



HAL
open science

Imagerie multimodale en SPECT, PET et IRM de la thérapie cellulaire cardiaque : Résultats d'une étude clinique nancéenne utilisant les cellules médullaires mononucléées

Nicolas Didot

► **To cite this version:**

Nicolas Didot. Imagerie multimodale en SPECT, PET et IRM de la thérapie cellulaire cardiaque : Résultats d'une étude clinique nancéenne utilisant les cellules médullaires mononucléées. Sciences du Vivant [q-bio]. 2009. hal-01732793

HAL Id: hal-01732793

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732793>

Submitted on 14 Mar 2018

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 et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de
Médecine Spécialisée

par

Nicolas DIDOT

Le 23 octobre 2009

IMAGERIE MULTIMODALE EN SPECT, PET ET IRM DE LA THÉRAPIE CELLULAIRE CARDIAQUE : RÉSULTATS D'UNE ÉTUDE CLINIQUE NANCÉENNE UTILISANT LES CELLULES MÉDULLAIRES MONONUCLÉÉES

Examineurs de la thèse :

M. Pierre-Yves MARIE	Professeur	Président
M. Jean-Pierre VILLEMOT	Professeur	Juge
M. Gilles KARCHER	Professeur	Juge
M. Nguyen TRAN	Maître de Conférences	Juge
Mme. Wassila DJABALLAH	Docteur	Juge

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de
Médecine Spécialisée

par

Nicolas DIDOT

Le 23 octobre 2009

IMAGERIE MULTIMODALE EN SPECT, PET ET IRM DE LA THÉRAPIE CELLULAIRE CARDIAQUE : RÉSULTATS D'UNE ÉTUDE CLINIQUE NANCÉENNE UTILISANT LES CELLULES MÉDULLAIRES MONONUCLÉÉES

Examineurs de la thèse :

M. Pierre-Yves MARIE	Professeur	Président
M. Jean-Pierre VILLEMOT	Professeur	Juge
M. Gilles KARCHER	Professeur	Juge
M. Nguyen TRAN	Maître de Conférences	Juge
Mme. Wassila DJABALLAH	Docteur	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE
Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Recherche* : Professeur Jean-Louis GUEANT

Vice Doyen *Pédagogie* : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen *Campus* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Asseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

Filières professionnalisées :

Prospective :

FMC/EPP :

M. le Professeur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

M. le Professeur Christophe CHOSEROT

M. le Professeur Laurent BRESLER

M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Émile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE – Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET – Christian JANOT - Jacques LACOSTE - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI – Professeur Bruno CHENUÉL

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire (type mixte : biologique))

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Édouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteur Lina BEZDETNYA épouse BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Patrick ROSSIGNOL

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

32^{ème} section : Chimie Organique, Minérale, Industrielle

Monsieur Franck DALIGAULT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS

Madame Natalia DE ISLA

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGÉ

Docteur Francis RAPHAEL

Docteur Jean-Marc BOIVIN

Docteur Jean-Louis ADAM

Docteur Élisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean FLOQUET

Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Alain LARCAN

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Guy PETIET - Professeur Luc PICARD

Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Danièle SOMMELET

Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Paul VERT

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

REMERCIEMENTS

À notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Pierre-Yves MARIE

Professeur de Biophysique et Médecine nucléaire

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail et d'accepter la présidence du jury de cette thèse.

Durant notre internat ainsi que dans la réalisation de ce travail, nous avons eu la chance de bénéficier de votre disponibilité, de votre écoute, et de vos précieux conseils.

Qu'il nous soit possible d'exprimer ici notre admiration et notre gratitude, ainsi que notre plus profond respect.

À notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur de Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

Nous sommes honorés de vous compter parmi nos juges.

Nous vous remercions sincèrement de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

À notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Gilles KARCHER

Professeur de Biophysique et Médecine nucléaire

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Vous nous avez accueillis dans votre service et vous nous avez permis de découvrir une spécialité passionnante. Votre regard aiguisé sur notre discipline et votre constante exigence ont grandement contribué à nos progrès.

Soyez assuré de notre sincère gratitude et de notre plus profond respect.

À notre Juge

Monsieur le Docteur Nguyen TRAN

Maître de Conférences de Physiologie

Nous sommes honorés de vous compter parmi nos juges.

Nous vous remercions sincèrement de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail.

Soyez assuré de notre profond respect.

À notre Juge

Madame le Docteur Wassila DJABALLAH

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.

Nous vous remercions pour votre contribution et votre engagement dans la réalisation de ce travail ainsi que pour vos précieux conseils tout au long de notre internat.

Veillez trouver ici le témoignage de notre vive gratitude et de notre grand respect.

À nos Maîtres d'internat et à tous ceux qui ont participé à notre enseignement

Monsieur le Professeur OLIVIER

Pour votre disponibilité, pour votre exigence professionnelle, pour nous avoir fait partager votre expérience et pour vos précieux conseils au cours de notre internat, nous vous remercions sincèrement et vous témoignons notre gratitude et notre profond respect.

Monsieur le Docteur BRUNOT

Pour m'avoir fait découvrir la médecine nucléaire, pour nous avoir accueillis dans votre service avec tant de gentillesse et pour avoir su nous transmettre une partie de votre précieuse expérience tout au long de notre internat, nous vous exprimons notre vive gratitude et notre plus profond respect.

Monsieur le Docteur MAYER

Pour avoir participé à notre formation lors de notre externat de par votre grande expérience dans l'exploration thyroïdienne, et pour vos conseils durant notre internat.

Madame le Docteur LAURENS, Monsieur le Docteur THOUVENOT et Monsieur le Docteur NAOUN

Pour votre participation à notre formation d'internat et pour vos nombreux conseils.

**Monsieur le Docteur CHRISTIAN, Madame le Docteur DORVAUX,
Monsieur le Docteur VISANICA et Madame le Docteur GUIBAUD**

Pour nous avoir guidé en ce début d'internat et fait découvrir l'hématologie,
pour nous avoir fait bénéficier de vos précieux conseils et pour nous avoir
permis d'apprécier vos qualités humaines.

**Monsieur le Professeur de KORWIN, Madame le Docteur FRÉDÉRIC,
Monsieur le Docteur MAIGNAN et Madame le Docteur CIRSTEA**

Pour nous avoir si bien accueillis dans votre service et pour avoir participé à
notre formation d'internat.

Madame le Docteur ENNEN-SIMARD, Monsieur le Docteur DJABRI

Pour votre participation à notre formation d'internat.

À toutes les personnes avec qui j'ai eu le plaisir de travailler

À mes chefs de clinique, Alexandre, Benoît, Cédric, Fanny, Solène et Sonia.

Pour votre participation à notre formation et votre disponibilité.

À tous mes collègues d'internat, Antoine, Aurélia, Élodie, Grégoire, Nelle, Nicolas, Olivier, Philippe et Vanessa.

À tout le personnel du service de médecine nucléaire de Brabois, et en particulier à tous les manipulateurs.

Pour leur sérieux et leur application, et pour leur aide quotidienne.

À tout le personnel du service de médecine nucléaire de l'hôpital Central.

À tout le personnel du service de médecine nucléaire de l'hôpital de Freyming-Merlebach.

À toute l'équipe des épreuves d'effort, et en particulier à Monsieur le Docteur DJABALLAH et aux infirmières.

Pour leur gentillesse et pour leur participation à ma formation.

À toute l'équipe d'IRM cardiaque et en particulier à Monsieur le Docteur MANDRY.

Pour leur aide et pour leurs précieux conseils.

À mes amis

À Alexandre, pour son dynamisme et sa bonne humeur constante.

À Julien et Judith, pour tous les bons moments passés ensemble.

À Radu, pour la relecture de ce travail, ainsi qu'à Monsieur Moisei.

À Jérôme, Julien et Nicolas, pour les moments difficiles et combien importants de la préparation de l'internat.

À mes collègues et amis, Nicolas, Grégoire, Louis, Romain, Philippe, Pierre, Jean-Baptiste, Laurent, Xavier et les autres...

À ma famille

À mes parents

Aucun mot ne peut exprimer tout ce que je vous dois,

Pour m'avoir toujours soutenu et encouragé, et ainsi permis d'arriver jusque là,

Je vous dédie ce travail, et j'espère qu'il sera à la hauteur de votre confiance.

À mon frère, Alexandre

Pour son soutien et sa bonne humeur,

Avec toute mon affection.

À mes grands-parents, mes tantes et mes oncles, ainsi qu'à ma cousine, Céline

Avec toute mon affection.

À Andreea

Pour tous les moments de bonheur que nous vivons ensemble,

Pour m'avoir aidé et encouragé pour arriver jusque là,

Avec tout mon amour.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

Table des matières

REMERCIEMENTS	1
INTRODUCTION	17
1. PREMIERE PARTIE : RAPPELS	18
1.1. LES CARDIOMYOPATHIES ISCHEMIQUES	19
1.1.1. <i>Ischémie et viabilité myocardiques</i>	20
1.1.2. <i>Les techniques de revascularisation myocardique</i>	21
1.1.2.1. La revascularisation chirurgicale du myocarde	21
1.1.2.2. L'angioplastie coronaire	21
1.2. LA THERAPIE CELLULAIRE CARDIAQUE PAR LES CELLULES MEDULLAIRES MONONUCLEEES	22
1.3. TECHNIQUES D'IMAGERIE	23
1.3.1. <i>La tomoscintigraphie de perfusion myocardique</i>	24
1.3.1.1. Principe.....	24
1.3.1.2. Indications et protocoles d'examens.....	24
1.3.1.2.1. La tomoscintigraphie myocardique d'effort.....	24
1.3.1.2.2. La tomoscintigraphie myocardique de repos.....	25
1.3.1.3. Recommandations aux patients	27
1.3.1.4. Contre-indications.....	27
1.3.1.5. Traceurs.....	28
1.3.1.5.1. Radiopharmaceutiques	28
1.3.1.5.2. Activités injectées	29
1.3.1.6. Dosimétrie	30
1.3.1.7. Les épreuves de provocation d'ischémie.....	32
1.3.1.7.1. Épreuve d'effort	32
1.3.1.7.2. Épreuve de vasodilatation pharmacologique.....	33
1.3.1.7.3. Épreuve mixte	34
1.3.1.8. Acquisitions	35
1.3.1.8.1. Installation et préparation du patient.....	35
1.3.1.9. Traitement des images	37
1.3.1.10. Interprétation des images	38
1.3.1.10.1. Contrôle de qualité	38
1.3.1.10.2. Interprétation des images de perfusion.....	38
1.3.1.10.3. Interprétation des images synchronisées à l'ECG	39
1.3.1.11. Limites de l'interprétation de la tomoscintigraphie de perfusion	40
1.3.2. <i>La tomographie par émission de positons au ¹⁸F-FDG</i>	41
1.3.2.1. Étude du métabolisme myocardique	41
1.3.2.2. La recherche de viabilité myocardique.....	42
1.3.2.3. Radiopharmaceutique.....	42
1.3.2.3.1. Synthèse du ¹⁸ F-Fluorodéoxyglucose	42
1.3.2.3.2. Modalités d'injection	43
1.3.2.4. Dosimétrie	44
1.3.2.5. Acquisitions et reconstructions.....	45
1.3.2.6. Interprétation des images	46
1.3.2.6.1. Analyse visuelle et quantitative	46
1.3.2.6.2. Acquisitions synchronisées à l'ECG (Gated-Tep)	47
1.3.2.7. Limites de l'interprétation de la TEP au ¹⁸ F-FDG	47
1.3.3. <i>L'IRM cardiaque</i>	48
1.3.3.1. Principe.....	48
1.3.3.2. Séquences utilisées en pratique clinique.....	49
1.3.3.3. Indications (69, 70).....	50
1.3.3.4. Contre-indications.....	51
1.3.3.5. Acquisitions des images et interprétation.....	52
1.3.3.5.1. Installation du patient et enregistrement des données.....	52

1.3.3.5.2.	Études des flux	53
1.3.3.5.3.	Étude en mode « cinéma »	53
1.3.3.5.4.	Étude en mode statique	54
1.3.3.5.5.	Utilisation de chélates de Gadolinium	54
1.3.3.6.	L'examen d'IRM avec analyse de la viabilité myocardique.....	56
1.4.	SYNTHESE DES TECHNIQUES D'IMAGERIE UTILISEES DANS CETTE ETUDE	57
1.4.1.	<i>Analyse de l'activité métabolique myocardique</i>	57
1.4.2.	<i>Analyse de la perfusion myocardique</i>	57
1.4.3.	<i>Analyse de la contractilité et de la fonction ventriculaire gauche globale</i>	58
2.	DEUXIEME PARTIE : ÉTUDE CLINIQUE	59
2.1.	BUT DU TRAVAIL DE THESE.....	60
2.2.	MATERIELS ET METHODES	60
2.2.1.	<i>Sélection de la population</i>	60
2.2.2.	<i>Schéma général de l'étude</i>	61
2.2.3.	<i>Description succincte de la procédure de prélèvement médullaire, de préparation des cellules et d'injection intra-myocardique</i>	64
2.2.4.	<i>La tomoscintigraphie myocardique de perfusion au ^{99m}Tc-Sestamibi</i>	65
2.2.4.1.	Protocoles d'examens	65
2.2.4.2.	Traitement des images	66
2.2.4.3.	Interprétation et recueil des données.....	67
2.2.5.	<i>La tomographie par émission de positons au ¹⁸F-FDG</i>	67
2.2.5.1.	Protocole d'examen	67
2.2.5.2.	Traitement des images et recueil des données.....	68
2.2.6.	<i>L'IRM cardiaque</i>	68
2.2.6.1.	Enregistrement des images	68
2.2.6.2.	Analyse des images	70
2.2.7.	<i>Autres examens réalisés</i>	71
2.2.7.1.	Échocardiographie.....	71
2.2.7.2.	Coronarographie	71
2.2.7.3.	Examens rythmologiques	71
2.2.8.	<i>Analyse statistique</i>	72
2.3.	RESULTATS	72
2.3.1.	<i>Analyses comparatives des groupes « thérapie » et « contrôle »</i>	72
2.3.1.1.	Données cliniques et coronarographiques pré-opératoires.....	72
2.3.1.2.	Données cliniques opératoires et post-opératoires	74
2.3.1.3.	Données du bilan d'imagerie en pré-opératoire	74
2.3.1.4.	Résultats du Gated-SPECT au Sestamibi à 1 mois et variation par rapport aux données pré-opératoires 76	
2.3.1.5.	Résultats des examens d'imagerie à 6 mois et variation par rapport aux données pré-opératoires	76
2.3.2.	<i>Analyse comparative des principales données cliniques, coronarographiques, et opératoires entre les groupes « répondeurs » et « non-répondeurs »</i>	79
3.	TROISIEME PARTIE : DISCUSSION	85
3.1.	APPORT DES DIFFERENTES MODALITES D'IMAGERIE SPECT, TEP ET IRM DANS L'EVALUATION DES PATIENTS PORTEURS D'UNE INSUFFISANCE CARDIAQUE D'ORIGINE ISCHEMIQUE.....	86
3.1.1.	<i>La tomoscintigraphie de perfusion myocardique au Sestamibi</i>	86
3.1.2.	<i>La TEP cardiaque au ¹⁸F-FDG</i>	88
3.1.3.	<i>L'IRM cardiaque</i>	89
3.1.4.	<i>Synthèse de l'utilisation des techniques d'imagerie cardiaque multimodale</i>	90
3.2.	ANALYSE DES DONNEES DE PERFUSION, DE METABOLISME ET DES PARAMETRES FONCTIONNELS DES PATIENTS TRAITES PAR THERAPIE CELLULAIRE CARDIAQUE COMPARATIVEMENT AU GROUPE CONTROLE	91
	CONCLUSION.....	93
	BIBLIOGRAPHIE	94

INTRODUCTION

Notre thèse avait pour but d'évaluer l'apport de différentes techniques d'imagerie cardiaque utilisées dans une étude clinique (PHRC) de thérapie cellulaire réalisée dans le service de chirurgie cardiaque du CHU de Nancy. Celle-ci avait pour objectif de déterminer l'apport de la thérapie cellulaire utilisant des cellules médullaires mononucléées, lorsqu'elle est associée à une revascularisation par pontages coronariens, en termes d'effet sur la perfusion myocardique et la fonction ventriculaire gauche. Cette étude a porté sur une population de patients présentant une cardiomyopathie ischémique sévère et chronique, et ayant des séquelles irréversibles d'infarctus du myocarde. C'est précisément dans ce type d'atteinte que les techniques de revascularisation conventionnelles s'avèrent peu efficaces et que la thérapie cellulaire pourrait avoir un rôle important à jouer, par les phénomènes de stimulation de l'angiogénèse et des mécanismes de réparation cellulaire.

Le développement de nouveaux traitements de l'insuffisance cardiaque ischémique, dont font partie les biothérapies, est d'autant plus nécessaire que le nombre de patients est en constante augmentation et ce, malgré l'amélioration de la prévention primaire et le dépistage des facteurs de risque.

Notre travail s'appuie sur des techniques d'imagerie cardiaque de médecine nucléaire et de radiologie dont certaines sont utilisées en routine clinique dans notre hôpital, comme la tomoscintigraphie de perfusion myocardique au Sestamibi et l'IRM cardiaque, et une autre qui est réalisée plus rarement, la TEP cardiaque au FDG, principalement du fait de sa faible accessibilité et de son coût.

1. Première partie : rappels

1.1. Les cardiomyopathies ischémiques

La maladie coronaire concerne une population de patients sans cesse croissante en France : 120 000 nouveaux cas par an, responsables d'environ 45 000 décès. Ces données épidémiologiques s'expliquent d'une part par le vieillissement de la population induisant inévitablement de nouveaux cas, et d'autre part, par l'accroissement de l'espérance de vie d'un coronarien dans la phase symptomatique de la maladie, ce qui pourrait en partie être expliqué par l'efficacité des thérapeutiques pharmacologiques et de revascularisation qui lui sont proposées.

La diminution de la mortalité des maladies cardiaques s'accompagne d'une augmentation de la morbidité avec, en particulier, une augmentation de la prévalence de l'insuffisance cardiaque, ce qui pose des problèmes médicaux spécifiques en termes de surveillance et de traitement.

Une majorité des insuffisances cardiaques est d'ailleurs de nature ischémique, en relation avec des lésions d'athérosclérose coronaire. Le plus souvent, les insuffisances cardiaques ischémiques sont d'ailleurs en relation avec des séquelles irréversibles d'infarctus et il s'agit d'une situation où aucune thérapeutique curative n'a encore fait preuve de son efficacité.

C'est essentiellement dans ce domaine que les biothérapies, et en particulier la thérapie cellulaire, sont actuellement développées. Cependant, il existe des situations où l'ischémie myocardique entraîne des dysfonctions réversibles de la contraction cardiaque. C'est pour identifier ces situations où il persiste une viabilité résiduelle du tissu myocardique que plusieurs techniques d'imagerie ont été développées, en particulier l'IRM, la tomoscintigraphie, et la tomographie par émission de positons (TEP) au fluorodésoxyglucose, qui sont utilisées dans notre étude de thérapie cellulaire.

Ces techniques d'imagerie seront présentées dans les paragraphes suivants, mais dans un premier temps, nous nous intéresserons très succinctement aux notions d'ischémie et de viabilité résiduelle, ainsi qu'aux techniques de revascularisation myocardique et de thérapie cellulaire utilisant, comme dans notre étude, les cellules médullaires mononucléées.

1.1.1. Ischémie et viabilité myocardiques

L'ischémie myocardique se définit par l'incapacité à maintenir un débit artériel nécessaire à la perfusion du myocarde, en particulier lors d'un effort, dans un ou plusieurs territoires coronaires.

En cas de phénomène ischémique de brève durée totalement réversible, dans le cas de l'angor d'effort par exemple, le myocarde redevient fonctionnellement et structurellement normal quelques dizaines de secondes après la fin de l'épisode.

Si au contraire la perfusion coronaire est interrompue de manière prolongée, le tissu myocardique se nécrose irréversiblement et se transforme à terme en tissu fibreux cicatriciel.

Entre ces deux extrêmes, le myocarde peut présenter deux états responsables d'une dysfonction contractile malgré l'absence de séquelle irréversible (myocarde viable) et dont les entités ont été parfaitement décrites dans la littérature (1, 2) :

- La sidération myocardique, survenant le plus souvent au décours d'un infarctus reperfusé en phase aiguë. Le territoire concerné ne retrouve pas instantanément ses propriétés contractiles et électriques, même si le myocarde est normal sur le plan structurel. La restauration de la contractilité ne se fait qu'après quelques heures, jours ou semaines, ce délai étant d'autant plus long que l'épisode ischémique initial était sévère.
- L'hibernation myocardique, il s'agit alors d'un territoire myocardique très nettement hypoperfusé mais vivant. Les apports en oxygène et en énergie ne suffisent à assurer ni une activité électrique, ni une activité contractile, mais sont suffisants pour assurer la survie de la fibre musculaire au repos. Les techniques de revascularisation permettent généralement la récupération au moins partielle de cette fonction.

Aussi, nous comprenons immédiatement l'intérêt d'une part de pouvoir diagnostiquer l'atteinte coronaire de la façon la plus précoce et la plus fiable possible, en particulier grâce aux nombreuses techniques d'imagerie, et d'autre part de bénéficier d'une évaluation très précise de la fonction ventriculaire gauche et de la viabilité myocardique résiduelle de manière à pouvoir juger de l'intérêt d'un traitement de revascularisation.

1.1.2. Les techniques de revascularisation myocardique

1.1.2.1. La revascularisation chirurgicale du myocarde

Le principe de la revascularisation chirurgicale du myocarde est d'amener du sang en quantité suffisante aux artères coronaires au-delà des lésions obstructives ou sténosantes. Cela peut être un geste direct sur la lésion même (endartériectomie) ou beaucoup plus souvent le court-circuitage de la lésion et la réalisation d'une déviation (pontage coronarien). Les premiers pontages aorto-coronariens ont été réalisés en 1967, et la technique s'est rapidement imposée par la qualité de ses résultats, en particulier lorsqu'il est possible d'utiliser des greffons artériels (3). Par ailleurs, la chirurgie coronarienne peut être associée à un geste endoluminal d'angioplastie coronaire. Cependant, cette chirurgie de revascularisation n'est efficace que lorsque le territoire ponté n'est pas intégralement détruit par un infarctus.

1.1.2.2. L'angioplastie coronaire

La revascularisation myocardique non chirurgicale, communément appelée angioplastie percutanée transluminale coronaire par ballonnet, a été inventée en 1977 (4), et elle s'est depuis considérablement développée pour devenir une modalité thérapeutique très utilisée dans les cardiopathies ischémiques. La technique la plus utilisée est l'angioplastie percutanée par ballonnet, associée ou non à la pose d'une endoprothèse coronaire (stent). La complication majeure de ces endoprothèses étant la resténose liée à l'hyperplasie intimale et survenant chez 20 à 25% des patients dans les 6 mois (5). Cependant, comme pour la revascularisation chirurgicale, l'angioplastie n'a d'intérêt que si le territoire revascularisé est au moins en partie viable et non pas intégralement détruit par un infarctus. C'est justement lorsqu'il n'y a que peu ou pas de viabilité résiduelle que la thérapie cellulaire serait particulièrement utile.

1.2. La thérapie cellulaire cardiaque par les cellules médullaires mononucléées

C'est cette thérapie par cellules médullaires mononucléées qui a été utilisée dans notre étude. Ces cellules sont relativement faciles à prélever et à administrer, sans qu'il n'y ait de manipulation cellulaire compliquée et elles permettent la réalisation de transplantations autologues, sans aucun problème éthique, à la différence des cellules embryonnaires. Surtout, ces cellules contiennent un contingent de quelques pourcents de cellules mésenchymateuses, qui sont normalement impliquées dans les processus de réparation cellulaire, y compris au niveau cardiaque.

Le concept de la thérapie, utilisant ces cellules, est d'amplifier ce mécanisme de réparation naturelle. Le résultat escompté est essentiellement celui de l'amélioration de la perfusion des territoires infarctés, car on sait que ces cellules ont, directement ou indirectement, un fort pouvoir angiogénique. D'autre part, bien que cette notion soit beaucoup plus discutée, il est possible que la thérapie utilisant ces cellules permette l'apparition de nouvelles cellules contractiles dans les territoires infarctés.

La première transplantation intramyocardique de cellules autologues mononucléées médullaires a été réalisée en 1999 sur des modèles animaux d'ischémie chronique sévère par occlusion ou sténose coronaire (6). Les résultats de ces expérimentations chez l'animal ont montré un impact fonctionnel favorable de l'injection de cellules souches mononucléées en territoire infarcté, grâce à un renforcement cellulaire dans une architecture endommagée associée à une puissante stimulation de l'angiogénèse (7, 8).

Plusieurs études cliniques de thérapie cellulaire ont déjà été réalisées dans le traitement de l'infarctus du myocarde, sous la forme d'essais cliniques pilotes de phase I/II, et ce dans deux cas de figure : le traitement des syndromes coronaires aigus (9), et le traitement des conséquences chroniques de l'infarctus du myocarde (10). Des résultats prometteurs ont été obtenus, en terme d'amélioration de la perfusion et de la fonction ventriculaire gauche globale (11, 12) ; cependant, il s'agissait alors d'un faible nombre de patients, et surtout, ces études n'avaient en règle générale pas fait l'objet d'une randomisation avec un groupe contrôle.

