standard technique for diagnosing PFO is transesophageal echocardiography (TEE) (15), which is superior to transthoracic echocardiography, although it is less well tolerated.

The rate of unsuccessful TEE was 1.9% in a large multicenter study of 10 419 examinations (16). Moreover, TEE has certain contra-indications, including a history of dysphagia, active esophageal disorders, esophageal varices, and recent esophageal surgery (17).

Because TEE is not possible in all patients, there is a need for alternative, less invasive diagnostic methods.

Magnetic resonance imaging (MRI) has been compared with TEE, but its reported sensitivity ranges from 19 to 100% (18-19). Multislice CT (MDCT) has not been yet evaluated in this setting.

The purpose of our study was to evaluate nongated MDCT for the detection of PFO and ASA by comparison with TEE.

Materials and Methods

Study design and population

The study was approved by our institutional review board and informed consent was obtained from all the patients.

We prospectively evaluated MDCT for PFO diagnosis, in comparison with TEE. We included all consecutive adult patients with a recent episode of stroke who were referred for a TEE examination and consented to have contrast-enhanced MDCT in addition to TEE. The two examinations were performed on the same day, in random order.

Patients with contra-indications to iodinated contrast medium administration, such as allergy to iodine-based contrast agents or renal impairment (creatinine clearance <60 mL/min) were not eligible.

Between February 2006 and February 2007, 176 patients with a recent episode of stroke were referred for TEE. Twelve of them were not included because of contra-indications to iodine-based contrast agents: 5 had renal impairment, 6 were allergic and one had hyperthyroidism. Venous catheterization for contrast medium injection was not possible in a further six patients.

Another 40 patients refused to participate and seven patients were unable to give their informed consent because of aphasia or altered consciousness. The remaining 111 patients were enrolled in the study. Of these, 6 patients were later excluded because they did not tolerate TEE, which could not thus be completed. The 71 patients (36 women, 35 men) who were either not included or excluded had a median age of 63 years (range 19 to 86).

The remaining 105 patients had both MDCT and TEE on the same day and formed the study population (**Figure 1**). There were 57 men and 48 women, aged from 23 to 84 years (median age 52 years, range 23 to 83). The sex distribution was similar to that of the patients who were non included or who were excluded ($p=0.53$, chi square test), whereas the age distribution was statistically significantly different ($p<0.0001$) (Mann and Whitney U test), because older patients were more likely to be non eligible or secondary excluded for intolerance to TEE.

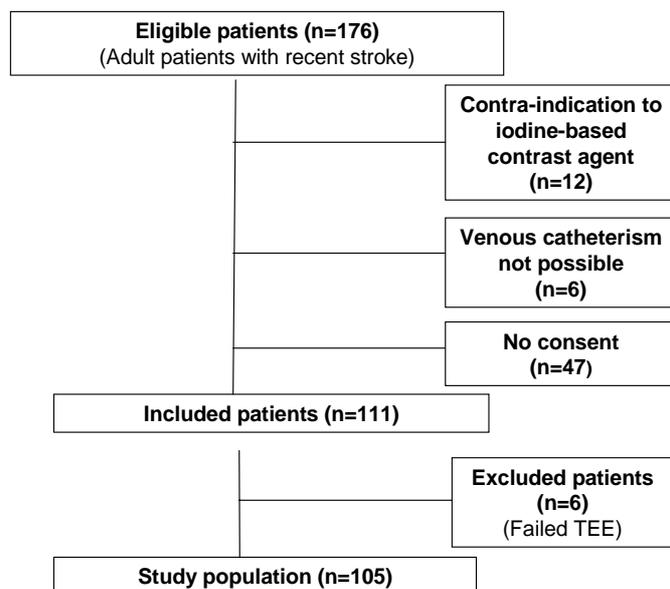
Transesophageal echocardiography

TEE was performed with the patient seated, after local pharyngeal anesthesia.

A commercial ultrasound system (Sonos 5500, Philips, Eindhoven, Netherlands) was used for transesophageal (7-10 MHz transducer) echocardiographic examinations. One to three contrast injections using 10 mL of manually agitated saline solutions were performed via an antecubital vein during a Valsalva maneuver to detect PFO. Diagnosis was based on the detection of microbubbles in the left atrium during the

Figure 1

Flow chart of the study population



first three cardiac cycles following injection (20). Shunts were graded from 1 to 4. Grade 1 corresponded to the detection of 1 to 3 microbubbles, grade 2 from 3 to 10 microbubbles, grade 3 from 10 to 20 microbubbles, and grade 4 more than 20 microbubbles.

ASA was defined as a left or right atrial septal protrusion of at least 10 mm, or relative septal oscillation of at least 10 mm (21).

Patients were asked to evaluate their tolerance of TEE both qualitatively, and quantitatively on a 10-point scale, from 0 for very poor to 9 for excellent.

MDCT protocol

All examinations were performed on a 64-slice MDCT unit (Siemens Sensation 64, Siemens Medical Systems, Forchheim, Germany) without ECG gating.

CT acquisitions were performed during the release of a Valsalva maneuver.

Every 0.5 s, corresponding to the gantry rotation time, 24 x 1.2-mm slices were acquired, allowing the reconstruction of 12 contiguous transverse sections 2.4 mm thick, covering a distance of 28.8 mm along the z-axis, involving the whole detectors width. There was no table movement during the acquisitions, thus ECG gating was not allowed on the CT device used.

Images were first obtained without contrast in order to optimize the positioning of the transverse sections on the fossa ovalis. Then, two to a maximum of four post-contrast CT acquisitions were made consecutively. Patients were asked to perform a Valsalva maneuver at the start of contrast injection and to maintain it for 9 seconds. Each post contrast CT acquisition started simultaneously to the release of Valsalva, 9 s after the injection of 10 ml of iodinated medium (Iohexol 350, Amersham Health, Little Chalfont, United Kingdom) together with 30 ml of saline solution, resulting in a 8% concentration of the contrast agent, to avoid streak artefacts within the right atrium, at a rate of 4 mL/s. Each post-contrast CT acquisition lasted 7 s, during which images were acquired continuously every 0.5 seconds, thus providing a total of 168 images (14 sets of 12 images). The following exposure parameters were used: 80 to 100 kV, 100 mAs with the use of dose modulation (Care dose, Siemens).

The cumulative dose-length-product (DLP) for all series performed for PFO detection was systematically recorded at the end of each CT examination. Patients were asked to evaluate their tolerance of MDCT in the same way as for TEE.

PFO diagnostic criteria on MDCT

MDCT studies were considered suitable for PFO diagnosis if:

- 1- Right atrial enhancement reached at least 200 Hounsfield Units (HU)
- 2- No significant motion or streak artefacts were observed within the left atrium.

Two different criteria were used to diagnose PFO on MDCT: one was subjective (visual assessment), and the other was objective (time-density curve analysis).

- Subjective criterion

PFO was considered present if the left atrium enhanced before the pulmonary veins on visual assessment. The enhancement had to be distant from the atrial septum in order to distinguish PFO from atrial septal aneurysm.

- Objective criterion

PFO was considered present if an early first peak of enhancement corresponding to at least half the maximal enhancement was detected within the left atrium by using dedicated software (Dyn Eva software, Siemens, Forchheim, Germany). The early peak was considered to represent the arrival of the contrast agent through the shunt, preceding left atrium enhancement due to pulmonary venous return.

Figure 2



Figure 2: Patent foramen ovale. Early left atrium (LA) enhancement seen on visual inspection. Contrast enhancement is also observed in the pulmonary trunk (PT) but not in the pulmonary veins (PV). The enhancement (**) is seen close distance from the atrial septum plane (*), in the left anterior portion of the left atrium. Grade 4 PFO was diagnosed on TEE.

Figure 3

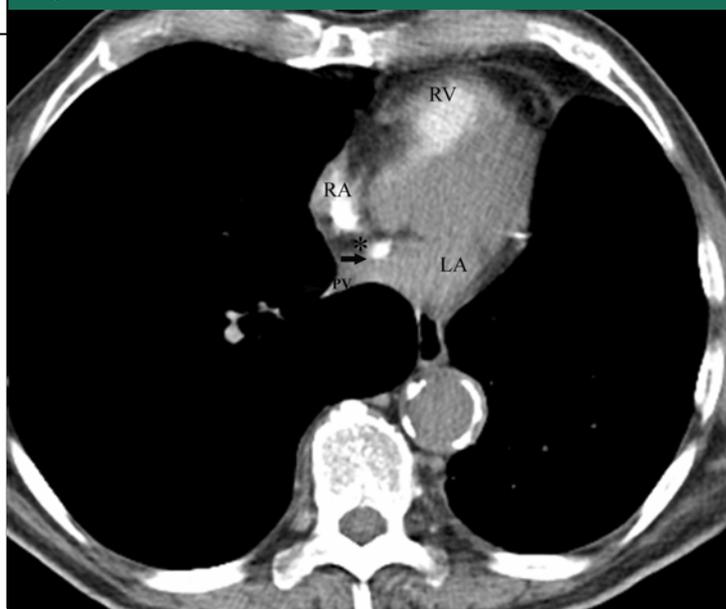


Figure 3: Atrial septal aneurysm. Focal enhancement (black arrow) of the left atrium (LA), similar to that of the right atrium (RA). Contrast enhancement is also observed in the right ventricle but not in the right inferior pulmonary vein (PV). Because the enhancement in the left atrium remains close to the atrial septum plane (*), it is considered to represent an atrial septal aneurysm. No enhancement is seen at a distance from the atrial septum plane in the left atrium.

