



HAL
open science

Computer-assisted assessment of microcirculation and long-term prognosis of patients suffering from acute coronary syndrome

Sara Blanc-Vannet

► **To cite this version:**

Sara Blanc-Vannet. Computer-assisted assessment of microcirculation and long-term prognosis of patients suffering from acute coronary syndrome. Human health and pathology. 2020. dumas-03409411

HAL Id: dumas-03409411

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03409411v1>

Submitted on 2 Nov 2021

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine
Pharmacie de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année 2020

**COMPUTER-ASSISTED ASSESSMENT OF MICROCIRCULATION AND LONG-
TERM PROGNOSIS OF PATIENTS SUFFERING FROM ACUTE CORONARY
SYNDROME**

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

Sara BLANC-VANNET

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE
GRENOBLE

Le 12/10/2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le Professeur Gérald VANZETTO

Membres :

M. le Professeur Gilles BARONE-ROCHETTE (directeur de thèse)

M. le Professeur Alexandre MOREAU-GAUDRY

Mme. le Docteur Stéphanie MARLIERE

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

ABSTRACT:

COMPUTER-ASSISTED ASSESSMENT OF MICROCIRCULATION AND LONG-TERM PROGNOSIS OF PATIENTS SUFFERING FROM ACUTE CORONARY SYNDROME

Introduction

Coronary artery disease, mainly represented by acute coronary syndromes, is a high-prevalence disease. While primary angioplasty has improved patient's prognosis, the morbidity remains significant. Indeed, despite good revascularization of a culprit artery, microvascular obstruction may subsist, leading to poor myocardial reperfusion and long-term heart failure.

Various methods for microcirculation assessment exist, with their own benefits and limitations.

In our study, we propose to use the QuBE program, an existing computer software, to obtain a quantitative analysis of microvascular damage.

Methods and Results

From 2016 to 2018, 52 patients admitted at Grenoble Alpes University Hospital or at the Annecy-Genevois Hospital for acute coronary syndrome were included in the Guardiancory study. Patient's coronary angiograms were collected at and the QuBE score was performed on the culprit artery before and after angioplasty.

Fifty angiograms before and after angioplasty was determined. We found that QuBE post-PCI is highly correlated with LVEF at 6 months ($p=0.005$), whereas other variables like post-angioplasty TIMI flow score, post-angioplasty blush grade score, or the index of microcirculatory resistance are not.

Conclusions

A quantitative analysis of the blush, through the QuBE program, allows better stratification of patient exposure. Indeed, lower QuBE score is related to a reduced 6-month LVEF.

Our study confirms the previous one and shows that QuBE program is an easy to use and reliable method to assess myocardial reperfusion.

RESUME :

EVALUATION DE LA MICROCIRCULATION ASSISTEE PAR LOGICIEL INFORMATIQUE, ET PRONOSTIC A LONG TERME DES PATIENTS SOUFFRANT D'UN SYNDROME CORONARIEN AIGU.

Introduction

La maladie coronarienne, dominée par les syndromes coronariens aigus, est une maladie à forte prévalence. Si l'angioplastie primaire a amélioré le pronostic de ces patients, la morbidité liée à cette pathologie reste importante. En effet, malgré une bonne revascularisation de l'artère coupable, il peut persister une obstruction microvasculaire responsable d'une mauvaise reperfusion myocardique et d'une insuffisance cardiaque à long terme.

Différentes méthodes d'évaluation de la microcirculation existent à ce jour, chacune avec ses avantages et ses inconvénients.

Dans notre étude, nous nous proposons d'utiliser un logiciel informatique déjà développé, appelé QuBE, afin d'obtenir une analyse quantitative de l'atteinte microvasculaire.

Méthodes et Résultats

Entre 2016 et 2018, 52 patients hospitalisés au centre hospitalo-universitaire de Grenoble ou au centre hospitalier Annecy-Genevois pour syndrome coronarien aigu ont été inclus dans l'étude Guardiancory. Leurs coronarographies ont été analysées de manière rétrospective à l'aide du logiciel QuBE, afin d'obtenir un score QuBE avant et après angioplastie pour chaque artère responsable.

Au total, 50 scores QuBE pré et post-angioplastie ont pu être déterminés. Nous avons mis en évidence que la valeur de QuBE post-angioplastie est bien corrélée à la fraction d'éjection ventriculaire à 6 mois ($p=0.005$), alors que d'autres valeurs d'analyse de la microcirculation, telles le score de flux TIMI, le blush score, ou la valeur de l'index de résistance microcirculatoire ne le sont pas.

Conclusion

L'analyse quantitative du blush, à l'aide du logiciel QuBE, permet une meilleure stratification de l'atteinte microvasculaire des patients. En effet, un score QuBE plus faible est lié à une réduction de la FEVG à 6 mois.

Cette étude appuie les résultats des études précédemment réalisées avec le logiciel QuBE, et met en évidence que son utilisation, facilement réalisable, est une méthode d'évaluation de la reperfusion myocardique fiable.

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2019-2020

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

| CORPS | NOM-PRENOM | Discipline universitaire |
|------------|-------------------------------|---|
| PU-PH | ALBALADEJO Pierre | Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire |
| PU-PH | APTEL Florent | Ophthalmologie |
| PU-PH | ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine | Chirurgie viscérale et digestive |
| PU-PH | BAILLET Athan | Rhumatologie |
| PU-PH | BARONE-ROCHETTE Gilles | Cardiologie |
| PU-PH | BAYAT Sam | Physiologie |
| MCF Ass.MG | BENDAMENE Farouk | Médecine Générale |
| PU-PH | BENHAMOU Pierre Yves | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| PU-PH | BERGER François | Biologie cellulaire |
| MCU-PH | BIDART-COUTTON Marie | Biologie cellulaire |
| PU-PH | BLAISE Sophie | Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire |
| MCU-PH | BOISSET Sandrine | Bactériologie-virologie |
| PU-PH | BOLLA Michel | Cancérologie-Radiothérapie |
| PU-PH | BONAZ Bruno | Gastroentérologie, hépatologie, addictologie |
| PU-PH | BONNETERRE Vincent | Médecine et santé au travail |
| PU-PH | BOREL Anne-Laure | Nutrition |
| PU-PH | BOSSON Jean-Luc | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MCU-PH | BOTTARI Serge | Biologie cellulaire |
| PR Ass.MG | BOUCHAUD Jacques | Médecine Générale |
| PU-PH | BOUGEROL Thierry | Psychiatrie d'adultes |
| PU-PH | BOUILLET Laurence | Médecine interne |
| MCU-PH | BOUSSAT Bastien | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| PU-PH | BOUZAT Pierre | Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire |
| PU-PH | BRAMBILLA Christian | Pneumologie |
| PU-PH | BRAMBILLA Elisabeth | Anatomie et cytologie pathologiques |
| MCU-PH | BRENIER-PINCHART Marie Pierre | Parasitologie et mycologie |
| PU-PH | BRICAULT Ivan | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | BRICHON Pierre-Yves | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| MCU-PH | BRIOT Raphaël | Thérapeutique-médecine de la douleur |
| MCU-PH | BROUILLET Sophie | Biologie et médecine du développement et de la reproduction |
| PU-PH | CAHN Jean-Yves | Hématologie |
| PU-PH | CARPENTIER Patrick | Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire |
| PR Ass.MG | CARRILLO Yannick | Médecine Générale |
| PU-PH | CESBRON Jean-Yves | Immunologie |
| PU-PH | CHABARDES Stephan | Neurochirurgie |
| PU-PH | CHABRE Olivier | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| PU-PH | CHAFFANJON Philippe | Anatomie |

| CORPS | NOM-PRENOM | Discipline universitaire |
|------------|-------------------------|---|
| PU-PH | CHARLES Julie | Dermato-vénérologie |
| MCF Ass.MG | CHAUVET Marion | Médecine Générale |
| PU-PH | CHAVANON Olivier | Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire |
| PU-PH | CHIQUET Christophe | Ophthalmologie |
| PU-PH | CHIRICA Mircea | Chirurgie viscérale et digestive |
| PU-PH | CINQUIN Philippe | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MCU-PH | CLAVARINO Giovanna | Immunologie |
| PU-PH | COHEN Olivier | Histologie, embryologie et cytogénétique |
| PU-PH | COURVOISIER Aurélien | Chirurgie infantile |
| PU-PH | COUTTON Charles | Génétique |
| PU-PH | COUTURIER Pascal | Gériatrie et biologie du vieillissement |
| PU-PH | CRACOWSKI Jean-Luc | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique |
| PU-PH | CURE Hervé | Cancérologie |
| PU-PH | DEBATY Guillaume | Médecine d'Urgence |
| PU-PH | DEBILLON Thierry | Pédiatrie |
| PU-PH | DECAENS Thomas | Gastro-entérologie, Hépatologie |
| PU-PH | DEMATTEIS Maurice | Addictologie |
| PU-PH | DEMONGEOT Jacques | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MCU-PH | DERANSART Colin | Physiologie |
| PU-PH | DESCOTES Jean-Luc | Urologie |
| PU-PH | DETANTE Olivier | Neurologie |
| MCU-PH | DIETERICH Klaus | Génétique |
| MCU-PH | DOUTRELEAU Stéphane | Physiologie |
| MCU-PH | DUMESTRE-PERARD Chantal | Immunologie |
| PU-PH | EPAULARD Olivier | Maladies infectieuses ; Maladies tropicales |
| PU-PH | ESTEVE François | Biophysique et médecine nucléaire |
| MCU-PH | EYSSERIC Hélène | Médecine légale et droit de la santé |
| PU-PH | FAUCHERON Jean-Luc | Chirurgie viscérale et digestive |
| MCU-PH | FAURE Julien | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | FERRETTI Gilbert | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | FEUERSTEIN Claude | Physiologie |
| PU-PH | FONTAINE Éric | Nutrition |
| PU-PH | FRANCOIS Patrice | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| MCU-MG | GABOREAU Yoann | Médecine Générale |
| PU-PH | GARBAN Frédéric | Hématologie ; Transfusion |
| PU-PH | GAUDIN Philippe | Rhumatologie |
| PU-PH | GAVAZZI Gaétan | Gériatrie et biologie du vieillissement |
| PU-PH | GAY Emmanuel | Neurochirurgie |
| MCU-PH | GILLOIS Pierre | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH | GIOT Jean-Philippe | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique |
| MCU-PH | GRAND Sylvie | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | GRIFFET Jacques | Chirurgie infantile |
| MCU-PH | GUZUN Rita | Nutrition |
| PU-PH | HAINAUT Pierre | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | HALIMI Serge | Nutrition |
| PU-PH | HENNEBICQ Sylviane | Biologie et médecine du développement et de la reproduction |
| PU-PH | HOFFMANN Pascale | Gynécologie-obstétrique |

