



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>

Double. 177320
D

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2004

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N° 16.

THÈSE



pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

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

Damien MANDRY

Le 20 octobre 2004

**ANALYSE MULTICOMPARTIMENTALE DE LA
CINÉTIQUE DU GADOLINIUM-DTPA DANS
L'INFARCTUS MYOCARDIQUE CHRONIQUE**

Examinateurs de la thèse :

M. P.-Y. MARIE	Professeur	Président
M. D. REGENT	Professeur	}
M. E. ALIOT	Professeur	}
M. J. FELBLINGER	Professeur	}
Mme F. LAPICQUE	Docteur ès Sciences Chimiques	}

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D 007 229777 4

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

2004

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

N°

THÈSE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE



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

Damien MANDRY

Le 20 octobre 2004

**ANALYSE MULTICOMPARTIMENTALE DE LA
CINÉTIQUE DU GADOLINIUM-DTPA DANS
L'INFARCTUS MYOCARDIQUE CHRONIQUE**

Examinateurs de la thèse :

M. P.-Y. MARIE	Professeur	Président
M. D. REGENT	Professeur	}
M. E. ALIOT	Professeur	}
M. J. FELBLINGER	Professeur	}
Mme F. LAPICQUE	Docteur ès Sciences Chimiques	}

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 Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Jacques ROLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT
Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU - Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT
Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROS DIDIER

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 – Professeur Eric LABOYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

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

Professeur Luc PICARD – 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^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{me} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{me} sous-section : (Biologie cellulaire)

Professeur Claude BURLET

4^{me} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**1^{re} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

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

Professeur Bernard FORTIER

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

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**1^{re} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

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

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

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

Professeur Henry COUDANE

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

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

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

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{me} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{me} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE****1^{re} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

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

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

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

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{me} 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^{re} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

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

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

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

Professeur Jean-Pierre KAHN

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

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

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

Professeur Jean-Marie ANDRE

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

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

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

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{me} sous-section : (Dermato-vénérérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

2^{me} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU

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

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

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

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

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

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

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

3^{me} sous-section : (Néphrologie)

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

4^{me} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

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

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

Professeur Francis PENIN – Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

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

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

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

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

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

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – 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

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

Professeur Hubert GERARD

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 Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

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

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

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

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

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

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

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

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Didier QUILLIOT

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

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

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

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

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTEL-AUDONNEAU

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

1^{re} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur François ALLA

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

Docteur Pierre GILLOIS

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

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

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

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

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

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

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

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**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

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

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

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

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

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS
Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT
Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT – Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Daniel SCHMITT

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHELSEN (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 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 (VIÉTNAM)

A notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur Pierre-Yves MARIE

Professeur de Biophysique et traitement de l'image

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous témoignez en présidant le jury de notre thèse.

Vous nous avez accueilli chaleureusement et nous avez initié à l'IRM cardiaque. Nous avons pu apprécier l'enthousiasme avec lequel vous pratiquez votre art.

Que ce travail soit pour vous le témoignage de notre profond respect et de notre admiration.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Denis REGENT

Professeur de Radiologie

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.

Vous nous avez accueilli au cours de notre premier semestre et nous avez fait apprécier notre discipline.

Nous vous remercions pour la qualité de l'enseignement que vous nous avez prodigué au cours de notre internat.

Soyez assuré de notre admiration.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Etienne ALIOT

Professeur de Cardiologie et maladies cardio-vasculaires

Nous sommes très honorés de votre participation à notre jury de thèse.

Au cours du semestre effectué dans votre service, nous avons pu apprécier vos qualités humaines et professionnelles.

En témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur de Radiologie et imagerie médicale

Nous sommes très heureux et touchés de vous compter parmi nos juges.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Nous avons apprécié votre disponibilité à l'occasion de nos travaux antérieurs.

Veuillez croire en l'expression de notre gratitude et de notre estime.

A notre Juge,

Madame le Docteur Françoise LAPICQUE

Docteur ès sciences chimiques

Maître de conférence des Universités – Praticien Hospitalier

Nous sommes honorés de votre participation à notre jury de thèse.

Vous avez porté un vif intérêt à ce travail et avez fait preuve d'une grande disponibilité et d'une grande patience à notre égard pour nous initier aux méandres de l'analyse compartimentale.

Nous vous en sommes infiniment reconnaissants et vous prions de croire en l'expression de notre profond respect.

A nos Maîtres d'internat

Monsieur le Professeur L. PICARD
Monsieur le Professeur S. BRACARD
Monsieur le Professeur R. ANXIONNAT
Monsieur le Professeur M. BRAUN
Monsieur le Professeur M. CLAUDON
Monsieur le Professeur J. ROLAND
Monsieur le Professeur A. BLUM
Monsieur le Docteur J.-L. ULRICH
Monsieur le Professeur N. SADOUL
Monsieur le Professeur C. DE CHILLOU
Monsieur le Professeur F. ZANNAD

A leurs collaborateurs

Madame le Docteur V. LAURENT
Madame le Docteur L. MAINARD
Madame le Docteur M.-A. GALLOY
Madame le Docteur C. MORET
Madame le Docteur M. PECASTAINGS
Madame le Docteur S. GROSS-NANTY
Madame le Docteur M. DENEUVILLE
Madame le Docteur J. FANGET-CARMINATI
Madame le Docteur S. BEOT
Monsieur le Docteur H. BOCCACINI
Monsieur le Docteur C. BAZIN
Monsieur le Docteur L. DEBELLE
Monsieur le Docteur L. CANNARD
Monsieur le Docteur J.-C. LECLERC
Monsieur le Docteur S. TISSIER
Monsieur le Docteur M. NICOLAS
Monsieur le Docteur A. CORDEBAR
Monsieur le Docteur T. LUDIG
Monsieur le Docteur F. WALTER
Monsieur le Docteur B. GRIGNON
Monsieur le Docteur X. ZHU
Monsieur le Docteur F. PIERUCCI
Monsieur le Docteur J. FAYS
Monsieur le Docteur P. HENROT
Monsieur le Docteur A. PEUTOT
Monsieur le Docteur D. SCHWING
Monsieur le Docteur T. BOUDAA
Monsieur le Docteur P. AHOUANGNIVO

A mes collègues d'internat.

A tout le personnel paramédical, et en particulier aux manipulatrices de l'IRM de Brabois, toujours disponibles pour mes divers travaux.

A toute l'équipe de recherche IADI : Imagerie Adaptative Diagnostique et Interventionnelle.

A Madame le Dr W. DJABALLAH, Messieurs les Dr N. DAVID et A. CODREANU, pour leur contribution à mon apprentissage de l'IRM cardiaque et à la préparation de ce travail.

A Monsieur le Dr K. DJABALLAH et au personnel médical et paramédical du laboratoire d'épreuves d'efforts pour leur accueil et leurs conseils au cours de ce semestre riche en événements.

Aux laboratoires Guerbet et Amersham pour leur participation à cette thèse.

A mes parents pour leur soutien tout au long de mes études et leur affection.

A ma sœur Laure, avec toute ma tendresse.

A mes grands-mères et à leurs époux disparus.

A toute ma belle-famille.

A mes oncles et tantes.

A mes cousines et cousins.

A toute ma famille.

A tous mes amis.

A Sylvie et à notre fils qu'elle porte...

