



HAL
open science

Impact de la forme atriale gauche analysée par scanner sur la formation de thrombus chez les patients atteints de fibrillation atriale

Benoit Legghe

► **To cite this version:**

Benoit Legghe. Impact de la forme atriale gauche analysée par scanner sur la formation de thrombus chez les patients atteints de fibrillation atriale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03372926

HAL Id: dumas-03372926

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03372926>

Submitted on 11 Oct 2021

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

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

UNIVERSITE DE BORDEAUX
COLLEGE SCIENCE DE LA SANTE
Année 2021

THESE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Impact de la forme atriale gauche analysée par scanner sur la formation de thrombus chez les patients atteints de fibrillation atriale.

Présentée et soutenue publiquement le 17 septembre 2021
à 18 : 00 à l'hôpital Haut-Lévêque

Par Benoît Legghe
né le 09/07/1993 à Lesquin

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Michel MONTAUDON

Assesseurs :

Madame le Docteur Juliette COUTUREAU

Monsieur le Docteur Xavier IRIART

Madame le Docteur Soumaya SRIDI CHENITI

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Hubert COCHET

Rapporteur :

Monsieur le Professeur Alban REDHEUIL

Remerciements

À Monsieur le Professeur Michel MONTAUDON,

L'honneur que vous me faites en présidant cette thèse est pour moi l'occasion de vous assurer de ma profonde gratitude et de mes sentiments respectueux. Je vous remercie particulièrement pour votre pédagogie et votre accompagnement tout au long de mes années d'internat.

À Madame le Docteur Juliette COUTUREAU,

Je suis sensible à l'honneur que vous me faites en participant à ce jury. Vous m'avez guidé dans mon apprentissage théorique et pratique, j'ai pu apprécier la grande qualité de votre enseignement et votre très grande compétence. Je tiens à vous témoigner ici, mes remerciements mais aussi mon amitié sincère.

À Monsieur le Docteur Xavier IRIART,

Vous me faites l'honneur d'être membre de ce jury. L'occasion de vous témoigner ma reconnaissance quant aux travaux que nous avons pu entreprendre en commun

À Madame le Docteur Soumaya SRIDI CHENITI

Votre présence dans ce jury m'honore tant votre compétence et votre humanité m'ont touchée au cours du semestre que j'ai passé à vos côtés. Vous avez su m'accompagner avec une bienveillance rare. Je vous adresse mes remerciements sincères et amicaux.

À Monsieur le Professeur Alban REDHEUIL

Vous me faites l'honneur d'être le rapporteur de cette thèse. Soyez assuré de mes respectueux remerciements.

À Monsieur le Professeur Hubert COCHET

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse. Je vous remercie pour la disponibilité et l'accompagnement dont vous avez fait preuve pour mener à bien ce travail. Soyez assuré de toute ma gratitude et de mon plus grand respect.

À mes maîtres d'internats, aux radiologues des services de Pellegrin, Haut-Lévêque, Libourne, Pau et de la clinique du sport pour leur apprentissage et leur bienveillance constante.

À Jordy et Josquin pour m'avoir tant aidé pour ce travail.

À Juliette et Soumaya, que je dois bien remercier deux fois !

À Cécile S, Pierre B et aux horloges cassées.

À mes parents pour leur amour, leur soutien sans faille pendant ses longues années et pour m'avoir fait découvrir la radiologie mieux que quiconque aurait pu le faire.

À mes sœurs que j'aime.

À mes grands-parents, mes oncles, tantes et cousins (avec un remerciement particulier à Alice pour le coup de main).

À Murielle pour avoir été là dans les bons comme les mauvais moments, et pour m'avoir fait découvrir Françoise Hardy, Hugues Aufray, Adamo et tout les autres.

À Alexandre, Gloria et Gabriel.

À Samy à qui je recommande Panorama de Vincent Delerm.

À Domitille, Hugo, Marie, Marina et Samuelle pour m'offrir de si longues amitiés.

À Edgar et Océane que j'ai hâte de retrouver à Bordeaux.

À Lopin, Wetzel, Raph et F.E en espérant vous retrouver tout aussi vite.

À Anne, Aurélien, Mia, Mathieu et cette chère Clémence.

À Alice, Claire, Marion C et le Docteur Bosc, mes endocs préférées.

À Marion L, ma coloc préférée.

À Victor, que j'ai toujours plaisir à retrouver à Bordeaux comme à Lambersart.

Aux amis de l'escalade et du Hockey, des girondins au Lil'hoc.

Aux copains de l'externat.

À Alisson L.

Aux cointernes que j'ai eu le bonheur de côtoyer dans l'ensemble de mes stages, de Cédric à l'équipe de Pau en passant bien sûr par les escrocs de pédiatrie et les peintres de Pellegrin.

À la promotion de radiologie 2017 de Bordeaux et en particulier à Elise que j'ai hâte de retrouver ce soir.

Abréviations

| | |
|-------------|--|
| AAC | <i>American College of Cardiology</i> |
| ACCP | <i>American College of Chest Physicians</i> |
| AFI | <i>Atrial Fibrillation Investigators</i> |
| AHA | <i>American Heart Association</i> |
| AIT | <i>Accident ischémique transitoire</i> |
| AVC | <i>Accident vasculaire cérébral</i> |
| ESC | <i>European Society of Cardiology</i> |
| FEVG | <i>Fraction d'éjection du ventricule gauche</i> |
| FA | <i>Fibrillation atriale</i> |
| HTA | <i>Hypertension artérielle</i> |
| NICE | <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> |
| SPAF | <i>Stroke Prevention and Atrial Fibrillation</i> |

Sommaire

| | |
|---|----|
| Remerciements | 3 |
| Abréviations | 6 |
| Sommaire | 7 |
| Introduction | 9 |
| 1 Introduction générale..... | 9 |
| 2 Évaluations cliniques, approche historique | 10 |
| 3 Limites du score CHADS2VASC2..... | 15 |
| 4 Physiopathologie de la maladie cardioembolique dans la FA. | 16 |
| 4.1 Altération de l'endothélium | 16 |
| 4.2 Hyper coagulabilité..... | 17 |
| 4.3 Stase sanguine..... | 17 |
| 5 Estimation du risque thrombo-embolique associé à la FA par l'imagerie..... | 18 |
| 5.1 Techniques d'imagerie | 18 |
| 5.2 Approche hémodynamique et morphologiques classiques | 18 |
| 5.2.1 Dilatation atriale | 18 |
| 5.2.2 Modifications du tissu atrial..... | 19 |
| 5.2.3 Stagnation du flux atrial | 20 |
| 5.2.4 Morphologies d'auricules à risque | 21 |
| 6 Apport des nouvelles technologies : simulation numérique de flux, intelligence artificielle, analyse de forme | 22 |
| 6.1 Simulations numériques de flux | 22 |
| 6.2 Intelligence artificielle | 24 |
| 6.3 Analyse de forme | 26 |
| 7 Contexte, hypothèses et objectifs de travail..... | 27 |
| 8 Étude 1: Analyse in silico de l'influence de l'anatomie veineuse pulmonaire au scanner sur l'hémodynamique atriale et la formation de thrombus auriculaire..... | 30 |
| 9 Étude 2: Apprentissage profond des caractéristiques morphologiques atriales associées à la thrombose auriculaire chez les patients en FA..... | 44 |
| 10 Conclusion et perspectives..... | 57 |
| Liste des tableaux..... | 58 |
| Liste des figures | 59 |
| Références | 60 |
| Serment d'Hippocrate | 67 |

Introduction

1 Introduction générale

La fibrillation atriale (FA) est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent, sa prévalence augmente avec l'âge et environne 2% chez les moins de 65 ans et 9% chez les de plus de 65 ans[1]. Le vieillissement de la population associé à l'augmentation des conditions prédisposantes (hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, coronaropathie, valvulopathie, obésité et diabète) en font un enjeu de santé publique majeur [2]. Ainsi le nombre de patients atteint de FA en Europe est estimé entre 14 et 17 millions à l'horizon 2030 [3].

La morbi-mortalité induite par la fibrillation atriale est bien étudiée avec d'une part le risque hémodynamique et d'autre part le risque embolique avec au premier plan le risque d'infarctus cérébral d'origine cardio-embolique. L'association entre ces deux conditions est connue depuis de longue date [4]. Le risque d'infarctus cérébral chez les patients atteints de FA est multiplié par 5 comparativement à la population générale et on estime jusqu'à 25% l'imputabilité de la FA chez les plus de 80 ans présentant un infarctus cérébral [5].

Les anticoagulants ont démontré leur grande efficacité [6][7] pour la prévention des évènements cardio-emboliques dans la FA en diminuant le taux d'infarctus cérébral de 65% et la mortalité de 26%[8][9]. La supériorité de l'anticoagulation sur l'anti agrégation est désormais avérée [8].

Pour autant, les évènements iatrogènes liés à la prise d'anticoagulants ne sont pas rares, notamment dans la population âgée qui est particulièrement exposée au risque traumatique et de surdosage [10].

En conséquence, l'instauration d'une anticoagulation dans cette indication nécessite une estimation aussi précise que possible de la balance bénéfico-risque.

Pour cette raison, l'évaluation du risque embolique est un élément majeur dans la prise en charge des patients en fibrillation atriale.

2 Évaluations cliniques, approche historique

A partir des années 90, de très nombreuses études ont tenté d'identifier les facteurs de risques d'évènements emboliques chez les patients atteints de fibrillation atriale [11].

Les deux principales approches au début des années 2000 sont celles proposées par la SPAF (Stroke Prevention and Atrial Fibrillation) et l'AFI (Atrial Fibrillation Investigators)

D'une part l'AFI a utilisé les données de plusieurs études pour mettre en évidence 3 facteurs de risque cliniques d'AVC chez les patients en FA : Hypertension artérielle, antécédent d'infarctus cérébral ou d'AIT et diabète sucré. Ils ont classé en haut-risque les patients présentant au moins 1 de ces éléments, en risque-intermédiaire les patients de plus de 65 ans n'ayant aucun de ces facteurs et en risque faible les patients de moins de 65 ans n'ayant aucun facteur de risque. Deux facteurs de risque équivoques ont été également mentionnés dans l'étude : la présence d'une coronaropathie et l'antécédent de décompensation cardiaque, leur absence était associée à une réduction encore plus marquée du risque cardio embolique chez les patients à faible risque [9][12][13].

| Facteur de risque (HTA, diabète, antécédent ischémique cérébral) | <65 ans | ≥65ans |
|--|-------------|-----------------|
| | 0 | Faible risque * |
| ≥ 1 | Haut risque | Haut risque |

Tableau 1: Estimation du risque embolique selon l'AFI

D'autre part, la SPAF a utilisé les données d'études portant sur l'intérêt d'une anti agrégation dans la FA. 4 facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral ont été identifiés : HTA > 160mmHg, antécédent d'infarctus cérébral ou d'AIT, décompensation cardiaque récente (<100 jours ou FEVG <25%) et l'association du sexe féminin à un âge > 75 ans. La présence de l'un de ces facteurs de risques classait les patients à haut risque d'AVC [13][14].

| Facteurs de risque d'évènement cérébral ischémique chez les patients en FA selon la SPAF |
|---|
| Antécédent ischémique cérébral constitué ou transitoire |
| HTA >160 mmHg |
| Sexe féminin et âge >75 |
| Décompensation cardiaque récente (< 100 jours) ou FEVG <25 à l'échographie |

Tableau 2 : Estimation du risque embolique selon la SPAF

Ces deux classifications distinctes étaient problématiques. Premièrement car elles étaient sources de confusions, certains patients ne présentant aucun facteurs de risque selon une classification étaient considérés à risque intermédiaire ou fort selon l'autre approche [12]. Deuxièmement, certaines situations se trouvaient ambiguës (fallait-il reclasser un patient dont la tension était équilibrée selon les critères de SPAF). Et troisièmement, les données utilisées provenaient des bras sans anticoagulants d'études thérapeutiques, présentant également une faible hétérogénéité (âge des patients notamment) et exposaient donc à un biais de sélection.

Pour ces raisons, en 2001, le score CHADS₂ a été développé à partir de ces deux classifications, reprenant et simplifiant les différents critères déjà établis et pondérant doublement l'antécédent d'infarctus cérébral en raison sur-risque représenté par rapport aux autres facteurs. Ce score a été validé et sa capacité de prédiction a été démontrée supérieure aux approches de l'AFI et de la SPAF [12].

| Facteurs de risque | Score |
|---|-------|
| Antécédent de décompensation cardiaque congestive | 1 |
| Hypertension artérielle | 1 |
| Age > 75 ans | 1 |
| Diabète | 1 |
| Antécédent ischémique cérébral constitué ou transitoire | 2 |

Tableau 3 : Score CHADS₂

Bien qu'une classification du risque par sous-groupe (bas risque = 0 ou 1) risque intermédiaire (2 ou 3) risque élevé (4, 5 ou 6) soit proposée, les auteurs n'ont pas émis de recommandation concernant la gestion de l'anticoagulation.

Ces différentes approches du risque embolique avaient comme inconvénient commun de se baser sur des études thérapeutiques.

En 2003, une étude basée sur la cohorte de Framingham propose un nouveau score clinique, plus complexe [15]. Pour autant cette étude porte uniquement sur la stratification du risque et reste équivoque quant à la gestion de ce dernier.

Figure 1. Predicted 5-Year Risk of Stroke

| Step 1 | | Step 4 | | Predicted 5-year Risk of Stroke | |
|--------|--------|----------|--------|---------------------------------|-----------------|
| Age, y | Points | Diabetes | Points | Total Points | 5- Year Risk, % |
| 55-59 | 0 | No | 0 | 0-1 | 5 |
| 60-62 | 1 | Yes | 5 | 2-3 | 6 |
| 63-66 | 2 | | | 4 | 7 |
| 67-71 | 3 | | | 5 | 8 |
| 72-74 | 4 | | | 6-7 | 9 |
| 75-77 | 5 | | | 8 | 11 |
| 78-81 | 6 | | | 9 | 12 |
| 82-85 | 7 | | | 10 | 13 |
| 86-90 | 8 | | | 11 | 14 |
| 91-93 | 9 | | | 12 | 16 |
| >93 | 10 | | | 13 | 18 |
| | | | | 14 | 19 |
| | | | | 15 | 21 |
| | | | | 16 | 24 |
| | | | | 17 | 26 |
| | | | | 18 | 28 |
| | | | | 19 | 31 |
| | | | | 20 | 34 |
| | | | | 21 | 37 |
| | | | | 22 | 41 |
| | | | | 23 | 44 |
| | | | | 24 | 48 |
| | | | | 25 | 51 |
| | | | | 26 | 55 |
| | | | | 27 | 59 |
| | | | | 28 | 63 |
| | | | | 29 | 67 |
| | | | | 30 | 71 |
| | | | | 31 | 75 |

| Step 2 | | Step 5 | |
|--------|--------|---------------------|--------|
| Sex | Points | Prior Stroke or TIA | Points |
| Men | 0 | No | 0 |
| Women | 6 | Yes | 6 |

| Step 3 | | Step 6 | |
|--------------------------------|--------|--|--|
| Systolic Blood Pressure, mm Hg | Points | Add Up Points From Steps 1 Through 5 | |
| <120 | 0 | Look Up Predicted 5-Year Risk of Stroke in Table | |
| 120-139 | 1 | | |
| 140-159 | 2 | | |
| 160-179 | 3 | | |
| >179 | 4 | | |

Tableau 4 : Approche du risque embolique d'après les données de la cohorte de Framingham.

En 2006 le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (royaume unis) propose des recommandations dans la prise en charge de la FA en s'appuyant sur l'ensemble de la littérature avec la simplification comme objectif principal (classification du risque en 3 niveaux, applicable en prévention primaire ou secondaire, pour tout type de FA, applicable en ville comme à l'hôpital) et l'algorithme de prise en charge suivant [16].

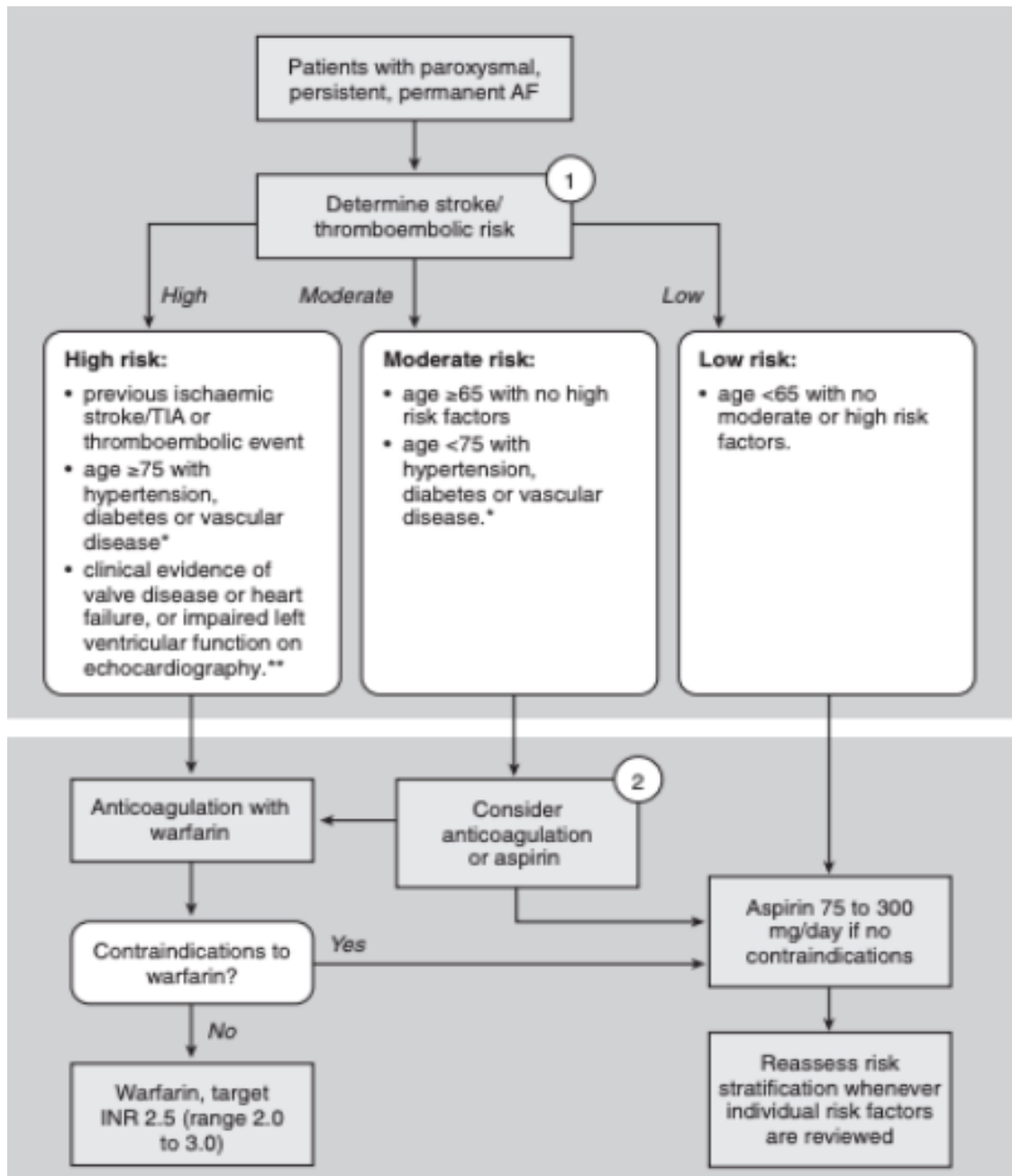


Tableau 5 : Proposition de prise en charge du risque embolique selon le National Institute for Health and Clinical Excellence

Cette recommandation sera la base en 2009 des critères de Birmingham [17], dont la philosophie est de conserver la simplicité d'utilisation tout en actualisant les données, en prenant en compte les recommandations de 2006 de sociétés françaises et américaines (American College of Cardiology/American Heart Association/ European Society of Cardiology) [18] et les recommandations de 2008 de l'ACCP (American College of Chest Physicians) [19].

