

UE13 APPAREIL CARDIOVASCULAIRE
Professeur Rouzet – Service de Biophysique - Médecine Nucléaire (Bichat)
Cours du 09/03/17 de 13h30 à 15h30
Ronéotypeur : Chloé KEDZIORA
Ronéoficheur : Lorène CARROT

Cours n°16

Métabolisme cardiaque et médecine nucléaire

Le prof va relire la ronéo, nous vous transmettrons les éventuelles modifications. Concernant les partiels, il y aura un cas clinique comme ceux présentés en partie IV et des QCMs sur ce cours. Il est possible qu'il y ait une question rédactionnelle mais c'est beaucoup plus rare.

Plan du cours

I- Viabilité myocardique

1) Intérêt

2) Méthodes pour l'évaluation de la viabilité myocardique

a. Utilisation d'un traceur de perfusion (TEP ou SPECT)

b. Utilisation du FDG marqué en TEP

c. Utilisation des AGL

d. Acétate

e. 2 exemples d'explorations physiopathologiques

II- Ventriculographie isotopique

1) Objectifs

2) Méthodes

III- Neuromodulation

1) Objectifs

2) Méthodes

a. Diminution de l'innervation sympathique au cours de l'insuffisance cardiaque : facteur anatomique

b. Diminution de l'innervation sympathique au cours de l'insuffisance cardiaque : facteur fonctionnel

IV- Cas cliniques

I- La viabilité myocardique

1) Intérêt

La viabilité myocardique est associée à la **perfusion** du myocarde. En effet, pour qu'un marqueur de perfusion du myocarde soit capté, il faut que les **myocytes** soient **viables**.

Il est important de s'intéresser à la viabilité myocardique pour **déterminer le traitement**.

L'**insuffisance coronaire** correspond à un rétrécissement progressif des artères coronaires qui entraîne une **diminution du flux sanguin** au niveau du myocarde et donc une dysfonction myocardique. En effet, l'**apport en oxygène** est **insuffisant** donc, progressivement, les myocytes vont s'adapter en diminuant leur métabolisme et ainsi leurs contractions.

Globalement, il y a **deux situations** dans lesquelles on a une hypokinésie (*diminution progressive ou soudaine de l'activité motrice*) plus ou moins étendue, liée à une insuffisance coronaire :

- soit une **hypoperfusion chronique**, qui sera potentiellement réversible. Dans ce cas, si les myocytes sont viables et que la diminution de l'apport en oxygène est uniquement due à un rétrécissement des artères, si on revascularise, cela normalise la fonction des myocytes. Ainsi, cela améliore de façon très significative le pronostic par rapport à un traitement médical seul
- soit, la dysfonction est liée à un **infarctus du myocarde**, c'est-à-dire une thrombose d'une artère coronaire ayant entraîné un arrêt du flux sanguin, il ne sert à rien de revasculariser si les myocytes sont nécrosés et remplacés par du tissu fibreux.

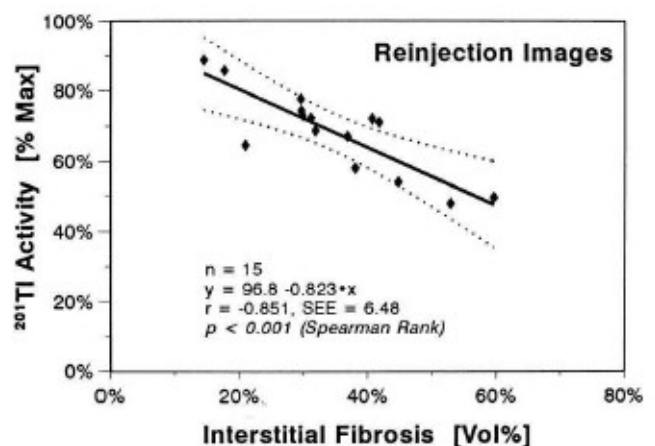
D'où l'intérêt d'évaluer la viabilité des myocytes cardiaques dans le cadre d'un infarctus du myocarde, pour **savoir si le patient peut bénéficier d'une revascularisation**.

2) Méthodes pour l'évaluation de la viabilité myocardique

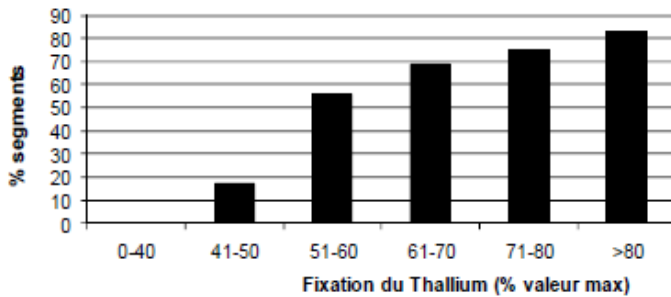
- méthodes morphologiques : échographie, IRM
- méthodes métaboliques : médecine nucléaire qui permet d'évaluer la viabilité des cellules en essayant de mettre en évidence leur activité métabolique. Il y a **2 approches métaboliques** :
 - ➔ **traceurs de perfusion TEP ou SPECT** : leur captation témoigne de la viabilité des myocytes
 - ➔ **activité glycolytique avec le FDG** (FluoroDeoxyGlucose) en TEP

a. Utilisation d'un traceur de perfusion (TEP ou SPECT)

Il y a une **relation inverse** entre la **quantité de fibrose** contenue dans le myocarde et l'**intensité de captation du thallium** et plus généralement de n'importe quel traceur de perfusion. On mesure cette fixation, ce qui permet d'**estimer la quantité de fibrose** et donc la **quantité de cellules viables** qui est inversement corrélée à la quantité de fibrose.



