



**HAL**  
open science

**Microcirculation coronaire et diabète: recherche d'une association entre microangiopathie diabétique et microcirculation coronaire au moyen de deux techniques nouvelles: l'IRM cardiaque de perfusion et la scintigraphie myocardique**

Alexis Barison

► **To cite this version:**

Alexis Barison. Microcirculation coronaire et diabète: recherche d'une association entre microangiopathie diabétique et microcirculation coronaire au moyen de deux techniques nouvelles: l'IRM cardiaque de perfusion et la scintigraphie myocardique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02864641

**HAL Id: dumas-02864641**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02864641>**

Submitted on 11 Jun 2020

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

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

**UNIVERSITE DE BORDEAUX**  
**U.F.R DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2020

N°3042

**Thèse pour l'obtention du**  
**DIPLÔME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 30 avril 2020 par

**Alexis BARISON**

Né le 13 octobre 1988 à Essey-lès-Nancy

**Microcirculation coronaire et diabète : recherche d'une  
association entre microangiopathie diabétique et  
microcirculation coronaire au moyen de deux techniques  
nouvelles : l'IRM cardiaque de perfusion et la  
scintigraphie myocardique**

Directeur de thèse :	Docteur Yann PUCHEU PH
Président du jury :	Professeur Thierry COUFFINHAL PU-PH
Membres du jury :	Professeur Pierre COSTE PU-PH
	Professeur Hubert COCHET PU-PH
	Docteur Jean-Baptiste PINAQUY PH
	Docteur Jean BROITMAN CCA
Rapporteur de thèse :	Professeur Hervé DOUARD PU-PH

# TABLE DES MATIERES

PARTIE 1 : INTRODUCTION.....	11
1. Préambule.....	12
2. Microcirculation coronaire .....	13
2.1. Rappels anatomiques.....	13
2.2. Physiopathologie : Autorégulation .....	15
2.3. Présentations cliniques .....	17
2.4. Pronostic .....	21
2.5. Pistes thérapeutiques .....	22
3. Physiopathologie de l'ischémie.....	23
3.1. La cascade ischémique.....	23
3.2. Réserve coronaire .....	24
3.3. Méthodes d'évaluation de la CFR .....	28
3.3.1. Techniques invasives :.....	28
3.3.2. Techniques non invasives : .....	37
3.4. L'hyperémie .....	41
3.5. CFR, FFR et IMR.....	43
3.6. Relation entre CFR et flux sanguins myocardiques.....	44
4. Atteinte microvasculaire du patient diabétique .....	46
4.1. Microangiopathie périphérique.....	46
4.2. La cardiomyopathie diabétique : une entité métabolique et microvasculaire.....	58
4.3. Etude de la perfusion cardiaque chez le diabétique non coronarien.....	63
5. Méthodes d'analyse de la perfusion cardiaque.....	65
5.1. TEP Rubidium : le gold standard .....	65
5.2. IRM de stress cardiaque .....	68
5.2.1. Analyse qualitative de la perfusion cardiaque.....	68
5.2.2. Analyse semi quantitative MPRI / réserve coronaire .....	70
5.2.3. Interprétation.....	74
5.2.4. Avantages et limites.....	74
5.3. Scintigraphie myocardique de perfusion (TEMP) .....	76
5.3.1. Evaluation classique de la perfusion (SPECT).....	76
5.3.2. Evaluation dynamique de la perfusion (CZT-SPECT) .....	78
5.3.3. Interprétation.....	80
5.3.4. Avantages et Limites .....	81

2EME PARTIE : ETUDE SCIENTIFIQUE : .....	83
1. Objectif de l'étude et Hypothèses : .....	84
2. Matériels et méthodes : .....	86
2.1. Type d'étude .....	86
2.2. Population de l'étude.....	86
2.2.1. Critères d'inclusion .....	86
2.2.2. Critères d'exclusion.....	87
2.3. Schéma expérimental .....	87
2.3.1. Evaluation du profil cardiovasculaire.....	87
2.3.2. Evaluation de la microangiopathie périphérique .....	88
2.4. Protocole d'examen .....	90
2.4.1. Analyse IRM .....	90
2.4.2. Analyses en scintigraphie myocardique « dynamique ».....	95
2.5. Analyse statistique .....	98
2.6. Critères de jugement principal et secondaires .....	99
2.6.1. Critère de jugement principal .....	99
2.6.2. Critères de jugement secondaires .....	100
2.6.3. Analyses en scintigraphie dynamique :.....	101
3. Résultats :.....	102
3.1. Diagramme de flux.....	102
3.2. Caractéristiques démographiques .....	104
3.3. Caractéristiques procédurales .....	106
3.3.1. Données standards en IRM .....	106
3.3.2. Segments analysés en IRM: .....	107
3.4. Critère de jugement principal : .....	109
3.5. Critères de jugement secondaires : .....	110
3.6. Analyses en scintigraphie :.....	113
3.6.1. Caractéristiques démographiques .....	113
3.6.2. Caractéristiques procédurales .....	115
3.6.3. Etude des flux myocardiques et de la réserve coronaire :.....	116
3.7. Corrélation entre analyse du MPRI et CFR globale .....	118
4. Discussion :.....	119
4.1. Comparabilité des populations .....	119
4.1.1. Caractéristiques démographiques .....	119
4.1.2. Caractéristiques procédurales .....	120

4.2. Altération de la perfusion cardiaque en IRM via le MPRI en présence d'une microangiopathie .....	121
4.3. Altération des débits et de la réserve coronaire en scintigraphie « dynamique » en présence d'un microangiopathie.....	124
4.4. Corrélation entre l'analyse du MPRI en IRM et la réserve coronaire en scintigraphie « dynamique ». ....	126
4.5. Les diabétiques avec microangiopathie ont une altération de la perfusion myocardique .	127
4.6. Limites .....	127
4.7. Perspectives .....	128
5. Conclusion.....	130
Annexes.....	131
Références bibliographiques : .....	132

## SOMMAIRE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation d'une angiographie coronaire normale. ....	13
Figure 2 : Représentation schématique de la segmentation standardisée du myocarde. ....	14
Figure 3 : Représentation angiographique ex-vivo de la microcirculation cardiaque et schéma du réseau artériel coronaire en fonction du diamètre et des résistances de chaque type de vaisseau. ..	15
Figure 4 : Représentation schématique des mécanismes et facteurs régulant la vasomotricité coronaire. ....	16
Figure 5 : Représentation schématique des différents mécanismes physiopathologiques responsables de l'angor microvasculaire. ....	19
Figure 6 : Représentation schématique de la cascade ischémique. ....	23
Figure 7 : Représentation du schéma de Gould (Circulation 1974). ....	26
Figure 8 : Schéma de l'adaptation des résistances microvasculaires au repos et à l'effort en présence d'une sténose coronaire épicaudique. ....	26
Figure 9 : Représentation schématique des différentes combinaisons de coronaropathie en fonction du territoire artériel atteint. ....	27
Figure 10 : Classification du Myocardial Blush Grade. ....	29
Figure 11 : Représentation des méthodes invasives d'évaluation de la perfusion cardiaque. ....	29
Figure 12 : Schéma de la technique de mesure de la FFR. ....	30
Figure 13 : Représentation d'une mesure de FFR en salle de cathétérisme. ....	31
Figure 14 : Représentation schématique de la « période sans onde ». ....	32
Figure 15 : Représentation schématique de la courbe de pression artérielle proximale (Pa=pression aortique) et post-sténotique (Pd=pression distale). ....	33
Figure 16 : Représentation schématique de la mesure de la CFR par thermodilution. ....	34
Figure 17 : Représentation de la mesure de l'IMR en salle de cathétérisme. ....	35
Figure 18 : Représentation des mesures invasives de CFR, HSR et HMR. ....	36
Figure 19 : Récapitulatif des techniques invasives d'évaluation de la perfusion coronaire. ....	37
Figure 20 : Iconographie d'un scanner de perfusion coronaire. ....	39
Figure 21 : Iconographie d'une FFR-CT. ....	40
Figure 22 : Représentation schématique des indices de mesure de perfusion myocardique. ....	43
Figure 23 : Représentation schématique de la corrélation entre les mesures de CFR et FFR. ....	44
Figure 24 : Diagramme de dispersion représentant un nuage de point théorique du flux myocardique en fonction de la CFR et des débits de stress. ....	45
Figure 25 : Représentation graphique des courbes de mortalité cardio-vasculaire en fonction du temps (années) selon la concordance entre les valeurs de CFR et du MBF maximal. ....	46
Figure 26 : Schéma du retentissement histopathologique et fonctionnel de l'hyperglycémie chronique sur la rétine. ....	48

Figure 27 : Iconographie d'un fond d'œil. ....	50
Figure 28 : Questionnaire DN4 pour l'évaluation de la neuropathie diabétique périphérique. ....	54
Figure 29 : Iconographie représentant la classification radiologique de Fazekas et Schmidt. ....	57
Figure 30 : Représentation des mécanismes impliqués dans la cardiomyopathie diabétique. ....	60
Figure 31 : Représentation graphique de la mortalité cardiaque annuelle en fonction du statut diabétique, de l'atteinte coronarienne et de la CFR.....	64
Figure 32 : Iconographie d'une image en TEP cardiaque selon les différents isotopes radioactifs.....	65
Figure 33 : Représentation graphique des courbes activité/temps en TEP à l'eau marquée. ....	66
Figure 34 : Représentation graphique des courbes signal/temps en IRM.....	71
Figure 35 : Représentation graphique des courbes d'intensité du signal en fonction du temps pour l'AIF et pour le myocarde.....	72
Figure 36 : Iconographie d'une coupe IRM en petit axe montrant le Dark Rim Artefact.....	73
Figure 37 : Iconographie d'une scintigraphie myocardique de perfusion au 99m-Tc. ....	77
Figure 38 : Représentation des courbes activité / temps en scintigraphie « dynamique ». ....	78
Figure 39 : Schéma représentant les échanges du radiotracer au niveau du compartiment tissulaire et du compartiment sanguin .....	79
Figure 40 : Séquences IRM de perfusion de repos et en post traitement sur logiciel Argus.....	93
Figure 41 : Représentation graphique des courbes d'intensité du signal en fonction temps. ....	93
Figure 42 : Représentation des tables de résultats numériques des courbes d'intensité du signal. ...	94
Figure 43 : Schéma du protocole de quantification de la réserve coronaire en CZT-SPECT.....	96
Figure 44 : Représentation des graphiques et courbes activité/temps obtenus en SPECT.....	98
Figure 45 : Iconographie de la méthode d'analyse du MPRI par carte de pente .....	100
Figure 46 : Représentation du CJP sous forme de nuage de point.....	109
Figure 47= Représentation graphique de Bland et Altman. ....	112
Figure 48 = Représentation des mesures de CFR globales sous forme de nuage de points .....	117
Figure 49 : Nuage de points montrant la corrélation entre l'analyse du MPRI via la pente en IRM et la mesure de la CFR en scintigraphie.....	118

## SOMMAIRES DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques de la population. ....	105
Tableau 2 : Caractéristiques de l'atteinte microvasculaire du diabète. ....	106
Tableau 3 : Mesures standards IRM .....	107
Tableau 4 : Segments analysés en IRM .....	108
Tableau 5 : Critère de jugement principal. MPRI moyen segments via la pente de l'ensemble des segments des patients en fonction de la présence ou non d'une microangiopathie.....	109
Tableau 6 : Critères de jugement secondaires : MPRI moyen par patient. ....	110
Tableau 7 : Analyse du MPRI moyen par segment et par niveau de coupe .....	110
Tableau 8 : critère de jugement secondaire : MPRI par la pente normalisée par l'AIF .....	111
Tableau 9 : Critère de jugement secondaire : MPRI par l'aire sous la courbe.....	111
Tableau 10 : Critère de jugement secondaire : MPRI via la carte de pente .....	111
Tableau 11 : Critère de jugement secondaire : corrélation entre MPRI via la pente « classique » et MPRI via la carte de pente.....	112
Tableau 12 : Critère de jugement secondaire : Reproductibilité inter-observateurs.....	113
Tableau 13 : Caractéristiques démographiques de la population en scintigraphie .....	114
Tableau 14 : Caractéristiques de l'atteinte microvasculaire du diabète en scintigraphie.....	115
Tableau 15 : Caractéristiques procédurales en scintigraphie .....	116
Tableau 16 : Analyse des flux myocardiques de repos et de stress.....	116
Tableau 17 : Analyse de la réserve coronaire par territoire et globale .....	117
Tableau 18 : Corrélation entre MPRI via la pente « classique » et CFR en scintigraphie .....	118



## ABREVIATIONS

ADO = antidiabétique oral  
AIF = *Arterial input function*  
AUC = *Area under the curve*  
AVC = accident vasculaire cérébral  
ARA II = antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II  
BAV = bloc auriculo-ventriculaire  
BBG = bloc de branche gauche  
BSA= bloc sino-auriculaire  
CBF = *Coronary blood flow*  
CFR = *Coronary flow reserve*  
CJP = critère de jugement principal  
CMH = cardiomyopathie hypertrophique  
CTA = courbe temps activité  
CZT= *Cadmium Zinc Telluride*  
DFG = débit de filtration glomérulaire  
FA = fibrillation atriale  
FEVG = fraction d'éjection du ventricule gauche  
FFR = *Fractionnal flow reserve*  
HTA = hypertension artérielle  
HVG = hypertrophie ventriculaire gauche  
IC = insuffisance cardiaque  
ICFEP = insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée  
IEC = inihibiteur de l'enzyme de conversion  
IMR = *Index of microcirculatory resistance*  
iwFR ou iFR = *Instantaneous wave-free ratio*  
MBF = *Myocardial blood flow*  
MCD = cardiomyopathie diabétique  
MFR = *Myocardial flow reserve*  
MPRI = *Myocardial perfusion reserve index*  
NAD = neuropathie autonome diabétique  
NO= monoxyde d'azote  
ROI = *region of interest*  
SCA = syndrome coronarien aigu  
SI = intensité du signal  
SPECT = *Single photon emission computed tomography*  
TEMP = tomographie par émission monophotonique  
TEP = tomographie par émission de positons  
TSA = troncs supra aortiques

## Abstract

**Context :** The microangiopathic damages of diabetic subject no longer needs to be proven but diabetic cardiac microangiopathy is little known. We evaluated the cardiac microcirculatory impairment of diabetics according to the presence of peripheral microangiopathy. For this purpose, we used myocardial perfusion MRI, which is commonly used in our centre.

**Materials and methods :** This is a monocentric, retrospective cohort study conducted at the Bordeaux University Hospital. Our population consisted of diabetic patients diagnosed for at least five years and without manifest coronary artery disease. Two groups were formed according to the presence of peripheral microangiopathy. 51 patients were included between January 2014 and October 2019 and underwent cardiac MRI with measurement of the myocardial perfusion reserve index (MPRI). Amongst them, 18 patients also underwent coronary flow reserve (CFR) assessment by CZT-SPECT camera.

**Results :** Our population was 75% male with a mean age of 66 years. The 2 groups were comparable on the main confounding factors (hypertension, obesity, left ventricular mass index, LVEF). The MPRI was calculated for each myocardial segment as the ratio of the maximum slope of signal intensity at adenosine stress to rest. 305 segments in the microangiopathy group were compared to 309 segments in the group without microangiopathy. Some segments were excluded or could not be assessed due to technical limitations. Patients in the microangiopathy group had a lower mean MPRI of -0.361 (1.98 vs 2.34, 95% CI [-0.747; 0.026],  $p=0.06$ ) than patients without microangiopathy. Dynamic SPECT analysis also showed a decrease in global CFR in the microangiopathy group (2.63 vs 2.91,  $p=0.27$ ).

**Conclusion :** Diabetic patients with peripheral microangiopathy have an alteration in myocardial perfusion that should be potentially related to authentic diabetic cardiac microangiopathy. Absolute quantification of myocardial blood flow and CFR is possible by using CZT-SPECT.

## Résumé

**Contexte** : L'atteinte microangiopathique du diabétique n'est plus à prouver mais la microangiopathie cardiaque diabétique est peu connue. Nous avons évalué l'atteinte microcirculatoire cardiaque du diabétique selon la présence d'une microangiopathie périphérique. Pour cela, nous avons utilisé l'IRM de perfusion myocardique, qui est couramment utilisée dans notre centre.

**Matériels et méthodes** : Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective et monocentrique menée au CHU de Bordeaux. Notre population était constituée de patients diabétiques diagnostiqués depuis au moins cinq ans et sans coronaropathie manifeste. Deux groupes ont été constitués en fonction de la présence d'une microangiopathie périphérique. 51 patients ont été inclus entre janvier 2014 et octobre 2019 et ont subi une IRM cardiaque avec mesure de l'indice de réserve de perfusion myocardique (MPRI). Parmi eux, 18 patients ont bénéficié d'une évaluation de la réserve coronaire (CFR) par scintigraphie CZT-SPECT.

**Résultats** : Notre population était composée à 75% d'hommes avec un âge moyen de 66 ans. Les 2 groupes étaient comparables sur les principaux facteurs confondants (HTA, obésité, masse myocardique, FEVG). Pour 305 segments myocardiques du groupe microangiopathie et 309 segments du groupe sans microangiopathie, le MPRI était calculé comme le ratio entre la pente maximale du signal au stress sur le repos. Les patients du groupe microangiopathie avaient un MPRI plus bas de -0,361 (1.98 vs 2.34, IC95%[-0,747 ; 0,026], p=0,06) que les patients du groupe sans microangiopathie. La CZT-SPECT a montré une diminution de la CFR globale dans le groupe microangiopathie (2.63 vs 2.91, p=0,27).

**Conclusion** : Les patients diabétiques atteints de microangiopathie périphérique ont une altération de la perfusion myocardique qui serait être potentiellement liée à une authentique microangiopathie cardiaque diabétique. La quantification absolue des flux sanguin myocardiques et de la CFR est possible en utilisant la CZT-SPECT.

# **PARTIE 1 : INTRODUCTION**

# **1. Préambule**

Comme nous l'ont montré les grandes études DIAD et BARI-2D, le dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse et son traitement chez le diabétique semble montrer ses limites et n'améliore pas le pronostic cardio vasculaire de ces patients.

Les examens réalisés en pratique courante (scintigraphie myocardique, échographie d'effort, IRM de stress) ayant pour but de documenter cette ischémie myocardique ne vont cependant cibler que la circulation épicaudique, en vue d'un éventuel geste de revascularisation.

Or la circulation épicaudique ne représente qu'une faible partie de la vascularisation myocardique, qui est donc en majorité sous la dépendance de la microcirculation coronaire.

La compréhension de la physiologie de cette microcirculation et des mécanismes de régulation du métabolisme cardiaque qui en découlent semble donc un enjeu majeur en recherche clinique.

Le modèle du patient diabétique est un modèle expérimental de choix car son atteinte microvasculaire est bien démontrée.

Cependant les techniques qui permettent d'évaluer cette microcirculation cardiaque sont principalement invasives, coûteuses, ou non disponibles en France (TEP-Rubidium).

De nouvelles modalités d'imagerie de perfusion apparaissent avec notamment l'IRM cardiaque et plus récemment la scintigraphie myocardique (SPECT/TEMP) qui permettrait potentiellement d'analyser la perfusion myocardique mais également l'évaluation de cette microcirculation avec la mesure de la réserve coronaire (CFR ou Coronary Flow Reserve).

De nombreuses études ont montré la pertinence de ces examens ainsi qu'une corrélation étroite entre le pronostic des patients et une dysfonction de la microcirculation, indépendamment de la présence d'une macro angiopathie. Cette dysfonction serait le substrat de nombreuses présentations cliniques (angor microvasculaire, insuffisance cardiaque à FEVG préservée...) encore mal comprises actuellement.

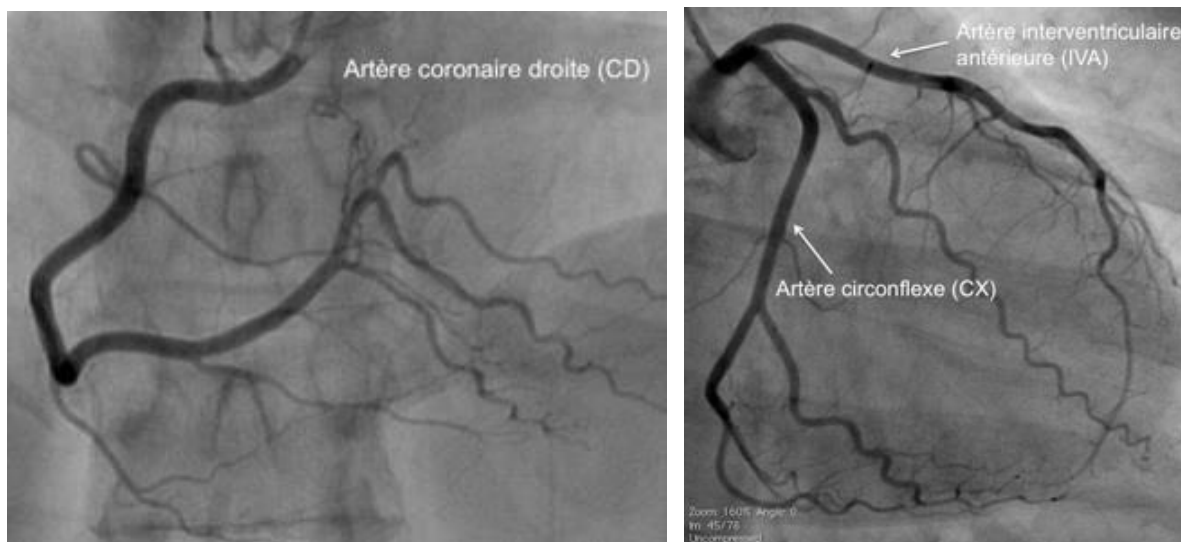
La tomographie par émission monophotonique avec caméras à semi-conducteurs ou CZT-SPECT semble intéressante car elle permettrait une quantification absolue de la réserve coronaire et non une approximation.

## 2. Microcirculation coronaire

### 2.1. Rappels anatomiques

Le réseau coronaire est composé des vaisseaux épocardiques et de la microcirculation. Les vaisseaux épocardiques (<500µm) sont représentés par l'artère Coronaire droite (CD) et le tronc commun gauche qui va se diviser en 2 artères principales : l'Interventriculaire antérieure (IVA) et la Circonflexe (Cx). Seul ces artères seront visibles lors d'une angiographie coronaire (Figure 1).

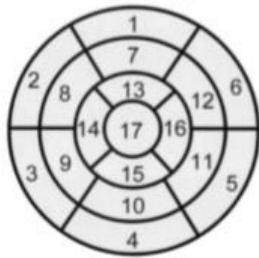
Cependant cette partie du réseau artériel coronaire représente seulement 10% des résistances vasculaires totales, c'est un réseau dit de « conductance ». De plus, la vascularisation est de type terminal, c'est-à-dire qu'il n'y a pas d'anastomose en temps normal entre les branches du réseau artériel.



*Figure 1 : Représentation d'une angiographie coronaire normale. A gauche : l'artère coronaire droite (CD) et à droite : le tronc commun gauche qui va donner l'artère interventriculaire antérieure (IVA) et l'artère circonflexe (Cx)*

Le myocarde ventriculaire gauche est classiquement divisé en 17 segments. On distingue 3 niveaux de coupes basal, médian et apical. Chaque niveau de coupe est respectivement découpé en 4 (pour l'apex) à 6 segments de façon circonférentielle, ainsi qu'un dernier segment apical. Chaque artère est responsable d'un territoire artériel qui vascularise plusieurs segments myocardiques (Figure 2).

## Left Ventricular Segmentation



- |                        |                       |                     |
|------------------------|-----------------------|---------------------|
| 1. basal anterior      | 7. mid anterior       | 13. apical anterior |
| 2. basal anteroseptal  | 8. mid anteroseptal   | 14. apical septal   |
| 3. basal inferoseptal  | 9. mid inferoseptal   | 15. apical inferior |
| 4. basal inferior      | 10. mid inferior      | 16. apical lateral  |
| 5. basal inferolateral | 11. mid inferolateral | 17. apex            |
| 6. basal anterolateral | 12. mid anterolateral |                     |

## Coronary Artery Territories

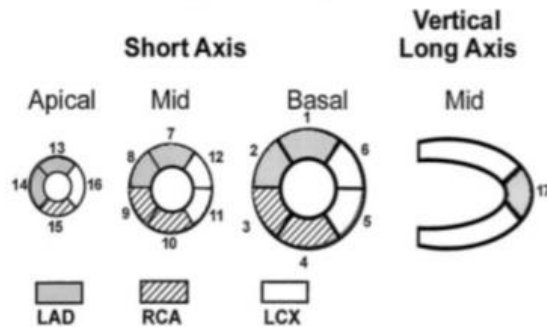
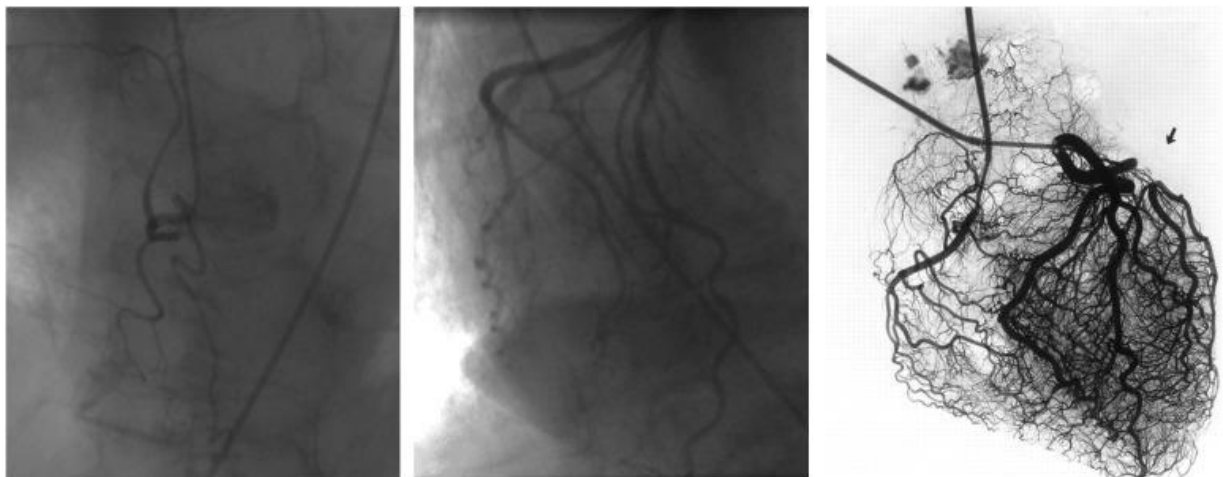


Figure 2 : Représentation schématique de la segmentation standardisée du myocarde à gauche et de la dépendance artérielle coronaire de chaque segment myocardique à droite.

La microcirculation coronaire n'est classiquement pas visible en angiographie coronaire. Elle fait suite au réseau épicardique et est divisée en Pré-artérioles (100-500 $\mu$ m), Artérioles (10-100 $\mu$ m) et Capillaires (5-10 $\mu$ m). En l'absence de sténose épicardique significative, les artérioles vont concentrer la majeure partie des résistances vasculaires coronaires (80%) (Figure 3).

Par ailleurs, c'est cette partie du réseau qui sera sous l'influence des mécanismes de régulation du métabolisme coronaire et qui pourra permettre une adaptation du débit sanguin à l'effort. En effet grâce à des mécanismes d'autorégulation, la pression de perfusion va rester relativement stable, ce sont donc surtout les résistances vasculaires au niveau des artérioles qui vont varier pour s'adapter à la demande métabolique du myocarde(2).



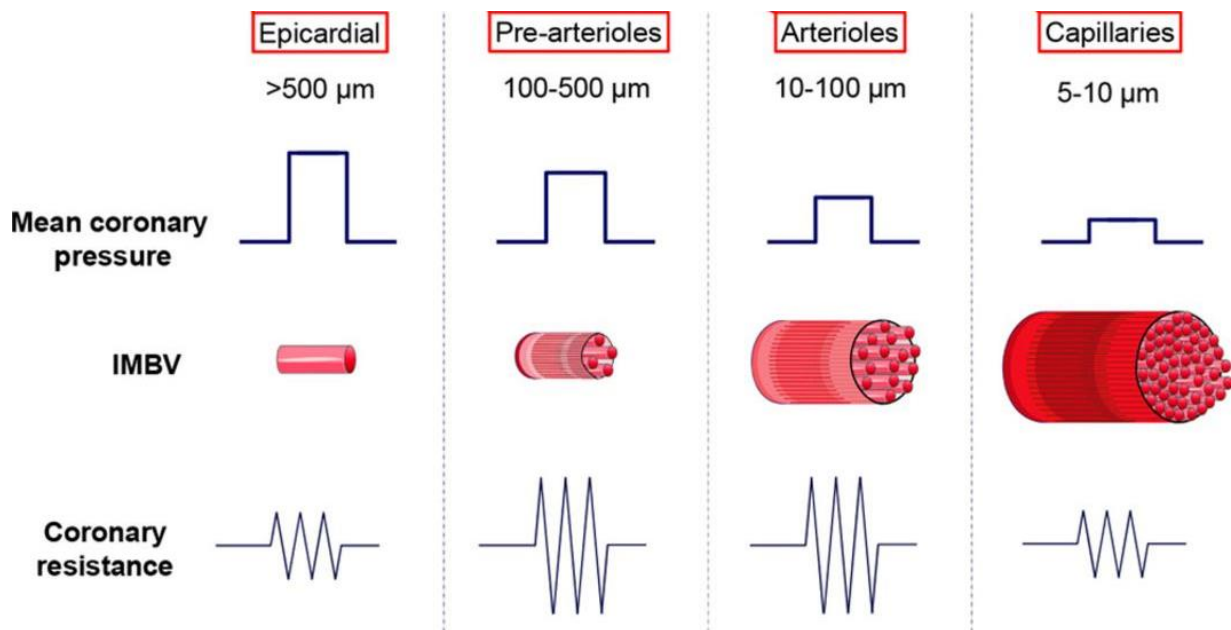


Figure 3 : Au-dessus, représentation angiographique ex-vivo de la microcirculation cardiaque. Au-dessous, schéma du réseau artériel coronaire en fonction du diamètre et des résistances de chaque type de vaisseau.(3)

## 2.2. Physiopathologie : Autorégulation(4)

Le débit sanguin coronaire fournit l'oxygène et les métabolites nécessaires au fonctionnement du muscle cardiaque. Il représente 5% du débit cardiaque total et la perfusion des coronaires se fait principalement en diastole. En cas d'inadéquation entre les apports et les besoins en oxygène du myocarde il va résulter un phénomène d'ischémie myocardique.

On parle de dysfonction microvasculaire cardiaque en présence d'une ischémie myocardique avec des coronaires angiographiquement normales ou presque normales. Cette dysfonction résulte d'un déséquilibre au niveau des mécanismes de régulation du flux coronaire.

Ces mécanismes sont nombreux et mettent en jeu des facteurs métaboliques tel que la production d'adénosine qui permet une importante vasodilatation artérielle par augmentation d'AMP cyclique intra-vasculaire.

Plusieurs facteurs métaboliques sont également impliqués dans l'autorégulation comme la synthèse endothéliale de NO ou d'autres substances vasodilatatrices telles que les prostacyclines, les facteurs hyperpolarisants dérivés de l'endothélium (EDHF) ou l'utilisation des canaux potassiques-ATP dépendants.



L'endothélium joue un rôle important dans la régulation du tonus vasculaire par la libération de substances vaso-constrictrices (radicaux libres, thromboxane A2, ET-1, angiotensine II) ou vaso-dilatatrices (NO, prostacyclines, EDHF, bradykinine).

Cela explique comment la dysfonction endothéliale va être responsable d'une vasoconstriction inappropriée. Cette dernière participera également à une accélération de l'athérosclérose sous l'influence des facteurs de risque cardiovasculaires communs.(5)

D'autres mécanismes entrent en jeu tel que le la distribution transmurale du flux, le contrôle myogène ou la régulation par le système nerveux autonome parasympathique.

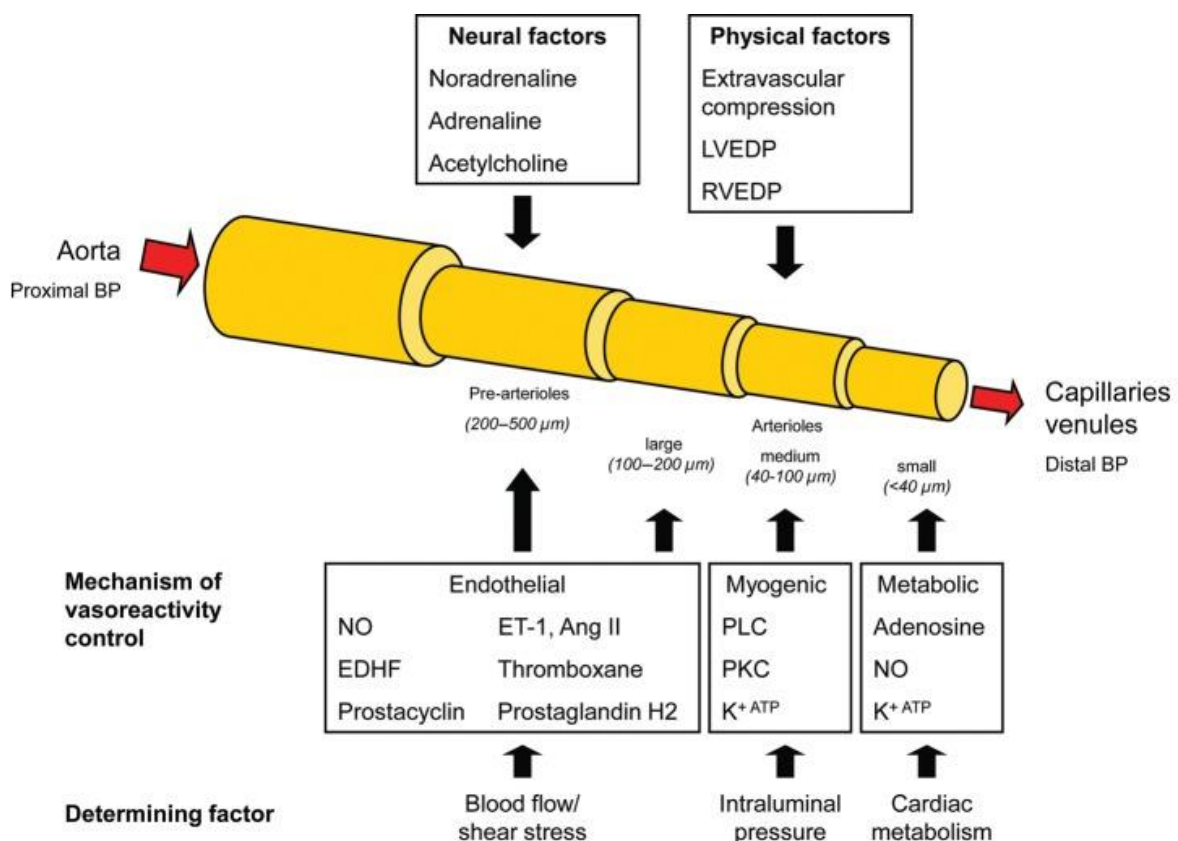


Figure 4 : Représentation schématique des mécanismes et facteurs régulant la vasomotricité coronaire.(6)

## 2.3. Présentations cliniques

Environ 40% des coronarographies de patients adressés pour un tableau d'angor révèlent une imagerie normale ou subnormale n'expliquant pas la symptomatologie clinique. En effet, certaines études ont montré que deux tiers des patients souffrant d'un angor sans coronaropathie épicaudique significative, présentent des anomalies de la microcirculation coronaire.(7)

Ces anomalies sont d'autant plus fréquentes dans la population féminine où l'atteinte de la microcirculation coronaire serait indépendante des autres facteurs de risques cardiovasculaires « classiques ».(8) De même la présence d'HTA, d'une obésité seraient des facteurs favorisant de microangiopathie cardiaque indépendamment du remodelage ventriculaire gauche ou de la présence d'une coronaropathie épicaudique. (9)

De nombreuses présentations cliniques encore mal comprises actuellement semblent en lien avec une dysfonction microvasculaire cardiaque. Dans la pratique courante, on constate souvent des discordances entre le tableau clinique et les résultats des examens complémentaires(10).

La présence d'une coronarographie normale malgré la présence de tests d'ischémie positifs va renforcer cette conviction d'une atteinte microvasculaire. Cependant, chez ces patients symptomatiques, même en l'absence de lésions coronaires angiographiquement significatives il y a un risque plus élevé d'évènements indésirables cardiovasculaires(11,12). De même les patients atteints de microangiopathie cardiaque seraient plus à risque de développer une véritable coronaropathie épicaudique après plusieurs années d'évolution.(5)

L'angiographie coronaire seule ne permet pas d'évaluer l'atteinte microcirculatoire et certains patients pourraient être non diagnostiqués à tort alors qu'ils ont une authentique microangiopathie cardiaque. La démarche diagnostique doit donc être structurée et complète pour ne pas passer à côté du diagnostic.(13)

### -L'angor microvasculaire stable anciennement appelé « syndrome X » :

Il s'agit d'un angor typique et récurrent survenant principalement à l'effort. Souvent il va mener à la réalisation de tests d'ischémie non invasifs qui pourront être positifs et aboutiront à la réalisation d'une coronarographie. Il présente des caractéristiques différentes de l'angor « classique » à savoir : une douleur thoracique persistante plusieurs minutes après l'arrêt de l'effort, une réponse médiocre à la trinitrine, des tests ischémiques positifs cliniquement et électriquement mais n'induisant pas d'anomalies de la cinétique segmentaire à l'échographie.

La coronarographie ne mettra pas en évidence de sténose significatives au-delà de 40-60% et les mesures fonctionnelles habituelles type FFR ou iwFR seront négatives. Cependant une véritable dysfonction microvasculaire sera authentifiée au moyen de méthodes, invasives ou non, d'évaluation du flux coronaire et de la fonction endothéliale.(14,15)

Rahman et al. ont montré que chez les patients souffrant d'angine de poitrine et de coronaropathie non obstructive, la diminution de la réserve de flux coronaire (CFR<2,5) résultait à la fois d'une ischémie induite pharmacologiquement et d'une réponse physiologique inadaptée à l'exercice. De plus ils ont mis en évidence 2 types de dysfonction microvasculaire coronaire, fonctionnelle et structurelle, avec des réponses vasculaires systémiques distinctes à l'exercice.(16)

Luo et al. ont démontré la présence d'une dysfonction microvasculaire dans le syndrome X en montrant une élévation de l'index de résistance microvasculaire grâce aux méthodes invasives de thermodilution intra-coronaire.(17)

Un angor microvasculaire peut également survenir secondairement à la présence d'une cardiopathie impliquant une hypertrophie ventriculaire (cardiomyopathie hypertrophique sarcomérique, rétrécissement aortique, cardiopathie hypertensive) ou une inflammation (myocardite, vascularite).(18)

Lanza et Crea (19) ont proposé une classification de l'angor microvasculaire en deux formes : une forme chronique dite stable correspondant au syndrome X cardiaque et une forme aiguë dite instable.

#### -L'angor microvasculaire « instable » :

Il se manifeste par un angor de novo ou aggravatif associé à des modifications électriques transitoires et parfois une faible élévation des enzymes cardiaques mais avec une angiographie coronaire normale.

Il est donc responsable de tableaux d'infarctus à coronaires saines. L'angor microvasculaire instable est responsable de 10% chez l'homme et 25% chez la femme des SCA à coronaires saines. Une faible élévation de la troponine reflète une souffrance myocardique et est associée à un risque plus important de mortalité même en l'absence de coronaropathie.

Il est nécessaire d'éliminer auparavant les autres diagnostics différentiels comme la thrombose coronaire transitoire, l'embolie coronaire, le spasme épicaudique et la cardiomyopathie de stress (Syndrome de Takotsubo).

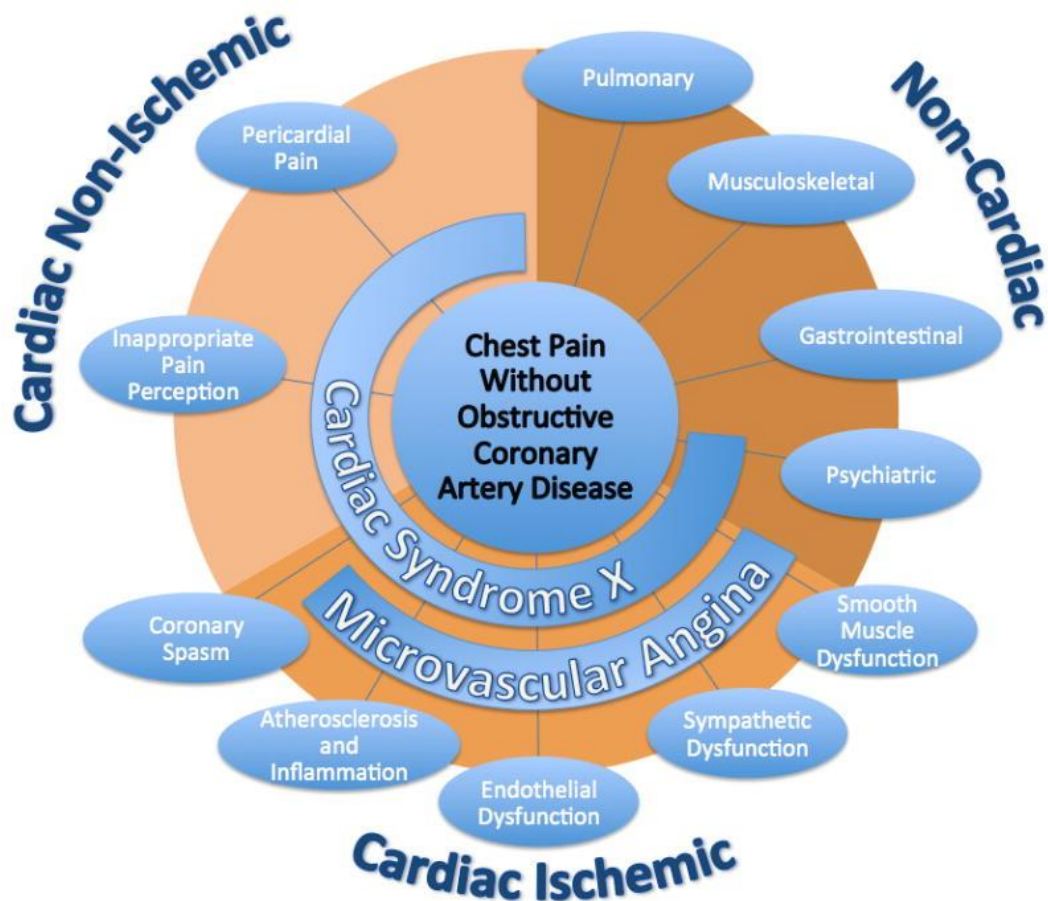


Figure 5 : Représentation schématique des différents mécanismes physiopathologiques responsables de l'angor microvasculaire et la participation de ces derniers dans le syndrome X cardiaque. (20)

-L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP) :

Une atteinte de la microcirculation serait un des mécanismes participant à l'installation d'une ICFEP notamment comme cela peut se voir dans la cardiomyopathie diabétique.(21)

-La cardiomyopathie de stress ou syndrome de Tako-Tsubo :

Elle résulte d'une sidération catécholaminergique du myocarde qui serait également liée à une atteinte microvasculaire. Plusieurs études ont montré une augmentation du TIMI Frame Count (TFC) en angiographie dans un ou plusieurs vaisseaux ce qui traduit une altération de la microcirculation cardiaque.(22)(23)

Une autre étude a montré une altération de la réserve coronaire lors de la phase aiguë du Tako-tsubo par étude des vitesses du flux coronaire dans l'IVA en échodoppler transthoracique. A noter que cette altération était transitoire avec une amélioration de la réserve coronaire lors de l'examen de contrôle réalisé quelques jours après.(24)

#### -Infarctus du myocarde et microcirculation :

Au décours d'un infarctus du myocarde on retrouve dans près de 20% des cas des lésions de la microcirculation malgré la restauration d'un flux épicaudique optimal. Plusieurs causes peuvent engendrer ces lésions notamment lors de la reperméabilisation du vaisseau épicaudique thrombosé, qui après passage d'un guide d'angioplastie et éventuellement mise en place d'un stent, peut entraîner un phénomène d'embolisation distale du caillot dans la microcirculation.

On parle alors de phénomène de « no-reflow » car le vaisseau épicaudique est perméable mais le territoire myocardique sous-jacent reste en souffrance car la microcirculation est saturée de caillots. D'autres causes sont possibles comme les lésions de reperfusion et l'œdème de reperfusion, la libération de radicaux libres et un état pro-inflammatoire.

L'obstruction de la microcirculation au décours d'un infarctus est associée à un pronostic défavorable car elle aboutit à la nécrose du territoire myocardique sous-jacent et va favoriser les phénomènes de remodelage ventriculaire péjoratif.

#### -Cardiopathies et microcirculation :

La plupart des cardiopathies (hypertrophiques, infiltratives ou restrictives, valvulaires) ont une dysfonction microcirculatoire qui précède en général l'apparition des signes cliniques.

#### -Démarche diagnostique :

Les dernières recommandations ESC 2019 proposent d'évaluer la CFR (thermodilution ou doppler intra-coronaire) et/ou de mesurer les résistances microvasculaires (IMR, HMR) de façon invasive en présence d'un angor symptomatique sans lésion significative à l'angiographie et avec une FFR normale (IIa).

En effet il a été montré que des patients diagnostiqués pour une dysfonction microvasculaire guidée par des tests fonctionnels invasifs (mesure de la CFR et de l'IMR par thermodilution, test à l'acétylcholine), ont eu une réduction significative des symptômes angineux par rapport à une stratégie thérapeutique non guidée par des tests invasifs.(25)

L'étude par échographie-doppler transthoracique du flux dans l'IVA, l'IRM avec indice de perfusion myocardique et la TEP peuvent être utilisées pour l'évaluation non invasive de la CFR (IIb). Des valeurs de CFR < 2 ou d'IMR > 25 témoignent d'une altération de la réserve coronaire.

