

UE13 Cardiologie
Pr François ROUZET
Ronéotypeur : Julie Guyot
Ronéolecteur : Diane Bismuth

COURS 16

METABOLISME CARDIAQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

Concernant les QR, le prof a dit qu'il fallait savoir étudier une scintigraphie. Sinon, il peut poser des QCMs sur l'ensemble du cours.

Plan du cours :

I. Métabolisme cardiaque

- 1. Le travail cardiaque**
 - a) Relation pression volume**
 - b) Consommation myocardique en O₂**
- 2. Energétique cardiaque**
 - a) Utilisation des substrats**

II. Cardiologie nucléaire : scintigraphie myocardique de perfusion (SMP)

- 1. Cascade ischémique**
- 2. Radiotraceurs utilisés**
- 3. Interprétation des images**

III. Cas cliniques

- 1. Cas clinique 1**
- 2. Cas clinique 2**
- 3. Synchronisation à l'ECG**
- 4. Analyse en TEP**

I. METABOLISME CARDIAQUE

Introduction

On s'intéresse ici à l'utilisation des substrats par le myocarde.

Il existe deux aspects :

- Le rôle que cela va jouer dans la pathologie et les traitements de l'insuffisance cardiaque
- L'imagerie d'ordre morphologique (échographie, IRM) et celle d'ordre métabolique (médecine nucléaire)

Dans ce cours on penchera plus sur la cardiologie nucléaire, spécialité d'imagerie s'intéressant à l'aspect métabolique du cœur.

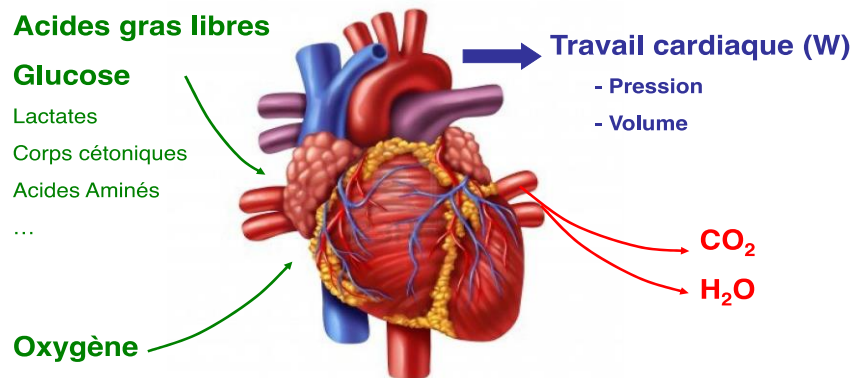
Dans toutes les pathologies cardiaques on va avoir :

- **Des altérations du métabolisme** énergétique (perfusion, utilisation et neuromodulation)
- **Des remodelages tissulaires** (mort cellulaire, fibrose, hypertrophie, dilatation ventriculaire)

La dilatation ventriculaire est le mécanisme qui va résulter de toutes les altérations du myocarde : baisse de la FE accompagnée de dilatation selon la loi de Starling. C'est donc un moyen de suivre l'insuffisance cardiaque. C'est un mécanisme tardif, on va donc s'intéresser au métabolisme dans un premier temps.

Le myocarde possède une souplesse au niveau de l'utilisation de substrats :

Glucose ++
Acides gras libres++
Lactates
Corps cétoniques
Acides aminés



L'utilisation de ces substrats nécessite un apport d'O₂, et permet la production du travail cardiaque avec un rejet de CO₂ et d'H₂O.

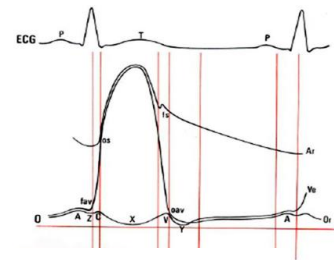
Le métabolisme énergétique cardiaque présente un certain nombre de spécificités :

- La **consommation énergétique** du cœur est très élevée.
- Il y a **peu de réserves**, mais les substrats sont très variés.
- Dans le cœur normal, la quasi-totalité (>95%) de l'ATP provient de la **phosphorylation oxydative** (d'où l'importance de l'apport en O₂).
- Lors d'un effort, le cœur utilise plus de 90% de ses **capacités oxydatives**.
- Le **volume mitochondrial** représente environ 30% du volume cellulaire (l'intégralité des fibres musculaires est tapissée de mitochondrie, il y a un lien étroit entre sarcomères et mitochondries).

1. Le travail cardiaque

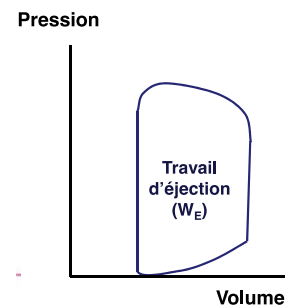
a) RELATION PRESSION VOLUME :

Ce graphique est la synthèse de l'évolution des pressions au niveau des cavités et de l'aorte.



La courbe pression/volume est indépendante de la fréquence cardiaque.