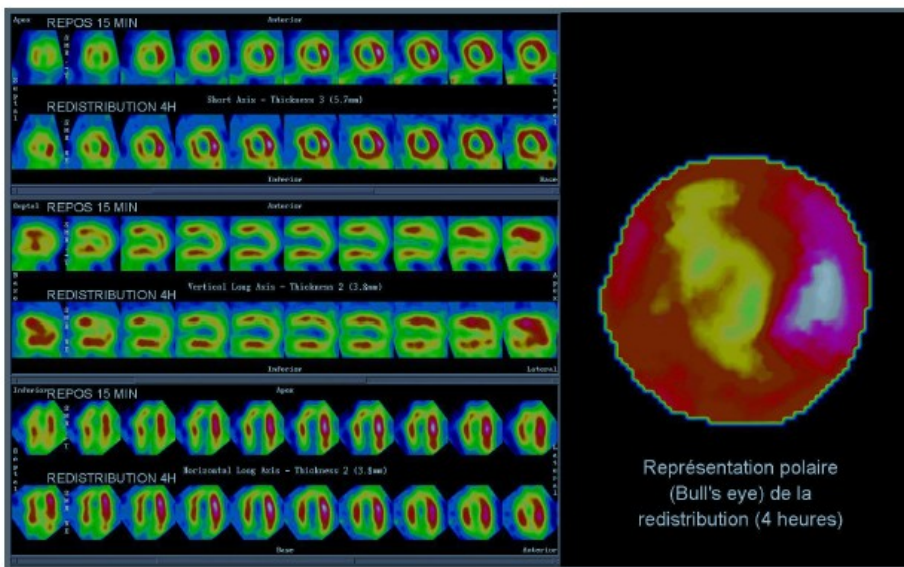
Récupération fonctionnelle après revascularisation



Le schéma ci-contre représente le **nombre de segments qui vont récupérer après revascularisation en fonction de l'intensité de la fixation de thallium** :

- lorsque fixation < 50% : moins de 20% des segments récupère. La revascularisation n'a quasiment pas d'effet donc présente peu d'intérêt.
- lorsque fixation > 60-70% : la majorité des segments récupère une activité fonctionnelle. La revascularisation améliore donc le pronostic.

On fait un examen de perfusion au repos pour s'affranchir des conditions ischémiques et se mettre dans les conditions basales.



- On observe ici une **hypofixation** modérée mais assez étendue, elle touche tout le **territoire antéro-septo-apical** (et va même jusqu'à la paroi inférieure).
- Il y a **deux temps d'acquisition** (à 15 minutes et à 4 heures). On observe que **l'hypofixation persiste à 4 heures** donc on est dans le cadre d'un **infarctus**.
- On mesure le rapport de la fixation par rapport à la paroi de référence (qui n'a pas été le siège de l'infarctus) pour estimer le pourcentage de l'insuffisance cardiaque.

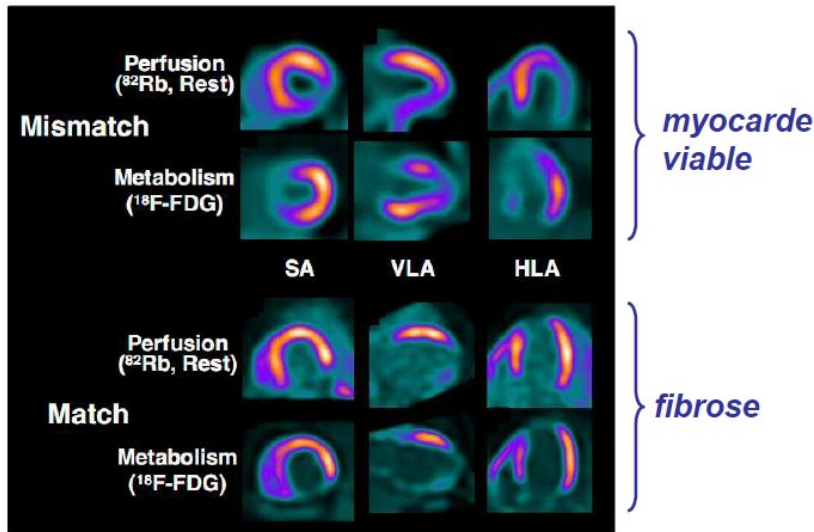
b. Utilisation du FDG marqué en TEP

Lorsqu'elles sont saines, les **cellules myocardiques** utilisent préférentiellement les **acides gras libres** (AGL). La **diminution du débit sanguin coronaire** entraîne une **modification du métabolisme** : les cellules basculent d'une utilisation des AGL vers une utilisation du **glucose** (car celui-ci consomme moins d'O₂).

Pour évaluer la viabilité des cellules, on utilise du **FDG** (glucose marqué au fluor 18). Le glucose est phosphorylé par l'hexokinase, en rentrant dans la cellule, en glucose-6-phosphate qui est lui-même phosphorylé par la phosphoglucose isomérase. Le FDG est lui aussi phosphorylé en FDG-6-P, il ne peut donc plus sortir de la cellule. Mais celui-ci n'est pas pris en charge par la phosphoglucose isomérase, il va donc s'accumuler. On mesure le **taux d'accumulation du FDG** dans le myocarde, ce qui **reflète l'intensité de la glycolyse**. L'accumulation du FDG est proportionnelle à la consommation énergétique (glycolyse) du myocarde. De plus, on a une amplification du signal au cours du temps, qui le rend facilement détectable.