Il faut également rechercher une dysfonction de la régulation artériolaire qui nécessite l'évaluation de la fonction endothéliale microvasculaire par perfusion intra-coronaire d'acétylcholine. En cas de dysfonction de l'endothélium vasculaire ou des cellules musculaires lisses, l'acétylcholine (un vasodilatateur endothélium-dépendant) va déclencher une vasoconstriction artériolaire paradoxale.(26)

Ainsi chez des patients souffrant d'angor microvasculaire et de dysrégulation artériolaire, l'absence de spasme coronaire évident à l'angiographie lors du test de provocation à l'acétylcholine peut être le témoin d'un spasme microvasculaire qui se traduira par des modifications électriques à l'ECG.(27)

## 2.4. Pronostic

La présence d'une dysfonction microvasculaire coronaire, même en présence d'une coronaropathie épicaudique obstructive, est associée à un pronostic défavorable.(28) L'altération de la CFR est un facteur pronostic indépendant de mortalité cardiovasculaire chez des patients porteurs ou suspects de coronaropathie. En particulier chez la femme, l'atteinte microvasculaire précède l'apparition des lésions épicaudiques et est associée à un pronostic péjoratif.(29)

Taqueti et al. ont montré que la CFR était associée au pronostic cardio-vasculaire indépendamment de la sévérité des lésions coronaires en angiographie. Les patients avec des CFR altérées qui avaient bénéficié d'une revascularisation précoce par pontage aorto-coronarien, ont eu un taux d'évènements indésirables comparables à ceux ayant une CFR préservée, indépendamment de la revascularisation.(30)

Chez des patients adressés en TEP pour une suspicion de coronaropathie, une altération de la CFR était associée de façon indépendante à une faible élévation de la troponine et à un risque plus élevé d'évènements cardiovasculaires indésirables majeurs. (31)

Enfin Lee et al. ont montré que chez des patients présentant des sténoses coronaires non significatives en FFR ( $>0,80$ ), la présence d'une CFR anormale ( $\leq 2$ ) est associée à un excès d'évènements cardiovasculaires indésirables à long terme, en particulier lorsque l'IMR est également anormal ( $\geq 23$ ). (32)

## 2.5. Pistes thérapeutiques

En présence d'un patient souffrant d'angor, la première étape consistera à éliminer une coronaropathie manifeste. En l'absence de lésion angiographiquement significative, il faudra ensuite prouver l'imputabilité de la dysfonction microvasculaire au moyen de tests invasifs ou non (CFR <2, IMR > 25). Le mécanisme de cette dysfonction microvasculaire devra également être précisé au moyen d'un test de réactivité à l'acétylcholine qui sera positif en cas de trouble de la microcirculation endothélium-dépendant.

En cas d'angor vasospastique prouvé lors des tests de réactivité, l'utilisation d'inhibiteur calcique, seul ou en association, ont été proposés.(27,33) En revanche, les bêta-bloquants sont classiquement contre-indiqués en cas de vasospasme. Dans les rares cas réfractaires au traitement médical, l'angioplastie avec pose de stent pourra se discuter au cas par cas.

Il n'existe pas de traitement spécifique de l'angor microvasculaire « non endothélium-dépendant ». Les traitements classiquement proposés sont les traitements anti-ischémiques associant bêta-bloquants, inhibiteurs calciques et dérivés nitrés. (34)

Les patients ayant une dysfonction microvasculaire coronaire prouvée ont un pronostic cardio-vasculaire plus sombre de façon indépendante. Par ailleurs ils peuvent également cumuler plusieurs facteurs de risques cardiovasculaires « classiques ». Un contrôle optimal de tous ces facteurs semble donc nécessaire avec des objectifs glycémiques et tensionnels stricts, un LDL-C à l'objectif et un sevrage tabagique total et définitif.

Les antiagrégants plaquettaires sont également souvent proposés en monothérapie chez ces patients après mise en évidence à la coronarographie d'un athérome coronarien sans lésion significative, ne pouvant être responsable de la symptomatologie du patient, mais majorant son risque cardiovasculaire. Il en est de même pour les statines.

Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (IEC, ARA II) ont également été proposés. Ils ont montré une amélioration de la CFR après traitement ainsi qu'une amélioration des symptômes d'angor dans une étude secondaire de l'essai WISE. (35)

L'étude CorMicA a prouvé l'efficacité à 1 an d'une stratégie médicamenteuse guidée par les résultats des tests invasifs étudiant la microcirculation en comparaison à un groupe contrôle – sans traitement ciblé - sur la réduction des symptômes d'angine de poitrine. Il n'y avait en revanche pas de différence entre les deux groupes sur la survenue d'évènements cardiovasculaires indésirables.(25)

### 3. Physiopathologie de l'ischémie

#### 3.1. La cascade ischémique

La consommation en oxygène du myocarde (=MvO<sub>2</sub>) est le produit du débit sanguin artériel coronaire (Q<sub>c</sub>) et de la différence artério veineuse du contenu en oxygène du sang selon la formule :

$$\underline{MvO_2 = Q_c \times (CaO_2 - CvO_2)}$$

La MvO<sub>2</sub> représente les besoins en oxygène du myocarde. Elle va dépendre de plusieurs facteurs et notamment de la fréquence cardiaque, de l'inotropisme et la tension pariétale du ventricule gauche. La perfusion des coronaires se fait principalement pendant la diastole et le débit sanguin coronaire va permettre de fournir les apports en oxygène nécessaires au myocarde. Lors d'un effort, la consommation en oxygène du myocarde augmente.

L'ischémie myocardique résulte d'un déséquilibre entre les apports et les besoins en oxygène du myocarde. Elle traduit généralement une diminution du débit sanguin coronaire qui sera insuffisant pour compenser l'augmentation de la demande en oxygène du myocarde lors d'un effort.

L'ischémie va engendrer une réaction en chaîne incluant des modifications métaboliques (altération du fonctionnement mitochondrial et de la production d'ATP, surcharge calcique intracellulaire, acidose cellulaire), une dysfonction diastolique puis systolique du ventricule gauche, pour aboutir finalement aux modifications électriques et à l'apparition de la douleur angineuse.

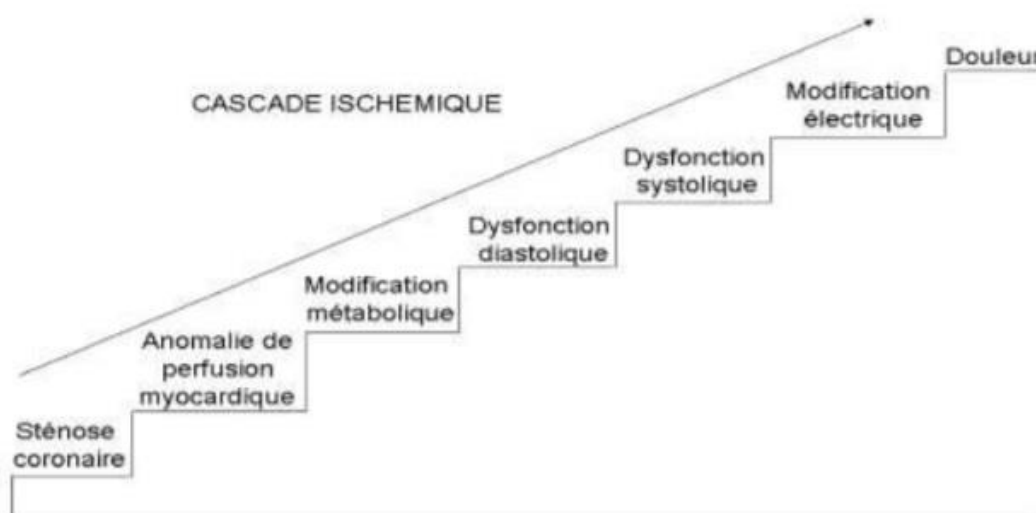


Figure 6 : Représentation schématique de la cascade ischémique(36). On comprend que les anomalies perfusionnelles sont précoces et précèdent les manifestations électriques et cliniques plus tardives.



L'ischémie est un phénomène transitoire et réversible. Cependant en cas d'ischémie prolongée, les cellules myocardiques en souffrance vont finir par nécroser ce qui va aboutir à la formation d'un infarctus myocardique dans le territoire concerné qui sera irréversible.

La principale cause d'insuffisance coronarienne est l'athérosclérose. Elle va favoriser la formation de plaques d'athérome qui vont obstruer la lumière des artères coronaires. Au-delà d'un certain degré de sténose ces plaques vont provoquer une ischémie, d'abord à l'effort puis au repos.

Il existe d'autres causes plus rares d'insuffisance coronarienne : spasme coronarien (angor de Prinzmetal), coronaropathie radique ou toxique (chimiothérapie par 5-FU), maladies inflammatoires responsables de coronarites (syphilis) ou des malformations congénitales.

En pratique clinique, les manifestations ischémiques nous amènent à rechercher et traiter une lésion coronaire épicaudique significative. L'ischémie myocardique peut toucher l'ensemble du réseau artériel coronaire, de la circulation épicaudique jusqu'à la microcirculation. Cependant on observe que 20% des patients souffrant d'angor avec un test d'ischémie positif ont une coronarographie ne retrouvant pas de lésion significative pouvant expliquer les symptômes.(37) La microcirculation coronaire joue donc un rôle important dans la perfusion cardiaque.

### 3.2. Réserve coronaire

L'extraction en oxygène du myocarde est déjà maximale à l'état basal. Lors d'un effort la demande en oxygène du myocarde augmente, et le seul moyen de fournir plus d'oxygène est donc d'augmenter le débit sanguin coronaire. Les mécanismes précédemment décrits vont permettre une vasodilatation de la microcirculation artériolaire et donc une augmentation du débit coronaire.

La réserve coronaire (CFR=coronary flow reserve) traduit la capacité maximale du débit coronaire à s'élever au-dessus de sa valeur basale à travail myocardique,  $MvO_2$  et pression de perfusion coronaire constants. Elle représente le rapport du débit coronaire en hyperémie (après injection d'un vasodilatateur artériolaire) sur le débit coronaire au repos.

$$\text{CFR} = \text{CBF hyperémie} / \text{CBF repos}$$

*CFR = Coronary Flow Reserve*

*CBF = Coronary Blood Flow en mL/min*

On peut également appliquer cette équation pour estimer la réserve coronaire indirectement au niveau myocardique comme cela est fait dans les techniques de médecine nucléaire (TEP, SPECT)

$$\text{MFR} = \text{MBF hyperémie} / \text{MBF repos}$$

*MFR= Myocardial Flow Reserve*

*MBF= Myocardial Blood Flow en mL/min/g de masse myocardique*

Lors de l'hyperémie les résistances vasculaires s'annulent et on peut donc ramener le rapport de débit à un rapport de pression. L'hyperémie est obtenue lors d'un effort physique maximal ou lors d'un stress pharmacologique au moyen de l'injection de puissants vasodilatateurs artériels comme l'adénosine.

Les valeurs normales pour la réserve coronaire varient en fonction de l'âge, du sexe et du stimulus hyperémique utilisé mais se situent entre 4 et 5 en conditions normales. On parle d'altération de la réserve coronaire quand le rapport de pression est en dessous du seuil fixé à 2-2,5.(2,18)

Une altération de la réserve coronaire résulte le plus souvent d'une diminution du flux coronaire maximal et se traduit donc par une ischémie myocardique. Ce paramètre est altéré par une sténose épicaudique mais en présence de coronaires angiographiquement saines il témoigne donc d'une dysfonction microvasculaire.

Les travaux de Gould (Circulation 1974) ont montré que le débit coronaire au repos reste constant même pour des degrés de sténose très élevés. Ceci est possible grâce aux mécanismes d'auto-régulation qui vont permettre une vasodilatation compensatrice de la microcirculation dans le territoire de la sténose et donc une diminution des résistances vasculaires qui aura pour conséquence de maintenir un débit coronaire constant.

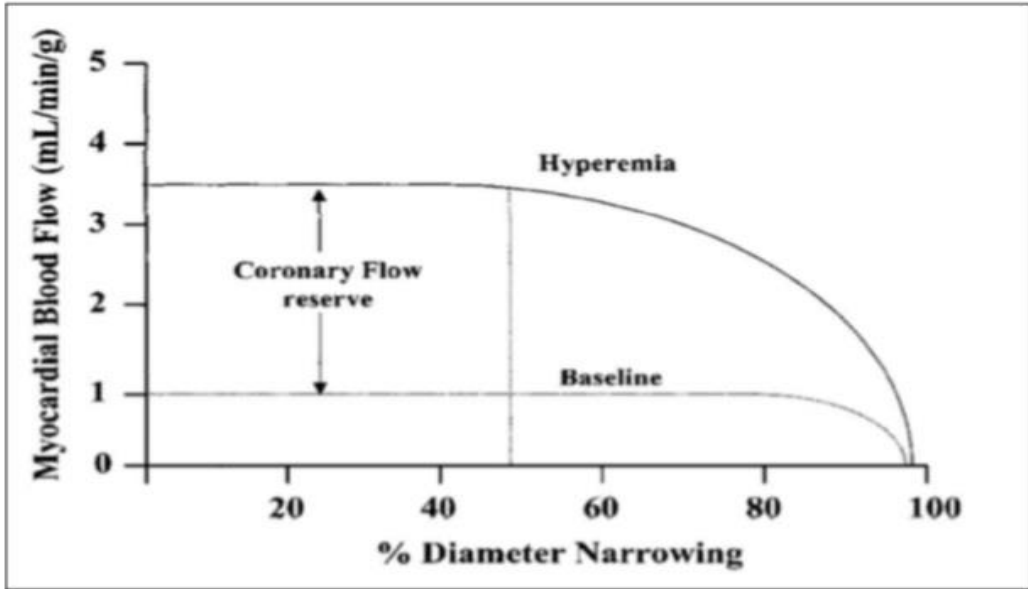


Figure 7 : Représentation du schéma de Gould (Circulation 1974). En abscisse le pourcentage de sténose artérielle et en ordonnée le débit sanguin myocardique en mL/min/g de myocarde.(38)

A l'effort, cette vasodilatation adaptatrice est dépassée et le débit coronaire va chuter au-delà d'une sténose supérieure à 50%. En effet, la réponse vasodilatatrice du territoire sténosé est insuffisante pour maintenir un débit de perfusion constant. La baisse du débit coronaire à l'effort va donc engendrer une diminution de la réserve coronaire.

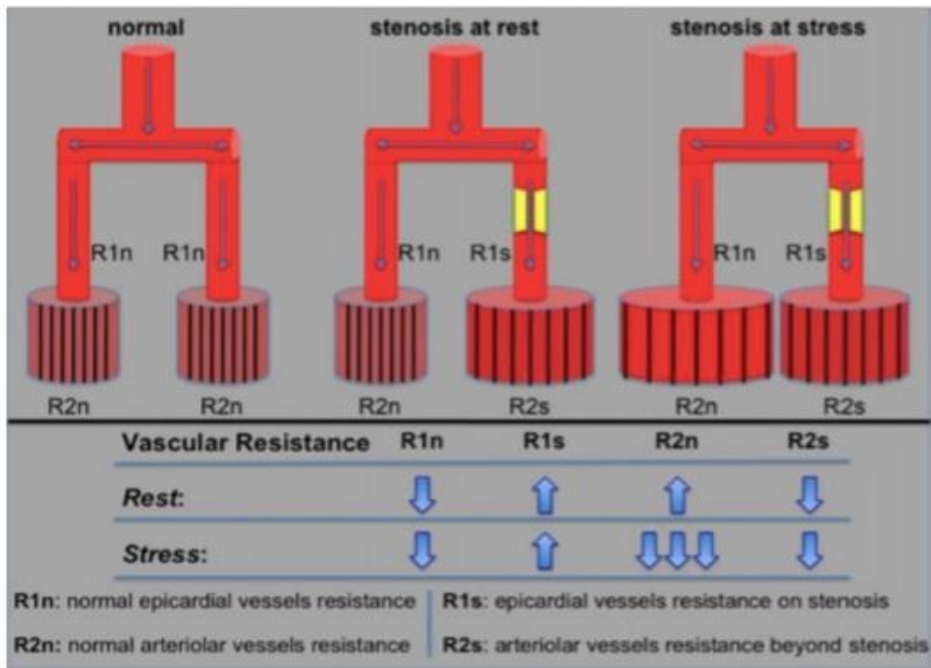


Figure 8 : Schéma de Marano et al. montrant l'adaptation des résistances microvasculaires au repos et à l'effort en présence ou non d'une sténose coronaire épicaudique.(39)

On comprend donc que la réserve coronaire peut être altérée dans plusieurs situations, en fonction du territoire atteint : soit le vaisseau épicaudique seul est touché, soit l'atteinte porte uniquement sur la microcirculation, soit enfin les 2 territoires simultanés sont touchés. En l'absence de sténose épicaudique significative, l'évaluation de la réserve coronaire va refléter l'atteinte microcirculatoire.

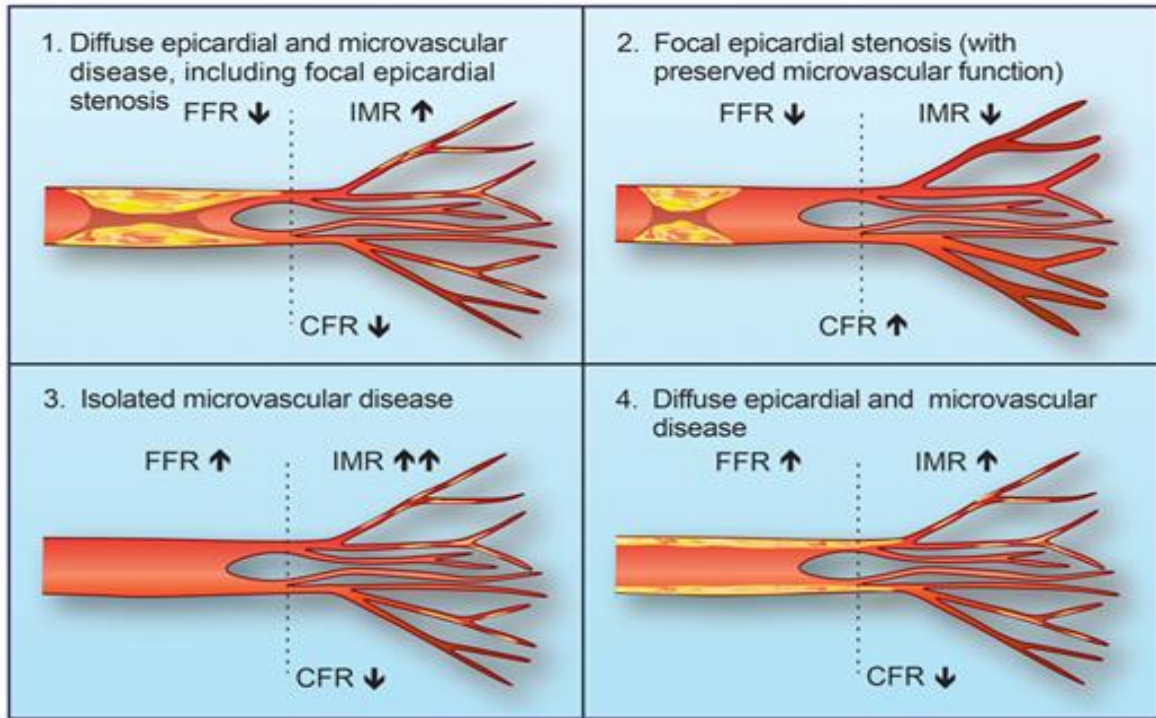


Figure 9 : Représentation schématique des différentes combinaisons de coronaropathie en fonction du territoire artériel atteint : lésion épicaudique focale (FFR), atteinte microcirculatoire (IMR) ou atteinte diffuse (CFR)

Certains facteurs peuvent influencer la valeur de CFR comme l'âge, le sexe ou l'IMC. Enfin, l'hypertrophie ventriculaire gauche engendre une augmentation de la masse myocardique mais qui s'accompagne d'une raréfaction artériolaire relative. Cette dernière responsable d'une diminution de la CFR car les débits de repos sont plus élevés que ceux du myocarde sain.(40,41)

### 3.3. Méthodes d'évaluation de la CFR(42)

L'étude de la microcirculation coronaire n'est pas accessible directement chez l'homme in-vivo. Son évaluation est donc basée sur la mesure fonctionnelle de la réserve coronaire (CFR ou MFR) qui sera le reflet de la perfusion cardiaque.

Plusieurs techniques ont été développées pour mesurer la réserve coronaire chez l'homme :

- Les techniques invasives nécessiteront un « cath-lab » pour réaliser directement des mesures intra-coronaires au moyen de guides spécifiques.
- Les techniques non invasives auront recours à l'imagerie de perfusion, que ce soit au moyen de l'imagerie de coupe, aux ultrasons ou aux techniques de médecine nucléaire.

#### 3.3.1. Techniques invasives(43) :

##### +Méthodes indirectes :

Lors d'une angiographie coronaire, deux méthodes indirectes permettent d'apprécier la microcirculation coronaire par opacification de l'arbre vasculaire au moyen de produits de contraste iodés : le Myocardial Blush Grade et le Timi Frame Count.

-Le Timi Frame Count (TFC) est une technique angiographique qui permet une évaluation indirecte de la perfusion coronaire épicaudique.(44)

Il mesure le nombre d'images cinématographiques nécessaires pour que le contraste atteigne un repère prédéfini et standardisé, situé en distalité du vaisseau coupable. Il existe un score TFC corrigé (CTFC) qui compte le nombre de « trames » nécessaires au contraste pour atteindre le repère standardisé situé en distalité, chaque trame est égale à 1/30<sup>e</sup> de seconde. C'est un indice simple, reproductible, objectif et quantitatif du débit coronarien qui permet de standardiser les grades de flux TIMI.

-Le Myocardial Blush Grade (MBG) est une technique angiographique d'évaluation indirecte de la microcirculation(45,46).

Le « blush » est apprécié par la prise de contraste d'un territoire myocardique après passage du produit de contraste dans le réseau épicaudique. Il se calcule dans le cadre d'un infarctus du myocarde après recanalisation de l'artère occluse. Il est donc le témoin indirect de la reperfusion myocardique et sa classification est établie en quatre grades.

Myocardial Blush Grade	Angiographic Finding
0	Absence of myocardial blush or contrast density
1	Minimal myocardial blush or contrast density
2	Moderate myocardial blush or contrast density but less than that obtained from the ipsilateral non-infarct related coronary artery
3	Normal myocardial blush or contrast density, comparable with that obtained during angiography of a contralateral or ipsilateral non-infarct-related artery

Figure 10 : Classification du Myocardial Blush Grade. Score allant de 0 à 4 en fonction de la prise de contraste du territoire artériel coronaire concerné.

+Méthodes directes :

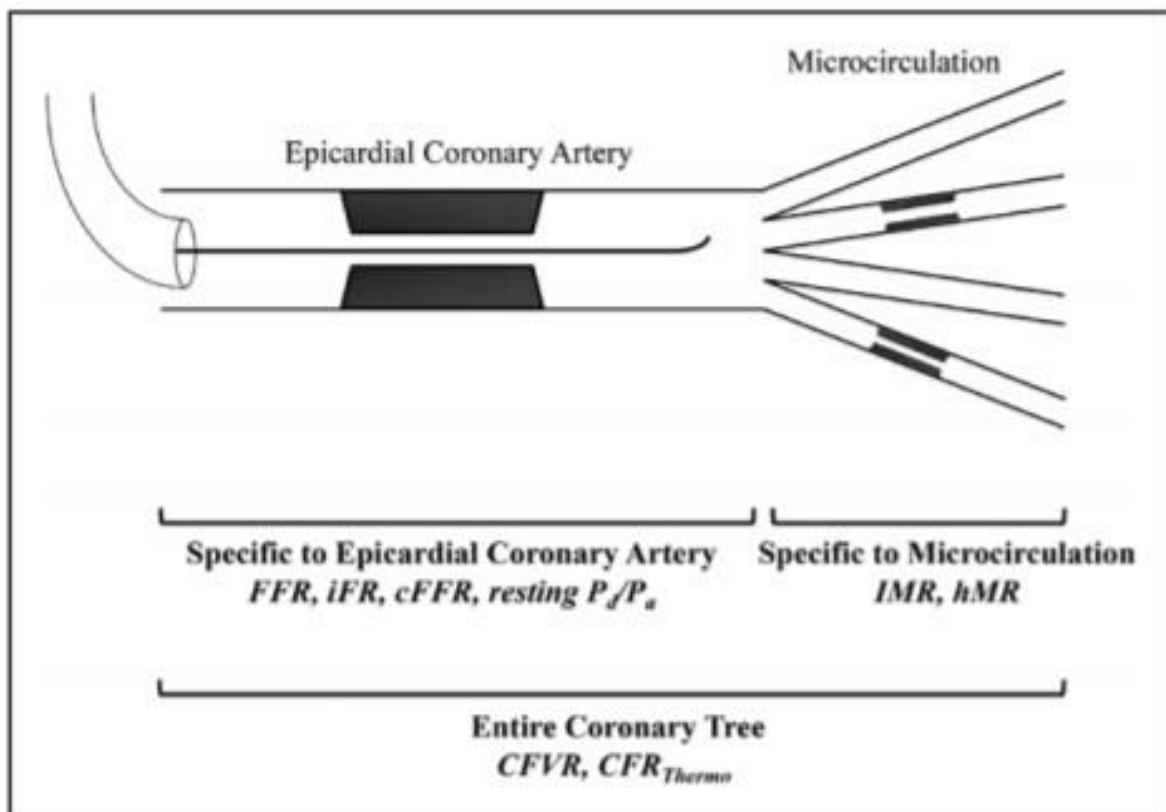


Figure 11 : Représentation graphique des différentes méthodes d'évaluation invasives de la perfusion cardiaque selon le secteur artériel exploré.(1)

## -La FFR (Fractional Flow Reserve)(47–50) :

La FFR est une technique endocoronaire permettant l'analyse du retentissement fonctionnelle d'une lésion coronaire. Au moyen d'un capteur de « pression » situé à l'extrémité distale d'un guide d'angioplastie, on mesure la pression en amont  $P_a$  (pression aortique) et en aval d'une sténose coronaire  $P_d$  (pression distale).

Après injection de dérivés nitrés permettant une vasodilatation de la circulation coronaire épicaudique, l'hyperémie va être obtenue au moyen d'un puissant vasodilatateur artériel, l'adénosine IV ou intra coronaire (ou parfois la papavérine), qui permettra une vasodilatation de la microcirculation coronaire. Le but de cette vasodilatation maximale est de s'affranchir des résistances vasculaires et permettre de ramener la mesure du débit intra coronaire à celle d'une pression intra coronaire ( $P=R \times Q$ ).

La FFR d'une sténose coronaire est donc égale au rapport de la pression d'aval sur la pression d'amont lors de l'hyperémie maximale ( $FFR = P_d/P_a$ ) dont la valeur normale est de 1. Un rapport  $< 0,80$  correspond à une diminution de pression de 20% en aval d'une sténose et traduit le caractère hémodynamiquement significatif d'une sténose coronaire qui va poser l'indication d'angioplastie.

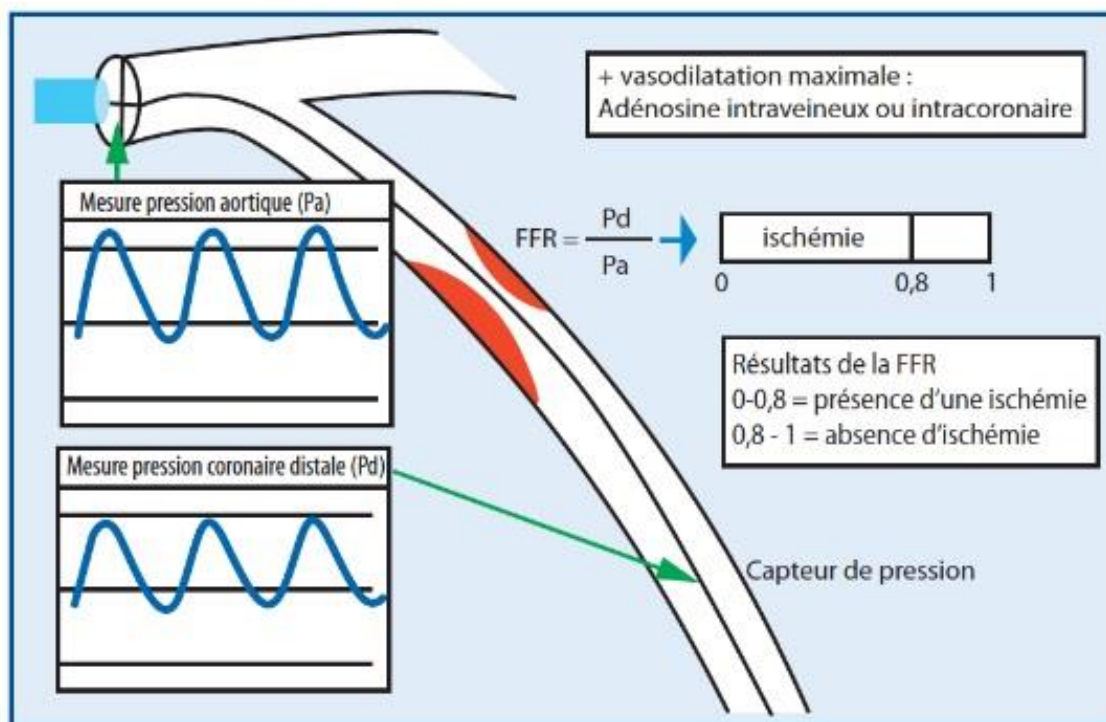


Figure 12 : Schéma de la technique de mesure de la FFR(51)

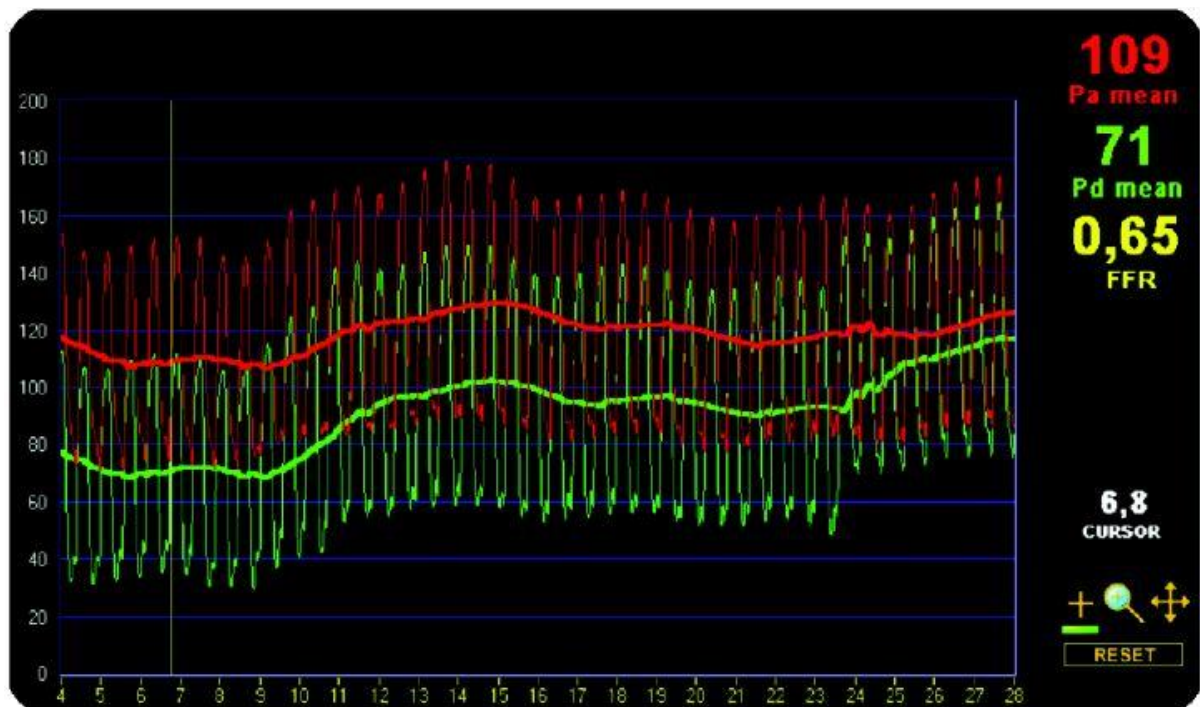


Figure 13 : Représentation d'une mesure de FFR en salle de cathétérisme. La courbe en rouge représente la pression aortique (Pa), la courbe en vert représente la pression en distalité d'une sténose coronaire. Le ratio Pa/Pd en hyperémie donne la FFR, ici en jaune.(52)

La FFR s'intéresse à la circulation coronaire épicaudique mais ne permet pas l'évaluation de la microcirculation. La mesure de la FFR peut être influencée selon le degré d'une sténose coronaire, la présence d'une collatéralité, d'une dysfonction microvasculaire ou une absence de viabilité du territoire myocardique sous-jacent.

Les études DEFER, FAME et FAME2 ont prouvé le bénéfice de la FFR sur le pronostic cardiovasculaire des patients coronariens stables, et notamment pluri-tronculaires, pour guider un éventuel geste d'angioplastie en cas de sténose coronaire intermédiaire.

Les recommandations ESC 2018 placent la FFR comme outil indispensable pour l'évaluation hémodynamique d'une sténose intermédiaire en l'absence de preuve d'ischémie (grade IA). Elle est également utilisée pour guider la stratégie de revascularisation chez les patients atteints d'une coronaropathie pluri-tronculaire éligibles à l'angioplastie (grade IIaB).(53)

Chez les patients symptomatiques à haut risque cardiovasculaire, l'angiographie coronaire avec évaluation invasive fonctionnelle par FFR est indiquée en première intention dans la stratification du risque et l'amélioration du pronostic (grade IA, ESC 2019).



## -l'iwFR ou IFR (instantaneous wave-free ratio) (54):

L'iwFR est une technique endocoronaire basée sur le même principe que la FFR qui mesure le retentissement fonctionnel d'une sténose coronaire au moyen d'un guide de pression situé en amont (Pa) et en aval (Pd) de cette sténose, mais qui ne nécessite pas d'être en condition d'hyperémie.

En effet, l'IFR isole une période spécifique en diastole, appelée « période sans onde », qui correspond à la période où les résistances vasculaires sont les plus basses et sont constantes. Pendant cette période, la pression et le débit coronaire sont en relation linéaire par rapport au reste du cycle cardiaque, ce qui permet de déduire un gradient trans-sténotique.

L'IFR est donc la mesure du ratio Pd/Pa en diastole et sa valeur normale est de 1. Une valeur d'IFR <0,89 traduit le caractère hémodynamiquement significatif d'une sténose coronaire. La mesure se fait habituellement sur une moyenne de cinq battements cardiaques mais peut être effectuée sur un seul battement cardiaque. La mesure est effectuée au repos, sans avoir recours à l'injection de vasodilatateurs pharmacologiques.

Les études de validation ont montré une bonne corrélation entre les valeurs d'IFR et de FFR(55). De même, les études DEFINE FLAIR et iFR-SWEDEHEART ont montré une non-infériorité de l'IFR par rapport à la FFR dans l'angioplastie guidée(56,57).

L'avantage de cette technique est l'absence d'effet secondaire lié à l'injection des vasodilatateurs artériels et notamment de l'adénosine : dyspnée, douleur thoracique, troubles conductifs. Elle peut également être utilisée en cas d'arythmie.

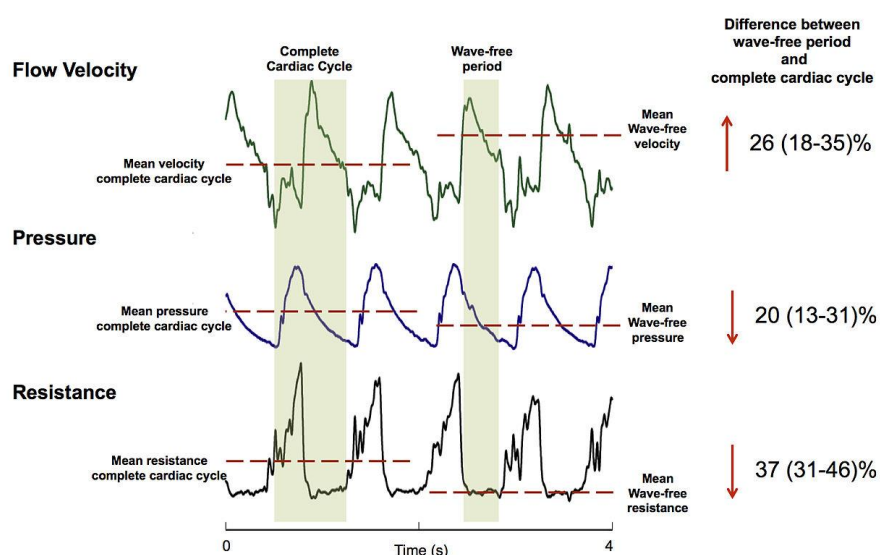


Figure 14 : Représentation schématique des conditions hémodynamiques durant la « période sans onde » et lors du cycle cardiaque complet. La pression et les résistances sont plus basses alors que la vitesse du flux augmente.(58)

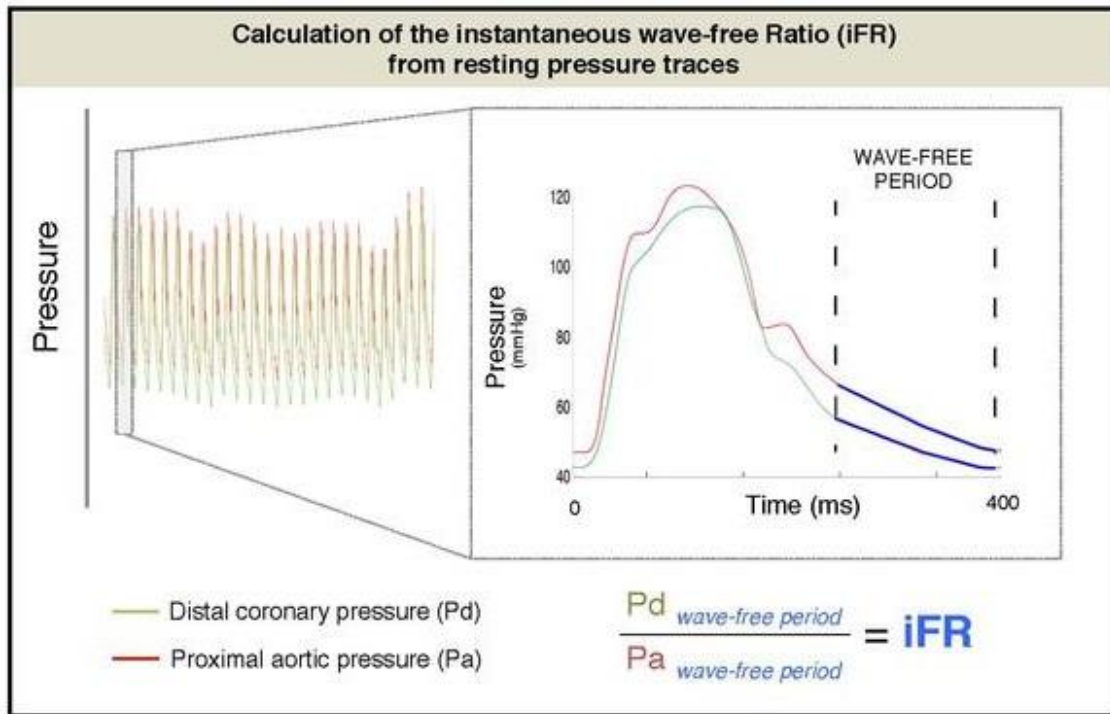


Figure 15 : Représentation schématique de la courbe de pression artérielle proximale (Pa=pression aortique) et post-sténotique (Pd=pression distale). Il existe une relation linéaire existant au moment de la période sans onde.(59)

-La RFR (Resting Full-Cycle Ratio)(60,61) et le dPR (diastolic pressure ratio)(62):

Ces techniques, encore peu utilisées en pratique courante, permettent également une évaluation invasive des pressions intra coronaires sans avoir recours à l'hyperémie. La RFR permet de calculer la plus forte chute de pression en amont et en aval d'une sténose, par la mesure dynamique du ratio Pd/Pa, sur l'ensemble du cycle cardiaque, en diastole et en systole.

Ces techniques restent encore expérimentales mais ont montré une bonne corrélation à la mesure de l'IFR.(63,64)

## -La CFR (Coronary Flow Reserve)(43,65–67) :

C'est une technique endocoronaire qui va apprécier l'augmentation du débit coronaire lors de l'hyperémie maximale. Cette mesure va tenir compte à la fois de la circulation épicaudique et de la microcirculation coronaire. En l'absence de sténose épicaudique significative, elle est donc le reflet de la microcirculation. Elle peut être appréciée au moyen de 2 techniques :

-au moyen d'un guide doppler intra coronaire avec mesure des vitesses du flux (CBVF=coronary blood flow velocity) avant et après injection d'adénosine.(68,69)

-par thermodilution après injection intra coronaire d'un bolus de quelques millilitres d'une solution saline à température ambiante. On étudie le temps de transit moyen (Tmn) nécessaire à la solution pour parcourir une distance définie entre la sonde porteuse et un capteur de thermistance, situé à l'extrémité distale du guide, qui va mesurer les variations de température. La CFR est le ratio du Tmn au repos sur le Tmn à l'hyperhémie.(66,70,71)

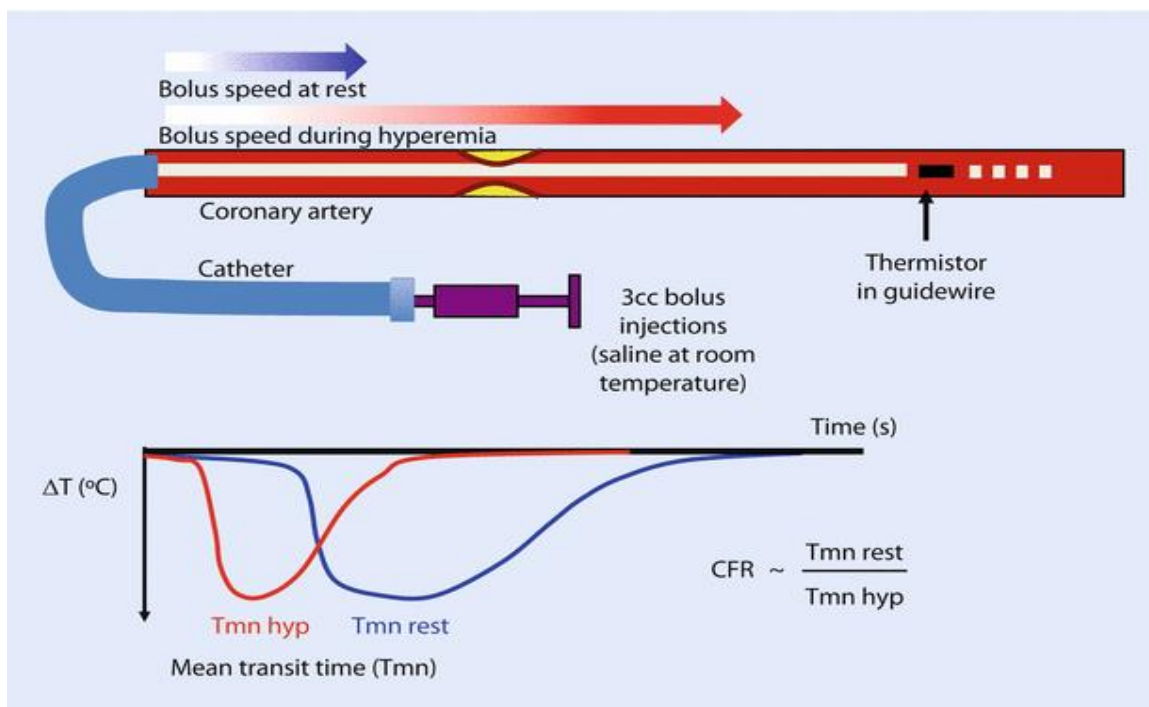


Figure 16 : Représentation schématique de la mesure de la CFR par thermodilution. Le calcul du temps de transit moyen (Tmn) en hyperémie et au repos est réalisé au moyen des thermistances proximales et distales du guide.

-l'IMR (Index of Microcirculatory Resistance)(42,43,72-74) :

Contrairement à la FFR, l'IMR va négliger la circulation épiscopardique pour s'intéresser uniquement à la microcirculation. On mesure l'IMR par thermodilution au moyen d'un guide comportant un capteur de pression et un capteur de thermistance positionné en distalité de l'artère coronaire.

En l'absence de sténose épiscopardique, l'IMR est le produit de la pression distale (Pd) multiplié par le temps de transit moyen (Tmn) lors de l'hyperhémie. En cas de sténose épiscopardique des facteurs de correction doivent être appliqués ainsi la formule est la suivante  $IMR = Pa \times Tmn \times ((1,35 \times Pd/Pa) - 0,32)$ .

Il n'y a actuellement pas de réel « cut-off » mais une valeur d'IMR < à 25 est considérée comme normale alors qu'une IMR > 30 est en faveur d'une dysfonction microvasculaire. Une valeur d'IMR >40 est un facteur de mauvais pronostic dans le STEMI.(75-78)

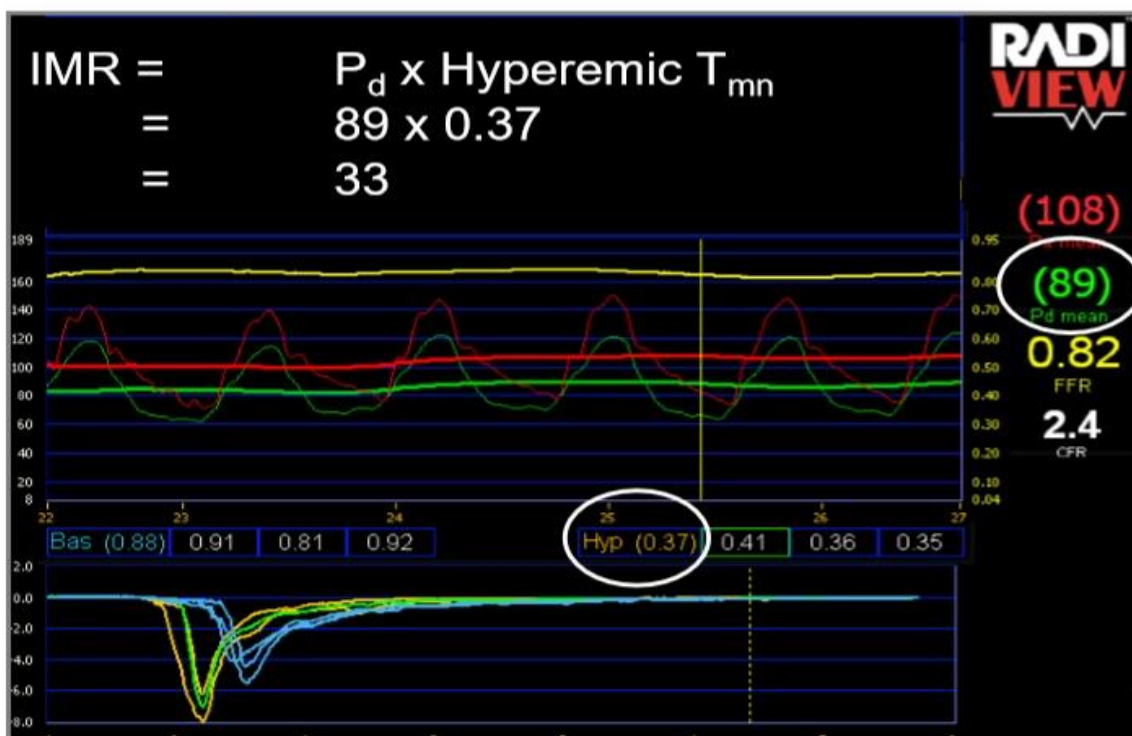


Figure 17 : Représentation de la mesure de l'IMR en salle de cathéterisme. La partie supérieure représente en rouge la courbe de pression aortique (Pa) et en vert la pression en distalité. La partie inférieure représente les Tmn au repos et en hyperémie. Le produit Pd x Tmn en hyperémie donne l'IMR, ici en jaune.