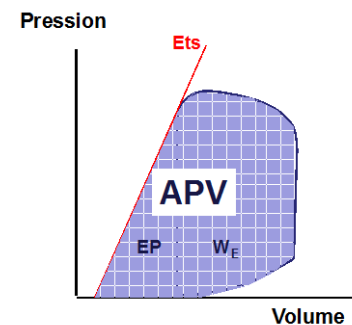
Travail de l'éjection lors d'une systole (W_e) = ensemble de la surface de la courbe



Pour calculer la consommation énergétique globale du myocarde, l'aire pression-volume (APV) est déterminée par :

- L'énergie potentielle (EP) donnée par la courbe d'élastance télésystolique (Ets)
- Le travail d'éjection (W_e)

L'APV est directement corrélée à la consommation myocardique en O₂ (MVO₂).



b) CONSOMMATION MYOCARDIQUE EN O₂ (MVO₂)

Principaux déterminants de la MVO₂ :

- Tension pariétale** (pré-charge et post-charge)
- Contractilité**
- Fréquence cardiaque** (MVO₂ augmente quand FC augmente)
- Métabolisme basal** (= énergie consommée par le myocarde)

$$MVO_2 = Q_{\text{coronnaire}} \times DAV = Q_{\text{coronnaire}} \times (CaO_2 - CvO_2)$$

$Q_{\text{coronnaire}} = 5\%$ $Q_{\text{cardiaque}} = 250\text{ml/min}$

$CaO_2 = 20\text{ml}/100\text{ml}$ de sang

$CvO_2 = 5\text{ml}/100\text{ml}$ de sang

DAV (différence artérioveineuse) = $15\text{ml}/100\text{ml}$ de sang

→ **Extraction en O₂ de 75%**

Au repos :

Le flux sanguin myocardique est d'environ $1\text{ml}/\text{min}/\text{g}$ de tissu

La MVO₂ est de l'ordre de 10

A l'effort :

L'extraction d'O₂ (représentée par DAV) est déjà quasi-maximale au repos (contrairement aux muscles striés). Le cœur ne peut pas développer de dette en O₂.^[1] Ainsi, lorsqu'il y a augmentation de la demande l'O₂, le seul moyen d'augmenter l'apport est l'**augmentation du débit coronaire**.

2. Energétique cardiaque

L'énergétique cardiaque correspond aux différentes étapes de transfert d'énergie de la circulation coronaire jusqu'aux éléments contractiles, en commençant par la perfusion (apport des substrats) et en passant par :

- **Cycle de Krebs** : utilisation des substrats
- **Chaîne respiratoire** : phosphorylation oxydative (création d'ATP)
- **Système créatine kinase** : transport d'énergie

Il existe aussi une neuromodulation par le système nerveux autonome *que l'on verra au prochain cours.*

a) UTILISATION DES SUBSTRATS

- **Acides gras (60%) :**

Les AG à longue chaîne parviennent au cœur sous forme de :

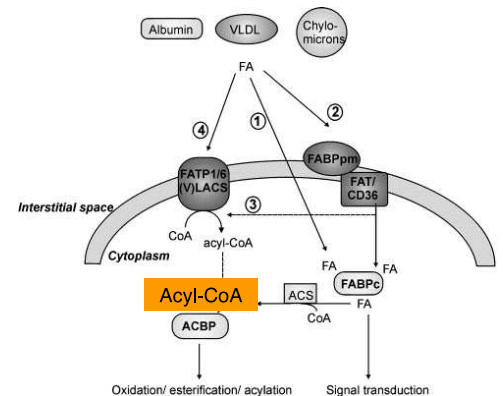
- Acides gras libres (AGL) liés à l'albumine
- Lipoprotéines (triglycérides)

Le taux de captation dépend de la concentration sanguine :

- Physiologiquement : 0,2-0,8 mM
- Sécrétion d'**adrénaline** : activation de la lipolyse
- **Stress métabolique** (diabète, jeûne ...) : > 1 mM

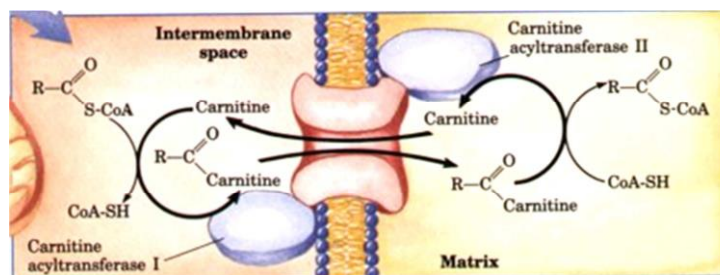
Transport dans les cardiomyocytes (*ne pas retenir dans les détails le schéma*)

Les AG peuvent traverser la membrane du cardiomyocyte soit **directement**, soit par **transport facilité** grâce à des transporteurs divers. Ils vont alors se complexer à l'Acyl- CoA : forme utilisable des AG sous forme estérifié.



Transport dans la mitochondrie

Les AG traversent la membrane externe de la mitochondrie grâce à la **carnitine translocase**. La carnitine se complexe à l'Acyl- CoA, pénètre dans la mitochondrie, et se décomplexe.



β oxydation

C'est un cycle de dégradation progressive des chaînes longues d'acides gras libres, aboutissant à chaque tour à la production d'un Acétyl-CoA (perte de 2 carbones), produit final de la β-oxydation. L'acétyl-CoA est le substrat du cycle de Krebs.

Les AGL les plus utilisés sont des chaînes longues de 16,18C. On a une utilisation d'H₂O et d'O₂ à chacune des étapes.

• Hydrates de carbone

Glucose (30%)

Lactate

Autres : corps cétoniques (jeûne)

La captation du glucose se fait par l'intermédiaire de transporteurs :

GLUT 1 : état basal, ubiquitaire.