Dans un souci de praticité, les nouveaux critères seront proposés sous forme d'anagramme, créant le score CHADS₂VASC₂.

| Facteurs de risque | Score |
|--|-------|
| Antécédent de décompensation cardiaque congestive (ou FEVG < 40%) | 1 |
| Hypertension artérielle | 1 |
| Age > 75 ans | 2 |
| Diabète | 1 |
| Antécédent ischémique cérébral constitué ou transitoire | 2 |
| Antécédent cardiovasculaire (coronaire, périphérique ou thromboembolique autre que cérébral) | 1 |
| Age 65-74 ans | 1 |
| Sexe féminin | 1 |

Tableau 6 : Score CHADS₂VASC₂

Ce score reste le plus utilisé de nos jours en pratique clinique en raison de sa simplicité.

3 Limites du score CHADS₂VASC₂

Bien que le score CHADS₂VASC₂ permette de quantifier le risque embolique chez les patients atteints de FA, son utilisation dans l'évaluation de la balance bénéfice-risque de l'anticoagulation reste discutée.

En particulier, le risque annuel d'infarctus cérébral justifiant l'utilisation d'un traitement anticoagulant plutôt que d'un antiagrégant plaquettaire est aujourd'hui mieux connu, compte tenu de leurs bénéfices et de leurs potentiels effets indésirables respectifs. Ce

risque annuel est de 1,7% pour la warfarine (un antagoniste de la vitamine K) et de 0,9% pour le dabigatran (un anticoagulant oral à action directe, inhibiteur de la thrombine)[20].

En pratique clinique, l'objectif d'un système d'estimation du risque embolique chez les patients atteints de FA doit être la distinction des patients dont le risque justifie l'instauration d'un traitement anticoagulant et donc dépasse les niveaux précédemment cités.

Or, en 2016, une méta analyse portant sur 34 études a mis en évidence une importante hétérogénéité du risque annuel d'infarctus cérébral chez les patients présentant un même score CHADS₂VASC₂. En effet, parmi les patients ayant un score CHADS₂VASC₂ de 1, 76% des cohortes indiquaient un risque d'infarctus cérébral <1% par an et 18% des cohortes un risque >2% par an. Pour un score CHADS₂VASC₂ de 2, 27% des cohortes indiquaient un risque d'infarctus cérébral <1 et 33% des cohortes un risque >2% par an [21]. Ceci montre les limites du score CHADS₂VASC₂ quant à sa capacité à distinguer les patients chez qui l'instauration d'une anticoagulation est justifiée.

En résumé l'approche d'estimation du risque embolique chez les patients atteints de FA la plus utilisée en pratique quotidienne est basée uniquement des critères cliniques, et reste largement perfectible.

4 Physiopathologie de la maladie cardioembolique dans la FA.

Depuis le début fin des années 80, la physiopathologie des évènements cardio-emboliques chez les patients atteints de FA a été mainte fois étudiée. Selon la triade de Virchow, 3 facteurs favorisent la thrombogénicité :

4.1 Altération de l'endothélium

En 1993, une étude autopsique de patient décédés à la suite d'évènements cérébraux cardio-emboliques a mis en évidence des modifications structurelles de l'endothélium

cardiaque. Un aspect « ridé » et « granuleux » de l'endothélium était retrouvé chez les patients en FA, expliqué par des remaniements fibreux et œdémateux. De manière nettement significative, des zones de dénudations endothéliales étaient retrouvées chez les patients en FA comparativement aux patients témoins [22].

Plusieurs études ont identifié des marqueurs sériques de la coagulation, de la fonction endothéliale et de l'activation plaquettaire, permettant de mieux comprendre la physiopathologie de la thrombogénicité [23][24]. En particulier, l'augmentation du taux sérique de facteur de Willebrand a été mise en évidence dans plusieurs maladies cardiovasculaires et notamment la fibrillation atriale [25]. Il a été montré que le taux sérique de facteur de Willebrand augmente d'autant plus qu'un thrombus ou qu'une hyper-échogénéité spontanée est objectivée au sein de l'auricule [26].

Cependant, l'intérêt du taux plasmatique de facteur de Willebrand dans la prédiction du risque cardio embolique dans la FA a fait l'objet de plusieurs études dont les résultats restent discordants [27][28][29][30]. Une étude a montré l'amélioration de l'évaluation du risque embolique en ajoutant cette donnée aux scores CHADS₂VASC₂, sans changement dans la prise en charge médicale pour autant [31].

4.2 Hyper coagulabilité

Il est communément admis qu'un état d'hypercoagulabilité constitutionnel ou acquis prédispose aux événements thromboemboliques [32]. De plus il a été mis en évidence un environnement sérique favorisant la formation de thrombus, avec notamment des taux plus élevés de fibrinogène, de facteur VIII et un taux plus bas de protéine S chez les patients atteints de FA aux antécédents d'événements cardio-emboliques comparativement aux patients atteints de FA sans antécédent cardio-embolique [24].

4.3 Stase sanguine

La stase sanguine est le 3^{ème} facteur impliqué dans la formation de thrombus. Dans les oreillettes en FA cette stase est inhomogène dans la cavité, ce qui explique la survenue préférentielle de thrombus dans certaines régions anatomiques. Dans les années 1950, quand l'origine valvulaire des FA était prépondérante, on connaissait déjà la responsabilité de l'auricule gauche qu'on estimait être l'origine d'environ 50 % des thrombus [34]. Par la suite de nombreuses études échographiques ont démontré

que l'auricule gauche était le lieu de formation principal des thrombus au sein de l'auricule gauche chez les patients en FA non valvulaire (>90%). Il est alors apparu légitime d'étudier les facteurs morphologiques influençant la formation de thrombus au sein de l'auricule.

5 Estimation du risque thrombo-embolique associé à la FA par l'imagerie

5.1 Techniques d'imagerie

L'échographie, par sa simplicité, sa disponibilité et son caractère non irradiant est la modalité d'imagerie la plus utilisée pour étudier le flux au sein des cavités cardiaques et notamment au sein de l'auricule gauche.

D'autres modalités plus complexes sont également disponibles, notamment l'IRM, néanmoins l'utilisation de cette technique reste limitée par sa résolution spatiale inférieure à l'échographie, par la nécessité d'acquisitions prolongées impliquant la prise en compte des mouvements respiratoires, et par ses nombreuses contre-indications, notamment chez les patients ayant un dispositif cardiaque. Le scanner cardiaque bénéficie d'une excellente résolution spatiale. L'injection de produit de contraste iodé permet une analyse des cavités cardiaques ou de structures plus fines telles que les artères coronaires. Grâce à la synchronisation au rythme cardiaque, l'acquisition peut être réalisée à une phase particulière du cycle (synchronisation prospective) ou sur la totalité du cycle permettant une reconstruction à posteriori (synchronisation rétrospective).

5.2 Approche hémodynamique et morphologiques classiques

5.2.1 Dilatation atriale

En 1995, l'étude des données de la cohorte de Framingham a mis en évidence une forte association entre la taille de l'oreillette gauche et le risque d'infarctus cérébral et de décès, y compris après ajustement sur l'âge, les facteurs de risques

cardiovasculaires, les antécédents d'infarctus du myocarde, d'hypertrophie myocardique, de décompensation cardiaque et même de fibrillation atriale [35]

Ceci est expliqué par la stagnation du flux au sein de l'oreillette gauche, favorisée par la dilatation atriale, en cohérence avec de nombreuses autres études échographiques [36] [37] [38].

La taille de l'oreillette gauche est donc un marqueur important du risque embolique. Ce dernier est d'autant plus intéressant qu'il peut être estimé de manière fiable à l'échographie, à l'IRM ou au scanner [39].

Si une estimation de la taille de l'oreillette gauche peut être réalisée à partir d'une mesure de la surface de cette dernière dans le plan 4 cavité, une estimation du volume apparaît plus robuste. Cette dernière peut être réalisée à l'échographie comme à l'IRM au moyen des méthodes de Simpson ou biplan aire-longueur, qui sont les deux méthodes préconisées par les recommandations américaines [40]. Au scanner, la possibilité de reconstructions multiplanaires rend ces méthodes évidemment applicables. Des méthodes d'évaluation automatisées du volume atrial gauche au moyen notamment de techniques de seuillage ont également été développées [41].

5.2.2 Modifications du tissu atrial

Au-delà de la dilatation de l'atrium gauche, le remodelage atrial induit des modifications tissulaires avec une altération des cardiomyocytes atriaux, des dépôts interstitiels non collagéniques ainsi que l'apparition de fibrose atriale qui favorise la survenue de circuits de réentrée [42], eux même responsables de l'arythmie atriale. Ainsi, au-delà du risque embolique, les modifications de la composition tissulaire sont un marqueur d'évolutivité et de sévérité de la fibrillation atriale elle-même.

Par ailleurs la fibrose atriale est aussi associée au risque embolique, y compris chez les patients ne présentant pas d'arythmie atriale. L'IRM, au moyen des séquences de rehaussement tardif après injection de produits de contraste gadolinés, permet une quantification non invasive de cette fibrose, et ce marqueur a été rapporté comme associé à la survenue d'AVC cryptogéniques [43]. Cette modalité semble prometteuse, mais peu appliquée en pratique compte tenu des difficultés à réaliser des acquisitions et des quantifications robustes du rehaussement tardif atrial chez les patients en FA.

5.2.3 Stagnation du flux atrial

En 1988, une équipe japonaise montre pour la première fois à l'échographie une diminution de la vitesse du flux au sein de l'auricule gauche chez les patients en FA [44]. En 1991, une autre étude échographique montre que l'absence de flux au sein de l'auricule gauche, ou la présence de flux lents visibles sous la forme d'une échogénéité spontanée, est un facteur prédisposant à la formation de thrombus [45]. Plus récemment, les résultats encourageant des occlusions d'auricule comme traitement préventif chez les patients souffrants de FA ont grandement renforcé l'attrait pour cette région [46]. La méthode IRM de flux 4D a également été appliquée à l'exploration de la stagnation du flux atrial et auriculaire chez les patients en FA [47]. Les résultats montrent une grande variabilité des vitesses et de la stagnation du flux chez les patients en FA, et une corrélation significative bien que faible aux vitesses enregistrées en échographie trans-esophagienne. Cette méthode permet cependant d'identifier une population à flux préservé malgré un score de CHADSVASC élevé. La méthode est illustrée dans la Figure ci-dessous.

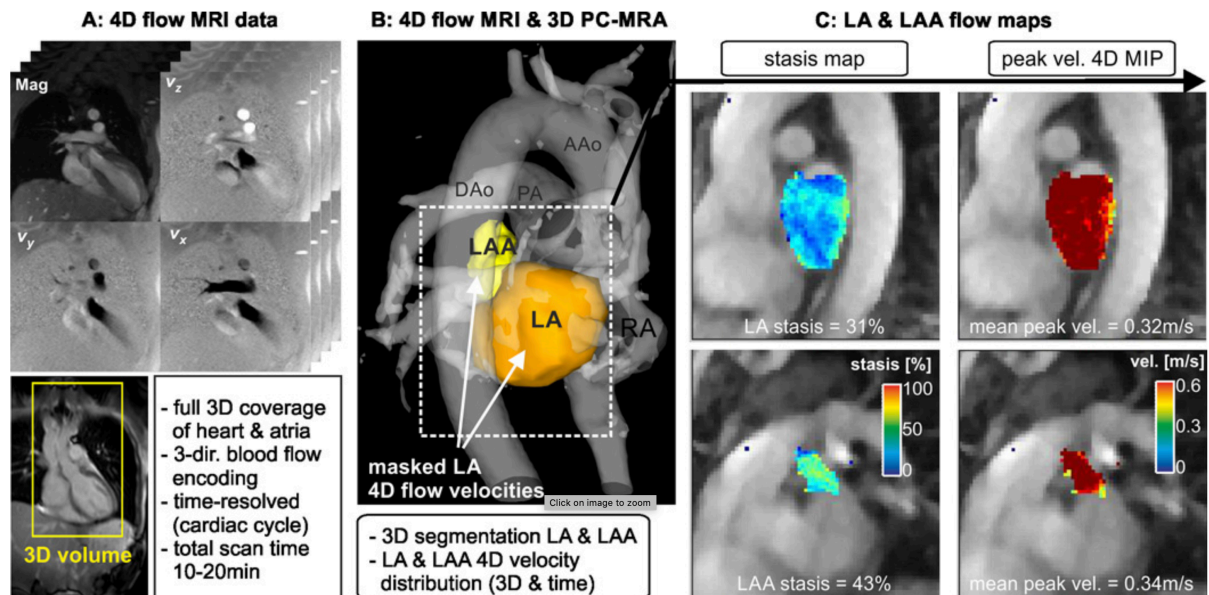


Figure 1 : Exploration par IRM de flux 4D de la stase atriale et appendiculaire chez un patient souffrant de FA. Patient de 64 ans, fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée, FA paroxystique en rythme sinusal pendant l'acquisition IRM, CHA2DS2-VASc score=1. A: Acquisition et données brutes du volume de flux 4D. B: Angiographie 3D en contraste de phase extraite de l'acquisition de flux, et segmentation de l'oreillette et de l'auricule gauches (en jaune). C : calcul au sein des segmentations atriale et auriculaire de la stase (%) et des vitesses maximales (m/s) [47]

Si cette méthode IRM apparaît prometteuse, elle présente plusieurs limites rendant difficile une application en pratique clinique, parmi lesquelles une difficulté technique à acquérir ce type de données en cas de rythme irrégulier, et un temps d'acquisition long source d'artéfacts de mouvement.

5.2.4 Morphologies d'auricules à risque

La morphologie de l'auricule gauche est extrêmement variable dans la population [48]. Dans la dernière décennie, plusieurs équipes ont étudié l'influence de cette morphologie sur le risque thrombotique, afin d'identifier des auricules plus susceptibles de permettre la formation de thrombus. En 2012, une étude va proposer une classification morphologique scanner et IRM des auricules en 4 formes principales (« cactus », « manche à air », « aile de poulet » et « chou-fleur »), et démontrer leur inégalité en terme de risque embolique, indépendamment du score CHADS₂VASC₂ [49]. La forme de type « aile de poulet » semble ainsi peu à risque, avec un taux d'événements emboliques jusqu'à 8 fois moins élevé qu'avec la forme la plus à risque (« chou-fleur »). D'autres études confirmeront ces résultats. [50]

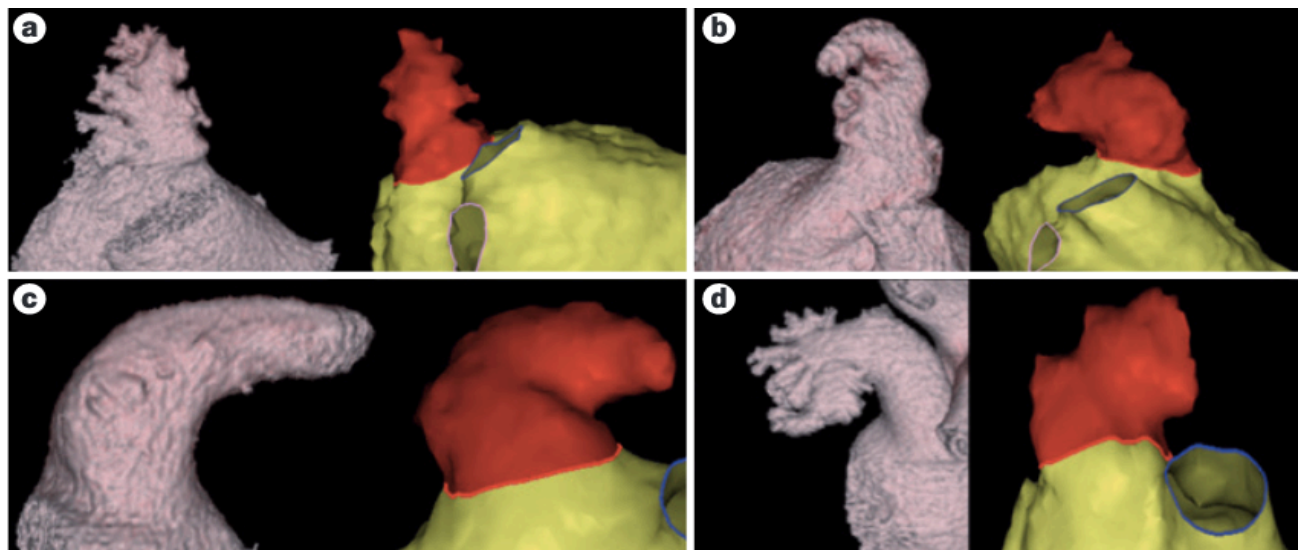


Figure 2 : représentations des différents types d'auricules gauches. A : « cactus » B : « aile de poulet » C : « manche à air » D : « chou-fleur »[49]

Néanmoins cette classification morphologique reste ambiguë et sa reproductibilité inter observateur est médiocre. Certains auteurs vont développer d'autres marqueurs morphologiques auriculaires associés au risque embolique, comme par exemple la présence de multiples trabéculations et d'un petit ostium [51].

6 Apport des nouvelles technologies : simulation numérique de flux, intelligence artificielle, analyse de forme

6.1 Simulations numériques de flux

Au cours des dernières décennies, les progrès informatiques avec l'augmentation de la puissance de calcul ont permis le développement de simulations de flux par la résolution numérique des équations régissant le comportement des fluides. Cette approche appelée « mécanique des fluides numérique » est mieux connue sous son nom anglais « computational fluid dynamics (CFD) ».