→ 2 exemples qui illustrent l'utilisation du glucose comme marqueur du métabolisme : **comparaison** entre la **perfusion** en TEP (avec utilisation du rubidium comme traceur) et le **métabolisme** en utilisant le FDG : correspondance entre perfusion et métabolisme.

En cas de diminution sévère de la perfusion myocardique => augmentation de l'utilisation du glucose



- Dans les 2 cas : ralentissement du flux sanguin dû à une **sténose de la coronaire droite**

=> hypoperfusion de la paroi inférieure

- Dans le premier exemple : **augmentation du signal en FDG dans le territoire hypoperfusé** : cellules viables qui ont modifié leur métabolisme avec utilisation préférentielle du glucose. Mais le territoire bien perfusé fixe très peu le FDG car les cellules utilisent les AGL pour leur métabolisme.

- Dans le deuxième exemple : **diminution de la perfusion avec diminution concordante de la**

captation de FDG (donc du métabolisme) : signe une **nécrose** dans le territoire hypoperfusé (qui est donc moins actif métaboliquement) suite à un infarctus

Synthèse :

- **concordance faible perfusion et faible métabolisme : signe une nécrose**
- **discordance diminution de la perfusion et augmentation (ou maintien) de l'utilisation du glucose : signe la viabilité des cellules myocardiques**

Le graphique ci-contre est une représentation polaire.

Estimation du pourcentage de myocytes résiduels viables en fonction l'intensité de la fixation :

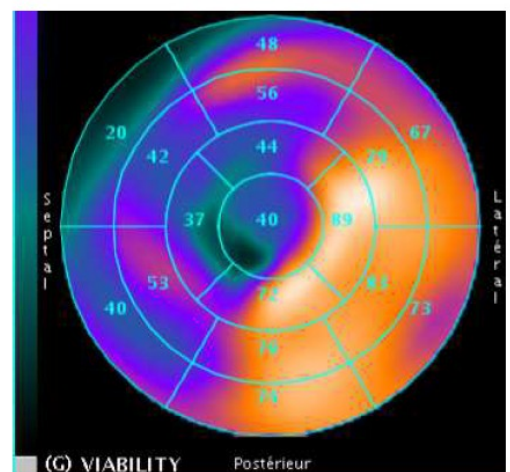
- 100% de myocytes viables pour les territoires normaux
- <50% de myocytes viables : très peu de chances de récupération.

On peut synchroniser avec l'utilisation de l'ECG.

Il y a donc plusieurs techniques pour évaluer la viabilité du myocarde :

- les techniques métaboliques (TEP au FDG ou Thallium) sont assez sensibles (autour de 90% de sensibilité)
- les techniques qui évaluent la cinétique, comme l'échographie avec la dobutamine, sont très spécifiques

Valeur <50% = absence de viabilité

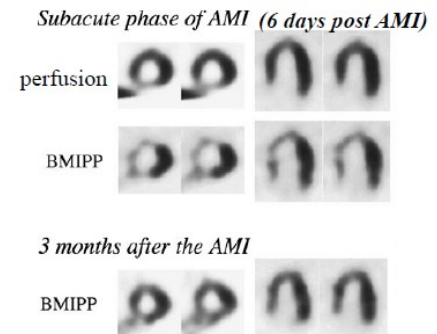


c. Utilisation des AGL

On utilise un **traceur** : le **BMIPP** est un acide gras auquel a été rajouté un isotope radioactif (l'iode 123). Il est capté par les myocytes mais n'est pas métabolisé, il permet donc de suivre le parcours des AGL. En cas d'**épisode ischémique**, on a une **modification métabolique qui se fait des AGL vers la glycolyse** :

- **augmentation de la captation du glucose donc du FDG**
- **diminution de la captation des AGL donc du BMIPP** = hypofixation dans le territoire qui a subi l'ischémie.

Ces anomalies peuvent persister plusieurs jours après la fin de l'épisode ischémique : c'est la **mémoire ischémique**.
Ci-contre, la discordance entre la perfusion (normale) et la captation de BMIPP (diminuée) est consécutive à l'épisode ischémique (syndrome coronaire aigu).



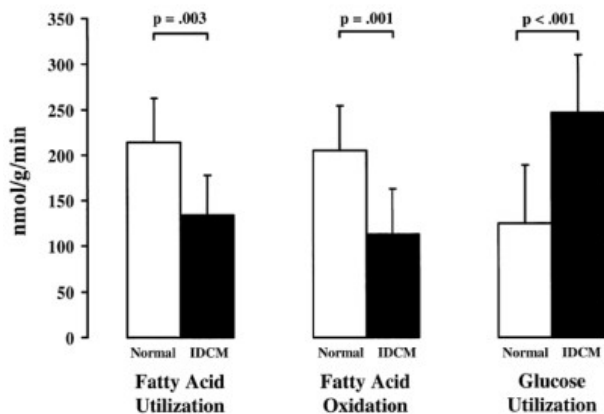
d. Acétate

On peut également utiliser de l'acétate marqué au carbone 11. L'acétate est le précurseur immédiat du cycle de Krebs donc c'est un marqueur de l'intensité du métabolisme oxydatif.

e. 2 exemples d'explorations physiopathologiques

→ Cardiomyopathie dilatée :

