

La scintigraphie du myocarde

John Prior, MD, PhD
Service de Médecine nucléaire
Jeudi 31 janvier 2008 16h15–17h00



Objectifs (1)

- ▶ Comprendre le principe de réserve coronarienne
- ▶ Connaître les tests de provocation par ergométrie et vasodilatation pharmacologique
- ▶ Distinguer les aspects normaux et pathologiques en scintigraphie du myocarde

Objectifs (2)

- ▶ Préciser la place de la scintigraphie dans l'évaluation diagnostique, pronostique et fonctionnelle d'une cardiopathie ischémique
- ▶ Comprendre le principe de myocarde hibernant et sidéré et sa visualisation scintigraphique
- ▶ Présentation d'autres applications à venir (imagerie multimodale, du système sympathique, des cellules souches, de la plaque athéromateuse instable)

Introduction

- ▶ Les maladies cardiovasculaires sont responsables de >30% des décès en Suisse
- ▶ La probabilité pré-test de maladie coronarienne affecte le choix des tests appropriés (dépistage, suivi, management des symptômes et FRCV, revascularisation)
- ▶ Les médecins de premiers recours sont directement impliqués dans le suivi des patients avec maladie coronarienne

Scintigraphie myocardique

Scintigraphie Myocardique

- ▶ Capacité de détecter des sténoses coronariennes qui sont hémodynamiquement significatives (généralement $\geq 50\%$ diamètre ou 75% surface sur l'angiographie)
- ▶ Examen de repos et sous stress (exercice ou pharmacologique)
- ▶ Examen très répandu (18 mio. examens/an dans le monde), standardisé, opérateur indépendant

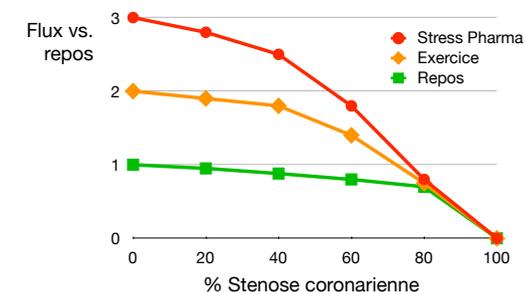
Indications: selon la question clinique (1)

- ▶ Patients asymptomatiques ou avec symptômes angineux, faible probabilité de CAD:
 - présence d'athérosclérose subclinique et évaluation du risque de CAD à long-terme (management agressif des FRCV)
- ▶ Patients à risque de CAD:
 - quel est le risque d'infarctus à court terme? (étendue et sévérité de l'ischémie)

Indications: selon la question clinique (2)

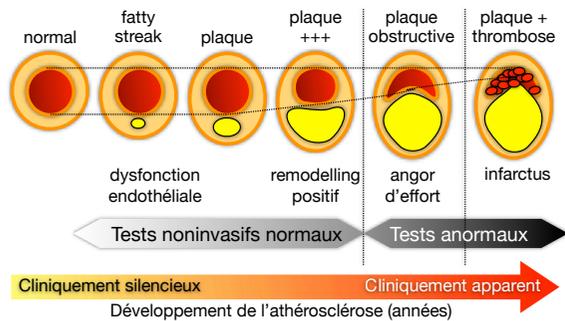
- ▶ Dans tous les stades de la maladie athéromateuse:
 - évaluation noninvasive de la thérapie
- ▶ Dès apparition d'une dysfonction ventriculaire:
 - est-ce qu'une intervention chirurgicale a des chances d'améliorer la fonction ventriculaire, la survie ou les symptômes?

Réserve coronarienne

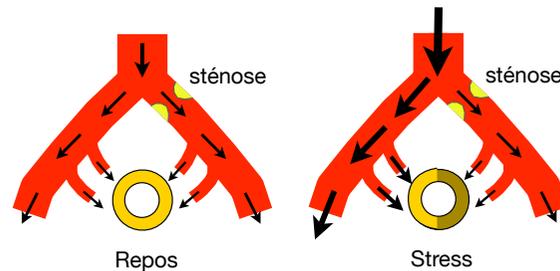


Gould KL. Am J Cardiol 1974

Evolution de la plaque athéromateuse



Physiopathologie: effet d'une sténose



Tests de provocation

- ▶ Exercice:
 - tapis roulant,
 - bicyclette ergométrique
- ▶ Stress pharmacologique
- ▶ Fonction endothéliale (test au froid, utilisé en recherche)



Exercice ergométrique (tapis roulant, bicyclette)

- ▶ **Exercice** : seulement valable si le patient atteint $\geq 85\%$ de la fréquence cardiaque maximale pour l'âge ($= 220 - \text{âge}$)
- ▶ Contre-indications: sténose aortique, AAA, BBG (phénomène d'hypoperfusion septale) ou rythme cardiaque électro-entraîné

Stress pharmacologique: vasodilatateurs

- ▶ **Dipyridamole** (*Persantine*®), $T_{1/2}=30$ min, inhibition de la recaptation et déamination de l'adénosine
- ▶ **Adénosine** (*Adénoscan*®), $T_{1/2}=20$ sec
 - récepteurs A_{2A} → vasodilat. coron. + périph.
 - récepteurs A_{2B} → bronchospasme
 - récepteurs A₁ → block AV
- ▶ Contre-indications: asthme, block AV du 2e ou 3e degrés, utilisation de xanthine (thé, café) moins de 12 heures auparavant



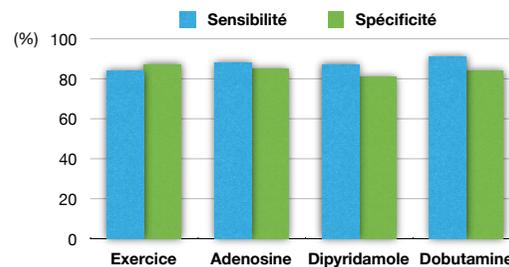
Stress pharmacologique: catécholamines de synthèse

- ▶ **Dobutamine** (*Dobutrex*®), $T_{1/2}=2$ min stimulation directe des récepteurs β_1 (β_2 et α_1) avec une augmentation dose-dépendante de la FC, de la TA et de la contractilité myocardique
- ▶ Augmentation du flux coronarien régional par augmentation physiologique du travail cardiaque (+atropine si FC $< 120/\text{min}$)
- ▶ Contre-indication: IM récent (< 7 jours), sténose aortique, AAA, (β -bloqueurs?)