| CORPS | NOM-PRENOM | Discipline universitaire |
|------------|--------------------------------------|---|
| PU-PH | HOMMEL Marc | Neurologie |
| PU-MG | IMBERT Patrick | Médecine Générale |
| PU-PH | JOUK Pierre-Simon | Génétique |
| PU-PH | KAHANE Philippe | Physiologie |
| MCU-PH | KASTLER Adrian | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | KRAINIK Alexandre | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | LABARERE José | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| MCU-PH | LABLANCHE Sandrine | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| MCU-PH | LANDELLE Caroline | Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière |
| PU-PH | LANTUEJOL Sylvie | Anatomie et cytologie pathologiques |
| MCU-PH | LARDY Bernard | Biochimie et biologie moléculaire |
| MCU - PH | LE GOUELLEC Audrey | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | LECCIA Marie-Thérèse | Dermato-vénérologie |
| MCF Ass.MG | LEDOUX Jean-Nicolas | Médecine Générale |
| PU-PH | LEROY Vincent | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| PU-PH | LETOUBLON Christian | Chirurgie viscérale et digestive |
| PU-PH | LEVY Patrick | Physiologie |
| PU-PH | LONG Jean-Alexandre | Urologie |
| MCU-PH | LUPO Julien | Bactériologie-virologie |
| PU-PH | MAGNE Jean-Luc | Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire |
| MCU-PH | MAIGNAN Maxime | Médecine d'urgence |
| PU-PH | MAITRE Anne | Médecine et santé au travail |
| MCU-PH | MALLARET Marie-Reine | Hygiène hospitalière |
| PU-PH | MALLION Jean-Michel | Cardiologie |
| MCU-PH | MARLU Raphaël | Hématologie ; Transfusion |
| MCU-PH | MAUBON Danièle | Parasitologie et mycologie |
| PU-PH | MAURIN Max | Bactériologie-virologie |
| MCU-PH | MC LEER Anne | Histologie, embryologie et cytogénétique |
| MCU-PH | MONDET Julie | Histologie, embryologie et cytogénétique |
| PU-PH | MORAND Patrice | Bactériologie-virologie |
| PU-PH | MOREAU-GAUDRY Alexandre | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH | MORO Elena | Neurologie |
| PU-PH | MORO-SIBILOT Denis | Pneumologie |
| MCU-PH | MORTAMET Guillaume | Pédiatrie |
| PU-PH | MOUSSEAU Mireille | Cancérologie |
| PU-PH | MOUTET François | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie |
| MCF Ass.MG | ODDOU Christel | Médecine Générale |
| MCU-PH | PACLET Marie-Hélène | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | PAILHE Régis | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| PU-PH | PALOMBI Olivier | Anatomie |
| PU-PH | PARK Sophie | Hématologie ; Transfusion |
| PU-PH | PASSAGLIA Jean-Guy | Anatomie |
| PR Ass.MG | PAUMIER-DESBRIERES Françoise | Médecine Générale |
| PU-PH | PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François | Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire |
| MCU-PH | PAYSANT François | Médecine légale et droit de la santé |
| MCU-PH | PELLETIER Laurent | Biologie cellulaire |
| PU-PH | PELLOUX Hervé | Parasitologie et mycologie |

| CORPS | NOM-PRENOM | Discipline universitaire |
|------------|------------------------------|---|
| PU-PH | PEPIN Jean-Louis | Physiologie |
| PU-PH | PERENNOU Dominique | Médecine physique et de réadaptation |
| PU-PH | PERNOD Gilles | Médecine vasculaire |
| PU-PH | PIOLAT Christian | Chirurgie infantile |
| PU-PH | PISON Christophe | Pneumologie |
| PU-PH | PLANTAZ Dominique | Pédiatrie |
| PU-PH | POIGNARD Pascal | Bactériologie-virologie |
| PU-PH | POLACK Benoît | Hématologie |
| PU-PH | POLOSAN Mircea | Psychiatrie d'adultes |
| PU-PH | RAMBEAUD Jean-Jacques | Urologie |
| PU-PH | RAY Pierre | Biologie et médecine du développement et de la reproduction |
| MCU-PH | RENDU John | Biochimie et biologie moléculaire |
| MCU-PH | RIALLE Vincent | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH | RIETHMULLER Didier | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| PU-PH | RIGHINI Christian | Oto-rhino-laryngologie |
| PU-PH | ROMANET Jean Paul | Ophthalmologie |
| PU-PH | ROSTAING Lionel | Néphrologie |
| MCU-PH | ROUSTIT Matthieu | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie |
| MCU-PH | ROUX-BUISSON Nathalie | Biochimie et biologie moléculaire |
| MCF Ass.MG | ROYER DE VERICOURT Guillaume | Médecine Générale |
| MCU-PH | RUBIO Amandine | Pédiatrie |
| PU-PH | SARAGAGLIA Dominique | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| MCU-PH | SATRE Véronique | Génétique |
| PU-PH | SAUDOU Frédéric | Biologie cellulaire |
| PU-PH | SCHMERBER Sébastien | Oto-rhino-laryngologie |
| PU-PH | SCHWEBEL Carole | Médecine intensive-réanimation |
| PU-PH | SCOLAN Virginie | Médecine légale et droit de la santé |
| MCU-PH | SEIGNEURIN Arnaud | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| PU-PH | STAHL Jean-Paul | Maladies infectieuses ; Maladies tropicales |
| PU-PH | STANKE Françoise | Pharmacologie fondamentale |
| MCU-PH | STASIA Marie-José | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | STURM Nathalie | Anatomie et cytologie pathologiques |
| PU-PH | TAMISIER Renaud | Physiologie |
| PU-PH | TERZI Nicolas | Médecine intensive-réanimation |
| MCU-PH | TOFFART Anne-Claire | Pneumologie |
| PU-PH | TONETTI Jérôme | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| PU-PH | TOUSSAINT Bertrand | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | VANZETTO Gérald | Cardiologie |
| PU-PH | VUILLEZ Jean-Philippe | Biophysique et médecine nucléaire |
| PU-PH | WEIL Georges | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| PU-PH | ZAOUI Philippe | Néphrologie |
| PU-PH | ZARSKI Jean-Pierre | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

REMERCIEMENTS

A mon jury de thèse,

Au Pr Gérard Vanzetto, pour votre rigueur et votre savoir, que vous ne cessez de transmettre avec bienveillance et qui nous donnent les armes pour essayer de devenir de bons médecins.

A Gilles Barone-Rochette, pour ta patience pendant l'écriture de ce travail. Merci pour tout le temps que tu m'as consacré, je sais qu'il est précieux.

A Stéphanie Marlière, pour m'avoir donné l'envie de faire des soins intensifs. Merci d'avoir accepté de juger ce travail, même si je sais que les thèses ne sont pas tes moments préférés ! J'ai hâte de pouvoir continuer à apprendre à tes côtés ces deux prochaines années.

Au Pr Moreau-Gaudry, merci de me faire l'honneur d'accepter de juger ce travail.

A ceux qui m'ont formée,

A Laura Gagliardi, Charlotte Casset et Estelle Vautrin, qui ont encadrés mes premiers pas d'internat. A Bernard Bertrand, pour ma première coronarographie.

A toute l'équipe de rythmologie du CHU : Pascal, Peggy, Sandrine, Adrien et Florian, qui ont rendu les mots 'TRE', 'Chatterjee' et 'bloc nodal' un peu moins obscurs...

Et au Pr Ormezzano, pour son encadrement durant mes six mois de découverte de l'insuffisance cardiaque chronique.

A Pierre-Vladimir Ennezat, pour votre côté non-conventionnel, qui, toujours avec gentillesse, nous apprend à nous remettre sans-cesse en question. Et surtout, à bas le fructose !

A Nicolas Piliero, pour ma première VVC, ma première SEES, ma première contre-pulsion.. Te savoir à mes côtés pour ce début d'assistantat rend les choses un peu moins effrayantes !

Et à toute l'équipe paramédicale de l'USIC, grâce à qui les gardes sont un peu plus marrantes et un peu moins difficiles...

Au service de chirurgie cardiaque : au Pr Chavanon, pour nous avoir fait, avec Fahd, voyager à Disneyland Paris le temps d'une greffe cardiaque ! A Cécile Martin, pour ta présence au quotidien. A Maria, je te souhaite de trouver le bonheur et la stabilité auxquels tu aspires !

Aux 2 'chefs d'échographie' de ce semestre-là, Marion Maurin et Aude Boignard, pour leur regard expert qui m'aide encore bien souvent à distinguer P1, P2, P3...

A tous les chirurgiens, Paolo Porcu, Eric Arnaud-Crozat, Jean-Pierre Fleury, Rachid Hacini. Et bien sûr aux infirmières, pour leur savoir, leurs compétences, leur gentillesse, et leurs sourires.