Table 1

MDCT results	Mild shunts		Moderate-to-severe shunts	
Sensitivity [95% CI]	33% (7/21) [14 to 57%]		79% (15/19) [55 to 95%]	
Specificity [95% CI]	99% (64/65) [92 to 100%]		99% (64/65) [92 to 100%]	
PPV [95% CI]	88% (7/8) [46 to 100%]		94% (15/16) [68 to 100%]	
NPV [95% CI]	82% (64/78) [72 to 90%]		94% (64/68) [85 to 98%]	
LR+ [95% CI]	21.7	[2.8 to 166.1]	51.3	[7.2 to 363.8]
LR- [95% CI]	0.68	[0.50 to 0.92]	0.44	[0.09 to 0.51]

MDCT diagnostic criteria for ASA

Focal left atrial enhancement similar to that of the right atrium and remaining close to the atrial septum plane was considered diagnostic for atrial septal aneurysm if the focal enhancing area had an axial transverse dimension of at least 10 mm.

Reading

MDCT examinations were interpreted in a random order by two independent readers, with 4 and 10 years of experience in cardiothoracic imaging, both of whom were unaware of the TEE findings. The 14-image data sets, acquired every 0.5 s for 7 s, were analyzed on a workstation (Syngo MMWP version 2007-A, Siemens Forchheim, Germany) running Dyn Eva software. Each reader selected the image level he considered provided the best view of both the fossa ovalis and at least one pulmonary vein (generally the right inferior pulmonary vein) for time-density curve analysis. On the first image obtained at that level, each reader placed a circular 1-cm² region of interest (ROI) in the left anterior midportion of the left atrium. The ROI position was free except that it had to be distant from the atrial septum in order to avoid erroneous density estimation in case of ASA with left protrusion. The ROI position was adjusted at the same place on each of the other 13 consecutive images, yielding assessable left atrium time-density curves.

Discrepancies were secondarily resolved by consensus. The consensus result was then compared to the TEE findings to establish the sensitivity and specificity of MDCT.

Statistical analysis

The sample size (107 patients) was calculated to yield 15% precision for sensitivity and specificity estimates, postulating a 52% sensitivity for MDCT detection of PFO, by reference to the MRI study by Nusser et al (19), and a 40%

prevalence of PFO on TEE in our study population, a rate similar to that reported in patients with unexplained stroke (4).

Comparative analyses were done using the chi-square or the fisher exact tests for categorical data and the Mann Whitney U test for numerical variables.

Inter-reader agreement for the diagnosis of PFO and ASA was assessed by using kappa statistics with 95% confidence interval (95% CI).

The consensus result of MDCT was considered and compared to TEE which served as the gold standard to calculate MDCT sensitivity (se), specificity (sp), predictive values and likelihood ratios (LR+ and LR-), and their corresponding 95% CI.

A p value below 0.05 was considered to denote statistical significance. All statistical tests were performed using SAS Stat software (version 9.1. SAS Institute Inc, Cary, NC, USA).

Results**Transesophageal echocardiography**

TEE was performed before MDCT in 50 of the 105 patients. TEE was not well tolerated by 63% of the patients. The median tolerance score was 4 (range : 0 to 9).

TEE demonstrated foramen ovale patency in 40 patients (median age: 49 years, range: 27.5 to 77), of whom 25 also had atrial septal aneurysm. Another 11 patients had atrial septal aneurysm without patent foramen ovale. The remaining patients had neither PFO nor atrial septal aneurysm. Median age in the group of patient without PFO was 55 years (range 23 to 83), not statistically different from the PFO group (p=0.15).

The overall prevalence of PFO in the study population was 38%. The grade was 1 in seven cases, 2 in 14 cases, 3 in eight cases and 4 in 11 cases.

Of the 25 patients with both PFO and atrial septal aneurysm, 3 had grade 1 PFO, 7 had grade 2, 4 had grade 3 and 11 had grade 4. The proportion of ASA combined with PFO was 69% (25/36).

MDCT

CT was performed before TEE in 55 of the 105 patients. All patients tolerated MDCT well. The median tolerance score was 9 (range : 6 to 9).

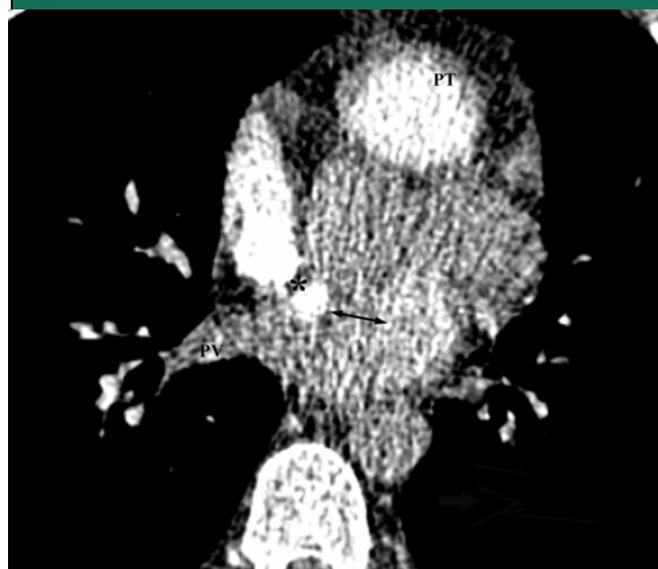
Figure 4

Figure 4. Patent foramen ovale and atrial septal aneurysm. Early left atrium enhancement seen on visual assessment. Contrast enhancement is also observed in the pulmonary trunk (PT) but not in the pulmonary veins (PV). Strong focal enhancement (↔) is seen close to the atrial septum plane (*) and also at a distance from the septum (↔) in the left anterior portion of the left atrium. TEE demonstrated both ASA and grade 4 PFO.

Number of CT acquisitions

All 105 patients had 1 or 2 localized precontrast CT acquisitions centered on the fossa ovalis and 2 to 4 post-contrast acquisitions. The mean number of localized post-contrast acquisitions was 2.5.

Forty-two of the 105 patients required more than two post-contrast studies centered on the fossa ovalis. The reasons for additional post-contrast acquisitions were delayed right atrial opacification due to the Valsalva maneuver in 19 patients (requiring additional acquisition with simple breath hold) or the presence of artefacts within the left atrium on the first two post-contrast acquisitions in 23 patients.

Proportion of diagnostic studies

MDCT was considered non diagnostic in 11 patients (11/105, 10%), despite repeated post-contrast acquisitions, because of insufficient right atrial enhancement (<200 HU) in six cases, and/or motion or streak artefacts within the left atrium in five cases. MDCT was considered of diagnostic quality in the remaining 95 cases (95/105, 90%), with mean right atrial enhancement of 320.4 +/- 129.3 HU (range 137 to 789), and no significant artefacts within the left atrium.

Inter-observer agreement

The two readers agreed on the absence or presence of PFO or on the non diagnostic quality of the study in 96 cases, and disagreed in 9 cases (kappa: 0.81, 95% CI 0.69 to 0.93). There were no disagreements on the diagnosis of ASA.

Results of visual assessment

Based on visual assessment, the two readers detected 22 cases of patent foramen ovale (Figure 2 and 4), plus one false-positive case corresponding to a non-patent foramen ovale on TEE. Thus, the global sensitivity and specificity of MDCT for the diagnosis of PFO were 55% (22/40) (95% CI, 38 to 70%) and 98% (64/65) (95% CI, 91 to 99%), respectively. Positive predictive value (PPV) was 96% (22/23) (95% CI, 77 to 100%) and negative predictive value (NPV) was 78% (64/82) (95% CI, 68 to 86%). The positive likelihood ratio (LR+) was 35.8 (95% CI: 5.0 to 255.1) and the negative likelihood ratio (LR-) was 0.46 (95% CI: 0.32-0.84). Calculation on mild and moderate-to-severe shunts is presented in Table 1. Fifteen of the 22 PFO correctly detected by MDCT (15/22, 68%) were grade 3 or 4, and 14 of the PFO not detected

by MDCT (14/18, 78%) were grade 1 or 2.

MDCT detected 2 (28%) of the 7 cases of grade 1 PFO found by TEE, 5 (36%) of the 14 grade 2 PFO, 5 (62%) of the 8 grade 3 PFO, and 10 (91%) of the 11 grade 4 PFO. Only 8 of the 36 cases ASA found by TEE were detected on MDCT (Figure 3 and 4), giving a sensitivity of 22% (95% CI 12 to 35%). In two patients, early left atrial enhancement seen close to the interatrial septum was interpreted as atrial septal aneurysm but TEE demonstrated only isolated PFO. Thus, the specificity of MDCT for ASA was 97% (67/69) (95% CI 90 to 99%). PPV, NPV, LR+ and LR- (95% CI) were 80% (8/10) (44 to 98%), 71% (67/95) (61 to 80%), 7.7 (1.7 to 34.2) and 0.80 (0.67 to 0.96) respectively.

Results of time-density curve analysis

None of the cases that were negative for foramen ovale patency by visual inspection was associated with a significant early peak of enhancement, all showed gradual, regular enhancement of the left atrium (Figure 5). An early first peak of enhancement was detected in 15 of the 22 cases that were positive by visual assessment (Figure 6). In the other 7 cases

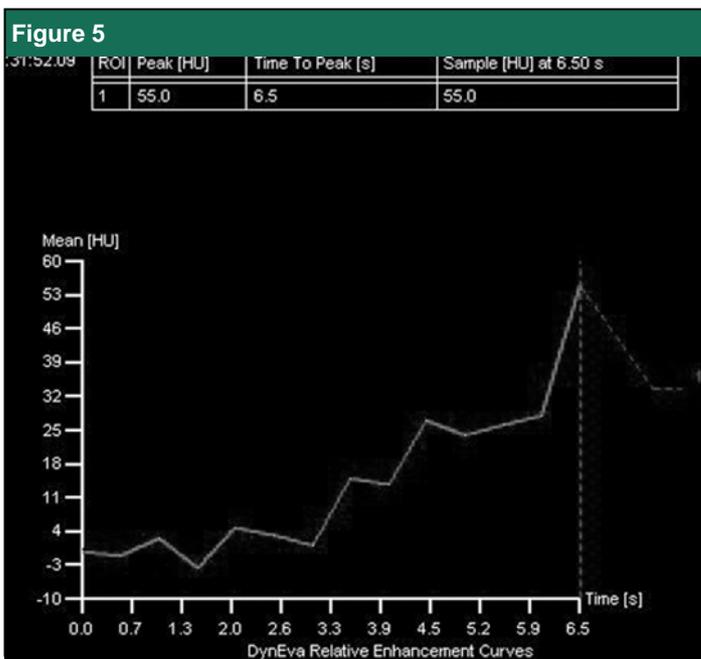


Figure 5: Normal left atrium time-density curve. Gradual enhancement of the left atrium in a patient with no patent foramen ovale on TEE. No early peak of enhancement is seen. Relative enhancement was 55 HU at the end of the acquisition, which lasted 6.5 seconds.