Combinaison: exercice + stress pharmacologique

- ▶ Vasodilatateurs (dipyridamole, adénosine)
- ▶ Redistribution de la circulation sanguine durant l'effort → diminution des effets secondaires des vasodilatateurs (hypotension, block AV du 2e ou 3e degrés, bradycardie) → amélioration de la tolérance du patient
- ▶ Amélioration de la qualité d'image

Performances diagnostiques du stress



Futurs agents pharmacologiques

- ▶ Agonistes spécifiques des récepteurs A_{2A}
 - ▶ Effets secondaires moins fréquents (block AV, bronchospasmes)
 - ▶ Injection en bolus ($T_{1/2} \geq 2$ min)
 - ▶ Phase III en cours

Radiopharmaceutiques

▶ $^{201}\text{Tl}^+$ Chlorure de Thallium (1973)
analogue du potassium

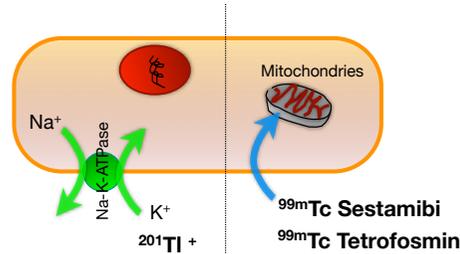
▶ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Sestamibi (1990)



▶ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Tetrofosmin (1996)



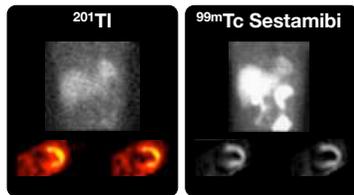
Mécanisme de captation des radiotraceurs



Propriétés

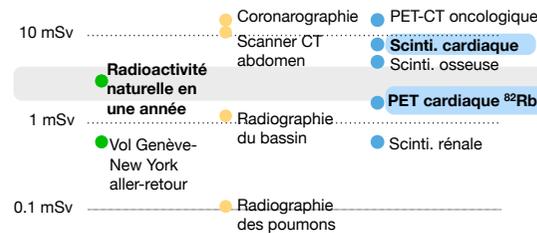
Propriété	^{201}Tl	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ Sestamibi	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ Tetrofosmin
Captation	Active	Passive	Passive
Extraction	87%	70%	54%
Redistribution	✓	✗	✗
Clairance	Rénale	Hépatique	Hépatique
Dose effective	20 mSv	5-10 mSv	4-8 mSv

Comparaison ^{201}Tl vs. $^{99\text{m}}\text{Tc}$

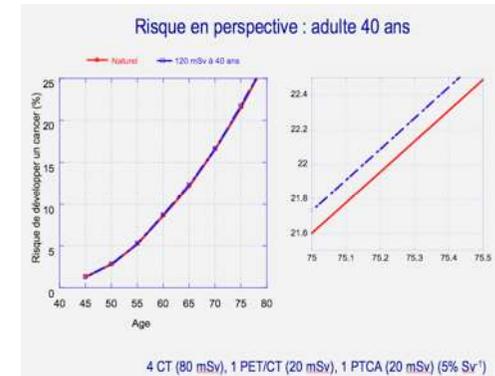


Propriétés	^{201}Tl	$^{99\text{m}}\text{Tc}$
$T_{1/2}$	73 heures	6 heures
Energie	69-80 keV	140 keV
50% atténuation	3.5 cm	4.6 cm

