

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**L'étude de la perfusion pulmonaire en scanner double énergie
permet-elle de détecter des anomalies de la circulation pulmonaire
dans la sclérodermie ?**

Etude préliminaire chez 101 patients

Présentée et soutenue publiquement le 15 Juin 2021 à 16 heures
au Pôle Formation
par **Antoine DUPONT**

JURY

Président :

Madame le Professeur Martine Remy-Jardin

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Jacques Remy

Monsieur le Professeur Vincent Sobanski

Monsieur le Docteur Pascal De Groote

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Paul Felloni

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Au Professeur Martine REMY-JARDIN,
pour me faire l'honneur de présider ce jury de thèse.
Merci de m'avoir fait confiance pour réaliser ce sujet d'étude qui s'est avéré être passionnant.
Merci infiniment pour votre patience et votre disponibilité.
Veuillez recevoir toute ma gratitude.

Au Professeur Jacques REMY,
Merci pour votre pédagogie et l'expertise que vous m'avez apportée tout au long de ce travail.
Merci pour vos précieux conseils.
Recevez toute ma reconnaissance.

Au Professeur Vincent SOBANSKI et au Docteur Pascal DE GROOTE,
Merci pour l'intérêt que vous avez porté au sujet et pour avoir accepté de faire partie de mon jury.
Merci pour le temps que vous m'avez offert pour en discuter.

Au Docteur Paul FELLONI,
Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse.
Merci pour ton accompagnement et ton soutien tout au long de ce travail.

Au Professeur David LAUNAY,
Merci pour votre expertise dans le sujet de la sclérodémie.
Merci pour votre précieuse contribution dans la réalisation de ce travail.

Au Professeur Alain DUHAMEL et à Julien LABREUCHE,
Merci pour votre apport indispensable aux travaux statistiques.
Merci pour le temps que vous avez consacré à ce sujet.

Merci à Vincent
Pour ta participation indispensable à l'étude

Merci à mes parents,
Pour votre soutien et votre présence attentionnée.

Merci à Charlotte, ma sœur.

Merci à mes grands-parents et à toute ma famille.

Merci à tous mes amis de l'externat, à tous mes amis de radiologie et à tous mes amis d'enfance.

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations -----	7
RESUME -----	8
PREMIERE PARTIE : CONTEXTE SCIENTIFIQUE -----	10
INTRODUCTION -----	11
I. PERFUSION PULMONAIRE -----	13
A. Généralités -----	13
B. Contrôle des résistances vasculaires pulmonaires -----	13
1. Mécanismes passifs-----	14
a. Le débit cardiaque-----	14
b. Le volume pulmonaire-----	14
c. La gravité-----	15
2. Mécanismes actifs-----	17
a. Vasoconstriction hypoxique-----	17
b. Innervation par le système nerveux autonome-----	18
c. Substance vasoactive-----	18
C. L'adaptation du débit sanguin pulmonaire au cours d'un angioscanner thoracique -----	18
1. La perfusion pulmonaire chez un sujet en décubitus dorsal-----	18
a. Gradient gravito-dépendant-----	18
b. Gradient iso-gravitationnel-----	21
2. La perfusion pulmonaire en apnée après une inspiration profonde-----	22
II. LE SCANNER DOUBLE ENERGIE -----	23
A. Principes de base -----	23
B. Les différentes techniques de scanner double énergie disponibles -----	26
1. Technologie Dual Spin (Canon, Siemens, Philips)-----	26
2. Scanner double source double énergie (Siemens)-----	26
3. Le scanner spectral (Philips)-----	27
4. kVp switching (General Electric)-----	28
C. Dose d'irradiation -----	30
D. Protocole d'acquisition -----	30
1. Paramètres d'acquisition-----	30
2. Paramètres d'injection-----	31
E. Reconstructions des images en scanner double énergie -----	32
1. Les reconstructions classiques-----	32
2. Imagerie virtuelle monochromatique-----	33
3. Imagerie de décomposition matérielle-----	34
a. Imagerie virtuelle sans contraste-----	34
b. Imagerie de perfusion pulmonaire-----	34
F. Pseudo-défauts -----	37

III. AUTRES TECHNIQUES D'IMAGERIE PERMETTANT L'ETUDE DE LA PERFUSION PULMONAIRE	39
A. La soustraction en scanner simple énergie	39
B. Scintigraphie de perfusion pulmonaire	40
C. IRM de perfusion pulmonaire	43
1. La séquence de rehaussement dynamique	43
2. Séquence de marquage de spin artériel	45
D. Scanner à comptage photonique	45
IV. LA PLACE DU SCANNER THORACIQUE DANS LA SCLERODERMIE	47
A. Généralités	47
B. Physiopathologie de l'atteinte microcirculatoire pulmonaire et conséquence hémodynamique	47
C. Hypertension pulmonaire dans la sclérodermie	48
1. Généralités	48
2. Hypertension artérielle pulmonaire (groupe 1)	49
3. Hypertension pulmonaire liée à une maladie du cœur gauche (groupe 2)	50
4. Hypertension pulmonaire liée à une maladie pulmonaire (groupe 3)	50
5. Hypertension liée à une maladie thrombo-embolique chronique (groupe 4)	51
6. Hypertension liée à une maladie veino-occlusive (groupe 4)	51
D. Place du scanner conventionnel et du scanner en double énergie dans le diagnostic positif d'hypertension pulmonaire	52
1. Apport du scanner conventionnel avec ou sans injection	52
2. Quantification du « vascular pruning »	54
3. Apport du scanner double énergie	55
E. Place du scanner dans le bilan étiologique de l'hypertension pulmonaire	56
1. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)	56
2. Hypertension pulmonaire liée à une maladie veino-occlusive	60
3. Hypertension pulmonaire liée à une maladie thrombo-embolique chronique	62
4. Hypertension pulmonaire liée à la maladie interstitielle pulmonaire	66
5. Hypertension liée à une maladie du cœur gauche	73
F. Place du scanner double énergie dans l'évaluation de la sévérité, du pronostic et de la prise en charge thérapeutique de l'hypertension pulmonaire	73
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	76
DEUXIEME PARTIE : ETUDE CLINIQUE	84
ABSTRACT	87
INTRODUCTION	89
MATERIALS & METHODS	90
1-Study population	90
2-Characteristics of the study population	91
3-CT evaluation	93
4-Conditions of CT interpretation	95

5-Statistical analysis	96
RESULTS	96
1-Characteristics of the study population	96
2-CT morphological analysis	97
3- Lung perfusion analysis	97
4-Relationships between CT lung perfusion findings and non-radiological variables	99
DISCUSSION	100
REFERENCES	104
CONCLUSION GENERALE	118
EXPLOITATION SCIENTIFIQUE DU TRAVAIL	119

Liste des abréviations

AP	artère pulmonaire
RVP	résistance vasculaire pulmonaire
DE	double énergie
TDM	scanner
TDM-DE	scanner double énergie
SSc	sclérodermie
HTP	hypertension pulmonaire
HTAP	hypertension artérielle pulmonaire
PID	pneumopathie interstitielle diffuse
PAPm	pression artérielle pulmonaire moyenne
PAPo	pression artérielle pulmonaire d'occlusion
MTEC	maladie thrombo-embolique chronique
MVO	maladie veino-occlusive
PINS	pneumopathie interstitielle non spécifique
PIC	pneumopathie interstitielle commune
TM6	test de marche de six minutes

RESUME

Objectif : Etudier la présence et le type d'anomalies décelées sur les cartographies de perfusion pulmonaire chez les patients atteints de sclérodermie.

Matériels et méthodes : La population d'étude incluait 101 patients ayant bénéficié d'un scanner double énergie dans le suivi de la sclérodermie. Les examens ont été réalisés sur un scanner double source de 3ème génération avec reconstructions d'images morphologiques et perfusionnelles. Tous les patients ont réalisé des épreuves fonctionnelles respiratoires dans les deux mois suivant le scanner. 15 patients avaient une hypertension pulmonaire prouvée en cathétérisme cardiaque droit.

Résultats : Basée sur le scanner thoracique haute résolution, notre population incluait des patients sans atteinte parenchymateuse pulmonaire liée à la sclérodermie (groupe A ; n=37), des patients avec une atteinte pulmonaire interstitielle (groupe B ; n=56) d'extension variable (groupe B minime : $\leq 10\%$ du parenchyme atteint : n=17 ; groupe B modérée : entre 11-50% : n=31 ; groupe B sévère : $>50\%$: n=8) et des patients présentant des anomalies évoquant une atteinte veineuse et/ou capillaire (groupe C : n=8). La perfusion pulmonaire était anormale chez 8 patients du groupe A (21.6%), 14 patients du groupe B (25%) et 7 patients du groupe C (87.5%). Les anomalies perfusionnelles étaient principalement composées de défauts de perfusion bilatéraux, incluant des défauts de type EP et de type patchy ainsi que des plages d'hypoperfusion de taille variable. Dans le groupe A et B minime (n=54) : (a) les patients avec des anomalies perfusionnelles (n=14) avaient une plus grande proportion de score de dyspnée NYHA III ou IV (7 (50%) vs 7 (17.5%) ; p=0.031), une plus petite distance au test de marche de 6 minutes (397.0 (291.0 ; 466.0) vs 495.0 (381.0 ; 549.0) ; p=0.042)

et une absence de différence pour la DLCO (61.0 (53.0 ; 67.0) contre 68.0 (61.0 ; 78.0) ; $p=0.055$) en comparaison aux patients avec une perfusion normale ($n=40$) ; (b) une corrélation négative a été trouvée entre les concentrations iodées dans les deux poumons et la DLCO prédite mais sans différence statistique ($r=-0.027$; $p=0.059$), aucune corrélation n'a été trouvée avec la PAPs ($r=0.16$; $p=0.29$) et avec la distance parcourue au test de marche de six minutes ($r=-0.029$; $p=0.84$).

Conclusion : la perfusion pulmonaire en scanner double énergie fournit des informations complémentaires au scanner conventionnel, détectant des anomalies perfusionnelles chez des patients ayant un parenchyme pulmonaire normal ou infiltré de façon minime.

PREMIERE PARTIE : CONTEXTE SCIENTIFIQUE

INTRODUCTION

La sclérodémie est une maladie auto-immune multisystémique se compliquant fréquemment d'une hypertension pulmonaire. Cette dernière peut être liée à plusieurs mécanismes : une hypertension artérielle pulmonaire liée à une atteinte primitive de la microcirculation pulmonaire avec ou sans participation veinulaire et/ou capillaire (groupe 1 et 1' de la nouvelle classification), une fibrose myocardique ou une dysfonction du cœur gauche (groupe 2), une pneumopathie interstitielle diffuse (groupe 3) ou plus rarement une maladie thrombo-embolique chronique (groupe 4).

Le scanner double énergie est une technologie introduite récemment en pratique clinique, permettant de combiner simultanément une analyse morphologique du parenchyme et des vaisseaux mais fournissant également une information fonctionnelle sur la perfusion pulmonaire pour un niveau d'irradiation similaire au scanner simple énergie. Son intérêt est bien établi dans plusieurs pathologies vasculaires thoraciques telles que l'embolie pulmonaire aiguë ou la thrombo-embolie chronique. Les données récentes suggèrent un rôle potentiel dans le diagnostic et l'évaluation de l'hypertension pulmonaire avec une corrélation des anomalies de perfusion aux paramètres hémodynamiques.

Le scanner thoracique conventionnel avec ou sans injection joue déjà un rôle majeur chez le patient atteint de sclérodémie dans le diagnostic et le suivi de la pneumopathie interstitielle diffuse et dans le bilan étiologique de l'hypertension pulmonaire. L'apport de l'imagerie fonctionnelle pourrait notamment permettre de refléter les anomalies de la microcirculation pulmonaire avec un intérêt potentiel dans

l'identification précoce des patients à risque de développer une hypertension pulmonaire ou dans l'évaluation de leur pronostic.

L'objectif de l'étude était de décrire les anomalies de la perfusion pulmonaire chez les patients atteints de sclérodermie dans différents sous-groupes. Une corrélation de ces éventuelles anomalies à des paramètres hémodynamiques et cliniques a également été effectuée.

I. PERFUSION PULMONAIRE

A. Généralités

La perfusion pulmonaire est régie par la loi de Poiseuille décrivant l'écoulement laminaire d'un fluide possédant une certaine viscosité, dans un tube cylindrique.

Sa définition est la suivante : $\Delta P = R.Q$ avec ΔP = différence de pression d'un point à l'autre du conduit, Q = débit et R = résistance.

Le débit sanguin dans la circulation pulmonaire est le même que dans la circulation systémique. La chute totale de pression dans la circulation pulmonaire entre le tronc de l'artère pulmonaire (AP) et l'atrium gauche est de 10 mmHg alors qu'il est de 100 mmHg dans la circulation systémique entre l'aorte et l'atrium droit. Les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) correspondent donc à un dixième de celles de la circulation systémique.

La circulation pulmonaire est donc un système à haut débit, basse pression et basse résistance.

B. Contrôle des résistances vasculaires pulmonaires

Les RVP sont extrêmement faibles mais elles ont la capacité de devenir encore plus faibles quand la pression dans les vaisseaux s'élève afin d'optimiser le débit sanguin pulmonaire.

Leur contrôle s'effectue par des mécanismes actifs et passifs, ces derniers prédominant chez les sujets sains.

1. Mécanismes passifs

a. Le débit cardiaque

C'est le principal mécanisme de contrôle des RVP. Les pressions pulmonaires varient peu lorsque le débit cardiaque augmente, ce qui signifie que les RVP s'adaptent pour maintenir des pressions stables.

Deux mécanismes permettent d'expliquer ce phénomène.

Dans des conditions normales à basse pression, certains capillaires sont fermés, d'autres sont ouverts mais sans être traversés par un débit sanguin. La raison pour laquelle certains vaisseaux ne sont pas perfusés à de faibles pressions reste mal connue mais cela pourrait être lié à des différences aléatoires de la géométrie de ce réseau complexe. Quand le débit cardiaque augmente, ces vaisseaux commencent à véhiculer du sang et donc diminuent les RVP. Ce premier mécanisme est appelé le recrutement, il est le premier à apparaître quand la pression dans le tronc de l'artère pulmonaire (AP) augmente.

Le second mécanisme est appelé la distension et apparaît à des pressions vasculaires encore plus fortes, il correspond à la majoration de l'ouverture de capillaires déjà ouverts. La forme des capillaires se modifie avec passage d'une forme presque aplatie à une forme plus circulaire.

Ces deux mécanismes surviennent en pratique souvent de façon conjointe.

b. Le volume pulmonaire

Le volume pulmonaire est un autre facteur important déterminant les RVP.

On distingue deux types de vaisseaux pulmonaires, qui vont s'adapter différemment selon le cycle respiratoire.

Les vaisseaux intra-alvéolaires sont en relation étroite avec les alvéoles situés autour d'eux. Lorsque les volumes pulmonaires augmentent, la pression alvéolaire augmente, les vaisseaux intra-alvéolaires sont comprimés et leur diamètre diminue. Cela entraîne une augmentation de leurs résistances.

Les vaisseaux extra-alvéolaires dépendent beaucoup moins des pressions alvéolaires. Lorsque les volumes pulmonaires augmentent, les tissus adjacents à ces vaisseaux vont exercer un effet de traction radiale qui va augmenter leur diamètre et donc diminuer les RVP. A l'inverse leur résistance est élevée quand les volumes pulmonaires sont faibles.

Les RVP résultent donc des variations de diamètre de ces deux types de vaisseaux lorsque les volumes pulmonaires fluctuent.

Lorsque les volumes pulmonaires sont très faibles ou très élevés, les RVP augmentent respectivement par rétrécissement des vaisseaux extra-alvéolaires ou par compression des vaisseaux intra-alvéolaires avec la régression de diamètre qui en découle.

Les RVP sont moindres pour des volumes pulmonaires normaux.

c. La gravité

Avant les années 1950, la distribution régionale du débit sanguin pulmonaire était considérée comme étant relativement uniforme. Le concept d'hétérogénéité de distribution du débit sanguin pulmonaire a été évoqué par Dock (1) suggérant un débit plus élevé aux bases comparativement aux apex chez un sujet en position debout. Cela a été confirmé par West and Dollery (2) qui ont utilisé du dioxyde de carbone radioactif marqué à l'oxygène 15.

La distribution du débit sanguin dans la circulation pulmonaire est dépendante de la gravité, notamment en position assise et debout. En effet, le poumon peut être assimilé à une colonne d'eau de 30 cm de haut où il existe une différence de pression hydrostatique de 23 mmHg entre les apex et les bases (répartie en -15 mmHg dans les apex et 8 mmHg dans les bases).

A l'inverse, la pression alvéolaire reste stable entre les deux extrémités du poumon en raison de sa faible densité.

Cette différence de pression hydrostatique modifie les RVP et génère une différence régionale de la perfusion pulmonaire.

Les différences entre la pression artérielle pulmonaire (Pa), la pression veineuse pulmonaire (Pv) et la pression alvéolaire (PA) permettent de définir trois zones de débit sanguin pulmonaire (appelées zones de West) chez un sujet en position assise ou debout. Ces zones ne respectent pas de limites anatomiques. (3)

- Zone 1 : la pression alvéolaire est supérieure à la pression artérielle pulmonaire. Le sang ne circule pas dans les capillaires qui sont aplatis, et ce à n'importe quelle phase du cycle cardiaque. Cette zone correspond donc à un espace mort alvéolaire (bien ventilé, mal perfusé). Cette zone n'est pas visualisée chez les sujets sains. On la retrouve chez les patients sous assistance respiratoire avec pression alvéolaire positive ou en cas d'hémorragie massive.
- Zone 2 : elle correspond à une zone intermédiaire où la pression artérielle pulmonaire est supérieure à la pression alvéolaire, elle-même supérieure à la pression veineuse. Dans ces conditions, le débit sanguin est déterminé par la différence entre la Pa et la PA.

Elle dépend du cycle cardiaque et du cycle respiratoire. Elle correspond aux apex pulmonaires chez les sujets sains.

- Zone 3 : Les pressions artérielles et veineuses sont toujours bien supérieures aux pressions alvéolaires et notamment dans les bases pulmonaires. Ainsi les échanges gazeux se font de façon très efficace à toutes les phases de cycle cardiaque. Le débit est maximal et continu. Cette zone correspond à la majorité du parenchyme pulmonaire chez les sujets sains.

Le débit sanguin pulmonaire augmente donc des apex vers les bases pulmonaires sauf au niveau des zones les plus déclives du poumon où la perfusion diminue modérément à de faibles volumes pulmonaires par rétrécissement des vaisseaux extra-alvéolaires. Cette zone est parfois appelée la zone 4 de West.

2. Mécanismes actifs

a. Vasoconstriction hypoxique

La circulation pulmonaire est la seule circulation d'organe capable de réagir à une hypoxie par une vasoconstriction. La diminution de la ventilation dans un groupe d'alvéoles bien perfusé entraîne une diminution de la pression partielle en oxygène et une augmentation de la pression partielle en dioxyde de carbone. La baisse de la pression partielle en oxygène dans les alvéoles doit être assez marquée pour pouvoir observer ce phénomène. Le seuil retenu est de 9.33 kPa ; ce qui correspond à 70 mmHg. (4) Cela entraîne une vasoconstriction par contraction des muscles lisses au niveau de la paroi des petites artérioles dans le territoire hypoxique ce qui permet de détourner la perfusion vers des territoires bien ventilés. Les échanges gazeux sont donc améliorés dans ces territoires pulmonaires bien ventilés.

b. Innervation par le système nerveux autonome

La majorité des preuves scientifiques suggère peu de contribution du système nerveux autonome dans le contrôle du tonus vasomoteur pulmonaire au repos.

En revanche, la stimulation des nerfs adrénergiques joue un rôle dans la modulation des RVP et du flux sanguin pendant l'effort et pendant l'exposition au froid en provoquant une vasoconstriction des artérioles pulmonaires.

c. Substance vasoactive

Plusieurs substances vasoactives produites, soit par les cellules endothéliales, soit par les cellules circulantes, vont jouer un rôle dans le contrôle du tonus vasomoteur pulmonaire.

Elles agissent en modifiant le calibre des vaisseaux extra-alvéolaires par contraction ou relâchement des muscles lisses.

Parmi les substances vasoconstrictrices qui vont augmenter les RVP, on peut citer l'endothéline 1, les métabolites de l'acide arachidonique, la sérotonine et l'angiotensine 2.

Parmi les substances vasodilatatrices qui vont diminuer les RVP, on peut citer le monoxyde d'azote, les bradykinines, le peptide atrial natriurétique, l'adénosine et les eicosanoïdes.

C. L'adaptation du débit sanguin pulmonaire au cours d'un angioscanner thoracique

1. La perfusion pulmonaire chez un sujet en décubitus dorsal

a. Gradient gravito-dépendant

- Influence des différences de pression hydrostatique

Lors du passage de la position debout à la position couchée, le débit sanguin pulmonaire augmente dans les zones apicales mais celui des zones basales reste pratiquement le même.

La distribution apico-basale s'homogénéise donc partiellement. Cette modification survient en moyenne une minute après passage en décubitus dorsal. (5)

Un nouveau gradient antéro-postérieur apparaît du fait des modifications de répartition des pressions hydrostatiques. Le débit sanguin des régions postérieures déclives devient supérieur à celui des régions antérieures non déclives. Ceci a été étudié dans plusieurs modalités d'imageries ; notamment en IRM de perfusion (6), en scanner double énergie (7), en scintigraphie de perfusion (8) ou en tomographie par émission de positon. (9)

Il existe un gradient vertical de la perfusion pulmonaire se majorant des régions antérieures vers les régions postérieures d'environ 5% par cm de hauteur. (8) Une étude réalisée en IRM de perfusion avec mesure du diamètre des veines et des artères pulmonaires selon différentes positions a montré que la distribution préférentielle du débit sanguin vers les régions déclives était surtout liée à une plus grande distension veineuse dans les régions déclives alors que le calibre des artères ne variait pas. (6)

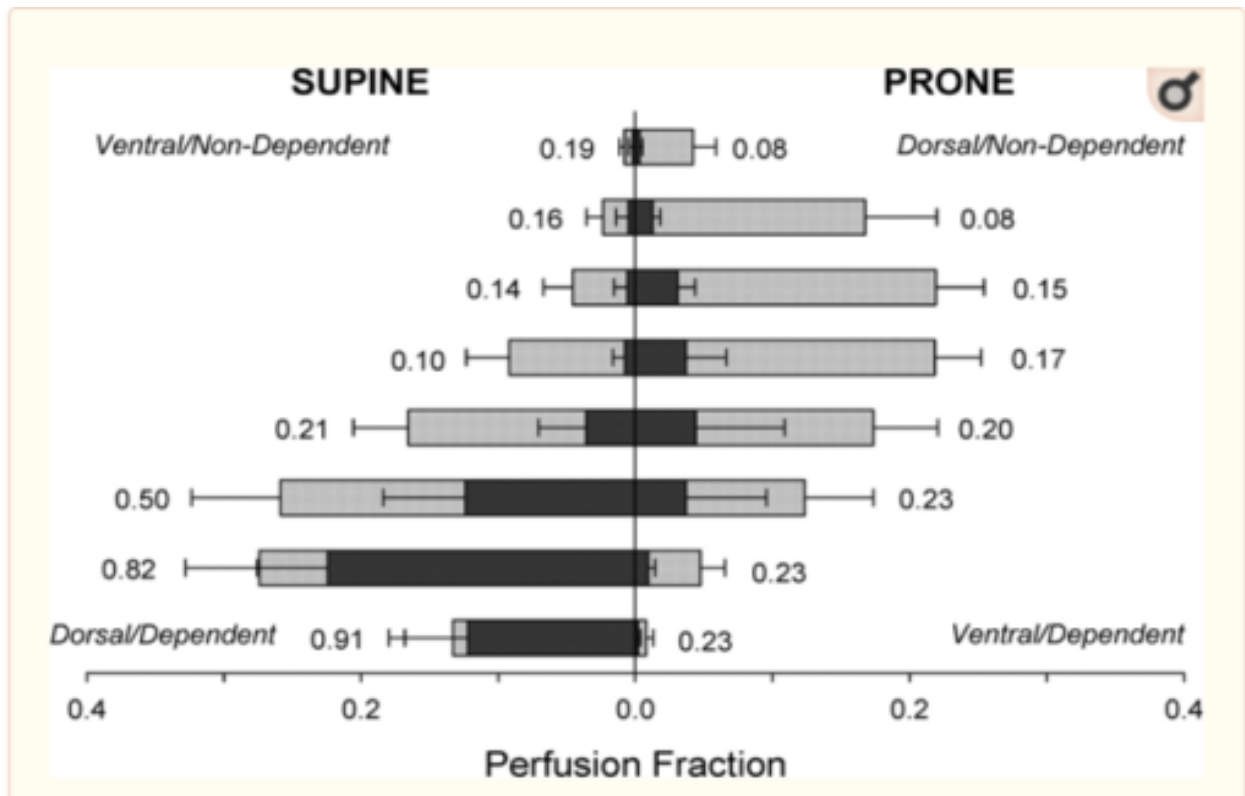


Figure 1 Distribution de la répartition du débit sanguin pulmonaire en décubitus et en procubitus étudiée en tomographie par émission de positon (9)

- Influence des variations de densité des poumons

Le gradient vertical de perfusion lié à la gravité est également influencé par les variations de la densité pulmonaire lié à la compression du poumon dans les zones déclives sous son propre poids. Le poumon peut être assimilé à un ressort où les vaisseaux pulmonaires correspondent aux anneaux. Les anneaux sont plus nombreux à la partie déclive du ressort, par analogie les vaisseaux pulmonaires sont plus nombreux à la partie déclive du poumon, la perfusion y est donc plus élevée.

Le gradient vertical de perfusion est fortement réduit quand l'influence des variations de densité est prise en compte. (10)

b. Gradient iso-gravitationnel

La gravité n'est pas le seul facteur influençant la distribution régionale du débit sanguin pulmonaire. Celui-ci n'est pas strictement homogène dans le gradient apico-basal chez un sujet en position horizontale ou en l'absence de gravité, suggérant le rôle d'autres facteurs (11) (12) (13). Cela doit être pris en compte lors de l'interprétation des cartographies de perfusion.

Dans certaines études, les différences de débit sanguin pulmonaire dans des zones de parenchyme situées à la même hauteur étaient 10 fois plus importantes que les différences de débit pulmonaire dans des zones situées à des hauteurs différentes. (13)

Plusieurs études ont montré que la perfusion des régions pulmonaires centrales péri-hilaires était supérieure à celle aux régions périphériques (14) (15) .

Une étude réalisée chez 6 sujets sains en scintigraphie de perfusion en position couché démontrait que le débit sanguin pulmonaire était 10 fois plus élevé à proximité des régions centrales en comparaison aux régions périphériques. (15)

Des études portant sur ce sujet ont fait l'hypothèse d'un rôle prépondérant de la géométrie de l'arbre vasculaire pulmonaire et de ces ramifications asymétriques dans la distribution du débit sanguin pulmonaire. (13) (16)

Le système artériel pulmonaire possède en moyenne 28 générations de division. A chaque division le calibre et la longueur des vaisseaux sont réduits d'un facteur constant et les résistances vasculaires augmentent. Ceci explique la moins bonne perfusion des régions périphériques en comparaison aux régions centrales.

2. La perfusion pulmonaire en apnée après une inspiration profonde

L'acquisition lors d'un angioscanner thoracique est réalisée en apnée après une inspiration profonde correspondant à la capacité pulmonaire totale.

Une étude réalisée en décubitus dorsal chez 9 volontaires sains en IRM de perfusion a évalué l'influence du cycle respiratoire sur plusieurs paramètres de perfusion pulmonaire tels que le débit et le volume sanguin pulmonaire ou le temps de transit moyen. Ces paramètres étaient significativement plus bas en inspiration profonde (correspondant à la capacité pulmonaire totale) en comparaison à l'expiration profonde. (17)

Une autre étude montrait que les RVP augmentaient de 24% après passage de la capacité résiduelle fonctionnelle à la capacité pulmonaire totale chez un sujet en décubitus. (18)

La perfusion pulmonaire évaluée en angioscanner thoracique est donc mesurée au moment où les RVP sont les plus élevées et où la perfusion pulmonaire est la plus basse.