L'étude clinique de thérapie cellulaire sur laquelle a porté notre thèse se proposait de rechercher un bénéfice clinique lorsque l'implantation des cellules souches était réalisée dans les territoires myocardiques sévèrement infarctés. Ces territoires étaient rigoureusement définis et ensuite suivis par les techniques d'imagerie de référence : la tomoscintigraphie myocardique de perfusion au Sestamibi, la tomographie par émission de positons au Fluorodésoxyglucose (TEP au FDG), et l'IRM cardiaque, ce qui pouvait faire défaut dans plusieurs études antérieures. Ces mêmes techniques ont également servi à l'évaluation des patients à 1 mois et 6 mois.

1.3. Techniques d'imagerie

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, l'évaluation de la quantité de myocarde « viable », c'est-à-dire susceptible de récupérer une grande partie de sa fonction contractile après un geste de revascularisation, est une donnée importante pour les cardiologues et les chirurgiens cardiaques, en particulier dans la prise en charge des infarctus du myocarde ambulatoires et des patients présentant une insuffisance cardiaque sévère résultant d'une ischémie chronique.

Les techniques d'évaluation de la viabilité myocardique habituellement utilisées sont (13, 14) :

- l'échocardiographie de stress, en particulier sous faible dose de dobutamine, qui détermine la réserve contractile, représentant un bon facteur prédictif de la récupération après revascularisation (15),
- la tomographie par émission de positons (TEP) au ¹⁸F-Fluorodésoxyglucose (FDG) réalisée au repos (16),
- la tomoscintigraphie de perfusion myocardique au repos, en utilisant le Thallium 201 ou les traceurs technétiés (Sestamibi ou Tétrofosmine) sous dérivés nitrés (17),

- l'IRM cardiaque avec l'utilisation de chélates de gadolinium et la recherche d'une rétention tardive (18).

1.3.1. La tomoscintigraphie de perfusion myocardique

1.3.1.1. Principe

La tomoscintigraphie myocardique est une technique d'imagerie fonctionnelle non invasive permettant d'étudier en trois dimensions, la répartition de la fixation cardiaque d'un radiotracteur de la perfusion myocardique. La synchronisation des acquisitions sur l'électrocardiogramme permet une analyse conjointe des contractilités segmentaire et globale du ventricule gauche (Gated-SPECT) (19).

1.3.1.2. Indications et protocoles d'examens

1.3.1.2.1. La tomoscintigraphie myocardique d'effort

Lorsqu'elle est réalisée au décours d'une épreuve d'effort ou d'un stress pharmacologique (perfusion d'adénosine, de dipyridamole ou de dobutamine) puis au repos, la tomoscintigraphie myocardique permet de détecter des anomalies de perfusion correspondant à la présence d'une ou plusieurs sténose(s) coronaire(s) significative(s) (> 50 % de réduction du diamètre artériel) (20, 21). Les indications de cet examen sont donc la détection de l'insuffisance coronaire chez des patients présentant des symptômes évocateurs, l'identification d'une resténose après angioplastie coronaire, ou la mise en évidence d'une dysfonction de pontage(s) aorto-coronaire(s) (22). Il est possible d'utiliser un radiotracteur marqué au technétium 99m (^{99m}Tc-Sestamibi ou ^{99m}Tc-Tétrofosmine) ou le Thallium-201 ; leurs performances sont en effet similaires pour l'évaluation de la perfusion myocardique (21, 23, 24).

La tomoscintigraphie de perfusion myocardique permet, lorsqu'elle est réalisée au décours d'une épreuve d'effort conventionnelle ou d'une épreuve de stress

pharmacologique, de mettre en évidence une ischémie myocardique avec une sensibilité moyenne de 87 à 89% et une spécificité de 73 à 75% (22, 25-27). En synchronisant l'examen à l'électrocardiogramme afin d'étudier la contractilité myocardique (Gated-SPECT), la spécificité est améliorée et atteint 85% (28-30).

Par ailleurs, l'évaluation de la fonction ventriculaire gauche globale à l'effort en Gated-SPECT permet de mieux définir les patients à haut risque, et les critères admis pour être jugé à haut risque sont : une dilatation cavitaire (volume télé-systolique supérieur à 70 ml à l'effort) et l'abaissement de la fraction d'éjection du ventricule gauche (moins de 50% à l'effort et 35% au repos) (31, 32).

La valeur prédictive négative de la tomoscintigraphie de stress est très élevée, puisqu'après un test d'effort maximal, sa normalité est associée à la survenue d'un évènement coronarien dans l'année dans moins d'1% des cas (33). Par ailleurs, en cas d'examen anormal, le pronostic du patient est corrélé au nombre de territoires coronaires atteints, à l'étendue et à la sévérité des défauts perfusionnels, et à leur degré de réversibilité. En effet, il est démontré que si le territoire ischémie représente moins de 10% du ventricule gauche, le traitement médical est le plus bénéfique en terme de survie, alors qu'au-delà de 15 à 20% d'ischémie, une revascularisation myocardique est préférable (34). Un autre critère de sévérité est l'existence d'une dysfonction ventriculaire gauche à l'effort.

1.3.1.2.2. La tomoscintigraphie myocardique de repos

La tomoscintigraphie de perfusion myocardique réalisée au repos, est la technique la plus accessible en routine pour évaluer la viabilité myocardique. Les segments myocardiques irréversiblement détruits ont une très faible perfusion tissulaire et donc une importante diminution de la captation au repos du traceur (< 40 à 50 % de la valeur maximale ventriculaire gauche) (35, 36). L'analyse des acquisitions synchronisées (Gated-SPECT) permet d'identifier les segments akinétiques ou dyskinétiques, et parmi eux ceux présentant une captation suffisante de traceur (> 50 % du maximum) sont généralement considérés comme viables (17, 37, 38).

L'évaluation de la viabilité myocardique par la tomoscintigraphie de perfusion peut être réalisée en utilisant un traceur de perfusion et de viabilité cellulaire, le Thallium-201. Celui-ci présente la particularité de ne pas rester dans les cellules myocardiques une fois capté, mais

d'être relâché progressivement dans la circulation avec un coefficient net d'extraction diminuant au cours du temps. La persistance de Thallium dans le myocarde résulte d'un équilibre dynamique entre relargage et captation continue et cet équilibre explique la redistribution progressive du Thallium après injection au stress ou dans des conditions d'ischémie. Pour évaluer la viabilité myocardique, il faut donc attendre une durée suffisante après l'injection (en général 3 à 4 heures) et s'assurer d'une concentration suffisante de Thallium dans la circulation. Pour cela, de nombreux auteurs conseillent de ré-augmenter cette concentration durant la redistribution en réinjectant une faible dose de Thallium (39).

L'évaluation de la viabilité peut aussi être réalisée en utilisant un traceur technétié : le Sestamibi ou la Tétrofosmine (40). Ceux-ci, contrairement au Thallium-201, sont des traceurs de perfusion mais ne sont pas de réels marqueurs de la viabilité cellulaire. En effet, bien qu'ils nécessitent que la cellule myocardique soit viable pour être captés, ils ne présentent aucune redistribution. En général, les traceurs technétiés sont injectés après l'administration de dérivés nitrés (Trinitrine), ces vasodilatateurs permettent en effet d'augmenter le flux sanguin dans les territoires myocardiques sévèrement ischémiés au repos et donc d'évaluer avec une bonne précision la réserve coronaire (41). De nombreuses études ont démontré que l'utilisation de dérivés nitrés était fortement conseillée en routine clinique pour l'évaluation de la viabilité en utilisant le Sestamibi ou la Tétrofosmine afin de ne pas sous-estimer la quantité de myocarde viable (42-44).

En pratique, les performances diagnostiques de ces deux types de traceurs sont globalement comparables pour l'évaluation de la viabilité myocardique, avec des valeurs de sensibilité et de spécificité respectivement évaluées à 86% et 59% pour le Thallium-201 et à 81% et 66% pour les traceurs technétiés (86% et 83% lorsque l'on utilise conjointement les dérivés nitrés) (45). De la même façon que pour la tomoscintigraphie de stress, la synchronisation de l'enregistrement des tomoscintigraphies à l'électrocardiogramme (Gated-SPECT) améliore la précision diagnostique du test de 85% à 91% (46).

Lorsque l'on utilise un radiotraceur technétié (Sestamibi ou Tétrofosmine), son injection est réalisée 3 minutes après l'administration sublinguale de Trinitrine (TNT), et les tomoscintigraphies sont enregistrées 60 minutes après.

Dans le cas d'un examen réalisé au Thallium-201, compte tenu de la redistribution du traceur, l'enregistrement des tomoscintigraphies doit être réalisé 3 à 4 heures après l'injection, voire 24 heures après selon certaines équipes.

1.3.1.3. Recommandations aux patients

Le patient est informé de la durée et du déroulement général de l'examen au moment de la prise de rendez-vous (19).

- Recommandations diététiques : le patient doit se présenter à jeun depuis la veille si les premières acquisitions sont celles du repos (protocole repos puis effort) ou après un petit-déjeuner léger si l'examen débute par le test d'effort (protocole effort puis repos). Pour les tests pharmacologiques au dipyridamole, les produits contenant des bases xanthiques doivent être supprimés (thé, café, chocolat, banane ou cola) dans les 12 heures précédant le test.
- Recommandations relatives au traitement médical : les patients diabétiques doivent adapter et moduler leurs doses d'insuline en fonctions des conditions de réalisation de l'examen (réalisation d'une épreuve d'effort, nécessité ou non d'être à jeun). La suppression des traitements anti-angineux est décidée avant la réalisation de l'épreuve d'effort : si l'étude est réalisée à titre diagnostique, et en l'absence de contre-indication médicale, il est souhaitable de supprimer les dérivés nitrés et les antagonistes calciques (24 heures) et surtout les bêtabloquants (48 heures) afin de ne pas diminuer la sensibilité du test. Les médicaments contenant des bases xanthiques (théophylline, aminophylline...) doivent être arrêtés depuis au moins 4 jours.

1.3.1.4. Contre-indications

La réalisation d'une tomoscintigraphie de perfusion est contre-indiquée chez la femme enceinte. Dans le cas d'une femme en âge de procréer, le médecin ordonnateur et le praticien établissent si elle est enceinte, si nécessaire en réalisant un test de grossesse (47). L'allaitement doit quant à lui être interrompu durant 24 heures pour les radiotraceurs technétiés, et définitivement pour le Thallium 201 (47).

1.3.1.5. Traceurs

1.3.1.5.1. Radiopharmaceutiques

Les deux types de radiotraceurs utilisés sont le Thallium-201 et les traceurs technétiés (^{99m}Tc -Sestamibi et ^{99m}Tc -Tétrofosmine). Ce sont des marqueurs de perfusion, de viabilité et d'activité métabolique, permettant une analyse fonctionnelle du myocarde (48).

- Thallium 201 : le Thallium 201 (^{201}Tl) est un produit de cyclotron qui émet des rayons X (68,90 – 83,04 keV ; 95 ± 9%) et gamma (135,34 ± 0,04 keV ; 2,6 ± 0,2% et 167,43 ± 0,07 keV, 9,8 ± 0,6%) et se désintègre en mercure Hg-201 par capture d'électrons avec une demi-vie de 73,1 ± 0,2 heures (49).

Après administration intraveineuse, les ions thallium à faible concentration se comportent comme des ions potassium, c'est-à-dire qu'ils s'accumulent rapidement dans les tissus qui présentent une concentration élevée de potassium. Après injection intraveineuse, les ions thallium monovalents quittent rapidement le compartiment vasculaire et pénètrent dans les cellules; ils s'accumulent en particulier dans les muscles striés, notamment le myocarde. L'absorption du Thallium-201 dépend de la perfusion du territoire concerné et de l'efficacité des cellules à extraire le Thallium. Le processus d'extraction implique la pompe Na-K-ATPase.

À ce jour, aucune interaction médicamenteuse n'a été démontrée, même si les digitaliques et l'insuline ont été suspectés de modifier la fixation du Thallium 201.

- Sestamibi et Tétrofosmine : ces traceurs technétiés sont des cations lipophiles marqués au Technétium-99m, développés pour l'étude de la perfusion myocardique (50). Le Technétium métastable (^{99m}Tc), formé par décroissance radioactive du molybdène (^{99}Mo), est obtenu sous forme de pertechnétate par élution au moyen d'une solution isotonique de chlorure de sodium. Le ^{99m}Tc émet seulement des rayons gamma (140,5 keV).

Leur captation se fait par diffusion, selon les gradients de potentiels transmembranaires, avec une accumulation stable dans les mitochondries. Il n'existe pas d'interaction médicamenteuse connue pour ces produits. Les effets

indésirables sont anecdotiques (sensation d'un goût métallique au moment de l'injection, très rares réactions allergiques).

De nombreuses études ont testé le Thallium-201, mais les travaux évaluant les traceurs technétiés démontrent une performance diagnostique globalement équivalente, voire supérieure, en augmentant la spécificité de l'examen (21, 23). La qualité des images réalisées avec la Tétrofosmine ou le Sestamibi semble supérieure à celle des examens au Thallium-201 du fait de l'aspect plus homogène et plus tranché des parois myocardiques, en particulier pour l'analyse de la cinétique en Gated-SPECT (51).

1.3.1.5.2. Activités injectées

Selon les données des AMM obtenues pour les différents radiotraceurs en France, les activités injectées recommandées pour les différents traceurs et adaptées en pratique courante au poids des patients sont (52) :

- Thallium-201 : la première injection, réalisée lors du test de provocation, est de 1,5 MBq/kg, la seconde injection, réalisée avant les acquisitions de repos, est de 0,5 MBq/kg. Un délai de 3 à 4 heures entre les deux injections doit être respecté. Classiquement, cela correspond à une dose de 110 MBq à l'effort et d'une réinjection d'une dose de 40 MBq au repos pour un adulte de 70 kg. Pour l'étude de la viabilité, une seule injection au repos de 1,5 à 2 MBq/kg est requise.
- Sestamibi et Tétrofosmine : une première injection est réalisée lors de l'épreuve d'effort ou de l'épreuve pharmacologique, et la seconde au repos. Elles peuvent avoir lieu dans n'importe quel ordre, et la dose de la deuxième injection doit être égale au triple de la première, mais l'activité cumulée ne doit pas dépasser 1100 MBq lorsqu'elles sont réalisées le même jour. Généralement, pour un adulte de 70 kg, les doses sont respectivement de 250 MBq et 750 MBq (soit 3.7 MBq/kg et 11 MBq/kg). Un délai de 2 heures est requis entre les deux injections.

Dans le cadre de l'étude de la viabilité, une seule injection de 11 MBq/kg au repos est suffisante, avec au préalable l'administration sublinguale de dérivés nitrés 2 à 3 minutes avant l'injection (41).

1.3.1.6. Dosimétrie

À ce jour, aucun texte réglementaire ou législatif français ou européen ne fixe des limites précises aux activités administrées lors d'une scintigraphie myocardique. Cependant, en raison de l'incertitude sur les effets biologiques des rayonnements ionisants à faible niveau d'énergie, la protection du patient et du personnel repose sur le principe ALARA « As Low As Reasonably Achievable » : l'activité injectée doit être à un niveau qui soit le plus faible possible tout en permettant d'obtenir l'intégralité de l'information diagnostique (47).

Les tableaux suivants (tableaux I, II et III) incluent les évaluations dosimétriques du Thallium 201, du Sestamibi et de la Tétrofosmine estimées à partir des modèles pharmacocinétiques élaborés chez l'Homme. La dose efficace est exprimée en $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ (53).

Tableau I : Évaluations dosimétriques du Thallium-201 (53)

CHLORURE DE THALLIUM 201-TI					
Dose absorbée par unité d'activité administrée (µGy/MBq)					
Organes	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Reins	480	580	820	1200	2200
Surfaces osseuses	340	440	720	1200	2900
Paroi du colon	235	302	512	858	1616
Thyroïde	220	350	540	1200	2300
Myocarde	200	260	390	620	1100
Ovaires	730	620	2000	3500	8300
Testicules	450	1100	8300	9600	13000
Utérus	51	63	100	150	270
Dose efficace	231	319	1265	1724	2940

Tableau II : Évaluations dosimétriques du Sestamibi (53)

2-MÉTHOXY-ISOBUTYL ISONITRILE (Sestamibi, Cardiolite®) 99mTc					
<i>Au repos</i>					
Dose absorbée par unité d'activité administrée (µGy/MBq)					
Organes	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Vésicule biliaire	39	45	58	100	320
Reins	36	43	59	85	150
Paroi du colon	24	31	50	79	149
Myocarde	6,3	8,2	12	18	30
Thyroïde	5,3	7,9	12	24	45
Ovaires	9,1	12	18	25	45
Testicules	3,8	5	7,5	11	21
Utérus	7,8	10	15	22	38
Dose Efficace	8,5	11	17	28	49
<i>Après effort</i>					
Dose absorbée par unité d'activité administrée (µGy/MBq)					
Organes	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Vésicule biliaire	33	38	49	86	260
Reins	26	32	44	63	110
Paroi du colon	19	25	41	64	117
Myocarde	7,2	9,4	10	21	35
Ovaires	8,1	11	15	23	40
Testicules	3,7	4,8	7,1	11	20
Utérus	7,2	9,3	14	20	35
Dose Efficace	7,4	9,9	15	22	40

Tableau III : Évaluations dosimétriques de la Tétrofosmine (53)

TÉTROFOSMINE (Myoview®) 99mTc					
<i>Au repos</i>					
Dose absorbée par unité d'activité administrée (µGy/MBq)					
Organes	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Vésicule biliaire	36	40	53	93	310
Paroi du colon	24	30	49	78	143
Paroi vésicale	17	22	29	31	56
Myocarde	4,4	5,6	8,4	13	23
Ovaires	8,4	10	15	22	37
Testicules	2,4	3,2	5	7,4	13
Utérus	7,2	9	14	20	32
Dose Efficace	6,8	8,7	13	20	36
<i>Après effort</i>					
Dose absorbée par unité d'activité administrée (µGy/MBq)					
Organes	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Vésicule biliaire	27	31	41	72	230
Paroi vésicale	26	33	24	27	48
Paroi du colon	18	23	36	57	107
Myocarde	4,8	6,1	9	14	24
Ovaires	7,6	9,5	13	19	31
Testicules	2,9	3,9	5,1	7,7	13
Utérus	7,6	9,3	12	17	29
Dose Efficace	6	7,8	11	17	30

1.3.1.7. Les épreuves de provocation d'ischémie

1.3.1.7.1. Épreuve d'effort

L'effort peut être réalisé sur cycle ergométrique ou sur tapis roulant, selon un des protocoles validés par les sociétés savantes de cardiologie (54, 55). Le traceur est injecté au maximum de l'effort ou lorsque survient un des critères d'arrêt. Si possible, l'effort est poursuivi 30 à 60 secondes après l'injection du radiotracer afin que sa distribution myocardique soit bien le reflet des gradients de flux coronaires au maximum de l'effort. Les critères d'interprétation de l'épreuve d'effort ne sont pas modifiés par l'injection du traceur et le compte rendu de l'épreuve d'effort est généralement rédigé par le cardiologue.

Il est important de connaître les contre-indications à l'épreuve d'effort, énumérées dans le tableau IV. Par ailleurs, l'épreuve d'effort est jugée non-indiquée par certaines équipes

chez les patients porteurs d'un bloc de branche gauche complet ou d'un stimulateur cardiaque en raison de l'hétérogénéité de perfusion du septum interventriculaire et de la pointe qu'elle peut engendrer. Dans ce cas, l'épreuve d'effort peut être remplacée par une épreuve pharmacologique avec administration d'adénosine ou de dipyridamole (56-58).

Tableau IV : Contre-indications à l'épreuve d'effort (57)

ABSOLUES	RELATIVES
IDM récent (3 à 5 jours)	Coronaropathie sévère non revascularisée
Angor instable	Dysfonction sévère du VG
Sténose serrée du tronc coronaire gauche	HTA systémique ou pulmonaire
Insuffisance cardiaque non contrôlée	Myocardiopathie obstructive ou hypertrophique
Troubles du rythme graves non contrôlés	Arythmies graves ventriculaires ou supra-ventriculaires, BAV, WPW
Rétrécissement aortique serré	Rétrécissement aortique peu serré
Dissection aortique ou anévrisme évolutif	Troubles ECG préexistants : BBG
Thrombus intracardiaque	Pace Maker
Myocardite, endocardite, péricardite	Patient âgé ou mauvais état général
Thrombose veineuse, embolie pulmonaire	Sténose valvulaire modérée
Refus du patient ou incapacité physique	Anévrisme ventriculaire

1.3.1.7.2. Épreuve de vasodilatation pharmacologique

En cas d'impossibilité de réaliser un test d'effort, un test de provocation pharmacologique est indiqué. Cette alternative est particulièrement intéressante pour les nombreux patients présentant une faible capacité physique. Le dipyridamole et l'adénosine agissent par un puissant effet vasodilatateur coronaire augmentant le débit coronaire sans modification notable du travail cardiaque ou de la consommation d'oxygène du myocarde. Ils accentuent ainsi le gradient de perfusion entre les territoires sains et pathologiques, puisque l'augmentation du flux est moindre dans l'artère sténosée qui utilise déjà à l'état basal sa réserve coronaire. Plus rarement, l'administration de ces substances peut être responsable d'une ischémie myocardique réelle par diminution des apports secondaire à un phénomène de vol coronaire (55). Les performances diagnostiques de la tomoscintigraphie myocardique sont superposables, que l'examen soit réalisé au décours d'une épreuve d'effort classique ou d'un test pharmacologique (27).

L'administration de ces vasodilatateurs se fait en perfusion continue (0,56 mg/kg en 4 minutes pour le dipyridamole et 0,84 mg/kg en 6 minutes pour l'adénosine).

Des effets secondaires mineurs sont fréquents (douleurs thoraciques, céphalées, vertiges, nausées, hypotension artérielle systémique...), et les effets majeurs sont exceptionnels (décès, infarctus non léta, arythmies ventriculaires soutenues...). Les effets secondaires sont réversibles après injection d'aminophylline, qui peut être réalisée une minute après l'injection du radiotraceur si l'état clinique du patient le permet, ou immédiatement dans le cas contraire.

Les contre-indications absolues et relatives à l'utilisation de ces vasodilatateurs sont énumérées dans le tableau V.

1.3.1.7.3. Épreuve mixte

L'association d'une épreuve au dipyridamole à un effort minime (palier de 30 à 60 watts sur cycle ergométrique ou palier 1 du protocole de Bruce sur tapis roulant) permet non seulement de provoquer un stress supplémentaire, mais aussi d'améliorer la tolérance de l'épreuve pharmacologique et d'améliorer la qualité de l'imagerie scintigraphique par diminution du flux splanchnique et donc de la fixation digestive et hépatique des traceurs (55).

Tableau V : Contre-indications du test pharmacologique (55)

CONTRE-INDICATIONS	DIPYRIDAMOLE	ADÉNOSINE
	IDM récent (<5 jours)	IDM récent (<48 heures)
ABSOLUES	Angor instable HTAP sévère Bradycardie sévère Dysfonction sinusale Sténose serrée du tronc coronaire gauche Troubles du rythme graves non contrôlés BAV II ou III Insuffisance cardiaque grave Pression artérielle systolique < 90 mmHg Asthme traité Allergie aux produits Refus du patient	
RELATIVES	BPCO sévère AVC récent (<1 mois)	

1.3.1.8. Acquisitions

1.3.1.8.1. Installation et préparation du patient

Le patient doit rester strictement immobile durant toute la durée de l'examen et doit donc être installé le plus confortablement possible. Le patient peut être placé en décubitus ventral avec les deux bras au-dessus de la tête ou en décubitus dorsal avec le bras gauche en dehors du champ. Le décubitus ventral peut induire des artéfacts d'atténuation au niveau de la paroi antérieure et de l'apex mais cette position présente les avantages de limiter l'amplitude des mouvements respiratoires et donc des parois cardiaques, et de diminuer l'incidence des faux positifs liés à des artéfacts d'atténuation de la paroi inférieure (59, 60).

Il est indispensable que le personnel reste à proximité durant les acquisitions, afin de surveiller le tracé électrocardiographique et de s'assurer que le patient reste bien immobile.

- Thallium-201 : l'acquisition d'effort doit être réalisée et finie dans les 30 minutes qui suivent l'injection en raison de la redistribution de ce traceur. Le repas pris entre les deux séries d'images doit être léger et sans hydrates de carbone qui accélèrent la clairance du traceur et nuisent à la qualité de la deuxième série d'images.
- Sestamibi et Tétrofosmine : l'administration d'un verre d'eau fraîche 5 minutes avant l'installation du patient est indiquée, de même qu'une collation riche en lipide 30 minutes avant la réalisation de la deuxième série d'images, afin de minimiser la fixation hépatique et digestive. En cas de mouvements du patient, les acquisitions peuvent être recommencées du fait de l'absence de redistribution du traceur, contrairement au Thallium-201.

1.3.1.8.2. Enregistrements des tomoscintigraphies

- Type de gamma-caméras : les caméras multi-têtes sont préférables aux caméras mono-têtes car elles permettent un temps d'acquisition plus court et minimisent donc les risques de mouvement.