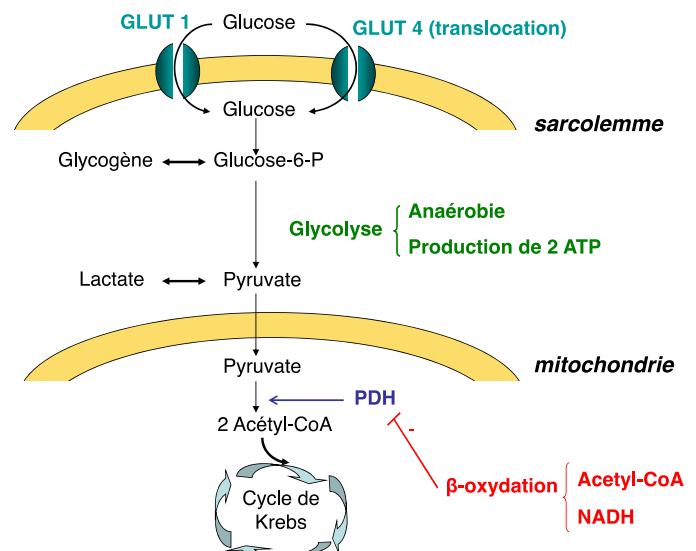
GLUT 4 : présents dans des vésicules intra-cytoplasmiques, exprimés à la surface par translocation de ces vésicules. Cette étape de translocation est favorisée par la sécrétion d'insuline, la période postprandiale, l'ischémie...

Le glucose va ensuite être phosphorylé, puis dégradé par la glycolyse anaérobie (hors de la mitochondrie) en pyruvate.

/ !/ Glycolyse anaérobie possible en cas de carence : ischémie

Ensuite soit le pyruvate rentre dans la mitochondrie et est métabolisé par la PDH donnant de l'Acétyl-Coa → cycle de Krebs

Soit, il y a un excès d'Acétyl-Coa, ce qui entraîne un équilibre avec la production de lactate



Lorsque la β-oxydation est efficace, il y a augmentation d'Acétyl-Coa et de NADH exerçant un rétrocontrôle négatif sur la PDH ; il y aura donc accumulation de pyruvate.

Il y aura un effet inhibiteur de la voie des AGL sur celle du glucose.

Bilan de la glycolyse :



Cycle de KREBS

Il a lieu dans la matrice mitochondriale, en aérobie. C'est la voie commune, finale de l'utilisation des substrats énergétiques.

On aura la dégradation de l'Acétyl-Coa et la production de 2 CO₂ (+1GTP). Il va permettre la réduction des cofacteurs (transporteurs d'électrons de la chaîne respiratoire, 3 NADH et FADH₂)

La chaîne respiratoire

La phosphorylation oxydative implique des complexes protéiques à la membrane interne des mitochondries. Ce sont des pompes à protons permettant la création d'un gradient transmembranaire de protons, par oxydation des formes réduites des coenzymes NAD et FADH.

Le dernier complexe, l'ATP synthétase, utilise ce gradient de protons pour phosphoryler l'ADP en ATP.

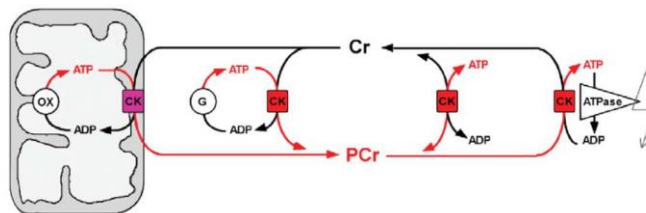
Elle est régulée grâce au rapport : $[ATP] / [ADP] + [Pi]$

Système créatine kinase (transport d'énergie)

L'ATP est produite dans les mitochondries mais utilisée dans les sarcomères : il faut donc un transport de l'énergie, la navette créatine.

Ce système va avoir plusieurs rôles :

- **Navette** de transfert entre les mitochondries et les myofilaments des fibres musculaires lisses
- Constitue une **réserve d'énergie** rapidement mobilisable
- Participe à la **régulation du gradient ATP/ADP**



RESUME :

Le métabolisme des acides gras contribue pour 60 à 90% de la production totale d'ATP

Le reste (10 à 40%) provient des hydrates de carbone

La répartition entre les 2 sources varie en fonction de l'apport en substrats, O₂, de la charge et des hormones circulantes.

Les acides gras produisent plus d'ATP que les hydrates de carbone mais consomment 10 à 15% plus d'O₂ pour produire une quantité équivalente d'ATP.

Substrat	Rendement en ATP de l'oxydation d'1 molécule de substrat	Molécules d'O ₂ consommées	Mol. O ₂ / mol. ATP
Glucose	38	6	0,16
AGL (palmitate)	129	23	0,18

Exemple d'utilisation des substrats en conditions pathologiques : ISCHEMIE

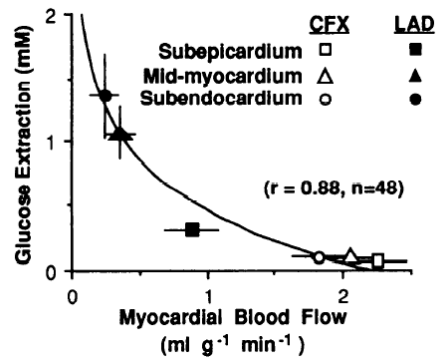
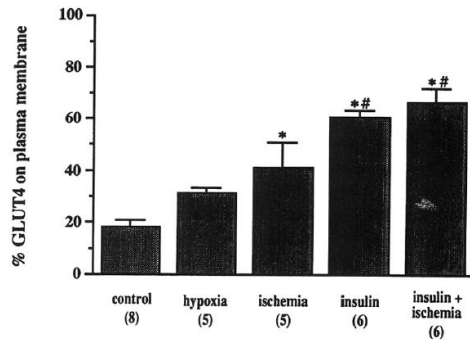
L'adaptation métabolique se traduit alors par la diminution de l'utilisation des AGL dans la production énergétique, car ils consomment plus d'O₂/mol d'ATP que les autres substrats, il y a alors une orientation vers le métabolisme anaérobie :

- Stimulation de la captation du glucose par GLUT 4
- Glycogénolyse
- Glycolyse

En cas d'ischémie, il y a une accumulation de lactate et de protons, entraînant une diminution du pH, ce qui diminue la contractilité des myocytes.