A Hélène Bouvaist, Carole Saunier, Caroline Augier, et Muriel Salvat, avec qui je n'ai pas (encore) eu l'occasion de travailler de manière plus rapprochée, mais dont je sais que vous êtes toujours disponible en cas de besoin.

A toute l'équipe de rééducation cardiaque : Cécile Rocca, Grégory Merel, Elisabeth Borrel, Laurence Poletti, Sabine, Marianne et Sébastien, pour ces six mois au sein de votre équipe. A votre disposition pour un nouvel escape game, mais cette fois-ci on gagne !!

A toute l'équipe de cardiologie de la clinique mutualiste, pour l'année passée à vos côtés.
A Thierry Fourme, pour ton envie de faire de la 'belle' cardiologie.
A Alain Rougé, pour ta présence au quotidien : pour ton soutien dans des moments difficiles, pour ta motivation dans le travail (et dans les cases reports...) et pour tous les judicieux conseils que tu as pu me transmettre.
A Damien Guijarro, pour ta rigueur dans le soin que tu donnes à tes patients.
A Pierre Gautier et aux IDE du CENI, grâce à qui j'ai pu perfectionner mon savoir en échographie d'effort et en saveur de thés !
A l'équipe de cardiologie interventionnelle, Jacques, Benjamin, et Mohamed, mais aussi toute l'équipe paramédicale, pour votre accueil toujours chaleureux au bloc CICI, même à 2h du matin, et même quand j'y ai fait mes plus grosses bêtises...
A Agathe Gaillard-Carabelli, grâce à qui je regarderai les scintigraphies d'un œil un peu moins perdu.
A Alix et Romain, qui ont fait en sorte que je ne sois plus en sueurs à la simple vision d'un programmeur !
A Pierre Bourlard, toujours calme et bienveillant.
A Léa et Clément, une bonne équipe d'assistants.
Et aussi aux IDE de l'USIC, et à celles du service de cardiologie, qui veulent toujours me nourrir lorsqu'elles me voient courir de gauche à droite le samedi après-midi... Vous formez une super équipe qui va bien me manquer !

A toute l'équipe de réa CVT pour m'avoir ouvert les portes de la réanimation. Et surtout à mes co-internes d'anesthésie, pour m'avoir laissé faire tous vos gestes, et pour m'avoir fait découvrir tous les bienfaits du diprivan...

A tous les médecins, enseignants, infirmiers, aides-soignants, qui m'ont transmis un peu de leur savoir durant mon externat.

To Dr Jason Call, Dr Ajay Virmani, and Dr Khan, for the 6 wonderfull weeks Marie and I spent in Winchester. If I choose cardiology, it's thanks to you !

A Elodie, sans qui l'internat n'aurait clairement pas eu la même saveur (de noix de coco...). Tu es un peu mon 'work-couple', alors merci pour ton oreille toujours attentive et réconfortante. Et aussi pour ces séances sportives, qui sont en train de faire de moi un vrai petit chamois !

A Victor, Arnaud et Lucie, car on formait quand même une bonne promo ! D'ailleurs Victor, à quand la prochaine soirée estivale à Annecy ?!

A Amandine, et tous les bons petits plats que tu nous as mijotés pendant 3 mois.

A tous les internes plus âgés, pour tout ce qu'ils m'ont appris.

Et aux plus jeunes, pour toutes les choses qu'il leur reste à découvrir.

A Marine et Florent, les meilleurs médecins généralistes, de loin !

A ma famille,

A ma mère, qui m'a toujours poussée encore plus haut, encore plus loin.

A mon père, pour m'avoir transmis ton amour de la médecine.

A mon frère et ma belle-sœur, pour votre amour, votre esprit de famille, et votre façon de nous rassembler.

A ma petite sœur, la plus belle, la plus gentille, la plus intelligente, celle qui grandit beaucoup trop vite !

A mon grand-père, pour la fierté qu'on peut lire dans tes yeux.
A Maminette, tes petits plats et ton amour durant les révisions de P1 ont sans nul doute joués dans ma réussite ! J'aimerais tant que tu sois là aujourd'hui pour le partager avec nous.
A ma tante, car je sais que tu luttas sans cesse pour maintenir la famille unie. Et aussi pour tes confitures ! (D'ailleurs, les pots sont vides...)
A Nifiou, mon deuxième grand frère, pour tout le temps que tu m'as consacré, et pour toutes ces choses auxquelles tu m'as fait croire (l'espion de Cerin, j'en rêve encore !)
A Nadir, à Anne, à Gaëtan, Sarah, Laurie, Louise, et Paul, pour m'avoir donné l'envie de fonder une grande famille !
A Juliette et Emma, les deux plus jolies nièces que la terre ait portées.
A mon parrain Patrice, et à la belle leçon d'amitié que papa et toi vous incarnez.
A Joëlle, Patrice, Céline et Damien, une famille toujours bienveillante.

A Alexis, pour ton soutien sans failles et la confiance que tu me portes. Pour tous les moments de bonheur que tu m'as apportés ces sept dernières années, et tous ceux qu'ils nous restent encore à vivre ensemble.

A Pascal, Jacklyn, et Héloïse, et à tous les Malaval, pour m'avoir accueillie dans leur si jolie famille.

A mes amis,

A Betty, ma meilleure amie, ma confidente, ma maquilleuse, ma coiffeuse, ma co-pilote et ma mono de ski... A Betty encore, le pilier indispensable et infaillible de ma vie.

Au 'noyau' des copains : Vincent, Bibu, Camille, Simon, Stanislas, Romain, Florence, Lucas, pour m'avoir offert de si jolies pauses entre deux révisions.

A Vincent, pour ton sens de la famille et de l'amitié.

A Simon, tu nous manques, tabarnak !

A Bibu, merci de nous régaler encore et encore avec tes week-ends à Chamonix (si on met de côté ceux où on mange des courgettes, bien sûr !).

A Camille et Romain, car on a un tour du monde de la gastronomie à terminer !

A Stan et Célia, et n'oubliez pas qu'il est bientôt l'heure de rejoindre la team des petits grenoblois !

A Florence, pour ta gentillesse à toute épreuve.

A Lucas, pour la persévérance que tu as eu de croire en tes rêves.

A Paulo et Emilie, les copines de toujours, grâce à qui je sais aujourd'hui que le dicton 'loin des yeux loin du cœur' n'est qu'un vilain mensonge !

A Marie-Caroline, qui a rendu ces années d'externat un peu plus douces. Pour ta façon de voir les choses, toujours positivement. Pour ton énergie, qui m'a emmenée au Sénégal, en Ardèche, à Toulon, à Sanary, à Dublin, aux Etats-Unis, mais aussi en haut d'une colline, à jeun, à 12h30, alors qu'il fait près de 45 degrés à l'ombre...

A Fanny, grâce à qui la P1 est ponctuée de jolis souvenirs : pour ta voiture, qui avait besoin d'une descente à 90 degrés pour redémarrer (sérieux, qui aurait bien pu te la voler ?!), et pour ces soirées post-concours mémorables ! J'espère que tu trouves à Brest tout le bonheur que tu mérites.

Et à tous ceux que j'oublie...

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|-----------|
| Page de garde | 1 |
| Résumés | 2 |
| Liste des enseignants de l'UFR | 4 |
| Remerciements | 8 |
| Introduction | 12 |
| Methods | 14 |
| Study population | 14 |
| Catheterization protocol | 15 |
| Angioplasty equipment | 16 |
| QuBE computer program | 16 |
| Echocardiography | 18 |
| Statistical analysis | 18 |
| Results | 18 |
| Discussion | 24 |
| Perspectives | 26 |
| Limits | 27 |
| Conclusion | 27 |
| References | 28 |

INTRODUCTION

Acute coronary syndromes (ACS), whether ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) or non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI), remain the clinical presentation of coronary artery disease with the worst prognosis (1); myocardial involvement in these forms of clinical presentation is associated with heart failure during the hospital phase (2) and in the long term (1,3).

Coronary angioplasty is the primary treatment to restore normal epicardial flow in most patients with ACS (4). However, despite recanalization of the culprit artery, myocardial perfusion may not be fully recovered, due to microvascular obstruction (MVO) (5,6). This is associated with a poor prognosis (7) and is a predictor of unfavourable remodelling leading to heart failure (8).

Microvascular obstruction can be evaluated using different methods, both invasive and non-invasive (9,10).

One of the invasive techniques, the determination of the index of microcirculatory resistance (IMR), by using endo-coronary pressure guides and the thermo-dilution principle, is a robust approach to assess the impairment of coronary microcirculation (11). IMR is one of the markers most associated with an increased incidence of adverse events following coronary angioplasty in patients with ACS (12,13). Although this technique appears to be effective, it remains non-optimal in ACS, as it delays an invasive procedure in potentially unstable patients.

In terms of non-invasive methods, cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) represents the most promising approach to MVO analysis (14). The detection of microcirculatory injury on CMR is associated with an increase in mortality and re-hospitalization for heart failure at one year (15). But CMR is complimentary to coronary

angiography and cannot be performed at the same time. Its access is restricted in some angioplasty centres, and it is often performed only within 48 hours after the infarction.

Finally, both techniques remain imperfect, and discordances have been described between IMR measurement and MVO analysis in CMR (16).

The myocardial blush grade (MBG) evaluation allows a direct and non-invasive approach of the microcirculatory damage. It is a coronographic visual analysis of the microvascular condition (17). The MBG value is, like the persistence of ST-segment elevation, an independent marker of long-term mortality (18). But this measure is supported by a qualitative evaluation, which is highly operator-dependent (19).

To obtain a less subjective and more reliable non-invasive assessment, some papers using computer software for microcirculation testing have been published (20–23), in order to make the MVO measurement more quantitative.

In our study, we propose to use again the QuBE program described first in 2008 by Vogelzang et al. (21). We used the population from the GUARDIANCORY study, a multicentric study carried out on 52 patients hospitalized for STEMI or NSTEMI and conducted by the Grenoble University Hospital. We took coronary angiography images and applied the QuBE software to determine the microcirculation status.

