



HAL
open science

Diagnostic étiologique de l'infarctus du myocarde à coronaires non-obstructives (MINOCA) : apport de l'imagerie par résonance magnétique de rehaussement tardif haute résolution en respiration libre

Pierre-François Lintingre

► To cite this version:

Pierre-François Lintingre. Diagnostic étiologique de l'infarctus du myocarde à coronaires non-obstructives (MINOCA) : apport de l'imagerie par résonance magnétique de rehaussement tardif haute résolution en respiration libre. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01623939

HAL Id: dumas-01623939

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01623939>

Submitted on 3 Nov 2017

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

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

Université Bordeaux 2 – Victor Segalen

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017

Thèse n° 3151

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 octobre 2017

Par Pierre-François Lintingue

Né le 19/09/1988 à Châteauroux (36)

**DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE A CORONAIRES
NON-OBSTRUCTIVES (MINOCA) : APPORT DE L'IMAGERIE PAR RESONANCE
MAGNETIQUE DE REHAUSSEMENT TARDIF HAUTE RESOLUTION EN
RESPIRATION LIBRE.**

Directeur de thèse

M. le Docteur Hubert Cochet

Rapporteur de thèse

M. le Docteur Paul Ardilouze

Membres du Jury

M. le Professeur François Laurent	Président
M. le Professeur Hervé Douard	Juge
M. le Professeur Michel Montaudon	Juge
M. le Docteur Jean-Baptiste Pinaquy	Juge
M. le Docteur Hubert Cochet	Juge

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur François Laurent, Président du Jury

Merci de me faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Vous m'avez transmis votre passion et m'avez fait profiter de votre connaissance rare de l'imagerie thoracique. Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites de m'accueillir dans votre équipe.

À Monsieur le Professeur Michel Montaudon

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Vos qualités d'enseignant d'anatomie et votre passion à enseigner l'imagerie thoracique et vasculaire m'ont aidé à progresser dans ma formation. Ce fut un plaisir d'apprendre à vos côtés et une chance précieuse de vous avoir eu comme référent.

À Monsieur le Professeur Hervé Douard

Merci de me faire l'honneur de partager votre expertise cardiologique en jugeant ce travail. Je garderai toujours un excellent souvenir de mon semestre cardiologique dans votre service. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Monsieur le Docteur Hubert Cochet, Directeur de thèse

Ce travail de recherche a débuté avec toi il y a près de 3 ans. J'ai pu profiter de ta passion, de ta rigueur et de ta maîtrise en imagerie cardiaque, avec les qualités pédagogiques et l'optimisme qui te caractérisent. Je te remercie pour ton aide et te présente ma plus sincère gratitude.

À Monsieur le Docteur Jean-Baptiste Pinaquy

Merci de me faire l'honneur d'accepter de juger cette thèse. Tu m'as fait découvrir tout un pan fondamental (et qui m'était pourtant inconnu) de l'imagerie, notamment cardiaque. Ce fut un plaisir de travailler à tes côtés, de profiter de tes connaissances et de ta bonne humeur légendaires.

À Monsieur le Docteur Paul Ardilouze, Rapporteur de thèse

Merci d'avoir accepté d'être le rapporteur de cette thèse. J'ai beaucoup apprécié travailler à tes côtés. Grâce à toi j'aurai peut-être un jour la classe de diagnostiquer une DIPNECH. Je te remercie pour ton aide et te présente ma plus sincère gratitude.

REMERCIEMENTS

À tous les confrères rencontrés lors de mes études parisiennes,

En particulier à ceux qui depuis sont devenus de vrais amis : le Docteur Arnaud Ferrué, le Professeur Mathieu Chéquel (merci pour ta relecture avertie et attentive de ce travail) et Vincent Du-Clan-Theillac, certes pas encore Docteur mais déjà excellent chirurgien.

Mais aussi à tous ceux que j'ai rencontrés lors de mes années d'internat bordelaises,

À toute l'équipe du service radio-vasculaire du Pr. Grenier. À François, Jean-Rémy, Yann

À toute l'équipe du service radio-pédiatrique de Pr. Chateil, en particulier à Pierre : tu resteras un modèle à suivre pour tes compétences médicales et ton ouverture, rare, sur ce qui existe au-delà des murs de l'hôpital. A Marianne, Muriel et Sophie

À toute l'équipe du service cardiologique du Pr. Douard, À Laurie et Jérôme.

À toute l'équipe du service neuroradiologique du Pr. Dousset, à Elise, Muriel, Sandrine, Thomas, et aux « interventionnels ! »

À toute l'équipe de l'ancien service d'Imagerie digestive de Haut-Levêque, Amaury, Bruno, Christophe, Delphine, Elodie : ce fut vraiment un régal d'apprendre à vos côtés !

À toute l'équipe du service d'imagerie thoracique du Pr. Laurent, à Olivier, Gaël, Jérôme et Valérie.

À toute l'équipe du service de radiologie de l'HIA Robert Picqué, ce fut vraiment un stage exceptionnel. Merci Éric, Frédéric, Rémy et Yann et l'équipe paramédicale dans son ensemble pour ces 6 mois trop courts.

À toute l'équipe radiologique de la Clinique du Sport, merci de m'avoir tant appris en ostéo-articulaire. Avoir travaillé à vos côtés fut une vraie chance ! À Alain, Benjamin, Eric, Lionel, Marie-Hélène, Maryse, Nicolas, P, Nicolas W, Pascal, Philippe

À toute l'équipe du service de médecine nucléaire du Pr. Bordenave, À Paul notamment, et à Charles, Ghoufrane, Elif, Eric, Martine.

À toute l'équipe du CH de la Côte Basque, À Anne, Aude, Brigitte, Charles, Christophe, Clémence, David, Elisabeth, Iñaki, Julien, Laurent, Pablo

Et à tous les co-internes rencontrés lors des semestres d'internat à Bordeaux,

Paul et Marie-Annaïg,

Et tous les autres que j'ai eu la chance de rencontrer en stage : Antoine, Amandine, Hubert, Adrian, Louise, Nina, Florent, Paul, Joseph, Carole, Romain, Alexia, Audrey, Julia, Maxime, Florie...

À mon grand-père Marcel Lamy,

SOMMAIRE

AVANT-PROPOS

RESUMÉ/ABSTRACT

Liste des abréviations

PREMIÈRE PARTIE - GÉNÉRALITES SUR LE DIAGNOSTIC DU SYNDROME CORONARIEN AIGU ET DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE À LA PHASE AIGUE

1. DEFINITIONS ET CLASSIFICATIONS	14
1.1. Définition et classifications du SCA	14
1.2. Définition et classifications de l'IDM	15
2. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET MÉCANISMES PHYSIO-PATHOLOGIQUES	18
2.1. Données épidémiologiques et médico-économiques	18
2.2. Principaux mécanismes physiopathologiques	19
3. EXAMENS DIAGNOSTIQUES NON-INVASIFS	20
3.1. Présentation clinique	20
3.2. Electrocardiogramme (ECG) de repos	21
3.3. Biomarqueurs cardiaques	22
3.3.1. Introduction aux biomarqueurs cardiaques	22
3.3.2 Troponines.....	23
3.3.3. Algorithme décisionnel dans le SCA non ST+ : <i>rule-in / rule-out</i>	25
3.4. Imagerie non-invasive (hors-IRM).....	27
3.4.1. Echographie cardiaque trans-thoracique (ETT)	27
3.4.2. Coroscaner.....	27
4. CORONAROGRAPHIE ET ANGIOPLASTIE CORONAIRE	29
4.1. Indications et délais de réalisation de la coronarographie dans les SCA ST+	29
4.2. Réalisation de la coronarographie dans les SCA non ST+.....	30
4.3. Objectifs de la coronarographie et constatations angiographiques.	33
4.4. Identification de la lésion « coupable ».....	34

DEUXIÈME PARTIE - CAS PARTICULIER DE L'IDM AVEC CORONAIRES NON-OBSTRUCTIVES (MINOCA).

1. PRÉCISIONS TERMINOLOGIQUES ET DÉFINITION	36
1.1. Évolution de la terminologie	36
1.2. Définition de l'IDM sans coronaropathie obstructive (MINOCA).....	37
2. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET PRONOSTIQUES	39
2.1. Épidémiologie	39

2.2. Fréquence des facteurs de risque cardiovasculaire dans le MINOCA	39
2.3. Pronostic des patients MINOCA	40
3. ÉTIOLOGIES DU MINOCA.....	41
3.1. Diagnostic étiologique du MINOCA	41
3.2. Causes d'origine ischémique : IDM « vrais »	42
3.2.1. Rupture (« <i>disruptions</i> ») de plaque	42
3.2.2. Vasospasme coronaire.....	45
3.2.3. Embolie coronaire	47
3.2.4. Dissection coronaire spontanée	48
3.3. Cardiopathie de tako-tsubo.....	49
3.4. Myocardites aiguës.....	53

TROISIÈME PARTIE - IRM CARDIAQUE DANS LE DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE DU MINOCA : PLACE CENTRALE DU REHAUSSEMENT TARDIF.

1. ROLE ET PERFORMANCE DE L'IRM CARDIAQUE DANS LE DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE DU MINOCA.....	55
1.1. Causes de MINOCA accessibles au diagnostic par IRM.....	55
1.2. Diagnostic IRM de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë.....	57
1.2.1. Pattern ischémique de rehaussement tardif.....	57
1.2.2. Imagerie par IRM de l'œdème myocardique à la phase aiguë de l'infarctus.....	59
1.3. Diagnostic IRM de myocardite à la phase aiguë.....	60
1.3.1. Pattern Non- ischémique de rehaussement tardif.....	60
1.3.2. Apport de l'analyse IRM multiparamétrique dans le diagnostic de myocardite aiguë.....	62
1.4. Diagnostic IRM de la cardiopathie de Tako-Tsubo.....	62
1.4.1. Négativité des séquences IRM de rehaussement tardif.....	62
1.4.2. IRM de l'œdème myocardique réversible dans la cardiopathie de Tako-Tsubo....	63
2. SÉQUENCES IRM DE REHAUSSEMENT TARDIF APRES INJECTION DE CHÉLATES DE GADOLINIUM	64
2.1. Principes généraux concernant les chélates de Gadolinium.....	64
2.1.1. Mécanisme d'action du Gadolinium.....	64
2.1.2. Pharmacocinétique des chélates de Gadolinium.....	64
2.1.3. Cinétiques de distribution des chélates de gadolinium dans le myocarde sain et lésé.....	65
2.1.4. Evolution du signal T1 après injection en l'absence ou présence de lésion myocardique.....	67
2.2. Technique d'acquisition du rehaussement tardif en Inversion-Récupération	68
2.3. Séquences IR conventionnelles (reconstruction en magnitude) et PSIR	70

2.4. Séquences de rehaussement tardif bidimensionnelles (2D) et tridimensionnelles (3D) en apnée.....	71
2.5. Séquences de rehaussement tardif 3D en respiration libre Haute résolution (HR).....	72

QUATRIÈME PARTIE – TRAVAIL ORIGINAL : APPORT DU REHAUSSEMENT TARDIF 3D-HAUTE RÉOLUTION DANS LE DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE IRM DES PATIENTS AVEC MINOCA.

1. INTRODUCTION.....	74
2. MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	76
2.1. Population et design de l'étude	76
2.2. Protocoles d'acquisition IRM.....	77
2.3. Analyse et interprétation des acquisitions IRM réalisées.....	78
2.3.1. Analyse et interprétation de l'IRM, hors rehaussement tardif myocardique	78
2.3.2. Analyse et interprétation du rehaussement tardif myocardique (standard et haute résolution).....	79
2.3.3. Critères diagnostiques IRM.....	79
2.3.4. Doubles lectures pour calcul des concordances	80
2.4. Analyses statistiques	80
3. RÉSULTATS	82
3.1. Caractéristiques générales de la population	82
3.2. Résultats du protocole d'IRM standard.....	84
3.3. Caractéristiques de la sous-population explorée par la séquence HR-RT.....	87
3.4. Comparaison des résultats de l'IRM standard avant et après HR-RT.....	89
3.5. Caractéristiques du sous-groupe de patients bénéficiant du HR-RT.....	93
3.6. Concordance intra- et inter-observateurs sur le diagnostic final.....	96
3.7. Comparaison des sous-groupes de patients selon le diagnostic final.....	96
4. DISCUSSION	99
4.1. Caractéristiques générales de la population	99
4.2. Résultats de l'IRM cardiaque conventionnelle	100
4.3. Résultats de l'IRM avec séquence HR-RT.....	101
4.4. Implications cliniques	102
4.5. Limites de l'étude.....	103
5. CONCLUSION	104

Tables des figures et tableaux

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AVANT-PROPOS

Un résumé des principaux résultats de ce travail est présenté page suivante.

L'exposition détaillée du travail original de thèse est quant à elle présentée sous la forme d'un article scientifique en Quatrième partie.

Les trois premières parties de ce document constituent une introduction générale à partir de la revue actualisée de la littérature. Elles exposent les pré-requis et principes fondamentaux et offrent une vue d'ensemble sur le sujet : la prise en charge diagnostique de l'infarctus du myocarde jusqu'à la coronarographie, la problématique particulière post-coronarographique des patients ayant un infarctus à « coronaires non-obstructives » (MINOCA) et enfin le rôle central de l'IRM (et notamment des séquences de rehaussement tardif) dans l'orientation diagnostique de ces patients.

NB : Les figures et tableaux seront numérotés en chiffres arabes dans la section introductive (Première, Deuxième et Troisième parties) et en chiffres romains dans le travail original de thèse (Quatrième partie).

ABSTRACT

Background: Cardiac magnetic resonance (CMR) plays a pivotal role for the diagnosis of patients presenting with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA). However, the diagnosis remains uncertain in a significant number of patients, CMR being either negative or inconclusive.

Objectives: To assess the diagnostic yield of CMR including high-resolution late gadolinium-enhanced imaging (HR-LGE) in patients with MINOCA.

Methods: Consecutive patients categorized as MINOCA after blood testing, ECG, coronary angiography, and echocardiography, underwent conventional CMR including cine, T2-weighted, first-pass perfusion and breath-held LGE imaging. HR-LGE using a free-breathing method was systematically added to the protocol when conventional CMR was negative or inconclusive, and was optional otherwise. Diagnoses retained after reviewing conventional CMR were compared to those retained after the adjunction of HR-LGE.

Results: From 2013 to 2016, 229 patients were included (age 56 ± 17 years, 45% women). A definite diagnosis was retained after conventional CMR in 138(60%) patients: infarction in 56(24%), myocarditis in 57(25%), tako-tsubo cardiomyopathy in 22(10%), and other in 3(1%). In the remaining 91(40%) patients the diagnosis remained uncertain: negative CMR in 59(26%), consistent with multiple diagnoses in 32(14%). HR-LGE was performed in 172(75%) of the population, leading to a change in final diagnosis in 45(26%) of these patients, and to a lower rate of uncertain final diagnosis (29% vs. 50%, $P<0.001$). HR-LGE was particularly useful when TTE, ventriculography, and conventional CMR were negative.

Conclusions: HR-LGE imaging has high diagnostic value in patients with MINOCA. This has major diagnostic, prognostic and therapeutic implications.

RESUMÉ

Contexte : L'imagerie cardiaque par résonance magnétique (IRM) est l'examen central dans la prise en charge diagnostique étiologique des patients avec un infarctus du myocarde à coronaires non obstructives (MINOCA). Cependant, la principale limite de cette technique demeure la fréquence importante des examens non-conclusifs (IRM négative ou douteuse).

Objectif: Évaluer la performance de l'ajout d'une séquence IRM de rehaussement tardif haute résolution (HR-RT) au protocole standard dans le diagnostic étiologique du MINOCA.

Méthode: De 2013 à 2016, tous les patients consécutifs ayant reçu le diagnostic de MINOCA après obtention des résultats biologiques, électrocardiographique, échographique (ETT) et coronarographique ont bénéficié d'un examen IRM standard (séquences Ciné, pondération T2, perfusion et rehaussement tardif en apnée). La séquence HR-RT en respiration libre était ajoutée systématiquement en cas d'IRM standard négative ou douteuse et de manière facultative dans les autres cas. Les diagnostics retenus après relecture du protocole IRM standard ont été comparés à ceux retenus après ajout du HR-RT.

Résultats: 229 patients ont été inclus (âge 56 ± 17 ans, 45% de femmes). Un diagnostic de certitude a été obtenu après l'IRM standard chez 138(60%) des patients dont 56(24%) infarctus, 57(25%) myocardites, 22(10%) cardiopathies de tako-tsubo et 3(1%) autres diagnostics. Pour les 91(40%) cas restants, le diagnostic n'était pas conclusif : IRM négative (59 cas, 26%) ou douteuse (32 cas, 14%). Le HR-RT a été réalisé chez 172(75%) patients et a conduit à une modification diagnostique chez 45(26%) de ces patients. Après HR-RT, le taux de diagnostics non-conclusifs était significativement réduit (29% vs. 50%, $p < 0.001$). La séquence HR-RT était particulièrement utile en cas de négativité de l'ETT, de la ventriculographie ou de l'IRM standard.

Conclusion : La séquence HR-RT présente une importante valeur diagnostique ajoutée dans la recherche étiologique précoce des patients avec MINOCA.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

2D	bidimensionnel
3D	tridimensionnel
b-SSFP	balanced - Steady-State Free Precession
CK	créatine kinase
CK MB	iso-enzyme MB (créatine kinase)
CMD	cardiomyopathie dilatée
CMH	cardiomyopathie hypertrophique
CMR	IRM cardiaque (<i>cardiac MR</i>)
cTn	troponine cardiaque
ECG	électrocardiogramme
ESC	Société Européenne de Cardiologie
ETT	échocardiographie trans-thoracique
Flash	fast low-angle shot
FSE	fast spin echo
GRE	gradient echo
HR	haute résolution spatiale
IC 95	intervalle de confiance à 95%
IDM	infarctus du myocarde
IR	inversion-récupération
IRM	imagerie par résonance magnétique
IVA	artère interventriculaire antérieure
MagIR	inversion-récupération, reconstruction par magnitude
MINCA	infarctus du myocarde à coronaires normales
MINOCA	infarctus du myocarde à coronaires non-obstrucives
NSTEMI	infarctus du myocarde sans sus-décalage persistant du segment ST
OCT	tomographie de cohérence optique
PSIR	Phase-sensitive inversion-recovery
SCA	syndrome coronarien aigu
SCA NON ST+	syndrome coronarien aigu sans sus-décalage persistant du segment ST
SCA ST+	syndrome coronarien aigu avec sus-décalage persistant du segment ST
Se	sensibilité
Sp	spécificité
SSFP	Steady-State Free Precession
STEMI	infarctus du myocarde avec sus-décalage persistant du segment ST
TI	temps d'inversion
TSE	turbo spin echo
VPN	valeur prédictive négative
VPP	valeur prédictive positive

PREMIÈRE PARTIE – GÉNÉRALITÉS SUR LE DIAGNOSTIC DU SYNDROME CORONARIEN AIGU ET DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE À LA PHASE AIGUE

1. DEFINITIONS ET CLASSIFICATIONS

1.1. Définition et classifications du SCA

Le syndrome coronarien aigu (SCA) regroupe deux entités cliniques distinctes : l'angor instable et l'infarctus du myocarde (IDM) qui se différencient respectivement par l'absence ou la présence d'une nécrose cardiomyocytaire ⁽¹⁾. La douleur thoracique constitue le maître symptôme conditionnant la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients avec suspicion de syndrome coronarien aigu. Sur la base de l'électrocardiogramme, les syndromes coronariens aigus sont classés en deux groupes ⁽²⁾ :

1 – Les SCA avec sus-décalage persistant du segment ST (SCA ST+) regroupent les patients présentant une douleur thoracique aiguë durant plus de 20 minutes, avec sus-décalage persistant du segment ST. Cette première présentation aboutit dans la plupart des cas à l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (abrégié en STEMI pour le terme anglais *ST-Elevation Myocardial Infarction*).

2 – Les SCA sans sus-décalage persistant du segment ST (SCA non ST+) regroupent les patients présentant une douleur thoracique aiguë persistant plus de 20 minutes mais sans sus-décalage persistant du segment ST. L'électrocardiogramme peut alors être normal ou présenter diverses anomalies, incluant un sus-décalage transitoire du segment ST, un sous-décalage transitoire ou persistant du segment ST, une négativation, un aplatissement voire une pseudo-normalisation de l'onde T.

D'un point de vue physiopathologique, la traduction myocardique d'un SCA non ST+ peut être soit une nécrose myocardique (on parle alors d'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST ou NSTEMI, acronyme anglo-saxon de *Non ST-Elevation Myocardial Infarction*), soit une ischémie myocardique aiguë, sans perte cellulaire (et l'on parle alors d'angor instable).

La définition de l'angor instable est donc l'apparition d'une ischémie myocardique de repos (ou pour des efforts minimes) en l'absence de nécrose cardiomyocytaire ^(2,3).

1.2. Définition et classifications de l'IDM

L'infarctus du myocarde (IDM) est la seconde composante, avec l'angor instable, des syndromes coronariens aigus. Sur le plan anatomopathologique, l'infarctus se définit par une mort cellulaire du tissu myocardique (cardiomyocytes) d'origine ischémique ⁽⁴⁾.

Selon la troisième définition universelle de l'infarctus du myocarde ⁽⁵⁾, proposée en 2012 par le consortium regroupant l'European Society of Cardiology (ESC), l'American College of Cardiology Foundation, l'American Heart Association et la World Heart Federation, le terme d'infarctus du myocarde doit être utilisé lorsqu'il existe des preuves de nécrose myocardique dans un contexte clinique compatible avec une ischémie myocardique aiguë.

Sous ces conditions strictes, le diagnostic d'IDM à la phase aiguë requiert l'association de la détection d'une fluctuation (élévation ou baisse) de la valeur d'un biomarqueur cardiaque (de préférence la troponine cardiaque, ou cTn) présentant au moins une valeur au-dessus du 99^{ème} percentile (limite supérieure de référence) avec au moins un des 5 critères suivants :

- 1 – Symptômes d'ischémie
- 2 – Modification de l'ECG intéressant le segment ST ou l'onde T ou apparition d'un bloc de branche gauche
- 3 – Apparition d'une onde Q pathologique
- 4 – Preuve, par l'imagerie, d'une perte de tissu myocardique viable ou de l'apparition d'une anomalie de la cinétique segmentaire.
- 5 – Constatation (par coronarographie ou examen autopsique) d'un thrombus coronaire.

D'autres critères sont précisés dans cette troisième définition universelle de l'infarctus du myocarde pour les cas particuliers de diagnostics d'infarctus révélés par une mort subite, iatrogènes (post coronarographie ou pontage coronarien) ou secondaires à une thrombose intra-stent ⁽⁵⁾.

Ces mêmes recommandations proposent une classification de l'infarctus du myocarde en 5 types sur la base de critères cliniques, physiopathologiques, pronostiques et thérapeutiques :

- **Type I** - IDM spontané. Les infarctus de type 1 sont provoqués par une rupture, ulcération, fissuration, érosion ou dissection d'une plaque d'athérosclérose. Cela résulte en la formation d'un thrombus intra-luminal d'une ou plusieurs artères coronaires à l'origine d'une diminution du flux sanguin myocardique ou de phénomènes emboliques plaquettaires distaux conduisant finalement à la nécrose myocardique. Les patients concernés présentent généralement une coronaropathie

significative, voire sévère, sous-jacente. Cependant, les infarctus de type 1 peuvent aussi survenir sans coronaropathie préexistante décelable ou sur un terrain de coronaropathie non-obstructive.

- **Type 2** – IDM secondaire à un déséquilibre ischémique. Le type 2 regroupe les lésions myocardiques avec nécrose pour lesquelles une cause autre que la coronaropathie contribue au déséquilibre entre l'apport myocardique en oxygène et sa consommation. Ces causes incluent les dysfonctions endothéliales, les spasmes et embolies systémiques coronaires, les troubles du rythme ou de conduction, l'anémie, l'insuffisance respiratoire, l'hypotension ainsi que l'hypertension (avec ou sans hypertrophie ventriculaire gauche).
- **Type 3** – IDM léthal sans dosage disponible des biomarqueurs cardiaques. Le type 3 regroupe les cas de décès d'origine cardiaque dans les suites d'un tableau clinique évocateur d'ischémie myocardique associé à des modifications électrocardiographiques présumées ischémiques ou l'apparition d'un bloc de branche gauche. Les patients décédés d'un IDM de type 3 n'ont cependant pas pu bénéficier d'un dosage des biomarqueurs cardiaques en pré-mortem ou sont décédés précocement, dans l'intervalle précédant l'élévation de ces biomarqueurs.
- **Type 4a** – IDM lié à une intervention de cathétérisme coronarien par abord percutané. Ce type est arbitrairement défini par une élévation de la valeur de troponinémie cardiaque (cTn) supérieure à 5 fois le 99^{ème} percentile (limite supérieure de référence) chez les patients avec une troponinémie initiale normale, ou une élévation supérieure à 20% de la valeur de cTn dans les cas où la troponinémie était préalablement élevée de manière stable ou en décroissance. Ce critère biologique indispensable doit être associé à au moins un des 4 critères suivants pour poser le diagnostic d'IDM de type 4a : symptômes évocateurs d'ischémie myocardique, apparition de signes ischémiques à l'ECG ou d'un bloc de branche gauche, constatation per-angiographique de l'apparition d'une occlusion d'une artère coronaire principale ou d'une de ses branches, d'un flux lent, de l'absence de flux coronarien ou d'une embolisation et, enfin, preuve à l'imagerie d'une perte de tissu myocardique viable ou apparition d'un trouble de la cinétique segmentaire.
- **Type 4b** – IDM lié à une thrombose intra-stent, confirmée par l'examen coronarographique ou autopsique dans le cadre d'un tableau d'ischémie myocardique avec fluctuation des valeurs des biomarqueurs cardiaques

comprenant au moins un dosage supérieur au 99^{ème} percentile (limite supérieure de référence).

- **Type 5** – IDM lié à une chirurgie de pontage coronarien. Ce type est arbitrairement défini par une élévation de la valeur de troponinémie (cTn) supérieure à 5 fois le 99^{ème} percentile (limite supérieure de référence) chez les patients avec une troponinémie initiale normale associée à au moins un des trois critères suivants : apparition à l’ECG d’une onde Q pathologique ou d’un bloc de branche gauche, constatation per-angiographique d’une nouvelle occlusion d’une artère coronaire native ou d’un pontage et, enfin, preuve à l’imagerie d’une perte de tissu myocardique viable ou apparition d’un trouble de la cinétique segmentaire.

Seuls les types 1 et 2 peuvent s’intégrer dans la problématique de l’IDM à coronaires non-obstructives. La Figure 1 illustre la différence entre ces deux types d’IDM selon l’atteinte coronarienne.

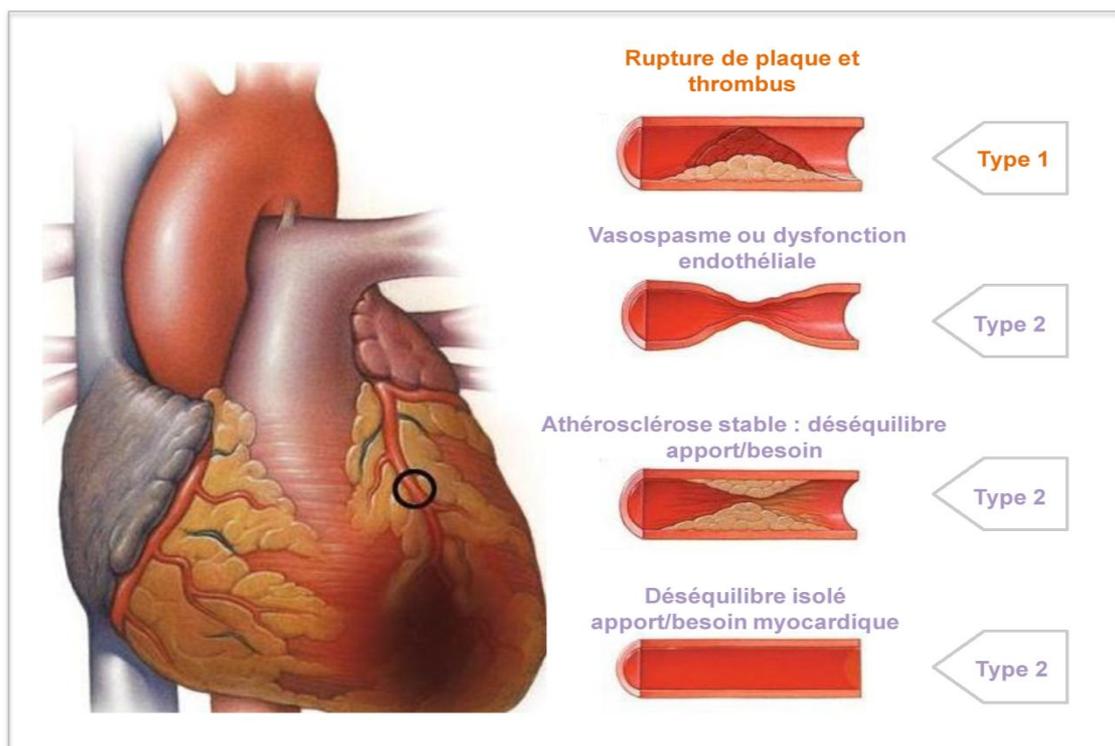


Figure 1 - Illustration de la différence entre IDM de type 1 et de type 2 selon la « Third universal definition of myocardial infarction »⁽⁵⁾.

La classification de l’IDM utilisée en pratique distingue (comme celle du SCA décrite précédemment) deux groupes de patients sur la base de l’électrocardiogramme : les IDM avec (*STEMI*) et sans (*NSTEMI*) sus-décalage persistant du segment ST.

2. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET MÉCANISMES PHYSIO-PATHOLOGIQUES

2.1. Données épidémiologiques et médico-économiques

La pathologie d'origine coronaire est la première cause de mortalité au niveau mondial, représentant plus de 7 millions de décès par an (soit 12,8% de la mortalité globale) selon l'Organisation Mondiale de la Santé. En Europe, un homme sur six et une femme sur sept mourra d'infarctus du myocarde.

L'incidence du syndrome coronarien aigu en France se situe entre 80 000 et 100 000 (regroupant entre 60 000 et 65 000 infarctus et entre 20 000 et 35 000 angors instables).⁽⁶⁻⁸⁾

Selon une étude américaine portant sur 46 086 hospitalisations pour SCA, le pourcentage de SCA avec sus-décalage du segment ST est en diminution, représentant près de 23 % des SCA en 2008 contre près du double en 1999.⁽⁹⁾ La part des IDM avec sus-décalage du segment ST (*STEMI*) dans l'ensemble des infarctus se situe aux alentours de 30 %.^(10,11)

De plus, parmi les patients se présentant aux urgences pour suspicion de syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST, l'utilisation des dosages de troponinémie cardiaque ultra-sensible à la place des dosages standards s'est traduite par une augmentation du diagnostic de NSTEMI d'environ 20% aux dépens de celui d'angor instable.^(1,3,12,13)

Comparés aux NSTEMI, les patients souffrant d'angor instable (chez lesquels il n'est pas identifié de nécrose myocardique) présentent une mortalité plus faible.⁽¹²⁾

La mortalité à court terme des patients avec NSTEMI est plus basse que celle des patients souffrant de STEMI. Cette différence entre les deux groupes disparaît avec le temps, probablement du fait de caractéristiques diverses des deux populations (âge plus élevé et comorbidités plus fréquentes dans le groupe NSTEMI). Ainsi, 2 ans après l'épisode aigu, les taux de mortalité deviennent comparables chez les patients ayant présenté un infarctus avec ou sans sus-décalage persistant du segment ST.^(11,14,15)

En Europe, l'IDM à la phase aiguë est responsable en moyenne de 1900 admissions hospitalières par an et par million d'habitants.⁽¹⁶⁾

Sur le plan médico-économique, le coût global de la pathologie coronarienne devrait augmenter de près de 100% entre 2013 et 2030.^(17,18) En France, une étude récente, estime à près de 5900 euros le coût direct de l'hospitalisation initiale pour IDM. Surtout, après IDM, le coût direct moyen lié aux soins augmente de manière importante (doublement du coût d'

hospitalisation, quadruplement du coût des transports, triplement du coût pour les honoraires de médecine de ville et les test en laboratoire et doublement du coût lié à la consommation médicamenteuse).⁽¹⁹⁾

2.2. Principaux mécanismes physiopathologiques

L'athérosclérose est l'atteinte chronique coronarienne sous-jacente à la majorité des SCA. Elle se définit comme un processus inflammatoire systémique⁽²⁰⁾ à l'origine d'une infiltration, dans l'intima de la paroi des vaisseaux, de lipides et de cellules macrophagiques et lymphocytaires. L'épaississement pariétal qui en résulte peut être à l'origine d'une sténose limitant le flux sanguin et donc de phénomènes ischémiques en aval de la sténose lorsque celle-ci est significative.

Surtout, ces plaques d'athérosclérose coronarienne initialement stables peuvent évoluer selon leur composition et architecture chimiques et cytologiques en plaques vulnérables, à haut-risque thrombotique, notamment lorsqu'elles présentent un large centre lipidique, une coiffe fibreuse mince ou riche en infiltrat inflammatoire ou lorsqu'elles sont le siège d'une néo-vascularisation.^(21,22)

L'érosion ou la rupture de ces plaques coronariennes à haut-risque, en conduisant à la formation d'un thrombus, est l'élément déclencheur de l'IDM dans la majorité des cas (infarctus spontané de type 1).⁽⁵⁾

L'inflammation jouerait un rôle clé dans la lésion de plaque à l'origine de ce type de déclenchement du processus thrombotique. Cependant les stimuli initiant ce processus inflammatoire aigu demeurent encore méconnus.^(23,24)

L'activation puis l'agrégation plaquettaire au contact de la surface thrombogène de la plaque rompue est un facteur précoce et déterminant de la physiopathologie des syndromes coronariens aigus. Les plaquettes ainsi activées vont libérer des substances pro-mitotiques et pro-inflammatoires à l'origine d'une altération des propriétés chimiotactiques, protéolytiques et d'adhésion de l'endothélium coronaire.

En l'absence de processus pathologique l'endothélium sain est capable d'induire la vasodilatation artérielle par l'intermédiaire de la production et de la libération de médiateurs tels que le monoxyde d'azote (NO) et la prostacycline. Or, ces deux médiateurs chimiques ont aussi une activité inhibitrice de l'activation et de l'agrégation plaquettaires. Sur le plan physiologique, un tel mécanisme de contre-régulation endothéliale permet une « thrombo-résistance » en cas de lésion vasculaire en limitant l'étendue et la durée de l'activation

plaquettaire. Cette propriété de contre-régulation de l'endothélium coronaire explique la fréquence élevée des ruptures de plaque demeurant asymptomatiques.

Ainsi, l'athéro-thrombose coronaire peut se concevoir comme un processus dynamique où se succèdent de manière itérative des phases de formation et de fragmentation/élimination du thrombus.

Par ailleurs, aux côtés de ce processus athéro-thrombotique dominant, d'autres mécanismes physiopathologiques minoritaires peuvent être à l'origine d'un syndrome coronarien. Ces mécanismes incluent en particulier les causes emboliques et la survenue de spasmes focaux ou diffus sur des artères coronaires saines ou artérioscléreuses, secondaires à des stimuli vaso-constricteurs ou une hyperréactivité des cellules musculaires lisses vasculaires. Les dissections vasculaires, les vascularites ou les coagulopathies sont plus rarement responsables.⁽²⁵⁾

3. EXAMENS DIAGNOSTIQUES NON-INVASIFS

3.1. Présentation clinique

La douleur thoracique est un motif très fréquent d'admission dans les services d'urgences (entre 2 et 10 % des admissions)^(26,27) alors que le syndrome coronarien aigu ne représente au final que 15 à 25% des causes d'admission pour douleur thoracique aiguë. Les causes extracardiaques représentent en effet la majorité des cas.^(28,29)

La douleur angineuse dans le syndrome coronarien aigu peut se présenter sous différentes formes :

- Douleur angineuse de repos prolongée (>20 minutes)
- Angor de novo (Classe II ou III de la classification de la Canadian Cardiovascular Society⁽³⁰⁾)
- Aggravation récente d'un angor stable connu répondant au moins aux caractéristiques de la classe III de la classification de la Canadian Cardiovascular Society⁽³⁰⁾ (angor crescendo).
- Angor post-infarctus du myocarde

L'angor prolongé de repos est observé chez environ 80% des patients avec SCA sans sus-décalage du segment ST contre 20% pour les angors de novo et crescendo.

Les caractéristiques typiques sont le type constrictif et le siège rétro-sternal qui définissent la douleur angineuse avec irradiation brachiale gauche (moins fréquemment bilatérale ou brachiale droite), cervicale ou maxillaire.

D'autres symptômes tels que les sueurs, les nausées, les douleurs abdominales, la dyspnée ou la syncope peuvent compléter ce tableau. Les présentations atypiques sont préférentiellement observées chez les sujets âgés, les femmes ou en cas de co-morbidités (diabète, insuffisance rénale chronique et troubles cognitifs) et incluent les douleurs épigastriques, les symptômes digestifs aspécifiques et les formes dyspnéiques isolées.^(22,31-37)

L'exacerbation des symptômes à l'effort physique augmente la probabilité d'une cause ischémique à la douleur. Au contraire, la disparition (ou régression) de la symptomatologie après prise de dérivés nitrés rend plus probable l'origine ischémique des douleurs, même si cette réponse n'est pas spécifique car la trinitro-sensibilité est observée dans d'autres étiologies fréquentes de douleur thoracique aiguë.⁽³⁷⁾

Enfin, certains terrains rendent plus probables le diagnostic clinique de SCA, en particulier la présence (et surtout la coexistence) de facteurs de risque cardio-vasculaire (sujet âgé, sexe masculin, antécédent personnel ou familial de coronaropathie, diabète, hyperlipidémie, hypertension, insuffisance rénale chronique ou artériopathie périphérique).⁽²⁾

3.2. Electrocardiogramme (ECG) de repos

L'ECG 12-dérivations de repos est l'examen de première ligne dans la prise en charge des SCA. Il est recommandé de le réaliser le plus précocement possible : dans les 10 minutes suivant l'arrivée du patient au centre d'urgence et, idéalement, lors du premier contact médical en pré-hospitalier.⁽³⁸⁾

Pour le diagnostic de SCA ST+, le sus-décalage persistant du segment ST est considéré comme significatif, en l'absence de bloc de branche gauche ou d'hypertrophie ventriculaire gauche, si l'élévation au point J est supérieure à 0,1 mV dans deux dérivations adjacentes (à l'exclusion des dérivations V2-V3, pour lesquelles le seuil est de 0,2 mV chez l'homme de plus de 40 ans, 0,25 mV chez l'homme de moins de 40 ans et 0,15mV chez la femme).⁽³⁹⁾

En cas d'infarctus du myocarde de territoire inférieur, une extension ventriculaire droite sera recherchée sur un enregistrement ECG des dérivations précordiales droites (V3R et V4R) à la recherche d'un sus-décalage ST.^(40,41) Un sus-décalage persistant du segment ST signe habituellement une occlusion coronaire avec nécrose myocardique nécessitant une revascularisation en urgence.⁽⁴⁰⁾ La topographie des sus-décalages ST (ou des ondes Q) dans des dérivations adjacentes présente par ailleurs une valeur localisatrice, permettant

d'identifier avec une bonne spécificité le territoire ischémique, en particulier pour les occlusions coronaires proximales.⁽⁴²⁻⁴⁶⁾

Dans le diagnostic de SCA non ST+, l'ECG est normal dans près d'un tiers des cas. Lorsqu'il est pathologique, les troubles de la repolarisation d'origine ischémique sont considérés significatifs en cas de sous-décalage horizontal ou descendant du segment ST supérieur à 0,05mV dans deux dérivations contiguës, d'inversion de l'onde T > 0,1 mV dans deux dérivations adjacentes avec onde R proéminente ou rapport R/S >1.^(2,47)

D'après une sous-étude portant sur 2 457 cas d'angor instable de l'essai FRISC II, les patients avec segment ST sous-décalé ont significativement plus souvent des sténoses coronaires tri-tronculaires ou des sténoses du tronc de la coronaire gauche à la coronarographie, en comparaison avec les sujets ayant un segment ST ni sus-, ni sous-décalé.⁽⁴⁸⁾

Dans tous les cas, chez les patients suspects de syndrome coronarien aigu, un ECG normal sur les 12 dérivations standards doit être complété par l'analyse de dérivations complémentaires (V7-V9 pour le territoire circonflexe et V3R-V4R pour l'étude ventriculaire droite).^(43,49)

De plus, l'évolution dynamique des modifications électrocardiographiques secondaires à l'ischémie puis la nécrose myocardique rend utile la réalisation de plusieurs ECG lorsque le premier examen est normal (acquisition ECG tous les 15-30 minutes ou, si disponible, enregistrement numérique continu d'un ECG 12 dérivations).

3.3. Biomarqueurs cardiaques

3.3.1. Introduction aux biomarqueurs cardiaques

Dans le cas des SCA ST+, la prise en charge, qui repose sur la revascularisation en urgence, ne doit pas attendre les résultats du dosage des biomarqueurs cardiaques réalisés en routine à la prise en charge du patient pour analyse rétrospective.

Dans le cadre des SCA non ST+, l'analyse des biomarqueurs cardiaques complète les examens clinique et électrocardiographique dans la prise en charge diagnostique, la stratification du risque et la classification.

Le dosage d'un biomarqueur cardiaque (de préférence la troponine cardiaque ultra-sensible I ou T) est ainsi recommandé devant toute suspicion de SCA non ST+.^(1,50) Les troponines

cardiaques I ou T sont à la fois plus sensibles et plus spécifiques de lésion cardiomyocytaire que la créatine kinase (CK), son iso-enzyme MB (CK-MB) ou encore la myoglobine.⁽⁵¹⁾

L'ultime intérêt clinique de la CK-MB réside dans sa cinétique particulière avec un pic plasmatique précoce et donc une décroissance rapide après dommage myocardique, comparée à la troponine. Son dosage présente donc un intérêt dans la détection des récurrences précoces d'IDM, lorsque la troponinémie, du fait de son inertie plus lente, est peu contributive car encore élevée après l'épisode initial.⁽²⁾

3.3.2 Troponines

Les troponines cardiaques (cTn) sont des protéines structurales du système contractile des myocytes. Elles interviennent dans la régulation de la contraction myocardique en constituant un complexe macromoléculaire avec l'actine et la tropomyosine. Il existe trois sous-unités (T, C et I)⁽⁵²⁾ :

- **la troponine T** est présente dans le muscle cardiaque et les muscles striés et comporte trois isoformes distinctes codées par des gènes différents.
- **la troponine I** intervient dans le contrôle de la contractilité musculaire et se fixe à la tropomyosine, l'actine et les sous-unités T et C de la troponine. Elle possède aussi 3 isoformes possédant des séquences peptidiques spécifiques.
- **la troponine C** possède des sites de fixation pour le calcium et le magnésium et joue un rôle critique dans la régulation du couplage excitation-contraction myocardique. Elle ne possède qu'une seule isoforme commune à l'ensemble des muscles striés et n'a donc pas d'intérêt pratique en cardiologie.⁽¹¹⁾

En cas de présentation clinique de SCA, une élévation dynamique de la troponine cardiaque I ou T au dessus du 99^{ème} percentile (établi sur population témoin saine, pour des tests possédant une précision satisfaisante avec un coefficient de variance < 10%), permet de poser le diagnostic d'IDM. Dans l'IDM, le taux de troponinémie cardiaque croît rapidement après le début des symptômes (dans la 1^{ère} heure pour les troponines ultra-sensibles, entre 2 et 4 h dans les autres cas, avec un pic plasmatique aux alentours de la 14^{ème} heure) et demeure élevé pendant une durée variable (généralement plusieurs jours).⁽⁵⁰⁾

Les progrès technologiques ont perfectionné les méthodes de dosage de troponinémie en diminuant d'un facteur 10 à 50 les seuils de détection, ce qui a permis d'améliorer la capacité de détection et de quantification des dommages cardiomyocytaires.^(12,53-60)

En Europe, la majorité des dosages laboratoires de troponinémie cardiaque effectués sont dits « ultra-sensibles » (c'est-à-dire qu'ils permettent une détection de troponine plasmatique chez 50 à 90% des sujets sains). De la même manière, un dosage de troponinémie « sensible » est défini par un seuil de détection de troponine plasmatique chez 20 à 50% des sujets sains.

L'ensemble des études multicentriques s'accordent sur le fait que les dosages « sensibles » et surtout « ultra-sensibles » de troponinémie améliorent les performances diagnostiques d'IDM comparativement aux dosages standards anciennement utilisés. En particulier, le dosage de troponinémie cardiaque « ultra-sensible » permet d'affirmer ou infirmer avec plus d'exactitude et de précocité le diagnostic d'IDM (algorithme *rule-in/rule-out* décrit ultérieurement).^(37,53,55-59) Le Tableau 1 résume l'intérêt clinique de l'utilisation de dosages ultra-sensibles de troponinémie cardiaque.

Intérêt des dosages ultra-sensibles comparativement aux dosages standards :
<ul style="list-style-type: none"> ■ Meilleure valeur prédictive négative (VPN) pour l'IDM ■ Raccourcissement de "l'intervalle aveugle" : détection plus précoce de l'IDM ■ Augmentation de 4% en valeur absolue et 20% en valeur relative de la détection des types 1 d'IDM aux dépens du diagnostic d'angor instable ■ Double le taux de détection des IDM de type 2
La valeur de la troponinémie ultra-sensible est un marqueur quantitatif du dommage cardiomyocytaire (une valeur plus élevée augmente la probabilité d'IDM) :
<ul style="list-style-type: none"> ■ Au-dessus de 5x la LSR, la VPN pour un IDM aigu est élevée (>90%) ■ Au-dessus de 3x la LSR, la VPN pour un IDM aigu est plus limitée (>50-60%) ■ La détection d'une valeur de troponinémie circulante (<LSR) est habituelle chez les sujets sains
La fluctuation des dosages de troponine ultra-sensible (élévation ou diminution) permet de différencier un dommage cardiomyocytaire Aigu vs. Chronique. L'importance de la fluctuation est corrélée à la probabilité d'IDM aigu.

Tableau 1 - Intérêts d'un dosage ultra-sensible de troponinémie cardiaque en pratique clinique. (adapté des recommandations de l'ESC 2015⁽²⁾). IDM : infarctus du myocarde, VPN : valeur prédictive négative, LSR : limite supérieure de référence, vs. : versus.