On trouve aussi une altération du rendement énergétique car une partie de l'énergie produite est détournée pour le maintien de l'homéostasie.

Graphique : expression de GLUT 4 en fonction de différentes situations physiopathologiques (normal < hypoxie < ischémie < insuline < insuline + ischémie). L'extraction myocardique du glucose est inversement liée au débit coronaire : quand il y a une diminution du flux sanguin myocardique, on a une augmentation de l'expression de GLUT 4 et donc de l'extraction du glucose.



II. CARDIOLOGIE NUCLEAIRE : SCINTIGRAPHIE MYOCARDIQUE DE PERFUSION (SMP)

Objectifs de la scintigraphie myocardique de perfusion :

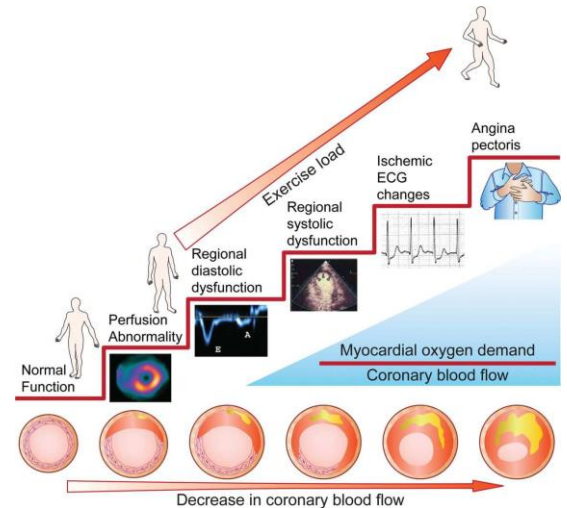
- Diagnostic de l'Insuffisance coronaire
- Localisation de l'ischémie
- Evaluation du pronostic
- Estimation de la fraction d'éjection (FE) et des volumes du ventricule gauche

Méthode :

L'examen consiste en la comparaison de la perfusion du myocarde au repos et sous stimulation (effort / pharmacologique), en utilisant un traceur de perfusion myocardique.

1. La cascade ischémique :

Sténose : inflammation des parois des vaisseaux avec accumulation de lipides, cholestérol, macrophages... Ceci aura pour conséquence l'épaississement de la paroi et la réduction de la lumière des vaisseaux. C'est une évolution chronique qui peut comporter des événements aigus (rupture de l'intima avec exposition du matériel thrombogène donc entraînant un caillot). Si le thrombus survient dans une artère coronaire : infarctus du myocarde.

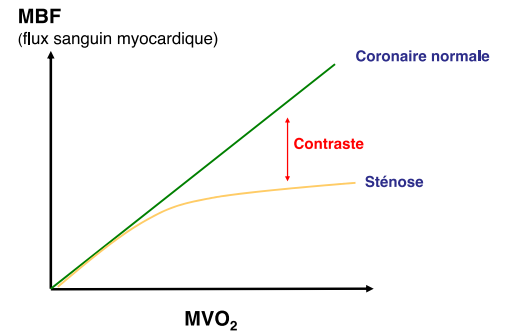


Situation d'ischémie :

L'ischémie myocardique provoque des douleurs à l'effort. Elle entraîne des anomalies de l'ECG, de la contraction (systole), le mécanisme initial étant le ralentissement du flux sanguin.

Une sténose correspond à un déséquilibre entre la demande en O₂ et les apports.

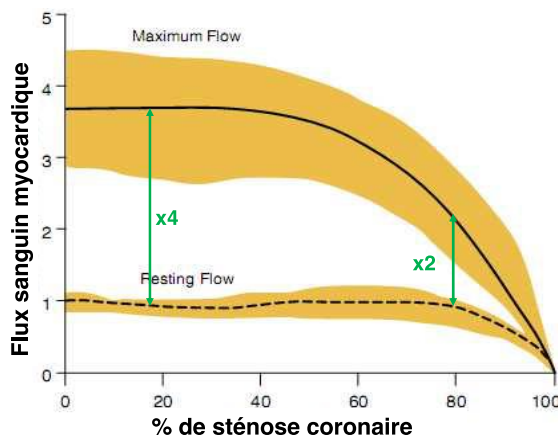
Au repos, le flux sanguin sera suffisant. Mais à l'effort le flux va être diminué. C'est ce contraste que l'on voit en imagerie.



L'examen se fait en 2 temps :

La 1^{ère} est faite sur une artère au repos (Resting Flow)

La 2^{ème} est faite sur une artère à l'effort, qui est alors vasodilatée (Maximum Flow) → Augmentation du diamètre d'un facteur 4.



On considère que c'est à partir d'une sténose de 70% que l'on commence à avoir une diminution du flux sanguin à l'effort. À partir de ce stade, plus la sténose est serrée, plus le flux sanguin sera faible. C'est uniquement à partir de sténose très serrée (80-90%) que s'ajoute la limitation du flux sanguin de repos.