Our primary endpoint is to show that the QuBE's measurement of microcirculation is correlated with long-term prognosis of patients hospitalized for acute coronary syndrome.

METHODS

Study population

From December 2016 to June 2018, 52 patients were enrolled in the GUARDIANCORY study. Patients were hospitalized at Grenoble Alpes University Hospital or at the Annecy-Genevois Hospital, for a STEMI or a NSTEMI, and had to benefit from an angioplasty on the culprit lesion within 48 hours after admission. Diagnosis was based on the appearance of a change in the electrocardiogram in accordance with European recommendations (1).

The first study was designed to demonstrate, by IMR assessment, the value of polyethylene terephthalate micro thread presents on the MGuard stent to achieve coronary plaque stabilization and microcirculation protection in patients with ACS. The number of patients to treat was calculated based on the main endpoint, IMR's achievement of microcirculation. Using Query Advisor® v7.0, Statistical Solutions, Ireland, it was calculated that a sample of 26 patients per group (52 in total) would be required to demonstrate a 40% improvement of IMR in the MGuard stent group (compared to BMS/DES stent group) with 80% power. This was done using a bilateral Student's test with a common standard deviation of 11.4 and an alpha risk of 5%.

Patients with a history of myocardial infarction or coronary artery bypass grafting, patients with end-stage renal disease (creatinine clearance <30ml/min), patients allergic to iodine, patients with contraindications to heparin, isoptin, or antiplatelet agents, pregnant or lactating women, and all patients who were unable to give consent (including minors) were excluded.

All 52 patients included were randomized centrally using the Clinsight - ENNOV software.

Catheterization protocol

Coronary angiography was performed radially using 5F or 6F catheters, with the administration of 5000 IU of heparin and an ampoule of isoptin in the radial artery. Coronaries were analysed in luminography, using a conventional guide catheter, visually and in QCA (Quantitative Coronary Analysis). If a coronary lesion was detected, the eligibility criteria were then checked, especially the thrombotic characteristics of the lesion, and randomisation was performed in the catheter lab. A significant stenosis responsible for ACS (NSTEMI or STEMI) was defined by a luminal diameter reduction $> 50\%$ with a TIMI thrombus grade ≥ 3 . Culprit lesion was treated with a MGuard or BMS/DES stent, depending on randomization. The decision to use anti-GPIIb/IIIa and/or thromboaspiration and/or pre-dilation prior to stenting was at the operator's discretion, but, if necessary, a 1.5 or 2.0mm balloon diameter was suggested to minimize the risk of embolization prior to stent implantation. Post-dilation was at the operator's discretion. Using endocoronary imaging before or after the angioplasty procedure was at the operator's discretion. Only the culprit lesion was treated during the procedure. Additional angioplasty on non-culprit lesions was allowed if necessary.

Before and after angioplasty, TIMI grade flow, and myocardial blush score, were measured of the culprit artery, and a centralized review was performed by 2 observer-blinded from randomization group. The IMR measurement was performed on the ACS artery immediately after angioplasty, after administration of intracoronary nitrates (200 μg) and placement of an endocoronary guide with a pressure of 0.014 (Saint Jude Medical Systems). Three injections of 3 ml of heparin sodium solution at room temperature were made into the coronary artery, and the mean resting transit time (T_{mn}) was measured. An intravenous infusion of adenosine (140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) were then given to induce the state of maximum hyperaemia, and three further injections of 3 ml at room temperature were given to determine the hyperaemic T_{mn}. Simultaneous measurements of mean aortic pressure (Pa, through the coronary catheter) and

distal coronary pressure (Pd, through the endocoronary pressure guidewire) were also recorded at rest and during maximal hyperaemia. IMR was calculated as $Pd_{\text{hyperaemic}} \times T_{\text{mn hyperaemic}}$.

Angioplasty equipment

Patients included in the MGuard™ group received a MGuard™ metal stent from Inspire®. The remaining patients received one of the stents used in standard practice, the choice was left to the operator's discretion.

Only the use of the endocoronary pressure guidewire combined with adenosine for the measurement of IMR has been standardised: the endocoronary pressure guidewire chosen was PressureWire Certus, from Saint Jude Medical Systems, and the adenosine from the SANOFI-AVENTIS France group was supplied by the hospital pharmacy.

QuBE computer program

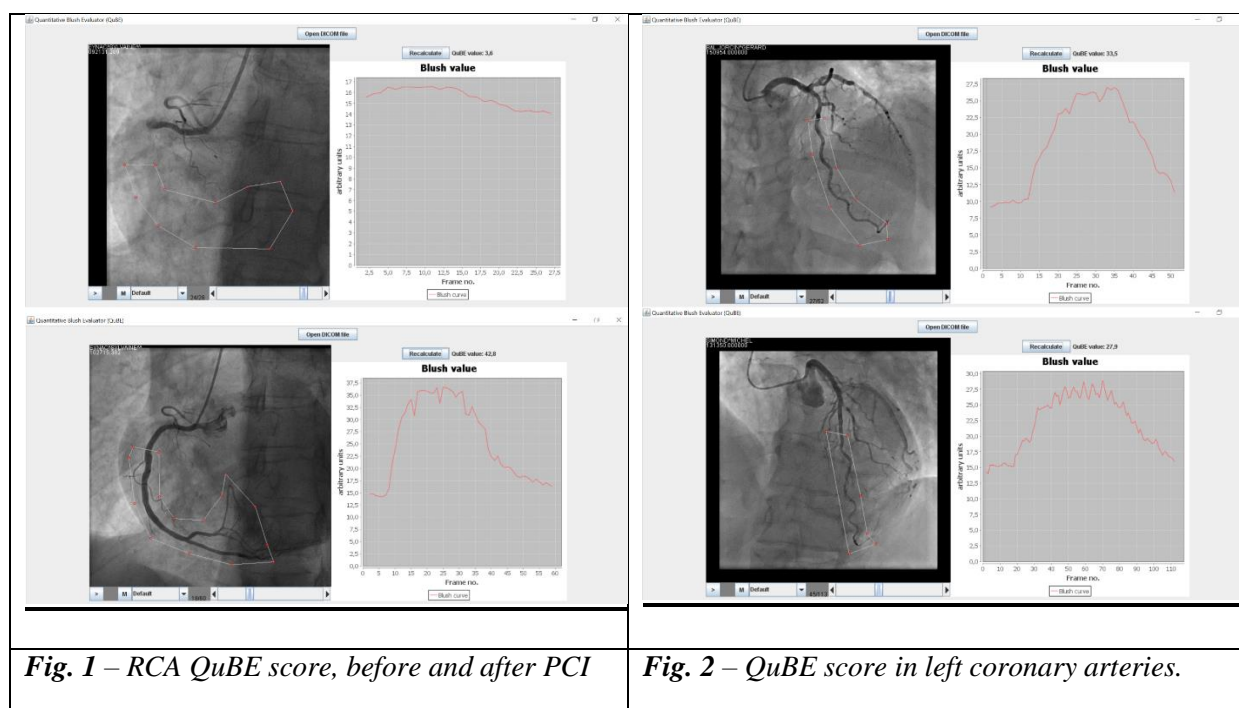
The QuBE program (royalty-free, available at <http://qube.sf.net>) was developed and described previously by Vogelzang et al (25).

This program loads coronary angiograms in standard DICOM format. The operator selects the angiogram to use for assessment. On this angiogram, the operator indicates a polygonal shape that contains the distal infarct-related area. Then the program calculates the QuBE value (arbitrary unit), using the change in pixel, from -10 to 10.

For each change, the correlation between the old and the new frame is calculated, and the shift with the best correlation between the frames is taken. In each frame of the run, a background mask is composed by taking a median filter. This background mask contains all large-scale structures, such as the diaphragm and large blood vessels, but no smaller-sized structures. This mask is subtracted from the original frame, so that only smaller-sized structures remain. All pixels in the polygon are subdivided in blocks of 5 by 5 pixels. For each block, the

average of the darkest few pixels is taken (i.e. the pixels which have the most contrast compared with the background). The value of a single frame is calculated as the average of the best 50% of pixel blocks. The values for all frames provide a curve that reflect both the filling and emptying phase of the vessels, by summing the maximum increase in grey value and the maximum decrease after that.

Patient's coronary angiograms were collected at the end of the study and re-analysed by two different operators. The QuBE score was performed on the culprit artery before and after angioplasty (percutaneous intervention, PCI). They were also assessed on non-culprit arteries when the images were analysable. The interest areas were defined like: for the right coronary artery (RCA), the polygon is drawn from the median part of the artery ; for the left coronary artery (LCA), the polygon begins after the second diagonal departure ; for the circumflex artery, it begins after the first marginal (Fig. 1-2).



Echocardiography

Within the first 7 days after the angioplasty, a transthoracic echocardiography (TTE) in left lateral position was performed, using a Vivid E9 device (GE, Horten, Norway). This TTE was repeated at 6 months, as part of the usual follow-up of patients with ACS.

Statistical analysis

Patient characteristics are summarized in Table 1.

QuBE variations before and after angioplasty are presented in Table 2. It was evaluated by independent T-test.

A Pearson test was carried out for univariate correlation analysis (table 3). It was completed by multivariate analysis for statistically significant results.

RESULTS

We included 52 patients, 25 in the MGuard™ group and 27 in the BMS/DES stent group.

Figure 3 shows the flow chart of our study. Overall, 190 angiograms were analyzed (50 angiograms before and after angioplasty, and 90 angiograms of non-culprit arteries). In majority cases, the angiograms were not assessable because of the absence of a specific blush sequence, due to the retrospective character of our study. In other cases, angiograms were not analysed because of excess movement of the diaphragm or panning motions, technical quality problems, or too much overlap of another artery in the blush area of interest.