Cependant, bien que l'élévation plasmatique de troponine I ou T traduise un dommage cardiomyocytaire, elle n'est en rien spécifique de son origine ischémique. En effet, de nombreuses causes cardiaques et extracardiaques (résumées en Figure 2) peuvent être à l'origine d'une élévation de la troponinémie. C'est le cas d'urgences à risque vital et révélées par une douleur thoracique aiguë telles que la dissection aortique ou l'embolie pulmonaire, ou encore de diagnostics différentiels d'origine cardiaque de l'IDM telles que la myocardite aiguë ou la cardiopathie de Tako-Tsubo.^(2,61-66)

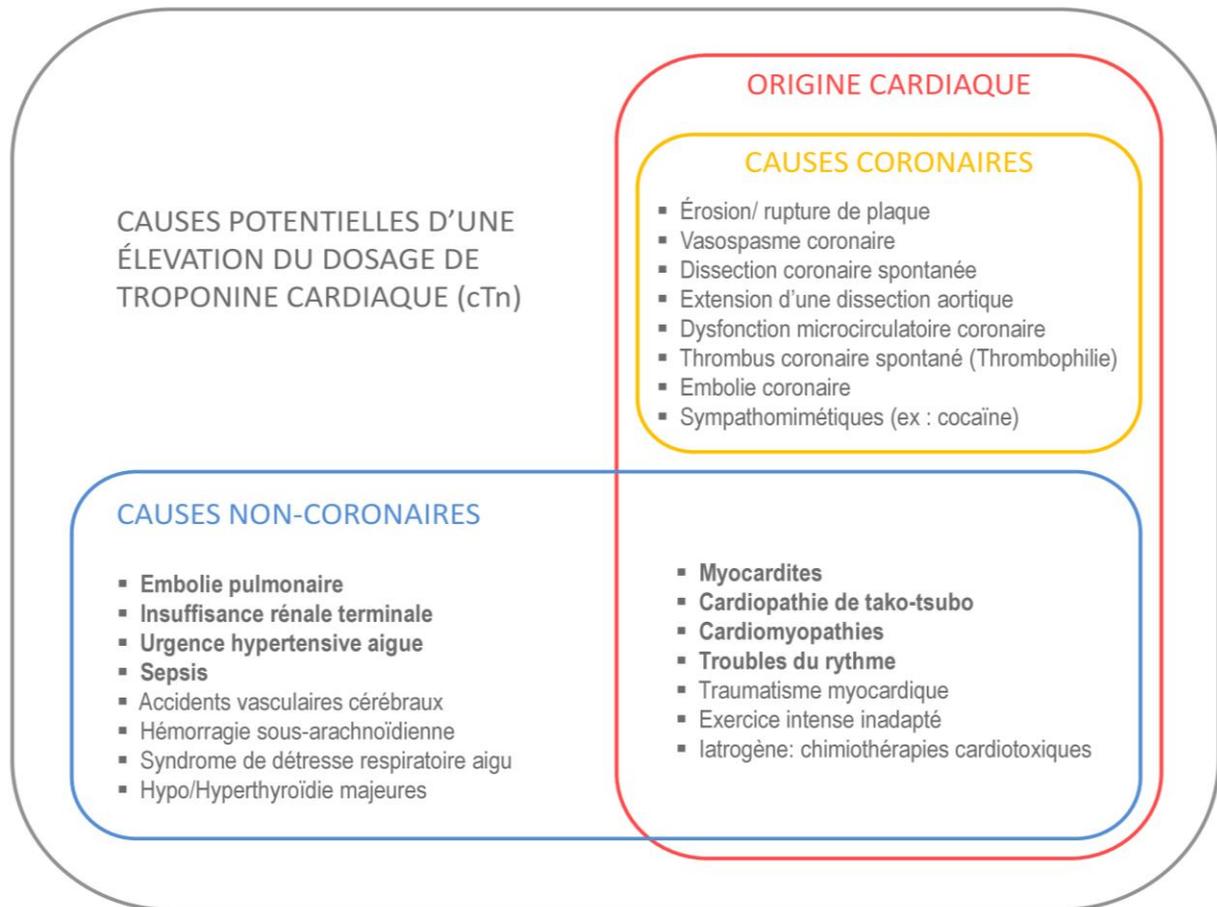


Figure 2 - Causes pathologiques potentielles d'élévation du dosage de troponinémie. Adapté d'après les recommandations ESC 2015 (Roffi et al. ⁽²⁾). Les causes non-coronaires les plus fréquentes sont exposées en gras (d'après Agewall et al. ⁽⁶⁶⁾)

3.3.3. Algorithme décisionnel dans le SCA non ST+ : *rule-in / rule-out*

L'algorithme discuté dans ce paragraphe (illustré Figure 3) ne concerne que la prise en charge du SCA non ST+. En effet, pour les patients présentant un SCA avec sus-décalage persistant du segment ST (ou l'apparition d'un bloc de branche gauche), une prise en charge coronarographique avec éventuelle revascularisation en urgence, la plus précoce possible, doit être réalisée.⁽⁴⁰⁾

Pour les patients suspects de SCA non ST+, les Guidelines de l'ESC 2015 recommandent l'utilisation d'un algorithme de *rule-out/rule-in* 0h/3h, basé sur les résultats de deux dosages de cTn ultra-sensible à 3 heures d'intervalle pondérés par la durée des symptômes, l'exclusion d'un diagnostic différentiel et la valeur du score de GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events score*).^(2,67)

La valeur prédictive négative de cet algorithme dans le diagnostic d'exclusion de l'IDM à la phase aiguë est de l'ordre de 98-100% (patients assignés au groupe « *rule-out* »).^(60,68-71) Cet algorithme doit bien évidemment s'intégrer dans le cadre d'une évaluation clinique et électrocardiographique précise et personnalisée, et être confronté à la réalisation de dosages répétés de la troponine cardiaque en cas de douleur thoracique persistante.⁽²⁾

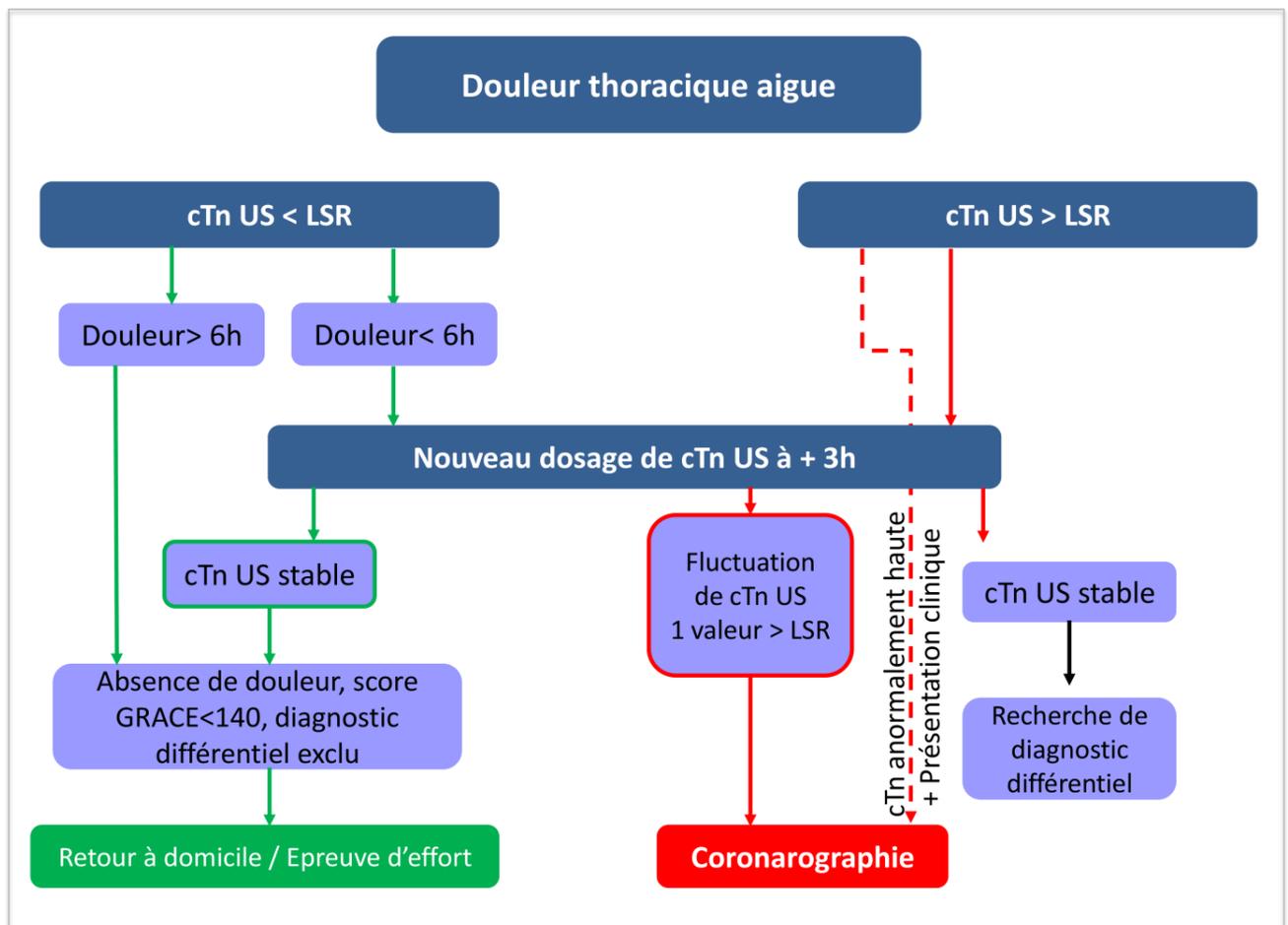


Figure 3 - Algorithme d'exclusion (*rule-out*) du syndrome coronarien aigu sans sus-décalage ST au moyen des dosages de troponinémie ultra-sensible à 0 et 3 heures. Adapté d'après Roffi et al.⁽²⁾. cTn US : troponine cardiaque ultra-sensible, LSR : limite supérieure de référence.

3.4. Imagerie non-invasive (hors-IRM)

3.4.1. Echographie cardiaque trans-thoracique (ETT)

Selon les recommandations de l'ESC 2015 concernant la prise en charge du SCA non ST+, l'échocardiographie trans-thoracique (ETT) doit être disponible en routine dans les services d'urgences et unités de soins d'urgences destinés à recevoir des patients pour douleur thoracique aiguë et réalisée au repos par un opérateur entraîné chez tous les patients finalement hospitalisés pour un SCA (afin d'évaluer entre autres la fonction ventriculaire gauche).

En aigu, le premier rôle diagnostique de cet examen est la détection d'anomalies évocatrices d'ischémie ou de nécrose myocardique (hypokinésie et akinésie segmentaires).⁽²⁾

Isolée, l'ETT ne permet pas de distinguer l'origine (ischémie ou nécrose) des troubles de la cinétique segmentaire observés qui peuvent par ailleurs aussi être secondaires à des phénomènes d'hibernation ou de sidération myocardique. En outre, des causes non-ischémiques peuvent être à l'origine de telles anomalies de la cinétique (tels que les myocardites, les pré-excitations ventriculaires gauches, les cardiopathies de tako-tsubo, les blocs de branche gauche...)⁽⁷²⁾

En l'absence de trouble de la cinétique, la valeur diagnostique de l'examen pourrait être sensibilisée par la recherche d'altérations de la perfusion myocardique par utilisation d'un agent de contraste ultrasonore ou d'une altération fonctionnelle de la déformation ventriculaire gauche par les techniques de *strain* et *strain rate*.⁽⁷³⁻⁷⁶⁾

3.4.2. Coroscanner

L'amélioration des résolutions spatiale et temporelle en tomodensitométrie et l'apparition d'appareils de 64 barrettes minimum a permis le développement du coroscanner pour l'étude précise de la vascularisation coronaire.⁽⁷⁷⁾

L'intérêt clinique du coroscanner est qu'il bénéficie d'une bonne valeur prédictive négative (VPN) dans le diagnostic de coronaropathie.⁽⁷⁸⁻⁸²⁾

L'angio-tomodensitométrie après injection de produit de contraste iodé (coroscanner) doit être préférentiellement précédée par une acquisition en contraste spontané permettant le calcul du score calcique d'Agatston.⁽⁸³⁾ En effet, en cas de score > 400, la spécificité du coroscanner

diminue et la probabilité pré-test de coronaropathie augmente : la réalisation d'une acquisition après-injection (coroscaner) n'est donc pas recommandée. ⁽⁸⁴⁻⁸⁸⁾

L'intérêt en pratique clinique du coroscaner reposant sur sa VPN (dans le but d'exclure une coronaropathie), cet examen n'est pas recommandé en cas de suspicion de SCA chez les coronariens connus.

Une méta-analyse portant sur 1349 patients a montré la très bonne VPN du coroscaner dans le diagnostic de SCA (lorsqu'il éliminait une coronaropathie) et un excellent pronostic des patients admis aux urgences pour suspicion de SCA non ST+ avec une probabilité pré-test basse ou intermédiaire et un coroscaner normal. Chez les patients avec suspicion de SCA non ST+ à risque faible ou intermédiaire avec dosage de troponinémie initial négatif, la stratégie utilisant la VPN du coroscaner en *rule-out* présente les mêmes performances que la prise en charge habituelle par dosage répété de troponinémie (sans différence en terme d'incidence d'infarctus du myocarde, de taux de retour à domicile ou de ré-hospitalisation).⁽⁸⁹⁻⁹³⁾ La stratégie de *rule-out* par coroscaner présente par ailleurs un avantage en terme de durée et de coût du séjour aux urgences.⁽⁹⁴⁾

Cependant ce bénéfice dans la prise en charge des SCA non ST+ à risques faible et intermédiaire semble moins évident depuis l'avènement des algorithmes « précoces » de *rule-in/ rule-out* utilisant les dosages ultra-sensibles de troponinémie.^(2,95)

Par ailleurs, l'utilisation du coroscaner est associée à une augmentation du taux de recours à la coronarographie comparativement à la prise en charge « standard » d'une douleur thoracique aiguë.⁽⁹⁴⁾

Enfin, le scanner (surtout grâce à la technique de *triple rule-out* consistant en l'injection tri-phasique de produit de contraste avec opacification des artères coronaires, pulmonaires et de l'aorte) offre la possibilité d'exclure de nombreux diagnostics différentiels tels que l'embolie pulmonaire, la dissection aortique et le pneumothorax.⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾

4. CORONAROGRAPHIE ET ANGIOPLASTIE CORONAIRE

4.1. Indications et délais de réalisation de la coronarographie dans les SCA ST+

Dans la prise en charge du SCA, la constatation d'un sus-décalage ST persistant ou d'un bloc de branche gauche récent, à moins de 12 heures du début des symptômes, implique une stratégie de revascularisation la plus précoce possible.

Passé ce délai, une revascularisation demeure indiquée en cas de signes cliniques ou électrocardiographiques évoquant un processus ischémique en cours.⁽⁹⁹⁻¹⁰¹⁾ En l'absence de tels signes, et à plus de 12 heures chez des patients admis tardivement, le bénéfice d'une revascularisation en urgence par rapport à un traitement conservateur est débattu.⁽¹⁰²⁻¹⁰⁴⁾

Deux possibilités de revascularisation coronaire des SCA ST+ peuvent être discutées : invasive (angioplastie coronaire) et pharmacologique (fibrinolyse).

L'angioplastie primaire est la technique la plus sûre et la plus efficace puisqu'elle permet de rouvrir l'artère occluse dans près de 90% des cas contre seulement 60% pour la fibrinolyse. Elle permet par ailleurs dans le même temps de réaliser le bilan anatomique et lésionnel coronaire de référence.

La réalisation de la fibrinolyse a pour elle l'avantage de sa simplicité : elle est réalisable sur l'ensemble du territoire. Son efficacité est optimale au cours des 3 premières heures suivant le début des symptômes. Le risque hémorragique intracérébral (entre 0,5 et 1 %) est incontournable malgré le respect strict des contre-indications.

La technique de revascularisation par angioplastie coronaire primaire doit donc être privilégiée en première intention (voir Figure 4).

Lorsque la fibrinolyse est finalement effectuée et non efficace, une angioplastie de « secours » devra être réalisée.

En cas de réussite, une coronarographie complémentaire devra être systématiquement réalisée dans les 24 heures maximum.⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁷⁾

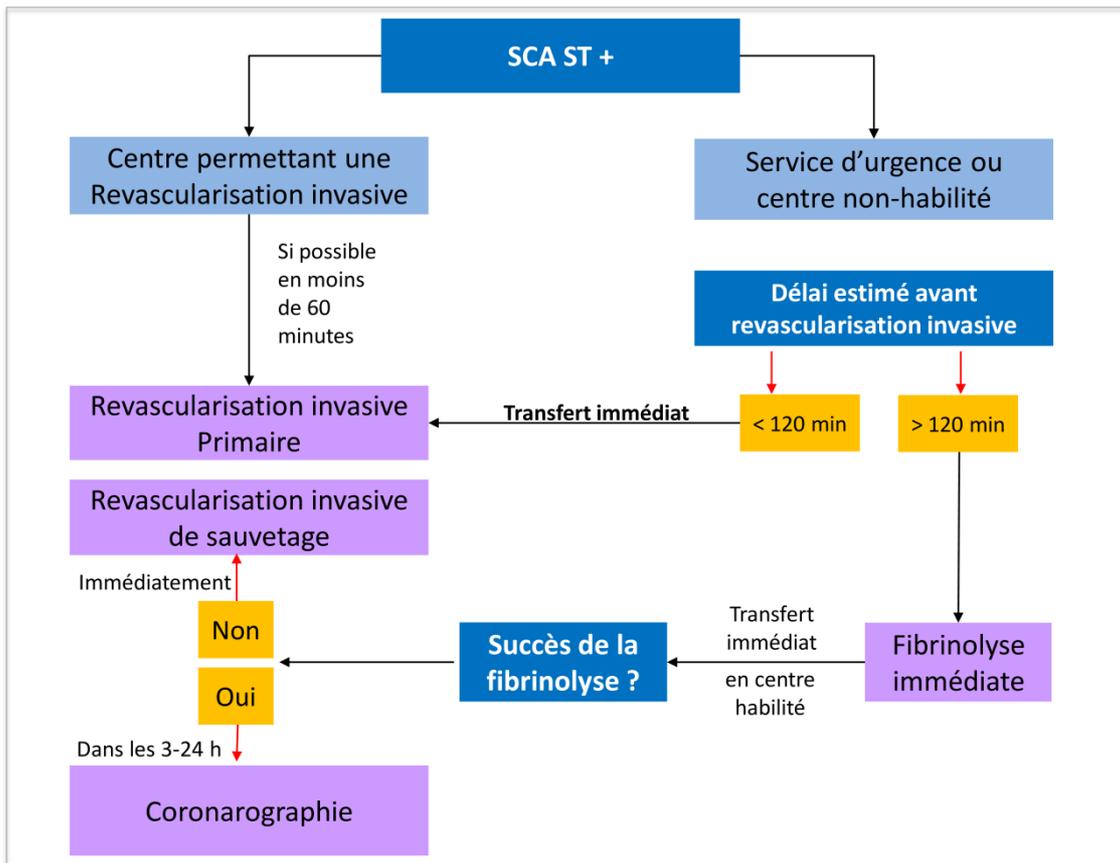


Figure 4 - Algorithme de prise en charge pré-hospitalière et hospitalière de revascularisation dans les 24 heures d'un SCA ST + (adapté des recommandations ESC 2012 ⁽⁴⁰⁾). SCA ST+ : syndrome coronarien aigue avec sus-décalage persistant du segment ST.

4.2. Réalisation de la coronarographie dans les SCA non ST+

Dans le SCA non ST+, la stratégie de réalisation « en routine », systématique, de la coronarographie (et d'une éventuelle revascularisation suivant ses résultats) est plus efficace qu'une stratégie « sélective », conservatrice, réservant cette procédure invasive aux patients réfractaires au traitement médical optimal.

En effet, la stratégie « de routine » est associée à un meilleur pronostic à court et moyen terme, une diminution des récives précoces de SCA, des ré-hospitalisations et des revascularisations itératives.⁽¹⁰⁸⁻¹¹¹⁾

Ce bénéfice semble se confirmer sur le pronostic à plus long terme ⁽¹¹²⁻¹¹⁶⁾, bien qu'une méta-analyse récente retrouve un résultat contradictoire avec une mortalité à 10 ans toutes causes confondues semblable entre les deux stratégies.⁽¹¹⁷⁾

Le choix du timing optimal de réalisation de la coronarographie et donc de la revascularisation éventuelle doit être guidé par une évaluation individuelle du risque. Cette évaluation se fait à l'aide des critères classés selon leur risque intermédiaire, élevé ou très élevé (listés dans le Tableau 2).

Critères de risque très élevé
<ul style="list-style-type: none"> ■ Instabilité hémodynamique ou choc cardiogénique ■ Douleur thoracique récurrente ou prolongée refractaire au traitement médical ■ Trouble du rythme menaçant le pronostic vital ou arrêt cardiaque ■ Complications mécaniques de l'infarctus ■ Insuffisance cardiaque aiguë ■ Modifications dynamiques et récurrentes du segment ST ou de l'onde T, notamment sus-décalage non persistant, intermittent du segment ST
Critères de risque élevé
<ul style="list-style-type: none"> ■ Fluctuation du dosage de troponine compatible avec un infarctus ■ Modification dynamique du segment ST ou de l'onde T, ■ Score de risque de GRACE >140
Critères de risque intermédiaire
<ul style="list-style-type: none"> ■ Diabète ■ Insuffisance rénale (clairance < 60 mL/min/1,73 m²) ■ FEVG <40% ou insuffisance cardiaque congestive ■ Angor post-infarctus précoce ■ Antécédent d'angioplastie coronaire ■ Antécédent de pontage aorto-coronarien ■ Score de risque de GRACE entre 109 et 140
Critère de risque faible
<ul style="list-style-type: none"> ■ Tout critère non mentionné comme à risque très élevé, élevé ou intermédiaire

Tableau 2 - Critères de risque déterminant la réalisation et le timing de la coronarographie dans le SCA non ST+. D'après Roffi et al.⁽²⁾ FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

- **Indications d'une stratégie de revascularisation immédiate (coronarographie <2 h) :** Les patients appartenant au groupe à risque très élevé, c'est à dire présentant au moins un des 6 critères de risque très élevé présentés au Tableau 2, ont généralement été exclus des études contrôlées randomisées. Du fait du mauvais pronostic de ces patients en l'absence de prise en charge invasive, une revascularisation immédiate (dans les mêmes délais de réalisation que pour les SCA ST+) est recommandée, indépendamment des autres critères électrocardiographiques ou biologiques.⁽²⁾
- **Indication d'une stratégie de revascularisation précoce (coronarographie <24h) :** Cette stratégie se définit par la réalisation d'une coronarographie dans un délai de 24 heures après admission hospitalière. Le délai optimal de

réalisation de la coronarographie et de la revascularisation dans la prise en charge des SCA non ST+ est l'objet de nombreuses études randomisées et méta-analyses. Bien qu'il ne semble pas y avoir de différence significative en termes de mortalité, une stratégie invasive précoce permettrait de diminuer le risque d'ischémie récurrente comparativement à la réalisation d'une coronarographie plus tardive.⁽¹¹⁸⁻¹²¹⁾

Le bénéfice d'une stratégie invasive précoce est surtout démontrée chez les patients avec SCA non ST+ à haut risque, où elle permet une réduction de la mortalité, de l'incidence d'IDM ou d'accident vasculaire cérébral.^(122,123)

Au total, les Guidelines de l'ESC 2015 sur la prise en charge du SCA non ST+ recommandent une stratégie invasive précoce (délai de réalisation de la coronarographie < 24h) chez les patients à risque élevé (c'est-à-dire présentant au moins un des 3 critères de risque élevé présentés au Tableau 2.⁽²⁾ Ce délai implique donc un transfert précoce vers une unité possédant un plateau technique nécessaire à la coronarographie et à la revascularisation.

- **Indication d'une stratégie de revascularisation (coronarographie < 72h) :** Le délai de 72 heures est le délai maximum de réalisation de la coronarographie recommandé pour les patients sans récurrence symptomatique mais présentant au moins un des 7 critères de risque intermédiaire présentés en Tableau 2.^(112,119)
- **Indication d'un test de stress non-invasif avant décision d'une coronarographie :** Les patients admis pour douleur thoracique aiguë ne présentant aucune récurrence de symptômes et aucun des critères de risque listés au Tableau 2 sont considérés à faible risque d'évènement ischémique. Dans ce sous-groupe de patients, la réalisation d'un test non invasif d'ischémie (au mieux couplé à l'imagerie, telles que l'IRM de stress, l'ETT d'effort ou la scintigraphie myocardique d'effort) est recommandée avant décision d'une stratégie invasive par coronarographie.⁽¹²⁴⁾

En conclusion, la décision du délai de réalisation de la coronarographie dans la prise en charge du SCA non ST+ doit être guidée par l'évaluation du risque individuel (Figure 5).

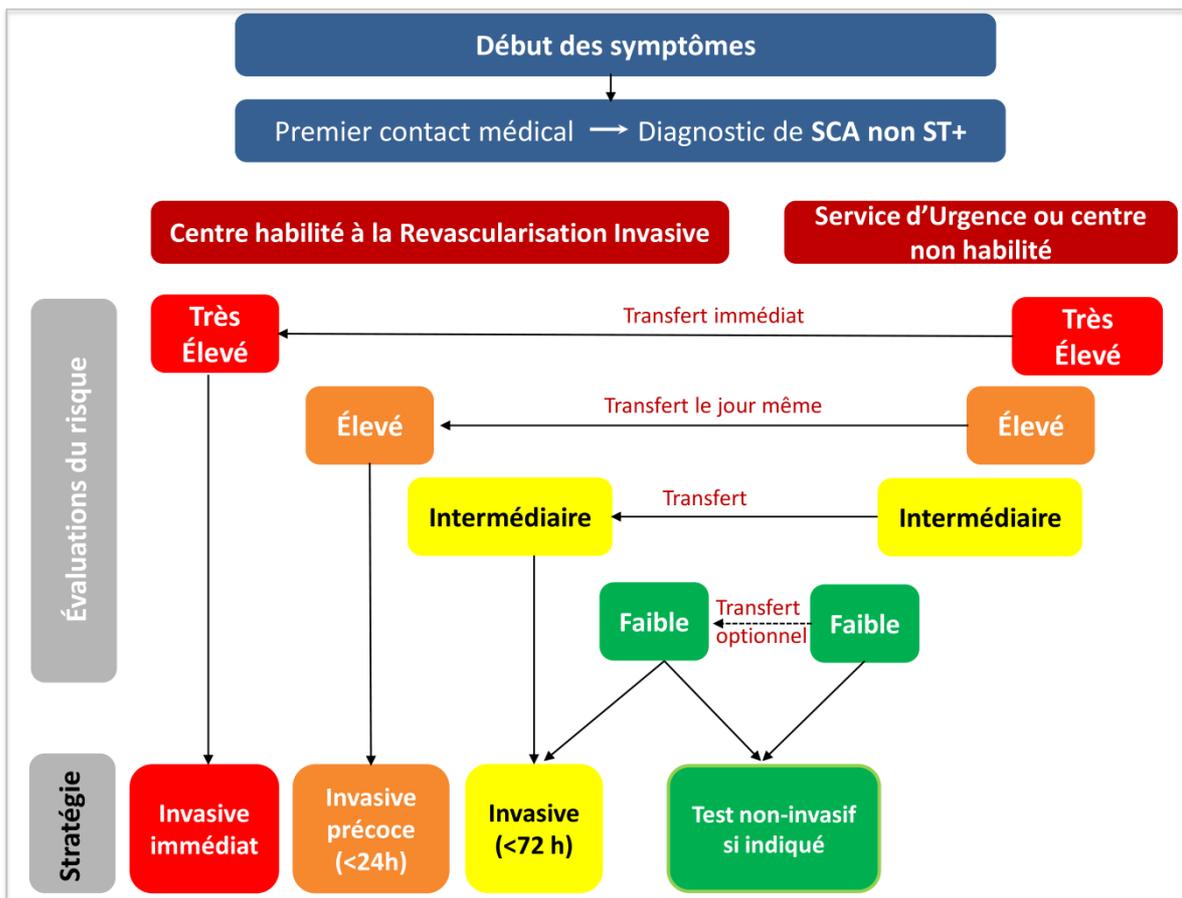


Figure 5 - Algorithme décisionnel pour la réalisation et le délai d'une stratégie invasive (coronarographie) selon l'évaluation du risque individuel dans le syndrome coronarien aigu sans sus-décalage persistant du segment ST (SCA non ST+). Adapté d'après les recommandations ESC 2015 ⁽²⁾

4.3. Objectifs de la coronarographie et constations angiographiques.

Comme décrit précédemment, la coronarographie a un rôle central dans la prise en charge initiale des SCA et présente 4 objectifs principaux :

- Confirmer ou éliminer le diagnostic de SCA secondaire à une coronaropathie obstructive
- Identifier la (ou les) lésion(s) coupable(s)
- Poser l'indication de la revascularisation coronarienne et discuter la faisabilité de celle-ci par voie endo-vasculaire dans le même temps versus chirurgicale (pontage aorto-coronarien).
- Participer à l'évaluation du risque individuel.

Concernant les SCA non ST+, les résultats de la coronarographie sont extrêmement variables, pouvant s'étendre de la constatation d'un réseau coronaire apparemment « sain » au diagnostic d'atteinte coronarienne tri-tronculaire sévère. Ainsi, plus de 20% des patients avec SCA non ST+ présentent des artères coronaires sans lésion décelable ou avec lésions non-obstructives tandis que, parmi les patients avec une lésion coronaire obstructive, 40 à 80% présentent une atteinte pluri-tronculaire.^(122,125-127)

L'IVA (artère inter-ventriculaire antérieure) est l'artère où siège le plus souvent la lésion responsable, que ce soit dans les SCA avec et sans sus-décalage persistant du segment ST (chez près de 40% des patients).^(122,125-129)

La distribution des lésions coronarographiques dans les STEMI, NSTEMI et l'angor instable est résumée en Tableau 3 (après exclusion des patients avec coronaires non-obstructives).

Caractéristiques angiographiques	IDM ST+ (STEMI)	IDM non ST+ (NSTEMI)	Angor instable	P-value
Extension de la coronaropathie				p < 0,001
Mono-tronculaire	33%	20%	26%	
Bi-tronculaire	30%	26%	30%	
Tri-tronculaire	37%	55%	44%	
Total pluri-tronculaire	67%	80%	74%	
Coronaire coupable				p < 0,001
Tronc commun gauche	1%	3%	3%	
Inter-ventriculaire antérieure	43%	38%	42%	
Circonflexe	16%	29%	21%	
Coronaire droite	38%	24%	29%	
Siège de la lésion coupable				p < 0,001
Proximal	42%	34%	41%	
Moyen	45%	45%	43%	
Distal	13%	21%	16%	

Tableau 3 - Distribution anatomique des lésions coronarographiques dans les STEMI, NSTEMI et dans l'angor instable, après exclusion des patients avec coronaires non-obstructives. Adapté d'après Ndrepepa G. and al⁽¹²⁸⁾. IDM : infarctus du myocarde, ST+ : sus-décalage du segment ST.

4.4. Identification de la lésion « coupable ».

Pour caractériser angiographiquement comme « coupable » une lésion coronarienne, au moins deux des critères morphologiques évocateurs de rupture aiguë de plaque doivent être présents : image de defect endoluminal compatible avec un thrombus (caractérisée par une

occlusion à limite d'amont nette ou convexe ou par la présence de défauts endoluminaux au voisinage d'une sténose avec opacification homogène périphérique), une ulcération de plaque (caractérisée par la présence de contraste avec contours flous au niveau de la paroi du vaisseau), une irrégularité de plaque (caractérisée par la présence de bords irréguliers ou protrusifs), une dissection ou une anomalie de flux.⁽¹²⁹⁻¹³¹⁾

Cependant, les études anatomopathologiques et en imagerie intra-coronaire ont souligné la coexistence fréquente de plusieurs plaques vulnérables (principalement des plaques fibro-athéromateuses à fine coque fibreuse) chez un même patient.⁽¹³²⁻¹³⁵⁾

Les données angiographiques ont confirmé ces résultats en montrant que dans plus de 40% des SCA non ST+ avec lésion occlusive, la coronarographie retrouvait la coexistence de multiples plaques complexes remplissant les critères angiographiques de « lésion coupable ».^(129,131,136)

Par ailleurs, près d'un quart des NSTEMI avec occlusion aiguë d'une artère coronaire et près de deux tiers des occlusions chroniques sont déjà associés à une collatéralité à la coronarographie initiale.⁽²⁾

De ce fait, la différenciation angiographique entre les occlusions aiguës/subaiguës d'une part et les occlusions chroniques d'autre part peut être difficile. Cela souligne le fait que l'identification de la lésion coupable uniquement au moyen des constatations coronarographiques n'est pas toujours possible.^(133,137)

Dans les SCA ST+, comme cela a été décrit préalablement, la topographie des sus-décalages ST (ou des ondes Q) dans des dérivations adjacentes présente une très bonne valeur localisatrice, permettant d'identifier avec une excellente spécificité le territoire ischémique, en particulier pour les occlusions coronaires proximales.⁽⁴²⁻⁴⁶⁾

La localisation du territoire ischémique à l'ECG est bien plus difficile dans le cas des SCA non ST+, d'autant que l'ECG est normal dans près d'un tiers des cas.^(138,139) Par ailleurs, l'apport des modifications électrocardiographiques dans la localisation de la lésion coupable des SCA non ST+ est plus faible en cas de dominance coronarienne gauche, de coronaropathie multi-tronculaire ou de localisation distale de la lésion coupable.⁽¹⁴⁰⁾

L'échocardiographie trans-thoracique (ETT) préalable à la ventriculographie peut aussi permettre de localiser la lésion cible par la mise en évidence de troubles de la cinétique segmentaire systématisés à un territoire myocardique.

Au final, dans plus de 20% des NSTEMI, la coronarographie retrouve des artères saines ou une coronaropathie non-obstructive.^(122,125,127)

DEUXIÈME PARTIE - CAS PARTICULIER DE L'IDM AVEC CORONAIRES NON-OBSTRUCTIVES (MINOCA).

1. PRÉCISIONS TERMINOLOGIQUES ET DÉFINITION

1.1. Évolution de la terminologie

Les progrès des dosages de troponinémie cardiaque, qui constituent actuellement la pierre angulaire du diagnostic d'infarctus du myocarde, ainsi que la diffusion des stratégies de recours systématique à la coronarographie dans la prise en charge initiale de l'IDM ont permis l'identification d'un sous-groupe de patients avec diagnostic clinico-biologique d'IDM ne présentant pas de coronaropathie significative. Ces patients furent initialement regroupés sous le terme d' « IDM à coronaires saines » (ou MINCA dans la littérature anglo-saxonne, pour *Myocardial Infarction with Normal Coronary Arteries*)⁽¹⁴¹⁻¹⁴⁵⁾, dans le but d'extraire les patients pour lesquels l'athérosclérose ne semblait pas intervenir dans le mécanisme à l'origine de l'IDM.

Cependant, cette terminologie ne semble pas correspondre à la réalité anatomique puisque les études d'imagerie intra-coronaire ont démontré la fréquence des lésions d'athérosclérose chez les patients à « coronaires angiographiquement saines ».⁽¹⁴⁶⁾ A l'inverse, du fait de la grande prévalence de l'athérosclérose coronarienne y compris chez les sujets asymptomatiques, la découverte de lésions d'athérosclérose à la coronarographie initiale du SCA peut tout à fait être fortuite, sans lien avec l'épisode aigu chez des patients présentant une pathologie non-coronarienne à l'origine des douleurs et de l'élévation de la troponinémie (par exemple en cas de myocardite aiguë ou de cardiopathie de Tako-Tsubo).

Depuis peu, cette terminologie a donc été progressivement abandonnée au profit du terme MINOCA, acronyme anglais de *Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries*, regroupant les patients avec présentation clinique d'IDM aigu chez lesquels il n'est pas retrouvé de coronaropathie « obstructive » à la coronarographie.^(147,148) Cette terminologie, plus générale, s'adapte aux critères d'inclusions généralement utilisés dans la littérature et inclue donc les patients avec plaques non-significatives et les patients à coronaires angiographiquement saines ; ces derniers représentant au final près de la moitié des MINOCA, avec une grande variabilité selon les études.⁽¹⁴⁹⁾

Le terme MINOCA a été introduit en 2016 par un groupe de travail de l'ESC afin de proposer une nomenclature commune à cette entité méconnue en pratique clinique, de promouvoir la recherche en routine des étiologies sous-jacentes au diagnostic et d'encourager les travaux de recherche clinique s'y rapportant.⁽¹⁵⁰⁾

Le groupe de travail souligne qu'un tel diagnostic, posé en pratique au décours d'une coronarographie réalisée à la phase aigue d'une présentation évocatrice d'IDM, doit se concevoir comme un diagnostic provisoire (« *working diagnosis* »), en attente des éléments étiologiques complémentaires qui permettront ultérieurement de le préciser.

Le terme demeure de ce fait imparfait car, contrairement à son acronyme « *Myocardial Infarction* », une partie significative des patients MINOCA se verra proposer au final un diagnostic étiologique non-ischémique.

Pour lever cette ambiguïté, Prasupathy a proposé en 2017 dans un éditorial publié dans *Circulation* le terme plus général de TP-NOCA (pour *Troponin-positive non-obstructive coronary arteries*).⁽¹⁵¹⁾

Cependant, nous utiliserons dans notre travail l'acronyme anglo-saxon MINOCA, en abréviation d'« infarctus du myocarde aigu à coronaires non-obstrucives » afin de respecter la nomenclature proposée en 2016, adoptée par la littérature internationale en 2017 dans ses plus grands travaux^(148,150,152,153) puis validée par la nouvelle version 2017 des recommandations de l'ESC sur la prise en charge du STEMI⁽¹⁵⁴⁾.

1.2. Définition de l'IDM sans coronaropathie obstructive (MINOCA).

Comme résumé en Tableau 4, le diagnostic de MINOCA repose sur deux piliers : les critères de définition de l'IDM selon sa troisième définition universelle de 2012⁽⁵⁾ et l'absence de mise en évidence angiographique de coronaropathie « obstructive »⁽¹⁵⁰⁾.

Un seuil angiographique de sténose de 50% est recommandé pour distinguer une coronaropathie obstructive d'une lésion non-obstructive. Toute sténose supérieure à ce seuil est considérée comme « obstructive » et exclue donc, par définition, le diagnostic de MINOCA^(150,155). Cette définition du MINOCA proposée en 2016 par le groupe de travail de l'ESC inclue donc un groupe hétérogène de patients à coronaires « saines » (absence de sténose \geq 30%) et à faible athéromatose coronarienne (présence d'au moins une sténose comprise entre 30 et 50%).

Le seuil angiographique de 50% est en partie arbitraire, d'autant qu'il existe une variabilité inter- et intra-observateurs significative dans l'évaluation coronarographique visuelle du

degré de sténose⁽¹⁵⁶⁾. Par ailleurs, la nature dynamique des mécanismes physiopathologiques du SCA peut-être à l'origine de modifications au cours du temps de l'aspect angiographique d'une lésion coronarienne et de son degré de sténose, notamment du fait des fluctuations du tonus vasomoteur et du caractère instable des plaques coupables (embolisation d'un thrombus de plaque ou élimination du caillot plaquettaire)⁽¹⁵⁰⁾.

Enfin, selon la troisième définition universelle de l'IDM, le diagnostic d'IDM en phase aigue nécessite l'association d'une présentation clinique évocatrice et d'une positivité des biomarqueurs cardiaques⁽⁵⁾. Le diagnostic de MINOCA est donc applicable lorsqu'il n'existe pas initialement de diagnostic différentiel non-ischémique plus probable (telle qu'une forte suspicion de myocardite ou d'embolie pulmonaire aigue)⁽¹⁵⁰⁾.

Le diagnostic de MINOCA est posé immédiatement après la coronarographie réalisée chez un patient avec une présentation compatible avec un IDM, associant :

1 - Critères d'IDM :

- Fluctuation de la troponine cardiaque avec au moins une valeur > LSR
- ET
- Suspicion clinique d'infarctus attestée par au moins un des 4 critères :
 - a - Symptômes d'ischémie
 - b - Apparition de modifications ECG (segment ST, onde T) ou d'un BBG
 - c - Apparition d'ondes Q pathologiques
 - d - Apparition de troubles cinétiques
-

2 - Artères coronaires angiographiquement non-obstructives :

- Absence de coronaropathie obstructive (sténose > 50%) à la coronarographie :
 - Artères coronaires "saines" (aucune sténose > 30%)
 - Athéromatose modérée (au moins une sténose entre 30 et 50%)
-

3 - Absence de présomption clinique d'un diagnostic alternatif expliquant la présentation :

- Absence de diagnostic prouvé au moment de la coronarographie
 - De ce fait, tout patient avec MINOCA nécessite des explorations plus approfondies afin de déterminer l'étiologie sous-jacente de la présentation aigue.
-

Tableau 4 - Critères diagnostiques de l'IDM à coronaires non-obstructives (MINOCA), Adapté d'après l'ESC Working Group⁽¹⁵⁰⁾. MINOCA : infarctus du myocarde à coronaires non-obstructives, IDM : infarctus du myocarde, LSR : limite supérieure de référence, ECG : électrocardiogramme, BBG : Bloc de branche gauche.

2. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET PRONOSTIQUES

2.1. Épidémiologie

La fréquence du MINOCA se situe entre 1 et 14% de l'ensemble des IDM ⁽¹⁵⁷⁻¹⁶¹⁾. Une récente méta-analyse ⁽¹⁴⁹⁾ évalue plus précisément la fréquence du MINOCA à 6% des IDM au total.

Cette même méta-analyse ⁽¹⁴⁹⁾ retrouvait qu'en comparaison aux autres IDM, les patients avec MINOCA étaient plus jeunes (55 ans en moyenne, IC 95% [51 ; 49]) et plus souvent des femmes (40%, IC 95% [33 ; 46%]). Cette double tendance épidémiologique est observée dans l'ensemble de la littérature ^(159,162,163). Pour exemple, la plus grande cohorte actuellement publiée (9 466 patients MINOCA ⁽¹⁴⁸⁾), issue du registre suédois SwedeHeart, confirme cette tendance démographique bien que les chiffres soit différents (moyenne d'âge de 65 ans, 61 % de femmes).

2.2. Fréquence des facteurs de risque cardiovasculaire dans le MINOCA

Mis à part une prévalence d'hyperlipidémie plus faible dans le groupe MINOCA (21%, IC 95% [6 ; 35%]) comparativement aux infarctus avec coronaropathie obstructive, la fréquence des autres facteurs de risque cardio-vasculaire modifiables est comparable dans les deux groupes ⁽¹⁴⁹⁾. Les principaux résultats concernant la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire issus de la méta-analyse de Pasupathy et al. ⁽¹⁴⁹⁾ sont présentés en Tableau 5.

Facteurs de risque cardio-vasculaire	IDM avec coronaropathie obstructive	MINOCA	P-Value
Age moyen (années)	61	55	p<0,001
Sexe féminin	24%	40%	p<0,001
Hyperlipidémie	32%	21%	p<0,001
Hypertension artérielle	45%	44%	NS
Diabète	22%	13%	NS
Tabagisme	39%	42%	NS
Antécédent familial coronarien	27%	28%	NS

Tableau 5 - Comparaison des fréquences des facteurs de risque cardiovasculaire dans les IDM avec et sans coronaropathie obstructive, adapté d'après Pasupathy et al ⁽¹⁴⁹⁾. IDM : infarctus du myocarde, MINOCA : infarctus avec coronaires non-obstructives, NS : non significatif. Les valeurs de p significatives pour un seuil < 0,005 sont en gras.

2.3. Pronostic des patients MINOCA

La méta-analyse récente de Pasupathy et al. ⁽¹⁴⁹⁾ s'est intéressée au pronostic à court terme (5 études intra-hospitalières, 9 564 patients) et à 1 an (4 études, 1924 patients) après MINOCA. La mortalité toutes causes confondues dans le groupe MINOCA était de 0,9% lors de l'hospitalisation initiale (IC95% [0,5 – 1,3]) et de 4,7% à 1 an (IC95% [2,6 – 6,9]).

Comme résumé en Tableau 6, la mortalité des patients avec MINOCA est significativement plus faible comparativement à l'ensemble des autres IDM, avec une réduction relative du risque d'environ 63% à court terme et 41% à un an. Une étude française récente retrouve des résultats similaires avec une mortalité à 1 an de 3,3 % dans le sous-groupe MINOCA contre 12,4% pour l'ensemble des IDM ⁽¹⁶⁴⁾.

Mortalité toutes causes	Etudes comparatives			Méta-analyse
	IDM avec CO	MINOCA	Odds-ratio (OR) P-Value	Ensemble des MINOCA
Mortalité intra-hospitalière	3,2%	1,1%	OR = 0,37 p=0,001	0,9%
Mortalité à 1 an	6,7%	3,5%	OR = 0,59 p=0,003	4,7%

Tableau 6 - Mortalité globale des patients avec IDM avec ou sans coronaropathie obstructive, d'après Pasupathy et al ⁽¹⁴⁹⁾. IDM avec CO : infarctus du myocarde avec coronaropathie obstructive, MINOCA : infarctus avec coronaires non-obstructives, OR : Odds-ratio.

La mortalité à 1 an des MINOCA apparaît plus préoccupante si on la compare aux différents sous-groupes d'IDM avec lésion coronaire obstructive et si l'on intègre le fait que les patients MINOCA soient plus jeunes ^(162,165,166). Pour exemple, la cohorte du Korean MI Registry⁽¹⁶⁰⁾ qui a évalué la mortalité globale à un an d'un IDM retrouve une mortalité équivalente dans le groupe MINOCA (3,1%) et dans le groupe des IDM avec coronaropathie obstructive mono- ou bi-tronculaire (3,2%) (contre 6,5% chez les patients avec sténoses obstructives tri-tronculaires ou siégeant sur le tronc commun).

Les courbes de survie issues de l'analyse de ces résultats sont présentées en Figure 6 ⁽¹⁶⁰⁾.

Une étude plus récente a étudié à plus long terme le pronostic des patients MINOCA (9136 patients avec une durée de suivi moyenne de 4,1 ans), retrouvant une mortalité d'environ 13%, un taux d'évènements cardiaques majeurs de 24%, d'accidents cérébraux ischémiques constitués de 4% et de ré-hospitalisations pour insuffisance cardiaque congestive de 6 % ⁽¹⁴⁸⁾.

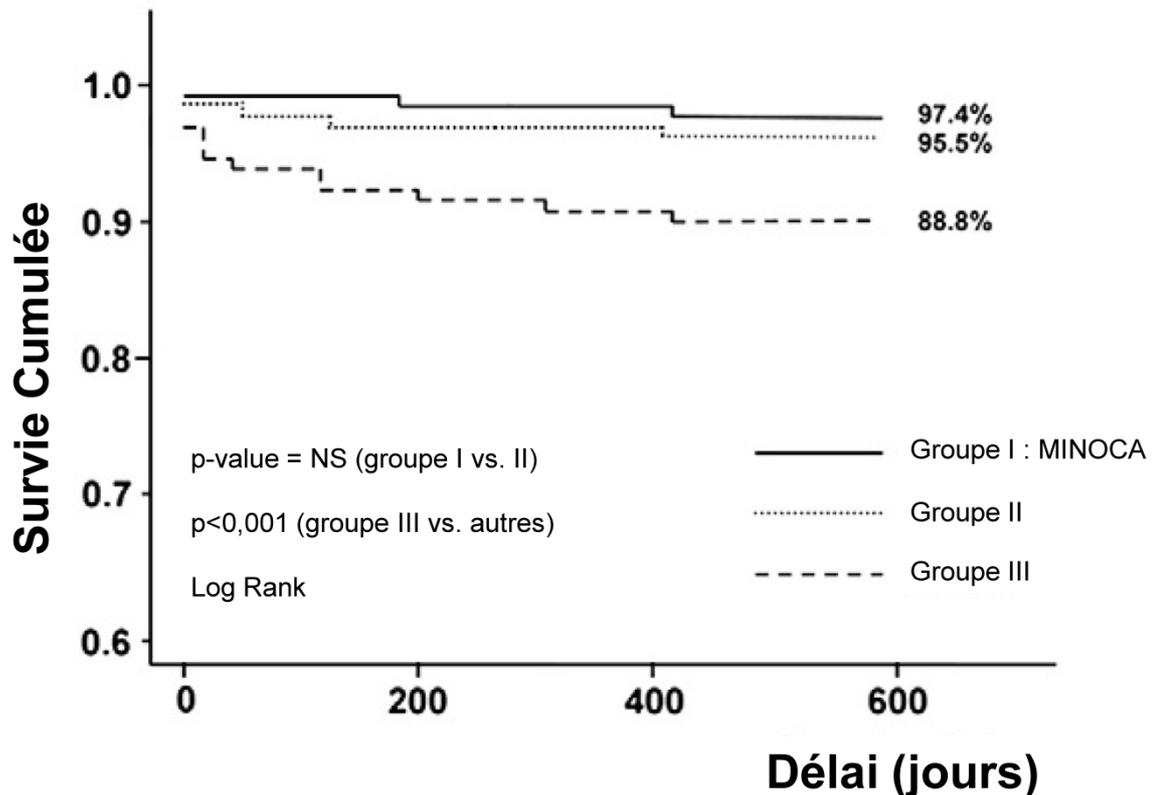


Figure 6 - Courbes de survie globale de Kaplan-Meier par sous-groupe d'IDM : Groupe I = MINOCA, Groupe II = IDM avec coronaropathie obstructive (>50%) mono- ou bi-tronculaire, Groupe III = IDM avec coronaropathie obstructive (> 50%) tri-tronculaire. D'après l'étude de Kang et al. portant sur 8510 patients IDM dont 372 MINOCA ⁽¹⁵²⁾. L'analyse du Log-Rank ne mettait pas en évidence de différence significative en terme de survie entre les groupes I et II tandis qu'il existait une différence significative entre le groupe III et les autres groupes (p<0,001). MINOCA : infarctus à coronaires non obstructives, IDM = infarctus du myocarde, NS : non significatif.