Radioactivité: Dose effective corps entier

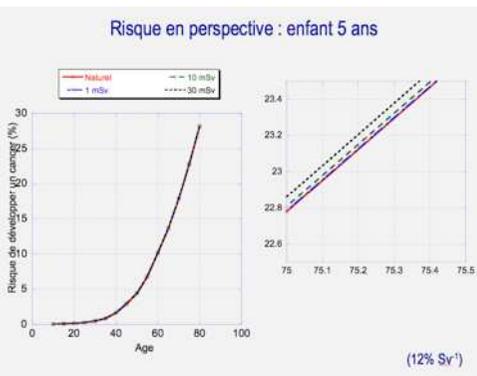


Risque en perspective : adulte 40 ans



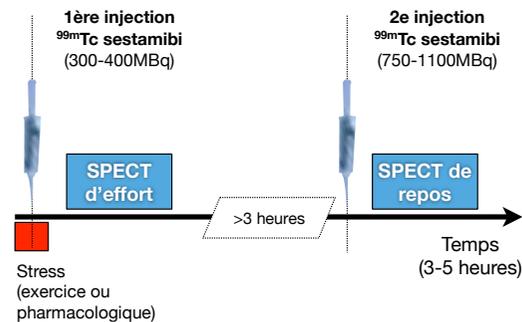
Verdun et al. IRA, 2007

Risque en perspective : enfant 5 ans



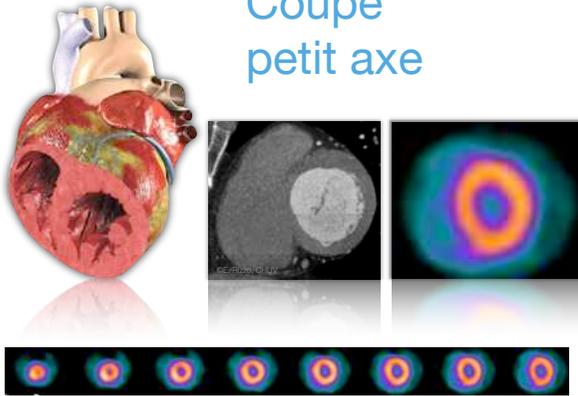
Verdun et al. IRA, 2007

Protocole d'examen / 1 jour

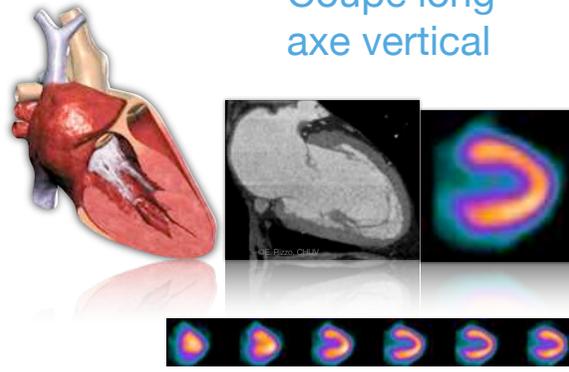


Anatomie

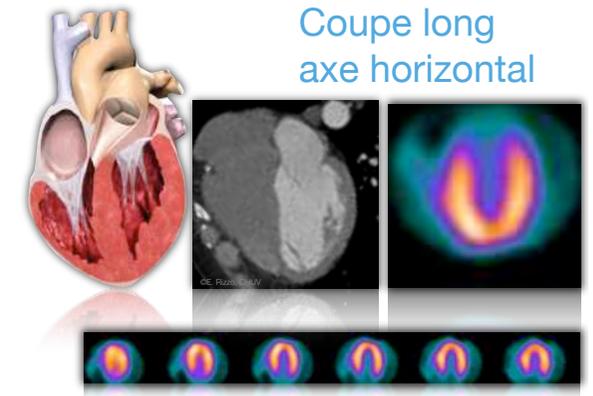
Coupe petit axe



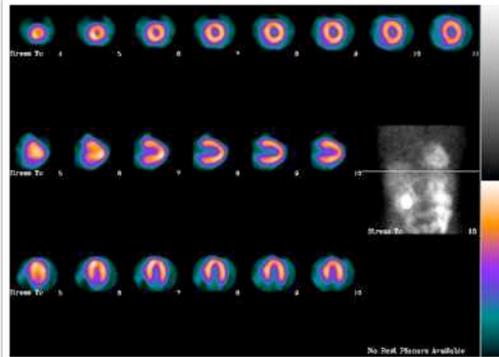
Coupe long axe vertical



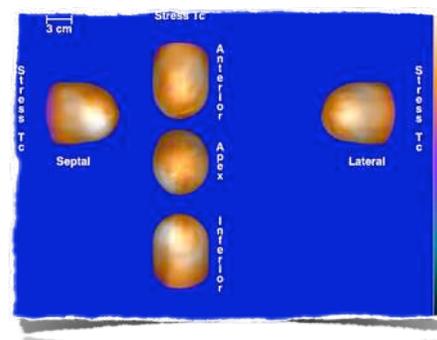
Coupe long axe horizontal



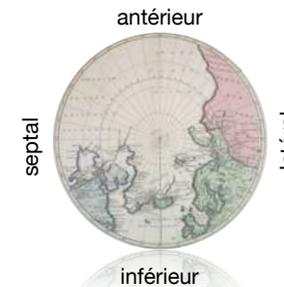
Affichage standard



Affichage 3D

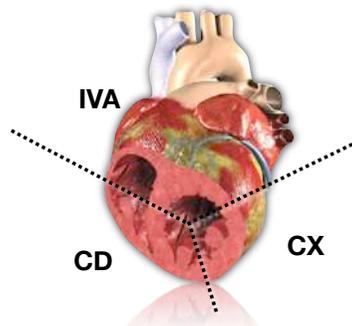


Cartographie polaire

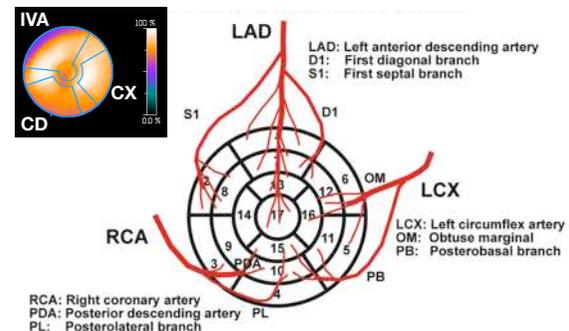


- ▶ Représentation planaire du myocarde du ventricule gauche
- ▶ Découpage du myocarde en 17 (20, 25) segments
- ▶ Facilite la comparaison stress-repos

Territoires coronariens

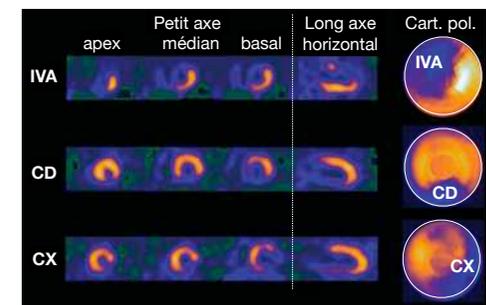


Territoires coronariens

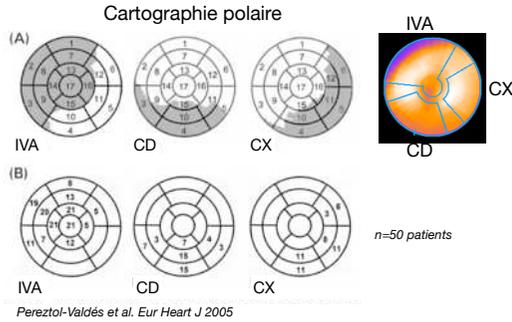


Territoires coronariens

Injection du radiotracer durant l'occlusion d'une coronaire



Territoires coronariens



Scintigraphie Myocardique: Interprétation

- ▶ Modèle à 17 segments :
 - Summed Stress Score (SSS)
 - Summed Rest Score (SRS) → "cicatrice"
 - Summed Difference Score (SDS=SSS-SRS) → "ischémie"
- ▶ Score de perfusion à 5 points :
 - 0 = normale ; 1 = équivoque ;
 - 2 = modérée ; 3 = sévère ;
 - 4 = absence de perfusion

Scintigraphie Myocardique: Interprétation

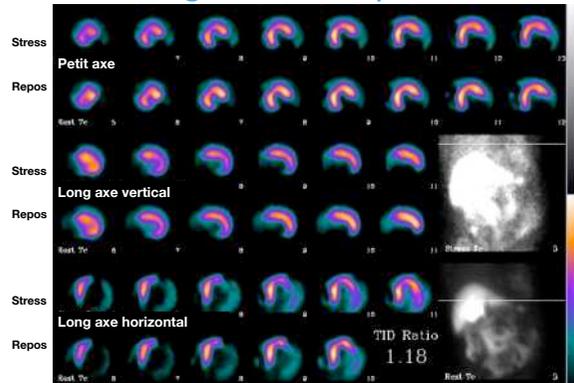
- ▶ Concept de **myocarde à risque** (= % de myocarde hypoperfusé) :

$$100\% \times SSS / SSS_{max} = 100\% \times SSS / 68$$
- ▶ Perfusion:
 - Normale <5% (SSS<3)
 - Discrètement anormale 5-9% (SSS=3-6)
 - Modérément anormale 10-14% (SSS=7-9)
 - Sévèrement anormale >15% (SSS≥10)

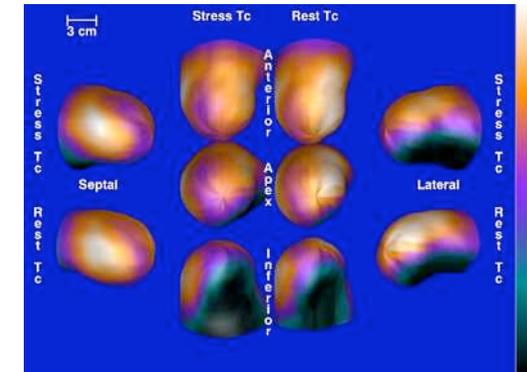
Gated-SPECT

- ▶ Acquisition synchronisée avec le rythme cardiaque (intervalle R-R divisé en 8):
-
- ▶ Permet de mesurer les volumes télésyst. et télédiastol. et calculer la fraction d'éjection