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'interviendrais 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 entretiendrais 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 MATIERES

INTRODUCTION 24**PREMIÈRE PARTIE : CIRCULATION CORONAIRES, ISCHÉMIE ET VIABILITÉ MYOCARDIQUE..... 27****I. ANATOMIE DU CŒUR ET DES ARTÈRES CORONAIRES..... 28**

I.A. DESCRIPTION GÉNÉRALE..... 28

I.B. ARTÈRES CORONAIRES 28

I.B.1. Artère coronaire gauche : 28

I.B.2. Artère coronaire droite : 29

I.B.3. Notion de dominance 29

I.B.4. Collatéralité 30

I.C. HISTOLOGIE DU MYOCARDE NORMAL 30

II. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ISCHÉMIE MYOCARDIQUE..... 31

II.A. ATHÉROSCLÉROSE 31

II.B. MODIFICATIONS ULTRASTRUCTURALES ET HISTOLOGIQUES AU COURS DE L'ISCHÉMIE

MYOCARDIQUE 32

II.B.1. Evénements précoces et réversibles 32

II.B.2. Evénements irréversibles 33

II.B.3. Evolution et cicatrisation 33

II.C. onde de progression de la nécrose ischémique 35

II.D. CONSÉQUENCES SUR LE MYOCARDE SAIN 36

II.E. CONSÉQUENCES FONCTIONNELLES DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE 36

II.E.1. Les conséquences immédiates 36

II.E.2. Le remodelage tardif 37

II.F. NOTION DE VIABILITÉ MYOCARDIQUE ET IMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES 37

III. MÉTHODES D'EXPLORATION DE LA VIABILITÉ MYOCARDIQUE 40

III.A. ÉLECTROCARDIOGRAMME..... 40

III.B. ÉCHOGRAPHIE-DOBUTAMINE 40

III.C. MÉTHODES ISOTOPHIQUES 41

III.C.1. Tomographies par émission de monophotoniques (TEMP)..... 41

III.C.1.1. Thallium 201 (^{201}TI)..... 42III.C.1.2. Traceurs marqués au technetium-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) 43

III.C.2. Tomographie par émission de positons (TEP)	44
III.D. IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (IRM).....	45
III.D.1. Spectroscopie.....	45
III.D.2. Étude de la fonction contractile	46
III.D.2.1. Au repos	46
III.D.2.2. Réserve inotope	46
III.D.3. Premier passage.....	47
III.D.4. Rétention tardive des traceurs extracellulaires marqués par le gadolinium	48
IV. ANALYSE COMPARTIMENTALE.....	51
IV.A. PRINCIPES DE L'ANALYSE COMPARTIMENTALE	51
IV.A.1. Objectif.....	51
IV.A.2. Mise en œuvre	51
IV.A.2.1. Spécification du modèle	51
IV.A.2.2. Calcul des cinétiques.....	52
IV.A.2.3. Exemple	52
IV.B. PREMIER PASSAGE	53
IV.C. A L'ÉQUILIBRE	55
<u>DEUXIÈME PARTIE : ÉTUDE CLINIQUE.....</u>	<u>57</u>

I. MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	59
I.A. POPULATION	59
I.A.1. Critères d'inclusion	59
I.A.2. Recueil des données démographiques et paracliniques	59
I.B. TOMOSCINTIGRAPHIE MYOCARDIQUE	60
I.C. IRM	61
I.C.1. Équipement IRM	61
I.C.2. Étude de la fonction ventriculaire gauche.....	61
I.C.3. Étude de la perfusion myocardique au premier passage.....	62
I.C.4. Étude de la cinétique tardive du traceur.....	63
I.D. ANALYSE DES DONNÉES IRM	64
I.D.1. Étude de la fonction ventriculaire gauche.....	64
I.D.2. Analyse de la perfusion myocardique au premier passage et de la rétention tardive à 15 minutes	65

I.D.2.1. Perfusion myocardique au premier passage.....	65
I.D.2.2. Rétention tardive (15 minutes)	65
I.D.3. Analyse quantitative de la cinétique du traceur	66
I.D.3.1. Définition des trois régions d'intérêt	66
I.D.3.2. Analyse multicompartmentale.....	67
I.D.4. Statistiques	69
II. RÉSULTATS	70
II.A. CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION	70
II.B. ÉTUDE DE LA PERFUSION TISSULAIRE AU PREMIER PASSAGE	72
II.C. ÉTUDE QUANTITATIVE DE LA CINÉTIQUE DU TRACEUR	73
II.C.1. Description des territoires étudiés.....	73
II.C.2. Index de contraste à 15 minutes et coefficient de partage	74
II.C.3. Description des courbes obtenues et analyse multicompartmentale	75
II.C.3.1. Compartiment sanguin.....	75
II.C.3.2. Région « contrôle »	76
II.C.3.3. Région « infarctus »	76
II.C.4. Facteurs prédictifs du contraste entre myocarde infarci et myocarde sain	78
II.C.5. Planches récapitulatives par patient	80
III. DISCUSSION	95
III.A. POPULATION ÉTUDIÉE.....	95
III.B. CHOIX DU PROTOCOLE	96
III.B.1. Séquence utilisée.....	96
III.B.2. Choix de la coupe	96
III.B.3. Durée du suivi après l'injection.....	97
III.C. ANALYSE MULTICOMPARTIMENTALE	98
III.C.1. Choix du modèle mathématique d'analyse multicompartmentale	98
III.C.2. Conversion de l'intensité du signal en concentration du traceur.....	99
III.C.3. Résultats de l'étude quantitative de la cinétique du traceur	100
III.C.3.1. Etude de la perfusion myocardique au premier passage	100
III.C.3.2. Etude des flux entre les différents compartiments.....	101
III.C.3.3. Volume sanguin régional.....	101
III.C.3.4. Volume de distribution interstitiel	102
III.C.3.5. Coefficient de partage	102

<u>CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES</u>	104
<u>BIBLIOGRAPHIE.....</u>	106
<u>ANNEXES.....</u>	122
ANNEXE 1 : DÉTAIL DU MODÈLE D'ANALYSE COMPARTIMENTALE.....	123

INTRODUCTION



Les maladies cardiovasculaires représentent désormais la première cause de mortalité dans les pays développés. En France environ 165000 décès leur sont imputables chaque année, dont la moitié est liée à l'insuffisance coronaire. Elles sont également responsables de nombreuses complications et représentent un coût très important. Toutefois, la morbi-mortalité de ces maladies cardiovasculaires a tendance à régresser, malgré le vieillissement de la population, grâce à une meilleure maîtrise des facteurs de risque et des progrès dans la prise en charge et le traitement des patients (1).