La perfusion pulmonaire pourrait être optimisée en réalisant l'acquisition en expiration non forcée ou en respiration libre au moment où les RVP sont les plus faibles. Cependant cette option expose à des artéfacts respiratoires qui nuisent à l'interprétation des données morphologiques et notamment à l'étude du parenchyme pulmonaire.

Des études réalisées en scanner double source simple énergie avec pitch élevé en respiration indifférente ont montré des images de qualité diagnostique équivalente à des protocoles classiques réalisés en scanner simple source. (19) Cependant la technique double source simple énergie permet des temps d'examens plus courts que

la technique double source double énergie nécessaire à l'étude de la perfusion pulmonaire.

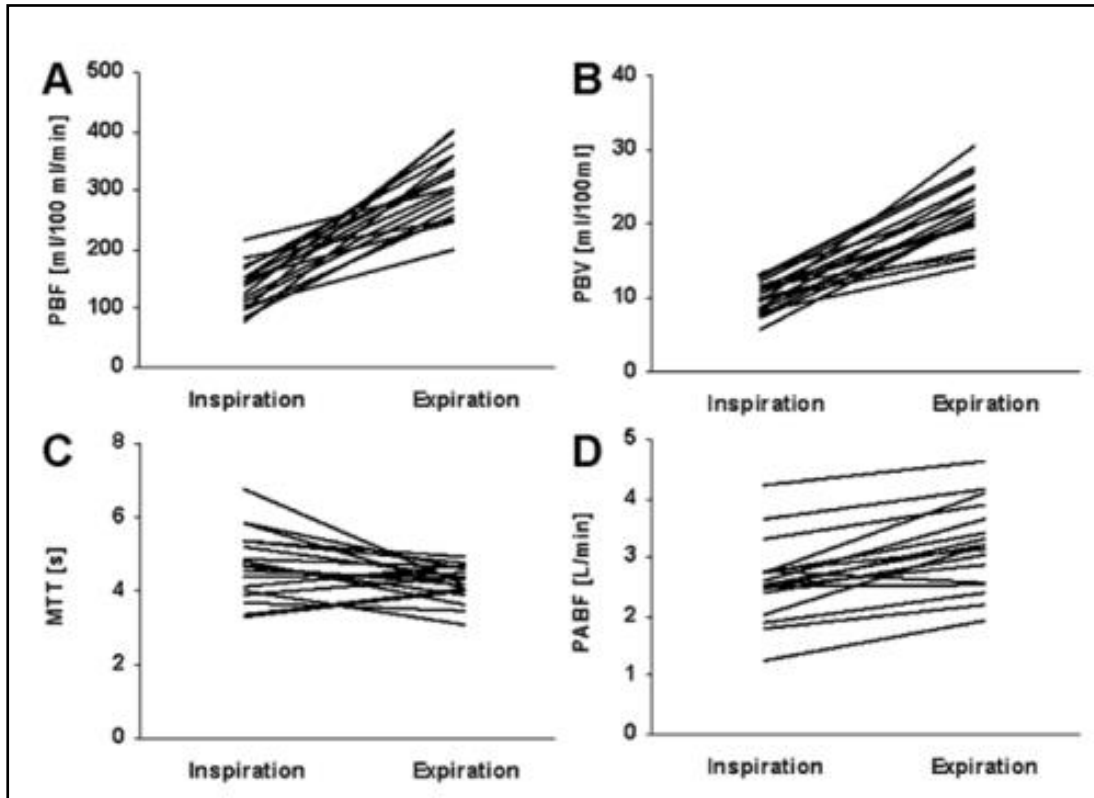


Figure 2 : Etude des variations du temps de transit moyen (A-B) et du débit sanguin pulmonaire (C-D) en fonction du cycle respiratoire en IRM de perfusion pulmonaire chez des sujets en décubitus dorsal. (17)

II. LE SCANNER DOUBLE ENERGIE

A. Principes de base

Le principe du scanner simple énergie est basé sur l'atténuation d'un rayonnement photonique polychromatique à travers les différentes structures composant le corps humain. La mesure du coefficient d'atténuation linéaire à un kilovoltage permet de donner une densité pour chaque structure. Elle est exprimée en unité Hounsfield (UH).

Le coefficient d'atténuation linéaire n'est pas unique pour chaque tissu mais dépend de sa composition élémentaire, de sa masse volumique et de l'énergie des photons incidents. Ainsi le même coefficient d'atténuation linéaire et donc la même valeur d'unité Hounsfield peuvent être identifiés pour deux matériaux différents à une énergie donnée en fonction de leur masse volumique (exemple de l'iode et du calcium). (20)

Le principe du scanner double énergie (TDM-DE) est basé sur les propriétés spectrales de certains tissus qui atténuent les rayons X différemment à différentes énergies en fonction de leur composition élémentaire, ce qui permet de les différencier. Cette technique a initialement été explorée dans les années 1970 mais sa mise en œuvre en pratique clinique n'a pas été réalisable en raison de la nécessité de deux acquisitions distinctes assez longues entraînant un manque de résolution spatiale et temporelle ainsi qu'une importante irradiation supplémentaire. De plus les progrès dans le post-traitement de l'image n'étaient pas suffisants. Elle a été remise au goût du jour en 2006 avec l'arrivée du premier scanner double énergie (Somatom Definition Siemens Healthineers).

L'atténuation des rayons X dans les tissus est principalement liée à deux phénomènes physiques : l'effet Compton et l'effet photoélectrique.

Le premier prédomine à haute énergie. Il dépend principalement de la densité électronique des tissus et dépend peu de l'énergie des photons incidents.

Le second prédomine à basse énergie. Il est proportionnel à la puissance 3 du numéro atomique de l'élément traversé et inversement proportionnel à la puissance 3 de l'énergie du photon incident. L'absorption selon l'effet photoélectrique sera d'autant plus importante que le numéro atomique de l'élément traversé est élevé et que l'énergie du rayonnement photonique est basse.

Le K-edge fait référence au pic d'atténuation d'un élément soumis à un faisceau de rayon X selon l'effet photo-électrique au niveau d'énergie immédiatement supérieure à la couche électronique k de cet élément. Chaque élément possède une valeur de K-edge. Ceux des principaux éléments primaires constitutifs du corps humain sont très bas (oxygène, carbone, hydrogène) s'étendant de 0,01 à 0,53 keV. Ces valeurs sont bien plus faibles que celles du calcium (4 keV) et de l'iode (33,2 keV).

Le TDM-DE peut ainsi différencier le calcium ou l'iode des tissus mous sur la base de leur différence de K-edge et de leur différence d'atténuation à différentes énergies.

(23) Plus les numéros atomiques de deux éléments sont différents et plus ils pourront être facilement différenciés.

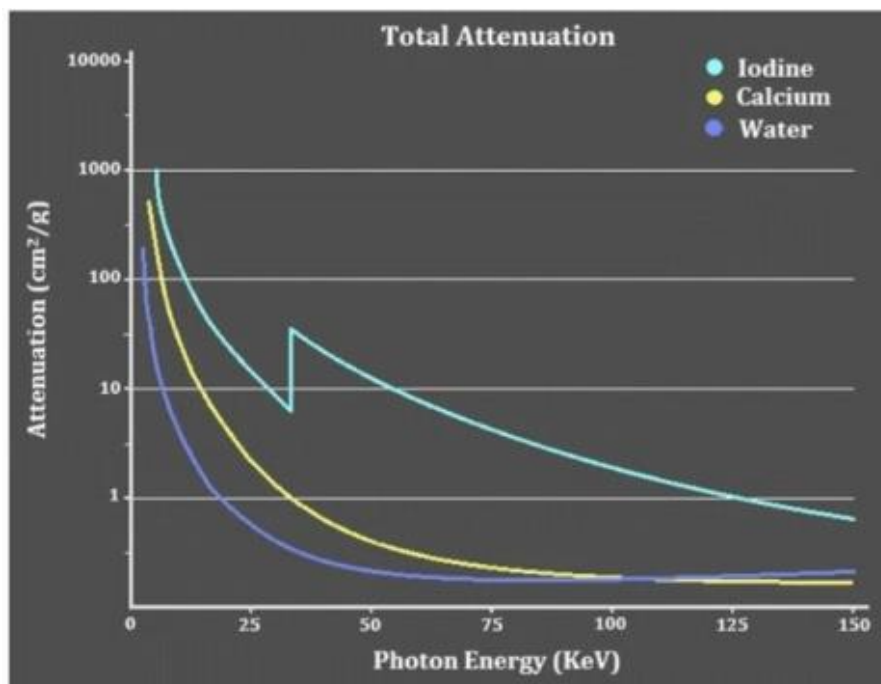


Figure 3 Courbes illustrant les différences d'atténuation de l'eau, du calcium et de l'iode à différents niveaux d'énergies (21)

B. Les différentes techniques de scanner double énergie disponibles

Chaque constructeur a développé sa propre technique de scanner double énergie.

1. Technologie Dual Spin (Canon, Siemens, Philips)

Ce système utilise un seul couple tube détecteur. Deux acquisitions sont réalisées successivement à bas et haut kilovoltage. Cette technique permet une optimisation du niveau des dose d'irradiation et un choix de courant différent entre chaque acquisition assurant un niveau de bruit équivalent entre bas et haut kilo-voltage.

Le principal avantage est qu'il n'est pas nécessaire d'avoir un scanner spécifique à la méthode spectrale et que tout réside dans le post-traitement des images. Elle permet d'obtenir une bonne séparation spectrale.

Son principal inconvénient est la résolution temporelle basse. Les données n'étant pas acquises simultanément, le décalage temporel peut provoquer des artefacts cinétiques qui nuisent à la qualité de l'image et à l'analyse spectrale. (22)

2. Scanner double source double énergie (Siemens)

Cette méthode requiert deux couples tubes-détecteurs montés orthogonalement dans un seul portique. L'un des tubes est réglé à basse tension (par exemple 80 kV), l'autre tube est réglé à haute tension (par exemple 140 kV) permettant une double acquisition synchrone.

Le principal avantage de cette technique est de pouvoir choisir la tension, le courant et le type de filtration indépendamment dans chaque tube permettant d'optimiser pour chaque énergie le niveau de bruit et les systèmes de réduction de dose, et permettant d'obtenir une très bonne séparation spectrale. Le système permet de réaliser des

acquisitions en technique double source double énergie mais également en technique double source simple énergie.

L'angle de 90° entre les deux tubes entraîne un décalage temporel d'environ 70 ms ce qui peut entraîner des artefacts de mouvements autour de certaines structures comme le coeur.

Du fait de la configuration orthogonale de l'installation, les champs de vue des deux détecteurs ne sont pas de même taille. Le petit champ de vue est limité à 26 cm, 33 cm ou 35 cm selon la génération du scanner, ce qui peut réduire le champ d'acquisition (inconvenient chez les patients obèses).

L'installation orthogonale est responsable d'un rayonnement diffusé provenant d'un tube et atteignant principalement le détecteur non correspondant, ce qui augmente le bruit de l'image et nuit à l'analyse spectrale. Dans les systèmes les plus récents, de nouvelles techniques permettent de mesurer et de corriger ce rayonnement diffusé.

Enfin la technique double source nécessite un équipement lourd entraînant un surcoût non négligeable. (20) (23) (24)

3. Le scanner spectral (Philips)

Dans cette méthode, le rayonnement photonique est généré par un seul tube qui fonctionne avec une tension fixe (120 kV ou 140 kV). Cette méthode fonctionne en raison de la nature polychromatique des faisceaux de rayon X utilisés en imagerie médicale.

Le détecteur est constitué de deux couches de capteurs qui permettent la mesure simultanée des atténuations à hautes et basses énergies. La couche superficielle, la plus fine, absorbe électivement les photons de basse énergie. La couche profonde, la plus épaisse absorbe les photons de haute énergie.

La séparation énergétique se réalisant au niveau du détecteur, la résolution temporelle est donc excellente et la qualité d'image peut être satisfaisante malgré d'éventuels mouvements du patient. La résolution spatiale est également très bonne. Le champ de vue du système est large puisqu'il est souvent de 50 cm. L'étude en double énergie (DE) peut toujours être effectuée a posteriori après l'acquisition, c'est le principal avantage de cette méthode. Cependant cela se fait aux dépens d'une longue durée de reconstruction des images.

Le principal désavantage de cette technique est la plus faible capacité de différenciation des matériaux en raison du chevauchement des spectres de différentes énergies ainsi que du rayonnement diffusé entre les deux parties du détecteur. Une augmentation de la dose d'irradiation est souvent nécessaire pour augmenter la capacité de séparation spectrale. L'utilisation d'un filtre entre les deux couches permet d'augmenter la capacité de séparation énergétique. (22)

4. kVp switching (General Electric)

Ce dispositif est composé d'un seul tube qui alterne rapidement entre un haut (140 kVp) et un bas kilo-voltage (80 kVp) avec un intervalle de temps très court d'environ 0,5 ms. Pour chaque angle de vu, les données sont collectées deux fois (une fois à basse tension et une fois à haute tension). Ce système fonctionne avec des détecteurs de type « Gemstone » qui ont la propriété d'échantillonner très rapidement les données.

La résolution temporelle est donc bonne et le système est robuste vis-à-vis d'éventuels artefacts de mouvements. Le champ de vue du scanner est large, en général de 50 cm.

La vitesse de rotation du système doit être réduite pour tenir compte de l'acquisition des projections supplémentaires et de l'alternance des tensions, ce qui prolonge le temps l'acquisition et augmente l'irradiation.

Un autre désavantage de l'installation est la production limitée de photons à bas kilo-voltages, ce qui induit une augmentation du bruit et nécessite de choisir un courant élevé entraînant une augmentation de l'irradiation. Idéalement le courant devrait être adapter pour chaque tension pour obtenir une production similaire de photons à basse et haute tension. Actuellement cette modulation du courant n'est pas réalisable, tout comme l'utilisation d'une filtration optimisée pour chaque spectre. (23)

Afin de limiter la dose d'irradiation, le temps d'exposition est augmenté au bas kilo-voltage et diminué au haut kilo-voltage. Des techniques de reconstructions itératives peuvent être utilisées pour limiter le bruit. (22)

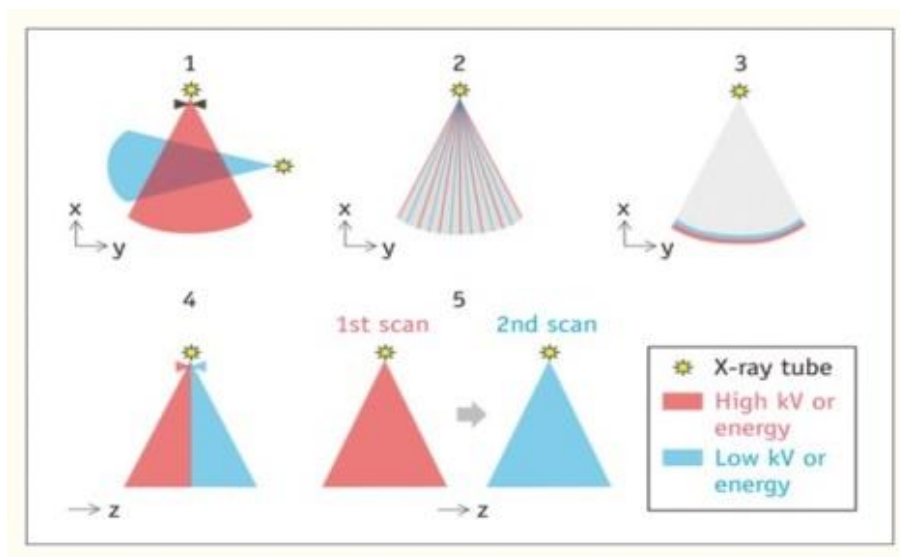


Figure 4 : Illustration des 4 méthodes précédemment décrites pour obtenir la double énergie
1 : scanner double source, 2 : le rapid kVp switching, 3 : le détecteur double couche, 5 : le dual spin (d'après référence 24)

C. Dose d'irradiation

Au début de l'utilisation des TDM-DE, les niveaux d'irradiation étaient supérieurs à ceux émis par les scanners simples énergies.

Avec les avancées technologiques incluant les algorithmes de reconstructions itératives, l'utilisation de pitch élevé, l'amélioration de l'efficacité des détecteurs et des techniques de filtrations supplémentaires, de multiples études ont montré que les doses d'irradiation étaient désormais équivalentes au scanner simple énergie. (25) (26) (27)

Une étude a notamment comparé les doses d'irradiation obtenues après une acquisition simple énergie à 120 kV et une acquisition double énergie à 90 kV et 150 kV avec utilisation d'un filtre étain. Les doses d'irradiation étaient statistiquement équivalentes (respectivement 88,1 +/- 66,4 mGy contre 93,6 +/- 42,7 mGy.cm). (27)

De plus la possibilité d'obtenir une imagerie virtuellement sans contraste permet d'avoir des informations similaires à celles obtenues avec une acquisition sans injection. Cela permet de diminuer la dose d'irradiation en cas d'indication nécessitant un protocole multiphasique. (26)

D. Protocole d'acquisition

1. Paramètres d'acquisition

D'un point de vue pratique, l'utilisation d'un protocole en DE n'implique pas de modification majeure dans le déroulement de l'examen pour le patient.

Cependant quelques paramètres nécessitent d'être optimisés. Le temps d'acquisition est un peu plus long qu'en scanner simple énergie pour la même acquisition. Ainsi l'évaluation de la capacité à maintenir l'apnée des patients est primordiale pour ne pas

induire d'artéfacts de respiration. Cependant, l'acquisition en double énergie n'excède que rarement 10 secondes.

Le champ de vue limité du petit détecteur en technique double source nécessite un centrage précis du patient.

Les valeurs de tension les plus couramment utilisées sont actuellement de 150 kV avec filtre en étain pour les hautes énergies et de 80 kV pour les basses énergies. La filtration étain permet d'arrêter les photons de basses énergies qui n'améliorent pas la qualité de l'image mais participent à la dose délivrée. Le milli-ampérage est adapté au kilo-voltage sélectionné.

2. Paramètres d'injection

Le déclenchement de l'acquisition est automatique dès que le seuil de rehaussement au sein de l'aorte descendante atteint 100 UH auquel on ajoute un délai de 7 secondes pour permettre le passage du produit de contraste dans le parenchyme pulmonaire.

La différenciation spectrale est améliorée par l'utilisation de produit de contraste à haute concentration (370 à 400 mg/ml).

Le débit d'injection doit être élevé, supérieur ou égal à 4 ml/s et le volume injecté est en moyenne de 90 à 100 ml.

Afin de diminuer les artéfacts de durcissement, il est conseillé de compléter l'injection de produit de contraste pur par un rinçage avec une dilution du produit de contraste utilisé et de réaliser l'acquisition dans le sens caudo-cranial.

E. Reconstructions des images en scanner double

énergie

Le traitement des images acquises en double énergie diffère de celles acquises en simple énergie. Deux séries d'images natives à basses et à hautes énergies sont générées pour un même volume. Cela permet d'obtenir en plus de l'analyse morphologique une imagerie virtuelle monochromatique et une imagerie de décomposition matérielle.

1. Les reconstructions classiques

Les images acquises à basse énergie présentent une meilleure résolution en contraste qu'à haute énergie, à l'inverse leur rapport signal sur bruit est inférieur pour une intensité de rayonnement identique.

Les images acquises à haute énergie présentent un meilleur rapport signal sur bruit, avec une moindre sensibilité aux artefacts de durcissement. Leur résolution en contraste est cependant moins bonne.

L'interprétation des images classiques issues de l'acquisition en DE se fait le plus souvent sur des séries hybrides combinant les données issues des deux acquisitions natives. Leur apport relatif est pondéré pour s'adapter au mieux au compartiment analysé, par exemple les images reconstruites peuvent être issues à 40% des basses énergies et à 60% des hautes énergies. Cela permet d'obtenir une imagerie polychromatique équivalente à celle d'une acquisition simple énergie à 120 kV.

Les données peuvent être reconstruites selon un filtre dur optimisant la résolution spatiale (étude du parenchyme pulmonaire) ou selon un filtre mou optimisant la résolution en contraste (étude du médiastin).

2. Imagerie virtuelle monochromatique

Les images obtenues en scanner après acquisition en simple énergie sont issues d'un large panel de photons d'énergies différentes. En effet le faisceau de rayon X émis en imagerie médicale est polychromatique. Bien que le pic d'énergie maximale du faisceau de rayon X soit spécifié par l'opérateur (exemple 120 kVp), les photons qui atteignent le patient ont des énergies qui s'étendent du pic d'énergie maximale (exemple 120 keV) à des photons ayant une énergie quasiment nulle. Sur la plupart des scanners, l'énergie moyenne incidente des photons après émission d'un rayonnement à 120 kVp est approximativement de 90 keV. (28)

Un rayonnement monochromatique est composé de photons possédant une énergie unique constante.

L'imagerie virtuelle monochromatique est issue d'un traitement informatique permettant de reconstruire à partir de deux rayonnements polychromatiques, l'image telle qu'elle devrait apparaître si le tube à rayon X ne produisait que des photons mono-énergétiques.

L'énergie des photons issue d'un rayonnement monochromatique est exprimée en kiloelectron-volt (keV). Les séries virtuelles monochromatiques sont générées dans un spectre allant de 40 à 190 keV pour le scanner double source. La sélection d'une reconstruction à 40 keV permet de s'approcher du pic d'absorption de l'iode qui est de 33,2 keV.

Les séries monochromatiques à basse énergie permettent d'optimiser l'atténuation de l'iode dans les artères centrales et périphériques et de diminuer la quantité de produit de contraste injectée. Les séries monochromatiques à haute énergie permettent de réduire ou de supprimer les artéfacts de durcissement.

3. Imagerie de décomposition matérielle

Le TDM-DE permet grâce à des algorithmes de décomposition basés sur trois matériaux de caractériser certains tissus. L'algorithme s'appuie sur les propriétés d'absorption connus de trois matériaux pour quantifier la contribution de chacun dans un voxel en tenant compte de leur atténuation à hautes et à basses énergies. Cela permet de créer une imagerie matériau spécifique et d'estimer la concentration de ces matériaux dans chaque voxel.

a. Imagerie virtuelle sans contraste

Après avoir identifié les voxels contenant de l'iode dans l'image, le système de post-traitement supprime la densité liée à l'iode pour créer une imagerie virtuellement sans contraste. Cela permet de ne pas réaliser d'acquisition sans injection dans les protocoles multiphasiques et ainsi de limiter la dose d'irradiation. (20)

Cependant la soustraction de l'iode n'est pas toujours optimale, notamment dans les structures où la concentration en iode peut être très importante comme dans la veine cave supérieure. Elle peut également être perfectible dans les petites structures telles qu'un micronodule calcifié. De plus la densité des tissus mous peut être un peu surestimée. (24)

b. Imagerie de perfusion pulmonaire

L'étude de la perfusion pulmonaire en TDM-DE ne correspond pas à la perfusion pulmonaire réelle. En effet celle-ci requiert l'acquisition de multiples images à différents points temporels dans une région d'intérêt, permettant d'obtenir des courbes de rehaussement et de mesurer des paramètres quantitatifs. Cette imagerie présente plusieurs limites pour son utilisation en pratique clinique notamment la nécessité

d'injecter un volume élevé de produit de contraste iodé à haut débit (8 ml/s), l'importante irradiation engendrée par les multiples acquisitions et la fréquence des artéfacts de respiration dégradant la qualité des images. (29) Ces limites n'autorisent qu'une étude d'une faible surface de parenchyme pulmonaire telle que l'étude d'une masse ou d'un nodule pulmonaire afin de prédire la malignité ou d'évaluer la réponse à un traitement par exemple. (30)

Le TDM-DE grâce à l'imagerie de décomposition matérielle permet de reconstruire une cartographie de la concentration en iode dans chaque voxel (appelée « pulmonary blood volume perfusion » par les anglo-saxons). Elle ne permet pas d'étudier le transit de l'iode au cours du temps mais permet de refléter le volume sanguin microcirculatoire du compartiment artériolo-capillaire et veinulaire du poumon. Durant le premier passage pulmonaire d'un bolus de produit de contraste injecté par voie intra-veineuse, la distribution de l'agent de contraste iodée dans le parenchyme peut être considéré comme un marqueur simplifié de la perfusion pulmonaire (31).

Cette technique présente plusieurs avantages. Elle permet d'étudier l'ensemble du parenchyme pulmonaire sans irradiation supplémentaire, elle n'est pas limitée par des artéfacts de respiration puisque les données sont calculées à partir d'une seule acquisition et le protocole utilisé permet l'étude du rehaussement des vaisseaux dans le même temps d'acquisition.

Elle peut être représentée par des cartes colorimétriques ou des cartes en échelle de gris reflétant la concentration en iode par voxel. Ces images peuvent être fusionnées avec les images conventionnelles en fenêtre médiastinale ou parenchymateuse. Elles peuvent être visualisées en trois dimensions en utilisant des reconstructions MPR (multiplanar reconstructions).

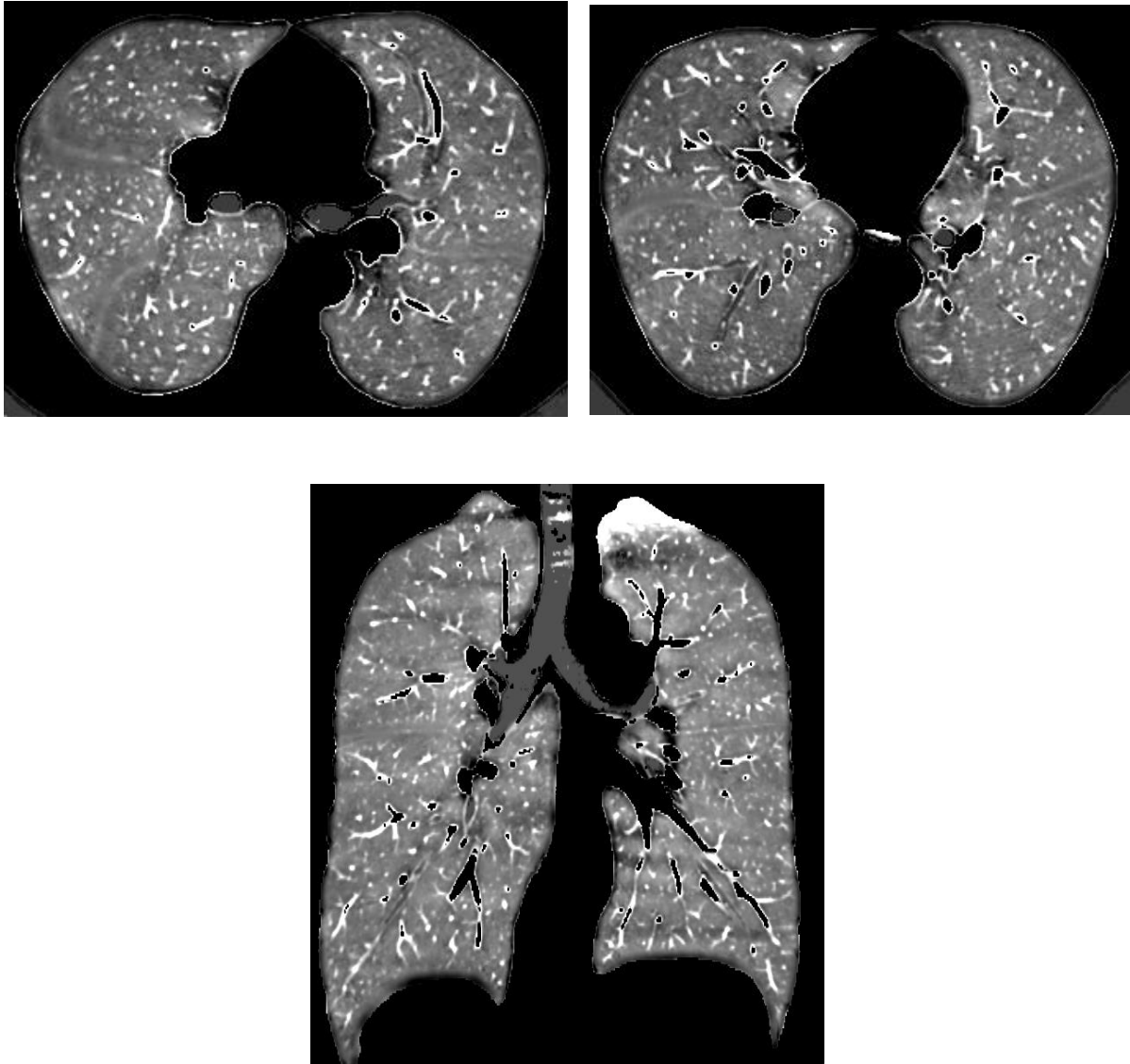


Figure 5 : Cartographie iodée normale en technique double source double énergie (illustration concernant une patiente de l'étude). Artifacts de durcissement liés au produit de contraste dans l'apex (côté injection)

Les cartographies iodées présentent une bonne corrélation avec la scintigraphie de perfusion chez un même patient en dépit de différences dans leur mécanisme physiologique et de leur acquisition à différentes phases de la respiration (inspiration profonde pour le TDM-DE et respiration peu profonde pour la scintigraphie). Une étude a démontré une sensibilité de 99% et une spécificité de 83% pour la détection de défaut de perfusion à l'échelle segmentaire. (32)

La perfusion pulmonaire peut en plus de l'évaluation visuelle subjective, être quantifiée en plaçant une région d'intérêt (ROI) ou automatiquement de façon globale, par poumon, par lobe ou par région.