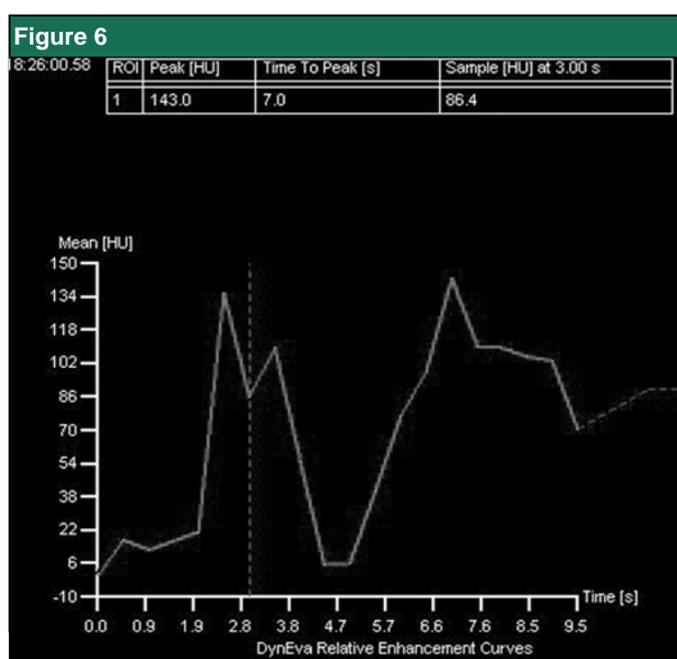


Figure 6: Early peak of enhancement on the left atrium time-density curve. Early peak enhancement in the left atrium of a patient with a patent PFO on TEE. The early peak is nearly as high as the maximal peak observed 7 seconds after the outset of acquisition, corresponding to left atrium enhancement following pulmonary venous return.

maximal left atrium enhancement was delayed, ruling out time-density curve analysis.

Radiation dose

The mean DLP was 141.0 +/- 79.9 mGy-cm (range: 66 to 629), corresponding to a mean effective dose of 2.4 +/- 1.3 mSv (range 1.1 to 10.6).

Discussion

Contrary to magnetic resonance imaging (MRI), MDCT has not been previously evaluated for the detection of foramen ovale patency, to the best of our knowledge. In this study, we found MDCT had a limited overall sensitivity for PFO, not exceeding 55%, whereas the specificity reached 98%. Using MRI, Mohrs et al (18) obtained 100% sensitivity for the detection of foramen ovale patency in a pilot study of 15 patients. However, because all the patients studied by Mohrs already had a TEE diagnosis of patent foramen ovale, it was not possible to evaluate MRI specificity.

In our study, MDCT sensitivity ranged from 28% for grade 1 PFO to 91% for grade 4. These results are in keeping with those reported by Nusser et al (19) who found that MRI sensitivity depended on the severity of the shunt through the foramen ovale, ranging from 19% for mild shunts to 67% for moderate and severe shunts. Overall sensitivity was 52%, a value similar to ours.

The lesser sensitivity of MDCT and MRI compared to TEE can be explained by several factors.

MDCT and MRI both require the patient to be placed in the supine position, whereas TEE is performed with the patient seated, which facilitates shunt occurrence. The position-induced increase in right-to-left shunts is well known, especially in platypnea-orthodeoxia syndrome, where desaturation occurs on assuming an erect or upright position (22).

The higher spatial and temporal resolution of TEE relative to MRI and MDCT is another explanatory factor.

Grade 1 PFO was defined here as TEE detection of 1 to 3 microbubbles passing through the foramen ovale. It is unlikely that such mild shunting could be detected with MDCT. The grade 1 PFO detected by MDCT in our study were probably underestimated at the time of TEE. The degree of shunting may vary with time and also depends on the quality of the provocative method used. This is why post-

contrast MDCT acquisition was performed at least twice in our study.

We found that time-density curve analysis did not improve MDCT sensitivity for PFO: all the cases showing an early peak of enhancement were also identified by visual inspection. Moreover, the time-density curves could not be evaluated in 7 cases, because pulmonary venous return exceeded the 7-second acquisition time. Mohrs et al (23) evaluated signal intensity-time curves as a means of diagnosing PFO on dynamic contrast-enhanced MRI and found that visual shunt detection was more accurate than semiquantitative analysis relying on the detection of an early peak of signal intensity within the left atrium.

The sensitivity of MDCT for the detection of atrial septal aneurysm in our study was only 11%. The atrial septum is less precisely evaluated on MDCT than on TEE, especially with the parameters we used, chosen to keep the radiation exposure in an acceptable range. Only ASA with left atrial protrusion could be detected by MDCT following our protocol, not ASA with right atrial protrusion or excessive septum oscillation on TEE.

Six (5.4%) of the 111 patients initially included in this study were later excluded because TEE was unsuccessful. This is slightly higher than the 2.7% rate reported by Daniel et al (16).

Furthermore, TEE was not well tolerated by 63% of the patients, whereas MDCT was always well tolerated. Owing to its high specificity in the assessment of PFO together with its good tolerance, MDCT could be proposed as an alternative to TEE, in stroke patients who refuse or do not tolerate TEE. There are conflicting data from studies examining the association between PFO and stroke. The risk of recurrence is mainly demonstrated in patients with both PFO and ASA.

The severity of right-to-left shunt may add additional risk (24) although the data are insufficient for definite conclusions (25). Our protocol has more implications in the investigation of unexplained systemic desaturation together with an evaluation of the lung parenchyma which also allows identifying eventual pulmonary arteriovenous malformation as source of extracardiac shunt.

Study limitations

First, the number of post-contrast CT acquisitions was not the same in all the patients. Forty percent of the patients required more than two post-contrast acquisitions, and 4% still had CT examinations of non-diagnostic quality despite four consecutive post-contrast CT acquisitions. The main reason for repeating

post-contrast acquisition was delayed contrast arrival in the right atrium due to the Valsalva maneuver. The effects of respiration on venous return have major implications for the quality of vascular opacification (26). The first phase of the Valsalva maneuver diminishes or even interrupts superior vena cava flow (27). Even though post-contrast studies had to be repeated, the cumulative radiation dose remained within the range of reported effective doses in chest CT (3.5 to 7 mSv) (28).

Second, we did not evaluate inter-observer agreement on TEE, which is known to be imperfect, especially when distinguishing patients with mild shunts and those with no shunt (29). This could have an impact on the sensitivity estimate for mild shunts, but is unlikely to change the main result of our study, which is the high specificity and sensitivity of MDCT for high grade shunts detection.

Another limitation is we did not record the heart rate as a factor of motion-related artifacts, which may result in sensitivity differences. However, motion-related artifacts were mostly due to the release of Valsalva, and the contribution of rapid heart rate is probably minor in comparison.

Lastly, we did not attempt to evaluate the shunt grade on MDCT, as it was difficult to choose criteria for distinguishing between mild and severe shunts. However, as 68% of the detected shunts were TEE grade 3 or 4, shunts detected by MDCT are likely to be high-grade.

In conclusion, visual inspection of MDCT detects PFO with 98% specificity and an overall sensitivity of 55% (ranging from 28% for grade 1 shunts to 91% for grade 4 shunts). MDCT sensitivity for ASA was only 22%, meaning that MDCT is inappropriate for evaluating the risk of stroke recurrence, which is mainly associated with the presence of ASA. However, being better tolerated than TEE, MDCT could be used to detect high-grade shunts, especially in patients with unexplained hypoxemia, as CT evaluation of the lung parenchyma is part of the usual diagnostic workup in this setting.

References

- 1- Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984; 59:17-20.
- 2- Soliman A, Shanoudy H, Liu J, Russell DC, Jarmukli NF. Increased prevalence of patent foramen ovale in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12:99-105.