Dans l'insuffisance coronaire, la mortalité est principalement liée à la dysfonction ventriculaire gauche dont la sévérité est corrélée à l'étendue de la nécrose myocardique. Toutefois, cette dysfonction et le pronostic des patients peuvent être améliorés par les thérapeutiques de revascularisation quand du myocarde viable persiste dans les territoires atteints. L'identification de ce myocarde viable est donc capitale pour décider des modalités thérapeutiques optimales en cas de dysfonction cardiaque ischémique sévère.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet, en un seul examen, d'apprécier la fonction ventriculaire gauche segmentaire et globale, d'étudier la perfusion du myocarde et de détecter une éventuelle cicatrice. Cette cicatrice est mise en évidence grâce à la « rétention tardive » du traceur, tel que le gadolinium-DTPA, (Gd-DTPA) qui résulte de son accumulation dans le secteur interstitiel. On sait, en effet, qu'après leur injection par voie veineuse, ces traceurs diffusent librement dans l'espace extracellulaire (plasma et interstitium) à travers de la membrane capillaire, en raison de leur petite taille. En revanche ils ne peuvent franchir la membrane phospholipidique cellulaire en raison de leur caractère très hydrophile. En pratique, les images cardiaques de rétention tardive sont réalisées de dix à vingt minutes après l'injection du traceur, lorsque celui-ci a été presque entièrement éliminé du myocarde sain. Ces images mettent en évidence des zones d'hypersignal témoignant d'une accumulation du traceur dans les zones nécrosées. Or le volume extracellulaire dans lequel se distribue le traceur est accru dans les territoires infarcis d'autant plus que le volume cellulaire, et donc le nombre de myocytes encore vivants, est réduit. Ainsi lorsque existent des destructions cellulaires, le traceur se dilue initialement dans un volume liquidien interstitiel qui est plus important. Cependant, cette relation entre l'importance de la rétention tardive et la sévérité des destructions cellulaires n'est pas parfaite. Par exemple, l'hypersignal témoignant de cette rétention tardive du traceur est parfois difficile à visualiser dans des territoires très amincis, alors que ceux-ci sont irréversiblement détruits. En fait, ce phénomène de redistribution

tardive n'est pas uniquement lié à l'accroissement du volume de distribution extracellulaire du traceur, et donc à l'importance des lésions cellulaires. Il dépend aussi très probablement d'autres facteurs Parmi ceux-ci, le débit de perfusion tissulaire joue probablement en modulant la quantité de traceur pouvant diffuser vers le secteur interstitiel dans le territoire infarci.

Le but de mon travail de thèse était d'essayer : d'une part, de mieux comprendre les phénomènes dont dépend la rétention tardive et, d'autre part, de déterminer directement le volume de distribution du traceur dans les territoires infarcis puisqu'il s'agit du paramètre qui renseigne réellement sur l'importance des destructions cellulaires.

Pour répondre à ces objectifs, nous avons développé un modèle d'analyse multicompartimentale permettant d'estimer non seulement le volume de distribution extracellulaire du gadolinium-DTPA, mais aussi les flux de ce traceur entre le compartiment sanguin et le secteur interstitiel. Ce modèle a été développé par le Dr Lapicque (UMR 7561 CNRS – faculté de médecine de Nancy) qui est une spécialiste de ce type d'analyse.

Après un rappel des principales notions d'anatomie coronaire et de physiopathologie de l'ischémie myocardique, nous définirons le concept et les méthodes d'exploration de la viabilité myocardique. Puis nous expliquerons les principes de l'analyse multicompartimentale que nous avons utilisée pour l'étude de la cinétique du gadolinium-DTPA dans le myocarde sain et le myocarde nécrosé. Enfin, nous exposerons une étude clinique d'application dans l'infarctus myocardique chronique, chez des patients pour lesquels un bilan de viabilité par IRM avait été prescrit. La réalisation de cette étude n'a nécessité que la réalisation de quelques coupes supplémentaires, sans modifier la procédure de cet examen ni la rallonger.

PREMIERE PARTIE :

CIRCULATION CORONAIRE,

ISCHEMIE ET VIABILITE

MYOCARDIQUE.

I. ANATOMIE DU CŒUR ET DES ARTERES CORONAIRES

I.A. Description générale

Le cœur est constitué de quatre cavités, deux oreillettes et deux ventricules, et a pour rôle principal de propulser le sang d'une part dans la circulation pulmonaire où il est oxygéné et d'autre part dans l'aorte d'où il est distribué à l'ensemble de l'organisme jusqu'aux vaisseaux capillaires périphériques. Le débit cardiaque est d'environ 5 L/mn chez un adulte normal, dont environ 4% irrigue le muscle cardiaque au repos, mais les besoins en oxygène du myocarde peuvent quintupler lors d'un effort.

Il est composé d'une tunique musculaire épaisse (myocarde), reposant sur un squelette fibreux placé à la base des ventricules, et recouverte de l'endocarde (2). Parmi les cellules musculaires, il faut distinguer le système cardio-necteur, qui produit et propage un influx électrique de dépolarisation à l'origine de la contraction des cellules myocardiques.

I.B. Artères coronaires

La vascularisation du muscle cardiaque est assurée par le réseau des artères coronaires. Elles sont au nombre de deux, une droite et une gauche, et naissent de l'aorte. Leur distribution modale est à l'origine de la segmentation ventriculaire gauche en 17 segments, communément utilisée en explorations cardiaques.

I.B.1. Artère coronaire gauche :

Elle naît du sinus de Valsalva gauche, au niveau du bord libre de la valve gauche, puis chemine dans la dépression entre l'artère pulmonaire et l'oreillette gauche. Elle présente un

tronc commun assez court (0,5 à 2 cm) puis se divise habituellement en deux branches : l'artère interventriculaire et l'artère circonflexe. La première chemine dans le sillon interventriculaire antérieur, d'où son nom, jusqu'à la pointe du cœur, puis peut éventuellement se poursuivre dans le sillon interventriculaire postérieur. Elle donne des branches se distribuant à la paroi antérieure du ventricule droit, des branches septales, des branches vascularisant la paroi antéro-apicale dont le pilier antérieur de la valve mitrale. La deuxième chemine initialement dans le sillon auriculo-ventriculaire gauche où elle donne des branches pour l'oreillette gauche, puis chemine le long du bord latéral du ventricule gauche qu'elle vascularise.

I.B.2. Artère coronaire droite :

Elle naît également de l'aorte mais à sa face postérieure et droite, du sinus de Valsalva droit, puis chemine entre l'artère pulmonaire et l'auricule droite. Elle gagne ensuite la partie droite du sillon auriculo-ventriculaire. Puis elle chemine dans le sillon interventriculaire postérieur jusqu'à la croix, et s'anastomose fréquemment avec l'artère interventriculaire antérieure. Elle vascularise l'oreillette droite et donc le nœud sino-auriculaire, le nœud auriculo-ventriculaire et la paroi du ventricule droit.

I.B.3. Notion de dominance

Les variantes anatomiques sont très nombreuses chez l'homme (3). La dominance est définie selon l'artère coronaire qui vascularise la partie postérodiaphragmatique du septum et la paroi inférieure du cœur. Ainsi lorsque, comme dans 85% des cas, l'artère coronaire droite donne l'artère interventriculaire postérieure et les artères rétroventriculaires postérieures, elle est dominante. Alors que le réseau gauche est dominant lorsque ces artères naissent de la circonflexe. Enfin il existe une distribution dite équilibrée, quand l'artère interventriculaire postérieure naît de la coronaire droite et les artères rétroventriculaires postérieures de la circonflexe.

I.B.4. Collatéralité

Dans le cœur humain, des anastomoses existent entre ces différentes artères, mais elles ne sont guère fonctionnelles à l'état normal. C'est pourquoi l'occlusion aiguë d'une artère entraîne, en l'absence de la mise en œuvre d'une thérapeutique de revascularisation, l'ischémie du territoire sous sa dépendance puis sa nécrose. Cependant, en cas d'ischémie chronique secondaire à une sténose significative, ces collatérales peuvent voir leur calibre augmenter progressivement et ainsi devenir fonctionnelles.