F. Pseudo-déficits

L'interprétation de l'imagerie de perfusion pulmonaire doit toujours s'effectuer de manière concomitante à celle des images morphologiques. En effet tous les défauts de perfusion ne correspondent pas à des zones de parenchyme hypoperfusées mais peuvent correspondre à des artéfacts et des pseudo-déficits qui doivent être reconnus.

(33)

Les artéfacts cinétiques liés aux battements cardiaques et aux mouvements respiratoires se traduisent le plus souvent par des défauts linéaires adjacents au bord gauche du cœur ou à un héli-diaphragme respectivement. Ceci peut être confirmé en visualisant le flou cinétique sur les images en fenêtre parenchymateuse.

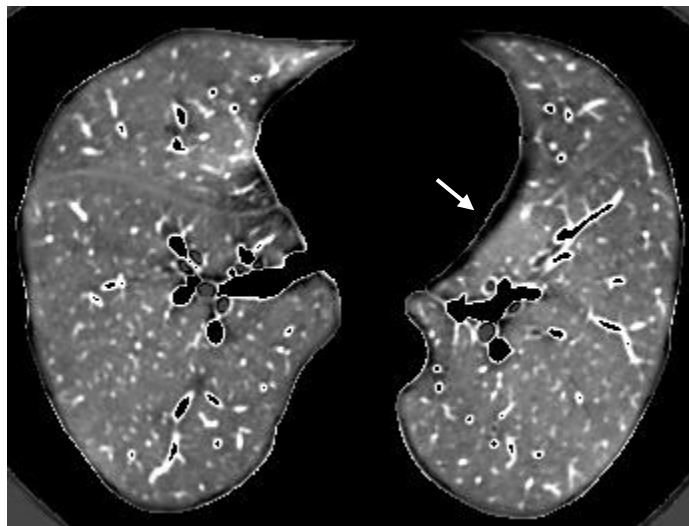


Figure 6 : Artéfact lié aux battements cardiaques (flèche) dans le parenchyme adjacent au bord gauche du cœur (illustration issue d'un examen de l'étude).

Pour éviter ces artéfacts, on peut utiliser un protocole scanographique avec synchronisation cardiaque, donner des consignes de respiration appropriées, ou diminuer le temps de rotation du tube à rayon X pour améliorer la résolution temporelle. Les artéfacts de durcissement sont visualisés en cas de forte concentration de produit de contraste dans un vaisseau, au contact de structures osseuses ou métalliques avec une forte atténuation provoquant des pseudo-défauts dans le parenchyme adjacent, le plus souvent en périphérie de l'atrium droit, de la veine cave supérieure ou dans les veines sous-clavières. Pour minimiser cet artéfact, on peut réaliser l'acquisition dans le sens caudo-cranial, utiliser un flush de sérum salé ou utiliser un plus petit volume de produit de contraste avec une acquisition un peu plus tardive.

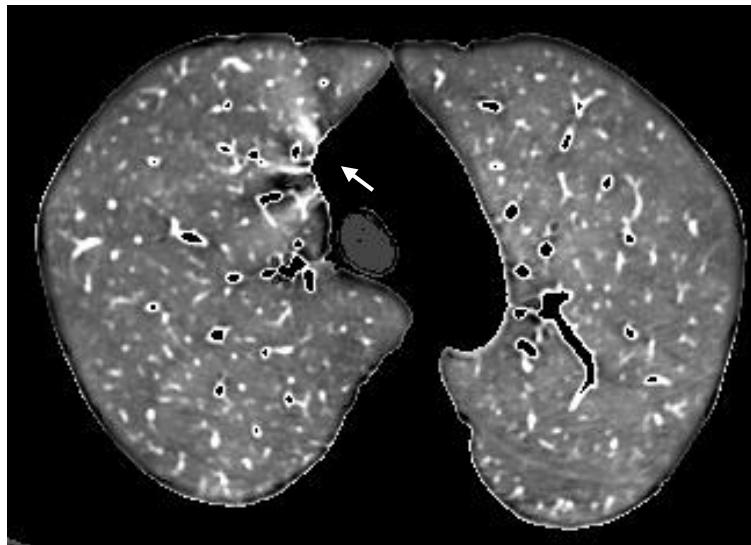


Figure 7 Artéfact de durcissement (flèche) lié à une forte atténuation du produit de contraste dans la veine cave supérieure (illustration issue d'un examen de l'étude).

L'obtention de données à basse énergie permet de diminuer la quantité de produit de contraste administrée.

Les artéfacts de type « out of range » résultent de la fonction de seuillage qui est définie par la gamme d'atténuation incluse dans le calcul du volume de perfusion pulmonaire. Les voxels avec une valeur en unité Hounsfield situés en dehors de ces limites se voient assigner la valeur 0 et sont colorés en noir sur la cartographie.

Ces artéfacts sont particulièrement importants chez les patients avec une hypertension pulmonaire (HTP), chez qui il existe une plus grande prévalence de lésions d'emphysème et de plages en verre dépoli. (33)

III. AUTRES TECHNIQUES D'IMAGERIE PERMETTANT L'ETUDE DE LA PERFUSION PULMONAIRE

A. La soustraction en scanner simple énergie

Cette technique nécessite de réaliser deux acquisitions en simple énergie, avant et après injection de produit de contraste. Une soustraction des images non rehaussées est réalisée à partir des images rehaussées. Des cartographies de la distribution en l'iode peuvent ainsi être produites de façon similaire aux techniques en DE et permettent d'étudier la perfusion pulmonaire. Elle a été principalement étudiée dans l'embolie pulmonaire aigue.

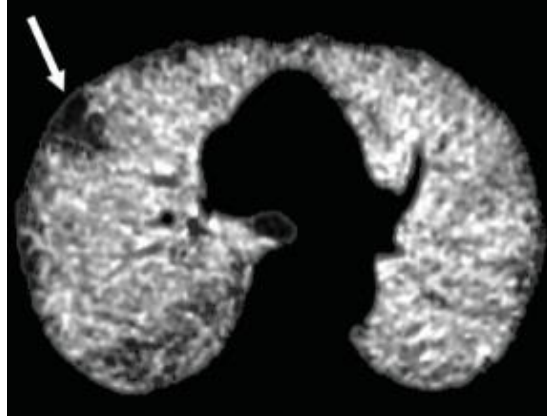


Figure 8 Reconstruction d'une cartographie de perfusion pulmonaire à partir d'une soustraction en scanner simple énergie. Défect d'opacification triangulaire lié à une embolie pulmonaire aiguë (flèche). (34)

Les principaux avantages de cette technique sont d'être simple, peu onéreuse et de ne pas nécessiter d'équipements spécifiques. Seul un logiciel de post-traitement des images adapté est nécessaire. Les doses d'irradiation sont similaires à celles des techniques en DE. La soustraction semble présenter un meilleur rapport contraste sur bruit entre les tissus mous et l'iode en comparaison à la double énergie.

La principale limite de cette technique réside dans les potentiels artéfacts de respiration ou de battements cardiaques entre les deux acquisitions. Une synchronisation à l'ECG ou des systèmes de recalages d'images adaptés permettent de limiter ces artéfacts. (35)

B. Scintigraphie de perfusion pulmonaire

La scintigraphie est la méthode d'étude de la perfusion pulmonaire la plus ancienne. Elle a notamment été utilisée dans les études physiologiques portant sur la distribution régionale du débit sanguin pulmonaire. (2)

Son principe est basé sur l'utilisation d'un radiotracteur qui est l'association d'une molécule vectrice et d'un radio-isotope. La molécule vectrice va permettre d'acheminer

le marqueur radioactif dans l'organe à étudier. Ce marqueur radioactif possède un noyau instable permettant l'émission de rayons gammas détectés par une gamma-caméra.

Cela permet d'obtenir des images statiques, dynamiques ou tomographiques selon la technique utilisée.

La scintigraphie de perfusion est basée sur le principe de blocage capillaire par un radiotraceur. Le radiotraceur le plus utilisé est composé de macroagrégats de sérumalbumine humaine marqués au technétium 99m (demi-vie de 6 heures). Il est injecté par voie intraveineuse et rejoint le cœur droit. La taille de ces particules est de 15 à 40 microns. La circulation pulmonaire va agir comme un tamis et ces particules vont être arrêtées principalement dans les artérioles pulmonaires pré-capillaires, qui possèdent un diamètre similaire (25 à 35 microns). On estime que moins de 0,1% des capillaires pulmonaires vont être bloqués.(36) La quantité de particule embolisée est proportionnelle au flux sanguin de l'artère pulmonaire dans cette région. La scintigraphie de perfusion est ainsi une représentation virtuelle de la distribution régionale du flux sanguin. (37) Habituellement 40 à 150 MBq ^{99m} sont appliqués à 200 000 à 500 000 particules. Une quantité minimale de 100 000 particules est requise pour obtenir un examen significatif sous peine d'obtenir une répartition hétérogène du traceur. Il est recommandé de ne pas injecter plus de 100 000 à 200 000 particules chez les patients ayant une HTP, en raison du risque théorique de pénétration des particules dans la grande circulation avec embolisation d'organes bien perfusés. (38) L'étude de la ventilation se fait via l'inhalation de gaz radioactifs (Krypton 81m ou Xénon 133) ou par l'utilisation d'aérosols radio-marqués au Technétium 99m.

Les acquisitions sont effectuées en décubitus dorsal pour homogénéiser la distribution régionale de la perfusion pulmonaire. L'acquisition peut être réalisée en mode planaire

ou en mode tomographique. Le mode tomographique (Single Photon Emission Computed Tomography ou SPECT) permet de générer des images tridimensionnelles. Il peut également être couplé avec l'acquisition d'un scanner thoracique sans injection. Il est désormais recommandé d'utiliser le mode tomographique en première intention lorsqu'il est disponible. En effet il présente une meilleure spécificité avec une sensibilité équivalente pour le diagnostic d'embolie pulmonaire aigue par exemple. Il permet également une meilleur reproductibilité inter et intra-observateur. L'interprétation repose principalement sur la recherche de défauts de perfusion et de ventilation discordants avec possibilité de quantification de la distribution régionale du radio-traceur.

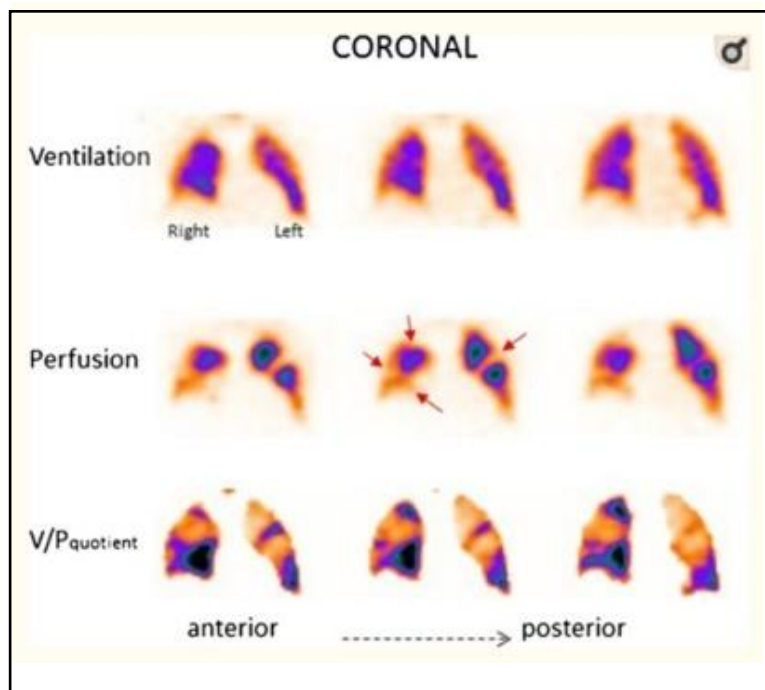


Figure 9 Déficits de perfusion segmentaires bilatéraux sans anomalies de ventilation associées liés à une embolie pulmonaire aigue en SPECT (38)

C. IRM de perfusion pulmonaire

L'IRM est une technique émergente dans les pathologies thoraciques. Son principe est basé sur l'étude de la résonance magnétique nucléaire des protons (principaux constituants des molécules d'eau) lorsqu'ils sont soumis à l'effet d'un champ magnétique statique puis d'un champ magnétique tournant. Ses avantages sont sa bonne résolution temporelle et en contraste, sa meilleure capacité de caractérisation tissulaire en comparaison au TDM et l'absence d'irradiation ou d'utilisation de produit de contraste iodé néphrotoxique. L'évaluation fonctionnelle de la perfusion pulmonaire peut être réalisée sans ou avec injection de gadolinium.

1. La séquence de rehaussement dynamique

Cette méthode débute par l'injection par voie intra-veineuse d'un agent de contraste paramagnétique qui permet de raccourcir le temps de relaxation T1 et d'induire un hypersignal T1 dans la structure étudiée. (39). Des séquences répétées rapides pondérées en T1 permettent de mesurer le changement de signal induit par le produit de contraste dans le tissu en fonction du temps.

La résolution temporelle est élevée et peut atteindre 500 ms avec les techniques récentes tout en conservant une résolution spatiale acceptable (40)

L'acquisition est idéalement réalisée pendant une longue apnée ou en respiration libre peu profonde.

La perfusion peut être étudiée sur l'ensemble des poumons ou sur une zone anatomique localisée en fonction de l'indication de l'examen. Les images peuvent être acquises en deux ou en trois dimensions.

La haute résolution temporelle permet de différencier la phase artérielle pulmonaire, la phase parenchymateuse, la phase pulmonaire veineuse et la phase artérielle systémique.

L'analyse qualitative des données se base sur des techniques de soustraction des images non rehaussées à partir des images au pic de rehaussement. Elle permet une visualisation rapide des défauts de perfusion et de leurs localisations anatomiques.

Les images sont souvent transcrites sur des cartes colorimétriques.

L'étude quantitative absolue de la perfusion est basée sur la relation linéaire entre le changement d'intensité du signal mesuré et la concentration locale en produit de contraste dans un voxel. Cette théorie n'est valable que pour de faible concentration de produit de contraste injectée (41) (39).

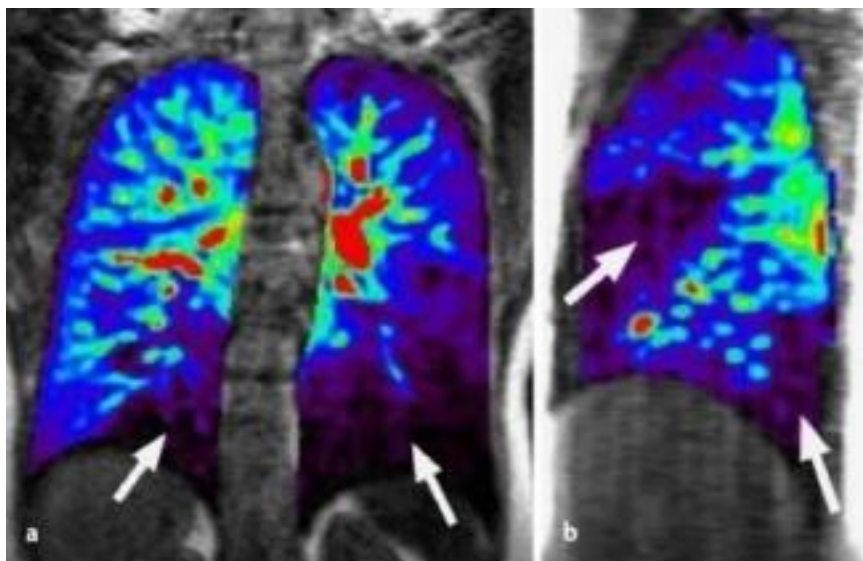


Figure 10 Illustrations d'images de perfusions pulmonaires en IRM avec séquence de rehaussement dynamique. On note la présence de défauts de perfusions segmentaires bilatéraux chez ce patient présentant une embolie pulmonaire aigue. (40)

2. Séquence de marquage de spin artériel

La séquence de marquage de spin artériel repose sur le marquage endogène de molécules d'hydrogène d'un volume de sang juste en amont d'une région d'intérêt.

Ce marquage est souvent réalisé par une impulsion d'une onde de radiofréquence courte. Cela permet d'inverser l'aimantation longitudinale du sang artériel juste en amont de la région d'intérêt dont l'aimantation mesurable et le temps de relaxation T_1 seront ainsi modifiés. Le délai TI correspond au temps séparant l'impulsion de l'acquisition. Il est en général de 1 à 2 secondes.

Cette technique utilise des séquences ultra-rapides de type écho planar. La différence de signal entre les mesures sans et avec marquage des spins reflète la quantité de sang marquée qui est arrivée dans le volume d'intérêt au cours du délai TI, ce qui permet d'estimer le débit sanguin. Son principal avantage réside dans l'absence d'injection de produit de contraste, permettant de répéter la technique sans restriction.

Les séquences de perfusion sans injection ne sont qu'aux premiers stades de leur utilisation en pratique clinique. En effet, les limitations incluent un temps d'examen long, un moins bon rapport signal sur bruit et une moins bonne résolution spatiale en comparaison aux séquences avec injection. (40) (41)

D. Scanner à comptage photonique

La nouvelle génération des scanners à comptage photonique s'installe depuis quelques mois dans le monde. Cette technologie révolutionnaire doit rapidement s'imposer dans l'expertise scanographique des maladies pulmonaires. La maîtrise du bruit de détection garantit une réduction des doses d'irradiation. Outre son bénéfice dosimétrique, et donc éthique, elle va permettre qu'une 2ème acquisition

complète au besoin la première soit pour obtenir une redistribution gravitationnelle du flux vasculaire pulmonaire vers les territoires suspects, soit pour synchroniser l'acquisition sur le temps artériel pulmonaire ou artériel systémique. La sélectivité spectrale des nouveaux détecteurs permettra que le choix de l'énergie monochromatique de reconstruction soit le plus proche possible du pic d'absorption de l'iode, d'où résultera une réduction de la dose d'iode injectée ou le recours à une 2ème injection, ou l'utilisation simultanée de nouveaux produits de contraste en cours de préparation. La maîtrise du bruit, de la dose d'irradiation et la miniaturisation du détecteur vont améliorer la résolution spatiale et permettre la visualisation et l'analyse de structures ultrafines proches des micro-vaisseaux et des micro-lésions des pneumopathies infiltrantes diffuses. Par rapport à la technologie actuelle, où le même voxel se déplace pendant qu'il est soumis aux deux énergies différentes de la double énergie, cette non coïncidence temporelle de l'analyse spectrale va disparaître et donc améliorer la résolution temporelle de l'imagerie de perfusion. En synthèse, tous les paramètres révolutionnant ce qu'on appelle par convention la « qualité image », dénomination beaucoup trop inspirée de la pratique photographique et contractant en deux seuls mots tant de résolutions, le comptage photonique doit relayer beaucoup de nos connaissances actuelles et récentes de la double énergie et de ses 15 années de progrès incessants.

IV. LA PLACE DU SCANNER THORACIQUE DANS LA SCLERODERMIE

A. Généralités

La sclérodermie (SSc) est une maladie auto-immune rare du tissu conjonctif dont la pathogénèse associe une dérégulation immunitaire avec mise en jeu des mécanismes de l'auto-immunité et de l'inflammation, une microvasculopathie avec dysfonction des cellules endothéliales et une surproduction de collagène entraînant une fibrose de la peau et une fibrose de certains organes internes. (42) Les principaux organes atteints sont la peau, les poumons, le cœur, les reins, le tube digestif et l'appareil musculo-squelettique.

Les causes de décès liées à la sclérodermie ont beaucoup évolué depuis une cinquantaine d'année. Les deux principales causes de décès sont désormais liées à l'atteinte thoracique de la sclérodermie. La pneumopathie interstitielle diffuse (PID) et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) représentent 60% des causes de décès à elles deux. (43)

B. Physiopathologie de l'atteinte microcirculatoire pulmonaire et conséquence hémodynamique

L'atteinte de la microcirculation dans la sclérodermie se traduit par un remodelage progressif des artérioles pré-capillaires (<500 μm). L'inflammation et les lésions endothéliales sont des éléments précurseurs de cette pathologie. L'inflammation crée un déséquilibre entre les médiateurs vasoactifs prolifératifs et les médiateurs vasodilatateurs antiprolifératifs au niveau de l'endothélium. Une vasoconstriction

artérielle et une prolifération cellulaire surviennent et peuvent être exacerbés par une augmentation du taux de sérotonine relargué par les plaquettes activées.

Les autres mécanismes mis en jeu associent une augmentation de l'activité du système nerveux sympathique, une hypoxémie et des lésions d'ischémie-reperfusion, qui augmentent le relargage de cytokine. L'ensemble aboutit à un remodelage vasculaire avec formation de fibrose et de thrombus in situ. (44)

Les conséquences hémodynamiques sont une augmentation des résistances et des pressions vasculaires pulmonaires. Initialement des mécanismes de compensations du cœur droit permettent de maintenir un débit sanguin pulmonaire normal. Quand ces mécanismes sont dépassés, une insuffisance cardiaque droite survient et peut mener au décès.

Les techniques permettant d'appréhender les anomalies de la microcirculation pulmonaire avant l'élévation des pressions sont particulièrement intéressantes dans la prise en charge de la sclérodermie.

Les anomalies visualisées en capillaroscopie péri-unguéale et notamment une densité capillaire réduite sont notamment corrélées avec la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) et sont un marqueur de progression et de sévérité de la sclérodermie mais aussi un marqueur prédictif d'apparition d'une HTAP. (45) Cela s'explique notamment par le fait que des anomalies vasculaires similaires ont été rapportées entre les artérioles digitales et les artérioles pulmonaires.

C. Hypertension pulmonaire dans la sclérodermie

1. Généralités

L'hypertension pulmonaire (HTP) est une complication fréquente dans la SSc puisque sa prévalence globale est estimée à 18%. (42)

La définition de l'HTP correspond à une PAPm \geq 25 mmHg en cathétérisme cardiaque droit. (46) Ses étiologies sont multiples et sont classées en cinq groupes en fonction de leurs mécanismes physiopathologiques, de leurs caractéristiques hémodynamiques et de leurs traitements. (46)

Chez un patient atteint de sclérodermie, les mécanismes peuvent être uniques ou peuvent être associés. La mise en évidence d'un phénotype d'HTP prédominant chez un patient est essentielle ; en effet le suivi, le pronostic et la stratégie thérapeutique diffèrent suivant ces sous-groupes. (47)

2. Hypertension artérielle pulmonaire (groupe 1)

La définition de l'HTAP a été modifiée récemment et correspond désormais à une PAPm \geq 20 mmHg, une PAPo \leq 15 mmHg et des RVP \geq 3 unités Woods en l'absence d'autres étiologies d'hypertension pulmonaire pré-capillaire. (46)

L'HTAP est la 2^{ème} cause de décès dans la SSc derrière la PID, elle représente 30% des décès. (43) Sa prévalence est estimée à environ 10% suivant les séries. (48) Elle représente 60% des cas d'HTP dans la SSc. (49) Elle apparaît 10 à 15 ans après le début de la maladie. Sa mortalité est estimée à 50% dans les trois ans suivant son diagnostic illustrant l'importance de la dépister précocement (49).

L'échocardiographie transthoracique est l'examen central du dépistage de l'HTAP associée aux épreuves fonctionnelles respiratoires avec mesure de la DLCO et au dosage des NT-proBNP. Elle permet d'estimer la pression artérielle pulmonaire systolique par la mesure de la vitesse du flux de régurgitation de la valve tricuspide et par des signes indirects concernant l'analyse morphologique et fonctionnelle du cœur droit.

Une probabilité échographique d'HTP est ensuite estimée (faible, intermédiaire, élevée).

Le diagnostic de certitude repose sur le cathétérisme cardiaque droit qui sera proposé en cas de probabilité modérée ou élevée évaluée en échographie transthoracique. Le cathétérisme cardiaque droit permet notamment de mesurer la PAPm mais aussi d'autres paramètres hémodynamiques importants tels que les RVP ou la PAPo.

3. Hypertension pulmonaire liée à une maladie du cœur gauche (groupe 2)

L'hypertension pulmonaire est liée à une maladie du cœur gauche dans 20% des cas.

(49) Sa définition est celle d'une HTP post-capillaire avec une PAPm ≥ 25 mmHg associée à une PAPo >15 mmHg. (50)

L'atteinte cardiaque primitive responsable d'une HTP dans la SSc est principalement liée à une fibrose myocardique, en effet 60% des patients présentent des signes de fibrose myocardique en IRM cardiaque (47). L'échographie trans-thoracique et l'IRM cardiaque sont les examens de références dans l'exploration de ce groupe d'hypertension.

4. Hypertension pulmonaire liée à une maladie pulmonaire (groupe 3)

La pneumopathie interstitielle diffuse est la complication pulmonaire la plus fréquente dans la SSc. Sa prévalence en scanner varie suivant les études de 47 à 84%. (51)

Toutefois, seul 30 à 40% des patients vont développer une PID significative avec notamment des anomalies aux épreuves fonctionnelles respiratoires. (52). Elle représente la première cause de décès dans la SSc (environ 35%). (43)

La PID fait partie des nouveaux critères diagnostiques ACR-EULAR de la SSc au même titre que l'HTAP (53).

La PID est un facteur confondant fréquent dans l'hypertension liée à la SSc. L'HTP du groupe 3 représente 19% des HTP dans la SSc. (49) Il est parfois difficile d'identifier le mécanisme principal chez un patient présentant une PID et une HTP. Il est suggéré de classer dans le groupe 3 les patients ayant une atteinte parenchymateuse extensive ou ceux ayant une CVF<70% dans les cas indéterminés. (47)

5. Hypertension liée à une maladie thrombo-embolique chronique (groupe 4)

Les patients atteints de SSc ont trois fois plus de risque de développer une maladie thrombo-embolique chronique (MTEC), en particulier si des anticorps anti-phospholipides sont présents.

L'HTP du groupe 4 doit donc être systématiquement dépistées. (54)

C'est de plus la seule forme potentiellement curable d'HTP grâce à la thrombo-endarterectomie.

6. Hypertension liée à une maladie veino-occlusive (groupe 4)

La maladie veino-occlusive (MVO) est une cause rare d'HTP dans la SSc mais qui est probablement sous-diagnostiquée. Elle est considérée comme un sous-groupe d'hypertension artérielle pulmonaire du groupe 1 (groupe 1') caractérisée par une atteinte veinulaire et capillaire prédominante. (46)

Bien qu'il soit difficile de la distinguer de l'HTAP, elle doit être suspecter chez les patients développant un œdème pulmonaire aigu après initiation d'une thérapie

vasodilatatrice. Il est donc essentiel de la dépister avant d'instaurer ce type de traitement.