## -HSR (Hyperemic Stenosis Resistance) et hMR (79) :

Ces deux techniques combinent l'utilisation d'un guide de pression et d'un guide doppler intra coronaire. Elles permettent de calculer un indice de résistance à la sténose qui inclut des paramètres de débit et de pression.

L'HSR ou indice de résistance épicaudique est défini comme le rapport entre le gradient de pression trans-sténotique (Pa-Pd) et la vitesse de pointe moyenne d'écoulement du flux coronaire (APV= average peak velocity) dans des conditions d'hyperémie maximale selon la formule :

$$\text{HSR} = (\text{Pa}-\text{Pd})/\text{APV}$$

Cet indice s'intéresse uniquement au caractère fonctionnel d'une sténose épicaudique et une valeur seuil de 0,8 a été identifiée.(80)

L'HMR ou indice de résistance microvasculaire est défini comme le rapport entre la pression distale dans l'artère (Pd) et la vitesse de pointe moyenne d'écoulement du flux coronaire (APV) dans des conditions d'hyperémie maximale selon la formule :

$$\text{HMR} = \text{Pd}/\text{APV}$$

Cet indice s'intéresse uniquement à la microcirculation cependant il n'y a pas de valeurs seuils clairement authentifiée.(81)



Figure 18 : Représentation des mesures invasives de CFR, HSR et HMR au moyen d'un guide doppler intra coronaire.

Technique	Cutoff value	Implications	Commentary
CFR	< 2	Unspecific macrovascular and microvascular inability to increase flow	Patients with CFR > 2 have favorable outcomes
FFR	≤ 0.8	Functionally significant epicardial stenosis	Extensive clinical validation Requires vasodilation
iFR	≤ 0.9	Functionally significant epicardial stenosis	Functionally significant epicardial stenosis Vasodilation-Independent
H5R	0.8 mmHg × s/cm	Functionally significant epicardial stenosis	Requires doppler-pressure wire Convenient in the presence FFR/CFR discordances
HMR	> 2 mmHg × s/cm	Microvascular dysfunction	Requires doppler-pressure wire
IMR	> 25 mmHg × s	Microvascular dysfunction	Thermodilution method

CFR: Coronary flow reserve; FFR: Fractional flow reserve; iFR: Instantaneous wave free ratio; H5R: Hyperemic stenosis resistance index; HMR: Hyperemic microvascular resistance index; IMR: Index of microcirculatory resistance.

Figure 19 : Récapitulatif des techniques invasives d'évaluation de la perfusion coronaire en fonction du territoire artériel impliqué.(43)

### 3.3.2. Techniques non invasives :

#### -Echocardiographie-doppler transthoracique :

Cette technique permet de mesurer la vitesse du flux sanguin coronaire dans l'IVA en mode doppler pulsé lors d'une échocardiographie standard. On mesure le pic de vitesse diastolique au repos et après injection de Dipyridamole, le ratio entre les deux donne la réserve de flux coronaire.

C'est une technique simple qui permet une approximation de la réserve coronaire mais qui se limite à un seul vaisseau épicaudique. Elle possède également les mêmes limites que l'échocardiographie standard notamment la qualité de la fenêtre ultra sonore et une variabilité inter observateur non négligeable.

#### -Scanner de perfusion et mesure de la FFR-CT :

La tomographie par ordinateur (CT) a déjà démontré sa faisabilité dans le dépistage de la maladie coronarienne grâce à l'avènement du coroscanner.

Grâce à l'opacification des coronaires, ce dernier permet de préciser le nombre d'artères touchées ainsi que la localisation des lésions, leur type et leur degré de sténose. Il permet également d'apprécier la perméabilité des pontages et des stents coronaires.

En plus de visualiser la lumière des artères, il donne des renseignements sur la paroi vasculaire et en particulier la plaque athéromateuse (plaque molle, fibreuse, calcifiée ou mixte).

Il permet également d'apprécier l'anatomie du cœur et des artères coronaires, et notamment de rechercher une anomalie de naissance ou de trajet des artères coronaires (ANACOR). Enfin il sert à déceler le taux de calcification au niveau des artères coronaires et des valves cardiaques. Ce score calcique constitue un véritable outil d'aide à l'évaluation du risque (notamment en prévention primaire), à la prise en charge et au suivi des patients(82).

Il possède une bonne valeur prédictive négative qui permet d'éliminer facilement une coronaropathie en cas de faible risque cardio vasculaire, par exemple en cas de douleurs atypiques chez le sujet jeune(83).

C'est un examen irradiant qui nécessite l'injection de produits de contraste iodés avec les limites que cela comporte (allergie à l'iode, grossesse, insuffisance rénale sévère).

Toutefois le coroscanner renseigne sur l'anatomie mais ne permet pas de préjuger du caractère fonctionnel d'une lésion coronaire.

Dorénavant de nouvelles techniques permettent d'apprécier la perfusion cardiaque au moyen de la tomodensitométrie (scanner de perfusion de stress pharmacologique et/ou FFR-CT). Ces techniques permettent d'évaluer le retentissement hémodynamique d'une sténose coronaire de manière non invasive.(84)

#### Le scanner de perfusion :

Son principe est similaire aux examens nucléaires ou à l'IRM de stress, on utilise un produit de contraste radio-marqué afin d'étudier le secteur vasculaire et la perfusion myocardique.

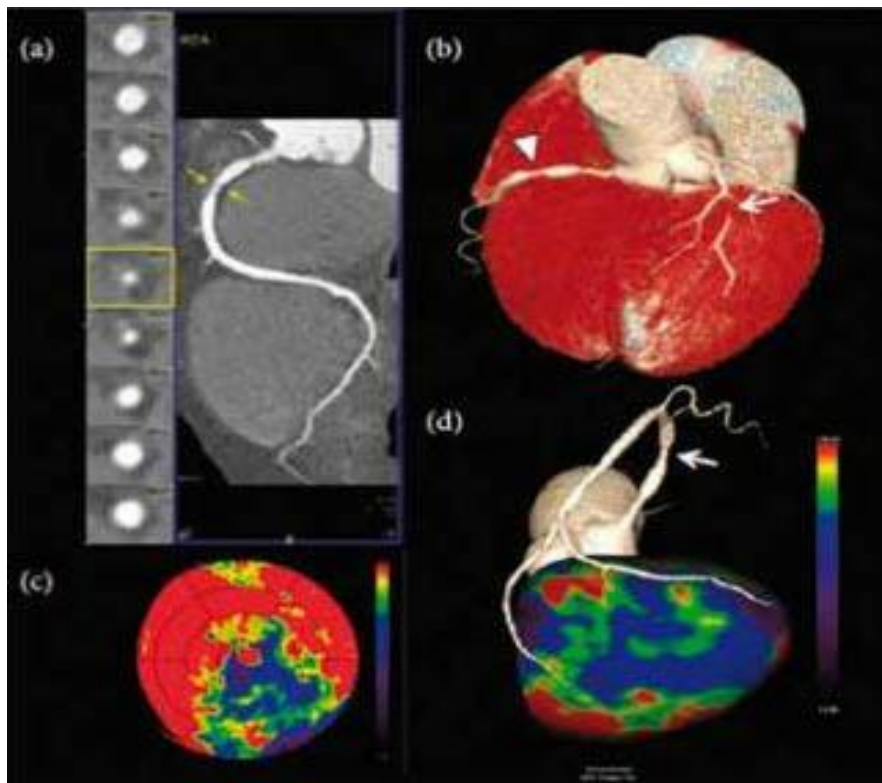
L'examen se déroule classiquement en 2 temps. On réalise d'abord des coupes lors d'un stress pharmacologique après injection de vasodilatateurs artériels (Dipyridamole, adénosine ou Regadenoson) permettant d'obtenir une hyperémie maximale. Puis dans un second temps, on réalise des coupes au repos. Une acquisition au temps tardif peut également permettre de mettre en évidence des cicatrices d'infarctus ou de la fibrose par stagnation du produit de contraste dans le secteur extracellulaire (rehaussement tardif).

Deux techniques de réalisation du scanner de perfusion sont possibles :(85)

-la technique « statique » : on acquiert les images de coroscanner et celles de la perfusion en un seul temps lors du premier passage du produit de contraste, de façon synchronisée à l'ECG. L'avantage de cette technique est une réduction de la dose des radiations ionisantes et un temps d'examen moins long mais il nécessite que l'injection soit réalisée de façon optimale au temps d'intérêt pour limiter les artéfacts.

-la technique « dynamique » : on acquiert de multiples coupes durant le temps où le produit de contraste perfuse la paroi du myocarde. Ceci va permettre une réduction des artéfacts et des mesures plus précises mais nécessite des scanners plus performants.

L'interprétation des images se fait en comparant les zones ischémiques ou infarctées avec les zones ayant une perfusion normale, au repos et au stress, en utilisant une échelle de gris en Unité Hounsfield (UH). Les différents logiciels de traitement de l'image permettent une reconstruction multi-planaire et la présentation des résultats sous une forme standardisée « d'œil de bœuf ». Des échelles de couleur permettent d'améliorer la visualisation des résultats.



*Figure 20 : Iconographie d'un scanner de perfusion coronaire. A) Coroscaner avec visualisation d'une plaque molle hypodense avec sténose > 70 % de la CD proximale (flèches jaunes). B) Reconstruction 3D permettant de visualiser la sténose dans l'espace (tête de flèche blanche). C) « Œil de bœuf » représentant les anomalies de perfusion au stress avec défaut de perfusion inférieur et inféro-latéral (zones en violet/bleu/vert). D) Reconstruction 3D des données de perfusion coronaire au stress avec correspondance régionale entre la sténose de la CD proximale et l'ischémie inférieure. (86)*

Une méta-analyse récente a également montré que la performance diagnostique du scanner de perfusion coronaire était semblable à celles des autres imageries non invasives que sont l'IRM de stress et le PET-scanner, avec pour référence la mesure invasive de la FFR, avec une sensibilité de 88 % et une spécificité de 80 %.



### La FFR-CT :

C'est une technique utilisant des algorithmes informatiques de traitement du signal des données d'un coroscanner standard qui permettent de modéliser le flux sanguin et de mesurer la FFR en tout point du réseau artériel coronarien.

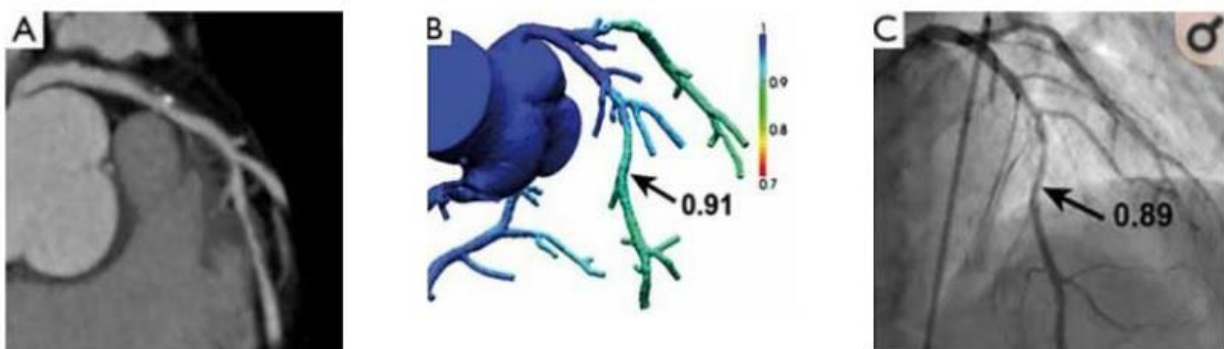
Pour calculer la FFR, les développeurs de la technique se basent sur la géométrie de l'arbre artériel, de la masse myocardique et simulent des conditions physiologiques en créant virtuellement par calcul une hyperémie maximale.

Elle permet ainsi d'évaluer le frein hémodynamique pour chaque sténose pour l'ensemble de l'arbre vasculaire coronaire, en analysant les variations de densité du sang au sein de la lumière artérielle, sans avoir recours à une procédure invasive et sans injection d'agents vasodilatateurs.

Cette technique semble très prometteuse dans un avenir proche, cependant sa principale limite reste sa faisabilité qui nécessite des méthodes de calculs complexes basées sur l'écoulement théorique des fluides dans un milieu continu.

Les recommandations 2018 ESC/EACTS sur la revascularisation myocardique proposent l'utilisation de la FFR-CT ou du scanner de perfusion pour évaluer les lésions susceptibles d'ischémie.

Plusieurs études ont montré une bonne corrélation entre les résultats de la FFR-CT et la FFR invasive.(87–89) L'étude PLATFORM a notamment montré que dans une population de patients symptomatiques suspects de coronaropathie, 60% des coronarographies ont pu être annulées après réalisation de la FFR-CT.(90)



*Figure 21 : Iconographie avec : A) Coroscanner montrant une plaque mixte avec calcification au niveau de l'IVA moyenne d'allure serrée. B) FFR-CT considérant la sténose comme non significative avec ratio à 0,91 (>0,80). C) FFR invasive confirmant une sténose non significative avec ratio à 0,89 en hyperémie (>0,80)*

-La Tomographie par Emission de Positions (TEP) : (cf chapitre 5.1)

-L'IRM cardiaque de stress : (cf chapitre 5.2)

-La scintigraphie myocardique de perfusion (TEMP) : (cf chapitre 5.3)

### 3.4. L'hyperémie

Le principe de la réserve coronaire est basé sur le ratio du flux en hyperémie sur le flux au repos. L'hyperémie correspond à une vasodilatation artérielle coronaire maximale.

Elle est obtenue après vasodilatation de la circulation épicaudique par des dérivés nitrés puis de la microcirculation au moyen de différents vasodilatateurs artériels et notamment l'Adénosine. Cette vasodilatation n'augmente pas la consommation en oxygène du myocarde. Le but de cette vasodilatation maximale est de rendre les résistances minimales et constantes.

L'injection de vasodilatateurs est le plus fréquemment réalisée par voie intraveineuse (IV) mais peut être faite directement en intra coronaire lors des procédures invasives.

Les différents vasodilatateurs utilisés qui vont jouer sur la microcirculation sont :

-L'Adénosine (Krenosin ADP ou Striadyne ATP) : elle a une action vasodilatatrice par stimulation des récepteurs A<sub>2</sub> des cellules musculaires lisses des artéioles. Sa durée d'action est très courte de l'ordre de quelques secondes. Elle peut être injectée par voie IV en continu ou sous forme de bolus intra-coronaire comme par exemple lors de la mesure de la FFR. L'injection d'adénosine peut cependant être responsable de troubles conductifs graves ou d'une bronchoconstriction nécessitant le respect de certaines contre-indications.

-Le Dipyridamole (Persantine) : il provoque une hyperhémie maximale en inhibant la recapture intracellulaire de l'adénosine et sa dégradation par l'adénosine déaminase. Il est injecté par voie IV continue ce qui permet une action vasodilatatrice est plus stable, couplé ou non à un effort physique, lors du stress pharmacologique. Sa durée d'action est en revanche plus longue, d'environ 30 minutes, empêchant la réalisation de mesures itératives.

-La Papavérine : elle est utilisée uniquement par voie intra-coronaire. Son coût est moindre par rapport à l'adénosine mais elle expose à des risques de troubles du rythme ventriculaires graves (torsade de pointe) qui limitent son utilisation.

-Le Regadenoson (Rapiscan) : il s'agit d'un agoniste sélectif des récepteurs A2A de l'adénosine. Il est facilement employé en médecine nucléaire pour l'imagerie de perfusion myocardique de stress par sa simplicité d'utilisation. Il s'injecte en bolus intra-veineux direct et a une demi-vie courte d'environ 2 à 3 minutes. Les effets secondaires sont fréquents, détaillés ci-dessous, mais s'estompent rapidement ou après injection d'un antidote, l'Aminophylline. Toutefois sa réponse vasodilatatrice reste variable avec une réponse probablement sous maximale en hyperémie ce qui pourrait gêner l'interprétation du MBF maximal et de la réserve coronaire.

Ces différents produits ont des contre-indications similaires à savoir l'asthme ou un trouble ventilatoire obstructif sévère, une bradycardie ou des troubles conductifs de haut degré, une hypotension artérielle, une insuffisance cardiaque décompensée ou un infarctus du myocarde récent.

Ils peuvent donner des effets secondaires lors de l'injection, notamment pour le Regadenoson : oppression thoracique, dyspnée, tachycardie et palpitations, BAV transitoire (adénosine), sous-décalage du segment ST à l'ECG et parfois des troubles digestifs (nausées, épigastralgies...). Toutefois ces effets s'estompent rapidement au bout de quelques minutes.

Il existe un antidote intraveineux, l'Aminophylline, qui est un antagoniste non sélectif du récepteur de l'adénosine. Cependant certains aliments (thé, café, chocolat, banane) ou médicaments (théophylline, xanthine) peuvent bloquer son action et sont donc formellement interdits avant réalisation des tests utilisant ces vasodilatateurs.

Il faut également penser à suspendre 48 heures avant l'examen tous les traitements pouvant interférer dans l'interprétation de l'examen (bêta-bloquants, inhibiteurs calciques, dérivés nitrés...)

### 3.5. CFR, FFR et IMR(32,91,92)

L'étude de la réserve coronaire permet une exploration globale de la perfusion myocardique car elle s'intéresse à la fois à la circulation épicardique et à la microcirculation. Chacune des techniques précédemment décrites va permettre d'explorer spécifiquement un territoire vasculaire donné.

Ainsi, la mesure de la FFR va s'intéresser au réseau épicardique, la mesure de l'IMR va concerner uniquement la microcirculation alors que la mesure de la CFR va concerner l'ensemble du réseau vasculaire coronaire.

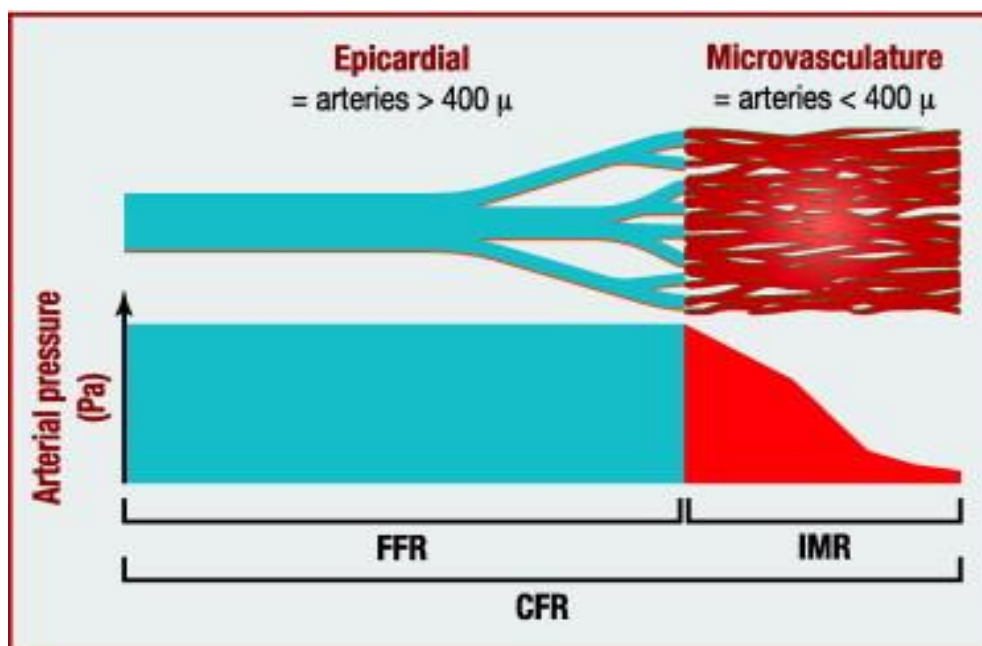


Figure 22 : Représentation schématique des indices de mesure de perfusion myocardique en fonction des territoires vasculaires concernés (93)

En pratique courante, l'exploration de la perfusion myocardique pourra donc aboutir à plusieurs situations possibles :

- A : Une CFR normale avec une FFR normale  $\geq 0,8$  témoignera d'une perfusion myocardique normale.
- B : Une CFR normale ou légèrement abaissée 2-2,5 avec une FFR basse  $< 0,8$  sera en faveur d'une atteinte épicardique exclusive.
- C : Une CFR basse  $< 2$  avec une FFR normale témoignera d'une atteinte microcirculatoire pure qui sera confirmée en cas d'IMR  $> 25$ .
- D : Une CFR très basse avec une FFR basse  $< 0,8$  sera le reflet d'une atteinte diffuse touchant le réseau épicardique et la microcirculation.

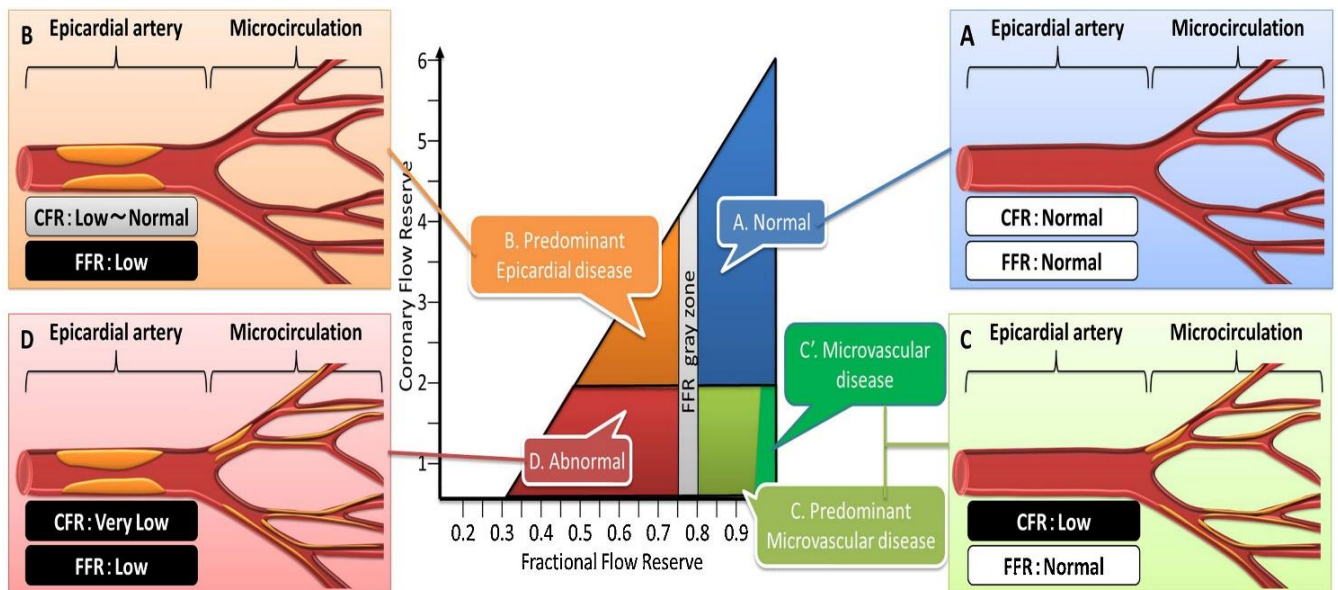


Figure 23 : Représentation schématique de la corrélation entre les mesures de CFR et FFR selon la localisation des lésions sur le réseau artériel. (28,94)

### 3.6. Relation entre CFR et flux sanguins myocardiques

Les travaux de Johnson et Gould(95) ont étudié par TEP-Rubidium82 sur 1500 examens la relation entre la CFR et les débits sanguins myocardiques au stress.

Ils ont ainsi proposé une représentation graphique en deux dimensions qui permet de mieux appréhender les seuils ischémiques en fonction des valeurs absolues de CFR et les flux myocardiques.

On comprend ainsi l'importance d'intégrer les données quantitatives à la pratique clinique. Par exemple, il existe des zones à CFR normales ou élevées mais avec des débits de repos et de stress très abaissés qui correspondent en réalité à une zone infarctée.

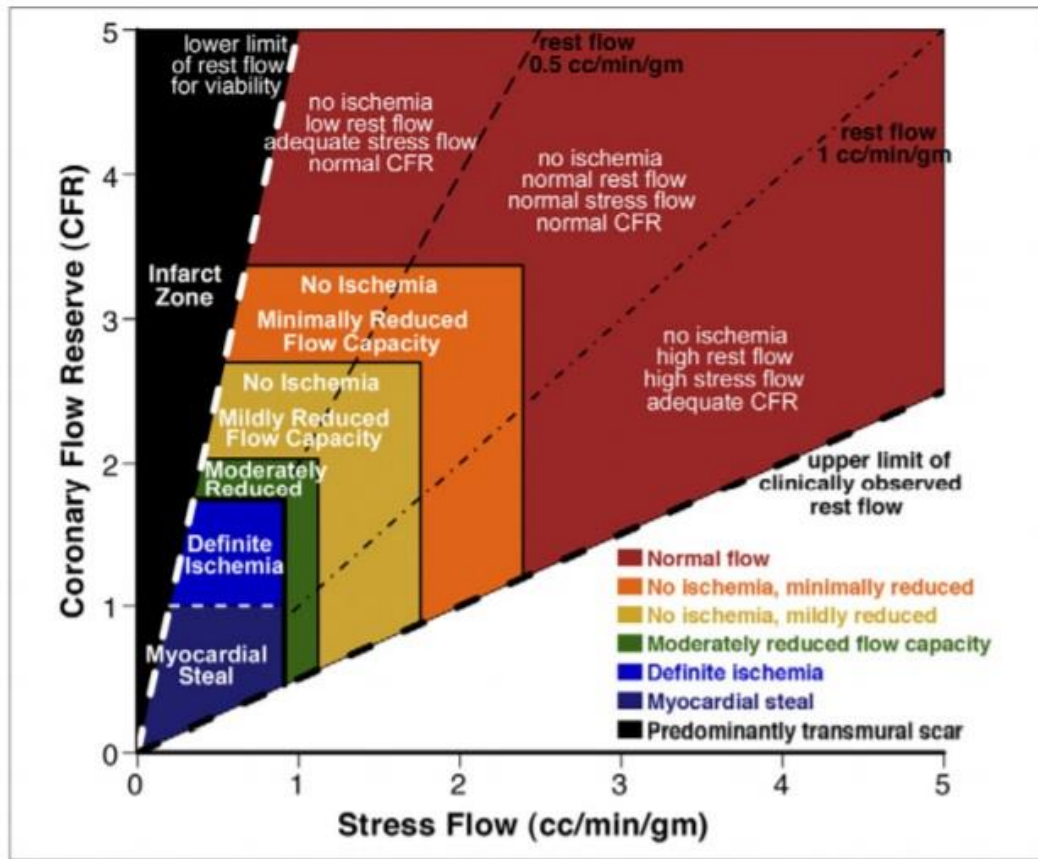


Figure 24 : Schéma de Johnson & Gould JACC 2012 : Diagramme de dispersion représentant un nuage de point théorique du flux myocardique en fonction de la CFR et des débits de stress. Cette représentation permet d'apprécier l'importance des débits de repos sur le flux myocardique. Par exemple, en cas de flux de repos très altéré, la perfusion ne répond pas au besoin métabolique, on observe donc une cicatrice myocardique d'allure transmurale et cela malgré une CFR normale ou élevée.

Gupta et al. ont montré que la valeur de la CFR était un meilleur marqueur de prédiction de mortalité cardiovasculaire que le MBF maximal.

En effet cette étude a montré que lorsque les valeurs de CFR et de MBF maximal sont discordantes, il existe un surrisque de mortalité cardiovasculaire lorsque la CFR est altérée et le MBF maximal préservé (RR 1,7% par an, surtout chez les femmes) alors que dans le cas inverse il n'y a pas de sur risque majeur (RR 0,9% par an). (96)

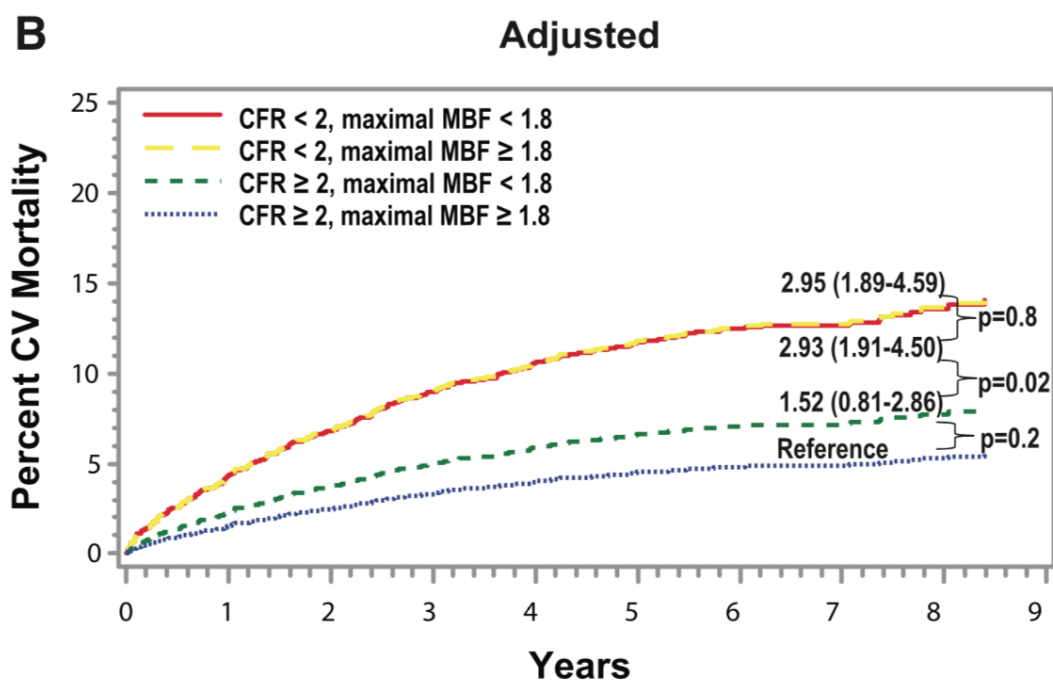


Figure 25 : Représentation graphique des courbes de mortalité cardio-vasculaire en fonction du temps (années) selon la concordance entre les valeurs de CFR et du MBF maximal.

## **4. Atteinte microvasculaire du patient diabétique**

### **4.1. Microangiopathie périphérique**

L'évolution du diabète et de ses complications expose au risque de développer une atteinte vasculaire qui concernera l'ensemble des vaisseaux. On distingue classiquement l'atteinte microvasculaire et la macroangiopathie. Cette dernière va entraîner une athérosclérose accélérée au niveau des artères de gros calibre avec un vieillissement rapide de la paroi artérielle et une calcification diffuse de la média (médiacalcosé).

La présence d'un diabète augmente considérablement le risque de maladie cardio-vasculaire : 6 à 10 fois pour l'AOMI, 2 à 4 fois pour la coronaropathie et 2 fois le risque d'AVC ischémique.

L'atteinte microangiopathique du patient diabétique est actuellement bien connue. Elle survient généralement après plusieurs d'années d'évolution dans un contexte d'hyperglycémie chronique. Elle est corrélée à l'atteinte macrovasculaire et expose les patients diabétiques à un risque plus élevé d'évènements cardiovasculaires indésirables majeurs. Plusieurs études ont notamment souligné la corrélation entre une microalbuminurie et une augmentation du risque cardio-vasculaire.(97,98)

La physiopathologie des complications est complexe et combine une agression des vaisseaux, principalement au niveau endothélial, et une inhibition de mécanismes de défense et de réparation cellulaire.

Cette agression découle d'un excès de glucose sanguin disponible du fait du diabète, qui va entrer en excès dans la cellule endothéliale, mais aussi dans les cellules musculaires lisses et les cellules apparentées, dont la captation de glucose, dépendante du transporteur GLUT 1, n'est plus régulée par l'insuline.

La voie de la glycolyse va être saturée, conduisant à la production en excès de métabolites toxiques pour la cellule (sorbitol, hexosamine, activation de la protéine kinase C, production de radicaux libres et stress oxydatif, voie des AGE [Advanced Glycation End-products]). Cette abondance de métabolites va être délétère pour la cellule endothéliale qui va modifier son comportement, aboutissant à une dysfonction endothéliale ou à son apoptose.

D'autres systèmes vont participer à l'agression tissulaire et endothéliale comme l'inflammation, l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, les voies pro-fibrosantes et les voies induites par l'hypoxie. Tandis que les systèmes de protection seront rendus moins efficaces par le diabète comme les mécanismes antioxydants, anti-inflammatoires et l'angiogénèse.

La recherche d'une atteinte microangiopathique est primordiale en pratique clinique courante car elle va conditionner le pronostic de ces patients. Les trois principaux axes de dépistage vont concerner le rein, l'œil et la recherche de neuropathie périphérique.

### -La rétinopathie diabétique :

#### Epidémiologie :

Les études épidémiologiques indiquent une prévalence de 80-90% d'apparition d'une rétinopathie après 30ans de diabète dont 30-40% des formes menacent le pronostic visuel. C'est la première cause de cécité acquise en France chez le moins de 50ans.

Elle n'est jamais présente au début du diabète de type 1. Sa présence au moment du diagnostic du diabète de type 2 est le témoin du retard au diagnostic de diabète souvent marqué par des années d'hyperglycémie modérée et ignorée.

Les études DCCT (99,100)et UKPDS(101) ont montré l'importance de l'hyperglycémie chronique sur la survenue ou l'aggravation des complications microangiopathiques et ont prouvé le bénéfice d'un contrôle glycémique strict.



## Physiopathologie :

La rétinopathie diabétique va principalement toucher les vaisseaux du plexus vasculaire interne. La lésion élémentaire de la rétinopathie est le microanévrisme qui correspond à une ectasie de la paroi des capillaires qui sera secondairement associée à des micro-hémorragies puis à l'occlusion capillaire.

L'évolution pourra se faire selon 2 voies distinctes mais non mutuellement exclusives.

Une voie va conduire à l'occlusion des capillaires rétiniens qui aura pour conséquence une ischémie de la rétine et la sécrétion de facteurs proangiogéniques comme le VEGF. Cette sécrétion de facteurs proangiogéniques aboutit à la formation de néovaisseaux situés en avant de la rétine à l'interface avec le vitré.

Cette prolifération de néovaisseaux pourra potentiellement entraîner 3 complications principales qui menaceront directement le pronostic visuel : l'hémorragie intravitréenne, le décollement de rétine et l'hypertonie oculaire.

La rétinopathie peut prendre une deuxième voie, plus fréquente dans le diabète de type 2, avec des troubles de la perméabilité des capillaires aboutissant à un œdème rétinien, qui sera d'autant plus dangereux s'il est proche de la macula. Le VEGF est aussi impliqué dans cette évolution de la rétinopathie, par ses propriétés de perméabilisation de la paroi.

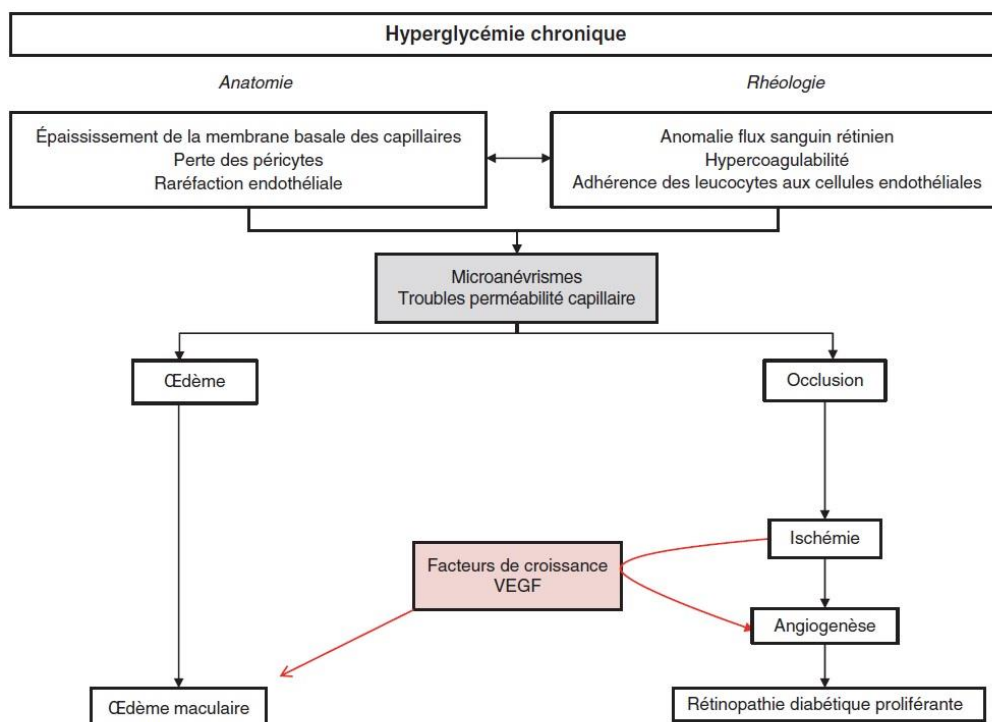


Figure 26 : Schéma du retentissement histopathologique et fonctionnel de l'hyperglycémie chronique sur la rétine. On fonction du mécanisme : ischémie ou œdème, on distingue 2 conséquences possibles sur l'atteinte rétinienne.

### Diagnostic et dépistage :

Les signes fonctionnels (baisse de l'acuité visuelle) sont souvent tardifs si bien qu'un patient peut avoir une véritable rétinopathie proliférante asymptomatique et perdre la vue rapidement suite à une complication (hémorragie d'un vaisseau).

Le dépistage est donc primordial pour mettre en œuvre les mesures préventives nécessaires avec notamment le traitement par laser des lésions menaçantes.

Le fond d'œil avec rétino-graphie est l'examen de dépistage indispensable. Il est recommandé de le faire de façon annuelle sauf dans certaines conditions : patients diabétiques sans rétinopathie diabétique, non insulino-traités, et correctement équilibrés pour l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et la pression artérielle (dans ce cas la surveillance peut être espacée à un intervalle de 2 ans).

L'examen ophtalmologique doit bien sûr être complet avec mesure de l'acuité visuelle de près et de loin, prise du tonus oculaire, examen du cristallin et du segment antérieur.

Dans certains cas certaines investigations complémentaires seront nécessaires comme l'OCT (tomographie par cohérence optique) pour l'évaluation de l'œdème maculaire, ou encore l'angiographie rétinienne, d'indication maintenant réduite.

### Classification de la rétinopathie :

Plusieurs signes de rétinopathie diabétiques seront visibles au fond d'œil avec initialement des microanévrismes, des hémorragies ponctiformes et des exsudats. A un stade plus tardif apparaîtront des nodules cotonneux, des hémorragies en taches, des modifications veineuses, des anomalies microvasculaires intra-rétiniennes et des néovaisseaux.

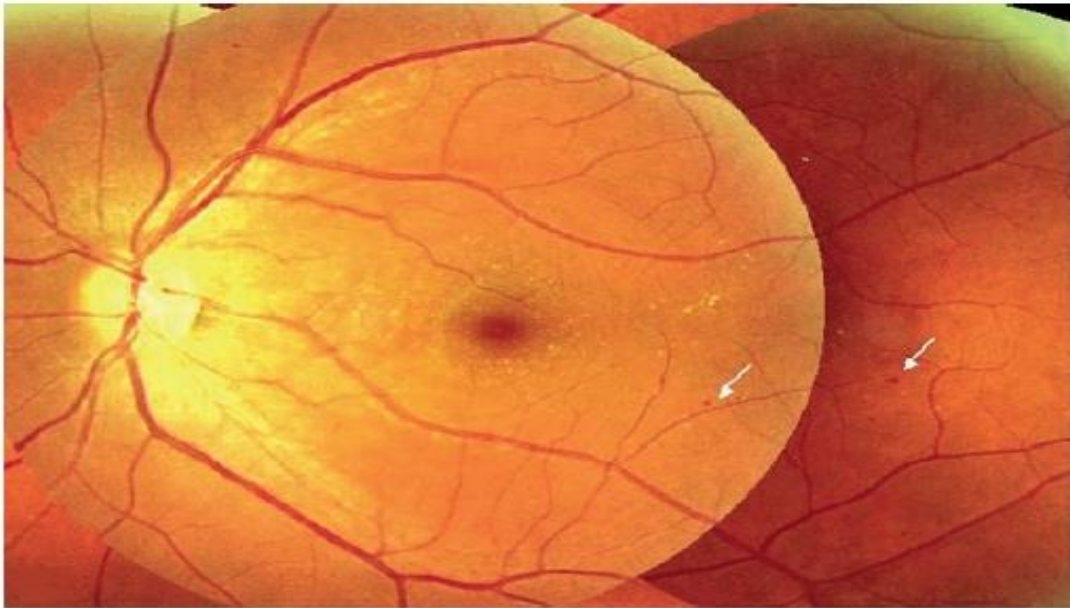
### La rétinopathie diabétique (RD) est classée en 4 stades :

-Pas de rétinopathie : absence de lésion au fond d'œil

-RD non proliférante : présence de signes précoces : microanévrismes, exsudats, hémorragies ponctiformes

-RD préproliférante ou non proliférante sévère : présence de signes tardifs : nodules cotonneux, hémorragies en tache, modifications veineuses. A ce stade il existe un risque de 60% à 5ans de progresser vers une rétinopathie proliférante

-RD proliférante compliquée ou non : présence de néovaisseaux puis des complications : hémorragie intra vitréenne, décollement rétinien, glaucome néovasculaire



*Figure 27 : Iconographie d'un fond d'œil, les flèches blanches représentent les microanévrismes qui sont la lésion élémentaire de la rétinopathie diabétique.*

On distingue souvent l'atteinte rétinienne périphérique responsable de lésions ischémiques et l'atteinte de la rétine centrale, ou maculopathie, responsable de lésions œdémateuses qui évolueront pour leur propre compte.

Cette dernière touche environ 10% des patients diabétiques. Elle est due à une accumulation de liquide extracellulaire dans la région maculaire associée à une rupture de la barrière hémato rétinienne interne. L'hypertension artérielle joue un rôle important dans sa physiopathologie. L'OCT est l'examen essentiel au diagnostic.

#### Traitement :

Le traitement repose sur un équilibre tensionnel et glycémique strict qui va permettre de prévenir son apparition ou retarder sa progression (étude DCCT). Des traitements spécifiques sont possibles en cas de lésions menaçantes par photocoagulation rétinienne au laser ou des injections intra vitréennes d'anti-VEGF. Il n'y a pas de traitement médicamenteux spécifique susceptible d'améliorer ou ralentir l'évolution de la rétinopathie diabétique.

## -La néphropathie diabétique

### Epidemiologie :

Le diabète est la première cause d'insuffisance rénale terminale en Europe (12 à 30%). Du fait de l'augmentation de la prévalence du diabète de type 2, notamment grâce à une espérance de vie prolongée, liée à une meilleure prévention cardiovasculaire, il y a une augmentation croissante du nombre de sujets diabétiques dialysés.

Les diabétiques de type 2 (DT2) représente 75% des diabétiques dialysés. L'évolution péjorative de la néphropathie diabétique est plurifactorielle. De ce fait, avec une durée d'exposition comparable à l'hyperglycémie chronique, seulement 1/3 des diabétiques de type 1 (DT1) seront exposés.

La présence d'une néphropathie expose à une augmentation importante du risque cardiovasculaire qui sera multiplié par 10 chez le DT1 et par 4 chez le DT2(102). Comme pour la rétinopathie diabétique, les études DCCT et UKPDS ont prouvé qu'un contrôle glycémique strict réduisant le risque de développer une microalbuminurie.(103,104)

### Physiopathologie :

La néphropathie diabétique est liée à une atteinte glomérulaire secondaire à une souffrance vasculaire endothéliale. Elle s'accompagne d'une élévation de la pression intra-glomérulaire.

On constate un déséquilibre au niveau du tonus des artères afférentes et efférentes qui rend les glomérules plus sensibles à la pression artérielle systémique. Sous l'augmentation de la pression intra-glomérulaire, les glomérules se dilatent et vont initialement augmenter leur débit de filtration, on parle d'hyperfiltration.

Après plusieurs années d'exposition à l'hyperglycémie chronique, l'architecture du glomérule va se modifier avec un épaississement de leur membrane basale et une prolifération de cellules mésangiales. Il y a également une activation des voies de l'inflammation et de la fibrose.

Progressivement, la capacité de filtration du glomérule va s'altérer, il va laisser passer de plus en plus d'albumine qui sera elle-même toxique pour les segments distaux du néphron. Les glomérules vont finalement se scléroser et le débit de filtration glomérulaire va s'abaisser.

On a donc défini un seuil correspondant à une albuminurie pathologique que l'on nomme « microalbuminurie » et qui équivaut à une excrétion urinaire d'albumine d'environ 30mg/24h. Lorsque l'excrétion urinaire d'albumine devient détectable à la bandelette urinaire on parle de « macroalbuminurie » ou protéinurie.

### Dépistage :

Les recommandations préconisent la recherche annuelle d'une protéinurie à la bandelette urinaire standard et la détection de l'excrétion urinaire d'albumine par le rapport Albuminurie/Créatininurie sur échantillon d'urine (qui devra être confirmé à 2 reprises si premier résultat positif). Une vérification à 6 mois de la stabilisation ou régression de la microalbuminurie doit également être effectuée après mise en place des mesures néphroprotectrices. Ces recommandations s'appliquent aux 2 types de sujets diabétiques.

Les seuils pathologiques sont définis de la manière suivante :

- albuminurie physiologique : rapport albuminurie/créatininurie  $< 3\text{mg}/\text{mmol}$  ou albuminurie sur échantillon  $< 20\text{mg}/\text{L}$  ( $< 30\text{mg}/24\text{h}$ )
- microalbuminurie : rapport albuminurie/créatininurie 3 à  $30\text{mg}/\text{mmol}$  ou albuminurie sur échantillon 20 à  $200\text{mg}/\text{L}$  ( $30\text{-}300\text{mg}/24\text{h}$ )
- macroalbuminurie : rapport albuminurie/créatininurie  $> 30\text{mg}/\text{mmol}$  ou albuminurie sur échantillon  $> 200\text{mg}/\text{L}$  ( $> 300\text{mg}/24\text{h}$ )

### Diagnostic :

L'HTA est classiquement habituelle lorsque la protéinurie est établie alors que l'apparition d'œdèmes survient quand la protéinurie est abondante et que l'insuffisance rénale s'installe. La rétinopathie est habituellement présente au diagnostic de néphropathie, surtout chez le diabétique de type 1.