I.C. Histologie du myocarde normal

Les cardiomyocytes représentent une large majorité du volume du cœur normal chez l'adulte et sont la base de l'unité contractile cardiaque (4). Elles contiennent de nombreuses protéines contractiles spécifiques et se contractent de façon coordonnée selon un rythme déterminé par un centre cardionecteur. Elles sont entourées de capillaires, dont la bordure est composée de cellules endothéliales, qui les approvisionnent en oxygène, selon une disposition en hexagone qui limite la distance de diffusion de l'oxygène (figure 1A).

Une matrice extracellulaire, composée de protéines, dont des fibres collagène de type I, III, IV et VI, assure la charpente du myocarde et représente jusqu'à 2% de son volume en conditions physiologiques. Ces protéines sont produites localement dans les myofibroblastes.

II. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ISCHEMIE

MYOCARDIQUE

II.A. Athérosclérose

Le début du processus pathologique d'athérosclérose se déroule pendant l'enfance (5). En premier lieu se produit une lésion de l'endothélium vasculaire, que ce soit par des lipoprotéines modifiées comme les lipoprotéines de basse densité (LDL) dans l'hyperlipidémie chronique ou par des agents microbiens. Ces lésions sont ensuite responsables de l'apparition de dysfonctions endothéliales, perturbant notamment ses propriétés antithrombogènes et son rôle naturel de barrière perméable, entraînant par exemple le relargage anormal de molécules vasodilatatriques ou vasoconstrictrices.

Ainsi, les monocytes qui adhèrent à la paroi artérielle migrent entre les cellules endothéliales pour gagner le sous-endothélium où ils sont activés et deviennent donc des macrophages. Ils captent alors les lipides dont les LDL modifiés et oxydés, et deviennent des cellules spumeuses, d'où la formation de stries lipidiques. Celles-ci représentent les lésions précoces de la maladie athéroscléreuse. Elles se caractérisent macroscopiquement par une zone de décoloration jaune, due à l'accumulation des lipides au sein des cellules spumeuses. L'extension de ces stries lipidiques est responsable d'un aspect irrégulier de la paroi artérielle.

Ces macrophages activés libèrent, outre des agents oxydatifs comme les LDL oxydés et l'anion superoxyde, des facteurs de croissance. Parmi ces derniers, on trouve notamment le PDGF (Platelet Derived Growth Factor) et le FGF (Fibroblast Growth Factor) qui sont des mitogènes puissants des cellules musculaires lisses. Leur action, en association avec d'autres facteurs de croissance comme le Transforming Growth Factor β (TGF β), aboutit à la formation d'un tissu conjonctif par stimulation de la migration et la prolifération des fibroblastes et des cellules musculaires lisses. C'est ainsi que se forme la plaque fibreuse, lésion évoluée de l'athérosclérose. Macroscopiquement, elle est blanche et habituellement surélevée. Selon sa taille, elle fait protrusion dans la lumière vasculaire, voire induit des

perturbations du flux sanguin. Elle peut être le siège d'hémorragie, de calcification voire de thrombose.

Dans la plupart des cas, l'infarctus du myocarde survient sur des artères athéroscléreuses à la suite du remaniement brutal d'une plaque. L'occlusion aiguë d'une artère coronaire conduit à l'ischémie du territoire sous sa dépendance par un déséquilibre entre besoins et apports en oxygène du fait de la chute de la perfusion tissulaire. Cette situation peut être aggravée par une demande accrue comme c'est le cas lors d'une hypertrophie ventriculaire ou d'une tachycardie. Elle peut également l'être par une situation hémodynamique anormale comme dans les hypotensions et collapsus.

II.B. Modifications ultrastructurales et histologiques au cours de l'ischémie myocardique

II.B.1. Evénements précoce et réversibles

L'activité contractile myocardique permanente nécessite une production considérable d'ATP (Adénosine Tri-Phosphate), molécule clef du métabolisme énergétique cellulaire. À l'état basal, cette molécule est produite par le cycle de Krebs, alimenté soit par oxydation des acides gras libres soit par glycolyse aérobie en postprandial. Au cours d'un effort musculaire important et prolongé, l'apport énergétique est assuré par le métabolisme du lactate produit par les muscles squelettiques. Finalement, l'ATP est transféré dans le cytosol où il est stocké sous forme de phosphocréatine, forme énergétique directement disponible et utilisable pour la contraction. Les réserves en ATP et en substrats (acides gras libres, triglycérides, glycogène, phosphocréatine) sont très faibles et ne permettent d'assurer que quelques cycles cardiaques (5).

En situation d'ischémie, la glycolyse aérobie s'arrête quasi instantanément et un relais par glycolyse anaérobie se met en route. Celle-ci aboutit à la formation d'ATP au prix de la formation d'acide lactique. Cette production énergétique permet de maintenir le fonctionnement des transferts actifs trans-membranaires et d'assurer la survie de la cellule,

mais elle est insuffisante pour assurer la contraction. La diminution de la contractilité apparaît ainsi dès la première minute de l'ischémie. Dans le même temps, les premières modifications ultrastructurales, réversibles, se développent avec étirement des myofibrilles, disparition du glycogène et apparition d'un œdème mitochondrial et cellulaire.

II.B.2. Événements irréversibles

Au-delà de vingt à quarante minutes d'ischémie survient la rupture de la membrane sarcolemique, correspondant à la première lésion irréversible. Si l'ischémie se prolonge, un état d'acidose cellulaire s'instaure, lié à l'accumulation de calcium, de protons et de catabolites, comme le lactate. Celle-ci aboutit au ralentissement du flux glycolytique jusqu'à l'arrêt de tout métabolisme. Finalement les enzymes lysosomiales sont libérées. Ces dernières sont responsables de la digestion enzymatique des composants cellulaires et conduisent à la mort cellulaire. Après celle-ci, les enzymes cellulaires et certaines protéines sont libérées dans le secteur extracellulaire et passent dans le plasma. C'est ainsi que le dosage sérique des créatines kinases MB ou de la troponine I permet de confirmer la nécrose myocardique.

II.B.3. Evolution et cicatrisation

Par la suite, la dénaturation des cellules myocardiques mortes se fait par une nécrose dite de coagulation (4). Elle implique une préservation de l'aspect général de la cellule pendant quelques jours voire quelques semaines. Cette nécrose débute dès la quatrième heure et se poursuit pendant sept à dix jours, en s'étendant du centre vers la périphérie. Macroscopiquement des taches noires apparaissent dans le myocarde nécrosé, qui prend progressivement un aspect crèmeux jaunâtre. Ceci correspond à l'infiltration, dans un premier temps, de ce tissu par des polynucléaires neutrophiles, d'où la formation de pus (leucocytes détruits). Dans un deuxième temps, les cellules nécrosées en bordure du ramollissement sont phagocytées par des macrophages.