Les éléments orientant vers le diagnostic de MVO sont une DLCO < 50% aux épreuves fonctionnelles respiratoires, une hypoxémie sévère ou la présence de signes radiologiques évocateurs.

D. Place du scanner conventionnel et du scanner en double énergie dans le diagnostic positif d'hypertension pulmonaire

Le scanner thoracique avec ou sans injection peut être le premier examen à suggérer le diagnostic d'hypertension pulmonaire dans le cadre du suivi de la sclérodermie.

1. Apport du scanner conventionnel avec ou sans injection

La dilatation du tronc de l'artère pulmonaire (AP) est un signe fréquemment rencontré dans l'HTP. La dilatation est le plus souvent définie par un diamètre supérieur à 27 mm chez la femme et à 29 mm chez l'homme (55). Un diamètre du tronc de l'AP supérieur à 29 mm aurait une sensibilité de 87% et une spécificité de 89% pour le diagnostic d'HTP (56).



Figure 11 Dilatation du tronc de l'artère pulmonaire dans le plan axial avec un rapport entre le diamètre du tronc de l'artère pulmonaire et celui de l'aorte supérieur à 1 (illustration issue d'un examen de l'étude).

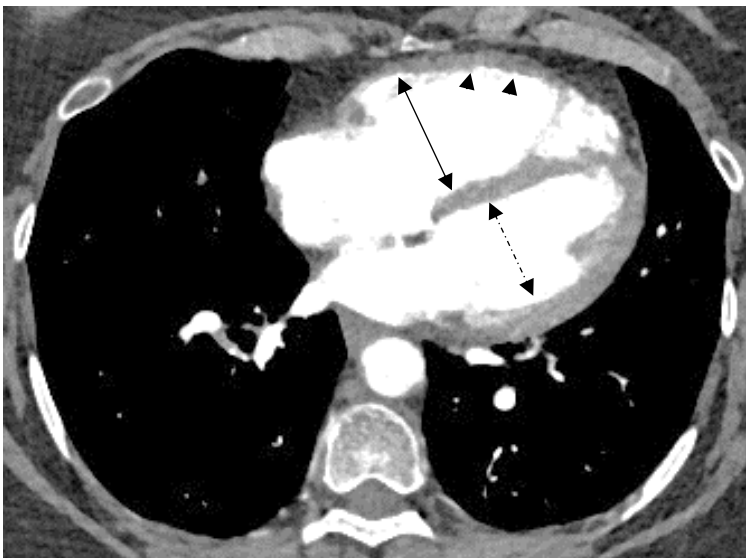


Figure 12 Dilatation du ventricule droit (flèche pleine) par rapport au ventricule gauche (flèche hachurée) associée à une hypertrophie du myocarde ventriculaire droit (têtes de flèche). Patient de l'étude présentant une hypertension pulmonaire.

Un rapport entre le diamètre du tronc de l'AP et le diamètre de l'aorte supérieur à 1 augmente la probabilité d'HTP. (57) Plusieurs études ont démontré que l'augmentation du diamètre du tronc de l'AP était corrélée à l'élévation des pressions artérielles pulmonaires, notamment dans la sclérodermie. (58) (59)

Cependant les performances diagnostics de ces deux signes pour le diagnostic d'HTP varient fortement suivant les études, même en cas de valeur seuil identique et donc l'absence de dilatation du tronc de l'AP n'exclut pas le diagnostic d'HTP. (60)

D'autres signes ont été décrits pour augmenter la précision diagnostique. L'augmentation du diamètre du tronc de l'AP associée à un rapport entre le diamètre des artères segmentaires et le diamètre des bronches adjacentes supérieur à 1.1 dans au moins trois lobes permettrait d'obtenir une spécificité proche de 100%. (56)

L'augmentation des pressions pulmonaires entraîne une dysfonction du cœur droit et un remodelage de ses cavités. Le ventricule droit subit un remodelage par hypertrophie ou par dilatation pour maintenir un débit cardiaque constant.

L'hypertrophie du ventricule droit est définie par une épaisseur supérieure à 4 mm au niveau de la paroi antérieure en fin de diastole. (61)

La dilatation du ventricule droit s'évalue par un rapport entre le diamètre du ventricule droit et le diamètre du ventricule gauche supérieur à 1.1 en cas d'hypertension pulmonaire. (61)

Le bombement du septum interventriculaire vers le ventricule gauche ou un aspect de poumon en mosaïque sont également des signes d'HTP.

L'épanchement péricardique est considéré comme un facteur de mauvais pronostic.

Des calcifications murales peuvent être présentes en cas d'évolution longue.

2. Quantification du « vascular pruning »

L'hypertension pulmonaire aboutit de façon indépendante à sa cause à un remodelage des vaisseaux pulmonaires avec une augmentation de leur tortuosité et à une diminution du nombre des petits vaisseaux pulmonaires distaux. Ce mécanisme est appelé élagage vasculaire (vascular pruning pour les anglo-saxons) et peut être évalué

de façon non invasive en scanner en utilisant la géométrie fractale tridimensionnelle. L'une des données recueillies correspond à la tortuosité des vaisseaux qui correspond au rapport entre la longueur réelle du trajet du vaisseau sur la distance linéaire entre ses extrémités.

Une étude a montré que la tortuosité des vaisseaux pulmonaires distaux était corrélée avec la PAPm, avec les RVP et avec les mesures des échanges de gaz pulmonaires.

(62) La tortuosité était notamment plus élevée chez les patients présentant une HTP en comparaison aux patients à risque d'HTP mais ayant une PAPm < 25 mmHg.

Cette technique a donc le potentiel de quantifier les modifications du lit artériel pulmonaire. Cela pourrait avoir un rôle dans le dépistage de l'hypertension (par exemple afin de sélectionner les patients pour le cathétérisme cardiaque droit) ou dans le suivi de la maladie notamment pour évaluer la réponse thérapeutique.

3. Apport du scanner double énergie

Le TDM-DE peut jouer un rôle dans la caractérisation des images de poumon en mosaïque. Celui-ci est fréquemment rencontré chez les patients présentant une HTP et se caractérise par une alternance de zones hypo et hyperdenses disposées en cartes de géographie. Il peut être lié à une pathologie vasculaire mais aussi à une maladie des petites voies aériennes.

Dans le poumon en mosaïque d'origine vasculaire les zones hyperatténuantes correspondent aux zones normales ou hyperperfusées avec des vaisseaux de tailles normales ou augmentées, les zones hypoatténuantes correspondent aux zones hypoperfusées avec des vaisseaux de tailles diminuées. Si des images acquises en expiration ne sont pas disponibles, il peut être difficile de différencier ces deux entités.

Le DECT permet d'apporter des arguments en faveur d'un poumon en mosaïque d'origine vasculaire. Les zones hyperatténuantes d'origine vasculaire correspondent à des zones où les concentrations en iode sont augmentées sur la cartographie de perfusion, contrairement à celles liées à une maladie des petites voies aériennes. (63) L'imagerie virtuellement sans contraste permet de détecter des calcifications pariétales ou au sein d'un thrombus qui seraient masqués par le produit de contraste. L'utilisation des reconstructions monoénergétiques à basse énergie permet d'améliorer la visualisation des artères périphériques ou d'une hypervascularisation systémique bronchique en cas d'acquisition sous-optimale.

E. Place du scanner dans le bilan étiologique de l'hypertension pulmonaire

Le scanner thoracique sans injection est un examen central dans le diagnostic des PID ou de la MVO. L'angio-scanner thoracique permet de diagnostiquer une MTEC. Le TDM-DE permet d'apporter quelques éléments évocateurs de MTEC mais également d'HTAP.

1. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Le scanner thoracique est souvent normal dans l'HTAP.

Une micronodulation centrolobulaire floue en verre dépoli peut être visualisée avec une répartition plus fréquemment centrale en comparaison à la forme idiopathique. Elle est présente dans environ 40% des cas. (64) Ces micronodules sont attribués soit à des granulomes de cholestérol qui se forment après ingestion des globules rouges par les macrophages, soit à des lésions vasculaires d'artériopathie plexogénique.



Figure 13 Micronodulation centrolobulaire chez un patient présentant une HTAP (illustration issue d'un examen de l'étude).

Des lignes septales peuvent être visualisées plus rarement dans environ 15% des cas. (65)

La présence d'un épanchement pleural, de lignes septales ou d'un élargissement de la veine cave inférieure sont des facteurs de mauvais pronostic. (64)

Les caractéristiques vasculaires de l'HTAP comprennent une dilatation de l'artère pulmonaire, la présence de petits vaisseaux périphériques tortueux représentant l'artériopathie plexiforme, une diminution brutale du calibre des artères segmentaires et sous-segmentaires et la présence d'une néovascularisation périphérique. Un poumon en mosaïque peut plus rarement être visualisé.

Les anomalies de la perfusion pulmonaire dans l'HTAP ont été bien étudiées en scintigraphie. Les défauts de perfusion y sont de répartition hétérogène, non segmentaire et sont mal circonscrits. Le terme « patchy » est employé par les anglo-

saxons. (66) Cette hétérogénéité de perfusion reflète l'alternance de zones hypo et hyperperfusées en raison du remodelage vasculaire pulmonaire.

Wang et al (67) a montré que sur une population de 318 patients atteints d'IPAH, 57,8% présentaient des anomalies de perfusion en scintigraphie, le plus souvent de type « patchy ». Ogawa et al (68) retrouvait des anomalies de perfusion chez 8 patients sur 15 atteints d'HTAP idiopathique (53%).

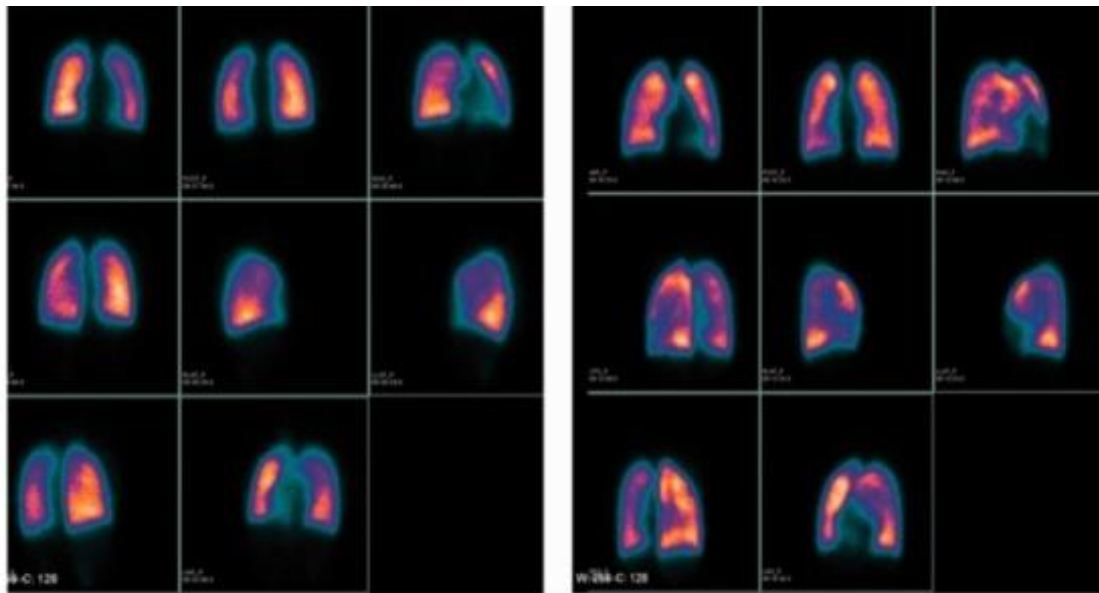


Figure 14 Scintigraphie de perfusion pulmonaire chez deux jeunes patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire idiopathique. L'image de gauche montre une perfusion pulmonaire normale, celle de droite montre des anomalies perfusionnelles de type « patchy ». (67)

Le TDM-DE retrouve des anomalies perfusionnelles similaires à la scintigraphie.

Les défauts caractéristiques de type « patchy » sont petits, mal limités. Leur répartition est inhomogène et non segmentaire. Ces caractéristiques permettent d'apporter une aide dans la différenciation entre les défauts liés à une HTAP et les défauts liés à une MTEC.

Des pourcentages comparables d'anomalies de perfusion sont retrouvés en TDM-DE et en scintigraphie. Le pourcentage d'anomalie perfusionnelle était de 52,6 % pour Giordano et al (69) et de 60% pour Kim et al (70).

L'analyse de la perfusion pulmonaire en TDM-DE permet d'apporter une aide dans la différenciation des hypertensions pulmonaires d'origine embolique et non embolique. Giordano et al (69) démontrait que les caractéristiques des défauts de perfusion en scanner double énergie différaient considérablement entre ces deux types de patients. Les défauts d'origine non embolique sont quasiment exclusivement de type « patchy » (96,6% des cas) alors que les défauts d'origine embolique sont de répartition beaucoup plus hétérogène avec des défauts de type « embolie pulmonaire » dans 37.5%, des défauts de type « patchy » dans 58.5% et des défauts de type « zones d'hypoperfusion diffuse » dans 3.9%.

Kim et al retrouvait des défauts de type patchy chez 15 patients sur 18 (83%) ayant une hypertension artérielle pulmonaire et des anomalies perfusionnelles.

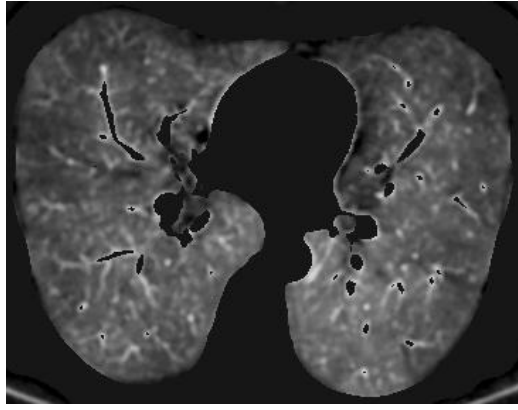


Figure 15 Anomalies perfusionnelles bilatérales de type « patchy » en scanner double énergie chez une patiente présentant une HTAP (illustration issue du service).

2. Hypertension pulmonaire liée à une maladie veino-occlusive

Le diagnostic de MVO est évoqué devant une triade de signes scanographiques : une micronodulation centrolobulaire floue, des lignes septales et des adénopathies médiastinales.

Cette triade est présente chez 65% des patients atteints de MVO et la présence d'au moins deux de ces signes démontre une sensibilité de 75% et une spécificité de 84%. (71)

L'absence de signes évocateurs ou la présence d'un seul signe n'élimine pas le diagnostic.

La micronodulation centrolobulaire floue est répartie de façon homogène dans la direction cranio-caudale et du centre vers la périphérie.

La prévalence d'au moins deux de ces signes chez des patients atteints de sclérodémie et présentant une hypertension pulmonaire pré-capillaire varie grandement suivant les études de 11% (72) à 61% (73). Les patients présentant au moins deux des signes de la triade ont à un plus haut risque de développer un œdème aiguë pulmonaire après introduction d'une thérapie vasodilatatrice et un plus haut risque de mortalité. (73)

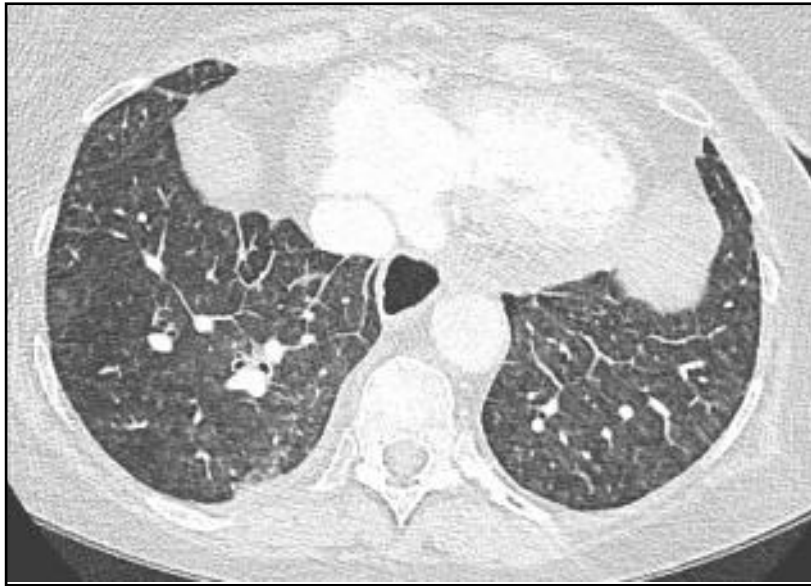


Figure 16 Micronodulation centrolobulaire associée à des lignes septales chez une patiente présentant une maladie veino-occlusive (illustration issue du service).



Figure 17 Adénomégalies médiastinales et hilaires droites chez une patiente présentant une maladie veino-occlusive (même patiente que sur l'illustration précédente).

L'aspect en scanner est similaire à celui retrouvé dans l'œdème aigu pulmonaire cardiogénique, une oreillette gauche de taille normale apporte un argument en faveur du diagnostic de MVO.

D'autres signes moins spécifiques ont été décrits tels que des veines pulmonaires de petits calibres ou des épanchements pleuraux.

Les patients atteints de SSc peuvent présenter une HTAP avec une composante veinulaire importante et moins fréquemment une MVO pure. Les anomalies de la microcirculation pulmonaire dans la SSc comportent vraisemblablement une importante participation veineuse sans toutefois être prédominante comme chez le patient ayant une MVO typique.

Cela explique probablement le moins bon pronostic des hypertensions artérielles pulmonaires dans la sclérodermie en comparaison aux patients présentant une hypertension artérielle idiopathique. (47)

Concernant la perfusion pulmonaire dans la MVO, une étude réalisée sur 126 patients en scintigraphie de ventilation-perfusion ne montrait pas de différence significative dans la prévalence des anomalies de perfusion entre des patients atteints d'HTAP (10%) et d'autres atteints de MVO (7,1%). (74) Les types d'anomalies étaient similaires et ne permettaient pas de les différencier.

3. Hypertension pulmonaire liée à une maladie thrombo-embolique chronique

Une hypertension liée à une MTEC doit toujours être éliminée dans le cadre du diagnostic étiologique.

Les recommandations actuelles indiquent de toujours réaliser une scintigraphie de ventilation- perfusion pour éliminer ce diagnostic. (50)

Le diagnostic est basé sur la mise en évidence de défauts de ventilation-perfusion non concordants (zones hypoperfusées mais bien ventilées) multiples bilatéraux à un niveau segmentaire ou sous-segmentaire. Une scintigraphie normale associée à une radiographie pulmonaire normale chez un patient présentant une HTP permet d'exclure le diagnostic avec une sensibilité de 90 à 100% et une spécificité de 94 à 100% (75).

La principale limite de la scintigraphie de ventilation-perfusion repose sur l'absence d'informations morphologiques sur le parenchyme ou la vascularisation pulmonaire.

En présence d'une anomalie évocatrice en scintigraphie, un angioscanner thoracique est souvent réalisé. Il fournit des arguments morphologiques en faveur du diagnostic.

L'obstruction complète d'un vaisseau par un thrombus se traduit par la diminution brutale de son calibre avec absence d'opacification du vaisseau en aval. En fenêtre parenchymateuse, les vaisseaux segmentaires et sous-segmentaires sont anormalement petits en comparaison aux bronches adjacentes.

L'obstruction partielle d'un vaisseau peut prendre plusieurs formes avec des thrombus muraux, des sténoses, des images en bands ou en webs.

Des dilatations post-sténotiques peuvent être visualisées ainsi que des calcifications au sein des parois ou au sein des thrombus.

Une hypervascularisation systémique bronchique peut être présente et se caractérise par une dilatation anormale de la portion proximale des artères bronchiques (>2mm) et par leur tortuosité. Une hypervascularisation systémique non bronchique peut également se développer impliquant les artères intercostales, les artères mammaires internes et les artères diaphragmatiques.

Des cicatrices d'infarctus, une perfusion en mosaïques ou des bronchectasies cylindriques peuvent également être visualisées. (76)

Une étude réalisée par Tunariu et al (75) montrait une sensibilité de l'angioscanner conventionnel nettement moins bonne en comparaison à la scintigraphie de ventilation-pulmonaire (51% vs 97%). Toutefois la technologie scanographique utilisée dans l'étude est désormais considérée comme obsolète et ces résultats ne correspondent plus aux technologies actuelles. (60)

On estime désormais la sensibilité et la spécificité de l'angioscanner thoracique pour la détection de la MTEC à respectivement 97-100% et 95-100% à un niveau lobaire et à respectivement 86%-100% et 93%-99% à un niveau segmentaire. (77)

Il est important de noter qu'un angioscanner thoracique négatif n'exclut pas une hypertension liée à une MTEC à un niveau sous-segmentaire puisque les thrombus sont détectés dans les vaisseaux mesurant plus de 2 mm (78).

Il existe une bonne concordance entre la scintigraphie et le TDM-DE dans le diagnostic d'HTP liée à une MTEC (79).

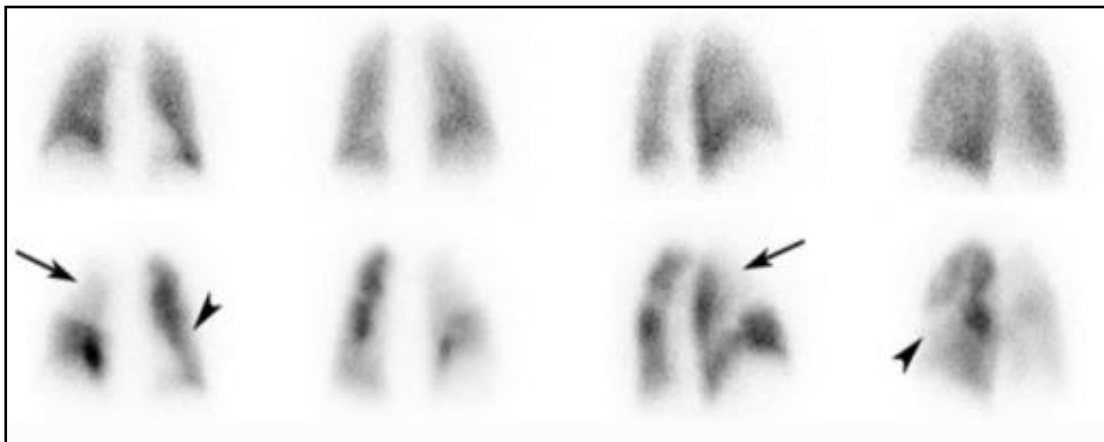


Figure 18 Scintigraphie de ventilation (rangée supérieure)/perfusion (rangée inférieure) montrant des défauts de perfusion segmentaires bien limités de type « EP » dans le lobe supérieur droit (flèche noire) et la lingula (tête de flèche noire) sans anomalie de ventilation associée chez un patient présentant une hypertension pulmonaire liée à une MTEC (d'après référence 80)

Les défauts caractéristiques de type « embolie pulmonaire » sont triangulaires, à base pleurale et à sommet hilare, bien limités, de répartition segmentaire ou sous-segmentaires et sont souvent larges. Ce type de défaut est presque exclusivement retrouvé dans l'hypertension du groupe 4. (81) (69)

L'hétérogénéité de la perfusion pulmonaire est similaire à celle visualisée en fenêtre parenchymateuse avec l'image de poumon en mosaïque.

Les anomalies vasculaires les plus sévères (bands, webs, sténose focale, occlusion) sont visualisées plus fréquemment dans des segments où ils existent des anomalies de perfusion en comparaison aux segments où la perfusion est normale. (82)

La sensibilité et la spécificité des cartographies iodées pour le diagnostic d'HTP post-embolique ont été estimées respectivement à 97% et 86% en prenant pour gold standard un consensus entre experts cliniciens (83) et à 100% et 92% en prenant pour gold standard la scintigraphie. (80)

La combinaison de l'étude perfusionnelle et de l'étude morphologique classique permet de donner une sensibilité et une spécificité proche de 100% au TDM-DE. (83) Celui-ci permet de visualiser des défauts de perfusion même en l'absence de thrombus visible en scanner thoracique (les thrombus étant visualisés dans les vaisseaux de plus de 2 mm). (83)

De plus la visualisation d'un défaut de perfusion permet par une analyse rétrospective de détecter des thrombus sous-segmentaires passés inaperçus lors de la première analyse.

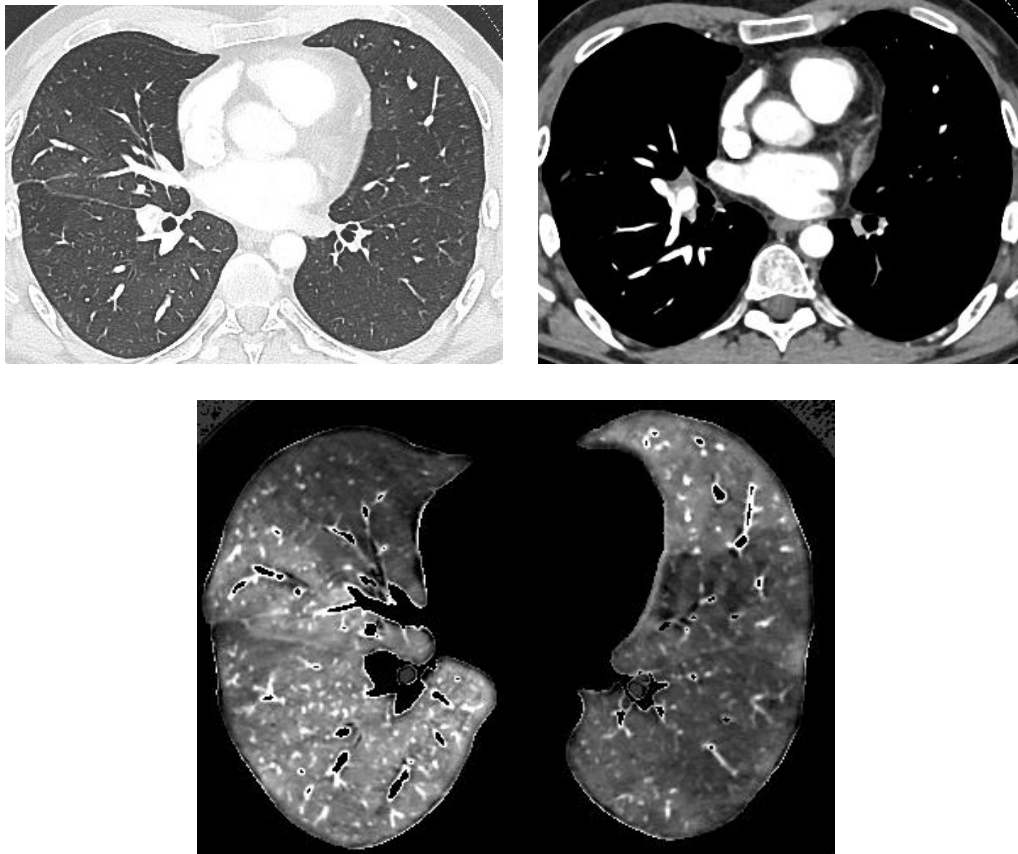


Figure 19 Défects bilatéraux de type «embolique» en scanner double énergie chez une patiente présentant une hypertension pulmonaire liée à une maladie thrombo-embolique chronique (illustration issue du service).

4. Hypertension pulmonaire liée à la maladie interstitielle pulmonaire

a. Place du scanner dans le diagnostic et le suivi

L'atteinte pulmonaire interstitielle apparaît dans les stades précoces de la maladie (généralement durant les 4 à 5 ans suivant le diagnostic de la sclérodermie). (84) Il apparaît ainsi nécessaire d'en effectuer un dépistage systématique afin de diagnostiquer la maladie à un stade précoce et de débiter un éventuel traitement avec le minimum de délai.

Ce dépistage comprend principalement la réalisation d'un scanner thoracique et la réalisation d'épreuves fonctionnelles respiratoires. (85) Les épreuves fonctionnelles respiratoires seront le principal outil de suivi de la pathologie.