- Type de collimateurs : les collimateurs basse énergie et haute résolution sont recommandés.
- Fenêtre en énergie :
 - Pour le technétium-99m, il s'agit d'un pic à 140 KeV, enregistré avec une fenêtre de 20% (entre 126 et 154 KeV)
 - Pour le thallium-201, une simple fenêtre peut être utilisée, centrée sur les pics à basse énergie à 68 et 82 KeV et d'une largeur de 30 à 35% (entre 60 et 90 KeV). Une double fenêtre, incluant le pic à haute énergie à 167 KeV enregistré dans une fenêtre de 20% (150 à 184 KeV), peut être utilisée.
- Matrice d'uniformité : elle doit être adaptée au traceur utilisé et à la fenêtre d'enregistrement.
- Orbite : une orbite circulaire et centrée sur le cœur est recommandée, la rotation de la gamma-caméra peut être effectuée sur 180° ou 360°.
- Projections : elles sont enregistrées pas à pas ou en continu. De 32 à 64 projections peuvent être obtenues sur 180°, de 64 à 128 sur 360°. Le temps d'enregistrement pour une projection doit être ajusté pour obtenir un compromis entre une statistique de comptage satisfaisante et une durée d'examen acceptable pour le patient (19).
- Matrice et zoom : une matrice de 64 x 64 associée à un zoom à l'acquisition de 1,2 à 1,5 permettent d'obtenir une taille de pixel de l'ordre de 5 à 7 mm.
- Acquisition avec synchronisation à l'ECG : la dérivation choisie est celle dont l'onde R est la plus ample. Le cycle cardiaque est divisé en 8 ou 16 intervalles, avec un temps par projection adapté. D'après les auteurs, le choix de 16 intervalles permettrait une détermination plus précise de la fraction d'éjection et du volume télé-systolique du ventricule gauche (61).

1.3.1.9. Traitement des images

- Choix du filtre : de nombreux filtres peuvent être utilisés : Butterworth, Hamming, Hanning, Metz, Wiener. Le choix du filtre devrait être validé dans chaque service par des études sur fantômes ou bien par des études cliniques. En pratique, ce choix doit intégrer le risque pour les filtres très lissants de diminuer la sévérité et l'étendue des anomalies de fixation.
- Reconstruction : les deux méthodes sont la rétroprojection filtrée et les méthodes itératives (OSEM), plus récentes et permettant d'appliquer des techniques de correction en particulier de l'atténuation. L'ajout d'un filtrage temporel (OSEM 4D) a été démontré comme améliorant significativement les performances diagnostiques du gated-SPECT au thallium-201 et au Sestamibi en 16 intervalles (62).
- Réorientation : le grand axe du ventricule gauche est déterminé sur les coupes tomographiques axiales, puis sur les coupes grand axe vertical, en vérifiant l'équivalence des orientations entre les images de stress et de repos.
- Normalisation des images : chaque série d'image est normalisée de manière séparée par rapport au maximum d'activité mesurée dans l'ensemble des parois du ventricule gauche ; il faut donc exclure tout foyer d'activité extracardiaque.
- Affichage des images : réalisé sur écran ou sur support papier, à l'aide d'une échelle de couleurs ayant des transitions progressives et permettant un repérage facile des niveaux de fixation à 50 % (évaluation de la viabilité sur les images de repos) et à 70-75 % (anomalies patentes de la perfusion) (19). Trois séries de coupes jointives couvrant l'ensemble du ventricule gauche sont affichées : les coupes petit axe, grand axe vertical et grand axe horizontal. L'utilisation de bull's eyes permet de mieux corrélérer les images de perfusion à l'anatomie du réseau coronaire (63).

1.3.1.10. Interprétation des images

1.3.1.10.1. Contrôle de qualité

Lorsque les images sont visualisées en mode cinéma, le linogramme et le sinogramme permettent de s'assurer de l'absence d'artéfacts de mouvement et d'identifier d'éventuelles fixations extracardiaques au niveau des seins, de la thyroïde, du parenchyme pulmonaire et du médiastin.

Si des mouvements du patient sont identifiés durant cette étape, l'acquisition des images doit être recommencée en cas d'utilisation du Sestamibi ou de la Tétrofosmine, mais en cas d'utilisation de Thallium-201, l'examen doit être réitéré à une date ultérieure en raison de la redistribution du traceur.

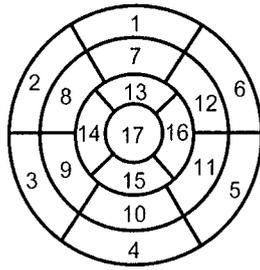
1.3.1.10.2. Interprétation des images de perfusion

Les anomalies de la perfusion doivent être caractérisées par leur localisation sur les différentes parois du ventricule gauche (parois antérieure, latérale, inférieure, septale et apicale), par leur sévérité (profondeur, étendue), par la présence ou l'absence d'une amélioration nette de la fixation entre les images de stress et de repos (la réversibilité), et enfin pour les anomalies irréversibles par la présence ou non d'un niveau de fixation témoignant d'une viabilité résiduelle (seuil aux environs de 50 %) (19).

La sévérité des anomalies est évaluée de façon optimale par une méthode semi-quantitative visuelle, après segmentation du ventricule gauche.

Le modèle utilisé préférentiellement est la division en 17 segments (Fig. 1) proposée par l'American College of Cardiology et par l'American Heart Association afin d'uniformiser les modalités d'interprétation de l'ensemble des techniques d'imagerie cardiaque tomographique. Ce modèle permet une répartition précise de la masse myocardique puisque chaque segment représente environ 6 % de la masse ventriculaire gauche (64). La distribution est de 35 % pour la base, 35 % pour l'axe moyen, et 30 % pour l'apex.

Left Ventricular Segmentation



Coronary Artery Territories

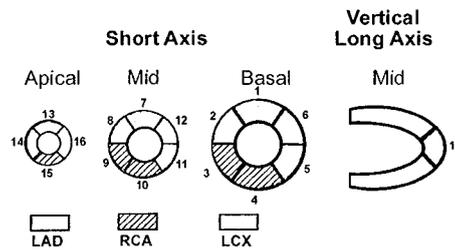


Figure 1 : Segmentation en carte polaire, division du ventricule gauche en 17 segments, et répartition des territoires des artères coronaires (64).

1.3.1.10.3. Interprétation des images synchronisées à l'ECG

L'utilisation d'un logiciel de détection automatique des contours est recommandée. Il en existe plusieurs commercialisés et validés (65). L'analyse doit, cependant, être aussi visuelle (19). Les paramètres analysés sont :

- La cinétique pariétale, correspondant à l'amplitude du mouvement des parois pendant la contraction.
- L'épaississement pariétal en systole, évalué en fonction de la variation de distance entre les limites endocardiques et épicaudiques, et en fonction de l'augmentation de l'activité pariétale pendant la contraction.

Un segment akinétique est donc défini par une absence de cinétique et d'épaississement pariétal et un segment hypokinétique par une diminution de la cinétique et de l'épaississement pariétal (19).

L'analyse quantitative a une bonne corrélation avec l'analyse visuelle semi-quantitative, en ayant l'avantage de diminuer la variabilité inter-observateur. Cette méthode a été validée dans le cadre de l'usage du thallium-201 et du Sestamibi, elle est tout à fait reproductible sur les différentes consoles de traitement (66).

L'utilisation du Gated-SPECT améliore l'efficacité diagnostique de la tomoscintigraphie de perfusion en permettant d'identifier les artéfacts d'atténuation : les anomalies perfusionnelles non réversibles, lorsqu'elles ne correspondent pas à des anomalies de la contractilité myocardique, se révèlent ne pas être des séquelles de nécrose. De la même

façon, un défaut perfusionnel réversible, lorsqu'il s'accompagne d'anomalies réversibles de la contractilité, s'avère être d'origine ischémique avec une spécificité proche de 100 % (67, 68).

L'utilisation de logiciels dédiés permet également la mesure des volumes cavitaires du ventricule gauche en fonction des phases du cycle cardiaque, et donc le calcul de la fraction d'éjection. L'appréciation de la fonction ventriculaire gauche représente une information pronostique majeure : l'existence d'une dysfonction post-stress, et d'une dilatation cavitaire sont des facteurs de mauvais pronostic (32, 69).

1.3.1.11. Limites de l'interprétation de la tomoscintigraphie de perfusion

- Les artéfacts d'atténuation : de la paroi antérieure en raison de l'atténuation mammaire chez les femmes et de la paroi inférieure chez les patients en décubitus dorsal, correspondent à de réels défauts segmentaires généralement identiques sur les acquisitions de stress et de repos, comme lorsqu'il existe un infarctus. L'analyse du Gated-SPECT permet alors le plus souvent de s'affranchir de ces artéfacts en ne mettant pas en évidence d'anomalie de la contractilité correspondante, à la différence de ce qui est observé dans l'infarctus. Des techniques de correction d'atténuation grâce au scanner X sur les caméras hybrides sont en cours d'évaluation afin d'augmenter la spécificité de l'examen.
- Les artéfacts de mouvement : qui sont détectés par la visualisation des images en mode cinéma, ainsi que du sinogramme et du linogramme. Ceux-ci sont responsables de faux défauts perfusionnels, en particulier de la région apicale. Ils nécessitent de réitérer l'acquisition (immédiatement dans le cas des traceurs technétiés).
- Les artéfacts de reconstruction : sont le plus souvent dûs à une fixation digestive excessive, gênant la visualisation de la paroi inférieure. Là encore, l'acquisition doit être réitérée dans la mesure du possible.
- L'extravasation du traceur au point d'injection : une quantité trop faible de traceur se trouve dans le secteur vasculaire et impose dans la plupart des cas la réalisation d'un nouvel examen du fait de la trop faible activité myocardique.

- La qualité du gating ECG : parfois de réalisation difficile chez les patients arythmiques (ACFA, extrasystolie abondante) ou porteurs d'un pace-maker. La qualité de la synchronisation sera vérifiée sur les tracés ECG sauvegardés lors de chaque acquisition.
- La localisation des défauts perfusionnels au niveau des territoires coronaires : souvent approximative, en raison des variantes anatomiques et de la dominance droite ou gauche des réseaux coronaires. Certaines régions dépendent de plusieurs vaisseaux coronaires. Selon la littérature, la sensibilité de l'examen par territoire artériel coronaire varie de 43 à 82% et la spécificité de 59 à 84%. Les performances diagnostiques les plus faibles concernent l'artère circonflexe (70).

1.3.2. La tomographie par émission de positons au ¹⁸F-FDG

Cet examen a longtemps été le gold standard pour l'évaluation de la viabilité myocardique, avant l'essor connu par l'IRM cardiaque. Il a l'avantage d'utiliser le fluorodésoxyglucose, traceur analogue du glucose et reflétant l'activité métabolique de l'organe étudié. Sa résolution est également bien meilleure que celle de la SPECT et des traceurs technétiés. Son accessibilité, même si elle s'est améliorée ces dernières années grâce à son utilisation de plus en plus importante dans les pathologies cancéreuses, reste moindre dans le domaine de l'imagerie cardiaque comparativement à la tomoscintigraphie monophotonique.

1.3.2.1. Étude du métabolisme myocardique

Le désoxyglucose marqué au fluor 18 (¹⁸F-FDG) est un analogue du glucose permettant l'étude du métabolisme glucidique. Après injection, le FDG franchit les capillaires et la membrane sarcoplasmique et entre dans la cellule où il est phosphorylé à l'instar du glucose par l'hexokinase. Le FDG phosphorylé ne subit pas les autres étapes du métabolisme

glucidique et reste piégé dans la cellule. Sa concentration reflète donc l'utilisation relative du glucose dans le myocarde (16).

Le myocarde peut utiliser de multiples substrats pour assurer sa production d'énergie, en particulier des acides gras, ce qui explique que dans des conditions de jeûne, la distribution du FDG est souvent hétérogène dans le myocarde y compris lorsqu'il est sain. Plusieurs méthodes sont donc utilisées pour favoriser le métabolisme glucidique du myocarde et donc la captation du FDG : charge orale en glucose, par le biais de l'augmentation de l'insulinémie, injection d'un mélange de glucose et d'insuline (clamp euglycémique), utilisation d'acide nicotinique (Acipimox), inhibant la lipolyse périphérique (71).

1.3.2.2. La recherche de viabilité myocardique

En cas d'ischémie, les cardiomyocytes vont utiliser davantage le glucose comme substrat énergétique car il permet une production d'ATP en anaérobie. Ainsi, le FDG peut permettre, couplé ou non à une étude de la perfusion myocardique, de distinguer le myocarde viable (augmentation du métabolisme glucidique et diminution de la perfusion : « mismatch »), du myocarde nécrosé (diminution du métabolisme glucidique et de la perfusion : « match ») (16).

Les segments présentant une captation moyenne de FDG inférieure à 50% de la valeur maximale de captation myocardique sont généralement considérés comme irréversiblement détruits (16, 38). La tomographie par émission de positons au FDG (TEP au FDG) est l'examen le plus sensible pour la détection du myocarde viable, puisque sa sensibilité est supérieure à 90% (72). Des études ont montré que la TEP au FDG met en évidence une viabilité résiduelle dans 30 à 50% des segments considérés comme non viables en tomoscintigraphie au Thallium-201 (73, 74), et il s'agit essentiellement des territoires myocardiques hibernants ou sidérés, définis auparavant dans cette thèse.

1.3.2.3. Radiopharmaceutique

1.3.2.3.1. Synthèse du ¹⁸F-Fluorodéoxyglucose

Le Fluor 18 (^{18}F) est un isotope radioactif émetteur de positons produit dans un cyclotron. La réaction la plus utilisée produit de l'ion fluorure $^{18}\text{F}^-$ par bombardement d'une cible constituée d'eau enrichie en oxygène 18.

Le ^{18}F est un émetteur β^+ , et se caractérise donc par l'émission d'une particule chargée positivement, le positon (β^+), quittant le noyau avec une énergie cinétique variable. Le positon cède progressivement cette énergie en se déplaçant dans le milieu pour parcourir une distance appelée « libre parcours ». Puis, ce positon s'annihile avec un électron (β^-) du milieu. L'annihilation aboutit à la disparition de la paire positon-électron créée et à la transformation de la masse de ces deux particules, soit $2 m_0.c^2 = 1,022 \text{ MeV}$, en deux photons (γ) émis dans des directions diamétralement opposées et emportant chacun une énergie de 511 keV (75, 76).

Le principe de base de la TEP est de détecter ces deux photons de 511 keV, afin de déterminer le lieu de la réaction d'annihilation.

La synthèse du FDG vise à introduire l'ion fluorure $^{18}\text{F}^-$ en position 2 sur le déoxyglucose, par voie électrophile ou nucléophile.

La demi-vie relativement longue du ^{18}F (110 minutes) et la rapidité de sa synthèse autorisent son utilisation dans des sites distincts des unités de production.

1.3.2.3.2. Modalités d'injection

L'utilisation d'acide nicotinique et la prise d'un repas léger (riche en hydrate de carbone) sont préférables afin d'améliorer la qualité de l'imagerie, et cela est généralement suffisant chez les patients non diabétiques. Chez les patients intolérants au glucose ou diabétiques, il est souvent nécessaire d'y associer une administration d'insuline (lorsque la glycémie est élevée).

Chez un patient à jeun, il est tout d'abord réalisé l'administration de 250 mg d'Acipimox et de 500 mg d'aspirine 120 puis 60 minutes avant l'injection de ^{18}F -FDG, avec à chaque fois une mesure de la glycémie capillaire, celle-ci ne devant pas dépasser 7 mmol/L (120 mg/dL). Dans le cas contraire, l'administration de 2 à 10 UI d'insuline rapide est nécessaire par voie intramusculaire ou intraveineuse, éventuellement renouvelable si la glycémie ne baisse pas (77).

L'activité de ^{18}F -FDG injectée est de 100 à 550 MBq en moyenne, soit 4 à 5,5 MBq par kg de poids en fonction des caractéristiques du détecteur TEP (78).

1.3.2.4. Dosimétrie

L'exposition du patient résulte d'une part du dépôt d'énergie du positon sur un très faible parcours et d'autre part des interactions des photons d'annihilation au sein du patient. Le tableau VI indique les doses absorbées pour chaque organe, les organes les plus exposés (vessie, myocarde et cerveau) rendant compte de la distribution et de l'élimination du traceur. Les activités injectées varient entre 150 et 550 MBq, ce qui entraîne une dose efficace se situant entre 2,8 et 10 mSv.

Par ailleurs, l'exposition doit tenir compte de la réalisation du scanner X de correction d'atténuation et de positionnement.

Tableau VI : Évaluation dosimétrique du ^{18}F -FDG (78)

Organe	Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq)
Surrénales	0,014
Paroi vésicale	0,170
Reins	0,021
Cerveau	0,026
Seins	0,011
Paroi gastrique	0,012
Intestin grêle	0,013
Paroi du côlon ascendant	0,013
Cœur	0,065
Foie	0,012
Poumons	0,011
Ovaires	0,015
Pancréas	0,012
Moelle hématopoïétique	0,011
Rate	0,012
Testicules	0,015
Utérus	0,020
Surface osseuse	0,010

1.3.2.5. Acquisitions et reconstructions

Le patient est placé en décubitus dorsal, les bras au-dessus de la tête. Le positionnement correct du cœur dans le champ de vue du tomographe est généralement vérifié par la réalisation d'un topogramme. L'acquisition, d'une durée moyenne de 15 minutes, est débutée 45 à 60 minutes après l'injection du radiotracer.

Une synchronisation à l'ECG peut être réalisée si l'étude de la cinétique de contraction myocardique est nécessaire. Dans ce cas, le placement des électrodes et les modalités de réglages de synchronisation sont similaires à celles du Gated-SPECT, avec une division du cycle cardiaque en 8 à 16 intervalles.

L'acquisition est réalisée soit en mode 2D, soit préférentiellement sur les caméras modernes en mode 3D (acquisition volumique en l'absence de septas permettant d'obtenir une plus grande sensibilité de détection).

La reconstruction se fait par rétroprojection filtrée (2D ou 3D), rapide mais génératrice d'artéfacts, ou bien par reconstruction itérative, plus longue mais moins artéfactuelle (OSEM 2D ou 3D), ou encore par réarrangement des données (rebinning). Cette dernière méthode permet de profiter du mode d'acquisition 3D et de s'affranchir des lourds algorithmes de reconstruction 3D. Le rebinning consiste à estimer un sinogramme droit à partir d'un ensemble de sinogrammes obliques. Les données réarrangées sont secondairement reconstruites par des algorithmes de reconstruction bidimensionnelle (77).

La correction des phénomènes physiques intéresse surtout :

- les coïncidences fortuites et diffusées, sources de dégradation de l'image, d'une part par estimation des coïncidences fortuites au moyen d'une fenêtre temporelle décalée, et d'autre part par calcul direct de la distribution du diffusé (simulation de Monte Carlo)
- l'atténuation, corrigée grâce à une mesure des coefficients d'atténuations des différents tissus au sein du patient rendue possible par la réalisation d'un scanner X sur les imageurs hybrides modernes.

1.3.2.6. Interprétation des images

1.3.2.6.1. Analyse visuelle et quantitative

L'affichage des images Tep est similaire à celle de la tomoscintigraphie de perfusion : le myocarde est découpé selon son petit axe, son grand axe vertical et son grand axe horizontal, et la description est basée sur la captation relative du FDG par le myocarde. La représentation standardisée en carte polaire selon une répartition en 17 segments est également utilisée.

La résolution spatiale de 5 à 7 mm est responsable de la visualisation de certains cordages valvulaires, et d'un aspect fin de la paroi apicale plus proche de la réalité anatomique qu'en imagerie monophotonique. Par ailleurs, le ventricule droit est classiquement visualisé, ce qui est moins souvent le cas en SPECT.

Dans le myocarde sain, la fixation du FDG est plus importante au niveau de la paroi latérale que de la paroi septale, et de manière générale cette fixation est plus importante au niveau des zones les mieux perfusées (77).

Le plus souvent, la viabilité est définie en TEP-FDG à partir d'un seuil à 50% de l'activité du voxel ventriculaire gauche maximal, comme lors des examens tomoscintigraphiques. Dans ces conditions, la sensibilité de l'examen est très élevée, proche de 90%, pour prédire une amélioration ultérieure de la contractilité (après pontage ou angioplastie). Mais la spécificité est plus faible, de l'ordre de 50 à 60%.

Une autre manière d'analyser la TEP cardiaque au FDG est de la comparer à la captation d'un traceur de perfusion enregistrée en TEP (Ammoniaque-13 ou Rubidium-82) ou en SPECT (Sestamibi ou Thallium-201). Dans ces conditions, plusieurs situations peuvent être décrites au sein du myocarde altéré (79) :

- Une captation normale de FDG associée à une perfusion normale.
- Une captation de FDG normale ou majorée associée à une hypoperfusion (« mismatch »), qui reflète le myocarde viable, sidéré ou hibernant.
- Une captation de FDG diminuée parallèlement à une hypoperfusion (« match »), représentant le myocarde irréversiblement détruit

- Une captation de FDG diminuée, associée à une perfusion normale (« reverse mismatch »), décrite chez des patients présentant des épisodes répétés de sidération myocarde ou un bloc de branche gauche.

La TEP au FDG est considérée comme la technique la plus précise pour l'évaluation du myocarde viable (73), mais son accessibilité est moindre comparativement à la tomoscintigraphie myocardique de perfusion et même à l'IRM cardiaque. De plus, son coût est plus important.

1.3.2.6.2. Acquisitions synchronisées à l'ECG (Gated-TEP)

De la même façon qu'en tomoscintigraphie de perfusion, l'analyse de la TEP au FDG synchronisée à l'ECG permet d'identifier les zones présentant une altération de la contractilité, par une appréciation visuelle sur les coupes dans les trois axes et sur une représentation en carte polaire.

L'utilisation des logiciels de détection automatique des contours est aussi bien validée en TEP-FDG, ce qui permet d'une part une analyse quantitative de la contractilité segmentaire, et d'autre part d'étudier précisément la fonction globale du ventricule gauche par la mesure des volumes télédiastronique et télésystolique et le calcul de la fraction d'éjection (80).

1.3.2.7. Limites de l'interprétation de la TEP au ¹⁸F-FDG

La principale limite est représentée par la captation inconstante du FDG par le myocarde, en particulier chez les patients diabétiques ou intolérants au glucose. La réalisation d'un clamp insulinique ou d'une charge orale en glucose chez ces patients rend la réalisation de l'examen plus complexe et plus longue, avec parfois une fixation du FDG restant hétérogène (77).

Un autre problème peut se poser lors d'une comparaison d'images de perfusion SPECT non corrigées de l'atténuation à des images de TEP au FDG corrigées de l'atténuation. Il en résulte une source potentielle de faux « mismatch » dans les territoires présentant un artefact d'atténuation en SPECT (79).

Le couplage de la TEP au ^{18}F -FDG avec une étude de la perfusion myocardique apparaît préférable afin de renforcer la spécificité de la technique, même si l'étude de la contractilité sur les acquisitions synchronisées sur l'ECG pourrait permettre de s'en affranchir (79).

1.3.3. L'IRM cardiaque

L'IRM cardiaque représente une technique non invasive et non irradiante permettant l'exploration tridimensionnelle du cœur grâce à la réalisation d'acquisitions au cours d'apnées brèves, et synchronisées à l'électrocardiogramme. Elle permet à l'heure actuelle l'évaluation la plus précise et la plus reproductible de la fonction ventriculaire gauche, mais aussi du ventricule droit, ainsi que de la masse myocardique (81). De plus, la recherche de rétention tardive de chélates de Gadolinium permet de visualiser les segments myocardiques irréversiblement détruits avec une très bonne précision, ce qui en fait une des techniques de référence pour l'évaluation de la viabilité myocardique selon de nombreux auteurs (82). Bien sûr, son accessibilité et les difficultés parfois obtenues lors de l'acquisition des images du fait des nombreuses sources d'artéfacts, restreignent quelque peu son utilisation en routine.

1.3.3.1. Principe

L'imagerie cardiaque par résonance magnétique est utilisée en routine clinique pour l'imagerie du cœur et des vaisseaux. Le champ magnétique employé en IRM est intense, le plus souvent de 1,5 tesla voire 3 teslas sur les machines les plus récentes. Le choix des antennes utilisées pour la réception du signal de radiofréquence est très important : elles sont dites en réseau phasé, composées de 6 à 32 éléments disposés en corset à l'aide de sangles autour du thorax. Les gradients de champ magnétique permettent le codage et la localisation spatiale du signal.

L'acquisition des images est segmentée, synchronisée à l'ECG afin d'éviter le flou cinétique lié aux mouvements du cœur. Même si les progrès dans ce domaine sont

constants, l'obtention d'une synchronisation correcte n'est pas toujours simple en raison de multiples problèmes possibles : mauvais contact cutané des électrodes, mouvements du patient. Il est également nécessaire de s'affranchir des artéfacts dûs aux mouvements respiratoires en réalisant les acquisitions en apnée courte, ce qui est généralement vérifié par l'analyse en continu du signal provenant d'une ceinture abdominale (2).