3. ÉTIOLOGIES DU MINOCA

3.1. Diagnostic étiologique du MINOCA

Comme le rappelle le groupe de travail de l'ESC⁽¹⁵⁰⁾, le diagnostic de MINOCA établi après réalisation d'une coronarographie à la phase initiale d'un IDM est un diagnostic « provisoire », regroupant diverses étiologies qu'il convient de rechercher une fois le diagnostic posé. Les étiologies de MINOCA (dont les principales sont listées en Tableau 7), sont extrêmement variées (et en particulier les causes d'IDM de type 2 par déséquilibre apport/besoin myocardique). Les étiologies de MINOCA sont habituellement classées en

causes extracardiaques et cardiaques, lesquelles peuvent être d'origine coronaire ou non coronaire^(150,152).

L'IRM cardiaque constitue l'examen complémentaire de choix dans le cadre du bilan étiologique⁽¹⁵⁰⁾. Sur la base d'une méta-analyse récente portant sur 26 publications évaluant l'IRM dans le diagnostic étiologique de MINOCA⁽¹⁴⁹⁾, trois causes principales se détachent par leur fréquence : les myocardites aiguës non diagnostiquées cliniquement (représentant 33% des MINOCA), les IDM « vrais » (24%) et les cardiopathies de stress de Tako-Tsubo (18%).

Causes reconnues de MINOCA

Causes d'IDM

- Rupture de plaque
- Vasospasme coronaire
- Dissection coronaire
- Thrombose spontanée (sur thrombophilie)
- Embolie coronaire

Causes systémiques d'IDM de type 2

- Sepsis
- Détresse respiratoire aiguë
- Choc hémodynamique / anémie
- Insuffisance cardiaque
- Tout déséquilibre apport/besoin myocardique

Causes cardiaques non-ischémiques

- Myocardites
- Cardiopathie de tako-tsubo

Tableau 7 - Principales causes reconnues de MINOCA, adapté d'après Agewall et al. et⁽¹⁵⁰⁾ et Poku et al⁽¹⁵²⁾. IDM : infarctus du myocarde

3.2. Causes d'origine ischémique : IDM « vrais »

Un IDM « vrai » est la cause retrouvée dans près d'un quart des MINOCA⁽¹⁴⁹⁾. Plusieurs mécanismes d'origine coronarienne ou extra-coronarienne (embolique) sont décrits incluant la « disruption » de plaque d'athérosclérose, la dissection d'une artère coronaire, l'origine embolique et le vasospasme coronarien.

3.2.1. Rupture (« disruptions ») de plaque

La terminologie anglo-saxonne « *plaque disruption* » correspond principalement aux lésions de rupture de plaque détectées en imagerie ou anatomopathologie. L'hémorragie intra-

plaque, les érosions de plaque et les nodules calcifiés peuvent aussi jouer un rôle physiopathologique comparable et sont donc parfois intégrés sous ce terme générique ^(150,152).

La disruption de plaque appartient aux IDM de type 1 selon la Troisième définition universelle, même si il n'est pas mis en évidence de thrombus intra-coronaire à la coronarographie. Plus précisément, les disruptions de plaque comptent pour environ 5 à 20% des IDM de type 1 ^(5,150) et peuvent siéger aussi bien sur une coronaropathie non-obstructive sous-jacente que sur un segment coronaire angiographiquement « sain ».

Plusieurs études utilisant l'échographie intra-coronaire ont souligné la fréquence des ruptures de plaque (définies par une solution de continuité de la chape fibreuse), avoisinant au total 40% des MINOCA ⁽¹⁶⁷⁻¹⁶⁹⁾. L'utilisation d'imagerie intra-coronaire à plus haute résolution (tomographie de cohérence optique, ou OCT) démontrerait probablement une plus grande prévalence des ruptures et érosions de plaque mais cette technique n'a pas encore été étudiée en routine dans des études contrôlées incluant des patients MINOCA ⁽¹⁷⁰⁾.

L'érosion de plaque, qui se définit en imagerie intra-coronaire par la présence d'un thrombus au contact d'une plaque avec chape fibreuse intacte constituerait un mécanisme alternatif de MINOCA, tout comme les nodules calcifiés, définis par une effraction de la chape fibreuse par un tissu nodulaire dense et calcifié ^(150,170-172).

Des exemples diagnostiques par tomographie de cohérence optique de rupture de plaque, érosion de plaque et nodule calcifié sont présentés pour illustration en Figure 7.

La nécrose myocardique dans les MINOCA sur disruption de plaque peut être secondaire à des processus thrombotiques (avec thrombolyse spontanée), thromboemboliques, vasospastiques agissant seuls ou en association ⁽¹⁵⁰⁾.

La théorie de la thrombolyse spontanée, endogène, d'un thrombus intra-coronaire est la plus communément admise pour expliquer le mécanisme physiopathologique à l'origine des MINOCA sur infarctus « vrai » ⁽¹⁷³⁾. Cette théorie principale est appuyée par des études d'IRM cardiaques de populations de MINOCA sur disruption de plaque montrant chez la plupart des patients de larges plages d'œdème myocardique sur les séquences pondérées T2, contrastant avec la petite taille des zones de nécrose éparses en rehaussement tardif après injection de Gadolinium dans le même territoire ⁽¹⁶⁸⁾. Ceci pourrait suggérer un mécanisme d'obstruction transitoire du flux de larges vaisseaux coronaires étayant l'hypothèse de la thrombolyse spontanée endogène au site de la plaque rompue.

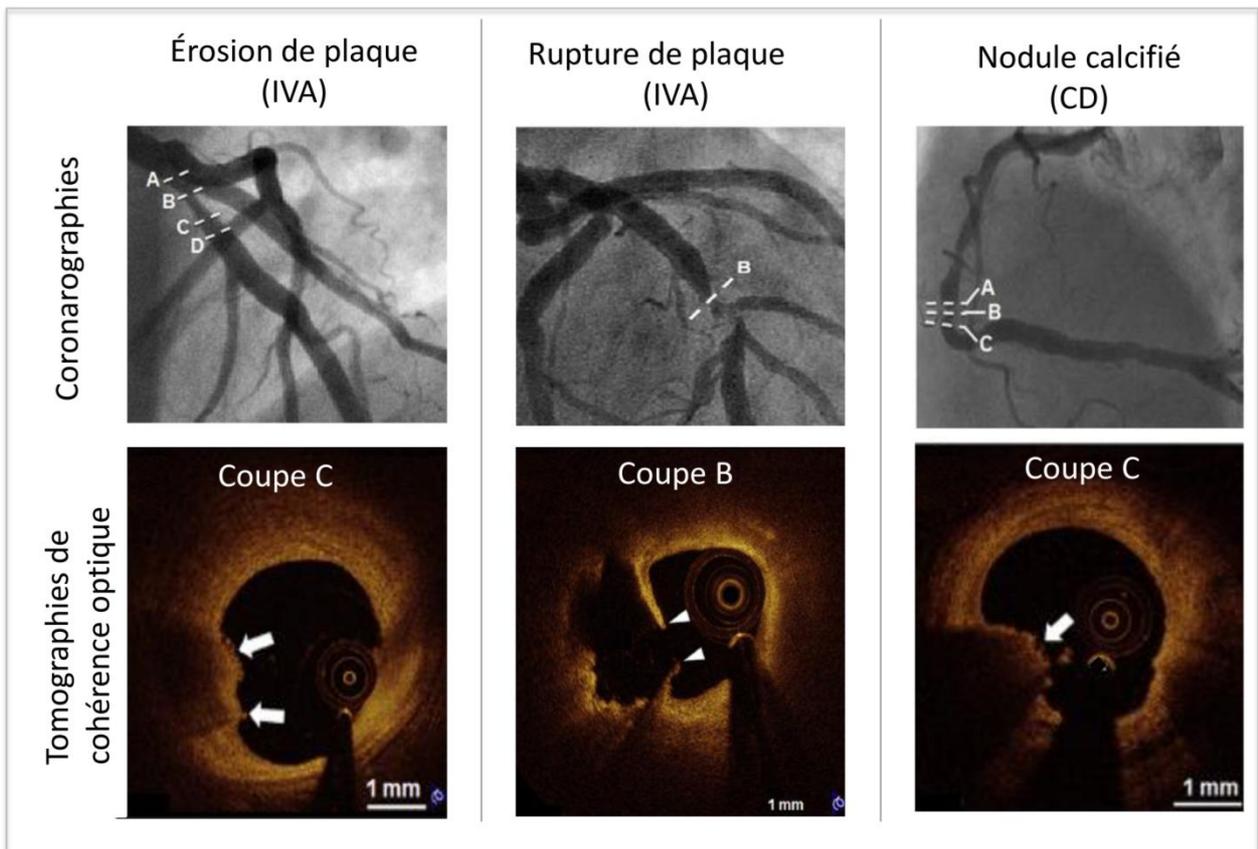


Figure 7 - Illustration des trois cas de *disruption* de plaques : érosion de plaque (à gauche), rupture de plaque (milieu) et nodule calcifié (droite). En haut, images coronarographiques. En bas, coro-tomographies de cohérence optique (OCT) au niveau de coupe schématisé par la lettre sur l'image coronarographique correspondante. Adapté de Jia et al. ⁽¹⁷²⁾. Gauche : Érosion de plaque caractérisée par la présence d'un thrombus à surface irrégulière (flèches) adhérent à une plaque dont la chape fibreuse n'apparaît pas rompue. Milieu : Rupture de plaque caractérisée par une solution de continuité dans la chape fibreuse (têtes de flèche). Droite : Nodule calcifié visible sous la forme d'un nodule dense et atténuant avec cône d'ombre postérieur faisant protrusion à travers une rupture de la chape fibreuse et recouvert d'un thrombus adhérent de surface irrégulière (flèche). Le guide est responsable d'un cône d'ombre. IVA : interventriculaire antérieure, CD : coronaire droite.

Cependant, dans d'autres cas de MINOCA sur disruption de plaque, l'IRM cardiaque retrouvait des zones focales de rehaussement tardif bien définies et systématisées à un territoire vasculaire distal, sans œdème myocardique étendu, étayant l'hypothèse thrombo-embolique, c'est-à-dire l'occlusion coronaire distale à partir de débris athéro-thrombotiques issus de la plaque rompue ⁽¹⁶⁸⁾.

Le pronostic propre du sous-groupe des MINOCA sur rupture de plaque n'a pas été étudié, à notre connaissance, en comparaison avec les autres causes de MINOCA. Cependant, le diagnostic de rupture de plaque en imagerie intra-coronaire (OCT) est associé à un plus

mauvais pronostic ^(162,174) et notamment à un sur-risque de survenue d'évènement cardiaque majeur.

3.2.2. Vasospasme coronaire

Le phénomène de spasme coronaire, qui contribue potentiellement à la pathogénèse de l'IDM sur coronaropathie obstructive, semble aussi jouer un rôle majeur dans un certain nombre de MINOCA.

Il est le résultat de l'hyperréactivité des cellules musculaires lisses vasculaires à des substances vasospastiques endogènes (comme dans l'angor vasospastique encore appelé angor de Prinzmetal ou *variant angina*) ou secondaire à la prise de substances exogènes vasospastiques (cocaïne ou métamphétamine par exemple) ⁽¹⁷⁵⁻¹⁷⁸⁾. De nombreux facteurs génétiques ont été incriminés, expliquant en grande partie l'incidence bien plus élevée de la pathologie en Asie qu'en occident ainsi que l'existence de formes familiales ⁽¹⁷⁹⁻¹⁸²⁾. Les principaux facteurs de risque ainsi que les facteurs précipitants sont résumés en Figure 8, d'après Hung MJ et al ⁽¹⁷⁷⁾.

Dans leur méta-analyse, Pasupathy et al. ⁽¹⁴⁹⁾ ont montré que les tests pharmacologiques de provocation étaient capables d'induire un vasospasme coronaire dans près de 27 % des MINOCA.

Les dérivés nitrés et les inhibiteurs calciques constituent des thérapeutiques efficaces du vasospasme coronaire, ces derniers ayant par ailleurs montré un bénéfice en terme de prévention des événements cardio-vasculaires dans l'angor vasospastique ^(183,184). De plus, une étude prospective de suivi à 3 ans a montré un excellent pronostic des SCA sans lésion obstructive mais avec vasospasme coronarien prouvé et traité médicalement ⁽¹⁸⁵⁾.

Ce diagnostic doit donc être évoqué chez les patients MINOCA du fait de sa fréquence et de l'existence de traitements potentiels. En effet, le MINOCA peut constituer la présentation inaugurale d'un angor vasospastique ou bien correspondre à un épisode aigu intercurrent chez un patient avec angor spastique préexistant.

Le diagnostic d'angor vasospastique peut être posé en cas d'épisodes récurrents et documentés d'angor de repos associés à des modifications ECG intéressant le segment ST et rapidement résolutive après prise de dérivés nitrés de courte durée d'action. En pratique, le diagnostic clinico-électrocardiographique est difficile à documenter.

Le diagnostic nécessite alors le recours à des tests de provocation : soit non-invasifs (par hyperventilation ou par le froid « *cold pressor test* ») sous monitoring ECG, parfois associé à l'ETT, soit surtout invasifs par épreuve pharmacologique per-angiographique (principalement

par injection d'acétylcholine ou d'ergonovine) ^(150,186-188). Le test de provocation per-coronarographique est à privilégier par rapport aux techniques non-invasives notamment dans les cas de forte suspicion pré-test de vasospasme coronarien ^(186,189).

Cependant, une telle procédure est généralement contre-indiquée en routine à la phase aiguë de l'IDM. Une étude récente ⁽¹⁸⁴⁾ a néanmoins montré sa faisabilité à la phase aiguë dans le cadre de patients sélectionnés et avec une équipe expérimentée, ouvrant donc la voie à la possibilité d'une exploration post-angiographique immédiate dans le MINOCA.

Enfin, l'existence de spasmes micro-vasculaires a été récemment incriminée comme cause potentielle de MINOCA. En effet, des études utilisant des techniques de dosage ultrasensible ont montré une élévation des biomarqueurs cardiaques au décours de tests de provocation en l'absence d'induction de vasospasme angiographiquement visible sur les troncs coronaires principaux ⁽¹⁹⁰⁻¹⁹³⁾. De plus amples recherches doivent être conduites pour valider la faisabilité, la sécurité et la valeur pronostique des tests de provocation dans le MINOCA.

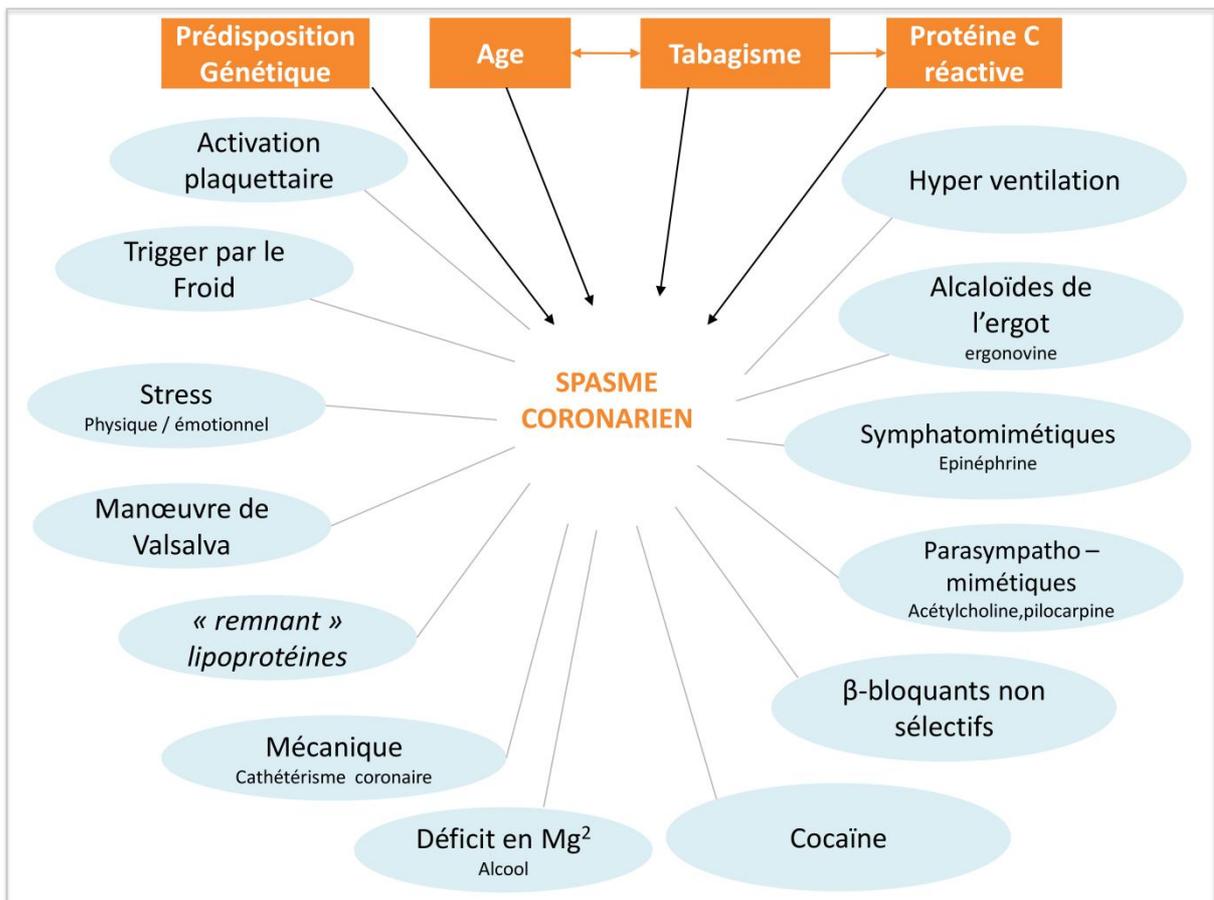


Figure 8 - Facteurs de risque et facteurs précipitant le vasospasme coronarien, Adapté d'après Hung et al ⁽¹⁷⁷⁾. Les facteurs de risque sont représentés dans les rectangles orange (une flèche orange illustre un effet potentialisant deux facteurs). Les facteurs précipitants sont représentés par les ovales bleus.

3.2.3. Embolie coronaire

La prévalence de la cause embolique coronaire dans le MINOCA est considérée comme relativement faible ⁽¹⁵⁰⁾. Cependant, l'absence de dépistage systématique des facteurs emboligènes pourrait expliquer en partie cette faible prévalence. L'absence de coronaropathie obstructive à la coronarographie (indispensable au diagnostic de MINOCA) peut être due dans ce contexte embolique à la difficulté de détection angiographique des occlusions des branches coronaires de petit calibre et donc à la fréquence des faux-négatifs angiographiques ⁽¹⁶²⁾.

De nombreuses causes peuvent favoriser la pathologie embolique coronarienne. Ces causes sont dites thromboemboliques lorsque l'occlusion distale provient d'un thrombus (de siège systémique, cardiaque ou coronaire) et non-thrombotique dans les autres cas.

Les pathologies à haut-risque thromboembolique les plus fréquentes incluent la fibrillation atriale et les cardiopathies compliquées de thrombus apical (typiquement associées à une altération sévère de la fraction d'éjection systolique ventriculaire gauche avec ou sans anomalie de la cinétique segmentaire) ^(194,195). Les embolies paradoxales sont plus rares et proviennent de la migration de fragments thrombotiques cruoriques veineux vers la circulation artérielle systémique à travers un foramen ovale perméable (ou plus rarement un defect du septum atrial) ⁽¹⁹⁶⁻²⁰¹⁾. Les embolisations distales à partir d'un thrombus coronaire adhérent à une plaque vulnérable ont quant à eux été traitées indépendamment dans le chapitre 3.2.1.

Les causes emboliques non-thrombotiques sont rares mais variées. L'embolisation coronaire septique à partir de foyers infectieux valvulaires est une complication classique, mais rare, de l'endocardite infectieuse notamment décrite dans les endocardites sur valve prothétique ⁽²⁰²⁾. L'embolisation tumorale à partir d'une tumeur des cavités cardiaques gauches se rencontre principalement dans les histotypes bénins qui sont les plus fréquents (myxome et fibro-élastome principalement) ^(203,204). Encore plus rarement, l'embolie coronaire peut provenir de calcifications valvulaires ou d'embolies gazeuses iatrogènes ou post-traumatiques ⁽²⁰⁵⁻²⁰⁸⁾.

L'évènement thrombo-embolique coronaire peut en outre être favorisé par des pathologies hématologiques (thrombophilie congénitale ou acquise). Les études de screening systématique chez les patients MINOCA ^(149,209-213) ont montré une prévalence totale de près de 15 % des thrombophilies congénitales (incluant les mutation du Facteur V Leiden et les déficit en Protéine C/S et facteur XII). Plus précisément, la mutation du Facteur V Leiden et les déficits

en protéine C/S sont retrouvés dans respectivement 12% et 2,6% des MINOCA comparativement à leur prévalence respective de 3-7% et 0,1-1% dans la population générale occidentale ^(149,214).

3.2.4. Dissection coronaire spontanée

La dissection coronaire spontanée (par opposition aux dissections iatrogènes, traumatiques et artérioscléreuses) a longtemps été considérée comme une entité rare ^(215,216).

Son incidence, variable selon les études, était initialement estimée à moins de 0,3% des diagnostics coronarographiques à la phase initiale d'IDM ^(217,218). Cependant, l'avènement des dosages ultra-sensibles de troponinémie, la diffusion des stratégies de recours systématique à la coronarographie et l'intérêt grandissant porté aux techniques d'imagerie intra-coronaire ont contribué à une recrudescence des diagnostics et des publications ces dernières années ^(219,220). Ainsi, depuis la publication ancienne du premier cas autopsique en 1931 ⁽²²¹⁾, environ 1500 cas ont été recensés dans la littérature parmi lesquels près de la moitié ces cinq dernières années ⁽²²²⁾. Sur la base d'études récentes, la prévalence de la dissection coronaire spontanée peut être évaluée entre 1,7% et 4% de l'ensemble des SCA ^(223,224). Cette prévalence est beaucoup plus importante chez la femme jeune ou dans l'IDM de la femme enceinte ou du post-partum qui constituent des terrains à risque ⁽²²⁵⁾.

La dissection coronaire est typiquement à l'origine d'IDM par obstruction de la lumière vasculaire avec visualisation d'un « *flap* » intimal pathognomonique avec double chenal et stagnation du produit de contraste (type 1 de la classification angiographique de Saw) ⁽²²⁶⁾ et donc hors du cadre strict du MINOCA. La réduction de la lumière peut aussi être secondaire à un hématome intra-mural sans faux-chenal circulant visible angiographiquement à l'origine d'une sténose de sévérité variable (de type 2 longue et diffuse (>20 mm) et de type 3 focale (< 20 mm) et pouvant mimer une plaque d'athérosclérose ^(222,226,227).

Cependant, la dissection peut parfois passer inaperçue à la coronarographie, notamment dans les types 2 et 3, conduisant alors au diagnostic de MINOCA ⁽²²⁸⁾. Dans ces cas de diagnostic angiographique difficile, les techniques d'imagerie endovasculaire à haute-résolution (et en particulier la coro-tomographie de cohérence optique) présentent une valeur ajoutée car elles permettent l'analyse pariétale en elle-même et donc la visualisation d'une porte d'entrée (brèche intimale), d'un faux chenal circulant ou d'un hématome intra-mural ⁽²²⁹⁻²³¹⁾.

Sur le plan physiopathologique, la dysplasie fibro-musculaire semble jouer un rôle prépondérant. Ainsi, une étude de screening systématique menée par l'équipe de Vancouver

⁽²³²⁾ a retrouvé une fréquence de 72 % de la dysplasie fibro-musculaire parmi les 168 patients inclus pour IDM sur dissection coronaire spontanée. Des modifications de la composition de l'intima et de la média d'origine hormonale pourrait par ailleurs expliquer la prédominance féminine et le sur-risque que représentent la grossesse et le post-partum ⁽²³³⁾. Les facteurs prédisposants et précipitants sont résumés en Figure 9.

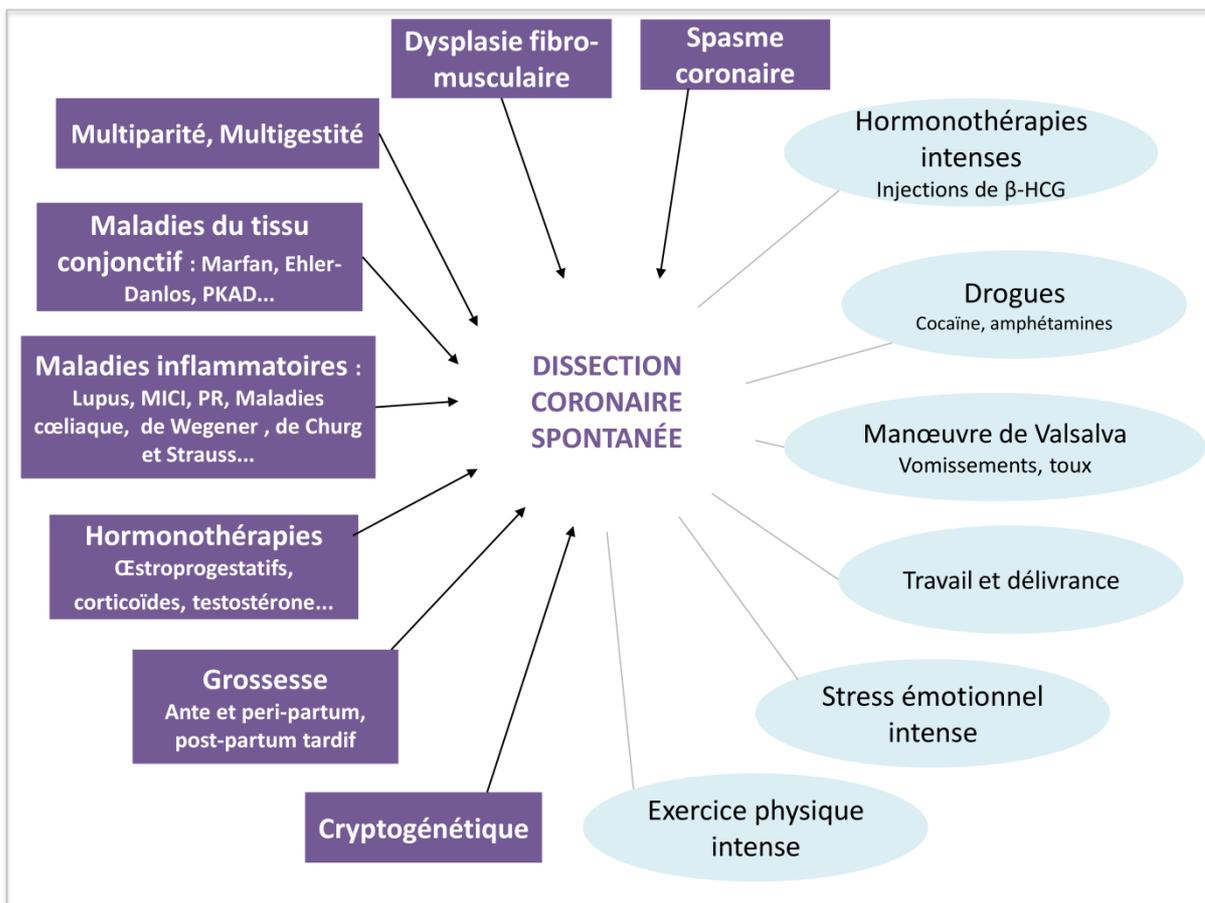


Figure 9 - Facteurs de prédisposition et facteurs précipitant la dissection coronaire spontanée, d'après Saw and al ⁽²²²⁾. Les rectangles violets représentent les facteurs prédisposant et les ovales bleus les facteurs précipitants. β-HCG : Hormone Chorionique Gonadotrope, PKAD : polykystose rénale autosomique dominante, MICI : maladies chroniques inflammatoires de l'intestin, PR : polyarthrite rhumatoïde.

3.3. Cardiopathie de tako-tsubo.

La cardiopathie de stress a été décrite pour la première fois dans les années 1990 ⁽²³⁴⁾ et représenterait environ 18% des causes de MINOCA ⁽¹⁴⁹⁾.

Elle est communément désignée par le terme japonais « Tako Tsubo » (signifiant littéralement « piège à pieuvre ») du fait de la forme en ballonnisation apicale que prend dans les cas typiques le ventricule gauche en ventriculographie (voir Figure 10).

Elle se caractérise par une dysfonction ventriculaire gauche (plus rarement bi-ventriculaire, voire exceptionnellement ventriculaire droite isolée ^(235,236)) aiguë et transitoire en lien avec une sidération myocardique en l'absence de coronaropathie obstructive sous-jacente. La dysfonction est spontanément résolutive en quelques jours ou semaines.

Les troubles de la cinétique segmentaire transitoires typiques associent une akinésie des étages médian et apical du ventricule gauche à une hyperkinésie basale ⁽²³⁷⁾. Une dysfonction systolique transitoire est fréquemment associée.

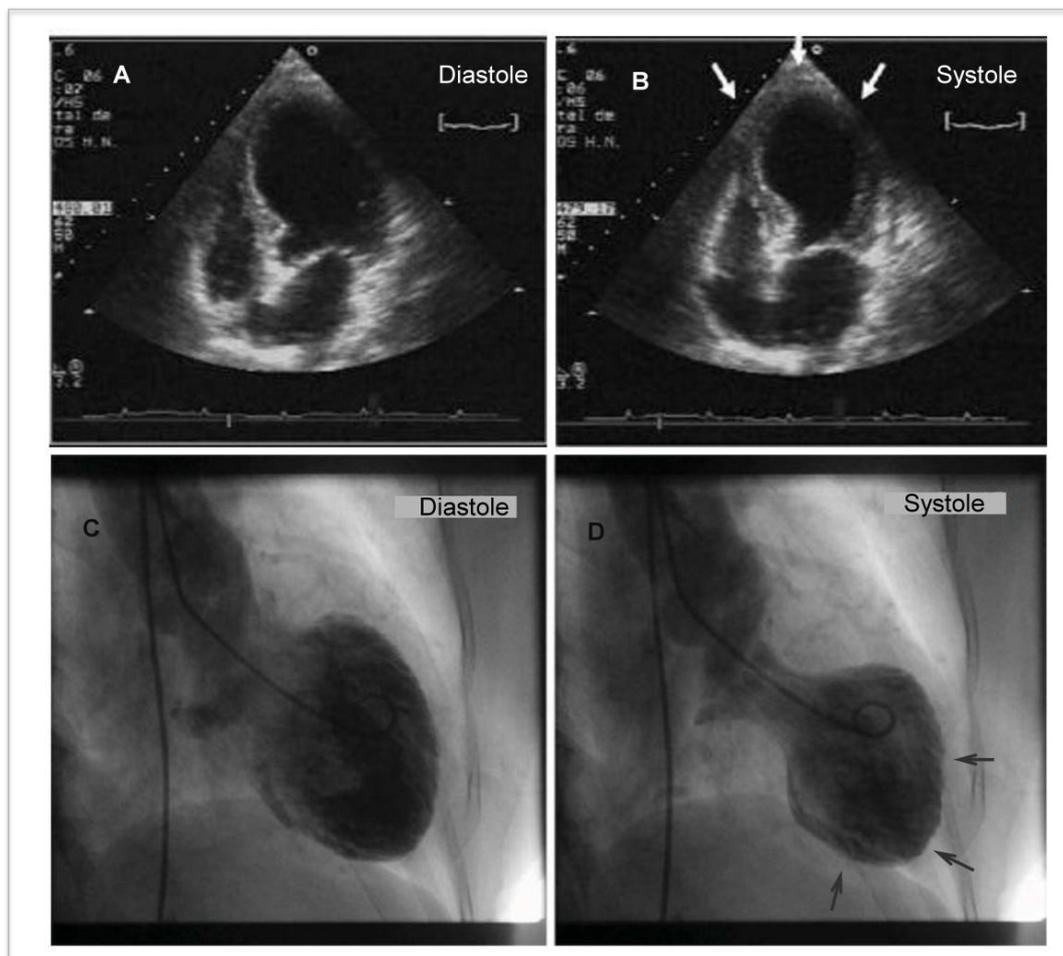


Figure 10 - Exemples de deux femmes avec cardiopathie de tako-tsubo explorées par échocardiographie (A : diastole et B : systole, Lainez et al. ⁽²³⁸⁾) et ventriculographie (C ; diastole et D : systole, Roshanzamir et al. ⁽²⁵⁶⁾). L'aspect typique de ballonnisation apicale ayant donné son nom à la cardiopathie est pointé par les flèches en systole.

En dehors de cette forme classique, trois autres patterns existent représentant au total près de 20% des syndromes de Tako Tsubo. Ces patterns atypiques incluent les formes médio-ventriculaires (akinésie à l'étage médian et hyperkinésie basale et apicale), basales (encore appelées « Tako Tsubo inversé ») et focales ⁽²⁴⁰⁾. Ces patterns sont illustrés Figure 11.

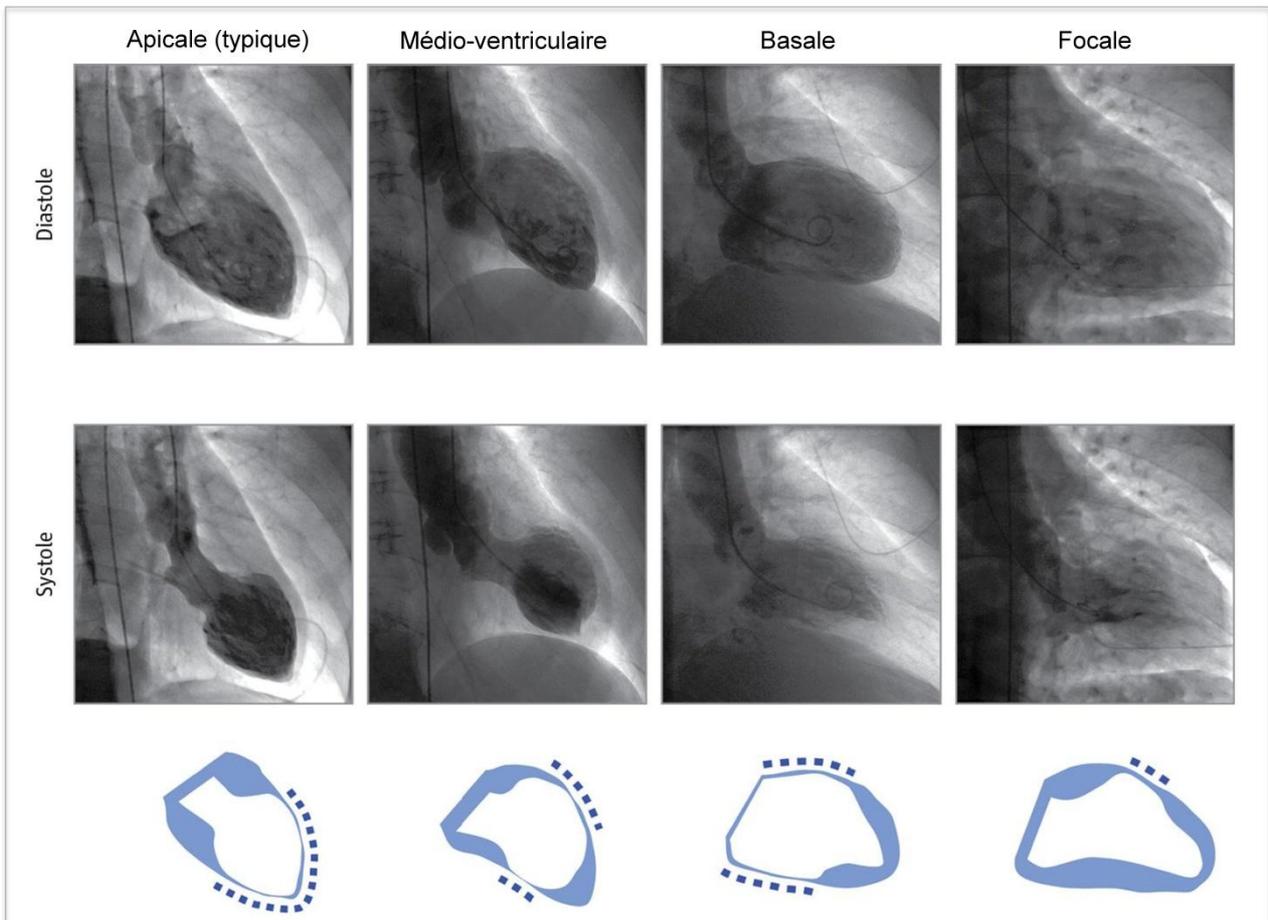


Figure 11 - Présentation des 4 patterns de troubles de la cinétique segmentaire observés dans le Tako Tsubo, d'après Ghadri et al, ⁽²⁴⁰⁾. De gauche à droite les formes apicale (ou typique), médio-ventriculaire, basale (ou inversée) et focale. Ventriculographies en diastole (haut) et en systole (milieu), en vue oblique antérieure droite 30°. En bas, illustrations des régions ventriculaires gauches affectées (pointillés).

L'origine physiopathologique de ce syndrome demeure incertaine et controversée. Plusieurs mécanismes ont été proposés parmi lesquels le vasospasme multi-tronculaire, la dysfonction microvasculaire coronaire et surtout la cardiotoxicité médiée par l'axe catécholaminergique ^(138,241-245).

La manifestation clinique la plus fréquente est celle d'un SCA présentant des anomalies électrocardiographiques qui sont variées à la phase aiguë et demeurent peu spécifiques : sus- ou sous-décalage du segment ST, inversions des ondes T (classiquement de grande amplitude

et non systématisées à un territoire coronaire isolé), voire parfois un sous-décalage du segment PR et une diminution de l'amplitude du complexe QRS ⁽²⁴⁶⁾. Plus rarement, une dyspnée aiguë voire un choc cardiogénique inaugural peuvent révéler la maladie ⁽²⁴⁷⁾.

Un facteur déclenchant de type stress émotionnel ou physique (chirurgical, septique, réanimatoire, etc) est classiquement retrouvé, mais peut cependant manquer au tableau clinique dont le terrain à risque privilégié est la femme en période post-ménopausique ⁽²⁴⁷⁻²⁴⁹⁾.

Sur le plan biologique, le syndrome de Tako Tsubo est classiquement associé à une faible ascension des biomarqueurs cardiaques et en premier lieu de la troponinémie ultra-sensible eu égard à l'étendue du territoire myocardique akinétique ⁽²⁵⁰⁾. Cependant, le dosage sérique des troponines cardiaques ne permet pas de différencier chez un patient donné un syndrome de Tako Tsubo d'un infarctus du myocarde ⁽²⁵¹⁾.

De nombreux critères diagnostiques ont donc été proposés ⁽²³⁷⁾. L'ensemble de ces critères s'accordent sur le caractère transitoire de la dysfonction ventriculaire segmentaire et globale (faisant du diagnostic de certitude un diagnostic rétrospectif) ainsi que sur l'absence d'atteinte obstructive à la coronarographie ⁽²⁴⁷⁾. Les plus cités dans la littérature sont ceux de la *Mayo Clinic* de 2008 ⁽²⁵²⁾ (Tableau 8) qui concernent les deux formes les plus fréquentes de la cardiopathie que sont les patterns typiques et médio-ventriculaires.

Critères diagnostiques proposés par la Mayo Clinic en 2008

1 - Troubles cinétiques transitoires médio-ventriculaires gauches

Sous forme d'une hypokinésie, akinésie ou dyskinésie

Avec ou sans atteinte de l'étage apical

S'étendant à plus d'une zone de systématisation artérielle épicaudique

Un facteur de stress déclencheur est fréquent mais inconstant

2 - Coronarographie ne retrouvant :

Ni coronaropathie obstructive

Ni rupture aiguë de plaque

3 - Apparition d'anomalies ECG ou élévation de la troponine

ECG montrant un sus-décalage ST et/ou une inversion de l'onde T

ET/OU élévation sérique modeste de la troponine cardiaque

4 - Absence de :

Myocardite

Phéochromocytome

Tableau 8 - Critères diagnostiques proposés par la Mayo Clinic ⁽²⁵²⁾ pour la cardiopathie de Tako Tsubo dans ses deux formes les plus fréquentes (typique et médio-ventriculaire). ECG : électrocardiogramme

Plus récemment, les équipes du *John Hopkins Hospital* ont proposé des critères diagnostiques ⁽²⁵³⁾ intégrant l'ensemble des patterns décrits. Ils distinguent les critères utiles (mais non nécessaires au diagnostic) des critères majeurs (obligatoires au diagnostic). Ces derniers sont au nombre de 3 : 1) absence d'obstruction coronaire ou d'évidence angiographique de rupture de plaque, 2) extension à plus d'un territoire coronaire épicardique et 3) caractère transitoire avec récupération complète des trouble de la cinétique segmentaire.

Sur le plan pronostique à court terme, le taux de mortalité global hospitalier avoisine 1%. L'insuffisance cardiaque avec ou sans œdème pulmonaire aigu cardiogénique est la principale complication à la phase initiale, retrouvée chez environ 18% des patients ⁽²⁴⁷⁾.

Au-delà, le pronostic est considéré comme très favorable avec une récupération *ad integrum* en quelques jours à semaines d'une fonction ventriculaire cinétique segmentaire et globale.

3.4. Myocardites aiguës

Les myocardites aiguës (dans leur forme *infarct-like* et donc non diagnostiquées cliniquement en tant que telles à la phase initiale) représenteraient au final près du tiers des causes de MINOCA ⁽¹⁴⁹⁾.

Du fait du large polymorphisme des modes de présentation initiale, l'ESC Task Force a proposé en 2013 des critères précis permettant d'harmoniser le diagnostic de myocardite aiguë sur le plan clinique ⁽²⁵⁴⁾. Ces critères sont résumés en Tableau 9.

Théoriquement, le diagnostic de certitude de myocardite et surtout la détermination de son sous-type étiopathogénique nécessite le recours à la biopsie endomyocardique ⁽²⁵⁴⁾. Cette procédure est responsable de faibles taux de complications ⁽²⁵⁵⁾. Cependant, elle n'en demeure pas moins invasive et la nature focale ou « *patchy* » de l'atteinte explique sa faible sensibilité par effet d'échantillonnage ^(255,256).

Cela explique l'intérêt grandissant porté aux techniques diagnostiques non-invasives permettant l'analyse de l'ensemble du myocarde et en particulier à l'IRM cardiaque ^(257,258).

Les causes de myocardites aiguës (dans les cas prouvés par biopsie endomyocardique) sont variées mais largement dominées par les infections (notamment virales) diagnostiquées avec certitude après mise en évidence de l'ADN ou ARN de l'agent pathogène par technique PCR (*polymerase chain reaction*) ⁽²⁵⁹⁾.

Les étiologies non-infectieuses sont plus rares et représentées entre autres par les causes post-radiques, toxiques (iatrogènes ou non) ainsi que par les causes immunologiques qui peuvent alors s'intégrer dans le cadre plus général d'une maladie de système^(260,261).

Sur le plan pronostique, la myocardite aiguë régresse en 2-4 semaines chez la moitié des patients. Le risque de décompensation aiguë est cependant estimé à 12-25% pouvant aller jusqu'à l'insuffisance cardiaque fulminante. L'affection peut secondairement évoluer vers une cardiopathie dilatée qui, si elle progresse, peut être une indication à la transplantation cardiaque⁽¹⁵⁰⁾. Enfin, les complications rythmologiques (troubles de la conduction ou troubles du rythme cardiaque) peuvent être à l'origine de morts subites⁽²⁵⁴⁾.

Myocardite aiguë cliniquement suspectée si ≥ 1 critère de présentation clinique et ≥ 1 critère diagnostique, en l'absence de critère d'exclusion.

Critères de présentation clinique :

- 1 - Douleur thoracique aiguë péricarditique ou angineuse
- 2 - Apparition récente (< 3mois) ou aggravation récente de :
 - dyspnée d'effort ou de repos
 - ET/OU fatigue
 - Avec ou sans signes d'insuffisance cardiaque gauche ou droite
- 3 - Palpitations et/ou trouble du rythme inexpliqué et/ou syncope et/ou mort subite récupérée

Critères diagnostiques :

- 1 - Critères électrocardiographiques ou Holter - Apparition récente d'1 anomalie parmi :
 - Bloc atrio-ventriculaire de type I à III ou bloc de branche
 - Modification du segment ST ou inversion de l'onde T ou réduction d'amplitude de l'onde R
 - Bloc sinusal ou asystolie
 - Tachycardie ventriculaire / supraventriculaire ou fibrillation atriale ou extrasystolie fréquente
 - Ondes Q pathologiques ou micro-voltage
- 2 - Marqueurs biologiques de dommage myocardique :
 - Elevation du dosage de troponine cardiaque T ou I.
- 3 - Anomalies structurelles ou fonctionnelles à l'imagerie (échographie, ventriculographie, IRM) :
 - Apparition de troubles de la cinétique segmentaire VG et/ou VD
 - ET/OU Apparition d'une dysfonction diffuse systolique et/ou diastolique VG et/ou VD
- 4 - Caractérisation tissulaire myocardique à l'IRM :
 - Edème myocardique et/ou rehaussement tardif de pattern non-ischémique évocateur

Critères d'exclusion :

- 1 - Coronaropathie obstructive (>50%) à la coronarographie
 - 2 - Antécédent connu ou diagnostic différentiel posé permettant d'expliquer les symptômes
-

Tableau 9 - Critères diagnostiques de myocardite aiguë (suspicion clinique). Tableau adapté d'après l'ESC Task Force de 2013⁽²⁵⁴⁾.

TROISIÈME PARTIE - IRM CARDIAQUE DANS LE DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE DU MINOCA : PLACE CENTRALE DU REHAUSSEMENT TARDIF.