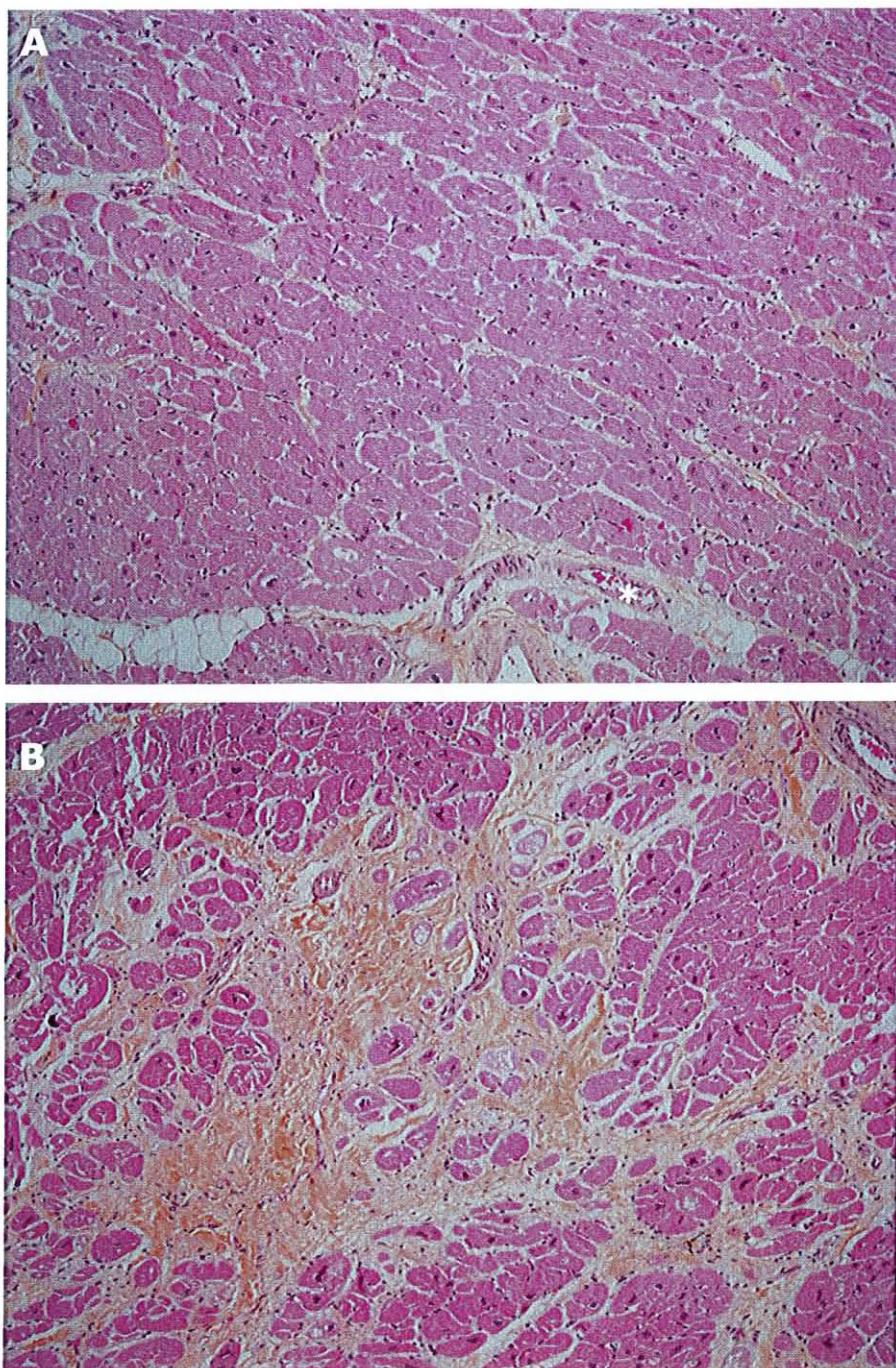


Figure 1. Coupes histologiques de myocarde, avec section transversale des myofibrilles (coloration hématoxylline - éosine). A) Aspect normal du myocarde, composé principalement de myofibrilles avec un petit noyau. A noter quelques zones composées de collagène (en rouge) assurant la charpente autour des vaisseaux (astérisque). B) Infarctus myocardique, au stade cicatriciel (plusieurs semaines à plusieurs mois), montrant la désorganisation architecturale avec fibrose mutilante (en rouge). Par ailleurs, noter l'augmentation de taille des noyaux des myofibrilles restant, en rapport avec l'augmentation de la production des protéines contractiles par le matériel nucléaire pour compenser la perte des autres myocytes.

Après cette phase, apparaît en périphérie un tissu de granulation fibrovasculaire riche en néovaisseaux, qui s'étend progressivement vers le centre, en fonction de l'avancée de la phagocytose macrophagique ; en macroscopie, les bords de la zone infarctie prennent alors un aspect gris-rose puis gris-blanc comme dans toute cicatrice. Enfin, ce tissu fibrovasculaire est progressivement colonisé par du collagène, avec diminution parallèle des vaisseaux et des contingents cellulaires. La cicatrisation totale, correspondant à une cicatrice collagène dense, est ainsi obtenue en deux à quatre mois (figure 1B).

Ainsi le processus de guérison du myocarde s'apparente à celui des autres tissus, à quelques particularités près. Tout d'abord, les cardiomyocytes sont des cellules différencierées terminales qui ont perdu la capacité de se diviser et se régénérer. En outre, la cicatrisation dépend essentiellement des facteurs contrôlant le processus de fibrose collagène. Ensuite, le myocarde non-ischémique continue à se contracter, imprimant des contraintes mécaniques rythmiques sur la cicatrice.

II.C. Onde de progression de la nécrose ischémique

Dès les premières secondes d'ischémie, le sang passe dans le réseau des artères collatérales. Toutefois, sauf en cas d'ischémie chronique préexistante, ces collatérales ne sont pas fonctionnellement suffisantes pour assurer un apport en oxygène et substrats au myocarde. Ceci est particulièrement important dans le sous-endocarde où les collatérales sont moins nombreuses et les besoins plus importants que dans le sous-épicarde. Ainsi l'extension de la nécrose dans l'épaisseur du myocarde est fonction du délai avant reperfusion, que celle-ci soit spontanée ou obtenue après application d'une thérapeutique spécifique. Toutefois, il persiste parfois une fine bande de tissu sous-endocardique viable car oxygéné par diffusion depuis le sang ventriculaire.

II.D. Conséquences sur le myocarde sain

Un infarctus retentit également sur le reste du myocarde. Ceci aboutit in fine au remodelage ventriculaire gauche, en raison de certains facteurs tels que l'étirement par augmentation des pressions et l'imprégnation hormonale plus importante en particulier en peptides vasoactifs (6, 7). Les modifications dans le myocarde non-ischémique surviennent plus tardivement et incluent une hypertrophie des cardiomyocytes, une néoangiogenèse et une augmentation des fibres collagéniques de types I et III, témoignant de la formation d'un tissu fibreux (8, 9). Il est intéressant de noter que ces répercussions sur le myocarde non-ischémique se produisent même pour de petits infarctus intéressant moins de 15% du ventricule gauche et qui sont sans retentissement hémodynamique ; il est donc probable que ces modifications soient induites dans un premier temps par la libération d'enzymes et de facteurs hormonaux (8).

II.E. Conséquences fonctionnelles de l'infarctus du myocarde

II.E.1. Les conséquences immédiates

Comme cela a été décrit précédemment, l'activité contractile des myofibrilles est considérablement diminuée et s'arrête dès la fin de la première minute d'ischémie. De plus, l'amincissement pariétal associé à une dilatation du ventricule gauche est responsable de l'augmentation des contraintes diastolique et systolique, y compris dans les territoires épargnés par l'ischémie. Les résistances au remplissage ventriculaire gauche et leurs répercussions hémodynamiques entraînent la stimulation du système sympathique adrénnergique, du système rénine-angiotensine et la libération de facteurs natriurétiques. L'accélération du rythme cardiaque, l'augmentation de la stimulation sympathique et l'étirement des myofilaments permettent d'obtenir une amélioration transitoire de la fonction ventriculaire gauche (7).