Pendant les dix dernières années, cette technique a été appliquée au domaine médical, principalement sur l'appareil cardiovasculaire. De nombreuses études ont été réalisées sur la circulation périphérique [52][53][54]. Mais c'est en cardiologie et notamment sur la circulation coronaire que cette technique a connu les résultats les plus probants, qui dépassent le seul champ de la recherche puisqu'il s'agit aujourd'hui de tests diagnostiques commercialisés. Par exemple, l'estimation de la réserve coronaire au moyen de simulations numériques de flux personnalisées à partir de données scanner a été montrée étroitement corrélée aux mesures invasives de réserve coronaire fractionnaire, et permet une meilleure estimation du risque d'évènements coronariens que la simple quantification du degré de sténose [55]. Les techniques de simulations numériques de flux ne se limitent pas aux vaisseaux et de nombreuses études ont appliqué cette technologie à diverses pathologies cardiaques [56].

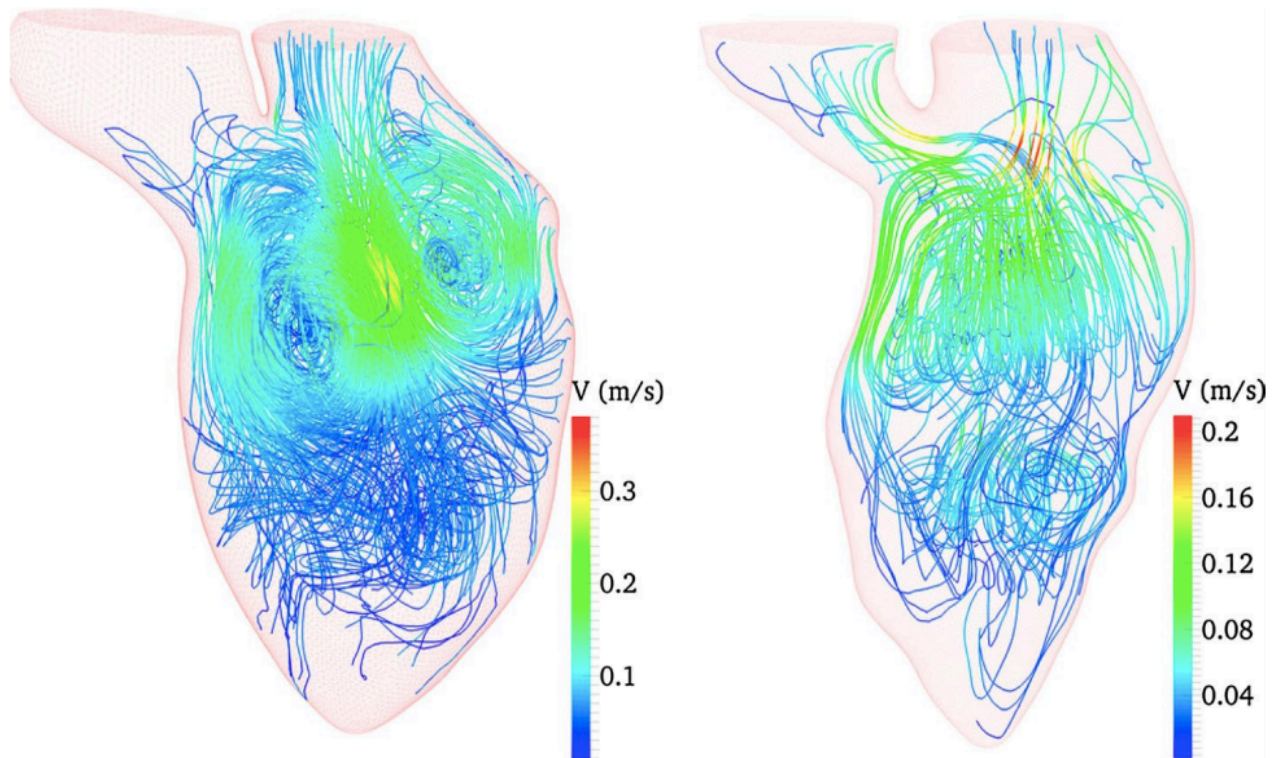


Figure 3 : Simulations de flux ventriculaires gauches en télédiastole chez un sujet sain (à gauche) et un sujet atteint d'une cardiomyopathie hypertrophique (à droite). On retrouve la formation de vortex chez le sujet sain. [57]

Les applications de simulation de flux sur l'atrium et l'auricule gauche sont plus rares, mais quelques auteurs ont déjà personnalisé des modèles atriaux sur l'anatomie réelle de sujets obtenue par imagerie [58]. En 2016, une étude a montré la capacité de reproduire à l'aide de modèles numériques des flux similaires à ceux observés à l'ETO [58], laissant entrevoir au-delà d'une analyse spécifique de l'anatomie, une analyse spécifique de l'hémodynamique.

Ces nouvelles techniques ont également permis par exemple de mettre en évidence la décroissance de deux paramètres hémodynamiques expliquant la thrombogénicité : la vitesse et la vitesse de cisaillement du flux (shear strain rate) de la base vers l'apex de l'auricule, et ceci d'autant plus que des paramètres de fibrillation atriale étaient appliqués au modèle ou que l'étude était réalisée sur des auricules type « chou-fleur », en cohérence avec le reste de la littérature [59].

De même en 2019, une étude a étudié l'apparition de vortex au sein de l'auricule à l'aide de simulations numériques, un paramètre également associé à la formation de thrombus [60].

Pour autant ces approches sont fortement demandeuses de temps, de puissance de calcul et de mémoire informatique. Ceci limite le nombre de sujets dans les études (par exemple les modèles de seulement 2 sujets ont été utilisés dans l'étude comparant les flux atriaux obtenus par modèle dynamique aux flux visualisés à l'échographie). Ceci limite également le volume simulé, certaines études ne s'intéressant qu'à l'auricule sans prendre en compte l'impact de la morphologie de l'atrium gauche et notamment de l'implantation des veines pulmonaires, dont l'anatomie présente une grande hétérogénéité au sein de la population [61]. Une étude a d'ailleurs mis en exergue en 2018 l'importance de la configuration veineuse pulmonaire sur l'hémodynamique globale de l'oreillette gauche [62].

Au total, les simulations numériques de flux personnalisées par scanner représentent un outil prometteur pour identifier des marqueurs à la fois morphologiques et hémodynamiques associés au risque embolique dans la FA. Pour l'heure, la littérature se limite cependant à des preuves de concept sur un nombre très limité de patients, et le plus souvent sans prendre en compte la totalité du volume atrial. Par ailleurs, compte tenu du temps nécessaire à la personnalisation des modèles (segmentation, maillage), des incertitudes de certains paramètres appliqués de manière générique (pression, mouvement, conditions limites), et des temps et puissance de calcul nécessaires pour effectuer les simulations (plusieurs heures ou jours), la faisabilité d'une translation clinique reste incertaine.

6.2 Intelligence artificielle

A l'inverse des approches de modélisation biophysiques mentionnées dans le paragraphe précédent, qui visent à résoudre les équations régissant l'hémodynamique dans un volume afin d'en simuler le comportement et d'en extraire des marqueurs d'intérêt, les méthodes d'intelligence artificielle peuvent identifier des marqueurs similaires à partir des données d'imagerie sans nécessiter de connaissances à priori, et avec un temps et une puissance de calcul beaucoup plus réduits.

L'apprentissage profond, plus connu sous sa traduction anglaise « Deep Learning » est une branche de l'intelligence artificielle appartenant au domaine du « Machine

Learning ». Ce dernier se base sur des réseaux d'éléments mimant le fonctionnement neuronal, c'est à dire qui à partir de plusieurs signaux afférents (semblables aux signaux dendritiques) établit un signal efférent (semblable au signal axonal transmis dans une synapse). Le terme « profond » se réfère à l'architecture du réseau, qui est constitué de nombreuses couches neuronales intermédiaires. Cette branche de l'intelligence artificielle a connu un progrès fulgurant au début des années 2010, notamment grâce aux travaux de Yann Le Cun sur les réseaux convolutifs, et trouve particulièrement de nombreuses applications en imagerie médicale, du fait d'une formalisation propice des données (données numériques organisées en matrices de pixels).

L'augmentation du nombre de systèmes d'imagerie, la diminution des durées d'acquisition et les indications croissantes en imagerie médicale ont entraîné une augmentation de la quantité de données et de la charge de travail pour les médecins interprétant les examens [63]. Le développement d'aides automatisées au diagnostic a alors été favorisé afin de gagner en performance et en rapidité. Le champ d'action de ces derniers est vaste, allant de l'aide à la détection [64] à l'analyse de texture tumorale [65] par exemple. L'intelligence artificielle a rendu possible le développement de nombreux systèmes d'aide au diagnostic en imagerie médicale [66][67] qui aujourd'hui tendent à s'intégrer dans le soin.

L'imagerie cardiaque est un champ de développement privilégié pour les techniques d'intelligence artificielle qui intéressent toutes les modalités d'imagerie [68]. Ceci s'explique par la complexité particulière à acquérir et analyser les images d'un organe mobile. L'intelligence artificielle peut être appliquée à différents aspects, à commencer par la sélection des indications et des modalités [69]. Elle peut également être utilisée comme aide au diagnostic, en apprenant des caractéristiques d'imagerie associées à des pathologies spécifiques [70]. Enfin, elle peut également apprendre à partir des données de suivi des patients afin d'identifier des marqueurs d'imagerie pronostiques [71] et ainsi personnaliser des stratégies préventives. Toutes les modalités sont impactées par cette évolution. En échographie, il a par exemple été développé pour limiter le caractère opérateur-dépendant de l'échographie un programme pour identifier et mesurer le mur ventriculaire gauche au cours de l'acquisition [72] ou encore une aide permettant de déterminer automatiquement la fraction d'éjection du

ventricule gauche et son strain longitudinal , avec une performance équivalente à celle d'experts [73]. L'imagerie de coupe a connu une évolution similaire avec par exemple en IRM des outils de segmentation automatisée [74] ou encore le développement de modèles prédictifs de la détérioration de la fonction ventriculaire chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie de tétralogie de Fallot [75].

Il n'existe pas à notre connaissance de travaux ayant spécifiquement appliqué des outils d'intelligence artificielle à l'identification de marqueurs du risque embolique sur des images médicales dans la FA. Cependant, compte tenu de la grande variabilité inter-individuelle de la géométrie atriale et de la complexité des phénomènes hémodynamiques impliqués dans le lavage de l'auricule, une telle approche pourrait s'avérer pertinente pour identifier des caractéristiques morphologiques associées au risque embolique. Dans ce domaine, l'intelligence artificielle pourrait être utilisée soit pour accélérer les simulations numériques de flux, soit pour remplacer intégralement ces simulations en associant directement la forme atriale au risque embolique.

6.3 Analyse de forme

Représenter géométriquement une forme ou un volume est une étape indispensable à la création de simulations numériques de flux, et permet également d'extraire des données morphologiques (coordonnées de points ou de vecteurs) utilisables par un réseau neuronal. De multiples outils de segmentations sont disponibles pour isoler une forme tri-dimensionnelle au sein d'un volume d'imagerie médicale 3D scanner ou IRM. La méthode du maillage permet ensuite de discrétiser un tel objet continu complexe (par exemple le volume atrial gauche) en de multiples éléments, et d'appliquer ensuite à cette géométrie des propriétés physiques permettant le calcul de simulations numériques. Le maillage reproduira l'anatomie de manière d'autant plus précise qu'il sera composé d'un grand nombre d'éléments (points ou facettes du maillage). Un maillage précis est un prérequis indispensable aux simulations numériques de flux, mais demeure un frein pour son utilisation dans un réseau de neurone, car le nombre de points dans le maillage est beaucoup trop important pour un emploi efficace de réseaux de neurones convolutifs. Il est donc souvent nécessaire de compresser l'information de forme pour obtenir une représentation schématique de taille très inférieure mais qui préserve les caractéristiques principales. Une approche possible

est la squelettisation, qui permet de transformer une forme complexe en une structure simple afin de rendre son analyse ou sa reconnaissance plus simple [76]. Plusieurs travaux ont déjà appliqué des représentations squelettiques à des réseaux neuronaux [77][78] ou ont utilisé cette méthode pour représenter des structures anatomiques (trachée, aorte et colon par exemple) [79].

Il n'existe pas à notre connaissance de travaux ayant spécifiquement utilisé une squelettisation de l'atrium gauche dans le contexte du risque embolique dans la FA. Cependant, compte tenu de l'influence attendue de la position et de l'orientation respectives des veines pulmonaires et de l'auricule sur la qualité du lavage auriculaire, une telle approche pourrait s'avérer pertinente.

7 Contexte, hypothèses et objectifs de travail

Les sections précédentes ont rappelé que les critères actuellement utilisés en pratique clinique ne permettent pas une évaluation fiable de la balance bénéfique/risque associée à l'anticoagulation dans la FA, et qu'une méthode paraclinique robuste est nécessaire.

Ce travail s'inscrit dans le programme scientifique de l'IHU Liryc visant à améliorer la stratification du risque cardio-embolique dans la FA. Il s'appuie à la fois sur les données cliniques et d'imagerie d'une cohorte de patients FA explorés par scanner avant occlusion percutanée de l'auricule gauche (collectées par les service d'imagerie et de cardiopathies congénitales adultes du CHU de Bordeaux) [80] et sur un réseau de neurones permettant une segmentation automatique de l'oreillette gauche (développé par l'IHU LIRYC et le laboratoire Inria Sophia Antipolis) [81].

Les sujets candidats à une occlusion de l'auricule représentent une population pertinente pour étudier le risque cardio-embolique dans la FA car la prévalence de thrombose auriculaire ou d'antécédent cardio-embolique y est élevée, et car la prise

en charge médicamenteuse y est relativement homogène du fait de la contre-indication aux anticoagulants.

Les hypothèses à la base de ce travail étaient les suivantes :

- La formation de thrombus est étroitement associée à la qualité du lavage de l'auricule au cours du cycle cardiaque.
- Le lavage de l'auricule dépend comme vu précédemment des caractéristiques morphologiques de l'auricule, mais également de la position et de l'orientation des veines pulmonaires qui sont à l'origine du flux de lavage.
- Le scanner est une méthode tridimensionnelle dont le contraste permet une segmentation automatique du volume atrial. Il s'agit donc d'une modalité pertinente pour développer une méthode d'analyse robuste de la forme atriale globale, et ainsi identifier des marqueurs robustes du risque cardio-embolique dans la FA.

Les objectifs de ce travail étaient :

- De démontrer à l'aide de simulations numériques de flux personnalisées par scanner l'influence de la conformation veineuse pulmonaire sur l'hémodynamique de l'oreillette et de l'auricule gauche.
- De développer des méthodes automatiques, rapides et peu demandeuses en ressources informatiques afin de capturer les caractéristiques de forme atriale associées au risque de thrombose à partir d'images scanner.

7. Collaborations et rôle du candidat

Deux méthodes ont été développées afin d'étudier la morphologie globale de l'atrium gauche, son impact sur l'hémodynamique, et l'association à la formation de thrombus auriculaire :

- une méthode de **simulation numérique des fluides** au sein d'anatomies personnalisées par scanner a été employée pour analyser l'influence de la forme sur

l'hémodynamique. Ce travail a été réalisé en collaboration avec le département des technologies de l'information de l'université Pompeu Fabra, à Barcelone, impliquant notamment le Pr Oscar Camara et son étudiant en thèse Jordi Mill Tena.

- une **représentation simplifiée des veines pulmonaires et de l'auricule gauche basée sur les graphes** a été développée et soumise à une méthode innovante d'apprentissage profond afin d'identifier les caractéristiques associées à la formation de thrombus. Ce travail a été réalisé en collaboration avec l'équipe Epione du laboratoire INRIA Sophia Antipolis, impliquant notamment le Dr Maxime Sermesant et son étudiant en thèse Josquin Harrison.

Mon rôle dans le projet, sous la direction du Pr Hubert Cochet, a consisté :

- à collecter les données d'imagerie et les données cliniques, en collaboration étroite avec le service de cardiopathies congénitales adultes du CHU de Bordeaux, et notamment le Dr Xavier Iriart et son interne Benjamin Bouyer.

- à vérifier la qualité des segmentations automatiques effectuées grâce au réseau de neurones développé par Shuman Jia, ancienne étudiante en thèse du Dr Maxime Sermesant à l'INIRA Sophia Antipolis.

- à analyser les images scanner et l'historique des patients pour identifier les sujets ayant présenté un thrombus.

- à effectuer une revue de la littérature.

- à participer aux réunions de pilotage scientifique du projet afin de discuter les résultats et d'orienter le développement méthodologique vers la translation clinique.

Au-delà des travaux présentés dans cette thèse, qui se limitent à l'imagerie **avant** occlusion de l'auricule, j'ai été également impliqué dans la collection et l'analyse des données cliniques et d'imagerie **post-implantation** d'une cohorte plus large, en collaboration avec le CHU de Toulouse (Pr Meyer Elbaz et son interne Grégoire Blanc). Ce travail distinct visait à étudier la prévalence, les causes, et le risque associé aux thromboses sur prothèse de fermeture d'auricule. Plusieurs publications sur le sujet sont en cours de préparation.

8 Étude 1: Analyse in silico de l'influence de l'anatomie veineuse pulmonaire au scanner sur l'hémodynamique atriale et la formation de thrombus auriculaire

L'objectif de cette étude était de démontrer qu'au-delà de la seule morphologie de l'auricule, la morphologie globale de l'oreillette gauche, et en particulier la position et l'orientation des veines pulmonaires, joue un rôle important sur l'hémodynamique atriale et la qualité du lavage auriculaire.

52 patients souffrant de FA et candidats à une occlusion de l'auricule (age 69 ± 11 ans, 81% d'hommes) ont été explorés par scanner cardiaque. Une thrombose de l'auricule était identifiée chez 25 (soit car visible sur le scanner soit du fait d'un antécédent embolique). Les 27 sujets restants constituaient le groupe contrôle. Les images étaient segmentées grâce à un réseau de neurones déjà entraîné et validé (Scores de Dice > 0.90) [81]. Ces segmentations étaient vérifiées et potentiellement retouchées manuellement, notamment afin de compléter la segmentation dans les régions insuffisamment rehaussées comme le fond de l'auricule. Une méthode de modélisation numérique des fluides a été appliquée et des simulations ont été effectuées sur ces géométries personnalisées. Parallèlement, afin d'associer les comportements hémodynamiques à des descripteurs morphologiques, une squelettisation de l'atrium gauche a été effectuée afin de capturer la position et l'orientation des veines pulmonaires et de l'auricule gauche par rapport au barycentre de l'atrium.