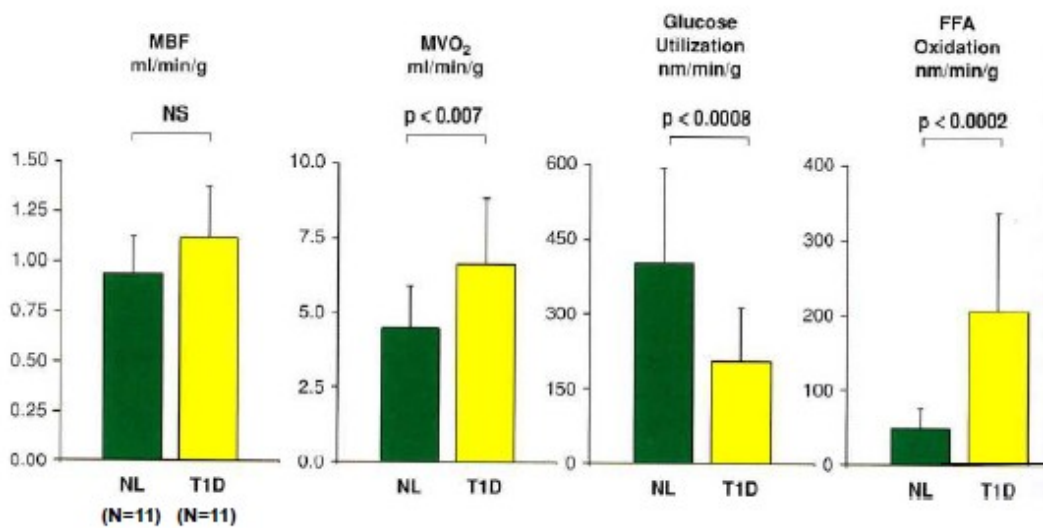
- comprendre les mécanismes physiopathologiques
- comprendre l'effet des traitements sur le métabolisme



- on observe ici une utilisation moindre des AGL qui se fait au profit du glucose (dans le cas de la cardiomyopathie dilatée par rapport au coeur normal) => **redistribution du métabolisme**

- cela permet une **objectivation** et une **quantification** du métabolisme des cellules myocardiques => l'accès à ces informations sur le métabolisme de façon non-invasive est très utile en physiopathologie.

→ Cardiopathie diabétique :



On explore ici :

- le flux sanguin myocardique : augmenté mais pas de façon significative
 - la consommation myocardique en O₂ (MVO₂) : augmentée car pour une même activité métabolique de base, ces patients ont besoin de plus d'oxygène
 - l'utilisation du glucose : moindre car chez ces patients la sécrétion d'insuline est insuffisante
 - l'utilisation des acides gras : augmentation
- => cela permet d'avoir une **information sur le métabolisme de base** et surtout d'avoir des **marqueurs précoces et indirects de l'effet des traitements**.

II- Ventriculographie isotopique

1) Objectifs

- Mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)
- => ce qui permet d'établir le diagnostic et le pronostic de l'insuffisance cardiaque
- Analyse de la cinétique segmentaire ventriculaire gauche
 - Mesure de la fraction d'éjection ventriculaire droite
 - Mesure des volumes ventriculaires

2) Méthodes

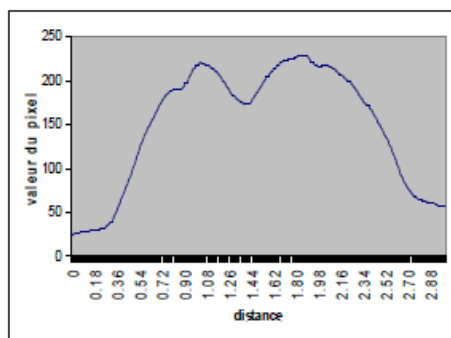
Dans la ventriculographie, on **marque in vivo des hématies avec du technétium 99m** et on réalise des **acquisitions planaires et tomographiques synchronisées à l'ECG**.

Contrairement à l'exploration du métabolisme où l'on traitait les parois, ici on a bien une image des **cavités**.

→ Mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG)

Pour mesurer la fraction d'éjection, on fait des **contours** en télédiastole et en télésystole sur un plan en 2D : ce n'est donc pas de la tomographie (coupes) mais des projections.

Chaque **pixel** est codé par une **intensité** qui correspond à la **quantité de radioactivité** qui est contenue dans la cavité cardiaque.



Sur le graphique ci-contre :

- le début de la courbe correspond au bruit de fond (on n'est pas tout à fait à zéro)
- cela augmente très largement, le premier pic correspond au ventricule droit
- entre les deux pics : un creux qui correspond au septum
- deuxième pic : ventricule gauche. Plus l'épaisseur du VG est importante, plus le signal va augmenter.

$$FEVG = (Act TD - Act TS) / Act TD$$

Avec : Act TD = activité télédiastolique et Act TS = activité télésystolique

Valeur normale : FEVG = 65-70%

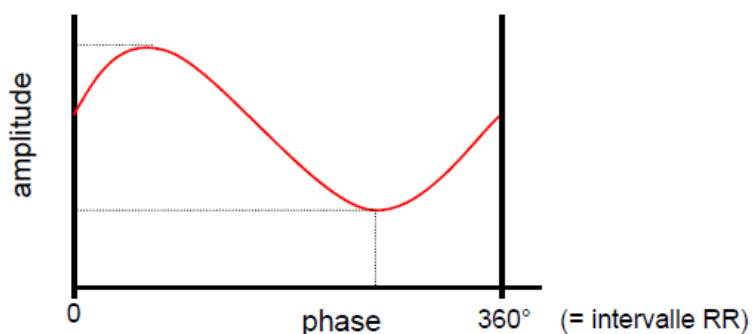
→ Analyse du délai de contraction : analyse de Fourier

On peut également se servir de la ventriculographie pour le **calcul du délai de contraction**. On utilise pour cela la **transformée de Fourier** qui permet de modéliser l'activité au niveau de chacun des pixels.