Vignette clinique 1

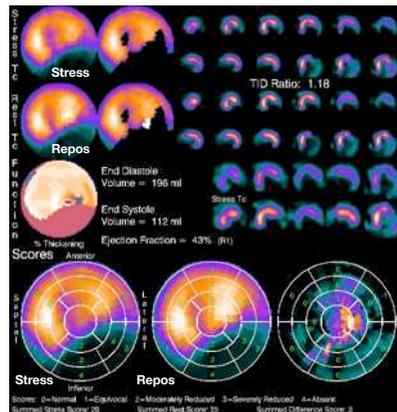


Vignette clinique 1

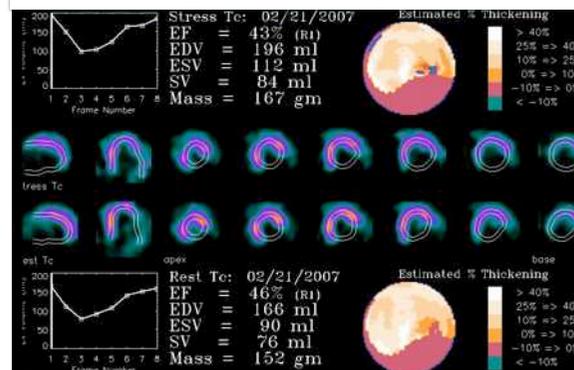


Vignette clinique 1

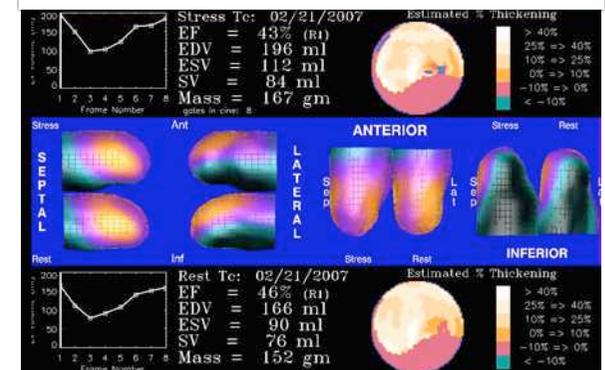
Défaut photopénique au repos inféro latéral sans modification au stress: infarctus du myocarde



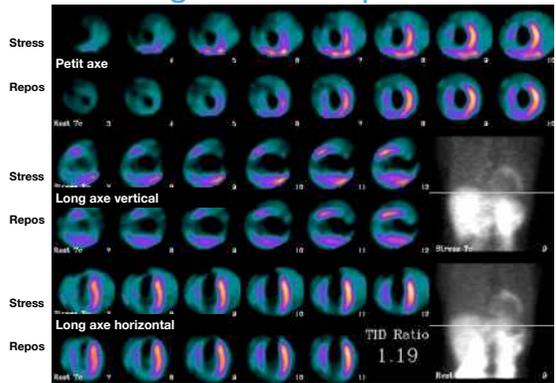
Vignette clinique 1



Vignette clinique 1

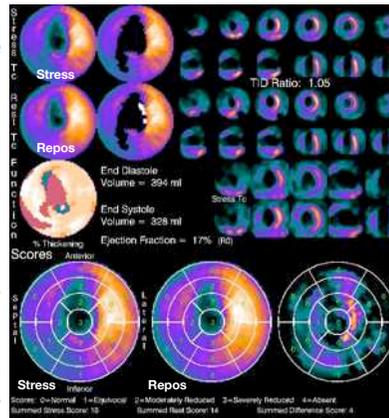


Vignette clinique 2

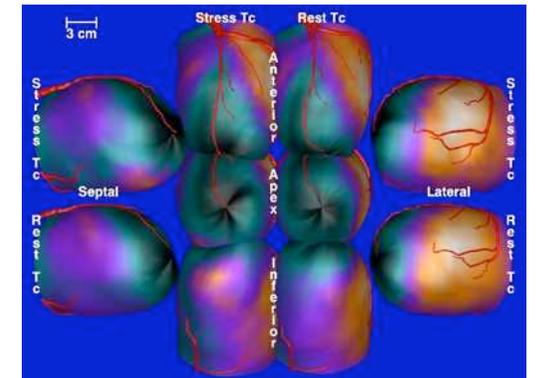


Vignette clinique 2

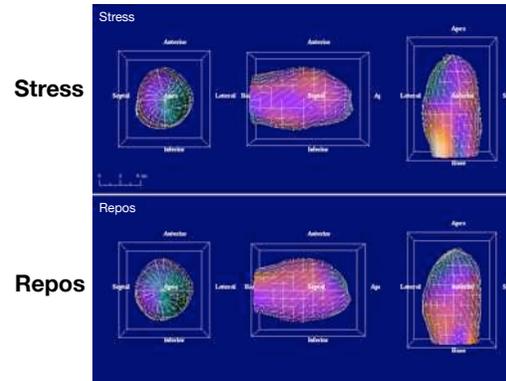
Défaut photo-pénique au repos étendu (IVA+CD) sans modification au stress: infarctus du myocarde