Les résultats montraient une influence très importante de l'orientation des veines pulmonaires sur l'hémodynamique atriale et le lavage auriculaire. Ce lavage provient essentiellement des veines gauches (donc homolatérales à l'auricule), du fait de mécanisme de collision avec le flux issu des veines droites. L'angle entre les veines droites et leur hauteur d'implantation étaient les motifs les plus variables et les facteurs morphologiques les plus déterminants dans la qualité du lavage auriculaire. Une angulation importante de l'auricule gauche avec une pointe dirigée vers l'orifice mitral était également associée à un lavage plus faible de l'auricule. En revanche, en dehors de la taille de l'auricule, les caractéristiques morphologiques des veines et de l'auricule ne permettaient pas de distinguer les sujets avec thrombus de ceux du groupe

contrôle, et le lavage auriculaire dans les simulations de flux s'avérait plus faible dans le groupe thrombus uniquement quand l'analyse excluait les sujets à auricule de type « aile de poulet ».

Au total, cette étude représente la plus grosse cohorte étudiée par simulation numérique de flux dans les oreillettes. Elle confirme que l'anatomie veineuse pulmonaire joue un rôle déterminant dans la qualité du lavage auriculaire, élucidant notamment la provenance du flux auriculaire (depuis les veines gauches), et le rôle déterminant de l'orientation des veines droites pour permettre une collision efficace du flux et un lavage de qualité au sein de l'auricule. En revanche, si ce travail permet de générer des hypothèses, les applications cliniques restent lointaines du fait du temps de traitement et de calcul nécessaire (plusieurs jours par cas), et des incertitudes quant à la fiabilité des simulations. En effet, ces simulations ne permettent pas de distinguer sujets à risques de sujets non à risque, ce qui peut s'expliquer par :

- La fiabilité du critère clinique étudié (sujets non à risque en particulier)
- L'hétérogénéité des paramètres d'acquisition scanner (en particulier 60% seulement en télésystole)
- Les incertitudes dans la généralisation de certains paramètres et conditions limites des modèles numériques (flux pulmonaire entrant, régime de pression, flux mitral sortant, mouvement de l'anneau mitral et de la paroi atriale...).

Cette étude a fait l'objet d'une présentation à la conférence Functional Imaging and Modeling of the Heart en 2021, publiée dans Lecture Notes in Computer Sciences [82]. Le manuscrit est présenté ci-dessous. Ce travail a également fait l'objet d'une publication distincte, non présentée ici, visant à implémenter et comparer des approches d'apprentissage profond afin d'estimer les paramètres hémodynamiques obtenus par la simulation directement à partir de données morphologiques scanner [83]. Une telle approche pourrait s'avérer pertinente pour accélérer le temps de traitement et préparer une translation clinique.

In-Silico Analysis of the Influence of Pulmonary Vein Configuration on Left Atrial Haemodynamics and Thrombus Formation in a Large Cohort

Jordi Mill¹(✉), Josquin Harrison², Benoit Legghe³, Andy L. Olivares¹, Xabier Morales¹, Jerome Noailly¹, Xavier Iriart³, Hubert Cochet³, Maxime Sermesant², and Oscar Camara¹

¹ Physense, BCN Medtech, Department of Information and Communication Technologies, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain

jordi.mill@upf.edu

² Inria, Université Côte d'Azur, Epione Team, Sophia Antipolis, France

³ Hôpital de Haut-Lévêque, Bordeaux, France

Abstract. Atrial fibrillation (AF) is considered the most common human arrhythmia. Around 99% of thrombi in non-valvular AF are formed in the left atrial appendage (LAA). Studies suggest that abnormal LAA haemodynamics and the subsequently stagnated flow are the factors triggering clot formation. However, the relation between LAA morphology, the blood pattern and the triggering is not fully understood. Moreover, the impact of structures such as the pulmonary veins (PVs) on LA haemodynamics has not been thoroughly studied due to the difficulties of acquiring appropriate data. On the other hand, in-silico studies and flow simulations allow a thorough analysis of haemodynamics, analysing the 4D nature of blood flow patterns under different boundary conditions. However, the reduced number of cases reported on the literature of these studies has been a limitation. The main goal of this work was to study the influence of PVs on left atrium (LA) and LAA haemodynamics. Computational fluid dynamics simulations were run on 52 patients, the largest cohort so far in the literature, where different parameters were individually studied: pulmonary veins orientation and configuration; LAA and LA volumes and its ratio; and flow velocities. Our computational analysis showed how the right pulmonary vein height and angulation have a great influence on LA haemodynamics. Additionally, we found that LAA with great bending with its tip pointing towards the mitral valve could contribute to favour flow stagnation.

Keywords: Pulmonary veins · Computational fluid dynamics · Left atrium haemodynamics and thrombus formation

1 Introduction

Atrial fibrillation (AF) is considered the most common of human arrhythmias. Approximately 2% of people younger than age 65 have AF, rising to about 9% of people aged 65 years or more [1]. AF is currently seen as a marker of an increased risk of stroke since it favours thrombus formation inside the left atrium (LA). Around 99% of thrombi in non-valvular AF are formed in the left atrial appendage (LAA) [2]. LAA shapes are complex and have a high degree of anatomical variability among the population. Thus, researchers have sought to classify LAA morphologies and relate them to the risk of thrombus formation [3]. However, no classification has achieved a consensus due to their subjective interpretation and contradictions in their relationship with thrombus formation. Blood flow hemodynamics is another relevant factor for thrombogenesis, following Virchow's triad principles [4]; low velocities and stagnated flow have been associated with the triggering of the inflammatory process and, therefore, the risk of thrombus generation [5].

The pulmonary veins' (PVs) configuration and orientation play a key role in radiofrequency ablation therapy (e.g., PVs isolation) since they are a preferential origin of ectopic foci in atrial fibrillation. On the other hand, there are not robust studies on the relation between the PVs configuration and the hemodynamics in the LA, including the LAA and, as a consequence, the thrombus formation process [6]. Some large-scale studies have classified PVs configurations into different anatomical categories [7] but they have never been related with haemodynamics and thrombus formation. Moreover, there is high anatomical variability among the population, where most of humans have 4 PVs but there are reported cases of 3, 5, 6 or even 7 PVs present. Even more, the orientation of how the PVs are inserted into the LA can differ substantially from patient to patient.

In daily clinical practice, LA haemodynamics is mainly studied using echocardiographic images, usually simplified to a single blood flow velocity value at one point in space and time (e.g. center of LAA ostium at end-diastole) [8]. Advanced imaging techniques such as 4D flow Magnetic Resonance Images (MRI), allowing a more complete blood flow analysis, are emerging but they still provide limited information in the left atria [8]. Therefore, the question if the PVs configuration changes LA hemodynamics remains open. Recently [9], researchers have investigated the dependence of blood flow entering to the LAA and related thrombogenic indices with different PVs configurations, but only in synthetic cases. At this juncture, patient-specific models based on computational fluid dynamics can provide a better haemodynamic characterization of the LA and LAA, deriving in-silico indices of the blood flow at each point of the geometry over time. In the last decade there have been several attempts to develop simulation frameworks for the blood flow analysis of the human LA and LAA [10], but only applied to a very limited number of patient-specific cases (<10) and independently of morphological parameters [11,12]. In this study, we built patient-specific computational models of 52 patients with atrial fibrillation and used computational fluid dynamics (CFD) simulations to study their hemodynamics in relation with PVs configurations, constituting the largest cohort of LA-based fluid simulations in the literature.

2 Methods

2.1 Clinical Data

The clinical data used in this work were provided by Hospital Haut-Lévêque (Bordeaux, France), including AF patients that underwent a left atrial occlusion (LAAO) intervention and with available pre-procedural high-quality Computed Tomography (CT) scans. 52 patients were selected for this study. During the data processing pipeline, clinical decisions and patient outcomes were hidden to the researchers setting up the in-silico simulations. Cardiac CT studies were performed on a 64-slice dual source CT system (Siemens Definition, Siemens Medical Systems, Forchheim, Germany). Images were acquired using a biphasic injection protocol: 1 mL/kg of Iomeprol 350 mg/mL (Bracco, Milan, Italy) at the rate of 5 mL/s, followed by a 1 mL/kg flush of saline at the same rate. 31 CT images were acquired in systole (15 with stroke history) and 21 in diastole (10 with stroke history). The study was approved by the Institutional Ethics Committee, and all patients provided informed consent.

Regarding PVs configuration the subjects were grouped as follows: 2 cases with 3 PVs; 23 with 4 PVs; 19 with 5 PVs; 6 with 6 PVs; and 2 with 7 PVs. For LAA volume, the distribution of the patients stands as follows: 4 cases between 1–5 mL; 14 between 10–15 mL; 18 between 10–15 mL; 12 between 15–20 mL; and 4 cases with more than 20 mL. Regarding thrombus formation, 27 cases were in the control group while 25 had a history of stroke or a thrombus was found in the LAA.

2.2 In-Silico Computational Model

The LA geometries were segmented from the CT images by a different member who did not participate in the subsequently modelling process in order to maintain the study blind to the modellers. The final volumetric meshes were between $8-9 \times 10^5$ elements, depending on the volume of the LA after performing a mesh convergence study up to 1M elements.

A velocity curve at the mitral valve (MV) was obtained from Doppler ultrasound from a patient of the whole database to impose as outlet boundary condition. The same pressure wave from an AF patient was used as inlet boundary conditions at the pulmonary veins. The movement of the mitral valve ring plane was defined according to literature [13] and was diffused through the whole LA with a dynamic mesh approach based on the spring based method implemented on the CFD solver in Ansys Fluent 19 R32 (ANSYS Inc, USA). The edges between any two nodes were idealised as a network of springs and the Hooke's Law was applied in each node. Physiologically speaking, the method tries to mimic the longitudinal movement passively produced in the LA by the contraction of the left ventricle (LV). The lack of radial movement tries to mimic the lack of active contraction since the patient suffers from AF. All boundary conditions were synchronised with the patient's electrocardiogram. Post-processing

and visualisation of simulation results were performed using ParaView 5.4.13¹. The blood was treated as Newtonian fluid, with a density of 1060 Kg/m³ and a viscosity of 0.0035 Pa/s. Three heart beats were calculated with a 0.01 s time step size.

2.3 Haemodynamic Descriptors

To assess the origin of the flow entering the LAA, 50 seeds were placed at the LAA, from which streamlines were computed. A streamline can be thought of as the path a mass-less particle takes flowing through a velocity field (i.e., vector field) at a given instant in time. In order to have a complete understanding of the blood flow patterns under study, the streamlines were computed in different time frames over the heartbeat in order to gather more representative samples. Specifically, the chosen time frames in the cardiac cycle were the following: 1) at the beginning of the ventricular systole; 2) just before MV opens; 3) when the maximum velocity is reached within the E wave (early diastole, after MV opens); 4) middle time point between the E and A wave; and 5) when the maximum velocity of the A wave is reached (end diastole, just before MV closes to start the cycle again). This process was repeated for three beats. The streamlines were also used to localise the position where the main collision between the PVs flows was produced (e.g., from the right and left PVs), that is the moment that the flow coming from each PVs crosses with each other (see Fig. 2). Furthermore, blood flow patterns within the LA were studied placing additional 50 streamline seeds in each PVs.

The flow rate was measured from the fluid simulations at the entrance of the LAA, with a robust criterion considering the large anatomical variability. We selected a 2D plane below the first lobe before the LAA bending (see Fig. 1), considering flow entering the LAA as positive (and negative with outgoing flow). Two beats were analysed since the first was used to reach convergence and a more stable flow solution.

Subsequently, the obtained flow rate curve was integrated over time to compute the final volume crossing the selected 2D plane. A zero value in the integration would mean that all flow entering the LAA leaves at the end of the beats. On the other hand, a large positive value would indicate that a lot of flow goes inside the LAA without leaving, i.e., potentially signalling flow stagnation. In order to consider the large LAA volume variation in the population, the obtained values were estimated as a percentage of the LAA volume for each case, i.e., obtaining the amount of flow volume staying in the LAA with respect to its volume.

2.4 Morphological Descriptors

To extract morphological features from the LA, the LAA and each pulmonary vein were labelled; their barycenter was computed together with the center of intersection of each label, producing a two-point representation of each veins

¹ <https://www.paraview.org/>.

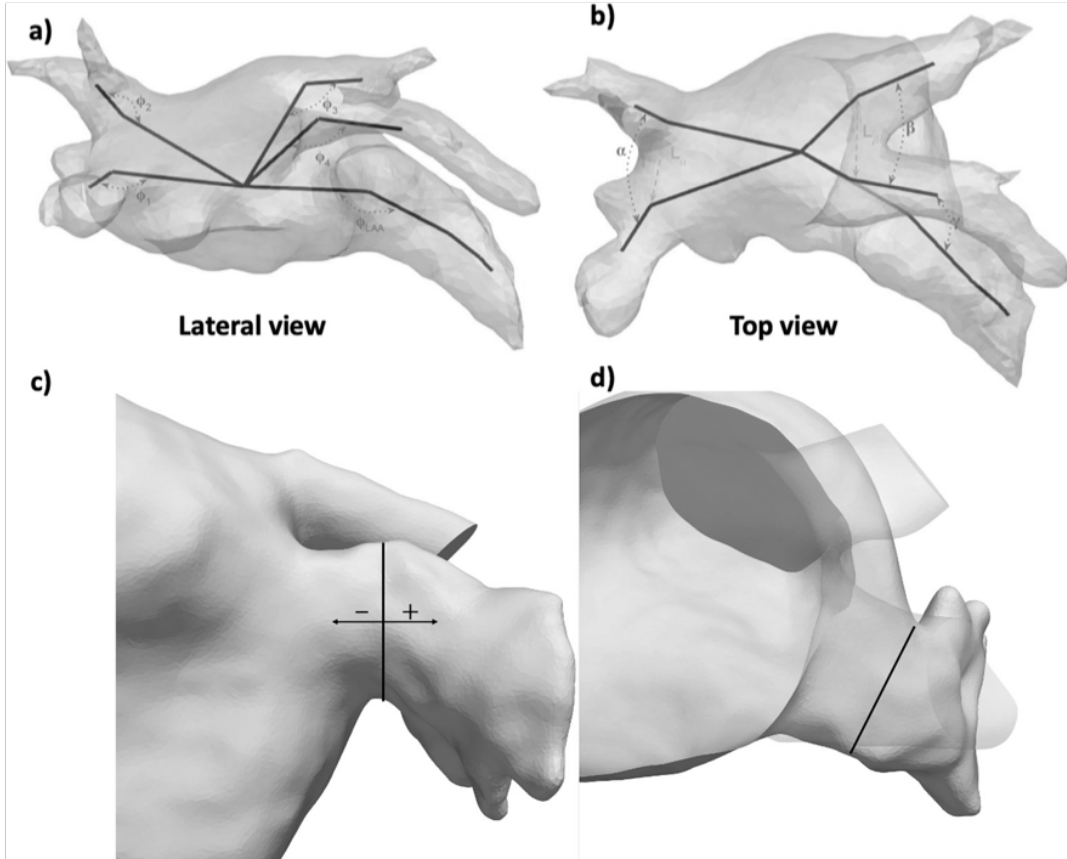


Fig. 1. a) Lateral view of the left atrium with the different ϕ angles computed; b) Angles α , β , γ and the distances L_α and L_β ; c) 2D plane (black line) for the flow rate computation, being placed below the first lobe of the left atrial appendage (LAA) bending. Flow was considered positive if entering the LAA and negative, otherwise.

(which we will call a branch). Additionally, for the LAA we added one more point: the LAA was cut at the barycenter with the normal plane to the LAA centerline; , followed by the computation of the barycenter of the outermost half. Finally, we added the barycenter of the body of LA (the part that was left unlabelled). Overall, we obtained a *skeleton* view of the LA as shown in black in Fig. 1). To labelise every mesh, we first applied a diffeomorphic registration (using the deformetrica software[14]) from a chosen template shape to the rest of the population. Thanks to this we could transfer the labels so the skeleton representation can be extracted. T From the points we choose to compute the following morphological features:

- The angle α is the angle between the right inferior pulmonary vein (RIPV), to and the right superior pulmonary vein (RSPV);
- Angle β , equivalent to angle alpha but for the left superior pulmonary vein (LSPV) and left inferior pulmonary vein (LIPV);
- L_α is the length between RSPV ostium and RIPVs ostium;
- L_β is the length between LSPV ostium and LIPVs ostium;
- α/β and L_α/L_β being their respective ratios;

- Angle ϕ is the angle at the PVs intersection between the centre of the LA cavity and the PV centre, characterising the amount of fold between the vein and the rest of the LA;
- ϕ_{LAA} measures the LAA bending angle described at the middle point in the LAA with respect to its ostium and its tip;
- γ measures the angle between the LSPVs and the LAA. To compute it, we perform a rigid transformation of the LSPVs branch to the LAA to have common ostium point and compute the angle at this ostium with respect to the translated point and the middle point of the LAA.

3 Results

A thorough qualitative analysis of the streamlines' patterns, over the three beats and for all cases, showed that the haemodynamics of the LA changed a lot depending on the PVs configuration.

Figure 2 illustrates the anatomical reasons why the left side of the LA contributed with the most of the flow coming inside the LAA. When the flow coming from the left PVs collided at the superior part of the LA, it then went directly to the LAA ostium (interface with LA), which most of the times was located just under the LSPV. Actually, we realised that the angle generated between the PVs of the same side (α , the angle between the LSPV and LIPV and β , the angle between the RSPV and RIPV in Fig. 2 in the case of 4PVs) had a considerable effect on blood flow patterns. Additionally, it was observed that the orientation of the right side PVs, their inclination with respect to the LA, varied substantially among the studied population, whereas it was quite stable for the left side PVs.

Scenario 1 shown in Fig. 2 was the most common configuration of PVs and blood flow patterns. In LA with 4 pulmonary veins, the collision between PVs flows usually took place at centre of the LA. If the angle between the right PVs (α) increased, the right side flow could go laterally through the sides of the LA (Scenarios 2 and 3 in Fig. 2), reaching the LAA. In our cohort, the angle between left PVs (β) did not vary as much as α . Additionally, the inclination (ϕ in Figs. 1 and 2) of the right PVs with respect to the LA and other PVs determined whether the blood went vertically towards the MV or towards the centre of the LA (dashed lines in Fig. 2). Thus, the right side PVs configuration was the main determinant factor for the whole LA haemodynamics.