La transformée de Fourier correspond à la **décomposition d'un signal périodique** en différentes composantes : la **fondamentale** et ses **harmoniques**. Ici, la **fréquence cardiaque** (phénomène périodique) est représentée par la fondamentale, à laquelle on rajoute les harmoniques.

La transformée de Fourier est appliquée à chaque pixel de la région d'intérêt, ce qui permet de caractériser ce pixel par :

- **l'amplitude des contractions**
- **la phase des contractions** : cela nous donne le moment où la contraction est maximale (la télésystole)



Ci-contre, une ventriculographie classique.

Puis la même image en dessous mais codée en fonction de la télésystole.

- Le premier pic (en bleu) correspond au **ventricule droit** : on a donc, chez ce patient, une contraction qui démarre au ventricule droit.

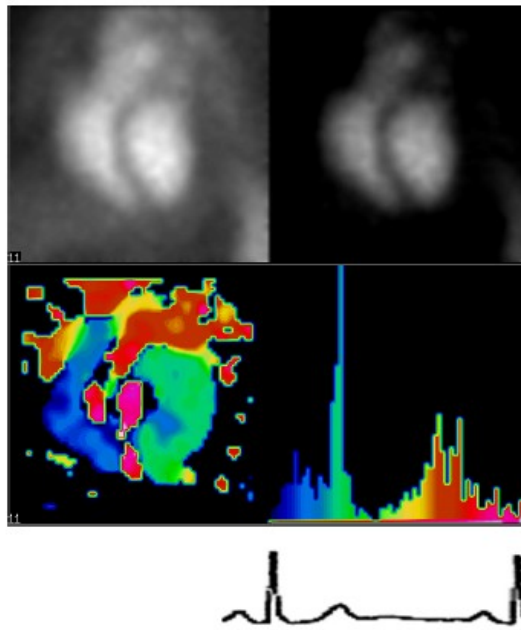
- Le deuxième pic (haut et étroit) correspond au **ventricule gauche**.

- Puis l'amas de pic (en rouge) représente les **oreillettes** et en toute fin de cycle (en rose), le **septum**.

=> cela montre qu'on a une **opposition entre les ventricules et les oreillettes pour la contraction** (ce qui est logique).

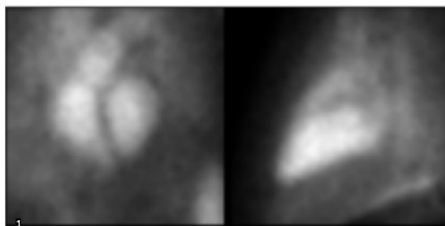
Par contre, le petit décalage entre le ventricule droit et le ventricule gauche n'est pas normal car les deux ventricules doivent se contracter en même temps. De plus, on a un retard de contraction du septum par rapport au reste du ventricule gauche.

Cela est dû au fait que le patient a un pacemaker. Or le pacemaker stimule d'abord le ventricule droit.



Patient de 55 ans
Cardiomyopathie dilatée
PM DDD

=> Cette imagerie permet d'**objectiver** et de **caractériser** les **anomalies de la cinétique segmentaire**.

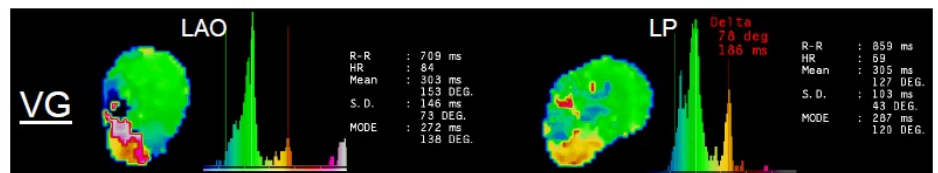
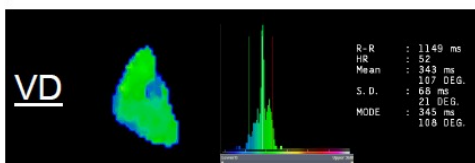
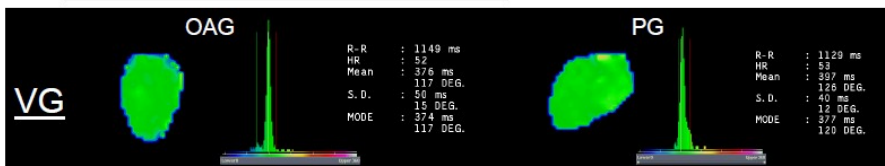


FEVG : 61%
Délai inter-V : 33 ms (10°)
DS VG : 50 ms
DS VD : 68 ms

Exemple d'un examen normal :

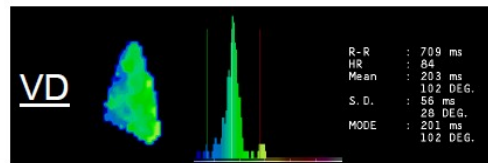
- contraction des ventricules homogène : pic très étroit

-quasiment pas de décalage entre les ventricules droit et gauche



Exemple d'un infarctus apical (ci-contre) :