1.3.3.2. Séquences utilisées en pratique clinique

Les principales séquences utilisées en IRM cardio-vasculaire sont les suivantes (83):

- L'analyse des paramètres fonctionnels cardiaques indexés à la surface corporelle (masse ventriculaire, fraction d'éjection, volume d'éjection, épaisseur du myocarde, volumes ventriculaires télédiastolique et télésystolique) et de la cinétique segmentaire et globale est permise par les séquences SSFP (séquence Fiesta® sur les appareils General Electric). Ces séquences segmentées « sang blanc » fournissent une excellente délimitation de l'endocarde par rapport au sang circulant et une résolution temporelle élevée (2).
- Le bilan hémodynamique est réalisé à l'aide de séquences en contraste de phase pour la quantification de débits et de vitesses (pulmonaire, aortique, shunts gauches-droits, fuites aortiques ou pulmonaires). Avec ces séquences, le flux en ml/cycle peut être mesuré par le produit de la vitesse moyenne d'écoulement par la surface de la section du vaisseau ($Q = V_{\text{moy}} \times \text{Surface}$) (2).
- Un bilan morphologique dans les plans anatomiques spécifiques du cœur, grâce aux séquences statiques pondérées T2 et SE T1, pour lesquelles l'obtention d'une qualité optimale d'image est parfois difficile (2).
- Des séquences dites de rehaussement tardif sont destinées à identifier des zones de nécrose (bilan de viabilité myocardique), des nodules inflammatoires (myocardite), ou des inclusions fibreuses (cardiomyopathie hypertrophique). Ces séquences 2D ou 3D sont très pondérées en T1, le plus souvent grâce à des impulsions d'inversion récupération. Elles doivent être réalisées de 8 à 15 minutes après l'injection de chélates de Gadolinium (0,1 à 0,2 mmol/kg) et nécessitent une optimisation de la mesure du temps d'inversion (TI). Ces chélates de Gadolinium ne se distribuent que

dans le secteur liquidien extra-cellulaire, sans aucune pénétration dans les cellules. Leur rétention tardive traduit une augmentation du secteur liquidien, ce qui peut être lié à une inflammation (myocardite) et surtout, à une diminution du volume cellulaire (infarctus en phase aigue ou chronique, zones de fibrose).

- L'IRM permet aussi une analyse de la perfusion de premier passage du myocarde en écho de gradient équilibré avec saturation récupération, nécessitant une imagerie quasiment en temps réel et une injection veineuse à fort débit d'une faible dose de chélate de Gadolinium. Cette technique d'analyse « au premier passage » est cependant moins précise pour évaluer la perfusion myocardique que la tomoscintigraphie.

1.3.3.3. Indications (84, 85)

Dans le domaine cardiovasculaire, les principales indications de l'IRM sont les suivantes :

- Analyse morphologique et fonctionnelle : le rôle de l'IRM cardio-vasculaire est bien établi dans l'évaluation des anomalies complexes du cœur et des gros vaisseaux, en raison de son grand champ de vue, de la possibilité d'effectuer des coupes dans tous les axes, et de l'excellente résolution en contraste. Cette technique est considérée comme la plus précise et reproductible pour l'évaluation des fonctions systoliques et de la contractilité segmentaire du ventricule droit et du ventricule gauche, et pour la mesure de la masse myocardique.
- Les maladies de l'aorte : l'IRM peut être utile dans le diagnostic de dissection aortique, d'hématome intra-mural, dans la surveillance et la détection de complication dans les suites d'une intervention chirurgicale de l'aorte ascendante, dans le diagnostic et le suivi de la maladie de Marfan.
- Les valvulopathies : bien que la visualisation directe des valves soit difficile, l'IRM est une technique de choix de par la possibilité d'effectuer des mesures de vélocité grâce aux techniques de contraste de phase, et d'évaluation semi-quantitative des fuites valvulaires pulmonaires et aortiques.

- Les cardiopathies congénitales : l'IRM permet une caractérisation anatomique précise et une évaluation des conséquences hémodynamiques. L'angio-IRM est utile pour l'exploration des gros vaisseaux.
- Les cardiomyopathies : l'IRM est utile dans leur diagnostic ainsi que dans le bilan étiologique, en raison de sa capacité de caractérisation tissulaire, de l'évaluation des anomalies de la contraction, et de l'importance pronostique de la mesure des paramètres fonctionnels.
- Les tumeurs cardiaques : l'IRM est très utile pour la caractérisation des masses intra-cardiaques ou myocardiques, et l'évaluation de leur extension, à la condition que ces masses aient un volume suffisant ($\geq 1\text{cm}^3$).
- Les cardiopathies ischémiques : l'angio-IRM des artères coronaires est une technique prometteuse, mais qui souffre d'une réalisation technique très difficile en raison de la petite taille des structures visualisées et surtout de leur mouvement constant. L'exploration des pontages aorto-coronaires paraît plus aisée du fait de leur fixité, mais dans ces domaines l'angioscanner est actuellement clairement supérieur à l'IRM. L'IRM permet également une évaluation de la réserve coronaire et de la perfusion myocardique, utiles dans le diagnostic des sténoses coronaires et la recherche d'ischémie, mais elle ne semble pas supérieure à la tomoscintigraphie de stress dans ce domaine (86). Surtout, l'IRM est considérée par beaucoup d'auteurs comme une technique de référence pour l'évaluation de la viabilité myocardique, avec l'utilisation des images de rétention tardive, en raison des avantages évidents qu'elle présente par rapport aux techniques scintigraphiques, à savoir sa plus haute résolution spatiale et son caractère non irradiant.
- Les atteintes péricardiques, en particulier chroniques, et les pathologies du ventricule droit telles que les dysplasies arythmogènes constituent aussi des indications privilégiées de l'IRM cardiaque.

1.3.3.4. Contre-indications

Certains implants ferromagnétiques constituent l'essentiel des contre-indications. Ainsi, les contre-indications de l'IRM concernent essentiellement les patients porteurs de certains

types de clips neurovasculaires, les pacemakers, les défibrillateurs automatiques implantables, et les implants cochléaires. Il faut également s'assurer que les patients ne présentent pas de corps étrangers métalliques intra-oculaires, d'éclats d'obus, et ne portent pas de neuro-stimulateurs. Les stents intracoronaires et les pontages aorto-coronariens ne sont pas des contre-indications. De même, la très grande majorité des prothèses valvulaires cardiaques actuelles est compatible avec la réalisation d'une IRM (87).

Plus récemment, une complication très grave et très invalidante a été décrite : la fibrose systémique néphrogénique, pouvant survenir après l'injection de certains chélates de Gadolinium chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique. En pratique, une altération de la fonction rénale représente une contre-indication absolue à l'usage de certains chélates de Gadolinium (88).

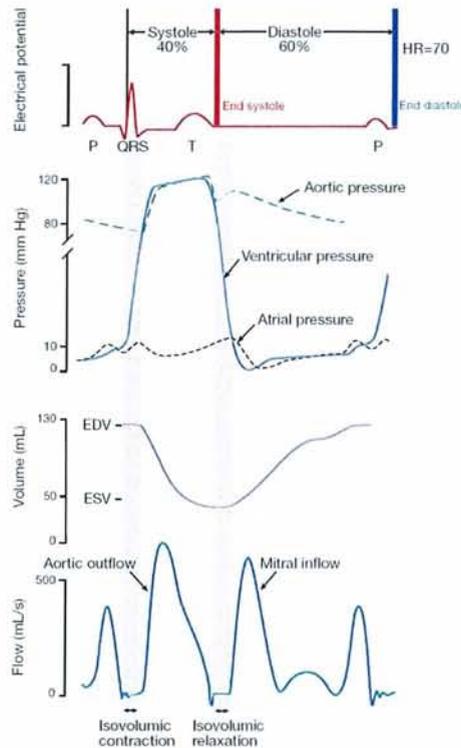
1.3.3.5. Acquisitions des images et interprétation

1.3.3.5.1. Installation du patient et enregistrement des données

Le patient est placé en décubitus dorsal avec une antenne quadriphasée spécialement conçue pour l'imagerie thoracique, le signal électrocardiographique étant enregistré à l'aide de trois électrodes placées dans l'aire précordiale. La dérivation la plus adaptée est choisie, il s'agit de celle ayant une onde R positive et d'amplitude suffisante, marquant la systole ventriculaire. Pour les images statiques, la période optimale d'acquisition des images est la fin de la diastole, correspondant à l'espace allant de T (repolarisation ventriculaire) à Q (dépoliarisation ventriculaire) (Fig. 2). La synchronisation peut être réalisée en mode rétrospectif ou prospectif. Les coupes sont réalisées en apnée (en expiration complète ou en demi-expiration).

Généralement, l'examen commence par des coupes de repérage en incidence axiale stricte, puis en incidence sagittale réorientée dans le grand axe vertical du cœur et enfin, en grand axe horizontal médio-ventriculaire.

Figure 2 : Le cycle cardiaque (89)



1.3.3.5.2. Études des flux

Cette étude se fait avec des séquences de contraste de phase qui sont des séquences en écho de gradient avec applications de gradients supplémentaires de déphasage puis de rephasage perpendiculaires au plan de coupe. Dans ces conditions, seuls les protons s'étant déplacés entre les deux gradients sont déphasés et l'importance du déphasage dépend de la distance parcourue, donc de la vitesse. Ainsi, une mesure précise du débit sanguin perpendiculaire au plan de coupe est possible, pour les vaisseaux dont le calibre est suffisant, en cas de flux pulsé (artère) et en cas de synchronisation ECG optimale. Lorsque cette séquence est appliquée à la partie initiale de l'aorte, elle permet alors une mesure précise du débit cardiaque.

1.3.3.5.3. Étude en mode « cinéma »

L'examen comporte toujours la réalisation de coupes en mode « cinéma », en précession à l'équilibre « Steady-State Free Precession » (SSFP). Sur les appareils General Electric® de notre hôpital, les paramètres habituels utilisés sont un enregistrement de 30 images par cycle cardiaque sur chaque coupe, 40° à 60° d'angle de bascule, un TE de l'ordre de 1,5 ms et

un TR de 3,5 à 3,7 ms (très courts), une épaisseur de coupe de 6 à 8 mm, une matrice de 512 x 512 avec interpolation des pixels, un champ de vue de 30 à 36 cm. Une coupe est réalisée en grand axe vertical, une autre en grand axe horizontal passant par l'apex et la valve mitrale (coupe « quatre cavités »), et des coupes jointives en petit axe apical couvrant tout le ventricule gauche, et qui permettent une mesure précise des volumes et des fractions d'éjection des deux ventricules.

Les images obtenues sont caractérisées par un contraste élevé entre le myocarde et le sang et par une bonne résolution temporelle. L'utilisation de logiciels automatisés de détection des contours (Mass Analysis®, ou Card Report®) permet une analyse quantitative de la contractilité myocardique segmentaire, ainsi que la mesure des volumes télé-diastolique et télé-systolique des ventricules droit et gauche, le calcul des fractions d'éjection ainsi que la mesure de la masse ventriculaire gauche.

1.3.3.5.4. Étude en mode statique

Des coupes statiques sont généralement réalisées en mode « Fast-Spin-Echo » (FSE), caractérisées par une importante résolution spatiale et elles sont surtout utiles à la caractérisation tissulaire (détection de l'œdème ou de l'infiltrat adipeux par exemple). Ces coupes sont en général réalisées sur le ventricule gauche au minimum en petit axe et si nécessaire en grand axe vertical ou horizontal ainsi que sur le ventricule droit.

1.3.3.5.5. Utilisation de chélates de Gadolinium

Après l'injection de chélates de Gadolinium, les séquences précoces « au premier passage » permettent d'évaluer la perfusion tissulaire myocardique, mais ce sont surtout les images de rétention tardive, réalisées 8 à 15 minutes après l'injection, qui sont utiles à l'évaluation de la viabilité myocardique résiduelle (90). Les séquences de perfusion au premier passage consistent à analyser le rehaussement du signal myocardique sur une séquence pondérée T1 au cours du premier passage d'un bolus de chélates de Gadolinium. Ces séquences permettent l'acquisition de 6 à 8 coupes du ventricule gauche, en respiration libre ou de préférence en apnée, après injection d'un bolus de 4-5 ml/s par injecteur automatique. Ces 6 à 8 coupes sont acquises tous les deux intervalles R-R. Ceci permet la

mise en évidence d'une obstruction microvasculaire (« no reflow »), qui peut être observée au repos après un infarctus. Les séquences au premier passage peuvent être aussi utilisées pour la détection de l'ischémie myocardique lorsqu'un stress pharmacologique est aussi réalisé.

À plus long terme après l'injection, le contraste au sein des tissus dépend de facteurs tels que le taux de délivrance locale de l'agent (« wash in »), sa clairance locale (« wash out »), et le volume de distribution de l'agent de contraste. Ces paramètres sont altérés au sein du tissu infarci, par rapport au tissu sain, et il s'en suit une fuite capillaire entraînant une extravasation du produit de contraste au sein du volume liquidien interstitiel augmenté. Le temps nécessaire à cette rétention interstitielle est long, et les images de rehaussement tardif doivent donc être réalisées tardivement 8 à 15 minutes après l'injection. Les séquences alors réalisées sont très pondérées en T1 pour bien visualiser le produit de contraste. Cette pondération se fait le plus souvent par une impulsion radiofréquence de -180° , qui bascule totalement la magnétisation longitudinale. Les images de rehaussement tardif sont acquises après un court délai suivant cette inversion. Ce délai T_i , appelé temps d'inversion, doit être optimisé pour chaque patient de telle sorte que le signal du myocarde sain soit nul au moment de l'acquisition, tandis que la zone ayant accumulé le gadolinium apparaît en hypersignal (T_i typiquement entre 250 et 300 ms lorsque l'acquisition est réalisée 10 à 15 minutes après l'injection de Gadolinium). Ces séquences de rehaussement tardif pondérées en T1, dites en inversion-récupération, sont très bien validées en mode bidimensionnel en écho de gradient, mais actuellement les séquences tridimensionnelles sont majoritairement utilisées, permettant l'acquisition en une seule apnée d'une boîte de coupes contiguës couvrant l'ensemble des parois du ventricule gauche (90). Ces images peuvent être couplées à des séquences en mode cinéma (SSFP) dans le but de visualiser simultanément la cinétique segmentaire ventriculaire gauche et la cicatrice de nécrose myocardique.

En dehors des séquelles de nécrose myocardique, les séquences de rétention tardive permettent également d'apprécier la fibrose tissulaire où le volume liquidien interstitiel est aussi augmenté, en particulier dans les myocardiopathies hypertrophiques, ou encore les plages d'œdème dans les myocardites.

1.3.3.6. L'examen d'IRM avec analyse de la viabilité myocardique

Dans cette indication, l'examen débute généralement par la réalisation de séquences de flux pour la mesure du débit cardiaque, puis de séquences « cinéma » dans les trois plans, couvrant l'ensemble du ventricule gauche en petit axe afin de mesurer quantitativement les paramètres de la fonction ventriculaire gauche, qui seront indexés à la surface corporelle du patient.

L'élément primordial est la réalisation de séquences de rehaussement tardif après injection de chélates de Gadolinium, comme vu précédemment. L'analyse de ces images est visuelle et semi-quantitative, selon le même modèle segmentaire utilisé en tomoscintigraphie myocardique (82). La viabilité des segments est classée en trois catégories (85) :

- Myocarde viable : l'épaisseur de la rétention myocardique de Gadolinium est inférieure à 50% de l'épaisseur pariétale totale.
- Viabilité intermédiaire : l'épaisseur de la rétention myocardique de Gadolinium est comprise entre 50 et 75% de l'épaisseur pariétale totale.
- Myocarde irréversiblement détruit : l'épaisseur de la rétention myocardique de Gadolinium est supérieure à 75% de l'épaisseur pariétale totale. En général, lorsque l'épaisseur du myocarde sain est inférieure à 5 mm, la nécrose est considérée comme transmurale et le myocarde irréversiblement détruit.

Ces séquences de rétention tardive ont une valeur diagnostique comparable à la TEP au FDG dans la recherche de viabilité myocardique (sensibilité de 96% et spécificité de 100%) (18) et prédisent de façon précise la récupération de la contractilité myocardique après revascularisation (91, 92).

1.4. Synthèse des techniques d'imagerie utilisées dans cette étude

Trois techniques d'imagerie cardiaque seront utilisées dans notre étude de thérapie cellulaire cardiaque : la TEP au FDG, la tomoscintigraphie au Sestamibi et l'IRM cardiaque. Comme cela est détaillé dans les paragraphes suivants, ce choix est lié à la volonté de pouvoir analyser la perfusion, le métabolisme et la contractilité des territoires infarctés.

1.4.1. Analyse de l'activité métabolique myocardique

Le métabolisme myocardique est bien entendu le reflet direct du myocarde viable et il est donc susceptible d'être modifié par l'apport local d'un nouveau contingent cellulaire. Son analyse est programmée dans cette étude en utilisant la tomographie par émission de positons au ^{18}F -Fluorodéoxyglucose (^{18}F -FDG TEP). Il s'agit en effet de la technique de référence dans ce domaine puisqu'elle permet une analyse directe du métabolisme énergétique glycolytique des cellules.

1.4.2. Analyse de la perfusion myocardique

La perfusion myocardique est un paramètre essentiel dans cette étude car, comme nous l'avons vu précédemment, les cellules médullaires mononucléées ont essentiellement un potentiel angiogénique, qui est particulièrement intéressant dans le cadre du traitement des territoires infarctés. La tomoscintigraphie myocardique de repos, telle qu'elle peut être réalisée avec le Sestamibi, constitue une technique de référence pour quantifier la perfusion tissulaire myocardique et en suivre l'évolution sous traitement. Cette technique sera donc utilisée dans ce but pour suivre l'évolution après traitement dans les territoires infarctés. Cette technique s'avère aussi efficace et d'utilisation facile et rapide pour détecter les territoires d'infarctus sévère, peu ou pas accessibles aux techniques de revascularisation conventionnelles, en particulier lorsque le Sestamibi est injecté sous dérivés nitrés. Dans ces conditions, une captation inférieure à 50% du maximum s'avère en effet corrélée à un très

faible potentiel d'amélioration de la contractilité. La tomoscintigraphie au Sestamibi sera donc utilisée ici pour identifier les patients susceptibles d'être inclus dans l'étude car présentant des séquelles sévères d'infarctus et pour localiser les segments présentant de telles séquelles.

1.4.3. Analyse de la contractilité et de la fonction ventriculaire gauche globale

L'IRM cardiaque est considérée comme l'examen le plus précis et le plus reproductible pour mesurer l'épaisseur myocardique en systole et en diastole, et pour évaluer la fonction ventriculaire gauche globale (81, 93). Les séquences de précession libre permettant une imagerie en mode « cinéma » offrant une résolution temporelle élevée et une excellente résolution en contraste entre le tissu myocardique du sang. De ce fait, l'IRM sera utilisée pour évaluer l'évolution entre le bilan initial pré-thérapeutique et le contrôle à 6 mois de l'épaisseur et de l'épaississement pariétal dans les segments initialement considérés comme irréversiblement détruits (critère de jugement principal), ainsi que pour évaluer l'évolution de la fonction ventriculaire gauche globale (critère de jugement secondaire).

2. Deuxième partie : Étude clinique

2.1. But du travail de thèse

Le but de notre travail est d'analyser les résultats obtenus par les différentes techniques d'imagerie cardiaque tridimensionnelle qui ont été utilisées dans une étude clinique (PHRC) de thérapie cellulaire.

Le but de cette étude était d'évaluer les résultats de la thérapie cellulaire par injection de cellules médullaires mononucléées chez les patients traités par pontages coronaires et ayant des séquelles sévères d'infarctus du myocarde en imagerie SPECT. Les techniques d'imagerie étaient la TEP, la SPECT et l'IRM, et elles ont été choisies pour étudier les trois paramètres essentiels d'évaluation de la thérapeutique : le métabolisme myocardique (TEP au FDG), la perfusion tissulaire (SPECT au Sestamibi) et la fonction ventriculaire gauche (IRM). Comme nous l'avons vu dans la première partie de cette thèse, il s'agit effectivement de techniques de référence dans ces trois domaines.

2.2. Matériels et méthodes

2.2.1. Sélection de la population

L'étude, menée de janvier 2006 à décembre 2008, a porté sur 14 patients présentant un antécédent d'infarctus du myocarde non récent (supérieur à 2 mois), une fraction d'éjection ventriculaire gauche comprise entre 30 et 50%, et nécessitant une revascularisation myocardique chirurgicale par pontage coronarien. L'âge moyen de ces patients était de 57 ± 10 ans, 13 étaient des hommes (93%), tous avaient une onde Q de nécrose et 9 avaient une onde Q dans le territoire antérieur. Leur fraction d'éjection ventriculaire gauche était en moyenne de $40 \pm 7\%$ en IRM. Dans les segments sévèrement infarcis, le taux de captation moyen de Sestamibi à l'état basal était de $45 \pm 7\%$, celui de FDG de $45 \pm 12\%$, l'épaississement myocardique de $13 \pm 17\%$ en IRM, et l'extension transmurale de la rétention tardive de $63 \pm 23\%$ en IRM. Un pontage a été réalisé dans le territoire sévèrement infarci dans tous les cas sauf pour deux patients (86%) : un appartenant au groupe « thérapie » et un au groupe « contrôle ».

Les critères de sélection étaient aussi issus des résultats d'une tomoscintigraphie myocardique de perfusion au repos et sous dérivés nitrés (^{99m}Tc -Gated-SPECT) effectuée en routine et ceux-ci comprenaient :

- La présence de segments myocardiques infarctés :
 - définis par une captation de Sestamibi sous dérivés nitrés inférieure à 50 % de l'activité maximale myocardique, critère reconnu de lésion irréversible, généralement réfractaire au traitement conventionnel par revascularisation (44, 94-96),
 - sur un volume correspondant à au moins deux segments selon la division du ventricule gauche en 17 segments de l'AHA (64).
- Une fraction d'éjection ventriculaire gauche en Gated-SPECT comprise entre 30 et 50%

Les principaux critères d'exclusion étaient : la survenue d'un antécédent néoplasique ou d'une séropositivité pour le VIH, la présence d'autres maladies cardiaques nécessitant un traitement au long cours, un état clinique instable, ou le refus du patient.

2.2.2. Schéma général de l'étude

Comme indiqué sur la figure 3 représentant l'organigramme général de l'étude, les patients inclus suivant les critères définis antérieurement ont été randomisés en deux groupes : un traité par pontage et thérapie cellulaire (groupe « thérapie »), et un autre traité seulement par pontage (groupe « contrôle »).

Cette randomisation a été réalisée de manière à obtenir un bon équilibre entre les deux groupes pour ce qui concerne :

- L'âge (\leq ou $>$ 60 ans),
- Le sexe (homme ou femme),
- La fraction d'éjection ventriculaire gauche ($<$ 40% ou \geq 40%),

- La présence d'une atteinte coronaire sévère : sténose du tronc coronaire gauche, atteinte tri-tronculaire ou atteinte bi-tronculaire intéressant l'IVA proximale.

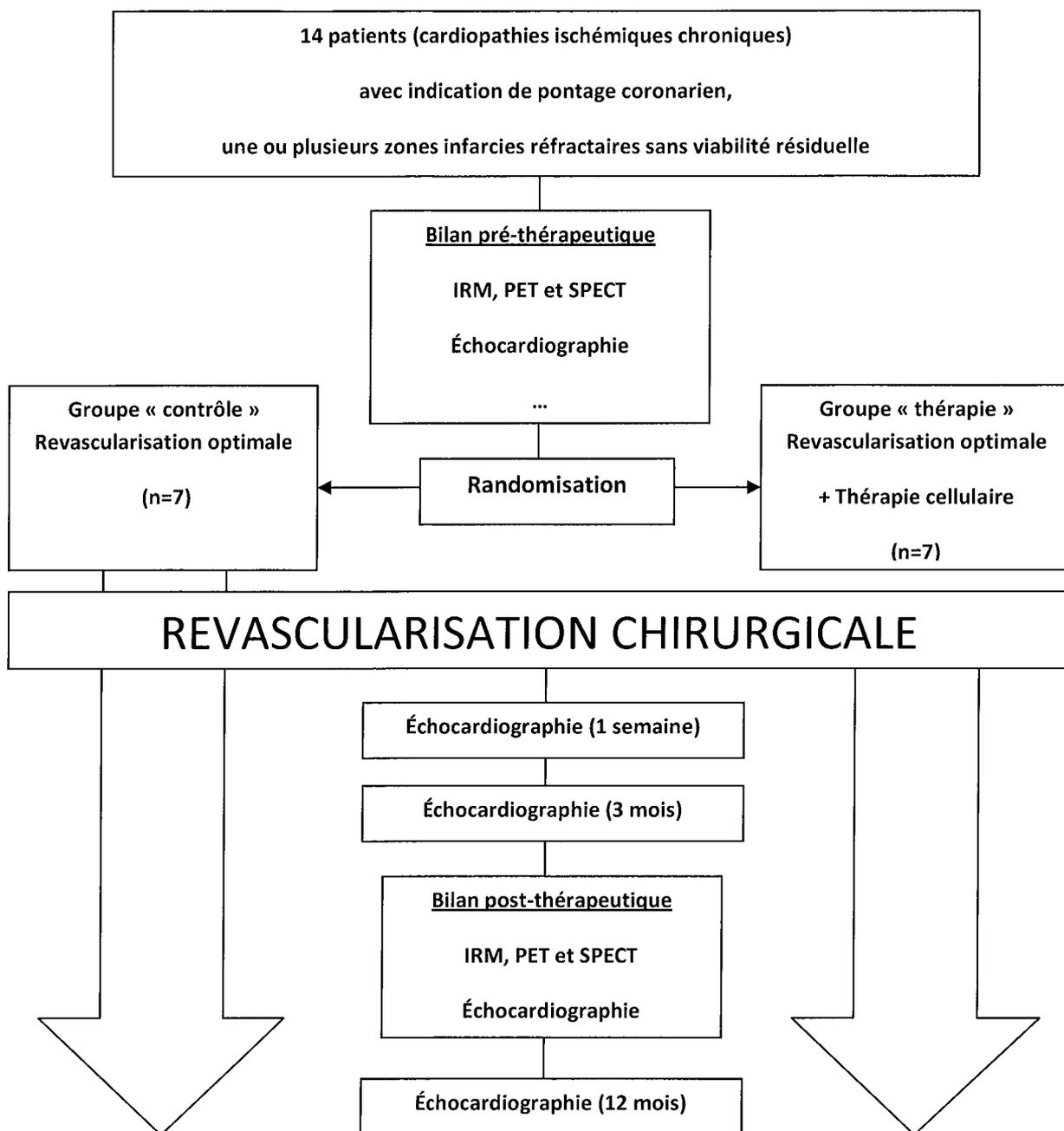
Les patients ont été suivis durant la première semaine de post-opératoire en hospitalisation en chirurgie cardiaque puis lors de visites à 1, 3, 6 et 12 mois.