Cases with 5 PVs shared some common morphological traits: 1) the right inferior pulmonary vein (RIPV) usually was more inclined (ϕ in Fig. 2, and Scenario 5); and 2) the presence of the right central pulmonary vein (RCPV) shifted the RSPV be shifted towards a more transverse position. The haemodynamics in the LA in these cases were mainly influenced by the α and ϕ angles (Scenarios 5 and 6). If the RSPV were shifted to the right and pushed to a more

Table 1. Distribution of cases in the control and thrombotic groups based on the number of pulmonary veins (PVs), together with volumes of the left atrial appendage (LAA) and estimations of retained flow for chicken wing (CW) and non-CW LAA morphologies. Values in brackets correspond to the standard deviation. Significant differences are highlighted in bold.

| | Control | Thrombotic |
|---|-----------------|---------------------|
| 3 PVs (# cases/LAA volume) | 2/7.68 mL | 0 |
| 4 PVs (# cases/LAA volume) | 11/12.33 mL | 12/16.5 mL |
| 5 PVs (# cases/LAA volume) | 9/10.45 mL | 10/12.33 mL |
| 6 PVs (# cases/LAA volume) | 4/9.92 mL | 2/21.45 mL |
| 7 PVs (# cases/LAA volume) | 1/11.27 mL | 1/14.95 mL |
| LAA volume (std) | 11.10 mL (4.20) | 15 mL (10.5) |
| LAA/LA ratio (std) | 6.55 (2.7) | 8.11 (2.83) |
| Flow retained in LAA, all shapes (std) | 11.57% (9.25) | 9.68% (11.54) |
| Flow retained in LAA, CW shapes (std) | 15% (11.11) | 2.12% (2) |
| Flow retained in LAA, non-CW shapes (std) | 6.69% (1.87) | 8.81% (5.87) |

transverse position with respect to the main LA body, the flow crossed the LA, preventing the remaining right PVs flows to collide with the left ones (Scenario 5 in Fig. 2). On the other hand, if the RCPV was located in a higher position than the RSPV, RCPV was the one colliding with the left PV ones, thus RSPV flow going under RCPV one (Scenario 6). If the right PVs were very inclined, the collision point was shifted towards the right side; in the case that α was also large, then the collision was clearly shifted to the left side; the flow from the PVs could then reach the walls from the right side (Scenario 7 in Fig. 2). Blood flow patterns observed in cases with 6 and 7 PVs were qualitatively similar to 5 PVs (Scenarios 5 and 6 in Fig. 2).

The computed values of the angles α , β , ϕ and the longitudes L_α and L_β are reported in Table 2 for control and thrombotic groups. In general, we did not find clear relationships between those angles and the formation of thrombi. The only remarkable difference was observed in the angles γ , α being larger in patients who suffered a thrombotic event and ϕ_1 and ϕ_{LAA} being smaller in patients who suffered a thrombotic event. Similarly ϕ_{LAA} and γ were also different between the control and the stroke group in patients who had 4 PVs and 6 PVs. Patients with 5 PVs who suffered stroke had a smaller ϕ_4 in comparison with the control group (Table 3).

There were not direct correlations between the risk of thrombotic event and the number of pulmonary veins (Table 1). Stroke/thrombus patients with six pulmonary veins had a lower ratio of flow inside the LAA than non-stroke cases, but differences between the LA volumes in both groups were very large and the number of samples too small (4 vs 2 cases) to draw any conclusion. The LA volume and LAA/LA ratio were higher in patients who suffered from a thrombotic event. Studying the LAA shape, we could find them well distributed between thrombus vs non-thrombus cases, except for the chicken wing (CW) morphologies: four chicken wings were found in the stroke group (interestingly, the four of them having more than 4 pulmonary veins, which is the most common configuration), whereas 9 were in the control group. Nevertheless, we did not find flow or anatomical differences in thrombus vs non-thrombus cases

Table 2. Morphological descriptors (e.g. angles) from the skeleton representation of the left atria, including its appendage (LAA), for the control and thrombogenic cases. Values are reported as the average and standard deviation (in brackets). Most significant differences are highlighted in bold. The angle α is the angle between the right inferior pulmonary vein (RIPV), to and the right superior pulmonary vein (RSPV); angle β , equivalent to angle alpha but for the left superior pulmonary vein (LSPV) and left inferior pulmonary vein (LIPV); α/β ; L_α/L_β being their respective ratios; angle ϕ is the angle at the PVs intersection between the centre of the LA cavity and the PV centre, characterising the amount of fold between the vein and the rest of the LA; ϕ_{LAA} measures the LAA bending angle described at the middle point in the LAA with respect to its ostium and its tip; γ measures the angle between the LSPVs and the LAA.

| | Systole | | Diastole | |
|--------------------|--------------|--------------|---------------------|---------------------|
| | Control | Thrombotic | Control | Thrombotic |
| α | 50.0 (13.1) | 46.5 (11.9) | 42.5 (11.6) | 52.5 (13) |
| β | 82.2 (15.7) | 80.3 (10.4) | 87.5 (16.7) | 76.6 (13.9) |
| α/β | 0.6 (0.2) | 0.6 (0.2) | 0.5 (0.2) | 0.7 (0.2) |
| L_α | 22.0 (4.8) | 21.1 (6.4) | 23.8 (4.6) | 20.2 (2.8) |
| L_β | 19.5 (4.5) | 17.9 (6.0) | 19.6 (4.2) | 20.2 (3.4) |
| L_α/L_β | 1.15 (0.2) | 1.2 (0.2) | 1.2 (0.1) | 1.0 (0.1) |
| ϕ_1 | 4.7 (1.8) | 5.3 (3.1) | 6.1 (2.4) | 4.6 (2.9) |
| ϕ_2 | 4.8 (2.0) | 4.1 (2.8) | 3.4 (2.0) | 3.1 (1.5) |
| ϕ_3 | 15.0 (5.5) | 13.3 (5.3) | 13.3 (4.6) | 13.4 (5.7) |
| ϕ_4 | 18.7 (5.8) | 19.1 (5.3) | 19.1 (3.7) | 17.5 (5.1) |
| ϕ_{LAA} | 12.8 (6.4) | 13.4 (3.8) | 16.1 (5.7) | 10.0 (3.9) |
| γ | 138.0 (15.1) | 142.5 (18.4) | 141.6 (10.0) | 152.4 (12.3) |

Table 3. Morphological descriptors for control and thrombotic groups, separated by the number of pulmonary veins (PVs). Values are reported as average and standard deviation (in brackets). Significant values are highlighted in bold. Morphological descriptors for control and thrombotic groups, separated by the number of pulmonary veins (PVs). Values are reported as average and standard deviation (in brackets). Significant values are highlighted in bold. α is the angle between the right inferior pulmonary vein (RIPV), to and the right superior pulmonary vein (RSPV); angle β , equivalent to angle alpha but for the left superior pulmonary vein (LSPV) and left inferior pulmonary vein (LIPV); α/β ; L_α/L_β being their respective ratios; angle ϕ is the angle at the PVs intersection between the centre of the LA cavity and the PV centre, characterising the amount of fold between the vein and the rest of the LA; ϕ_{LAA} measures the LAA bending angle described at the middle point in the LAA with respect to its ostium and its tip; γ measures the angle between the LSPVs and the LAA.

| | 4 PVs | | 5 PVs | | 6 PVs | |
|--------------------|---------------------|---------------------|-------------------|-------------------|---------------------|--------------------|
| | Control | Thrombotic | Control | Thrombotic | Control | Thrombotic |
| α | 47.1 (16.8) | 50.3 (15.1) | 48.5 (9.9) | 47.1 (13.3) | 50.7 (6.0) | 50.8 (8.4) |
| β | 85.1 (13.3) | 78.8 (11.5) | 83.2 (7.7) | 78.9 (13.9) | 81.2 (21.7) | 83.0 (5.7) |
| α/β | 0.57 (0.24) | 0.63 (0.16) | 0.58 (0.11) | 0.63 (0.30) | 0.66 (0.20) | 0.61 (0.05) |
| L_α | 24.3 (4.2) | 20.9 (4.3) | 22.5 (5.5) | 21.0 (3.0) | 18.6 (1.8) | 27.0 (0.2) |
| L_β | 20.8 (4.8) | 19.7 (3.9) | 19.3 (3.1) | 18.5 (3.9) | 18.4 (2.5) | 23.4 (2.9) |
| L_α/L_β | 1.19 (0.19) | 1.06 (0.16) | 1.16 (0.16) | 1.17 (0.27) | 1.03 (0.21) | 1.16 (0.15) |
| ϕ_1 | 4.9 (2.4) | 4.4 (2.7) | 6.3 (1.5) | 5.9 (2.7) | 4.1 (2.7) | 1.5 (0.6) |
| ϕ_2 | 3.9 (2.4) | 3.5 (1.2) | 4.3 (2.2) | 3.4 (2.0) | 5.2 (1.5) | 2.3 (0.2) |
| ϕ_3 | 14.0 (3.7) | 12.1 (5.7) | 14.4 (5.0) | 13.5 (4.7) | 16.4 (8.9) | 15.2 (4.4) |
| ϕ_4 | 18.3 (4.8) | 18.0 (5.3) | 21.4 (5.7) | 16.7 (3.0) | 17.9 (3.8) | 22.1 (1.6) |
| ϕ_{LAA} | 16.7 (5.8) | 11.9 (3.9) | 10.1 (1.8) | 10.6 (2.7) | 12.2 (4.9) | 9.9 (0.6) |
| γ | 129.8 (17.8) | 143.4 (15.2) | 123.7 (25.4) | 120.9 (30.5) | 133.5 (12.2) | 139.3 (8.8) |

with CW morphologies. As for the relation of blood flow in the LAA with the stroke/thrombus event, fluid simulations did not show differences between control and thrombogenic groups. Nevertheless, when analysing CW vs non-CW separately, the non-CW patients with stroke had a poorer washing than controls (see Table 1).

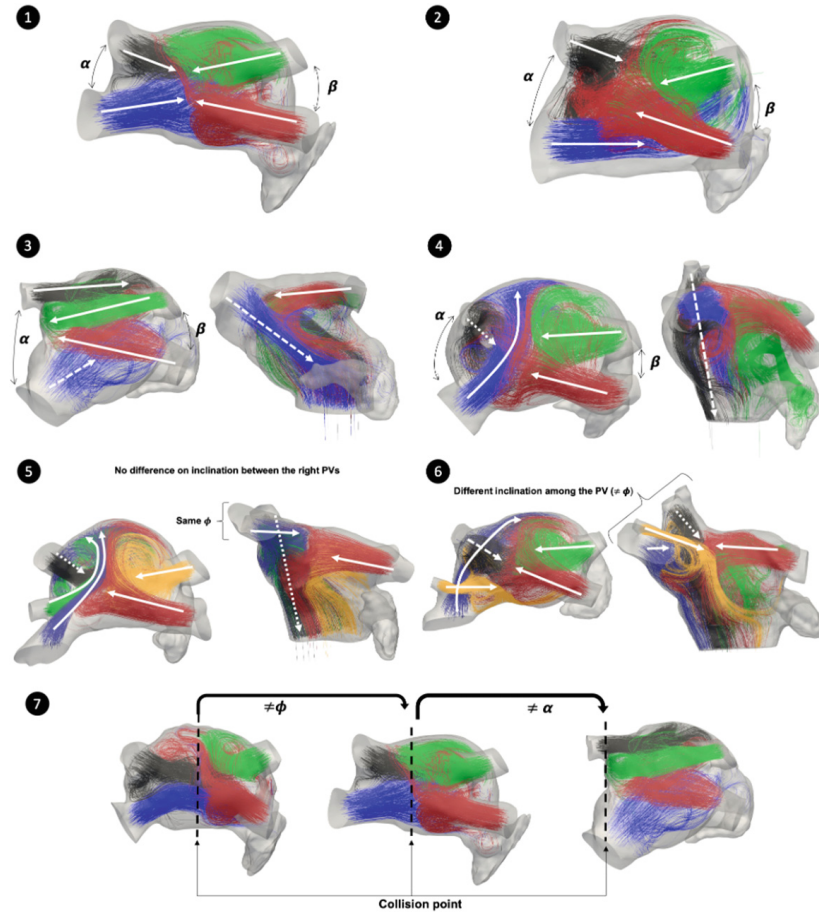


Fig. 2. Different scenarios of pulmonary veins (PVs) configurations and angles. The angle α is the angle between the right inferior pulmonary vein (RIPV), to and the right superior pulmonary vein (RSPV); angle β , equivalent to angle alpha but for the left superior pulmonary vein (LSPV) and left inferior pulmonary vein (LIPV); angle ϕ is the angle at the PVs intersection between the centre of the LA cavity and the PV centre, characterising the amount of fold between the vein and the rest of the LA. Each colour represents flow coming from the same PVs. The solid white line defines the direction of the flow coming from the PVs. The white dashed line defines the flow from the PV with the higher inclination (high ϕ). Scenarios 1–4 had 4 PVs, while Scenario 5 and 6 had 5 and 6 PVs, respectively. In Scenario 7 the black dashed line represents where point of the flow collision. The snapshots were taken at end diastole when the maximum velocity of the A wave is reached just before MV closing.

4 Discussion and Conclusions

The presented study analyses how the PVs configuration influences LA haemodynamics, being the first time these factors are related to thrombus risk due to potential LAA flow stagnation. In order to do so, we have created the largest database of LA fluid simulations in the literature so far; until now, less than 10 different real LA anatomies were processed in each study, a number substantially lower than the 52 cases employed in this work. In general, LA haemodynamics were mostly influenced by morphological characteristics of the right PVs. Their angles and inclinations determined the point of collision of the multiple PV

flows in the LA. These were key to understand how blood patterns evolved and traversed the whole LA main cavity, in particular how they were reaching the LAA (key for thrombus formation risk estimation). According to the obtained results, the number of the PVs is not directly related to the probability to suffer a thrombotic event. In agreement with the literature, significant differences were found between LAA volume and LAA/LA ratio between control and thrombotic cases. Also, CW morphologies were less likely to generate thrombus. Nevertheless, in the few CW cases with stroke, the number of PVs was larger than four, which is the most frequent configuration. Despite not finding a strong relationship between thrombus formation and the number of PVs or LAA flow washing in the whole population, the independent analysis of the non-chicken wing cases showed a better LAA flow washing in the control vs thrombotic groups. Finally, some PV angle values were significantly different in controls vs thrombotic cases (γ , α , ϕ_1 , ϕ_{LAA} and ϕ_4) although the relation was not strong. These results complement the qualitative results obtained with the streamlines where RSPVs (ϕ_1 and α) had a great influence on LA haemodynamics. The angle ϕ_{LAA} was also mentioned by [15] as possible new risk factor of thrombus formation in LAA.

One limitation in our study was the absence of any Doppler data acquired during an AF event, therefore, the A wave was present in the boundary conditions of the fluid simulations. However, an AF scenario was replicated by imposing a pressure curve at the mitral valve as well as omitting the LA radial (i.e., active) contraction. In the future, we will explore the use of pathlines for a better assessment of LA flow patterns.

Funding. This work was supported by the Agency for Management of University and Research Grants of the Generalitat de Catalunya under the Grants for the Contracting of New Research Staff Programme - FI (2020 FI.B 00608) and the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness under the Programme for the Formation of Doctors (PRE2018-084062), the Maria de Maeztu Units of Excellence Programme (MDM-2015-0502) and the Retos Investigación project (RTI2018-101193-B-I00). Additionally, this work was supported by the H2020 EU SimCardioTest project (Digital transformation in Health and Care SC1-DTH-06-2020; grant agreement No. 101016496) and the European project PARIS (ID35).

References

1. Rahman, F., Kwan, G.F., Benjamin, E.J.: Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat. Rev. Cardiol.* **11**(11), 639–654 (2014)
2. Cresti, A., et al.: Prevalence of extra-appendage thrombosis in non-valvular atrial fibrillation and atrial flutter in patients undergoing cardioversion: a large transoesophageal echo study. *EuroIntervention J. EuroPCR Collab. Working Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* **15**(3), e225–e230 (2019)
3. Di Biase, L., et al.: Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **60**(6), 531–538 (2012)

4. Watson, T., Shantsila, E., Lip, G.Y.H.: Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* **373**(9658), 155–166 (2009)
5. Naser, A., et al.: Left atrial blood stasis and Von Willebrand Factor-ADAMTS13 homeostasis in atrial fibrillation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **31**(11), 2760–2766 (2011)
6. Cronin, P., et al.: Normative analysis of pulmonary vein drainage patterns on Multidetector CT with measurements of pulmonary vein ostial diameter and distance to first bifurcation. *Acad. Radiol.* **14**(2), 178–188 (2007)
7. Marom, E.M., Herndon, J.E., Kim, Y.H., McAdams, H.P.: Variations in pulmonary venous drainage to the left atrium: implications for radiofrequency ablation. *Radiology* **230**(3), 824–829 (2004)
8. Beigel, R., Wunderlich, N.C., Ho, S.Y., Arsanjani, R., Siegel, R.J.: The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation. *JACC: Cardiovasc. Imaging* **7**(12), 1251–1265 (2014)
9. Markl, M., et al.: Assessment of left atrial and left atrial appendage flow and stasis in atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* **17**(1), M3 (2015)
10. Guadalupe, G.I., et al.: Sensitivity analysis of geometrical parameters to study haemodynamics and thrombus formation in the left atrial appendage. *Int. J. Numer. Meth. Biomed. Eng.* Accepted(ja), 122–140 (2018)
11. Fumagalli, I., et al.: An image-based computational hemodynamics study of the Systolic Anterior Motion of the mitral valve. *Comput. Biol. Med.* **123** (2020)
12. Otani, T., Al-Issa, A., Pourmorteza, A., McVeigh, E.R., Wada, S., Ashikaga, H.: A computational framework for personalized blood flow analysis in the human left atrium. *Ann. Biomed. Eng.* **44**(11), 3284–3294 (2016). <https://doi.org/10.1007/s10439-016-1590-x>
13. Veronesi, F., et al.: Quantification of mitral apparatus dynamics in functional and ischemic mitral regurgitation using real-time 3-dimensional echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **21**(4), 347–354 (2008)
14. Bône, A., Louis, M., Martin, B., Durrleman, S.: Deformetrica 4: an open-source software for statistical shape analysis. In: Reuter, M., Wachinger, C., Lombaert, H., Paniagua, B., Lüthi, M., Egger, B. (eds.) *ShapeMI 2018*. LNCS, vol. 11167, pp. 3–13. Springer, Cham (2018). https://doi.org/10.1007/978-3-030-04747-4_1
15. Yaghi, S., et al.: The left atrial appendage morphology is associated with embolic stroke subtypes using a simple classification system: a proof of concept study. *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* **14**(1), 27–33 (2020)

9 Étude 2: Apprentissage profond des caractéristiques morphologiques atriales associées à la thrombose auriculaire chez les patients en FA

Le travail précédent démontrait l'influence importante de la position et de l'orientation des veines pulmonaires et de l'auricule sur la qualité du lavage auriculaire. En termes d'application clinique, il soulignait aussi les limites d'une approche de simulation numérique des flux qui si elle permet d'expliquer les mécanismes hémodynamiques et de générer des hypothèses, apparaît trop couteuse en temps de traitement et possiblement aussi trop dépendante de connaissances a priori. Pour ces raisons, un travail a été mené en parallèle avec pour objectif d'apprendre directement les caractéristiques morphologiques associées à la survenue de thrombus auriculaire chez les patients.