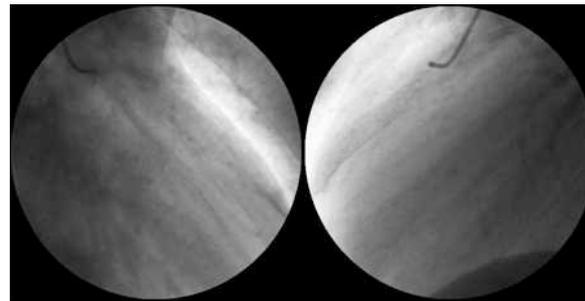
Vignette clinique 2



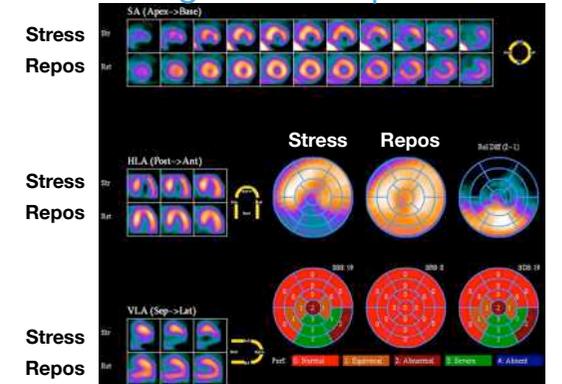
Vignette clinique 2



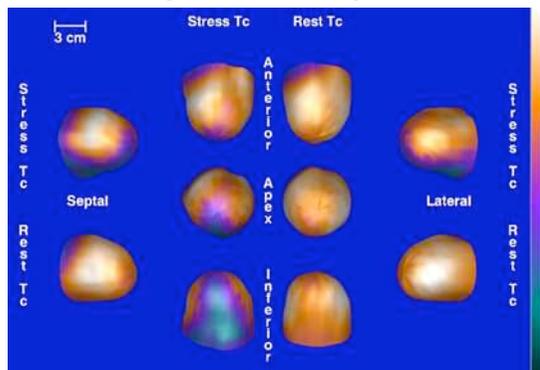
Vignette clinique 2



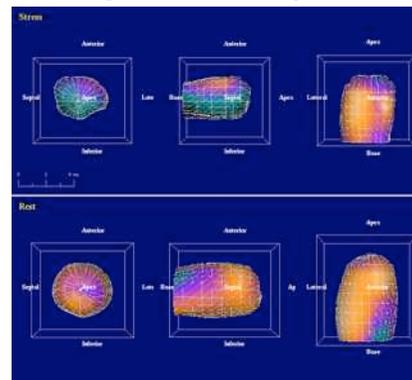
Vignette clinique 3



Vignette clinique 3



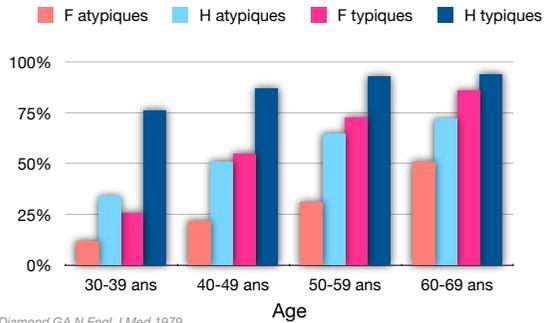
Vignette clinique 3



Indications scintigraphie

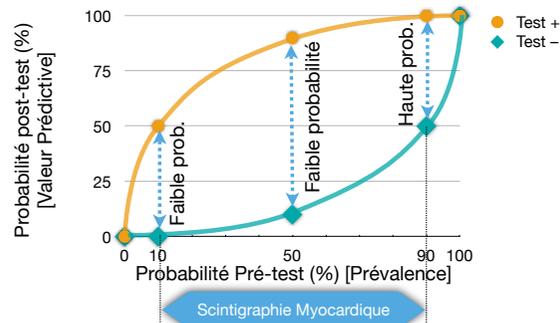
- ▶ Diagnostic d'ischémie myocardique:
 - patients symptomatiques
 - asymptomatiques sélectionnés (jusqu'à 20% des diabétiques ont une ischémie silencieuse!)
- ▶ Evaluation pronostique d'une cardiopathie ischémique connue
- ▶ Evaluation de l'efficacité des traitements:
 - de revascularisation (angioplastie, pont.)
 - médicamenteux

Probabilité de CAD Pré-test



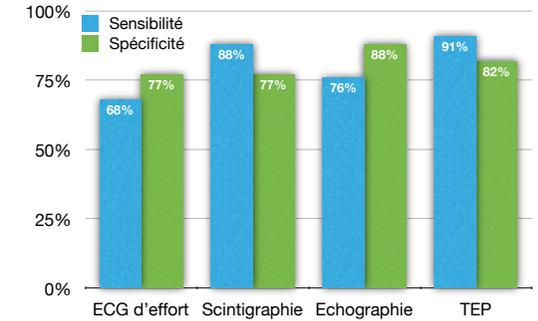
Diamond GA N Engl J Med 1979

Probabilité de CAD post-test



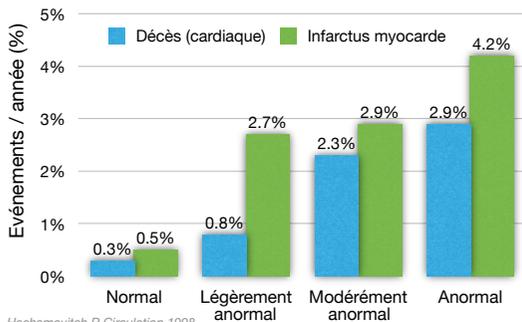
Faculté de biologie et de médecine

Performances diagnostiques



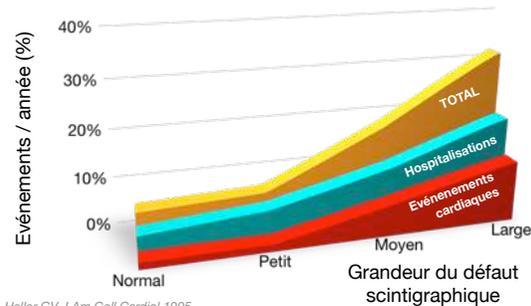
Faculté de biologie et de médecine

Prédiction des événements cardiovasculaires



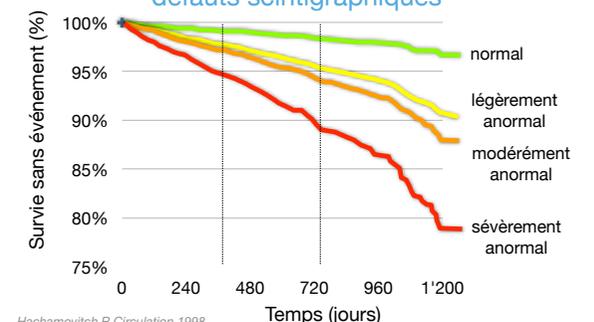
Hachamovitch R Circulation 1998

Prédiction des événements cardiaques par l'étendue du défaut scintigraphique



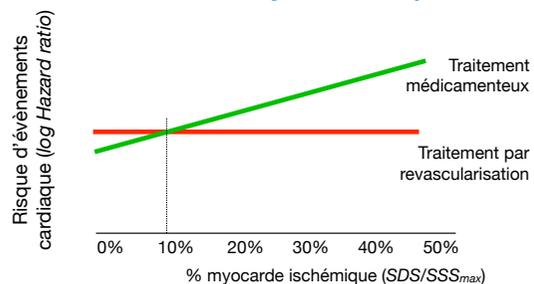
Heller GV J Am Coll Cardiol 1995

Prédiction des événements cardiovasculaires par la sévérité des défauts scintigraphiques



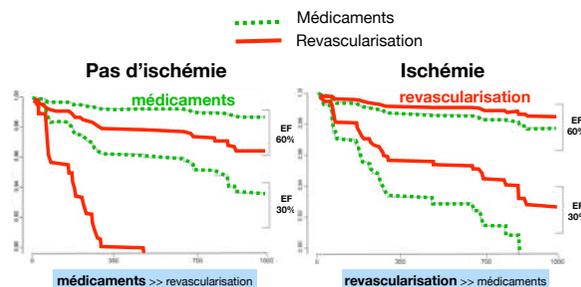
Hachamovitch R Circulation 1998

Choix du traitement d'une ischémie myocardique



Hachamovitch R Circulation 2002

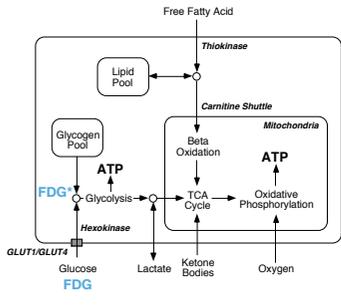
Effet du traitement et FE sur la survie sans événements (n=5366)



Hachamovitch R J Nucl Cardiol 2006

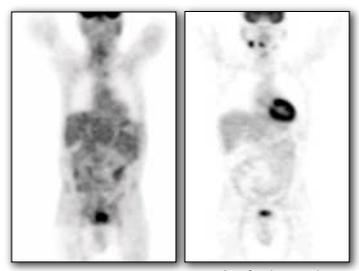
Viabilité myocardique

Métabolisme du ¹⁸F-FDG



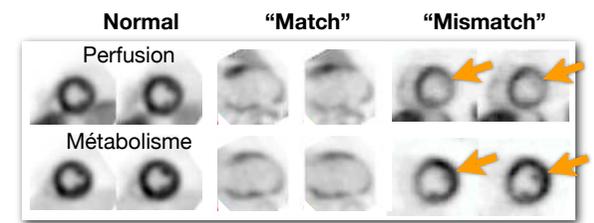
- Conditions normales: oxydation AG ou glucose
- Ischémie modérée:
 - 1oxydation des AG
 - 1glycolyse anaérobique
- Fluorodéoxyglucose (FDG):
 - captation similaire au glucose, mais plus de métabolisme possible après phosphorylation
 - marqueur de **myocarde ischémique** mais **encore viable**