Test	Généralités	MVO2	Flux/ Vasodilatation
Effort	Le + fréquent	+++	++
Dipyridamole, Adénosine	Agissent sur la microcirculation : siège résistance vasculaire	Pas d'augmentation	+++
Dobutamine	Agoniste adrénergique, augmentation de l'inotropisme	++	++

/ !/ Artères épiscopiques : principalement conductrices → 5% résistance

2. Radiotraceurs utilisés :

Intensité de fixation = mesure indirecte du flux sanguin myocardique.

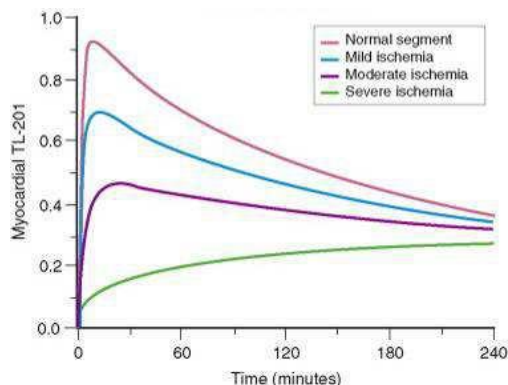
Une baisse du débit sanguin local va se traduire par une diminution proportionnelle de la captation myocardique du traceur.

	Thallium 201	99mTc
Mécanisme	Analogue du potassium, régulé par la pompe Na/K ATPase pour entrer dans le myocyte = processus actif	Entre dans la cellule selon un gradient électrochimique en direction de la mitochondrie =diffusion passive
Extraction	80-90%	40-65%
Redistribution	OUI	NON (après stimulation, le gradient n'est plus présent)

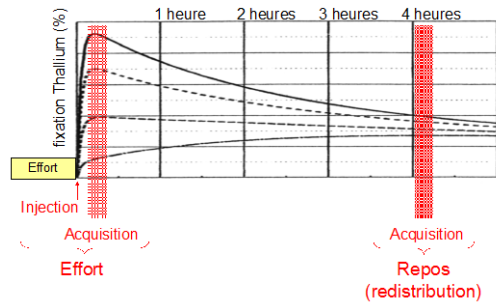
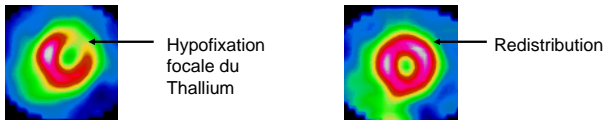
Redistribution = équilibration de la fixation dans l'ensemble du myocarde au bout de quelques heures. Cette normalisation est possible uniquement quand les cellules sont viables. En cas d'infarctus, les cellules nécrosent et alors la redistribution est impossible.

La captation, rétention cardiaque de ces traceurs dépend de :

- La **perfusion** (débit sanguin coronaire)
- La **viabilité** des myocytes (capacité à produire de l'ATP)

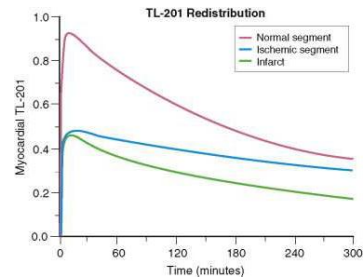


On peut observer la fixation du Thallium en fonction du temps au niveau de différents degrés de sténose. Ce graphique nous permet de voir que même si l'artère est hypoperfusée au début elle se normalise avec le temps (mécanisme de redistribution).



Coupe petit axe du VG : Baisse de la perfusion à l'effort (hypofixation) qui ensuite se normalise par redistribution dans les conditions de repos = **Ischémie**

/ !/ Hypofixation qui persiste au repos = **Infarctus**

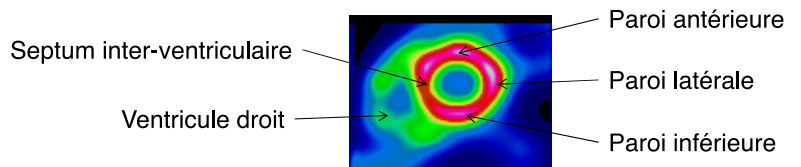


→ **Acquisition** : On obtient une succession d'images planaires à 180°, puis il y a reconstruction en 3D permettant d'obtenir les images de tomographie SPECT.

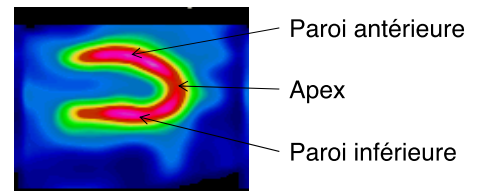
3. Interprétation des images :

Les différentes coupes

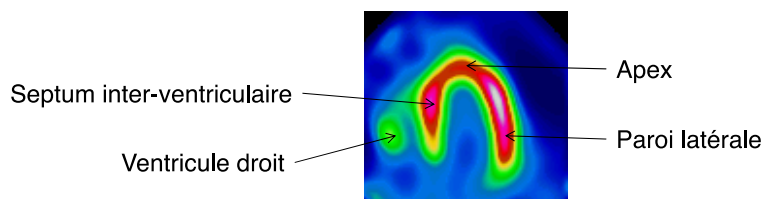
Coupe petit axe : perpendiculaire au grand axe du cœur