1. ROLE ET PERFORMANCE DE L'IRM CARDIAQUE DANS LE DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE DU MINOCA.

1.1. Causes de MINOCA accessibles au diagnostic par IRM.

L'IRM cardiaque (CMR) présente une place centrale dans l'article princeps de 2016 de *l'ESC Working Group position paper* sur le MINOCA⁽¹⁵⁰⁾ en tant que procédure non-invasive permettant de préciser le diagnostic étiologique sous-jacent. Notamment, l'IRM permet de détecter, parmi l'ensemble des MINOCA, certains patients atteints de « vrais » infarctus du myocarde ou de myocardite aigue⁽²⁶²⁾.

Les trois principaux diagnostics étiologiques accessibles à l'IRM sont la myocardite aigue, l'IDM et la cardiopathie de Tako-Tsubo.

Deux méta-analyses récentes des résultats IRM chez les patients MINOCA ont montré que le diagnostic finalement retenu était la myocardite chez près d'un tiers des cas et l'IDM dans environ un quart des cas^(149,263). Cependant, il existait une très grande variabilité de la proportion relative de ces deux principaux diagnostics finaux entre les études colligées.

Les principaux autres diagnostics IRM reportés étaient la cardiopathie de Tako-Tsubo (dans moins de 20% des cas) et la cardiomyopathie hypertrophique (3% des cas).

Les étiologies restantes (9%) incluaient un ensemble de pathologies hétérogènes : cardiomyopathies hypertrophiques, amyloses cardiaques et plus rarement cardiomyopathies dilatées et fibrose endomyocardique.

Enfin, il est intéressant de constater que dans près d'un quart des cas (pourcentage extrêmement variable selon les études) l'IRM cardiaque, normale, ne permettait pas de préciser de diagnostic sous-jacent.

La fréquence relative des différents diagnostics étiologiques de MINOCA par IRM sont présentés en Figure 12.

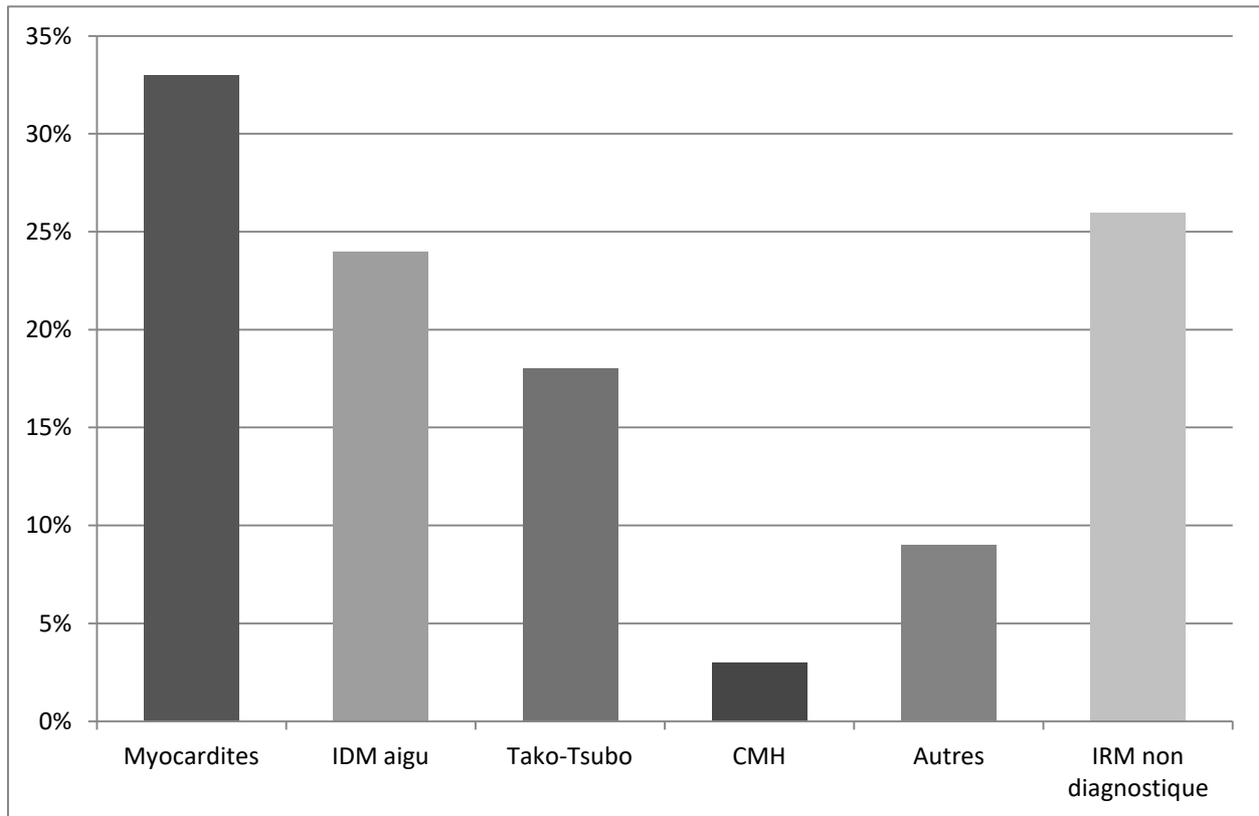


Figure 12 - Fréquences relatives des principales étiologies dans un sous-groupe de 26 publications étudiant l'IRM cardiaque dans le MINOCA (Pasupathy et al ⁽¹⁴⁹⁾). Le total est supérieur à 100% car les études incluses dans la méta-analyse ne considéraient pas toutes l'ensemble des diagnostics listés. IDM : infarctus du myocarde, CMH : cardiomyopathie hypertrophique.

La caractéristique IRM clé permettant de différencier les 3 étiologies principales est la présence ou non de plages myocardiques de rehaussement tardif et, le cas échéant, le pattern de distribution « ischémique » ou « non-ischémique » de ce rehaussement ⁽¹⁵³⁾.

Le principe et les différentes techniques de rehaussement tardif à l'IRM seront traités plus en détail dans un chapitre final.

Nous exposerons préalablement ci-après les critères diagnostiques IRM des trois principales causes de MINOCA qui lui sont accessibles : l'IDM aigu, la myocardite aiguë et la cardiopathie de tako-tsubo.

1.2. Diagnostic IRM de l'infarctus du myocarde à la phase aigue.

1.2.1. Pattern ischémique de rehaussement tardif.

Sur les séquences IRM de rehaussement tardif, le pattern de distribution de rehaussement observé dans l'infarctus du myocarde (« Pattern ischémique », Figure 13) est toujours soit focalement sous-endocardique, soit transmural ⁽²⁵⁾.

Cette distribution spécifique s'explique par la progression du front ischémique de l'endocarde vers l'épicarde (Figure 14) entraînant une perte de la contractilité myocardique normale dès 60 secondes, puis une perte de la viabilité cellulaire (nécrose cardiomyocytaire) débutant dès 20-40 minutes. La nécrose complète survient en minimum 2 à 4 heures, parfois plus, selon la collatéralité, la persistance de l'occlusion, la sensibilité myocardique à l'ischémie, le pré-conditionnement et la demande individuelle du myocarde en oxygène et nutriments ⁽²⁵⁾.

Les séquences de rehaussement tardif permettent une détection des zones de nécrose dans l'IDM avec une très haute sensibilité (près de 99% à la phase aigue en cas d'occlusion coronaire ⁽²⁶⁴⁾) avec un seuil de détection se situant à près d'1 gramme de myocarde nécrosé en une plage contiguë ⁽²⁶⁵⁾.

Cependant, dans le MINOCA, l'existence de patients sans aucun rehaussement tardif malgré une très forte élévation de troponinémie (>100 x LSR) n'est pas rare. Selon l'hypothèse de la thromolyse endogène spontanée précédemment décrite, cela pourrait s'expliquer par une distribution de nécrose cardiomyocytaire étendue dans l'espace (territoire coronaire transitoirement occlus) mais sans îlot en amas de cardiomyocytes nécrosés de taille contiguë suffisante pour être mise en évidence par la résolution spatiale des séquences standards de rehaussement tardif ⁽¹⁵⁰⁾.

Par ailleurs, la systématisation de la zone de rehaussement tardif à un territoire coronaire est moins souvent retrouvée dans les IDM vrais sur MINOCA qu'en cas de lésion coupable en coronarographie. Les patients MINOCA présentent en moyenne des plages de rehaussement tardif moins étendues et une élévation moindre de la troponinémie cardiaque ^(150,266).

Plusieurs études ont montré que la taille de la zone de rehaussement tardif observée après IDM aigu réduisait progressivement la première semaine avant de se stabiliser vers J7 ^(267,268).

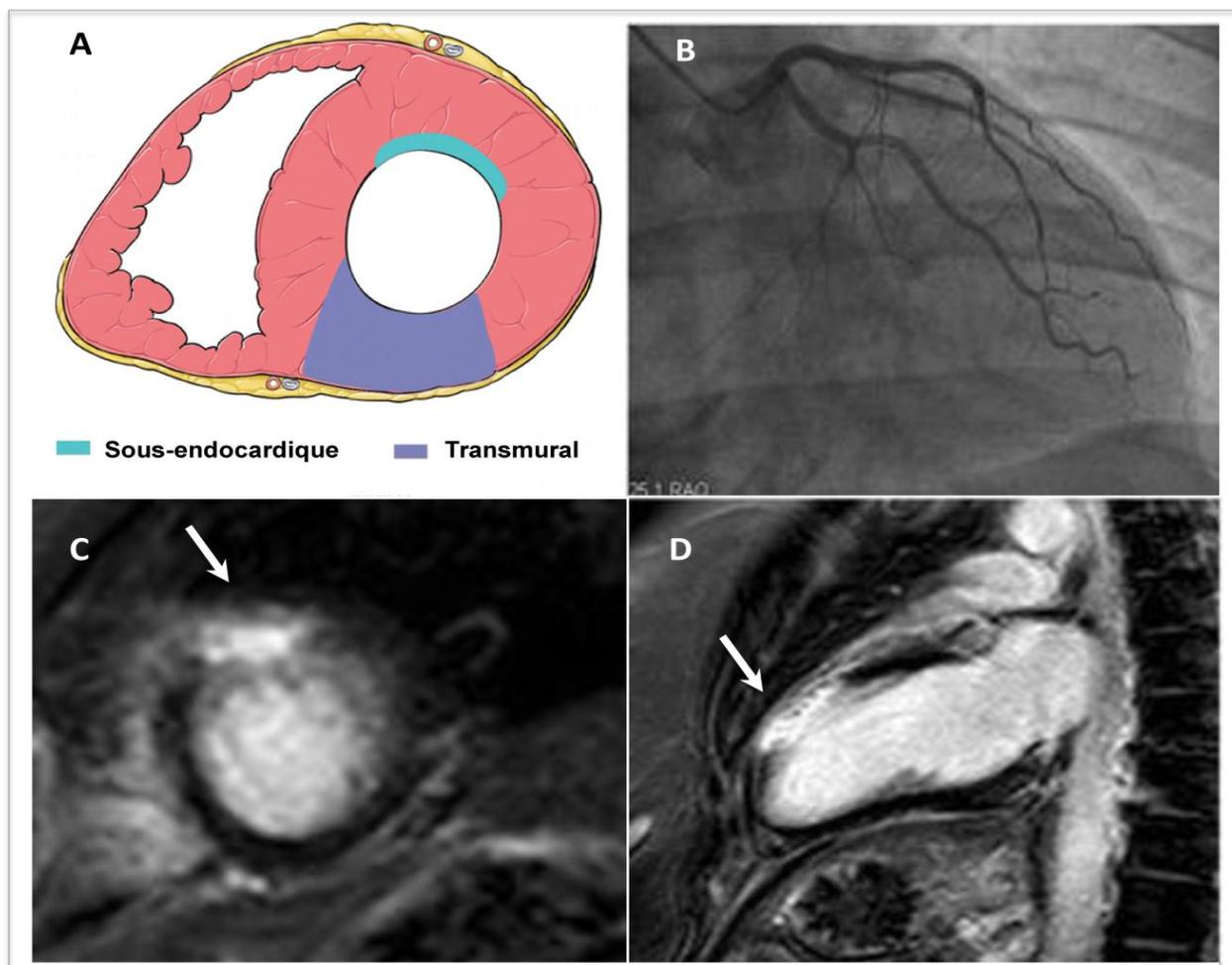


Figure 13 - Pattern Ischémique de rehaussement tardif à l'IRM. (A = Illustration d'après P. Rajiah et al ⁽²⁵⁾ et B,C et D d'après Panovsky et al. ⁽²⁶⁹⁾) Illustration (A) petit axe des rehaussements tardifs typiques d'IDM sous-endocardique et transmural. Patient adressé pour MINOCA avec coronarographie normale : (B) réseau gauche. L'IRM montre un infarctus transmural visible sous la forme d'un rehaussement tardif antérieur en coupe petit axe (C) et 2-cavités (D).

La résorption de l'œdème d'origine ischémique en périphérie de la zone réellement nécrosée a été proposée pour expliquer ce phénomène. En effet, des études expérimentales ont montré que le rehaussement tardif surestimait la zone de nécrose à une phase très précoce mais qu'à partir du septième jour il existait une excellente corrélation entre le volume de la plage de rehaussement tardif observée et le volume myocardique réellement nécrosé ⁽²⁷⁰⁾.

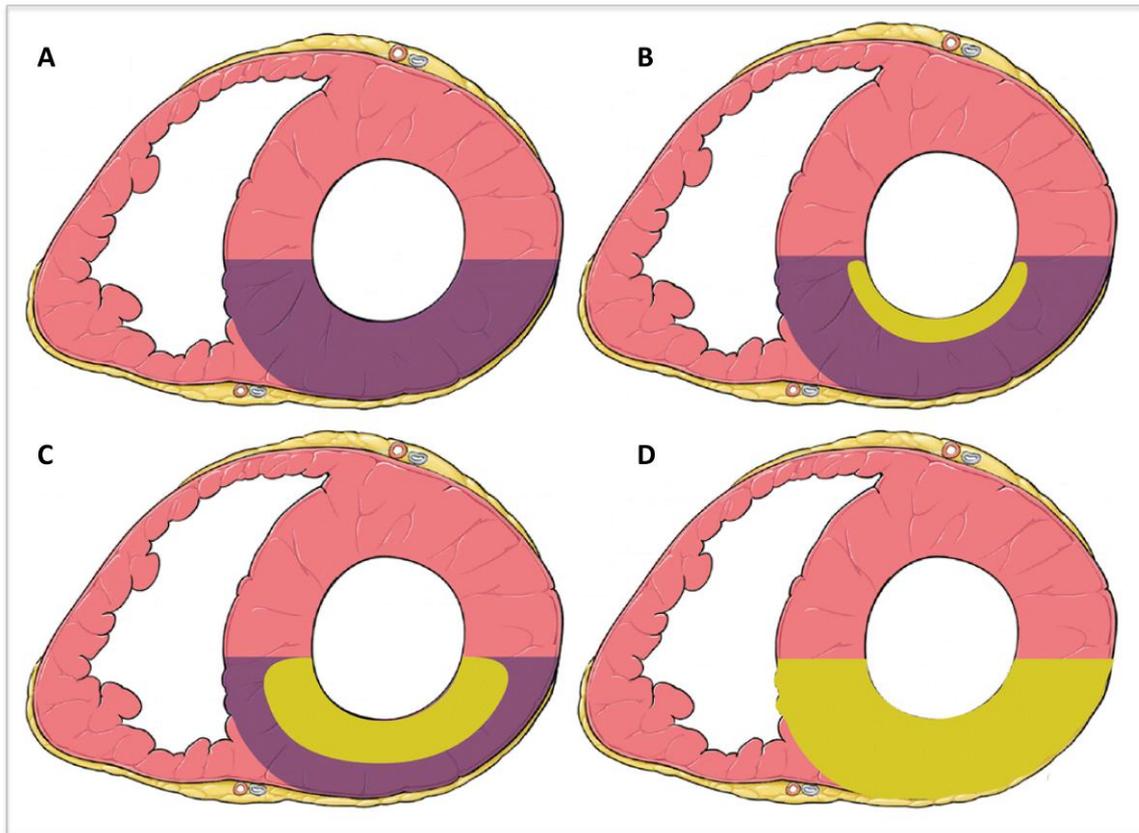


Figure 14 - Illustration de la progression du front ischémique myocardique, d'après P. Rajiah et al⁽²⁵⁾. En rose, le myocarde sain, en violet le myocarde ischémique et en jaune la nécrose myocardique irréversible. La perte cellulaire irréversible débute sur le versant sous-endocardique du myocarde et progresse vers l'épicarde A) à 15 minutes il existe une ischémie myocardique sans nécrose. B) Si l'ischémie persiste, la nécrose myocardique apparaît en sous-endocardique après 20 – 40 minutes puis B) en méso-myocardique vers 3 heures pour devenir D) transmurale au-delà de 6 heures.

1.2.2. Imagerie par IRM de l'œdème myocardique à la phase aigüe de l'infarctus.

L'ischémie myocardique à la phase aigüe est à l'origine d'une rétention tissulaire hydrique secondaire aux dysfonctionnements précoces de la membrane cellulaire et à la réaction œdémateuse locale⁽²⁷¹⁾.

Cette zone de myocarde est à risque d'évolution nécrotique en l'absence de reperfusion. Elle est accessible aux séquences morphologiques en pondération T2 (hypersignal et épaissement myocardique réversibles)⁽²⁷²⁾.

Les séquences conventionnelles en pondération T2 (dites « black-blood») sont réalisées après double inversion-récupération FSE (*Fast-spin echo*) avec ou sans suppression du signal

de la graisse. Des techniques plus récentes de pondération T2 ont été développées afin de réduire les artéfacts (notamment de flux lents « *slow flow* » observés en diastole ou à proximité des zones hypokinétiques) : séquences *T2-prepared SSFP (Steady-State Free Precession)*, séquence *Acquisition for Cardiac Unified T2 Edema (ACUT2E) turbo spin-echo (TSE)-SSFP* et séquences *magnetization-prepared SSFP* ⁽²⁷³⁻²⁷⁵⁾.

L'hypersignal T2 myocardique est précoce, apparaissant après 30 minutes d'ischémie, et étroitement corrélé à la zone de dysfonction myocardique ⁽²⁷⁶⁾. Surtout, cette zone de myocarde à risque demeure visible en pondération T2 au moins une semaine après l'épisode aigu ^(277,278).

Si l'IRM est réalisée précocement, les acquisitions en pondération T2 pourraient donc permettre de détecter rétrospectivement un évènement ischémique myocardique ⁽²⁶⁶⁾.

Plus récemment, les techniques de T1 mapping en contraste spontané ont amélioré la performance IRM dans la détection de l'œdème myocardique réversible à la phase aiguë avec des sensibilité et spécificité proches de 92% ⁽²⁷⁹⁾. Les performances du T1-mapping en contraste spontané apparaissent équivalentes au T2-mapping dans la détection de cette zone de myocarde à risque précédant la nécrose myocardique ⁽²⁸⁰⁾.

Une étude est en cours ⁽¹⁵³⁾ (résultats attendus en 2018-2019, sur la cohorte suédoise SMINC 2, *Stockholm Myocardial Infarction with Normal Coronaries*) qui évaluera les performances diagnostiques dans le cadre du MINOCA d'un nouveau protocole IRM incluant ces séquences natives T1 et T2-mapping.

1.3. Diagnostic IRM de myocardite à la phase aiguë

1.3.1. Pattern Non- ischémique de rehaussement tardif

Lorsque le rehaussement tardif ne présente pas les spécificités simples du pattern ischémique précédemment décrit, on parle de pattern « non-ischémique ». Les étiologies d'un tel rehaussement sont diverses et l'analyse sémiologique de sa distribution permet alors d'orienter plus précisément le diagnostic (Figure 15 ⁽²⁵⁾).

Dans la myocardite aiguë, le rehaussement tardif est de distribution sous-épicaire ou méso-myocardique, typiquement situé au niveau des parois latérales ou inféro-latérales, plus rarement au niveau du septum inter-ventriculaire.

L'étude du pattern de rehaussement présente une très haute spécificité dans le diagnostic de myocardite, proche de 100% ^(281,282).

La sensibilité du rehaussement tardif dans le diagnostic IRM de myocardite aiguë est en revanche plus faible mais très variable selon les études. En particulier, la sensibilité du rehaussement tardif varie selon le mode de présentation clinique de la myocardite ⁽²⁸³⁾.

La sensibilité de l'IRM dans le diagnostic de myocardite est sensiblement augmentée dans le cas des présentations « Infarct-like » (Se=80%), au cœur de la problématique du MINOCA. Pour comparaison, la sensibilité tombe à 57% et 40% respectivement pour les formes de découverte cardiopathique ou arythmique ⁽²⁸⁴⁾.

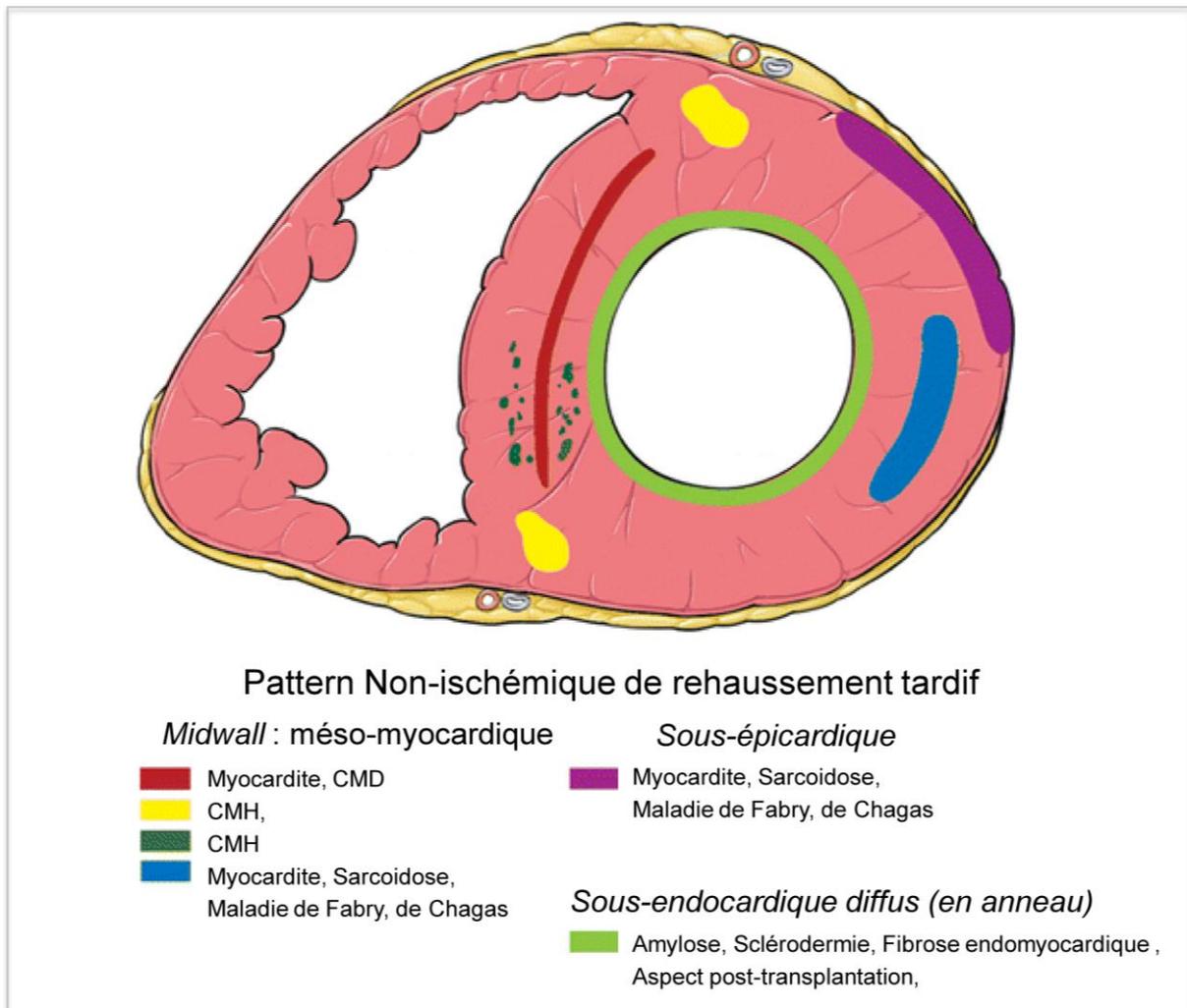


Figure 15- Principales étiologies d'un Pattern non-ischémique de rehaussement tardif, d'après P. Rajiah et al ⁽²⁵⁾ avec leurs distributions respectives. CMD : cardiomyopathie dilatée, CMH : cardiomyopathie hypertrophique.

La technique de référence, bien qu'invasive, demeure encore la biopsie endomyocardique ⁽²⁵⁴⁾. L'analyse dans son ensemble de la totalité du myocarde constitue cependant un avantage de l'IRM par rehaussement tardif. En effet, la nature focale ou « patchy » de l'atteinte myocardique explique la faible sensibilité de la biopsie endomyocardique par effet

d'échantillonnage ^(255,256), d'autant que la plupart des équipes pratiquent le geste par abord ventriculaire droit isolé ⁽²⁸⁵⁾.

1.3.2. Apport de l'analyse IRM multiparamétrique dans le diagnostic de myocardite aiguë.

Afin d'améliorer la performance diagnostique de l'IRM, des critères composites ont été développés dont les plus connus sont les critères « Lake Louise Consensus 2009 » ⁽²⁸⁶⁾ basés sur le rehaussement tardif, le rehaussement précoce et l'étude de l'œdème myocardique en pondération T2.

Pris isolément, le rehaussement tardif est le critère le plus performant parmi les 3 critères de Lake Louise (Accuracy=89% Se=74% et Sp=100%). Pour comparaison, les critères d'hyper-rehaussement précoce (hyperhémie par fuite capillaire) et d'hypersignal en pondération T2 (œdème myocardique) présentent respectivement une performance de 67% et 76%, une sensibilité de 77% et 50% et une spécificité de 62% et 94% ⁽²⁸⁷⁾.

Les critères de Lake Louise n'ont cependant pas été adaptés au cas particulier des myocardites « infarct-like » qui se distinguent du point de vue de leurs performances IRM des autres modes de présentation ⁽²⁸³⁾.

Enfin, il a été montré plus récemment que l'analyse quantitative de nouvelles techniques (T1- et T2-mapping natives), lorsqu'elle était associée aux séquences de rehaussement tardif, présentait des performances diagnostiques supérieures aux critères composites conventionnels et en particulier aux Critères de Lake Louise ⁽²⁸⁷⁾. Ces nouvelles séquences n'ont cependant pas encore été évaluées dans le contexte particulier du MINOCA ⁽¹⁵³⁾.

1.4. Diagnostic IRM de la cardiopathie de Tako-Tsubo.

1.4.1. Négativité des séquences IRM de rehaussement tardif.

Comme expliqué en détail dans le paragraphe dédié en Deuxième partie, la cardiopathie de Tako-Tsubo se caractérise par une dysfonction ventriculaire aiguë et transitoire (spontanément résolutive en quelques jours ou semaines), en lien avec une sidération myocardique en l'absence de coronaropathie obstructive sous-jacente.

L'absence de dommage myocardique irréversible, inhérent au diagnostic, explique l'absence théorique de zone de rehaussement tardif à l'IRM ⁽²⁸⁸⁾. Pourtant, une expansion de la matrice extracellulaire (avec augmentation du collagène de type 1) prouvée par biopsie

endomyocardique et associée à un rehaussement myocardique a été récemment décrite chez quelques patients ⁽²⁸⁹⁾. Cela amène à reconsidérer le principe absolu excluant tout rehaussement tardif dans le diagnostic de cardiopathie de Tako-Tsubo. En ce sens, un rehaussement tardif de « stress pariétal » (*wall stress enhancement*) secondaire aux contraintes mécaniques extrêmes dues à la ballonnisation du ventricule gauche (entraînant une fuite vasculaire interstitielle) pourrait expliquer les quelques cas de Tako-Tsubo avec rehaussement tardif décrits dans la littérature ⁽²⁹⁰⁾. L'hypothèse de phénomènes de fibrose réversible n'est cependant pas exclue et quoi qu'il en soit ce sous-groupe de cardiopathie de Tako-Tsubo présentant un rehaussement tardif demeure extrêmement marginal ⁽²⁹¹⁾.

1.4.2. IRM de l'œdème myocardique réversible dans la cardiopathie de Tako-Tsubo.

De nombreuses études ont montré la capacité des séquences en pondérations T2 à détecter l'œdème myocardique résolutif observé dès la phase initiale de sidération ^(292,293). Cet œdème présente dans sa forme typique un gradient apico-basal et une distribution spatiale parallèle à l'hypokinésie. En outre, l'hypersignal myocardique en pondération T2 est corrélé à la sévérité de la dysfonction systolique ⁽²⁹⁴⁾.

Plus récemment, Neil et al. ⁽²⁹²⁾ ont montré que l'œdème myocardique visible en pondération T2 est une composante globale de la cardiopathie de Tako-tsubo. En ce sens, il concerne également les zones normokinétiques apparaissant *a priori* épargnées et sa régression est retardée par rapport à la récupération fonctionnelle.

Les études plus récentes utilisant le T2-mapping ont montré une élévation du signal T2 myocardique plus étendue que ne le laissait présager l'extension des troubles cinétiques et de l'œdème myocardique sur les séquences en pondération T2 dites « conventionnelles » ⁽²⁹⁵⁾.

L'étude en cours de Tornvall et al. permettra d'évaluer prochainement les performances diagnostiques des séquences de T1 et T2-mapping dans le cadre du MINOCA ⁽¹⁵³⁾.

2. SÉQUENCES IRM DE REHAUSSEMENT TARDIF APRES INJECTION DE CHÉLATES DE GADOLINIUM

2.1. Principes généraux concernant les chélates de Gadolinium

2.1.1. Mécanisme d'action du Gadolinium.

L'ion Gadolinium Gd^{3+} est un puissant ion paramagnétique avec 7 électrons libres perturbant la relaxation des protons alentours et entraînant une diminution des temps de relaxations T1 et T2. Hautement toxique sous une forme libre, il doit être administré chélaté pour son utilisation in vivo.

Cependant, par souci de simplification les termes « gadolinium » et « chélates de gadolinium » seront indifféremment utilisés.

L'effet T1 est plus important aux concentrations utilisées en clinique. La diminution du T1 d'un tissu secondaire à l'injection de 0,1mmol/kg de Gd produit une augmentation du signal visuellement perceptible sur les séquences pondérées T1 (rehaussement positif).

En IRM, la relation entre le signal et la concentration du produit de contraste dans un tissu est indirecte et non linéaire. Elle dépend des interactions entre le proton H1 et le produit de contraste, qui sont influencées par la dose du produit de contraste, le type de séquence IRM et l'effet T1 ou T2 prédominant du produit de contraste ⁽²⁹⁶⁾.

La mesure du rehaussement tissulaire en IRM passe donc par une quantification du temps de relaxation longitudinal (T1) du tissu analysé.

2.1.2. Pharmacocinétique des chélates de Gadolinium.

Les chélates de gadolinium sont hydrophiles, excrétés par les urines et considérés comme des marqueurs des fluides extracellulaires. La masse moléculaire des chélates de gadolinium est faible (environ 500 daltons) permettant un passage rapide et passif par diffusion dans les tissus interstitiels.

L'équilibre des concentrations entre le compartiment vasculaire et interstitiel se fait dans les premières minutes après injection. L'évolution de la concentration sanguine de ces produits extracellulaires suit une pente bi-exponentielle avec une phase de décroissance très rapide de la concentration sanguine juste après le pic de concentration ⁽²⁹⁶⁾.

Cette première phase est principalement dépendante du passage du produit de contraste dans le secteur interstitiel. La deuxième phase, plus lente, est quant à elle essentiellement dépendante de l'excrétion rénale du produit. La demi-vie plasmatique est mesurée entre 15 et 25 minutes. La demi-vie corporelle est égale à la filtration glomérulaire (95% de la dose injectée est excrétée par les urines) ⁽²⁹⁶⁾ .

2.1.3. Cinétiques de distribution des chélates de gadolinium dans le myocarde sain et lésé.

Au niveau myocardique, le secteur vasculaire représente 5 % du volume total, le secteur interstitiel (extravasculaire et extracellulaire) près de 15 % et le secteur intracellulaire environ 80 % ⁽²⁹⁷⁾ .

Après injection intraveineuse, le chélate de gadolinium arrive précocement dans le réseau micro-vasculaire myocardique via l'apport artériel (*fonction d'entrée*). Les séquences étudiant l'arrivée du premier passage myocardique dépendent donc principalement de la microcirculation myocardique.

Secondairement, le produit gadoliné diffuse passivement dans l'espace interstitiel (extravasculaire et extracellulaire), ce qui correspond à l'extravasation passive (*wash-in*). Enfin, le produit rétrodiffuse (*wash-out*) du secteur interstitiel vers le secteur vasculaire en rejoignant le flux veineux (*fonction de sortie*) avant élimination rénale par filtration glomérulaire (Figure 16).

Le rehaussement précoce (environ 5 minutes) survient avant la phase d'équilibre des concentrations gadolinées interstitielles et vasculaires et peut donc témoigner de phénomènes d'obstruction micro-vasculaire, d'hyperémie ou encore d'hyperperméabilité vasculaire d'origine inflammatoire.

À la phase tardive (15 minutes), on considère que l'état d'équilibre des concentrations gadolinées dans les différents secteurs myocardiques est atteint. Dans le myocarde sain, la densité cellulaire cardiomyocytaire importante explique le faible volume de distribution du gadolinium (15 à 20% environ). Ce faible volume de distribution, ainsi que les cinétiques de diffusion rapides dans (*wash-in*) et hors (*wash-out*) du tissu interstitiel expliquent le faible rehaussement tardif du myocarde à l'état normal.

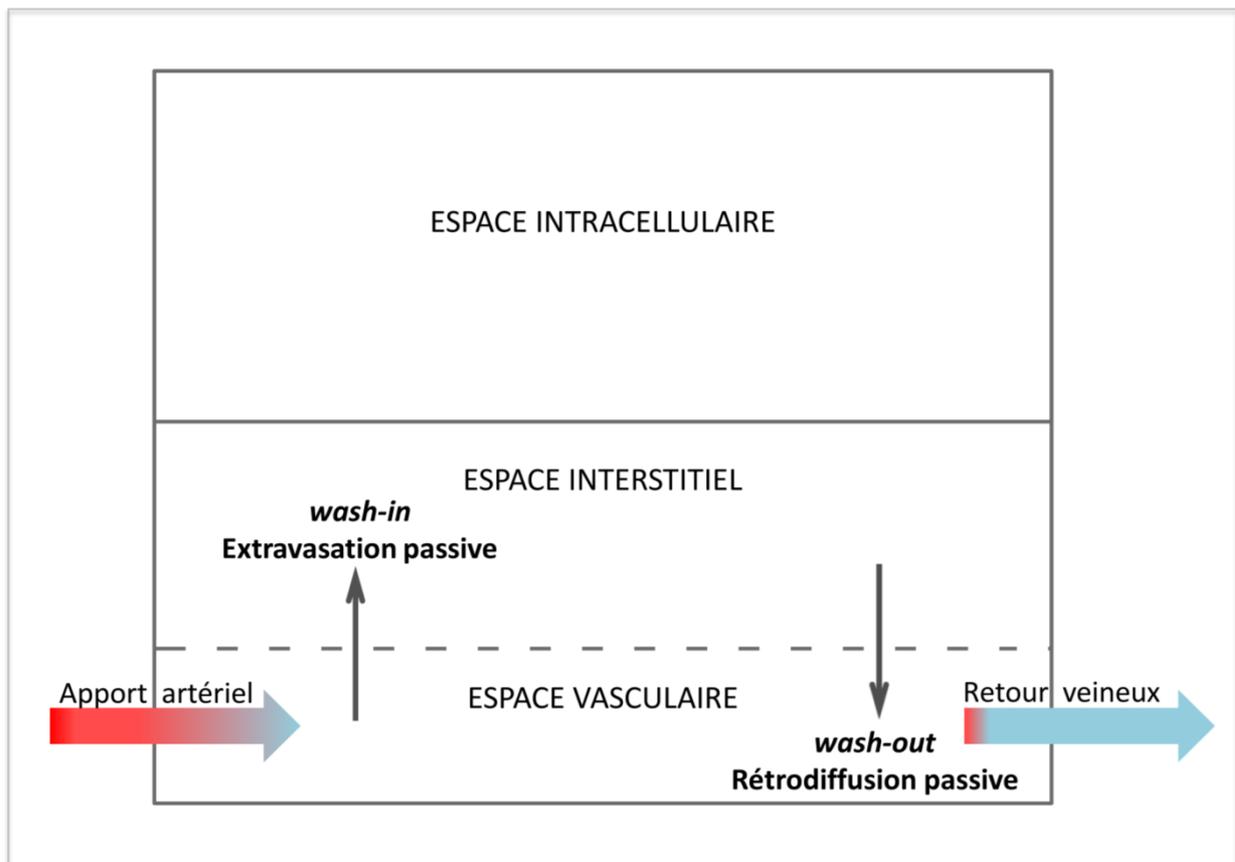


Figure 16 - Illustration de la cinétique d'un agent de contraste gadoliné dans le myocarde sain (Adapté d'après JD. Biglands et al.⁽²⁹⁸⁾). L'importance relative des trois compartiments myocardiques n'est pas à l'échelle. Le chélate de gadolinium est biologiquement inerte, il ne traverse pas les membranes cellulaires intactes mais diffuse passivement vers le myocarde au sein du tissu extracellulaire interstitiel (*wash-in*) avant de rétrodiffuser (*wash-out*).

Toute perte de cardiomyocytes viables (ex : nécrose), augmentation du volume de distribution (ex : œdème inflammatoire, fibrose) ou ralentissement myocardique du *wash-in/wash-out* passif du chélate de gadolinium conduit à son accumulation et ralentit donc la relaxation T1 du tissu lésé ce qui se traduit par un hyper-rehaussement myocardique.

Par exemple dans les lésions myocardiques aiguës secondaires à un IDM ou une myocardite, la destruction de la membrane cellulaire cardiomyocytaire et l'œdème inflammatoire augmentent le volume de distribution en permettant au gadolinium de diffuser dans un espace initialement comblé par le secteur intracellulaire⁽²⁵⁾.

Plus à distance de l'épisode aigu, les mécanismes de cicatrice nécrotique et de fibrose myocardique conduisent de la même manière à l'accumulation tardive du contraste par expansion de son volume de distribution aux dépens du volume intracellulaire et par ralentissement de sa rétrodiffusion passive.

2.1.4. Evolution du signal T1 après injection en l'absence ou présence de lésion myocardique.

Bien que des différences natives de signal existent en pondération T1 entre le myocarde sain et le myocarde lésé (nécrose ou fibrose myocardique par exemple), celles-ci demeurent très subtiles et difficiles à mesurer par les techniques conventionnelles ⁽²⁵⁾.

Les variations différentielles du signal myocardique en pondération T1 après injection de chélates de gadolinium jusqu'au retour à sa valeur native permettent de mieux distinguer le myocarde pathologique du myocarde sain (Figure 17).

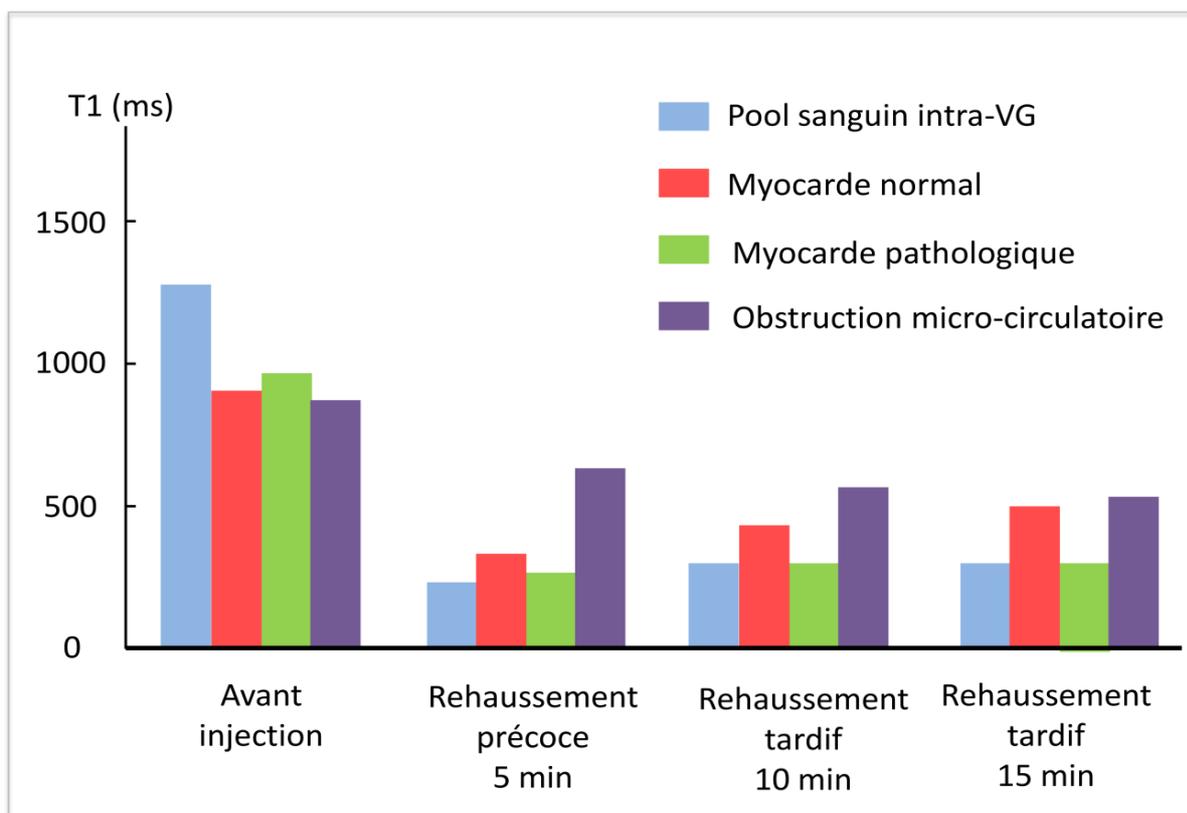


Figure 17 - Cinétique précoce (5 minutes) et tardive (10 et 15 minutes) du temps de relaxation T1 après injection de 0,2 mmol/kg chélates de gadolinium (Gd-DTPA) en fonction du caractère sain ou pathologique du myocarde (d'après JD. Biglands et al ⁽²⁹⁸⁾). Les données sont issues des travaux de Klein et al. ⁽²⁹⁹⁾. La différence de T1 myocarde normal / pathologique, bien que spontanément présente à l'état basal, est maximale à 15 minutes post-injection. VG : ventricule gauche.

La première phase de rehaussement myocardique (premier passage) est déterminée par la qualité de l'apport microcirculatoire (réseau capillaire myocardique). En l'absence d'anomalie perfusionnelle, l'arrivée du produit de contraste entrainera un raccourcissement T1

myocardique et donc une augmentation du signal. Les zones non ou mal perfusées (thrombus ou anomalie microcirculatoires) ne présenteront pas de tel raccourcissement de la relaxation T1.

En phase de rehaussement précoce (5 minutes), l'ensemble des tissus myocardiques présenteront un raccourcissement du T1 comparativement à leur signal de base, hormis les zones atteintes d'occlusion micro-vasculaire. Inversement, la fuite vasculaire secondaire à l'hyperémie myocardique et l'hyperperméabilité vasculaire entraîneront un rehaussement précoce en cas d'atteinte inflammatoire (myocardite par exemple) ⁽²⁸¹⁾.

Entre 5 et 20 minutes, le T1 intra-vasculaire et le T1 du myocarde sain vont se rallonger vers leur valeur initiale (diminution du signal du fait du Wash-out passif).

Parallèlement, le T1 du myocarde pathologique va demeurer faible de manière prolongée du fait d'une accumulation interstitielle de gadolinium, d'un retard d'extravasation (*wash-in*) et d'une diminution du *wash-out* ⁽²⁹⁸⁾.

La différence du signal en pondération T1 entre myocarde sain et pathologique est donc maximale sur cette phase tardive de rehaussement (entre 10 et 20 minutes après injection).

2.2. Technique d'acquisition du rehaussement tardif en Inversion-Récupération

Afin d'augmenter encore ce contraste T1 myocarde sain / pathologique (optimal aux alentours de 15 minutes après administration de chélate de gadolinium), les séquences de rehaussement tardif utilisent le principe d'Inversion-Récupération, IR (Figure 18).

Leur spécificité réside en l'ajout d'une préparation de l'aimantation réalisée au moyen d'une impulsion d'inversion de 180°, précédant d'un temps variable (temps d'inversion TI) l'acquisition des images.

Le temps d'inversion est choisi afin d'« annuler » le signal du myocarde normal : ainsi toutes les zones pathologiques présentant un excès de produit de contraste gadoliné apparaîtront en hypersignal ⁽³⁰⁰⁾.

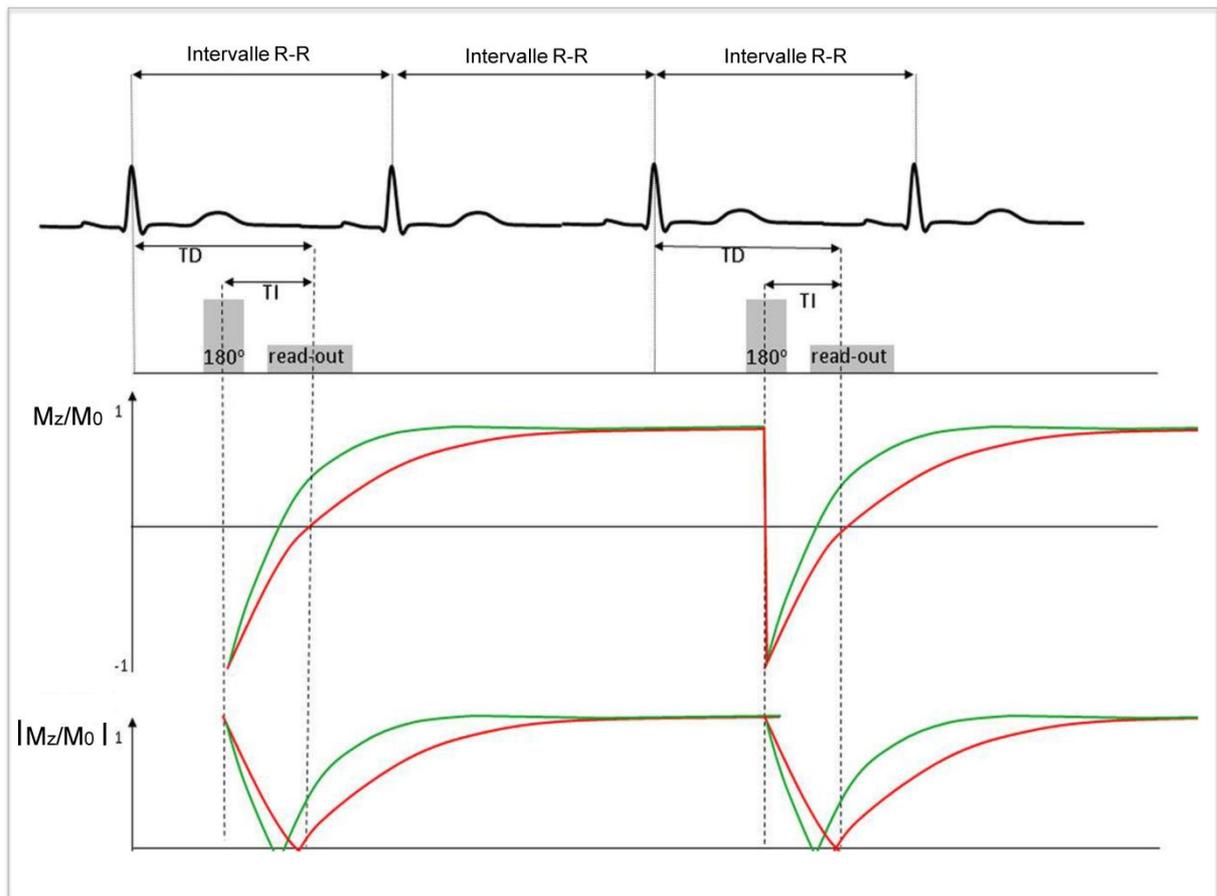


Figure 18 - Exemple de Séquence d'Inversion-Récupération (IR) GRE (écho de gradient) d'après Biglands et al ⁽²⁹⁸⁾. Courbe verte : Myocarde pathologique, Courbe rouge : Myocarde « sain ». Sont représentées les courbes en échelle d'aimantation longitudinale relative M_z/M_0 et absolue $|M_z/M_0|$. Le Temps d'inversion (TI) choisi permet d' « annuler » le signal du myocarde sain.