Comme indiqué dans le document présenté en annexe (annexe 1), représentant le calendrier des examens de chaque patient, les tomoscintigraphies myocardiques de perfusion au repos au ^{99m}Tc -Sestamibi ont été réalisées avec et sans l'administration de dérivés nitrés (Trinitrine) avant l'implantation des cellules. Cet examen a été répété à 1 mois et à 6 mois. Une tomoscintigraphie de perfusion myocardique de stress (effort ou Dipyridamole) a été réalisée à 6 mois. La TEP au ^{18}F -FDG et l'IRM cardiaque ont été réalisées en pré-opératoire puis à 6 mois.

Les examens de tomoscintigraphie et surtout d'IRM ont permis d'évaluer la fonction ventriculaire gauche globale. La tomoscintigraphie, l'IRM et la TEP ont aussi été utilisés à une échelle d'analyse segmentaire, de manière à apprécier l'évolution fonctionnelle après traitement des territoires sévèrement infarctés.

Les segments identifiés comme sévèrement infarctés sont ceux présentant des anomalies sévères de la contractilité en Gated-SPECT et une captation de Sestamibi inférieure à 50% du voxel maximal sous Trinitrine (TNT) (94-96). Dans ces conditions, on sait que la probabilité d'amélioration de la contractilité après revascularisation est inférieure à 20% (97, 98). C'est cette identification, sur l'examen SPECT initial, qui a permis de sélectionner les patients dans l'étude : ceux-ci devaient avoir selon la division du ventricule gauche en 17 segments un volume correspondant à au moins deux segments sévèrement infarctés selon ces critères. Ces segments ont été ensuite identifiés comme ceux pouvant être traités par la thérapie cellulaire et l'ensemble des examens d'imagerie a ensuite permis de suivre leurs évolutions après traitement en terme de perfusion (captation moyenne de Sestamibi), de métabolisme (captation moyenne de FDG) et de fonction (épaississement pariétal moyen).

Figure 3 : Organigramme général de l'étude



2.2.3. Description succincte de la procédure de prélèvement médullaire, de préparation des cellules et d'injection intramyocardique

Cette procédure a été réalisée dans le même temps opératoire que le pontage chez la moitié des patients, ceux inclus dans le groupe « thérapie » (n=7).

Avant de commencer la procédure de pontage coronaire, le patient était positionné en décubitus latéral au bloc opératoire, sous anesthésie générale, intubé et ventilé, et un prélèvement de 100 ml de moelle osseuse était réalisé au niveau de l'épine iliaque postéro-supérieure. Cette procédure de prélèvement dure en moyenne 15 à 20 minutes. Le patient était ensuite remis en décubitus dorsal et préparé pour la suite de l'intervention.

La moelle osseuse prélevée était conditionnée dans une poche de recueil et acheminée à l'Unité de Thérapie Cellulaire et Tissus pour être transformée. Très succinctement, les cellules mononucléées étaient isolées et lavées 3 fois avec une solution saline héparinée. Elles étaient ensuite conditionnées dans 20 à 40 seringues à insuline de 0,5 ml. L'ensemble des seringues devait être acheminé au bloc opératoire sans qu'il s'écoule plus de 3 heures entre le prélèvement médullaire et l'implantation des cellules.

L'injection des cellules médullaires mononucléées était réalisée immédiatement après la réalisation des pontages sous circulation extracorporelle. Il s'agissait d'injections intramusculaires par voie épocardique, réalisées de façon circonférentielle à la périphérie de la zone infarctée considérée comme irréversiblement détruite. Cette zone était au préalable déterminée par le bilan d'imagerie préopératoire sur la segmentation en 17 parties du ventricule gauche et confirmée de visu par le chirurgien. En fin d'intervention, un dispositif d'enregistrement en continu de l'activité électrique cardiaque (REVEAL®, Medtronic, Minneapolis, États-Unis) était implanté en sous-cutané au dessus de l'aire cardiaque.

2.2.4. La tomoscintigraphie myocardique de perfusion au ^{99m}Tc-Sestamibi

Cet examen a été réalisé au repos avec et sans dérivés nitrés, et ceci à trois reprises :

- Lors du screening des patients en pré-opératoire,
- Lors du bilan à 1 mois,
- Lors du bilan à 6 mois.

Une tomoscintigraphie de stress a été réalisée dans le cadre du bilan à 6 mois.

2.2.4.1. Protocoles d'examens

Les tomoscintigraphies de repos au Sestamibi ont été réalisées à l'état basal puis sous dérivés nitrés, suivant une technique bien standardisée (19, 77).

Les tomoscintigraphies de perfusion au repos ont été enregistrées 60 minutes après l'injection intraveineuse de 3,7 MBq par kg de poids de ^{99m}Tc-Sestamibi. Immédiatement après cet enregistrement, 0,30 mg de Trinitrine (TNT) était administré par voie sublinguale et 3 minutes plus tard, 11 MBq par kg de poids de ^{99m}Tc-Sestamibi étaient réinjectés, de nouvelles tomoscintigraphies étant enregistrées 60 minutes plus tard.

Des tomoscintigraphies de perfusion de stress ont été aussi enregistrées à 6 mois et elles ont alors été réalisées le lendemain des acquisitions de repos, 45 minutes après l'administration de 3,7 MBq par kg de poids de ^{99m}Tc-Sestamibi au décours d'un test de provocation. À chaque fois que cela était possible, il s'agissait d'un test d'effort qui était réalisé sur bicyclette ergométrique (paliers de 10 à 20 watts, injection du radiotracteur à l'acmé de l'effort); et en cas d'incapacité physique, un test pharmacologique au Dipyridamole était substitué à l'épreuve d'effort (injection de 0,56 mg/kg de Dipyridamole en IV lente sur 4 à 6 minutes puis injection du radiotracteur 3 minutes après).

L'acquisition des images a été effectuée sur une gamma-caméra double-tête (DST-XL®, SMV-General Electric, France) équipée de collimateurs basse énergie haute résolution, le

patient étant positionné préférentiellement en décubitus ventral ou en cas d'impossibilité en décubitus dorsal. Comme déjà décrit (19, 77), 32 projections d'une durée de 30 secondes chacune ont été enregistrées sur une orbite circulaire de 180° allant de l'angle oblique postérieur gauche à 45° à l'angle oblique antérieur droit à 45°. Les autres paramètres d'acquisitions étaient : enregistrement synchronisé sur l'électrocardiogramme avec un cycle cardiaque divisé en 16 intervalles, matrice de 64x64, champ de vue de 43x43 cm, zoom de 1,33, fenêtre de détection de 20% centrée sur le pic du Technétium-99m (140 keV).

2.2.4.2. Traitement des images

La reconstruction des images SPECT de perfusion a été effectuée selon une méthode itérative (Ordered subsets expectation maximisation, OSEM 3D) (99) après fusion des données obtenues sur 16 intervalles. Les images ont ensuite été réorientées et visualisées à l'aide d'un logiciel dédié (Esoft®, Siemens, Erlangen, Allemagne). L'emploi du logiciel automatique de détection des contours myocardiques « Quantitative Perfusion Software » (QPS®, Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, États-Unis) a permis d'obtenir une analyse quantitative en représentant la répartition de la concentration de radiotracteur au niveau des 17 segments ventriculaires gauches selon la division préconisée par l'AHA (64). L'activité moyenne de Sestamibi dans chaque segment est alors exprimée en pourcentage de l'activité maximale enregistrée au niveau du ventricule gauche.

La reconstruction des images de Gated-SPECT a été réalisée selon la même méthode itérative mais avec aussi la réalisation d'un filtrage de Fourier temporel (OSEM 4D). Les images ont été réorientées et visualisées en mode « cinéma » à l'aide d'un logiciel dédié (Esoft®, Siemens). L'analyse quantitative de la fonction ventriculaire gauche globale a ensuite été réalisée à l'aide du logiciel « Quantitative Gated-SPECT Software » (QGS®, Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, États-Unis) sur les enregistrements à forte activité obtenues avec la TNT. Ce logiciel permet une mesure des volumes télé-diastolique et télé-systolique ventriculaires gauche et un calcul de la fraction d'éjection.

2.2.4.3. Interprétation et recueil des données

Les données quantitatives de la perfusion myocardique ont été recueillies sur les 17 segments ventriculaires gauches pour chacune des 7 acquisitions Gated-SPECT (repos et TNT avant chirurgie, repos et TNT à 1 mois ; effort, repos et TNT à 6 mois).

Le paramètre analysé et permettant de suivre l'évolution de la perfusion myocardique après traitement était la captation moyenne de Sestamibi dans les segments sévèrement infarctés.

2.2.5. La tomographie par émission de positons au ^{18}F -FDG

Les tomographies par émission de positons au ^{18}F -FDG (^{18}F -FDG TEP) ont été réalisées au cours du bilan préopératoire initial et au cours de la visite de contrôle à 6 mois.

2.2.5.1. Protocole d'examen

Des doses de 250 mg d'Acipimox et de 500 mg d'aspirine par voie orale étaient administrées à l'arrivée du patient, celui-ci ayant pris au préalable un petit-déjeuner, et ces administrations étaient renouvelées après 60 minutes. Puis, 5 MBq par kg de poids de ^{18}F -FDG étaient injectés, le patient étant ensuite placé en décubitus dorsal durant 60 minutes. Les acquisitions étaient débutées 60 minutes après l'injection du FDG, en décubitus dorsal et sur une caméra TEP-TDM hybride (Biograph Duo®, Siemens, Knoxville, Tennessee, États-Unis) équipée de détecteurs haute résolution à cristaux LSO et d'un scanner X comportant 2 détecteurs.

L'enregistrement des données débutait par la réalisation d'un topogramme (130 kV, 30 mAs) pour permettre un centrage sur le cœur du volume d'acquisition, puis d'un scanner X (130 kV, 75 à 95 mAs, collimation de 5 mm), pour la correction de l'atténuation. L'enregistrement TEP était réalisé immédiatement après, le patient étant strictement immobile. Le temps d'enregistrement était de 15 minutes pour le TEP.

2.2.5.2. Traitement des images et recueil des données

Les images TEP étaient corrigées de l'atténuation grâce à la cartographie des densités obtenue sur le scanner X, elles étaient reconstruites par méthode itérative (OSEM 3D, 3 itérations et 8 sous-ensembles) et réorientées dans les 3 plans de l'espace en petit axe, grand axe vertical et grand axe horizontal grâce à un logiciel dédié (Esoft®, Siemens). De la même façon que pour la SPECT au Sestamibi, le logiciel « Quantitative Perfusion Software » permettait de représenter, sur une vue en bull's eye, l'activité moyenne de FDG dans chacun des 17 segments ventriculaires gauches, cette activité étant exprimée en pourcentage de l'activité myocardique maximale observée sur l'ensemble du ventricule gauche.

Un seul paramètre a été analysé en TEP et il s'agissait de la captation moyenne de FDG dans les segments sévèrement infarctés.

Un index de « mismatch FDG/Sestamibi » a aussi été déterminé dans les segments sévèrement infarctés. Il s'agit de la différence entre les captations moyennes de FDG et de Sestamibi au repos, les valeurs élevées étant un signe d'ischémie (zones dont l'activité glycolytique est élevée comparativement au niveau de perfusion) (16, 17, 73).

2.2.6. L'IRM cardiaque

Une IRM cardiaque a été réalisée dans le cadre du bilan de la fonction ventriculaire gauche globale en préopératoire, et elle a été renouvelée au cours de la visite de 6 mois.

2.2.6.1. Enregistrement des images

L'examen d'IRM a été réalisé sur une machine possédant un aimant de 1,5 tesla (Signa Excite®, General Electric Medical Systems, Milwaukee, États-Unis).

Le patient était installé en décubitus dorsal, les électrodes de synchronisation ECG étaient placées sur la paroi thoracique. Une ceinture abdominale permettait de suivre les

mouvements respiratoires et enfin, une antenne quadriphasée dédiée à l'imagerie thoracique était mise en place sur le thorax du patient.

Comme nous l'avons déjà présenté dans la première partie de notre thèse, l'examen commençait par la réalisation des séquences de repérage permettant de définir les 3 plans de coupe petit axe et grand axes spécifiques à l'imagerie cardiaque.

- Mesure du débit aortique

Ce débit était mesuré en utilisant une séquence de contraste de phase sur une coupe passant par la base de l'aorte ascendante. Ceci permet de mesurer le débit sanguin cardiaque et ainsi, d'estimer le volume sanguin éjecté par le ventricule gauche à chaque cycle cardiaque (en l'absence de fuite valvulaire aortique ou mitrale). En pratique, ce volume permettait surtout de vérifier la précision des mesures des volumes ventriculaires gauches en télé-diastole et télé-systole, qui étaient ensuite obtenues par les séquences de ciné-IRM cardiaque.

- Évaluation de la fonction ventriculaire gauche en ciné-IRM cardiaque

Les acquisitions étaient réalisées en mode « cinéma » grâce à une séquence de précession libre SSFP (séquence Fiesta®, General Electric) sur des coupes jointives en petit axe couvrant l'ensemble du ventricule gauche. Les paramètres utilisés étaient un champ de vue de 34 à 40 cm, une matrice de 256x256, un temps de répétition TR de 3 à 4 ms, en temps d'écho TE de 1,7 ms, une épaisseur de coupe de 8 mm, et un cycle cardiaque découpé en 30 intervalles avec la technique du View-Sharing® (2, 100).

- Évaluation des séquelles d'infarctus

Cette évaluation nécessitait l'injection intraveineuse de chélates de Gadolinium (0,1 à 0,2 mmol/kg) et la réalisation, 10 à 15 minutes plus tard, de séquences très pondérées en T1 (séquence 3D MDE®, General Electric) au cours d'acquisitions volumiques tridimensionnelles réalisées en apnée. Trois acquisitions étaient réalisées de manière à couvrir l'ensemble du

ventricule gauche dans les trois plans habituels (petit axe, grand axe vertical, grand axe horizontal).

2.2.6.2. Analyse des images

Le débit aortique a été mesuré sur les séquences en contraste de phase grâce au logiciel CV-Flow® (Leiden University and MEDIS Medical Imaging Systems, Pays-Bas).

La fonction ventriculaire gauche a été évaluée à l'aide d'un logiciel de détection automatique des contours myocardiques, Mass Analysis® (Leiden University and MEDIS Medical Imaging Systems, Pays-Bas), avec correction manuelle des contours endocardiques et épicaudiques. Ce logiciel permet de mesurer les volumes télé-systolique et télé-diastolique ventriculaires gauches, la masse myocardique et la fraction d'éjection ventriculaire gauche. De plus, ce logiciel permet une quantification de l'épaisseur myocardique en systole et en diastole, pour les 17 segments du ventricule gauche définis selon la division préconisée par l'AHA. Cette quantification était réalisée sur les coupes petit axe, excepté pour le segment de l'extrémité apicale (segment numéro 17) pour lequel cette quantification était réalisée sur les coupes grand axe.

Trois paramètres ont été définis dans l'analyse segmentaire et il s'agissait des valeurs moyennes dans les segments sévèrement infarctés : des épaisseurs pariétales en diastole et en systole et du pourcentage de variation de cette épaisseur entre la diastole et la systole (épaississement).

Sur chacun des 17 segments présentant des signes d'infarctus (rétention tardive), les épaisseurs de myocarde sain et de rétention tardive ont été mesurées manuellement en utilisant les coupes petit axe, mais aussi les coupes grand axe vertical pour le segment apical (segment numéro 17).

Deux paramètres de rétention tardive ont été utilisés dans l'analyse et il s'agissait des valeurs moyennes, dans les segments sévèrement infarctés, de l'épaisseur pariétale présentant une rétention tardive (en mm) et du pourcentage de la paroi présentant une rétention tardive (extension transmurale).

2.2.7. Autres examens réalisés

D'autres examens d'imagerie ont été réalisés, de même que des bilans biologiques et rythmologiques. Cependant, ils ont été exclus des données analysées dans cette thèse d'imagerie.

2.2.7.1. Échocardiographie

L'échocardiographie était utilisée pour évaluer les évolutions de la fonction ventriculaire gauche globale et segmentaire, au même titre que l'IRM. Une échocardiographie était réalisée au cours du bilan initial, puis à 1 mois, 3 mois, 6 mois et à 1 an. Les volumes ventriculaires étaient mesurés selon la méthode de Simpson modifiée, avec calcul de la fraction d'éjection. L'analyse de la cinétique segmentaire était réalisée en utilisant le modèle en 17 segments et un score semi-quantitatif de contractilité déterminé visuellement.

2.2.7.2. Coronarographie

Chez tous les patients, une exploration directe des artères coronaires par coronarographie a été réalisée au cours du bilan préthérapeutique. Les pourcentages des sténoses coronaires ont été déterminés visuellement par des médecins expérimentés. Le nombre d'atteintes tronculaires a été déterminé en fonction du nombre d'artères coronaires présentant une sténose d'au moins 70%. Les atteintes coronaires ont été considérées comme sévères si le nombre de troncs sténosés était de 3, si ce nombre était de 2 mais avec une sténose de l'IVA proximale, ou s'il existait une sténose du tronc coronaire gauche.

2.2.7.3. Examens rythmologiques

Des électrocardiogrammes étaient réalisés en pré et postopératoire et ils étaient répétés quotidiennement pendant la phase d'hospitalisation dans les suites de l'intervention, puis à chaque visite de contrôle (1 mois, 3 mois, 6 mois, 1 an).

Un holter rythmique et la recherche de potentiels tardifs ventriculaires ont été réalisés en préopératoire et à 6 mois.

La lecture de l'enregistrement de l'appareil REVEAL® a été effectuée après l'intervention chirurgicale et lors des contrôles à 1 mois et 6 mois.

2.2.8. Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes (\pm écarts types) et les variables qualitatives en pourcentages.

Une analyse de la variance à un facteur (ANOVA) a été réalisée afin de comparer les données obtenues entre les deux groupes de patients. Les comparaisons appariées de variables quantitatives ont été faites avec des tests t de Student. La valeur de p a été considérée comme significative lorsqu'elle était inférieure à 0,05.

2.3. Résultats

2.3.1. Analyses comparatives des groupes « thérapie » et « contrôle »

2.3.1.1. Données cliniques et coronarographiques préopératoires

L'étude a porté sur 14 patients et, comme cela est détaillé dans le tableau VII, les principales caractéristiques cliniques et angiographiques ne sont pas différentes entre les deux groupes en pré-opératoire. La symptomatologie angineuse a été cotée selon l'échelle CCSAS proposée par la Société Canadienne de Cardiologie (101) et le stade d'insuffisance cardiaque selon la classification de la NYHA (102).

Tableau VII : Principales données préopératoires cliniques et coronarographiques, et modalités de réalisation des pontages dans le groupe « thérapie » et le groupe « contrôle »

	Groupe "contrôle" (n = 7)	Groupe "thérapie" (n = 7)	P
Données cliniques préopératoires			
Âge (années)	58±10	57±10	NS
Sexe féminin	0 (0%)	1 (14%)	NS
Tabagisme actif	1 (14%)	3 (43%)	NS
Hérédité coronarienne	1 (14%)	2 (29%)	NS
Hypertension artérielle	2 (29%)	4 (57%)	NS
Diabète	3 (43%)	1 (14%)	NS
Dyslipidémie	5 (71%)	7 (100%)	NS
Antécédent d'infarctus du myocarde	7 (100%)	7 (100%)	NS
Antécédent d'angioplastie coronaire	3 (43%)	5 (71%)	NS
Stade d'insuffisance cardiaque (NYHA)	2,1±0,9	1,9±0,4	NS
Stade d'angor (CCSAS)	1,7±1,0	1,9±1,1	NS
Données coronarographiques préopératoires			
Atteinte coronaire sévère :	5 (71%)	6 (86%)	NS
• Atteinte tri-tronculaire	1 (14%)	4 (57%)	NS
• Sténose de l'IVA proximale	6 (86%)	3 (43%)	NS
• Sténose du tronc coronaire gauche	0 (0%)	0 (0%)	NS
Modalités de réalisation des pontages			
Territoires pontés :			
• IVA	7 (100%)	7 (100%)	NS
• Cx	2 (29%)	5 (71%)	NS
• CD	2 (29%)	2 (29%)	NS
Nombre de pontages :	1,86±0,69	2,43±0,53	NS
• mammaires	1,43±0,53	1,71±0,59	NS
• saphènes	0,43±0,54	0,71±0,76	NS

NS : différence non significative entre les deux groupes avec une valeur de P ≥ 0,05

2.3.1.2. Données cliniques opératoires et postopératoires

Le nombre de pontages réalisés, ainsi que les sites de ces pontages, ne sont pas significativement différents entre le groupe « contrôle » et le groupe « thérapie », comme indiqué dans le tableau VII, bien qu'il y ait une tendance à un nombre plus élevé de pontages dans le groupe « thérapie », en particulier pour ce qui concerne les pontages Cx.

Dans le groupe « thérapie », le nombre de cellules transplantées était en moyenne de 5,0 ± 1,3 millions.

2.3.1.3. Données du bilan d'imagerie en préopératoire

Le tableau VIII représente les données préopératoires recueillies en SPECT, TEP et IRM. Un des patients a présenté une captation myocardique insuffisante de FDG, et ses examens TEP pré-opératoire et à 6 mois étaient ininterprétables.

Comme cela est détaillé dans le tableau VIII, il n'y a pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne les données pré-opératoires de la fonction ventriculaire gauche globale en IRM et en Gated-SPECT. En IRM, la fraction d'éjection ventriculaire gauche était en moyenne de 41 ± 8% dans le groupe « thérapie » et de 39 ± 5% dans le groupe « contrôle ».

Le nombre de segments identifiés initialement en SPECT comme étant sévèrement infarctés, était de 3,9 ± 1,1 dans le groupe « thérapie » et de 3,1 ± 1,1 dans le groupe « contrôle », une différence qui n'est pas statistiquement significative.

Comme cela est détaillé dans le tableau VIII, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes des valeurs moyennes des différents paramètres mesurés dans les territoires infarctés. Cependant, il y avait une tendance, à la limite de la significativité statistique ($p=0,05$), à une plus faible captation de Sestamibi à l'état basal dans le groupe « thérapie » (42 ± 7%) par rapport au groupe « témoin » (49 ± 7%).

Tableau VIII : Données d'imagerie SPECT, TEP et IRM à l'état basal

	Groupe « contrôle » (n=7)	Groupe « thérapie » (n=7)	P
Fonction VG globale			
IRM			
Volume télé-systolique (ml)	132,0±27,2	125,0±33,2	NS
Volume télé-diastolique (ml)	217,9±41,8	209,7±30,9	NS
Fraction d'éjection (%)	39,4±5,5	41,1±8,1	NS
Gated-SPECT			
Volume télé-systolique (ml)	81,4±18,4	80,4±21,0	NS
Volume télé-diastolique (ml)	138,1±14,2	137,7±22,5	NS
Fraction d'éjection du VG (%)	41,5±7,5	42,3±6,6	NS
Territoires sévèrement infarctés			
Nombre de segments	3,1±1,1	3,9±1,1	NS
Captations moyennes			
Sestamibi à l'état basal (%)	49,3±6,6	41,6±6,6	0,05
Sestamibi sous nitrés (%)	50,2±8,4	46,0±4,9	NS
FDG (%)	42,4±11,1	47,4±13,9	NS
Index de mismatch FDG/Sestamibi	-5,3±7,9	5,5±16,4	NS
Rétention tardive moyenne en IRM			
Épaisseur (mm)	3,2±0,4	2,9±0,8	NS
Extension transmurale (%)	63,2±24,7	58,7±22,6	NS
Épaisseur pariétale en IRM			
Diastole (mm)	4,5±1,2	4,1±0,7	NS
Systole (mm)	5,0±1,9	4,8±1,0	NS
Épaississement (%)	11±22	15±12	NS

NS : différence non significative entre les deux groupes avec une valeur de $P \geq 0,05$

On peut aussi noter que les valeurs de volume télé-systolique et télé-diastolique mesurés en Gated-SPECT sont nettement plus faibles que ceux mesurés en IRM. Par contre, les valeurs moyennes de la fraction d'éjection, proches de 40% dans les deux groupes, sont cohérentes entre les deux examens.

De la même manière, le pourcentage de rétention tardive mesuré en IRM est en moyenne proche de 60%, ce qui suggère une viabilité en moyenne sur 40% de l'épaisseur pariétale, ce qui est donc assez cohérent avec les valeurs moyennes de captation de Sestamibi et de FDG, qui varient entre 40 et 50% dans les deux groupes.

2.3.1.4. Résultats du Gated-SPECT au Sestamibi à 1 mois et variation par rapport aux données préopératoires

Le tableau IX représente les données quantitatives d'imagerie SPECT et Gated-SPECT à 1 mois, ainsi que les variations de ces données par rapport au bilan préthérapeutique.

Il n'y a pas de différence entre les deux groupes, en dehors d'une tendance à une plus forte variation (différence entre 1 mois et T0) de la captation de Sestamibi des segments infarctés dans le groupe « thérapie », lorsque cette captation est évaluée au repos et à l'état basal (+6,3 ± 8,0 vs. -0,3 ± 3,6 ; p=0,07), mais aussi sous dérivés nitrés (+5,8 ± 8,2 vs. -0,6 ± 0,09 ; p=0,09).