Chargement en glucose avant l'examen ¹⁸F-FDG



A jeun Après ingestion de glucose

Viabilité myocardique

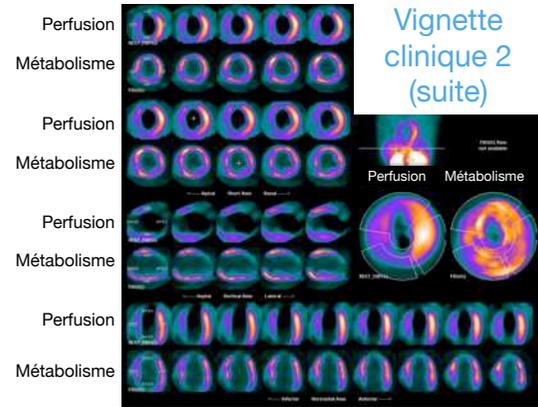


Aspect cicatriciel (infarctus) Viabilité myocardique

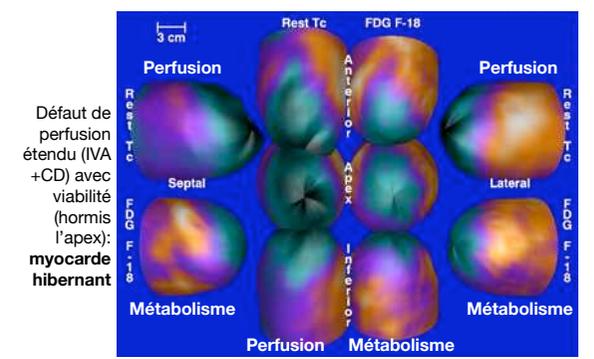
Définitions: Myocarde hibernant et sidéré

- Myocarde hibernant** = présence de myocarde viable et de trouble de la perfusion, si étendue >20-30% du myocarde : récupération fonctionnelle/symptomatique après revascularisation
- Myocarde sidéré** = troubles de la contraction sans trouble de la perfusion (après angor instable, IM aigu et reperfusion); en principe, pas de traitement nécessaire

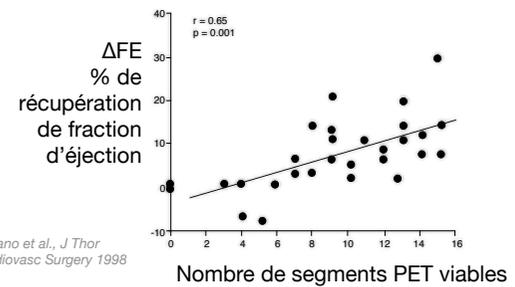
Vignette clinique 2 (suite)



Vignette clinique 2 (suite)

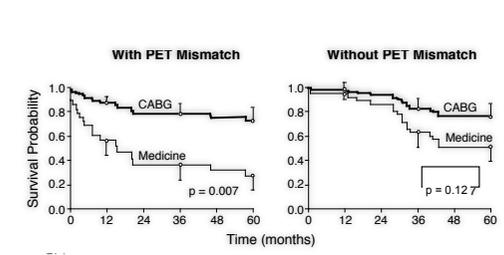


Prédiction de l'amélioration FE après pontage



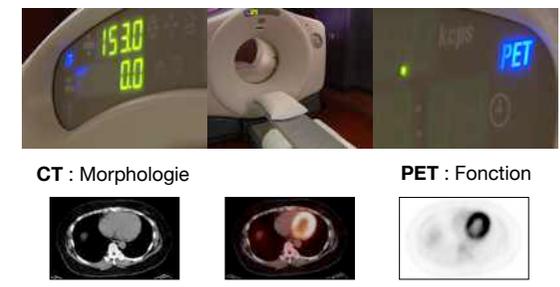
Pagano et al., J Thor Cardiovasc Surgery 1998

Pronostic à long-terme des patients avec dysfonction VG

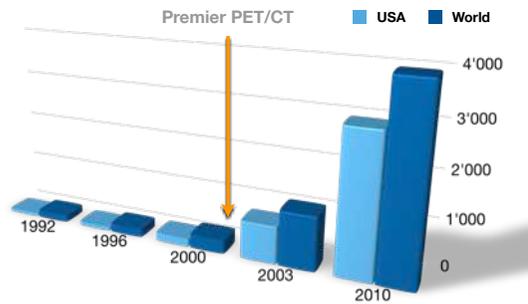


Di Carli et al., J Thor Cardiovasc Surgery 1998

PET-CT (TEP-TDM)



Scanners PET/CT

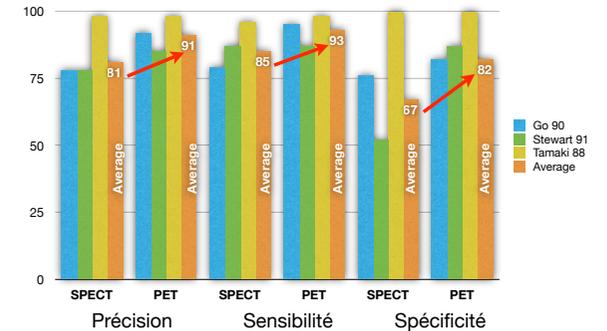


Imagerie par PET cardiaque

- ▶ Comparé à la scintigraphie SPECT:
 - meilleure résolution et sensibilité
 - correction d'atténuation
 - moins de radiation au patient
 - fraction d'éjection au stress
 - mesure quantitative du flux myocardique (maladies tritonculaires)



PET et SPECT c/o même patient



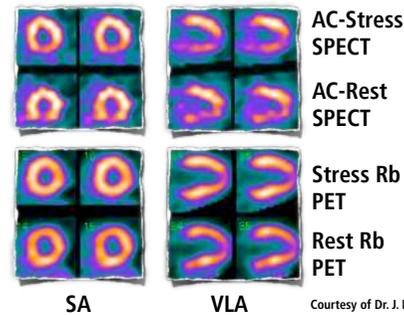
PET Cardiaque Générateur ⁸²Rubidium

Générateur ⁸²Sr/⁸²Rb
(T_{1/2} = 4 semaines)

Système d'infusion
(programmable)

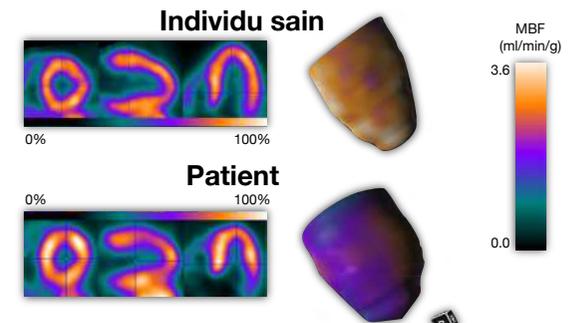


Clinical Case: OB (130 kg)



Courtesy of Dr. J. Machac
Mount Sinai School of Medicine

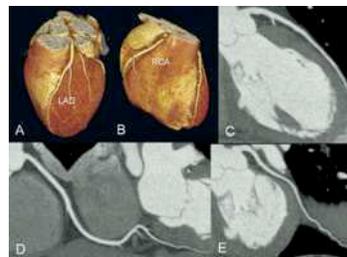
Evaluation quantitative



Prior et al., 2007

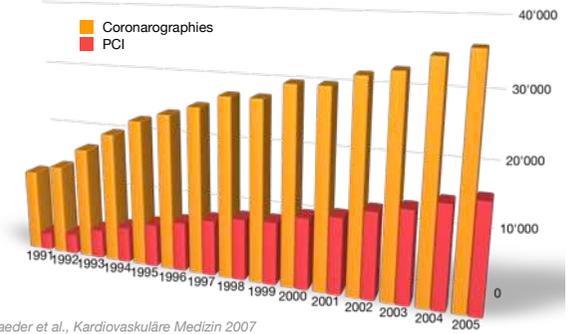
Imagerie multimodale

Evaluation combinée CT coronaire et perfusion myocardique sont COMPLEMENTAIRES!