- 3- Hacievliyagil SS, Gunen H, Kosar FM, Sahin I, Kilic T. Prevalence and clinical significance of a patent foramen ovale in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2006;100:903-10.
- 4- Lechat P, Mas JL, Lascault G et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988;318:1148-52.
- 5- Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet* 1988;2:11-2.
- 6- Cabanes L, Mas JL, Cohen A et al. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. a study using transesophageal echocardiography. *Stroke* 1993; 24:1865-73.
- 7- De Belder MA, Tourikis L, Leach G, Camm AJ. Risk of patent foramen ovale for thromboembolic events in all age groups. *Am J Cardiol* 1992; 69:1316-20.
- 8- Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, Mohr JP, Homma S. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Intern Med* 1992;117: 461-5.
- 9- Hausmann D, Mügge A, Becht I, Daniel WG. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and association with cerebral and peripheral embolic events. *Am J Cardiol* 1992;70: 668-72.
- 10- Mas JL, Arquizan C, Lamy C et al. Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740-6.
- 11- Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet* 2000;356:1648-51.
- 12- Torti SR, Billinger M, Schwerzmann M et al. Risk of decompression illness among 230 divers in relation to the presence and size of patent foramen ovale. *Eur Heart J* 2004;25:1014-20.
- 13- Godart F, Rey C, Prat A et al. Atrial right-to-left shunting causing severe hypoxaemia despite normal right-sided pressures. Report of 11 consecutive cases corrected by percutaneous closure. *Eur Heart J* 2000;1:483-9.
- 14- Kubler P, Gibbs H, Garrahy P. Platypnoea-orthodeoxia syndrome. *Heart* 2000;3:221-3.
- 15- Schneider B, Zienkiewicz T, Jansen V, Hofmann T, Noltenius H, Meinertz T. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and correlation with autopsy findings. *Am J Cardiol* 1996;77:1202-9.
- 16- Daniel WG, Erbel R, Kasper W et al. Safety of transesophageal echocardiography. A multicenter survey of 10,419 examinations. *Circulation* 1991;83:817-21.
- 17- Khandheria BK, Seward JB, Tajik AJ. Transesophageal echocardiography. *Mayo Clin Proc* 1994;69:856-863.
- 18- Mohrs OK, Petersen SE, Erkapic D et al. Diagnosis of patent foramen ovale using contrast-enhanced dynamic MRI: a pilot study. *AJR* 2005;184:234-40.
- 19- Nusser T, Hoher M, Merkle N et al. Cardiac magnetic resonance imaging and transesophageal echocardiography in patients with transcatheter closure of patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:322-9.
- 20- Fisher DC, Fisher EA, Budd JH, Rosen SE, Goldman ME. The incidence of patent foramen ovale in 1,000 consecutive patients. A contrast transesophageal echocardiography study. *Chest* 1995;107:1504-9.
- 21- Olivares-Reyes A, Chan S, Lazar EJ, Bandlamudi K, Narla V, Ong K. Atrial septal aneurysm: a new classification in two hundred five adults. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:644-56.
- 22- Roxas-Timonera M, Larracas C, Gersony D, Di Tullio M, Keller A, Homma S. Patent foramen ovale presenting as platypnoea-orthodeoxia: diagnosis by transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:1039-41.
- 23- Mohrs OK, Petersen SE, Erkapic D et al. Dynamic contrast-enhanced MRI before and after transcatheter occlusion of patent foramen ovale. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:844-9.
- 24- Giardini A, Donti A, Formigari R. Spontaneous large right-to-left shunt and migraine headache with aura are risk factors for recurrent stroke in patients with a patent foramen ovale. *Int J Cardiol* 2007;120:357-62.
- 25- Wechsler LR. PFO and stroke: what are the data? *Cardiol Rev*. 2008;16:53-7.
- 26- Kuzo RS, Pooley RA, Crook JE, Heckman MG, Gerber TC. Measurement of caval blood flow with MRI during respiratory maneuvers: implications for vascular contrast opacification on pulmonary CT angiographic studies. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:839-42.
- 27- Gindea AJ, Slater J, Kronzon I. Doppler echocardiographic flow velocity measurements in the superior vena cava during the Valsalva maneuver in normal subjects. *Am J Cardiol* 1990;65:1387-91.
- 28- Mayo JR, Alrich J, Müller NL. Radiation exposure at chest CT: a statement of the Fleischner Society. *Radiology* 2003;228:15-21.
- 29- Cabanes L, Coste J, Derumeaux G et al; Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Inter-observer and intraobserver variability in detection of patent foramen ovale and atrial septal aneurysm with transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:441-6.

Article 3

**ECG-gated 64-slice Multi-Detector CT
Angiography of the Chest : Evaluation of new
functional parameters as diagnostic criteria of
pulmonary hypertension**

Marie-Pierre Revel , Jean-Baptiste Faivre, Martine Remy-Jardin et al.

Accepté sous réserve de révision dans la revue *Radiology* le 26 Avril 2008

ECG-gated 64-slice Multi-Detector CT Angiography of the Chest : Evaluation of new functional parameters as diagnostic criteria of pulmonary hypertension.

Marie-Pierre Revel, MD
Jean-Baptiste Faivre, MD
Martine Remy-Jardin, MD, PhD
Valérie Delannoy-Deken, MS
Alain Duhamel, PhD
J Remy, MD.

Purpose: To evaluate, using ECG-gated multidetector-row CT (MDCT), parameters such as the right ventricular outflow tract systolic shortening and myocardial thickness, and the pulmonary artery distensibility, reported to be abnormal on echocardiography and/or MRI in patients with pulmonary hypertension (PHT).

Materials and Methods: The Institutional Review Board approved our study and waived informed consent. Forty-five patients, 21 with PHT (Group 1; mean PAP: 42 mmHg) and 24 without (Group 2; mean PAP: 16.5 mmHg) who had undergone thoracic ECG-gated 64-slice MDCT and right-heart catheterization as part of their diagnostic work-up were included in this study. Two independent observers measured the right pulmonary artery (RPA) distensibility as well as the right ventricular outflow tract (RVOT) myocardial thickness, diameter and cross-sectional area during the systole and the diastole. Their values were compared in both groups by the Mann and Whitney U-test. The area under the ROC curve and a correlation with mean PAP were also obtained.

Results: Inter-observer agreement was good for all measurements ($R > 0.8$), except for systolic RVOT wall thickness. Median values of RPA distensibility, diastolic RVOT wall thickness and systolic RVOT diameter and cross-sectional area were significantly different in Group 1 and 2. The largest area under the ROC curve was obtained with RPA distensibility (0.951; 95% confidence interval [CI], 0.89 to 1) also showing the closest correlation with mean PAP ($r = -0.73$, $p < 0.0001$).

Conclusion: Among all parameters evaluated, RPA distensibility shows the best diagnostic value for PHT and could be useful for risk stratification.

From the Department of Radiology (MPR, JBF, MRJ, JR), Calmette Hospital, University of Lille and Department of Medical Statistics, University of Lille, Lille, France (VDD, AD)

Address correspondence to M.R.J (e-mail: mremy-jardin@chru-lille.fr)

Over the last two decades, non-invasive evaluation of pulmonary hypertension (PHT) has mainly relied on echocardiography, a first-line examination in this setting (1-4). However, echocardiography may be difficult in patients with advanced lung disease, owing to the limited acoustic window secondary to pulmonary distension (4). Magnetic resonance imaging has also been proposed for the non-invasive assessment of PHT. Different estimators of pulmonary artery pressure (PAP) have been evaluated, including the ratio of the diameters of the main pulmonary artery and mid-thoracic descending aorta (5), the pressure wave velocity (6-7) and the cross-sectional area of the main pulmonary artery (8). MRI can also be used to detect hypertrophy of the right ventricle, which is an early sign of PHT observed in COPD patients (9). However, no consensus has been reached concerning the most reliable MRI sign of PHT and a comparison of noninvasive MRI-based methods concluded that an accurate estimation of PAP was still not feasible (10).

CT is generally part of the standard diagnostic work-up for patients with suspected PHT. It is generally used to depict pulmonary diseases or vascular causes of PHT, and especially chronic thromboembolism (11,12). Conversely, CT has limited value for the detection of PHT, mainly based on the measurement of pulmonary trunk diameter (13-16). Moreover, no correlation has been found between PT diameter and the degree of PHT (17,18).

Recent technical improvements have reduced the radiation exposure associated with ECG-gated multidetector-row CT (MDCT) of the whole thorax to acceptable levels, which do not exceed those of non-gated MDCT (19). ECG-gated MDCT has been proposed for evaluating the right ventricular function in patients with acute PHT due to pulmonary embolism (20), but has not really been evaluated in chronic PHT.

The objective of this study was to evaluate, using ECG-gated MDCT, parameters such as the right ventricular outflow tract systolic shortening and myocardial thickness, and the pulmonary artery distensibility, reported to be abnormal on echocardiography and/or MRI in patients with PHT.

Materials and Methods

Study design

Our institutional review board approved the study protocol and waived the need for informed consent, given the retrospective nature of the patients' data. This retrospective study was made possible by prospective storage of ECG-gated CT raw data in our institution, allowing retrospective reconstruction of the required sets of images. For the purposes of this study, the selected parameters were analyzed by two independent readers (xx and xx) with 3 and 10 years of experience in cardiothoracic imaging. The readers were unaware of the mean PAP value and of the underlying disease.

Study population

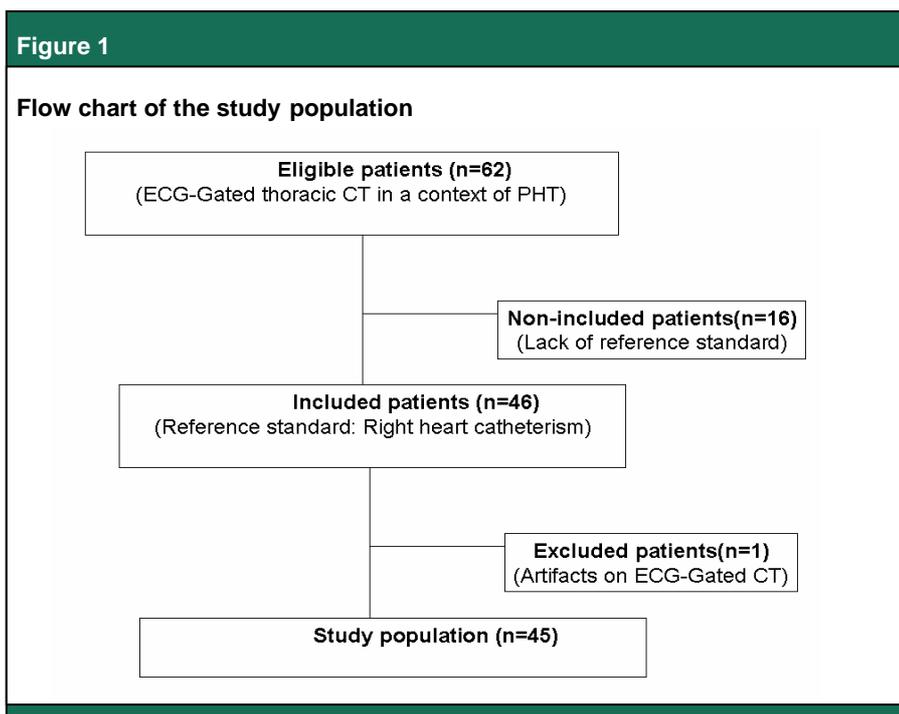
We retrospectively selected from our database all consecutive patients with suspected or confirmed PHT who had undergone ECG-gated MDCT of the chest using 64-slice MDCT technology. Over a 2-year period (September 2004-September 2006), during which CT was performed with a single-source MDCT unit (Sensation 64, Siemens, Forchheim, Germany), 62 such patients were examined in our department. Of these, only the 46 patients who had also undergone right-heart catheterization were included in the study. One patient was excluded because of major artifacts on chest CT images owing to numerous extrasystolic beats. The remaining 45 patients (14 women, 31 men; mean \pm SD age: 61.5 \pm 8.5 years; range: 42-83 years) formed the study population (Figure 1). Right-heart catheterization showed PHT in 21 patients (Group 1) and normal mean PAP in the other 24 (Group 2), who served as the control population. The interval between MDCT and right-heart catheterization was less than 1 month in 36 patients, 2 to 4 months in 6, and more than 4 months (range: 6-24 months) in the remaining 4. The 6 patients in whom the interval between MDCT and right-heart catheterization exceeded 1 month had long-standing stable PHT and an unchanged systolic PAP on echocardiography performed within 48 hours of ECG-gated MDCT.