II.E.2. Le remodelage tardif

Ce remodelage tardif correspond aux phénomènes de nécrose puis de formation de la cicatrice fibreuse dans la zone de nécrose mais aussi dans les territoires initialement sains. Il se caractérise par le développement progressif : 1) d'une dilatation ventriculaire gauche et 2) de troubles de la cinétique segmentaire de contraction du ventricule gauche. En fonction de son importance, ce remodelage peut conduire à une insuffisance ventriculaire gauche globale avec : 1) diminution progressive de la fraction d'éjection donc du volume d'éjection systolique, 2) augmentation des pressions télendiastoliques et télésystoliques et 3) aggravation de l'hypoperfusion des couches sous-endocardiques.

De plus la fibrose myocardique favorise la survenue des troubles du rythme qui peuvent être particulièrement graves et aboutir au décès du patient.

Cette dysfonction ventriculaire gauche peut s'évaluer par différents paramètres comme la fraction d'éjection et les volumes du ventricule gauche. La dégradation de ces paramètres est fortement corrélée au pronostic, en particulier à la mortalité (10, 11).

II.F. Notion de viabilité myocardique et implications thérapeutiques

La viabilité myocardique est un concept relativement récent, reposant sur la constatation que du myocarde akinétique peut recouvrer une fonction contractile normale après restauration de la perfusion de ce territoire. Cette viabilité peut correspondre à deux situations différentes : la sidération et l'hibernation. L'objectif de ces deux états est de préserver l'énergie disponible et de protéger la structure des myocytes.

La sidération myocardique est définie par une anomalie segmentaire de la contractilité dans un territoire qui a été soumis à une ischémie transitoire (12, 13). Elle pourrait résulter des dommages liés à la reperfusion qui s'accompagne de la libération de radicaux libres et d'une surcharge calcique. L'anomalie de contractilité est alors liée à des lésions des

mitochondries et surtout des myofilaments. La réparation de ces lésions va permettre de restaurer une contractilité normale ou sub-normale dans un délai de quelques minutes à quelques mois, en fonction de la sévérité de l'épisode ischémique initial, à la condition que la perfusion sanguine soit maintenue.

L'hibernation est définie par une anomalie de la contractilité mais qui siège dans un territoire qui reste hypoperfusé. Elle peut donc s'apparenter à une lésion d'ischémie chronique. Les conséquences médicales sont très différentes de celles de la sidération, puisque la restauration de l'activité contractile requiert une correction de l'ischémie par un traitement médical et surtout par une intervention de revascularisation (13).

Toutefois cette distinction entre hibernation et sidération est aujourd'hui remise en cause par plusieurs auteurs, pour lesquels ces deux situations ne représenteraient qu'une seule entité ; une forme intermédiaire, appelée sidération répétée a même été décrite (14). Il s'agit de patients qui ont des anomalies chroniques et spontanément irréversibles de la contractilité malgré une perfusion de repos normale. Leur seuil ischémique est très bas et ces épisodes ischémiques itératifs surviennent donc pour des stress minimes de la vie courante et qui sont alors responsables de la dysfonction chronique.

Pour Schwarz, la notion d'hibernation regroupe en fait de multiples états avec des lésions dégénératives de degrés variés (15). En utilisant les résultats de biopsies, cet auteur a montré que l'hibernation avait un retentissement variable. Dans certains cas, les biopsies réalisées ont montré des lésions dégénératives légères ou modérées, une réduction modérée des protéines contractiles et un contingent fibreux peu important. Dans d'autres cas, il existait des lésions sévères des myocytes avec atrophie, désorganisation importante du cytosquelette avec nette réduction des protéines contractiles et un contingent fibreux nettement plus important. Une deuxième étude a permis de montrer que plus l'hibernation est prolongée plus les modifications structurelles sont importantes aboutissant in fine à la mort cellulaire par apoptose, et que la probabilité de récupération fonctionnelle est inversement proportionnelle à la durée de cette hibernation (16).

Déterminer la présence et l'importance du myocarde viable est donc un enjeu très utile chez des patients victimes d'un infarctus du myocarde. C'est seulement dans cette condition qu'il est possible d'envisager une thérapeutique de reperfusion invasive telle que

l'angioplastie coronaire percutanée ou le pontage aorto-coronarien. En effet, la morbi-mortalité inhérente à ce type de technique n'est pas négligeable. Elles sont surtout utiles si un bénéfice en terme de fonction ventriculaire gauche, important facteur prédictif de survie chez ces patients, est attendu (17-19). Ainsi, plusieurs études ont montré l'absence de bénéfice sur la survie des procédures de revascularisation par rapport au traitement médical en cas d'absence de territoires viables (19-22). En l'absence de territoire myocardique viable, si un traitement médical bien conduit ne suffit pas, la transplantation cardiaque est alors la seule alternative.

III. METHODES D'EXPLORATION DE LA VIABILITE MYOCARDIQUE

L'enjeu essentiel de ces techniques d'imagerie est de déterminer précisément les territoires viables, c'est-à-dire ceux pouvant recouvrir une fonction contractile normale, ou au moins sub-normale, après revascularisation. Dans cette indication, les données cliniques et électrocardiographiques sont très insuffisantes. Il faut donc faire appel à d'autres méthodes, et en premier lieu à différentes techniques d'imagerie.

III.A. Électrocardiogramme

Initialement, la présence d'une onde Q était considérée comme étant le reflet d'un infarctus transmural. En fait, il n'existe pas de relation entre la présence et l'importance d'une onde Q et l'étendue d'un infarctus myocardique (23-25).

Le sus-décalage du segment ST au repos dans les dérivations où se trouve une onde Q est associé à des anomalies contractiles plus importantes, une réserve inotrope moins importante et un volume télésystolique plus élevé (26). Au contraire, le sus-décalage du segment ST survenant à l'exercice, ou au cours d'une épreuve de stress comme une échocardiographie sous dobutamine, est un indicateur d'ischémie myocardique, donc de l'existence d'un territoire viable pouvant potentiellement bénéficier d'une revascularisation.

Quoiqu'il en soit, ces données issues de l'électrocardiogramme s'avèrent beaucoup moins précises que celles obtenues par l'échographie – dobutamine, l'IRM ou les techniques isotopiques.

III.B. Échographie-dobutamine

L'échocardiographie permet d'évaluer la fonction ventriculaire gauche segmentaire et globale. Elle permet notamment de reconnaître les séquelles d'infarctus myocardique

transmural, lesquelles se traduisent par une épaisseur pariétale très fine, ne s'épaississant pas en systole. En revanche, dans les autres cas, il n'est pas possible de distinguer les segments viables de ceux non-viables, car il n'est pas possible de corrélérer les anomalies fonctionnelles (hypokinésie, akinésie, dyskinésie) avec l'atteinte structurelle et la capacité de récupérer.