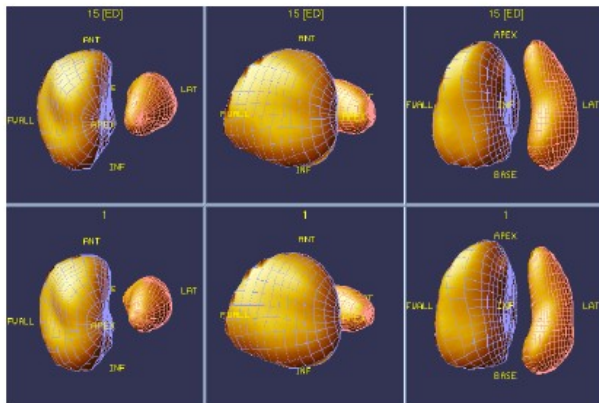
- dyskinésie de l'apex : contraction à contre-temps entre la base et l'apex (à cause de la fibrose dans le territoire de l'infarctus)



- on peut mesurer le délai entre la contraction de la partie normale du ventricule gauche et la partie avec la dyskinésie

=> intérêt si possibilité de poser un pacemaker pour resynchroniser les deux ventricules et homogénéiser la contraction du ventricule gauche

→ Images tomographiques



L'acquisition tomographique permet d'appréhender des **volumes** et donc d'avoir une meilleure visualisation de la contraction des parois ventriculaires.

=> mesure de la **fraction d'éjection du ventricule droit** et des **volumes ventriculaires**

III- Neuromodulation

1) Objectifs

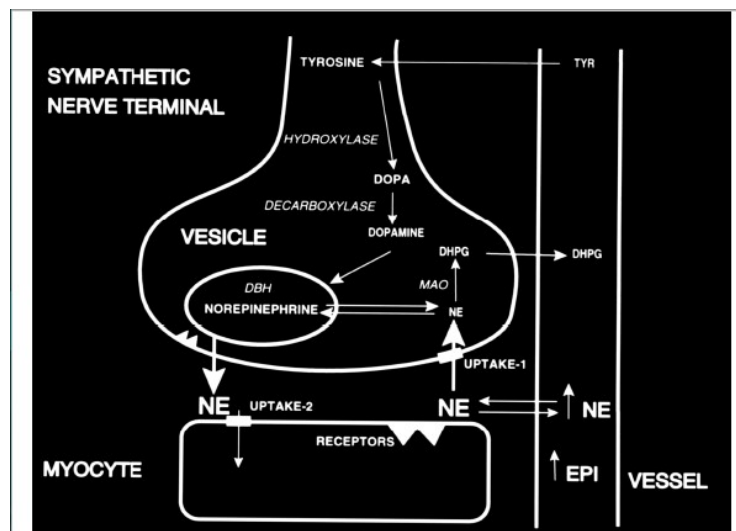
On étudie l'impact du système nerveux autonome sur la fonction cardiaque.

→ Évaluation du **pronostic** dans l'insuffisance cardiaque

2) Méthodes

En pratique clinique :

→ Quantification de l'innervation sympathique du myocarde



L'image ci-dessus représente une **terminaison nerveuse sympathique**.

- Neurotransmetteur du système nerveux sympathique : la **noradrénaline** (Nad) qui est synthétisée dans les terminaisons nerveuses par des précurseurs

- Liaison de la Nad sur des récepteurs post-synaptiques :

- renforce la contraction des cellules myocardiques : **inotropisme**
- accélère la fréquence cardiaque : **chronotropisme**
- améliore la relaxation

a. Diminution de l'innervation sympathique au cours de l'insuffisance cardiaque : facteur anatomique

- Dégénérescence myocytaire, les myocytes sont progressivement remplacés par du tissu fibreux
- Lésion des terminaisons nerveuses
- Hétérogénéité de la réinnervation sympathique

Il y a moins de cardiomyocytes donc moins d'interaction entre les terminaisons nerveuses sympathiques et les cardiomyocytes.

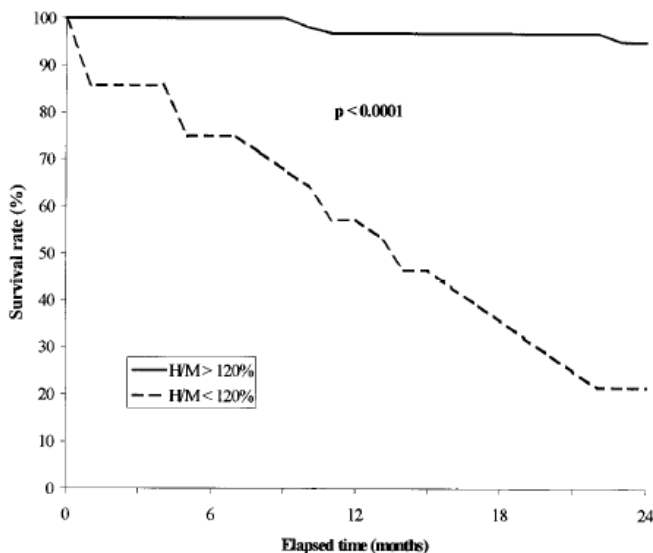
b. Diminution de l'innervation sympathique au cours de l'insuffisance cardiaque : facteur fonctionnel

La **baisse du débit cardiaque** va être **compensée** par une **sécrétion augmentée de Nad** (et d'adrénaline) au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques. Ce qui a pour effet l'**augmentation de la fréquence cardiaque et de la contraction** pour essayer de maintenir le débit cardiaque. Mais, un phénomène de **tolérance** s'installe avec un **rétrocontrôle négatif** sur le recaptage et le stockage de la Nad.