Coupe verticale grand axe



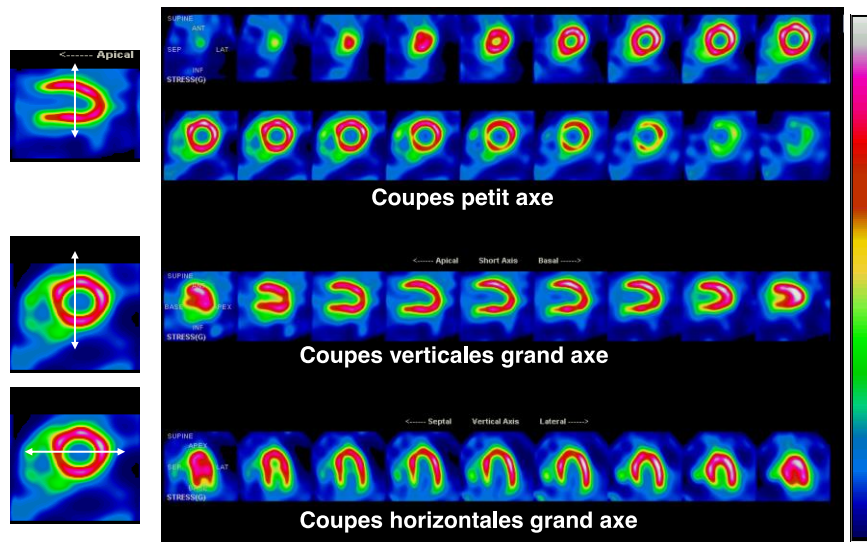
Coupe horizontale grand axe



L'intensité du signal est proportionnelle au flux sanguin, dépendant de l'épaisseur de la paroi du myocarde. C'est la raison pour laquelle on distingue très peu le VD, qui est beaucoup plus fin que le VG. Ainsi, le signal qu'on obtient provient principalement du VG.

Echelle de couleur : BLANC > ROUGE > JAUNE > VERT > BLEU

Examen normal : fixation homogène



Segmentation ventriculaire

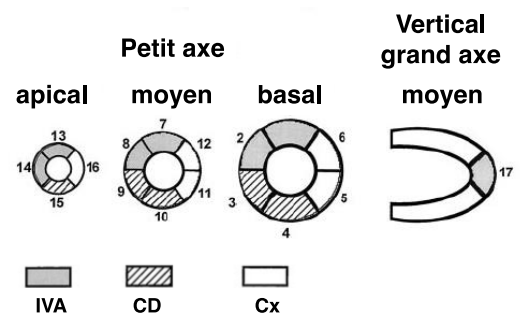
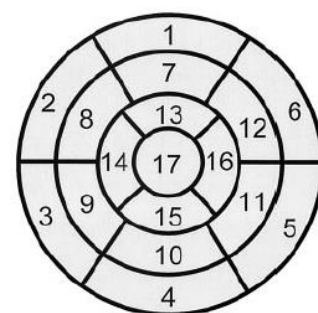
Superposition de segments à la systématisation coronaire. Même s'il existe des variations interindividuelles, chaque territoire du ventricule gauche correspond à une artère coronaire.

Modèle standard : ventricule gauche divisé en 17 segments avec chacun un volume de myocarde identique.

On va donc pouvoir déterminer quelle artère est responsable de l'anomalie

- Artère interventriculaire antérieure → paroi antérieure
- Artère circonflexe → paroi latérale
- Artère coronaire droite → paroi inférieure (chez 2/3 des patients)

Il y a aussi une valeur pronostique : l'étendue des anomalies (nombre de segments touchés) est inversement corrélée à la survie du patient.



III. CAS CLINIQUES

A l'examen, il y aura une scintigraphie à analyser.

1. Cas clinique 1 :

METHODE

La première rangée correspond à la scintigraphie d'effort, le repos étant la 2^e.

On a 3 types de coupes : petit axe (*de l'apex vers la base*), verticale grand axe (*du septum vers la paroi latérale*) et horizontale grand axe (*de la paroi antérieure vers la paroi inférieure*).

Les coupes se réalisent du septum vers la paroi latérale.

Horizontale grand axe de la paroi inférieure vers la paroi supérieure.

- **Quelles parois hypodenses ?**

Paroi antérieure anormale, septum anormal, apex anormal

Paroi latérale normale

Paroi inférieure normale

- **Quelle artère ? (systématisation vasculaire)**

Artère interventriculaire antérieure

- **Quelle pathologie ? Anomalie réversible ?**

Hypoperfusion à l'effort complètement réversible au repos

→ ISCHEMIE INTERVENTRICULAIRE ANTERIEURE

2. Cas clinique 2 :

- **Quelles parois hypodenses ?**

Paroi antérieure normale, septum normal, apex normal → pas l'interventriculaire antérieure.

Paroi inférieure normale.

Paroi latérale anormale.