La valeur du TI dépend de nombreux paramètres : temps écoulé depuis l'injection du contraste, taux de *wash-in* et *wash-out*, paramètres spécifiques au patient (fréquence cardiaque, fonction rénale) ⁽³⁰⁰⁾.

La valeur optimale du TI est donc définie empiriquement avant réalisation du rehaussement tardif par l'utilisation de séquences TI-scout (ou *TI-sweep Look locker Module*). Le TI-scout consiste à tester différentes valeurs incrémentielles de TI à l'aide de coupes axiales médio-ventriculaires en écho de gradient rapide et de choisir parmi les valeurs testées, la valeur de TI optimale « annulant » le signal du myocarde supposé sain (Figure 19).

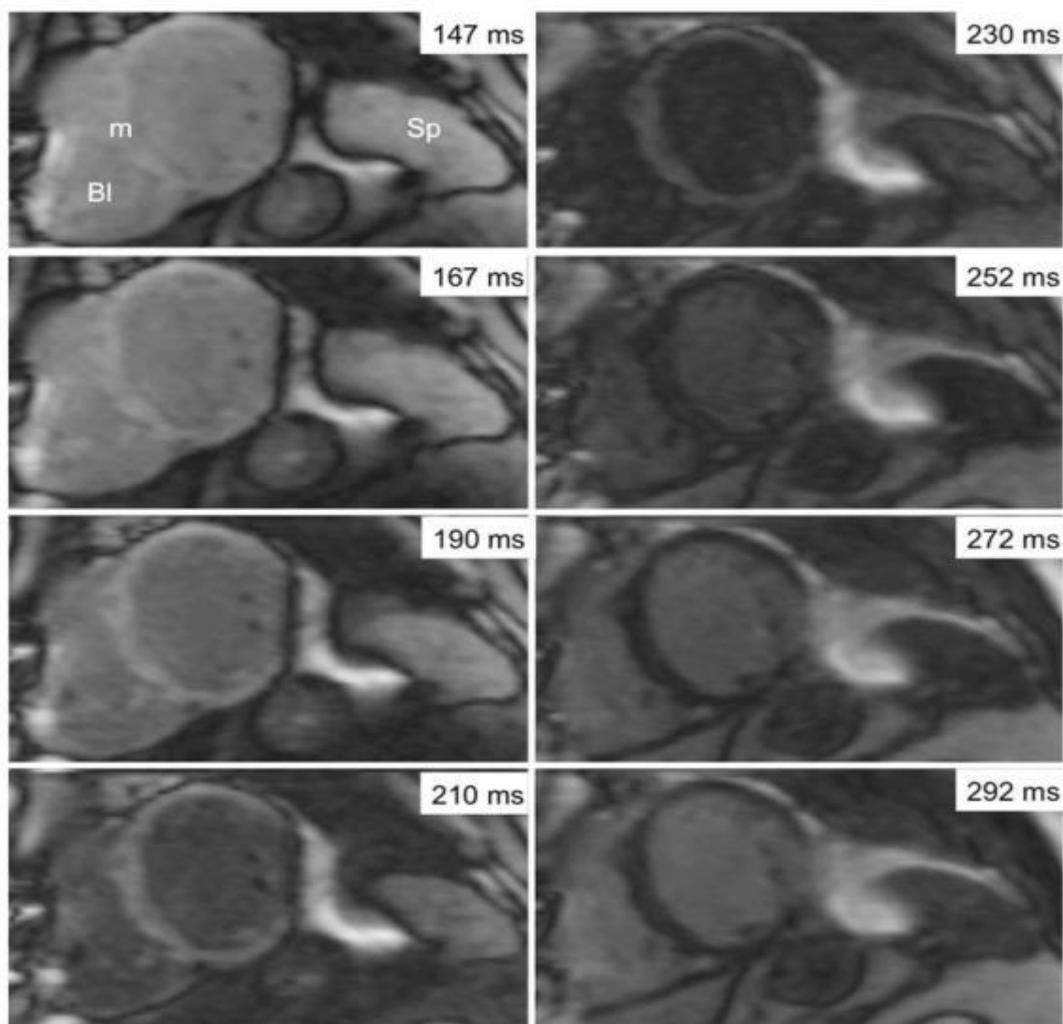


Figure 19 – Exemple de séquence de TI-scout (T. Pandey et al. ⁽³⁰¹⁾). TI scout petit-axe réalisé 10 minutes après injection sur IRM de 1,5 Tesla, testant différentes valeurs de Temps d’Inversion. Le signal du pool sanguin (Bl) est annulé plus précocement (230 ms) que le signal du myocarde (m) et de la rate (Sp) (252 ms). Le TI optimal est dans ce cas estimé à TI=252ms.

2.3. Séquences IR conventionnelles (reconstruction en magnitude) et PSIR

Il existe deux grandes techniques de rehaussement tardif en Inversion-Récupération : les techniques conventionnelles IR de référence, basées sur l’analyse de la magnitude de la relaxation longitudinale T1 (MagIR) et la séquence PSIR (Phase-sensitive inversion-recovery). Cette dernière prend en compte la phase de l’aimantation et permet de s’affranchir d’un choix optimal du temps d’inversion (TI) ⁽³⁰²⁾.

Les techniques conventionnelles de référence analysent uniquement la magnitude de la relaxation T1 (courbe $|M_z/M_0| = f(t)$, de la Figure 20) avec mesure d’aimantation longitudinale en valeur absolue. D’une part ces séquences nécessitent la réalisation d’apnées

pour acquisition du TI scout préalablement aux séquences de rehaussement tardif. D'autre part, elles sont très dépendantes de la qualité du choix du TI par l'opérateur. De faibles variations du choix de la valeur du TI (autour du TI théorique d'annulation du myocarde supposé sain) entraînent d'importantes fluctuations du signal myocardique et diminuent le contraste myocarde sain/pathologique.

La technique PSIR, qui prend en compte la polarité de l'aimantation longitudinale z , a été développée dans le but de s'affranchir de ce choix précis et déterminant du TI pour réalisation d'imagerie de rehaussement tardif ^(303,304) (voir courbe $Mz/M0 = f(t)$ de la Figure 20 avec mesure « relative » de l'aimantation).

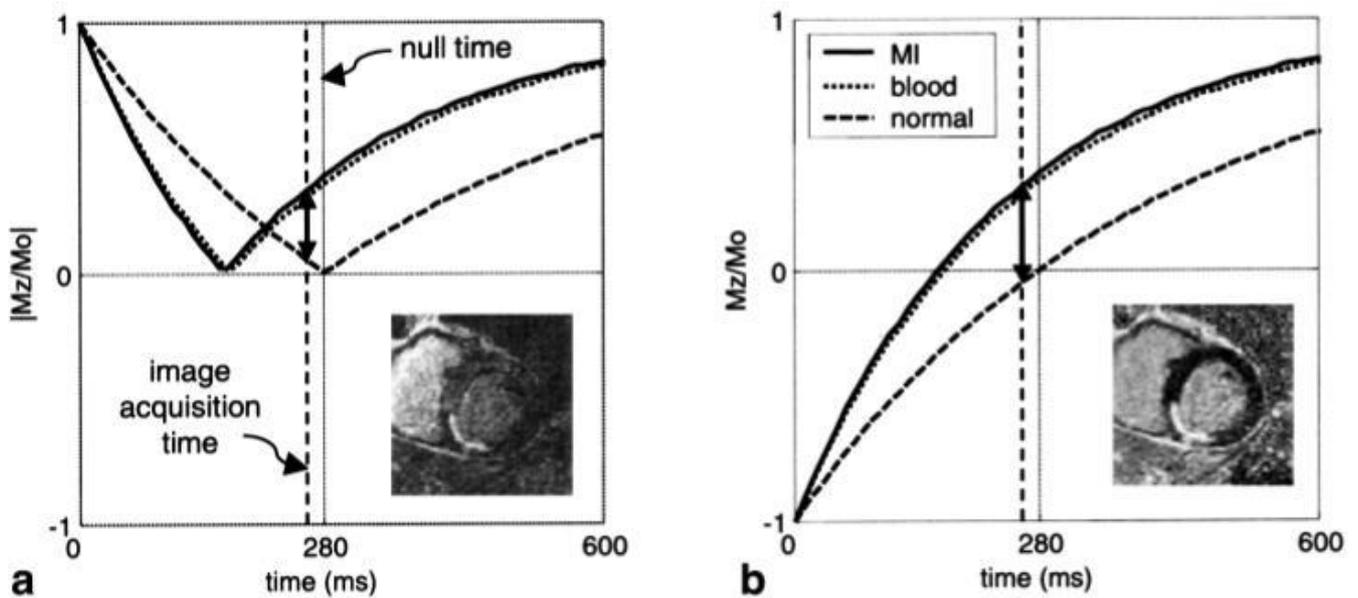


Figure 20 – Influence du choix du TI dans le contraste entre myocarde nécrosé (infarctus=MI) et normal selon la technique de rehaussement tardif utilisée (P. Kelleman et al ⁽³⁰²⁾): a) Technique conventionnelle de reconstruction selon la magnitude $|Mz/m0|$ et b) PSIR prenant en compte la polarité de l'aimantation et donc sa valeur relative $Mz/m0$. Les images IRM de rehaussement ont été réalisées avec un TI (*image acquisition time*) trop court par rapport au TI optimal théorique (*null time*). Dans la séquence IR conventionnelle (a), le choix erroné du TI diminue significativement le contraste myocarde sain/pathologique. Ce contraste en PSIR est peu influencé par le choix du TI.

2.4. Séquences de rehaussement tardif bidimensionnelles (2D) et tridimensionnelles (3D) en apnée.

La séquence de rehaussement tardif en IR initialement publiée en 2001 et souvent considérée depuis lors comme technique de référence est une séquence 2D d'inversion

récupération *fast spoiled gradient echo* (2D-IR GRE, nom commercial : 2D Turbo Flash chez Siemens pour *fast low-angle shot*)⁽³⁰⁰⁾.

Le caractère 2D (bidimensionnel) de l'acquisition signifie qu'une seule coupe est acquise par apnée. Cette technique présente donc un temps d'acquisition conséquent puisque chaque section (et donc apnée) nécessite entre 10 et 14 cycles cardiaques. En outre, l'épaisseur des coupes est à l'origine d'un effet de volume partiel et d'une limitation de la résolution spatiale⁽³⁰⁵⁾. Enfin, l'acquisition 2D de chaque coupe contiguë sur une apnée différente peut conduire à la présence de zones ventriculaires non couvertes par l'acquisition en cas de fluctuation des apnées⁽³⁰⁶⁾.

Des séquences dites tridimensionnelles (3D) ont été développées afin d'éviter ces écueils en couvrant l'ensemble du massif ventriculaire en une seule apnée. Ces séquences 3D (multi-coupes en mono-apnée) utilisent deux techniques : 3D-IR b-SSFP (*three-dimensional (3D) inversion-recovery (IR) balanced steady-state free precession (b-SSFP)*) et 3D-IR *fast spoiled GRE* (nom commercial : 3D Turbo Flash).

Les séquences de rehaussement 3D-IR en apnée sont de plus en plus utilisées en routine et ont été validées par de nombreuses publications en comparaison à la séquence 2D-IR de référence^(305,307-309).

2.5. Séquences de rehaussement tardif 3D en respiration libre Haute résolution (HR)

La nécessité d'une apnée prolongée limite cependant l'utilisation des séquences 3D chez certains patients très dyspnéiques. D'autre part les séquences 3D IR en apnée, bien que de durée d'acquisition plus courte, proposent une épaisseur de coupe et une résolution spatiale limitées, proches de celles des séquences 2D IR⁽³⁰⁶⁾ (soit environ 2,5x2,5x8 mm³).

Pour dépasser ces limitations, des séquences 3D en respiration libre ont été développées plus récemment, avec utilisation d'une séquence-navigateur permettant le gating des mouvements diaphragmatiques (*diaphragm-navigator*), ou le gating direct des mouvements respiratoires du cœur (*self-navigation*)⁽³⁰⁶⁾.

Ces séquences 3D en respiration libre ont été appliquées aux techniques conventionnelles d'IR par reconstruction en magnitude⁽³¹⁰⁻³¹³⁾ mais aussi à la technique PSIR⁽³¹⁴⁾, soit dans le but de proposer une alternative pour les patients ne tenant pas l'apnée, soit pour améliorer la résolution spatiale limitée des séquences conventionnelles acquises en apnée⁽³⁰⁶⁾.

En particulier, les séquences de rehaussement tardif Haute Résolution spatiale (HR) ont été développées ces dernières années ⁽³¹²⁾. Ces séquences 3D-IR en respiration libre avec gating respiratoire permettent d'obtenir une épaisseur de coupe minimale de l'ordre de 1,3mm ⁽³¹⁵⁾.

Bien que de telles séquences HR furent initialement développées pour l'analyse IRM de la fibrose atriale dans l'étude de la fibrillation auriculaire ⁽³¹⁶⁾, elles ont par la suite montré leur intérêt dans l'étude ventriculaire tridimensionnelle des cicatrices myocardiques avant procédure d'ablation des foyers d'arythmie ventriculaire ⁽³¹⁷⁾.

Concernant la pathologie myocardique ischémique, Peters et al. ⁽³¹²⁾ ont montré que la séquence de rehaussement tardif Haute Résolution spatiale 3D IR en respiration libre utilisée dans leurs travaux (1,3×1,4×5 mm³) permettait une meilleure délimitation des zones de nécrose et améliorait la visualisation des lésions intéressant le muscle papillaire comparativement à la séquence 2D IR de référence (*spoiled gradient echo inversion recovery*) de résolution spatiale standard (2×2×8,5 mm³).

Enfin, le développement des séquences Haute résolution 3D respiration libre a rendu possible l'acquisition volumique isotropique (ou quasi-isotropique) en rehaussement tardif, ouvrant la voie à la possibilité de reconstructions multi-planaires rétrospectives des différents plans d'études en conservant une résolution spatiale intra-coupe minimale ⁽³¹⁵⁾.

QUATRIÈME PARTIE – TRAVAIL ORIGINAL : APPORT DU REHAUSSEMENT TARDIF 3D-HAUTE RÉOLUTION DANS LE DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE IRM DES PATIENTS AVEC MINOCA.

1. INTRODUCTION

Près de 6% des patients bénéficiant d'une coronarographie dans la prise en charge précoce d'un infarctus à la phase aigue ne présentent au final aucune évidence angiographique de coronaropathie obstructive ^(149,159). En l'état actuel des connaissances cardiologiques, ces patients avec infarctus du myocarde à coronaires non-obstructives constituent un véritable challenge diagnostique, pronostique et thérapeutique ⁽¹⁵⁰⁾.

Le terme MINOCA (pour *myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries*) a été introduit pour cette population en tant que diagnostic provisoire (*working diagnosis*) compte tenu de la grande diversité des mécanismes étiopathogéniques à l'origine de ce type de présentation ⁽¹⁵⁴⁾.

En effet, les étiologies d'un MINOCA s'étendent des lésions ischémiques secondaires à un IDM aigu de type 1⁽⁵⁾ (rupture de plaque, spasme coronarien, origine embolique, dissection coronaire) ou de type 2⁽⁵⁾ (déséquilibre entre apports et besoins myocardiques sans obstruction coronaire) jusqu'aux causes non-ischémiques (telles que la myocardite aigue ou la cardiopathie de tako-tsubo).

Le traitement et le pronostic étant très différents selon la cause sous-jacente, une recherche étiologique systématique est recommandée dès que le diagnostic provisoire de MINOCA est posé.⁽¹⁵⁰⁾ Parmi l'ensemble des explorations complémentaires étiologiques, l'imagerie cardiaque par résonance magnétique (IRM) joue un rôle pivot.⁽²⁶²⁾ Plus précisément, les techniques IRM de rehaussement tardif (RT) après injection de chélates de gadolinium ont une importance cruciale puisque le diagnostic IRM est largement fondé sur la détection et l'analyse de la distribution des lésions myocardiques rehaussées.⁽²⁶³⁾

Malheureusement, pour un nombre significatif de MINOCA, l'étiologie sous-jacente n'est pas précisable à l'IRM : soit à cause d'une IRM négative, soit à cause de résultats IRM demeurant équivoques, compatibles avec plusieurs diagnostics ⁽¹⁴⁹⁾.

Le fait que ces MINOCA à IRM négative présentent des valeurs plus basses de troponine comparativement aux MINOCA pour lesquels l'IRM est conclusive ^(318,319) soulève l'hypothèse que la principale limitation de l'IRM réside dans sa résolution spatiale insuffisante à la détection de petits foyers de nécrose. En outre, la négativité de l'IRM chez

les plus rares cas de MINOCA présentant une très forte élévation de troponine pourrait s'expliquer par une distribution extrêmement étendue de la nécrose myocardique ⁽¹⁶⁸⁾ (c'est-à-dire par la présence de très nombreux mais infimes foyers dispersés de nécrose sans plage nécrotique contiguë de taille suffisante pour être détectée par les techniques standards de rehaussement tardif) ⁽¹⁵⁰⁾.

Des techniques IRM de Haute Résolution spatiale (HR) utilisant l'imagerie tridimensionnelle (3D) de rehaussement tardif (RT) en respiration libre ont récemment été développées pour l'étude précise de la paroi atriale ⁽³¹⁶⁾. Ces techniques ont ensuite été évaluées pour l'étude du myocarde ventriculaire cicatriciel dans le domaine rythmologique afin de guider les procédures invasives d'ablation des troubles du rythme ventriculaire ⁽³¹⁷⁾.

Ces nouvelles techniques prometteuses de RT en respiration libre ont permis d'améliorer la résolution spatiale avec une taille de voxel de 2,5x1,25x1,25 mm³ contre environ 8x2,5x2,5 mm³ pour les techniques conventionnelles en apnée.

L'objectif de ce travail est d'évaluer la performance diagnostique d'un protocole IRM incluant une séquence Haute Résolution de rehaussement tardif (HR-RT) dans l'exploration étiologique précoce des patients MINOCA.

2. MATÉRIELS ET MÉTHODES

2.1. Population et design de l'étude

De janvier 2013 à mars 2016, l'ensemble des patients adressés au Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux pour la prise en charge d'un MINOCA ont été inclus consécutivement et prospectivement.

Les examens de pré-inclusion comprenaient les tests biologiques (cycle de troponinémie cardiaque ultrasensible pour détermination du pic, dosages de la protéine C-réactive (CRP) et du taux de leucocytes sanguins), un électrocardiogramme d'admission (ECG), une coronarographie (ou exceptionnellement un examen coro-tomodensitométrique le cas échéant) et une échocardiographie trans-thoracique (ETT) d'admission.

Les critères d'inclusion choisis sont en accord avec le récent article princeps de *l'ESC working group position paper on MINOCA, 2016* ⁽¹⁵⁰⁾ et les nouveaux *guidelines ESC 2017 sur le STEMI* ⁽¹⁵⁴⁾: 1/ L'association des critères d'IDM aigu incluant une élévation de la troponinémie ultra-sensible au dessus du 99^{ème} percentile (limite supérieure de référence) et d'une présentation clinique suggestive d'infarctus selon la Troisième définition universelle de l'infarctus du myocarde ⁽⁵⁾, 2/ L'absence d'artère coronaire obstructive (se définissant à l'angiographie par une sténose $\geq 50\%$), 3/ L'absence de diagnostic différentiel expliquant la présentation clinique aiguë. En particulier, les patients répondant aux critères de myocardite aiguë suspectée cliniquement selon l' *ESC 2013 myocarditis Task Force* ⁽²⁵⁴⁾ n'étaient pas éligibles.

Les critères d'exclusion étaient la présence d'une contre-indication à l'IRM (incluant les patients avec matériel implantable de type défibrillateur ou pace-maker), la présence d'un antécédent de syndrome coronarien aigu avec élévation de la troponinémie cardiaque ou de myocardite.

L'ensemble des patients inclus bénéficiait d'une IRM cardiaque en protocole standard incluant des séquences dynamiques en mode *Ciné*, des séquences en pondération T2 myocardiques, une séquence perfusionnelle de premier passage au repos (facultative) et une séquence de rehaussement tardif (RT) de résolution standard en apnée.

La séquence évaluée en Haute Résolution de RT (HR-RT) en respiration libre était réalisée à la suite de ce protocole standard chez tout patient avec une IRM conventionnelle aboutissant à un résultat négatif ou douteux. Lorsqu'un diagnostic de certitude était retenu après protocole IRM standard, l'acquisition de la séquence Haute Résolution de RT en respiration libre était optionnelle, dépendante de la charge de travail prévue sur la vacation.

2.2. Protocoles d'acquisition IRM

Les acquisitions IRM ont été réalisées sur un appareil 1,5 Tesla (*Magnetom Avanto, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany*) équipée d'une antenne cardiaque dédiée 32-canaux.

Le protocole d'acquisition incluait des séquences dynamiques *Ciné* en coupes 2-cavités, 3-cavités, 4-cavités ainsi qu'une pile de coupes jointives en petit axe couvrant l'ensemble du massif ventriculaire. Des séquences à l'état d'équilibre de l'aimantation (*steady state free precession*) ont été utilisées selon les paramètres suivants : TR/TE : 20/1,4 ms ; angle de bascule (*flip*) : 60° ; épaisseur de coupe : 6mm ; taille de pixel : 1,6 × 1,4 mm ; segmentation temporelle du cycle cardiaque en 60 images.

Les séquences en pondération T2 étaient acquises en coupes 2-cavités, 3-cavités, 4-cavités ainsi qu'en petit axe (3 coupes positionnées aux étages basal, médian et apical). Une séquence T2 STIR a été utilisée avec les paramètres suivants : TR : 2 cycles cardiaques ; TE : 61 ms ; Champs de vue (FOV) : 380 × 309 mm ; matrice : 256 × 208 ; épaisseur de coupe : 10 mm ; acquisition méso-diastolique.

La séquence de perfusion de repos, optionnelle, était acquise au premier passage myocardique d'un bolus de 0,1 mmol/kg de gadotérate de méglumine (Guerbet, Aulnay-sous-Bois, France) injecté par voie intraveineuse au débit de 5 mL/s. L'acquisition était réalisée à chaque cycle cardiaque durant 50 cycles consécutifs en 3 niveaux de coupes petit-axes positionnées aux étages basal, médian et apical. Une séquence hybride Echo de Gradient - Echo Planar (EPI) a été utilisée avec les paramètres suivants : TR : 148ms ; TE : 1,1ms ; angle de bascule (*flip*) : 20° ; épaisseur de coupe : 8mm ; matrice : 160 × 70 ; résolution spatiale intraplanaire : 2,7 × 2,2 mm² ; imagerie parallèle (GRAPPA) avec facteur d'accélération R=2 ; acquisition de 3 coupes à chaque cycle cardiaque.

Une seconde dose de 0,1 mmol/kg de gadotérate de méglumine était injectée immédiatement après l'acquisition des séquences de perfusion de repos.

Les séquences standards de rehaussement tardif étaient réalisées 10 minutes après cette injection en utilisant une technique en apnée acquise en 3 piles de coupes jointives couvrant l'ensemble du massif ventriculaire et orientées en petit-axe, 2-cavités et 4-cavités. La séquence en apnée utilisée était une séquence 3D d'inversion récupération *fast spoiled* écho de gradient (turbo-FLASH pour *Fast Low Angle SHot*) avec les paramètres suivants : TR/TE : 700/1,4 ms ; angle de bascule (*flip*) : 10°, taille de voxel : 1,8x1,4x6 mm³, temps

d'inversion (TI) compris entre 260 et 320 ms et choisi de manière optimale sur la séquence dédiée de TI-scout réalisée immédiatement avant acquisition.

Une nouvelle séquence de TI-scout était réalisée juste après acquisition du rehaussement tardif standard, c'est-à-dire environ 15-20 minutes après injection gadolinée.

La séquence évaluée de rehaussement tardif en haute résolution (HR-RT) étaient réalisées immédiatement après en utilisant une technique d'inversion récupération 3D sous double gating cardiaque (ECG) et respiratoire (séquence navigateur diaphragmatique en écho de gradient et saturation du signal de la graisse⁽³¹⁶⁾). Les paramètres utilisés étaient les suivants : TR/TE : 6,1/2,4 ms, angle de bascule (*flip*) : 22° ; taille du voxel : 1,25x1,25x2,5 mm³ ; temps d'inversion (TI) compris entre 260 et 320 ms et choisi de manière optimale sur la séquence dédiée de TI-scout réalisée immédiatement avant acquisition, imagerie parallèle (GRAPPA) avec facteur d'accélération R=2 ; lignes de référence : 42 ; temps d'acquisition moyen entre 8-10 minutes selon les fréquences respiratoire et cardiaque du patient.

2.3. Analyse et interprétation des acquisitions IRM réalisées

2.3.1. Analyse et interprétation de l'IRM, hors rehaussement tardif myocardique

Les volumes et la fraction d'éjection ventriculaires gauches (FEVG) étaient calculés après contourage manuel à l'aide du logiciel Argus (Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany). La fonction ventriculaire droite était estimée visuellement comme normale ou anormale puis quantifiée par technique de contourage si anormale. La dilatation et la dysfonction systolique ventriculaire gauche ou droite ont été définies selon les valeurs normales en fonction du sexe sur la base d'études ultérieures⁽³²⁰⁾.

Les séquences dynamiques *Ciné* étaient interprétées à la recherche de troubles de la cinétique segmentaire ventriculaire droite ou gauche et d'un épanchement péricardique.

Les séquences thoraciques de repérage permettaient la recherche d'un infiltrat (ou condensation) pulmonaire ainsi que d'un épanchement pleural.

Les séquences en pondération T2 permettaient la détection d'un œdème myocardique.

La séquence perfusionnelle de repos (facultative) était analysée à la recherche d'un defect myocardique perfusionnel de premier passage.

En dehors de l'étude myocardique détaillée ci-après, les séquences de rehaussement tardif recherchaient aussi la présence d'un rehaussement péricardique.

2.3.2. Analyse et interprétation du rehaussement tardif myocardique (standard et haute résolution)

Afin de prendre en considération l'incertitude potentielle dans l'interprétation des séquences IRM de rehaussement tardif, les rehaussements myocardiques positifs étaient catégorisés sur la base de la confiance diagnostique en deux groupes : 1- certain, lorsque le lecteur n'avait aucun doute sur la présence d'un rehaussement tardif myocardique et 2- possible, dans les autres cas.

Chaque rehaussement tardif positif (certain ou possible) était ensuite décrit selon sa distribution sous-endocardique, sous-épicaudique et/ou méso-myocardique. Un rehaussement était défini comme transmural lorsqu'il s'étendait, au moins focalement, à toute l'épaisseur myocardique. Un rehaussement positif dont la distribution myocardique était équivoque était défini comme de localisation trans-myocardique indéterminée.

Sur la base de ces distributions de rehaussement tardif, un pattern (soit ischémique, soit non-ischémique, soit indéterminé) était fixé pour chaque cas de RT positif. Le pattern ischémique regroupait les RT de distributions sous-endocardique et transmural (avec ou sans systématisation coronaire). Le pattern non-ischémique regroupait les RT de distributions méso-myocardique ou sous-épicaudique. Enfin, le pattern indéterminé regroupait les RT positifs mais de distribution équivoque.

L'extension du rehaussement tardif était quantifiée en nombre de segments ventriculaires gauches atteints en utilisant le modèle AHA de systématisation en 17 segments⁽³²¹⁾.

2.3.3. Critères diagnostiques IRM

Le diagnostic IRM d'infarctus du myocarde⁽²⁴⁾ était retenu en cas de rehaussement tardif positif certain de distribution transmural ou sous-endocardique : c'est-à-dire en cas de pattern ischémique tel que défini au paragraphe précédent.

Le diagnostic IRM de myocardite⁽²⁸⁶⁾ était retenu en cas de rehaussement tardif positif certain de distribution méso-myocardique ou sous-épicaudique, en l'absence de rehaussement sous-endocardique : c'est-à-dire en cas de pattern non-ischémique tel que défini précédemment.

Le diagnostic IRM de cardiopathie de tako-tsubo^(25,252) était retenu ; 1/ en cas d'anomalie de la cinétique segmentaire (hypokinésie, akinésie ou dyskinésie) affectant l'étage médio-ventriculaire ou apical sur les séquences *Ciné* en l'absence de rehaussement tardif myocardique ou 2/ en cas de trouble cinétique ventriculaire gauche médio-ventriculaire ou

apical documenté à la ventriculographie préalable à l'inclusion et compatible avec un tako-tsubo, chez un patient avec IRM ne retrouvant ni rehaussement tardif myocardique, ni trouble de la cinétique ventriculaire. Ce second critère permettait de prendre en considération le caractère transitoire de la dysfonction ventriculaire inhérent au diagnostic de tako-tsubo (252,253).

L'IRM était définie comme conclusive lorsqu'un diagnostic étiologique de certitude était retenu. Dans tous les autres cas, l'IRM étaient catégorisée comme non-conclusive : c'est-à-dire soit négative, soit douteuse (RT positif mais incertain ou RT certain mais de pattern indéterminé).

2.3.4. Doubles lectures pour calcul des concordances

L'ensemble des images acquises ont été interprétées de manière indépendante par 2 radiologues (expériences de 5 et 15 ans en IRM) afin de déterminer la concordance inter-observateurs sur le diagnostic final retenu avec et sans séquence Haute Résolution de RT (HR-RT).

Une seconde lecture avec et sans HR-RT par un des deux radiologues a été réalisée afin de déterminer la concordance intra-observateur. Cette seconde lecture s'est effectuée dans un ordre aléatoire de patients et en respectant un intervalle libre de 3 mois après la première lecture, afin de s'affranchir d'un éventuel biais de mémorisation.

Chaque radiologue a retenu un premier diagnostic pour chacun des patients tel que défini au paragraphe précédent sur l'interprétation de l'IRM standard, en aveugle de la séquence HR-RT.

Les patients pour lesquels la séquence HR-RT avait été réalisée ont été l'objet d'une seconde interprétation par chaque radiologue incluant le protocole IRM standard et la séquence HR-RT, selon les mêmes critères diagnostiques que la première interprétation (définis au chapitre précédent).

2.4. Analyses statistiques

Le test de normalité de Shapiro-Wilk a été utilisé pour déterminer si les variables quantitatives suivaient une distribution normale.

Les variables quantitatives ont été exprimées par la moyenne \pm l'écart type lorsqu'elles suivaient une distribution normale et en médiane et intervalle interquartile [Q1-Q3] dans les autres cas. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage (%).

Les caractéristiques initiales (*Baseline*) de la population incluant les données démographiques, les facteurs de risque cardio-vasculaire, les antécédents cardiaques, la symptomatologie initiale, les résultats biologiques, ECG, ETT, coronarographiques, ventriculographiques et de l'IRM cardiaque standard ont été comparées entre les sous-groupes de patients ayant eu et n'ayant pas eu d'acquisition HR-RT. Pour les patients explorés à la fois par une acquisition standard et une séquence HR-RT, l'analyse du rehaussement tardif a été comparée entre la séquence RT standard et la séquence HR-RT. Les diagnostics finaux et le taux de résultats non-conclusifs après IRM standard ont été comparés à ceux retenus après ajout du HR-RT. Les caractéristiques du sous-groupe de patients pour lesquels le HR-RT avait apporté un nouveau diagnostic de certitude a été comparé aux patients pour lesquels le HR-RT réalisé ne modifiait pas le diagnostic IRM standard.

Les concordances intra- et inter-observateurs sur le diagnostic final ont été calculées d'une part pour l'interprétation de l'IRM standard seule et d'autre part pour l'interprétation du HR-RT ajouté au protocole standard. Ces concordances ont été calculées à l'aide du coefficient Kappa (κ) de Cohen en intégrant le doute diagnostique sans pondération, soit entre les 9 diagnostics finaux suivants : "IRM négative", "Myocardite aigue (MA)", "Infarctus (IDM)", "cardiopathie de tako-tsubo (TT)", "doute entre TT et IDM", "doute entre IDM et MA", "doute entre IDM et IRM négative", "doute entre MA et IRM négative" et enfin "Autres diagnostics".

Les variables quantitatives indépendantes ont été comparées à l'aide de tests paramétriques (*unpaired* Student's t-test, ANOVA) ou non-paramétriques (test U de Mann-Whitney U, test de Kruskal-Wallis) en fonction de leur normalité. Lorsqu'une différence significative était trouvée entre les groupes multiples lors d'un test ANOVA (ou d'un test de Kruskal-Wallis), les comparaisons multiples pour chaque paire étaient réalisées en utilisant la méthode de Tukey–Kramer (ou le test de Conover-Iman) afin de limiter l'inflation du risque α .

Les variables quantitatives appariées ont été comparées à l'aide de tests pour variables dépendantes de type paramétrique ou non paramétrique en fonction de leur normalité (*paired* Student's t-test, test signed-rank de Wilcoxon).

Les variables qualitatives indépendantes ont été comparées en utilisant le test du Chi-deux (χ^2) lorsque les effectifs théoriques étaient ≥ 5 et par le test exact de Fisher dans les autres cas. Lorsqu'une différence significative était mise en évidence lors de la comparaison de multiples (>2) échantillons de variables qualitatives, la procédure de Marascuillo était utilisée pour comparaison multiple par paire en limitant l'inflation du risque α .

Les variables qualitatives dépendantes étaient comparées en utilisant le test de McNemar pour variables appariées.

Les valeurs de p sont obtenues par utilisation de tests statistiques bilatéraux avec un seuil de significativité fixé à $p < 0,05$. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel NCSS 8 (NCSS Statistical Software, Kaysville, UT, USA).

3. RÉSULTATS

3.1. Caractéristiques générales de la population

Un total de 229 patients avec le diagnostic de MINOCA ont été inclus (âge 56 ± 17 ans, 45% de femme). Les caractéristiques de la population sont résumées en **Tableau I**.

Un antécédent cardiaque était retrouvé chez 9% des patients. La douleur thoracique aiguë était de type angineuse typique pour 52% des cas.

Tous les patients ont bénéficié des dosages biologiques, de l'ECG, de l'ETT et d'une exploration coronaire précocement après admission. Les dosages biologiques retrouvaient une élévation médiane de troponinémie à 35 [10-120] fois la limite supérieure de la normale.

La présentation ECG majoritaire était l'IDM sans sus-décalage persistant du segment ST (63% de NSTEMI contre 37% de STEMI).

Sur le plan angiographique, 55% des patients présentaient des coronaires saines contre 45% une coronaropathie non-obstructive.

Tableau I. Caractéristiques initiales de l'ensemble des patients inclus.

Caractéristiques de la population	MINOCA (N=229)
Age (années)	56 ± 17
Sexe féminin	104 (45%)
Antécédent de pathologie cardiaque	21 (9%)
Fibrillation atriale	11 (6%)
Valvulopathie	4 (2%)
CIV traitée	2 (1%)
Cardiomyopathie dilatée	1 (0.4%)
Bloc de branche gauche	1 (0.4%)
Syndrome du QT long	1 (0.4%)
Bloc atrio-ventriculaire	1 (0.4%)
Facteurs de risque cardiovasculaire	
Hypertension	69 (30%)
Tabagisme	85 (37%)
Diabète	21 (9%)
Hyperlipidémie	65 (28%)
Surpoids ou obésité (IMC ≥ 25 kg/m ²)	107 (47%)
IMC (kg/m ²)	25.7 ± 5.2
Antécédent familial précoce de coronaropathie	35 (15%)
Présentation clinique	
Angor typique	119 (52%)
Douleur thoracique atypique	101 (44%)
Douleur "péricarditique"	9 (4%)
Histoire récente de douleur thoracique	37 (16%)
Infection (le mois précédant les symptômes)	59 (26%)
Stress émotionnel	17 (7%)
Dyspnée	30 (13%)
Palpitations	17 (7%)
Fièvre	7 (3%)
Lipothymie	37 (16%)
Syncope	7 (3%)
Tests biologiques	
Troponine (pic/LSR)	35 [10 - 120]
CRP (mg/L)	2.9 [0.2 - 23.0]
Élévation de la CRP (>5 mg/L)	95 (42%)
Hyperleucocytose (>10G/L)	70 (31%)
Données ECG à l'admission	
STEMI	85 (37%)
NSTEMI	144 (63%)
Rythme sinusal	222 (97%)
Trouble du rythme	7 (3%)
Bloc de branche gauche	8 (4%)
Bloc de branche droit	10 (4%)
Échocardiographie Trans-Thoracique (ETT)	
FEVG (%)	57 ± 7
ETT normale	124 (54%)
Trouble de la cinétique segmentaire	90 (39%)
Trouble de la cinétique diffuse	41 (18%)
Épanchement péricardique	6 (3%)
Autre anomalie ETT	6 (3%)
Angiographie coronaire	
Coronarographie invasive	222 (97%)
Coro-TDM	7 (3%)
Coronaires angiographiquement saines	125 (55%)
Coronaropathie non-obstructive	104 (45%)
Ventriculographie anormale *	70 (40%)

* Données non disponibles pour 56 (24%) patients.

MINOCA : infarctus du myocarde à coronaires non-obstructives, CIV: communication inter-ventriculaire, IMC : indice de masse corporelle, LSR : limite supérieure de référence, CRP : protéine C-réactive, ECG : électrocardiogramme,STEMI : infarctus avec sus-décalage persistant du segment ST, NSTEMI : infarctus sans sus-décalage persistant du segment ST, FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche, ETT : échocardiographie transthoracique, TDM : tomodensitométrie.

3.2. Résultats du protocole d'IRM standard

Le protocole IRM standard (incluant de manière systématique les séquences *Ciné*, en pondération T2 et de RT standard en apnée) a été réalisé pour tous les patients. La séquence facultative de perfusion de premier passage au repos était disponible pour 153 (67%) patients.

Le délai entre le début de la douleur thoracique aiguë et l'acquisition IRM était de 4 [2-8] jours.

Les résultats d'IRM standard sont résumés en **Tableau II**.

La FEVG était en moyenne de $61\pm 9\%$, altérée chez 21% des patients. Un trouble de la cinétique segmentaire et un defect perfusionnel étaient retrouvés chez respectivement 35% et 13% des patients. Les pondérations T2 détectaient un hypersignal d'œdème myocardique chez 36% des patients.

La séquence standard de RT était négative chez 36% des patients et retrouvait un rehaussement tardif certain et possible chez respectivement 56% et 7% des patients. Le pattern était ischémique dans 27% des cas, non-ischémique dans 30% des cas et indéterminé dans 7% des cas. L'extension médiane du RT standard était de 1 [0-2] segment.

Après interprétation du protocole IRM standard, un diagnostic conclusif a été retenu pour 138 (60%) patients, incluant 24% d'IDM, 25% de myocardites, 10% de cardiopathie de tako-tsubo et 3 (1%) autres diagnostics (deux cas de cardiomyopathies hypertrophiques et un cas de fibrose endomyocardique). Des exemples d'imageries IRM standards de patients avec infarctus aigu, myocardite aiguë et cardiopathie de tako-tsubo sont présentés respectivement en **Figures I, II et III**.

L'IRM standard était non-conclusive pour les 91 (40%) patients restants : soit négative (26%) soit équivoque (doute entre une myocardite et un infarctus (6%), entre une myocardite et une IRM négative (5%), entre un infarctus et une IRM négative (2%) ou entre un infarctus et un tako-tsubo (1%)).

Figure I. Exemple d'infarctus aigu typique diagnostiqué à l'IRM chez un patient adressé pour MINOCA.

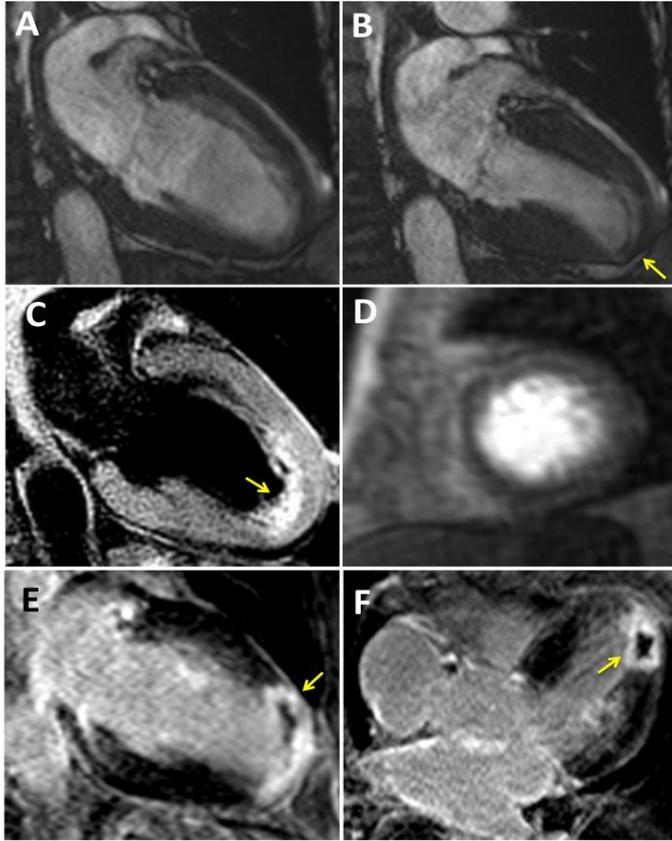


Figure II. Exemple de myocardite aiguë typique diagnostiquée à l'IRM chez un patient adressé pour MINOCA.

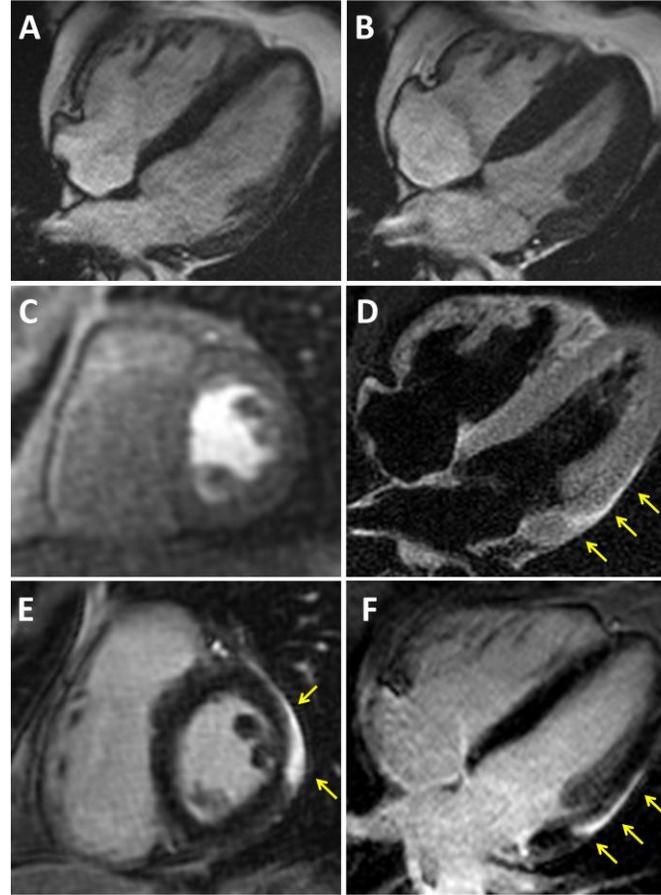
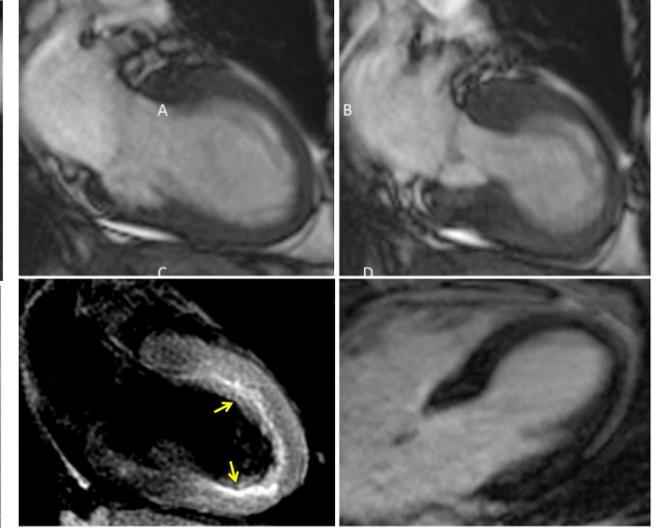


Figure III. Exemple de cardiopathie de tako-tsubo typique diagnostiquée à l'IRM chez un patient adressé pour MINOCA.



Homme de 85 ans adressé pour MINOCA, avec antécédent d'HTA. L'ECG initial retrouvait un sus-décalage ST persistant (STEMI). L'ETT à l'admission révélait une dyskinesie apicale. La coronarographie était cependant normale, faisant évoquer soit un infarctus soit une cardiopathie de tako-tsubo. L'IRM réalisée 3 jours après début des symptômes retrouvait la dyskinesie apicale : Ciné 2C en diastole (A) et systole (B). La séquence en pondération T2 (C) retrouvait un œdème myocardique dans le même territoire (flèches). La séquence de perfusion de repos (D, PA) était normale. La séquence de rehaussement tardif standard (E: 2C et F :3C) révélait un rehaussement transmural antéro-apical et apical en rapport avec un IDM avec obstruction micro-circulatoire (*no-reflow*, flèches). Un épisode transitoire de fibrillation atriale était retrouvé sur le Holter ECG 24h. PA: *petit axe*, 2 et 3C: 2 et 3cavités

Homme de 38 ans adressé pour MINOCA, avec facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme, obésité). Le dosage biologique retrouvait une élévation de la protéine C-réactive. L'ETT et la coronarographie étaient normales. L'IRM réalisée 2 jours après début des symptômes ne retrouvait pas d'anomalie cinétique : Ciné 4-cavités en télé-diastole (A) et télé-systole (B). La perfusion de premier passage (C) était négative. La séquence en pondération T2 (D) retrouvait un œdème myocardique sous-épicaudique de la paroi latérale du VG (flèches). La séquence de rehaussement tardif standard en petit-axe (E) et 4-cavités (F) montrait un rehaussement sous-épicaudique évocateur de myocardite. Une IRM de contrôle à 6 mois (*non montrée*) ne révélait aucun signe de remodelage ventriculaire mais la présence d'un RT strié sous-épicaudique en rapport avec une cicatrice chronique.