Indications for CT angiography of the chest and right-heart catheterization

The study population included 26 patients referred prior to chest surgery and 19 patients referred for the management of documented or suspected PHT (Table 1).

The 26 candidates for surgery were referred for ECG-gated MDCT prior to tumor resection in 17 patients, lung resection for benign diseases in 2; and thrombo-endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in 7. Right-heart catheterization was indicated because preoperative echocardiography showed an estimated systolic PAP above 35 mmHg. Preoperative right-heart catheterization confirmed PHT in 7 patients and showed normal PAP in 19.

The 19 non-surgical patients underwent CTA for suspected or documented pulmonary hypertension within different contexts, as presented in Table 1. Their management required right-heart catheterization, which showed normal PAP in 5 patients and PHT in 14.



Right-heart catheterization and CT techniques

Right-heart catheterization

Swan-Ganz right-heart catheterization was always performed via a cubital or internal jugular vein, using a balloon floating catheter. PHT was diagnosed if the mean PAP value was at least 25 mmHg at rest. The mean resting PAP value on right-heart catheterization was 42 ± 10.9 mmHg in Group 1 (range: 26 - 66) and 16.5 ± 3.2 mmHg in Group 2 (range: 11 - 23).

CT examinations

All CT examinations were performed with a 64-slice MDCT unit (Siemens Sensation 64, Siemens Medical Systems, Forchheim, Germany) with ECG gating. The acquisition parameters were as follows: (a) collimation: 32x0.6 mm with a z-flying focal spot yielding 64 overlapping 0.6-mm slices per rotation; (b) rotation time: 0.33 s; pitch: 0.3; (c) 120 kV, 200 to 500 mAs depending on the clinical context; (d) use of two dose-modulation systems, including adjustment of the mAs to the patient's morphology, and ECG-controlled tube current modulation. The Dose-Length-Product (DLP) was recorded at the end of each CT acquisition. The mean DLP value in the study population was 329 ± 201 mGy.cm (range: 128-530), giving a mean effective dose of 5.6 mSv (range: 2.2-9). The injection protocol consisted of the administration of 120 mL of a 35% iodinated contrast agent (Iohexol 350, Amersham Health, Little Chalfont, United Kingdom) at a rate of 4 mL/s. The injection was triggered using an automatic bolus software programme (Care Bolus, Siemens Medical Systems). No beta-blockers were used.

CT image post-processing

From each raw dataset, 1-mm-thick contiguous axial transverse slices of the heart and main pulmonary arteries were reconstructed at every 10% of the R-R interval, with a standard (B20) reconstruction algorithm, and a 22- to 26-cm field of view.

The ten sets (0% to 90%) of images were sent to a workstation (Syngo MMWP version 2007-A, Siemens Forchheim, Germany) running Circulation software version 2 (Siemens, Forchheim, Germany)

(A) Pulmonary artery wall distensibility

On the first set of images reconstructed (by default, the 60% R-R interval), a cross-section of the right pulmonary artery (RPA)

was obtained midway between the origin and its first anterior branch (Figure 2), and adjusted to be perpendicular to the long axis on both axial transverse and coronal views.

(b) This plane of reformation was then automatically displayed on the 9 other phases, allowing RPA cross section to be was manually drawn at every 10% of the cardiac cycle, with the Area Measurement tool of the software.

(c) RPA distensibility was calculated from the highest (CSA max) and lowest (CSA min) of the 10 CSA values, as follows:

$$\text{RPA Distensibility} = \frac{\text{CSAmax} - \text{CSAmin}}{\text{CSAmax}}$$

This method is referred to below as the standard method.

Simplified method for assessing RPA distensibility

A simplified calculation of RPA distensibility, based on the largest and smallest RPA cross-sectional areas during two predefined phases (simplified method), instead of systematic measurements on 10 phases (standard method) was also done.

(B) RVOT measurements

RVOT measurements were done on one systolic (at 30% of the R-R interval) and one diastolic phase (at 90% of the R-R interval). A sagittal reformation plane parallel to the RVOT long axis and an axial transverse reformation plane perpendicular to the RVOT long axis were reconstructed, on diastolic and systolic images (Figure 3).

Assessment of RVOT wall thickness

RVOT anterior wall thickness was measured on the sagittal reformation plane of both systolic and diastolic images, 1 cm below the pulmonary valve, using the distance measurement tool of Circulation software.

Assessment of RVOT diameter

RVOT transverse diameter was also measured on the systolic and diastolic sagittal reformations, at the same distance from the pulmonary valve.

Assessment of RVOT cross-sectional area

RVOT cross-sectional surface area was measured on the axial transverse systolic and diastolic reformations, using the area measurement tool of Circulation software.

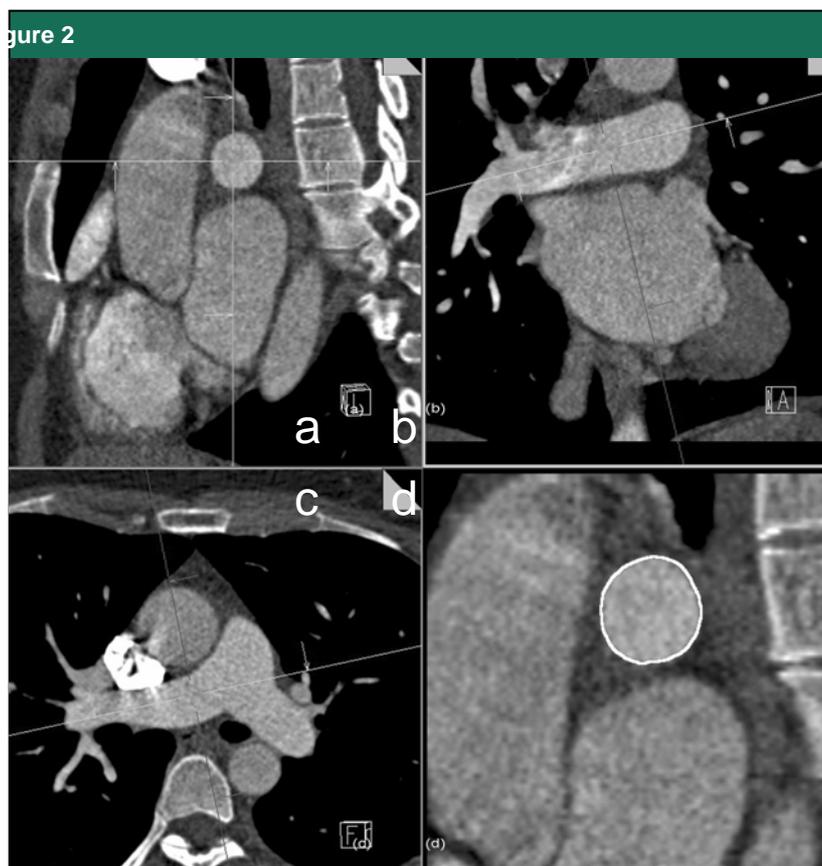


Figure 2: Selection of the plane of reconstruction for right pulmonary artery cross-sectional area tracing. Figure 2a shows a sagittal reconstruction of the right pulmonary artery cross-section after correction for its double obliquity. The plane of reconstruction used for cross-sectional area measurement was adjusted to be perpendicular to the right pulmonary artery on both coronal (Figure 2b) and axial transverse (Figure 2c) views. Figure 2d is a magnified view of Figure 2a with manual tracing of the right pulmonary artery cross-section.

Statistical analysis

Inter-observer agreement on measurements was determined by calculating intraclass correlation coefficients (21). The comparisons between the two groups of patients were performed by using the Mann-Whitney U test. Areas under the receiver operating characteristics (ROC) curves were calculated and compared according to Hanley and McNeil (22). The correlation coefficient for the relation with mean PAP was calculated for all parameters evaluated. The comparisons of correlation coefficients were performed by using the Hotelling t-test. The relative importance of each parameter to explain the PAP was investigated by using a stepwise multiple regression analysis. A p value below 0.05 was considered to denote statistical significance. All statistical tests were done with SAS Stat software (version 9.1. SAS Institute Inc, Cary, NC, USA).