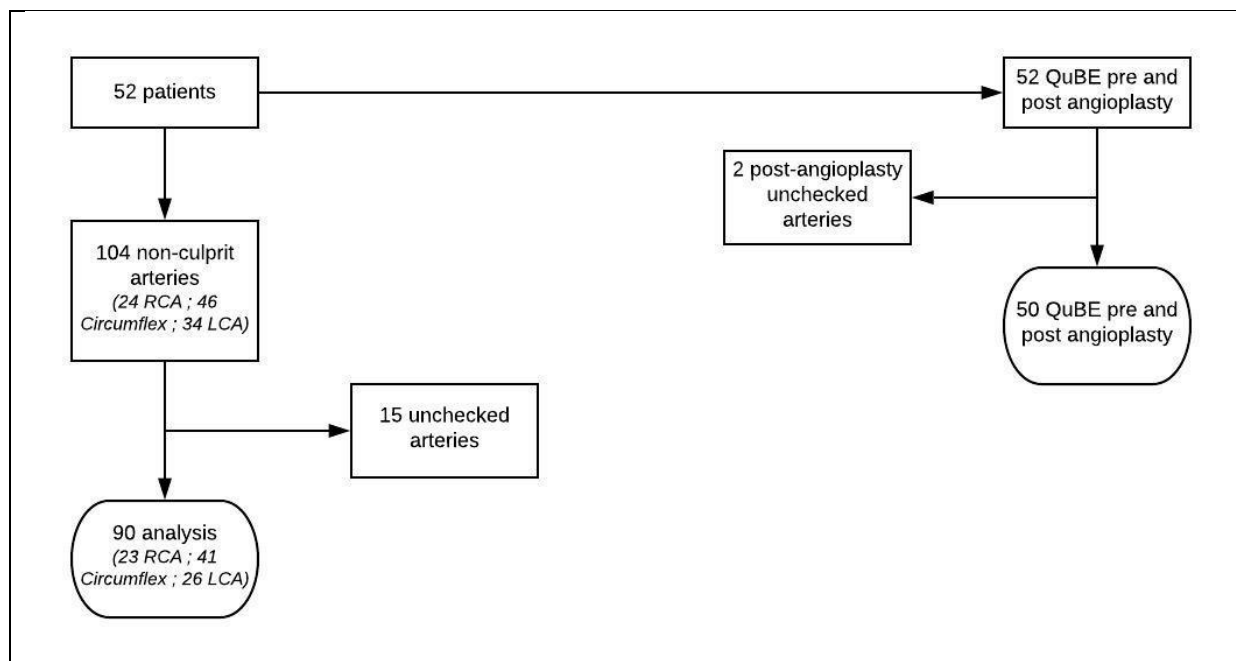


Fig. 3 – Flow Chart

Table 1 shows patient characteristics. Qualitative values are indicated as percentages, while quantitative values are given as averages with standard deviation. Our population was predominantly male, around age 65, and overweight. There is a large majority of smokers, but few diabetics and hypertensives. Most patients were managed for STEMI, and the culprit lesion was usually located on the right coronary artery.

Table 1 – Patients characteristics.

Qualitative values as percentages, quantitative values as averages with standard deviation

| | |
|----------------|--------------------|
| Male sex (%) | 75 |
| Age (years) | 65,6 (\pm 10,7) |
| BMI (%) | 27,3 (\pm 4,5) |
| Smoke (%) | 59,6 |
| Diabetes (%) | 9,8 |
| Glycemia (g/l) | 6,2 (\pm 1,1) |

| | |
|--------------------------------------|-------------------------|
| HBA1c (%) | 5,8 ($\pm 0,5$) |
| History of high blood pressure (%) | 38,5 |
| Family history of CAD (%) | 23,5 |
| LDLc (mmol/l) | 1,3 ($\pm 0,5$) |
| Past history of CAD (%) | 5,8 |
| Past history of stroke (%) | 9,6 |
| Past history of vascular disease (%) | 3,8 |
| Heart rythmn (bpm) | 74,1 ($\pm 15,8$) |
| Creatinine ($\mu\text{mol/l}$) | 74,5 ($\pm 17,5$) |
| CPK (UI/l) | 2051,1 ($\pm 2833,3$) |
| STEMI (%) | 82,7 |
| RCA as culprit lesion (%) | 53,8 |
| Circumflex as culprit lesion (%) | 13,5 |
| LAD as culprit lesion (%) | 32,7 |
| Multivessels disease (%) | 23,1 |
| TIMI thrombus | 3,8 ($\pm 0,8$) |
| TIMI flow | 1,1 ($\pm 1,3$) |
| Blush | 0,75 ($\pm 1,2$) |
| Pre-treatment (%) | 60 |
| Initial LVEF (%) | 56,4 (± 8) |

To validate inter-observer comparability, 10 coronarographies, including 10 culpable arteries before and after angioplasty and 17 non-culpable arteries (37 angiograms), were reassessed by an independent observer. No significant difference was found between the QuBE values found by the two different observers ($p=0.7$).

QuBE values were measured before and after angioplasty, as reported in Table 2. We can see a notable increase in QuBE value after angioplasty, more pronounced in STEMI patients (it goes from 7.8 to 20.6 in STEMI cases, and from 12.6 to 22.8 in NSTEMI cases).

No significant difference was observed in QuBE post-PCI values between STEMI and NSTEMI. Similarly, the kind of stent used had no influence on reported QuBE values.

Table 2 – QuBE variation, before and after angioplasty

| | QuBE before ATL | QuBE after ATL | <i>p</i> |
|----------------------------|-----------------|----------------|----------|
| STEMI (<i>mean, SD</i>) | 7,8 (10,2) | 20,6 (9) | <0,0001 |
| NSTEMI (<i>mean, SD</i>) | 12,6 (8,4) | 22,8 (8,6) | 0,03 |

In univariate analysis, QuBE post-PCI is well correlated with 6-months LVEF (Table 3). It also correlates with CPK peak, post-angioplasty TIMI flow score, and post-angioplasty blush grade score. However, no correlation was found between post-angioplasty QuBE score and the value of IMR ($p=0.18$).

Of the other variables, CPK peak is also correlated with 6-month LVEF. We didn't observe a correlation between post-angioplasty TIMI flow score, post-angioplasty blush grade score, the value of IMR, and 6-months LVEF ($p=0.21$, 0.17 , and 0.47 , respectively). In multivariate analysis, only QuBE post-PCI stays highly correlated with LVEF at 6 months ($p=0.005$ and $\beta=0.49$, versus $p=0.94$ and $\beta=-0.28$ for CPK). Figure 5 illustrates this correlation.

Table 3 – Univariate variables comparison

| <i>p-value</i> (<i>r correlation</i>) | QuBE post- angioplasty | CPK peak | TIMI post- angioplasty | Blush post- angioplasty | IMR | 6-months LVEF |
|--|---------------------------|------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------|------------------|
| QuBE post- angioplasty | | 0,008 (-0,39) | 0,004 (0,4) | <0,001 (0,51) | 0,18 (-0,2) | 0,01 (0,46) |
| CPK peak | 0,008 (-0,39) | | 0,14 (-0,22) | 0,3 (-0,15) | 0,77 (0,05) | 0,02 (-0,42) |
| TIMI post- angioplasty | 0,004 (0,4) | 0,14 (-0,22) | | <0,001 (0,82) | 0,28 (-0,16) | 0,21 (0,23) |
| Blush post- angioplasty | <0,001 (0,51) | 0,3 (-0,15) | <0,001 (0,82) | | 0,45 (-0,11) | 0,17 (0,25) |
| IMR | 0,18 (-0,2) | 0,77 (0,05) | 0,28 (-0,16) | 0,45 (-0,11) | | 0,47 (-0,14) |
| 6-months LVEF | 0,01 (0,46) | 0,02 (-0,42) | 0,21 (0,23) | 0,17 (0,25) | 0,47 (-0,14) | |

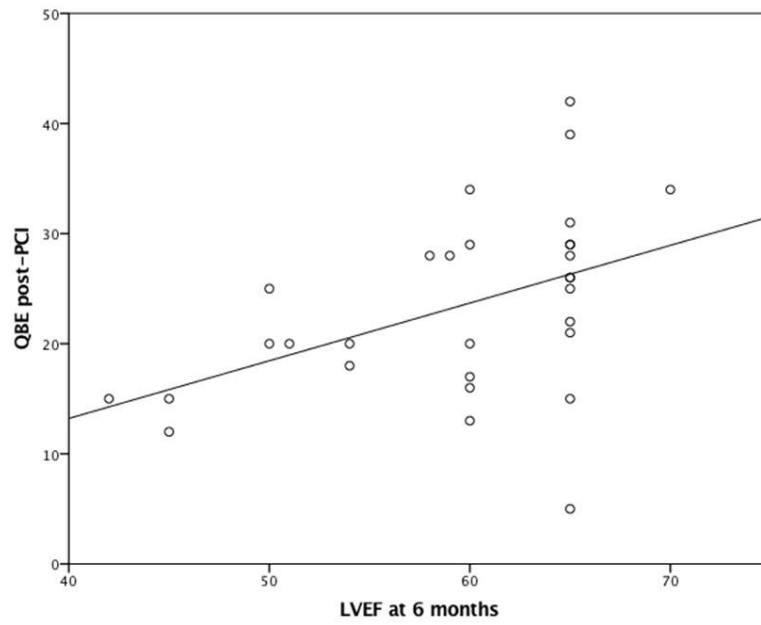


Fig. 4 – Correlation between QuBE post-PCI and 6-monts LVEF

$p=0,005$ et $r=0,5$

DISCUSSION

The current study shows that computer-assisted quantitative blush evaluation is a useful and feasible technique. We performed this analysis in patients with STEMI, but also in patients with NSTEMI, which had never been done before.