Tableau IX : Comparaison entre les deux groupes des résultats de l'examen Gated-SPECT au Sestamibi à un mois et de l'évolution de ces résultats par rapport à ceux du bilan préopératoire

	Groupe « contrôle » (n=7)	Groupe « thérapie » (n=7)	P
Captation moyenne de Sestamibi dans les segments sévèrement infarctés			
Acquisition Repos (% voxel max)	49,0±7,5	47,9±10,3	NS
Différence entre 1 mois et T0	-0,3±3,6	6,3±8,0	NS
Acquisition TNT (% voxel max)	49,6±8,9	51,8±9,6	NS
Différence entre 1 mois et T0	-0,6±3,9	5,8±8,2	NS
Fonction VG globale			
Volume télé-systolique (ml)	77,4±22,3	64,3±22,4	NS
Différence entre 1 mois et T0	-4,0±14,9	-16,1±15,4	NS
Volume télé-diastolique (ml)	132,3±23,9	119,4±27,5	NS
Différence entre 1 mois et T0	-5,9±14,4	-18,3±16,2	NS
Fraction d'éjection du VG (%)	42,0±9,4	47,4±7,9	NS
Différence entre 1 mois et T0	0,5±7,6	5,1±7,3	NS

NS : différence non significative entre les deux groupes avec une valeur de p ≥ 0,05

2.3.1.5. Résultats des examens d'imagerie à 6 mois et variation par rapport aux données préopératoires

L'examen SPECT de stress au Sestamibi, avec comparaison aux images de repos, a permis de mettre en évidence une ischémie myocardique résiduelle chez trois patients, qui étaient

tous les trois dans le groupe « thérapie ». Celle-ci était étendue car intéressant de deux à trois segments, et elle touchait les territoires initialement pontés dans chacun des trois cas. Des dysfonctions de pontage, avec sténose ou obstruction, ont pu être ensuite mises en évidence chez ces trois patients par une coronarographie (un cas) ou par un angioscanner coronaire (2 cas).

Le tableau X représente les données quantitatives d'imagerie SPECT, TEP et IRM à 6 mois et la variation de ces données par rapport à celles du bilan pré-opératoire.

Il n'y avait aucune différence, entre les deux groupes, pour ce qui concerne l'évolution à 6 mois des paramètres de la fonction globale du ventricule gauche (fraction d'éjection, volumes télé-systolique et télé-diastolique) et ceci, aussi bien lorsque ces paramètres sont mesurés en Gated-SPECT qu'en IRM. En IRM, il y avait une tendance à des valeurs de fraction d'éjection plus élevées à 6 mois dans le groupe « thérapie » que dans le groupe « contrôle » ($41 \pm 5\%$ vs. $35 \pm 5\%$), mais la différence n'était pas significative ($p=0,07$) et cette tendance n'était pas retrouvée sur les résultats de l'examen Gated-SPECT.

Il n'y avait pas non plus de différence entre les deux groupes pour ce qui concerne les paramètres de TEP et d'IRM mesurés dans les territoires sévèrement infarctés à 6 mois et pour ce qui concerne les différences de ces paramètres entre 6 mois et T0 : captation de FDG, pourcentage de rétention tardive, épaisseurs et épaississement pariétal (tableau VI).

Par contre, les variations de ces captations de Sestamibi à 6 mois étaient plus importantes dans le groupe « thérapie » que dans le groupe « contrôle ». Ceci était observé :

- pour les enregistrements effectués sous TNT ($4,7 \pm 7,8$ vs. $2,6 \pm 3,6$), mais la différence n'était pas statistiquement significative ($p=0,053$),
- pour les enregistrements de repos à l'état basal ($6,8 \pm 5,4$ vs. $1,0 \pm 4,3$), la différence était alors significative ($p=0,045$).

On peut aussi noter qu'en analyse appariée, le groupe « thérapie » présentait des augmentations significatives à 6 mois de la captation de Sestamibi au repos dans les segments infarctés ($p=0,016$), alors que ceci n'était pas du tout observé dans le groupe « contrôle ».

Aucun des autres paramètres fonctionnels mesurés, parmi ceux figurant dans le tableau VI, ne présentait de variation significative à 6 mois dans l'un ou l'autre groupe.

Tableau X : Données d'imagerie SPECT, TEP et IRM à 6 mois et différence entre 6 mois et T0

	Groupe « contrôle » (n=7)	Groupe « thérapie » (n=7)	P
Fonction VG globale			
IRM			
Volume télé-systolique (ml)	130,4±25,1	129,4±26,2	NS
Différence entre 6 mois et T0	-1,6±24,7	4,4±19,7	NS
Volume télé-diastolique (ml)	201,1±37,7	216,7±25,8	NS
Différence entre 6 mois et T0	-16,7±21,1	7,0±23,7	NS
Fraction d'éjection (%)	35,0±5,5	40,7±5,5	NS
Différence entre 6 mois et T0	-4,4±9,0	-0,4±4,5	NS
Gated-SPECT			
Volume télé-systolique (ml)	89,1±23,5	77,3±15,3	NS
Différence entre 6 mois et T0	7,7±19,0	-3,1±19,0	NS
Volume télé-diastolique (ml)	145,6±26,1	134,3±19,6	NS
Différence entre 6 mois et T0	7,4±19,4	-3,4±14,1	NS
Fraction d'éjection du VG (%)	39,3±7,1	42,7±5,7	NS
Différence entre 6 mois et T0	-0,04±0,30	0,01±0,15	NS
Territoires sévèrement infarctés			
Captation moyenne			
Sestamibi à l'état basal (%)	50,3±8,1	48,3±6,9	NS
Différence entre 6 mois et T0	1,0±4,3	6,8±5,4 #	0,046
Sestamibi sous nitrés (%)	52,9±9,7	50,7±9,5	NS
Différence entre 6 mois et T0	2,6±3,6	4,7±7,8	NS
FDG (%)	39,6±7,1	45,5±17,0	NS
Différence entre 6 mois et T0	-2,4±6,7	-1,9±11,3	NS
Rétention tardive moyenne en IRM			
Épaisseur (mm)	2,7±0,8	3,2±0,5	NS
Différence entre 6 mois et T0	-0,5±0,7	0,3±0,5	NS
Extension transmurale (%)	58,6±28,7	61,6±20,2	NS
Différence entre 6 mois et T0	8,8±15,7	0,9±6,8	NS
Épaisseur pariétale en IRM			
Diastole (mm)	5,1±1,2	4,4±1,3	NS
Différence entre 6 mois et T0	0,6±0,5	0,3±1,0	NS
Systole (mm)	5,6±1,7	5,2±1,9	NS
Différence entre 6 mois et T0	0,6±0,6	0,4±1,3	NS
Épaississement (%)	10±12	16±13	NS
Différence entre 6 mois et T0	-2±16	1±13	NS

NS : différence non significative entre les deux groupes avec une valeur de $p \geq 0,05$

$p \leq 0,05$ pour la comparaison appariée intra-groupe entre T0 et 6 mois

En fait, parmi les 7 patients du groupe « thérapie », seulement 3 présentaient une augmentation importante à 6 mois de la captation au repos de Sestamibi dans les territoires sévèrement infarctés, de plus de 9% en valeur absolue. Ce seuil est considéré comme étant significatif dans les examens SPECT au Sestamibi (41) et traduit donc une amélioration significative de la perfusion myocardique de repos. Par contre, aucun patient du groupe « contrôle » n'a présenté une telle augmentation. Dans les paragraphes suivants, nous avons essayé de caractériser ces 3 patients « répondeurs » en les comparant aux 4 autres « non-répondeurs » du groupe « thérapie ».

2.3.2. Analyse comparative des principales données cliniques, coronarographiques, et opératoires entre les groupes « répondeurs » et « non-répondeurs »

Les 3 patients « répondeurs », car présentant une amélioration significative de la perfusion de repos à 6 mois, avaient certaines caractéristiques en ce qui concerne leur évolution à 6 mois et leurs données initiales, avant traitement.

Pour ce qui concerne l'évolution à 6 mois, ces 3 patients avaient tous une amélioration de la contractilité des segments sévèrement infarctés (différence du pourcentage moyen d'épaississement entre 6 mois et T0 : + 9%, + 5% et + 6%) mais sans amélioration nette de la fonction ventriculaire gauche globale : deux présentaient une discrète diminution de la fraction d'éjection entre 6 mois et T0 (variations absolues de - 2% et - 6%) et le troisième, une discrète augmentation (+ 3%).

Pour ce qui concerne les données initiales, qui sont détaillées dans le tableau XI, les seuls paramètres permettant de différencier ces 3 patients « répondeurs » des 4 « non-répondeurs » étaient :

- la captation de FDG dans les territoires infarctés ($59 \pm 10\%$ vs. $38 \pm 8\%$; $p=0,049$),
- l'index d'ischémie (« mismatch » FDG/Sestamibi : $+19 \pm 10$ vs. -5 ± 12 ; $p=0,01$).

Ces 3 patients avaient en fait des signes nets d'ischémie à l'état basal, avec des différences de captation entre FDG et Sestamibi qui étaient de + 28%, + 20% et + 10%.

Comme cela est détaillé dans le tableau XI, ces 3 patients « répondeurs » n'avaient pas d'anomalies plus sévère de la perfusion dans les territoires infarctés (captation de Sestamibi à l'état basal : $48 \pm 5\%$ vs. $48 \pm 9\%$) et ils avaient une tendance à la présence de séquelles moins étendues en IRM (pourcentage d'extension transmurale : $40 \pm 5\%$ vs. $73 \pm 20\%$, NS).

Les figures 4 et 5 représentent les exemples de deux patients « répondeurs » du groupe « thérapie », la figure 6 un exemple d'un patient « non-répondeur » du groupe « thérapie » et la figure 7 un exemple d'un patient du groupe « contrôle ».

Tableau XI : Comparaison des principales données préopératoires et opératoires entre les patients répondeurs et non-répondeurs

	Groupe "Non-répondeurs" (n=4)	Groupe "Répondeurs" (n=3)	P
Données cliniques			
Âge (années)	61±9	52±11	NS
Sexe féminin	1 (33%)	0 (0%)	NS
Atteinte coronaire sévère	3 (75%)	3 (100%)	NS
Nombre d'atteintes tronculaires	2,25±0,50	3,00±0,00	NS
Nombre de pontages	2,25±0,50	2,67±0,58	NS
Nombre de cellules injectées			
Territoires sévèrement infarctés			
Nombre de segments	4,3±1,0	3,3±1,2	NS
Captation de Sestamibi à l'état basal (%)	42,4±9,1	40,4±2,1	NS
Captation de FDG (%)	38,4±8,2	59,4±9,9	0,049
Index de mismatch FDG/Sestamibi	-4,5±12,3	19,0±10,1	0,013
Épaisseur en télé-diastole (mm)	3,7±0,5	4,7±0,6	NS
Épaisseur en télé-systole (mm)	4,1±0,7	5,7±0,8	NS
Épaississement (%)	11±14	20±11	NS
Rétention tardive (mm)	3,3±0,6	2,5±1,0	NS
Extension transmurale (%)	73,1±18,9	39,5±5,1	NS
Fonction VG globale en IRM			
Volume télé-systolique (ml)	138,3±40,2	107,3±8,6	NS
Volume télé-diastolique (ml)	216,0±39,5	201,3±18,0	NS
Fraction d'éjection du VG (%)	37,0±7,9	46,5±5,2	NS

NS : différence non significative entre les deux groupes avec une valeur de $p \geq 0,05$

Figure 4 : exemple, chez un patient « répondeur » du groupe « thérapie », des coupes grand axe horizontal (GAH) et grand axe vertical (GAV) obtenues lors du bilan préopératoire (T0, colonne gauche) et à 6 mois (colonne droite), en ciné-IRM (images de fin de diastole sur la 1^{ère} ligne et de fin de systole sur la 2^{ème} ligne), en tomoscintigraphie de repos au Sestamibi (3^{ème} ligne), en TEP au FDG (4^{ème} ligne) et en rétention tardive en IRM (5^{ème} ligne). On note des améliorations nettes à 6 mois de la contractilité (en IRM) et de la perfusion (Sestamibi) des zones antérieure et apicale (flèches blanches). Ce patient présentait d'ailleurs dans ces zones une captation de FDG plus élevée que celle du Sestamibi lors du bilan préopératoire (T0)

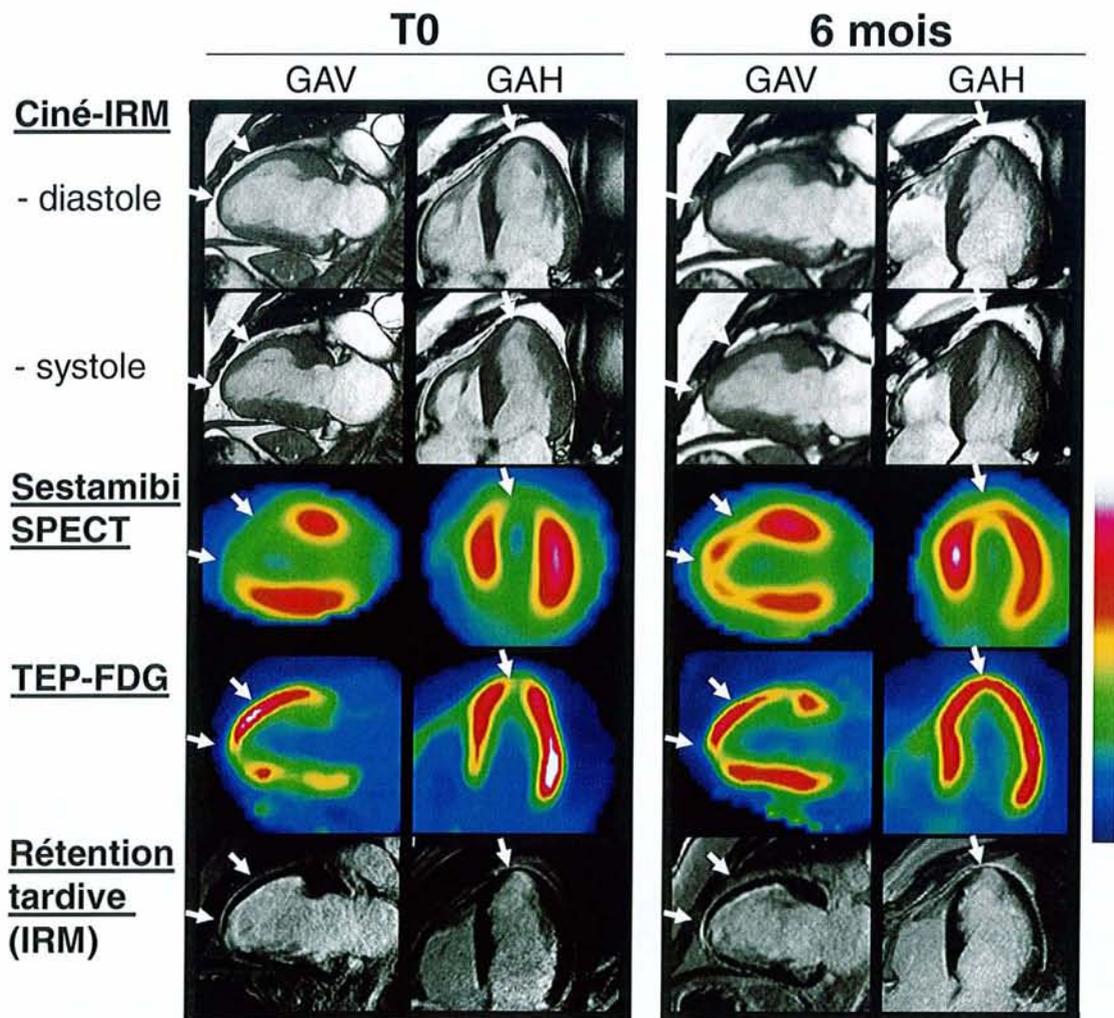


Figure 5 : exemple, chez un patient « répondeur » du groupe « thérapie », des coupes grand axe horizontal (GAH) et grand axe vertical (GAV) obtenues lors du bilan préopératoire (T0, colonne gauche) et à 6 mois (colonne droite), en ciné-IRM (images de fin de diastole sur la 1^{ère} ligne et de fin de systole sur la 2^{ème} ligne), en tomoscintigraphie de repos au Sestamibi (3^{ème} ligne), en TEP au FDG (4^{ème} ligne) et en rétention tardive en IRM (5^{ème} ligne). On note des améliorations nettes à 6 mois de la contractilité (en IRM) et de la perfusion (Sestamibi) dans la zone septale (flèches blanches). Cette zone présentait d'ailleurs une captation de FDG plus élevée que celle du Sestamibi lors du bilan préopératoire (T0). Par contre, la zone apicale ne présentait aucune amélioration à 6 mois (flèches rouges)

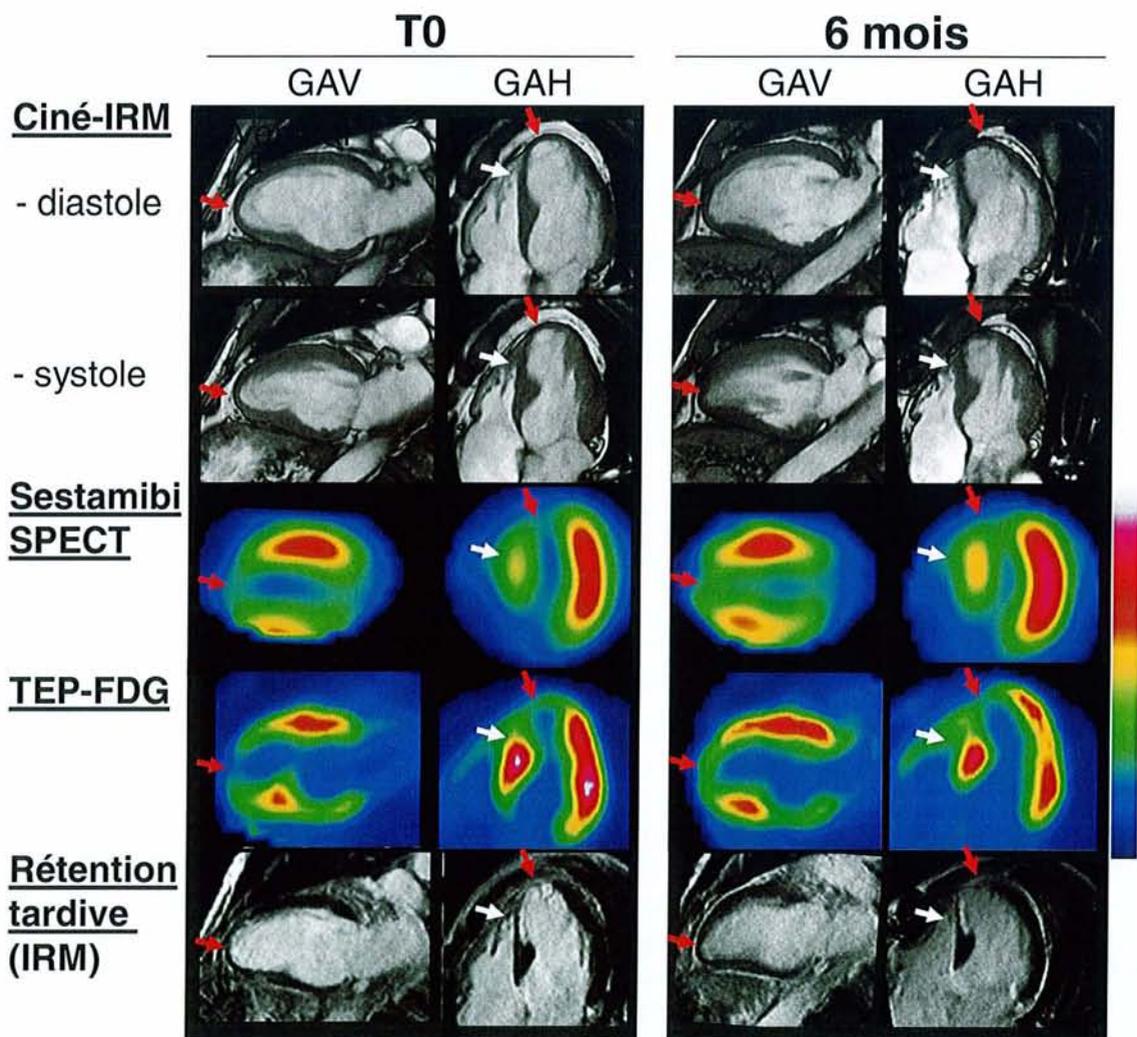


Figure 6 : exemple, chez un patient « non-répondeur » du groupe « thérapie », des coupes grand axe horizontal (GAH) et grand axe vertical (GAV) obtenues lors du bilan préopératoire (T0, colonne gauche) et à 6 mois (colonne droite), en ciné-IRM (images de fin de diastole sur la 1^{ère} ligne et de fin de systole sur la 2^{ème} ligne), en tomoscintigraphie de repos au Sestamibi (3^{ème} ligne), en TEP au FDG (4^{ème} ligne) et en rétention tardive en IRM (5^{ème} ligne). On ne note aucune amélioration à 6 mois de la contractilité (en IRM) et de la perfusion (Sestamibi) sur toute la zone antéro-septo-apicale d'infarctus (flèches rouges). Cette zone ne présentait d'ailleurs pas de captation de FDG plus élevée que celle de Sestamibi lors du bilan préopératoire (T0)

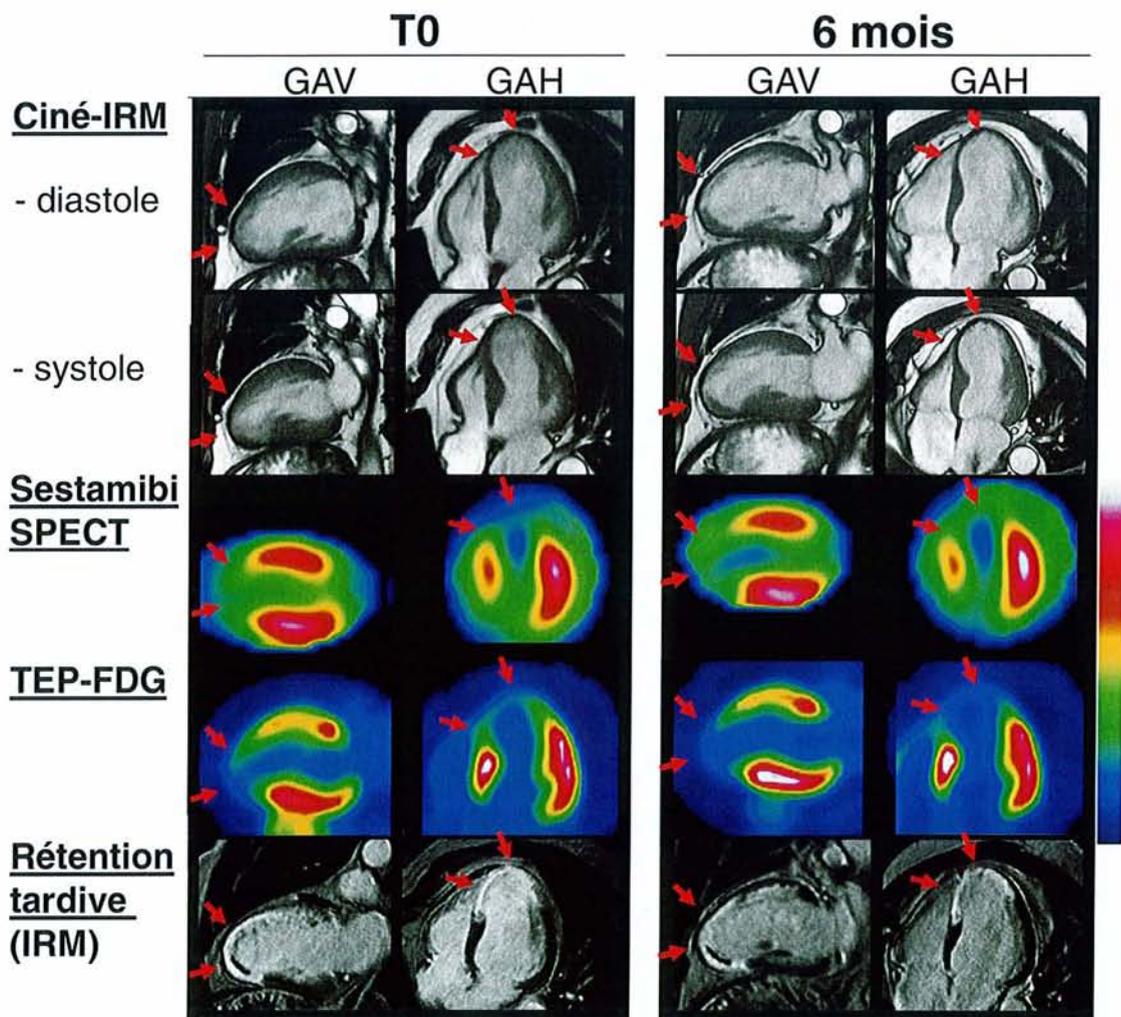
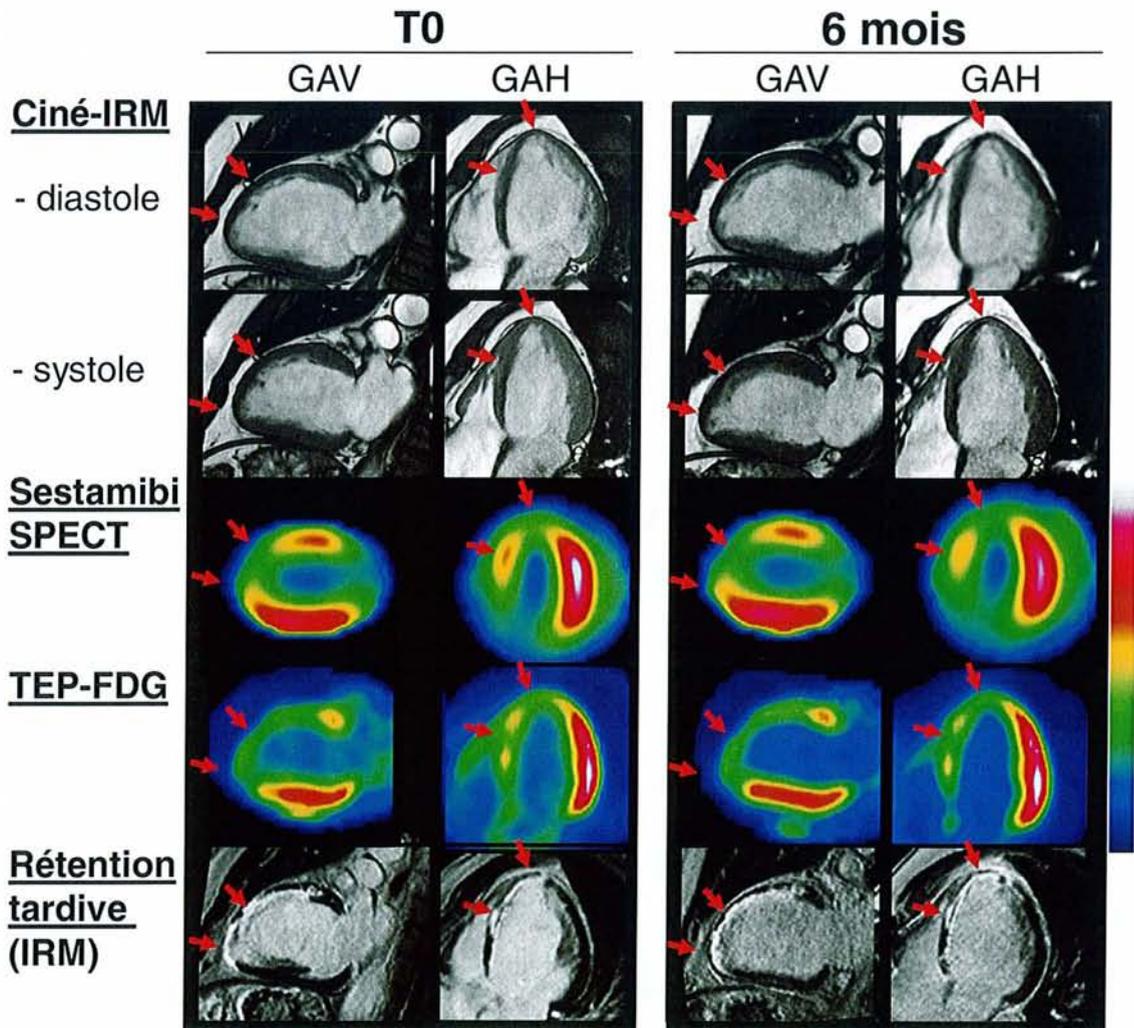