L'albuminurie en excès, dès le stade de microalbuminurie, constitue un facteur de risque cardiovasculaire indépendant(105). Le débit de filtration glomérulaire abaissé est également un facteur de risque cardiovasculaire, indépendant des facteurs de risque classiques et de l'albuminurie.

Une atteinte macroangiopathique peut donc classiquement être associée et une attention particulière devra être portée à la recherche d'une sténose des artères rénales (10 à 50% des diabétiques de type 2 selon les séries), qui pourra se manifester par une HTA résistante aux traitements et/ou une dégradation rapide de la fonction rénale.

Le diagnostic de certitude est histologique et donc apporté par la ponction biopsie rénale. Cependant elle est réservée aux situations atypiques et en pratique courante on retient le diagnostic de néphropathie diabétique en présence d'une rétinopathie et d'une excrétion urinaire d'albumine augmentée confirmée sur 2 prélèvements.

Histologiquement l'atteinte du diabétique de type 1 combine une hypertrophie mésangiale et glomérulaire précoce, puis un épaississement de la membrane basale et la formation de dépôts mésangiaux nodulaires ou diffus, une hyalinose artériolaire et tardivement un aspect de glomérulosclérose nodulaire. Dans le diabète de type 2, un tiers des patients présentent des atteintes typiques du type 1, un tiers auront majoritairement des lésions vasculaires (néphroangiosclérose) et un tiers des lésions de nature autre.

### Traitement :

La prévention primaire joue un rôle primordial pour éviter l'apparition d'une albuminurie excessive et d'un déclin de la fonction rénale. Elle repose sur le traitement du diabète et des facteurs de risques associés, en particulier l'HTA afin d'obtenir un contrôle glycémique (HbA1c<7%) et tensionnel strict (<140/85mmHg). Au stade de microalbuminurie l'utilisation d'IEC ou ARA II doit être préconisée pour limiter la protéinurie (objectif < 0,5g/24h) en plus de l'association à un régime hypo-protidique. Au stade de l'insuffisance rénale le recours au néphrologue sera souvent nécessaire pour adapter le traitement et la préparation de la suppléance rénale.

### -Neuropathie diabétique

#### Epidemiologie :

On distingue classiquement la neuropathie périphérique sensitivomotrice (anciennement polynévrite) de la neuropathie autonome (NAD) qui touche les fibres neurovégétatives. La NAD est une complication plutôt tardive alors que la neuropathie périphérique est une complication précoce dans le diabète de type 2. (106)

Sa prévalence croît avec la durée du diabète pour atteindre 10 à 60% selon les séries. On retient qu'elle concerne 50% des diabétiques après 20 d'évolution et possède un caractère multifactoriel qui explique qu'à exposition identique à l'hyperglycémie chronique, la présence et l'expression de la NP seront variables.

Plusieurs facteurs favorisants ont été identifiés avec notamment l'âge, le tabagisme, une grande taille, la présence d'une AOMI, la consommation d'alcool chronique, des carences vitaminiques ou encore l'insuffisance rénale.

#### Physiopathologie :

L'hyperglycémie chronique est le déterminant essentiel du développement de la neuropathie. L'atteinte périphérique présente une atteinte métabolique similaire à celle observée dans la neuropathie alcoolique ou urémique. De plus, il s'y associe une atteinte vasculaire par oblitération des vasa nervorum qui est étroitement mêlé aux différentes fibres nerveuses périphériques.

#### Dépistage/diagnostic :

Il repose uniquement sur l'examen clinique et l'interrogatoire. L'électro-neuro-myogramme (EMG) est indiqué uniquement en cas d'atteinte atypique, il retrouve une axonopathie distale démyélinisante responsable d'une diminution des vitesses de conduction nerveuse et de l'amplitude des potentiels d'action des nerfs sensitifs puis moteurs.

Il faut rechercher à l'examen clinique les déficits sensitifs et les caractéristiques typiques de la douleur neuropathique (caractère symétrique et bilatéral, « en chaussette », paresthésie, brûlures, décharge électrique, abolition des ROT dans le territoire concerné...).

La réalisation du test au monofilament (au nylon 10G) est un test simple et standardisé qui permet d'obtenir un score en fonction du nombre d'appuis détectés au niveau de la voute plantaire. Il n'est cependant pas très sensible car il ne détecte que l'atteinte au niveau des grosses fibres nerveuses et néglige 30% des neuropathies périphériques.

La neuroesthésiométrie permet de détecter le seuil de perception d'une vibration et donc d'explorer la sensibilité profonde et vibratoire. Par exemple, on applique une sonde de neuroesthésiométrie au niveau du bord latéral de la première phalange de l'hallux et on applique une tension croissante jusqu'à ce que le patient ressente la sensation de vibration.

C'est un examen quantitatif (contrairement au diapason) qui donne une valeur chiffrée en Volts et permet donc de suivre l'évolutivité de la neuropathie. La valeur la plus basse à partir de laquelle le patient ressent les vibrations sera retenue comme seuil de perception vibratoire. Un seuil entre 15 et 25 V selon la littérature est retenu pour parler de neuropathie périphérique.

Le test DN4 est également utile car il permet de rechercher une atteinte sensitive ou des douleurs typiques simplement par l'interrogatoire :

#### QUESTIONNAIRE DN4 : un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci dessous par « oui » ou « non ».

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piqûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point

NON = 0 point

Score du Patient : /10

Figure 28 : Questionnaire DN4 pour l'évaluation de la neuropathie diabétique périphérique.

D'autres méthodes existent pour documenter une neuropathie périphérique : test de la sensibilité épicrotique (pic-touche), test de la sensibilité vibratoire avec un diapason, test de la sensibilité thermoalgique ou encore test de la sensibilité proprioceptive.

Le dépistage de la NAD sera en revanche confirmé par des examens complémentaires en fonction des organes atteints. On peut par exemple citer la variation du rythme cardiaque lors de la respiration profonde ou lors du passage à l'orthostatisme pour l'atteinte cardiaque, la scintigraphie du bol alimentaire marqué pour la recherche de gastroparésie et la mesure du résidu post mictionnel dans la neuropathie vésicale.

### Formes cliniques :

Plusieurs présentations sont possibles et peuvent survenir simultanément. La neuropathie débutante est souvent silencieuse et doit être recherchée activement en particulier par l'examen des pieds qui est primordial.

On distingue donc :

-les neuropathies sensitivo-motrices (polynévrites symétriques distales, mononévrites et multinévrites) :

Elles concernent les fibres nerveuses les plus longues qui sont altérées les premières. La polyneuropathie distale symétrique concerne plus de 40% des diabétiques après 25ans d'évolution. La topographie des symptômes est ascendante avec le temps, dite « en chaussettes » au niveau des membres inférieurs.

Deux types de fibres peuvent être atteintes : les petites fibres qui concernent la sensibilité thermo-algique et le toucher fin épicrotique et qui seront responsables de sensations douloureuses ou de dysesthésie. Les grosses fibres nerveuses concernent la sensibilité proprioceptive, la pallesthésie et la sensation de pression explorée par le monofilament.

-la neuropathie autonome diabétique :

Elle survient après plusieurs années d'un diabète ancien et mal équilibré. Les lésions concernent les fibres du système nerveux autonome (nerfs vague et système sympathique). La régression de l'atteinte est rare même après normalisation glycémique prolongée.

Elle va toucher plusieurs organes et notamment le cœur où elle pourra être responsable d'une véritable dysautonomie cardiaque(107) entraînant une tachycardie sinusale inappropriée quasi-permanente et variant peu à l'effort. A l'inverse elle pourra parfois donner une bradycardie permanente ou encore entraîner un allongement de l'intervalle QT à l'ECG participant potentiellement au sur risque de mort subite chez les sujets diabétiques. Elle peut également être la cause de l'absence de douleur angineuse et d'une ischémie myocardique silencieuse. La réalisation d'un ECG de surveillance annuel est donc systématique.



Les autres atteintes de la NAD concernent des troubles de la réponse vasomotrice avec notamment une hypotension orthostatique sans accélération du pouls, des troubles de la sudation, des troubles gastro-intestinaux (dysphagie, gastroparésie, diarrhées...), ou encore des troubles génito-sphinctériens (neuropathie vésicale, dysfonction érectile pouvant être plurifactorielle)

#### Traitement :

Le seul traitement réellement efficace à ce jour est le traitement préventif avec un équilibre glycémique strict. Il convient également d'éviter les facteurs favorisants : l'alcool, le tabac, les carences en vitamines B, l'insuffisance rénale et certains médicaments. Une fois la neuropathie installée, l'enjeu principal est d'éviter la survenue de complications avec en premier lieu le mal perforant plantaire. Des traitements médicamenteux sont possibles en cas de neuropathie douloureuse avec des antalgiques simples, mais aussi certains antiépileptiques ou parfois des antidépresseurs.

#### -Microangiopathie cérébrale

L'âge et l'HTA sont connus pour être les 2 principaux facteurs de risque de développer une microangiopathie cérébrale. Néanmoins sa physiopathologie présente des similitudes avec l'atteinte microcirculatoire telle qu'elle est classiquement décrite dans le diabète. Ce dernier serait donc également un facteur de risque associé d'atteinte microvasculaire au niveau du système nerveux central.(108)

Les imageries cérébrales révèlent que 30 à 40% des patients déments vont présenter des lésions de leucoaraïose au niveau de la substance blanche (ou « ARWMC- Age Related White Matter Changes ») et particulièrement chez ceux présentant des facteurs de risque cardiovasculaire. (109)

#### Physiopathologie : (110)

La lipohyalinose correspond à des dépôts de substance hyaline et de lipides au niveau de la paroi vasculaire des artérioles perforantes. Ce phénomène va être responsable d'une ischémie et d'une hypoperfusion au niveau des territoires vasculaires profonds alimentés par ces artérioles.

Différentes lésions vont donc survenir au niveau de la substance blanche (SB) profonde qui est très sensible à l'hypoperfusion : démyélinisation, perte de cellules gliales, axonopathie, vacuolisation avec spongiose, dilatation des espaces périvasculaires et apoptose cellulaire. Finalement cela aboutira à des zones de leucoaraïose au niveau de la substance blanche cérébrale.

Des études réalisées sur des coupes autopsiques de patients présentant une leucoaraïose à l'imagerie, ont montré une diminution de la densité microvasculaire cérébrale dans les territoires atteints mais également en dehors, ce qui témoigne d'une atteinte microvasculaire diffuse plus qu'une atteinte isolée de la SB profonde.(111)

#### Diagnostic :

La microangiopathie cérébrale peut rester asymptomatique ou se manifester de façon non spécifique par la survenue d'infarctus profonds -dits lacunaires et pouvant mener jusqu'au syndrome pseudo-bulbaire-, d'hémorragies cérébrales profondes, de troubles cognitifs voire même d'une véritable démence vasculaire.

Son diagnostic est principalement radiologique et repose sur la mise en évidence de plages de leucoaraïose qui apparaîtront sous la forme d'hypodensités mal limitées au scanner ou d'hypersignaux intenses sur les séquences pondérées en T2/FLAIR en IRM. Ces lésions sont souvent bilatérales, diffuses ou localisées au niveau de la substance blanche périventriculaire, de la corona radiata et du centre semi-ovale. Il n'y a pas de systématisation à un territoire vasculaire comme cela se voit dans l'AVC ischémique.

#### Classification :

Plusieurs classifications ont été proposées. L'échelle de Fazekas et Schmidt (Figure 27) est certainement la plus utilisée en pratique car il s'agit d'une échelle visuelle, simple et reproductible entre les observateurs et qui ne nécessite pas d'analyse ou calcul particulier. Elle se grade de 0 à 3 selon l'étendue des lésions de la SB et leur répartition périventriculaire ou profonde.

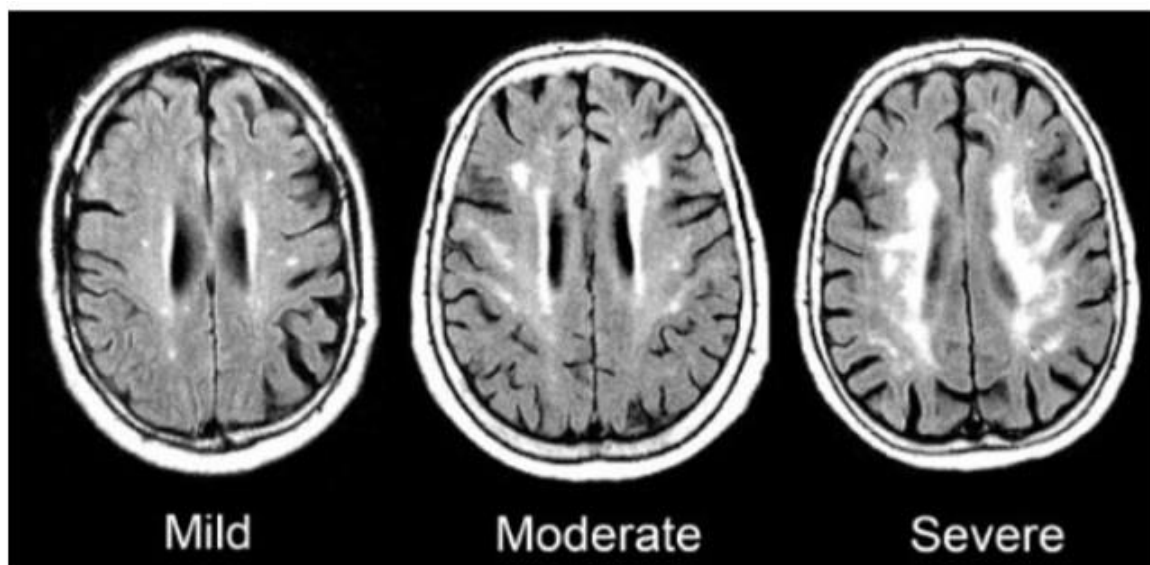


Figure 29 : Iconographie représentant la classification radiologique de la leucoaraïose en 3 stades selon l'échelle de Fazekas et Schmidt.

Il existe d'autres méthodes d'évaluation de la leucoaraïose basées sur une évaluation quantitative en IRM (Fractional Anisotropy, Magnetization Transfer Ratio, Diffusion moyenne et signal T1...) qui restent cependant peu utilisées en pratique clinique courante.

Hormis les lésions de leucoaraïose, d'autres lésions peuvent également témoigner d'une microangiopathie cérébrale. Par exemple on peut également retrouver à l'IRM des « microbleeds » qui apparaîtront en hyposignal sur les séquences pondérées en T2\*, une dilatation des espaces de Virchow ou des lacunes ischémiques profondes.

#### Dépistage :

Contrairement à l'atteinte périphérique, il n'existe pas de recommandation concernant le dépistage d'une microangiopathie cérébrale dans le cadre du suivi d'un patient diabétique. Cependant son atteinte possédant des caractéristiques communes avec les autres organes cibles de microangiopathie, il serait potentiellement intéressant de la rechercher, au moins par la réalisation de tests cognitifs simples de façon répétée (MMSE, MOCA).

#### Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique de l'atteinte microvasculaire du SNC. Il repose sur la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire avec notamment un contrôle tensionnel et glycémique strict afin de prévenir son apparition et ralentir son évolution.

## 4.2. La cardiomyopathie diabétique : une entité métabolique et microvasculaire(112)

#### Epidémiologie :

La cardiomyopathie diabétique (MCD) reste encore actuellement une entité clinique mal connue. On sait que la prévalence de l'insuffisance cardiaque est plus importante dans la population diabétique et ce même en l'absence de cardiopathie ischémique, d'HTA et après ajustement sur les autres facteurs de risque « classiques ».(113–115)

Il s'agit probablement d'un phénomène complexe et plurifactoriel mais l'atteinte de la microcirculation pourrait jouer un rôle dans son mécanisme, d'autant plus qu'elle peut survenir même en l'absence d'altération de la fonction systolique ventriculaire gauche.

Par définition, la cardiomyopathie diabétique est donc caractérisée par la présence d'anomalies structurelles ou fonctionnelles du myocarde entraînant une dysfonction ventriculaire gauche (systolique et/ou diastolique) en l'absence de coronaropathie épicaudique, de cardiopathie hypertensive, de valvulopathie significative ou autre cause d'insuffisance cardiaque.(116)

#### Physiopathologie :(117–120)

L'hyperglycémie joue un rôle majeur dans la physiopathologie de la MCD. Elle va aboutir à un hyperinsulinisme et progressivement entraîner une insulino-résistance. Au final, elle va être à l'origine de plusieurs cascades réactionnelles qui vont ensemble aboutir à la formation d'une MCD :

-stéatose cardiaque et perturbation du métabolisme des acides gras libres : la diminution du nombre de transporteurs de glucose (GLUT 1 et 4) entraîne une diminution de l'utilisation du glucose au dépend de l'oxydation des AGL, ce qui va provoquer une vraie « lipotoxicité cardiaque » par accumulation des lipides au sein des myocytes.(121)

-Stress oxydatif et production de radicaux libres (ROS)(122) : ces derniers vont engendrer des lésions tissulaires irréversibles qui vont accélérer l'apoptose des myocytes cardiaques.

-Advanced Glycation Endproducts (AGE) : l'apoptose et la nécrose cellulaire va engendrer une fibrose interstitielle et périvasculaire qui sera constituée principalement de collagène. Ce réseau fibreux va se réorganiser avec les produits de la glycation qui vont donner des AGE. Ces AGE vont augmenter la rigidité artérielle et myocardique contribuant ainsi également à la dysfonction endothéliale et à l'athérosclérose.

-Métabolisme du Cuivre : L'hyperglycémie va altérer la liaison entre le cuivre et ses protéines de transport (Albumine et Céruloplasmine), entraînant ainsi une accumulation du cuivre au sein de la matrice extra cellulaire ayant pour effet une augmentation de la production de radicaux libres (ROS).

-Altération de la fonction des progéniteurs cellulaires : Cette altération est favorisée par le stress oxydatif qui va engendrer un vieillissement prématuré du myocarde et une insuffisance cardiaque.

-Anomalies du métabolisme calcique : perte du couplage excitation-contraction

-Activation du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone et remodelage hypertrophique ventriculaire gauche

-Dysfonction mitochondriale

-Neuropathie autonome diabétique cardiaque : (cf chapitre 4.1)

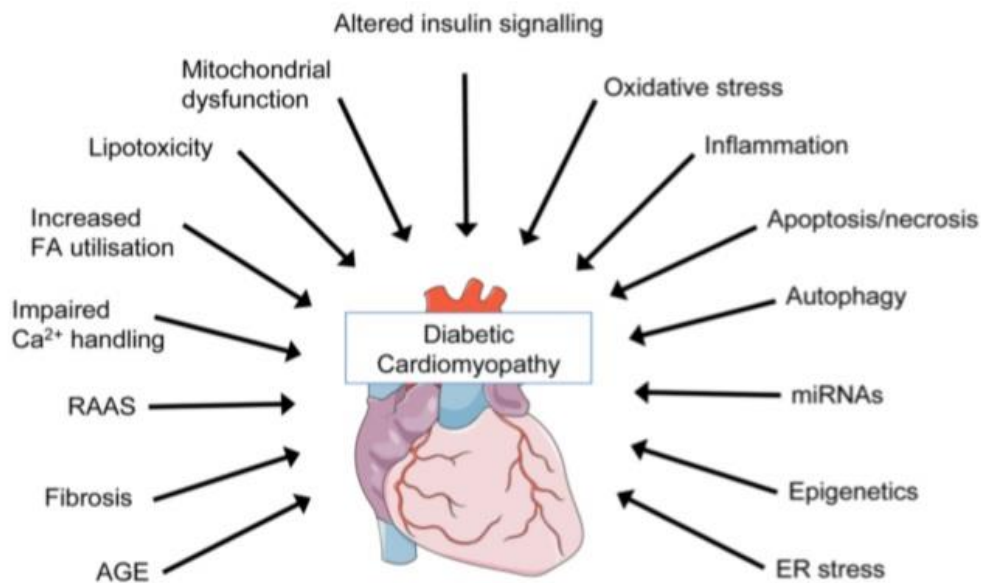


Figure 30 : Représentation schématique des mécanismes potentiellement impliqués dans la genèse de la cardiomyopathie diabétique.(121)

### Histopathologie :

Il n'y a pas qu'un seul substrat anatomopathologique dans la cardiomyopathie diabétique mais l'augmentation de la fibrose interstitielle et périvasculaire semble constante dans l'atteinte du myocarde.

Sur les coupes histologiques, on observe au sein des petits vaisseaux un épaississement de la média et de l'intima témoignant de lésions microvasculaires. On peut également observer une dégénérescence des cardiomyocytes, une accumulation interstitielle de glycoprotéines et de lipides ainsi qu'un infiltrat cellulaire plus rare, témoignant d'une potentielle composante inflammatoire associée.

L'équipe de Hinkel et al. a montré un déséquilibre de l'architecture structurale microvasculaire avec une réduction de la densité capillaire au sein du myocarde, responsable d'une diminution du flux sanguin myocardique et donc des apports en oxygène au niveau des cardiomyocytes.(123)

L'altération de la microcirculation cardiaque semble donc être un mécanisme important dans la physiopathologie de la MCD qui ne se limite pas aux conséquences d'éventuelles cicatrices ischémiques et d'un remodelage ventriculaire gauche négatif.(124,125)

### Diagnostic :

On distingue habituellement deux stades dans la MCD : une phase précoce asymptomatique infra clinique et une phase tardive caractérisée par les manifestations de l'insuffisance cardiaque congestive.

#### -La phase préclinique :

Elle va être décelée aux moyens d'explorations non invasives avec en premier lieu la réalisation de l'échographie-doppler cardiaque. Cet examen est essentiel pour détecter les anomalies et authentifier une dysfonction ventriculaire gauche des sujets diabétiques notamment au stade précoce en l'absence d'altération de la FEVG.

Les trois principales anomalies retrouvées seront : une augmentation de la masse ventriculaire gauche et un remodelage concentrique, une dysfonction diastolique et une altération de la déformation myocardique avec une diminution significative du strain longitudinal global.(126)

Avec le développement des techniques d'analyse IRM, certains auteurs ont montré une augmentation de la fibrose intra myocardique et de la proportion de lipides myocardiques (stéatose cardiaque).(127)

#### -La phase tardive :

Elle correspond aux manifestations de l'insuffisance cardiaque congestive qui seront responsable d'un tableau d'insuffisance cardiaque chronique aussi bien à fraction d'éjection altérée que préservée.

Maisch et al. ont proposé une classification de la MCD en quatre stades phénotypiques selon l'atteinte systolique et/ou diastolique de la fonction ventriculaire gauche et selon l'atteinte macro- ou microvasculaire.(128) Cette classification phénotypique repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, radiologiques (ETT, IRM) et invasifs (coronarographie, biopsie endomyocardique).

### Pronostic :

Les données montrent que la prévalence du diabète est similaire indépendamment de la catégorie de l'insuffisance cardiaque (FEVG conservée, FEVG modérément altérée, FEVG altérée)(129). L'association d'un diabète à une insuffisance cardiaque est un facteur de mauvais pronostic, d'autant plus si la FE est altérée.

La mortalité cardiaque, y compris la mortalité due à l'aggravation d'une insuffisance cardiaque, est 50 à 90% plus importante chez les patients diabétiques insuffisants cardiaques, indépendamment de la catégorie de l'IC.

Taqueti et al ont montré chez des patients symptomatiques non coronarien qu'une altération de la CFR était associée de façon indépendante avec une dysfonction diastolique et un risque augmenté d'évènements cardiovasculaires et notamment d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque à FEVG préservée.(130)

### Traitement :

Il n'y a pas actuellement pas de traitement spécifique de la MCD permettant de prévenir ou retarder son apparition. Au stade symptomatique, le traitement de l'insuffisance cardiaque sera identique aux schémas thérapeutiques habituellement proposés.

Concernant le traitement du diabète, les biguanides et la metformine garde une place capitale en première intention en l'absence d'insuffisance cardiaque déstabilisée ou d'insuffisance rénale sévère devant le risque d'acidose lactique.

Les sulfamides hypoglycémiantes et les glitazones sont déconseillés devant le risque d'hypoglycémie. Les inhibiteurs des DPP-4 (gliptines) et notamment la sitagliptine ont montré une sécurité en termes de risque de mortalité et/ou d'hospitalisation liées à un épisode de décompensation cardiaque.

Plus récemment, l'essai EMPA-REG OUTCOME a montré une réduction de 38% de la mortalité cardio-vasculaire, ainsi que de 32% de la mortalité toute causes confondues en plus d'une réduction significative de 35% des hospitalisations dues à l'insuffisance cardiaque chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire traités par empaglifozine(131).

Il s'agit d'un nouveau traitement antidiabétique oral dont le mécanisme d'action passe par une inhibition d'un co-transporteur de réabsorption du glucose et du sodium dans le tube contourné proximal rénal nommé SGLT2.

L'hypothèse évoquée expliquant la diminution de la mortalité CV et toute cause confondue serait celle d'un impact positif sur l'insuffisance cardiaque via une excrétion accrue de liquides et une baisse de la volémie sous l'effet de l'inhibiteur du SGLT2. Les dernières recommandations européennes de cardiologie recommandent leur utilisation en première intention lorsque le diabète est associé à une insuffisance cardiaque.

### 4.3. Etude de la perfusion cardiaque chez le diabétique non coronarien

Il a été prouvé que le pronostic cardio-vasculaire des patients diabétiques est plus sombre même en l'absence de coronaropathie manifeste.(132) On sait également que la présence d'une microalbuminurie est un facteur pronostic indépendant de mortalité cardiovasculaire.(97,102)

Plusieurs études se sont donc penchées sur l'évaluation de la perfusion cardiaque chez le sujet diabétique non coronarien avec parfois des résultats contradictoires.

Dankowski et al. ont montré une altération de la réserve de flux myocardique (CVFR) et des vitesses du flux myocardique maximal au stress chez des jeunes patients diabétiques de type 1 en comparaison à des sujets sains. Il n'y avait cependant aucune relation avec la coexistence d'une microalbuminurie et/ou d'une rétinopathie et les valeurs de la CFVR.(133)

Cosson et al. ont montré que les patients diabétiques de type 2 avec une microalbuminurie ont une altération de la vasodilatation coronaire endothélium-dépendante.(134)

Plusieurs études ont montré que les patients diabétiques sans coronaropathie avaient plus fréquemment une altération de la CFR en TEP et qui était fortement associée au degré d'albuminurie, suggérant ainsi que la dysfonction microvasculaire coronaire et l'albuminurie pourrait partager des mécanismes communs.(135,136)



Murthy et al. ont montré les patients diabétiques qui n'ont pas de coronaropathie épiscopordique significative mais qui ont une CFR altérée ( $CFR < 1,6$ ), ont un pronostic cardiovasculaire à long terme similaire à celui des patients non diabétiques atteints de coronaropathie.(132)

A l'inverse les patients diabétiques avec une  $CFR > 1,6$  avaient un risque d'évènements cardiovasculaires indésirables équivalent à celui des patients sains.

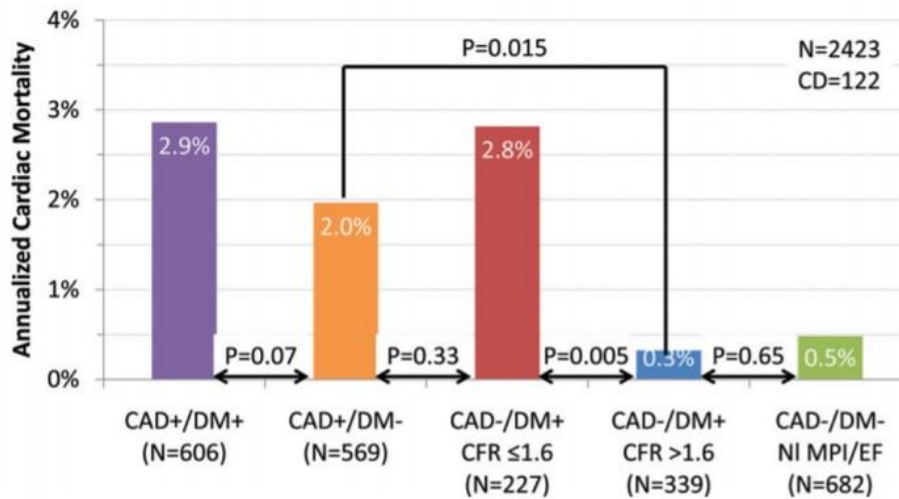


Figure 31 : Représentation des histogrammes de fréquence de mortalité cardiaque annuelle des patients en fonction du statut diabétique (DM), de l'atteinte coronarienne (CAD) et de la mesure de la CFR évaluée en TEP.

## **5. Méthodes d'analyse de la perfusion cardiaque**

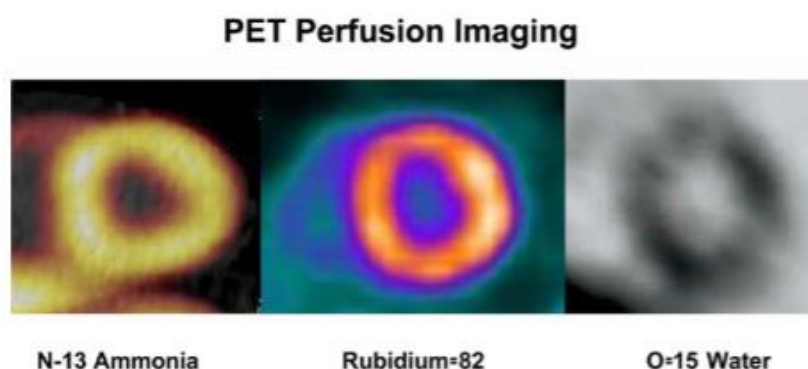
### **5.1. TEP Rubidium : le gold standard(137)**

La Tomographie par Emission de Positons est une technique d'imagerie médicale utilisée en médecine nucléaire. Elle permet de mesurer en trois dimensions l'activité métabolique d'un organe grâce aux émissions produites par les positons issus de la désintégration d'un isotope radioactif injecté au préalable.

Elle permet une imagerie fonctionnelle d'un organe au moyen d'un radiotraceur composé d'un isotope radioactif et d'une molécule vectrice. L'isotope va émettre des positons dont l'annihilation produit elle-même deux photons.

La détection de la trajectoire de ces photons par la caméra TEP permet de localiser le lieu de leur émission et donc la concentration du traceur en chaque point de l'organe. Cela va donner une information quantitative qui sera représentée sous la forme d'une image faisant apparaître sous différentes nuances de couleurs les zones selon concentration du traceur.

Cette technique est utilisée en cardiologie pour évaluer la perfusion myocardique mais aussi la viabilité myocardique. L'isotope radioactif utilisé, généralement l'eau marquée  $^{15}\text{-OH}_2$ , le Rubidium-82 ou l'ammoniac-13 est injecté par voie veineuse et après son passage dans la circulation artérielle, il va se fixer au niveau du myocarde.(138,139)



*Figure 32 : Iconographie d'une coupe axiale myocardique en TEP selon les différents isotopes radioactifs.*

Comme pour la scintigraphie myocardique « classique », l'analyse de la perfusion myocardique se déroule en 2 étapes. Deux séries d'images sont acquises : la première s'effectue au repos, et la seconde lors d'un stress pharmacologique après injection de Dipyridamole (Persantine).

La TEP à l'eau marqué-15 est le « gold standard » des examens non invasifs pour obtenir une quantification absolue des débits sanguins myocardiques (MBF en mL/min/g de masse myocardique)(140,141). Ces derniers seront calculés au repos et au stress pour chaque segment et le rapport stress/repos donnera la réserve de flux myocardique (MFR) qui permettra d'apprécier la réserve coronaire.

$$\text{MFR} = \text{MBF stress} / \text{MBF repos}$$

A partir des données obtenues on obtient une reconstruction en une seule image de la captation myocardique et une seule image de la fonction d'entrée artérielle (AIF).

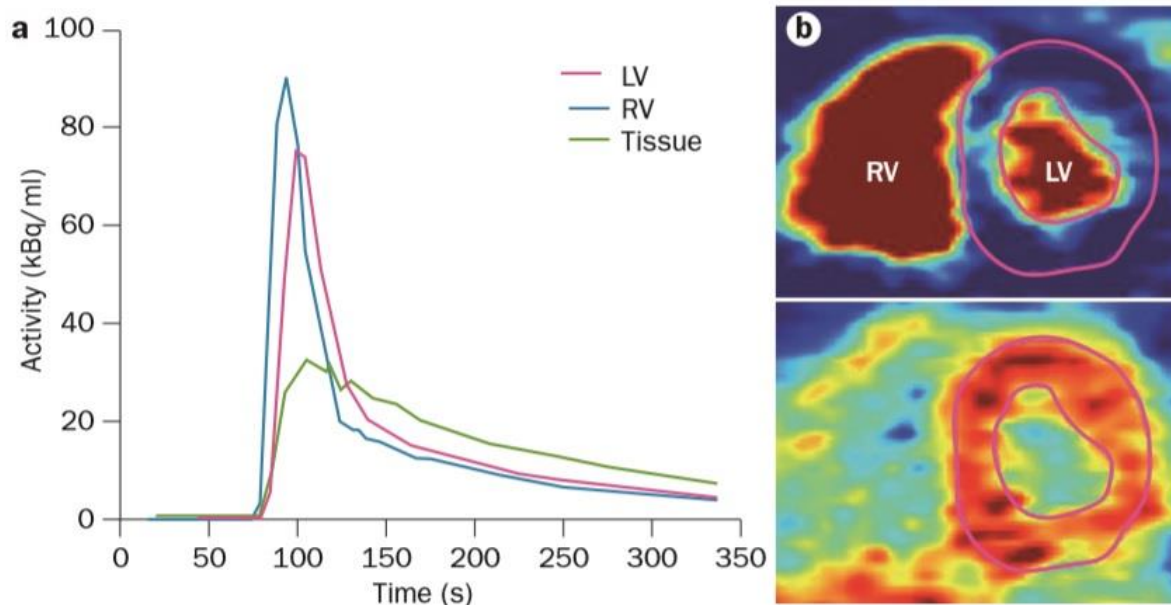


Figure 33 : a. Représentation graphique des courbes activité/temps en TEP à l'eau marquée 15-OH2 dérivant des régions d'intérêt dans le VD, le VG et le myocarde. L'activité décroît rapidement car la demi-vie de l'eau marquée est de 2min. b. Coupes petit axe représentant la distribution du traceur dans les cavités ventriculaires (blood pool) et le tissu myocardique.(42)

En raison de son caractère non invasif et de sa possibilité à fournir une quantification absolue du débit sanguin myocardique, la TEP a été largement utilisée depuis plus de trente ans pour l'évaluation de la réserve coronaire, aussi bien sur des volontaires sains que sur des patients asymptomatiques à haut risque cardiovasculaire ou sur des patients présentant une véritable maladie coronarienne.

Un des radioisotopes, le Rubidium 82 se comporte comme un analogue du potassium et permet d'évaluer la perfusion myocardique avec une efficacité supérieure à la scintigraphie myocardique de perfusion (142) Il ne nécessite pas de cyclotron pour sa production contrairement aux 2 autres précédemment cités.

La TEP peut être couplée à un scanner multi-barrettes (TEP-TDM) afin d'améliorer la qualité des images et permettre de réaliser une quantification absolue de la perfusion. Cela laisse également entrevoir la possibilité coupler deux examens : coroscaner et TEP de perfusion.

La TEP présente un intérêt diagnostique dans le dépistage de la maladie coronaire athéromateuse avec des chiffres de sensibilité et de spécificité élevés. Elle est même supérieure à l'IRM de stress et à la scintigraphie myocardique (143), cela pouvant s'expliquer par l'apport des données quantitatives qui sont potentiellement plus performantes que les mesures semi-quantitatives dans la recherche d'ischémie coronarienne (144). C'est notamment le cas dans le cadre d'une coronaropathie tritonculaire où la scintigraphie peut être prise en défaut.(145)

Les valeurs de MBF et MFR ont une bonne corrélation au degré de sténose des artères coronaires(146–148). Une valeur de MFR<2 semble un facteur indépendant prédictif de lésion coronarienne athéromateuse(95,149). Il faut également tenir compte de la valeur quantitative absolue du flux au stress qui témoigne également d'une atteinte coronarienne lorsque la valeur passe sous le seuil < 2mL/min/g(150).

Plusieurs études ont également démontré l'intérêt des valeurs de RFM comme facteur pronostic indépendant de la survenue d'évènement cardio-vasculaires(151–154). D'autres études ont montré qu'une altération du MBF au stress ou de la MFR en TEP était prédictive d'un risque relatif accru de décès ou de progression de l'insuffisance cardiaque, et ce indépendamment de la présence d'une coronaropathie épicaudique.

Les principales limites de cet examen sont principalement liées à son caractère irradiant et aux mesures de radioprotectons nécessaires, ainsi qu'à la demi-vie courte des isotopes utilisés qui nécessitent donc la présence d'un cyclotron à proximité du centre d'examen, hormis pour le Rubidium82.(155) C'est un examen coûteux et les radiotraceurs ne sont pas disponibles en France en dehors des centres de Recherche.

## 5.2. IRM de stress cardiaque (3,39,42,65,156)

L'IRM de stress est un examen de choix dans l'évaluation « classique » de la perfusion cardiaque. En effet la mise en évidence d'un défaut de perfusion en IRM de stress a une sensibilité (90%) et une spécificité (85%) équivalente à la TEP(157–160) pour le diagnostic d'insuffisance coronarienne.

L'IRM de stress a également été comparée à la scintigraphie myocardique de perfusion (ou tomographie par émission monophotonique – SPECT) avec l'angiographie coronaire conventionnelle comme référence(161–163). L'IRM a montré qu'elle avait une meilleure valeur diagnostique en plus d'être supérieure chez les patients bi ou tritronculaires (161,162,164) et de ne pas être limitée par les artéfacts d'atténuation ou la présence d'un BBG.

Elle semble également bien corrélée à l'angiographie avec mesure invasive par FFR (seuil<0,80) des sténoses coronaires épicaudiques avec des valeurs de sensibilité et spécificité supérieures, respectivement de 91 et 94%(165,166).

Enfin l'IRM de stress a montré sa valeur pronostique chez des patients suspects ou atteints de coronaropathie : la présence d'une ischémie documentée est un facteur prédictif de survenue d'évènements cardiovasculaires indésirables majeurs. (167,168)

En plus d'avoir une très bonne résolution, c'est un examen non invasif, non irradiant et dont les contre-indications restent relativement limitées. Elle donne également des renseignements sur la morphologie et la contractilité du myocarde.

Cependant l'évaluation « classique » de la perfusion myocardique reste exclusivement qualitative et va rechercher une ischémie myocardique en lien avec une sténose coronaire épicaudique. Elle n'explore pas la microcirculation cardiaque or on sait que son atteinte est un facteur de gravité indépendant qui va modifier le pronostic cardio vasculaire.

Des méthodes d'évaluation quantitatives et semi-quantitatives de la perfusion cardiaque ont donc été mises au point afin d'explorer la microcirculation cardiaque par approximation des débits sanguins et la mesure de la réserve coronaire.

### 5.2.1. Analyse qualitative de la perfusion cardiaque

L'IRM de stress permet une évaluation indirecte de la perfusion cardiaque au moyen de l'imagerie de premier passage myocardique d'un agent de contraste paramagnétique, le chélate de gadolinium.

Ce dernier est injecté directement en bolus par voie veineuse (0,05 à 0,1mmol/kg de poids corporel, débit 4 à 5mL/s) et va circuler dans tout l'arbre vasculaire pour finalement perfuser l'ensemble du réseau coronaire. Le gadolinium va ensuite être redistribué en niveau du secteur interstitiel avec une fraction d'extraction lors du premier passage myocardique de 50%.

L'étude de la perfusion myocardique de premier passage se base sur les modifications du temps de relaxation T1 lors de l'arrivée du gadolinium dans le tissu interstitiel myocardique. L'intensité du signal récupéré va donc dépendre de plusieurs paramètres : la perfusion tissulaire, le volume sanguin tissulaire, la taille du compartiment extra cellulaire et la perméabilité capillaire.

Lors du premier passage myocardique on observera une augmentation croissante du signal au niveau du myocarde sain puis suivra une phase de « wash-out ». En cas d'altération de la perfusion, il y aura une augmentation du délai avant le rehaussement tissulaire et la persistance d'un hyposignal au niveau du myocarde hypoperfusé.

La technique est standardisée avec une résolution spatiale et temporelle suffisante pour permettre l'acquisition de plusieurs niveaux de coupes (basal, médian, apical) au niveau du myocarde, ce qui correspond à environ une cinquantaine d'images. L'acquisition des images doit être rapide et synchronisée à l'ECG pour permettre de visualiser correctement la perfusion par le bolus de gadolinium.

On obtient ainsi six à huit niveaux de coupes tous les deux battements cardiaques. Les acquisitions sont réalisées en apnées ou en respiration calme afin de limiter les phénomènes d'artéfacts. Pour un niveau de coupe donnée, la résolution temporelle sera de 2 battements cardiaques ce qui permet une bonne analyse de la distribution intra-myocardique du gadolinium.

Les séquences peuvent aussi être réalisées sur un seul cycle cardiaque, améliorant ainsi la précision de l'évaluation de la perfusion, mais cela se fera au détriment de la résolution spatiale qui sera moins bonne.

Les séquences sont pondérées en T1 et grâce à l'inversion-récupération de l'aimant, les images de perfusion apparaissent saturées, c'est-à-dire « noires » en hyposignal avant l'injection. L'arrivée du gadolinium va créer une forte augmentation du signal dans les cavités cardiaques puis au niveau du myocarde.

Au sein d'un segment myocardique, l'évolution de l'intensité du signal au cours du temps traduit le volume sanguin intra-myocardique, donnant un reflet indirect de la perfusion myocardique. Cette technique ne permet pas une mesure quantitative du débit sanguin intra-myocardique et de la réserve coronaire.

L'IRM de stress permet de comparer la distribution myocardique du produit de contraste au repos et à l'hyperémie induite lors d'un stress pharmacologique. Le stress pharmacologique est obtenu au moyen de l'injection IV d'un vasodilatateur artériel, classiquement l'adénosine (140g/kg/min à débit constant) ou le Dipyridamole (0,6 à 0,8mg/kg).

L'interprétation des images en pratique clinique courante est visuelle dans la majorité des cas. C'est donc une interprétation qualitative de la perfusion myocardique, les segments hypoperfusés resteront en hyposignal au cours du premier passage intra myocardique, par opposition aux segments normalement perfusés qui seront rehaussés (hypersignal en niveau de gris).

Cet hyposignal sera visible sur au moins 3 images successives et persistera au-delà de 5 battements cardiaques après le pic de signal intra-cavitaire. Pour témoigner d'une ischémie myocardique on constatera un hyposignal lors du stress qui concernera au moins deux segments myocardiques adjacents et qui sera réversible au repos.

Une quantification absolue du débit coronaire en IRM est potentiellement faisable mais beaucoup plus complexe car elle nécessite des modèles mathématiques spécifiques, tel que la déconvolution paramétrique de Fermi, qui ne sont actuellement pas réalisables en pratique clinique courante.

On obtient ainsi des cartes de perfusion donnant pour chaque segment myocardique une mesure du débit sanguin en mL/g de myocarde/min. Ces techniques, encore expérimentales, ont toutefois montré une bonne corrélation comparée aux données de la TEP chez le patient sain et coronarien.(169,170)

### 5.2.2. Analyse semi quantitative MPRI / réserve coronaire

Pour permettre une évaluation quantitative de la perfusion, la relation entre concentration du produit de contraste et intensité du signal doit être la plus linéaire possible.

Cette relation de linéarité va dépendre de plusieurs paramètres : de la concentration en gadolinium dans le sang, du signal de la fonction d'entrée artérielle au niveau de la cavité VG (« blood-pool ») et du signal de sortie au niveau du tissu myocardique.

Les modèles mathématiques actuels permettent d'effectuer une analyse semi-quantitative à partir de l'évolution de la courbe d'intensité du signal au sein d'un segment myocardique en fonction du temps.

Pour chaque segment myocardique on peut calculer la pente à la courbe de d'intensité du signal, au stress et au repos.

L'index de réserve de perfusion myocardique ou Myocardial Perfusion Reserve Index - MPRI par la pente, donnée pour chaque segment myocardique, correspond au ratio de la pente maximale du signal en hyperémie par rapport au repos :

$$\text{MPRI} = \frac{\text{Pente max signal en hyperémie}}{\text{pente max signal au repos}}$$

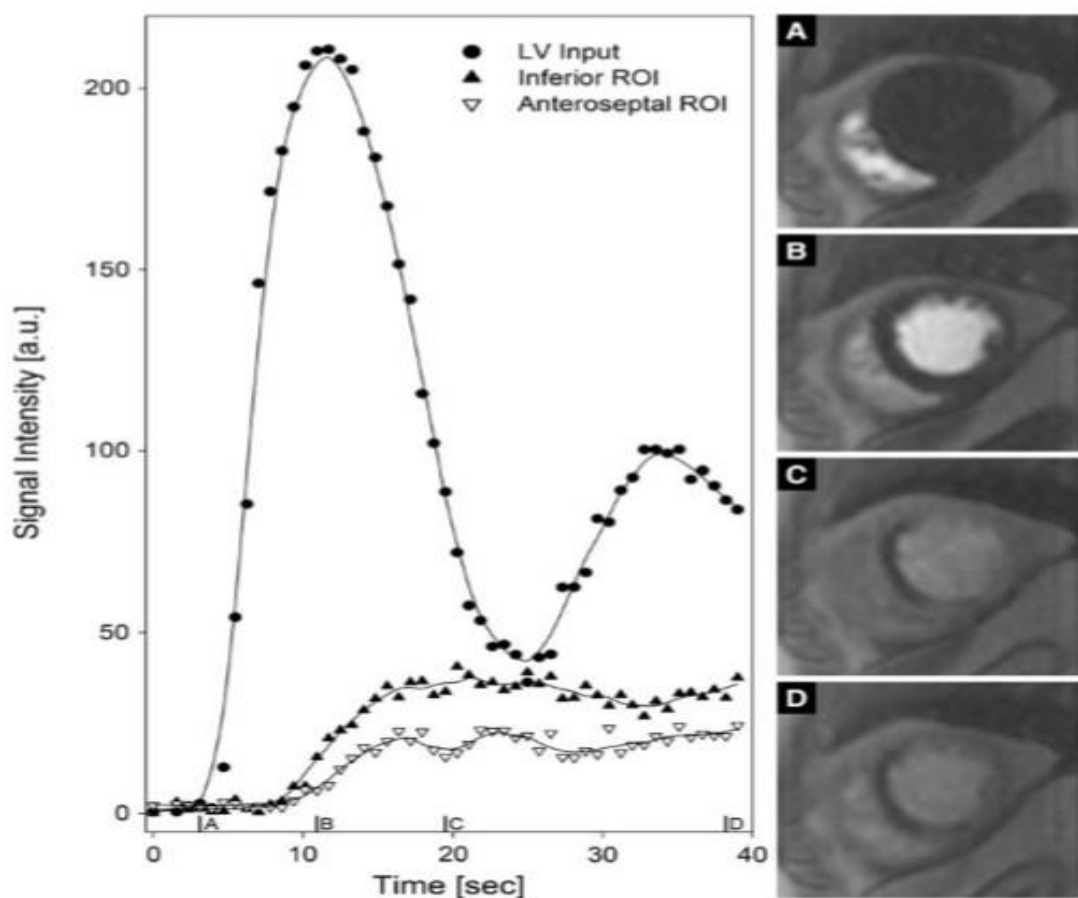


Figure 34 : A gauche : Représentation graphique des courbes signal/temps en IRM dérivant de régions d'intérêt situées dans la cavité ventriculaire gauche (en pointillés) et le myocarde (triangles). A droite : Iconographie de coupes IRM en petit axe représentant l'imagerie de perfusion de premier passage myocardique du Gadolinium.(65)



Ce paramètre donne une approximation semi-quantitative de la perfusion myocardique qui permet d'estimer la réserve coronaire, il ne donne pas d'information sur le débit sanguin myocardique.