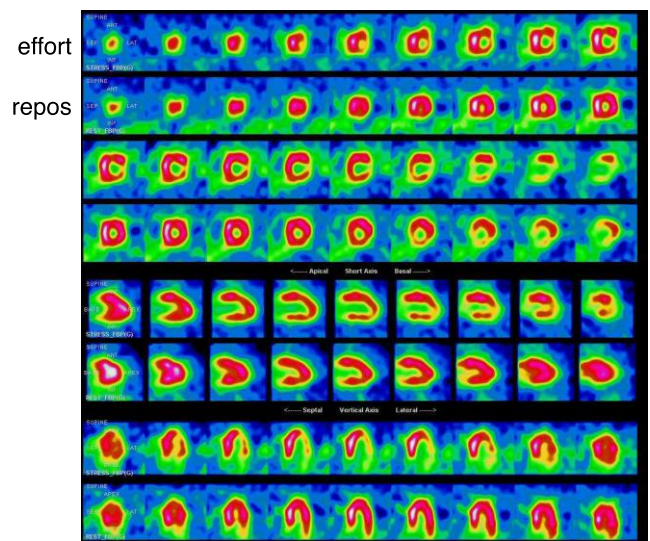
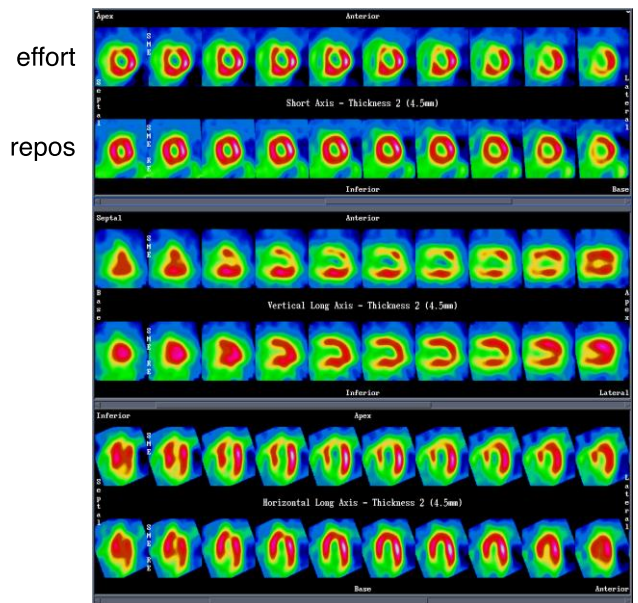
- **Quelle artère ?**

Artère circonflexe.

- **Quelle pathologie ? Réversible ?**

Hypoperfusion à l'effort complètement réversible au repos.

→ ISCHEMIE DE L'ARTERE CIRCONFLEXE



Dans le cas de nécrose, l'hypoperfusion est irréversible persistante au repos.

Cet examen a une valeur pronostic :

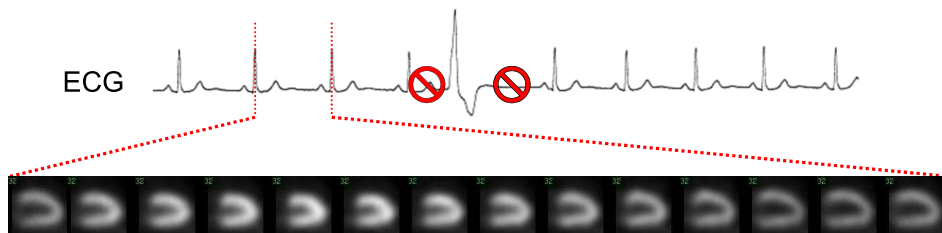
- 1) Diagnostic d'insuffisance coronaire
- 2) Objectiver la souffrance myocardique à l'effort (information sur l'artère touchée)
- 3) Degré de gravité (territoire limité ou étendu), conditionne le traitement.

	Perfusion effort	Perfusion repos	Cinétique repos
Normal	normale	normale	normale
Ischémie	abaissée	normale	normale
Nécrose	abaissée	abaissée	abaissée

3. Synchronisation à l'ECG :

Analyse de la cinétique globale et segmentaire.

Pour réaliser une synchronisation à l'ECG, on s'intéresse aux QRS réguliers, sinusaux (précédé d'une onde P). Ici on a une extrasystole, contraction prématurée du cœur, qui entraîne une arythmie. Pour que les cycles soient identiques, on doit supprimer les cycles pré- et post- extrasystoliques.



4. Analyse en TEP (Tomographie par émission de positons) :

Le principe est similaire à la scintigraphie conventionnelle, la différence majeure étant la correction d'atténuation.

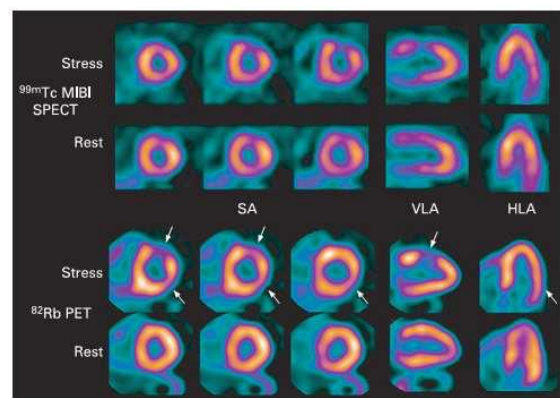
Paroi antérieure : La TEP est plus nette avec une augmentation du contraste au niveau des territoires anormaux.

Paroi inférieure : Anomalie en SPECT (scintigraphie conventionnelle) corrigée par la TEP.

En effet la TEP permet une correction des artefacts présents sur la SPECT, ou bien une augmentation du contraste permettant de mieux voir les anomalies.