Figure 7 : exemple, chez un patient du groupe « contrôle », des coupes grand axe horizontal (GAH) et grand axe vertical (GAV) obtenues lors du bilan préopératoire (T0, colonne gauche) et à 6 mois (colonne droite), en ciné-IRM (images de fin de diastole sur la 1^{ère} ligne et de fin de systole sur la 2^{ème} ligne), en tomoscintigraphie de repos au Sestamibi (3^{ème} ligne), en TEP au FDG (4^{ème} ligne) et en rétention tardive en IRM (5^{ème} ligne). On ne note aucune amélioration à 6 mois de la contractilité (en IRM) et de la perfusion (Sestamibi) sur toute la zone antéro-septo-apicale (flèches rouges). Cette zone ne présentait d'ailleurs pas de captation de FDG plus élevée que celle de Sestamibi lors du bilan préopératoire (T0)



3. Troisième partie : Discussion

3.1. Apport des différentes modalités d'imagerie SPECT, TEP et IRM dans l'évaluation des patients porteurs d'une insuffisance cardiaque d'origine ischémique

Chacun de ces trois examens nous a permis dans ce travail de thèse d'analyser précisément les trois paramètres essentiels d'évaluation des cardiomyopathies ischémiques : la perfusion tissulaire, le métabolisme myocardique et la fonction ventriculaire gauche.

3.1.1. La tomoscintigraphie de perfusion myocardique au Sestamibi

L'analyse de la perfusion myocardique est l'élément primordial dans la prise en charge des patients présentant une cardiomyopathie ischémique sévère, comme ceux de notre étude clinique de thérapie cellulaire. En effet, ce sont les épisodes d'ischémie aiguë ou chronique qui sont alors directement responsables de la dysfonction cardiaque et la restauration d'une perfusion suffisante est un préalable indispensable à l'amélioration de la fonction cardiaque.

Dans notre étude, l'analyse visuelle et quantitative de la tomoscintigraphie myocardique au Sestamibi a permis, d'une part, de définir les territoires présentant une captation très diminuée du traceur sous dérivés nitrés et donc sévèrement infarcis, et d'autre part, d'analyser l'évolution de la perfusion de repos après traitement. D'autres techniques d'imagerie telles que l'IRM permettent une évaluation de la perfusion myocardique. L'avantage de la tomoscintigraphie est de donner des résultats très précis dans ce domaine et surtout, des données quantitatives, indispensables lorsqu'il s'agit de mettre en évidence de faibles variations de la perfusion. Cette technique est très reproductible puisque, dans une précédente étude (41), nous avons montré que de faibles augmentations, de l'ordre de 9%, étaient significatives.

Dans cette étude, l'analyse en tomoscintigraphie de la perfusion de repos dans les territoires infarcis était d'ailleurs le seul paramètre montrant une amélioration significative à 6 mois après thérapie cellulaire, avec une différence elle aussi significative par rapport au groupe « contrôle ». Cependant, cet examen a aussi permis de montrer que cette

amélioration n'était nette et significative (> 9%) que chez 3 des 7 patients traités par thérapie cellulaire. Ainsi, cette réponse thérapeutique semble très hétérogène, et cette hétérogénéité était d'ailleurs déjà observée dans les précédentes études effectuées chez le rat par notre équipe (7, 8).

D'autre part, dans cette étude, les tomoscintigraphies au Sestamibi sous dérivés nitrés ont été utilisées pour identifier les segments sévèrement infarctés dont on sait qu'ils sont peu ou pas sensibles aux traitements conventionnels. En effet, selon de précédentes études, moins de 20% de ces segments sont susceptibles de présenter des améliorations fonctionnelles (97, 98). Nos résultats confirment la validité de cette identification tout d'abord en raison des caractéristiques de ces segments présentant des zones où la captation est inférieure à 50% à l'état basal. Leur captation de Sestamibi au repos n'est en moyenne qu'un peu inférieure à 50% ($45 \pm 7\%$), ce qui est lié au fait que les segments analysés contiennent parfois des zones bordantes dont la captation est plus élevée. Cependant, ces zones ont en moyenne une captation de FDG qui est elle aussi inférieure à 50% ($45 \pm 12\%$), ce qui est aussi un bon indice d'absence de viabilité (38). En IRM, la contractilité de ces segments sévèrement infarctés était très altérée avec un pourcentage d'épaississement moyen de $13 \pm 17\%$, ce qui correspond visuellement à un aspect d'akinésie. Surtout, l'importance moyenne de la rétention tardive était de $61 \pm 23\%$ de l'épaisseur pariétale, ce qui correspond à une faible viabilité résiduelle.

Finalement, c'est d'ailleurs surtout le suivi des patients du groupe contrôle qui montre la validité de cette identification : l'infarctus sévère est en grande partie irréversible chez ces patients traités par revascularisation conventionnelle. Il n'y avait en effet aucune amélioration de la perfusion, du métabolisme ou de la contractilité de ces zones d'infarctus sévère et ceci, alors que cette revascularisation intéressait les territoires infarctés chez 6 des 7 patients du groupe contrôle.

De plus, une autre information intéressante apportée par la tomoscintigraphie myocardique synchronisée à l'ECG dans la pratique courante est l'évaluation de la fonction globale et segmentaire du ventricule gauche. Celle-ci apparaît bien corrélée à la mesure de la fonction ventriculaire gauche en IRM, comme le montre la concordance des valeurs de fraction d'éjection entre les deux techniques pour les patients de notre étude. Néanmoins, la tomoscintigraphie est moins précise dans la mesure des volumes ventriculaires, qui sont de façon quasi-constante sous-estimés. Ceci a cependant déjà été mis en évidence dans

plusieurs études, et relève d'une caractéristique conceptuelle des logiciels de détection automatique des contours qui sont optimisés pour permettre une mesure de la fonction ventriculaire même en cas de très faible captation du traceur. Dans ces conditions, c'est l'IRM que nous avons considéré comme étant la technique de référence pour l'évaluation des fonctions globale et segmentaire du ventricule gauche.

3.1.2. La TEP cardiaque au ¹⁸F-FDG

L'apport de cellules médullaires mononucléées dans des territoires myocardiques sévèrement infarctés était susceptible de modifier le métabolisme tissulaire par le biais de la stimulation des mécanismes de réparation cellulaire. L'étude fonctionnelle du métabolisme du myocarde a donc fait appel à la TEP au FDG, qui présente comme avantage, comme nous l'avons abordé précédemment, de refléter la consommation de glucose au niveau du myocarde. Une augmentation de la population cellulaire dans les territoires infarctés et de l'activité de contraction de ces cellules aurait dû s'accompagner d'une consommation énergétique accrue, et donc d'une augmentation de la captation du FDG. En réalité, ceci n'a pas été le cas puisque la captation de FDG dans les territoires infarctés était inchangée à 6 mois et ceci, à la fois dans le groupe « thérapie » et dans le groupe « contrôle ».

En pratique, la principale application clinique de la TEP cardiaque au FDG est l'évaluation de la viabilité myocardique résiduelle. En effet, les territoires sévèrement ischémiés au repos et caractérisés par une faible captation de Sestamibi captent le FDG de manière satisfaisante, lorsqu'ils ne sont pas irréversiblement détruits. Ce « mismatch », qui est caractérisé par une captation de FDG supérieure à celle du Sestamibi, s'est avéré être un paramètre intéressant dans notre étude de thérapie cellulaire. En effet, nous avons observé que les 3 patients du groupe « thérapie » qui présentaient une amélioration significative de la perfusion dans les territoires sévèrement infarctés avaient tous un « mismatch » FDG/Sestamibi, avec une captation qui était relativement élevée ($\geq 50\%$) et nettement supérieure à celle du Sestamibi. Par contre, ceci n'était jamais le cas des 4 patients « non-répondeurs » du groupe « thérapie ».

Ces résultats suggèrent que l'amélioration de la perfusion par la thérapie cellulaire pourrait être surtout importante lorsque les séquelles d'infarctus présentent des signes d'ischémie résiduelle et donc, lorsqu'elles sont moins sévères. D'ailleurs, ces 3 patients « répondeurs » avaient aussi la particularité d'avoir des séquelles d'infarctus du myocarde moins sévères en IRM, avec une rétention tardive mesurée de l'ordre de $39 \pm 5\%$.

La TEP cardiaque au FDG est donc un examen très intéressant en complément de la tomoscintigraphie au Sestamibi pour l'évaluation de la viabilité myocardique et surtout l'identification de ces zones d'ischémie (« mismatch » FDG/Sestamibi). Cependant, son accessibilité est moindre et son coût élevé. Il faut donc la réserver à des indications bien définies, et l'évaluation de patients présentant une cardiomyopathie ischémique sévère avec des antécédents d'infarctus du myocarde et des tentatives de revascularisation antérieures, comme ceux de notre étude de thérapie cellulaire, pourrait en faire partie.

3.1.3. L'IRM cardiaque

L'IRM cardiaque nous a permis d'analyser quantitativement la fonction ventriculaire gauche globale et segmentaire. En effet, les bénéfices attendus d'un traitement de l'insuffisance cardiaque ischémique ne sont pas uniquement une simple amélioration de la perfusion tissulaire, mais aussi une amélioration de la fonction ventriculaire gauche, afin de restaurer une hémodynamique compatible avec une amélioration fonctionnelle des patients.

Les mesures de fraction d'éjection entre le groupe « thérapie » et le groupe « contrôle » étaient quasiment identiques à l'état basal ($42 \pm 7\%$ vs. $41 \pm 7\%$). Elles variaient très peu à 6 mois ($43 \pm 6\%$ vs. $39 \pm 7\%$), ce qui démontre que le traitement de revascularisation associé ou non à la thérapie cellulaire n'a pas permis d'améliorer la fonction cardiaque globale, mais il est possible que ces traitements aient empêché une détérioration de la fonction cardiaque.

En fait, le résultat le plus intéressant de l'IRM était ici la mise en évidence d'une amélioration de l'épaississement de la paroi myocardique dans les segments sévèrement infarctés chez les 3 patients « répondeurs » du groupe « thérapie ». Ces améliorations étaient

quantitativement limitées (+5%, +6% et +9%) mais elles étaient tout à fait identifiables visuellement, ce qui est illustré par les exemples en figures 4 et 5.

Par ailleurs, la visualisation des territoires infarctés en rétention tardive après injection de chélates de Gadolinium fait de l'IRM une des techniques de référence pour l'évaluation de la viabilité. Nous avons d'ailleurs pu observer dans notre thèse que la mesure de l'épaisseur de rétention tardive au sein de la paroi myocardique, définissant l'extension transmurale de l'infarctus, paraissait concordante avec les taux de captation moyens de Sestamibi dans ces segments. En effet, l'épaisseur de myocarde détruit car présentant une rétention tardive était de l'ordre de 60% de la paroi myocardique dans chacun des deux groupes, ce qui signifie une viabilité résiduelle de l'ordre de 40%, alors que les valeurs moyennes de captation de Sestamibi étaient entre 40% et 50% dans ces deux groupes.

3.1.4. Synthèse de l'utilisation des techniques d'imagerie cardiaque multimodale

Notre travail permet de confirmer l'intérêt particulier de la tomoscintigraphie myocardique de perfusion, réalisée au repos et sous dérivés nitrés, dans l'évaluation des patients porteurs d'une cardiomyopathie sévère. Il est en effet indispensable d'évaluer le degré de viabilité résiduelle dans les territoires infarctés et les résultats obtenus par cette technique sont surtout globalement cohérents avec ceux de l'IRM et de la TEP au FDG.

De plus, la tomoscintigraphie myocardique nous donne des informations sur la fonction ventriculaire gauche globale qui s'avèrent précieuses et, dans la plupart des cas, suffisantes pour la routine clinique.

En revanche, dans le cas de tableaux cliniques plus compliqués, la réalisation d'une IRM cardiaque peut se discuter pour apporter en particulier une évaluation plus précise de la fonction ventriculaire gauche, ou pour dépister certaines complications dans les infarctus sévères : thrombus intra-cardiaque, nécrose du ventricule droit, anévrisme du ventricule gauche, etc... Surtout, la réalisation d'une TEP cardiaque au FDG pourrait se justifier afin de ne pas sous-estimer les territoires myocardiques viables. Notre étude montre en effet qu'une certaine proportion des territoires non viables en tomoscintigraphie, présente des

signes d'ischémie résiduelle avec une captation de FDG supérieure à celle du Sestamibi (« mismatch » FDG/Sestamibi). C'était d'ailleurs le cas des 3 patients « répondeurs » du groupe « thérapie cellulaire ».

3.2. Analyse des données de perfusion, de métabolisme et des paramètres fonctionnels des patients traités par thérapie cellulaire cardiaque comparativement au groupe contrôle

Dans notre travail de thèse, nous avons pu démontrer que les différentes modalités d'imagerie cardiaque à notre disposition en médecine nucléaire et en radiologie (SPECT, PET et IRM), s'avèrent très informatives non seulement lorsqu'il s'agit de guider un geste de revascularisation, par le biais de l'évaluation de la viabilité résiduelle, mais également pour la caractérisation de la fonction ventriculaire qui est primordiale d'un point de vue pronostic.

Bien sûr, chaque technique possède ses avantages propres et, si des méthodes d'imagerie lourdes comme l'IRM et surtout la TEP cardiaque au FDG doivent être réservées à certaines indications, l'utilisation de la tomoscintigraphie de perfusion au Sestamibi est déjà bien intégrée dans les stratégies et bilans diagnostiques en routine clinique. Cependant, nous avons vu qu'elle pouvait peut-être sous-estimer parfois la viabilité résiduelle par rapport à la TEP au FDG, et ce malgré l'utilisation de dérivés nitrés. Les inconvénients majeurs de la TEP cardiaque au FDG sont son coût, sa faible accessibilité, et une fixation du traceur parfois inconstante en fonction des conditions d'administration, les examens TEP étaient d'ailleurs ininterprétables chez un de nos patient qui était diabétique. L'IRM cardiaque, quant à elle, représente un examen très complet puisqu'à l'évaluation précise de la fonction ventriculaire, elle associe un bilan de viabilité possible par la visualisation des séquelles d'infarctus par le biais de la rétention tardive de chélates de Gadolinium et également le bilan de complications éventuelles. En revanche, ses conditions de réalisation, d'interprétation, et son accessibilité, limitent son utilisation en routine aux centres spécialisés. Cette technique est intrinsèquement beaucoup plus observateur-dépendant, que les examens de médecine nucléaire en SPECT et PET.

Pour ce qui concerne la thérapie cellulaire avec les cellules mononucléées, notre étude montre que cette thérapie, couplée aux pontages coronariens, permet d'améliorer la perfusion dans les territoires d'infarctus sévère. Cependant, cette amélioration semble inconstante, surtout limitée en importance et elle ne s'accompagne que de petites améliorations fonctionnelles (augmentation limitée de la contractilité segmentaire). Enfin, la thérapie cellulaire s'accompagne aussi d'un taux assez élevé de dysfonction précoce des pontages car 3 des patients présentent à 6 mois des signes importants d'ischémie dans les territoires pontés. Le rôle joué ici par la thérapie cellulaire mériterait d'être étudié.

Conclusion

Notre thèse a permis de confirmer la place prépondérante en cardiologie nucléaire de la tomoscintigraphie de perfusion au Sestamibi sous dérivés nitrés dans l'évaluation de la viabilité résiduelle. Cette technique est robuste et reproductible, ce qui explique son utilisation en routine clinique. Surtout, la tomoscintigraphie permet une évaluation quantitative de la perfusion myocardique, ce qui n'est pas le cas de l'IRM par exemple. Cependant, nous avons pu observer que dans certains cas, lorsque les patients présentent des cardiomyopathies ischémiques sévères et chroniques, avec en particulier des séquelles d'infarctus étendues, la TEP au FDG permet d'identifier des zones d'ischémie résiduelle. Dans certains tableaux cliniques, la TEP pourrait donc représenter un examen de choix pour le bilan de viabilité. Le problème posé par cette technique, au-delà de son accessibilité et de son coût, est la captation inconstante du FDG par le myocarde, et cette donnée mériterait d'être étudiée. Par ailleurs, nous avons également pu observer que l'IRM cardiaque était particulièrement précise dans l'analyse de la cinétique segmentaire et pouvait permettre de mettre en évidence de faibles variations de la contractilité. De plus, lorsqu'une quantification n'est pas nécessaire, elle permet de visualiser les séquelles d'infarctus grâce aux séquences de rétention tardive. Son rôle est bien entendu plus que jamais d'actualité en raison de son caractère non irradiant et de la volonté de réduire autant que possible les doses d'irradiation délivrées aux patients.

Ainsi, la thérapie cellulaire cardiaque utilisant les cellules médullaires mononucléées est réellement une thérapie active lorsqu'elle est associée à la réalisation de pontages aorto-coronaires. Ceci est bien mis en évidence, dans notre étude, par l'amélioration de la perfusion observée dans des zones sévèrement infarciées et ceci, bien que cette amélioration ne soit observée que chez 3 des 7 patients traités et que les conséquences sur la fonction de contraction paraissent encore assez limitées. Cependant, d'autres études semblent nécessaires pour mieux comprendre les conditions d'une efficacité thérapeutique maximale (persistance d'une ischémie, viabilité résiduelle suffisante ?). Aussi, la relation avec la survenue d'une dysfonction de pontage devra être précisée car si cette relation se confirmait, il serait peut-être souhaitable de dissocier cette thérapie de la réalisation des pontages. L'imagerie multimodale associant les techniques de médecine nucléaire à l'IRM, pourrait être encore très utile et très informative dans ces nouvelles études.

BIBLIOGRAPHIE

1. Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability. *Circulation* 2008 ; 117(1):103-14.
2. Vignaux O. *Imagerie du Cœur et des artères coronaires*. Flammarion Médecine-Sciences ed. Paris 2008.
3. Gandjbakhch I, Ollivier J, Pavie A. *Maladie coronaire, approches stratégiques et thérapeutiques*. Arnette Blackwell ed 1995.
4. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978 ; 1(8058):263.
5. Newsome LT, Kutcher MA, Royster RL. Coronary artery stents: Part I. Evolution of percutaneous coronary intervention. *Anesth Analg* 2008 ; 107(2):552-69.
6. Tomita S, Li RK, Weisel RD, Mickle DA, Kim EJ, Sakai T, Jia ZQ. Autologous transplantation of bone marrow cells improves damaged heart function. *Circulation* 1999 ; 100(19 Suppl):II247-56.
7. Tran N, Bertrand S, Li Y, Carteaux JP, Stoltz JF, Villemot JP. Beneficial hemodynamic effects of autologous bone marrow cell transplantation in rats with heart failure. *Transplant Proc* 2002 ; 34(8):3262-4.
8. Tran N, Maureira P, Grignon Y, Eljaafari A, Dumas D, Li Y, Bensoussan D, Feugier P, Stoltz J, Villemot J. Adult bone marrow mesenchymal stem cells repair myocardial infarction in a rat model of heart failure. *Cardiovascular tissue engineering: from basic biology to cell-based therapies, 8th Annual Hilton Head Workshop; Hilton Head, SC2004*.
9. Britten MB, Abolmaali ND, Assmus B, Lehmann R, Honold J, Schmitt J, Vogl TJ, Martin H, Schachinger V, Dimmeler S, Zeiher AM. Infarct remodeling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): mechanistic insights from serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003 ; 108(18):2212-8.
10. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AL, Mesquita CT, Rossi MI, Carvalho AC, Dutra HS, Dohmann HJ, Silva GV, Belem L, Vivacqua R, Rangel FO, Esporcatte R, Geng YJ, Vaughn WK, Assad JA, Mesquita ET, Willerson JT. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003 ; 107(18):2294-302.
11. Hamano K, Nishida M, Hirata K, Mikamo A, Li TS, Harada M, Miura T, Matsuzaki M, Esato K. Local implantation of autologous bone marrow cells for therapeutic angiogenesis in patients with ischemic heart disease: clinical trial and preliminary results. *Jpn Circ J* 2001 ; 65(9):845-7.
12. Stamm C, Westphal B, Kleine HD, Petzsch M, Kittner C, Klinge H, Schumichen C, Nienaber CA, Freund M, Steinhoff G. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 2003 ; 361(9351):45-6.

13. Slart RH, Bax JJ, van Veldhuisen DJ, van der Wall EE, Dierckx RA, Jager PL. Imaging techniques in nuclear cardiology for the assessment of myocardial viability. *Int J Cardiovasc Imaging* 2006 ; 22(1):63-80.
14. Lucignani G, Cuocolo A. Recent advances in the assessment of myocardial viability. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009 ; 1:1.
15. Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Cornel JH, Boersma E, Rambaldi R, Roelandt JR, Fioretti PM. Improvement of left ventricular ejection fraction, heart failure symptoms and prognosis after revascularization in patients with chronic coronary artery disease and viable myocardium detected by dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1999 ; 34(1):163-9.
16. Ghesani M, Depuey EG, Rozanski A. Role of F-18 FDG positron emission tomography (PET) in the assessment of myocardial viability. *Echocardiography* 2005 ; 22(2):165-77.
17. Sawada SG, Allman KC, Muzik O, Beanlands RS, Wolfe ER, Jr., Gross M, Fig L, Schwaiger M. Positron emission tomography detects evidence of viability in rest technetium-99m sestamibi defects. *J Am Coll Cardiol* 1994 ; 23(1):92-8.
18. Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, Momose M, Sammer A, Haas F, Schnackenburg B, Delius W, Mudra H, Wolfram D, Schwaiger M. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. *Circulation* 2002 ; 105(2):162-7.
19. Manrique A, Marie PY. [Recommendations for the performance and interpretation of myocardial perfusion tomoscintigraphy]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2003 ; 96(6):695-711.
20. Loong CY, Anagnostopoulos C. Diagnosis of coronary artery disease by radionuclide myocardial perfusion imaging. *Heart* 2004 ; 90 Suppl 5:v2-9.
21. Kapur A, Latus KA, Davies G, Dhawan RT, Eastick S, Jarritt PH, Roussakis G, Young MC, Anagnostopoulos C, Bomanji J, Costa DC, Pennell DJ, Prvulovich EM, Ell PJ, Underwood SR. A comparison of three radionuclide myocardial perfusion tracers in clinical practice: the ROBUST study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002 ; 29(12):1608-16.
22. Ritchie J, Bateman TM, Bonow RO, Crawford MH, Gibbons RJ, Hall RJ, O'Rourke RA, Parisi AF, Verani MS. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures, Committee on Radionuclide Imaging, developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *Circulation* 1995 ; 91(4):1278-303.
23. Bonow RO, Dilsizian V. Assessing viable myocardium with thallium-201. *Am J Cardiol* 1992 ; 70(14):10E-7E.
24. Shanoudy H, Raggi P, Beller GA, Soliman A, Ammermann EG, Kastner RJ, Watson DD. Comparison of technetium-99m tetrofosmin and thallium-201 single-photon emission computed tomographic imaging for detection of myocardial perfusion defects in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998 ; 31(2):331-7.