- **diminution de la recapture et du stockage vésiculaire de Nad**

On utilise un agent d'imagerie, la **MIBG** marquée à l'iode 123 qui est un **analogue de la Nad**. L'injection de ce traceur entraîne sa fixation dans le myocarde car il est capté par les mêmes transporteurs et stocké dans les mêmes vésicules que la Nad. On peut détecter la MIBG et ainsi se rendre compte de la quantité de stockage cardiaque de la Nad. (Elle n'a pas d'effet biologique.)

Pour **objectiver la diminution de la fixation du MIBG** (notamment en cas d'insuffisance cardiaque), on utilise le **rapport coeur sur médiastin**. On a une région d'intérêt sur le coeur et une région d'intérêt sur le médiastin (une zone où il n'y a pas de fixation). La MIBG a une valeur pronostic dans l'insuffisance cardiaque.



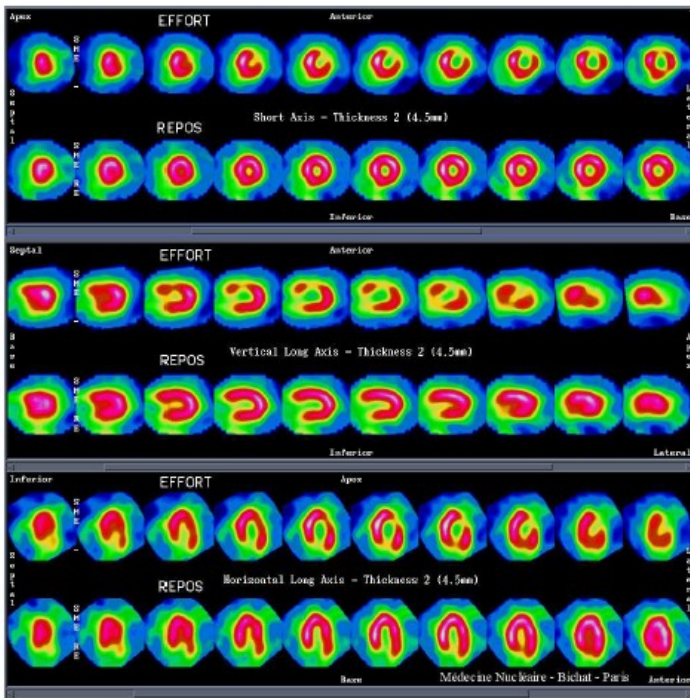
Graphique ci-contre :

Patients qui ont tous une insuffisance cardiaque. En utilisant un ratio (ici c'est 1,2 soit 120%), cela permet de distinguer :

- les patients qui ont un très mauvais pronostic : ratio H/M < 120% (faible fixation du MIBG et donc forte dénervation)
- les patients qui ont une survie excellente : ratio H/M > 120%

IV- Cas cliniques

- Cas clinique 1

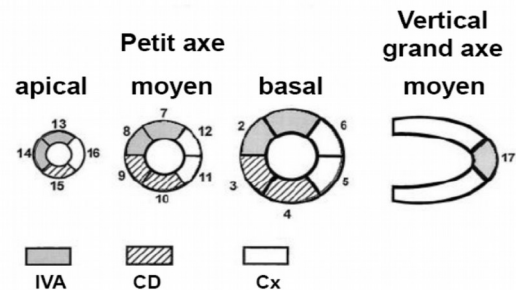


QCM1 :

- A. Examen normal
- B. Ischémie
- C. Nécrose

QCM2 :

- A. Ischémie dans le territoire de l'artère interventriculaire antérieure
- B. Ischémie dans le territoire de l'artère circonflexe
- C. Ischémie dans le territoire de la coronaire droite
- D. Nécrose dans le territoire de l'artère interventriculaire antérieure
- E. Nécrose dans le territoire de l'artère circonflexe



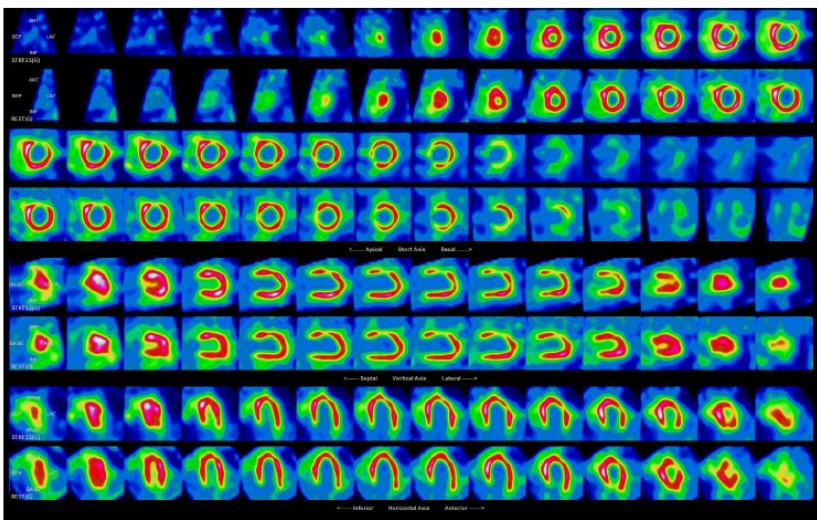
Réponse QCM1 : B

=> hypofixation à l'effort réversible au repos donc ce n'est pas une nécrose mais bien une ischémie

Réponse QCM2 : A

=> hypofixation au niveau de la paroi antérieure (légèrement latérale car cela correspond à l'artère diagonale qui est une branche de l'IVA) donc ischémie dans le territoire de l'artère interventriculaire antérieure.