Toutefois, la réalisation d'une échographie dite de stress peut pallier ce défaut. Ce stress constitue généralement en l'administration d'un agent pharmacologique inotrope positif comme la dobutamine. Cet agent est utilisé, d'abord à faible dose ($5 \mu\text{g}.\text{kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) permettant de démasquer les territoires viables dont la contractilité augmente, puis à doses plus importantes qui génèrent une dégradation de la fonction lorsque le seuil ischémique est dépassé (27). Les principales limites de cet examen sont son caractère opérateur-dépendant, les risques induits par l'utilisation de ces agents pharmacologiques et la très faible sensibilité lorsqu'il existe une hibernation sévère.

L'échocardiographie de stress permet d'obtenir une sensibilité de l'ordre de 70 à 85% et une spécificité de 80 à 90%, mais ces résultats sont très variables en fonction de la situation clinique (sidération post-infarctus ou hibernation chronique) (28, 29). Les performances de l'échographie peuvent encore être renforcées par l'utilisation de l'imagerie d'harmonique et par l'utilisation des produits de contraste ultrasonores.

III.C. Méthodes isotopiques

III.C.1. Tomographies par émission de monophotoniques (TEMP)

En utilisant des traceurs de la perfusion myocardique (^{201}Tl , Sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$, tétrafosmine- $^{99\text{m}}\text{Tc}$), les techniques scintigraphiques présentent comme principal avantage de pouvoir fournir une cartographie de l'activité radioactive ventriculaire gauche, et donc de fournir une quantification assez aisée. Toutefois cette activité reflète la captation du traceur et sa distribution relative, mais ne quantifie pas la perfusion myocardique en valeur absolue.

III.C.1.1. Thallium 201 (^{201}Tl)

Le thallium est un analogue du potassium et pénètre dans les cellules myocardiques par transport actif en utilisant les pompes sodium / potassium. Sa captation est fonction du débit sanguin régional et de l'intégrité de la membrane sarcolemnale. Il fournit donc des informations à la fois de perfusion et de viabilité. Il ne reste pas longtemps dans les cellules puisqu'il se produit rapidement un échange entre les milieux intra- et extracellulaire, phénomène connu sous le terme de redistribution. Une fois que celle-ci est complète, la captation du ^{201}Tl est indépendante de la perfusion (13). Ses principaux inconvénients sont la faible énergie du rayonnement émis et sa longue demi-vie, exposant les patients à une radioactivité prolongée.

Plusieurs protocoles d'exploration sont donc possibles, comprenant : 1) acquisition de repos puis de redistribution de repos ou 2) acquisition de stress, de redistribution (facultative) puis de réinjection. La technique associant repos et redistribution suffit pour une analyse de viabilité et elle est couramment utilisée pour évaluer la viabilité sans risque d'induire une ischémie (30). Ses sensibilité et spécificité seraient respectivement de 85% et 55% pour la prédiction de l'amélioration de la fonction ventriculaire gauche après pontage aorto-coronarien (31). Toutefois, seule la technique associant effort et réinjection est à même de dépister les territoires ischémiques. Dans tous les cas, il est possible de faire une évaluation quantitative de l'activité régionale du traceur. Dans ces conditions, les performances diagnostiques de cet examen sont très proches de celles de la tomographie par émission de positons utilisant le ^{18}F -fluorodésoxyglucose (32, 33).

Les très bons résultats de l'analyse qualitative sont liés à une relation inverse entre l'activité myocardique du ^{201}Tl et l'importance de la fibrose tissulaire. En effet, Zimmerman a montré que les défauts de fixation du ^{201}Tl étaient très bien corrélés avec le pourcentage de fibrose présente dans des biopsies endomyocardiques (34). Dans le même ordre d'idée, Shirani a montré sur des pièces opératoires (cœurs de receveur de transplantation cardiaque) que les défauts de fixation observés étaient très bien corrélés avec la présence de collagène chez des patients avec une cardiomyopathie ischémique chronique (35).

III.C.1.2. Traceurs marqués au technetium-99m (^{99m}Tc)

Ces traceurs marqués au ^{99m}Tc présentent des avantages par rapport au ^{201}Tl liés aux propriétés physiques : rayonnement gamma de plus haute intensité, limitant donc les phénomènes d'atténuation, demi-vie plus courte limitant la radioactivité délivrée au patient, et la possibilité d'une analyse fonctionnelle très précise par la technique du gated-TEMP. Le plus utilisé en pratique clinique est le SESTAMIBI marqué au technetium-99m. Il s'agit d'un complexe isonitré qui est séquestré dans les mitochondries.

Les performances diagnostiques des TEMP utilisant ce traceur sont comparables à celles des TEMP au ^{201}Tl , dans l'étude de la viabilité myocardique ou pour déterminer la taille d'un infarctus du myocarde (36, 37). Dans ces indications, l'injection de dérivés nitrés est indispensable, car elle permet d'améliorer la captation du traceur lorsqu'un territoire viable est hypoperfusé au repos (38-40).

Des études similaires à celles utilisant le thallium ont été menées pour évaluer la relation entre la fixation du ^{99m}Tc -sestamibi et la présence d'une cicatrice fibreuse. Ainsi, Dakik et Maes ont montré que la fixation de ce traceur est inversement proportionnelle à l'étendue de la fibrose, et donc est proportionnelle à l'importance de tissu viable (41, 42). Dans ces études, l'utilisation d'un seuil fixé à 50% du maximum permettait de différencier les territoires viables, définis comme améliorant leur fonction contractile normale après revascularisation, avec des valeurs prédictives positive et négative respectivement de 82% et 78%.

Enfin, la possibilité de mener des explorations synchronisées sur l'électrocardiogramme permet d'étudier également la cinétique segmentaire globale et régionale du ventricule gauche. Il est ainsi possible d'apprécier la réserve contractile en réalisant une épreuve de stress sous infusion d'une faible dose de dobutamine, de manière similaire à ce qui est réalisé en échographie. Il s'agit d'une technique très prometteuse mais qui est encore en cours d'évaluation.

III.C.2. Tomographie par émission de positons (TEP)

Cette technique est actuellement considérée comme un examen de référence. Ces principaux avantages résident dans la possibilité de quantifier les activités radioactives de traceurs métaboliques et de traceurs de la perfusion. La limitation de son utilisation repose sur sa faible disponibilité, en particulier en France, le coût des examens et les difficultés de production des traceurs dont la demi-vie est très courte.

Différents traceurs peuvent être utilisés, dont l'acétate marqué au carbone 11, qui est incorporé dans le cycle de Krebs et reflète le métabolisme oxydatif mitochondrial, et l'eau marquée à l'oxygène 15 qui est utilisée dans l'évaluation de la perfusion.

Le protocole le plus répandu consiste à comparer la captation myocardique de l'ammoniaque marquée à l'azote 13 ($^{13}\text{NH}_3$) et celle du fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18 ($^{18}\text{F-FDG}$). $^{13}\text{NH}_3$ est capté par les myocytes viables en fonction de la perfusion tissulaire et y reste sous forme de glutamine. En revanche, $^{18}\text{F-FDG}$ est un marqueur du métabolisme myocardique glucidique et donc de la viabilité. Il est capté par les myocytes de manière identique à celle du glucose et y subit comme lui une phosphorylation oxydative. La combinaison des imageries avec ces deux traceurs permet donc de caractériser les différents états de myocarde viable. Ainsi, le myocarde sidéré présente des captations normales de $^{13}\text{NH}_3$ et de $^{18}\text{F-FDG}$, le myocarde hibernant une captation diminuée de $^{13}\text{NH}_3$ et normale ou accrue de $^{18}\text{F-FDG}$, et le myocarde irréversiblement nécrosé des captations diminuées de ces deux traceurs. Tillisch a mis en évidence des valeurs prédictives positive et négative respectivement de 92% et 85% dans la prédiction d'une récupération fonctionnelle après revascularisation par pontage d'un segment myocardique présentant une anomalie de la contraction (43). Maes a lui trouvé des valeurs de 83% et 91% respectivement en utilisant ce protocole, supérieures à celles obtenues avec l'étude seulement de la captation de $^{13}\text{NH}_3$ (42).