107 patients souffrant de FA et candidats à une occlusion de l'auricule (âge 68 ± 89 ans, 80% d'hommes) ont été explorés par scanner cardiaque. Ici encore, pour des raisons pratiques, la phase d'acquisition était hétérogène entre les patients avec 50 patients explorés en télé-systole et 57 en télé-diastole. Une thrombose de l'auricule était identifiée chez 64 (60%), soit car visible sur le scanner soit du fait d'un antécédent embolique. Les 43 (40%) sujets restants constituaient le groupe contrôle. Les images étaient segmentées grâce à un réseau de neurones déjà entraîné et validé (Scores de Dice > 0.90) [84]. A partir des segmentations, un maillage de la paroi atriale était effectué à faible résolution. Une étape de recalage automatique de ce maillage sur un atlas générique était appliquée afin de labéliser de manière entièrement automatique les veines pulmonaires et l'auricule gauche. Ensuite, une squelettisation automatique de la géométrie était effectuée afin de relier le barycentre de l'oreillette à l'ostium de chaque veine et de l'auricule, chaque segment étant prolongé à son extrémité par un second segment suivant la ligne centrale afin de capturer non seulement la position mais également l'orientation des veines et de l'auricule. Afin d'apprendre les caractéristiques du squelette associées à la thrombose de l'auricule, une méthode innovante d'apprentissage profond par auto-encodeur a été implémentée, permettant de représenter les squelettes diastoliques et systoliques dans un même espace latent,

et de décoder l'information sous la forme d'une classification (1=thrombus, 0=pas de thrombus). Une telle approche permet de préserver cette information de phase du cycle cardiaque tout en compressant l'information géométrique dans un espace commun sur lequel l'apprentissage peut être réalisé. Les performances de la classification automatique étaient évaluées grâce à une série de 10 validations croisées : à chaque expérience une moitié de la population sélectionnée de manière aléatoire sert d'échantillon d'apprentissage et l'autre de validation, et la précision de la classification est moyennée sur 10 expériences.

Les résultats montraient une excellente performance du modèle dans la prédiction de thrombus, avec une précision moyenne de 0.89. Cette performance était supérieure à un modèle entraîné sans prendre en compte la phase du cycle cardiaque (précision moyenne dans ce cas 0.84), ou en entraînant séparément sur les jeux de données diastolique et systolique (précision moyenne ≤ 0.65 dans les 2 cas). L'analyse des caractéristiques du squelette associées à la présence de thrombus, bien que difficile à interpréter de manière mécanistique, montrait cependant que les caractéristiques principales étaient très différentes entre les squelettes diastoliques et systoliques, justifiant encore l'emploi d'une méthode d'apprentissage préservant cette information.

Au total, cette étude est la première à étudier l'association entre morphologie globale de l'oreillette et risque de thrombus auriculaire dans la FA. Les résultats montrent qu'une squelettisation simplifiée de l'oreillette permet de capturer suffisamment d'information pour obtenir une performance pronostique intéressante. Si une validation sur un plus grand échantillon est nécessaire avant d'envisager une translation clinique, la méthode présente plusieurs avantages parmi lesquels :

- Un caractère entièrement automatique de la chaîne de traitement d'image (segmentation => maillage => labellisation => squelettisation)
- Une rapidité de calcul, puisqu'une fois le modèle entraîné le résultat sur un nouveau cas peut être rendu en quelques secondes
- Une indépendance vis à vis de la phase du cycle cardiaque, permettant d'envisager une extraction automatique de ce biomarqueur pour toutes les acquisitions courantes de scanner cardiaque et coronaire

La limite principale de la méthode, commune à nombre de méthodes d'intelligence artificielle, reste sa faible interprétabilité, puisque les caractéristiques « à risque » de chaque élément du squelette ne peuvent être interprétées séparément.

Cette étude va faire l'objet d'une présentation à l'International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI) en septembre 2021, et sera publiée dans les proceedings de cette conférence. Le manuscrit est présenté ci-dessous.

Phase-independent Latent Representation for Cardiac Shape Analysis

Josquin Harrison¹, Marco Lorenzi¹, Benoit Legghe^{2,3}, Xavier Iriart^{2,3},
Hubert Cochet^{2,3}, Maxime Sermesant^{1,2}

¹ Inria, Université Côte d’Azur, France

² IHU Liryc, Université de Bordeaux, Bordeaux, France

³ Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France

Abstract. Atrial fibrillation (AF) is a complex cardiac disease impacting an ever-growing population and increases 6-fold the risk of thrombus formation. However, image based bio-markers to predict thrombosis in presence of AF are not well known. This lack of knowledge comes from the difficulty to analyse and compare the shape of the Left Atrium (LA) as well as the insufficiency of data that limits the complexity of models we can use. Conducting data analysis in cardiology exacerbates the small dataset problem because the heart cycle renders impossible to compare images taken at systole and diastole time. To address these issues, we first propose a graph representation of the LA, to focus on the impact of pulmonary veins (PV) and LA Appendage (LAA) positions, giving a simple object easy to analyse. Secondly, we propose a meta-learning framework for heterogeneous datasets based on the consistent representation of each dataset in a common latent space. We show that such a model is analogous to a meta-classifier, where each dataset is characterised by specific projection in a common latent space, while sharing the same separating boundary. We apply this model to the graph representation of the LA and interpret the model to give novel time-dependant bio-markers related to PV and LAA configurations for the prediction of thrombosis.

Keywords: Shape Analysis · Atrial Fibrillation · Thrombosis · Graph Representation · Latent Space Model · Multi-Task Learning · Meta-Learning.

1 Introduction

Atrial fibrillation (AF) is a complex cardiac disease impacting an ever-growing population, creating a hemodynamic environment prone to clot formation and ischemic stroke. The stratification of stroke risk in AF has significant clinical implications for the management of anticoagulation, which was shown to effectively limit the occurrence of strokes but at the cost of increased risk of bleeding. The net benefit of introducing preventive anticoagulation is currently estimated by computing a score based on patient demographics, clinical condition and past history, but the ability of this score to accurately assess stroke risk in AF patients

is largely suboptimal[8]. Thus, to better understand AF, important studies were conducted on LA hemodynamics [12] or LAA morphology [13]. Indeed, as the immense majority of clots occur in the LAA which is known to show high inter-individual variability, series of studies have focused on characterizing the LAA shape, demonstrating moderate association with stroke risk[3]. However, those studies are mostly qualitative, tools available to clinician for decision making are still limited and while imaging data availability is growing, it is under-utilised to quantitatively explore novel image-based bio-markers. An important hurdle making it difficult to use is its heterogeneity. In cardiology, images are taken at different times in the heart cycle, using different imaging systems, and for different tasks. Developing analysis methods allowing to integrate information across heterogeneous datasets to enable statistical studies is therefore a necessity.

In this work we follow this idea. Inspired by [1], we propose a multi-channel formulation to merge multiple heterogeneous datasets into a common latent representation. This framework realises a combination of Multi-task Learning (MTL) [9] and Meta Learning (ML) [4]: the common representation across datasets imposed in the latent space induces homogeneity across latent projections while enriching the amount of data provided to train a classifier for automated image-based diagnosis. In addition, the learned latent distribution of the joint representation is a meta parameter that constitutes an excellent prior for future datasets as it is robust to multiple datasets sharing a common task.

We propose to use such a model to explore underlying links between Thrombosis and Pulmonary Veins (PV), Appendage (LAA) positions and orientations in the Left Atrium. In the following sections we propose a lightweight graph representation of the LA to focus on PV and LAA positions and formulate the classification methodology within a supervised framework where the common representation is improved in terms of Kullback-Leibler divergence. We finally apply the model to the joint analysis of LA Graphs where the data is split in systole and diastole subsets. This constitutes a multi-label classification problem across datasets where the labels are consistent but the dataset is heterogeneous.

2 Methodology

2.1 Pre-processing Pipeline

Our study was performed on 3D Computational Tomography scans (CT-Scans) along with clinical data from 107 patients suffering atrial fibrillation, of which 64 are labelled Thrombus positive, a composite criterium composed of a detection of LAA thrombus on CT scan and/or past history embolism. In particular, our database is composed of 50 patients in systole (of which 27 are Thrombus positive) and 57 patients in diastole (of which 37 are Thrombus positive). Cardiac segmentation was first conducted automatically with a 3D U-Net neural network as proposed by [5], and then hand-corrected by experts. All the data was acquired by the Bordeaux University Hospital.

From the available segmentation masks we use the open-source package MMG⁴ for meshing the shapes. First we apply a marching cube algorithm, giving a rough meshing of the surface, the `mmg3d` algorithm is then applied with specific parameters to keep the number of triangles under 2500.

2.2 Graph Representation of the LA

To study the impact of PVs and LAA geometry in clot formation, we propose to represent the LA as a graph similar to its centre-line. To do so, we first label automatically the PVs and LAA of every mesh with the help of the LDDMM framework and the varifold representation of shapes (see [7]). We compute the *Atlas*, or mean shape of the population, giving us a diffeomorphic registration from the Atlas to every shape. The population can then be fully represented by the Atlas T and a set of deformations $\{\varphi_i\}_{i \leq n}$. After hand-labeling of the Atlas, we warped the labels through the deformations in order to label every patient.

In practice, due to different types of vein anatomy in the population, the atria were separated in three classes to prevent big deformations from moving the labels too far from the roots of the veins. The analysis was performed with the `deformetrica` software [2] and the deformation and varifold kernels widths were both set to $10mm$.

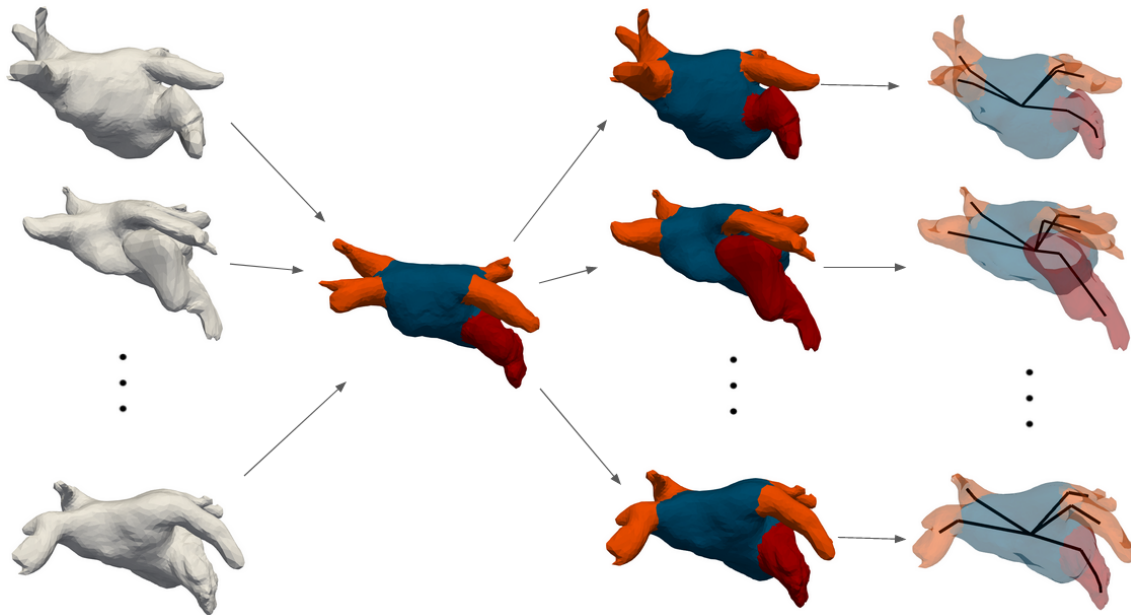


Fig. 1. Pipeline for the graph representation of the LA.

As a result, the variations of each mesh were captured well up to the residual noise on the surface. Therefore, atlas labels were warped to each subject faithfully to the anatomy of the atrium, as shown in Fig. 1.

⁴ <https://www.mmgttools.org/>

To achieve the graph representation, we extract the centre of mass of each label (i.e. PVs, LAA and body of LA) as well as the centre of each junction between labels, representing the ostium⁵. These points are the graph nodes, each branch is connected to the centre of the body of the LA.

Finally, to have a unified coordinate system between graphs, we set the body centre as the origin, fix the x-axis as the direction from the centre to the LAA ostium, and chose the left anterior PV ostium as the second direction.

2.3 Design of Fusion and Classification Loss Function

Let's denote $D = \{D_k\}_{k=1}^N$ N datasets with respective dimension d_k , and $(x, y) = \{x_k, y_k\}_{k=1}^N$ a set of pairs of observation x_k and label y_k from every dataset. Let $z \in \mathbb{R}^d$ be the latent variable shared by all elements of (x, y) , with d the dimension of the latent space such that $d \ll \inf \{d_k | 1 \leq k \leq N\}$. We aim at having a common representation across datasets D_k , thus for every k a common distribution $p(z|x_k, y_k)$.

To do so, we use variational inference by introducing $\phi = \{\phi_k\}_{k=1}^N$ the inference parameters for each datasets, θ the common generative parameters and density functions $q_\phi(z|x_k, y_k) \in \mathcal{Q}$, which we want, on average, to be as close as possible to the common posterior $p_\theta(z|D)$. By using the Kullback-Leibler divergence, this problem translates to:

$$\operatorname{argmin}_{q \in \mathcal{Q}} \mathbb{E}_N[\mathcal{D}_{KL}(q_\phi(z|x_k, y_k)||p_\theta(z|D))] \quad (1)$$

Because of the intractability of $p_\theta(z|D)$ we cannot directly solve this optimisation problem. We aim to find a lower bound of (1) by expanding the Kullback-Leibler divergence:

$$\mathcal{D}_{KL}[q_\phi(z|x_k, y_k)||p_\theta(z|D)] = \int_{\mathbb{R}^d} q_\phi(z|x_k, y_k) [\ln q_\phi(z|x_k, y_k) - \ln p_\theta(z|D)] dz \quad (2)$$

Using Bayes' theorem, we can now rearrange the divergence to:

$$\begin{aligned} \mathcal{D}_{KL}[q_\phi(z|x_k, y_k)||p_\theta(z|D)] &= \mathcal{D}_{KL}[q_\phi(z|x_k, y_k)||p_\theta(z|x)] \\ &\quad - \mathbb{E}_{z \sim q_{\phi_k}} [\ln p_\theta(y|z, x)] + \ln p_\theta(y|x) \end{aligned} \quad (3)$$

Which yields the following evidence lower bound:

$$\begin{aligned} \ln p_\theta(y|x) - \mathcal{D}_{KL}[q_\phi(z|x_k, y_k)||p_\theta(z|D)] &= \mathbb{E}_{z \sim q_{\phi_k}(z|x_k, y_k)} [\ln p_\theta(y|z, x)] \\ &\quad - \mathcal{D}_{KL}[q_\phi(z|x_k, y_k)||p_\theta(z|x)] \end{aligned} \quad (4)$$

We impose this constraint over all datasets, by supposing that every dataset is conditionally independent, we have the following evidence lower bound:

$$\begin{aligned} \mathcal{L}(x, y, \theta, \phi) &= \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N \mathbb{E}_{z \sim q_{\phi_k}(z|x_k, y_k)} \left[\sum_{k=1}^N \ln p_\theta(y_k|z, x_k) \right] \\ &\quad - \mathcal{D}_{KL}[q_{\phi_k}(z|x_k, y_k)||p_\theta(z|x)] \end{aligned} \quad (5)$$

⁵ The ostium is the centre of the root of the vein.

Maximising the lower bound \mathcal{L} is therefore equivalent to optimising the initial problem (1). The distribution $p_\theta(y_k|z, x_k)$ of shared parameters θ is learned by a common decoder from the latent space, and acts on the labels y_k , in this sense the decoder is a classifier on the set of all labels in D . In addition the learned distribution p_θ is a meta-parameter that contains information from every datasets in D .

Unlike variational auto-encoders, the reconstruction objective in (5) is over the labels y , which transforms the traditional decoder into a classifier. Moreover having more than one encoder impacts the reconstruction loss which becomes a cross reconstruction of the labels from every dataset. This constraint forces the encoders to identify a common latent representation across all the datasets.

In practice, we assume \mathcal{Q} is the Gaussian family, parameters θ and ϕ are initialised randomly, the optimisation is done by stochastic gradient descent, using an adaptive learning rate with an Adam optimiser and back-propagation.

3 Synthetic Experiments

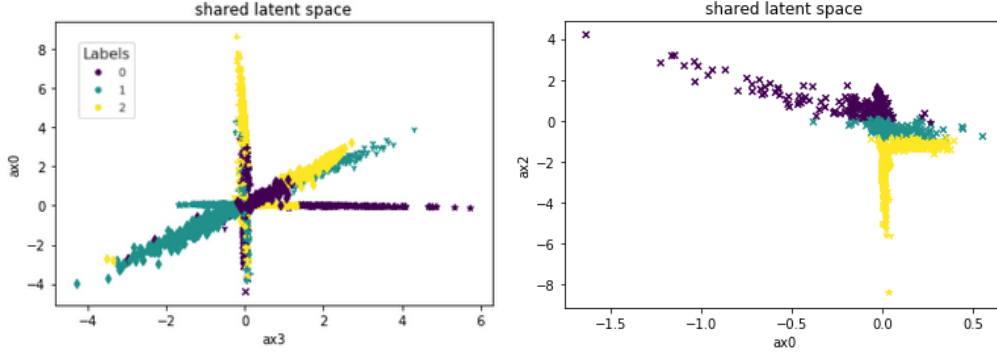
The aim of our synthetic experiments⁶ is to highlight the possibilities offered by our method, for the sake of interpretability, we chose to use a relatively simple parameterisation for our model, consisting of a neural network with three fully connected layers as our encoder and 2 fully connected layers for the classifier. All activation functions are ReLU, and a Softmax function is used for classification.

The synthetic data was generated with the `make-classification` function from the `scikit-learn`⁷ library, by generating clusters of points for multi-label classification by sampling from a normal distribution. We then generate similar datasets by applying transformation and adding noise to the initial problem. Thanks to this method, we can generate a high variety of independent datasets where the features have different distributions, but sharing the same target space.

We generate a collection of 5 independent datasets of dimensions varying between 10 and 20, sharing three labels. The latent dimension is set to 4 and we train our model jointly across datasets, as well as on each dataset separately. On 100 experiments, results show a generally increased overall accuracy score on test data when the datasets are trained jointly. With a 90% confidence level, the accuracy for joint training lies in $[0.83, 0.99]$ with a median of 0.92, while the accuracy for separate training lies in $[0.73, 0.94]$ with a median of 0.86, and about the same amount of epochs are required for convergence. Moreover, we can see in fig. 2 that training multiple datasets jointly leads to a coherent latent space shared between labels (fig. 2b), while trying to independently represent the latent spaces of each dataset in a common space leads to poor consistency of the latent space representation across datasets (fig. 2a).