Femme de 77 ans adressée pour MINOCA, avec antécédents d'HTA et de fibrillation atriale et douleurs thoraciques atypiques dans un contexte de stress émotionnel. L'ECG initial retrouvait un sus-décalage ST des dérivations antérieures (STEMI). La coronarographie retrouvait une coronaropathie non-obstructive (<50%). L'ETT d'admission et la ventriculographie montraient d'importantes anomalies de la cinétique ventriculaire gauche médio-ventriculaires et apicales. L'IRM réalisée à 4 jours du début des symptômes retrouvait une dyskinesie apicale avec akinésie médio-ventriculaire et hyperkinésie basale : Ciné 2-cavités en télé-diastole (A) et télé-systole (B). La séquence en pondération T2 (C) retrouvait un œdème myocardique dans le même territoire (flèches). La séquence de rehaussement tardif standard ne révélait aucune lésion myocardique (4-cavités (E)), évoquant le diagnostic de tako-tsubo. Une ETT de suivi à deux mois (*non montrée*) confirmait la régression complète des anomalies cinétiques observées.

Tableau II. Résultats du protocole IRM standard

	MINOCA N=229
Délai entre début des symptômes et IRM (jours)	4 [2-8]
Analyse thoracique extra-cardiaque	
Infiltration ou condensation pulmonaire	6 (3%)
Épanchement pleural	9 (4%)
Séquences dynamiques Ciné	
Épanchement péricardique	8 (4%)
Anomalie cinétique VD	1 (0.4%)
FEVG (%)	61 ± 9
FEVG anormale	48 (21%)
VTDVGI (mL/m ²)	73 ± 18
Trouble de la cinétique segmentaire VG	80 (35%)
Perfusion de repos*	
Defect perfusionnel	20 (13%)
Séquences en pondération T2	
Hypersignal T2 myocardique	83 (36%)
Rehaussement tardif (RT) standard	
Absence de rehaussement tardif (RT)	83 (36%)
RT myocardique certain	129 (56%)
RT myocardique douteux	17 (7%)
Pattern Ischémique de RT	61 (27%)
Pattern Non-ischémique de RT	69 (30%)
Pattern indéterminé de RT	16 (7%)
RT transmural	30 (13%)
Extension du RT (nombre de segments)	1 [0 - 2]
RT péricardique	3 (1%)
Diagnostic posé après IRM standard	
Diagnostics conclusifs	138 (60%)
Myocardite aiguë (MA)	57 (25%)
Infarctus du myocarde (IDM)	56 (24%)
Cardiopathie de Tako-tsubo (TT)	22 (10%)
Autres	3 (1%)
IRM non-conclusive	91 (40%)
IRM négative	59 (26%)
Doute entre MA et IDM	14 (6%)
Doute entre IDM et TT	2 (1%)
Doute entre IDM et IRM négative	4 (2%)
Doute entre MA et IRM négative	12 (5%)

* Données non disponibles pour 76 (33%) patients.

MINOCA : infarctus à coronaires non-obstructives, VD : ventricule droit, FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche, VG : ventricule gauche, VTDVGI : volume télé-diastolique ventriculaire gauche indexé, RT : rehaussement tardif, MA : myocardite aiguë, IDM : infarctus du myocarde, TT : cardiopathie de tako-tsubo.

3.3. Caractéristiques de la sous-population explorée par la séquence HR-RT

Protocolairement, la séquence HR-RT était systématiquement ajoutée à l'IRM conventionnelle lorsque le RT standard était négatif ou douteux et était optionnelle dans les autres cas.

Finalement, 5 patients avec IRM standard négative n'ont pas eu d'acquisition HR-RT du fait d'une mauvaise tolérance durant l'examen conventionnel.

Au total, la séquence HR-RT a été réalisée chez 172 (75%) de la population générale de MINOCA inclus. Le **Tableau III** compare les caractéristiques du sous-groupe de patients n'ayant eu finalement que l'IRM standard (N=57) à celui pour lesquels le HR-RT a été réalisé en supplément du protocole standard (N=172).

Comme attendu, la population pour laquelle il a été réalisé la séquence supplémentaire HR-RT présentait un taux d'IRM conventionnelles non-conclusives significativement plus élevé (50% vs. 9%, $p < 0,001$) que la population ayant été explorée uniquement par IRM standard. En outre, comparés au sous-groupe sans HR-RT, le pic de troponine et le taux de patients avec élévation de la CRP étaient significativement plus faibles dans la population avec HR-RT ($p < 0,001$ et $p = 0,02$ respectivement) et les explorations ETT et ventriculographiques plus fréquemment négatives ($p = 0,03$ et $p = 0,02$ respectivement).

Tableau III. Comparaison des caractéristiques des patients avec et sans réalisation de la séquence de rehaussement tardif Haute Résolution (HR-RT).

	IRM standard uniquement réalisée n=57	IRM standard avec séquence HR-RT n=172	P value
Age (années)	54 ±18	56 ±17	p=0.396
Sexe féminin	37%	48%	p=0.168
Antécédent de pathologie cardiaque	11%	9%	p=0.791
Nombre de Facteurs de risque cardiovasculaire	1 [1-3]	2 [1-3]	p=0.712
Présentation clinique			
Angor typique	56%	51%	p=0.467
Douleur thoracique atypique	42%	45%	p=0.726
Douleur "péricarditique"	2%	5%	p=0.457
Histoire récente de douleur thoracique	12%	17%	p=0.359
Infection (le mois avant symptômes)	35%	23%	p=0.063
Stress émotionnel	7%	8%	p=0.999
Dyspnée	18%	12%	p=0.251
Palpitations	9%	7%	p=0.771
Lipothymie et/ou syncope	21%	19%	p=0.684
Tests biologiques			
Troponine (pic/LSR)	98 [26 - 246]	28 [9 - 84]	p<0.001
Élévation de la CRP (>5 mg/L)	54%	37%	p=0.023
Hyperleucocytose (>10G/L)	33%	30%	p=0.601
Données ECG à l'admission			
STEMI	40%	36%	p=0.507
Rythme sinusal	93%	98%	p=0.067
BBG ou BBD	11%	7%	p=0.400
Échocardiographie Trans-Thoracique (ETT)			
FEVG (%)	56 ± 8	57 ± 7	p=0.130
ETT normale	42%	58%	p=0.035
Trouble de la cinétique segmentaire	49%	36%	p=0.080
Trouble de la cinétique diffuse	25%	16%	p=0.130
Angiographie coronaire			
Coronarographie invasive	98%	97%	p=0.684
Coro-TDM	2%	4%	p=0.684
Coronaires angiographiquement saines	46%	57%	p=0.116
Coronaropathie non-obstructive	54%	43%	p=0.116
Ventriculographie anormale *	56%	35%	p=0.016
Résultats de l'IRM standard			
FEVG (%)	58 ± 10	62 ± 9	p=0.004
Trouble de la cinétique segmentaire VG	40%	33%	p=0.322
Épanchement péricardique	2%	4%	p=0.683
Hypersignal T2 myocardique	46%	33%	p=0.322
Defect perfusionnel **	9%	9%	p=0.991
Absence de rehaussement tardif (RT)	26%	39%	p=0.072
RT myocardique certain	74%	51%	p=0.002
RT myocardique douteux	0%	10%	p=0.008
Pattern Ischémique de RT	30%	26%	p=0.590
Pattern Non-ischémique de RT	44%	26%	p=0.009
Pattern indéterminé de RT	0%	9%	p=0.025
RT transmural	23%	10%	p=0.012
Extension du RT (nombre de segments)	1 [0-3]	1 [0-2]	p=0.039
RT péricardique	0%	2%	p=0.576
Diagnostic posé après IRM standard			
IRM non-conclusive (négative ou douteuse)	9%	50%	p<0.001
Myocardite aigue	44%	19%	p<0.001
Infarctus du myocarde	30%	23%	p=0.276
Cardiopathie de tako-tsubo	16%	8%	p=0.068
Autres	2%	1%	p=0.999

* Données non disponibles chez respectivement 12 (21%) et 44 (26%) patients. ** Données non disponibles chez respectivement 23 (40%) et 53 (31%) patients. Les valeurs de p significatives pour un seuil de 0,05 sont en gras.

HR : Haute Résolution, RT : rehaussement tardif, LSR : limite supérieure de référence, CRP : protéine C-réactive, ECG : électrocardiogramme, STEMI : infarctus avec sus-décalage persistant du segment ST, BBG : bloc de branche gauche, BBD : bloc de branche droit, FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche, VG : ventricule gauche, ETT : échocardiographie transthoracique, TDM : tomodensitométrie.

3.4. Comparaison des résultats de l'IRM standard avant et après HR-RT

Pour les 172 patients explorés à la fois par protocole standard et par séquence HR-RT, les résultats IRM et les diagnostics finalement retenus sont comparés en **Tableau IV**. La **Figure IV** compare à titre d'exemples des images d'acquisitions RT standards et à Haute Résolution à des niveaux de coupes équivalents chez des mêmes patients. La **Figure V** compare la proportion des différents diagnostics étiologiques retenus après protocole IRM standard à ceux retenus après ajout de la séquence HR-RT.

Le taux de détection d'un RT myocardique certain était plus élevé avec la séquence HR-RT qu'avec les acquisitions de RT standard (64% vs. 51%, $p < 0,001$). Semblablement, parmi les RT positifs, le taux de RT de distribution myocardique indéterminée était plus faible en HR-RT qu'en RT standard (1% vs. 15%, $P < 0,001$).

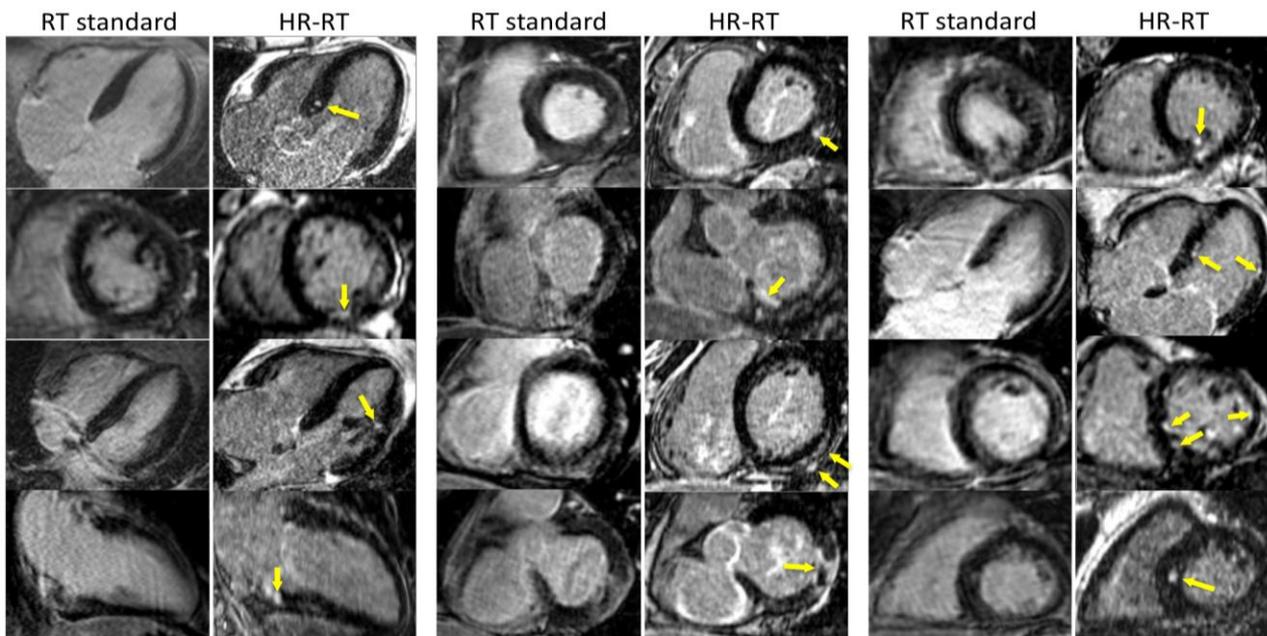
Tableau IV. Comparaison des résultats IRM de RT sans et avec interprétation de la séquence RT Haute Résolution (HR-RT) sur le sous-groupe de 172 patients explorés par IRM standard et HR-RT.

	Interprétation de l'IRM standard avec RT standard seulement (N=172)	Interprétation de l'IRM standard avec RT standard et HR (N=172)	P value
Rehaussement tardif			
Absence de rehaussement tardif (RT)	68 (39%)	61 (35%)	$p=0.143$
RT myocardique certain	87 (51%)	110 (64%)	$p < 0.001$
RT myocardique douteux	17 (10%)	1 (1%)	$p < 0.001$
Pattern Ischémique de RT	45 (26%)	63 (37%)	$p < 0.001$
Pattern Non-ischémique de RT	44 (26%)	47 (27%)	$p=0.629$
Pattern indéterminé de RT	15 (9%)	1 (1%)	$p < 0.001$
RT transmural	17 (10%)	19 (11%)	$p=0.754$
Extension du RT (nombre de segments)	1 [0-2]	1 [0-2]	$p=0.011$
RT péricardique	3 (2%)	5 (3%)	$p=0.625$
Diagnostic post-IRM			
Diagnosics conclusifs	86 (50%)	122 (71%)	
Myocardite aiguë (MA)	32 (19%)	46 (27%)	$p=0.002$
Infarctus du myocarde (IDM)	39 (23%)	62 (36%)	$p < 0.001$
Cardiopathie de Tako-tsubo (TT)	13 (8%)	13 (8%)	$p=0.999$
Autres	2 (1%)	1 (1%)	$p=0.999$
IRM non-conclusive	86 (50%)	50 (29%)	$p < 0.001$
IRM négative	54 (31%)	48 (28%)	$p=0.211$
Doute entre MA et IDM	14 (8%)	1 (1%)	$p=0.001$
Doute entre IDM et TT	2 (1%)	0 (0%)	$p=0.480$
Doute entre IDM et IRM négative	4 (2%)	0 (0%)	$p=134$
Doute entre MA et IRM négative	12 (7%)	1 (1%)	$p=0.003$

Les valeurs de p significatives pour un seuil de 0,05 sont en gras.

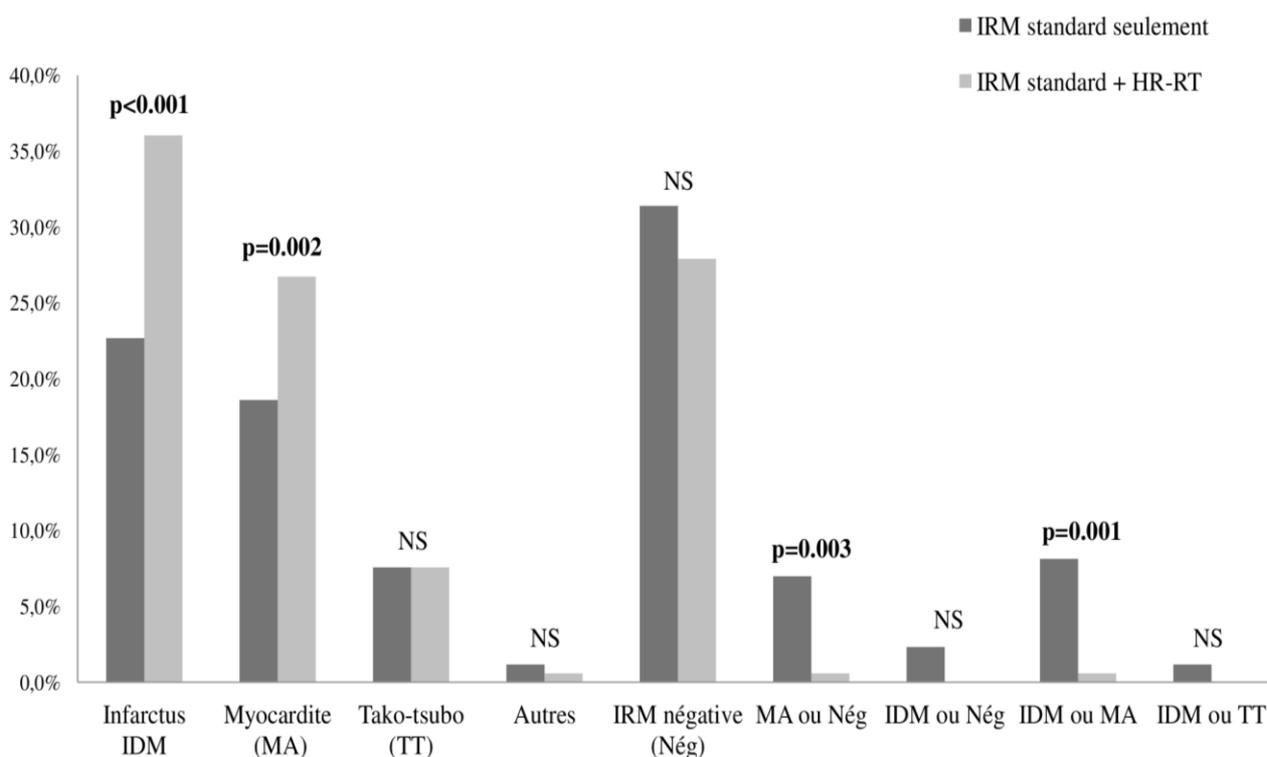
RT : rehaussement tardif, HR : Haute Résolution, IRM : imagerie cardiaque par résonance magnétique, MA : myocardite aiguë, IDM : infarctus du myocarde, TT : cardiopathie de tako-tsubo

Figure IV. Comparaison des acquisitions RT standard et HR chez 12 patients avec MINOCA.



Images IRM de RT en apnée (séquence standard, colonne de gauche) et en respiration libre (HR, colonne de droite) acquises chez 12 patients avec MINOCA. Pour chacun de ces patients, l'ajout de la séquence HR-RT a modifié le diagnostic : soit en augmentant la détection des lésions myocardiques (RT standard considéré négatif), soit en améliorant l'analyse de la distribution trans-myocardique (RT standard de distribution indéterminé). Les flèches jaunes pointent les lésions myocardiques. RT : rehaussement tardif, HR : Haute résolution.

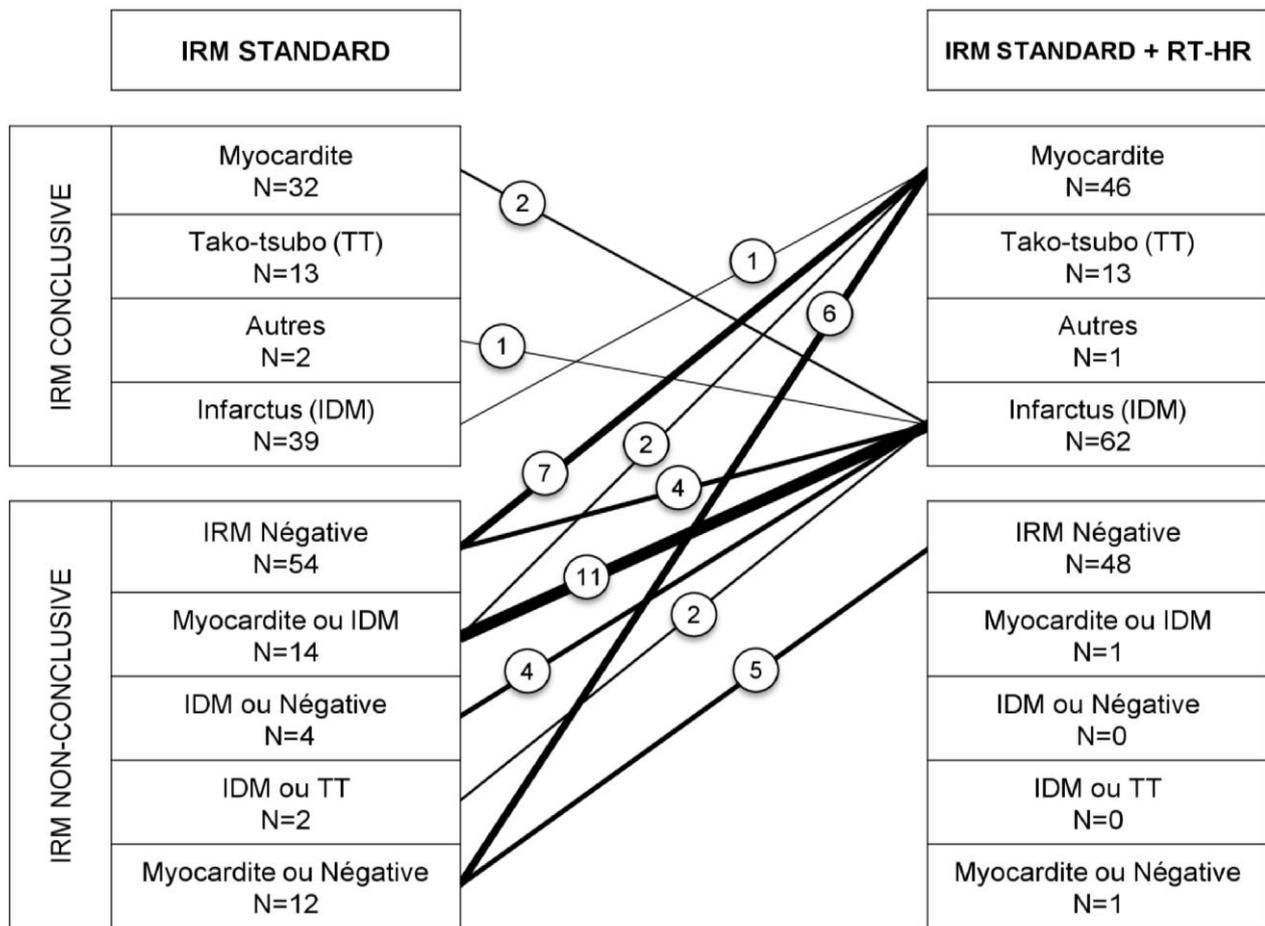
Figure V. Comparaison de la répartition des diagnostics retenus par l'IRM standard seule et après ajout de la séquence HR-RT.



Les différences significatives sont présentées sous la forme d'une valeur de p en gras. HR : Haute Résolution, RT : rehaussement tardif, NS : non significatif, IDM : infarctus du myocarde, MA : myocardite aigue, TT : cardiopathie de tako-tsubo, Nég : IRM négative

La précision sémiologique IRM de l'analyse des lésions myocardiques rehaussées en HR-RT a conduit à la modification du diagnostic final chez 45/172 (26%) des patients explorés par les deux techniques. L'ensemble des modifications diagnostiques pré- vs. post-HR-RT sont détaillées **Figure VI**. La majorité des modifications diagnostiques (41/45 (91%)) concernait des patients pour lesquels l'IRM standard n'était pas conclusive (soit négative, soit douteuse).

Figure VI. Ensemble des modifications de diagnostic final après adjonction de la séquence HR-RT au protocole IRM standard.



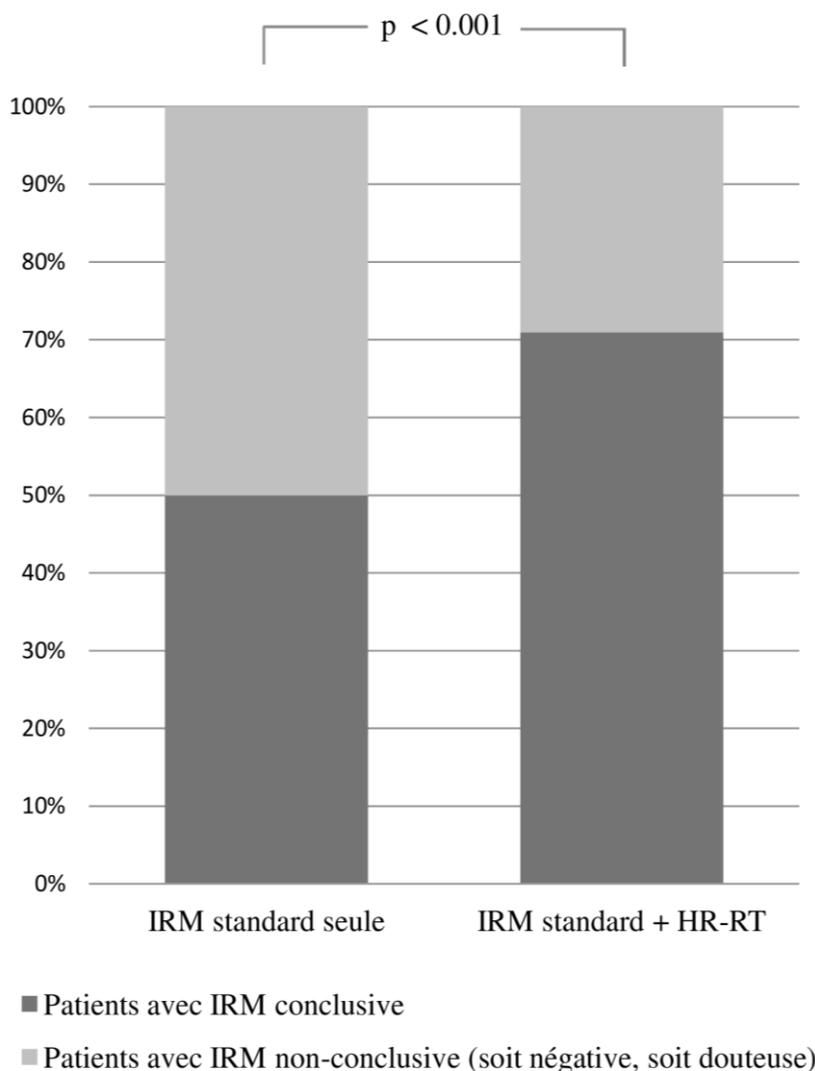
Analyse portant sur les 172 patients explorés par les deux techniques. Le nombre encerclé indique le nombre de patients concernés par la modification diagnostique modélisée par une ligne dont l'épaisseur est proportionnelle à ce nombre. Les diagnostics sont répartis en deux sous-groupes selon qu'il soient conclusifs ou non. HR : Haute Résolution, RT : rehaussement tardif, IDM : infarctus du myocarde, TT : cardiopathie de tako-tsubo.

Après apport de la séquence HR-RT, le taux de diagnostics IRM non-conclusifs a diminué significativement en passant de 86/172 à 50/172 (soit 50% vs. 29%, $p < 0,001$), comme illustré en **Figure VII**. Parallèlement, le nombre de patients bénéficiant d'une IRM conclusive retenant le diagnostic de certitude d'IDM et de myocardite a augmenté significativement ($p < 0,001$ et $p = 0,002$, respectivement).

En particulier, l'apport de la séquence HR-RT a permis de révéler ou d'affirmer le diagnostic d'IDM chez 24 (14%) patients. Parmi ces 24 patients, l'IRM standard était négative dans 4 cas, douteuse entre plusieurs diagnostics dans 17 cas et évocatrice d'un diagnostic différentiel dans 3 cas (incluant 2 patients interprétés à l'IRM standard comme myocardites et 1 patient comme cardiomyopathie hypertrophique isolée).

Inversement, la séquence HR-RT a permis d'éliminer le diagnostic d'IDM chez 21 (12%) des patients. Parmi ces 21 patients, l'IRM standard était négative dans 7 cas, douteuse entre plusieurs diagnostics (incluant l'IDM) dans 13 cas et évocatrice d'IDM dans 1 cas (patient pour lequel le HR-RT retenait finalement le diagnostic de myocardite certaine).

Figure VII. Comparaison du taux d'IRM conclusives quant au diagnostic étiologique du MINOCA avant et après adjonction de la séquence HR-RT



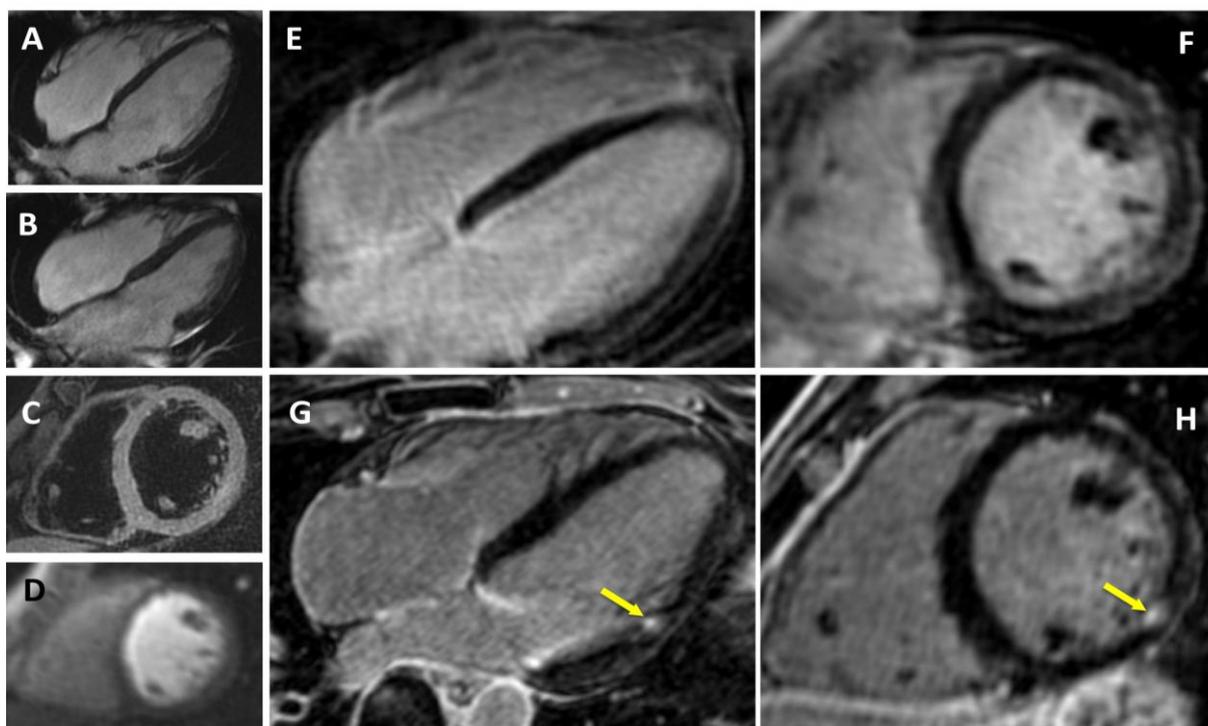
Analyse portant sur les 172 patients explorés par les deux techniques. MINOCA: infarctus à coronaires non-obstructives, HR: Haute Résolution, RT: rehaussement tardif

3.5. Caractéristiques du sous-groupe de patients bénéficiant du HR-RT

Un total de 40 patients a bénéficié sur le plan diagnostique de l'apport de la séquence de HR-RT (ensemble des patients pour lesquels l'interprétation du HR-RT a apporté un diagnostic conclusif alors que l'IRM standard seule était soit non-conclusive (normale ou douteuse) soit en faveur d'un diagnostic différent). Les **Figures VIII, IX et X** présentent des exemples d'images IRM de patients ayant bénéficié de l'apport de la séquence HR-RT.

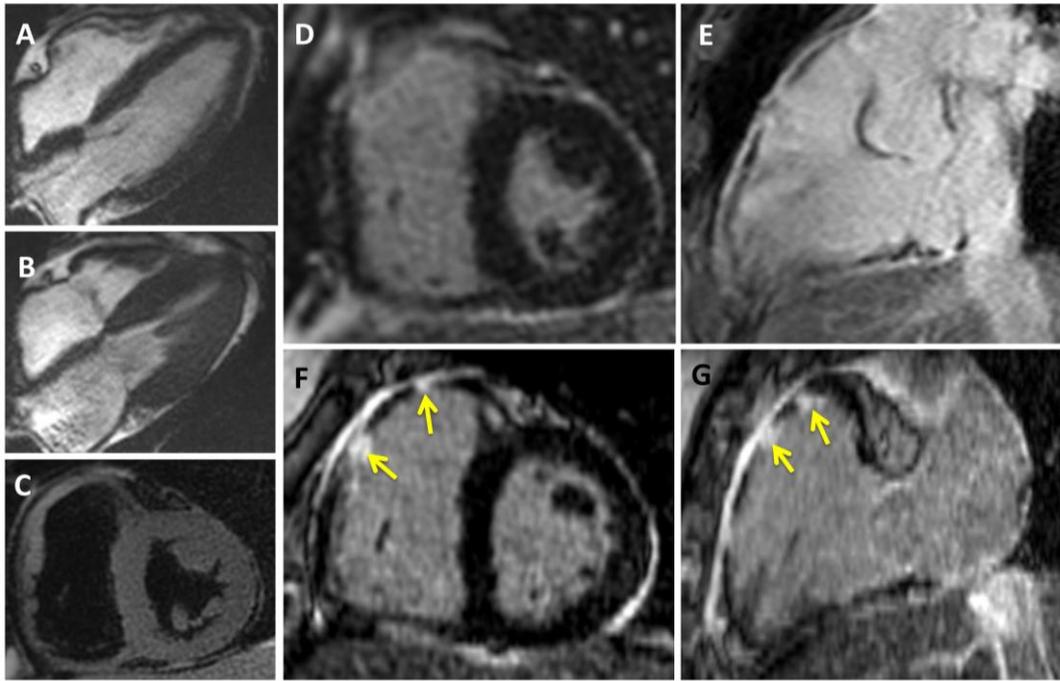
Les caractéristiques de l'ensemble de ces 40 patients sont comparées en **Tableau V** à la population n'ayant pas bénéficié du HR-RT (N=132). Les patients bénéficiant du HR-RT avaient plus fréquemment une ETT, une ventriculographie ou une IRM dynamique *Ciné* négatives ($p=0,01$; $p=0,02$ et $p=0,04$ respectivement) ainsi qu'un pattern indéterminé de RT en protocole standard ($p<0,001$). En outre, le diagnostic retenu après IRM standard était plus fréquemment non-conclusif, c'est-à-dire soit négatif soit douteux ($p<0,001$), aux dépens d'un taux plus faible de diagnostics de myocardites, d'infarctus du myocarde ou de cardiopathies de tako-tsubo ($p=0,01$; $p<0,001$ et $p=0,04$ respectivement).

Figure VIII. Exemple d'une patiente de 33 ans avec MINOCA ayant bénéficié de la séquence de HR-RT (micro-infarctus en territoire circonflexe).



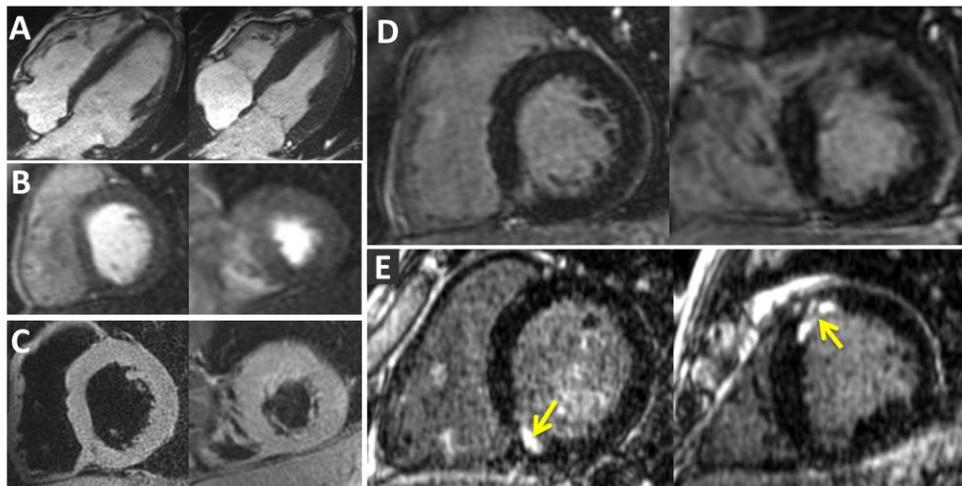
Femme de 33 ans sans facteur de risque cardiovasculaire ni antécédent cardiaque admise pour angor typique et élévation modérée de la troponine (3xLSR). L'ECG, l'ETT et la coronarographie étaient normaux. L'IRM réalisée à J2 ne retrouvait aucune anomalie cinétique (Ciné 4C en diastole **(A)** et systole **(B)**). Les séquences pondérées T2 **(C, PA)**, de perfusion de repos **(D, PA)** et de RT standard **(E : 4C et F : PA)** étaient toutes négatives. En revanche, la séquence HR-RT révélait un RT certain sous-endocardique focal inférolatéro-médian évocateur de **micro-infarctus en territoire circonflexe (flèches)**. Le bilan complémentaire secondairement réalisé est revenu normal, ne retrouvant aucun facteur emboligène ni substrat biologique en faveur d'une thrombophilie ni aucun argument en faveur d'une vascularite ou d'une maladie de système. PA petit axe, 4C: 4-cavités, RT: rehaussement tardif, HR: haute résolution.

Figure IX. Exemple d'une patiente de 55 ans avec MINOCA ayant bénéficié de la séquence HR-RT (infarctus du VD avec no-reflow).



Femme de 55 ans, obèse et tabagique, se présentant pour douleur thoracique aigue atypique avec élévation de la troponine, de la CRP et hyperleucocytose. L'ECG et l'ETT étaient normaux. La coronarographie réalisée en urgence montrait une coronaropathie non-obstructive. L'IRM réalisée à J5 ne décelait aucune anomalie cinétique (Ciné 4C en diastole **(A)** et systole **(B)**). Les séquences pondérées T2 et de RT standard **(D : PA et E : 2C VD)** ont été considérées négatives. En revanche, la séquence HR-RT **(F: PA et G: 2C VD)** identifiait avec certitude un **infarctus de la chambre de chasse VD avec obstruction micro-vasculaire (no-reflow, entre les flèches jaunes)**. Du fait de la coronaropathie non-obstructive, le mécanisme de rupture de plaque avec fibrinolyse spontanée a été suspecté. PA : petit axe, 4C: 4-cavités, VD: ventricule droit, RT: rehaussement tardif, HR: haute résolution.

Figure X. Exemple d'un patient de 34 ans avec MINOCA ayant bénéficié de la séquence HR-RT (précision de la distribution sous-endocardique de la lésion).



Homme de 34 ans, sans aucun facteur de risque ni antécédent cardiovasculaire, se présentant pour douleur thoracique aigue angineuse avec élévation de la troponine ($<10 \times \text{LSR}$). L'ECG retrouvait des ondes T anormales (NSTEMI). L'ETT et la ventriculographie étaient normales. La coronarographie retrouvait une coronaropathie non-obstructive ($<50\%$). L'IRM réalisée à J2 ne décelait aucune anomalie cinétique **(A: Ciné 4C en diastole et systole)**. Les séquences pondérées T2 et de perfusion **(B et C respectivement, PA)** étaient négatives. Le RT standard **(D, PA)** révélait un rehaussement certain mais de distribution indéterminée dans les segments inféroseptomédian et antéro-apical. La séquence de HR-RT **(E: PA)** précisait le pattern de distribution sous-endocardique des RT et retenait le diagnostic d'**infarctus (flèches) dans les territoires des coronaires droite et inter-ventriculaire antérieure**. La coro-tomographie de cohérence optique (OCT) réalisée dans les suites retrouvait **des ruptures de plaques** siégeant sur ces deux artères. PA : petit axe, 4C: 4-cavités, RT: rehaussement tardif, HR: haute résolution.

Tableau V. Caractéristiques des patients bénéficiant * ou non ** du HR-RT.

	Pas de bénéfice ** du HR-RT n=132	Bénéfice * du HR-RT n=40	P value
Age (années)	57 ± 17	55 ± 17	p=0.503
Sexe féminin	64 (48%)	19 (48%)	p=0.913
Antécédent de pathologie cardiaque	11 (8%)	4 (10%)	p=0.752
Nombre de Facteurs de risque cardiovasculaire	1 [2 - 3]	1 [2 - 3]	p=0.600
Présentation clinique			
Angor typique	68 (52%)	19 (48%)	p=0.656
Douleur thoracique atypique	57 (43%)	20 (50%)	p=0.447
Douleur "péricarditique"	7 (5%)	1 (3%)	p=0.683
Histoire récente de douleur thoracique	24 (18%)	6 (15%)	p=0.642
Infection (le mois avant symptômes)	27 (20%)	12 (30%)	p=0.207
Stress émotionnel	12 (9%)	1 (3%)	p=0.304
Dyspnée	16 (12%)	4 (10%)	p=0.999
Palpitations	10 (8%)	2 (5%)	p=0.735
Lipothymie et/ou syncope	25 (19%)	7 (18%)	p=0.838
Tests biologiques			
Troponine (pic/LSR)	27.3 [9.3 - 97.8]	30.3 [8.4 - 59.2]	p=0.080
Élévation de la CRP (>5 mg/L)	51 (39%)	13 (33%)	p=0.482
Hyperleucocytose (>10G/L)	40 (30%)	11 (28%)	p=0.734
Données ECG à l'admission			
STEMI	48 (36%)	13 (33%)	p=0.655
Rythme sinusal	129 (98%)	40 (100%)	p=0.999
BBG ou BBD	9 (7%)	3 (8%)	p=0.999
Échocardiographie Trans-Thoracique (ETT)			
FEVG (%)	57.0 ± 6.7	58.6 ± 5.6	p=0.169
ETT normale	70 (53%)	30 (75%)	p=0.014
Trouble de la cinétique segmentaire	56 (42%)	6 (15%)	p=0.002
Trouble de la cinétique diffuse	24 (18%)	3 (8%)	p=0.137
Angiographie coronaire			
Coronaires angiographiquement saines	76 (58%)	23 (58%)	p=0.993
Coronaropathie non-obstructive	55 (42%)	17 (42%)	p=0.993
Ventriculographie anormale ***	39 (41%)	6 (19%)	p=0.025
Résultats de l'IRM cardiaque standard			
FEVG (%)	61.5 ± 9.2	64.0 ± 7.8	p=0.109
Trouble de la cinétique segmentaire VG	49 (37%)	8 (20%)	p=0.044
Épanchement péricardique	6 (5%)	1 (3%)	p=0.999
Hypersignal T2 myocardique	48 (36%)	9 (23%)	p=0.103
Defect perfusionnel ****	12 (9%)	3 (8%)	p=0.999
Absence de rehaussement tardif (RT)	56 (42%)	12 (30%)	p=0.159
RT myocardique certain	70 (53%)	17 (42%)	p=0.242
RT myocardique douteux	6 (5%)	11 (28%)	p<0.001
Pattern Ischémique de RT	39 (30%)	6 (15%)	p=0.067
Pattern Non-ischémique de RT	36 (27%)	8 (20%)	p=0.356
Pattern indéterminé de RT	1 (1%)	14 (35%)	p<0.001
RT transmural	5 (4%)	2 (5%)	p=0.665
Extension du RT (nombre de segments)	1 [0-2]	1 [0-1]	p=0.500
RT péricardique	3 (2%)	0 (0%)	p=0.999
Diagnostic posé après IRM standard			
IRM non-conclusive (négative ou douteuse)	50 (38%)	36 (90%)	p<0.001
Myocardite aiguë	30 (23%)	2 (5%)	p=0.010
Infarctus du myocarde	38 (29%)	1 (3%)	p<0.001
Cardiopathie de tako-tsubo	13 (10%)	0 (0%)	p=0.041
Autres	1 (1%)	1 (3%)	p=0.412

* Un patient était considéré comme bénéficiant du HR-RT lorsque l'interprétation du HR-RT avait apporté un diagnostic de certitude alors que l'IRM standard seule était soit non-conclusive (normale ou douteuse) soit en faveur d'un diagnostic différent ** Un patient était considéré comme ne bénéficiant pas du HR-RT lorsque l'interprétation du HR-RT concluait au même diagnostic que l'interprétation de l'IRM cardiaque standard seule ou lorsque l'analyse de l'IRM standard avec HR-RT demeurait non-conclusive (normale ou douteuse) *** Données non disponibles pour respectivement 36 (27%) et 8 (20%) patients et **** pour 43(33%) et 10(25%) des patients. Les valeurs de p significatives pour un seuil de 0,05 sont en gras.

RT : rehaussement tardif, HR : Haute Résolution, CRP : protéine C-réactive, LSR : limite supérieure de référence, ECG : électrocardiogramme, STEMI : infarctus avec sus-décalage persistant du segment ST, BBG : bloc de branche gauche, BBD : bloc de branche droit, FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche, ETT : échocardiographie transthoracique

3.6. Concordance intra- et inter-observateurs sur le diagnostic final

Les concordances sur les diagnostics finaux retenus après IRM standard et après apport du HR-RT sont présentées en **Tableau VI**.

Les concordances intra- et inter-observateurs sur le diagnostic final étaient excellentes à la fois pour l'interprétation du protocole IRM standard et pour celle du protocole IRM complété par HR-RT. Les concordances intra-observateurs étaient significativement plus élevées que les concordances inter-observateurs ($p < 0,05$ pour les deux techniques).

Les concordances intra- et inter-observateurs étaient plus élevées post-HR-RT que pour le seul protocole IRM standard, bien que la différence observée ne soit pas significative ($p \geq 0,05$).

Tableau VI. Concordances intra- et inter-observateurs sur le diagnostic final *

	RT standard (N=229)	IC 95%	HR-RT (N=172)	IC 95%
Concordance intra-observateur	$\kappa = 0.978$ ‡	0.953 - 1.003	$\kappa = 0.992$ ‡§	0.976 - 1.008
Concordance inter-observateurs	$\kappa = 0.803$ ‡↓	0.735 - 0.871	$\kappa = 0.903$ §	0.850 - 0.956

* Les concordances sont calculées à l'aide du coefficient Kappa (κ) de Cohen intégrant le doute diagnostique sans pondération. Deux valeurs de κ significativement différentes entre-elles au seuil de 0,05 sont liées par un sigle identique (‡, § ou ‡§)
RT : rehaussement tardif, HR : Haute Résolution, 95% CI : Intervalle de confiance à 95%

3.7. Comparaison des sous-groupes de patients selon le diagnostic final

Les caractéristiques des sous-groupes de patients avec IRM négative, myocardite, infarctus du myocarde et cardiopathie de tako-tsubo sont comparées en **Tableau VII**.

Les patients avec cardiopathie de tako-tsubo étaient significativement plus âgés et plus souvent des femmes tandis qu'au contraire ceux avec une myocardite étaient plus jeunes et plus fréquemment masculins.

Le nombre de facteurs de risque cardiovasculaire était significativement plus élevé dans la population de tako-tsubo mais ne différait pas significativement entre les autres groupes.

Les patients avec un infarctus avaient présenté plus fréquemment une symptomatologie d'angor typique tandis qu'un épisode récent d'infection ou de stress émotionnel était plus fréquemment observé dans les populations respectives de myocardites et de cardiopathies de tako-tsubo.

Tableau VII. Caractéristiques des sous-groupes de patients selon le diagnostic retenu après IRM.