Figure 4

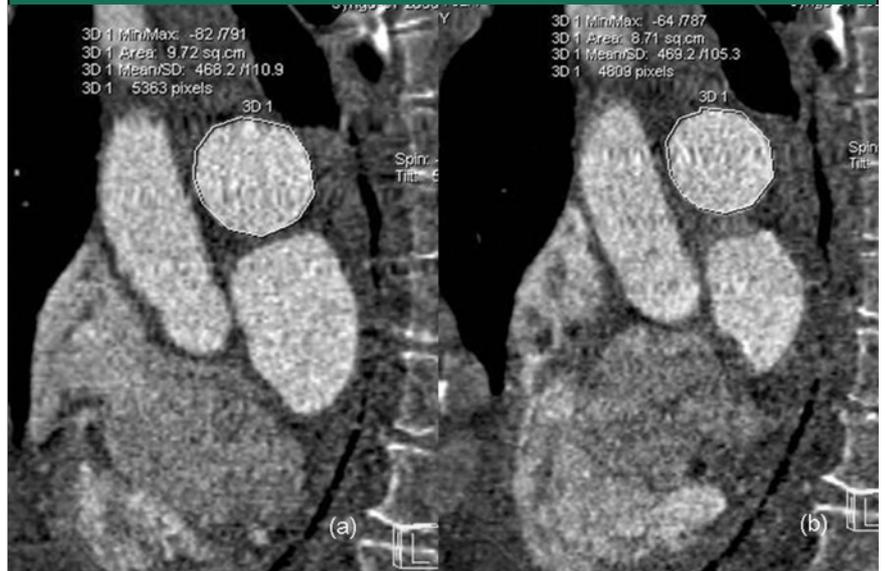


Figure 4: Assessment of right pulmonary artery distensibility in a 65-year-old man with primary pulmonary hypertension (mean pulmonary artery pressure: 43 mmHg). Right pulmonary artery cross-sectional area was 9.7 cm² at 20% of the R-R interval and 8.7 cm² at 80% of the R-R interval. Right pulmonary artery distensibility was only 10%.

Figure 3



Figure 3: Sagittal and axial transverse reformations of the right ventricular outflow tract on the 90% R-R interval set of images in a patient with normal mean PAP. The coronal view (Figure 2a) is used to adjust the sagittal reformation plane along the RVOT long axis. The reformation plane passes through the middle of the pulmonary valve (white arrow). RVOT wall thickness and anteroposterior diameter are measured 1 cm below the pulmonary valve on the sagittal reconstructed image (Figure 2b). The sagittal view is used to adjust the axial reformation plane 1 cm below the pulmonary valve, perpendicular to the RVOT long axis. The axial transverse reconstructed image (Figure 2c) serves to measure the RVOT cross-sectional area. Figure 2d is an enlargement of Figure 2a showing the measurement of RVOT wall thickness and of RVOT diameter. In this example, the diastolic RVOT wall thickness is 1.7 mm. The diastolic RVOT diameter and cross-sectional surface are 2.5 cm and 10 cm², respectively.

Results

Reproducibility of CT measurements

Inter-observer agreement was good (intra-class correlation coefficient > 0.8) for measurements of all CT parameters, except for systolic RVOT wall thickness, with an intraclass correlation coefficient of only 0.56 (Table 2).

Right pulmonary artery wall distensibility

Standard method

Median RPA distensibility was 21.7% (mean: 22.6%, range: 14 - 40%) in Group 1 and 11.5% (mean: 12.2%, range: 6.5 - 21%) in Group 2 ($p < 0.0001$) (Figure 4). The area under the ROC curve was 0.951 (95% CI, 0.894 to 1) (Figure 5 a). ROC curve analysis showed that the best compromise for diagnosing PHT was obtained with a cut-off value of 16.5% (sensitivity: 86%; specificity: 96%).

The correlation coefficient for the relation with mean PAP was -0.73 ($p < 0.0001$) (Figure 6).

Figure 5

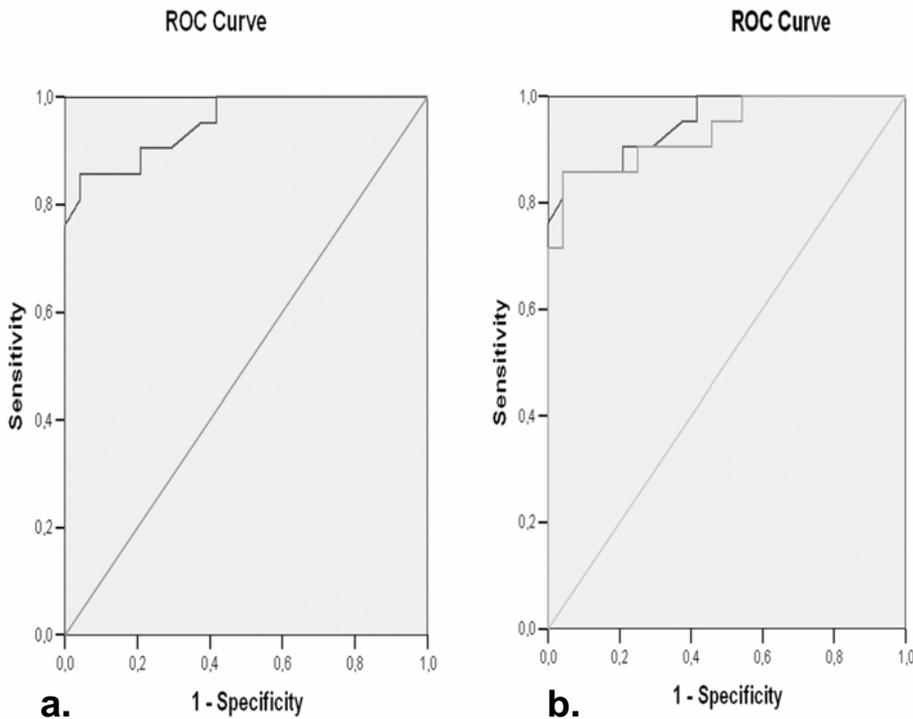


Figure 5- (a) ROC curve for right pulmonary artery distensibility evaluated with the standard method. The area under the curve is 0.951. (b) Comparison of ROC curves using the two methods for assessing RPA distensibility. The black line corresponds to the standard method and the grey line to the simplified method; there was no significant difference between the two methods ($p=0.4$)

Simplified method

The median R-R interval for the largest CSA was 20% in both groups of patients. The median R-R interval for the lowest CSA value was 70% in Group 1 and 90% in Group 2, but the two distributions were not significantly different ($p=0.07$; Mann and Whitney U-test).

The simplified calculation of RPA distensibility was thus based on the CSA values calculated at 20% and at 80% of the R-R interval. Median RPA distensibility was 16.7% (mean :18.7%, range: 9.9 - 32.8%) in Group 1 and 8.4% (mean: 8.1%, range 1.4 - 16.7%) in Group 2 ($p< 0.001$). The area under the ROC curve was 0.935 (95% CI, 0.862 to 1) and was not significantly different from the value obtained with the standard method ($p=0.4$) (Figure 5b). The correlation coefficient for Systolic RVOT wall thickness was not compared in the two groups because of the poor inter-reader agreement on this parameter measurement. Median diastolic RVOT wall thickness was 3.42 mm in group 1 (mean: 3.64, range: 2.05 to 5.55) and 4.85mm in group 2 (mean : 5.05, range: 3.2 to 8.55) ($p=0.001$) (Figure 7a).

the relation with mean PAP was -0.69 ($p<0.0001$) (not shown) and was not significantly different from the value (-0.73) obtained by the standard method (Hotelling t-test $p=0.25$).

RVOT measurements

Wall thickness

The area under the ROC curve was 0.788 (95% CI, 0.658 to 0.918) and was significantly lower than the value obtained for RPA distensibility (standard method) ($p=0.01$) (Figure 8). The Pearson correlation coefficient with mean PAP was 0.49 ($p=0.0006$) (Figure 9).

RVOT diameter

Median diastolic RVOT diameter was 2.90 cm in group 1 (mean: 3.01, range: 2.14 to 3.86) and 3.22 cm in group 2 (mean:3.28, range: 2.5 to 4.06) ($p=0.11$, NS). Median systolic RVOT diameter was 2.26 cm (mean: 2.25, range: 1.48 to 3.06) in group 1 and 2.51 cm (mean: 2.58, range: 1.7 to 3.75) in group 2 ($p=0.02$) (Figure 7b).

Figure 6

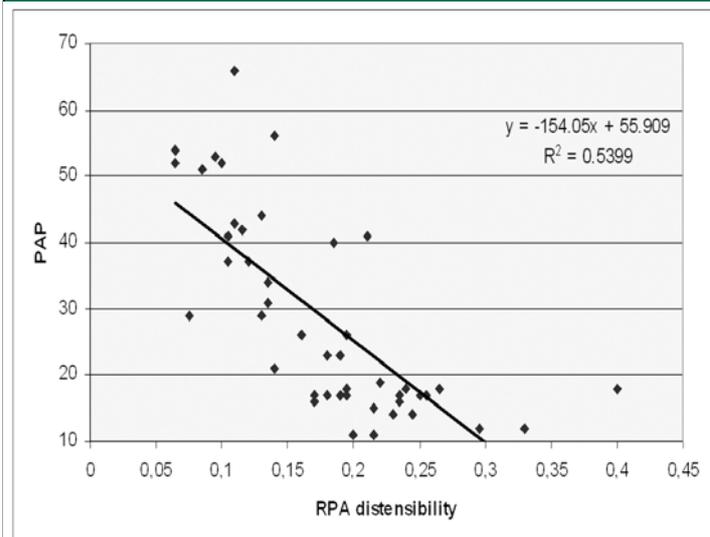


Figure 6: Correlation curve between right pulmonary artery distensibility and mean PAP. The correlation coefficient for the relation with mean PAP is -0.73 ($p<0.0001$)