- ▶ Apport du CT coronaire pour caractériser les sténoses
- ▶ Risque existe d'angioplastie/ stenting sans tenir compte des symptômes, de la répercussion fonctionnelle ou d'une évaluation pronostique
- ▶ Besoin de définir le rôle spécifique des différentes modalités d'imagerie

Nombre d'angiographies en Suisse



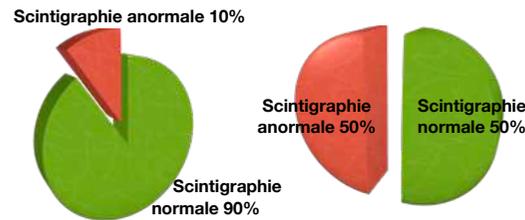
Maeder et al., *Kardiologische Medizin* 2007

Revasculariser toutes les sténoses?

- ▶ Registre CASS : revascularisation utile en cas de signes ECG d'ischémie (Weiner 1986)
- ▶ Seul. les lésions hémodynamiquement significatives devraient être vascularisées (Bech, de Bruyne et al. 2001)
- ▶ Bénéfice de l'intervention directement lié à la présence et l'étendue d'ischémie myocardique (Hachamovitch 2003)

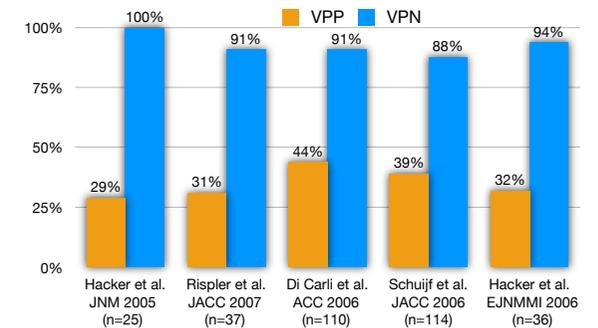
Désaccord CT coronaire - scintigraphie

CT coronaire normal Sténose sur le CT coronaire



Scheffel, Eur Radiol 2006

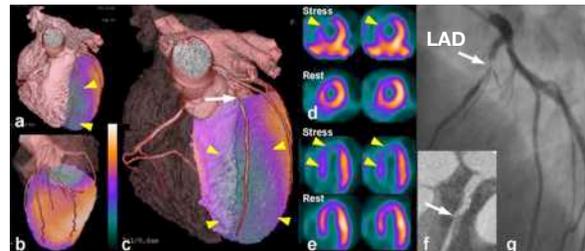
Détection ischémie myocardique par l'angio CT



Raisons du désaccord CT coronaire (anatomie) vs. perfusion myocardique (physiologie)

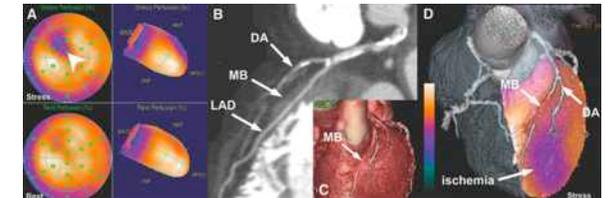
- ▶ Le degré de sténose n'est qu'un modeste reflet de la résistance coronarienne
Manque: longueur, forme, excentricité ou le nombre de sténose en série pouvant grandement affecter le flux
- ▶ Tonus vasomoteur et les flux coronariens collatéraux ne peuvent pas être évalués par une simple mesure du degré de sténose

Superposition fonction-morphologie



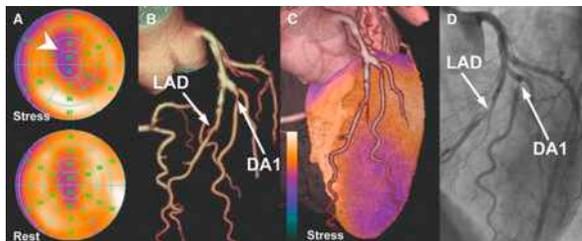
Gaemperli et al., Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007

Pont myocardique



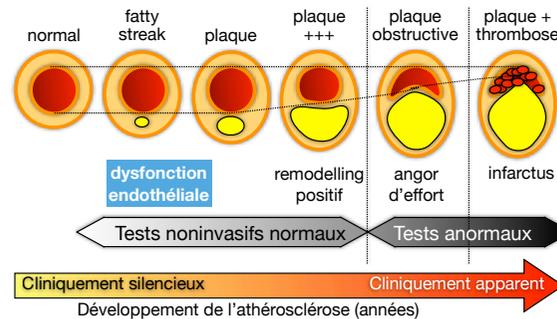
Gaemperli et al., JNM 2007

Evaluation sévérité de multiples sténose



Gaemperli et al., JNM 2007

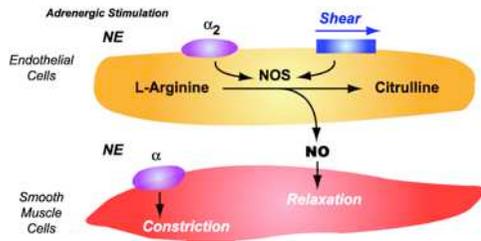
Dysfonction Endothéliale



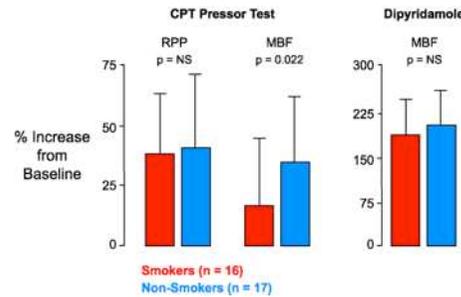
Test au froid: main durant 2 min dans de l'eau glacée



Test au froid (très simplifié)