- Cas clinique 2



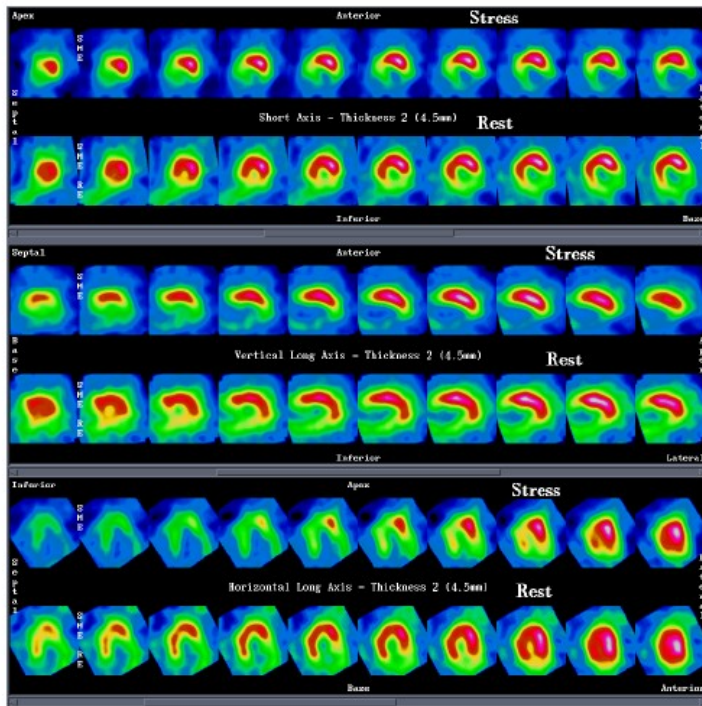
QCM :

- A. Ischémie dans le territoire de l'artère interventriculaire antérieure
- B. Ischémie dans le territoire de l'artère circonflexe
- C. Ischémie dans le territoire de la coronaire droite
- D. Nécrose dans le territoire de l'artère interventriculaire antérieure
- E. Nécrose dans le territoire de l'artère circonflexe

Réponse : D

=> hypofixation non-réversible, elle persiste entre l'effort et le repos : c'est de la nécrose
=> au niveau du tiers moyen de la paroi antérieure : cela touche l'artère interventriculaire antérieure
=> Nécrose dans le territoire de l'IVA

- Cas clinique 3



QCM :

- A. Ischémie dans le territoire de l'artère interventriculaire antérieure
- B. Ischémie dans le territoire de l'artère circonflexe
- C. Ischémie dans le territoire de la coronaire droite
- D. Nécrose dans le territoire de l'artère coronaire droite
- E. Nécrose dans le territoire de l'artère circonflexe

Réponses : A, D et E

=> paroi antérieure : normale

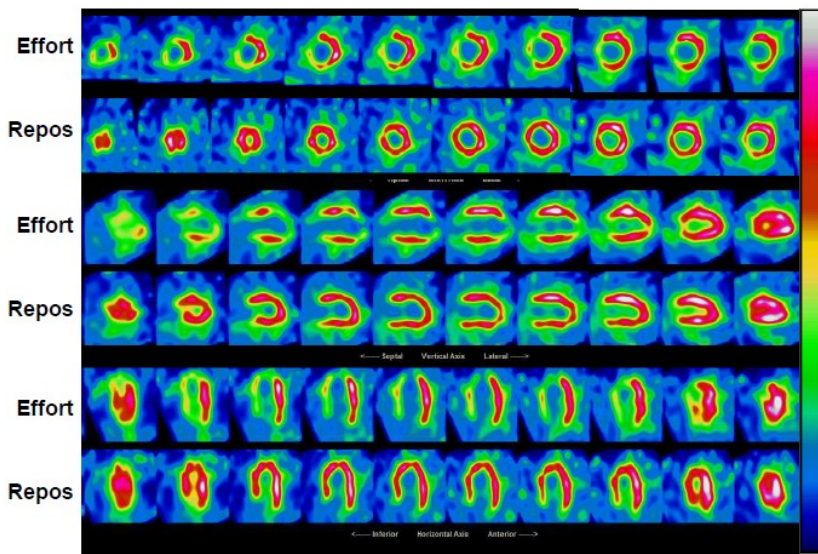
=> septum : hypofixant à l'effort mais s'améliore au repos => ischémie au niveau de l'IVA

=> paroi inférieure : hypofixation qui persiste au repos => nécrose de la paroi inférieure donc au niveau de la coronaire droite

=> paroi latérale : hypofixation qui persiste au repos => nécrose dans le territoire de l'artère circonflexe

- Cas clinique 4 (sujet de l'année dernière aux partiels) :

QCM1 : Sur la figure, indiquez la localisation de l'anomalie de perfusion (1 proposition exacte) :



- A. paroi antérieure uniquement
- B. territoire antéro-septo-apical
- C. paroi latérale uniquement
- D. paroi inférieure uniquement
- E. territoire inféro-latéral

QCM2 : parmi les propositions suivantes, indiquez celle qui est exacte :

- A. Ischémie dans le territoire de l'interventriculaire antérieure
- B. Ischémie de l'artère circonflexe
- C. Ischémie dans le territoire de la coronaire droite
- D. Nécrose dans le territoire de l'interventriculaire antérieure
- E. Nécrose dans le territoire de l'artère circonflexe

Réponse QCM1 : B

=> territoire antéro-septo-apical

Réponse QCM2 : A

=> ischémie dans le territoire de l'IVA