Figure 7

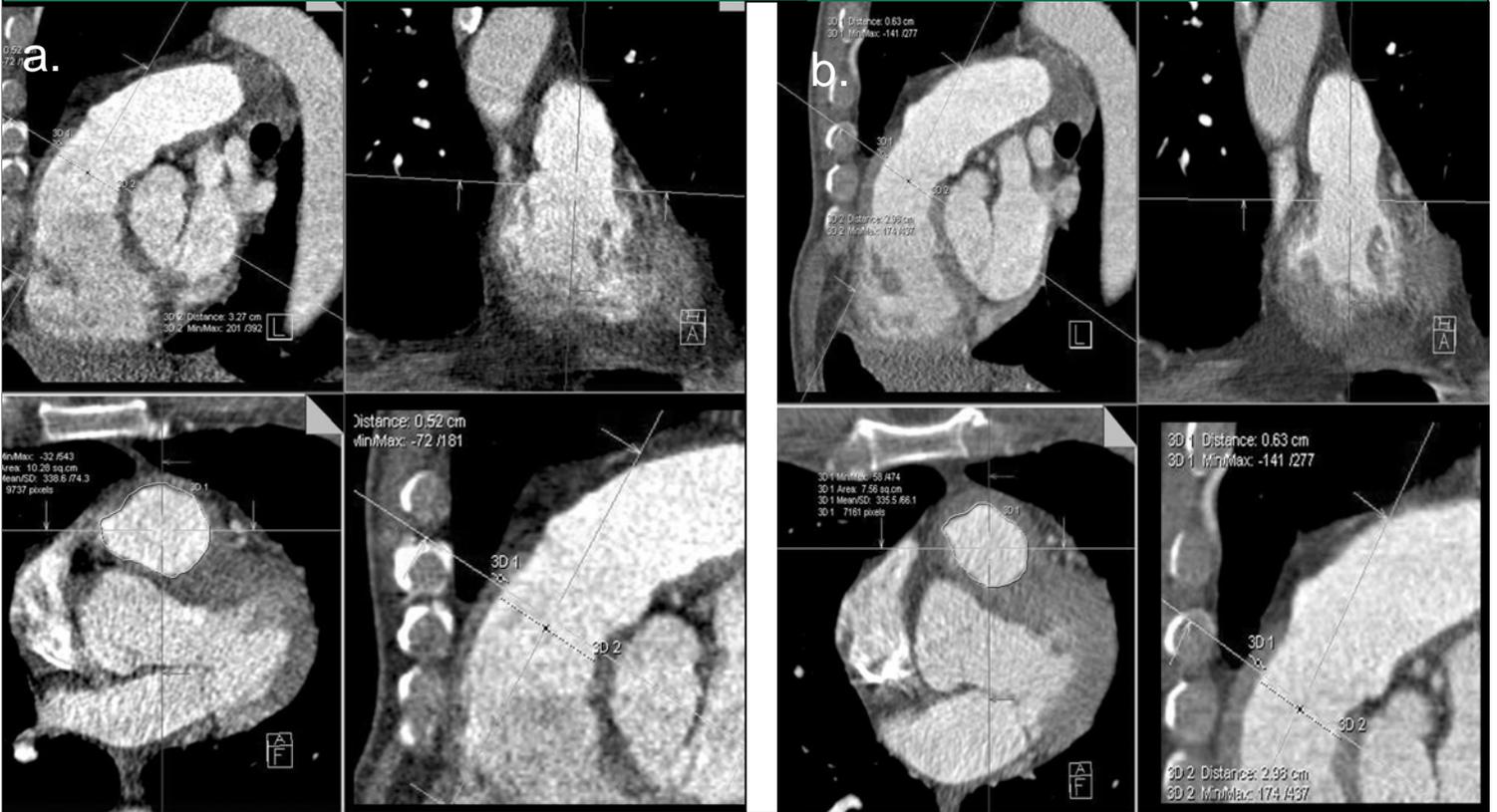


Figure 7: (a) Sagittal and axial transverse reformations of the right ventricular outflow tract on the 90° R-R interval set of images in a 70-year-old patient with thromboembolic pulmonary hypertension. Diastolic RVOT wall thickness is 5.2 mm. The diastolic RVOT diameter and cross-sectional area are 3.2 cm and 10.2 cm², respectively. (b) Sagittal and axial transverse reformations of right ventricular outflow tract on the 30° R-R interval set of images. Systolic RVOT wall thickness, diameter and cross-sectional area are 6.3 mm, 2.9 cm and 7.5 cm², respectively.

The area under the ROC curve for systolic RVOT diameter was 0.698 (95%CI 0.542 to 0.855) and was significantly lower from the value obtained for RPA distensibility (standard method) ($p=0.002$). The correlation coefficient with mean PAP was 0.389 ($p=0.008$) (not shown).

RVOT cross-sectional area

Median diastolic RVOT cross-sectional area was 10.21 cm² in group 1 (mean: 10.86, range: 6.10 to 17.7) and 12.47 cm² in group 2 (mean: 12.12, range 5.6 to 20.9) ($p=0.21$, NS). Median systolic RVOT cross-sectional area was 5.47 cm² in group 1 (mean: 5.68, range: 3.43 to 10.5) and 7.13 cm² (mean: 7.59, range: 3.6 to 15.8) in group 2, ($p=0.02$) (**Figure 7b**). The area under the ROC curve for systolic RVOT cross-sectional area was 0.703 (95%CI 0.541 to 0.866) and was significantly lower from the value obtained for RPA distensibility (standard method) ($p=0.003$). The correlation coefficient with mean PAP was 0.44 ($p=0.002$) (not shown).

Figure 8

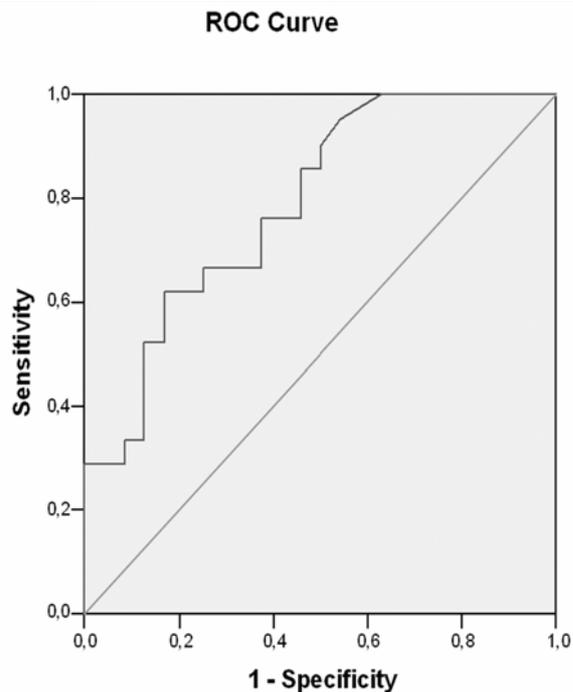


Figure 8: Diastolic RVOT wall thickness ROC curve. The area under the ROC curve is 0.788 (95% confidence interval [CI], 0.658 to 0.918)

Figure 9

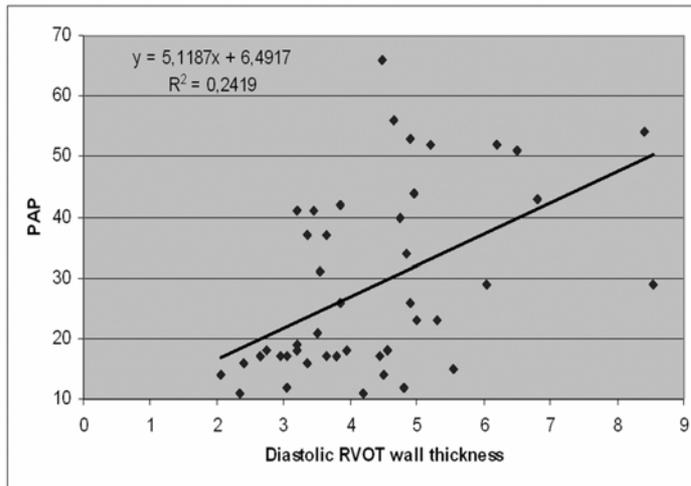


Figure 9 : Correlation analysis between mean PAP and diastolic RVOT wall thickness. The Pearson correlation coefficient for the relationship with mean PAP is 0.49 ($p = 0.0006$).

Using stepwise multiple regression analysis with mean PAP as dependent variable and with RPA distensibility (simplified method) and the RVOT parameters as independent variables, the RPA distensibility and the RVOT diameter accounted for 48.4% ($p < 0.0001$) and 5% ($p = 0.04$) of the total mean PAP variance, respectively. The contributions of the other parameters were not significant.

Discussion

The aim of this study was to evaluate new parameters on ECG-gated MDCT to help predict PHT. By reference to previous work showing a reduction in pulmonary artery compliance when pulmonary artery resistance increases (23,24), we evaluated the pulmonary arterial distensibility at the level of the right pulmonary artery.

We found that the arterial wall distensibility, defined by the change in cross-sectional area between diastole and systole, was significantly lower in patients with PHT, in agreement with MR findings reported elsewhere (8). Despite differences in the anatomical sites chosen for the measurements, pulmonary artery distensibility in patients without PHT was within the range of values reported by Bogren and Paz (8,25).

We also found that RVOT diameter and cross-sectional area measured during systole differed between patients with and without PHT, whereas diastolic values were not significantly different. RVOT remained larger during systole in patients with PHT. This result is in phase with previous

echocardiographic reports demonstrating reduced RVOT systolic shortening in patients with PHT (26). All parameters, except systolic RVOT wall thickness, showed high inter observer agreement. This can be explained by the reduced dose delivered during the systole, resulting in a lesser image quality, making wall thickness measurement more difficult.

On comparing the ROC curves for pulmonary artery distensibility and for other parameters, we found that pulmonary artery distensibility was the most reliable parameter for identifying patients with PHT. In addition, we found that mean PAP was more closely related to pulmonary artery distensibility. This functional approach could overcome the well-known limitations of PHT diagnosis based on CT measurement of pulmonary trunk diameter (14-18). While ECG-gated scans can simultaneously diagnose PHT and identify an underlying cause, the clinical utility of this approach depends on the radiologist's ability to rapidly assess RPA distensibility. This led us to compare the ROC curves obtained with two approaches, the complete method requiring ten reformations of the right pulmonary artery, and a simplified approach requiring only two reformations. Our study shows that PHT can be reliably diagnosed with the simplified method, which should allow radiologists to include this functional parameter in clinical practice. Recent publication demonstrated that the relative area change of right pulmonary, defined as (maximum area - minimum area / minimum area) can also be used as a predictor of mortality (27).