Dysfonction endothéliale chez les fumeurs

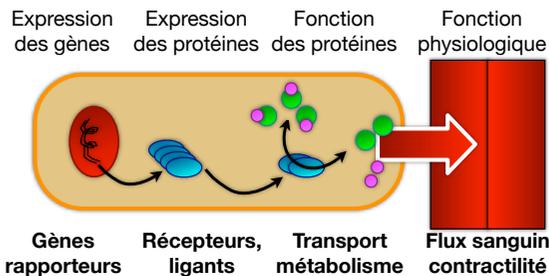


Imagerie moléculaire en cardiologie

Préclinique

- ▶ Changement de paradigme du diagnostic au pronostic et à la stratification du risque
- ▶ Traitement individualisé au patient
- ▶ Recherche l'évaluation de la thérapie
- ▶ Développement/validation de thérapies moléculaires
- ▶ Identification de structures cibles au niveau subcellulaire

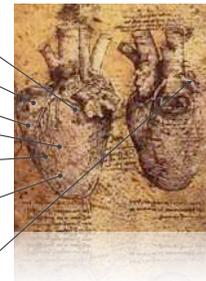
Du génotype au phénotype



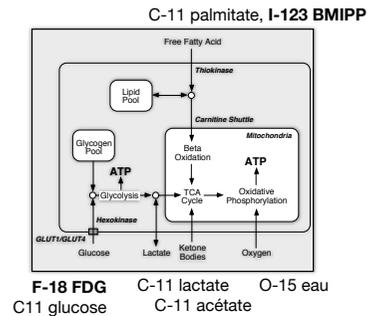
Cibles pour l'imagerie moléculaire

Préclinique

- Métabolisme
- Innervation
- Apoptose
- Angiogenèse
- Expression génique
- Cellules souches
- Plaque athéromateuse



Métabolisme cardiaque

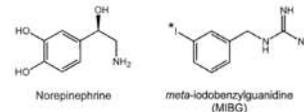


Métabolisme myocardique

- ▶ Utilisation clinique: recherche de la viabilité myocardique (FDG)
- ▶ Outils de recherche en physiopathologie
- ▶ Métabolisme des acides gras: potentiel utilisation en tant que marqueur d'ischémie (BMIPP= acide bétaméthylido-phénylpentadécanoïque) plusieurs heures (voire jours) après un épisode d'ischémie

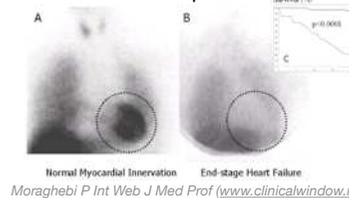
Imagerie de l'innervation sympathique

- ▶ I-123 MIBG (métaiodobenzylguanidine) imagerie des terminaisons nerveuses sympathiques du myocarde



Imagerie de l'innervation sympathique

- ▶ Utilisation clinique de la MIBG en tant que marqueur pronostic dans les arythmies et l'insuffisance cardiaque



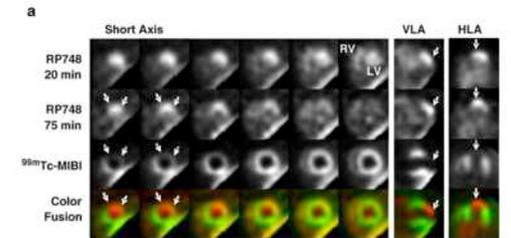
Imagerie de l'apoptose

- ▶ Annexine V radiomarqué qui localise la phosphatidylsérine (normalement intracellulaire)
- ▶ Visualisation in vivo de la mort cellulaire (infarctus du myocarde, rejet de greffe cardiaque)
- ▶ "Work in progress"

Imagerie de l'angiogénèse

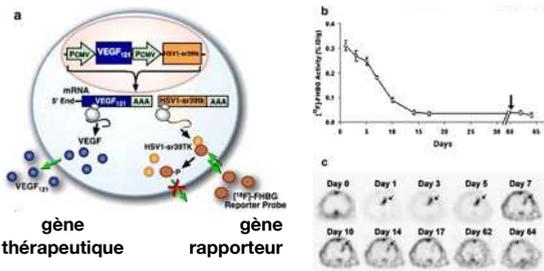
- ▶ Intégrines: molécules d'adhésion
- ▶ Evaluation de l'expression de molécules d'adhésion (angiogénèse, tumeurs, thrombus, inflammation)
- ▶ Utilisation largement pré-clinique, pas encore d'indication clinique

Imagerie de l'angiogénèse in vivo ciblant l' $\alpha v \beta 3$



Meoli DF J Clin Investig 2004

Imagerie par gène rapporteur (reporter gene)



Wu JC Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005

Imagerie par gène rapporteur

- ▶ Mesure le succès du transfert de gène:
 - expression du gène / la région cible ?
 - intensité ?
 - durée ?
 - relation avec un effet fonctionnel ?
- ▶ Contamination systémique?
- ▶ Utilisation pré-clinique, pas d'indication clinique (work in progress)

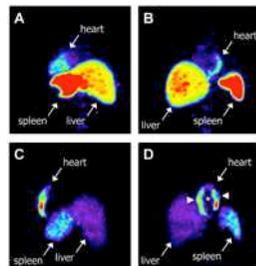
Imagerie de la thérapie cellulaire

- ▶ Etudes cliniques phase I/II sur la thérapie cellulaire en cours (cellules souches issues de la moelle osseuse dans l'IM)
- ▶ Localisation/viabilité des cellules transplantées (homing) ?
- ▶ Corrélation avec les effets fonctionnels ?
- ▶ Plusieurs méthodes (In-111, FDG, gènes rapporteurs)

Monitoring de la thérapie cellulaire

Cellules moelle osseuse non sélect. (1-3% accumulation cardiaque)

Cellules moelle osseuse enrichie CD-34 (14-39% accumulation cardiaque)

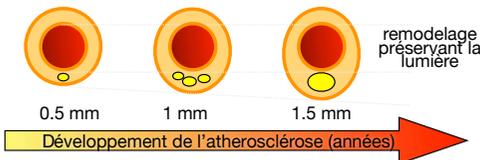


Injection/CX de cellules autologues de moelle osseuse radiomarquées par 100MBq de ^{18}F -FDG

Hofmann M Circulation 2005

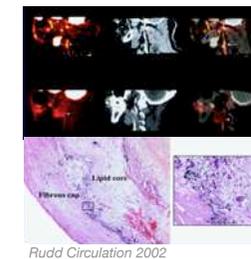
Imagerie de la plaque athéromateuse

- ▶ Syndromes coronariens aigus résultent en majorité de ruptures de la plaque aux endroits où les sténoses sont modestes (mais sujets à des remaniements importants)

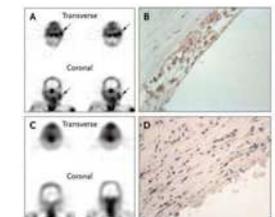


Imagerie de la plaque

- ▶ Inflammation (FDG)
- ▶ Imagerie de la plaque instable (annexine V)



Rudd Circulation 2002



Kietselaer N Engl J Med 2004

Imagerie de la plaque

- ▶ Phases expérimentale du développement
- ▶ Applications chez l'homme que dans quelques études
- ▶ Problème méthodologiques pour l'imagerie des coronaires en cours de résolution

Ce cours sera disponible pour iPod
demain 01.02.2008 (iTune)