La TDM en haute résolution est le gold standard pour le diagnostic de la PID. En comparaison aux radiographies thoraciques, le scanner permet une détection plus précoce et une quantification plus précise de l'étendue de la maladie. Tous les patients nouvellement diagnostiqués doivent bénéficier d'un scanner thoracique. (86) (85)

L'intérêt de répéter systématiquement les scanners thoraciques dans le suivi du patient n'est pas démontré et l'irradiation induit par une éventuelle répétition des examens n'est pas négligeable. Le scanner sera donc prescrit au moment du diagnostic de SSc puis en cas d'aggravation aux épreuves fonctionnelles respiratoires ou en cas d'apparition de nouveaux symptômes. Cette attitude permet de limiter l'irradiation même si les protocoles tomodensitométriques ont été nettement optimisés ces dernières années dans ce but.

Afin de limiter l'irradiation, une étude a comparé l'utilisation d'un protocole scanographique réduit à neuf coupes à un protocole scanographique classique. Les résultats étaient encourageants avec une sensibilité de 88% et une spécificité de 93%. (87)

Toujours dans l'optique de limiter l'irradiation, Pontana et al (88) ont démontré que l'utilisation de logiciel de reconstruction itérative associée à une réduction des doses de 60% permettait d'obtenir des images de qualités similaires à celles obtenues avec un protocole classique pour le diagnostic de PID associée à la SSc.

b. Principales présentations en imagerie

Les présentations scanographiques des PID dans la sclérodermie sont bien corrélées à l'histologie et donc les biopsies pulmonaires sont rarement nécessaires au diagnostic en l'absence d'atypie.

Le pattern le plus fréquent est la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) qui représente environ 85% des atteintes. (89) La présentation radiologique de la PINS peut être séparée en deux sous-groupes.

Le sous-type cellulaire ou inflammatoire est le moins fréquent représentant environ 25% des cas (90) et comporte principalement une infiltration du parenchyme pulmonaire à type de plages en verre dépoli bien que de fines réticulations intra-lobulaires, des bronchectasies et des bronchiolectasies par traction puissent être présentes.



Figure 20 : Aspect scanographique typique de pneumopathie interstitielle non spécifique cellulaire (illustration issue d'un examen de l'étude).

Le sous-type fibrosant est le plus fréquent et représente environ 75% des cas (90). Il comporte principalement des réticulations intra-lobulaires irrégulières, des bronchectasies et des bronchiolectasies par traction.

Les lésions en rayons de miel ne sont pas communes dans la PINS fibrosante. Elles ne sont visualisées que dans un faible pourcentage de cas, et sont typiquement limitées en extension et en sévérité.

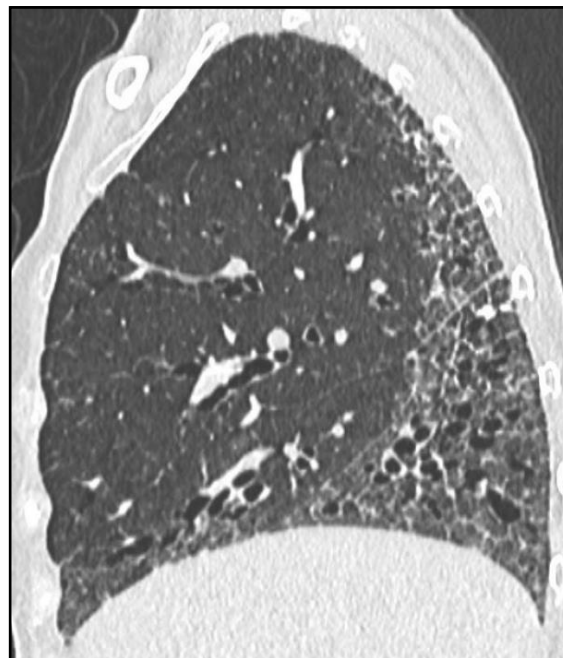


Figure 21 Aspect scanographique typique de pneumopathie interstitielle non spécifique de type fibrosant en coupe axiale en haut et en coupe sagittale en bas (illustrations issues d'un examen de l'étude).

Les lésions de PINS prédominent dans les régions basales et périphériques. La préservation d'une fine bande parenchymateuse immédiatement sous-pleurale est hautement prédictive de PINS. Ce signe est présent dans 20 à 50% des cas.

La présence d'une infiltration fibrosante sévère sans image en rayon de miel est hautement évocatrice d'une PINS.

Le deuxième pattern histopathologique le plus fréquent est la pneumopathie interstitielle usuelle (PIC) qui représente 10% des cas. (89)

Le pattern de PIC se traduit par des réticulations intra-lobulaires irrégulières, des bronchectasies et des bronchiolectasies par traction ainsi que par des lésions en rayon de miel. Une perte de volume pulmonaire est souvent présente. L'atteinte prédomine dans les régions sous-pleurales et basales. Des plages en verre dépoli peuvent être présentes mais elles ne représentent pas la lésion prédominante.

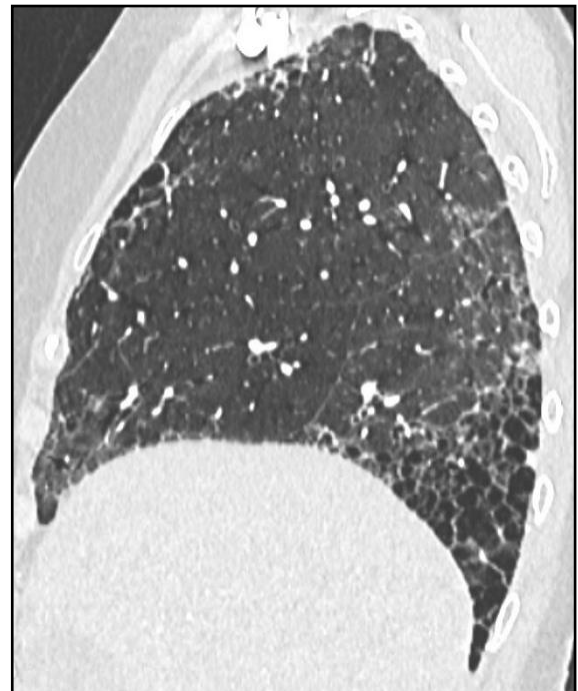
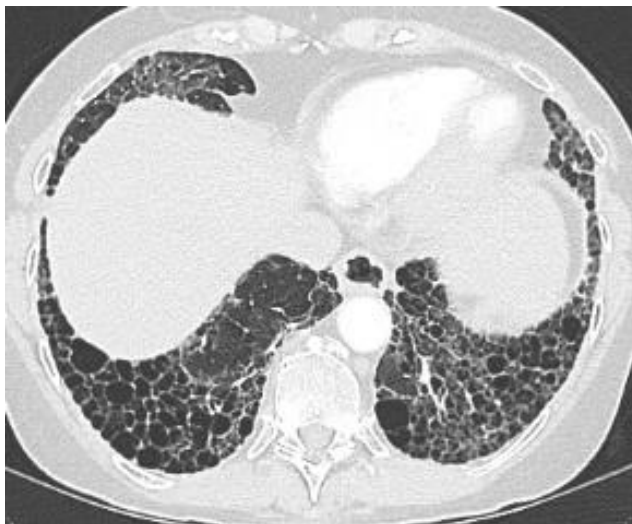


Figure 22 Aspect scanographique typique de pneumopathie interstitielle commune dans le plan axial à gauche et dans le plan sagittal à droite (illustration issue d'un examen de l'étude).

Le syndrome emphysème-fibrose est une entité de description récente définie en imagerie par la présence d'emphysème centrolobulaire et paraseptal dans les lobes

supérieurs et par des signes de fibrose pulmonaire dans les lobes inférieurs. La fibrose correspond majoritairement à des lésions de PINS ou de PIC. La prévalence de ce syndrome dans la SSc a été estimée de 7,6% à 12,5%. (91) (92) C'est un phénotype important à identifier dans la sclérodermie puisque ces patients sont à plus haut risque de développer une HTP et présentent une plus grande morbi-mortalité en comparaison aux patients présentant une PID sans emphysème.

c. Facteurs pronostics liés à l'imagerie

L'influence du type de présentation (PINS ou PIC) en imagerie sur la progression et la mortalité des patients semble limitée. (86) (85)

Un scanner initial normal est un facteur de bon pronostic. Launay et al (93) démontrait que sur 90 patients atteints de sclérodermie ayant un scanner thoracique initial normal, 85% avaient toujours un examen normal cinq ans plus tard.

Dans cette même étude 68% des patients présentant des lésions en verre dépoli isolées présentaient un remplacement de ces lésions par des bronchectasies ou des lésions en rayon de miel au cours du suivi. Les lésions en verre dépoli représentent probablement le premier stade de la fibrose dans la sclérodermie et ne sont pas forcément réversibles. (93)

Goh et al (94) a introduit en 2008 un système semi-quantitatif de stadification simple basé sur cinq coupes en scanner. La maladie est dite limitée lorsque l'extension de la maladie est clairement inférieure à 20% (en pratique inférieure à 10%). La maladie est dite étendue lorsque l'extension est clairement supérieure à 20% (en pratique supérieure à 30%). Dans environ un tiers des cas, l'extension est équivoque (entre 10 et 30%). Dans cette situation, un seuil de CVF de 70% est utilisé. Si la CVF est supérieure à 70%, l'atteinte est classée comme limitée. Si la CVF est inférieure à 70%, l'atteinte est classée comme étendue.

La forme limitée est associée à un faible risque de progression et peut en général bénéficier d'une surveillance active, au contraire la forme étendue est associée à un plus fort risque de progression et un traitement devra en général être introduit.

La survie à 10 ans est de 43 % pour la forme étendue contre 67% pour la forme limitée (94)

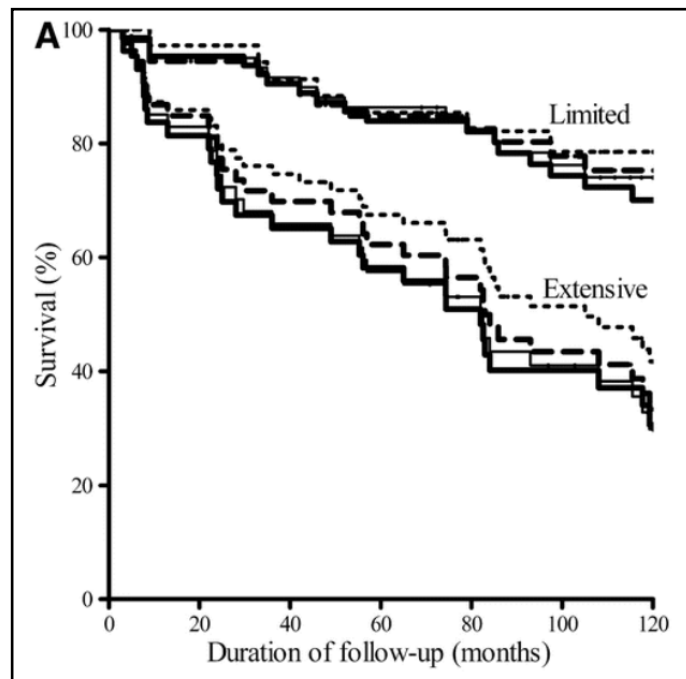


Figure 23 Représentation du pourcentage de survie en fonction de la durée de suivi dans les formes limitées et étendues de pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodémie (d'après référence 94)

La valeur pronostic de ce score a été confirmée par d'autres études (95).

De nouvelles approches utilisant des méthodes automatiques informatisées de quantification de la fibrose pourraient être utilisées à l'avenir pour suivre la progression de la maladie et augmenter la précision des systèmes de stadification. Cela pourrait permettre de réduire la variabilité inter et intra-observateurs de l'évaluation visuelle subjective (96)

Moon et al rapporte l'intérêt du TDM-DE dans le diagnostic et l'évaluation du pronostic dans les PID. Dans cette étude les anomalies morphologiques étaient analysées et

quantifiées par un système automatique basé sur la texture et les anomalies perfusionnelles étaient analysées et quantifiées sur les cartographies iodées. Les anomalies morphologiques et perfusionnelles montraient des corrélations significatives avec des paramètres cliniques tels que la capacité vitale forcée, la DLCO ou la distance parcourue au test de marche de 6 minutes. Les concentrations iodées étaient notamment augmentées dans les zones de parenchyme infiltrées. (97)

5. Hypertension liée à une maladie du cœur gauche

Le scanner thoracique permet d'évaluer quelques signes évocateurs de maladie du cœur gauche tels que la taille de l'oreillette gauche, la taille du ventricule gauche ou la présence de calcifications coronariennes. Une aire de section maximale de l'oreillette gauche supérieure à 2400 mm³ avait une sensibilité de 93% pour le diagnostic d'HTP du groupe 2 chez 165 patients ayant des hypertensions de causes variées. (98)

F. Place du scanner double énergie dans l'évaluation de la sévérité, du pronostic et de la prise en charge thérapeutique de l'hypertension pulmonaire

Plusieurs études ont analysé la corrélation entre les anomalies de perfusion pulmonaire et des paramètres cliniques ou hémodynamiques.

Des études ont démontré que le ratio entre le rehaussement dans le tronc de l'AP sur le rehaussement pulmonaire global évalué sur les cartographies iodées était significativement corrélé avec la mesure des RVP en cathétérisme cardiaque droit et permettait de différencier les patients avec HTP des patients qui en étaient indemnes. (99) (100). Cela supporte l'hypothèse que le temps de transit du sang

depuis les artères pulmonaires centrales jusqu'aux artères pulmonaires périphériques est plus lent en présence d'une HTP.

Les hétérogénéités de rehaussement sur la cartographie iodée étaient également corrélées significativement avec les RVP notamment dans les hypertensions d'origine non embolique. (99)

Des résultats similaires ont été démontré en scintigraphie en mesurant l'index de perfusion pulmonaire. (101)

Une étude a montré que l'utilisation d'une deuxième acquisition plus tardive, 7 secondes après la première acquisition classique au temps artériel permettait de mieux refléter le temps de transit vasculaire pulmonaire augmenté. Le meilleur paramètre par diagnostiquer l'HTP était l'augmentation du rehaussement parenchymateux entre les deux acquisitions, qui était fortement corrélé avec la PAPm. Ce paramètre permettant de dépister les patients présentant une HTP mais également d'en apprécier la sévérité.(100)

La corrélation avec la PAPm et avec les RVP était renforcée en combinant les données fonctionnelles perfusionnelles avec les données morphologiques (ratio diamètre de l'AP sur diamètre de l'aorte et ratio diamètre du ventricule droit sur diamètre du ventricule gauche).

Bien que la PAPm soit le paramètre clé pour diagnostiquer l'hypertension pulmonaire, les RVP sont également d'une importance majeure. Elles permettent de définir une maladie vasculaire pulmonaire primitive (HTP du groupe 1) et donc de guider l'introduction d'un éventuel traitement vasodilatateur. Ces traitements sont onéreux. Ils ne fonctionnent pas dans les autres groupes d'HTP et ils peuvent mêmes être délétères.

Bien que la place du cathétérisme cardiaque droit dans le diagnostic d'HTP ne soit pas remise en cause, l'émergence de nouvelles techniques qui permettraient d'éviter la répétition de cet examen dans le suivi de la maladie semble particulièrement intéressante. Le scanner double énergie notamment, par son analyse de la perfusion pulmonaire pourrait jouer un rôle dans le diagnostic précoce d'HTP, dans l'évaluation de sa sévérité et dans le suivi de son traitement. Le TDM-DE semble d'autant plus intéressant qu'il s'intègre dans une méthode qui a déjà une place centrale dans le diagnostic étiologique d'HTP.

Plus spécifiquement dans l'hypertension liée à une MTEC, l'extension des zones d'hypoperfusion était inversement corrélée avec la PAPm et avec les RVP mesurées en cathétérisme cardiaque droit. (102) (81) Cela pourrait permettre d'évaluer de façon non invasive la sévérité de la maladie même si le cathétérisme cardiaque droit reste le gold standard.

L'extension des défauts de perfusion peut être un indicateur pronostic pour décider d'une éventuelle thrombo-endarterectomie. (103) Les cartographies iodées permettent également d'évaluer la réponse à un traitement par angioplastie pulmonaire au ballon et avec notamment une amélioration de la PAPm, des RVP et de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (104)

Le TDM-DE, en une seule et même acquisition joue donc un rôle dans le diagnostic, la planification du traitement et le suivi de la CTEPH ce qui présente un avantage sur la séquence classique utilisant la scintigraphie de ventilation-perfusion puis l'angioscanner thoracique. Elle pourrait également permettre d'éviter la répétition des cathétérismes cardiaques droits dans le suivi.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Dock W. Apical localization of phthisis; its significance in treatment by prolonged rest in bed. *Am Rev Tuberc.* avr 1946;53:297-305.
2. West JB, Dollery CT. Distribution of blood flow and ventilation-perfusion ratio in the lung, measured with radioactive carbon dioxide. *J Appl Physiol.* mai 1960;15:405-10.
3. West JB, Dollery CT, Naimark A. DISTRIBUTION OF BLOOD FLOW IN ISOLATED LUNG; RELATION TO VASCULAR AND ALVEOLAR PRESSURES. *J Appl Physiol.* juill 1964;19:713-24.
4. Hughes JMB. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: clinical implications. *Eur Respir J.* 1 janv 2016;47(1):31-4.
5. Kuribayashi S, Garnic JD, Abrams HL. Timing and magnitude of the postural effect on the distribution of pulmonary blood flow. *Invest Radiol.* déc 1982;17(6):561-6.
6. Wieslander B, Ramos JG, Ax M, Petersson J, Ugander M. Supine, prone, right and left gravitational effects on human pulmonary circulation. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson.* 11 nov 2019;21(1):69.
7. Felloni P, Duhamel A, Faivre J-B, Giordano J, Khung S, Deken V, et al. Regional Distribution of Pulmonary Blood Volume with Dual-Energy Computed Tomography: Results in 42 Subjects. *Acad Radiol.* nov 2017;24(11):1412-21.
8. Almquist HM, Palmer J, Jonson B, Wollmer P. Pulmonary Perfusion and Density Gradients in Healthy Volunteers. *J Nucl Med.* 1 juin 1997;38(6):962-6.
9. Richter T, Bellani G, Harris RS, Melo MFV, Winkler T, Venegas JG, et al. Effect of Prone Position on Regional Shunt, Aeration, and Perfusion in Experimental Acute Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 août 2005;172(4):480-7.
10. Hopkins SR, Henderson AC, Levin DL, Yamada K, Arai T, Buxton RB, et al. Vertical gradients in regional lung density and perfusion in the supine human lung: the Slinky effect. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. juill 2007;103(1):240-8.
11. Reed JH, Wood EH. Effect of body position on vertical distribution of pulmonary blood flow. *J Appl Physiol.* mars 1970;28(3):303-11.
12. Greenleaf JF, Ritman EL, Sass DJ, Wood EH. Spatial distribution of pulmonary blood flow in dogs in left decubitus position. *Am J Physiol.* juill 1974;227(1):230-44.
13. Galvin I, Drummond GB, Nirmalan M. Distribution of blood flow and ventilation in the lung: gravity is not the only factor. *Br J Anaesth.* avr 2007;98(4):420-8.
14. Walther SM, Domino KB, Glenn RW, Polissar NL, Hlastala MP. Pulmonary blood flow distribution has a hilar-to-peripheral gradient in awake, prone sheep. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. févr 1997;82(2):678-85.

15. Hakim TS, Lisbona R, Dean GW. Gravity-independent inequality in pulmonary blood flow in humans. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. sept 1987;63(3):1114-21.
16. Glennly R, Robertson HT. Distribution of perfusion. *Compr Physiol*. janv 2011;1(1):245-62.
17. Fink C, Ley S, Risse F, Eichinger M, Zaporozhan J, Buhmann R, et al. Effect of inspiratory and expiratory breathhold on pulmonary perfusion: assessment by pulmonary perfusion magnetic resonance imaging. *Invest Radiol*. févr 2005;40(2):72-9.
18. Clark AR, Tawhai MH, Hoffman EA, Burrowes KS. The interdependent contributions of gravitational and structural features to perfusion distribution in a multiscale model of the pulmonary circulation. *J Appl Physiol*. avr 2011;110(4):943-55.
19. Bodelle B, Fischbach C, Booz C, Yel I, Frellesen C, Beeres M, et al. Free-breathing high-pitch 80 kVp dual-source computed tomography of the pediatric chest: Image quality, presence of motion artifacts and radiation dose. *Eur J Radiol*. 1 avr 2017;89:208-14.
20. McCollough CH, Leng S, Yu L, Fletcher JG. Dual- and Multi-Energy CT: Principles, Technical Approaches, and Clinical Applications. *Radiology*. sept 2015;276(3):637-53.
21. Aran S, Shaqdan KW, Abujudeh HH. Dual-energy computed tomography (DECT) in emergency radiology: basic principles, techniques, and limitations. *Emerg Radiol*. 1 août 2014;21(4):391-405.
22. Johnson TRC. Dual-energy CT: general principles. *AJR Am J Roentgenol*. nov 2012;199(5 Suppl):S3-8.
23. Forghani R, De Man B, Gupta R. Dual-Energy Computed Tomography: Physical Principles, Approaches to Scanning, Usage, and Implementation: Part 1. *Neuroimaging Clin N Am*. août 2017;27(3):371-84.
24. Goo HW, Goo JM. Dual-Energy CT: New Horizon in Medical Imaging. *Korean J Radiol*. août 2017;18(4):555-69.
25. Murray N, Darras KE, Walstra FE, Mohammed MF, McLaughlin PD, Nicolaou S. Dual-Energy CT in Evaluation of the Acute Abdomen. *RadioGraphics*. 1 janv 2019;39(1):264-86.
26. Otrakji A, Digumarthy SR, Lo Gullo R, Flores EJ, Shepard J-AO, Kalra MK. Dual-Energy CT: Spectrum of Thoracic Abnormalities. *RadioGraphics*. 1 janv 2016;36(1):38-52.
27. Lenga L, Leithner D, Peterke JL, Albrecht MH, Gudauskas T, D'Angelo T, et al. Comparison of Radiation Dose and Image Quality of Contrast-Enhanced Dual-Source CT of the Chest: Single-Versus Dual-Energy and Second-Versus Third-Generation Technology. *Am J Roentgenol*. 30 janv 2019;212(4):741-7.
28. Albrecht MH, Vogl TJ, Martin SS, Nance JW, Duguay TM, Wichmann JL, et al. Review of Clinical Applications for Virtual Monoenergetic Dual-Energy CT. *Radiology*. nov 2019;293(2):260-71.
29. Ameli-Renani S, Rahman F, Nair A, Ramsay L, Bacon JL, Weller A, et al. Dual-Energy CT for Imaging of Pulmonary Hypertension: Challenges and Opportunities. *RadioGraphics*. 1 nov 2014;34(7):1769-90.
30. Coche E. Assessment of lung tumor response by perfusion CT. *JBR-BTR Organe Soc R Belge Radiol SRBR Orgaan Van K Belg Ver Voor Radiol KBVR*. juin 2013;96(3):172-4.

31. Fuld MK, Halaweish AF, Haynes SE, Divekar AA, Guo J, Hoffman EA. Pulmonary Perfused Blood Volume with Dual-Energy CT as Surrogate for Pulmonary Perfusion Assessed with Dynamic Multidetector CT. *Radiology*. 1 juin 2013;267(3):747-56.
32. Thieme SF, Becker CR, Hacker M, Nikolaou K, Reiser MF, Johnson TRC. Dual energy CT for the assessment of lung perfusion--correlation to scintigraphy. *Eur J Radiol*. déc 2008;68(3):369-74.
33. Parakh A, Lennartz S, An C, Rajiah P, Yeh BM, Simeone FJ, et al. Dual-Energy CT Images: Pearls and Pitfalls. *RadioGraphics*. 1 janv 2021;41(1):98-119.
34. Grob D, Smit E, Oostveen LJ, Snoeren MM, Prokop M, Schaefer-Prokop CM, et al. Image Quality of Iodine Maps for Pulmonary Embolism: A Comparison of Subtraction CT and Dual-Energy CT. *Am J Roentgenol*. 1 juin 2019;212(6):1253-9.
35. Grob D, Oostveen LJ, Prokop M, Schaefer-Prokop CM, Sechopoulos I, Brink M. Imaging of pulmonary perfusion using subtraction CT angiography is feasible in clinical practice. *Eur Radiol*. 1 mars 2019;29(3):1408-14.
36. Kumar AM, Parker JA. VENTILATION/PERFUSION SCINTIGRAPHY. *Emerg Med Clin North Am*. 1 nov 2001;19(4):957-74.
37. Pöppel TD, Krause BJ. Pulmonale Perfusions- und Ventilationsszintigraphie in der Diagnostik der Lungenarterienembolie. *Radiol*. 1 août 2007;47(8):698-707.
38. Bajc M, Schümichen C, Grüning T, Lindqvist A, Le Roux P-Y, Alatri A, et al. EANM guideline for ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) for diagnosis of pulmonary embolism and beyond. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(12):2429-51.
39. Ohno Y, Koyama H, Lee HY, Miura S, Yoshikawa T, Sugimura K. Contrast-enhanced CT- and MRI-based perfusion assessment for pulmonary diseases: basics and clinical applications. *Diagn Interv Radiol*. sept 2016;22(5):407-21.
40. Fink C, Risse F, Semmler W, Schoenberg SO, Kauczor H-U, Reiser MF. MRT der Lungenperfusion. *Radiol*. 1 avr 2006;46(4):290-9.
41. Sommer G, Bauman G. Methoden der MRT zur Ventilations- und Perfusionsbildgebung der Lunge. *Radiol*. 1 févr 2016;56(2):106-12.
42. Perelas A, Arrossi AV, Highland KB. Pulmonary Manifestations of Systemic Sclerosis and Mixed Connective Tissue Disease. *Clin Chest Med*. 2019;40(3):501-18.
43. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. juill 2007;66(7):940-4.
44. Chaisson NF, Hassoun PM. Systemic Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. oct 2013;144(4):1346.
45. Ricciari V, Vasile M, Iannace N, Stefanantoni K, Sciarra I, Vizza CD, et al. Systemic sclerosis patients with and without pulmonary arterial hypertension: a nailfold capillaroscopy study. *Rheumatol Oxf Engl*. août 2013;52(8):1525-8.
46. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur*

- Respir J [Internet]. 1 janv 2019 [cité 24 févr 2021];53(1). Disponible sur: <https://erj.ersjournals.com/content/53/1/1801913>
47. Launay D, Sobanski V, Hachulla E, Humbert M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes. *Eur Respir Rev* [Internet]. 30 sept 2017 [cité 4 janv 2021];26(145). Disponible sur: <https://err.ersjournals.com/content/26/145/170056>
 48. Mukerjee D, George DS, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis*. 1 nov 2003;62(11):1088-93.
 49. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 1 juill 2014;73(7):1340-9.
 50. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 1 oct 2015;46(4):903-75.
 51. Distler O, Assassi S, Cottin V, Cutolo M, Danoff SK, Denton CP, et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J* [Internet]. 14 mai 2020 [cité 16 avr 2021];55(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7236865/>
 52. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med*. 1 mars 2020;8(3):304-20.
 53. Hoogen F van den, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 1 nov 2013;72(11):1747-55.
 54. Almaaitah S, Highland KB, Tonelli AR. Management of Pulmonary Arterial Hypertension in Patients with Systemic Sclerosis. *Integr Blood Press Control*. 23 mars 2020;13:15-29.
 55. Truong QA, Massaro JM, Rogers IS, Mahabadi AA, Kriegel MF, Fox CS, et al. Reference values for normal pulmonary artery dimensions by noncontrast cardiac computed tomography: the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. janv 2012;5(1):147-54.
 56. Tan RT, Kuzo R, Goodman LR, Siegel R, Haasler GB, Presberg KW. Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Medical College of Wisconsin Lung Transplant Group*. *Chest*. mai 1998;113(5):1250-6.
 57. Ng CS, Wells AU, Padley SP. A CT sign of chronic pulmonary arterial hypertension: the ratio of main pulmonary artery to aortic diameter. *J Thorac Imaging*. oct 1999;14(4):270-8.
 58. McCall RK, Ravenel JG, Nietert PJ, Granath A, Silver RM. RELATIONSHIP OF MAIN PULMONARY ARTERY DIAMETER TO PULMONARY ARTERIAL PRESSURE IN SCLERODERMA PATIENTS WITH AND WITHOUT INTERSTITIAL FIBROSIS. *J Comput Assist Tomogr*. 2014;38(2):163-8.