L'intensité du signal myocardique ne dépend pas uniquement de la perfusion coronaire mais également du compartiment extra cellulaire et du degré de perméabilité capillaire, cependant des modèles d'analyse spécifiques du signal ont été validés pour évaluer la perfusion myocardique.

D'autres paramètres ont été proposés pour étudier la perfusion cardiaque pour chaque segment myocardique avec notamment le pic d'intensité du signal, le pied du signal, l'aire sous la courbe (entre le pied et le pic), temps jusqu'au pic (entre le pied et le pic).

Cependant ils donnent une analyse moins précise de la perfusion myocardique. Dans la littérature le MPRI par la pente apparaît être le paramètre le mieux corrélé à une atteinte ischémique prouvée à l'angiographie conventionnelle, en plus d'être fiable et reproductible.(171)

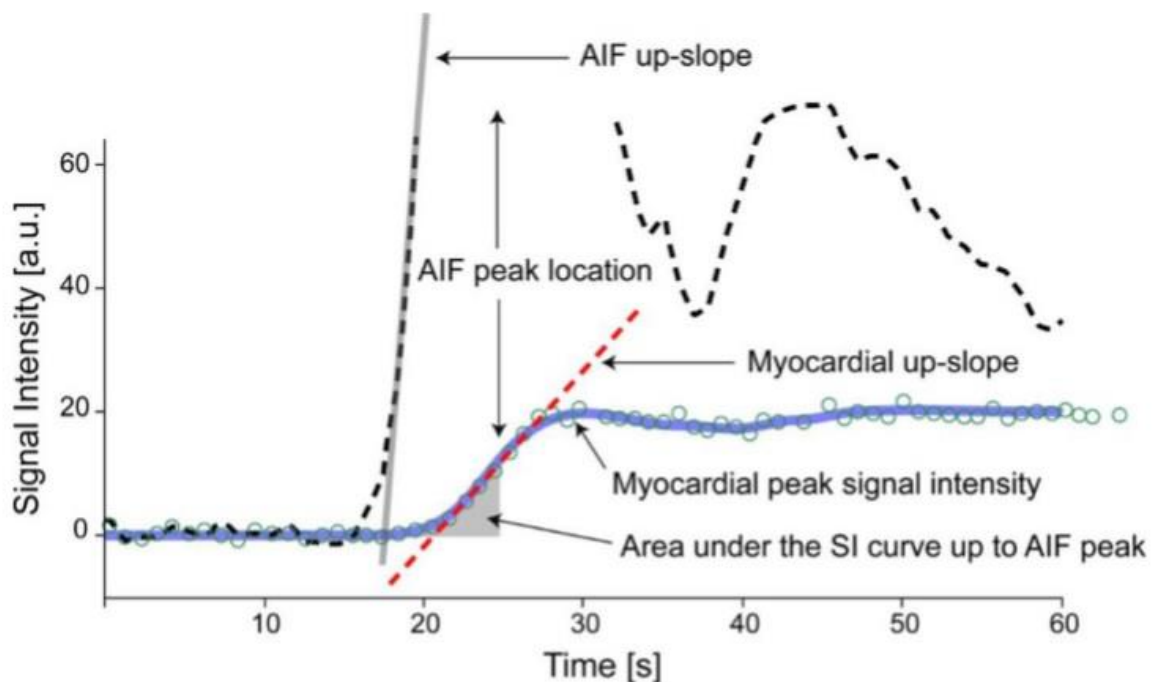
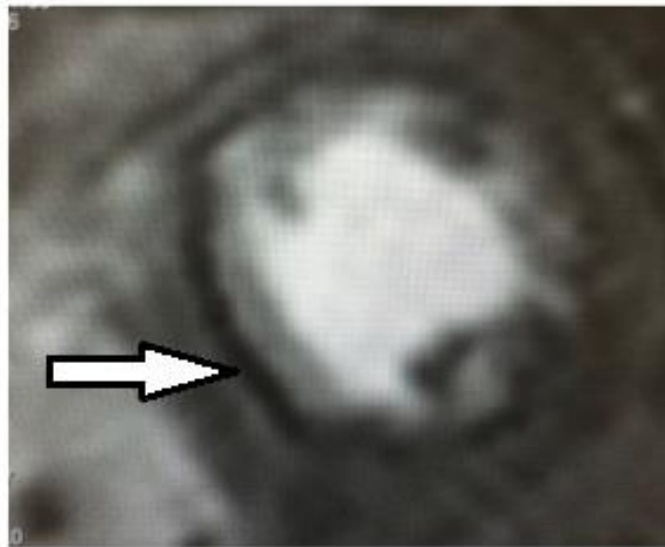


Figure 35 : Représentation graphique des courbes d'intensité du signal en fonction du temps pour l'AIF (tirets noirs) et pour le myocarde (cercles verts), et avec représentation de la pente max du signal myocardique (tirets rouges) et de l'aire sous la courbe du signal (triangle gris).(172)

La courbe de fonction d'entrée artérielle (ou Arterial Input Function, AIF) reflète l'intensité du signal intra cavitaire au cours du temps. Le MPRI étant soumis aux variations hémodynamiques (Pression artérielle, fréquence cardiaque), il a été proposé de normaliser la valeur du MPRI par l'AIF pour chaque segment myocardique afin de se soustraire à ces contraintes.

Les limites de cette méthode sont liées à l'analyse du signal qui nécessite des doses élevées de Gadolinium pour obtenir un rapport signal/bruit satisfaisant. L'utilisation du Gadolinium est classiquement déconseillée chez les patients insuffisants rénaux sévères car il exposerait à un risque de néphrotoxicité. Une autre source d'erreur est le post traitement des images qui requiert du temps et nécessite un certain degré d'expertise car il expose à un risque de biais de mesure.

L'IRM de perfusion est soumise au risque d'artéfacts avec notamment le « Dark Rim Artefact » ou artefact de susceptibilité magnétique. Il correspond à un hyposignal circonférentiel sous endocardique bien limité, maximal au pic de rehaussement de la cavité ventriculaire gauche. Il ne correspond pas à un territoire systématisé hypoperfusé et expose donc potentiellement à un biais s'il est inclus dans l'analyse.(173,174)



*Figure 36 : Iconographie d'une coupe IRM en petit axe montrant le Dark Rim Artefact (flèche blanche) lors de la perfusion myocardique de premier passage.*

Plusieurs études ont démontré une atteinte de la perfusion coronaire en IRM, notamment dans les couches sous endocardiques, chez des sujets souffrant d'angor microvasculaire. La dysfonction microvasculaire a également été documentées par IRM lors d'études en post revascularisation(175).

Il est admis que près de 60% de patients présentent un déficit marqué de la perfusion myocardique dans le territoire de l'infarctus en lien avec une obstruction microvasculaire thrombotique, et ce malgré une restauration complète d'un flux épicaudique.(176) Cette dernière est un marqueur de mauvais pronostic associé à un remodelage VG péjoratif et à la survenue d'évènements indésirables cardiovasculaires.(177)

### 5.2.3. Interprétation

La mesure du MPRI renseigne donc sur la réserve de perfusion myocardique, qui englobe l'atteinte du vaisseau épicaudique et de la microcirculation. En l'absence de sténose épicaudique avérée ou de défaut perfusionnel systématisé, une altération du MPRI pourrait donc être attribuée à l'atteinte microvasculaire seule.

Plusieurs études ont montré une altération significative du MPRI par la pente chez des femmes souffrant d'angor microvasculaire sans lésion épicaudique confirmé par test de réactivité coronaire par rapport à une population témoin.(178,179)

Une autre étude a montré l'association entre l'altération du MPRI et une dysfonction microvasculaire coronaire, qu'elle soit endothélium-dépendante ou indépendante.(180)

Un algorithme de prise en charge a également été proposé par Liu et al. chez des patients souffrant d'angor et bénéficiant d'une IRM de stress à visée diagnostique. En l'absence de défaut perfusionnel, une valeur de MPRI inférieure à 1,4 a été proposée pour confirmer la présence d'une atteinte microvasculaire (corrélée aux mesures invasives d'IMR  $\geq 25$  et de FFR  $> 0,80$ ).

Au-delà d'un MPRI  $> 1,6$  la probabilité d'atteinte microcirculatoire était peu probable. Dans la zone grise entre 1,4 et 1,6, l'algorithme proposait une quantification absolue du MBF au stress, avec une valeur seuil de MBF  $> 2,3$  rendant la probabilité d'atteinte microcirculatoire quasi nulle.(181)

### 5.2.4. Avantages et limites

L'IRM possède de nombreux avantages, en plus d'être un examen non irradiant et offrant une qualité d'image avec une bonne résolution spatiale et temporelle, elle permet également une évaluation précise de la morphologie et de la fonction contractile cardiaque. Les nouvelles modalités d'acquisition permettent dorénavant une caractérisation tissulaire du myocarde (graisse, œdème, fibrose...).

Cependant elle présente plusieurs contre-indications :

- Matériel ferromagnétique : patients porteurs de prothèses valvulaires mécaniques, pacemaker non IRM compatibles et la plupart des défibrillateurs automatiques implantables, clips neurochirurgicaux, corps étranger métallique, neuro-stimulateurs et pompes à insuline, tatouages.  
Ces dispositifs peuvent interagir avec le champ magnétique de l'IRM pouvant ainsi causer des dysfonctionnements ou entraîner un déplacement intra corporel du matériel avec un risque de brûlures. La qualité des images obtenues lors de l'acquisition peut également être altérée par de nombreux artefacts.
- Grossesse : pas de contre-indication formelle mais on évitera autant que possible l'injection de chélate de gadolinium.
- Insuffisance rénale sévère (DFG <30mL/min)
- Claustrophobie
- Morphotype (obésité)

Il existe plusieurs limites à la réalisation et à l'interprétation de l'IRM de perfusion :

- Artefacts liés au mouvement respiratoire : les séquences d'acquisition sont de courte durée (10 à 15 secondes) et nécessitent de maintenir une apnée pour éviter les artefacts liés aux déplacements du cœur au sein de la cage thoracique.
- Arythmie cardiaque : les séquences sont synchronisées à l'ECG pour s'adapter aux mouvements de contraction et relaxation du cœur lors du cycle cardiaque. En cas d'arythmie type fibrillation auriculaire la synchronisation à l'ECG sera inefficace et cela impactera sur la qualité des images.
- Dark Rim Artefact : cf chapitre correspondant
- Bloc de branche gauche : l'asynchronisme ventriculaire va entraîner un défaut de perfusion septal qui va gêner l'interprétation de la perfusion myocardique.
- Cardiomyopathie hypertrophique : elle va être responsable d'une altération de la microcirculation coronaire et de la réserve coronaire qui sera corrélée au degré d'hypertrophie ventriculaire gauche.
- Valvulopathies : la présence de valvulopathies sévères et notamment d'un rétrécissement aortique serré seront responsables d'anomalies de la perfusion cardiaque.

## 5.3. Scintigraphie myocardique de perfusion (TEMP)

### 5.3.1. Evaluation classique de la perfusion (SPECT)

La scintigraphie myocardique de perfusion (ou tomographie par émission monophotonique, TEMP ou SPECT) est une technique non invasive de médecine nucléaire qui donne une évaluation fonctionnelle de la perfusion cardiaque.

Ces performances diagnostiques pour la détection d'une ischémie myocardique sont très bonnes comparées à l'angiographie conventionnelle, environ 85% de sensibilité et 95% de spécificité, malgré quelques cas de faux positifs et faux négatifs.(182)

Après injection d'un radiotracer comportant un isotope radioactif, souvent le Thallium-201 (sans vecteur) ou le Technécium-99m (associé à un vecteur : le MIBI ou le Myoview), par voie veineuse, ce dernier va être capté au niveau du myocarde et émettre un rayonnement ionisant (photon gamma).

Au moyen d'une gamma-caméra on va détecter le lieu d'émission de ces rayonnements et ainsi reconstruire une image fonctionnelle en fonction de la concentration du traceur présent dans le myocarde. La distribution intra myocardique du traceur reflète le débit coronaire de chaque territoire vasculaire épicaudique jusqu'à la microcirculation. Par ailleurs il n'y a pas de phénomène de redistribution significatif ce qui permet de réaliser l'acquisition à distance de l'injection.

L'examen se déroule classiquement en plusieurs étapes :

- 1) Acquisition des images de repos après injection du radiotracer
- 2) Réalisation d'une épreuve d'effort maximale sur vélo couplée ou non d'un stress pharmacologique par injection de Dipyridamole ou de Regadenoson lorsque l'effort est impossible, afin d'obtenir un débit coronaire maximal et s'approcher des conditions d'hyperémie
- 3) Acquisition des images de stress (physique ou pharmacologique) après nouvelle injection de radiotracer lorsque l'hyperémie myocardique est maximale soit au-delà du seuil de 85% de la FMT pour un effort physique

Grâce à un logiciel on obtient une reconstruction des images de repos et d'effort sous la forme d'une cartographie bi-dimensionnelle de la distribution intramyocardique du traceur. Cette cartographie comprend des « tranches » successives de myocarde selon une segmentation en 3 grands axes : vertical (septal à latéral), horizontal (antérieur à postérieur) et petit axe (base à apex), ainsi qu'une reconstruction sous la forme d'un « Bull-eye ».

On compare ensuite les clichés de repos et de stress, la présence d'un défaut perfusionnel (hypofixation) au stress et réversible au repos témoignera d'une ischémie myocardique qui sera significative si elle touche au moins 2 segments adjacents. Un défaut perfusionnel au stress non réversible au repos témoigne en revanche d'une nécrose myocardique et donc d'une zone infarctée.

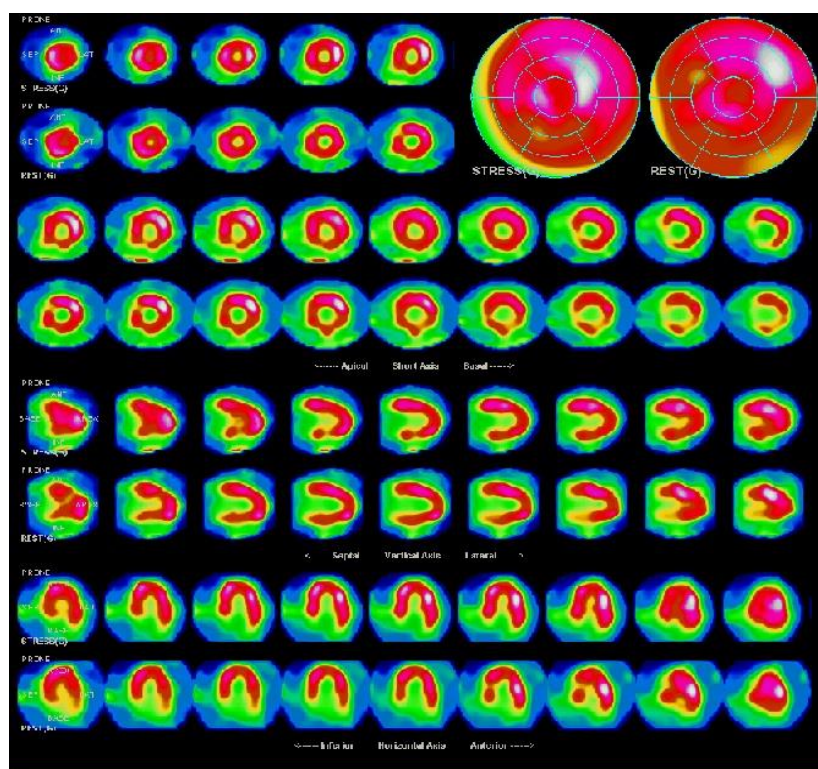


Figure 37 : Iconographie d'une scintigraphie myocardique de perfusion au  $^{99m}\text{Tc}$  avec comparaison de la fixation du traceur entre les images de repos (au-dessus) et les images de stress (au-dessous) dans 3 plans de l'espace (axial, horizontal et vertical). En haut à droite figurent les « bull-eyes » ou œils de bœuf représentant les 17 segments myocardiques de façon circonférentielle au repos et au stress.

Cependant cette analyse reste qualitative et ne permet pas de distinguer une atteinte épigardique d'une atteinte microcirculatoire.

### 5.3.2. Evaluation dynamique de la perfusion (CZT-SPECT)

Récemment la technique a évolué avec recours à l'emploi de caméra à semi-conducteurs dites CZT (Cadmium-Zinc-Telluride). Ces dernières transforment directement le photon gamma en une impulsion électrique, sans recours à un photon lumineux intermédiaire et à la technologie complexe des photomultiplicateurs, ce qui a permis d'améliorer la résolution spatiale et énergétique.

En effet la détection des photons en provenance du myocarde est multipliée par plus de cinq ce qui permet d'améliorer la sensibilité de détection et une amélioration du rapport signal/bruit. Ce gain de sensibilité permet de réduire les doses de radiotraceurs injectés et de diminuer les durées d'acquisition d'examen (4 à 6 minutes pour les traceurs technétiés). Des acquisitions synchronisées à l'ECG (Gated SPECT) permettent d'évaluer la cinétique globale et régionale, d'apprécier les volumes et la fraction d'éjection systolique du VG, ainsi que l'épaississement du myocarde.

Cependant les limites de l'analyse qualitative ont justifié le développement de logiciels mathématiques permettant une analyse quantitative du flux sanguin myocardique par territoire coronarien, pour évaluer avec plus de précision la perfusion myocardique.(183) Ces modèles permettent une quantification absolue du débit sanguin myocardique en (mL/min/g) et une mesure de la réserve de flux myocardique qui va évaluer l'ensemble du réseau coronaire épicaudique et de la microcirculation.

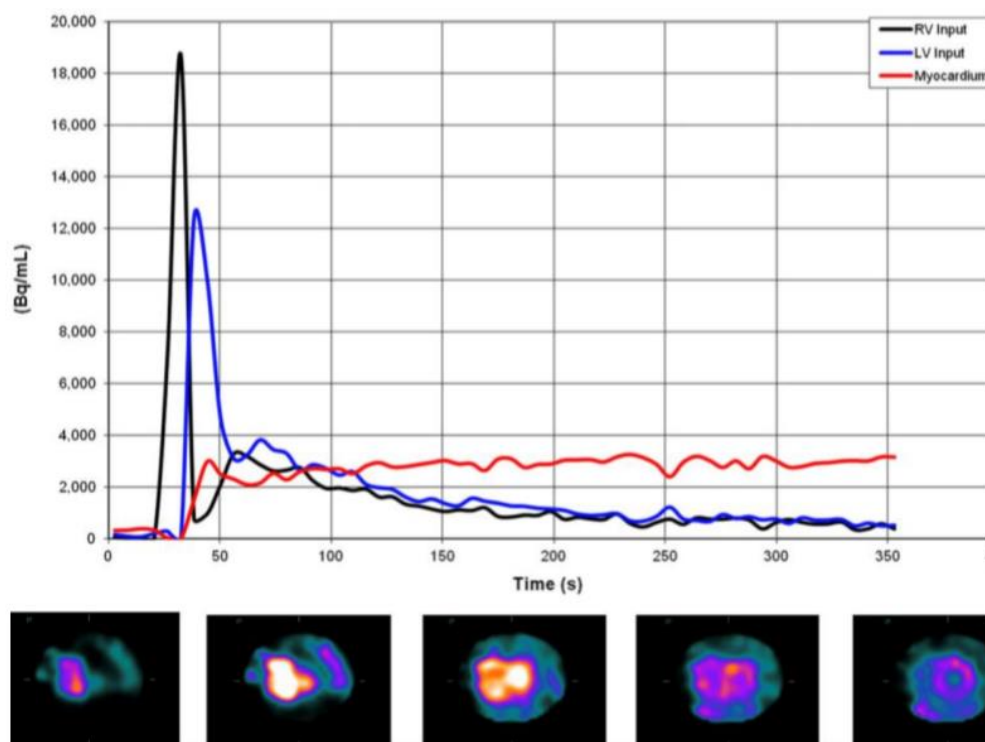


Figure 38 : Représentation des courbes activité (Bq/mL) / temps(s) en scintigraphie « dynamique ».

Le logiciel le plus utilisé actuellement est l'application Corridor 4DM® (INVIA, v2015, Ann Arbor, MI, USA) permettant un traitement des données dynamiques et de perfusion. Cette application permet l'analyse multidimensionnelle de la biodistribution des radionucléides dans le corps à l'aide d'images planaires et tomographiques, permettant ainsi d'effectuer des mesures quantitatives de la fixation d'un traceur au cours du temps.

Une surface de paroi médiane du ventricule gauche est divisée en 460 secteurs, à partir desquels sont extraites les courbes temps/activité (CTA) myocardiques. Les CTA globales et régionales (IVA, Cx, CD) sont obtenues à partir des moyennes des différents secteurs.

Un échantillonnage sous forme de ROI 3D à l'intérieur de la cavité ventriculaire gauche permet d'obtenir la fonction d'entrée artérielle (AIF) qui représente l'activité au niveau du secteur vasculaire ou « blood-pool ». Le débit sanguin myocardique est calculé au moyen d'une équation complexe appelée modèle de rétention net de Jeffrey. Ce dernier va calculer un taux de rétention R selon l'équation suivante :

$$R = MBF \times E$$

E représente la fraction d'extraction du traceur et MBF le débit sanguin myocardique.

L'équation va dépendre de plusieurs paramètres qui seront ajustés à la CTA du « blood-pool ».

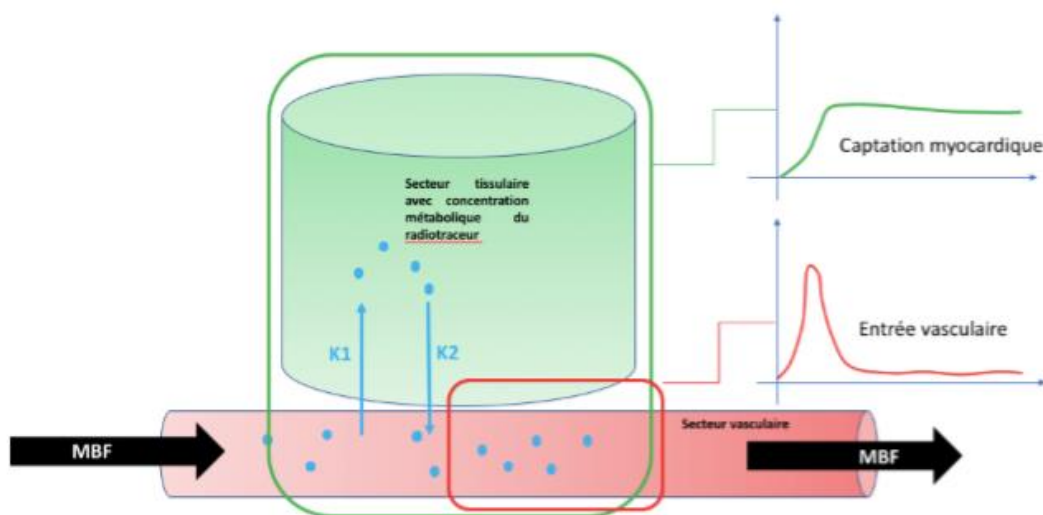


Figure 39 : Schéma représentant les échanges du radiotracer au niveau du compartiment tissulaire et du compartiment sanguin, ainsi que les courbes temps/activités des deux compartiments. On observe un pic de signal au niveau du compartiment vasculaire qui représente la fonction d'entrée artérielle.



Le traitement des images va s'effectuer en plusieurs étapes.

La première étape du processus de reconstruction va concerner le « reframing » de la séquence d'acquisition. Ainsi les images dynamiques obtenues pendant une acquisition (repos ou stress) de 6 minutes, immédiatement après l'injection IV du bolus du radiotraceur, vont être découpées selon un certain nombre de phases (1 à 6 en général) et pour chaque phase selon un certain nombre d'images de n secondes.

Plusieurs modèles de reconstruction ont été proposés avec par exemple un modèle de reconstruction en 6 phases : 21 x 3 sec, 1 x 9 sec, 1 x 15 sec, 1 x 21 sec, 1 x 27 sec, 7 x 30 sec, ou encore un modèle de reconstruction en 2 phases (1 vasculaire et 1 tissulaire) : 30 x 3 sec, 18 x 15 sec. Ces modèles sont fixés de manière arbitraire mais il est admis que l'échantillonnage de la première phase (phase du pic vasculaire) doit être fixe en fonction du temps d'administration du bolus du radiotraceur.

La seconde étape est optionnelle et concerne le Crosstalk (écoute croisée), c'est à dire qu'elle permet de s'affranchir de l'activité résiduelle entre le temps d'acquisition de repos et le temps d'acquisition de stress lorsque le patient reste en place dans la machine. Cela permet de déterminer plus précisément les CTA et donc débits sanguin myocardique.

La dernière étape consiste à l'obtention des résultats à partir des images reconstruites. On obtient donc pour chaque segment myocardique et chaque territoire (IVA, Cx, CD) la valeur des débits sanguins myocardiques de repos et de stress, ainsi que la réserve de perfusion myocardique. Une altération de la réserve de perfusion se traduit par une valeur de MFR < 2 qui est fortement corrélée à une lésion épicaudique fonctionnellement significative et/ou une altération de la microcirculation coronaire

### 5.3.3. Interprétation

Plusieurs études récentes ont montré la faisabilité d'une évaluation quantitative de la réserve myocardique en TEMP sur caméras à semi-conducteurs.(184)

Dans l'essai WATERDAY(185), Agostini et al. ont montré la faisabilité de la quantification du débit sanguin myocardique et de la RFM sur caméras CZT-SPECT en comparaison à la TEP à l'eau marquée OH2-15 et à la mesure invasive de la FFR chaque artère (IVA,CD et Cx), dans une population de coronariens stables. Ils ont montré une bonne corrélation entre les valeurs de RFM mesurées en CZT-SPECT et en TEP, avec cependant des flux de repos et de stress qui étaient plus élevés sur les caméras CZT.

A noter que douze patients présentaient une altération de la RFM sans aucune lésion épiscopardique significative. Ces patients présentaient des facteurs de risque CV « classiques » avec notamment un diabète évolutif depuis plusieurs années. Cette altération de la RFM pouvait donc potentiellement être rattachée à une très probable altération de la microcirculation coronaire et donc à une microangiopathie cardiaque diabétique.

Le calcul de la réserve de flux myocardique (MFR) pour chaque segment myocardique, correspond au ratio entre le flux sanguin coronaire au stress lors de l'hyperémie et le flux sanguin coronaire au repos.(186) On parle d'altération de la réserve coronaire en dessous d'une valeur seuil fixé de façon consensuelle entre 2 et 2,5.

Ben Bouallègue et al. (187) ont montré en 2015 une association significative entre une altération globale de la RFM et le nombre de vaisseaux épiscopardiques sténosés (>50%) dans une population de coronariens tritronculaires au décours d'un infarctus. Il y avait également un lien très significatif entre les valeurs de RFM régionale et le degré de sténose du vaisseau épiscopardique du territoire correspondant. Les valeurs de RFM régionales permettaient de discriminer les vaisseaux normaux et pathologiques d'un point de vue anatomique et fonctionnel.

#### 5.3.4. Avantages et Limites

La scintigraphie myocardique de perfusion est un examen de dépistage de l'ischémie myocardique utilisé en pratique courante et qui a une bonne rentabilité diagnostique.

Cependant elle ne donne qu'une évaluation qualitative qui peut être prise en défaut, notamment lors d'une coronaropathie tritronculaire équilibrée. L'intérêt d'une évaluation quantitative est de rattraper ces patients faux-négatifs en mesurant les débits de repos et de stress, et ainsi d'évaluer la réserve coronaire.

Certains facteurs doivent être pris en compte avant la réalisation de l'examen :

- Radiations : il s'agit d'un examen irradiant qui est donc contre-indiqué en cas de grossesse et impose des mesures de radioprotectons liées à l'injection d'isotopes radioactifs (distanciation sociale jusqu'à la fin de la période active, confinement et élimination des déchets en contact avec les secrétions corporelles)

- Contre-indications liées à l'injection de vasodilatateurs artériels lors du stress pharmacologique
- Suspension des traitements anti-angineux (bêtabloquants, anticalciques et dérivés nitrés) depuis 48 heures qui peuvent abaisser la valeur diagnostique de la scintigraphie d'effort.
- Régime spécial 12 heures avant l'examen : pas de thé ni chocolat ni café ni banane ni médicaments contenant des bases xanthiques qui peuvent diminuer la fixation des médicaments vasodilatateurs (adénosine, Dipyridamole) et rendre la qualité de l'examen sous optimale.

D'autres facteurs peuvent également limiter son interprétation(188) :

- Point chaud digestif : lié à un foyer d'hyperfixation intense hépatique ou digestif situé à proximité du ventricule gauche qui peut être responsable d'artéfact de reconstruction (diminution de l'activité relative des autres parois, masquage d'une zone hypo-perfusée)
- Artéfacts liés aux mouvements respiratoires et artéfacts d'atténuation : la position en décubitus dorsal expose au risque d'artéfact dans le territoire inférieur (atténuation diaphragmatique, flou dû aux mouvements respiratoires) alors que la position en décubitus ventral permet de limiter les artéfacts liés aux mouvements respiratoires mais peut induire des artéfacts dans les territoires antérieur et/ou apical (atténuation mammaire chez les femmes).
- Artéfacts de centrage : ils sont liés à un mauvais positionnement du cœur au sein de la zone de détection optimale et peuvent induire une perte de coups qui sera interprétée comme une hypoperfusion.
- Synchronisation à l'électrocardiogramme : une synchronisation imparfaite pour gêner l'estimation de la fonction contractile ventriculaire gauche.
- Bloc de branche gauche/ stimulateur cardiaque : l'asynergie de contraction du ventricule gauche peut provoquer des anomalies de perfusion septale et apicale.
- Artefact apical : il est multifactoriel (atténuation des tissus mous, position du patient, reconstruction de l'image...), plus fréquent sur les caméras CZT et simule un aspect d'hypoperfusion apical. Il est accentué par la correction d'atténuation et la correction du rayonnement diffusé qui permettent d'améliorer la qualité des images tomographiques.

## **2EME PARTIE : ETUDE PERSONNELLE**

## **1. Objectif de l'étude et Hypothèses :**

La perfusion cardiaque est un phénomène complexe sous la dépendance du réseau vasculaire et des débits sanguins coronaires.

Une altération de la perfusion myocardique est synonyme d'ischémie myocardique. La présence de cette dernière est le substrat nécessaire pour guider nos stratégies de revascularisation.

Le dépistage de l'ischémie myocardique et son traitement par un geste d'angioplastie coronaire, et notamment chez le patient diabétique, semble montrer ces limites en termes de morbi-mortalité cardio-vasculaire.

Cela renforce la conviction d'une véritable microangiopathie cardiaque indépendante de l'atteinte épicaudique qui va conditionner le pronostic de nos patients. Son évaluation est donc un enjeu majeur en pratique clinique courante.

L'évaluation de la perfusion cardiaque reste difficile en pratique courante car elle nécessite le recours à des techniques invasives (coronarographie avec mesure de pressions/débits intracoronaires) ou des techniques comme la TEP-Rubidium dont le radiotracteur n'est pas disponible à ce jour en France.

La scintigraphie myocardique de perfusion est une technique largement validée et facilement disponible, cependant la TEP offre les meilleurs performances diagnostiques ce qui fait qu'elle reste encore actuellement le « gold-standard ».

Les nouvelles modalités d'imagerie (IRM, SPECT) tentent ainsi d'évaluer la perfusion cardiaque dans son ensemble, à la fois concernant la circulation épicaudique mais aussi la microcirculation cardiaque sous le terme de « réserve coronaire ».

Le sujet diabétique est un modèle de choix car son association avec une atteinte microangiopathique périphérique n'est plus à démontrer. En l'absence de sténose épicaudique avérée, l'existence d'une véritable microangiopathie cardiaque diabétique n'est que peu connue et son association avec une atteinte microvasculaire périphérique n'a pas encore été clairement établie selon les modalités d'imagerie courante.

L'IRM cardiaque avec injection d'adénosine permet d'étudier la perfusion cardiaque. Plusieurs études ont déjà montré l'association entre une dysfonction microvasculaire et une altération de la perfusion myocardique selon certains paramètres étudiés en IRM. Nous avons établi un protocole fiable dans notre centre qui permet d'analyser de façon semi-quantitative la perfusion cardiaque.

Une nouvelle méthode d'analyse de la perfusion cardiaque par tomographie par émission monophotonique avec caméras à semi-conducteurs ou CZT-SPECT a récemment été développée. Elle permettrait une quantification absolue des débits de perfusion et de la réserve coronaire et non une approximation, ce qui constituerait une alternative intéressante à la PET qui n'est actuellement pas accessible en France.

Plusieurs hypothèses ont été émises :

- Les patients diabétiques présenteraient une atteinte cardiaque indépendante de l'atteinte macrovasculaire coronaire.
- Cette atteinte serait potentiellement dû à une atteinte microvasculaire coronaire.
- En IRM la perfusion cardiaque serait altérée via la mesure du MPRI en cas de dysfonction microvasculaire coronaire.
- Le patient diabétique avec une microangiopathie présenterait une altération de la perfusion en scintigraphie via la mesure de la réserve coronaire (CFR).
- Les débits sanguins myocardiques de stress et de repos seraient altérés en cas de microangiopathie cardiaque.
- L'analyse de la perfusion cardiaque en IRM au moyen d'une technique automatisée par le logiciel d'analyse via le MPRI par la carte de pente serait fiable.
- Il existerait une corrélation entre l'évaluation de la perfusion cardiaque en IRM via le MPRI et la scintigraphie via la réserve coronaire CFR.

L'objectif de notre étude a donc été :

- 1) D'évaluer l'atteinte microcirculatoire cardiaque du diabétique selon la présence d'une microangiopathie périphérique ou non, au moyen d'une technique d'IRM de perfusion habituellement utilisée dans notre centre.
- 2) D'approcher l'analyse de la perfusion cardiaque au moyen d'une nouvelle technique dans notre établissement, la CZT-SPECT, et de montrer la faisabilité d'un tel examen pour évaluer la présence d'une atteinte microcirculatoire cardiaque chez des patients diabétiques en fonction de la présence ou non d'une microangiopathie extra-cardiaque.
- 3) De voir s'il existe une corrélation entre les résultats obtenus en IRM de perfusion et en scintigraphie-CZT en analysant les résultats obtenus sur une cohorte de patient ayant bénéficié des 2 examens.

## **2. Matériels et méthodes :**

### **2.1. Type d'étude**

Nous avons réalisé une étude de type cohorte, rétrospective, monocentrique réalisée au CHU Haut-Lévêque de Bordeaux. Les patients ont été inclus entre Janvier 2014 et Octobre 2019. Les données du dossier médical de chaque patient ont été récupérées au moyen du logiciel informatique DxCare du CHU de Bordeaux.

### **2.2. Population de l'étude**

Les patients participants à l'étude ont été recrutés pour la réalisation d'une IRM cardiaque selon différentes modalités :

- patients diabétiques hospitalisés dans notre service de cardiologie pour une pathologie non coronarienne (bilan d'AOMI, bilan post AVC, bilan de risque cardio vasculaire global).
- patients diabétiques non coronariens vu en consultation par un médecin de notre équipe (bilan de risque cardio vasculaire, pathologie cardiaque non coronarienne)
- patients diabétiques ayant bénéficié en premier lieu d'une scintigraphie myocardique de perfusion avec protocole « réserve coronaire ».

#### **2.2.1. Critères d'inclusion**

Les patients inclus devaient présenter les caractéristiques suivantes :

- Être majeur(e) et accepter de participer à l'étude
- Présence avérée d'un diabète de type 1 ou 2 depuis au moins 5 ans, et stabilisé avec une HbA1c < 8% depuis 6mois.

## 2.2.2. Critères d'exclusion

Les patients ont été exclus s'ils présentaient l'une des caractéristiques suivantes ou des contre-indications à la réalisation ou l'interprétation de l'IRM cardiaque :

-Présence d'une coronaropathie avérée : antécédent de syndrome coronarien aigu ou angor d'effort ou sténose épigardique connue, présence d'une ischémie myocardique : défaut de perfusion supérieur ou égal à 2 segments en IRM ou scintigraphie, présence de rehaussement tardif sous endocardique en IRM.

-Interprétation difficile : FA permanente, BBG, FEVG <50%, RA serré, HVG > 15mm

-Contre-indications à l'injection d'adénosine : troubles conductifs de haut degré (BSA, BAV2 Mobitz1, BAV2 Mobitz2, BAV3), asthme, insuffisance respiratoire obstructive sévère

-Contre-indications à l'examen : grossesse, insuffisance rénale chronique sévère, présence d'un corps étranger ou prothèse métallique, clips vasculaires, port d'un pacemaker ou défibrillateur non IRM compatible, claustrophobie, morphotype...

## 2.3. Schéma expérimental

Les caractéristiques démographiques de l'échantillon ont été recueillies grâce aux dossiers médicaux informatiques de chaque patient disponible sur le logiciel Dx Care du CHU de Bordeaux. Pour chaque patient on pouvait ainsi obtenir les données démographiques, le statut cardiovasculaire et l'atteinte microangiopathique périphérique.

En cas d'informations manquantes, les médecins correspondants (médecin généraliste, cardiologue, diabétologue, ophtalmologue...) étaient contactés afin de recueillir les informations nécessaires.

### 2.3.1. Evaluation du profil cardiovasculaire

Les principaux facteurs de risques cardiovasculaires ont été renseignés :

- l'âge et le sexe
- un tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 ans
- une hypertension artérielle (> 140 / 90 mmHg ou traitement antihypertenseur)
- le type de diabète
- une dyslipidémie (LDL > 1,6 g/L)



- une hérédité coronarienne familiale caractérisée par un antécédent d'infarctus ou de mort subite avant 55 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme, ou d'AVC avant 45 ans chez un parent du 1er degré.
- le poids et l'Indice de Masse Corporelle (IMC).

Par ailleurs on recherchait également une extension de la maladie athéromateuse aux autres territoires artériels avec notamment :

- Les antécédents personnels d'infarctus ou d'AVC/AIT.
- La présence d'une athéromatose significative des troncs supra-aortiques (TSA) : elle était recherchée systématiquement par écho-doppler vasculaire. On retenait le critère en présence d'une sténose de plus de 50% sur les TSA ou antécédent d'angioplastie ou endartériectomie carotidienne.
- La présence d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) : une mesure des IPS aux chevilles était systématique réalisée. Le critère était retenu en présence d'un IPS <0,9, d'une sténose significative en imagerie ou d'un antécédent d'angioplastie ou d'endartériectomie au niveau du territoire artériel sous aortique.
- La présence d'une atteinte rénale par la mesure de la créatininémie et du DFG (selon MDRD) comme marqueur de sur risque cardiovasculaire et pour l'appréciation du risque cardiovasculaire global.

### 2.3.2. Evaluation de la microangiopathie périphérique

Les patients ont ensuite été phénotypés en fonction de leurs potentielles atteintes microvasculaires périphériques selon cette répartition.

-un **groupe microangiopathie** : présence d'au moins deux atteintes microvasculaires extra cardiaque parmi lesquelles : rétinopathie diabétique avérée au fond d'œil, neuropathie périphérique avérée lors du test au monofilament, présence d'une neuropathie centrale sur l'IRM cérébrale, néphropathie avérée avec présence d'une microalbuminurie.

-un **groupe sans micro angiopathie** : une atteinte microvasculaire extra cardiaque ou moins

Pour être comptabilisées, les différentes atteintes microangiopathiques périphériques devait répondre aux critères suivants :

-Rétinopathie diabétique : réalisation d'un fond d'œil récent 1 à 2ans, ou rétinopathie diabétique connue ancienne, par un ophtalmologue lors du suivi de routine avec présence des caractéristiques suivantes : microanévrismes, signes d'ischémie rétinienne, atteinte proliférative, œdème maculaire ou antécédent de traitement par photocoagulation. Un fond d'œil pathologique validait le critère.

-Néphropathie diabétique : un dosage des protéines urinaires sur 24 heures dans un laboratoire était systématiquement effectué, concomitant à la mesure de la créatinine sanguine et du débit de filtration glomérulaire (selon la formule MDRD). La présence d'une microalbuminurie (albuminurie entre 30-300mg/24h ou 2-20mg/mmol de créatinurie), d'une protéinurie (albuminurie >300mg/24h) associée une insuffisance rénale chronique (DFG<60mL/min) validait le critère.

-Neuropathie périphérique : la présence de signes cliniques de neuropathie sensitivo-motrice (paresthésie, brulures, abolition des réflexes ostéo-tendineux) avec test au monofilament 10g positif, ou d'une neuroesthésiométrie >15V de façon bilatérale validait le critère.

-Neuropathie centrale : la présence d'une leucoaraiose significative à l'IRM cérébrale définie par un score Fazekas > 2 validait le critère. Ces données ont été récupérées sur les comptes rendus d'hospitalisation ou de radiologie en Unité Neuro Vasculaire pour les patients ayant bénéficié d'un bilan post AVC.

Tous les patients ont ensuite passés une IRM cardiaque de stress avec protocole microcirculation permettant de constituer **deux groupes** différents :

-Un groupe de **patients diabétiques avec microangiopathie** ayant réalisé une *IRM protocole microcirculation*

et

-Un groupe de **patients diabétiques sans microangiopathie** ayant réalisé une *IRM protocole microcirculation*

Certains patients appartenant à l'un ou l'autre des groupes ont également bénéficié d'une scintigraphie myocardique de perfusion avec étude de la réserve coronaire.

On a ainsi pu constituer **deux sous-groupes** :

-Un groupe de **patients diabétiques avec microangiopathie** ayant réalisé une *IRM* et une *scintigraphie*

et

-Un groupe de **patients diabétiques sans microangiopathie** ayant réalisé une *IRM* et une *scintigraphie*

## 2.4. Protocole d'examen

Les patients éligibles à l'étude ont été contactés par téléphone par un médecin cardiologue. Il leur a été proposé la réalisation d'une IRM cardiaque dans le cadre du suivi de leur diabète et du retentissement de ce dernier sur leur fonction cardiaque.

Les patients participants au protocole « IRM microcirculation » devaient avoir suivi un régime particulier (sans thé ni café ni chocolat ni banane) depuis au moins 24 heures et stopper leur traitement bêtabloquants ou anti-angineux depuis au moins 48 heures, afin d'assurer une réponse vasodilatatrice maximale à l'adénosine.

Avant l'examen, les patients devaient avoir effectué un bilan biologique avec contrôle de la fonction rénale (créatininémie, calcul du DFG) et de l'hématocrite.

Un électrocardiogramme était réalisé systématiquement et le recueil du consentement éclairé signé était effectué avant réalisation de l'examen.

### Déroulement de l'examen :

Les patients ont été convoqué dans le service de radiologie du Professeur Laurent à l'Hôpital Haut-Lévêque du CHU de Bordeaux sur des plages IRM spécifiquement dédiées au protocole de recherche « microcirculation » les lundi matin entre janvier 2014 et octobre 2019.

L'examen durait en moyenne 1 heure et était systématiquement encadré par la présence conjointe d'un radiologue et d'un cardiologue.

### 2.4.1. Analyse IRM

Les examens ont été réalisé ayant moyen d'une machine IRM Siemens Avanto® 1,5 Tesla du CHU de Bordeaux.

Les séquences réalisées étaient prédéfinies à l'avance selon un protocole « microcirculation » établi selon ce schéma :

-Séquences **CINE** : étude de la cinétique et de la morphologie cardiaque.

- Séquences ciné 2, 3 et 4 cavités haute résolution
- Séquences ciné petit axe haute résolution en 3 niveaux de coupe au repos

-Séquence **T1 mapping avant injection de Gadolinium** : en petit axe sur 2 ou 3 niveaux de coupes

- Injection d'adénosine *Adenoscan*® à la seringue électrique (140µg/kg/min)
- Séquences de **perfusion de stress** : 3 à 5 minutes après le début de l'injection d'adénosine, injection de Gadolinium Dotarem® (0,2cc/kg, débit 5cc/s) avec acquisition sur 2 ou 3 niveaux de coupes (basal/médian/apical) en petit axe, pondérées T1. Les acquisitions étaient synchronisées à l'ECG pour un même espace RR. Arrêt de l'adénosine.
- Séquence **CINE radial petit axe** : au repos 5 minutes après l'arrêt de l'injection d'adénosine : mesures des volumes et masse myocardique, de la fonction systolique VG.
- Séquence de **perfusion de repos** : 5 minutes après 1<sup>ère</sup> injection de Gadolinium, mêmes modalités que la perfusion de stress sans injection d'adénosine.
- Séquences de **rehaussement tardif FLASH 3D** 3 plans : 15 minutes après la perfusion de stress : cicatrice sous endocardique (ischémie) ou sous épocardique (inflammation)
- Séquence **T1 mapping après injection de Gadolinium** : en petit axe sur 2 ou 3 niveaux de coupes : analyse et calcul du volume extra cellulaire : fibrose ?

#### Le post traitement :

##### 1<sup>ère</sup> étape : Analyse des données IRM standard

L'analyse des données standard a été réalisée 2 fois, conjointement par un médecin radiologue et un médecin cardiologue formé, afin de limiter le risque de biais de reproductibilité inter observateurs.