⁶ The code is available at <https://github.com/Inria-Asclepios/mcvc>

⁷ <https://scikit-learn.org/>

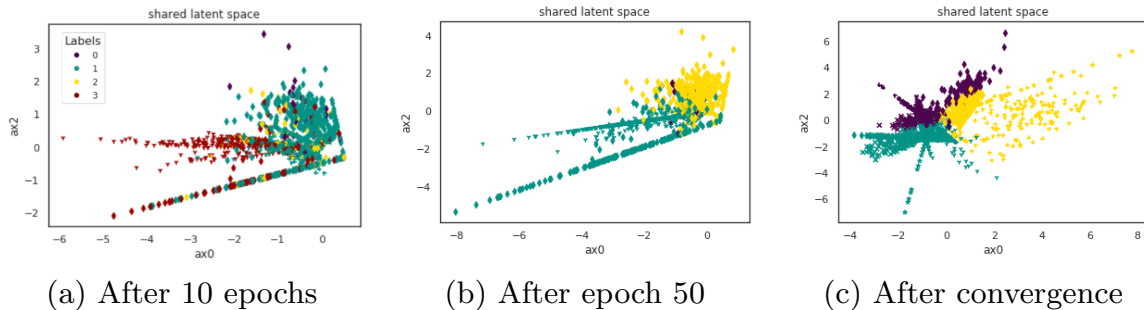


(a) The 5 independent latent spaces (b) Our model's Joint latent space in a common space

Fig. 2. Latent space after convergence on 5 datasets with 3 labels. Our model provides a unified representation (fig. 2b), not achievable when datasets are trained independently (fig. 2a)

3.1 Noisy labels

Because of the shared latent space between the collection of datasets D , some subspace is allocated for labels that may not belong to a given dataset D_i . This brings robustness to the classification when there is an uncertainty on the ground truth labels. In fact, if we assign a wrong label to a given dataset D_i the model is capable of assigning the observation to another label due to the constraint of obtaining a coherent latent space. To illustrate this point we created four datasets sharing three common possible labels; for one dataset we modified the third label into a fourth label. In figure 3 we show the evolution of the joint latent space throughout training, which highlights the preference for obtaining a coherent latent space rather than high-accuracy, the test accuracy dropped from 0.88 to 0.75 while the fourth label completely disappeared in the predictions.



(a) After 10 epochs (b) After epoch 50 (c) After convergence

Fig. 3. Evolution of joint latent space with noisy labels. The wrong label (red) disappears completely from predictions to become coherent label (green)

4 Application to LAA Graphs

Our clinical database is composed of 50 patients in systole (of which 27 are Thrombus positive) and 57 patients in diastole (of which 37 are Thrombus positive), thus we use two encoders in which we feed the nodes of the graphs to enable a joint analysis of the dataset. The labels are 1 if the patient is Thrombus positive and 0 otherwise. As such, the classes are well balanced for both datasets. We train the model with the same architecture and hyper-parameters as for synthetic data.

After 10-fold cross-validation, the model yields an average test accuracy of 0.89, for the diastolic set 0.92, and for the systolic set 0.86. In contrast, attempts to classify the subsets independently suffer from mode collapse; even a careful hyper-parameters fine-tuning results in very poor accuracy scores, reaching at best 0.65 in both cases. This highlights the robustness of the model and the clear advantage of joint analysis. Fig. 4b shows the shared latent space with the systole subset as (\times) and diastole subset as (\bullet). We see a clear separation of classes as well as a common separator for the subsets, while systole and diastole are well grouped together for each class.

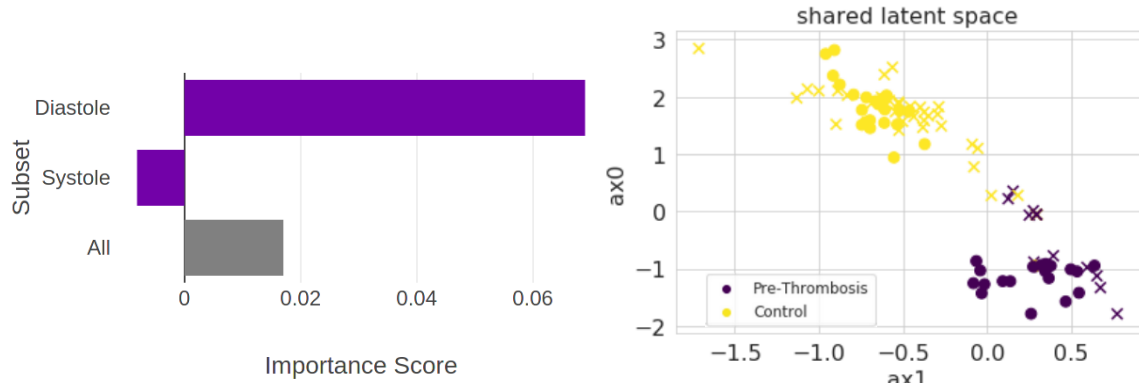
When we attempt to classify the complete dataset without any splitting, disregarding the considerable changes in shape during the cardiac cycle, we obtain slightly worse accuracy results of 0.84. In addition, such a model is less interpretable as important features for a given class can be contradictory in between subsets. To highlight this we investigate important features and show possible bio-markers.

an additional baseline we performed PCA followed by logistic regression with cross validation and grid search on the number of principal components. We observed a much lower accuracy both on the complete dataset or individual subsets (0.65 at diastole, 0.71 at systole and 0.66 on the complete dataset).

We compare results from three interpretation algorithm (Integrated Gradient [11], DeepLIFT [10], and KernelSHAP [6]) implemented in `captum`⁸ python library. We first feed the tests 100 times during cross validation and compute the feature importance algorithms on samples that are predicted right with more than a 95% certainty. Mean values over all samples are the final feature attribution scores. Fig. 4a highlights the necessity to split the datasets to keep clinical coherence; It shows the Integrated gradient score on the x value of the Right Inferior PV (RIPV) point when the dataset is split (systole and diastole) and when it is trained commonly (i.e not split). We see the model without splitting the data disregards this feature when in fact it is important for the diastole subset.

Fig. 5 shows the possible bio-markers, in black are atlases of the population at systole and diastole, in blue are important feature values for control patients, in red are the ones for Thrombus positive patients. At diastole, the model seems to focus on the left PVs; their ostia being closer to and rotated towards the interior compared to the rest of the frame in Thrombus positive cases; In addition,

⁸ <https://captum.ai/>



(a) Integrated Gradient scores of the RSPV center's x-axis for joint (purple) and without split (gray) training.

(b) Shared latent space.

Fig. 4. Results of the method. Joint analysis enables better interpretation of biomarkers (4a) as well as successful representation in the latent space (4b).

for those cases, all veins intersection with the LA body are more horizontal, this 'fold' could impact the hemodynamic environment of the LA, which plays an important part in clot formations. At systole, the left PV and the angulation of the appendage are the focus. For Thrombus positive cases, PVs are rotated towards the interior with the left interior PV being on top and aligned with the LAA; The LAA ostium tends to be closer to the center and the LAA lower. Finally we see again the PVs tendency to being more 'folded'. While being interpretable, this also highlights the importance of analysing systole and diastole images separately.

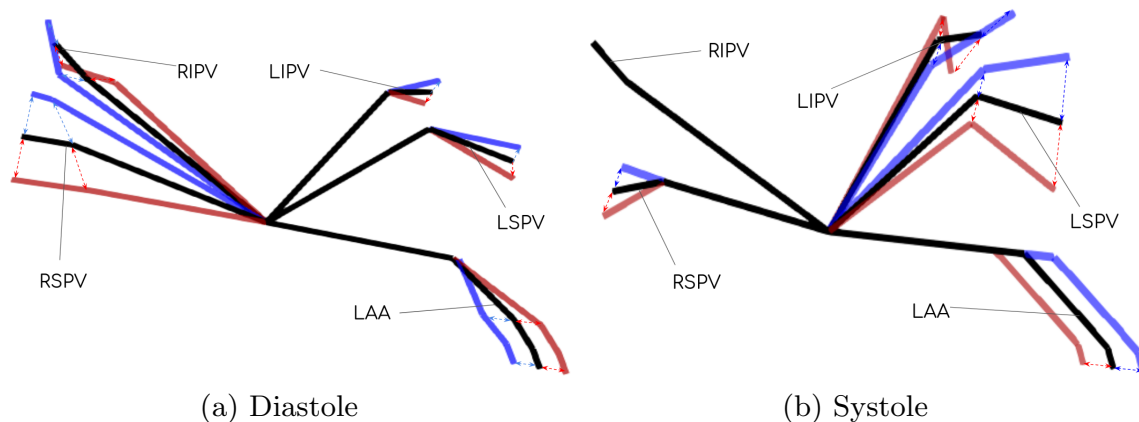


Fig. 5. Visualisation of important features for predicting presence (red) and absence (blue) of thrombosis, both at diastole and systole.

5 Conclusion

In this work, we provided a graph representation of the LA to analyse possible image-based bio-markers. In order to enable joint analysis of systole and diastole graphs we presented a new method at the crossroad between multi-task learning and meta learning to tackle the joint analysis of multiple heterogeneous datasets. By leveraging on the idea that the whole is better than its parts, we proposed a classification scheme with good interpretation properties of the latent space highlighted in the study of LA Graphs. We believe that the coherent latent space inherited from our model makes it possible to have deep neural network as encoders while conserving the interpretability of simpler models. We aim at further exploiting this property by applying the method to joint analysis of datasets containing much more heterogeneity. Finally, we believe the lightweight graph representation can be added in a more complete and multi-disciplinary study of the LA.

Acknowledgments

This work is funded by ERACoSysMed PARIS Project, and is in collaboration with the IHU Liryc of Bordeaux and the Pompeu Fabra University in Barcelona. This work has been supported by the French government, through the 3IA Côte d’Azur Investments in the Future project managed by the National Research Agency (ANR) with the reference number ANR-19-P3IA-0002, as well as the IHU LIRYC with the reference number ANR-10-IAHU-04.

References

1. Antelmi, L., Ayache, N., Robert, P., Lorenzi, M.: Sparse multi-channel variational autoencoder for the joint analysis of heterogeneous data. In: International Conference on Machine Learning. pp. 302–311. PMLR (2019)
2. Bône, A., Louis, M., Martin, B., Durrleman, S.: Deformetrica 4: an open-source software for statistical shape analysis. In: International Workshop on Shape in Medical Imaging. pp. 3–13. Springer (2018)
3. Di Biase, L., Santangeli, P., Anselmino, M., Mohanty, P., Salvetti, I., Gili, S., Horton, R., Sanchez, J.E., Bai, R., Mohanty, S., et al.: Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? results from a multicenter study. *Journal of the American College of Cardiology* **60**(6), 531–538 (2012)
4. Hospedales, T., Antoniou, A., Micaelli, P., Storkey, A.: Meta-learning in neural networks: A survey. arXiv e-prints pp. arXiv–2004 (2020)
5. Jia, S., Despinasse, A., Wang, Z., Delingette, H., Pennec, X., Jaïs, P., Cochet, H., Sermesant, M.: Automatically segmenting the left atrium from cardiac images using successive 3d u-nets and a contour loss. In: International Workshop on Statistical Atlases and Computational Models of the Heart. pp. 221–229. Springer (2018)
6. Lundberg, S., Lee, S.I.: A unified approach to interpreting model predictions. *Advances in Neural Information Processing Systems* **30**, 4765–4774 (2017)
7. Pennec, X., Sommer, S., Fletcher, T.: *Riemannian Geometric Statistics in Medical Image Analysis*. Academic Press (2019)
8. Quinn, G.R., Severdija, O.N., Chang, Y., Singer, D.E.: Wide variation in reported rates of stroke across cohorts of patients with atrial fibrillation. *Circulation* **135**(3), 208–219 (2017)
9. Ruder, S.: An overview of multi-task learning in deep neural networks. arXiv e-prints pp. arXiv–1706 (2017)
10. Shrikumar, A., Greenside, P., Kundaje, A.: Learning important features through propagating activation differences. In: International Conference on Machine Learning. pp. 3145–3153. PMLR (2017)
11. Sundararajan, M., Taly, A., Yan, Q.: Axiomatic attribution for deep networks. In: International Conference on Machine Learning. pp. 3319–3328. PMLR (2017)
12. Watson, T., Shantsila, E., Lip, G.Y.: Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow’s triad revisited. *The Lancet* **373**(9658), 155–166 (2009)
13. Yaghi, S., Chang, A.D., Akiki, R., Collins, S., Novack, T., Hemendinger, M., Schomer, A., Mac Grory, B., Cutting, S., Burton, T., et al.: The left atrial appendage morphology is associated with embolic stroke subtypes using a simple classification system: a proof of concept study. *Journal of cardiovascular computed tomography* **14**(1), 27–33 (2020)

10 Conclusion et perspectives

Ce travail de thèse visait à explorer des méthodes innovantes de simulation numérique des fluides et d'apprentissage profond de caractéristiques de forme afin d'extraire des données de scanner cardiaque des marqueurs associés au risque embolique dans la FA. Il s'agit pour l'instant d'un travail essentiellement méthodologique, permettant d'appréhender les avantages et les inconvénients respectifs des différentes approches avant d'envisager une validation clinique à plus grande échelle. La base de données cliniques nécessaire à une telle validation a été également constituée au cours de cette thèse puisque j'ai participé avec l'aide de Grégoire Blanc et Benjamin Bouyer (internes de cardiologie à Bordeaux et Toulouse) au recueil des données cliniques et d'imagerie d'une cohorte plus large comprenant 412 sujets porteurs de FA ayant bénéficié d'un scanner avant occlusion d'auricule. Une telle cohorte devrait permettre d'évaluer de manière robuste les différentes approches introduites dans cette thèse, mais également d'appliquer des méthodes similaires à d'autres problématiques, comme la prédiction de la survenue de thrombus sur prothèse d'occlusion auriculaire, puisque les données de suivi sont également disponibles sur cette cohorte. Ces travaux sont actuellement en cours grâce à une collaboration étroite impliquant les CHU de Bordeaux et Toulouse, et les équipes de traitement d'image, de modélisation numérique et d'intelligence artificielle de l'IHU LIRYC, de l'INRIA Sophia Antipolis et de l'Université Pompeu Fabra à Barcelone. Deux financements européens spécifiques ont récemment été obtenus afin de mener à bien ce programme scientifique.

Liste des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : Estimation du risque embolique selon l'AFI..... | 7 |
| Tableau 2 : Estimation du risque embolique selon la SPAF..... | 8 |
| Tableau 3 : Score CHADS2 | 9 |
| Tableau 4 : Approche du risque embolique d'après les données de la cohorte de Framingham | 10 |
| Tableau 5 : Proposition de prise en charge du risque embolique selon le National Institute for Health and Clinical Excellence..... | 11 |
| Tableau 6 : Score CHADS ₂ VASC ₂ | 12 |

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Exploration par IRM de flux 4D de la stase atriale et appendiculaire chez un patient souffrant de FA [47] | 20 |
| Figure 2 : représentations des différents types d'auricules gauches. A : « cactus » B : « aile de poulet » C : « manche à air » D : « chou-fleur »[49] | 21 |
| Figure 3 : Simulations de flux ventriculaires gauches en télédiastole chez un sujet sain (à gauche) et un sujet atteint d'une cardiomyopathie hypertrophique (à droite)[57] . | 23 |

Références

- [1] Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:639–54. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.118>.
- [2] Épidémiologie et mécanismes de la fibrillation atriale – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps n.d. <https://www.academie-medecine.fr/epidemiologie-et-mecanismes-de-la-fibrillation-atriale/> (accessed May 28, 2021).
- [3] Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978;28:973–7. <https://doi.org/10.1212/wnl.28.10.973>.
- [4] Dracheva ZN, Riabova MI, Iablokova MS, Basilaia NS. [Heart rhythm disorders in acute cerebral circulatory disorders]. *Zhurnal Nevropatol Psikhiatrii Im SS Korsakova Mosc Russ* 1952 1976;76:1616–21.
- [5] Al-Issa A, Inoue Y, Cammin J, Tang Q, Nazarian S, Calkins H, et al. Regional function analysis of left atrial appendage using motion estimation CT and risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:788–96. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev207>.
- [6] Sanchez-Peña P, Lechat P. [Anticoagulant treatment in atrial fibrillation]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2003;52:272–9. [https://doi.org/10.1016/s0003-3928\(03\)00092-1](https://doi.org/10.1016/s0003-3928(03)00092-1).
- [7] Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl* 2014;383:955–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0).
- [8] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–67. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007>.
- [9] The Efficacy of Aspirin in Patients With Atrial Fibrillation: Analysis of Pooled Data From 3 Randomized Trials. *Arch Intern Med* 1997;157:1237–40. <https://doi.org/10.1001/archinte.1997.00440320143013>.
- [10] Hanon O, Assayag P, Belmin J, Collet J-P, Emeriau J-P, Fauchier L, et al. Consensus d’experts de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie et de la Société Française de Cardiologie, sur la prise en charge de la fibrillation atriale du sujet âgé. *Rev Gériatrie* 2013;29.
- [11] Pisters R, Lane DA, Marin F, Camm AJ, Lip GYH. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. *Circ J Off J Jpn Circ Soc* 2012;76:2289–304. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-12-1036>.
- [12] Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–70. <https://doi.org/10.1001/jama.285.22.2864>.
- [13] Pearce LA, Hart RG, Halperin JL. Assessment of three schemes for stratifying stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Med* 2000;109:45–51. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(00\)00440-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00440-x).
- [14] Risk factors for thromboembolism during aspirin therapy in patients with atrial

fibrillation: The stroke prevention in atrial fibrillation study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1995;5:147–57. [https://doi.org/10.1016/S1052-3057\(10\)80166-1](https://doi.org/10.1016/S1052-3057(10)80166-1).

[15] Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasani RS, Wolf PA, D’Agostino RB, et al. A Risk Score for Predicting Stroke or Death in Individuals With New-Onset Atrial Fibrillation in the Community: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2003;290:1049. <https://doi.org/10.1001/jama.290.8.1049>.

[16] National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Atrial Fibrillation: National Clinical Guideline for Management in Primary and Secondary Care. London: Royal College of Physicians (UK); 2006.

[17] Lip GYH, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *CHEST* 2010;137:263–72. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1584>.

[18] European Heart Rhythm Association, Heart Rhythm Society, Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:854–906. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.009>.

[19] Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, et al. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *CHEST* 2008;133:546S-592S. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0678>.

[20] Eckman MH, Singer DE, Rosand J, Greenberg SM. Moving the tipping point: the decision to anticoagulate patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:14–21. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.110.958108>.

[21] Quinn GR, Severdija ON, Chang Y, Singer DE. Wide Variation in Reported Rates of Stroke Across Cohorts of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 2017;135:208–19. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024057>.

[22] Masawa N, Yoshida Y, Yamada T, Joshita T, Ooneda G. Diagnosis of cardiac thrombosis in patients with atrial fibrillation in the absence of macroscopically visible thrombi. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1993;422:67–71. <https://doi.org/10.1007/BF01605135>.

[23] Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow’s triad revisited. *The Lancet* 2009;373:155–66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60040-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60040-4).