59. Bakker ME, Ninaber MK, Stolk J, Kroft LJM, Schouffoer AA, de Vries Bouwstra JK, et al. Lung Density and Pulmonary Artery Diameter are Predictors of Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis. *J Thorac Imaging*. nov 2017;32(6):391-7.
60. Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Schiebler ML, Leung ANC, Wild JM, Hoepfer MM, et al. Imaging of pulmonary hypertension in adults: a position paper from the Fleischner Society. *Eur Respir J* [Internet]. 1 janv 2021 [cité 24 févr 2021];57(1). Disponible sur: <https://erj.ersjournals.com/content/57/1/2004455>
61. Altschul E, Remy-Jardin M, Machnicki S, Sulica R, Moore JA, Singh A, et al. Imaging of Pulmonary Hypertension: Pictorial Essay. *Chest*. août 2019;156(2):211-27.
62. Helmberger M, Pienn M, Urschler M, Kullnig P, Stollberger R, Kovacs G, et al. Quantification of tortuosity and fractal dimension of the lung vessels in pulmonary hypertension patients. *PLoS One*. 2014;9(1):e87515.
63. Pontana F, Remy-Jardin M, Duhamel A, Faivre J-B, Wallaert B, Remy J. Lung perfusion with dual-energy multi-detector row CT: can it help recognize ground glass opacities of vascular origin? *Acad Radiol*. mai 2010;17(5):587-94.
64. Rajaram S, Swift AJ, Condliffe R, Johns C, Elliot CA, Hill C, et al. CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: a systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE Registry. *Thorax*. 1 avr 2015;70(4):382-7.
65. Foley RW, Kaneria N, Ross RVM, Suntharalingam J, Hudson BJ, Rodrigues JC, et al. Computed tomography appearances of the lung parenchyma in pulmonary hypertension. *Br J Radiol* [Internet]. 11 sept 2020 [cité 27 févr 2021]; Disponible sur: <http://www.birpublications.org/doi/abs/10.1259/bjr.20200830>
66. Lisbona R, Kreisman H, Novales-Diaz J, Derbekyan V. Perfusion lung scanning: differentiation of primary from thromboembolic pulmonary hypertension. *AJR Am J Roentgenol*. janv 1985;144(1):27-30.
67. Wang M, Ma R, Wu D, Xiong C, He J, Wang L, et al. Value of lung perfusion scintigraphy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension: a patchy pattern to consider: *Pulm Circ* [Internet]. 4 déc 2018 [cité 1 nov 2020]; Disponible sur: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2045894018816968?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
68. Ogawa Y, Nishimura T, Hayashida K, Uehara T, Shimonagata T. Perfusion lung scintigraphy in primary pulmonary hypertension. *Br J Radiol*. août 1993;66(788):677-80.
69. Giordano J, Khung S, Duhamel A, Hossein-Foucher C, Bellèvre D, Lamblin N, et al. Lung perfusion characteristics in pulmonary arterial hypertension (PAH) and peripheral forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (pCTEPH): Dual-energy CT experience in 31 patients. *Eur Radiol*. avr 2017;27(4):1631-9.
70. Kim EY, Seo JB, Oh SY, Lee CW, Hwang HJ, Lee SM, et al. Assessment of perfusion pattern and extent of perfusion defect on dual-energy CT angiography: correlations between the causes of pulmonary hypertension and vascular parameters. *Korean J Radiol*. avr 2014;15(2):286-94.

71. Montani D, Achouh L, Dorfmüller P, Le Pavec J, Sztrymf B, Tchérakian C, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: Clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(4):220-33.
72. Connolly MJ, Abdullah S, Ridout DA, Schreiber BE, Haddock JA, Coghlan JG. Prognostic significance of computed tomography criteria for pulmonary veno-occlusive disease in systemic sclerosis-pulmonary arterial hypertension. *Rheumatology*. 1 déc 2017;56(12):2197-203.
73. Günther S, Jaïs X, Maitre S, Bérezné A, Dorfmüller P, Seferian A, et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*. sept 2012;64(9):2995-3005.
74. Seferian A, Helal B, Jaïs X, Girerd B, Price LC, Günther S, et al. Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 1 juill 2012;40(1):75-83.
75. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. mai 2007;48(5):680-4.
76. Castañer E, Gallardo X, Ballesteros E, Andreu M, Pallardó Y, Mata JM, et al. CT diagnosis of chronic pulmonary thromboembolism. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. févr 2009;29(1):31-50; discussion 50-53.
77. Gopalan D, Delcroix M, Held M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. janv 2017;26(143).
78. Pontana F, Faivre J-B, Remy-Jardin M, Flohr T, Schmidt B, Tacelli N, et al. Lung perfusion with dual-energy multidetector-row CT (MDCT): feasibility for the evaluation of acute pulmonary embolism in 117 consecutive patients. *Acad Radiol*. déc 2008;15(12):1494-504.
79. Nakazawa T, Watanabe Y, Hori Y, Kiso K, Higashi M, Itoh T, et al. Lung perfused blood volume images with dual-energy computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: correlation to scintigraphy with single-photon emission computed tomography. *J Comput Assist Tomogr*. oct 2011;35(5):590-5.
80. Dournes G, Verdier D, Montaudon M, Bullier E, Rivière A, Dromer C, et al. Dual-energy CT perfusion and angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnostic accuracy and concordance with radionuclide scintigraphy. *Eur Radiol*. janv 2014;24(1):42-51.
81. Kröger JR, Gerhardt F, Dumitrescu D, Rosenkranz S, Schmidt M, Maintz D, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension using spectral-detector CT. *Int J Cardiol*. 15 juin 2019;285:80-5.
82. Hachulla A-L, Lador F, Soccia PM, Montet X, Beghetti M. Dual-energy computed tomographic imaging of pulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly [Internet]*. 1 août 2016 [cité 8 févr 2021];146(3132). Disponible sur: <https://smw.ch/article/doi/smw.2016.14328>
83. Masy M, Giordano J, Petyt G, Hossein-Foucher C, Duhamel A, Kyheng M, et al. Dual-energy CT (DECT) lung perfusion in pulmonary hypertension: concordance rate with V/Q scintigraphy in diagnosing chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol*. 1 déc 2018;28(12):5100-10.

84. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* sept 1994;37(9):1283-9.
85. Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir Res.* 18 janv 2019;20(1):13.
86. Roofeh D, Jaafar S, Vummidi D, Khanna D. Management of Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Curr Opin Rheumatol.* mai 2019;31(3):241-9.
87. Frauenfelder T, Winklehner A, Nguyen TDL, Dobrota R, Baumüller S, Maurer B, et al. Screening for interstitial lung disease in systemic sclerosis: performance of high-resolution CT with limited number of slices: a prospective study. *Ann Rheum Dis.* déc 2014;73(12):2069-73.
88. Pontana F, Billard A-S, Duhamel A, Schmidt B, Faivre J-B, Hachulla E, et al. Effect of Iterative Reconstruction on the Detection of Systemic Sclerosis-related Interstitial Lung Disease: Clinical Experience in 55 Patients. *Radiology.* 18 nov 2015;279(1):297-305.
89. Desai SR, Veeraghavan S, Hansell DM, Nikolakopoulou A, Goh NSL, Nicholson AG, et al. CT Features of Lung Disease in Patients with Systemic Sclerosis: Comparison with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Nonspecific Interstitial Pneumonia. *Radiology.* 1 août 2004;232(2):560-7.
90. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 juin 2002;165(12):1581-6.
91. Champiaux N, Cottin V, Chassagnon G, Chaigne B, Valeyre D, Nunes H, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in systemic sclerosis: A syndrome associated with heavy morbidity and mortality. *Semin Arthritis Rheum.* août 2019;49(1):98-104.
92. Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Goh NS, Karagiannis K, Desai SR, Nicholson AG, et al. Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema in Scleroderma-Related Lung Disease Has a Major Confounding Effect on Lung Physiology and Screening for Pulmonary Hypertension. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* avr 2016;68(4):1004-12.
93. Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U, Mastora I, Hachulla E, Lambert M, et al. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* sept 2006;33(9):1789-801.
94. Goh NSL, Desai SR, Veeraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 juin 2008;177(11):1248-54.
95. Moore OA, Goh N, Corte T, Rouse H, Hennessy O, Thakkar V, et al. Extent of disease on high-resolution computed tomography lung is a predictor of decline and mortality in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Rheumatology.* 1 janv 2013;52(1):155-60.
96. Khanna D, Nagaraja V, Tseng C, Abtin F, Suh R, Kim G, et al. Predictors of lung function decline in scleroderma-related interstitial lung disease based on high-resolution computed tomography: implications for cohort enrichment in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease trials. *Arthritis Res Ther [Internet].* 2015 [cité 10 mai 2021];17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4718035/>

97. Moon JW, Bae JP, Lee HY, Kim N, Chung MP, Park HY, et al. Perfusion- and pattern-based quantitative CT indexes using contrast-enhanced dual-energy computed tomography in diffuse interstitial lung disease: relationships with physiologic impairment and prediction of prognosis. *Eur Radiol.* mai 2016;26(5):1368-77.
98. Jivraj K, Bedayat A, Sung YK, Zamanian RT, Haddad F, Leung ANC, et al. Left Atrium Maximal Axial Cross-Sectional Area is a Specific Computed Tomographic Imaging Biomarker of World Health Organization Group 2 Pulmonary Hypertension. *J Thorac Imaging.* mars 2017;32(2):121-6.
99. Ameli-Renani S, Ramsay L, Bacon JL, Rahman F, Nair A, Smith V, et al. Dual-energy computed tomography in the assessment of vascular and parenchymal enhancement in suspected pulmonary hypertension. *J Thorac Imaging.* mars 2014;29(2):98-106.
100. Bacon JL, Madden BP, Gissane C, Sayer C, Sheard S, Vlahos I. Vascular and Parenchymal Enhancement Assessment by Dual-Phase Dual-Energy CT in the Diagnostic Investigation of Pulmonary Hypertension. *Radiol Cardiothorac Imaging* [Internet]. 17 déc 2020 [cité 13 mai 2021];2(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7977698/>
101. Talwar A, Sarkar P, Patel N, Shah R, Babchych B, Palestro CJ. Correlation of a scintigraphic pulmonary perfusion index with hemodynamic parameters in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Thorac Imaging.* nov 2010;25(4):320-5.
102. Takagi H, Ota H, Sugimura K, Otani K, Tominaga J, Aoki T, et al. Dual-energy CT to estimate clinical severity of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Comparison with invasive right heart catheterization. *Eur J Radiol.* 1 sept 2016;85(9):1574-80.
103. Hoey ETD, Mirsadraee S, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, Gopalan D, Screaton NJ. Dual-energy CT angiography for assessment of regional pulmonary perfusion in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: initial experience. *AJR Am J Roentgenol.* mars 2011;196(3):524-32.
104. Koike H, Sueyoshi E, Sakamoto I, Uetani M, Nakata T, Maemura K. Comparative clinical and predictive value of lung perfusion blood volume CT, lung perfusion SPECT and catheter pulmonary angiography images in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension before and after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Radiol.* déc 2018;28(12):5091-9.

DEUXIEME PARTIE : ETUDE CLINIQUE

**CAN DUAL-ENERGY CT LUNG PERFUSION DETECT ABNORMALITIES AT THE
LEVEL OF LUNG MICROCIRCULATION IN SYSTEMIC SCLEROSIS ?
PRELIMINARY EXPERIENCE IN 101 PATIENTS**

Authors:

Antoine Dupont, MD¹

Vincent Koether, MD²

Julien Labreuche, PhD³

Paul Felloni, MD¹

Thierry Perez, MD⁴

Pascal de Groote, MD, PhD⁵

Jacques Remy, MD¹

Alain Duhamel, PhD³

Eric Hachulla, MD, PhD²

David Launay, MD, PhD²

Martine Remy-Jardin, MD, PhD^{1,6}

Antoine Dupont and Vincent Koether contributed equally as first authors

David Launay and Martine Remy-Jardin contributed equally as senior authors.

Authors' affiliations and addresses:

¹Univ.Lille, CHU Lille, Department of Thoracic Imaging, Hospital Calmette, University Hospital Center of Lille, Blvd Jules Leclercq F-59000 LILLE, France

²Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique, Centre de référence des maladies autoimmunes systémiques rares du Nord et Nord-

Antoine Dupont

Ouest de France (CeRAINO), U1286 - INFINITE - Institute for Translational Research
in Inflammation, F-59000 Lille, France

³Univ.Lille, CHU Lille, Department of Biostatistics, ULR 2694 METRICS Evaluation
des technologies de santé et des pratiques médicales, F-59000 LILLE, France

⁴ Department of Pulmonary Function Testing ; Hospital Calmette, University Hospital
Centre of Lille, Blvd Jules Leclercq, F-59000 LILLE France

⁵ CHU Lille, Service de Cardiologie, F-59000 Lille, France, Inserm U1167, Institut
Pasteur de Lille, F-59000 Lille, France

⁶ULR 2694 METRICS Evaluation des technologies de santé et des pratiques
médicales, F-59000 LILLE, France

Corresponding author:

Martine REMY-JARDIN, Department of Thoracic Imaging, Hospital Calmette,
University Hospital Center of Lille, Blvd Jules Leclercq F-59000 LILLE, France

Phone: 33 3- 20-44-43-11

Fax: 33 3- 20-44-47-20

e-mail address: martine.remy@chru-lille.fr

ABSTRACT

Purpose: To investigate the presence and patterns of abnormalities detectable on lung perfusion images in patients with systemic sclerosis (SSc).

Material & Methods: The study population included 101 patients who underwent dual-energy CT (DECT) angiography in the follow-up of SSc. CT examinations were obtained on a 3rd-generation dual-source CT system with reconstruction of morphologic and perfusion images. All patients underwent pulmonary function tests within two months of the follow-up CT scan. Fifteen patients had right heart catheterization-proven PH.

Results:

Based on HRCT scans, our population included patients without SSc-lung involvement (Group A; n=37), patients with SSc-related interstitial lung disease (Group B; n=56) of variable extent (Group B mild: $\leq 10\%$ of lung parenchyma involved: n=17; Group B moderate: between 11-50%: n=31; Group B severe: $>50\%$: n=8) and patients with PVOD/PCH (Group C; n=8).

Lung perfusion was abnormal in 8 patients in Group A (21.6%), 14 patients in Group B (25%) and 7 patients in Group C (87.5%). Perfusion changes were mainly composed of bilateral perfusion defects, including patchy, PE-type perfusion defects and areas of hypoperfusion of variable size. In Group A and Group B mild (n=54): (a) patients with abnormal lung perfusion (n=14) had a higher proportion of NYHA III/IV scores of dyspnea (7 [50%] vs 7 [17.5%]; p=0.031), a shorter mean walking distance at the 6MWT (397.0 [291.0;466.0] vs 495.0 [381.0;549.0]; p=0.042) but no evidence of difference in the DLCO% predicted (61.0 [53.0;67.0] vs 68.0 [61.0; 78.0]; p=0.055)

when compared to patients with normal lung perfusion (n=40); (b) a negative correlation was found between the iodine concentration in both lungs and the DLCO% predicted but it did not reach statistical significance ($r=-0.27$; $p=0.059$) and no evidence of correlation was found with the PAPs ($r=0.16$; $p=0.29$) and walking distance during the 6MWT ($r=-0.029$; $p=0.84$).

Conclusion: DECT lung perfusion provides complementary information to standard HRCT scans, depicting perfusion changes in SSc patients with normal or minimally infiltrated lung parenchyma.

INTRODUCTION

Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune connective tissue disorder that is characterized by a complex interplay of vascular abnormalities, immune system activation and an uncontrolled fibrotic response (1). While the organ most commonly affected is the skin, SSc is a systemic disease with the potential for multiple organ system involvement including the gastrointestinal, cardiac, renal and pulmonary system, the latter recognized as a major cause of morbidity and mortality (2). Interstitial lung disease is the most common pulmonary manifestation of SSc, affecting about 40% of patients (3). The identification and characterization of ILD relies on high-resolution CT that can identify features suggestive of the histologic patterns of SSc, i.e., fibrotic or cellular nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) and usual interstitial pneumonia (UIP) (4). CT is not only used to determine the pattern of lung injury but the extent of ILD on CT sections combined with pulmonary function tests also participates in the prediction of ILD progression (5,6).

Pulmonary hypertension (PH) is the second most common pulmonary manifestation in SSc, diagnosed by right heart catheterization (7, 8). All groups of PH may occur and may even coexist in SSc, with an overall prevalence reported in up to 18% (9). Whereas extensive SSc-ILD can be responsible for PH (Group 3 PH of the updated clinical classification of PH [10]), PH can also be seen as a consequence of myocardial fibrosis and left ventricular dysfunction (Group 2 PH) or as primarily affecting small pulmonary arteries with variable features of venous and/or capillary (PVOD/PCH) involvement, both classified in the group of pulmonary arterial hypertension (PAH) (Group 1 PH) (7). PH can also be seen as a result of chronic thromboembolic disease (Group 4 PH). Whereas CT cannot estimate the level of pulmonary artery pressure, it can participate in the diagnostic approach of PH

etiology, depicting morphological features in favor of Groups 3 and 4 PH as well features of PVOD/PCH-related PH.

The introduction of dual-energy CT (DECT) offers additional perspectives in the evaluation of SSc-related pulmonary manifestations as it combines traditional cross-sectional imaging and creation of iodine maps on which perfusion defects can also be analyzed. While these are not strictly perfusion images as they measure iodine at a single time point, they have been reported as adequate surrogate markers of lung perfusion (11). Introduced in clinical practice in 2006 in the context of acute pulmonary embolism (12-14), this technique has benefited from a decade of technological advances and is now mature enough to detect subtle perfusion defects as well as physiological gradients of lung perfusion (15, 16). In the field of PH, detection of perfusion defects highly concordant with V/Q scintigraphic findings has been reported in the diagnostic approach of CTEPH (17, 18) as well as in the differential diagnosis between PAH and peripheral forms of CTEPH (19). Whereas PE-type defects are the hallmark of CTEPH changes, patchy perfusion defects have been reported as the predominant abnormality in PAH patients (19). The purpose of the present study was to evaluate lung perfusion in patients with SSc and search for potential relationships between perfusion abnormalities and clinical, functional and hemodynamic characteristics.

MATERIALS & METHODS

1-Study population

This study was designed as an observational study, based on the standard follow-up imaging schema proposed to SSc-patients in our institution. Baseline examinations are non-contrast chest CT scans but follow-up studies are CT angiograms, obtained

with single-energy until 2017, then with dual-energy to allow combined morphological and functional evaluation of SSc-related pulmonary complications. The target population had to fulfill the following criteria: (a) a diagnosis of SSc according to the ACR/EULAR 2013 criteria in the absence of another connective tissue disease (overlap syndrome); (b) referred for follow-up CT angiographic examination obtained with DECT; (c) in the absence of contra-indications to the administration of iodinated contrast agent. As shown in **Figure 1**, a total of 111 patients were recruited; 10 patients were excluded owing to inaccurate conditions for lung perfusion analysis, leading to a final study group of 101 patients. The study protocol was approved by our institutional Ethics Committee with waiver of informed consent because the investigations, including DECT examinations, are part of routine practice. Their retrospective reading did not require patient written informed consent.

2-Characteristics of the study population

Clinical data

Patient characteristics were collected in the medical file at the time of DECT and included the following: subtype of systemic sclerosis according to Leroy and Medsger (20), presence or history of digital ulcers, arthralgia, synovitis, gastro-esophageal reflux disease, New York Heart Association (NYHA) functional class and modified Rodnan skin score (mRSS). Disease durations were measured both from the onset of Raynaud's phenomenon and onset of first non-Raynaud's symptom and time of DECT. The smoking status was also recorded and tobacco consumption estimated in pack-years.

Biological data also collected at the time of DECT included the levels of hemoglobin (Hb) (g/dL), C reactive protein (CRP) (mg/L), creatinine, antinuclear antibodies (ANA), anti-centromere antibodies, and anti-topoisomerase I (anti-SCL70) antibodies.

Pulmonary function tests (PFTs)

All patients underwent PFTs within two months of DECT. Forced expiratory volume in 1 s (FEV1) and FVC were obtained by spirometry. DLCO was measured by single breath nitrogen tests. The percentage of predicted value for DLCO (DLCO% predicted) was corrected for measured hemoglobin according to ATS/ERS guidelines (21, 22). The reference values used were those of the Official Statement of the European Respiratory Society (21, 22).

Echocardiography and right heart catheterization

Eighty-seven patients had an available echocardiogram within two months of the follow-up CT scan.

Right heart catheterization was performed in 15 patients in whom echocardiography had been suggestive of pulmonary hypertension. Confirmed precapillary pulmonary hypertension (PH) was defined by a mean pulmonary artery pressure > 20 mmHg, pulmonary wedge pressure \leq 15 mmHg and pulmonary vascular resistance \geq 3 IU (10). Isolated postcapillary PH was defined as mean pulmonary arterial pressure >20 mmHg, pulmonary wedge pressure >15 mmHg and pulmonary vascular resistance <3 IU.

HRCT

The staging described by Goh et al (5) was established for each patient. HRCT were scored at five levels, and the extent of ILD was classified as limited (under 20% of pulmonary parenchyma) or extensive (above 20%). For indeterminate cases, ILD was considered as extensive if FVC was below 70% and limited if FVC was above 70%. The presence of emphysema was also recorded and rated as minimal (i.e., a few areas of centrilobular emphysema, strictly limited to the upper lung zones), or moderate (i.e., CT features of centrilobular emphysema not exclusively limited to the upper lung zones).

3-CT evaluation

3-1: CT protocol:

CT examinations were obtained on a 3rd-generation dual-source CT system (Somatom Definition Force; Siemens Healthineers, Forchheim, Germany). **Table 1** summarizes the scanning protocol and the characteristics of reconstructions generated from each data set. They included standard morphologic (i.e., lung & mediastinal images) and perfusion images, generated by subtraction of low- and high-monoenergetic images, obtained on the eXamine prototype (Siemens Healthineers, Forchheim, Germany).

Chest CT angiographic examinations were systematically completed by noncontrast expiratory scans, both obtained in the supine position; prone non-contrast scans were obtained at the radiologist's discretion to distinguish abnormal lung infiltration from gravito-dependent changes. The dose-length-product (mGy.cm) was systematically recorded with calculation of the effective radiation dose using a conversion factor of 0.014 mSv/mGy.cm.

3-2: Morphological analysis

The presence of SSc-related lung parenchymal abnormalities (i.e., ground glass opacities, reticulation, traction bronchiectasis, bronchiolectasis and/or honeycombing) and/or CT features suggestive of PVOD/PCH (i.e., centrilobular micronodules, ground glass attenuation, septal lines, hilar and mediastinal lymphadenopathy) were analyzed on the entire lung volume. Based on CT findings, the population was categorized as follows: (a) patients without SSc-related findings (Group A); (b) patients with CT features of SSc-related ILD (Group B), seen as fibrosing or non-fibrosing ILD; and (c) patients with CT features suggestive of PVOD/PCH, seen in isolation or with CT features of ILD (Group C).

The extent of ILD changes was established using a similar scoring method as that described by Goh et al but relying on 6 CT sections (further referred to as the modified Goh score). The 6 CT sections comprised the 5 CT sections of the Goh staging system, completed by a 6th section obtained below the diaphragmatic dome in order to avoid missing ILD in the lowest lung zones. Group B patients were categorized with mild (extent score $\leq 10\%$; Group B mild), moderate (extent score between 11-50%; Group B moderate), or extensive ILD (extent score $>50\%$; Group B severe). The extent of PVOD/PCH changes was not specifically rated as always seen as diffusely distributed abnormalities.

3-3: Lung perfusion analysis

Because the overall quality of perfusion imaging is dependent on the degree of vascular opacification, the level of attenuation within the pulmonary trunk was measured as well as the attenuation values within anterior segmental artery of the

right upper lobe (RA1) and the posterior segmental artery of the right lower lobe (RA10) to evaluate the distribution of iodine between the upper and lower lung zones. Subjective perfusion analysis was obtained at a lobar level, after exclusion of lobe(s) with marked motion and/or beam-hardening artifacts. At a patient level, lung perfusion was rated as normal (i.e., all lobes with homogeneous perfusion) or abnormal (i.e., at least one lobe with perfusion abnormalities). Three categories of perfusion abnormalities were considered: embolic-type, patchy or diffuse (**19**). The readers took special care to distinguish perfusion defects from pseudo-perfusion defects related to beam-hardening artifacts or pulsation artifacts in the paracardiac areas.

Quantitative analysis of lung perfusion was obtained using a prototype software (eXamine; Siemens Healthineers, Germany). This prototype enabled calculation of the iodine concentration within the lung parenchyma, expressed in mg of iodine/mL of lung volume. This index was obtained for each lobe after calculation of the corresponding lobar volume, considering 3 lobes in the right lung (i.e., upper, mid and lower lobes) and 2 lobes in the left lung (i.e., upper and lower lobes), per lung and for both lungs.

4-Conditions of CT interpretation

The readers were blinded to patient clinical data and standard morphologic chest CTA images. Perfusion scans were anonymized and analyzed in random order by two readers, a junior radiologist and a senior radiologist with 4 and 8 years of experience with CTA, respectively. The analysis of perfusion imaging was obtained by consensus between the two readers. Quantitative perfusion analysis was an automated process, supervised by a CT technologist. Morphologic images were

analyzed by the junior reader, several weeks after the reading of perfusion images. A third reading session was undertaken by both readers following statistical analysis; it consisted of a combined reading of perfusion images and both inspiratory and expiratory lung images in all cases where PE-type perfusion defects had been detected. The goal of this specific evaluation was to exclude PE-type defects seen with the concurrent presence of CT features of small-airway disease, thus retaining isolated PE-type defects as manifestations of SSc-related changes.

5-Statistical analysis

Quantitative variables were expressed as medians (interquartile ranges, IQR). Categorical variables were expressed as numbers (percentages). Intergroup comparisons were done using the Fisher exact test for categorical variables and the Mann-Whitney test or Kruskal-Wallis test for quantitative variables. Categorical variables are expressed as number and percentages. Statistical testing was conducted at the two-tailed α -level of 0.05. Data were analyzed using the SAS software version 9.4 (SAS Institute Inc, Cary, NC 25513).

RESULTS

1-Characteristics of the study population

Demographic data, SSc-related ILD and PFT results are reported in **Table 2**. The age of the population was 58.4 [51.2; 71.1] yr. The disease duration since first Raynaud phenomenon and first non-Raynaud's symptom was 11.0 [5.0; 20.0] yr and 8.0 [4.0;15.0] yr, respectively. Fifteen patients had right-heart catheterization-proven PH at the time of DECT examination (Group 1 PH: n=12, including 5 PAH and 7 PVOD; Group 2 PH with isolated postcapillary PH: n=2; Group 3 PH: n=1). PFTs

showed a percent predicted DLCO of 63.0% (54.0; 72.0), and a percent predicted FVC of 98.0 (84.0; 113.0). According to the standard Goh scoring system, interstitial lung disease (ILD) was limited in 34 patients and extensive in 24 patients.

2-CT morphological analysis

Based on the presence, pattern and extent (modified Goh score) of lung abnormalities, our population comprised 37 patients in Group A, 56 patients in Group B and 8 patients in Group C. Group B patients were further categorized by (a) ILD extent (Group B mild: n=17; Group B moderate: n=31; Group B severe: n=8); (b) the presence (n=38 patients) or absence (n=18) of CT features of lung fibrosis. In Group C, CT features of PVOD/PCH were seen as isolated findings in 6 patients and in association with non-fibrosing ILD in 2 patients. The ILD extent scores based on the modified Goh score and the emphysema in Groups A-C are summarized in **Table 3**. Pulmonary arterial hypertension (Group 1 PH) was confirmed by right-heart catheterization in 12 patients from Group A (n=3), Group B mild (n=2) and Group C (n=7).