Cette première partie comprenait l'analyse des séquences **CINE**, l'analyse qualitative visuelle de la **perfusion de stress** puis de **repos**, ainsi que l'analyse du **rehaussement tardif**.

L'analyse des séquences **CINE** permettait le calcul de plusieurs paramètres dont :

- Mesure de *la fraction d'éjection ventriculaire gauche*
- Mesure des *volumes télédiastoliques et télésystoliques du VG*
- Mesure de la *masse myocardique*
- Analyse de la *cinétique segmentaire*
- Présence de *valvulopathies*

L'analyse visuelle qualitative de la **perfusion de stress** et de **repos** était basée sur la mise en évidence d'une diminution du signal ou d'une prise de contraste retardée sur un segment myocardique lors des séquences de stress mais pas de repos. Dans ce cas le segment myocardique concerné était considéré comme pathologique.

L'analyse du **rehaussement tardif** permettait de déceler les séquelles de nécrose myocardique ou des plages cicatricielles (fibrose) inflammatoire ou ischémiques.

## 2<sup>ème</sup> étape : Analyse semi-quantitative de la perfusion myocardique

L'analyse **semi-quantitative** des séquences de perfusion a été effectuée au moyen du logiciel *Argus*<sup>®</sup>.

Cette analyse portait, le plus souvent, **sur deux niveaux de coupes** (basal et médian) ou, lorsque cela était possible, sur trois niveaux de coupes (basal, médian et apical), sur les acquisitions de stress et au repos, en petit axe.

A partir d'un nouveau de coupe, une **ROI circonférentielle** (region of interest) était dessinée manuellement pour délimiter les contours myocardiques (sous endo et sous epicardique). Cette ROI était ensuite étendue à l'ensemble des images de façon automatique, avec une correction manuelle en cas d'erreur de positionnement.

Les contours devaient être soigneusement dessinés afin d'éviter les zones à risques d'artéfacts et notamment le « **Dark Rim Artefact** » qui peut potentiellement mimer une zone d'hypoperfusion myocardique. Les parties les plus internes et le plus externes du myocarde ont donc été exclues pour éviter les influences de proximité et être le plus spécifique.

Le myocarde était ensuite divisé en **six segments** pour les niveaux de coupes **basal et médian**, et **quatre segments** pour le niveau **apical**.

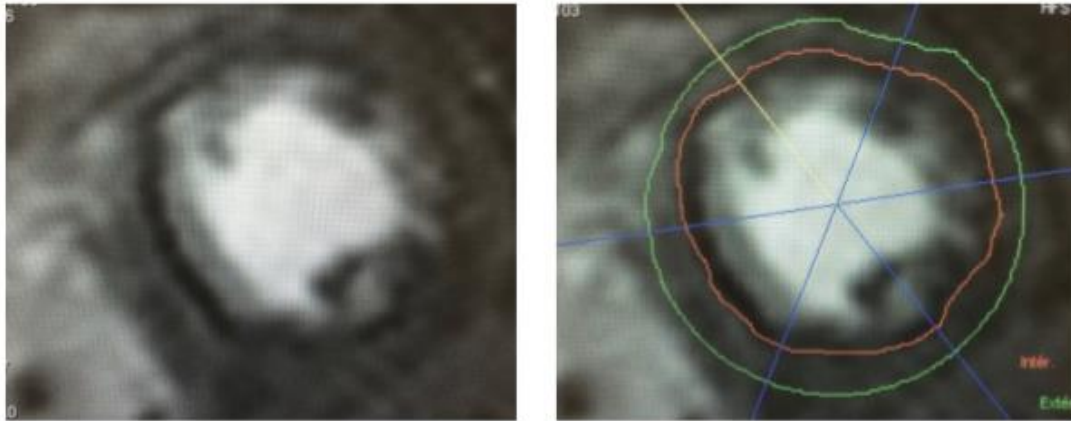


Figure 40 : Séquences IRM de perfusion de repos (à gauche) et post traitement sur logiciel Argus (à droite). On peut voir la délimitation des contours du myocarde, en rouge le sous endocarde et en vert le sous épicarde. On peut apercevoir une zone circconférentielle sous endocardique en hyposignal qui correspond au Dark Rim Artefact. Les lignes bleues et jaune divisent le myocarde en six segments.

L'analyse semi-quantitative de la perfusion était permise grâce au logiciel Argus, on obtenait ensuite des **courbes d'intensité de signal** en fonction du temps pour **chaque segment myocardique** ainsi que pour le **Blood Pool (AIF)**.

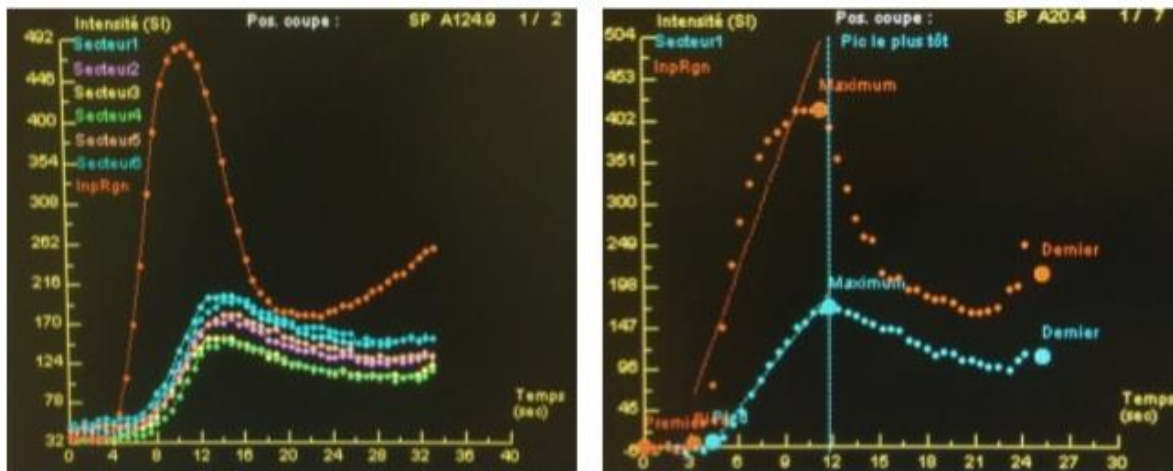


Figure 41 : Représentation graphique des courbes d'intensité signal (SI) en fonction temps au niveau d'une coupe basale. Chaque point d'une courbe correspond à l'évolution du signal dans le temps après injection du Gadolinium. La courbe rouge correspond à l'AIF ou « Blood Pool » qui correspond au signal sanguin intra cavitaire, et le reste des courbes de couleurs correspond au signal pour chaque segment myocardique (6 segments pour un niveau basal et median, 4 pour le niveau apical). A droite, on peut voir la modélisation de la pente qui est la tangente à la courbe entre le pied et le pic d'intensité.

Pour chaque segment myocardique et l'AIF, la **pente maximale** de la **courbe d'intensité du signal** était calculée automatiquement par le logiciel *Argus*, à partir du pied et du pic du signal le plus précoce définis également automatiquement. Une correction manuelle a également dû être apportée pour éviter les erreurs de positionnement automatique qui pouvait potentiellement fausser les résultats.

Cette valeur de **pente maximale** est corrélée de manière **linéaire** à la mesure du débit sanguin coronaire. L'analyse semi-quantitative de la perfusion myocardique a donc été possible grâce au **MPRI** (Myocardial Perfusion Reserve Index ou indice de réserve de perfusion myocardique) qui est le rapport entre la valeur de pente maximal du signal (maximal upslope) en hyperémie sur la valeur de pente maximale au repos.

$$\text{MPRI} = \text{pente maximale du signal au stress} / \text{pente maximale du signal au repos.}$$

La valeur obtenue est donc une **estimation semi-quantitative** de la **réserve coronaire** pour chaque segment myocardique. Les valeurs de MPRI calculées étaient systématiquement **normalisées par la pente de l'AIF** pour limiter les facteurs de confusion liées aux variations hémodynamiques entre le stress et le repos.

L'**aire sous la courbe** a également été calculée pour chaque segment car il est décrit comme un paramètre alternatif pour estimer la perfusion myocardique. Le **pic d'intensité du signal** myocardique durant le premier passage du produit de contraste n'a pas été pris en compte car il s'agit d'un paramètre moins robuste pour évaluer la perfusion cardiaque.



Figure 42 : Représentation des tables de résultats numériques des courbes d'intensité du signal. Pour chaque secteur myocardique et pour l'AIF, on obtenait une valeur numérique de la pente (SI/sec) et de l'AUC (SI\*sec) en fonction du pied et du pic d'intensité du signal.

## 2.4.2. Analyses en scintigraphie myocardique « dynamique »

### Déroulement de l'examen :

Le déroulement initial de l'examen était identique à celui d'une scintigraphie myocardique de perfusion « classique ».

Accueil du patient, vérification de l'identité, recueil du consentement et recueil des antécédents. Examen clinique : vérification de l'absence de souffle systolique évocateur de rétrécissement aortique sévère, absences de signes d'insuffisance cardiaque décompensée. Réalisation systématique d'un ECG de repos : absences de troubles conductifs de haut degré ou signes évocateurs d'ischémie.

Les conditions d'hyperémie étaient obtenues au moyen de l'injection d'un puissant vasodilatateur coronaire, le **Regadenoson RAPISCAN**. Il s'agit d'un agoniste sélectif du récepteur de l'adénosine A2A. L'injection se fait par voie veineuse périphérique.

Il comporte certaines contre-indications : bradycardie et troubles conductifs (BAV2M1, BAV2M2, BAV3, BSA), hypotension artérielle, insuffisance cardiaque non contrôlée, IDM récent 5 à 7 jours. Il peut toutefois être utilisé en cas d'asthme modéré. De nombreux effets indésirables ont également été décrits : troubles cardio-thoraciques (dyspnée, oppression thoracique, palpitations), des troubles digestifs (nausées, épigastralgies...) L'antidote réalisé sur avis médical du cardiologue est l'*Aminophylline* intra veineuse.

Le radiotracer utilisé dans le service de Médecine Nucléaire du CHU de Bordeaux pour l'analyse quantitative de la réserve coronaire était le **99mTc Myoview**. Trois doses étaient préparées par le radiopharmacien : une dose traceuse de 37 MBq, un bolus de repos de 2,5MBq/kg et un bolus d'effort de 8MBq/kg.

Le patient était informé des précautions nécessaires en lien avec la radioprotection et on s'assurait de l'absence de contre-indication.

Les patients étaient démaquillés d'un éventuel traitement anti-ischémique (bêtabloquants, inhibiteurs calciques, dérivés nitrés) et devaient avoir suivi un régime particulier sans consommation de thé, ni café, ni chocolat, ni banane durant les 24 heures précédant l'examen afin de permettre une action vasodilatatrice optimale du *RAPISCAN* et permettre d'antagoniser ce dernier par l'*Aminophylline* le cas échéant.

Le patient restait scopé à un ECG en permanence et les constantes étaient recueillies toutes les minutes pendant la durée de l'examen.



La 1<sup>ère</sup> étape consistait à injecter la **dose traceuse** puis, 10 minutes après l'injection, le patient était installé en décubitus ventral sous la gamma caméra Discovery NM-530 C / General Electric. Une acquisition était lancée pour vérifier le centrage du cœur.

La 2<sup>ème</sup> étape consistait à l'injection du **bolus de repos** et l'acquisition des **images de repos** pendant une **séquence de 6 minutes**. L'injection du bolus devait être réalisée correctement en une seule fois pour ne pas induire d'erreur lors du traitement des images.

La 3<sup>ème</sup> étape consistait en la réalisation du stress pharmacologique par injection d'un bolus de 400µ de **REGADENOSON** durant 20 secondes sur le cathéter branché au patient par l'infirmière des épreuves d'effort. Durant cette étape les constantes : tension artérielle, fréquence cardiaque, saturation artérielle en oxygène et l'ECG étaient étroitement surveillés.

La 4<sup>ème</sup> étape consistait à l'injection du **bolus de stress** et l'acquisition des **images de stress** pendant une nouvelle **séquence de 6 minutes**. L'acquisition des images était lancée 40 secondes après l'injection du REGADENOSON, puis 10 secondes plus tard le bolus de stress était injecté dans au patient.

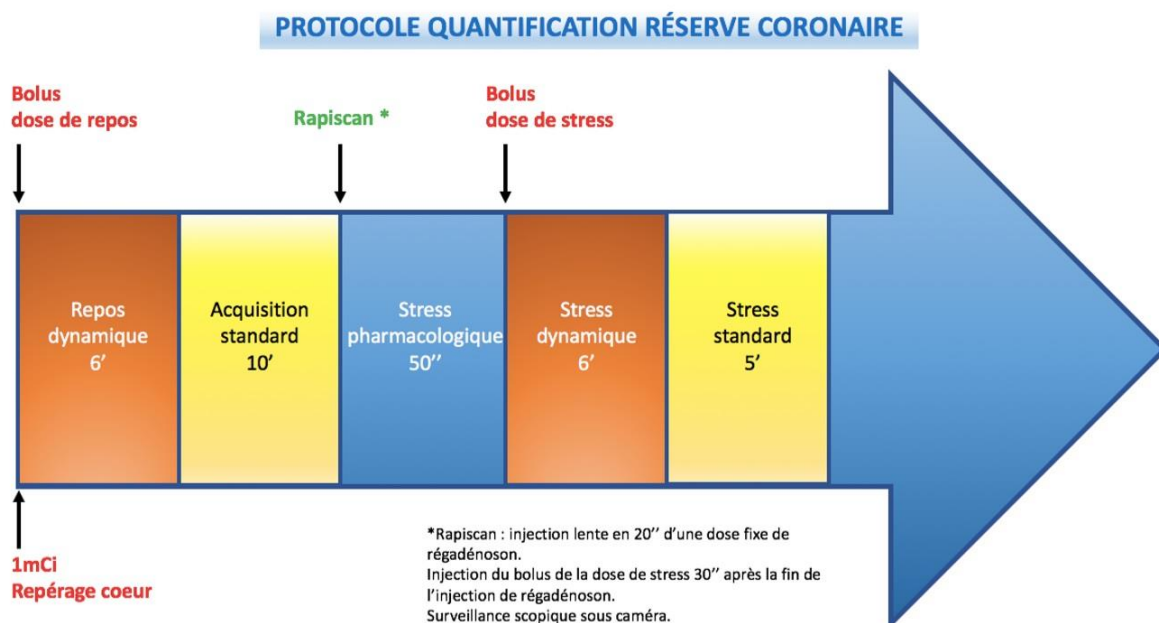


Figure 43 : Schéma du protocole de quantification de la réserve coronaire en CZT-SPECT

## Le post traitement :

L'analyse de la qualité des images et de leur validité pour l'interprétation a été réalisée par deux médecins nucléaires.

L'analyse visuelle et fonctionnelle est réalisée à l'aide de l'interface QPS/QGS (QPS/QGS ; Cedars- Sinai Medical Center) qui compare trois types d'images obtenues lors du protocole d'acquisition : les images dynamiques de repos et de stress réalisées sur des séquences de 6 minutes, les images précoces réalisées 2 minutes après injection du bolus pour exclure le phénomène de temps vasculaire et les images standards de repos et post stress, respectivement de 10 et 5 minutes.

Le traitement des images dynamiques a été effectué au moyen du logiciel Corridor4DM, selon cinq protocoles de reconstruction, permettant la mesure des débits sanguins myocardiques et de la réserve coronaire grâce à différentes formules mathématiques (formule compartimentale de Leppo) et procédés tenus au secret industriel.

La première étape consiste du post traitement est l'**échantillonnage** temporel des 6 minutes d'acquisition c'est-à-dire qu'on redécoupe le cycle d'acquisition initial de 6 minutes en plusieurs phases d'images de n secondes.

Ensuite, après le ré échantillonnage, il faut à nouveau rendre les images conformes au logiciel de traitement. Cette étape est appelée la « **RECON** », c'est l'étape la plus longue du post traitement.

La dernière étape consiste au véritable **traitement des images par le logiciel 4DM**. C'est pendant cette étape que le médecin nucléaire joue un rôle et applique une correction manuelle au traitement de l'image.

En effet, il doit réaliser un **contourage précis du myocarde**, faire attention au **nombre de coupes** et aussi au **placement de la ROI de la fonction d'entrée intravasculaire (AIF)**. Ces trois éléments doivent être réalisés de manière rigoureuse pour que les images soient interprétables mais exposent à un risque d'erreur.

L'enregistrement dynamique permet une **quantification absolue** des flux sanguins myocardiques de repos et de stress (en mL/min/g) et la mesure de la CFR.



Les variables qualitatives ont été comparées entre les deux groupes grâce aux tests du Chi<sup>2</sup> de Pearson, au test du Chi<sup>2</sup> de Yates et au Test exact de Fisher qui permettent de tester l'indépendance entre deux variables dans des tableaux de contingence.

Un test de corrélation de Spearman a été utilisé pour évaluer la concordance entre la méthode de mesure du MPRI « classique » et celle du MPRI par la carte de pente.

Concernant notre critère de jugement principal, l'analyse statistique a été faite selon un modèle linéaire mixte avec effets aléatoires emboîtés.

La valeur de significativité  $p$  des tests statistiques était fixée au risque alpha de première espèce de 0,05.

## 2.6. Critères de jugement principal et secondaires

### 2.6.1. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal de cette étude était la mesure de l'index de réserve de perfusion myocardique ou **MPRI via la pente maximale** pour chaque segment myocardique.

Ce dernier était possible en IRM pour chaque segment myocardique grâce au calcul du ratio entre la valeur de pente maximale du signal myocardique en hyperémie sur la valeur de pente maximale du signal au repos. La valeur de la pente maximale semblant être un critère plus robuste que la valeur de l'AUC ou du pic maximal du signal pour la mesure du MPRI.(171)

$$\mathbf{MPRI = \text{pente maximale du signal au stress} / \text{pente maximale du signal au repos}}$$

Pour un patient donné nous avons calculé le MPRI pour chaque niveau de coupe (basal, médian et apical) correspondant à la moyenne des MPRI des segments de la coupe, ainsi qu'un MPRI global correspondant à la moyenne des MPRI de l'ensemble des segments myocardiques du patient.

Pour le critère de jugement principal nous avons comparé la moyenne des MPRI via la pente maximale de l'ensemble des segments myocardiques dans chacun des deux groupes afin d'obtenir la puissance statistique nécessaire.

## 2.6.2. Critères de jugement secondaires

- MPRI via **pente normalisé par l'AIF** : pour chaque segment myocardique la valeur du MPRI était normalisée par la valeur de l'AIF du « blood pool » qui représente l'intensité du signal sanguin intra cavitaire. Ce paramètre a été proposé pour s'affranchir des variations hémodynamiques entre le stress et le repos.
- MPRI via **aire sous la courbe** : Comme pour la pente maximale du signal, il s'agit d'un autre paramètre utilisé pour évaluer le MPRI mais qui semble toutefois moins robuste. De la même façon il est obtenu en calculant le ratio entre la valeur de l'AUC en hyperémie et la valeur de l'AUC au repos.
- MPRI via **carte de pente** : Ce paramètre était calculé à partir des séquences spécifiques « MAPSLOPE » réalisées au repos et à l'hyperhémie. En traçant une ROI au niveau septal et latéral du myocarde et grâce à des algorithmes informatiques, on obtenait une valeur correspondant à la pente du signal calculée pour chaque pixel myocardique de la ROI. Ainsi, il était possible de calculer le MPRI par la carte de pente (septale, latérale et globale) comme le ratio entre la valeur en hyperémie et au repos. L'avantage de cette méthode comparé à la méthode « classique » est qu'elle constitue un gain de temps non négligeable pour estimer de façon fiable la valeur du MPRI.

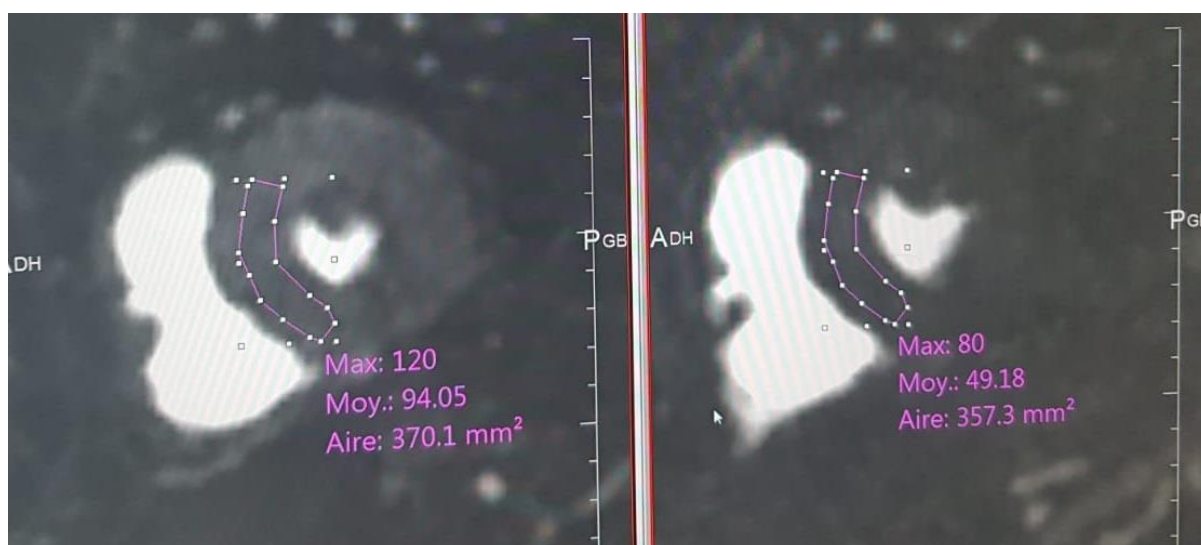


Figure 45 : Iconographie de la méthode d'analyse du MPRI par carte de pente

- Nous avons cherché à savoir s'il existait une concordance entre la méthode d'analyse « classique » du MPRI via la pente maximale et la méthode via carte de pente au moyen d'un test de corrélation.

- Nous avons regardé la **reproductibilité inter-observateur** : nous avons analysés le MPRI via la pente de 99 segments par deux opérateurs différents, en aveugle, et nous avons regardé la concordance des résultats obtenus.

### 2.6.3. Analyses en scintigraphie dynamique :

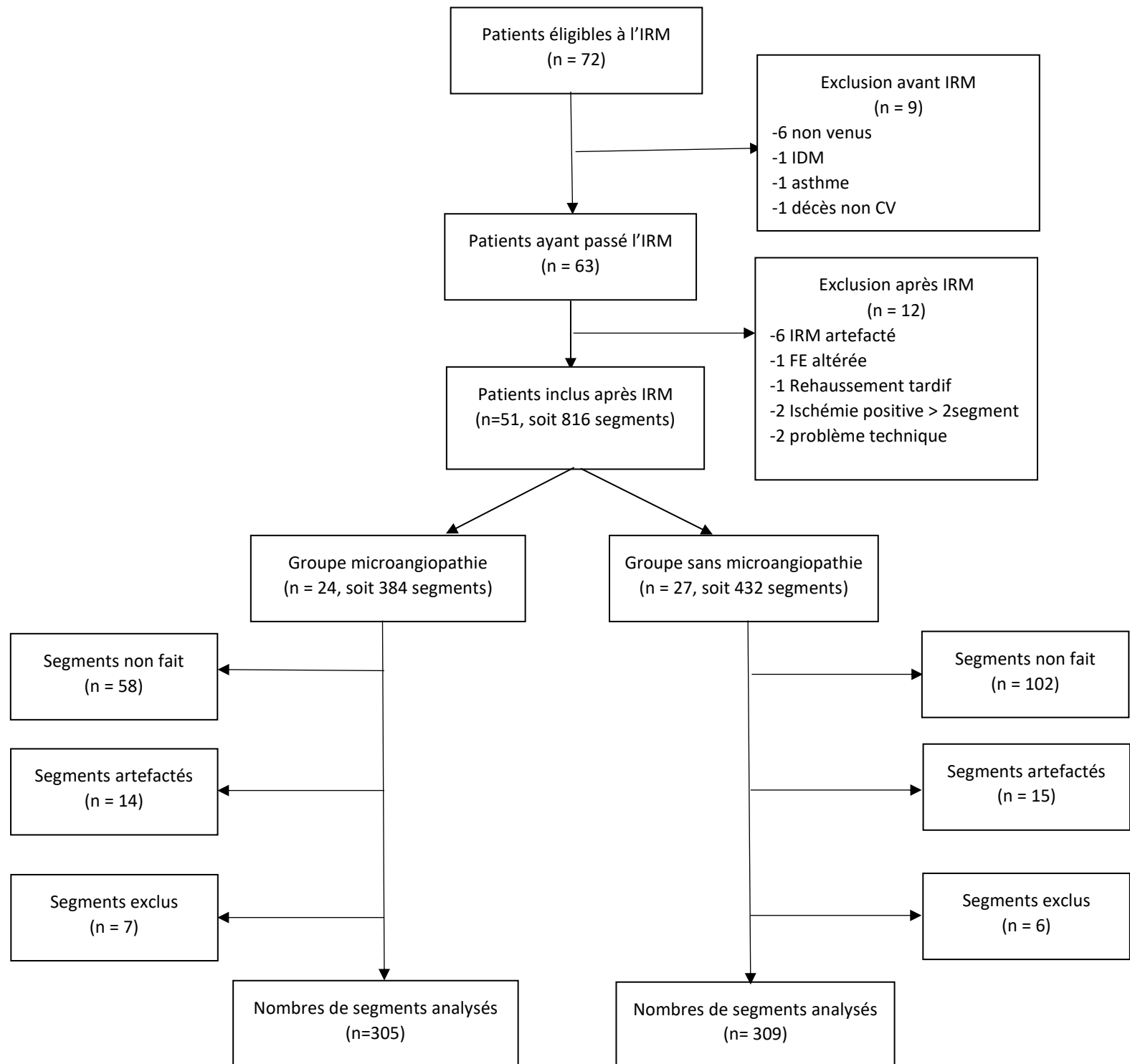
- Comparaison des moyennes des **débits sanguins myocardiques de repos et stress** pour chaque territoire artériel (IVA, Cx et CD) et en globalité entre le groupe microangiopathie et le groupe sans microangiopathie.

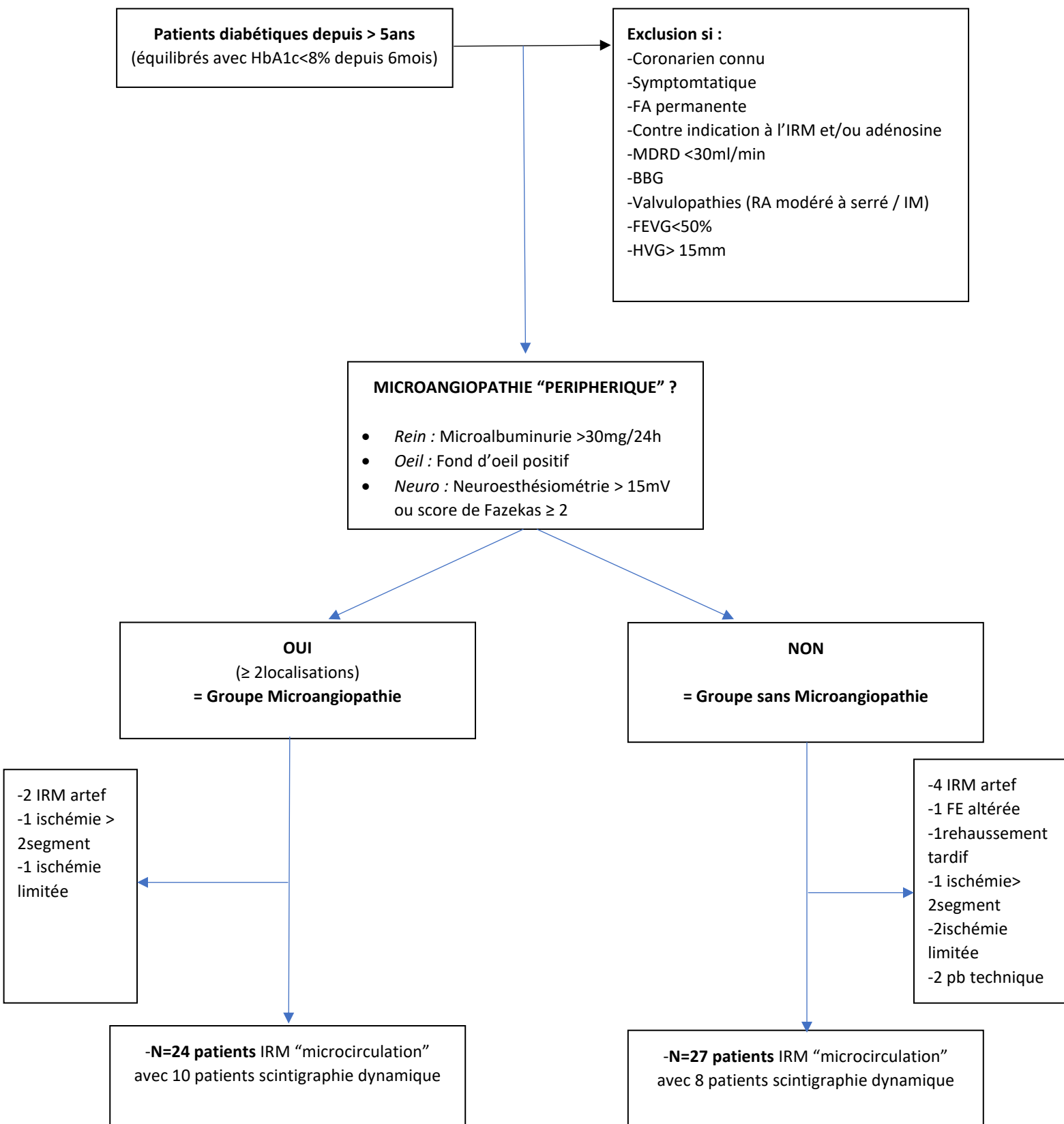
- Comparaison des moyennes de **CFR globale** pour chaque patient dans le groupe microangiopathie versus groupe sans microangiopathie en utilisant un test t de Student. La mesure de la CFR globale pour chaque patient était définie comme le ratio entre les débits de stress et les débits de repos.

- Etude de la **corrélation** entre la mesure du **MPRI via la pente « classique » en IRM** et la mesure de la **CFR en scintigraphie** via un test de corrélation de Pearson.

### 3. Résultats :

#### 3.1. Diagramme de flux







## 3.2. Caractéristiques démographiques

72 patients étaient initialement éligibles pour l'examen.

9 patients n'ont pas pu bénéficier de l'IRM : 6 patients ne sont pas venus le jour prévu de l'examen, 1 patient a été contre indiqué pour asthme le jour de l'examen et 2 patients ont été exclus : 1 pour infarctus du myocarde et 1 pour décès non cardio-vasculaire dans l'intervalle entre la date de convocation et le jour de l'examen (délai d'environ 3 mois).

63 patients ont bénéficié de l'IRM protocole microcirculation.

12 patients n'ont pas été inclus dans notre analyse : 2 patients ont été soumis à un problème technique rendant l'analyse des séquences de perfusion impossible, 6 patients présentaient un examen non interprétable dans l'analyse post traitement rendant l'analyse du MPRI impossible (courbes d'intensité du signal en « dent de scie »), 1 patient présentait une FEVG trop altérée et 1 patient avait des plages de rehaussement tardifs trop étendues pour permettre une interprétation correcte de la perfusion cardiaque.

Enfin nous avons exclu 2 patients qui présentaient une ischémie myocardique supérieure à 2 segments témoignant d'une probable coronaropathie épocardique sous-jacente.

Au total, **51 patients** ont donc bénéficié d'une IRM cardiaque de perfusion qui a pu être correctement analysée, permettant ainsi de créer 2 groupes distincts. Le premier groupe était constitué de **24 patients atteints de microangiopathie** et le second groupe de **27 patients sans microangiopathie**.

L'âge moyen était de **69 ans** dans le groupe microangiopathie contre **63 ans** dans le groupe sans microangiopathie avec une différence significative entre les 2 groupes ( $p=0,007$ ). Notre population était surtout masculine avec **76% d'hommes** contre 24% de femmes sans différence significative entre les 2 groupes ( $p=0,216$ ).

Il s'agissait d'une population à **haut risque cardiovasculaire** avec 92% d'**hypertendus** dans le groupe microangiopathie contre 85% dans le groupe sans microangiopathie ( $p=0,562$ ), et respectivement 67% de sujets ayant une **dyslipidémie** contre 74% ( $p=0,562$ ). Notre population comptait peu de sujets tabagiques avec **17% de fumeurs** dans le groupe microangiopathie contre 30% dans l'autre ( $p=0,138$ ). On comptait également beaucoup de sujets obèses avec un **IMC moyen proche de 30kg/m<sup>2</sup>** ( $p=0,799$ ).

Concernant l'extension de la maladie athéromateuse on notait une **forte proportion d'accidents vasculaires-cérébraux** dans les 2 groupes avec 14 patients pour le groupe microangiopathie et 17 patients pour le groupe sans microangiopathie ( $p=0,735$ ). Ceci était principalement lié à nos conditions recrutement en lien avec des bilans post AVC pour l'évaluation et le contrôle du risque cardiovasculaire global.

1 patient de chaque groupe présentait un **athérome significatif des TSA**. Environ 1/5 des patients présentaient une **AOMI** sans différence significative entre les 2 groupes.

Les diabétiques du groupe microangiopathie présentait une altération **légère de la fonction rénale** avec une créatininémie moyenne à 117 $\mu$ mol/l et un DFG moyen à 72ml/min. En revanche, la fonction rénale était préservée dans le groupe sans microangiopathie avec un DFG moyen à 92ml/min (p=0,006).

Caractéristiques démographiques	Microangiopathie	Absence de microangiopathie	p
Nombre de sujets (N=51)	24	27	
Genre			0,276
-Hommes (%)	20 (83%)	19 (70%)	
-Femmes (%)	4 (17%)	8 (30%)	
Age moyen (médiane)	69 (70)	63 (64)	0,007
Facteurs de risques CV :			
Tabac actif (%)	3 (12%)	8 (30%)	0,138
HTA (%)	22 (92%)	23 (85%)	0,671
Dyslipidémie (%)	16 (67%)	20 (74%)	0,562
Type de diabète			0,043
-Type 1 (%)	4 (17%)	0	
-Type 2 (%)	20 (83%)	27 (100%)	
Hérédité familiale (%)	2 (8%)	2 (7%)	1
IMC moyen (Kg/m <sup>2</sup> )	29,5	30	0,799
Créatininémie ( $\mu$ mol/L)	117	73	0,004
Clairance créat(mL/min)	71	92	0,006
ATCD AVC/AIT (%)	14 (58%)	17 (63%)	0,735
Sténose TSA >50% (%)	1 (4%)	1 (4%)	1
AOMI (%)	5 (22%)	5 (22%)	1

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques de la population.

Notre échantillon était principalement composé de diabétiques de type 2 (N=47) avec seulement 4 diabétiques de type 1, tous présents dans le groupe microangiopathie (p=0,043). Les patients avaient un **diabète contrôlé** avec des objectifs d'hémoglobine glyquée en moyenne de 7,41% dans le groupe microangiopathie contre 7,37% dans le groupe sans microangiopathie.

Concernant le traitement les patients étaient majoritairement sous **antidiabétiques oraux** (N=49) sauf 2 patients dans le groupe sans microangiopathie qui était sous règles hygiéno-diététiques (RHD) seules. Environ la moitié des patients de chaque groupe était également sous **insulinothérapie** avec une proportion un peu plus importante dans le groupe sans microangiopathie (N=59%, p=0,198).

Concernant l'atteinte microvasculaire du diabète dans le groupe microangiopathie, **24 patients** présentaient au moins **2 localisations périphériques**, 75% des patients présentaient une néphropathie diabétique et 58% avaient une microalbuminurie. 75% des patients avaient également une neuropathie diabétique périphérique et 38% une neuropathie centrale. 83% des patients présentaient également une rétinopathie diabétique.

Environ 40% des patients présentaient les 3 atteintes simultanément. Le nombre moyen d'atteintes périphériques était de **2,6±0,6** dans le groupe microangiopathie contre **0,4±0,5** dans le groupe sans microangiopathie.

Caractéristiques atteinte microvasculaire	Microangiopathie	Absence de microangiopathie	p
Nombres de sujets (N=51)	24	27	
HbA1c (%)	7,41	7,37	0,375
Traitement du diabète :			0,198
-RHD seul (%)	0	2 (7%)	
-ADO seul (%)	13 (54%)	9 (33%)	
-Insulinothérapie (%)	11 (46%)	16 (59%)	
Néphropathie diabétique :			<0,001
-microalbuminurie (%)	18 (75%)	3 (11%)	<0,001
-protéinurie (%)	14 (58%)	2 (7%)	0,004
-IRC DFG<60mL/min (%)	8 (33%)	0	0,007
	9 (38%)	1 (4%)	
Neuropathie diabétique :			<0,001
-périphérique (%)	15 (75%)	3 (12%)	
-centrale Fazekas>2 (%)	9 (38%)	3 (11%)	
Rétinopathie (%)	20 (83%)	1 (4%)	<0,001
Nombres d'atteintes périphériques	2,6±0,6	0,4±0,5	<0,001

Tableau 2 : Caractéristiques de l'atteinte microvasculaire du diabète.

### 3.3. Caractéristiques procédurales

#### 3.3.1. Données standards en IRM

Concernant les caractéristiques morphologiques cardiaques il n’y avait pas de différence significative entre les 2 groupes. La **FEVG était proche de 67%** dans les 2 groupes (p=0,799). Les **volumes ventriculaires** étaient sensiblement identiques avec VTDVG=54mL/m<sup>2</sup> pour groupe microangiopathie contre 49mL/m<sup>2</sup> (p=0,151). La **masse myocardique** était également similaire avec masse VG = 57g/m<sup>2</sup> pour groupe micro angiopathie contre 55g/m<sup>2</sup> (p=0,426).

L’analyse qualitative de la perfusion a révélé une **ischémie limitée** inférieure à 2 segments chez 1 patient du groupe microangiopathie et 2 patients du groupe sans microangiopathie, sans différence significative (p=1).

5 patients du groupe microangiopathie présentaient une zone de **rehaussement tardif** sous-endocardique inférieure à 2 segment myocardique, contre 3 patients dans le groupe sans microangiopathie (p=0,737).

Mesures standard IRM	Microangiopathie	Absence de microangiopathie	p
VTDVG (mL)	125,3±29,8	118,2±34,9	0,383
VTDVG indexé (mL/m <sup>2</sup> )	54,1±12,7	49,1±13,1	0,151
VTSVG (mL)	40,5±16,3	40,0±17,5	0,917
VTSVG indexé (mL/m <sup>2</sup> )	17,0±6,1	16,3±6,8	0,584
FEVG (%)	67,2±9,3	67,0±8,2	0,799
Masse VG (g)	134,2±36,6	133±38,2	0,844
Masse VG indexée (g/m <sup>2</sup> )	56,6±11,6	54,8±11,9	0,426
Nombre de patients avec hypoperfusion <2segments	1 (4%)	2 (7%)	1
Nombres de patients avec rehaussement tardif :	6 (25%)	4 (15%)	0,737
-sous endocardique	5 (21%)	3 (11%)	
-sous epicardique	1 (4%)	1 (4%)	

Tableau 3 : Mesures standards IRM

### 3.3.2. Segments analysés en IRM:

Nous avons analysé l’ensemble des segments myocardiques disponibles pour chaque patient et regroupé ces derniers entre eux dans l’un ou l’autre des groupes selon la présence d’une microangiopathie.

On comptait ainsi un total de 384 segments myocardiques théoriques dans le groupe microangiopathie contre 432 segments dans le groupe sans microangiopathie.

Cependant, certains segments n'ont pas pu être analysés ou ont été volontairement exclus pour ne pas fausser notre analyse. On différencie ainsi :

- les segments « **exclus** » : exclusion volontaire des segments myocardiques présentant un rehaussement tardif ou une hypoperfusion au stress.
- les segments « **artéfactés** » : exclusion volontaire des segments myocardiques où l'analyse post traitement du signal s'est révélée aberrante.
- les segments « **non faits** » : segments myocardiques non imagés car impossibilité technique de réaliser sur un seul cycle cardiaque l'ensemble des 3 niveaux de coupes. Dans la plupart des cas le niveau apical n'a pas pu être réalisé.

Au total, **305 segments** myocardiques ont été analysés dans le groupe microangiopathie et **309 segments** dans le groupe sans microangiopathie.

Environ 20% des segments n'ont pas été analysés dans le groupe microangiopathie contre 28% dans le groupe sans microangiopathie. La répartition entre les différents niveaux de coupes semble globalement similaire avec cependant une disparité pour le niveau apical pour les raisons techniques précédemment-citées.

Analyse des segments myocardiques	Microangiopathie	Absence de microangiopathie
Nombre de segments théoriques	384	432
Segments non imagés	58 (15%)	102 (24%)
Segments artéfactés	14 (4%)	15 (3%)
Segments exclus	7 (2%)	6 (1%)
-rehaussement tardif	6	4
-hypoperfusion au stress	1	2
Nombre de segments non analysés	79 (21%)	123 (28%)
Nombre de segments analysés	305 (79%)	309 (72%)
Niveaux de coupe des segments analysés :		
-basal (% de théorique)	118 (82%)	139 (86%)
-médian (% de théorique)	135 (94%)	150 (93%)
-apical (% de théorique)	52 (54%)	20 (19%)

Tableau 4 : Segments analysés en IRM

### 3.4. Critère de jugement principal :

L'index de réserve de perfusion myocardique ou **MPRI moyen par la pente**, avec un modèle statistique considérant l'appartenance de plusieurs segments à un même patient, était de **1,98±0,74** dans le groupe microangiopathie contre **2,34±0,9** dans le groupe sans microangiopathie (p=0,06).

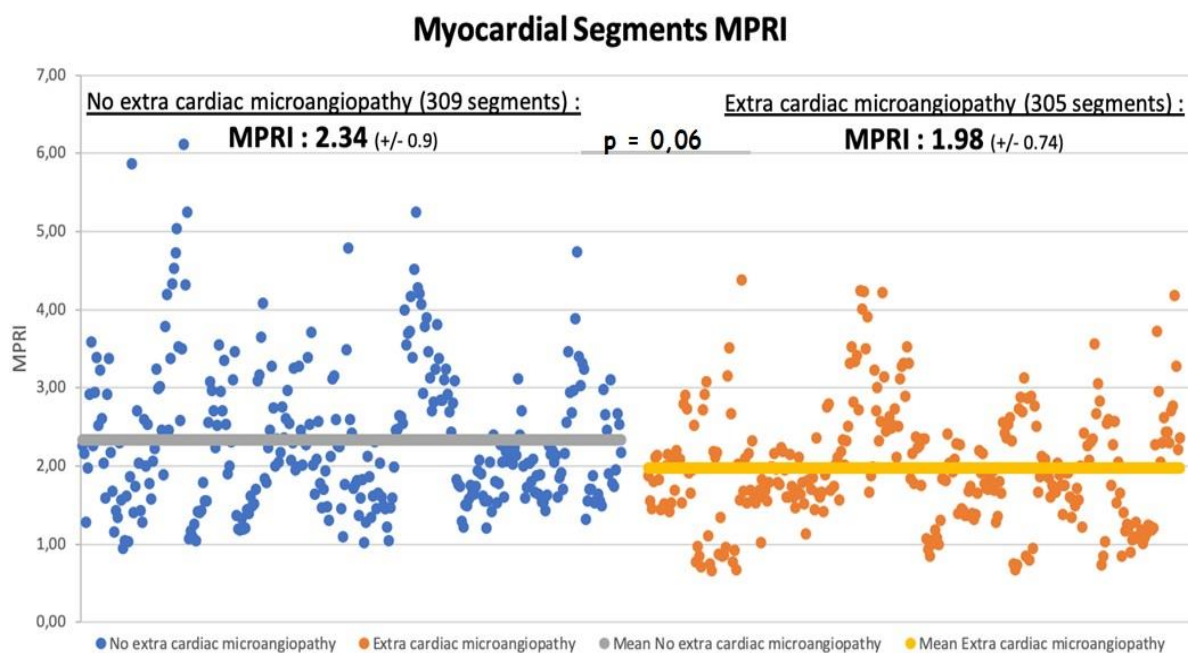


Figure 46 : Représentation du CJP sous forme de nuage de points illustrant l'ensemble des MPRI via la pente pour chaque segment myocardique dans le groupe sans et avec microangiopathie. La moyenne des MPRI pour chaque groupe est représentée par une ligne horizontale grise ou jaune.

MPRI moyen tous segments via pente	Microangiopathie	Absence de microangiopathie	p
MPRI (via pente)	1,98±0,74	2,34±0,9	0,06
Nombre de segments	305	309	

Tableau 5 : Critère de jugement principal. MPRI moyen segments via la pente de l'ensemble des segments des patients en fonction de la présence ou non d'une microangiopathie

### 3.5. Critères de jugement secondaires :

- L'analyse du **MPRI moyen par patient** retrouve également une tendance dans le même sens avec un MPRI plus bas dans le groupe microangiopathie à  $1,99 \pm 0,66$  contre  $2,34 \pm 0,74$  dans le groupe sans microangiopathie ( $p=0,199$ ).

MPRI moyen tous patients via pente	Microangiopathie	Absence de microangiopathie	p
Basal	$2,02 \pm 0,58$	$2,278 \pm 0,65$	0,169
Médian	$1,99 \pm 0,78$	$2,379 \pm 0,85$	0,171
Apical	$1,86 \pm 0,53$	$2,787 \pm 1,25$	0,099
Global	$1,986 \pm 0,66$	$2,343 \pm 0,74$	0,199
Nombre de patients	24	27	

Tableau 6 : Critère de jugement secondaire : MPRI moyen par patient.

- Dans l'analyse individuelle du MPRI moyen **pour chaque segment et pour chaque niveau de coupe**, on a montré des valeurs de MPRI plus basses dans le groupe microangiopathie que dans le groupe sans microangiopathie.

Niveau de coupe	Microangiopathie	Absence de microangiopathie	p
Basal :			
-S1	$1,88 \pm 0,5$	$2,22 \pm 0,7$	0,139
-S2	$1,85 \pm 0,6$	$2,23 \pm 0,8$	0,117
-S3	$1,93 \pm 0,1$	$2,18 \pm 0,7$	0,877
...	...	...	...
Median :			
-S1	$2,01 \pm 0,7$	$2,27 \pm 0,9$	0,812
-S2	$1,96 \pm 0,8$	$2,16 \pm 0,9$	0,621
-S3	$1,93 \pm 0,9$	$2,38 \pm 0,9$	0,075
...	...	...	...
Apical :			
-S1	$1,89 \pm 0,8$	$2,45 \pm 0,9$	0,210
-S2	$1,85 \pm 0,6$	$2,51 \pm 0,9$	0,160
...	...	...	...