We found that the QuBE value in post-angioplasty is well correlated with LVEF at 6 months. Lower QuBE post-angioplasty is associated with greater damage to the microcirculation, poorer myocardial recovery at 6 months, and lesser LVEF. In addition, lower QuBE is associated with higher CPK peak, consistent with a larger area of infarction.

We did not find the same correlation between the 6-month LVEF and the qualitative analysis of the microcirculation, provided by the TIMI grade flow and the MBG. This is an argument for the superiority of quantitative microcirculation analysis, more predictive of long-term myocardial recovery. Moreover, quantitative blush analysis is a non-invasive technique, directly accessible, and can be interpreted immediately or delayed.

Previous data have already established the benefits of using computer analysis in the microcirculation study.

In 2007, a first computer program trial showed us that the study of the Gmax/Tmax gradient, with Gmax the peak grey level intensity and Tmax the time to obtain it, is very well correlated with the LVEF (20).

In 2008, the QuBE program used in our study was introduced for the first time. It appears that a lower QuBE score is associated with a poor resolution of the ST segment, a lower MBG, a higher CPK peak and a higher 1-year mortality (21). A second study confirms these data, even if the correlation on day 30-MACEs is not conclusive (22). A third study shows that a higher QuBE value was significantly related with improved functional CMR outcomes at 4–6 months, including LV ejection fraction (23). These results look like ours.

If in our study, as in the previous ones, QuBE values are related to BMI and heart rate. We find QuBE which seems to be higher than in previous studies (21–23). This may be due to the presence of NSTEMI patients in our study, while they were not included in prior trials.

We can note that we did not find a correlation between post-angioplasty QuBE and IMR. A hypothesis to explain this is that IMR is a functional measure of microcirculation, while quantitative blush analysis is an anatomical one. This has already been mentioned, to explain the differences between IMR and MVO on CMR (24). Indeed, De Maria et al. (16) showed that patients with MVO and IMR >40 immediately post-PCI had no regression in infarct size, whereas infarct size regressed in those with MVO and IMR <40. Similarly, in patients without MVO, those with IMR <40 had regression in infarct size, whereas those with IMR >40 did not. These findings indicate that IMR and MVO are not synonymous and may have distinct clinical significance.

Other investigation has shown no correlation between IMR and CPK peak, although both are related to microcirculation status (25).

Plus, MVO is a continuous variable (26), making a comparison of the different analysis more difficult.

It should be mentioned that IMR is measured under hyperemia. In PROVE study (27), 3D reconstruction software was used to obtain QFR, a non-invasive value which is well correlated to the FFR. In this study, we note that QFR was determined considering time of hyperemia, whereas this was not the case in our analysis. This may have contributed to the absence of correlation between our values of QuBE and IMR.

It is still possible that our intervention had an influence on the results. The impact of stenting on IMR should be considered (28). Using a stent that affects the thrombus, we influenced coronary flow, and blush analysis, probably more than IMR, which is also related to other factors (such as myocardial inflammation).

Perspectives

We have highlighted that a computer analysis (via QuBE software) is more efficient than human eye analysis (via TIMI and Blush scores) for evaluating microcirculation. Both TIMI and blush scores have already proven their value (17,18). We can imagine that, by creating a similar software improved by artificial intelligence and deep learning, more robust and non-invasive microvascular injury detection could be obtained (29).

This could allow better treatment for patients who would benefit the most. Informatics applications could help us to differentiate, through simple and non-invasive way, infarctions with an important microcirculation damage.

It could also provide new attributes in the scan, which may develop novel pathophysiological concepts to better differentiate patients.

This has an important impact on clinical practice. Currently, there is no specific treatment for microcirculation dysfunction, although many studies have focused on the no-reflow management (5). But these different trials were conducted on the whole heart attack population. If we were able to divide infarcts into subgroups, according to the MVO, we might be able to identify a subpopulation that would benefit from no-reflow therapies. Stratified medicine is the identification of patient subgroups within a heterogeneous population, these being distinguishable by disease severity and potential for response to therapy (30). For example, the OxAMI-PICSO study has proved the value of the PICSO device for infarctions with altered IMR ($IMR >40$) (31). Other studies with stratified IMR management are on-going (32,33).

Limits

Several limitations must be mentioned.

First, it is a bi-centric study, carried out on a small number of patients, with a low statistical power.

Secondly, measures made with this system was not standardised when they could have been done for example in a full screen with 30 frames per second. This led to operator-dependent results and require further development.

Finally, our main endpoint, 6 months LVEF improvement, is an intermediate outcome. This is not a strong criterion for patient follow-up.

CONCLUSION

Increased use of primary angioplasty in the acute phase of a myocardial infarction has led to a significant improvement in patient prognosis. However, inequalities in myocardial recovery persist, and greater damage to the microcirculation causes pejorative long-term prognosis. Detecting this microvascular obstruction and managing it continues to be a challenge in the treatment of coronary artery disease.

A quantitative analysis of the blush, through the QuBE program, allows better stratification of patient exposure. Indeed, lower QuBE score is related to a reduced 6-month LVEF.

But it should be mentioned that coronary angiography remains an anatomical and non-functional information. It may not itself provide all the needed information for the best care.

REFERENCES

1. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 14 janv 2016;37(3):267-315.
2. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont M-C, López-Sendón J, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation.* 3 févr 2004;109(4):494-9.
3. Kaul P, Ezekowitz JA, Armstrong PW, Leung BK, Savu A, Welsh RC, et al. Incidence of heart failure and mortality after acute coronary syndromes. *Am Heart J.* mars 2013;165(3):379-385.e2.
4. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *The Lancet.* 4 janv 2003;361(9351):13-20.
5. Niccoli G, Kharbanda RK, Crea F, Banning AP. No-reflow: again prevention is better than treatment. *Eur Heart J.* oct 2010;31(20):2449-55.
6. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol.* 21 juill 2009;54(4):281-92.
7. Bolognese L, Carrabba N, Parodi G, Santoro GM, Buonamici P, Cerisano G, et al. Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation.* 9 mars 2004;109(9):1121-6.

8. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, et al. Clinical implications of the « no reflow » phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation*. 15 janv 1996;93(2):223-8.
9. Niccoli G, Scalone G, Lerman A, Crea F. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1 avr 2016;37(13):1024-33.
10. Adjedj J, Picard F, Durand-Viel G, Sigal-Cinquandre A, Daou D, Diebold B, et al. Coronary microcirculation in acute myocardial ischaemia: From non-invasive to invasive absolute flow assessment. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 1 avr 2018;111(4):306-15.
11. Fearon WF, Kobayashi Y. Invasive Assessment of the Coronary Microvasculature: The Index of Microcirculatory Resistance. *Circ Cardiovasc Interv*. déc 2017;10(12).
12. 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.
13. 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.
14. Nijveldt R, Beek AM, Hirsch A, Stoel MG, Hofman MBM, Umans VAWM, et al. Functional recovery after acute myocardial infarction: comparison between angiography, electrocardiography, and cardiovascular magnetic resonance measures of microvascular injury. *J Am Coll Cardiol*. 15 juill 2008;52(3):181-9.

15. de Waha S, Patel MR, Granger CB, Ohman EM, Maehara A, Eitel I, et al. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials. *Eur Heart J*. 14 déc 2017;38(47):3502-10.
16. De Maria GL, Alkhalil M, Wolfrum M, Fahrni G, Borlotti A, Gaughran L, et al. Index of Microcirculatory Resistance as a Tool to Characterize Microvascular Obstruction and to Predict Infarct Size Regression in Patients With STEMI Undergoing Primary PCI. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(5):837-48.
17. 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.
18. Haager PK, Christott P, Heussen N, Lepper W, Hanrath P, Hoffmann R. Prediction of clinical outcome after mechanical revascularization in acute myocardial infarction by markers of myocardial reperfusion. *J Am Coll Cardiol*. 19 févr 2003;41(4):532-8.
19. Bertomeu-González V, Bodí V, Sanchis J, Núñez J, López-Lereu MP, Peña G, et al. Limitations of Myocardial Blush Grade in the Evaluation of Myocardial Perfusion in Patients With Acute Myocardial Infarction and TIMI Grade 3 Flow. *Rev Esp Cardiol*. 1 juin 2006;59(6):575-81.
20. Korosoglou G, Haars A, Michael G, Erbacher M, Hardt S, Giannitsis E, et al. Quantitative evaluation of myocardial blush to assess tissue level reperfusion in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: incremental prognostic value compared with visual assessment. *Am Heart J*. avr 2007;153(4):612-20.

21. Vogelzang M, Vlaar PJ, Svilaas T, Amo D, Nijsten MWN, Zijlstra F. Computer-assisted myocardial blush quantification after percutaneous coronary angioplasty for acute myocardial infarction: a substudy from the TAPAS trial. *Eur Heart J*. mars 2009;30(5):594-9.
22. Haeck JDE, Gu YL, Vogelzang M, Bilodeau L, Krucoff MW, Tijssen JGP, et al. Feasibility and applicability of computer-assisted myocardial blush quantification after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2010;75(5):701-6.
23. Gu YL, Haeck JDE, Vogelzang M, Bilodeau L, Krucoff MW, Tijssen JGP, et al. Computer-assisted quantification of myocardial reperfusion after primary percutaneous coronary intervention predicts functional and contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 1 févr 2011;77(2):174-81.
24. Maznyczka AM, Oldroyd KG, McCartney P, McEntegart M, Berry C. The Potential Use of the Index of Microcirculatory Resistance to Guide Stratification of Patients for Adjunctive Therapy in Acute Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 27 mai 2019;12(10):951-66.
25. Fukunaga Masashi, Fujii Kenichi, Kawasaki Daizo, Sawada Hisashi, Miki Koujiro, Tamaru Hiroto, et al. Thermodilution-Derived Coronary Blood Flow Pattern Immediately After Coronary Intervention as a Predictor of Microcirculatory Damage and Midterm Clinical Outcomes in Patients With ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 1 avr 2014;7(2):149-55.