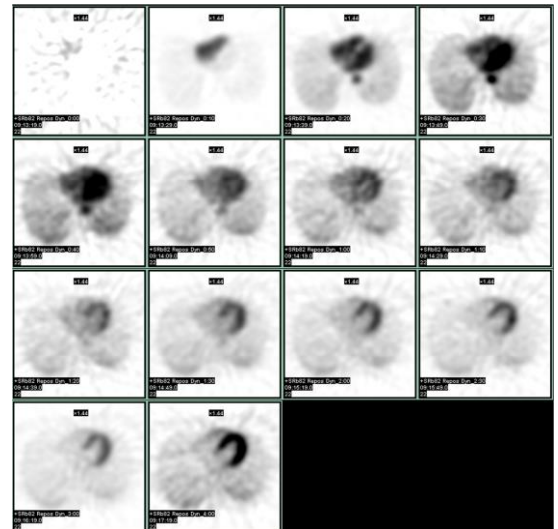
SPECT

PET



Acquisition dynamique :

Injection du bolus en IV
 Trajet passant par VD → Poumons → VG → Aorte e
 On peut voir à la fin de l’acquisition que le bolus passe du compartiment vasculaire aux cardiomyocytes (extraction)

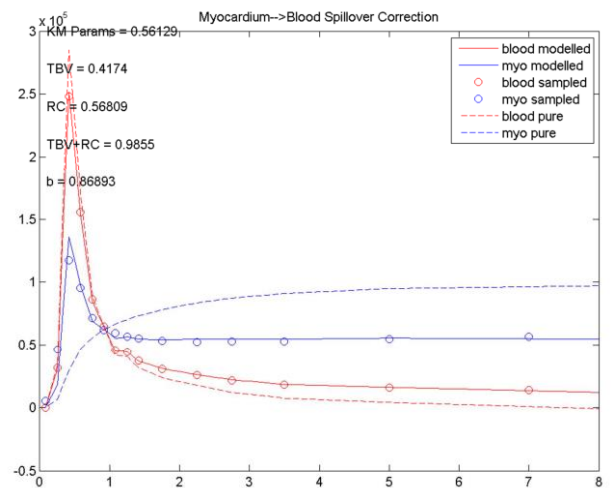


Quantification du flux :

Pour quantifier on choisit une region d’interêt dans la cavité et au niveau de la paroi.
 Rouge compartiment vasculaire → régresse très rapidement
 Bleu myocarde → contraste entre les deux compartiments qui augmente avec le temps (extraction)

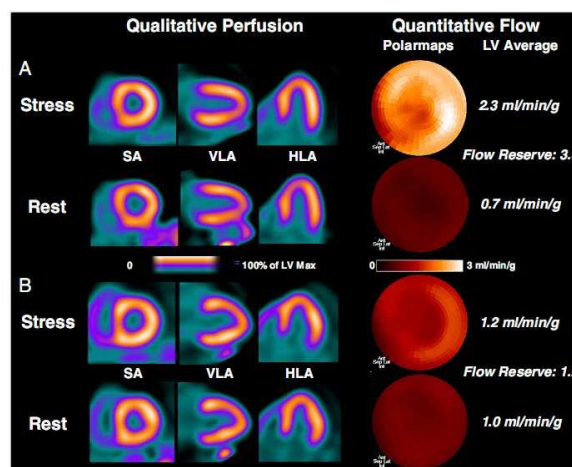
Pointillés = myocarde – vasculaire = extraction

L’extraction dépend de paramètres connus : la seule inconnue est le flux sanguin, qu’on peut donc facilement déterminer.
 Passage d’une quantité de radioactivité à un débit sanguin : kBq/cc → mL/min/g



Ici, on a 2 types de patients et 2 types d’examens. Quand on se base sur l’analyse qualitative des images, les examens des 2 patients sont normaux. Cependant, quand on analyse les flux mesurés, la réserve coronaire du 2^{ème} patient est très basse par rapport au 1^{er}.

Réserve coronaire = ratio entre flux maximal (effort) et le flux basal (repos).



Normal

Ischémie diffuse

L’ischémie n’était pas visible dans l’examen qualitatif, car les sténoses du patient ischémique sont équilibrées au niveau des 3 artères coronaires. Il y a donc une diminution homogène du flux sanguin myocardique, qui n’est pas détectable, car il n’y a plus de territoire sain de référence.

DEDICACES :

- A ma roneoficheuse qui me supporte depuis le lycée ☺
- A la chambre 307 (aka voisine de la piaule) qui nous aura fait rêvé durant le ski :
- Pierre ou mon biquet, concurrent de p1, poto de bière, confident et j'en passe ♥
- Adrien.O ou le louveteau de Bichat qui cherche encore sa partenaire pour le dgt ^^
- Adrien.A, mon FISH d'amour virtuose du trombone toujours là quand il le faut ☺ RIP à sa kigu
- Claire, collègue trompettiste et de bobun qui n'arrivera jamais ! #teamFISH
- Juliette ma stressée de la vie que j'aime quand même ☺
- Et aux squatteuses Alice et Sophie, des belles rencontres !
- A toutes les personnes que j'ai rencontré au wei, ski ou plus appris à connaître (ils se reconnaîtront ♥)
- A la team ingérable : Aude, Anne K (à ses magnifiques cheveux volants sur un son de rock et à son baptême qui approche) et à **Tom** ♥
- A mes co-stagiaires de l'ambiance Morgane, Grelauw et le plus gros baltringueur de tous les temps j'ai nommé Antoine
- A la fanfare, meilleure asso, oups c'est pas une asso ! Une grande famille pleine d'amour, de musique et de bières ! RIP ma vitre brisée qui restera à Strasbourg en souvenir !
- Au tuto, présent depuis la p1, avec des personnes au top !
- Au meilleur des parrains, Seb, qui est là pour moi depuis le début et sans qui je ne serai jamais arrivée dans ce monde merveilleux, la P2...

Que dire d'autre si ce n'est bon courage et des bisous à tout le monde !!