	IRM négative (N=53)	Myocardite (N=71)	Infarctus du myocarde (N=79)	Cardiopathie de tako-tsubo (N=22)	P value
Age (années)	56 ± 16	48 ± 15	57 ± 17	72 ± 14	p<0.001 *§‡ #
Sexe féminin	54.7 %	28.2%	40.5%	90.9%	p<0.001 *‡ #
Antécédent de pathologie cardiaque	11.3%	2.8%	11.4%	13.6%	p=0.096
Nombre de Facteurs de risque cardiovasculaire	2 [1-3]	2 [1-3]	2 [1-3]	3 [2-3]	p=0.037 ‡
Présentation clinique					
Angor typique	39.6%	50.7%	67.1%	31.8%	p = 0.003 †#
Douleur thoracique atypique	54.7%	43.7%	31.7%	63.6%	p=0.013 †#
Douleur "péricarditique"	5.7%	5.6%	1.3%	4.6%	p=0,371
Histoire récente de douleur thoracique	18.9%	18.3%	16.5%	0.0%	p=0.124
Infection (le mois précédant les symptômes)	20,80%	45.1%	17.8%	4.6%	p<0.001 *§
Stress émotionnel	5.7%	2.8%	3.8%	40.9%	p<0.001 ‡ #
Dyspnée	18.9%	11.3%	7.6%		p=0.124
Palpitations	9.4%	5.6%	5.1%	18.2%	p=0.179
Lipothymie et/ou syncope	18.9%	14.1%	12.7%	63.7%	p=0.001 #
Tests biologiques					
Troponine (pic/LSR)	9.0 [4.8 - 18.0]	68.6 [20.0 - 212.8]	62.5 [18.0 - 141.7]	38.6 [24.6 - 75.5]	p< 0.001 *†
CRP (mg/L)	12.4 ± 31.6	34.0 ± 45.9	13.1 ± 33.2	20.4 ± 31.3	p< 0.001 *§
Élévation de la CRP (>5 mg/L)	26.4%	63.4%	29.1%	45.5%	p< 0.001 *§
Hyperleucocytose (>10G/L)	24.5%	36.6%	20.3%	59.1%	p=0.002 ‡#
Données ECG à l'admission					
STEMI	18.9%	38.0%	43.0%	59.1%	
NSTEMI	81.1%	62.0%	57.0%	40.9%	p=0.004 †‡
Rythme sinusal	94.3%	98.6%	98.7%	95.5%	p=0.368
Trouble du rythme	5.7%	1.4%	1.3%	4.6%	p=0.368
BBG ou BBD	7.6%	2.8%	10.1%	9.1%	p=0.349
Échocardiographie Trans-Thoracique (ETT)					
FEVG (%)	57,5 ± 6.0	58.9 ± 4.5	57.9 ± 6.3	46.7 ± 8.5%	p< 0.001 ‡ #
ETT normale	66.0%	59.2%	57.0%	4.6%	p< 0.001 ‡ #
Trouble de la cinétique segmentaire	28.3%	32.4%	36.7%	95.5%	p< 0.001 ‡ #
Trouble de la cinétique diffuse	17.0%	7.0%	11.4%	77.3%	p< 0.001 ‡ #
Angiographie coronaire					
Coronarographie invasive	94.3%	94.4%	100%	100%	p=0.117
Coro-TDM	5.7%	5.6%	0%	0%	p=0.117
Coronaires angiographiquement saines	58.5%	59.1%	50.6%	40.9%	p=0.382
Coronaropathie non-obstructive	41.5%	40.9%	49.4%	59.1%	p=0.382
Ventriculographie anormale **	0%	36%	40%	95%	p<0.001 †‡ #
Résultats IRM					
FEVG (%)	65.1 ± 8.1	60.9 ± 7.8	60.6 ± 8.5	53.6 ± 13.4	p<0.001 ‡ ##†
Trouble de la cinétique segmentaire VG	0%	22.5%	58.2%	63.6%	p<0.001 *§ †‡
Épanchement péricardique	5.7%	1.4%	2.5%	9.1%	p=0.199
Hypersignal T2 myocardique	0%	42.3%	62.0%	13.6%	p<0.001 *† #
Defect perfusionnel ***	0%	0%	25%	0%	p<0.001 †§#
Séquence HR-RT disponible	84.9%	64.8%	78.5%	59.1%	p=0.021 *‡
Absence de rehaussement tardif (RT)	100%	0%	0%	100%	p<0.001 *† #
RT myocardique certain	0%	100%	100%	0%	p<0.001 *† #
RT myocardique douteux	0%	0%	0%	0%	NA
Pattern Ischémique de RT	0%	0%	100%	0%	p<0.001 †§#
Pattern Non-ischémique de RT	0%	100%	0%	0%	p<0.001 *§
Pattern indéterminé de RT	0%	0%	0%	0%	NA
RT transmural	0%	0%	27.8%	0%	p<0.001 †§#
Extension du RT (nombre de segments)	0 [0-0]	2 [1-3]	1[1-3]	0 [0-0]	p<0.001 †§##*
RT péricardique	3.8%	2.8%	0%	0%	p=0.277

Les valeurs en gras traduisent la présence d'une différence significative entre *: IRM négative et myocardite; †: IRM négative et infarctus; ‡: IRM négative et tako-tsubo, §: myocardite et infarctus; : myocardite et tako-tsubo; #: infarctus et tako tsubo.

** Données non disponibles pour respectivement 16 (30%), 21 (30%), 17 (22%) et 1 (5%) patients. *** Données non disponibles pour respectivement 14 (26%), 28 (39%), 25 (32%) et 7 (32%) patients. LSR : limite supérieure de référence, CRP : protéine C-réactive, ECG : électrocardiogramme, STEMI : infarctus avec sus-décalage ST persistant, NSTEMI : infarctus sans sus-décalage ST persistant, BBG : bloc de branche gauche, BBD : bloc de branche droit, FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche, ETT : échocardiographie transthoracique, TDM : tomodensitométrie, HR : Haute Résolution, RT : rehaussement tardif.

Le pic de troponine était significativement plus élevé dans les sous-groupes de myocardites et d'infarctus du myocarde comparativement aux patients avec IRM négative. Une élévation des valeurs de CRP était plus souvent retrouvée en cas de myocardite.

La classification électrocardiographique en STEMI était significativement plus fréquente dans les sous-groupes de patients avec infarctus du myocarde et cardiopathie de tako-tsubo tandis que dans la sous-population de MINOCA avec IRM négative, l'ECG retrouvait significativement plus de NSTEMI.

Une ETT anormale était plus fréquente chez les patients avec cardiopathie de tako-tsubo.

À la coronarographie, les taux de MINOCA avec coronaropathie non-obstructive et avec coronaires angiographiquement saines ne différaient pas significativement entre les 4 sous-groupes diagnostiques. En revanche, la ventriculographie des cardiopathies de tako-tsubo était significativement plus souvent anormale que dans les autres groupes et celle des patients avec IRM négative était interprétée constamment normale.

A l'IRM, la FEVG était significativement plus basse en cas de tako-tsubo et la présence d'anomalie cinétique segmentaire en séquences *Ciné* plus fréquente en cas d'infarctus ou de tako-tsubo. Les sous-groupes d'infarctus et de myocardites montraient significativement plus souvent d'œdème myocardique sur les séquences en pondération T2 que les autres groupes. Ces séquences en pondération T2 n'étaient positives que chez seulement 14% des cardiopathies de tako-tsubo. Un defect perfusionnel de premier passage n'était observé qu'en cas de diagnostic d'infarctus du myocarde.

Comme attendu, la séquence de RT était plus fréquemment positive chez les patients avec myocardite ou infarctus. Le RT était en outre significativement plus étendu (nombre de segments atteints) dans la myocardite.

4. DISCUSSION

Cette étude est à notre connaissance la première à évaluer une séquence IRM de rehaussement tardif (RT) en respiration libre dans la prise en charge diagnostique des patients avec MINOCA.

En analysant une série de 229 patients consécutifs avec MINOCA, dont 172 explorés à la fois par imagerie de rehaussement tardif en apnée (séquence standard) et en respiration libre (séquence haute résolution, HR), nous avons montré que l'apport de la séquence HR-RT présentait une valeur diagnostique ajoutée en augmentant le taux de détection des lésions myocardiques rehaussées et en diminuant le taux de RT de pattern indéterminé.

Cela s'est traduit par une modification du diagnostic final post-HR-RT chez 26% des patients explorés par les deux techniques et par une réduction significative du nombre d'IRM ne permettant pas de conclure à une étiologie précise de MINOCA.

En particulier, la séquence HR-RT a permis de révéler ou d'affirmer le diagnostic d'infarctus comme étiologie de MINOCA chez 14% des patients et de l'éliminer chez 12% des patients. La majorité de ces réorientations diagnostiques a bénéficié aux patients pour lesquels le bilan complémentaire échocardiographique (ETT), ventriculographique et par IRM conventionnelle demeurait négatif.

4.1. Caractéristiques générales de la population

Les critères d'inclusion étaient conformes à la définition du MINOCA proposée en 2016 par le *Working group* de l'ESC ⁽¹⁵⁰⁾ et validée très récemment par les *Guidelines ESC 2017* sur le STEMI ⁽¹⁵⁴⁾.

Les caractéristiques démographiques des patients inclus rejoignent les résultats des publications antérieures de larges cohortes de MINOCA ^(149,322), avec en particulier une participation féminine plus marquée et un âge plus jeune que la population habituelle observée dans l'infarctus du myocarde aigu. La fréquence et la répartition des facteurs de risque cardiovasculaire dans notre population est en accord avec les résultats de la méta-analyse récente de Pasupathy et al. ⁽¹⁴⁹⁾ regroupant les principales données épidémiologiques sur le MINOCA.

Les résultats ECG sont aussi conformes aux données de la littérature indiquant que moins de 40% des MINOCA présentent un sus-décalage persistant du segment ST (STEMI) à l'admission ^(149,323).

Semblablement, le taux de négativité de l'ETT et la prévalence des coronaropathies non-obstructives à l'angiographie concordent avec les publications antérieures sur le MINOCA (143,149,161).

4.2. Résultats de l'IRM cardiaque conventionnelle

Le protocole d'IRM conventionnelle était conforme aux recommandations de la *Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* (324).

Le taux d'IRM standards négatives et la répartition relative des différentes étiologies de MINOCA concordait avec les séries et méta-analyses ayant étudié l'IRM dans la prise en charge des patients avec MINOCA (149,262,263,319,325,326).

Comme les études précitées, notre travail conforte la place cruciale des séquences de RT dans le protocole IRM d'exploration des patients MINOCA étant donné la négativité fréquente des séquences dynamiques *Ciné*, pondérées T2 et de perfusion de premier passage.

Cependant, la faible sensibilité des séquences en pondération T2 observée dans notre étude pourrait s'expliquer par la couverture volumique incomplète du myocarde exploré ou par les limites intrinsèques des techniques conventionnelles pondérées T2 dans la détection de l'œdème myocardique à la phase aiguë (273-275). Malheureusement, les techniques plus récentes de cartographies natives T1 et T2 (*native mapping*), très prometteuses dans la détection de l'œdème myocardique (279,280), n'étaient pas encore disponibles dans notre centre au début de ce travail. Des recherches complémentaires sont en cours afin d'évaluer la valeur ajoutée des cartographies natives (T1 et T2 mapping) dans la prise en charge diagnostique des patients avec MINOCA (153).

La négativité des séquences *Ciné* dynamiques et pondérées T2 pourrait aussi s'expliquer par le délai entre le début des symptômes et l'acquisition IRM. Dans notre étude, la plupart des patients ont bénéficié de l'IRM au cours de la première semaine et il a été montré que l'œdème myocardique visible en pondération T2 ne commence à régresser qu'au-delà de cette période initiale (276,277,327). Pareillement, les anomalies cinétiques secondaires à la sidération myocardique d'origine ischémique ou observées initialement dans la cardiopathie de tako-tsubo ne peuvent être présentes que durant les quelques jours suivant le début des symptômes. Donc la sensibilité des séquences IRM dynamiques *Ciné* réalisées plusieurs jours après le début des symptômes pourrait être plus faible que celle de l'ETT réalisée en urgence à l'admission. Cette évolution dynamique rapide semble être relativement fréquente dans notre série puisque près d'un tiers des patients avec une IRM négative présentaient des troubles cinétiques à l'ETT réalisée le jour de l'admission.

4.3. Résultats de l'IRM avec séquence HR-RT

Conformément aux études préalables, un nombre significatif de patients avec MINOCA avait une IRM conventionnelle non-conclusive (résultats négatifs ou douteux)⁽¹⁴⁹⁾. Le fait que les MINOCA à IRM négative décrits dans la littérature présentent des valeurs moyennes plus basses de troponine que les MINOCA pour lesquels l'IRM est conclusive^(318,319) avait soulevé l'hypothèse initiale que la principale limitation de l'IRM standard résidait dans sa résolution spatiale insuffisante à la détection de petits foyers de nécrose.

Notre étude est à notre connaissance la première à évaluer l'apport d'une technique de RT acquise en respiration libre afin d'améliorer la résolution spatiale de l'examen pour la prise en charge diagnostique des patients avec MINOCA. En comparaison avec une technique de RT standard en apnée, la séquence HR-RT permet de diminuer d'un facteur 4 la taille de chaque voxel (de 15,1 à 3,9 mm³) et donc la quantité de myocarde contenue dans chacun des voxels, ouvrant la voie à la détection d'infimes foyers de nécrose ou de fibrose myocardiques.

Pour des raisons pratiques (durée de séquence avoisinant 10 minutes), la séquence de HR-RT ne pouvait être proposée à l'ensemble des patients. Le *design* de l'étude la réservait donc de manière systématique aux patients dont l'IRM standard était non-conclusive (négative ou douteuse). Dans les autres cas, son acquisition était optionnelle. Néanmoins, la séquence HR-RT a pu être réalisée pour une majorité des patients inclus (172 patients, 75%). Comme attendu, cette sous-population de patients avec HR-RT présentait un taux plus important de négativité des explorations préalables par ETT, ventriculographie et IRM standard.

Chez ces 172 patients explorés à la fois par IRM standard et par séquence HR-RT, l'ajout de la séquence HR-RT a permis d'augmenter la détection des RT certains et de diminuer, parmi les patients avec RT positifs, le taux de RT de pattern indéterminé. Or, la détection d'un RT myocardique et, le cas échéant, l'analyse de son pattern de distribution trans-myocardique sont les clés du diagnostic étiologique IRM du MINOCA^(25,263).

Cependant, l'analyse sémiologique des séquences de RT n'est pas toujours aisée. Par exemple, en cas de RT focalement transmural il peut être difficile de distinguer une distribution initialement sous-endocardique, méso-myocardique ou sous-épicaudique de la lésion. Parallèlement, les lésions sous-endocardiques peuvent être manquées du fait d'un faible contraste avec le pool sanguin intra-cavitaire lorsqu'elles sont de petite taille ou confondues avec une lésion méso-myocardique lorsqu'elles sont adjacentes aux trabéculations et muscles papillaires du ventricule gauche⁽³¹²⁾. Enfin, les lésions de distribution sous-

épïcardique peuvent être confondues avec la graisse épïcardique ou les vaisseaux coronaires adjacents.

Dans notre étude, l'apport du HR-RT s'est traduit par une modification du diagnostic final pour 26% des patients ayant été explorés à la fois par IRM standard et HR-RT. En outre, l'adjonction de la séquence HR-RT a permis de réduire le taux d'IRM non-conclusives (normales ou douteuses).

En particulier, la séquence HR-RT a permis de révéler ou d'affirmer le diagnostic d'infarctus comme étiologie de MINOCA chez 14% des patients et de l'éliminer chez 12% des patients. La majorité de ces réorientations diagnostiques a bénéficié aux patients pour lesquels le bilan complémentaire échocardiographique (ETT), ventriculographique et par IRM conventionnelle demeurait négatif.

Plus précisément, le pourcentage de diagnostics modifiés par le HR était de 41/86 (48%) chez les patients dont l'IRM standard était non-conclusive contre seulement 4/86 (5%) chez les patients pour lesquels l'IRM standard permettait de préciser un diagnostic étiologique au MINOCA.

De ce fait, en pratique clinique, l'adjonction de la séquence HR-RT doit être réservée en priorité aux patients dont les séquences IRM standards préalablement réalisées ne permettent pas de retenir avec certitude un diagnostic étiologique au MINOCA.

4.4. Implications cliniques

La prise en charge des patients avec MINOCA pour lesquels l'IRM n'a malheureusement pas permis de préciser le diagnostic étiologique demeure un épíneux dilemme thérapeutique.

Chez ces patients l'infarctus du myocarde n'a pu être ni confirmé, ni éliminé et la prise en charge thérapeutique demeure empirique ou fondée sur des études observationnelles non-randomisées ^(152,328). Ainsi, la principale étude thérapeutique actuellement publiée concernant une cohorte de patients avec MINOCA (Lindahl B. et al, *Circulation*, 2017, ⁽³²⁸⁾) n'a pas retrouvé de bénéfice significatif à court et long terme d'un traitement bêtabloquant ou par double anti-agrégation plaquettaire.

De ce fait, toute amélioration dans la détection ou l'exclusion de l'infarctus comme étiologie sous-jacente du MINOCA a une implication clinique significative. Dans cet objectif, de nombreuses techniques ont été proposées afin de détecter les causes angiographiquement occultes d'infarctus dans un contexte de MINOCA : échographie intra-coronaire ⁽¹⁶⁷⁻¹⁶⁹⁾, coro-tomographie de cohérence optique ^(170,172) ou encore screening biologique des causes de thrombophilie ^(209-211,213).

Notre étude suggère que l'amélioration de la résolution spatiale de l'IRM cardiaque pourrait constituer un outil non-invasif supplémentaire pour détecter ou exclure le diagnostic d'infarctus chez les patients avec MINOCA et donc présenter un intérêt pratique orientant la prise en charge thérapeutique.

Etant donné que la plupart des constructeurs proposent actuellement des solutions d'imagerie de rehaussement tardif en respiration libre, nos travaux plaident en faveur de l'adjonction de telles séquences HR au protocole conventionnel dans l'exploration d'un patient adressé pour MINOCA, *a fortiori* lorsque les séquences IRM standards ne permettent pas de conclure quant à l'étiologie (c'est-à-dire en cas d'IRM conventionnelle négative ou douteuse).

L'application d'une telle recommandation en pratique clinique aurait l'inconvénient de prolonger le temps d'acquisition de 10 minutes pour environ 40% des patients, ce qui nous paraîtrait acceptable compte tenu de la faible prévalence des MINOCA, du caractère non-invasif de la technique et de la haute valeur diagnostique ajoutée du HR-RT dans ce sous-groupe de patients.

4.5. Limites de l'étude

La limite principale de cette étude réside dans l'absence de suivi longitudinal de la cohorte des MINOCA inclus. Un tel *follow-up* aurait permis d'apporter des arguments prospectifs en faveur de la validité des diagnostics IRM proposés et de rechercher une éventuelle retombée en terme pronostique de l'utilisation de la séquence de HR-RT.

Une autre limitation est l'absence d'acquisition HR-RT pour une partie significative (25%) de la population. Pour des raisons pratiques, une prolongation systématique du temps d'acquisition était incompatible avec l'organisation du service et la programmation des examens en urgence. Cependant, le *design* de l'étude prévoyait la réalisation systématique de la séquence HR-RT pour les patients avec IRM standard non-conclusive (douteuse ou négative) qui constituent le sous-groupe de patients bénéficiant le plus de l'apport du HR-RT. La séquence HR-RT a par ailleurs été réalisée chez un nombre suffisant de patients avec IRM conventionnelle conclusive pour valider l'hypothèse initiale supposant que la séquence HR était nettement moins utile dans cette sous-population.

L'absence de randomisation de l'ordre d'acquisition des séquences de RT standard et HR constitue une limite potentielle supplémentaire. En effet, le contraste entre myocarde sain et myocarde pathologique varie au cours du temps après injection du fait d'une cinétique de distribution différente du produit gadoliné dans le tissu myocardique lésé ⁽²⁹⁸⁾.

Le délai différentiel, plus précoce, entre injection et acquisition des séquences de RT standard comparativement à l'acquisition HR-RT constitue donc un biais systématique potentiel. Ce biais pourrait expliquer pour partie le bénéfice de la séquence de HR-RT par amélioration du contraste lui-même plutôt que par gain de résolution spatiale. Cependant une telle randomisation était rendue impossible par le *design* de l'étude réservant la réalisation systématique du HR-RT aux seuls cas d'IRM conventionnelles non-conclusives. Par ailleurs, l'objectif de cette étude n'était pas de substituer le RT standard en apnée par le HR-RT mais d'évaluer la valeur ajoutée (*diagnostic incremental value*) de cette séquence innovante en respiration libre, en supplément d'un protocole standard déjà clairement validé ^(305,307-309).

Une autre limite potentielle est l'absence d'intégration dans notre protocole IRM des séquences de cartographies natives en T1 et T2 mapping qui constituent des techniques prometteuses améliorant la détection de l'œdème myocardique à la phase aiguë ^(279,280). Malheureusement, ces techniques n'étaient pas encore disponibles dans notre centre au moment où a été initié ce travail de recherche. Des études complémentaires devraient prochainement être conduites afin d'évaluer la valeur ajoutée de ces séquences dans la prise en charge diagnostique des patients avec MINOCA ⁽¹⁵³⁾.

Enfin, en dehors des séquences de RT à haute résolution, de nombreuses techniques ont été proposées dans la prise en charge diagnostique des patients avec MINOCA (échographie intra-coronaire ⁽¹⁶⁷⁻¹⁶⁹⁾, coro-tomographie de cohérence optique ^(170,172) ou encore screening biologique des causes de thrombophilie ^(209-211,213). Malheureusement, ces explorations n'ont pas été réalisées de manière systématique dans nos travaux dont l'objet d'étude se focalisait sur l'évaluation d'une nouvelle technique IRM de RT en Haute Résolution.

5. CONCLUSION

Chez les patients avec MINOCA, l'ajout d'une séquence Haute Résolution de RT en respiration libre au protocole standard améliore la détection et la description du pattern de distribution des lésions myocardiques. Par ce biais, la séquence de HR-RT permet de retenir un diagnostic étiologique final de MINOCA chez presque la moitié des patients pour lesquels l'IRM conventionnelle demeurait non-conclusive.

En particulier, notre étude suggère que l'amélioration de la résolution spatiale de l'IRM cardiaque par utilisation de séquences de RT en respiration libre constitue un outil non-invasif efficace pour détecter ou exclure le diagnostic d'infarctus du myocarde chez les patients avec MINOCA et présente donc un intérêt clinique significatif en orientant vers une prise en charge thérapeutique spécifique.

LISTE DES FIGURES

NB : Les figures sont numérotées en chiffres arabes dans la section introductive (1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} parties) et en chiffres romains dans le travail original de thèse (4^{ème} partie).

- Figure 1** - Illustration de la différence entre IDM de type 1 et de type 2
- Figure 2** - Causes pathologiques potentielles d'élévation du dosage de troponinémie.
- Figure 3** - Algorithme d'exclusion (rule-out) du syndrome coronarien aigu sans sus-décalage ST au moyen des dosages de troponinémie ultra-sensible à 0 et 3 heures.
- Figure 4** - Algorithme de prise en charge pré-hospitalière et hospitalière de revascularisation dans les 24 heures d'un SCA ST +
- Figure 5** - Algorithme décisionnel pour la réalisation et le délai d'une stratégie invasive (coronarographie) selon l'évaluation du risque individuel dans le syndrome coronarien aigu sans sus-décalage persistant du segment ST (SCA non ST+).
- Figure 6** - Courbes de survie globale de Kaplan-Meier par sous-groupe d'IDM : Groupe I = MINOCA, Groupe II = IDM avec coronaropathie obstructives (>50%) mono- ou bi-tronculaire, Groupe III = IDM avec coronaropathie obstructive (> 50%) tri-tronculaire.
- Figure 7** - Illustration des trois cas de disruption de plaques : érosion de plaque (à gauche), rupture de plaque (milieu) et nodule calcifié (droite).
- Figure 8** - Facteurs de risque et facteurs précipitant le vasospasme coronarien.
- Figure 9** - Facteurs de prédisposition et facteurs précipitant la dissection coronaire spontanée.
- Figure 10** - Exemples de deux femmes avec cardiopathie de tako-tsubo explorées par échocardiographie et ventriculographie.
- Figure 11** - Présentation des 4 patterns de troubles de la cinétique segmentaire observés dans le Tako Tsubo.
- Figure 12** - Fréquences relatives des principales étiologies dans un sous-groupe de 26 publications étudiant l'IRM cardiaque dans le MINOCA
- Figure 13** - Pattern Ischémique de rehaussement tardif à l'IRM.
- Figure 14** - Illustration de la progression du front ischémique myocardique.
- Figure 15** - Principales étiologies d'un Pattern non-ischémique de rehaussement tardif
- Figure 16** - Illustration de la cinétique d'un agent de contraste gadoliné dans le myocarde sain.
- Figure 17** - Cinétique précoce (5 minutes) et tardive (10 et 15 minutes) du temps de relaxation T1 après injection de 0,2 mmol/kg chélates de gadolinium (Gd-DTPA) en fonction du caractère sain ou pathologique du myocarde.
- Figure 18** - Exemple de Séquence d'Inversion-Récupération (IR) GRE (écho de gradient).
- Figure 19** - Exemple de séquence de TI-scout.
- Figure 20** - Influence du choix du TI dans le contraste entre myocarde nécrosé (infarctus=MI) et normal selon la technique de rehaussement tardif utilisée
- Figure I.** Exemple d'infarctus aigu typique
- Figure II.** Exemple de myocardite aigue typique.
- Figure III.** Exemple de cardiopathie de tako-tsubo typique.
- Figure IV.** Comparaison des acquisitions RT standard et HR chez 12 patients avec MINOCA
- Figure V.** Comparaison de la répartition des diagnostics retenus par l'IRM standard seule et après adjonction de la séquence HR-RT
- Figure VI.** Ensemble des modifications de diagnostic final après adjonction de la séquence HR-RT au protocole IRM standard.
- Figure VII.** Comparaison du taux d'IRM conclusive quant au diagnostic étiologique du MINOCA avant et après adjonction de la séquence HR-RT
- Figure VIII.** Exemple d'une patiente de 33 ans avec MINOCA ayant bénéficié de la séquence HR-RT (micro-infarctus en territoire circonflexe).
- Figure IX.** Exemple d'une patiente de 55 ans avec MINOCA ayant bénéficié de la séquence HR-RT (infarctus du VD avec no-reflow).
- Figure X.** Exemple d'un patient de 34 ans avec MINOCA ayant bénéficié de la séquence HR-RT (précision de la distribution sous-endocardique de la lésion).

LISTE DES TABLEAUX

NB : Les tableaux sont numérotés en chiffres arabes dans la section introductive (1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} parties) et en chiffres romains dans le travail original de thèse (4^{ème} partie).

Tableau 1- Intérêts d'un dosage ultra-sensible de troponinémie cardiaque en pratique clinique.

Tableau 2 - Critères de risques déterminant la réalisation et le timing de la coronarographie dans le SCA non ST+.

Tableau 3 - Distribution anatomique des lésions coronarographiques dans les STEMI, NSTEMI et dans l'angor instable, après exclusion des patients avec coronaires non-obstructives.

Tableau 4 - Critères diagnostiques de l'IDM à coronaires non-obstructives (MINOCA).

Tableau 5 - Comparaison des fréquences des facteurs de risque cardiovasculaire dans les IDM avec et sans coronaropathie obstructive.

Tableau 6- Mortalité globale des patients avec IDM avec ou sans coronaropathie obstructive.

Tableau 7- Principales causes reconnues de MINOCA.

Tableau 8- Critères diagnostiques proposés par la Mayo Clinic pour la cardiopathie de Tako Tsubo dans ses deux formes les plus fréquentes (typique et médio-ventriculaire).

Tableau 9- Critères diagnostiques de myocardite aigüe (suspicion clinique).

Tableau I. Caractéristiques initiales de l'ensemble des patients inclus.

Tableau II. Résultats du protocole IRM standard.

Tableau III. Comparaison des caractéristiques des patients avec et sans réalisation de la séquence de rehaussement tardif Haute Résolution (HR-RT).

Tableau IV. Comparaison des résultats IRM de RT sans et avec interprétation de la séquence RT Haute Résolution (HR-RT) sur le sous-groupe de 172 patients explorés par IRM standard et HR-RT.

Tableau V. Caractéristiques des patients bénéficiant ou non du HR-RT.

Tableau VI. Concordances intra-et inter-observateurs sur le diagnostic final.

Tableau VII. Caractéristiques des sous-groupes de patients selon le diagnostic retenu après IRM.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J.* 2014 Mar 1;35(9):552–6.
2. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016 Jan 14;37(3):267–315.
3. Braunwald E, Morrow DA. Unstable Angina: Is It Time for a Requiem? *Circulation.* 2013 Jun 18;127(24):2452–7.
4. Frangogiannis NG. Pathophysiology of Myocardial Infarction. *Compr Physiol.* 2015 Sep 20;5(4):1841–75.
5. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Glob Heart.* 2012 Dec;7(4):275–95.
6. Cambou J-P, Simon T, Mulak G, Bataille V, Danchin N. The French registry of Acute ST elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI): study design and baseline characteristics. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2007 Jul;100(6–7):524–34.
7. Tuppin P, Neumann A, Danchin N, Weill A, Ricordeau P, de Peretti C, et al. Combined secondary prevention after hospitalization for myocardial infarction in France: Analysis from a large administrative database. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009 Apr;102(4):279–92.
8. Danchin N, Puymirat E, Aissaoui N, Adavane S, Durand E. Épidémiologie des syndromes coronaires aigus en France et en Europe. *Ann Cardiol Angéiologie.* 2010 Dec;59:S37–41.
9. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population Trends in the Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2010 Jun 10;362(23):2155–65.
10. Roe MT. Quality of Care by Classification of Myocardial Infarction: Treatment Patterns for ST-Segment Elevation vs Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Arch Intern Med.* 2005 Jul 25;165(14):1630.
11. Mandelzweig L. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J.* 2006 Oct 1;27(19):2285–93.
12. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Balmelli C, et al. Introduction of High-sensitivity Troponin Assays: Impact on Myocardial Infarction Incidence and Prognosis. *Am J Med.* 2012 Dec;125(12):1205–1213.e1.
13. Reichlin T, Twerenbold R, Maushart C, Reiter M, Moehring B, Schaub N, et al. Risk stratification in patients with unstable angina using absolute serial changes of 3 high-sensitive troponin assays. *Am Heart J.* 2013 Mar;165(3):371–378.e3.
14. Terkelsen CJ. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J.* 2004 Nov 23;26(1):18–26.
15. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafri A, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA.* 1999 Feb 24;281(8):707–13.
16. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J.* 2010 Apr 2;31(8):943–57.

17. Correction to: Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Mar 7;135(10):e646–e646.
18. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Mar 7;135(10):e146–603.
19. Philippe F, Blin P, Bouée S, Laurendeau C, Torretton E, Gourmelin J, et al. Coût des consommations de soins après un infarctus du myocarde en France : une estimation à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB). *Ann Cardiol Angéiologie* [Internet]. 2017 Jan [cited 2017 Mar 11]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000339281630453X>
20. Ridker PM. Targeting inflammatory pathways for the treatment of cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014 Mar 1;35(9):540–3.
21. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and High-Risk Plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Sep;46(6):937–54.
22. Burke LA, Rosenfeld AG, Daya MR, Vuckovic KM, Zegre-Hemsey JK, Felix Diaz M, et al. Impact of comorbidities by age on symptom presentation for suspected acute coronary syndromes in the emergency department. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2017 Feb 15;147451511769389.
23. Badimon L, Padró T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012 Apr;1(1):60–74.
24. Davì G, Patrono C. Platelet Activation and Atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2007 Dec 13;357(24):2482–94.
25. Rajiah P, Desai MY, Kwon D, Flamm SD. MR Imaging of Myocardial Infarction. *RadioGraphics*. 2013 Sep;33(5):1383–412.
26. Goodacre S, Locker T, Arnold J, Angelini K, Morris F. Which diagnostic tests are most useful in a chest pain unit protocol? *BMC Emerg Med* [Internet]. 2005 Dec [cited 2017 Mar 12];5(1). Available from: <http://bmccemergmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-227X-5-6>
27. Goodacre S. The health care burden of acute chest pain. *Heart*. 2005 Feb 1;91(2):229–30.
28. Hollander JE. The continuing search to identify the very-low-risk chest pain patient. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*. 1999 Oct;6(10):979–81.
29. Pollack CV, Sites FD, Shofer FS, Sease KL, Hollander JE. Application of the TIMI Risk Score for Unstable Angina and Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome to an Unselected Emergency Department Chest Pain Population. *Acad Emerg Med*. 2006 Jan;13(1):13–8.
30. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976 Sep;54(3):522–3.
31. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, et al. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2002 Aug 1;90(3):248–53.
32. Mackay MH, Ratner PA, Johnson JL, Humphries KH, Buller CE. Gender differences in symptoms of myocardial ischaemia. *Eur Heart J*. 2011 Dec 2;32(24):3107–14.
33. Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in symptoms of myocardial ischaemia. *Eur Heart J*. 2011 Dec 2;32(24):3064–6.
34. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CNB. Women and Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Oct;54(17):1561–75.
35. Douglas PS, Ginsburg GS. The Evaluation of Chest Pain in Women. *N Engl J Med*. 1996 May 16;334(20):1311–5.

36. Ruane L, H Greenslade J, Parsonage W, Hawkins T, Hammett C, Lam CS, et al. Differences in Presentation, Management and Outcomes in Women and Men Presenting to an Emergency Department With Possible Cardiac Chest Pain. *Heart Lung Circ.* 2017 Feb 17;
37. Rubini Gimenez M, Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, et al. Sex-Specific Chest Pain Characteristics in the Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *JAMA Intern Med.* 2014 Feb 1;174(2):241.
38. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV, Kirk JD, et al. Frequency and Consequences of Recording an Electrocardiogram >10 Minutes After Arrival in an Emergency Room in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol.* 2006 Feb;97(4):437–42.
39. Macfarlane PW. Age, sex, and the ST amplitude in health and disease. *J Electrocardiol.* 2001;34 Suppl:235–41.
40. Authors/Task Force Members, Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2012 Oct 2;33(20):2569–619.
41. Lopez-Sendon J, Coma-Canella I, Alcasena S, Seoane J, Gamallo C. Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V4R, V3R, V1, V2, and V3. *J Am Coll Cardiol.* 1985 Dec;6(6):1273–9.
42. Engelen DJ, Gorgels AP, Cheriex EC, De Muinck ED, Ophuis AJ, Dassen WR, et al. Value of the electrocardiogram in localizing the occlusion site in the left anterior descending coronary artery in acute anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Aug;34(2):389–95.
43. Zimetbaum PJ, Krishnan S, Gold A, Carrozza JP, Josephson ME. Usefulness of ST-segment elevation in lead III exceeding that of lead II for identifying the location of the totally occluded coronary artery in inferior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1998 Apr 1;81(7):918–9.
44. Taglieri N, Saia F, Alessi L, Cinti L, Reggiani MLB, Lorenzini M, et al. Diagnostic performance of standard electrocardiogram for prediction of infarct related artery and site of coronary occlusion in unselected STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2014 Dec 1;3(4):326–39.
45. Zimetbaum PJ, Josephson ME. Use of the Electrocardiogram in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2003 Mar 6;348(10):933–40.
46. Fiol M, Carrillo A, Cygankiewicz I, Velasco J, Riera M, Bayés-Genis A, et al. A New Electrocardiographic Algorithm to Locate the Occlusion in Left Anterior Descending Coronary Artery. *Clin Cardiol.* 2009 Nov;32(11):E1–6.
47. Kaul P, Fu Y, Chang W-C, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, et al. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb/IIIa Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network (PARAGON-A); Global Use of Strategies To Open occluded arteries in acute coronary syndromes (GUSTO-IIb). *J Am Coll Cardiol.* 2001 Jul;38(1):64–71.
48. Diderholm E. ST depression in ECG at entry indicates severe coronary lesions and large benefits of an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. The FRISC II ECG substudy. *Eur Heart J.* 2002 Jan 1;23(1):41–9.
49. Matetzky S, Freimark D, Feinberg MS, Novikov I, Rath S, Rabinowitz B, et al. Acute myocardial infarction with isolated ST-segment elevation in posterior chest leads V7-9: “hidden” ST-segment elevations revealing acute posterior infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Sep;34(3):748–53.
50. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2012 Sep 2;33(18):2252–7.

51. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2010 Sep 2;31(18):2197–204.
52. Biomnis. Troponines. In: *Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées*. Lyon: Biomnis; 2012. p. 1–4.
53. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA*. 2001 Nov 21;286(19):2405–12.
54. Okamoto K. Elevated Troponin T Levels and Lesion Characteristics in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2004 Jan 26;109(4):465–70.
55. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early Diagnosis of Myocardial Infarction with Sensitive Cardiac Troponin Assays. *N Engl J Med*. 2009 Aug 27;361(9):858–67.
56. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, et al. Sensitive Troponin I Assay in Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2009 Aug 27;361(9):868–77.
57. Keller T, Zeller T, Ojeda F, Tzikas S, Lillpopp L, Sinning C, et al. Serial Changes in Highly Sensitive Troponin I Assay and Early Diagnosis of Myocardial Infarction. *JAMA*. 2011 Dec 28;306(24):2684.
58. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA. High-Sensitivity Cardiac Troponin T for Early Prediction of Evolving Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome and Negative Troponin Results on Admission. *Clin Chem*. 2010 Apr 1;56(4):642–50.
59. Haaf P, Drexler B, Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Meissner J, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin in the Distinction of Acute Myocardial Infarction From Acute Cardiac Noncoronary Artery Disease. *Circulation*. 2012 Jul 3;126(1):31–40.
60. Rubini Giménez M, Hoeller R, Reichlin T, Zellweger C, Twerenbold R, Reiter M, et al. Rapid rule out of acute myocardial infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin. *Int J Cardiol*. 2013 Oct;168(4):3896–901.
61. Bonnefoy E, Godon P, Kikorian G, Chabaud S, Touboul P. Significance of serum troponin I elevation in patients with acute aortic dissection of the ascending aorta. *Acta Cardiol*. 2005 Apr 1;60(2):165–70.
62. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014 Nov 1;35(41):2873–926.
63. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2014 Nov 14;35(43):3033–73.
64. Jiménez D, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M, Martí D, et al. Troponin-Based Risk Stratification of Patients With Acute Nonmassive Pulmonary Embolism. *Chest*. 2009 Oct;136(4):974–82.
65. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, Dellas C, Hasenfuss G, Katus H, et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2010 Aug 1;31(15):1836–44.
66. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J*. 2011 Feb 2;32(4):404–11.
67. GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2001 Feb;141(2):190–9.

68. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Hochholzer W, Burkhalter H, et al. Utility of Absolute and Relative Changes in Cardiac Troponin Concentrations in the Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2011 Jul 12;124(2):136–45.
69. Body R, Carley S, McDowell G, Jaffe AS, France M, Cruickshank K, et al. Rapid Exclusion of Acute Myocardial Infarction in Patients With Undetectable Troponin Using a High-Sensitivity Assay. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Sep;58(13):1332–9.
70. Bandstein N, Ljung R, Johansson M, Holzmann MJ. Undetectable High-Sensitivity Cardiac Troponin T Level in the Emergency Department and Risk of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun;63(23):2569–78.
71. Zhelev Z, Hyde C, Youngman E, Rogers M, Fleming S, Slade T, et al. Diagnostic accuracy of single baseline measurement of Elecsys Troponin T high-sensitive assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015 Jan 20;350(jan12 11):h15–h15.
72. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R, et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: Recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 2015 Feb 1;16(2):119–46.
73. Kaul S, Senior R, Firschke C, Wang X-Q, Lindner J, Villanueva FS, et al. Incremental value of cardiac imaging in patients presenting to the emergency department with chest pain and without ST-segment elevation: a multicenter study. *Am Heart J*. 2004 Jul;148(1):129–36.
74. Tong KL, Kaul S, Wang X-Q, Rinkevich D, Kalvaitis S, Belcik T, et al. Myocardial Contrast Echocardiography Versus Thrombolysis in Myocardial Infarction Score in Patients Presenting to the Emergency Department With Chest Pain and a Nondiagnostic Electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Sep;46(5):920–7.
75. Grenne B, Eek C, Sjoli B, Dahlslett T, Uchto M, Hol PK, et al. Acute coronary occlusion in non-ST-elevation acute coronary syndrome: outcome and early identification by strain echocardiography. *Heart*. 2010 Oct 1;96(19):1550–6.
76. Eek C, Grenne B, Brunvand H, Aakhus S, Endresen K, Smiseth OA, et al. Strain echocardiography predicts acute coronary occlusion in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Eur J Echocardiogr*. 2010 Jul 1;11(6):501–8.
77. Halliburton S, Arbab-Zadeh A, Dey D, Einstein AJ, Gentry R, George RT, et al. State-of-the-art in CT hardware and scan modes for cardiovascular CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2012 May;6(3):154–63.
78. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, et al. Diagnostic Performance of 64-Multidetector Row Coronary Computed Tomographic Angiography for Evaluation of Coronary Artery Stenosis in Individuals Without Known Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov;52(21):1724–32.
79. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic Performance of Coronary Angiography by 64-Row CT. *N Engl J Med*. 2008 Nov 27;359(22):2324–36.
80. Jaarsma C, Leiner T, Bekkers SC, Crijns HJ, Wildberger JE, Nagel E, et al. Diagnostic Performance of Noninvasive Myocardial Perfusion Imaging Using Single-Photon Emission Computed Tomography, Cardiac Magnetic Resonance, and Positron Emission Tomography Imaging for the Detection of Obstructive Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012 May;59(19):1719–28.
81. Meijboom WB, Meijjs MFL, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CAG, et al. Diagnostic Accuracy of 64-Slice Computed Tomography Coronary Angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Dec;52(25):2135–44.

82. Mowatt G, Cook JA, Hillis GS, Walker S, Fraser C, Jia X, et al. 64-Slice computed tomography angiography in the diagnosis and assessment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2008 Jul 31;94(11):1386–93.
83. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990 Mar 15;15(4):827–32.
84. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013 Oct 7;34(38):2949–3003.
85. Brodoefel H, Burgstahler C, Tsiflikas I, Reimann A, Schroeder S, Claussen CD, et al. Dual-Source CT: Effect of Heart Rate, Heart Rate Variability, and Calcification on Image Quality and Diagnostic Accuracy. *Radiology*. 2008 May;247(2):346–55.
86. Chen C-C, Chen C-C, Hsieh I-C, Liu Y-C, Liu C-Y, Chan T, et al. The effect of calcium score on the diagnostic accuracy of coronary computed tomography angiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011 Dec;27(S1):37–42.
87. van Werkhoven JM, de Boer SM, Schuijf JD, Cademartiri F, Maffei E, Jukema JW, et al. Impact of Clinical Presentation and Pretest Likelihood on the Relation Between Calcium Score and Computed Tomographic Coronary Angiography. *Am J Cardiol*. 2010 Dec;106(12):1675–9.
88. Vavere AL, Arbab-Zadeh A, Rochitte CE, Dewey M, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Coronary Artery Stenoses: Accuracy of 64–Detector Row CT Angiography in Segments with Mild, Moderate, or Severe Calcification—A Subanalysis of the CORE-64 Trial. *Radiology*. 2011 Oct;261(1):100–8.
89. Samad Z, Hakeem A, Mahmood SS, Pieper K, Patel MR, Simel DL, et al. A meta-analysis and systematic review of computed tomography angiography as a diagnostic triage tool for patients with chest pain presenting to the emergency department. *J Nucl Cardiol*. 2012 Apr;19(2):364–76.
90. Goldstein JA, Gallagher MJ, O’Neill WW, Ross MA, O’Neil BJ, Raff GL. A Randomized Controlled Trial of Multi-Slice Coronary Computed Tomography for Evaluation of Acute Chest Pain. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Feb;49(8):863–71.
91. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurney JT, et al. Coronary CT Angiography versus Standard Evaluation in Acute Chest Pain. *N Engl J Med*. 2012 Jul 26;367(4):299–308.
92. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, Singh H, Miller CD, Entrikin DW, et al. CT Angiography for Safe Discharge of Patients with Possible Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2012 Apr 12;366(15):1393–403.
93. Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Hayes SW, et al. The CT-STAT (Coronary Computed Tomographic Angiography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Sep;58(14):1414–22.
94. Hulthen E, Pickett C, Bittencourt MS, Villines TC, Petrillo S, Di Carli MF, et al. Outcomes After Coronary Computed Tomography Angiography in the Emergency Department. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Feb;61(8):880–92.
95. Dedic A, Nieman K, Hoffmann U, Ferencik M. Cardiac CT in the emergency department in the era of highly-sensitive troponins: is there still a role? *Minerva Cardioangiol*. 2016 Nov 25;
96. Ayaram D, Bellolio MF, Murad MH, Laack TA, Sadosty AT, Erwin PJ, et al. Triple Rule-out Computed Tomographic Angiography for Chest Pain: A Diagnostic Systematic Review and Meta-Analysis. Jones AE, editor. *Acad Emerg Med*. 2013 Sep;20(9):861–71.
97. DE LA Mora Cervantes R, Dennie C. Triple Rule-Out Cardiac CT: is it finally a reality? *Minerva Cardioangiol*. 2016 Dec 13;

98. Chinnaiyan KM, Raff GL. Coronary CT Angiography in the Emergency Department: Current Status. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* [Internet]. 2016 Oct [cited 2017 Mar 16];18(10). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11936-016-0484-4>
99. Schömig A. Mechanical Reperfusion in Patients With Acute Myocardial Infarction Presenting More Than 12 Hours From Symptom Onset<SUBTITLE>A Randomized Controlled Trial</SUBTITLE>. *JAMA*. 2005 Jun 15;293(23):2865.
100. Ndrepepa G. Mechanical Reperfusion and Long-term Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction Presenting 12 to 48 Hours From Onset of Symptoms. *JAMA*. 2009 Feb 4;301(5):487.
101. Gibbons RJ, Grines CL. Acute PCI for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Is Later Better Than Never? *JAMA*. 2005 Jun 15;293(23):2930.
102. Ioannidis JPA, Katritsis DG. Percutaneous coronary intervention for late reperfusion after myocardial infarction in stable patients. *Am Heart J*. 2007 Dec;154(6):1065–71.
103. Menon V, Pearte CA, Buller CE, Steg PG, Forman SA, White HD, et al. Lack of benefit from percutaneous intervention of persistently occluded infarct arteries after the acute phase of myocardial infarction is time independent: insights from Occluded Artery Trial. *Eur Heart J*. 2008 May 21;30(2):183–91.
104. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, et al. Coronary Intervention for Persistent Occlusion after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2006 Dec 7;355(23):2395–407.
105. Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, Cantor WJ, Piscione F, Le May MR, et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010 Sep 1;31(17):2156–69.
106. D’Souza SP, Mamas MA, Fraser DG, Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2011 Apr 2;32(8):972–82.
107. Liu F, Guo Q, Xie G, Zhang H, Wu Y, Yang L. Percutaneous Coronary Intervention after Fibrinolysis for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Lazzeri C, editor. *PLOS ONE*. 2015 Nov 2;10(11):e0141855.
108. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of Early Invasive Therapy in Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Oct;48(7):1319–25.
109. O’Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, et al. Early Invasive vs Conservative Treatment Strategies in Women and Men With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Meta-analysis. *JAMA*. 2008 Jul 2;300(1):71.
110. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of Early Invasive and Conservative Strategies in Patients with Unstable Coronary Syndromes Treated with the Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Tirofiban. *N Engl J Med*. 2001 Jun 21;344(25):1879–87.
111. Mehta SR, Cannon CP, Fox KAA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, et al. Routine vs Selective Invasive Strategies in Patients With Acute Coronary Syndromes: A Collaborative Meta-analysis of Randomized Trials. *JAMA*. 2005 Jun 15;293(23):2908.
112. Fox KAA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JGP, et al. Long-Term Outcome of a Routine Versus Selective Invasive Strategy in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun;55(22):2435–45.
113. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Ståhle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. *Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease*. *Lancet Lond Engl*. 2000 Jul 1;356(9223):9–16.