26. Galiuto L, Lombardo A, Maseri A, Santoro L, Porto I, Cianflone D, et al. Temporal evolution and functional outcome of no reflow: sustained and spontaneously reversible patterns following successful coronary recanalisation. *Heart*. juill 2003;89(7):731-7.
27. Tu S, Westra J, Yang J, von Birgelen C, Ferrara A, Pellicano M, et al. Diagnostic Accuracy of Fast Computational Approaches to Derive Fractional Flow Reserve From Diagnostic Coronary Angiography: The International Multicenter FAVOR Pilot Study. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 10 oct 2016;9(19):2024-35.
28. De Maria GL, Cuculi F, Patel N, Dawkins S, Fahrni G, Kassimis G, et al. How does coronary stent implantation impact on the status of the microcirculation during primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction? *Eur Heart J*. 1 déc 2015;36(45):3165-77.
29. Barone-Rochette G. Will artificial intelligence change the job of the cardiac imaging specialist? *Arch Cardiovasc Dis*. janv 2020;113(1):1-4.
30. Crosby D, Bossutt P, Brockehurst P, Chamberlain C, Dive C, Holmes C, et al. The MRC Framework for the Development, Design and Analysis of Stratified Medicine Research: Enabling Stratified, Precision and Personalised Medicine. <https://eprints.ncl.ac.uk> [Internet]. 2017 [cité 9 mai 2020]; Disponible sur: <https://eprint.ncl.ac.uk/245866>
31. De Maria GL, Alkhalil M, Borlotti A, Wolfrum M, Gaughran L, Dall'Armellina E, et al. Index of microcirculatory resistance-guided therapy with pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion improves coronary microvascular function and reduces infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction: the Oxford Acute Myocardial Infarction - Pressure-controlled Intermittent Coronary Sinus Occlusion study (OxAMI-PICSO study). *EuroIntervention*. 08 2018;14(3):e352-9.

32. A Study of Low-dose Intracoronary Thrombolytic Therapy in STEMI (Heart Attack)

Patients.

33. Optimal Coronary Flow After PCI for Myocardial Infarction - a Pilot Study.

APPENDIX

TIMI grade flow

Extracted from TIMI grade flow - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482412/>

Grade 0 (no perfusion): There is no antegrade flow beyond the point of occlusion.

Grade 1 (penetration without perfusion): The contrast material passes beyond the area of obstruction but “hang up” and fail to opacify the entire coronary bed distal to the obstruction for the duration of the cine-angiographic filming sequence.

Grade 2 (partial perfusion): The contrast material passes across the obstruction and opacifies the coronary bed distal to the obstruction. The rate of entry of the contrast material into the vessel distal to the obstruction or the rate of clearance from the distal bed are perceptibly slower than its entry into or clearance from comparable areas not perfused by the previously occluded vessel—e.g., the opposite coronary artery or the coronary bed proximal to the obstruction.

Grade 3 (complete perfusion): Antegrade flow into the bed distal to the obstruction occurs as promptly as antegrade flow into the bed proximal to the obstruction, and clearance of contrast material from the involved bed is as rapid as clearance from an uninvolved bed in the same vessel or the opposite artery.

Myocardial Blush Grade (18)

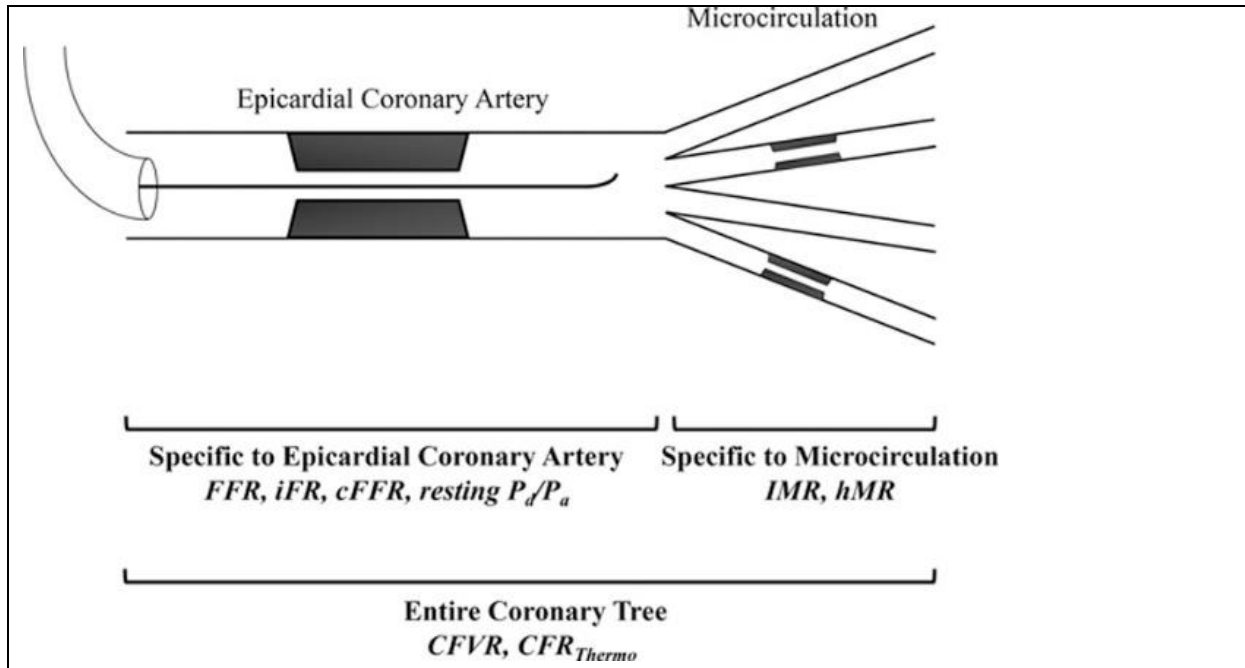
MBG 0 = no myocardial blush or contrast density

MBG 1 = minimal myocardial blush or contrast density

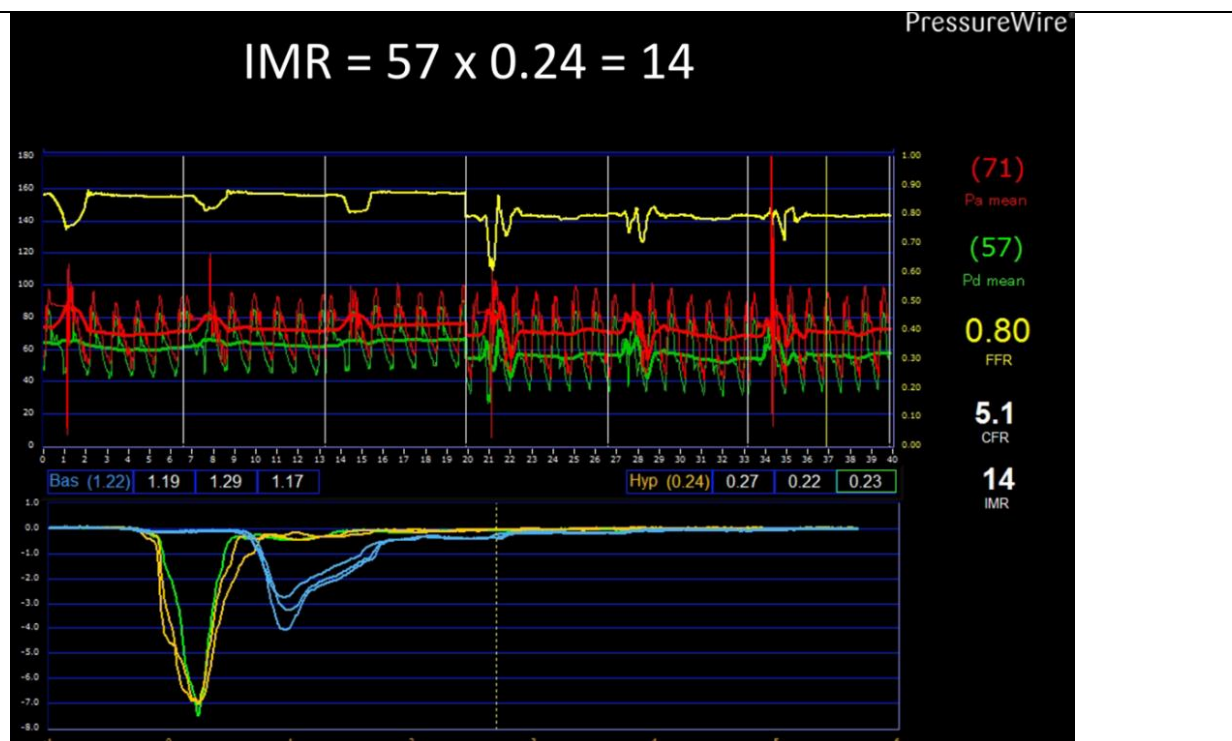
MBG 2 = moderate myocardial blush or contrast density but less than that obtained during angiography of a contralateral or ipsilateral non infarct-related coronary artery

MBG 3 = normal myocardial blush or contrast density, comparable to that obtained during angiography of a contralateral or ipsilateral non infarct-related coronary artery.

Index of Microcirculatory Resistance (IMR) (11)



cFFR indicates contrast fractional flow reserve; CFR, coronary flow reserve; CFRThermo, thermodilution-derived CFR; CFVR, coronary flow velocity reserve; FFR, fractional flow reserve; hMR, hyperemic microvascular resistance; iFR, instantaneous wave free ratio; IMR, index of microcirculatory resistance; Pa, mean proximal coronary pressure; and Pd, mean distal coronary pressure.