Tableau 7 : Analyse du MPRI moyen par segment et par niveau de coupe

- L'analyse du **MPRI par la pente normalisée par l'AIF** retrouve un MPRI plus élevé dans le groupe microangiopathie que dans le groupe sans microangiopathie avec respectivement un MPRI à  $1,23 \pm 1,3$  contre  $1,09 \pm 0,55$  ( $p=0,756$ ).

MPRI moyen tous patients via pente normalisé	Microangiopathie	Absence de microangiopathie	p
Basal	$1,317 \pm 1,61$	$1,216 \pm 0,94$	0,814
Médian	$1,25 \pm 1,15$	$1,383 \pm 2,03$	0,892
Apical	$0,839 \pm 0,32$	$1,057 \pm 0,4$	0,343
Global	$1,234 \pm 1,3$	$1,093 \pm 0,55$	0,756
Nombre de patients	24	27	

Tableau 8 : Critère de jugement secondaires : MPRI par la pente normalisée par l'AIF

- L'analyse du **MPRI par l'aire sous la courbe** ne montre également pas de différence significative avec un MPRI à  $1,60 \pm 0,84$  dans le groupe microangiopathie contre  $1,59 \pm 0,65$  dans le groupe sans microangiopathie ( $p=0,843$ ).

MPRI moyen tous patients via AUC	Microangiopathie	Absence de microangiopathie	p
Basal	$1,765 \pm 1,33$	$1,502 \pm 0,49$	0,562
Médian	$1,465 \pm 0,66$	$1,695 \pm 1,14$	0,554
Apical	$1,52 \pm 0,58$	$1,535 \pm 0,52$	0,804
Global	$1,601 \pm 0,84$	$1,591 \pm 0,65$	0,843
Nombre de patients	24	27	

Tableau 9 : Critère de jugement secondaire : MPRI par l'aire sous la courbe

- L'analyse du **MPRI via la carte de pente** montre également une tendance qui rejoint le CJP avec un MPRI pour le groupe avec microangiopathie à  $1,92 \pm 0,55$  contre  $2,24 \pm 0,83$  pour le groupe sans microangiopathie ( $p=0,366$ ).

MPRI moyen via carte de pente	Microangiopathie	Absence de microangiopathie	p
Septal	$1,891 \pm 0,56$	$2,237 \pm 0,76$	0,164
Latéral	$1,955 \pm 0,6$	$2,242 \pm 0,95$	0,371
Global	$1,923 \pm 0,55$	$2,24 \pm 0,83$	0,366
Nombre de patients	24	27	

Tableau 10 : Critère de jugement secondaire : MPRI via la carte de pente

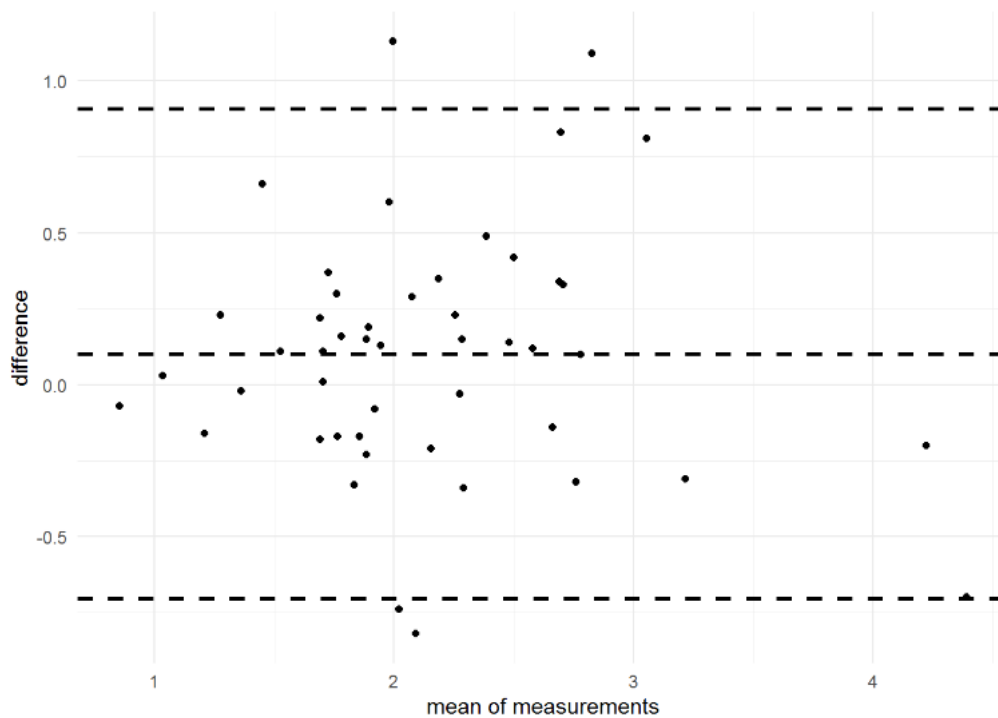


- Etude de la **corrélation** entre la méthode d'analyse **MPRI via la pente « classique »** et l'analyse du **MPRI via la carte de pente**.

MPRI moyen tous patients	Microangiopathie	Absence de microangiopathie
via pente « classique »	1,98±0,6	2,34±0,7
via carte de pente	1,92±0,5	2,24±0,8

*Tableau 11 : Critère de jugement secondaire : corrélation entre MPRI via la pente « classique » et MPRI via la carte de pente*

L'étude de la concordance entre l'analyse du MPRI via la pente « classique » et l'analyse du MPRI via la carte de pente montre une corrélation de **0,756 IC95%[0,586 ; 0,925]** selon le test de corrélation de Spearman.



*Figure 47= Représentation graphique de Bland et Altman montrant la concordance entre l'analyse du MPRI via la pente « classique » et l'analyse via la carte de pente*

- Etude de la **reproductibilité inter-observateurs** de l'analyse du MPRI via la pente

L'analyse du MPRI via la pente de 99 segments myocardiques réalisée en aveugle par deux observateurs différents ne montre pas de différence significative entre les 2 opérateurs.

La moyenne des différences retrouvée est de -0,0333 IC95% [-0,1347 ; 0,0682].

Le coefficient de corrélation intra-classe est de **0,79 IC95% [0,70 ; 0,85]**.

MPRI via la pente	Observateur n°1	Observateur n°2
Moyenne MPRI	2,2± 0,76	2,24±0,8
Nombre de segments	99	99

Tableau 12 : Critère de jugement secondaire : Reproductibilité inter-observateurs

### 3.6. Analyses en scintigraphie :

#### 3.6.1. Caractéristiques démographiques

**18 patients** ayant passés l'IRM de perfusion ont également bénéficié d'une scintigraphie myocardique de perfusion avec mesure de la réserve coronaire. **10 patients du groupe microangiopathie** et **8 patients du groupe sans microangiopathie**.

Dans les 2 groupes la majorité des patients étaient des hommes, 90% dans le groupe microangiopathie et 75% dans le groupe sans microangiopathie. Les patients du groupe microangiopathie avaient un **âge moyen plus élevé** autour de 69ans contre 60ans dans le groupe sans microangiopathie.

Concernant les facteurs de risque cardio-vasculaires « classiques », il n'y avait sensiblement **pas de différence** entre les 2 groupes. On comptait une majorité de patient hypertendus et ayant une dyslipidémie mais très peu de patients tabagiques. L'IMC moyen était proche de 30 dans les 2 groupes.

Concernant l'extension de la maladie athéromateuse, la plupart des patients avaient un antécédent d'AVC ou AIT, en lien avec les conditions de recrutement. Seul 1 patient du groupe sans microangiopathie présentait une sténose significative au niveau des TSA. Environ ¼ des patients de chaque groupe présentait une AOMI. La fonction rénale était **légèrement altérée** dans le groupe microangiopathie avec un DFG à 79mL/min contre 100mL/min dans le groupe sans microangiopathie.

Caractéristiques démographiques	Microangiopathie	Absence de microangiopathie
Nombre de sujets (N=18)	10	8
Genre		
-Hommes (%)	9 (90%)	6 (75%)
-Femmes (%)	1 (10%)	2 (25%)
Age moyen (médiane)	69 (70)	60 (60)
Facteurs de risques CV :		
Tabac actif (%)	1 (10%)	1 (12,5%)
HTA (%)	10 (100%)	8 (100%)
Dyslipidémie (%)	8 (80%)	7 (87,5%)
Type de diabète		
-Type 1 (%)	3 (30%)	0
-Type 2 (%)	7 (70%)	8 (100%)
Hérédité familiale (%)	0	1 (12,5%)
IMC moyen (Kg/m <sup>2</sup> )	29,8	28,9
Créatininémie (μmol/L)	88	76
Clairance créat (mL/min)	79	100
ATCD AVC/AIT (%)	7 (70%)	4 (50%)
Sténose TSA >50% (%)	0	1 (12,5%)
AOMI (%)	3 (30%)	2 (25%)

Tableau 13 : Caractéristiques démographiques de la population en scintigraphie

La majorité des patients étaient des diabétiques de type 2 avec seulement 3 diabétiques de type 1 dans le groupe avec microangiopathie. Il n'y avait pas de différence sur le taux d'hémoglobine glyquée stabilisée, respectivement de 7,33% dans le groupe microangiopathie et 7,36% dans l'autre groupe.

Concernant leur traitement, tous les patients étaient traités par ADO, 60% étaient sous insulinothérapie dans le groupe microangiopathie et environ 37% dans le groupe sans microangiopathie.

Concernant l'atteinte périphérique du diabète, 80% des patients du groupe microangiopathie présentait une néphropathie diabétique, 60% une neuropathie diabétique périphérique, 40% une neuropathie centrale et 80% une rétinopathie diabétique. Aucun patient du groupe sans microangiopathie ne présentait d'atteinte périphérique, seul un patient présentait une neuropathie centrale.

Le nombre moyen d'atteinte périphérique était de  $2,6 \pm 0,6$  dans le groupe microangiopathie contre  $0,1 \pm 0,3$  dans le groupe sans microangiopathie.

Caractéristiques atteinte microvasculaire	Microangiopathie	Absence de microangiopathie
Nombres de sujets (N=18)	10	8
HbA1c (%)	7,33	7,36
Traitement du diabète :		
-RHD seul (%)	0	0
-ADO seul (%)	4 (40%)	5 (62,5)
-Insulinothérapie (%)	6 (60%)	3 (37,5%)
Néphropathie diabétique :		
-microalbuminurie (%)	8 (80%)	0
-protéinurie (%)	4 (40%)	0
-IRC DFG<60mL/min (%)	3 (30%)	0
Neuropathie diabétique :		
-périphérique (%)	6 (60%)	0
-centrale Fazekas>2 (%)	4 (40%)	1 (12,5%)
Rétinopathie (%)	8 (80%)	0
Nombres d'atteintes extra-cardiaques	2,6±0,6	0,1±0,3

Tableau 14 : Caractéristiques de l'atteinte microvasculaire du diabète en scintigraphie

### 3.6.2. Caractéristiques procédurales

Concernant les caractéristiques procédurales, les patients des 2 groupes présentaient une **FEVG conservée** au repos, **autour de 65%**, sans dégradation lors du stress ni dilatation péjorative des volumes télésystoliques ventriculaires.

Seul un patient du groupe microangiopathie présentait une **hypoperfusion de stress** réversible au repos inférieure à 2 segments. Il n'y avait pas de séquelle de nécrose myocardique dans l'un ou l'autre des groupes.

Caractéristiques procédurales	Microangiopathie	Absence de microangiopathie
Nombre de patients	10	8
Cinétique :		
-FEVG (%)	66 %	65 %
-Dégradation FEVG au stress	0	0
-Trouble de la cinétique segmentaire ou globale	0	0
-Dilatation péjorative volumes télésystoliques ventriculaires	0	0
Perfusion :		
-Hypoperfusion réversible au repos < à 2 segments	1 (10%)	0
-Hypoperfusion non réversible au repos < 2 segments	0	0

Tableau 15 : Caractéristiques procédurales en scintigraphie

### 3.6.3. Etude des flux myocardiques et de la réserve coronaire :

- La moyenne des **débits de repos globaux** étaient plus élevés dans le groupe microangiopathie que dans le groupe sans microangiopathie, respectivement à **0,79±0,23mL/min/g** contre **0,70±0,19mL/min/g**, sans différence significative (p=0,39).

- Les **débits de stress globaux** étaient sensiblement identiques dans les 2 groupes avec une moyenne à **2,08±0,71mL/min/g** dans le groupe microangiopathie contre **2,06±0,77mL/min/g** dans l'autre groupe (p=0,95).

Analyse des débits de perfusion (CBF/MBF)	Microangiopathie	Absence de microangiopathie	p
Débit de repos (mL/min/g) :			
-IVA	0,86±0,25	0,73±0,21	0,26
-Cx	0,78±0,31	0,67±0,16	0,33
-CD	0,73±0,32	0,71±0,29	0,88
-Global	0,79±0,23	0,70±0,19	0,39
Débit de stress (mL/min/g) :			
-IVA	2,24±0,83	2,13±0,82	0,78
-Cx	2,03±0,61	2,05±0,80	0,96
-CD	1,88±0,78	1,97±0,76	0,80
-Global	2,08±0,71	2,06±0,77	0,95
Nombre de patients	10	8	

Tableau 16 : Analyse des flux myocardiques de repos et de stress

- La mesure de la **réserve coronaire** a montré une valeur de CFR plus basse pour chaque territoire artériel (IVA, Cx et CD) dans le groupe microangiopathie que dans le groupe sans microangiopathie, sans différence significative.

La moyenne de la **CFR globale** est plus basse dans le groupe microangiopathie que dans le groupe sans microangiopathie, respectivement à **2,63±0,55** contre **2,91±0,50**, sans différence significative (p=0,27, test t de Student).

Analyse de la réserve coronaire (CFR/MFR)	Microangiopathie	Absence de microangiopathie	p
-IVA	2,61±0,63	2,89±0,61	0,35
-Cx	2,72±0,7	3,05±0,78	0,38
-CD	2,74±1,1	2,89±0,59	0,72
Global	2,63±0,55	2,91±0,50	0,27
Nombre de patients	10	8	

Tableau 17 : Analyse de la réserve coronaire par territoire et globale

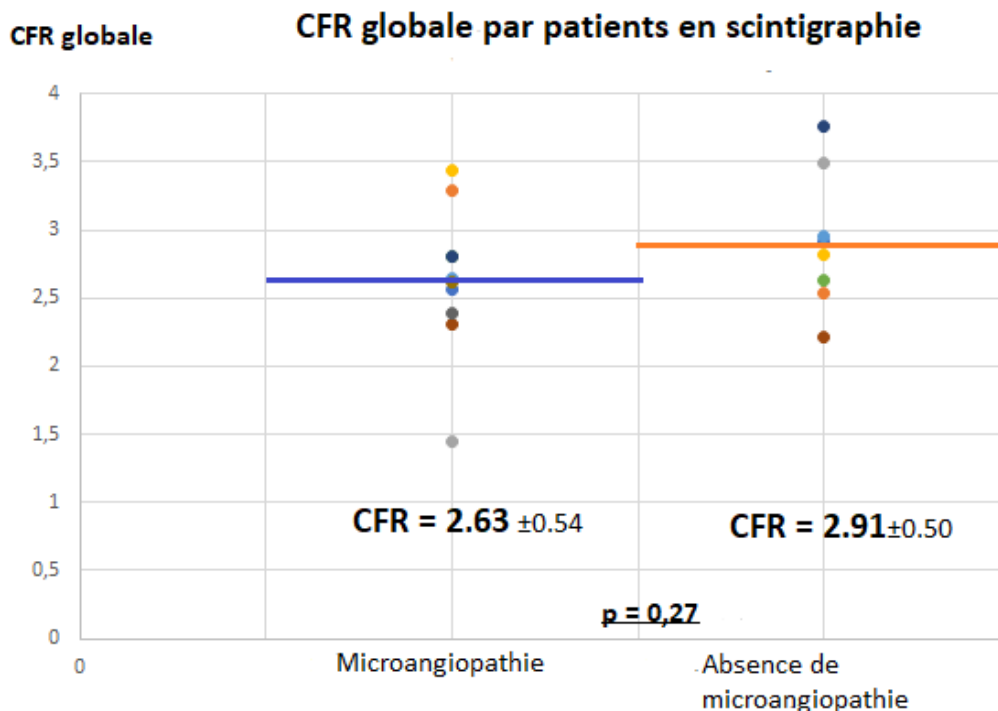


Figure 48 = Représentation sous forme de nuage de points illustrant l'ensemble des mesures de CFR globales en scintigraphie pour chaque patient dans le groupe sans et avec microangiopathie. La moyenne des CFR globale pour chaque groupe est représentée par une ligne horizontale bleue ou orange.

### 3.7. Corrélation entre analyse du MPRI et CFR globale

- Etude de la **corrélation** entre la méthode d'analyse **MPRI via la pente « classique »** en IRM et l'analyse de la **CFR en scintigraphie**

L'étude de la concordance entre l'analyse du MPRI via la pente « classique » en IRM et l'analyse de la CFR en scintigraphie retrouve une corrélation de **0,251** selon le test de corrélation de Pearson.

Corrélation entre MPRI via pente et CFR	Microangiopathie	Absence de microangiopathie
MPRI via pente	2,07±0,75	2,71±0,76
CFR scintigraphie	2,63±0,55	2,91±0,50
Nombre de patients	10	8

Tableau 18 : Corrélation entre MPRI via la pente « classique » et CFR en scintigraphie

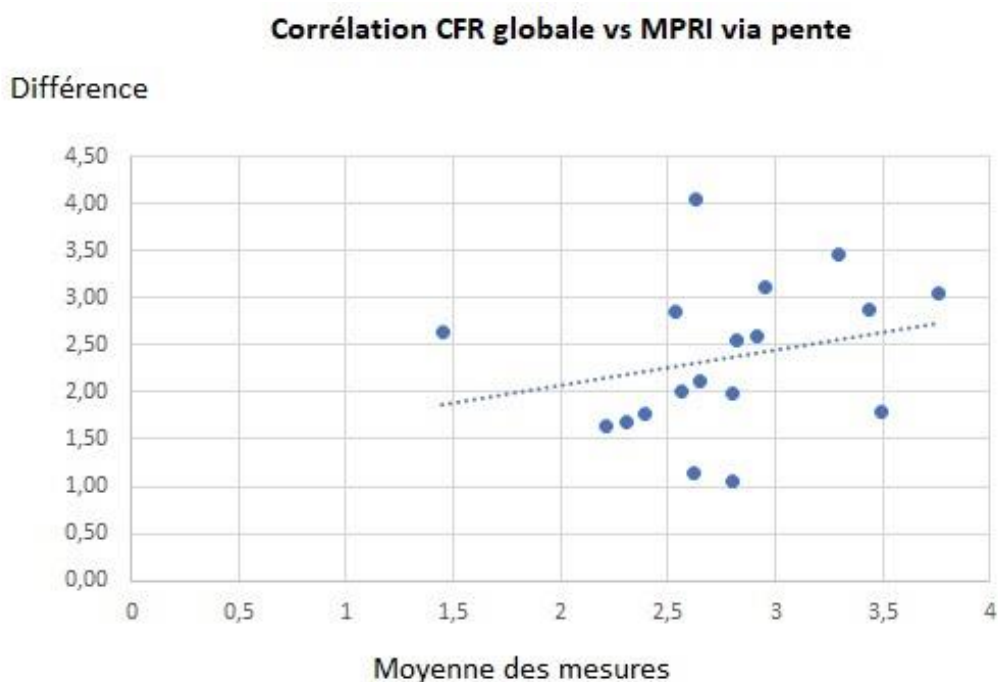


Figure 49 : Nuage de points montrant la corrélation entre l'analyse du MPRI via la pente en IRM et la mesure de la CFR en scintigraphie.

## **4. Discussion :**

### **4.1. Comparabilité des populations**

#### **4.1.1. Caractéristiques démographiques**

Notre population était constituée de **51 patients diabétiques**, majoritairement de type 2 avec un diabète stable évoluant depuis au moins 5 ans.

Notre population était composée en majorité **d'hommes** (76,5%) avec un âge moyen de **65,8ans**.

La population du groupe **microangiopathie** était **légèrement plus âgée** que celle du groupe sans microangiopathie, avec respectivement dans chaque groupe une moyenne d'âge de 69 et 63ans.

Concernant les **facteurs de risque CV « classiques »**, il n'y avait **pas de différence significative entre les 2 groupes**. La majorité des patients présentaient une HTA (88%), une dyslipidémie (71%) et une obésité (IMC moyen 30kg/m<sup>2</sup>). En revanche il n'y avait que très peu de fumeurs.

On remarque également que la **fonction rénale était plus altérée** dans le groupe microangiopathie que dans le groupe sans microangiopathie avec respectivement un DFG moyen à 71mL/min contre 92mL/min. Etant donné une prévalence identique de l'HTA dans les 2 groupes, seule l'atteinte rénale liée au diabète et la présence d'une néphropathie diabétique semble pouvoir expliquer cette différence.

Enfin **61% des patients** de notre population présentaient un **antécédent d'AVC ou AIT**, sans différence entre les 2 groupes. Cette forte proportion de patients « neuro-vasculaires » était liée aux conditions de recrutement de notre population, à savoir des bilans post-AVC pour évaluation et stratification du risque cardiovasculaire.

Concernant le diabète, la quasi-totalité des patients étaient au moins sous traitement antidiabétique oral et la moitié était sous insulinothérapie, avec une proportion un peu plus importante dans le groupe microangiopathie. **L'hémoglobine glyquée était stabilisée** dans les deux groupes.



Lors du recueil, le **nombre de données manquantes** était **très faible** tant sur le statut cardiovasculaire que sur l'atteinte microangiopathique périphérique. Cela a été rendu possible grâce à l'inclusion prospective des patients avec parfois une convocation en HDJ pour réalisation des examens nécessaires (Echodoppler des TSA, mesure des IPS, neuroesthésiométrie) ou envoi des ordonnances pour réaliser les examens nécessaires (microalbuminurie, fond d'œil).

Concernant les **mesures standard en IRM**, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes. Les patients avaient en moyenne une **FEVG normale proche de 67%**. Les volumes et masses ventriculaires étaient également similaires entre les 2 groupes, sans hypertrophie ni dilatation péjorative.

Sur les données de la perfusion, seuls **3 patients** - 1 patient du groupe microangiopathie et 2 patients du groupe sans microangiopathie - présentaient une **ischémie limitée** inférieure à 2 segments. Nous avons pris soin d'exclure l'ensemble des segments ischémiques ou présentant un rehaussement tardif dans l'analyse post traitement.

Notre population était composée de patients diabétiques asymptomatiques d'âge moyen que l'on pouvait rattacher à une population à **haut risque cardiovasculaire**. En effet ces patients, ayant déjà un risque CV élevé par leur statut de diabétique, cumulaient en plus d'autres facteurs de risque CV « classiques ».

Les 2 groupes étaient **globalement comparables**, sans différence significative sur les principaux **facteurs confondants** que sont le genre, l'HTA, l'obésité, la FEVG ou la masse ventriculaire gauche indexée.

Comparée aux populations des différents grands essais cliniques récents DIAD(189) et DADDY-D(190) -qui s'intéressaient à l'impact pronostic d'une stratégie de dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse et de sa revascularisation chez des patients diabétiques de type 2 asymptomatiques- notre population, et en particulier le groupe microangiopathie, était à **plus haut risque cardiovasculaire**.

#### 4.1.2. Caractéristiques procédurales

Concernant l'**analyse de la perfusion cardiaque**, nous avons pris des **critères d'exclusion** assez larges pour ne pas être gêné dans l'interprétation de la perfusion ou être influencé par des facteurs confondants à savoir une hypertrophie ventriculaire gauche, un bloc de branche gauche, une valvulopathie sévère (rétrécissement aortique serré), la présence d'une arythmie cardiaque ou une dysfonction systolique VG sévère.

Concernant les segments myocardiques analysés pour l'évaluation du critère de jugement principal, le groupe microangiopathie comptait 384 segments théoriques contre 432 segments dans le groupe sans microangiopathie. Après exclusion des segments non analysables, notre étude comparait **305 segments myocardiques dans le groupe microangiopathie** contre **309 dans le groupe sans microangiopathie**. Environ **75%** des segments myocardiques totaux étaient donc analysables.

Parmi les segments non analysés on comptait les segments exclus : segments ischémiques ou ayant des zones de rehaussement tardifs, les segments artéfactés : mouvements respiratoires ou phénomènes de recirculation avec 2 pics d'intensité du signal, et les segments non imagés : niveau de coupe non réalisé lié à la résolution temporelle.

Concernant la méthode d'analyse du MPRI via la pente « classique », lors du traitement des images, l'opérateur devait faire attention au **bon contourage du myocarde** et à l'exclusion du **Dark Rim Artefact** pour limiter au maximum le risque d'erreur. Une correction manuelle était très souvent apportée pour ajuster le pied et le pic de la pente de chaque segment myocardique.

L'analyse de la perfusion cardiaque a été réalisée par le **même opérateur** et sur la même IRM permettant ainsi de diminuer les biais de mesure inter- et intra-observateur.

## 4.2. Altération de la perfusion cardiaque en IRM via le MPRI en présence d'une microangiopathie

Dans cette étude nous avons retrouvé que les patients du groupe microangiopathie avait un **MPRI moyen par la pente plus bas de -0,361** (1.98 vs 2.34, IC95%[-0,747 ; 0,026], p=0,06) que les patients du groupe sans microangiopathie.

Dans l'analyse par patients, on retrouve un **résultat similaire** avec un MPRI moyen par la pente de 1,98 dans le groupe microangiopathie contre 2,34 dans le groupe sans microangiopathie, sans différence significative (p=0,199).

Dans **l'analyse individuelle par segment**, on retrouve **systématiquement** pour chaque niveau de coupe un **MPRI plus bas dans le groupe microangiopathie** que dans l'autre groupe, ce qui semble cohérent avec les autres résultats.

L'analyse du **MPRI via la carte de pente** montre également une tendance qui rejoint le CJP avec un **MPRI plus bas** dans le groupe microangiopathie à  $1,92 \pm 0,55$  contre  $2,24 \pm 0,83$  dans le groupe sans microangiopathie (p=0,366).

Certains **résultats** de notre étude étaient **discordants** avec le critère de jugement principal.

En effet l'analyse du **MPRI via la pente normalisée par l'AIF** n'a pas montré de différence entre les 2 groupes, avec des valeurs de MPRI globalement plus basses, soit 1,23 dans le groupe microangiopathie contre 1,09 dans le groupe sans microangiopathie ( $p=0,756$ ). Il en était de même pour la valeur du **MPRI via l'aire sous la courbe**.

Dans la littérature **plusieurs paramètres** ont été comparés pour évaluer la perfusion cardiaque de façon semi-quantitative en IRM. Il ressort que le paramètre **le plus robuste** semble être l'analyse du **MPRI via la pente maximale** de la courbe d'intensité du signal.(157) Derrière lui on retrouve le pic d'intensité du signal, le temps jusqu'au pic d'intensité du signal et le temps d'apparition du contraste.(171) D'autres paramètres ont aussi été utilisés comme le temps de transit moyen ou l'aire sous la courbe d'intensité du signal mais semblent moins robustes.(172,191)

Le **MPRI via la pente**, seul ou normalisé par l'AIF du « blood pool »(160), a été utilisé dans les premières études qui ont validé la faisabilité de l'IRM de perfusion pour le diagnostic de la maladie coronarienne, en comparant ses performances diagnostiques à la TEP et à l'angiographie coronaire.(159) Actuellement, il n'existe pas de consensus concernant l'utilisation du **MPRI normalisé par l'AIF**, cependant certaines études ont retrouvé des résultats plus cohérents sans normaliser le MPRI par l'AIF.(192)

Dans notre étude nous n'avons **pas montré de différence** sur la valeur du **MPRI normalisée par l'AIF** du blood pool. Dans la littérature, certains auteurs ont également été confrontés au même problème en essayant de comparer les données de la TEP et de l'IRM de perfusion de premier passage myocardique du Gadolinium.

Plusieurs hypothèses ont été soumises par les auteurs pour expliquer cela. La première hypothèse est que le Gadolinium est un **agent de contraste extracellulaire** alors que le Rubidium-82 est un analogue intracellulaire du potassium. La deuxième hypothèse est le **manque de linéarité** entre l'intensité du signal enregistré dans la cavité ventriculaire et la concentration du gadolinium intra vasculaire. Ce défaut est lié à un effet de **saturation du signal** qui survient lors de l'injection d'une **concentration élevée** de produit de contraste, cependant nécessaire pour rehausser correctement le myocarde.(193)

Pour corriger le défaut de non-linéarité de cette technique de nouvelles méthodes ont été proposées. La méthode du « **double-bolus** » qui consiste à injecter successivement deux bolus d'agent de contraste à des concentrations différentes, le premier représentant 1/10<sup>e</sup> de la dose servira au calcul de l'AIF et le second au rehaussement myocardique.(194) Une autre méthode utilise la technique de « **dual-sequence** » qui va permettre des acquisitions de résolution plus faible dans la cavité ventriculaire pour éviter les effets de saturation du signal à fortes concentrations du contraste dans la cavité.(195)

La mesure du MPRI expose à un risque de **variabilité inter- et intra-observateur** car il nécessite de tracer manuellement les contours du myocarde, d'ajuster ces contours en cas de d'erreur et de placer manuellement le pied et le pic de la courbe d'intensité du signal. Toutes ces étapes sont donc opérateurs-dépendantes.

Cependant plusieurs études ont montré une **bonne reproductibilité** de l'**analyse semi quantitative** du MPRI via la pente maximale de la courbe d'intensité du signal(196,197), même chez le coronarien avec une atteinte pluri tronculaire(164).

Dans notre étude nous avons retrouvé qu'il existait une **bonne reproductibilité inter-observateur** dans l'analyse du MPRI via la pente.

La mesure du MPRI via la pente normalisée par l'AIF a également montré sa **valeur pronostique prédictive** d'évènements cardiovasculaires indésirables dans une cohorte de femme souffrant d'angine de poitrine sans coronaropathie épigardique notable. Un autre paramètre fiable était la valeur du pic d'intensité maximale de la courbe du signal.(198)

Liu et al.(181) ont montré que des patients souffrant d'angor sans coronaropathie épigardique et avec une **FFR>0,8**, la présence d'un **IMR > 25** en évaluation invasive était fortement corrélé avec une **baisse significative du MPRI via la pente** par rapport au groupe contrôle ( $1.2\pm 0.4$  vs  $2.0\pm 0.3$ ,  $p < 0,001$ ). Dans ce même groupe, on remarquait également que la valeur du MPRI était comparable à celle du groupe des patients coronariens avec  $FFR \leq 0,8$  ( $1.2\pm 0.3$  vs  $1.2\pm 0.4$ ,  $p=0,61$ ) confirmant une dysfonction de la microcirculation coronaire.

Une autre étude a montré que 53 femmes atteintes de dysfonction microvasculaire confirmée par test de réactivité avaient en IRM de perfusion à l'adénosine des valeurs de MPRI par la pente normalisée plus basse que dans le groupe contrôle.(179,199)

En 2019 Mygind et al.(192) ont cherché à évaluer la perfusion cardiaque par IRM de premier passage myocardique et l'association avec une dysfonction microvasculaire coronaire chez des femmes souffrant d'angine de poitrine sans coronaropathie épigardique.

Ils ont comparé la perfusion cardiaque évaluée en écho-doppler transthoracique et en TEP à l'IRM avec analyse semi-quantitative de la perfusion. Les 4 paramètres étudiés pour l'analyse de la perfusion en IRM étaient : la pente maximale du signal, le pic d'intensité du signal, et les valeurs normalisées par l'AIF pour ces 2 paramètres.

Seul le paramètre de MPRI via la **pente maximale** du signal était **corrélé de façon significative aux données de la TEP**, alors qu'aucun des 3 autres paramètres n'étaient associés à une dysfonction microvasculaire coronaire.

Nous avons également montré qu'il existait une **bonne corrélation** ( $r= 0,756$ ) entre la mesure du **MPRI par la pente « classique »** et la mesure du **MPRI par la carte de pente**. Nous avons donc montré la faisabilité de cette méthode dans notre centre, qui a l'avantage d'être une méthode simple, rapide, fiable et reproductible pour l'analyse semi-quantitative de la perfusion cardiaque.

A l'avenir l'utilisation de cette méthode constituera un **gain de temps** majeur pour l'évaluation semi-quantitative de la perfusion cardiaque en comparaison à l'analyse du MPRI via la pente « classique » qui est longue et requiert une certaine expérience.

Nous avons retrouvé que les patients du groupe **microangiopathie** ont un **MPRI moyen plus bas** que ceux du groupe sans microangiopathie. En l'absence de coronaropathie épicaudique, la baisse du MPRI peut être reliée à une atteinte microcirculatoire cardiaque.

Ceci témoigne donc d'une altération de la perfusion cardiaque qui serait reliée à une authentique **microangiopathie cardiaque** dans la population de patients diabétiques avec microangiopathie.

### 4.3. Altération des débits et de la réserve coronaire en scintigraphie « dynamique » en présence d'un microangiopathie

Les **caractéristiques démographiques** des **18 patients** ayant bénéficié d'une scintigraphie myocardique avec mesure de la réserve coronaire étaient strictement **comparables** à la population initiale. On notait également une forte proportion d'homme (83%) avec un **âge moyen** relativement **plus élevé** dans le groupe microangiopathie (69ans contre 60ans dans le groupe sans microangiopathie).

Concernant l'analyse des débits, on s'aperçoit que les **débits de repos moyens sont plus élevés** dans le groupe microangiopathie que dans le groupe sans microangiopathie, respectivement à 0,79mL/min/g contre 0,70mL/min/g ( $p=0,39$ ).

En revanche, les **débits de stress sont sensiblement identiques** dans les 2 groupes, à 2,08mL/min/g dans le groupe microangiopathie contre 2,06mL/min/g dans l'autre groupe.

Dans cette étude nous avons retrouvé que les patients du groupe **microangiopathie** ont une **CFR plus basse** que le groupe sans microangiopathie, respectivement 2.63 contre 2.91, ( $p=0,27$ ).

Pour chaque territoire artériel (IVA, Cx, CD) la CFR était également plus basse dans le groupe microangiopathie.

Concernant la comparaison des débits et de la réserve coronaire en scintigraphie entre les 2 groupes, il est difficile d'établir des conclusions sur un **faible nombre de patients**, même s'il semble y avoir une **CFR plus basse dans le groupe microangiopathie**.

Cependant cette différence reste très modeste et à interpréter avec précaution. En effet au moment de l'inclusion de nos patients dans l'étude, nous étudions au début de la mise en place du protocole de scintigraphie dynamique avec analyse de la CFR. Nous ne maîtrisons pas encore parfaitement toutes les spécificités de la technique et du fait de l'effectif déjà très faible de notre population nous avons **conservé certains examens qui n'étaient pas optimaux**. Nous avons depuis amélioré notre technique et **corrigé les potentielles sources d'erreur** qui gênaient notre analyse de la réserve coronaire.

Plusieurs études récentes ont démontré la faisabilité d'analyse de la réserve coronaire en CZT-SPECT avec une **bonne corrélation** des mesures de réserve de perfusion myocardiques en comparaison **à la TEP** ou aux données de **l'angiographie coronaire**, notamment chez les patients pluri-tronculaires.(184,187,200,201)

Dans une autre étude la CZT-SPECT a montré une concordance modeste de 73% par patients pour la recherche d'ischémie myocardique en comparaison avec les données de la FFR.(202) Par ailleurs on retrouve dans les études une **bonne corrélation inter- et intra-observateur** dans la mesure des débits et de la réserve de perfusion en CZT-SPECT.(203)

Une étude récente a démontré la **concordance des mesures de débit et de réserve** de perfusion myocardique obtenues en CZT-SPECT en comparaison à celles obtenues vis-à-vis de l'étalon **TEP** et des mesures invasives de **FFR**. On notait cependant des **débits de repos et de stress plus élevés en CZT-SPECT** en comparaison à la TEP mais avec des réserves de flux myocardique équivalentes. (185)

Johnson et Gould (95) ont montré l'importance de **ne pas se limiter à la seule valeur quantitative absolue du flux en hyperémie** mais également de prendre en compte le flux de repos pour interpréter correctement la CFR. Le « **double produit** » qui correspond au produit de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque intervient pour **40%** dans la **mesure du débit de repos**. Les variations hémodynamiques vont donc fortement influencer la valeur de ce dernier.

Ces observations semblent cohérentes avec les résultats de notre étude car nous avons retrouvé que la **baisse de la CFR** dans le groupe microangiopathie était liée à une **augmentation des débits de repos** et non à une baisse des débits de stress.

Dans un autre article, Agostini rappelle l'importance du **placement précis de la fonction d'entrée vasculaire**, avec une **ROI** de petite dimension et sur un intervalle de temps court. Toute erreur sur cette mesure se répercute sur les paramètres quantitatifs produits par le modèle pharmacocinétique sous-jacent avec des **écarts** pouvant atteindre jusqu'à **50%**.(204)

Lors du traitement des images par le logiciel *Corridor-4DM*, l'opérateur devait apporter une correction manuelle pour veiller au bon **contourage du myocarde**, au **nombre de coupes** et aussi au **placement de la ROI** de la fonction d'entrée vasculaire. Ces **3 critères** étaient trois sources potentielles d'erreur qui ont pu affecter l'analyse des résultats de notre étude.

#### 4.4. Corrélation entre l'analyse du MPRI en IRM et la réserve coronaire en scintigraphie « dynamique ».

Notre étude a montré une **faible corrélation** ( $r= 0,251$ ) entre l'analyse de la perfusion cardiaque via le MPRI par la pente « classique » en IRM et l'analyse en scintigraphie myocardique de perfusion via la CFR.

Dans la littérature, les **seuils** utilisés pour définir une altération de la réserve coronaire sont **différents selon les techniques utilisées**. Dans une revue de 2015, Löffler et al. ont proposé des valeurs de **CFR limites allant de 1,5 à 2,6** pour définir la présence ou non d'une dysfonction microvasculaire coronaire, indépendamment de la technique utilisée.(205)

Ceci peut expliquer pourquoi nous avons montré une faible corrélation entre l'analyse du MPRI via la pente en IRM et l'analyse de la CFR en scintigraphie.

## 4.5. Les diabétiques avec microangiopathie ont une altération de la perfusion myocardique

Nos résultats laissent supposer qu'il existerait une véritable **microangiopathie cardiaque diabétique** en se basant sur l'altération de l'indice de réserve de perfusion myocardique dans le groupe microangiopathie. Bien que régulièrement décrite dans la littérature il existe peu d'étude à ce sujet et cette pathologie n'est en réalité pas très bien connue.

En 2018, Potier et al.(135) ont montré que chez des patients sans coronaropathie manifeste, la MFR évaluée par TEP-Rubidium était significativement plus basse chez les patients diabétiques (2,6 vs 3,3 avec  $p < 0,005$ ) avec une **forte association selon le degré d'albuminurie**, même après ajustement sur les autres variables confondantes. Cela suggère donc que la dysfonction microvasculaire cardiaque et la microalbuminurie partagent des **mécanismes communs**.(136)

Ces données rejoignent les constatations de Murthy et al.(132) qui avaient montré que les patients diabétiques sans coronaropathie avec une MFR altérée avaient un **pronostic péjoratif** équivalent à celui de patients coronariens non diabétiques. En revanche les patients diabétiques non coronariens avec une MFR préservée avaient un excellent pronostic.

## 4.6. Limites

Concernant la comparabilité des populations, un potentiel facteur confondant pourrait éventuellement être l'**âge** qui était plus élevé dans le groupe de la microangiopathie mais cette différence d'âge reste cependant faible et comparable aux moyennes d'âge retrouvées dans la littérature pour des études similaires.

Un deuxième point qui peut être soulevé est la **sévérité du risque** cardio-vasculaire des patients de cette population. Environ 60% de la population présentait un antécédent d'AVC ou d'AIT compliquant un terrain à très haut risque cardiovasculaire : diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie, obésité...

Ces patients étaient donc à **très haut risque de macroangiopathie** et même si l'IRM de stress ne retrouvait pas d'atteinte ischémique (supérieure à 2 segments), on ne peut pas éliminer la présence d'une coronaropathie. Cette dernière pourrait être responsable d'une « discrète » altération de la perfusion chez des patients qui n'auraient en réalité pas de microangiopathie cardiaque.



Un troisième point qui peut être souligné est le choix que nous avons fait de définir le groupe microangiopathie en présence d'au moins deux atteintes microvasculaires périphériques. Nous avons éventuellement pu **classer à tort** des patients ayant une seule atteinte microvasculaire périphérique dans le groupe sans microangiopathie alors qu'ils auraient potentiellement une microangiopathie cardiaque. De façon équivalente l'utilisation du critère peu spécifique « neuropathie centrale », a pu potentiellement « surclasser » certains patients dans le groupe microangiopathie.

Dans certains cas, la **résolution temporelle** de l'IRM n'a pas permis d'évaluer la réserve de perfusion de l'ensemble du myocarde et en particulier des segments apicaux.

Nos résultats ont retrouvé des valeurs de MPRI plus faible dans le groupe microangiopathie quel que soit le segment ou le niveau de coupe analysé. L'absence de significativité sur le critère de jugement principal peut donc être expliquée par un **nombre insuffisant de patients**.

## 4.7. Perspectives

Nos résultats laissent entrevoir plusieurs perspectives :

- L'IRM cardiaque serait un **examen de choix** pour l'évaluation quantitative non invasive de la perfusion cardiaque devant l'absence de disponibilité de la TEP en France. C'est une méthode fiable et reproductible qui, en plus de donner des renseignements précis sur **l'anatomie cardiaque**, pourra être utilisée pour **l'évaluation de la réserve coronaire**.

Elle pourra également permettre le dépistage d'une dysfonction microvasculaire coronaire en cas d'angor à coronaires saines, d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ou de cardiomyopathie diabétique.

Cela sera possible en pratique courante au moyen de l'analyse du MPRI via la carte de pente qui est une méthode fiable et reproductible et qui n'augmente pas considérablement le temps de l'examen. Ceci est notamment appuyé par les dernières recommandations européennes de l'ESC 2019 qui préconisent l'évaluation de la CFR par un test non invasif (grade IIB) en cas d'angor à coronaires saines.(10)

- La scintigraphie de perfusion dynamique une **technique prometteuse** car elle permet une **quantification absolue** des débits et de la réserve de perfusion myocardique. Elle permettrait ainsi de rattraper quelques patients pris en défaut par la technique de perfusion « conventionnelle » et notamment les **patients tritronculaires équilibrés**.

Elle constituerait une alternative intéressante à l'IRM de perfusion car malgré son caractère irradiant, il existe peu de contre-indications et elle est bien **plus rapide**, environ 45min d'examen avec interprétation contre 60-90min pour l'IRM, ce qui rend son accès bien plus facile en pratique clinique courante.

- L'intérêt de ces examens sera de **dépister plus précocement** une microangiopathie cardiaque infra-clinique qui ne serait pas diagnostiquée par les examens de dépistage habituels, en particulier chez les sujets à risque et notamment les diabétiques.

En effet nous avons pu entrevoir que les patients atteints d'une dysfonction microvasculaire coronaire, même en l'absence de coronaropathie épicaudique, avaient un **pronostic très péjoratif**. Ceci pourrait nous encourager à opter pour une attitude thérapeutique d'emblée plus agressive chez ces patients pour permettre un meilleur contrôle des facteurs de risque et ralentir autant que possible la progression de la maladie.

- L'analyse quantitative de la perfusion cardiaque pourra également être utile pour apprécier **l'efficacité d'un traitement** ou la mise en place d'un dispositif thérapeutique. Un autre intérêt potentiel serait l'évaluation de la microcirculation en post infarctus à visée pronostique. Les patients ayant bénéficié d'une revascularisation incomplète auraient un pronostic plus péjoratif et seraient potentiellement plus à risque de survenue d'évènements indésirables au décours.

- Les progrès constants dans le domaine médical et de l'imagerie laissent également entrevoir de nouvelles techniques. Engblom et al. ont montré une bonne corrélation de **l'IRM cardiaque avec mesure quantitative absolue** des flux et de la réserve de perfusion myocardique en comparaison à la TEP à l'ammoniac-13.(170) De nouvelles méthodes cherchent à évaluer la perfusion cardiaque en IRM de stress sans injection de produit de contraste au moyen des séquences de **T1 mapping**.(206)

- En pratique courante nous acceptons qu'il existe une ischémie myocardique significative au-delà du seuil actuel défini par 2 segments myocardiques ischémiques, soit 10% du myocarde. L'intérêt d'une quantification absolue de la perfusion myocardique pourrait potentiellement permettre de **redéfinir précisément des seuils ischémiques** à partir desquels le pronostic d'un patient serait menacé et justifierai d'une intervention thérapeutique.(207)

## **5. Conclusion**

Comme nous l'ont montré les grands essais COURAGE et BARI 2D, les stratégies actuelles de dépistage et traitement de l'ischémie myocardique n'améliorent pas le pronostic cardiovasculaire de nos patients.

Les patients diabétiques atteints de microangiopathie périphérique auraient potentiellement une microangiopathie cardiaque associée. Cependant cette dernière ne serait pas diagnostiquée par les examens réalisés en pratique courante pour dépister l'ischémie myocardique silencieuse.

L'évaluation de la réserve coronaire est indispensable pour rechercher une dysfonction microvasculaire coronaire, cependant son approche reste limitée en France devant l'absence de disponibilité de la TEP de perfusion cardiaque et la nécessité de recourir à des explorations invasives.

L'IRM de stress se place comme un examen de choix car en plus de dépister une ischémie myocardique et d'apporter des renseignements sur la fonction contractile et l'anatomie cardiaque, elle permet d'évaluer avec fiabilité la perfusion myocardique de façon quantitative.

En scintigraphie, les nouvelles caméras à semi-conducteurs (CZT) permettent dorénavant une quantification absolue des flux myocardiques et de la réserve coronaire. Cette nouvelle méthode d'analyse de la perfusion permet de corriger certains diagnostics dits « faux-négatifs » en particulier chez les patients pluritronculaires équilibrés.

En l'absence d'ischémie manifeste la scintigraphie permet également une évaluation de la microcirculation cardiaque par la mesure de la réserve coronaire, dont la valeur joue un rôle pronostic majeur sur le risque d'évènements cardio-vasculaires indésirables.

Dans un avenir proche, on pourrait discuter l'intérêt d'un dépistage, en prévention primaire, d'une altération de la réserve coronaire chez des patients à haut risque cardiovasculaire et notamment les diabétiques.