25. Maddahi J, Garcia EV, Berman DS, Waxman A, Swan HJ, Forrester J. Improved noninvasive assessment of coronary artery disease by quantitative analysis of regional stress myocardial distribution and washout of thallium-201. *Circulation* 1981 ; 64(5):924-35.
26. Abdulla A, Maddahi J, Garcia E, Rozanski A, Swan HJ, Berman DS. Slow regional clearance of myocardial thallium-201 in the absence of perfusion defect: contribution to detection of individual coronary artery stenoses and mechanism for occurrence. *Circulation* 1985 ; 71(1):72-9.
27. Miller DD, Younis LT, Chaitman BR, Stratmann H. Diagnostic accuracy of dipyridamole technetium 99m-labeled sestamibi myocardial tomography for detection of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 1997 ; 4(1 Pt 1):18-24.
28. Smanio PE, Watson DD, Segalla DL, Vinson EL, Smith WH, Beller GA. Value of gating of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomographic imaging. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 30(7):1687-92.
29. DePuey EG, Rozanski A. Using gated technetium-99m-sestamibi SPECT to characterize fixed myocardial defects as infarct or artifact. *J Nucl Med* 1995 ; 36(6):952-5.
30. Choi JY, Lee KH, Kim SJ, Kim SE, Kim BT, Lee SH, Lee WR. Gating provides improved accuracy for differentiating artifacts from true lesions in equivocal fixed defects on technetium 99m tetrofosmin perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 1998 ; 5(4):395-401.
31. King SB, 3rd, Smith SC, Jr., Hirshfeld JW, Jr., Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO, Feldman TE, Kern MJ, O'Neill WW, Schaff HV, Whitlow PL, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008 ; 51(2):172-209.
32. Petretta M, Storto G, Acampa W, Sansone V, Evangelista L, Spinelli L, Cuocolo A. Relation between wall thickening on gated perfusion SPECT and functional recovery after coronary revascularization in patients with previous myocardial infarction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004 ; 31(12):1599-605.
33. Shaw LJ, Hendel R, Borges-Neto S, Lauer MS, Alazraki N, Burnette J, Krawczynska E, Cerqueira M, Maddahi J. Prognostic value of normal exercise and adenosine (99m)Tc-tetrofosmin SPECT imaging: results from the multicenter registry of 4,728 patients. *J Nucl Med* 2003 ; 44(2):134-9.
34. Berman DS, Hachamovitch R, Shaw LJ, Friedman JD, Hayes SW, Thomson LE, Fieno DS, Germano G, Wong ND, Kang X, Rozanski A. Roles of nuclear cardiology, cardiac computed tomography, and cardiac magnetic resonance: Noninvasive risk stratification and a conceptual framework for the selection of noninvasive imaging tests in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Nucl Med* 2006 ; 47(7):1107-18.

35. Udelson JE, Coleman PS, Metherall J, Pandian NG, Gomez AR, Griffith JL, Shea NL, Oates E, Konstam MA. Predicting recovery of severe regional ventricular dysfunction. Comparison of resting scintigraphy with 201Tl and 99mTc-sestamibi. *Circulation* 1994 ; 89(6):2552-61.
36. Travin MI, Bergmann SR. Assessment of myocardial viability. *Semin Nucl Med* 2005 ; 35(1):2-16.
37. Sciagra R, Santoro GM, Bisi G, Pedenovi P, Fazzini PF, Pupi A. Rest-redistribution thallium-201 SPECT to detect myocardial viability. *J Nucl Med* 1998 ; 39(3):384-90.
38. Bonow RO, Dilsizian V, Cuocolo A, Bacharach SL. Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. Comparison of thallium scintigraphy with reinjection and PET imaging with 18F-fluorodeoxyglucose. *Circulation* 1991 ; 83(1):26-37.
39. Dilsizian V, Perrone-Filardi P, Arrighi JA, Bacharach SL, Quyyumi AA, Freedman NM, Bonow RO. Concordance and discordance between stress-redistribution-reinjection and rest-redistribution thallium imaging for assessing viable myocardium. Comparison with metabolic activity by positron emission tomography. *Circulation* 1993 ; 88(3):941-52.
40. Sciagra R, Pellegrini M, Pupi A, Bolognese L, Bisi G, Carnovale V, Santoro GM. Prognostic implications of Tc-99m sestamibi viability imaging and subsequent therapeutic strategy in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000 ; 36(3):739-45.
41. Djaballah W, Muller MA, Angioi M, Moulin F, Codreanu A, Mandry D, Ethevenot G, Karcher G, Aliot E, Marie PY. Nitrate-enhanced gated SPECT in patients with primary angioplasty for acute myocardial infarction: evidence of a reversible and nitrate-sensitive impairment of myocardial perfusion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007 ; 34(12):1981-90.
42. Maurea S, Cuocolo A, Soricelli A, Castelli L, Nappi A, Squame F, Imbriaco M, Trimarco B, Salvatore M. Enhanced detection of viable myocardium by technetium-99m-MIBI imaging after nitrate administration in chronic coronary artery disease. *J Nucl Med* 1995 ; 36(11):1945-52.
43. Sciagra R. Nitrates and viability: a durable affair. *J Nucl Med* 2003 ; 44(5):752-5.
44. Giorgetti A, Marzullo P, Sambucetti G, Di Quirico S, Kusch A, Landi P, Salvadori PA, Pisani P, L'Abbate A. Baseline/post-nitrate Tc-99m tetrofosmin mismatch for the assessment of myocardial viability in patients with severe left ventricular dysfunction: comparison with baseline Tc-99m tetrofosmin scintigraphy/FDG PET imaging. *J Nucl Cardiol* 2004 ; 11(2):142-51.
45. Schinkel AF, Poldermans D, Elhendy A, Bax JJ. Assessment of myocardial viability in patients with heart failure. *J Nucl Med* 2007 ; 48(7):1135-46.

46. Levine MG, McGill CC, Ahlberg AW, White MP, Giri S, Shareef B, Waters D, Heller GV. Functional assessment with electrocardiographic gated single-photon emission computed tomography improves the ability of technetium-99m sestamibi myocardial perfusion imaging to predict myocardial viability in patients undergoing revascularization. *Am J Cardiol* 1999 ; 83(1):1-5.
47. Nuis A. Directive 97/43/EURATOM. In: Européennes JOdC, editor. Luxembourg: Conseil de l'union européenne; 30 juin 1997.
48. Leppo JA, Meerdink DJ. Comparison of the myocardial uptake of a technetium-labeled isonitrile analogue and thallium. *Circ Res* 1989 ; 65(3):632-9.
49. Cis Bio International. Résumé des Caractéristiques du Produit : Chlorure de Thallium. 2008.
50. Okada RD, Glover D, Gaffney T, Williams S. Myocardial kinetics of technetium-99m-hexakis-2-methoxy-2-methylpropyl-isonitrile. *Circulation* 1988 ; 77(2):491-8.
51. Wackers FJ, Berman DS, Maddahi J, Watson DD, Beller GA, Strauss HW, Boucher CA, Picard M, Holman BL, Fridrich R, et al. Technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile: human biodistribution, dosimetry, safety, and preliminary comparison to thallium-201 for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 1989 ; 30(3):301-11.
52. Updated imaging guidelines for nuclear cardiology procedures, part 1. *J Nucl Cardiol* 2001 ; 8(1):G5-G58.
53. Groupe de travail dosimétrie des explorations diagnostiques en médecine nucléaire http://www.sfpm.asso.fr/info_rapport_19-2001.html. 2001; [Rapport SFPM 19-2001].
54. Furber A, Berdague P, Cadiou C, David N, Faraggi M, Fourquet N, Helias J, Le Guludec D, Marie PY, Ouhayoun E, Pezard P, Vanzetto G, Weinmann P. [Recommendations of the French Society of Cardiology concerning the practice of ischemia provocation tests in adult nuclear cardiology]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000 ; 93(11):1309-32.
55. Manrique A, Marie PY, Agostini D, Maunoury C, Acar P. [Update of recommendations for nuclear cardiology stress tests in adults and children]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2002 ; 95(9):851-72.
56. Vaduganathan P, He ZX, Raghavan C, Mahmarian JJ, Verani MS. Detection of left anterior descending coronary artery stenosis in patients with left bundle branch block: exercise, adenosine or dobutamine imaging? *J Am Coll Cardiol* 1996;28(3):543-50.
57. [Guidelines of the French Society of Cardiology for exercise testing of adults in cardiology]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1997 ; 90(1):77-91.
58. Candell-Riera J, Oller-Martinez G, Rossello J, PereztoI-Valdes O, Castell-Conesa J, Aguade-Bruix S, Soler-Peter M, Simo M, Santana-Boado C, Garcia-Burillo A, Soler-Soler J. Standard provocative manoeuvres in patients with and without left bundle branch block studied with myocardial SPECT. *Nucl Med Commun* 2001 ; 22(9):1029-36.

59. Kiat H, Van Train KF, Friedman JD, Germano G, Silagan G, Wang FP, Maddahi J, Prigent F, Berman DS. Quantitative stress-redistribution thallium-201 SPECT using prone imaging: methodologic development and validation. *J Nucl Med* 1992 ; 33(8):1509-15.
60. Esquerre JP, Coca FJ, Martinez SJ, Guiraud RF. Prone decubitus: a solution to inferior wall attenuation in thallium-201 myocardial tomography. *J Nucl Med* 1989 ; 30(3):398-401.
61. Manrique A, Koning R, Cribier A, Vera P. Effect of temporal sampling on evaluation of left ventricular ejection fraction by means of thallium-201 gated SPET: comparison of 16- and 8-interval gating, with reference to equilibrium radionuclide angiography. *Eur J Nucl Med* 2000 ; 27(6):694-9.
62. Marie PY, Djaballah W, Franken PR, Vanhove C, Muller MA, Boutley H, Poussier S, Olivier P, Karcher G, Bertrand A. OSEM reconstruction, associated with temporal fourier and depth-dependant resolution recovery filtering, enhances results from sestamibi and 201TI 16-interval gated SPECT. *J Nucl Med* 2005 ; 46(11):1789-95.
63. Klein JL, Garcia EV, DePuey EG, Campbell J, Taylor AT, Pettigrew RI, D'Amato P, Folks R, Alazraki N. Reversibility bull's-eye: a new polar bull's-eye map to quantify reversibility of stress-induced SPECT thallium-201 myocardial perfusion defects. *J Nucl Med* 1990 ; 31(7):1240-6.
64. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002 ; 105(4):539-42.
65. Germano G, Kiat H, Kavanagh PB, Moriel M, Mazzanti M, Su HT, Van Train KF, Berman DS. Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med* 1995 ; 36(11):2138-47.
66. Van Train KF, Garcia EV, Maddahi J, Areeda J, Cooke CD, Kiat H, Silagan G, Folks R, Friedman J, Matzer L, et al. Multicenter trial validation for quantitative analysis of same-day rest-stress technetium-99m-sestamibi myocardial tomograms. *J Nucl Med* 1994 ; 35(4):609-18.
67. Links JM, DePuey EG, Taillefer R, Becker LC. Attenuation correction and gating synergistically improve the diagnostic accuracy of myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2002 ; 9(2):183-7.
68. Meine TJ, Hanson MW, Borges-Neto S. The additive value of combined assessment of myocardial perfusion and ventricular function studies. *J Nucl Med* 2004 ; 45(10):1721-4.
69. Berman DS, Kang X, Van Train KF, Lewin HC, Cohen I, Areeda J, Friedman JD, Germano G, Shaw LJ, Hachamovitch R. Comparative prognostic value of automatic quantitative analysis versus semiquantitative visual analysis of exercise myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1998 ; 32(7):1987-95.

70. Elhendy A, Schinkel AF, Bax JJ, van Domburg RT, Valkema R, Biagini E, Feringa HH, Poldermans D. Accuracy of stress Tc-99m tetrofosmin myocardial perfusion tomography for the diagnosis and localization of coronary artery disease in women. *J Nucl Cardiol* 2006 ; 13(5):629-34.
71. Knuuti MJ, Yki-Jarvinen H, Voipio-Pulkki LM, Maki M, Ruotsalainen U, Harkonen R, Teras M, Haaparanta M, Bergman J, Hartiala J, et al. Enhancement of myocardial [fluorine-18]fluorodeoxyglucose uptake by a nicotinic acid derivative. *J Nucl Med* 1994 ; 35(6):989-98.
72. Tamaki N, Kawamoto M, Takahashi N, Yonekura Y, Magata Y, Nohara R, Kambara H, Sasayama S, Hirata K, Ban T, et al. Prognostic value of an increase in fluorine-18 deoxyglucose uptake in patients with myocardial infarction: comparison with stress thallium imaging. *J Am Coll Cardiol* 1993 ; 22(6):1621-7.
73. Brunken RC, Mody FV, Hawkins RA, Nienaber C, Phelps ME, Schelbert HR. Positron emission tomography detects metabolic viability in myocardium with persistent 24-hour single-photon emission computed tomography 201Tl defects. *Circulation* 1992 ; 86(5):1357-69.
74. Brunken RC, Kottou S, Nienaber CA, Schwaiger M, Ratib OM, Phelps ME, Schelbert HR. PET detection of viable tissue in myocardial segments with persistent defects at Tl-201 SPECT. *Radiology* 1989 ; 172(1):65-73.
75. De Dreuille O, Maszelin P, Foehrenbach H, Bonardel G, Gaillard J. Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP). In: Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS tdr, editor. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*. Paris 2002. p. 22.
76. Foehrenbach H. [PET imaging: an update from RSNA 2002]. *J Radiol* 2003 ; 84(7-8 Pt 1):761-5.
77. Hesse B, Tagil K, Cuocolo A, Anagnostopoulos C, Bardies M, Bax J, Bengel F, Busemann Sokole E, Davies G, Dondi M, Edenbrandt L, Franken P, Kjaer A, Knuuti J, Lassmann M, Ljungberg M, Marcassa C, Marie PY, McKiddie F, O'Connor M, Prvulovich E, Underwood R, van Eck-Smit B. EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005 ; 32(7):855-97.
78. Recommandations pour la pratique clinique. Standards, options et recommandations 2003 pour l'utilisation de la tomographie par émission de positons au 18F-FDG (TEP-FDG) en cancérologie. Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer; 2003.
79. Di Carli MF, Lipton MJ. *Cardiac PET and PET/CT Imaging*. Springer Science ed. Boston, MA2007.
80. Schaefer WM, Lipke CS, Nowak B, Kaiser HJ, Reinartz P, Buecker A, Krombach GA, Buell U, Kuhl HP. Validation of QGS and 4D-MSPECT for quantification of left

- ventricular volumes and ejection fraction from gated 18F-FDG PET: comparison with cardiac MRI. *J Nucl Med* 2004 ; 45(1):74-9.
81. Alfakih K, Reid S, Jones T, Sivananthan M. Assessment of ventricular function and mass by cardiac magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2004 ; 14(10):1813-22.
 82. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ, Judd RM. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet* 2003 ; 361(9355):374-9.
 83. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance: board of trustees task force on standardized protocols. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008 ; 10(1):35.
 84. Constantine G, Shan K, Flamm SD, Sivananthan MU. Role of MRI in clinical cardiology. *Lancet* 2004 ; 363(9427):2162-71.
 85. Crochet D, Helft G, Chassaing S, Revel D, Furber A. [Current indications for cardiac MR imaging]. *J Radiol* 2009 ; 90(9 Pt 2):1144-60.
 86. Laissy JP, Sebban V, Deux JF, Huart V, Mousseaux E. [Noninvasive coronary artery imaging: CT and MR]. *J Radiol* 2004 ; 85(10 Pt 2):1798-808.
 87. Bandettini WP, Arai AE. Advances in clinical applications of cardiovascular magnetic resonance imaging. *Heart* 2008 ; 94(11):1485-95.
 88. Marckmann P, Skov L, Rossen K, Dupont A, Damholt MB, Heaf JG, Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17(9):2359-62.
 89. McGee KP, Williamson EE, Julsrud PR. *Mayo Clinic Guide to Cardiac Magnetic Resonance Imaging*. Mayo Clinic Scientific Press ed. Rochester 2008.
 90. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, Finn JP, Judd RM. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology* 2001 ; 218(1):215-23.
 91. Choi KM, Kim RJ, Gubernikoff G, Vargas JD, Parker M, Judd RM. Transmural extent of acute myocardial infarction predicts long-term improvement in contractile function. *Circulation* 2001 ; 104(10):1101-7.
 92. Ibrahim T, Bulow HP, Hackl T, Hornke M, Nekolla SG, Breuer M, Schomig A, Schwaiger M. Diagnostic value of contrast-enhanced magnetic resonance imaging and single-photon emission computed tomography for detection of myocardial necrosis early after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007 ; 49(2):208-16.

93. Miller S, Simonetti OP, Carr J, Kramer U, Finn JP. MR Imaging of the heart with cine true fast imaging with steady-state precession: influence of spatial and temporal resolutions on left ventricular functional parameters. *Radiology* 2002 ; 223(1):263-9.
94. Acampa W, Cuocolo A, Petretta M, Bruno A, Castellani M, Finzi A, Gerundini P. Tetrofosmin imaging in the detection of myocardial viability in patients with previous myocardial infarction: comparison with sestamibi and Tl-201 scintigraphy. *J Nucl Cardiol* 2002 ; 9(1):33-40.
95. Greco C, Ciavoletta M, Tanzilli G, Sinatra R, Macrina F, Schillaci O, Tavolaro R, Scopinaro F, Campa PP, Marino B. Preoperative identification of viable myocardium: effectiveness of nitroglycerine-induced changes in myocardial Sestamibi uptake. *Cardiovasc Surg* 1998 ; 6(2):149-55.
96. Sciagra R, Bisi G, Santoro GM, Zeraushek F, Sestini S, Pedenovi P, Pappagallo R, Fazzini PF. Comparison of baseline-nitrate technetium-99m sestamibi with rest-redistribution thallium-201 tomography in detecting viable hibernating myocardium and predicting postrevascularization recovery. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 30(2):384-91.
97. Bisi G, Sciagra R, Santoro GM, Rossi V, Fazzini PF. Technetium-99m-sestamibi imaging with nitrate infusion to detect viable hibernating myocardium and predict postrevascularization recovery. *J Nucl Med* 1995 ; 36(11):1994-2000.
98. Bisi G, Sciagra R, Santoro GM, Fazzini PF. Rest technetium-99m sestamibi tomography in combination with short-term administration of nitrates: feasibility and reliability for prediction of postrevascularization outcome of asynergic territories. *J Am Coll Cardiol* 1994 ; 24(5):1282-9.
99. Hutton BF, Hudson HM, Beekman FJ. A clinical perspective of accelerated statistical reconstruction. *Eur J Nucl Med* 1997 ; 24(7):797-808.
100. Vignaux O, Deux JF, Chabrilat Y, Willoteaux S, Marie PY, Laurent F, Garot J. [Cardiac MRI: technical considerations]. *J Radiol* 2009 ; 90(9 Pt 2):1133-43.
101. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation* 1981 ; 64(6):1227-34.
102. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005 ; 46(6):e1-82.

ANNEXES

Annexe 1 : Calendrier des examens de chaque patient inclus dans l'étude

	Délai	Examens du Groupe « contrôle »	Examens du Groupe « thérapie »
Bilan d'inclusion	2-4 semaines avant chirurgie	Biologie* Coronarographie SPECT Sestamibi (repos)	Biologie* Coronarographie SPECT Sestamibi (repos)
Bilan post-inclusion pré-chirurgical	1-2 semaines avant l'intervention	Examen clinique, ECG IRM TEP FDG Échocardiographie Holter rythmique Post-potentiels ventriculaires Biologie* Marqueurs sériques de nécrose**	Examen clinique, ECG IRM TEP FDG Échocardiographie Holter rythmique Post-potentiels ventriculaires Biologie* Marqueurs sériques de nécrose**
Bilan post-chirurgical	J1	Biologie* Marqueurs sériques de nécrose**	Biologie* Marqueurs sériques de nécrose**
	J8	Échocardiographie	Échocardiographie
	3 mois	Échocardiographie	Échocardiographie
	6 mois	Examen clinique, ECG IRM TEP FDG Échocardiographie Holter rythme Post-potentiels ventriculaires SPECT Sestamibi (repos et stress)	Examen clinique, ECG IRM TEP FDG Échocardiographie Holter rythme Post-potentiels ventriculaires SPECT Sestamibi (repos et stress)
	1 an	Échocardiographie	Échocardiographie

* NFS, ionogramme plasmatique, ASAT, ALAT, phosphatases alcalines, gamma GT, INR, TCA, sérologies, CRP

** troponine Ic, CPK, CPK-MB

VU

NANCY, le **18 septembre 2009**

Le Président de Thèse

M le Professeur P.Y. MARIE

NANCY, le **21 septembre 2009**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation,

Mme le Professeur M.C. BÉNÉ

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, **25 septembre 2009**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKISON

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Objectif : notre thèse avait pour but d'évaluer l'apport de différentes techniques d'imagerie cardiaque dans le bilan préopératoire et le suivi post-thérapeutique des patients inclus dans une étude clinique nancéenne de thérapie cellulaire utilisant les cellules médullaires mononucléées. Il s'agissait de la tomoscintigraphie myocardique au Sestamibi (SPECT), la tomographie par émission de positons au Fluorodésoxyglucose (TEP au FDG) et l'IRM, **Méthodes :** quatorze patients nécessitant une revascularisation myocardique chirurgicale et présentant des séquelles sévères d'infarctus du myocarde ancien en SPECT (captation de Sestamibi < 50% sous dérivés nitrés) ont été randomisés entre un groupe « thérapie » (n=7) traité par pontage coronaire et thérapie cellulaire et un groupe « contrôle » (n=7) traité par pontage coronaire uniquement. Les modifications de la perfusion, du métabolisme et de la fonction myocardique ont été évaluées à un et six mois par la SPECT, la TEP au FDG et l'IRM cardiaque. **Résultats :** une amélioration à six mois de la perfusion dans les territoires sévèrement infarctés a été mise en évidence dans le groupe « thérapie » (variation de la captation de Sestamibi à 6 mois de $+6,8 \pm 5,4\%$; $p=0,01$) et non dans le groupe « contrôle » ($+1,0 \pm 4,3\%$). Cependant, cette amélioration n'était significative (> 9%) seulement chez trois patients du groupe « thérapie » qui avaient tous : des signes d'ischémie résiduelle lors du bilan préopératoire (« mismatch » FDG/Sestamibi), une amélioration concomitante à six mois de la contractilité dans les segments sévèrement infarctés, mais aussi des dysfonctions précoces inhabituelles des pontages coronaires. **Conclusion :** lorsque la thérapie cellulaire, utilisant des cellules médullaires mononucléées, est associée à une revascularisation par pontage coronarien, cette thérapie permet une amélioration de la perfusion dans les territoires d'infarctus myocardique chronique et sévère. Cependant, cet effet semble surtout net lorsque préexiste une ischémie résiduelle, et s'accompagne d'un taux élevé de dysfonction précoce des pontages coronaires.

TITRE EN ANGLAIS

Multimodal Imaging with SPECT, PET and MRI of Cardiac Cell Therapy : Results of a Clinical Study on Bone Marrow Stem Cells in Nancy.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2009

MOTS-CLÉS : Sestamibi-SPECT, FDG-PET, Cardiac-MR, Myocardial Viability, Left-Ventricular Functional Parameters, Bone Marrow Stem Cells, Cardiac Cell Therapy.

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

Objective : our study's purpose was to assess the informations provided by different cardiac imaging technics (Sestamibi-SPECT, FDG-PET and MRI) in the baseline staging and post-operative follow-up of patients included in a clinical study of cell therapy with Bone Marrow Stem Cells (MNCs). **Methods :** 14 patients referred to coronary artery bypass grafting (CABG) with >2-month old myocardial infarction (MI) and for whom a screening Sestamibi-SPECT had given evidence of severely damaged myocardium (< 50% uptake under nitrate), were randomized between a cell therapy group (n=7; CABG and injection of MNCs within areas of sever MI) and a control group (n=7; CABG alone). Changes in myocardial perfusion, metabolism and function were assessed up to 6 months by Sestamibi-SPECT, ¹⁸F-fluorodesoxyglucose-PET and cardiac MRI. **Results :** a post-therapeutic enhancement in the perfusion of MI areas was documented in cell therapy group (difference in Sestamibi uptake between 6-months and baseline: $+6,8 \pm 5,4\%$; $p=0,01$) and not in control group ($+1,0 \pm 4,3\%$). However, this perfusion enhancement was significant (> 9%) in only 3 cell therapy patients, who all had: (i) signs of residual ischemia at baseline (Sestamibi/FDG miss-match), (ii) concomitant 6-month improvements in the thickening of MI areas but (iii) surprising bypass dysfunctions at grafting sites. **Conclusion :** when added to bypass grafting, cell therapy with MNCs is associated with an enhanced perfusion within the areas of chronic and sever MI, but mainly in case of persisting ischemia at baseline and with a high incidence of early bypass dysfunction.