Example of physiological assessment using a PressureWire.

$$IMR = Pd \times T_{mnHyp}$$

T_{mnHyp} = Hyperemic mean transit time

Interest of hyperaemia

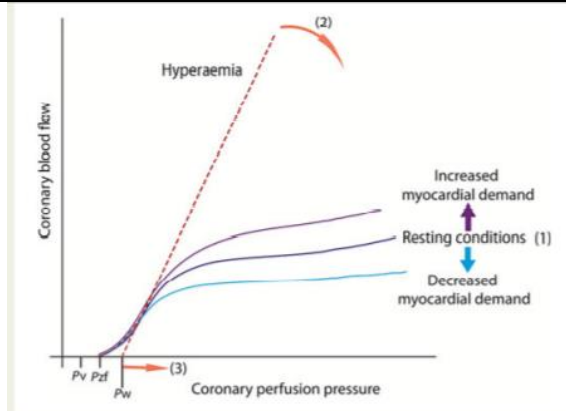


Figure 1 The coronary pressure–flow relationship. Coronary blood flow at rest (solid lines) is controlled to match myocardial oxygen demand and to counteract variations in perfusion pressure by parallel changes in microvascular resistance, resulting in an auto-regulatory plateau (1). During coronary vasodilatation, control is exhausted and blood flow depends on perfusion pressure (dotted line). The coronary pressure–flow relationship is concave at low perfusion pressures. The zero-flow intercept on the pressure axis (P_{zf}) slightly exceeds venous pressure (P_v). Straight extrapolation of the hyperaemic pressure–flow relationship results in an incremental–linear relationship that intercepts the pressure axis at the coronary wedge pressure (P_w), which incorporates collateral flow, heart rate, and ventricular wall tension, which may vary widely in the human coronary circulation (3).^{59,60} Small vessel disease or abnormal left ventricular function decreases the slope of the pressure–flow relationship (curved arrow (2)). Elevated left ventricular end-diastolic pressure or left ventricular hypertrophy cause a parallel shift to the right (straight arrow (3)). Adapted from van de Hoef et al.⁵

Extracted from van de Hoef TP, Siebes M, Spaan JA, Piek JJ.

Fundamentals in clinical coronary physiology: why coronary flow is more important than coronary pressure.

Eur Heart J. 2015;36(47):3312-9a. doi:10.1093/eurheartj/ehv235

Example of Microvascular Obstruction by Cardiac Magnetic Resonance imaging (15)

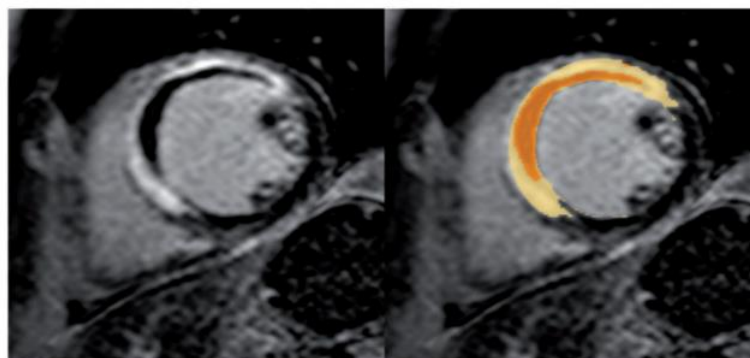


Figure 1 Example of microvascular obstruction and infarct size assessed by cardiac magnetic resonance imaging. The hypoenhanced area (orange) corresponds to microvascular obstruction within the hyperenhanced infarct (yellow).

THÈSE SOUTENUE PAR : Sara BLANC-VANNET

TITRE :

EVALUATION DE LA MICROCIRCULATION ASSISTEE PAR LOGICIEL INFORMATIQUE, ET PRONOSTIC A LONG TERME DES PATIENTS SOUFFRANT D'UN SYNDROME CORONARIEN AIGU.

CONCLUSIONS :

Introduction

La maladie coronarienne, dominée par les syndromes coronariens aigus, est une maladie à forte prévalence. Si l'angioplastie primaire a amélioré le pronostic de ces patients, la morbidité liée à cette pathologie reste importante. En effet, malgré une bonne revascularisation de l'artère coupable, il peut persister une obstruction microvasculaire responsable d'une mauvaise reperfusion myocardique et d'une insuffisance cardiaque à long terme.

Différentes méthodes d'évaluation de la microcirculation existent à ce jour, chacune avec ses avantages et ses inconvénients.

Dans notre étude, nous nous proposons d'utiliser un logiciel informatique déjà développé, appelé QuBE, afin d'obtenir une analyse quantitative de l'atteinte microvasculaire.

Méthodes et Résultats

Entre 2016 et 2018, 52 patients hospitalisés au centre hospitalo-universitaire de Grenoble ou au centre hospitalier Annecy-Genève pour syndrome coronarien aigu ont été inclus dans l'étude Guardiancory. Leurs coronarographies ont été analysées de manière rétrospective à l'aide du logiciel QuBE, afin d'obtenir un score QuBE avant et après angioplastie pour chaque artère responsable.

Au total, 50 scores QuBE pré et post-angioplastie ont pu être déterminés. Nous avons mis en évidence que la valeur de QuBE post-angioplastie est bien corrélée à la fraction d'éjection ventriculaire à 6 mois ($p=0.005$), alors que d'autres valeurs d'analyse de la microcirculation, telles le score de flux TIMI, le blush score, ou la valeur de l'index de résistance microcirculatoire ne le sont pas.

Conclusion

L'analyse quantitative du blush, à l'aide du logiciel QuBE, permet une meilleure stratification de l'atteinte microvasculaire des patients. En effet, un score QuBE plus faible est lié à une réduction de la FEVG à 6 mois.

Cette étude appuie les résultats des études précédemment réalisées avec le logiciel QuBE, et met en évidence que son utilisation, facilement réalisable, est une méthode d'évaluation de la reperfusion myocardique fiable.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

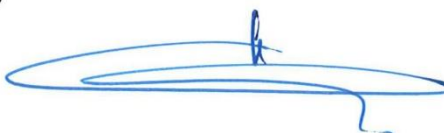
Grenoble, le : 22/09/16

LE DOYEN

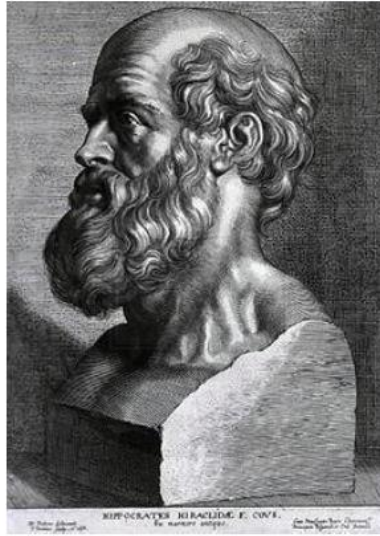

Pour le Président
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr. Gérald VANZETTO



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

COMPUTER-ASSISTED ASSESSMENT OF MICROCIRCULATION AND LONG-TERM PROGNOSIS OF PATIENTS SUFFERING FROM ACUTE CORONARY SYNDROME

ABSTRACT: Coronary artery disease, mainly represented by acute coronary syndromes, is a high-prevalence disease. While primary angioplasty has improved patient's prognosis, the morbidity remains significant. Indeed, despite good revascularization of a culprit artery, microvascular obstruction may subsist, leading to poor myocardial reperfusion and long-term heart failure.

Various methods for microcirculation assessment exist, with their own benefits and limitations.

In our study, we propose to use the QuBE program, an existing computer software, to obtain a quantitative analysis of microvascular damage.

From 2016 to 2018, 52 patients admitted at Grenoble Alpes University Hospital or at the Annecy-Genevois Hospital for acute coronary syndrome were included in the Guardiancory study. Patient's coronary angiograms were collected at and the QuBE score was performed on the culprit artery before and after angioplasty.

We found that QuBE post-PCI is highly correlated with LVEF at 6 months ($p=0.005$), whereas other variables like post-angioplasty TIMI flow score, post-angioplasty blush grade score, or the index of microcirculatory resistance are not.

Our study confirms the previous one and shows that QuBE program is an easy to use and reliable method to assess myocardial reperfusion.

RÉSUMÉ : La maladie coronarienne, dominée par les syndromes coronariens aigus, est une maladie à forte prévalence. Si l'angioplastie primaire a amélioré le pronostic de ces patients, la morbidité liée à cette pathologie reste importante. En effet, malgré une bonne revascularisation de l'artère coupable, il peut persister une obstruction microvasculaire responsable d'une mauvaise reperfusion myocardique et d'une insuffisance cardiaque à long terme.

Différentes méthodes d'évaluation de la microcirculation existent à ce jour, chacune avec ses avantages et ses inconvénients.

Dans notre étude, nous nous proposons d'utiliser un logiciel informatique déjà développé, appelé QuBE, afin d'obtenir une analyse quantitative de l'atteinte microvasculaire.

Entre 2016 et 2018, 52 patients hospitalisés au centre hospitalo-universitaire de Grenoble ou au centre hospitalier Annecy-Genevois pour syndrome coronarien aigu ont été inclus dans l'étude Guardiancory. Leurs coronarographies ont été analysées de manière rétrospective par le logiciel QuBE, afin d'obtenir un score QuBE avant et après angioplastie pour chaque artère responsable.

Nous avons mis en évidence que la valeur de QuBE post-angioplastie est bien corrélée à la fraction d'éjection ventriculaire à 6 mois ($p=0.005$), alors que d'autres valeurs d'analyse de la microcirculation, telles le score de flux TIMI, le blush score, ou la valeur de l'index de résistance microcirculatoire ne le sont pas.

Cette étude appuie les résultats des études précédemment réalisées avec le logiciel QuBE, et met en évidence que son utilisation, facilement réalisable, est une méthode d'évaluation de la reperfusion myocardique fiable.

MOTS CLÉS : Maladie coronaire, syndrome coronarien aigu, microcirculation, logiciel QuBE, pronostic, FEVG