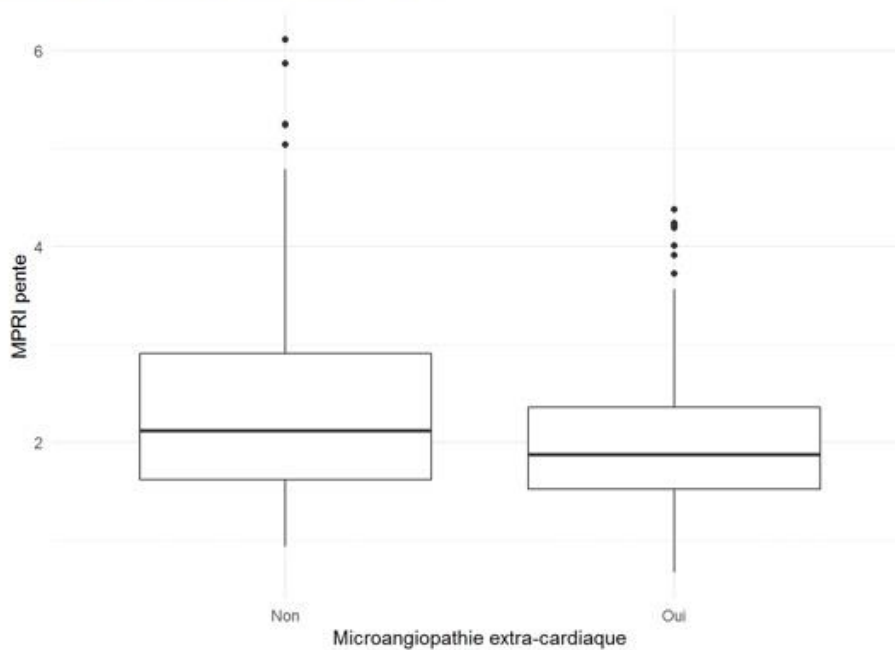
Cette démarche pourrait ainsi nous encourager à renforcer notre attitude thérapeutique en contrôlant parfaitement l'ensemble des facteurs de risque afin de ralentir l'évolution de la maladie et mettre en place un traitement ciblé afin d'améliorer le pronostic de ces patients.

# Annexes

## CJP : comparaison de la valeur du PMRI en fonction de l'atteinte microangiopathique

La comparaison du MPRI en fonction de l'atteinte microangiopathique à été effectuée avec un **modèle linéaire mixte** avec effets aléatoires emboîtés (Patient:Segment).

On retrouve, chez les patients avec une atteinte microangiopathique extra-cardiaque, un PMRI  $-0,361$  95%CI $[-0,747 ; 0,026]$  plus bas que chez ceux sans atteinte microangiopathique (p-value = 0,062).



Annexe 1 : Représentation sous forme de boite à moustache du critère du jugement principal

## Références bibliographiques :

1. Fearon WF, Kobayashi Y. Invasive Assessment of the Coronary Microvasculature: The Index of Microcirculatory Resistance. *Circ Cardiovasc Interv.* déc 2017;10(12).
2. Camici PG, Crea F. Coronary Microvascular Dysfunction. *N Engl J Med.* 22 févr 2007;356(8):830-40.
3. Feher A, Sinusas AJ. Quantitative Assessment of Coronary Microvascular Function: Dynamic Single-Photon Emission Computed Tomography, Positron Emission Tomography, Ultrasound, Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. août 2017 [cité 18 févr 2020];10(8). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.117.006427>
4. Garot P, Garot J, Morice M-C. Microcirculation coronaire. *EMC - Cardiol.* janv 2011;6(3):1-3.
5. Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation.* 25 avr 2000;101(16):1899-906.
6. Herrmann J, Kaski JC, Lerman A. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality. *Eur Heart J.* 2 nov 2012;33(22):2771-83.
7. Shaw J, Anderson T. Coronary endothelial dysfunction in non-obstructive coronary artery disease: Risk, pathogenesis, diagnosis and therapy. *Vasc Med.* avr 2016;21(2):146-55.
8. Mygind ND, Michelsen MM, Pena A, Frestad D, Dose N, Aziz A, et al. Coronary Microvascular Function and Cardiovascular Risk Factors in Women With Angina Pectoris and No Obstructive Coronary Artery Disease: The iPOWER Study. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 9 mars 2016 [cité 19 févr 2020];5(3). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.115.003064>
9. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options. *J Am Coll Cardiol.* nov 2018;72(21):2625-41.
10. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 14 janv 2020;41(3):407-77.
11. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, et al. Coronary Microvascular Reactivity to Adenosine Predicts Adverse Outcome in Women Evaluated for Suspected Ischemia. *J Am Coll Cardiol.* juin 2010;55(25):2825-32.
12. Brainin P, Frestad D, Prescott E. The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* mars 2018;254:1-9.
13. Makarović Z. Nonobstructive Coronary Artery Disease – Clinical Relevance, Diagnosis, Management and Proposal of New Pathophysiological Classification. *Acta Clin Croat* [Internet]. 2018 [cité 19 févr 2020]; Disponible sur: [https://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id\\_clanak\\_jezik=315441](https://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=315441)

14. Lee B-K, Lim H-S, Fearon WF, Yong AS, Yamada R, Tanaka S, et al. Invasive Evaluation of Patients With Angina in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease. *Circulation*. 24 mars 2015;131(12):1054-60.
15. Kothawade K, Bairey Merz CN. Microvascular coronary dysfunction in women: pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Probl Cardiol*. août 2011;36(8):291-318.
16. Rahman H, Ryan M, Lumley M, Modi B, McConkey H, Ellis H, et al. Coronary Microvascular Dysfunction Is Associated With Myocardial Ischemia and Abnormal Coronary Perfusion During Exercise. *Circulation*. 26 nov 2019;140(22):1805-16.
17. Luo C, Long M, Hu X, Huang Z, Hu C, Gao X, et al. Thermodilution-derived coronary microvascular resistance and flow reserve in patients with cardiac syndrome X. *Circ Cardiovasc Interv*. févr 2014;7(1):43-8.
18. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J*. 1 mai 2014;35(17):1101-11.
19. Lanza GA, Crea F. Primary Coronary Microvascular Dysfunction: Clinical Presentation, Pathophysiology, and Management. *Circulation*. juin 2010;121(21):2317-25.
20. Marinescu MA, Löffler AI, Ouellette M, Smith L, Kramer CM, Bourque JM. Coronary Microvascular Dysfunction, Microvascular Angina, and Treatment Strategies. *JACC Cardiovasc Imaging*. févr 2015;8(2):210-20.
21. Kato S, Saito N, Kirigaya H, Gytoku D, Iinuma N, Kusakawa Y, et al. Impairment of Coronary Flow Reserve Evaluated by Phase Contrast Cine-Magnetic Resonance Imaging in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc [Internet]*. 23 févr 2016 [cité 19 févr 2020];5(2). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.115.002649>
22. Fazio G, Sarullo FM, Novo G, Evola S, Lunetta M, Barbaro G, et al. Tako-tsubo cardiomyopathy and microcirculation. *J Clin Monit Comput*. avr 2010;24(2):101-5.
23. Novo G, Quagliana A, Buccheri D, Rizzo S, Giambanco S, Giambanco F, et al. Characteristics of coronary microcirculatory function in patients with Takotsubo syndrome. *J Thorac Dis*. nov 2017;9(11):4531-7.
24. Meimoun P, Malaquin D, Sayah S, Benali T, Luyck-Bore A, Levy F, et al. The Coronary Flow Reserve Is Transiently Impaired in Tako-Tsubo Cardiomyopathy: A Prospective Study Using Serial Doppler Transthoracic Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. janv 2008;21(1):72-7.
25. Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S, et al. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina: The CorMicA Trial. *J Am Coll Cardiol*. 11 2018;72(23 Pt A):2841-55.
26. Gutiérrez E, Flammer AJ, Lerman LO, Elízaga J, Lerman A, Fernández-Avilés F. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur Heart J*. nov 2013;34(41):3175-81.
27. JCS Joint Working Group. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients With Vasospastic Angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013): – Digest Version –. *Circ J*. 2014;78(11):2779-801.
28. van de Hoef TP, van Lavieren MA, Damman P, Delewi R, Piek MA, Chamuleau SAJ, et al. Physiological basis and long-term clinical outcome of discordance between fractional flow

- reserve and coronary flow velocity reserve in coronary stenoses of intermediate severity. *Circ Cardiovasc Interv.* juin 2014;7(3):301-11.
29. Taqueti VR, Shaw LJ, Cook NR, Murthy VL, Shah NR, Foster CR, et al. Excess Cardiovascular Risk in Women Relative to Men Referred for Coronary Angiography Is Associated With Severely Impaired Coronary Flow Reserve, Not Obstructive Disease. *Circulation.* 07 2017;135(6):566-77.
  30. Taqueti VR, Hachamovitch R, Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, et al. Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization. *Circulation.* 6 janv 2015;131(1):19-27.
  31. Taqueti VR, Everett BM, Murthy VL, Gaber M, Foster CR, Hainer J, et al. Interaction of impaired coronary flow reserve and cardiomyocyte injury on adverse cardiovascular outcomes in patients without overt coronary artery disease. *Circulation.* 10 févr 2015;131(6):528-35.
  32. Lee JM, Jung J-H, Hwang D, Park J, Fan Y, Na S-H, et al. Coronary Flow Reserve and Microcirculatory Resistance in Patients With Intermediate Coronary Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* mars 2016;67(10):1158-69.
  33. Tsuburaya R, Takahashi J, Nakamura A, Nozaki E, Sugi M, Yamamoto Y, et al. Beneficial effects of long-acting nifedipine on coronary vasomotion abnormalities after drug-eluting stent implantation: The NOVEL study. *Eur Heart J.* 14 sept 2016;37(35):2713-21.
  34. Ong P, Athanasiadis A, Sechtem U. Pharmacotherapy for coronary microvascular dysfunction. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* janv 2015;1(1):65-71.
  35. Pauly DF, Johnson BD, Anderson RD, Handberg EM, Smith KM, Cooper-DeHoff RM, et al. In women with symptoms of cardiac ischemia, nonobstructive coronary arteries, and microvascular dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with improved microvascular function: A double-blind randomized study from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J.* oct 2011;162(4):678-84.
  36. Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol.* 9 mars 1987;59(7):23C-30C.
  37. Panza JA. Myocardial ischemia and the pains of the heart. *N Engl J Med.* 20 juin 2002;346(25):1934-5.
  38. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol.* janv 1974;33(1):87-94.
  39. Marano R, Natale L, Chiribiri A, Pirro F, Silvestri V, Coppola G, et al. Cardiac MR perfusion imaging: where we are. *Radiol Med (Torino).* févr 2015;120(2):190-205.
  40. Hamasaki S, Suwaidi JA, Higano ST, Miyauchi K, Holmes DR, Lerman A. Attenuated coronary flow reserve and vascular remodeling in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* 1 mai 2000;35(6):1654-60.

41. Olsen MH, Wachtell K, Meyer C, Hove JD, Palmieri V, Dige-Petersen H, et al. Association between vascular dysfunction and reduced myocardial flow reserve in patients with hypertension: a LIFE substudy. *J Hum Hypertens*. juin 2004;18(6):445-52.
42. Camici PG, d'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol*. janv 2015;12(1):48-62.
43. Díez-delhoyo F, Gutiérrez-Ibañes E, Loughlin G, Sanz-Ruiz R, Vázquez-Álvarez ME, Sarnago-Cebada F, et al. Coronary physiology assessment in the catheterization laboratory. *World J Cardiol*. 2015;7(9):525.
44. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT, Alexander B, Marble SJ, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*. 1 mars 1996;93(5):879-88.
45. Henriques JPS, Zijlstra F, van 't Hof AWJ, de Boer M-J, Dambrink J-HE, Gosselink M, et al. Angiographic Assessment of Reperfusion in Acute Myocardial Infarction by Myocardial Blush Grade. *Circulation*. 29 avr 2003;107(16):2115-9.
46. van 't Hof AWJ, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JCA, de Boer M-J, Zijlstra F. Angiographic Assessment of Myocardial Reperfusion in Patients Treated With Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction: Myocardial Blush Grade. *Circulation*. 16 juin 1998;97(23):2302-6.
47. Pijls NHJ, Fearon WF, Tonino PAL, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 13 juill 2010;56(3):177-84.
48. Pijls NHJ, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech J-W, van't Veer M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol*. 29 mai 2007;49(21):2105-11.
49. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, Fearon WF, Barbato E, Tonino PAL, et al. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med*. 19 juill 2018;379(3):250-9.
50. Kern MJ, Samady H. Current Concepts of Integrated Coronary Physiology in the Catheterization Laboratory. *J Am Coll Cardiol*. janv 2010;55(3):173-85.
51. Tobis J, Azarbal B, Slavin L. Assessment of intermediate severity coronary lesions in the catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol*. 27 févr 2007;49(8):839-48.
52. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek J, Koolen JJ, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med*. 27 juin 1996;334(26):1703-8.
53. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 7 janv 2019;40(2):87-165.
54. Sen S, Escaned J, Malik IS, Mikhail GW, Foale RA, Mila R, et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 10 avr 2012;59(15):1392-402.



55. Petraco R, Escaned J, Sen S, Nijjer S, Asrress KN, Echavarria-Pinto M, et al. Classification performance of instantaneous wave-free ratio (iFR) and fractional flow reserve in a clinical population of intermediate coronary stenoses: results of the ADVISE registry. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 20 mai 2013;9(1):91-101.
56. Davies JE, Sen S, Dehbi H-M, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS, et al. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *N Engl J Med*. 11 2017;376(19):1824-34.
57. Götberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, et al. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *N Engl J Med*. 11 2017;376(19):1813-23.
58. Sen S, Asrress KN, Nijjer S, Petraco R, Malik IS, Foale RA, et al. Diagnostic Classification of the Instantaneous Wave-Free Ratio Is Equivalent to Fractional Flow Reserve and Is Not Improved With Adenosine Administration. *J Am Coll Cardiol*. avr 2013;61(13):1409-20.
59. Baumann S, Chandra L, Skarga E, Renker M, Borggreffe M, Akin I, et al. Instantaneous wave-free ratio (iFR<sup>®</sup>) to determine hemodynamically significant coronary stenosis: A comprehensive review. *World J Cardiol*. 26 déc 2018;10(12):267-77.
60. Lee JM, Choi KH, Park J, Hwang D, Rhee T-M, Kim J, et al. Physiological and Clinical Assessment of Resting Physiological Indexes: Resting Full-Cycle Ratio, Diastolic Pressure Ratio, and Instantaneous Wave-Free Ratio. *Circulation*. 12 févr 2019;139(7):889-900.
61. Lee JM, Choi KH, Park J, Hwang D, Rhee T-M, Kim J, et al. Physiological and Clinical Assessment of Resting Physiological Indexes. *Circulation*. 12 2019;139(7):889-900.
62. Kawase Y, Omori H, Tanigaki T, Hirakawa A, Hirata T, Ota H, et al. In vivo validation of resting full-cycle ratio and diastolic pressure ratio: simultaneous measurement with instantaneous wave-free ratio. *Cardiovasc Interv Ther*. 11 févr 2020;
63. Svanerud J, Ahn J-M, Jeremias A, van 't Veer M, Gore A, Maehara A, et al. Validation of a novel non-hyperaemic index of coronary artery stenosis severity: the Resting Full-cycle Ratio (VALIDATE RFR) study. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 20 sept 2018;14(7):806-14.
64. Kumar G, Desai R, Gore A, Rahim H, Maehara A, Matsumura M, et al. Real world validation of the nonhyperemic index of coronary artery stenosis severity-Resting full-cycle ratio-REVALIDATE. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. 21 oct 2019;
65. Knaapen P, Camici PG, Marques KM, Nijveldt R, Bax JJ, Westerhof N, et al. Coronary microvascular resistance: methods for its quantification in humans. *Basic Res Cardiol*. sept 2009;104(5):485-98.
66. De Bruyne B, Pijls NHJ, Smith L, Wievegg M, Heyndrickx GR. Coronary Thermodilution to Assess Flow Reserve: Experimental Validation. *Circulation*. 23 oct 2001;104(17):2003-6.
67. Vogel RA, Bates ER, O'Neill WW, Aueron FM, Meier B, Gruentzig AR. Coronary flow reserve measured during cardiac catheterization. *Arch Intern Med*. sept 1984;144(9):1773-6.
68. Ofili EO, Kern MJ, Labovitz AJ, St Vrain JA, Segal J, Aguirre FV, et al. Analysis of coronary blood flow velocity dynamics in angiographically normal and stenosed arteries before and after endolumen enlargement by angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. févr 1993;21(2):308-16.

69. Ofili EO, Labovitz AJ, Kern MJ. Coronary flow velocity dynamics in normal and diseased arteries. *Am J Cardiol.* 20 mai 1993;71(14):3D-9D.
70. Fearon WF, Nakamura M, Lee DP, Rezaee M, Vagelos RH, Hunt SA, et al. Simultaneous Assessment of Fractional and Coronary Flow Reserves in Cardiac Transplant Recipients: Physiologic Investigation for Transplant Arteriopathy (PITA Study). *Circulation.* 30 sept 2003;108(13):1605-10.
71. Pijls NHJ, De Bruyne B, Smith L, Aarnoudse W, Barbato E, Bartunek J, et al. Coronary Thermodilution to Assess Flow Reserve: Validation in Humans. *Circulation.* 28 mai 2002;105(21):2482-6.
72. Fearon WF, Balsam LB, Farouque HMO, Robbins RC, Fitzgerald PJ, Yock PG, et al. Novel Index for Invasively Assessing the Coronary Microcirculation. *Circulation.* juill 2003;107(25):3129-32.
73. Aarnoudse W, van den Berg P, van de Vosse F, Geven M, Rutten M, van Turnhout M, et al. Myocardial resistance assessed by guidewire-based pressure-temperature measurement: In vitro validation. *Catheter Cardiovasc Interv.* mai 2004;62(1):56-63.
74. Martínez GJ, Yong ASC, Fearon WF, Ng MKC. The index of microcirculatory resistance in the physiologic assessment of the coronary microcirculation: *Coron Artery Dis.* août 2015;26:e15-26.
75. Payne AR, Berry C, Doolin O, McEntegart M, Petrie MC, Lindsay MM, et al. Microvascular Resistance Predicts Myocardial Salvage and Infarct Characteristics in ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis [Internet].* 24 août 2012 [cité 20 févr 2020];1(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3487342/>
76. Melikian N, Vercauteren S, Fearon WF, Cuisset T, MacCarthy PA, Davidavicius G, et al. Quantitative assessment of coronary microvascular function in patients with and without epicardial atherosclerosis. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* avr 2010;5(8):939-45.
77. Ng MKC, Yeung AC, Fearon WF. Invasive assessment of the coronary microcirculation: superior reproducibility and less hemodynamic dependence of index of microcirculatory resistance compared with coronary flow reserve. *Circulation.* 2 mai 2006;113(17):2054-61.
78. Fearon WF, Low AF, Yong AS, McGeoch R, Berry C, Shah MG, et al. Prognostic Value of the Index of Microcirculatory Resistance Measured After Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation.* 18 juin 2013;127(24):2436-41.
79. de Waard GA, Nijjer SS, van Lavieren MA, van der Hoeven NW, Petraco R, van de Hoef TP, et al. Invasive minimal Microvascular Resistance Is a New Index to Assess Microcirculatory Function Independent of Obstructive Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc [Internet].* 19 déc 2016 [cité 7 févr 2020];5(12). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.116.004482>
80. Meuwissen M, Siebes M, Chamuleau SAJ, van Eck-Smit BLF, Koch KT, de Winter RJ, et al. Hyperemic Stenosis Resistance Index for Evaluation of Functional Coronary Lesion Severity. *Circulation.* 23 juill 2002;106(4):441-6.
81. Meuwissen M, Chamuleau SAJ, Siebes M, de Winter RJ, Koch KT, Dijkman LM, et al. The prognostic value of combined intracoronary pressure and blood flow velocity measurements

- after deferral of percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 15 févr 2008;71(3):291-7.
82. Budoff MJ, Mayrhofer T, Ferencik M, Bittner D, Lee KL, Lu MT, et al. Prognostic Value of Coronary Artery Calcium in the PROMISE Study (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation.* 21 nov 2017;136(21):1993-2005.
  83. The SCOT-HEART Investigators. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 6 sept 2018;379(10):924-33.
  84. Cademartiri F, Seitun S, Clemente A, La Grutta L, Toia P, Runza G, et al. Myocardial blood flow quantification for evaluation of coronary artery disease by computed tomography. *Cardiovasc Diagn Ther.* avr 2017;7(2):129-50.
  85. Carrascosa P, Capunay C. Myocardial CT perfusion imaging for ischemia detection. *Cardiovasc Diagn Ther.* avr 2017;7(2):112-28.
  86. Seitun S, De Lorenzi C, Cademartiri F, Buscaglia A, Travaglio N, Balbi M, et al. CT Myocardial Perfusion Imaging: A New Frontier in Cardiac Imaging. *BioMed Res Int.* 14 oct 2018;2018:1-21.
  87. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, Berman DS, Koo B-K, van Mieghem C, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA.* 26 sept 2012;308(12):1237-45.
  88. Nørgaard BL, Leipsic J, Gaur S, Seneviratne S, Ko BS, Ito H, et al. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *J Am Coll Cardiol.* 1 avr 2014;63(12):1145-55.
  89. Collet C, Onuma Y, Sonck J, Asano T, Vandeloo B, Kornowski R, et al. Diagnostic performance of angiography-derived fractional flow reserve: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Eur Heart J.* 14 2018;39(35):3314-21.
  90. Douglas PS, Pontone G, Hlatky MA, Patel MR, Nørgaard BL, Byrne RA, et al. Clinical outcomes of fractional flow reserve by computed tomographic angiography-guided diagnostic strategies vs. usual care in patients with suspected coronary artery disease: the prospective longitudinal trial of FFR(CT): outcome and resource impacts study. *Eur Heart J.* 14 déc 2015;36(47):3359-67.
  91. Garcia D, Harbaoui B, van de Hoef TP, Meuwissen M, Nijjer SS, Echavarria-Pinto M, et al. Relationship between FFR, CFR and coronary microvascular resistance – Practical implications for FFR-guided percutaneous coronary intervention. De Rosa S, éditeur. *PLOS ONE.* 7 janv 2019;14(1):e0208612.
  92. De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, Pijls NH, Sys SU, Bol A, et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation.* mars 1994;89(3):1013-22.
  93. Puymirat É, Muller O, Sharif F, Dupouy P, Cuisset T, de Bruyne B, et al. Fractional flow reserve: Concepts, applications and use in France in 2010. *Arch Cardiovasc Dis.* 1 nov 2010;103(11):615-22.
  94. Manabe O, Naya M, Tamaki N. Feasibility of PET for the management of coronary artery disease: Comparison between CFR and FFR. *J Cardiol.* août 2017;70(2):135-40.

95. Johnson NP, Gould KL. Integrating noninvasive absolute flow, coronary flow reserve, and ischemic thresholds into a comprehensive map of physiological severity. *JACC Cardiovasc Imaging*. avr 2012;5(4):430-40.
96. Gupta A, Taqueti VR, van de Hoef TP, Bajaj NS, Bravo PE, Murthy VL, et al. Integrated Noninvasive Physiological Assessment of Coronary Circulatory Function and Impact on Cardiovascular Mortality in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circulation*. 12 déc 2017;136(24):2325-36.
97. Mattock MB, Barnes DJ, Viberti G, Keen H, Burt D, Hughes JM, et al. Microalbuminuria and coronary heart disease in NIDDM: an incidence study. *Diabetes*. nov 1998;47(11):1786-92.
98. Stehouwer CDA, Gall M-A, Twisk JWR, Knudsen E, Emeis JJ, Parving H-H. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes*. avr 2002;51(4):1157-65.
99. Keen H. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Health Trends*. 1994;26(2):41-3.
100. Nathan DM. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care*. janv 2014;37(1):9-16.
101. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*. nov 1999;48(5):643-8.
102. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med*. 14 juill 1997;157(13):1413-8.
103. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 30 1993;329(14):977-86.
104. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. 12 sept 1998;352(9131):837-53.
105. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 25 juill 2001;286(4):421-6.
106. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 20 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20215456>
107. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. juin 2003;26(6):1895-901.
108. Hugenschmidt CE, Lovato JF, Ambrosius WT, Bryan RN, Gerstein HC, Horowitz KR, et al. The cross-sectional and longitudinal associations of diabetic retinopathy with cognitive function and

- brain MRI findings: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. déc 2014;37(12):3244-52.
109. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, et al. A New Rating Scale for Age-Related White Matter Changes Applicable to MRI and CT. *Stroke*. juin 2001;32(6):1318-22.
  110. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. juill 2010;9(7):689-701.
  111. Moody DM, Thore CR, Anstrom JA, Challa VR, Langefeld CD, Brown WR. Quantification of afferent vessels shows reduced brain vascular density in subjects with leukoaraiosis. *Radiology*. déc 2004;233(3):883-90.
  112. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 7 janv 2020;41(2):255-323.
  113. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, Arnold A, Boineau R, Aurigemma G, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients  $\geq 65$  years of age. *Am J Cardiol*. févr 2001;87(4):413-9.
  114. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannell WB. Morbidity and Mortality in Diabetics In the Framingham Population: Sixteen Year Follow-up Study. *Diabetes*. 1 févr 1974;23(2):105-11.
  115. Boonman-de Winter LJM, Rutten FH, Cramer MJM, Landman MJ, Liem AH, Rutten GEHM, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. août 2012;55(8):2154-62.
  116. Aneja A, Tang WHW, Bansilal S, Garcia MJ, Farkouh ME. Diabetic cardiomyopathy: insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options. *Am J Med*. sept 2008;121(9):748-57.
  117. Di Carli MF, Janisse J, Ager J, Grunberger G. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol*. avr 2003;41(8):1387-93.
  118. Aguiar LGK de, Villela NR, Bouskela E. [Microcirculation in diabetes: implications for chronic complications and treatment of the disease]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. mars 2007;51(2):204-11.
  119. Momose M, Abletshauser C, Nerverve J, Nekolla SG, Schnell O, Standl E, et al. Dysregulation of coronary microvascular reactivity in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. déc 2002;29(12):1675-9.
  120. Ernande L. Diabète et insuffisance cardiaque : la cardiomyopathie diabétique. *Médecine Mal Métaboliques*. juin 2015;9(4):377-84.
  121. Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia*. avr 2014;57(4):660-71.

122. Cai L, Wang Y, Zhou G, Chen T, Song Y, Li X, et al. Attenuation by metallothionein of early cardiac cell death via suppression of mitochondrial oxidative stress results in a prevention of diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 17 oct 2006;48(8):1688-97.
123. Hinkel R, Howe A, Renner S, Ng J, Lee S, Klett K, et al. Diabetes Mellitus-Induced Microvascular Destabilization in the Myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 17 janv 2017;69(2):131-43.
124. Tarquini R, Lazzeri C, Pala L, Rotella CM, Gensini GF. The diabetic cardiomyopathy. *Acta Diabetol*. sept 2011;48(3):173-81.
125. Murarka S, Movahed MR. Diabetic cardiomyopathy. *J Card Fail*. déc 2010;16(12):971-9.
126. Piya MK, Shivu GN, Tahrani A, Dubb K, Abozguia K, Phan TT, et al. Abnormal left ventricular torsion and cardiac autonomic dysfunction in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Metabolism*. août 2011;60(8):1115-21.
127. Schindler TH, Lima JAC. Assessment of myocardial matrix expansion with cardiac magnetic resonance: entering a new area of cardiac risk stratification in type 2 diabetes mellitus? *Eur Heart J*. 7 mars 2014;35(10):608-11.
128. Maisch B, Alter P, Pankuweit S. Diabetic cardiomyopathy--fact or fiction? *Herz*. mars 2011;36(2):102-15.
129. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola V-P, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1574-85.
130. Taqueti VR, Solomon SD, Shah AM, Desai AS, Groarke JD, Osborne MT, et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 07 2018;39(10):840-9.
131. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 26 nov 2015;373(22):2117-28.
132. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Gaber M, Hainer J, Klein J, et al. Association Between Coronary Vascular Dysfunction and Cardiac Mortality in Patients With and Without Diabetes Mellitus. *Circulation*. 9 oct 2012;126(15):1858-68.
133. Dankowski R, Wierchowicki M, Naskret D, Michalski M, Kandziora M, Biegalski W, et al. Association between retinopathy, microalbuminuria and coronary perfusion in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Kardiol Pol*. mars 2008;66(3):262-8.
134. Cosson E, Pham I, Valensi P, Pariès J, Attali J-R, Nitenberg A. Impaired coronary endothelium-dependent vasodilation is associated with microalbuminuria in patients with type 2 diabetes and angiographically normal coronary arteries. *Diabetes Care*. janv 2006;29(1):107-12.
135. Potier L, Chequer R, Roussel R, Mohammedi K, Sismail S, Hartemann A, et al. Relationship between cardiac microvascular dysfunction measured with 82Rubidium-PET and albuminuria in patients with diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 11 janv 2018 [cité 17 mars 2020];17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5763541/>

136. von Scholten BJ, Hasbak P, Christensen TE, Ghotbi AA, Kjaer A, Rossing P, et al. Cardiac (82)Rb PET/CT for fast and non-invasive assessment of microvascular function and structure in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. févr 2016;59(2):371-8.
137. Dunet V, Prior J-O. Évaluation de la perfusion myocardique par TEP-TDM. *Médecine Nucl*. mai 2011;35(5):336-43.
138. Yoshida K, Mullani N, Gould KL. Coronary flow and flow reserve by PET simplified for clinical applications using rubidium-82 or nitrogen-13-ammonia. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. oct 1996;37(10):1701-12.
139. Prior JO, Allenbach G, Valenta I, Kosinski M, Burger C, Verdun FR, et al. Quantification of myocardial blood flow with 82Rb positron emission tomography: clinical validation with 15O-water. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juin 2012;39(6):1037-47.
140. Deshayes E, Collinot J-A, Dunet V, Allenbach G, Mitsakis P, Muller O, et al. L'analyse quantitative en TEP cardiaque. *Médecine Nucl*. mai 2013;37(5):181-6.
141. Lortie M, Beanlands RSB, Yoshinaga K, Klein R, DaSilva JN, deKemp RA. Quantification of myocardial blood flow with 82Rb dynamic PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1 nov 2007;34(11):1765-74.
142. Stewart RE, Schwaiger M, Molina E, Popma J, Gacioch GM, Kalus M, et al. Comparison of rubidium-82 positron emission tomography and thallium-201 SPECT imaging for detection of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 15 juin 1991;67(16):1303-10.
143. 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: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 8 mai 2012;59(19):1719-28.
144. Hajjiri MM, Leavitt MB, Zheng H, Spooner AE, Fischman AJ, Gewirtz H. Comparison of positron emission tomography measurement of adenosine-stimulated absolute myocardial blood flow versus relative myocardial tracer content for physiological assessment of coronary artery stenosis severity and location. *JACC Cardiovasc Imaging*. juin 2009;2(6):751-8.
145. Parkash R, deKemp RA, Ruddy TD, Kitsikis A, Hart R, Beauchesne L, et al. Potential utility of rubidium 82 PET quantification in patients with 3-vessel coronary artery disease. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. août 2004;11(4):440-9.
146. Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, Wijns W, Baudhuin T, Camici PG. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med*. 23 juin 1994;330(25):1782-8.
147. Gould KL. Does coronary flow trump coronary anatomy? *JACC Cardiovasc Imaging*. août 2009;2(8):1009-23.
148. Danad I, Uusitalo V, Kero T, Saraste A, Raijmakers PG, Lammertsma AA, et al. Quantitative assessment of myocardial perfusion in the detection of significant coronary artery disease: cutoff values and diagnostic accuracy of quantitative [(15)O]H2O PET imaging. *J Am Coll Cardiol*. 7 oct 2014;64(14):1464-75.

149. Ziadi MC, Dekemp RA, Williams K, Guo A, Renaud JM, Chow BJW, et al. Does quantification of myocardial flow reserve using rubidium-82 positron emission tomography facilitate detection of multivessel coronary artery disease? *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol.* août 2012;19(4):670-80.
150. Schindler TH, Schelbert HR, Quercioli A, Dilsizian V. Cardiac PET Imaging for the Detection and Monitoring of Coronary Artery Disease and Microvascular Health. *JACC Cardiovasc Imaging.* 1 juin 2010;3(6):623-40.
151. Ziadi MC, Dekemp RA, Williams KA, Guo A, Chow BJW, Renaud JM, et al. Impaired myocardial flow reserve on rubidium-82 positron emission tomography imaging predicts adverse outcomes in patients assessed for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 9 août 2011;58(7):740-8.
152. Fukushima K, Javadi MS, Higuchi T, Lautamäki R, Merrill J, Nekolla SG, et al. Prediction of short-term cardiovascular events using quantification of global myocardial flow reserve in patients referred for clinical <sup>82</sup>Rb PET perfusion imaging. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* mai 2011;52(5):726-32.
153. Herzog BA, Husmann L, Valenta I, Gaemperli O, Siegrist PT, Tay FM, et al. Long-term prognostic value of <sup>13</sup>N-ammonia myocardial perfusion positron emission tomography added value of coronary flow reserve. *J Am Coll Cardiol.* 7 juill 2009;54(2):150-6.
154. Tio RA, Dabeshlim A, Siebelink H-MJ, de Sutter J, Hillege HL, Zeebregts CJ, et al. Comparison between the prognostic value of left ventricular function and myocardial perfusion reserve in patients with ischemic heart disease. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* févr 2009;50(2):214-9.
155. Herrero P, Markham J, Shelton ME, Weinheimer CJ, Bergmann SR. Noninvasive quantification of regional myocardial perfusion with rubidium-82 and positron emission tomography. Exploration of a mathematical model. *Circulation.* oct 1990;82(4):1377-86.
156. Petretta M, Acampa W, Zampella E, Assante R, Petretta MP, Cuocolo R, et al. Imaging techniques for assessment of coronary flow reserve. *Monaldi Arch Chest Dis Arch Monaldi Mal Torace.* déc 2011;76(4):192-7.
157. Nagel E, Klein C, Paetsch I, Hettwer S, Schnackenburg B, Wegscheider K, et al. Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease. *Circulation.* 29 juill 2003;108(4):432-7.
158. Yun C-H, Tsai J-P, Tsai C-T, Mok GSP, Sun J-Y, Hung C-L, et al. Qualitative and semi-quantitative evaluation of myocardium perfusion with 3 T stress cardiac MRI. *BMC Cardiovasc Disord.* 7 déc 2015;15:164.
159. Al-Saadi N, Nagel E, Gross M, Bornstedt A, Schnackenburg B, Klein C, et al. Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance. *Circulation.* 28 mars 2000;101(12):1379-83.
160. Schwitter J, Nanz D, Kneifel S, Bertschinger K, Büchi M, Knüsel PR, et al. Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography. *Circulation.* 8 mai 2001;103(18):2230-5.



161. Schwitter J, Wacker CM, van Rossum AC, Lombardi M, Al-Saadi N, Ahlstrom H, et al. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *Eur Heart J.* févr 2008;29(4):480-9.
162. Schwitter J, Wacker CM, Wilke N, Al-Saadi N, Sauer E, Huettle K, et al. MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial. *Eur Heart J.* mars 2013;34(10):775-81.
163. Greenwood JP, Motwani M, Maredia N, Brown JM, Everett CC, Nixon J, et al. Comparison of cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease from the Clinical Evaluation of Magnetic Resonance Imaging in Coronary Heart Disease (CE-MARC) Trial. *Circulation.* 11 mars 2014;129(10):1129-38.
164. Chih S, Macdonald PS, Feneley MP, Law M, Graham RM, McCrohon JA. Reproducibility of adenosine stress cardiovascular magnetic resonance in multi-vessel symptomatic coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson.* 21 juill 2010;12:42.
165. Rieber J, Huber A, Erhard I, Mueller S, Schweyer M, Koenig A, et al. Cardiac magnetic resonance perfusion imaging for the functional assessment of coronary artery disease: a comparison with coronary angiography and fractional flow reserve. *Eur Heart J.* juin 2006;27(12):1465-71.
166. Nagel E, Greenwood JP, McCann GP, Bettencourt N, Shah AM, Hussain ST, et al. Magnetic Resonance Perfusion or Fractional Flow Reserve in Coronary Disease. *N Engl J Med.* 20 juin 2019;380(25):2418-28.
167. Krittayaphong R, Chaithiraphan V, Maneesai A, Udompanturak S. Prognostic value of combined magnetic resonance myocardial perfusion imaging and late gadolinium enhancement. *Int J Cardiovasc Imaging.* juin 2011;27(5):705-14.
168. Gargiulo P, Dellegrottaglie S, Bruzzese D, Savarese G, Scala O, Ruggiero D, et al. The prognostic value of normal stress cardiac magnetic resonance in patients with known or suspected coronary artery disease: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* juill 2013;6(4):574-82.
169. Bratis K, Mahmoud I, Chiribiri A, Nagel E. Quantitative myocardial perfusion imaging by cardiovascular magnetic resonance and positron emission tomography. *J Nucl Cardiol.* oct 2013;20(5):860-70.
170. Engblom H, Xue H, Akil S, Carlsson M, Hindorf C, Oddstig J, et al. Fully quantitative cardiovascular magnetic resonance myocardial perfusion ready for clinical use: a comparison between cardiovascular magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson.* 19 oct 2017;19(1):78.
171. al-Saadi N, Gross M, Bornstedt A, Schnackenburg B, Klein C, Fleck E, et al. [Comparison of various parameters for determining an index of myocardial perfusion reserve in detecting coronary stenosis with cardiovascular magnetic resonance tomography]. *Z Kardiol.* nov 2001;90(11):824-34.

172. Jerosch-Herold M. Quantification of myocardial perfusion by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. déc 2010;12(1):57.
173. Sharif B, Dharmakumar R, LaBounty T, Arsanjani R, Shufelt C, Thomson L, et al. Towards Elimination of the Dark-Rim Artifact in First-Pass Myocardial Perfusion MRI: Removing Gibbs Ringing Effects Using Optimized Radial Imaging. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med*. juill 2014;72(1):124-36.
174. Ta AD, Hsu L-Y, Conn HM, Winkler S, Greve AM, Shanbhag SM, et al. Fully quantitative pixel-wise analysis of cardiovascular magnetic resonance perfusion improves discrimination of dark rim artifact from perfusion defects associated with epicardial coronary stenosis. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 08 2018;20(1):16.
175. Al-Saadi N, Nagel E, Gross M, Schnackenburg B, Paetsch I, Klein C, et al. Improvement of myocardial perfusion reserve early after coronary intervention: assessment with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 1 nov 2000;36(5):1557-64.
176. Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Wu KC, Lima JAC. Accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance imaging in predicting improvement of regional myocardial function in patients after acute myocardial infarction. *Circulation*. 27 août 2002;106(9):1083-9.
177. van Kranenburg M, Magro M, Thiele H, de Waha S, Eitel I, Cochet A, et al. Prognostic Value of Microvascular Obstruction and Infarct Size, as Measured by CMR in STEMI Patients. *JACC Cardiovasc Imaging*. sept 2014;7(9):930-9.
178. Panting JR, Gatehouse PD, Yang G-Z, Grothues F, Firmin DN, Collins P, et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med*. 20 juin 2002;346(25):1948-53.
179. Thomson LEJ, Wei J, Agarwal M, Haft-Baradaran A, Shufelt C, Mehta PK, et al. Cardiac magnetic resonance myocardial perfusion reserve index is reduced in women with coronary microvascular dysfunction. A National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored study from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Circ Cardiovasc Imaging*. avr 2015;8(4).
180. Wöhrle J, Nusser T, Merkle N, Kestler HA, Grebe OC, Marx N, et al. Myocardial perfusion reserve in cardiovascular magnetic resonance: Correlation to coronary microvascular dysfunction. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 2006;8(6):781-7.
181. Liu A, Wijesurendra RS, Liu JM, Forfar JC, Channon KM, Jerosch-Herold M, et al. Diagnosis of Microvascular Angina Using Cardiac Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol*. 06 2018;71(9):969-79.
182. Iskandrian AS, Heo J, Kong B, Lyons E. Effect of exercise level on the ability of thallium-201 tomographic imaging in detecting coronary artery disease: analysis of 461 patients. *J Am Coll Cardiol*. 15 nov 1989;14(6):1477-86.
183. Garcia EV. Are SPECT measurements of myocardial blood flow and flow reserve ready for clinical use? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. déc 2014;41(12):2291-3.
184. Ben-Haim S, Murthy VL, Breault C, Allie R, Sitek A, Roth N, et al. Quantification of Myocardial Perfusion Reserve Using Dynamic SPECT Imaging in Humans: A Feasibility Study. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. juin 2013;54(6):873-9.

185. Agostini D, Roule V, Nganoa C, Roth N, Baavour R, Parienti J-J, et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic 99mTc-sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with 15O-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(7):1079-90.
186. Schelbert HR. Anatomy and physiology of coronary blood flow. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. août 2010;17(4):545-54.
187. Ben Bouallegue F, Roubille F, Lattuca B, Cung TT, Macia J-C, Gervasoni R, et al. SPECT Myocardial Perfusion Reserve in Patients with Multivessel Coronary Disease: Correlation with Angiographic Findings and Invasive Fractional Flow Reserve Measurements. *J Nucl Med*. 1 nov 2015;56(11):1712-7.
188. Valla C, Merlin C, Comte F, Kelly A, Bouvet C, Jouberton E, et al. Pièges, précautions et artefacts en scintigraphie myocardique : illustrations sur caméras semi-conducteurs. *Médecine Nucl*. oct 2014;38(5):361-8.
189. Young LH, Wackers FJT, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 15 avr 2009;301(15):1547-55.
190. Turrini F, Scarlini S, Mannucci C, Messori R, Giovanardi P, Magnavacchi P, et al. Does coronary Atherosclerosis Deserve to be Diagnosed early in Diabetic patients? The DADDY-D trial. Screening diabetic patients for unknown coronary disease. *Eur J Intern Med*. juill 2015;26(6):407-13.
191. Klocke FJ, Simonetti OP, Judd RM, Kim RJ, Harris KR, Hedjbeli S, et al. Limits of detection of regional differences in vasodilated flow in viable myocardium by first-pass magnetic resonance perfusion imaging. *Circulation*. 13 nov 2001;104(20):2412-6.
192. Mygind ND, Pena A, Mide Michelsen M, Ali Qayyum A, Frestad D, Emil Christensen T, et al. Myocardial first pass perfusion assessed by cardiac magnetic resonance and coronary microvascular dysfunction in women with angina and no obstructive coronary artery disease. *Scand J Clin Lab Invest*. juill 2019;79(4):238-46.
193. Nazir MS, Gould S-M, Milidonis X, Reyes E, Ismail TF, Neji R, et al. Simultaneous 13 N-Ammonia and gadolinium first-pass myocardial perfusion with quantitative hybrid PET-MR imaging: a phantom and clinical feasibility study. *Eur J Hybrid Imaging*. déc 2019;3(1):1-14.
194. Christian TF, Rettmann DW, Aletras AH, Liao SL, Taylor JL, Balaban RS, et al. Absolute myocardial perfusion in canines measured by using dual-bolus first-pass MR imaging. *Radiology*. sept 2004;232(3):677-84.
195. Kellman P, Hansen MS, Nielles-Vallespin S, Nickander J, Themudo R, Ugander M, et al. Myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance: optimized dual sequence and reconstruction for quantification. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 7 avr 2017;19(1):43.
196. Goykhman P, Mehta PK, Agarwal M, Shufelt C, Slomka PJ, Yang Y, et al. Reproducibility of myocardial perfusion reserve - variations in measurements from post processing using commercially available software. *Cardiovasc Diagn Ther*. déc 2012;2(4):268-77.

197. Larghat AM, Maredia N, Biglands J, Greenwood JP, Ball SG, Jerosch-Herold M, et al. Reproducibility of first-pass cardiovascular magnetic resonance myocardial perfusion. *J Magn Reson Imaging*. avr 2013;37(4):865-74.
198. Doyle M, Weinberg N, Pohost GM, Bairey Merz CN, Shaw LJ, Sopko G, et al. Prognostic value of global MR myocardial perfusion imaging in women with suspected myocardial ischemia and no obstructive coronary disease: results from the NHLBI-sponsored WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *JACC Cardiovasc Imaging*. oct 2010;3(10):1030-6.
199. Shufelt CL, Thomson LEJ, Goykhman P, Agarwal M, Mehta PK, Sedlak T, et al. Cardiac magnetic resonance imaging myocardial perfusion reserve index assessment in women with microvascular coronary dysfunction and reference controls. *Cardiovasc Diagn Ther*. sept 2013;3(3):153-60.
200. Nkoulou R, Fuchs TA, Pazhenkottil AP, Kuest SM, Ghadri JR, Stehli J, et al. Absolute Myocardial Blood Flow and Flow Reserve Assessed by Gated SPECT with Cadmium-Zinc-Telluride Detectors Using <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmin: Head-to-Head Comparison with <sup>13</sup>N-Ammonia PET. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. déc 2016;57(12):1887-92.
201. Miyagawa M, Nishiyama Y, Uetani T, Ogimoto A, Ikeda S, Ishimura H, et al. Estimation of myocardial flow reserve utilizing an ultrafast cardiac SPECT: Comparison with coronary angiography, fractional flow reserve, and the SYNTAX score. *Int J Cardiol*. 1 oct 2017;244:347-53.
202. Mouden M, Ottervanger JP, Knollema S, Timmer JR, Reiffers S, Oostdijk AHJ, et al. Myocardial perfusion imaging with a cadmium zinc telluride-based gamma camera versus invasive fractional flow reserve. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. mai 2014;41(5):956-62.
203. Klein R, Hung G-U, Wu T-C, Huang W-S, Li D, deKemp RA, et al. Feasibility and operator variability of myocardial blood flow and reserve measurements with <sup>99m</sup>Tc-sestamibi quantitative dynamic SPECT/CT imaging. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. déc 2014;21(6):1075-88.
204. Agostini D, Tager P, Bouthiba D, Manrique A. Imagerie cardiaque CZT : étude de la réserve coronaire en médecine nucléaire. *Arch Mal Coeur Vaiss - Prat*. 1 sept 2019;2019(280):3-6.
205. Löffler AI, Bourque JM. Coronary Microvascular Dysfunction, Microvascular Angina, and Management. *Curr Cardiol Rep*. janv 2016;18(1):1.
206. Levelt E, Piechnik SK, Liu A, Wijesurendra RS, Mahmood M, Ariga R, et al. Adenosine stress CMR T1-mapping detects early microvascular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus without obstructive coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 25 oct 2017;19(1):81.
207. Sammut EC, Villa ADM, Di Giovine G, Dancy L, Bosio F, Gibbs T, et al. Prognostic Value of Quantitative Stress Perfusion Cardiac Magnetic Resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(5):686-94.