Among parameters evaluating the right ventricular outflow tract, we found that the diastolic wall thickness gave the best results.

Diastolic right ventricular wall thickness was found to be increased on MRI studies in a population of COPD patients with PHT compared to a control group (6 ± 0.1 mm vs 4 ± 0.1 mm). The measurement was not made at the level of the outflow tract as in our study, but in the median portion of RV free wall (28).

Right ventricular mass measurement is another method to evaluate myocardial hypertrophy; however, it requires manual delineation of the whole RV myocardium, including the papillary muscles, which is difficult on CT. Inter-observer variability for RV mass measured by cardiac MDCT was 7.9% of the mean in the study by Kim et al (29). These results support RV wall thickness measurement at a defined site, such as the free wall or the outflow tract, rather than RV mass measurement. Hypertrophy of the right ventricle due to chronic pulmonary hypertension has been found to be partially reversible on MRI (30,31). It could be interesting to evaluate whether ECG-gated MDCT shows RVOT myocardial thickness decrease following treatment of PHT.

Radiation exposure during ECG-gated MDCT examination of the chest must be taken into account. In this respect it should be noted that the doses recorded during our examinations were lower than the European reference values recommended for standard thoracic CT (32).

This study suffers from several limitations. First, our study population included patients with different types of pulmonary hypertension, some due to vascular diseases and others secondary to chronic lung parenchymal diseases. However, these different clinical situations share similar hemodynamic and pathological consequences of PHT on major vessels. Second, the correlation between ECG-gated CT parameters and mean pulmonary pressure should ideally be studied by performing the two examinations on the same day, whereas in our study most patients had the two examinations during the same month. However, this is unlikely to have influenced the main result of our study, showing that RPA distensibility was the best among all ECG-gated CT parameters evaluated. Lastly, our results were obtained with a CT device yielding raw data with a temporal resolution of 165 ms. The evaluation of RPA distensibility on CT units with different temporal resolutions could give different results. Consequently, our results need to be compared with those

obtained on different scanners of similar technology.

Conclusion

We show that RAP distensibility measured with ECG-gated CT is an accurate non invasive marker of chronic pulmonary hypertension. This functional information being obtained with an acceptable radiation dose could supplement the morphological information provided by MDCT angiograms of the chest in this setting.

Table 2

RPA distensibility	R= 0.81
Systolic RVOT wall thickness	R= 0.56
Diastolic RVOT wall thickness	R= 0.81
Systolic RVOT diameter	R= 0.86
Diastolic RVOT diameter	R= 0.85
Systolic RVOT cross-sectional area	R= 0.83
Diastolic RVOT cross-sectional area	R= 0.84

Table 1

Indication for right heart catheterization and ECG-gated CT scanner

PRE-OPERATIVE ASSESSMENT	n=26
Tumors (bronchogenic carcinoma 15, mesothelioma 1, metastasis from colon 1)	17
Chronic thromboembolic hypertension	7
Lung volume reduction surgery	1
Post tuberculous pulmonary destruction	1
EVALUATION OF PULMONARY HYPERTENSION	n=17
Primary pulmonary hypertension	3
Portal hypertension	3
Post capillary hypertension	3
Systemic sclerosis	2
Eisenmenger syndrom	1
Sarcoidosis	1
COPD	1
Clinical suspicion of pulmonary hypertension	3
OTHER (Rendu osler disease)	n=2

References

- 1- Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984;70(4):657-662.
- 2- Chan KL, Currie PJ, Seward JB, Hagler DJ, Mair DD, Tajik AJ. Comparison of three Doppler ultrasound methods in the prediction of pulmonary artery pressure. *J Am Coll Cardiol* 1987;9(3):549-554.
- 3- Homma A, Anzueto A, Peters JI, Susanto I, Sako E, Zabalgoitia M, Bryan CL, Levine SM. Pulmonary artery systolic pressures estimated by echocardiogram versus cardiac catheterization in patients awaiting lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001;20(8):833-839.
- 4- Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(5):735-740.
- 5 - Murray TI, Bost LM, Katz J, Reagan K, Barst RJ. Estimation of pulmonary artery pressure in patients with primary pulmonary hypertension by quantitative analysis of magnetic resonance images. *J Thorac Imaging* 1994;9(3):198-204.
- 6- Laffon E, Laurent F, Bernard V, de Boucaud L, Ducassou D, Marthan R. Noninvasive assessment of pulmonary arterial hypertension by MR phase-mapping method. *J Appl Physiol* 2001;90(6):2197-2202.
- 7- Laffon E, Vallet C, Bernard V, et al. A computed method for non-invasive MRI assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Appl Physiol* 2004;96(2):463-468.
- 8- Bogren HG, Klipstein RH, Mohiaddin RH, et al. Pulmonary artery distensibility and blood flow patterns: a magnetic resonance study of normal subjects and of patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 1989;118(5 Pt 1):990-999.
- 9- Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT, Holverda S, Roseboom B, Postmus PE. Early changes of cardiac structure and function in COPD patients with mild hypoxemia. *Chest* 2005;127(6):1898-1903.
- 10- Roeleveld RJ, Marcus JT, Boonstra A, et al. A comparison of noninvasive MRI-based methods of estimating pulmonary artery pressure in pulmonary hypertension. *J Magn Reson Imaging* 2005;22(1):67-72.
- 11- Sherrick AD, Swensen SJ, Hartman TE. Mosaic pattern of lung attenuation on CT scans: frequency among patients with pulmonary artery hypertension of different causes. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169(1):79-82.
- 12- Remy-Jardin M, Duhamel A, Deken V, Bouaziz N, Dumont P, Remy J. Systemic collateral supply in patients with chronic thromboembolic and primary pulmonary hypertension: assessment with multidetector-row helical CT angiography. *Radiology* 2005;235(1):274-281.
- 13- Kuriyama K, Gamsu G, Stern RG, Cann CE, Herfkens RJ, Brundage BH. CT-determined pulmonary artery diameters in predicting pulmonary hypertension. *Invest Radiol* 1984;19(1): 16-22.
- 14- Beiderlinden M, Kuehl H, Boes T, Peters J. Prevalence of pulmonary hypertension associated with severe acute respiratory distress syndrome: Predictive value of computed tomography. *Intensive Care Med* 2006;32(6):852-857.
- 15- Edwards PD, Bull RK, Coulden R. CT measurement of main pulmonary artery diameter. *Br J Radiol* 1998;71(850):1018-1020.
- 16- Ng CS, Wells AU, Padley SP. A CT sign of chronic pulmonary arterial hypertension: the ratio of main pulmonary artery to aortic diameter. *J Thorac Imaging* 1999;14(4):270-278.
- 17- Tan RT, Kuzo R, Goodman LR, Siegel R, Haasler GB, Presberg KW. Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal disease.
- 18- Moore NR, Scott JP, Flower CD, Higenbottam TW. The relationship between pulmonary artery pressure and pulmonary artery diameter in pulmonary hypertension. *Clin Radiol* 1988; 39(5):486-489.
- Medical College of Wisconsin Lung Transplant Group. *Chest* 1998;113(5):1250-1256.
- 19- d'Agostino AG, Remy-Jardin M, Khalil C, et al. Low-dose ECG-gated 64-slice helical CT angiography of the chest: evaluation of image quality in 105 patients. *Eur Radiol* 2006; 16(10):2137-2146.
- 20- Doğan H, Kroft LJ, Huisman MV, van der Geest RJ, de Roos A. Right ventricular function in patients with acute pulmonary embolism: analysis with electrocardiography-synchronized multidetector row CT. *Radiology* 2007; 242(1):78-84.
- 21- Fleiss JL. The design and analysis of clinical experiments. New York: John Wiley & Sons, 1986, 1-31.
- 22- Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under the receiver operating characteristics curves derived from the same cases. *Radiology* 1983;148(3):839-843.
- 23- Reuben, SR. Compliance of the human pulmonary arterial system in disease. *Circ Res* 1971; 29(1):40-50.
- 24- Harris P, Heath D. The relation between structure and function in the blood vessels of the lung in pulmonary hypertension. In Harris P, Heath D, eds. *The human pulmonary circulation 3rd edition*. London: Churchill-Livingstone, 1986: 284-97.
- 25- Paz R, Mohiaddin RH, Longmore DB. Magnetic resonance assessment of the pulmonary arterial trunk anatomy, flow, pulsatility and distensibility. *Eur J Echocardiogr* 1993;14(11):1524-1530.
- 26- Lindqvist P, Henein M, Kazzam E. Right ventricular outflow-tract fractional shortening: an applicable measure of right ventricular systolic function. *Eur J Echocardiogr* 2003;4(1):29-35.
- 27- Gan CT, Lankhaar JW, Westerhof N, et al. Noninvasively assessed pulmonary artery stiffness predicts mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007; 132:1906-1912.
- 28- Marcus JT, Vonk-Noordegraaf A, De Vries PM, Van Rossum AC, Roseboom B, Heethaar RM, Postmus PE. MRI evaluation of right ventricular pressure overload in chronic obstructive pulmonary disease. *J Magn Reson Imaging* 1998;8(5):999-1005.
- 29- Kim TH, Ryu YH, Hur J, et al. Evaluation of right ventricular volume and mass using retrospective ECG-gated cardiac multidetector computed tomography: comparison with first-pass radionuclide angiography. *Eur Radiol* 2005;15(9):1987-1993.
- 30- Moulton MJ, Creswell LL, Ungacta FF, Downing SW, Szabó BA, Pasque MK. Magnetic resonance imaging provides evidence for remodeling of the right ventricle after single-lung transplantation for pulmonary hypertension. *Circulation* 1996;94(9suppl):II312-319.
- 31- Reesink HJ, Marcus JT, Tulevski II, et al. Reverse right ventricular remodeling after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: utility of magnetic resonance imaging to demonstrate restoration of the right ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133(1):58-64.
- 32-EC99. European guidelines on quality criteria for computed tomography. Report EURO 16262 EN. Luxembourg;1999: 69-78.