3- Lung perfusion analysis

3.1: overall quality of CT angiograms

In the overall study group, the attenuation value within the pulmonary trunk was 521 (356; 625) HU; there was no evidence of difference in attenuation between Groups A, B and C ($p=0.2371$) (Kruskal-Wallis test).

3.2: Subjective analysis of perfusion images:

- *Groups A-C analysis (Table 4)*

In Group A, lung perfusion was abnormal in 8 patients (21.6%); all lobes were analyzable and perfusion abnormalities depicted in 62.5% of them. Two patterns were seen: (a) a single, focal perfusion defect in 3 patients; (b) bilateral perfusion defects in 5 patients, composed of patchy and PE-type defects of variable size and number (**Figure 2**). In 3 out of these 5 patients, PE-type defects were triangular, lobular defects, whereas 2 patients showed sub-segmental defects, seen in association with CT features of chronic PE in the corresponding area. A single patient had a previous history of acute thromboembolic disease.

In Group B, the number of lobes with assessable perfusion decreased from 97% (Group B mild) to 33% (Group B severe) with abnormal perfusion ranging from 40% to 50%. In Group B mild, 6 patients (35.3%) had perfusion abnormalities. Two patterns were seen: (a) a single, focal perfusion defect in 1 patient, and (b) bilateral perfusion defects in 5 patients, composed of patchy defects in all patients that were seen in association with small-sized PE-type defects in 3 patients and peripheral hypoperfusion in 1 patient **Figure 3**). In Group B moderate, 6 patients (19.4%) had bilateral perfusion abnormalities, combining patchy and lobular PE-type perfusion defects in 5 patients and consisting of peripheral hypoperfusion in 1 patient. In Group B severe, there were patchy and lobular perfusion defects in the 2 lobes with assessable perfusion changes. Among all Group B patients, a single patient had a previous history of thromboembolic disease.

In Group C, lung perfusion was abnormal in 7 patients (87.5%) with perfusion abnormalities in 71.4% of assessable lobes. All patients showed patchy perfusion defects, either seen as a single abnormality (n=5) or in association with PE-type perfusion defects (2/7) (**Figure 4, Figure 5**).

•*Subgroup analysis*

Confounding factor for abnormal perfusion in Group A and Group B mild:

A total of 14 patients had abnormal perfusion in the context of no (Group A: n=8) or mild (Group B mild: n=6) SSc-related ILD: (a) 10 Patients were nonsmokers; (b) 4 patients were smokers but without emphysematous changes on lung images.

Perfusion in SSc patients with Group 1 pulmonary hypertension

A total of 12 patients (Group A: 3/12; Group B mild: 2/12; Group C: 7/12) had pulmonary arterial hypertension assessed at right heart catheterization. Lung perfusion was normal in 3 patients and rated as abnormal in 9 patients.

3.3: Quantitative analysis of perfusion images (Table 5)

The iodine concentration in both lungs was found to be different between Group A (1.21 [0.98; 1.47]), B (1.28 [1.04; 1.47]) and C (0.86 [0.76; 1.09]) ($p=0.0254$) with a lower concentration observed in Group C. There was no evidence of difference in iodine concentration in both lungs between Group B mild (1.29 [0.94; 1.34]), Group B moderate (1.26 [1.11; 1.58]) and Group B severe (1.13 [0.74; 1.39]) ($p=0.3468$). The delta of iodine concentration between the upper and lower lung zones did not differ between Group A (1.95 [1.69; 2.36]), Group B (2.30 [1.60; 3.02]) and Group C (1.89 [1.60; 2.02]) ($p=0.1997$) nor between Group B mild (2.01 [1.52; 2.59]), B moderate (2.42 [1.62; 3.17]) and B severe (2.43 [1.67; 2.99]) ($p=0.4561$).

4-Relationships between CT lung perfusion findings and non-radiological variables

No significant difference was found when comparing clinical and functional variables between Group B patients with normal and abnormal perfusion, considering (a) the

overall Group B patients (normal perfusion: n=42 vs abnormal perfusion: n=14); (b) Group B patients with nonfibrotic ILD (normal perfusion: n=13 vs abnormal perfusion: n=5); and (c) Group B patients with fibrotic ILD (normal perfusion: n=29 vs abnormal perfusion: n=9).

Differences were found between Group A and Group B mild patients with normal (n=40) and abnormal (n=14) lung perfusion (**Table 6**). Patients with abnormal lung perfusion had a higher proportion of NYHA III/IV scores of dyspnea (7 [50%] vs 7 [17.5%]; p=0.031), a shorter walking distance at the 6MWT (397.0 [291.0; 466.0] vs 495.0 [381.0; 549.0] ; p=0.042) and no evidence of difference in the percent predicted DLCO (p=0.055) when they were compared to patients with normal lung perfusion (61 [53.0; 67.0] % versus 68.8 [61.0; 78.0]%). In Group A and Group B mild, a negative correlation was found between the iodine concentration in both lungs and the percent predicted DLCO% but it did not reach statistical significance (r=-0.27; p=0.059) and there was no evidence of correlation in iodine concentration in both lungs with PAPs (r=0.16; p=0.29) and walking distance during the 6MWT (r=-0.029; p=0.84).

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first study investigating DECT lung perfusion in SSc. The prerequisite was to ascertain a high level of opacification within the capillary bed, confirmed by the level of attenuation of 521 HU within the pulmonary trunk on CT angiograms otherwise obtained at a systemic phase, thus ensuring adequate filling of the distal pulmonary circulation by the iodinated material at the time of data acquisition.

Lung perfusion was found to be abnormal in 21.6% of patients without ILD, in 25% of patients with SSc-related ILD of variable extent and in 87.5% of patients with

CT features of PVOD/PCH. Except in a few patients in whom we depicted a single and focal defect, lung perfusion changes consisted of bilateral and multifocal perfusion defects. Three types of abnormalities were identified, namely patchy perfusion defects, PE-type perfusion defects and areas of hypoperfusion of variable size that were found to be variably associated. These findings suggest that some key features of pulmonary vascular involvement in SSc can be approached by DECT lung perfusion. Because of the well-known progression of structural changes at the level of pulmonary microcirculation, one could link the presence of patchy perfusion defects to the proliferative and obliterative vasculopathy that is known to develop over time, ultimately leading to pulmonary hypertension (1). This pattern was seen in all Group A and Group B patients with abnormal perfusion and was the main abnormality in Group C patients. Two categories of PE-type perfusion defects were observed. The most frequent consisted of small-sized, lobular perfusion defects that were seen in all groups of patients. Two Group A patients showed larger, sub-segmental perfusion defects that were identified with morphologic features of chronic PE in the same area, suggesting focal sequelae of acute pulmonary embolism. A single patient had a previous history of acute PE and was known with Group 1 PH. In one patient from Group A and one patient from Group B moderate, the main abnormality was the presence of peripheral areas of hypoperfusion, seen in morphologically normal lung parenchyma. The striking feature was the presence of perfusion alterations in areas where SSc-related ILD changes are known to develop, suggesting the possibility of a pre-clinical depiction of lung changes. From a pathophysiological standpoint, the progression of structural vascular changes from inflammation to microvessel obliteration leads to chronic hypoxia that may further promote fibrosis of the surrounding tissue (1).

Visual assessment of perfusion changes was completed by quantitative analysis of iodine distribution in the distal pulmonary circulation. The iodine concentration in both lungs differed between Groups A, B and C with a lower concentration per lung volume in patients with PVOD/PCH. In the latter subgroup, all but one patient had pulmonary hypertension with pulmonary venous obstruction that may have influenced the progression of iodine and thus, the iodine concentration per lung volume. Among Group B subgroups, we found no evidence of difference in the iodine concentration between Groups B mild, B moderate and B severe. The gradient in iodine concentration observed between lung bases and apices in all groups can be explained by the caudo-cranial direction of data acquisitions (16) and did not differ between Groups A, B and C.

The relationships between perfusion findings and non-radiological parameters were specifically studied in the 54 patients in whom the lung parenchyma was devoid of infiltrative lung disease (Group A) or with mild ILD (referred to as Group B mild with a score of lung involvement of 2.5%). Patients with abnormal lung perfusion had a higher score of dyspnea, a shorter mean walking distance at the 6MWT but no difference in the DLCO% predicted when compared to patients with normal lung perfusion. In this subgroup, a negative correlation was found between the iodine concentration in both lungs and the DLCO % predicted. These findings suggest that DECT lung perfusion can provide complementary information to HRCT lung images, detecting abnormalities in the iodine distribution at the level of the arteriolar and capillary levels in morphologically normal appearing lung parenchyma, possibly translating in clinical severity. Owing to the generalized microvascular damage that is known to be present in SSc patients, this might represent a unique opportunity for a

non-invasive detection of lung microvasculopathy, known to play an important role in the pathogenesis of lung fibrosis and PH in SSc (23).

Several limitations have to be acknowledged. First, the study population was limited to 101 patients with different disease severity, thus leading to small subgroups. This does not allow to draw definitive conclusions but allows one to get an insight into non-morphological changes that might be clinically relevant. The target population is certainly that composed of patients with no or mild SSc-related ILD in which functional information can be interesting for understanding clinical symptoms and analysis of subsequent longitudinal changes. Second, our population included smokers, a potentially confounding factor in the analysis of perfusion changes. However, we did not identify emphysematous changes in the lung parenchyma of smokers with abnormal perfusion, suggesting relationships between diffuse perfusion changes and SSc-related vascular changes. Third, our study group included a limited number of patients with pulmonary hypertension confirmed by right heart catheterization. It is interesting to note that nine out of 12 patients with PAH had abnormal perfusion with CT patterns similar to those reported by Giordano et al (19).

In conclusion, our results show a clinically relevant complementarity between morphology and perfusion in the evaluation of SSc patients, suggesting a greater role for dual-energy CT in patient management.

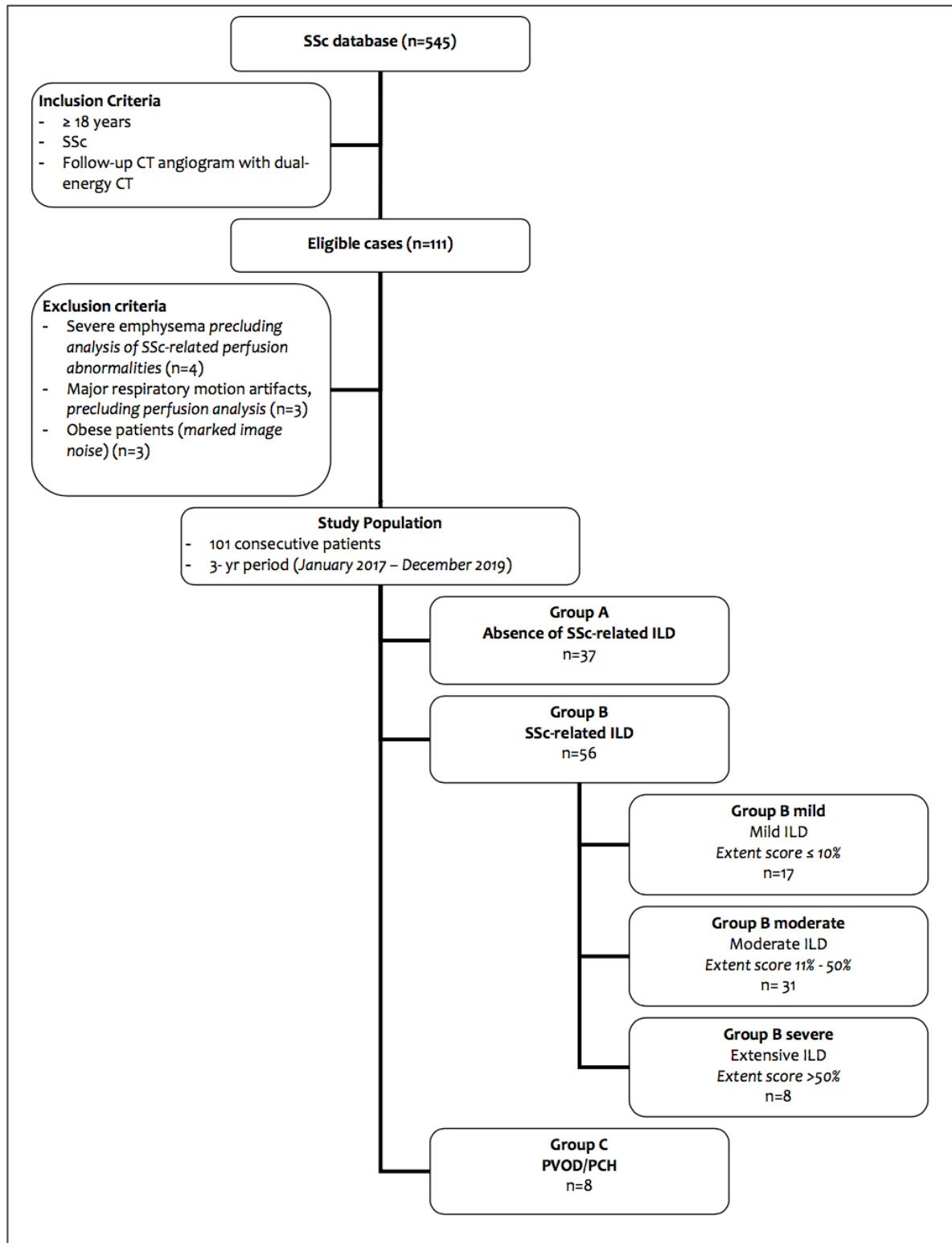
REFERENCES

- 1-Allanore Y, Distler O, Matucci-Cerinic M, Denton CP. Defining a unified vascular phenotype in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2018; 70: 162-170
- 2-Sobanski V, Giovannelli J, Allanore Y et al. Phenotypes Determined by Cluster Analysis and Their Survival in the Prospective European Scleroderma Trials and Research Cohort of Patients With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71:1553-1570.
- 3-Hassoun PM. Lung involvement in systemic sclerosis. *Presse Med* 2011; 40: e3-e17
- 4-Kim EA, Lee KS, Jolkhoh T et al. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. *RadioGraphics* 2002; 22: S151-S165
- 5-Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1248-1254-Hassoun PM. Lung involvement in systemic sclerosis. *Presse Med* 2011; 40: e3-e17
- 6-Forestier A, Le Gouellec N, Béhal H et al. Evolution of high-resolution CT-scan in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: Description and prognosis factors. *Semin Arthritis Rheum.* 2020; 29;. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.02.015.
- 7-Launay D, Sobanski V, Hachulla E, Humbert M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 170056
- 8-Hachulla E, Launay D, Boucly A et al. Survival improved in patients aged ≤ 70 years with systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension during the period 2006 to 2017 in France. *Chest* 2020;157(4):945-954
- 9-Perelas A, Arrossi AV, Highland KB. Pulmonary manifestations of systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Clin Chest Med* 2019; 40: 501-518
- 10-Simonneau G, Montani D, Celermajer DS et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801913
- 11-Fuld MK, Halaweisch AF, Haynes SE et al. Pulmonary perfused blood volume with dual-energy CT as surrogate for pulmonary perfusion assessed with dynamic multidetector CT. *Radiology* 2013; 267: 747-756
- 12-Pontana F, Faivre JB, Remy-Jardin M et al. Lung perfusion with dual-energy multidetector-row CT (MDCT): feasibility for the evaluation of pulmonary embolism in 117 consecutive patients. *Acad Radiol* 2008; 15: 1494-1504

- 13-Apfalter P, Bachmann V, Meyer M et al. Prognostic value of perfusion defect volume at dual-energy CTA in patients with pulmonary embolism: correlation with CTA obstruction scores, CT parameters or right ventricular dysfunction and adverse clinical outcome. *Eur J Radiol* 2012 81: 3592-3597
- 14-Okada M, Nakashima Y, Kunihiro Y et al. Volumetric evaluation of dual-energy perfusion CT for the assessment of intrapulmonary clot burden. *Clin Radiol* 2013; 68: e669-e6759
- 15-Pelgrim GJ, van Hamersvek RW, Willemink MJ et al. Accuracy of iodine quantification using dual-energy CT in latest generation dual source and dual layer CT. *Eur Radiol* 2017; 27: 3904-3912
- 16-Felloni P, Duhamel A, Faivre JB et al. Regional distribution of pulmonary blood volume with dual-energy computed tomography: Results in 42 subjects. *Acad Radiol* 2017 ; 24: 1412-1421
- 17-Dournes G, Verdier D, Montaudon M et al. Dual-energy CT perfusion and angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnostic accuracy and concordance with radionuclide scintigraphy. *Eur Radiol* 2014; 24:42-51
- 18-Masy M, Giordano J, Petyt G et al. Dual-energy CT (DECT) lung perfusion in pulmonary hypertension: concordance rate with V/Q scintigraphy in diagnosing chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol* 2018; 28: 5100-5110
- 19-Giordano J, Khung S, Duhamel A et al. Lung perfusion characteristics in pulmonary arterial hypertension (PAH) and peripheral forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (pCTEPH): dual-energy CT experience in 31 patients. *Eur Radiol* 2017; 27: 1631-1639
- 20-LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of systemic sclerosis. *The Journal of Rheumatology* 2001; 28: 1573-1576
- 21-Wanger J, Claussen JL, Coates A et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *The European Respiratory Journal: Official Journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2005; 26: 511-522
- 22-Macintyre N, Crapo RO, Viegi G et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *The European Respiratory Journal: Official Journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2005; 26: 720-735
- 23-Beon M, Harley RA, Wessels A et al. Myofibroblast induction and microvascular alteration in scleroderma lung fibrosis. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 733-742

FIGURES

Figure 1: Flow-chart of the study population



Abbreviations: SSc: systemic sclerosis; ILD: interstitial lung disease; PVOD: pulmonary veno-occlusive disease; PCH: pulmonary capillary hemangiomatosis.

Figure 2: Dual-energy CT angiographic examination obtained in a 55 yr-old, non-smoker, female with limited cutaneous SSc diagnosed 24 years earlier (170 cm; 50 kg; BMI: 27.34 kg.cm²). Stable DLCO alteration over two years. Paired lung and perfusion images obtained at the level of the upper (Fig 2a-Fig 2b), mid (Fig 2c-Fig 2d), and lower (Fig 2e-Fig 2f) lung zones.

Absence of CT features of interstitial lung disease on lung images (Fig 2a, 2c and 2e). Bilateral perfusion defects, combining patchy defects in both lungs (Figures 2b, 2d and 2f), marked subpleural hypoperfusion in the lingula and left lower lobe (arrowhead; Figures 2d, 2f) and a large triangular, PE-type perfusion defect (arrows; Figure 2b) in the left upper lobe with reduced number of vascular sections in the corresponding lung image (arrows, Figure 2a). No morphologic CT features of acute and/or chronic pulmonary embolism. Note the presence of marked esophageal dilatation.

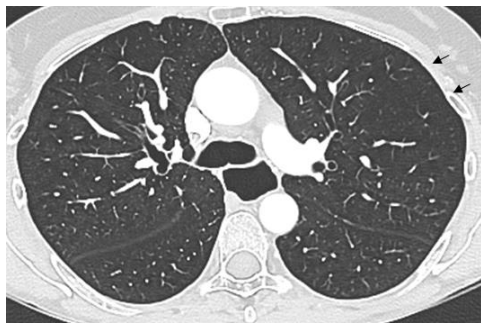


Figure 2a

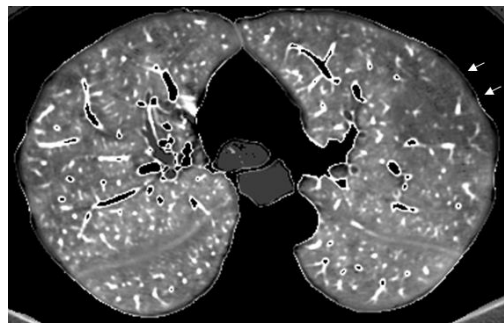


Figure 2b



Figure 2c



Figure 2d



Figure 2e

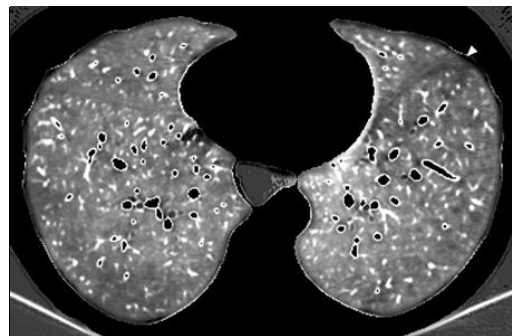


Figure 2f

Figure 3: Dual-energy CT angiographic examination obtained in an 83 yr-old, non-smoker, female with limited cutaneous SSc diagnosed 16 years earlier (166 cm; 79 kg; BMI: kg.cm²) with worsening of DLCO alteration. Paired lung and perfusion images obtained at the level of the upper (Fig 3a-Fig 3b), mid (Fig 3c-Fig 3d), and lower (Fig 3e-Fig 3f) lung zones, obtained in supine position.

Normal lung parenchyma except in the subpleural lung zones of the apical segments of the right and left lower lobes. The mild CT features of ILD, seen in supine position (**arrowheads, Fig 3a**), are persistent in the prone position.

Large zones of hypoperfusion in the outer lung parenchyma from top to bottom of the right and left lungs (**arrows; Figures 3b, 3d, 3f**). Note the additional presence of numerous patchy perfusion defects in both lungs.

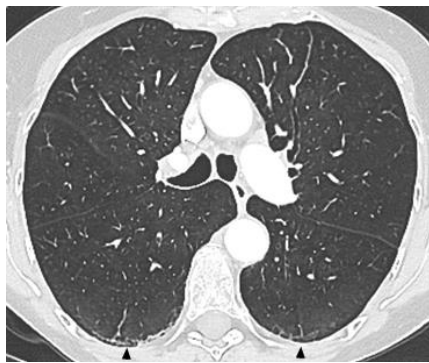


Figure 3a

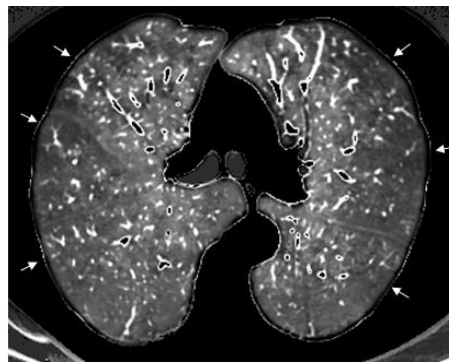


Figure 3b

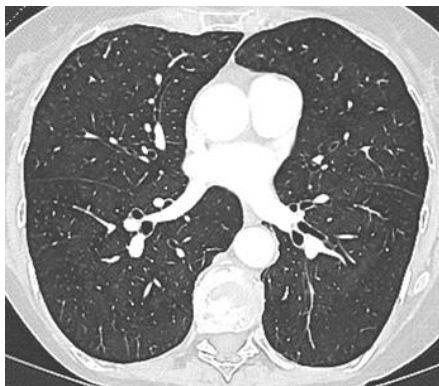


Figure 3c

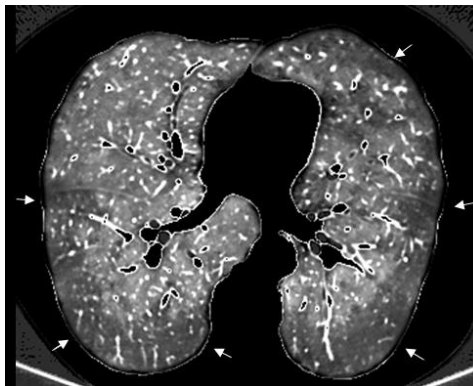


Figure 3d



Figure 3e

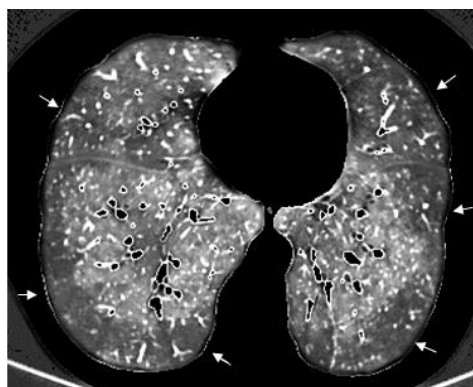


Figure 3f

Figure 4: Dual-energy CT angiographic examination obtained in a 58 yr-old female with limited cutaneous SSc diagnosed 4 years earlier (159 cm; 60 kg; BMI: kg.cm²), pre-capillary pulmonary hypertension and recent suspicion of PVOD/PCH. Paired lung and perfusion images obtained at the level of the upper (Fig 4a-Fig 4b), mid (Fig 4c-Fig 4d), and lower (Fig 4e-Fig 4f) lung zones.

Mild ground-glass attenuation in both lungs, fine septal lines in the right middle and right inferior lobes (**arrows, Figure 4e**) and enlarged mediastinal and hilar lymph nodes (**stars, Figures 4a and 4c**), highly suggestive of PVOD/PCH. Absence of CT features of ILD. On perfusion images, numerous areas of hypoperfusion in both lungs, predominant in the outer parts of the lungs (**thin arrows, Figures 4b, 4d and 4f**), some with a triangular shape (**large arrow, Figure 4d**).

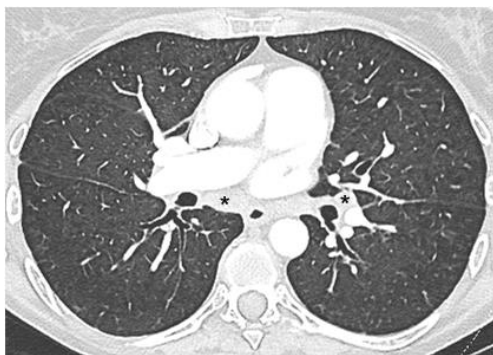


Figure 4a

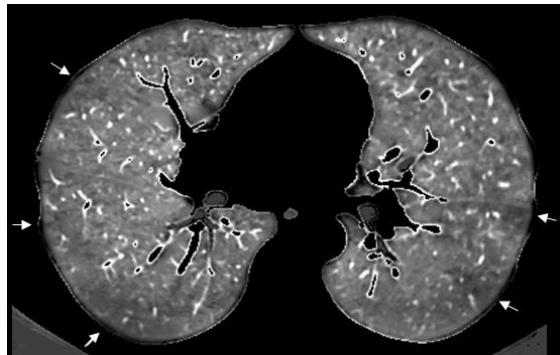


Figure 4b

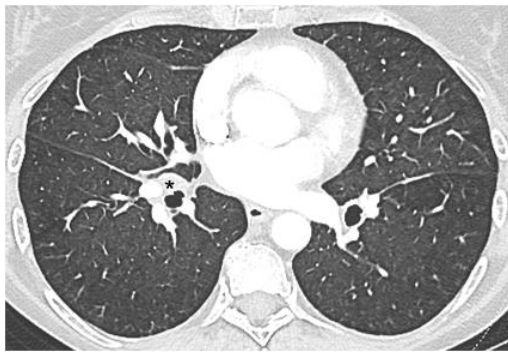


Figure 4c

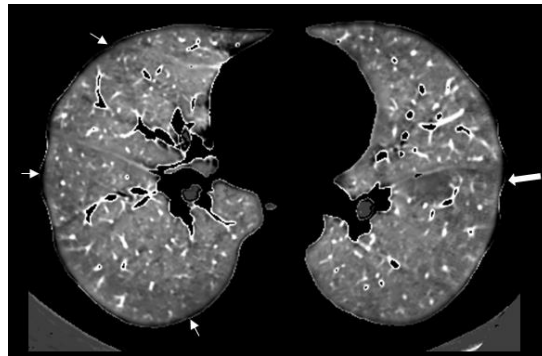


Figure 4d



Figure 4e

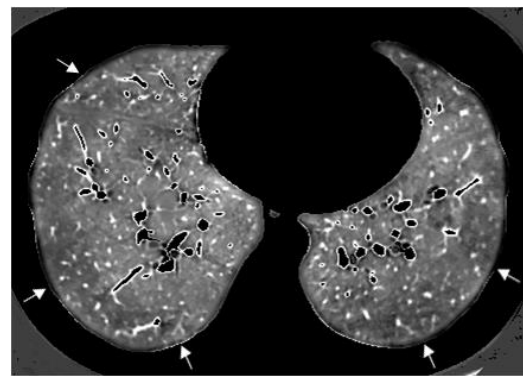


Figure 4f

Figure 5: Dual-energy CT angiographic examination obtained in a 85 yr-old female with limited cutaneous SSc diagnosed 18 years earlier (159 cm; 60 kg; BMI: kg.cm²), pre-capillary pulmonary hypertension recognized 4 years before this examination and suspicion of PVOD/PCH.