114. Fox K, Poole-Wilson P, Clayton T, Henderson R, Shaw T, Wheatley D, et al. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *The Lancet*. 2005 Sep;366(9489):914–20.
115. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Ståhle E, Swahn E, Wallentin L. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *The Lancet*. 2006 Sep;368(9540):998–1004.
116. Elgendy IY, Kumbhani DJ, Mahmoud AN, Wen X, Bhatt DL, Bavry AA. Routine invasive versus selective invasive strategies for Non-ST-elevation acute coronary syndromes: An Updated meta-analysis of randomized trials: Routine Versus Selective Invasive for NSTEMI-ACS. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016 Nov;88(5):765–74.
117. Elgendy IY, Mahmoud AN, Wen X, Bavry AA. Meta-Analysis of Randomized Trials of Long-Term All-Cause Mortality in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Managed With Routine Invasive Versus Selective Invasive Strategies. *Am J Cardiol*. 2017 Feb;119(4):560–4.
118. Kastratis DG, Siontis GCM, Kastrati A, van't Hof AWJ, Neumann F-J, Siontis KCM, et al. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2011 Jan 1;32(1):32–40.
119. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, Tantry U, Jeong Y-H, Kozinski M, et al. Optimal Timing of Coronary Invasive Strategy in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013 Feb 19;158(4):261.
120. Riezebos RK, Ronner E, ter Bals E, Slagboom T, Smits PC, ten Berg JM, et al. Immediate versus deferred coronary angioplasty in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Heart*. 2009 May 1;95(10):807–12.
121. Montalescot G, Cayla G, Collet J-P, Elhadad S, Beygui F, Le Breton H, et al. Immediate vs Delayed Intervention for Acute Coronary Syndromes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2009 Sep 2;302(9):947.
122. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand J-P, Faxon DP, et al. Early versus Delayed Invasive Intervention in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2009 May 21;360(21):2165–75.
123. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, et al. Impact of Delay to Angioplasty in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Invasive Management. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Apr;55(14):1416–24.
124. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, et al. Testing of Low-Risk Patients Presenting to the Emergency Department With Chest Pain: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2010 Oct 26;122(17):1756–76.
125. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay J-F, et al. Pretreatment with Prasugrel in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2013 Sep 12;369(11):999–1010.
126. Kastrati A, Neumann F-J, Mehilli J, Byrne RA, Iijima R, Büttner HJ, et al. Bivalirudin versus Unfractionated Heparin during Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med*. 2008 Aug 14;359(7):688–96.
127. Thiele H, Rach J, Klein N, Pfeiffer D, Hartmann A, Hambrecht R, et al. Optimal timing of invasive angiography in stable non-ST-elevation myocardial infarction: the Leipzig Immediate versus early and late Percutaneous coronary Intervention trial in NSTEMI (LIPSIA-NSTEMI Trial). *Eur Heart J*. 2012 Aug 2;33(16):2035–43.
128. Ndrepepa G, Mehilli J, Schulz S, Iijima R, Keta D, Byrne RA, et al. Patterns of Presentation and Outcomes of Patients with Acute Coronary Syndromes. *Cardiology*. 2009 Feb 11;113(3):198–206.
129. Kerensky RA, Wade M, Deedwania P, Boden WE, Pepine CJ, Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in-Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. Revisiting the culprit lesion in non-Q-wave

- myocardial infarction. Results from the VANQWISH trial angiographic core laboratory. *J Am Coll Cardiol*. 2002 May 1;39(9):1456–63.
130. Ambrose JA, Winters SL, Stern A, Eng A, Teichholz LE, Gorlin R, et al. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*. 1985 Mar;5(3):609–16.
 131. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Multiple Complex Coronary Plaques in Patients with Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2000 Sep 28;343(13):915–22.
 132. Libby P. Inflammation in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012 Sep 1;32(9):2045–51.
 133. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the Vulnerable Plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Apr;47(8):C13–8.
 134. Vergallo R, Ren X, Yonetsu T, Kato K, Uemura S, Yu B, et al. Pancoronary plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome and ruptured culprit plaque: A 3-vessel optical coherence tomography study. *Am Heart J*. 2014 Jan;167(1):59–67.
 135. Cheruvu PK, Finn AV, Gardner C, Caplan J, Goldstein J, Stone GW, et al. Frequency and Distribution of Thin-Cap Fibroatheroma and Ruptured Plaques in Human Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Sep;50(10):940–9.
 136. Shishehbor MH, Lauer MS, Singh IM, Chew DP, Karha J, Brener SJ, et al. In Unstable Angina or Non-ST-Segment Acute Coronary Syndrome, Should Patients With Multivessel Coronary Artery Disease Undergo Multivessel or Culprit-Only Stenting? *J Am Coll Cardiol*. 2007 Feb;49(8):849–54.
 137. Goldstein JA. Angiographic plaque complexity. *J Am Coll Cardiol*. 2002 May;39(9):1464–7.
 138. Kurisu S. Electrocardiographic features in patients with acute myocardial infarction associated with left main coronary artery occlusion. *Heart*. 2004 Sep 1;90(9):1059–60.
 139. de Winter RJ, Verouden NJW, Wellens HJJ, Wilde AAM. A New ECG Sign of Proximal LAD Occlusion. *N Engl J Med*. 2008 Nov 6;359(19):2071–3.
 140. Tahvanainen M, Nikus KC, Holmvang L, Clemmensen P, Sclarovsky S, Birnbaum Y, et al. Factors associated with failure to identify the culprit artery by the electrocardiogram in inferior ST-elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 2011 Sep;44(5):495–501.
 141. Stensaeth KH, Fossum E, Hoffmann P, Mangschau A, Klow NE. Clinical characteristics and role of early cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected ST-elevation myocardial infarction and normal coronary arteries. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011 Mar;27(3):355–65.
 142. Chandrasekaran B, Kurbaan AS. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries. *J R Soc Med*. 2002 Aug;95(8):398–400.
 143. Agewall S, Daniel M, Eurenus L, Ekenbäck C, Skeppholm M, Malmqvist K, et al. Risk Factors for Myocardial Infarction With Normal Coronary Arteries and Myocarditis Compared With Myocardial Infarction With Coronary Artery Stenosis. *Angiology*. 2012 Oct;63(7):500–3.
 144. Collste O, Sörensson P, Frick M, Agewall S, Daniel M, Henareh L, et al. Myocardial infarction with normal coronary arteries is common and associated with normal findings on cardiovascular magnetic resonance imaging: results from the Stockholm Myocardial Infarction with Normal Coronaries study. *J Intern Med*. 2013 Feb;273(2):189–96.
 145. Tun A, Khan IA. Myocardial Infarction with Normal Coronary Arteries: The Pathologic and Clinical Perspectives. *Angiology*. 2001 May;52(5):299–304.
 146. Nissen SE, Gurley JC, Grines CL, Booth DC, McClure R, Berk M, et al. Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1991 Sep 1;84(3):1087–99.

147. Beltrame JF. Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA). *J Intern Med.* 2013 Feb;273(2):182–5.
148. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjöld AM, Gard A, et al. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients with Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Artery (MINOCA) Disease. *Circulation.* 2017 Feb 8;CIRCULATIONAHA.116.026336.
149. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic Review of Patients Presenting With Suspected Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Arteries. *Circulation.* 2015 Mar 10;131(10):861–70.
150. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio ALP, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J.* 2016 Apr 28;ehw149.
151. Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF. Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): The Past, Present, and Future Management. *Circulation.* 2017 Apr 18;135(16):1490–3.
152. Poku N, Noble S. Myocardial infarction with non obstructive coronary arteries (MINOCA): a whole new ball game. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2017 Jan 2;15(1):7–14.
153. Tornvall P, Brodin EB, Caidahl K, Cederlund K, Collste O, Daniel M, et al. The value of a new cardiac magnetic resonance imaging protocol in Myocardial Infarction with Non-obstructive Coronary Arteries (MINOCA) – a case-control study using historical controls from a previous study with similar inclusion criteria. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2017 Dec [cited 2017 Aug 17];17(1). Available from: <http://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-017-0611-5>
154. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2017;
155. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation.* 1999 May 4;99(17):2345–57.
156. Toth GG, Toth B, Johnson NP, De Vroey F, Di Serafino L, Pyxaras S, et al. Revascularization Decisions in Patients With Stable Angina and Intermediate Lesions: Results of the International Survey on Interventional Strategy. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014 Dec 1;7(6):751–9.
157. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, et al. Prevalence of Total Coronary Occlusion during the Early Hours of Transmural Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 1980 Oct 16;303(16):897–902.
158. DeWood MA, Stifter WF, Simpson CS, Spores J, Eugster GS, Judge TP, et al. Coronary Arteriographic Findings Soon after Non-Q-Wave Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 1986 Aug 14;315(7):417–23.
159. Gehrie ER, Reynolds HR, Chen AY, Neelon BH, Roe MT, Gibler WB, et al. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: Results from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) Quality Improvement Initiative. *Am Heart J.* 2009 Oct;158(4):688–94.
160. Kang WY, Jeong MH, Ahn YK, Kim JH, Chae SC, Kim YJ, et al. Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe? *Int J Cardiol.* 2011 Jan;146(2):207–12.

161. Larsen AI, Galbraith PD, Ghali WA, Norris CM, Graham MM, Knudtson ML. Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol.* 2005 Jan;95(2):261–3.
162. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur Heart J.* 2015 Feb 2;36(8):475–81.
163. Chokshi NP, Iqbal SN, Berger RL, Hochman JS, Feit F, Slater JN, et al. Sex and Race Are Associated With the Absence of Epicardial Coronary Artery Obstructive Disease at Angiography in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Clin Cardiol.* 2010 Aug;33(8):495–501.
164. Feldman L, Steg PG, Amsallem M, Puymirat E, Sorbets E, Elbaz M, et al. Medically managed patients with non-ST-elevation acute myocardial infarction have heterogeneous outcomes, based on performance of angiography and extent of coronary artery disease. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care [Internet].* 2016 Jan 12 [cited 2017 Mar 26]; Available from: <http://acc.sagepub.com/lookup/doi/10.1177/2048872615626354>
165. Larsen AI, Nilsen DWT, Yu J, Mehran R, Nikolsky E, Lansky AJ, et al. Long-Term Prognosis of Patients Presenting With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction With No Significant Coronary Artery Disease (from The HORIZONS-AMI Trial). *Am J Cardiol.* 2013 Mar;111(5):643–8.
166. Planer D, Mehran R, Ohman EM, White HD, Newman JD, Xu K, et al. Prognosis of Patients With Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Artery Disease: Propensity-Matched Analysis From the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014 Jun 1;7(3):285–93.
167. Ouldzein H, Elbaz M, Roncalli J, Cagnac R, Carrié D, Puel J, et al. Plaque rupture and morphological characteristics of the culprit lesion in acute coronary syndromes without significant angiographic lesion: Analysis by intravascular ultrasound. *Ann Cardiol Angéiologie.* 2012 Feb;61(1):20–6.
168. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, Slater JN, Mancini GBJ, Feit F, et al. Mechanisms of Myocardial Infarction in Women Without Angiographically Obstructive Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2011 Sep 27;124(13):1414–25.
169. Iqbal SN, Feit F, Mancini GBJ, Wood D, Patel R, Pena-Sing I, et al. Characteristics of plaque disruption by intravascular ultrasound in women presenting with myocardial infarction without obstructive coronary artery disease. *Am Heart J.* 2014 May;167(5):715–22.
170. Matsuo Y, Kubo T, Akasaka T. The use of optical coherence tomography in acute coronary syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016 May 3;14(5):649–57.
171. Karanasos A, Ligthart JMR, Witberg KT, Regar E. Calcified Nodules. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012 Oct;5(10):1071–2.
172. Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, Lee S, Chia S, Lowe H, et al. In Vivo Diagnosis of Plaque Erosion and Calcified Nodule in Patients With Acute Coronary Syndrome by Intravascular Optical Coherence Tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Nov;62(19):1748–58.
173. Kovacs IB, Gorog DA, Yamamoto J. Enhanced spontaneous thrombolysis: A new therapeutic challenge. *J Thromb Thrombolysis.* 2006 Jun;21(3):221–7.
174. Niccoli G, Montone RA, Di Vito L, Gramegna M, Refaat H, Scalone G, et al. Plaque rupture and intact fibrous cap assessed by optical coherence tomography portend different outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J.* 2015 Jun 2;36(22):1377–84.
175. Kaski JC, Crea F, Meran D, Rodriguez L, Araujo L, Chierchia S, et al. Local coronary supersensitivity to diverse vasoconstrictive stimuli in patients with variant angina. *Circulation.* 1986 Dec;74(6):1255–65.
176. Talarico GP, Crosta ML, Giannico MB, Summaria F, Calò L, Patrizi R. Cocaine and coronary artery diseases: a systematic review of the literature. *J Cardiovasc Med.* 2017 Mar;1.

177. Hung M-J, Hu P, Hung M-Y. Coronary Artery Spasm: Review and Update. *Int J Med Sci.* 2014;11(11):1161–71.
178. de Luna AB, Cygankiewicz I, Baranchuk A, Fiol M, Birnbaum Y, Nikus K, et al. Prinzmetal Angina: ECG Changes and Clinical Considerations: A Consensus Paper: Prinzmetal Angina . . . *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2014 Sep;19(5):442–53.
179. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, Shimasaki Y, Kugiyama K, Ogawa H, et al. T-786-->C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation.* 1999 Jun 8;99(22):2864–70.
180. Nakayama M, Yoshimura M, Sakamoto T, Shimasaki Y, Nakamura S, Ito T, et al. Synergistic interaction of T-786-->C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene and smoking for an enhanced risk for coronary spasm. *Pharmacogenetics.* 2003 Nov;13(11):683–8.
181. Yoshimura M, Yasue H, Nakayama M, Shimasaki Y, Ogawa H, Kugiyama K, et al. Genetic risk factors for coronary artery spasm: significance of endothelial nitric oxide synthase gene T-786-->C and missense Glu298Asp variants. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res.* 2000 Sep;48(5):367–74.
182. Murase Y. Genetic risk and gene?environment interaction in coronary artery spasm in Japanese men and women. *Eur Heart J.* 2004 Jun;25(11):970–7.
183. Yasue H, Takizawa A, Nagao M, Nishida S, Horie M, Kubota J, et al. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation.* 1988 Jul;78(1):1–9.
184. Ong P, Athanasiadis A, Hill S, Vogelsberg H, Voehringer M, Sechtem U. Coronary Artery Spasm as a Frequent Cause of Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Aug;52(7):523–7.
185. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Voehringer M, Sechtem U. 3-Year Follow-Up of Patients With Coronary Artery Spasm as Cause of Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jan;57(2):147–52.
186. Zaya M, Mehta PK, Bairey Merz CN. Provocative Testing for Coronary Reactivity and Spasm. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jan;63(2):103–9.
187. Nabel EG, Ganz P, Gordon JB, Alexander RW, Selwyn AP. Dilation of normal and constriction of atherosclerotic coronary arteries caused by the cold pressor test. *Circulation.* 1988 Jan 1;77(1):43–52.
188. Ghaffari S, Pourafkari L. Coronary spasm provocation with cold pressor test. *Intern Emerg Med.* 2010 Dec;5(6):559–60.
189. JCS Joint Working Group. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients With Vasospastic Angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2008). *Circ J.* 2010;74(8):1745–62.
190. Arrebola-Moreno AL, Arrebola JP, Moral-Ruiz A, Ramirez-Hernandez JA, Melgares-Moreno R, Kaski JC. Coronary microvascular spasm triggers transient ischemic left ventricular diastolic abnormalities in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis.* 2014 Sep;236(1):207–14.
191. Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, Tagawa H, Ichiki T, Shimokawa H, et al. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *The Lancet.* 1998 Apr;351(9110):1165–9.
192. Saitoh S, Onogi F, Aikawa K, Muto M, Saito T, Maehara K, et al. Multiple endothelial injury in epicardial coronary artery induces downstream microvascular spasm as well as remodeling partly via thromboxane A2. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Jan;37(1):308–15.
193. Lee EM, Choi MH, Seo HS, Kim HK, Kim N-H, Choi CU, et al. Impact of vasomotion type on prognosis of coronary artery spasm induced by acetylcholine provocation test of left coronary artery. *Atherosclerosis.* 2017 Feb;257:195–200.
194. Rodrigues P, Sousa MJ, Caiado L, Cabral S, Meireles A, Santos M, et al. Intracardiac thrombus and Murphy's law: Reflections on a clinical dilemma. *Rev Port Cardiol.* 2016 Apr;35(4):233.e1-233.e3.

195. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893–962.
196. O’Sullivan CJ, Magarzo JGA, Bernheim AM, Robert Eberli F. Paradoxical embolism via a sinus venosus atrial septal defect causing an inferior ST-segment elevation myocardial infarction in a 23-year-old woman. *BMJ Case Rep*. 2016 Apr 29;bcr2016215184.
197. Namasivayam M, Spina R, Bobillo L, Feneley MP, Baron DW. Acute myocardial infarction due to paradoxical embolism. *Int J Cardiol*. 2016 Apr;209:190–1.
198. Aparci M, Uz O, Atalay M, Kardesoglu E. Paradoxical coronary artery embolism due to patent foramen ovale. *Int J Cardiol*. 2016 Apr;209:164.
199. Wöhrle J, Kochs M, Hombach V, Merkle N. Prevalence of Myocardial Scar in Patients With Cryptogenic Cerebral Ischemic Events and Patent Foramen Ovale. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010 Aug;3(8):833–9.
200. Crump R, Shandling AH, Van Natta B, Ellestad M. Prevalence of patent foramen ovale in patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol*. 2000 Jun;85(11):1368–70.
201. Cuculi F, Togni M, Meier B. Myocardial infarction due to paradoxical embolism in a patient with large atrial septal defect. *J Invasive Cardiol*. 2009 Oct;21(10):E184-186.
202. Virk HH, Inayat F, Farooq S, Ghani A, Mirrani G, Athar M. Prosthetic aortic valve endocarditis with left main coronary artery embolism: A case report and review of the literature. *North Am J Med Sci*. 2016;8(6):260.
203. Braun S, Schrötter H, Reynen K, Schwencke C, Strasser RH. Myocardial infarction as complication of left atrial myxoma. *Int J Cardiol*. 2005 May;101(1):115–21.
204. Waziri F, Grove EL. Left atrial papillary fibroelastoma as an unusual cause of myocardial infarction. *Case Rep*. 2014 Sep 8;2014(sep08 2):bcr2014206665-bcr2014206665.
205. McCarthy C, Behraves S, Naidu S, Oklu R. Air Embolism: Diagnosis, Clinical Management and Outcomes. *Diagnostics*. 2017 Jan 17;7(1):5.
206. Mun SH, An DA, Choi HJ, Kim TH, Pin JW, Ko DC. Lethal coronary air embolism caused by the removal of a double-lumen hemodialysis catheter: a case report. *Korean J Anesthesiol*. 2016;69(3):296.
207. Rovetta R, Vizzardi E, D’Aloia A, Bonadei I, Sciatti E, Metra M. An unusual case of myocardial infarction. *Monaldi Arch Chest Dis* [Internet]. 2015 Aug 20 [cited 2017 Apr 4];82(2). Available from: <http://monaldi-archives.org/index.php/macd/article/view/52>
208. Guy JM, Lamaud M, Favre JP, Durantont B, Bouvet L, Verneyre H. [Spontaneous calcified coronary embolism and myocardial infarction. Apropos of a case]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1991 Dec;84(12):1865–7.
209. Dacosta A, Tardy-Poncet B, Isaaz K, Cerisier A, Mismetti P, Simitsidis S, et al. Prevalence of factor V Leiden (APCR) and other inherited thrombophilias in young patients with myocardial infarction and normal coronary arteries. *Heart Br Card Soc*. 1998 Oct;80(4):338–40.
210. Mansourati J, Da Costa A, Munier S, Mercier B, Tardy B, Ferec C, et al. Prevalence of factor V Leiden in patients with myocardial infarction and normal coronary angiography. *Thromb Haemost*. 2000 Jun;83(6):822–5.
211. Van de Water NS, French JK, Lund M, Hyde TA, White HD, Browett PJ. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin variant G20210A in patients age <50 years with no significant stenoses at angiography three to four weeks after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Sep;36(3):717–22.

212. Abid L, Bahloul A, Frikha Z, Mallek S, Abid D, Akrouf M, et al. Myocardial Infarction and Normal Coronary Arteries: The Experience of the Cardiology Department of Sfax, Tunisia. *Intern Med.* 2012;51(15):1959–67.
213. Lande G, Dantec V, Trossaert M, Godin J-F, Le Marec H. Do inherited prothrombotic factors have a role in myocardial infarction with normal coronary arteriogram? *J Intern Med.* 1998 Dec;244(6):543–4.
214. Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. *Thromb J.* 2006;4:15–15.
215. DeMaio SJ, Kinsella SH, Silverman ME. Clinical course and long-term prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Am J Cardiol.* 1989 Sep 1;64(8):471–4.
216. Butler R. Spontaneous dissection of native coronary arteries. *Heart.* 2005 Feb 1;91(2):223–4.
217. Jorgensen MB, Aharonian V, Mansukhani P, Mahrer PR. Spontaneous coronary dissection: a cluster of cases with this rare finding. *Am Heart J.* 1994 May;127(5):1382–7.
218. Nishikawa H, Nakanishi S, Nishiyama S, Nishimura S, Seki A, Yamaguchi H. Primary coronary artery dissection observed at coronary angiography. *Am J Cardiol.* 1988 Mar;61(8):645–8.
219. Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR, Simari RD, Lerman A, Lennon RJ, et al. Clinical Features, Management, and Prognosis of Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Circulation.* 2012 Jul 31;126(5):579–88.
220. Alfonso F, Paulo M, Lennie V, Dutary J, Bernardo E, Jiménez-Quevedo P, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012 Oct;5(10):1062–70.
221. Pretty H. Dissecting aneurysm of coronary artery in a woman aged 42: rupture. *BMJ.* 1931 Apr 18;1(3667):667–9.
222. Saw J, Mancini GBJ, Humphries KH. Contemporary Review on Spontaneous Coronary Artery Dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Jul;68(3):297–312.
223. Nishiguchi T, Tanaka A, Ozaki Y, Taruya A, Fukuda S, Taguchi H, et al. Prevalence of spontaneous coronary artery dissection in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2016 Jun 1;5(3):263–70.
224. Rashid HNZ, Wong DTL, Wijesekera H, Gutman SJ, Shanmugam VB, Gulati R, et al. Incidence and characterisation of spontaneous coronary artery dissection as a cause of acute coronary syndrome — A single-centre Australian experience. *Int J Cardiol.* 2016 Jan;202:336–8.
225. Vanzetto G, Berger-Coz E, Barone-Rochette G, Chavanon O, Bouvaist H, Hacini R, et al. Prevalence, therapeutic management and medium-term prognosis of spontaneous coronary artery dissection: results from a database of 11,605 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Feb;35(2):250–4.
226. Saw J. Coronary angiogram classification of spontaneous coronary artery dissection: Coronary Angiogram Classification of Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014 Dec 1;84(7):1115–22.
227. Alfonso F, Bastante T, García-Guimaraes M, Pozo E, Cuesta J, Rivero F, et al. Spontaneous coronary artery dissection: new insights into diagnosis and treatment. *Coron Artery Dis.* 2016 Dec;27(8):696–706.
228. Alfonso F, Paulo M, Dutary J. Endovascular Imaging of Angiographically Invisible Spontaneous Coronary Artery Dissection. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012 Apr;5(4):452–3.
229. Motreff P, Malcles G, Combaret N, Barber-Chamoux N, Bouajila S, Pereira B, et al. How and when to suspect spontaneous coronary artery dissection? Novel insights from a single-center series on prevalence and angiographic appearance. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* 2016 Dec 15;

230. Saw J, Mancini GBJ, Humphries K, Fung A, Boone R, Starovoytov A, et al. Angiographic appearance of spontaneous coronary artery dissection with intramural hematoma proven on intracoronary imaging: Intracoronary Imaging in SCAD Cases. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016 Feb 1;87(2):E54–61.
231. Alfonso F, Paulo M, Gonzalo N, Dutary J, Jimenez-Quevedo P, Lennie V, et al. Diagnosis of Spontaneous Coronary Artery Dissection by Optical Coherence Tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Mar;59(12):1073–9.
232. Saw J, Aymong E, Sedlak T, Buller CE, Starovoytov A, Ricci D, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Association With Predisposing Arteriopathies and Precipitating Stressors and Cardiovascular Outcomes. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014 Oct 1;7(5):645–55.
233. Vijayaraghavan R, Verma S, Gupta N, Saw J. Pregnancy-Related Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Circulation.* 2014 Nov 18;130(21):1915–20.
234. Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M. [Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases]. *J Cardiol.* 1991;21(2):203–14.
235. Elikowski W, Małek-Elikowska M, Różańska P, Fertala N, Zawodna M. Isolated right ventricular takotsubo cardiomyopathy: a case report and literature review. *Pol Merkur Lek Organ Pol Tow Lek.* 2016 Dec 22;41(246):283–6.
236. Haghi D, Athanasiadis A, Papavassiliu T, Suselbeck T, Fluechter S, Mahrholdt H, et al. Right ventricular involvement in Takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2006 Sep 4;27(20):2433–9.
237. Madias JE. Why the current diagnostic criteria of Takotsubo syndrome are outmoded: A proposal for new criteria. *Int J Cardiol.* 2014 Jul;174(3):468–70.
238. Lafnez B, Ureña M, Álvarez V, Lezaun R. Iatrogenic Tako-Tsubo Cardiomyopathy Secondary to Catecholamine Administration. *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* 2009 Dec;62(12):1498–9.
239. Roshanzamir S, Showkathali R. TakoTsubo Cardiomyopathy A Short Review. *Curr Cardiol Rev.* 2013 Aug 1;9(3):191–6.
240. Ghadri JR, Cammann VL, Napp LC, Jurisic S, Diekmann J, Bataiosu DR, et al. Differences in the Clinical Profile and Outcomes of Typical and Atypical Takotsubo Syndrome: Data From the International Takotsubo Registry. *JAMA Cardiol.* 2016 Jun 1;1(3):335.
241. Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, Araki M, Dohyama K, Tanio H. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Mar 5;41(5):737–42.
242. Sacha J, Wester A. Coronary artery spasm in the early phase of tako-tsubo cardiomyopathy: is this a primary cause of the disease? *Kardiol Pol.* 2015;73(1):56.
243. Ito K, Sugihara H, Katoh S, Azuma A, Nakagawa M. Assessment of Takotsubo (ampulla) cardiomyopathy using 99mTc-tetrofosmin myocardial SPECT--comparison with acute coronary syndrome. *Ann Nucl Med.* 2003 Apr;17(2):115–22.
244. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JAC, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Neurohumoral Features of Myocardial Stunning Due to Sudden Emotional Stress. *N Engl J Med.* 2005 Feb 10;352(6):539–48.
245. Goico A, Chandrasekaran M, Herrera CJ. Novel developments in stress cardiomyopathy: From pathophysiology to prognosis. *Int J Cardiol.* 2016 Nov;223:1053–8.
246. Guerra F, Giannini I, Capucci A. The ECG in the differential diagnosis between takotsubo cardiomyopathy and acute coronary syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2017 Feb;15(2):137–44.
247. Gianni M. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J.* 2006 Jun 7;27(13):1523–9.

248. Previtali M, Repetto A, Panigada S, Camporotondo R, Tavazzi L. Left ventricular apical ballooning syndrome: Prevalence, clinical characteristics and pathogenetic mechanisms in a European population. *Int J Cardiol.* 2009 May;134(1):91–6.
249. Matabuena-Gomez-Limon J, Isaza-Arana S, Robledo-Carmona J, Alania-Torres E, Torres-Llargo J, Valle-Racero JJ, et al. Clinical and echocardiographic course in tako-tsubo cardiomyopathy: Long-term follow-up from a multicenter study. *Int J Cardiol.* 2017 Feb;228:97–102.
250. Ramaraj R, Sorrell VL, Movahed MR. Levels of troponin release can aid in the early exclusion of stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy. *Exp Clin Cardiol.* 2009;14(1):6–8.
251. Burgdorf C, Schubert A, Schunkert H, Kurowski V, Radke PW. Release patterns of copeptin and troponin in Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Peptides.* 2012 Apr;34(2):389–94.
252. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): A mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2008 Mar;155(3):408–17.
253. Wittstein IS. Stress Cardiomyopathy: A Syndrome of Catecholamine-Mediated Myocardial Stunning? *Cell Mol Neurobiol.* 2012 Jul;32(5):847–57.
254. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013 Sep 1;34(33):2636–48.
255. Chimenti C, Frustaci A. Contribution and Risks of Left Ventricular Endomyocardial Biopsy in Patients With Cardiomyopathies: A Retrospective Study Over a 28-Year Period. *Circulation.* 2013 Oct 1;128(14):1531–41.
256. Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G, et al. 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol.* 2012 Jul;21(4):245–74.
257. Haaf P, Buser PT. Map to the future of cardiac magnetic resonance in myocarditis. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2017 Mar 8 [cited 2017 Apr 13]; Available from: <https://academic.oup.com/ehjcardioimaging/article/3064189/Map>
258. Basman C, Agrawal PR, McRee C, Saravolatz L, Chen-Scarabelli C, Scarabelli TM. Diagnostic Approach to Myocarditis Mimicking Myocardial Infarction at Initial Presentation. *Cardiol Res.* 2016;7(6):209–13.
259. Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, Cooper LT. The Quest for New Approaches in Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Nov;68(21):2348–64.
260. Caforio ALP, Marcolongo R, Jahns R, Fu M, Felix SB, Iliceto S. Immune-mediated and autoimmune myocarditis: clinical presentation, diagnosis and management. *Heart Fail Rev.* 2013 Nov;18(6):715–32.
261. Zawadowski G, Klarich K, Moder K, Edwards W, Cooper L. A contemporary case series of lupus myocarditis. *Lupus.* 2012 Nov;21(13):1378–84.
262. Pathik B, Raman B, Mohd Amin NH, Mahadavan D, Rajendran S, McGavigan AD, et al. Troponin-positive chest pain with unobstructed coronary arteries: incremental diagnostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging.* 2016 Oct;17(10):1146–52.
263. Tornvall P, Gerbaud E, Behaghel A, Chopard R, Collste O, Laraudogoitia E, et al. Myocarditis or “true” infarction by cardiac magnetic resonance in patients with a clinical diagnosis of myocardial infarction without obstructive coronary disease: A meta-analysis of individual patient data. *Atherosclerosis.* 2015 Jul;241(1):87–91.
264. Kim HW, Farzaneh-Far A, Kim RJ. Cardiovascular Magnetic Resonance in Patients With Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Dec;55(1):1–16.

265. Ricciardi MJ, Wu E, Davidson CJ, Choi KM, Klocke FJ, Bonow RO, et al. Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation. *Circulation*. 2001 Jun 12;103(23):2780–3.
266. Bogaert J, Eitel I. Role of cardiovascular magnetic resonance in acute coronary syndrome. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2015 Apr;2015(2):24.
267. Engblom H, Hedstrom E, Heiberg E, Wagner GS, Pahlm O, Arheden H. Rapid Initial Reduction of Hyperenhanced Myocardium After Reperfused First Myocardial Infarction Suggests Recovery of the Peri-Infarction Zone: One-Year Follow-Up by MRI. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009 Jan 1;2(1):47–55.
268. Ibrahim T, Hackl T, Nekolla SG, Breuer M, Feldmair M, Schömig A, et al. Acute Myocardial Infarction: Serial Cardiac MR Imaging Shows a Decrease in Delayed Enhancement of the Myocardium during the 1st Week after Reperfusion. *Radiology*. 2010 Jan;254(1):88–97.
269. Panovský R, Borová J, Pleva M, Feitová V, Novotný P, Kincl V, et al. The unique value of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute coronary syndrome and culprit-free coronary angiograms. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2017 Dec [cited 2017 Aug 23];17(1). Available from: <http://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-017-0610-6>
270. Jablonowski R, Engblom H, Kanski M, Nordlund D, Koul S, van der Pals J, et al. Contrast-Enhanced CMR Overestimates Early Myocardial Infarct Size. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 Dec;8(12):1379–89.
271. García-Dorado D, Oliveras J, Gili J, Sanz E, Pérez-Villa F, Barrabés J, et al. Analysis of myocardial oedema by magnetic resonance imaging early after coronary artery occlusion with or without reperfusion. *Cardiovasc Res*. 1993 Aug;27(8):1462–9.
272. Abdel-Aty H. Delayed Enhancement and T2-Weighted Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Differentiate Acute From Chronic Myocardial Infarction. *Circulation*. 2004 May 25;109(20):2411–6.
273. Aletras AH, Kellman P, Derbyshire JA, Arai AE. ACUT2E TSE-SSFP: A hybrid method for T2-weighted imaging of edema in the heart. *Magn Reson Med*. 2008 Feb;59(2):229–35.
274. Kellman P, Aletras AH, Mancini C, McVeigh ER, Arai AE. T2-prepared SSFP improves diagnostic confidence in edema imaging in acute myocardial infarction compared to turbo spin echo. *Magn Reson Med*. 2007 May;57(5):891–7.
275. Huang T-Y, Liu Y-J, Stemmer A, Poncelet BP. T2 measurement of the human myocardium using a T2-prepared transient-state trueFISP sequence. *Magn Reson Med*. 2007 May;57(5):960–6.
276. Abdel-Aty H, Cocker M, Meek C, Tyberg JV, Friedrich MG. Edema as a Very Early Marker for Acute Myocardial Ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr;53(14):1194–201.
277. Wright J, Adriaenssens T, Dymarkowski S, Desmet W, Bogaert J. Quantification of Myocardial Area at Risk With T2-Weighted CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009 Jul;2(7):825–31.
278. Stiermaier T, Thiele H, Eitel I. Early myocardial edema after acute myocardial infarction is stable and not bimodal in humans - Evidence from a large CMR multicenter study. *Int J Cardiol*. 2017 Jul 18;
279. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Choudhury RP, et al. Non-contrast T1-mapping detects acute myocardial edema with high diagnostic accuracy: a comparison to T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1):42.
280. Ugander M, Bagi PS, Oki AJ, Chen B, Hsu L-Y, Aletras AH, et al. Myocardial Edema as Detected by Pre-Contrast T1 and T2 CMR Delineates Area at Risk Associated With Acute Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012 Jun;5(6):596–603.
281. Mahrholdt H. Cardiovascular Magnetic Resonance Assessment of Human Myocarditis: A Comparison to Histology and Molecular Pathology. *Circulation*. 2004 Mar 16;109(10):1250–8.

282. Abdel-Aty H, Boyé P, Zagrosek A, Wassmuth R, Kumar A, Messroghli D, et al. Diagnostic Performance of Cardiovascular Magnetic Resonance in Patients With Suspected Acute Myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Jun;45(11):1815–22.
283. Caforio ALP, Malipiero G, Marcolongo R, Iliceto S. Clinically suspected myocarditis with pseudo-infarct presentation: the role of endomyocardial biopsy. *J Thorac Dis.* 2017 Mar;9(3):423–7.
284. Francone M, Chimenti C, Galea N, Scopelliti F, Verardo R, Galea R, et al. CMR Sensitivity Varies With Clinical Presentation and Extent of Cell Necrosis in Biopsy-Proven Acute Myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014 Mar;7(3):254–63.
285. Rogers T, Ratnayaka K, Karmarkar P, Campbell-Washburn AE, Schenke WH, Mazal JR, et al. Real-Time Magnetic Resonance Imaging Guidance Improves the Diagnostic Yield of Endomyocardial Biopsy. *JACC Basic Transl Sci.* 2016 Aug;1(5):376–83.
286. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Apr;53(17):1475–87.
287. Luetkens JA, Homsí R, Sprinkart AM, Doerner J, Dabir D, Kuetting DL, et al. Incremental value of quantitative CMR including parametric mapping for the diagnosis of acute myocarditis. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging.* 2016 Feb;17(2):154–61.
288. Mitchell JH, Hadden TB, Wilson JM, Achari A, Muthupillai R, Flamm SD. Clinical Features and Usefulness of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Assessing Myocardial Viability and Prognosis in Takotsubo Cardiomyopathy (Transient Left Ventricular Apical Ballooning Syndrome). *Am J Cardiol.* 2007 Jul;100(2):296–301.
289. Rolf A, Nef HM, Mollmann H, Troidl C, Voss S, Conradi G, et al. Immunohistological basis of the late gadolinium enhancement phenomenon in tako-tsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2009 Jul 1;30(13):1635–42.
290. Alter P, Rupp H. Occurrence of late gadolinium enhancement in ventricular ballooning or Tako-Tsubo syndrome: increased wall stress should not be overlooked. *Eur Heart J.* 2009 Dec 1;30(23):2948–9.
291. Rolf A, Nef HM. Occurrence of late gadolinium enhancement in ventricular ballooning or Tako-Tsubo syndrome: increased wall stress should not be overlooked: reply. *Eur Heart J.* 2009 Dec 1;30(23):2949–2949.
292. Neil C, Nguyen TH, Kucia A, Crouch B, Sverdlov A, Chirkov Y, et al. Slowly resolving global myocardial inflammation/oedema in Tako-Tsubo cardiomyopathy: evidence from T2-weighted cardiac MRI. *Heart.* 2012 Sep 1;98(17):1278–84.
293. Eitel I, Lücke C, Grothoff M, Sareban M, Schuler G, Thiele H, et al. Inflammation in takotsubo cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Radiol.* 2010 Feb;20(2):422–31.
294. Abdel-Aty H, Cocker M, Friedrich MG. Myocardial edema is a feature of Tako-Tsubo cardiomyopathy and is related to the severity of systolic dysfunction: Insights from T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. *Int J Cardiol.* 2009 Feb;132(2):291–3.
295. Thavendiranathan P, Walls M, Giri S, Verhaert D, Rajagopalan S, Moore S, et al. Improved Detection of Myocardial Involvement in Acute Inflammatory Cardiomyopathies Using T2 Mapping. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012 Jan 1;5(1):102–10.
296. Jacquier A, Revel D, Croisille P, Gaubert JY, Saeed M. [Mechanisms of delayed myocardial enhancement and value of MR and CT contrast materials in the evaluation of myocardial viability]. *J Radiol.* 2010 Aug;91(7–8):751–7.
297. Jacquier A, Bartoli B, Flavian A, Varoquaux A, Gaubert JY, Cohen F, et al. [Delayed myocardial enhancement: Optimizing the MR imaging protocol]. *J Radiol.* 2010 May;91(5 Pt 2):598–601.

298. Biglands JD, Radjenovic A, Ridgway JP. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part II. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1):66.
299. Klein C, Schmal TR, Nekolla SG, Schnackenburg B, Fleck E, Nagel E. Mechanism of Late Gadolinium Enhancement in Patients with Acute Myocardial Infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2007 Jul;9(4):653–8.
300. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, et al. An Improved MR Imaging Technique for the Visualization of Myocardial Infarction. *Radiology*. 2001 Jan;218(1):215–23.
301. Pandey T, Jambhekar K, Shaikh R, Lensing S, Viswamitra S. Utility of the inversion scout sequence (TI scout) in diagnosing myocardial amyloid infiltration. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013 Jan;29(1):103–12.
302. Kellman P, Arai AE, McVeigh ER, Aletras AH. Phase-sensitive inversion recovery for detecting myocardial infarction using gadolinium-delayed hyperenhancement. *Magn Reson Med*. 2002 Feb;47(2):372–83.
303. Varga-Szemes A, van der Geest RJ, Schoepf UJ, Spottiswoode BS, De Cecco CN, Muscogiuri G, et al. Effect of inversion time on the precision of myocardial late gadolinium enhancement quantification evaluated with synthetic inversion recovery MR imaging. *Eur Radiol*. 2017 Aug;27(8):3235–43.
304. Huber AM, Schoenberg SO, Hayes C, Spannagl B, Engelmann MG, Franz WM, et al. Phase-Sensitive Inversion-Recovery MR Imaging in the Detection of Myocardial Infarction. *Radiology*. 2005 Dec;237(3):854–60.
305. Peukert D, Laule M, Taupitz M, Kaufels N, Hamm B, Dewey M. 3D and 2D Delayed-Enhancement Magnetic Resonance Imaging for Detection of Myocardial Infarction: Preclinical and Clinical Results. *Acad Radiol*. 2007 Jul;14(7):788–94.
306. Menon RG, Miller GW, Jeudy J, Rajagopalan S, Shin T. Free breathing three-dimensional late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance using outer volume suppressed projection navigators: 3D Free-Breathing LGE Using Projection Navigators. *Magn Reson Med*. 2017 Apr;77(4):1533–43.
307. Dewey M, Laule M, Taupitz M, Kaufels N, Hamm B, Kivelitz D. Myocardial Viability: Assessment with Three-dimensional MR Imaging in Pigs and Patients. *Radiology*. 2006 Jun;239(3):703–9.
308. Goetti R, Kozerke S, Donati OF, Sürder D, Stolzmann P, Kaufmann PA, et al. Acute, Subacute, and Chronic Myocardial Infarction: Quantitative Comparison of 2D and 3D Late Gadolinium Enhancement MR Imaging. *Radiology*. 2011 Jun;259(3):704–11.
309. Viallon M, Jacquier A, Rotaru C, Delattre BMA, Mewton N, Vincent F, et al. Head-to-head comparison of eight late gadolinium-enhanced cardiac MR (LGE CMR) sequences at 1.5 tesla: From bench to bedside. *J Magn Reson Imaging*. 2011 Dec;34(6):1374–87.
310. Nguyen TD, Spincemaille P, Weinsaft JW, Ho BY, Cham MD, Prince MR, et al. A fast navigator-gated 3D sequence for delayed enhancement MRI of the myocardium: Comparison with breathhold 2D imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2008 Apr;27(4):802–8.
311. van den Bosch HCM, Westenberg JJM, Post JC, Yo G, Verwoerd J, Kroft LJM, et al. Free-Breathing MRI for the Assessment of Myocardial Infarction: Clinical Validation. *Am J Roentgenol*. 2009 Jun;192(6):W277–81.
312. Peters DC, Appelbaum EA, Nezafat R, Dokhan B, Han Y, Kissinger KV, et al. Left ventricular infarct size, peri-infarct zone, and papillary scar measurements: A comparison of high-resolution 3D and conventional 2D late gadolinium enhancement cardiac MR. *J Magn Reson Imaging*. 2009 Oct;30(4):794–800.
313. Saranathan M, Rochitte CE, Foo TKF. Fast, three-dimensional free-breathing MR imaging of myocardial infarction: A feasibility study. *Magn Reson Med*. 2004 May;51(5):1055–60.

314. Kido T, Kido T, Nakamura M, Kawaguchi N, Nishiyama Y, Ogimoto A, et al. Three-dimensional phase-sensitive inversion recovery sequencing in the evaluation of left ventricular myocardial scars in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy: Comparison to three-dimensional inversion recovery sequencing. *Eur J Radiol*. 2014 Dec;83(12):2159–66.
315. Kellman P, Arai AE. Cardiac imaging techniques for physicians: Late enhancement. *J Magn Reson Imaging*. 2012 Sep;36(3):529–42.
316. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, Akoum N, Burgon NS, Fish EN, et al. Detection and Quantification of Left Atrial Structural Remodeling With Delayed-Enhancement Magnetic Resonance Imaging in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2009 Apr 7;119(13):1758–67.
317. Yamashita S, Sacher F, Mahida S, Berte B, Lim HS, Komatsu Y, et al. Image Integration to Guide Catheter Ablation in Scar-Related Ventricular Tachycardia: Image Integration-Guided VT Ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016 Jun;27(6):699–708.
318. Gerbaud E, Harcaut E, Coste P, Erickson M, Lederlin M, Labèque JN, et al. Cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012 Apr;28(4):783–94.
319. Christiansen JP, Edwards C, Sinclair T, Armstrong G, Scott A, Patel H, et al. Detection of Myocardial Scar by Contrast-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Troponin-Positive Chest Pain and Minimal Angiographic Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2006 Mar;97(6):768–71.
320. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, Vogel-Claussen J, Turkbey EB, Williams R, et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2015 Dec [cited 2017 Aug 22];17(1). Available from: <http://jcmr-online.com/content/17/1/29>
321. Cerqueira MD. Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart: A Statement for Healthcare Professionals From the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002 Jan 29;105(4):539–42.
322. Daniel M, Ekenbäck C, Agewall S, Brolin EB, Caidahl K, Cederlund K, et al. Risk Factors and Markers for Acute Myocardial Infarction With Angiographically Normal Coronary Arteries. *Am J Cardiol*. 2015 Sep 15;116(6):838–44.
323. Rossini R, Capodanno D, Lettieri C, Musumeci G, Limbruno U, Molfese M, et al. Long-Term Outcomes of Patients With Acute Coronary Syndrome and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2013 Jul;112(2):150–5.
324. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, et al. Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):91.
325. Collste O, Sörensson P, Frick M, Agewall S, Daniel M, Henareh L, et al. Myocardial infarction with normal coronary arteries is common and associated with normal findings on cardiovascular magnetic resonance imaging: results from the Stockholm Myocardial Infarction with Normal Coronaries study. *J Intern Med*. 2013 Feb;273(2):189–96.
326. Assomull RG, Lyne JC, Keenan N, Gulati A, Bunce NH, Davies SW, et al. The role of cardiovascular magnetic resonance in patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Eur Heart J*. 2007 Mar 29;28(10):1242–9.
327. Stiermaier T, Thiele H, Eitel I. Early myocardial edema after acute myocardial infarction is stable and not bimodal in humans - Evidence from a large CMR multicenter study. *Int J Cardiol*. 2017 Jul 18;
328. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjöld A, Gard A, et al. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Artery Disease Clinical Perspective. *Circulation*. 2017 Apr 18;135(16):1481–9.

RESUMÉ

CONTEXTE: L'imagerie cardiaque par résonance magnétique (IRM) est l'examen central dans la prise en charge diagnostique étiologique des patients avec un infarctus du myocarde à coronaires non obstructives (MINOCA). Cependant, la principale limite de cette technique demeure la fréquence élevée des examens non-conclusifs (IRM négative ou douteuse).

OBJECTIF: Évaluer la performance de l'ajout d'une séquence IRM de rehaussement tardif haute résolution (HR-RT) au protocole standard dans le diagnostic étiologique du MINOCA.

METHODES : De 2013 à 2016, tous les patients consécutifs ayant reçu le diagnostic de MINOCA après obtention des résultats biologiques, électrocardiographique, échographique (ETT) et coronarographique ont bénéficié d'un examen IRM standard (séquences Ciné, pondération T2, perfusion et rehaussement tardif en apnée). La séquence HR-RT en respiration libre était ajoutée systématiquement en cas d'IRM standard négative ou douteuse et de manière facultative dans les autres cas. Les diagnostics retenus après relecture du protocole IRM standard ont été comparés à ceux retenus après ajout du HR-RT.

RESULTATS: 229 patients ont été inclus (âge 56 ± 17 ans, 45% de femmes). Un diagnostic de certitude a été obtenu après l'IRM standard chez 138(60%) des patients dont 56(24%) infarctus, 57(25%) myocardites, 22(10%) cardiopathies de tako-tsubo et 3(1%) autres diagnostics. Pour les 91(40%) cas restants, le diagnostic n'était pas conclusif : IRM négative (59 cas, 26%) ou douteuse (32 cas, 14%). Le HR-RT a été réalisé chez 172(75%) patients et a conduit à une modification diagnostique chez 45(26%) de ces patients. Après HR-RT, le taux de diagnostics non-conclusifs était significativement réduit (29% vs. 50%, $p < 0.001$). La séquence HR-RT était particulièrement utile en cas de négativité de l'ETT, de la ventriculographie ou de l'IRM standard.

CONCLUSION: La séquence HR-RT présente une importante valeur diagnostique ajoutée dans la recherche étiologique précoce des patients avec MINOCA.

Keywords: Cardiac magnetic resonance ; Late gadolinium enhancement ; Myocardial infarction with non-obstructed coronary arteries ; MINOCA

THESE : Médecine spécialisée: Radiologie et imagerie médicale - Année 2017

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR

Université Bordeaux. UFR des sciences médicales - 146, rue Léo Saignat 33076 Bordeaux