[24] Kahn SR, Solymoss S, Flegel KM. Nonvalvular atrial fibrillation: evidence for a prothrombotic state. *CMAJ Can Med Assoc J* 1997;157:673–81.

[25] Freestone B, Gustafsson F, Chong AY, Corell P, Kistorp C, Hildebrandt P, et al. Influence of Atrial Fibrillation on Plasma Von Willebrand Factor, Soluble E-Selectin, and N-Terminal Pro B-type Natriuretic Peptide Levels in Systolic Heart Failure. *CHEST* 2008;133:1203–8. <https://doi.org/10.1378/chest.07-2557>.

[26] Ammash N, Konik EA, McBane RD, Chen D, Tange JI, Grill DE, et al. Left Atrial Blood Stasis and Von Willebrand Factor–ADAMTS13 Homeostasis in Atrial Fibrillation.

[27] Ancyedy Y, Berthelot E, Lang S, Ederhy S, Boyer-Chatenet L, Di Angelantonio E, et al. Is von Willebrand factor associated with stroke and death at mid-term in patients with non-valvular atrial fibrillation? *Arch Cardiovasc Dis* 2018;111:357–69. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2017.08.004>.

[28] Wu N, Chen X, Cai T, Wu L, Xiang Y, Zhang M, et al. Association of Inflammatory and Hemostatic Markers With Stroke and Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol* 2015;31:278–86. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.12.002>.

[29] Roldán V, Marín F, Muiña B, Torregrosa JM, Hernández-Romero D, Valdés M, et al. Plasma von Willebrand Factor Levels Are an Independent Risk Factor for Adverse Events Including Mortality and Major Bleeding in Anticoagulated Atrial Fibrillation Patients. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2496–504. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.12.033>.

[30] García-Fernández A, Roldán V, Rivera-Caravaca JM, Hernández-Romero D, Valdés M, Vicente V, et al. Does von Willebrand factor improve the predictive ability of current risk stratification scores in patients with atrial fibrillation? *Sci Rep* 2017;7:41565. <https://doi.org/10.1038/srep41565>.

[31] Lip GYH, Lane D, Van Walraven C, Hart RG. Additive Role of Plasma von Willebrand Factor Levels to Clinical Factors for Risk Stratification of Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke* 2006;37:2294–300. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000236840.00467.84>.

[32] Zeller JA, Eschenfelder CC, Stingele R. [Coagulation disorders and stroke]. *Hamostaseologie* 2006;26:309–15.

[33] Kahn SR, Solymoss S, Flegel KM. Nonvalvular atrial fibrillation: evidence for a prothrombotic state. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can* 1997;157:673–81.

[34] Belcher JR, Somerville W. Systemic Embolism and Left Auricular Thrombosis in Relation to Mitral Valvotomy. *Br Med J* 1955;2:1000–3.

[35] Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left Atrial Size and the Risk of Stroke and Death. *Circulation* 1995;92:835–41. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.4.835>.

[36] Lee RJ, Bartzokis T, Yeoh TK, Grogin HR, Choi D, Schnittger I. Enhanced detection of intracardiac sources of cerebral emboli by transesophageal echocardiography. *Stroke* 1991;22:734–9. <https://doi.org/10.1161/01.STR.22.6.734>.

[37] Daniel WG, Nellessen U, Schröder E, Nonnast-Daniel B, Bednarski P, Nikutta P, et al. Left atrial spontaneous echo contrast in mitral valve disease: an indicator for an increased thromboembolic risk. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:1204–11. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(88\)90283-5](https://doi.org/10.1016/0735-1097(88)90283-5).

[38] Cujec B, Polasek P, Voll C, Shuaib A. Transesophageal echocardiography in the detection of potential cardiac source of embolism in stroke patients. *Stroke* 1991;22:727–33. <https://doi.org/10.1161/01.str.22.6.727>.

[39] Agner BFR, Kühl JT, Linde JJ, Kofoed KF, Åkeson P, Rasmussen BV, et al. Assessment of left atrial volume and function in patients with permanent atrial fibrillation: comparison of cardiac magnetic resonance imaging, 320-slice multi-detector computed tomography, and transthoracic echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:532–40. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jet239>.

- [40] Poutanen T, Jokinen E, Sairanen H, Tikanoja T. Left atrial and left ventricular function in healthy children and young adults assessed by three dimensional echocardiography. *Heart Br Card Soc* 2003;89:544–9. <https://doi.org/10.1136/heart.89.5.544>.
- [41] Gweon HM, Kim SJ, Kim TH, Lee SM, Hong YJ, Rim S-J. Evaluation of Left Atrial Volumes Using Multidetector Computed Tomography: Comparison with Echocardiography. *Korean J Radiol* 2010;11:286–94. <https://doi.org/10.3348/kjr.2010.11.3.286>.
- [42] Delgado V, Di Biase L, Leung M, Romero J, Tops LF, Casadei B, et al. Structure and Function of the Left Atrium and Left Atrial Appendage: AF and Stroke Implications. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:3157–72. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.063>.
- [43] Tandon K, Tirschwell D, Longstreth WT, Smith B, Akoum N. Embolic stroke of undetermined source correlates to atrial fibrosis without atrial fibrillation. *Neurology* 2019;93:e381–7. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007827>.
- [44] M S, M M, Y T, Y A, T M, K O, et al. [Detection of mural thrombi and analysis of blood flow velocities in the left atrial appendage using transesophageal two-dimensional echocardiography and pulsed Doppler flowmetry]. *J Cardiol* 1988;18:385–94.
- [45] Pozzoli M, Febo O, Torbicki A, Tramarin R, Calsamiglia G, Cobelli F, et al. Left atrial appendage dysfunction: a cause of thrombosis? Evidence by transesophageal echocardiography-Doppler studies. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr* 1991;4:435–41. [https://doi.org/10.1016/s0894-7317\(14\)80376-3](https://doi.org/10.1016/s0894-7317(14)80376-3).
- [46] Piccini JP, Sievert H, Patel MR. Left atrial appendage occlusion: rationale, evidence, devices, and patient selection. *Eur Heart J* 2017;38:869–76. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw330>.
- [47] Markl M, Lee DC, Furiasse N, Carr M, Foucar C, Ng J, et al. Left Atrial and Left Atrial Appendage 4D Blood Flow Dynamics in Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e004984. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.004984>.
- [48] Ernst G, Stöllberger C, Abzieher F, Veit-Dirscherl W, Bonner E, Bibus B, et al. Morphology of the left atrial appendage. *Anat Rec* 1995;242:553–61. <https://doi.org/10.1002/ar.1092420411>.
- [49] L DB, P S, M A, P M, I S, S G, et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.032>.
- [50] Kimura T, Takatsuki S, Inagawa K, Katsumata Y, Nishiyama T, Nishiyama N, et al. Anatomical characteristics of the left atrial appendage in cardiogenic stroke with low CHADS2 scores. *Heart Rhythm* 2013;10:921–5. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.01.036>.
- [51] Khurram IM, Dewire J, Mager M, Maqbool F, Zimmerman SL, Zipunnikov V, et al. Relationship between left atrial appendage morphology and stroke in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2013;10:1843–9. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.09.065>.
- [52] Albert S, Balaban RS, Neufeld EB, Rossmann JS. Influence of the renal artery ostium flow diverter on hemodynamics and atherogenesis. *J Biomech* 2014;47:1594–602. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2014.03.006>.
- [53] Lopes D, Puga H, Teixeira J, Lima R. Blood flow simulations in patient-specific geometries of the carotid artery: A systematic review. *J Biomech* 2020;111:110019. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2020.110019>.
- [54] Xu J, Wu Z, Yu Y, Lv N, Wang S, Karmonik C, et al. Combined Effects of Flow

Diverting Strategies and Parent Artery Curvature on Aneurysmal Hemodynamics: A CFD Study. *PloS One* 2015;10:e0138648. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138648>.

[55] Ihdahid AR, Norgaard BL, Gaur S, Leipsic J, Nerlekar N, Osawa K, et al. Prognostic Value and Risk Continuum of Noninvasive Fractional Flow Reserve Derived from Coronary CT Angiography. *Radiology* 2019;292:343–51. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019182264>.

[56] Zhong L, Zhang J-M, Su B, Tan RS, Allen JC, Kassab GS. Application of Patient-Specific Computational Fluid Dynamics in Coronary and Intra-Cardiac Flow Simulations: Challenges and Opportunities. *Front Physiol* 2018;0. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00742>.

[57] Su B, Zhang J-M, Tang HC, Wan M, Lim CCW, Su Y, et al. Patient-specific blood flows and vortex formations in patients with hypertrophic cardiomyopathy using computational fluid dynamics. 2014 IEEE Conf. Biomed. Eng. Sci. IECBES, 2014, p. 276–80. <https://doi.org/10.1109/IECBES.2014.7047502>.

[58] Otani T, Al-Issa A, Pourmorteza A, McVeigh ER, Wada S, Ashikaga H. A Computational Framework for Personalized Blood Flow Analysis in the Human Left Atrium. *Ann Biomed Eng* 2016;44:3284–94. <https://doi.org/10.1007/s10439-016-1590-x>.

[59] Vella D, Monteleone A, Musotto G, Bosi GM, Burriesci G. Effect of the Alterations in Contractility and Morphology Produced by Atrial Fibrillation on the Thrombosis Potential of the Left Atrial Appendage. *Front Bioeng Biotechnol* 2021;9. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.586041>.

[60] Yaghi S, Chang AD, Akiki R, Collins S, Novack T, Hemendinger M, et al. The left atrial appendage morphology is associated with embolic stroke subtypes using a simple classification system: A proof of concept study. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2020;14:27–33. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2019.04.005>.

[61] Marom EM, Herndon JE, Kim YH, McAdams HP. Variations in pulmonary venous drainage to the left atrium: implications for radiofrequency ablation. *Radiology* 2004;230:824–9. <https://doi.org/10.1148/radiol.2303030315>.

[62] García-Isla G, Olivares AL, Silva E, Nuñez-García M, Butakoff C, Sanchez-Quintana D, et al. Sensitivity analysis of geometrical parameters to study haemodynamics and thrombus formation in the left atrial appendage. *Int J Numer Methods Biomed Eng* 2018:e3100. <https://doi.org/10.1002/cnm.3100>.

[63] McDonald RJ, Schwartz KM, Eckel LJ, Diehn FE, Hunt CH, Bartholmai BJ, et al. The effects of changes in utilization and technological advancements of cross-sectional imaging on radiologist workload. *Acad Radiol* 2015;22:1191–8. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2015.05.007>.

[64] Roos JE, Paik D, Olsen D, Liu EG, Chow LC, Leung AN, et al. Computer-aided detection (CAD) of lung nodules in CT scans: radiologist performance and reading time with incremental CAD assistance. *Eur Radiol* 2010;20:549–57. <https://doi.org/10.1007/s00330-009-1596-y>.

[65] Ganeshan B, Abaleke S, Young RCD, Chatwin CR, Miles KA. Texture analysis of non-small cell lung cancer on unenhanced computed tomography: initial evidence for a relationship with tumour glucose metabolism and stage. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc* 2010;10:137–43. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2010.0021>.

[66] Weikert T, Winkel DJ, Bremerich J, Stieltjes B, Parmar V, Sauter AW, et al. Automated detection of pulmonary embolism in CT pulmonary angiograms using an AI-powered

algorithm. *Eur Radiol* 2020;30:6545–53. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06998-0>.

[67] Automated Detection of Intracranial Large Vessel Occlusions on Computed Tomography Angiography | Stroke n.d. <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STROKEAHA.119.026259> (accessed August 2, 2021).

[68] Sermesant M, Delingette H, Cochet H, Jaïs P, Ayache N. Applications of artificial intelligence in cardiovascular imaging. *Nat Rev Cardiol* 2021;18:600–9. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00527-2>.

[69] Petersen SE, Abdulkareem M, Leiner T. Artificial Intelligence Will Transform Cardiac Imaging—Opportunities and Challenges. *Front Cardiovasc Med* 2019;0. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00133>.

[70] Zhang N, Yang G, Gao Z, Xu C, Zhang Y, Shi R, et al. Deep Learning for Diagnosis of Chronic Myocardial Infarction on Nonenhanced Cardiac Cine MRI. *Radiology* 2019;291:606–17. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019182304>.

[71] Bello GA, Dawes TJW, Duan J, Biffi C, de Marvao A, Howard LSGE, et al. Deep-learning cardiac motion analysis for human survival prediction. *Nat Mach Intell* 2019;1:95–104. <https://doi.org/10.1038/s42256-019-0019-2>.

[72] Tamborini G, Piazzese C, Lang RM, Muratori M, Chiorino E, Mapelli M, et al. Feasibility and Accuracy of Automated Software for Transthoracic Three-Dimensional Left Ventricular Volume and Function Analysis: Comparisons with Two-Dimensional Echocardiography, Three-Dimensional Transthoracic Manual Method, and Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr* 2017;30:1049–58. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.06.026>.

[73] Knackstedt C, Bekkers SCAM, Schummers G, Schreckenber M, Muraru D, Badano LP, et al. Fully Automated Versus Standard Tracking of Left Ventricular Ejection Fraction and Longitudinal Strain: The FAST-EFs Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1456–66. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.052>.

[74] Avendi MR, Kheradvar A, Jafarkhani H. A combined deep-learning and deformable-model approach to fully automatic segmentation of the left ventricle in cardiac MRI. *Med Image Anal* 2016;30:108–19. <https://doi.org/10.1016/j.media.2016.01.005>.

[75] Samad MD, Wehner GJ, Arbabshirani MR, Jing L, Powell AJ, Geva T, et al. Predicting deterioration of ventricular function in patients with repaired tetralogy of Fallot using machine learning. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:730–8. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jey003>.

[76] Backes AR, Bruno OM. A Graph-Based Approach for Shape Skeleton Analysis. In: Foggia P, Sansone C, Vento M, editors. *Image Anal. Process. – ICIAP 2009*, Berlin, Heidelberg: Springer; 2009, p. 731–8. https://doi.org/10.1007/978-3-642-04146-4_78.

[77] Wang C, Cannon DJ, Kumara SRT, Lu G. A skeleton and neural network-based approach for identifying cosmetic surface flaws. *IEEE Trans Neural Netw* 1995;6:1201–11. <https://doi.org/10.1109/72.410362>.

[78] Zhu X. Shape Recognition Based on Skeleton and Support Vector Machines. In: Huang D-S, Heutte L, Loog M, editors. *Adv. Intell. Comput. Theor. Appl. Asp. Contemp. Intell. Comput. Tech.*, Berlin, Heidelberg: Springer; 2007, p. 1035–43. https://doi.org/10.1007/978-3-540-74282-1_116.

[79] Palagyi K, Balogh E, Kuba A, Halmai C, Erdöhelyi B, Sorantin E, et al. A Sequential 3D Thinning Algorithm and Its Medical Applications, 2001, p. 409–15.

https://doi.org/10.1007/3-540-45729-1_42.

[80] Cochet H, Iriart X, Sridi S, Camaioni C, Corneloup O, Montaudon M, et al. Left atrial appendage patency and device-related thrombus after percutaneous left atrial appendage occlusion: a computed tomography study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:1351–61. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jey010>.

[81] Jia S, Despinasse A, Wang Z, Delingette H, Pennec X, Jaïs P, et al. Automatically Segmenting the Left Atrium from Cardiac Images Using Successive 3D U-Nets and a Contour Loss. *STACOM Stat. Atlases Comput. Models Heart Atr. Segmentation LV Quantif. Chall.*, vol. 11395, Granada, Spain: 2018, p. 221–9. https://doi.org/10.1007/978-3-030-12029-0_24.

[82] Mill J, Harrison J, Legghe B, Olivares A, Morales X, Noailly J, et al. In-Silico Analysis of the Influence of Pulmonary Vein Configuration on Left Atrial Haemodynamics and Thrombus Formation in a Large Cohort, 2021, p. 605–16. https://doi.org/10.1007/978-3-030-78710-3_58.

[83] Morales Ferez X, Mill J, Juhl KA, Acebes C, Iriart X, Legghe B, et al. Deep Learning Framework for Real-Time Estimation of in-silico Thrombotic Risk Indices in the Left Atrial Appendage. *Front Physiol* 2021;0. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.694945>.

[84] Jia S, Despinasse A, Wang Z, Delingette H, Pennec X, Jaïs P, et al. Automatically Segmenting the Left Atrium from Cardiac Images Using Successive 3D U-Nets and a Contour Loss. *STACOM Stat. Atlases Comput. Models Heart Atr. Segmentation LV Quantif. Chall.*, vol. 11395, Granada, Spain: 2018, p. 221–9. https://doi.org/10.1007/978-3-030-12029-0_24.

Serment d'Hippocrate

“Au moment d’être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j’y manque.”

AUTEUR : Nom : Legghe

Prénom : Benoît

Date de Soutenance : 17/09/2021

Titre de la Thèse : Impact de la forme atriale gauche analysée par scanner sur la formation de thrombus chez les sujets atteints de fibrillation atriale.

Thèse - Médecine - Bordeaux 2021

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Radiologie et imagerie médicale.

Mots-clés : Radiologie, Cardiologie, Fibrillation atriale, Oreillette, Atrium, Auricule, Thrombus, AVC, Infarctus cérébral, Embole, Scanner, Tomodensitométrie, Intelligence artificielle, Simulation numérique de flux

Résumé :

L'évaluation du risque cardio-embolique chez les sujets atteints de fibrillation atriale (FA) est un enjeu important. Les critères actuellement utilisés en pratique clinique ne permettent pas une évaluation fiable de la balance bénéfique/risque associée à l'anticoagulation dans la FA. Une méthode paraclinique robuste est nécessaire.

Deux méthodes ont été développées afin d'étudier la morphologie globale de l'atrium gauche, son impact sur l'hémodynamique, et l'association à la formation de thrombus auriculaire :

- une méthode de simulation numérique des fluides au sein d'anatomies personnalisées par scanner a été employée pour analyser l'influence de la forme sur l'hémodynamique. Ce travail a été réalisé en collaboration avec le département des technologies de l'information de l'université Pompeu Fabra, à Barcelone, impliquant notamment le Pr Oscar Camara et son étudiant en thèse Jordi Mill Tena.

- une représentation simplifiée des veines pulmonaires et de l'auricule gauche basée sur les graphes a été développée et soumise à une méthode innovante d'apprentissage profond afin d'identifier les caractéristiques associées à la formation de thrombus. Ce travail a été réalisé en collaboration avec l'équipe Epione du laboratoire INRIA Sophia Antipolis, impliquant notamment le Dr Maxime Sermesant et son étudiant en thèse Josquin Harrison.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur Michel MONTAUDON

Assesseurs :

Madame le Docteur Juliette COUTUREAU

Monsieur le Docteur Xavier IRIART

Madame le Docteur Soumaya SRIDI CHENITI

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Hubert COCHET

Rapporteur :

Monsieur le Professeur Alban REDHEUIL