Paired lung and perfusion images obtained at the level of the upper lobes (**Fig 5a-Fig 5b**), showing profuse, ill-defined lung micronodules in both lungs (**Fig 5a**), highly suggestive of PVOD/PCH, and a PE-type perfusion defect in the anterior segment of the left upper lobe (**arrows, Fig 5b**). This perfusion defect was the only perfusion defect, seen in the absence of CT features of acute and/or chronic pulmonary embolism.



Figure 5a

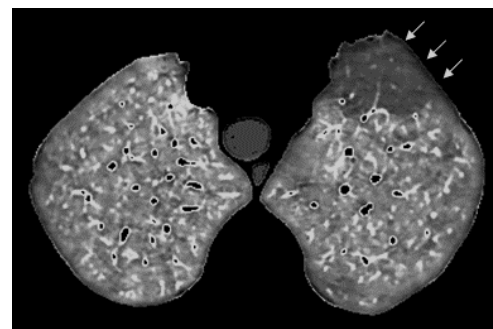


Figure 5b

Table 1

Scanning protocol using a 3rd-generation dual-source CT system

Acquisition parameters	
Tube A	70 kV-402 mAs (<65 kg) 80 kV-207 mAs (65-80 kg) 90 kV-208 mAs (>80 kg)
Tube B	Sn 150 kV-160 mAs (>80 kg) Sn 150 kV-115 mAs (<80 kg)
Collimation	64 x 0.6 mm x 2
Pitch	0.55
Rotation time, s	0.25
Care Dose 4D	off
Caudo-cranial acquisitions	+
End-inspiratory acquisition	+
Injection parameters	
Iodine concentration, mg I/mL	400
Flow rate, mL/s	4
Volume administered, mL	80 (iodine) + 40 (diluted contrast medium)
ROI position	ascending aorta
Threshold, HU	100
Reconstruction parameters	
<u>Lung images:</u>	
-thickness, mm	1
-intervals, mm	1
-kernel	B50f
<u>Mediastinal images:</u>	
-thickness, mm	1
-intervals, mm	1
-kernel	B26f
<u>Perfusion images:</u>	
-thickness, mm	2
-intervals, mm	1
-kernel	D23
-gray scale	+
Radiation dose	
Dose-Length-Product, mGy.cm median (Q1; Q3)	299 (276; 336)
Effective dose, mSv median (Q1; Q3)	4.2 (3.9 ; 4.7)

Abbreviations: Q1: first quartile; Q3: third quartile.

Table 2
Characteristics of the study population

Sex ratio males/females, n (%)	20 (19.8%) /81 (80.2%)
Age median (Q1; Q3)	58.4 (51.2;71.1)
BMI median (Q1; Q3)	25.2 (21.6; 28.2)
BMI categories underweight, n (%) normal, n (%) overweight, n (%) obese, n (%)	9 (8.9%) 40 (39.6%) 37 (36.6%) 15 (14.9%)
Smokers, n (%)	36 (35.6%)
Tobacco consumption, pack-years median (Q1; Q3)	20.0 (7.5 ;30.0)

Duration of disease since first Raynaud phenomenon median (Q1;Q3)	11.0 (5.0 ; 20.0)
Duration of disease since first non-Raynaud symptoms median (Q1;Q3)	8.0 (4.0 ; 15.0)
Type of scleroderma limited, n (%) diffuse, n (%)	38 (37%) 63 (63%)
NYHA functional class, n (%) 1 2 3 4	42 (42.0%) 27 (27.0%) 18 (18.0%) 13 (13.0%)
Modified Rodnan skin score median (Q1;Q3)	4.0 (2.0 ; 7.0)
Antibodies Anticentromere antibodies, n (%) 0 1 Antitopoisomerase antibodies, n (%) 0 1 AntiARN POL III, n (%) 0 1	56 (55.4%) 45 (44.6%) 70 (69.0%) 31 (31.0%) 96 (95%) 5 (5%)
Gastro-esophageal reflux disease, n (%)	74 (74%)
Digital ulcers (presence or history), n (%)	59 (58.4%)
Arthralgia/synovitis, n (%)	34 (34%)

FVC (% predicted value) median (Q1;Q3)	98.0 (84.0 ; 113.0)
--	---------------------

DLCO (% predicted value) median (Q1;Q3)	63.0 (54.0 ; 72.0)
FEV1 (% predicted value) median (Q1;Q3)	92.5 (79 ; 104)
FEV1/FVC , % median (Q1;Q3)	77.9 (71.9 ; 83.1)
CRP , mg/mL median (Q1;Q3)	0 (0 ; 5)
Hb , mg/mL median (Q1;Q3)	13,3 (12,6; 14,2)
Creatinine , mg/L median (Q1;Q3)	8.0 (7.0 ;9.0)
Walking distance during the 6MWT , m median (Q1;Q3)	453.0 (345,5 ; 516,5)
Saturation at rest , % median (Q1;Q3)	98 (97; 99)
PAPs (echocardiography) n median (Q1;Q3)	87 31.0 (27.0 ; 40.0)
PAPm (right heart catheterization), mm Hg n median (Q1;Q3)	15 33.0 (28.0 ; 44.0)
Cardiac index n median (Q1;Q3)	15 3.0 (2.8 ; 3.5)
PH category n -Group 1 (including 7 pts with PVOD) -Group 2 -Group 3	15 12 (80%) 2 (13,3%) 1 (6,7%)
HRCT findings	
Goh staging Limited ($\leq 20\%$) /extensive ($>20\%$) disease, n (%)	34 / 24

Abbreviations: BMI: body mass index; ; NYHA: New York Heart Association; 6MWT: six minute walk test; DLCO diffusing capacity of the lung; PAPs: systolic pulmonary artery pressure; FVC: forced vital capacity; DLCO: diffusing capacity of the lung;FEV1: forced expiratory volume in one second; CRP: C reactive protein; Hb: hemoglobin; PAPs: systolic pulmonary artery pressure; PAPm: mean pulmonary artery pressure; PH: pulmonary hypertension; HRCT: high-resolution computed tomography; Q1: first quartile; Q3: third quartile.

Table 3
Morphological basis for CT lung perfusion analysis

	Group A No ILD n=37	Group B Presence of ILD n=56	<i>Group B mild</i> “Mild ILD” ≤10% 17/56	<i>Group B moderate</i> “Moderate ILD” 11 – 50% 31/56	<i>Group B severe</i> « Extensive / LD» >50% 8/56	Group C ILD in pts with PVOD/PCH n=2
Modified Goh score, % median (Q1; Q3)	0	17.1 (7.5 ; 40.6)	2.5 (2.1 ; 6.7)	29.2 (14.2 ; 39.2)	61.7 (57.5;74.2)	0.0 (0.0 ; 1.9)
Presence of emphysema, n (%)	3 (8.1%)	12 (21.4%)	4 (23.5%)	5 (16.1%)	3 (37.5%)	0
Severity of emphysema - mild, n (%) - moderate, n (%) - severe, n (%)	2 (66.7%) 1 (33.3%) 0	10 (83.3%) 2 (16.7%) 0	2 (50%) 2 (50%) 0	5 (100%) 0 (0%) 0	3 (100%) 0 (0%) 0	0 (0%) 0 (0%) 0

Abbreviations: ILD: interstitial lung disease; PVOD: pulmonary veno-occlusive disease; PCH: pulmonary capillary hemangiomatosis

Table 4
Subjective analysis of perfusion images

	Group A No ILD	Group B Presence of ILD	<i>Group B</i> <i>mild</i> “Mild ILD”	<i>Group B</i> <i>moderate</i> “Moderate ILD”	<i>Group B</i> <i>severe</i> « Extensive I LD»	Group C PVOD/PCH
Patient-based analysis	37 pts	56 pts	17/56	31/56	8/56	8 pts
normal perfusion, n (%)	29 (78.4%)	42 (75%)	11 (64.7%)	25 (80.6%)	6 (75.0%)	1 (12.5%)
including smokers, n	9	18	5	12	1	0
abnormal perfusion, n (%)	8 (21.6%)	14 (25%)	6 (35.3%)	6 (19.4%)	2 (25%)	7 (87.5%)
including smokers, n	3	5	1	2	2	1
Lobe-based analysis in patients with abnormal perfusion						
Number of lobes with assessable perfusion, n (%)	48 (100%)	73 (87%)	35 (97%)	34 (94%)	4 (33%)	42 (100%)
Number of lobes with abnormal perfusion, n (%)	30 (62.5)	32 (43.8)	14 (40.0)	16 (47.1)	2 (50.0)	30 (71.4)
Lobes with patchy defects, n (%)	22 (45.8)	13 (17.8)	4 (11.4)	8 (23.5)	1 (25.0)	27 (64.3)
Lobes with PE-type defects, n (%)	12 (25.0)	15 (20.5)	4 (11.4)	10 (29.4)	1 (25.0)	2 (4.8)
Lobes with diffuse defects, n (%)	2 (4.2)	7 (9.6)	6 (17.1)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (4.8)

Abbreviations: ILD: interstitial lung disease; PVOD: pulmonary veno-occlusive disease; PCH: pulmonary capillary hemangiomatosis

Table 5
Quantitative analysis of perfusion images

	Group A No ILD n=37	Group B Presence of ILD n=56	<i>Group B mild</i> "Mild ILD"	<i>Group B moderate</i> "Moderate ILD"	<i>Group B severe</i> « Extensive IL D »	Group C PVOD/PCH n=8
			17/56	31/56	8/56	
Iodine concentration in both lungs, mg/mL median (Q1; Q3)	1.21 (0.98 ; 1.47)	1.28 (1.04 ; 1.47)	1.29 (0.94 ; 1.34)	1.26 (1.11 ; 1.58)	1.13 (0.74 ; 1.39)	0.86 (0.76 ; 1.09)
Iodine concentration per lobe, mg/mL median (Q1; Q3)						
-Right upper lobe (RUL)	1.19 (1.00 ; 1.47)	1.28 (1.02 ; 1.55)	1.26 (0.92 ; 1.44)	1.28 (1.08 ; 1.73)	1.18 (0.79 ; 1.45)	0.90 (0.79 ; 1.06)
-Right middle lobe (RML)	1.04 (0.80 ; 1.33)	1.12 (0.85 ; 1.35)	1.09 (0.79 ; 1.25)	1.16 (0.94 ; 1.45)	1.08 (0.69 ; 1.32)	0.95 (0.72 ; 1.11)
-Right lower lobe (RLL)	1.33 (0.99 ; 1.52)	1.30 (1.01 ; 1.44)	1.33 (1.06 ; 1.42)	1.33 (1.15 ; 1.53)	0.94 (0.67 ; 1.28)	0.96 (0.83 ; 1.06)
-Left upper lobe (LUL)	1.13 (0.99 ; 1.44)	1.25 (0.99 ; 1.48)	1.13 (0.88 ; 1.33)	1.30 (1.07 ; 1.60)	1.16 (0.83 ; 1.43)	0.80 (0.68 ; 1.08)
-Left lower lobe (LLL)	1.33 (0.94 ; 1.52)	1.17 (0.98 ; 1.40)	1.16 (0.98 ; 1.38)	1.29 (1.05 ; 1.60)	0.93 (0.59 ; 1.35)	0.80 (0.71 ; 1.06)
Iodine concentration per zone, mg/mL median (Q1; Q3)						
-upper lung zones (RUL +RML+ LUL)	4.50 (3.76 ; 5.58)	4.82 (3.71 ; 5.87)	4.70 (3.56 ; 5.16)	4.96 (3.92 ; 6.24)	4.66 (2.86 ; 5.5.38)	3.70 (3.02 ; 4.32)
-lower lung zones (RLL + LLL)	2.63 (1.94 ; 3.06)	2.50 (2.05 ; 2.83)	2.45 (2.04 ; 2.73)	2.65 (2.15 ; 3.15)	1.91 (1.24 ; 2.59)	1.72 (1.58 ; 2.11)
Delta of iodine concentration between the upper and lower lung zones, mg/mL median (Q1; Q3)	1.95 (1.69 ; 2.36)	2.30 (1.60 ; 3.02)	2.01 (1.52 ; 2.59)	2.42 (1.62 ; 3.17)	2.43 (1.67 ; 2.99)	1.89 (1.60 ; 2.02)

Abbreviations: ILD: interstitial lung disease; PVOD: pulmonary veno-occlusive disease; PCH: pulmonary capillary hemangiomas; Q1: first quartile; Q3: third quartile; mg: milligram; mL: milliliter

Table 6

Relationships between subjective perfusion findings and non-radiological parameters in Group A and Group B mild (n=54)

	Patients with normal perfusion n=40	Patients with abnormal perfusion n=14	p
Severity of dyspnea -NYHA I + NYHA II, n (%) -NYHA III + NYHA IV, n (%)	33 (82.5) 7 (17.5)	7 (50.0) 7 (50.0)	0.031 †
Walking distance during 6MWT, m median (Q1; Q3)	495.0 (381.0 ; 549.0)	397.0 (291.0; 466.0)	0.042 ¶
DLCO, % of pred value median (Q1; Q3)	68.0 (61.0; 78.0)	61 (53.0; 67.0)	0.055 ¶
Saturation at rest, % median (Q1; Q3)	98.0 (97.0 ; 99.0)	99.0 (96.0 ; 100.0)	0.93 ¶
Presence of pulmonary hypertension (PH), n (%)	3 (7.5)	2 (14.3)	0.60 †
PH group 1 2	2 (66.6) 1 (33.4)	2 (100.0) 0 (0.0)	
PAPs (echocardiography) n median (Q1; Q3)	35 30.0 (25.0 ; 35.0)	11 30.0 (27.0 ; 49.0)	0.25 ¶

NB: Comparisons were obtained with the Fischer's exact test (†) and the Wilcoxon's test (¶)

Abbreviations: NYHA: New York Heart Association; 6MWT: six minute walk test; DLCO: diffusing capacity of the lung; PAPs: systolic pulmonary artery pressure; Q1: first quartile; Q3: third quartile

CONCLUSION GENERALE

Notre étude confirme la présence d'anomalies perfusionnelles de différents types en scanner double énergie chez le patient atteint de sclérodermie. Elle suggère l'intérêt potentiel de cette technique dans la prise en charge des patients par son analyse complémentaire de la morphologie et de la perfusion pulmonaire.

Elle démontre en particulier la possibilité de détecter des anomalies de la distribution de l'iode à l'échelle des artérioles et des capillaires pulmonaires, notamment chez des patients ayant un parenchyme pulmonaire normal ou avec une atteinte interstitielle pulmonaire minime. Ces anomalies pourraient refléter de façon non invasive l'atteinte de la microcirculation pulmonaire liée à la sclérodermie, qui représente l'un des mécanismes physiopathologiques clés de la maladie et qui aboutit parfois à une hypertension pulmonaire. Elles pourraient également être associées à une plus grande sévérité de certains paramètres cliniques et fonctionnelles tels que la dyspnée ou la distance parcourue au test de marche de six minutes.

La mise en évidence d'altérations précoces de la perfusion pulmonaire en scanner double énergie pourrait à l'avenir contribuer à l'identification de profils évolutifs et de pronostics différents chez les patients et participer à l'adaptation de leur suivi.

EXPLOITATION SCIENTIFIQUE DU TRAVAIL

- **Article en cours de soumission à la revue Radiology**
- **Communication scientifique soumise : Radiological Society of North America 2021**
- **Communications scientifiques acceptées dans des congrès avec acte:**
 - **Journées Françaises de Radiologie (JFR)**, Paris (France), octobre 2021,

Séance de communication orale, spécialité thorax diagnostic et interventionnel
 - **European League Against Rheumatism (EULAR)**, congrès virtuel, juin 2021,

Scientific paper n°AB0401, session scleroderma, myositis and related syndromes
 - **Société nationale française de médecine interne (SNFMI)**, Bordeaux (France), Juin 2021

Scientific paper n°000383

JOURNEES FRANCAISES DE RADIOLOGIE (JFR), Octobre 2021



Madame, Monsieur,
Chère (Cher) collègue,

Nous avons le plaisir de vous informer, au nom du Comité des Programmes des JFR 2021, que le résumé que vous avez soumis en Communication orale :

Intitulé : 000479 – La microvasculopathie sclérodermique est-elle accessible en TDM double énergie ? Expérience préliminaire chez 101 patients a été accepté dans la spécialité : Thorax diagnostique et interventionnel

Vous recevrez prochainement un e-mail contenant les informations de programmation de votre intervention ainsi que le format de votre présentation

Nous vous remercions de lire attentivement et de respecter la charte éditoriale de la Société Française de Radiologie que vous trouverez ici

En vous remerciant de votre participation,

Bien cordialement

Pr Hélène Kovacsik
Présidente des JFR 2021

EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM (EULAR), Juin 2021

Scientific Abstracts

Publication Only Scleroderma, myositis and related syndromes



ABO401 CAN DUAL-ENERGY CT LUNG PERFUSION DETECT ABNORMALITIES AT THE LEVEL OF LUNG CIRCULATION IN SYSTEMIC SCLEROSIS (SSC)? PRELIMINARY EXPERIENCE IN 101 PATIENTS FREE

V. Koether^{1,2}, A. Dupont³, J. Labreuche⁴, P. Felloni³, T. Perez³, P. Degroote⁵, E. Hachulla^{1,2,6}, J. Remy³, M. Remy-Jardin³, D. Launay^{1,2,6}

Abstract

Background: Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune disorder that is characterized by a interplay of vascular abnormalities, immune system activation and an uncontrolled fibrotic response associated with interstitial lung disease affecting about 40% of patients. Identification of ILD relies on high-resolution CT that identify features suggestive of the histologic patterns of SSc(1). CT is used to determine pattern and extent of ILD and participates in the prediction of ILD progression(2).

All group of pulmonary hypertension (PH) may occur with an overall prevalence reported in up to one fifth of patient. Whereas extensive SSc-ILD can be responsible for PH, PH can also be seen as a consequence of myocardial abnormalities or as primarily affecting small pulmonary arteries and classified as pulmonary arterial hypertension.

Dual-energy CT introduction offers perspectives in the evaluation of SSc-related pulmonary manifestations. While these are not strictly perfusion images, they have been reported as adequate surrogate markers of lung perfusion (3). In the field of PH, detection of perfusion defects highly concordant with V/Q scintigraphic findings has been reported in the diagnostic approach of CTEPH but also in the differential diagnosis between PAH and peripheral forms of CTEPH (4).

Objectives: To investigate lung perfusion abnormalities in patients with SSc.

Methods: The study population included 101 patients who underwent dual-energy CT (DECT) angiography in the follow-up of SSc. CT examinations were obtained on a 3rd-generation dual-source CT system with reconstruction of morphologic and perfusion images. All patients underwent pulmonary function tests within two months of the follow-up CT scan. Fifteen patients had right heart catheterization-proven PH.

Results: Our population included patients without SSc lung involvement (Group 1; n=37), patients with SSc-related ILD (Group 2; n=56) of variable extent (Group 2a: ≤10%: n=17; Group 2b: between 11-50%: n=31; Group 2c: >50%: n=8) and patients with PVOD/PCH (Group 3; n=8). Lung perfusion was abnormal in 8 patients in G 1 (21.6%), 14 patients in G 2 (25%) and 7 patients in G 3 (87.5%). Perfusion changes were mainly composed of bilateral perfusion defects, including patchy, PE-type perfusion defects and areas of hypoperfusion of variable size. In G 1 and G 2a (n=54): (a) patients with abnormal lung perfusion (n=14) had a significantly higher proportion of NYHA III/IV scores of dyspnea (p=0.031), a shorter mean walking distance at the 6MWT (p=0.042) and a trend towards lower mean DLCO% (p=0.055) when compared to patients with normal lung perfusion (n=40); (b) a negative albeit weak correlation was found between the iodine concentration in both lungs and the DLCO% (r=-0.27; p=0.059) whereas no correlation was found with PAPs (r=0.16; p=0.29) and walking distance during the 6MWT (r=-0.029; p=0.84).

Conclusion: DECT lung perfusion provides complementary information to HRCT scans, depicting perfusion changes in SSc patients with normal or minimally infiltrated lung parenchyma.

SOCIETE NATIONALE FRANCAISE DE MEDECINE INTERNE (SNFMI), Juin 2021

Le scanner double-énergie peut-il détecter des anomalies de la circulation pulmonaire dans la sclérodémie systémique (SSc) ? Etude préliminaire sur 101 patients

V. Koether (1) ; A. Dupont (2) ; T. Perez, (3) ; P. De Groote (4) ; J. Labreuche, (5) ; P. Felloni, (6) ; J. Remy, (2) ; M. Remy-Jardin (2) ; D. Launay (1)

(1) Médecine interne, C.H. Régional Universitaire de Lille, Lille; (2) Département d'imagerie thoracique, C.H. Régional Universitaire de Lille, Lille; (3) Service de pneumologie et immunologie allergologie, CHU de Lille, Lille; (4) Service de cardiologie, Hôpital Cardiologique, CHRU Lille, Lille; (5) U2694 metrics, C.H. Régional Universitaire de Lille, Lille; (6) Département d'imagerie thoracique, Hôpital Claude Huriez, Lille

Introduction

La sclérodémie systémique est une maladie systémique caractérisée par une physiopathologie complexe incluant une activation du système immunitaire, une vasculopathie et une atteinte fibrosante marquée (**Allanore 2018**). Une atteinte pulmonaire est fréquemment retrouvée et responsable de morbi-mortalité. La pneumopathie interstitielle diffuse (PID) correspond à l'atteinte pulmonaire la plus fréquente de la SSc touchant jusqu'à 40% des patients. La prise en charge et la caractérisation de la PID nécessite une tomodensitométrie (TDM) haute résolution permettant d'identifier différentes catégories de PID (P.I.N.S. ; U.I.P. ; ...). De plus elle permet d'évaluer l'extension de la PID et associée aux explorations fonctionnelles respiratoires permet d'en prédire l'évolution (**Score de Goh**).

L'hypertension pulmonaire (HTP) est la 2^{de} complication pulmonaire la plus fréquente dans la SSc. Le diagnostic repose sur le cathétérisme cardiaque droit (**Launay ERR 2017**) et peut concerner jusqu'à 18% des patients (**Perelas Clin Chest Med 2019**). Une PID extensive peut être responsable d'une HTP de groupe 3, une atteinte cardiaque peut mener à une HTP de groupe 2, une atteinte primitive des vaisseaux artériels et capillaire pulmonaire à une HTAP ou HTP de groupe 1 (**Launay ERR 2017**) ou encore une maladie thrombo-embolique aux HTP de groupe 4.

L'apparition de la tomodensitométrie double énergie (TDM-DE) ouvre de nouvelles perspectives dans l'évaluation des manifestations pulmonaires associées à la SSc permettant d'associer des coupes d'imagerie habituelles et une cartographie de perfusion précise pour mettre en évidence des défauts de perfusion discrets et leur impact sur le parenchyme. Introduit en pratique clinique en 2006 dans le cadre de l'embolie pulmonaire, la TDM-DE a bénéficié des avancées technologiques et est maintenant suffisamment mature pour détecter les défauts de perfusions discrets. Dans les HTP, une concordance entre la mise en évidence de défauts de perfusions et les anomalies retrouvées en scintigraphie de ventilation/perfusion est déjà démontrée comme utile dans l'approche diagnostic des HTP de groupe 4 et certaines anomalies de perfusion peuvent orienter vers une HTP de groupe 1 ou HTAP.

L'objectif de cette étude est d'évaluer grâce à la TDM-DE la perfusion pulmonaire des patients atteints de SSc et de rechercher un lien potentiel entre les anomalies de perfusion retrouvées et des paramètres cliniques, fonctionnels ou hémodynamiques.

Numéro : **000383**

Orateur : **V. Koether**

Structure : **Structure 1**

Thème : **Médecine Interne**

Mode de présentation : **Communication**

Liste des mots clés :

- Sclérodémie
- Hypertension artérielle pulmonaire
- Pneumopathie interstitielle

Conflit d'intérêts : **Non**

Recherche fondamentale : **Non**

Engagement de cession de droits

Données personnelles

Mis à jour le : **samedi 20 février 2021 09:59**

AUTEUR : Dupont Antoine

Date de soutenance : 15 Juin 2021

Titre de la thèse : L'étude de la perfusion pulmonaire en scanner double énergie permet-elle de détecter des anomalies de la circulation pulmonaire dans la sclérodémie ?

Etude préliminaire chez 101 patients.

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Radiodiagnostic et imagerie médicale

DES + spécialité : DES de radiodiagnostic et imagerie médicale

Mots-clés : Scanner double énergie ; perfusion pulmonaire ; sclérodémie

Résumé :

Objectif : Etudier la présence et le type d'anomalies décelées sur les cartographies de perfusion pulmonaire chez les patients atteints de sclérodémie.

Matériels et méthodes : La population d'étude incluait 101 patients ayant bénéficié d'un scanner double énergie dans le suivi de la sclérodémie. Les examens ont été réalisés sur un scanner double source de 3ème génération avec reconstructions d'images morphologiques et perfusionnelles. Tous les patients ont réalisé des EFR dans les deux mois suivant le scanner. 15 patients avaient une hypertension pulmonaire prouvée en cathétérisme cardiaque droit.

Résultats : Basée sur le scanner thoracique haute résolution, notre population incluait des patients sans atteinte parenchymateuse pulmonaire (groupe A ; n=37), des patients avec une atteinte pulmonaire interstitielle (groupe B ; n=56) d'extension variable (groupe B minimale : $\leq 10\%$ du parenchyme atteint : n=17 ; groupe B modérée : entre 11-50% : n=31 ; groupe B sévère : $>50\%$: n=8) et des patients présentant des anomalies évoquant une atteinte veineuse et/ou capillaire (groupe C : n=8). La perfusion pulmonaire était anormale chez 8 patients du groupe A (21.6%), 14 patients du groupe B (25%) et 7 patients du groupe C (87.5%). Les anomalies perfusionnelles étaient principalement composées de défauts de perfusion bilatéraux, incluant des défauts de type EP et de type patchy ainsi que des plages d'hypoperfusion de taille variable. Dans le groupe A et B minimale (n=54) : (a) les patients avec des anomalies perfusionnelles (n=14) avaient une plus grande proportion de score de dyspnée NYHA III ou IV (7 (50%) vs 7 (17.5%) ; p=0.031), une plus petite distance au test de marche de 6 minutes (397.0 (291.0 ; 466.0) vs 495.0 (381.0 ; 549.0) ; p=0.042) et une absence de différence pour la DLCO (61.0 (53.0 ; 67.0) contre 68.0 (61.0 ; 78.0) ; p=0.055) en comparaison aux patients avec une perfusion normale (n=40) ; (b) une corrélation négative a été trouvée entre les concentrations iodées dans les deux poumons et la DLCO prédite mais sans différence statistique (r=-0.027 ; p=0.059), aucune corrélation n'a été trouvée avec la PAPs (r=0.16 ; p=0.29) et avec la distance parcourue au TM6 (r=-0.029 ; p=0.84).

Conclusion : la perfusion pulmonaire en scanner double énergie fournit des informations complémentaires au scanner conventionnel, détectant des anomalies perfusionnelles chez des patients ayant un parenchyme pulmonaire normal ou infiltré de façon minimale.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Martine Remy-Jardin

Assesseurs : Monsieur le Professeur Jacques Remy
Monsieur le Professeur Vincent Sobanski
Monsieur le Docteur Pascal De Groote

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Paul Felloni