En outre, la détermination de la viabilité myocardique et de l'étendue de la cicatrice post-infarctus par la TEP pourraient être de meilleurs indicateurs pronostiques que la simple évaluation de la fraction d'éjection. En effet, la fraction d'éjection peut être améliorée par des procédures de revascularisation, ce qui n'est pas le cas de la taille de l'infarctus (19, 44).

III.D. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM joue un rôle important dans le domaine de l'imagerie cardiaque en permettant d'obtenir des informations morphologiques et fonctionnelles (contractilité, flux et métabolisme). Cette technique est notamment devenue la méthode de référence pour la mesure des volumes ventriculaires, de la fraction d'éjection, de la masse myocardique et de la fonction ventriculaire régionale (45-47).

Dans le domaine de la viabilité myocardique, l'IRM s'est vite imposée en pratique clinique, grâce à l'utilisation de traceurs du secteur extracellulaire marqués par le gadolinium et une analyse très précise de la contractilité du ventricule gauche.

III.D.1. Spectroscopie

La spectroscopie, bien que largement moins répandue que les autres possibilités offertes par la résonance magnétique nucléaire (RMN), est la seule technique qui permet d'accéder de façon non-invasive à un niveau d'information infracellulaire en quantifiant la présence des composants nécessaires au maintien de l'intégrité cellulaire et de la fonction contractile. La spectroscopie du phosphore (^{31}P) permet ainsi de mesurer les concentrations de phosphocréatine et d'adénosine tri-phosphate qui sont diminuées en cas d'infarctus du myocarde avec lésions irréversibles (48-51). De la même façon, la concentration de créatine myocardique, qui est susceptible de fournir des renseignements très proches, peut être mesurée par la spectroscopie du proton (^1H) avec une bien meilleure résolution spatiale que celle du ^{31}P (52). Enfin il est aussi possible de s'intéresser aux noyaux de sodium (^{23}Na) et de potassium (^{39}K) dont les répartitions entre les milieux intra- et extracellulaires dans le myocarde sont perturbées en cas de perte de l'intégrité membranaire (53-57).

Les principaux écueils de la spectroscopie résident dans la longue durée d'acquisition, la faible résolution spatiale de cette technique et son incapacité à explorer l'ensemble du volume cardiaque. Toutefois, les récents progrès techniques et la diffusion des imageurs à

plus haut champ (3 Tesla) devraient permettre un développement de cette technique dans l'avenir.

III.D.2. Étude de la fonction contractile

III.D.2.1. Au repos

Grâce à de bonnes résolutions temporelles et spatiales, l'IRM est capable de fournir une appréciation précise de l'épaisseur myocardique, de son épaississement systolique et du mouvement pariétal au cours du cycle cardiaque. Ce sont les séquences dites sang blanc qui sont alors les plus utilisées et en particulier les séquences récentes de précession à l'état d'équilibre (SSFP, Steady State Free Precession). Elles permettent d'accroître le signal enregistré et le contraste entre les parois et les cavités sanguines

Des critères morphologiques dérivés de ceux retenus en échographie peuvent être appliqués pour la détermination de la viabilité myocardique. Dans l'infarctus subaigu, il peut se produire un élargissement pariétal en rapport avec l'œdème. Mais ensuite, l'évolution aboutit fréquemment à un amincissement pariétal, en rapport avec la perte d'éléments contractiles, la désorganisation architecturale et la constitution de la cicatrice fibreuse. Ainsi une épaisseur inférieure à 6mm en télediastole est corrélée à une faible probabilité de récupération fonctionnelle après revascularisation (58). Cependant, la persistance d'une épaisseur de 6mm ou plus n'est malheureusement pas synonyme de viabilité, si bien que d'autres techniques s'avèrent alors indispensables pour obtenir une information plus complète. Il s'agit essentiellement de la recherche d'une réserve inotrope et, surtout, de la mise en évidence d'une rétention tardive du traceur.

III.D.2.2. Réserve inotrope

Comme l'échocardiographie, l'IRM permet d'évaluer la réserve inotrope dans des conditions de stress pharmacologique lors d'une perfusion à faible dose de dobutamine. Sa

sensibilité et sa spécificité dans la détection du myocarde hibernant seraient alors respectivement de 89% et 94% (59-62).

Par rapport à l'échocardiographie, l'IRM présente l'avantage de permettre la visualisation de l'ensemble du cœur, sans problème d'échogénicité ni de fenêtre acoustique. Cependant, elle nécessite une synchronisation au rythme cardiaque de bonne qualité. Elle est plus contraignante à mettre en œuvre que l'échographie et pose le problème de la surveillance du patient à l'intérieur de l'aimant.

III.D.3. Premier passage

En IRM, l'évaluation de la viabilité repose essentiellement sur la détection d'une rétention tardive du traceur dans le myocarde nécrosé. Cependant, si on effectue des images au moment même de l'injection de ces traceurs, il est aussi possible d'analyser la perfusion tissulaire myocardique.

Plusieurs auteurs ont montré la faisabilité de la détermination de la perfusion myocardique en utilisant les agents de contraste disponibles commercialement, comme le Gd-DTPA ou le Gd-DOTA (63). Il s'agit des traceurs qui sont utilisés pour analyser la rétention tardive, dix à vingt minutes après leur injection en bolus. La technique du premier passage est très différente puisqu'elle s'intéresse à la cinétique cardiaque du traceur immédiatement après son injection en bolus. Elle nécessite l'acquisition d'un grand nombre d'images pendant une période de près d'une minute. En pratique, les images sont acquises à chaque battement cardiaque. Les deux inconvénients principaux de l'utilisation de ces traceurs pour la technique du premier passage sont les modèles mathématiques qu'il est nécessaire d'utiliser pour quantifier la perfusion en valeur absolue et la relation non-linéaire entre concentration et intensité du signal (64).

L'analyse qualitative des séquences de premier passage repose sur la mise en évidence d'une zone d'hypoperfusion, qui apparaît en hyposignal par rapport au myocarde normal lorsque le traceur passe dans le réseau artériel coronaire. Dans l'infarctus myocardique aigu, il existe le plus souvent un hyposignal qui traduit une zone d'obstruction du lit capillaire. Il

s'agit d'un critère péjoratif quant à l'évolution de la maladie, en termes de récupération fonctionnelle mais aussi de survenue de complications (65, 66). En effet, il a été montré que la présence d'un tel phénomène était bien corrélé avec une atteinte myocardique importante (67, 68). Lund et al. ont comparé la méthode du premier passage et l'analyse de la rétention tardive pour la mesure de l'étendue de l'infarctus myocardique en phase aiguë. Ils ont montré que l'infarctus pourrait être sous-estimé en rétention tardive, probablement lorsque l'apport sanguin s'effectue à très faible débit.

L'analyse quantitative de ces séquences de premier passage sera exposée plus précisément dans le chapitre consacré à la modélisation. Celle-ci est réalisée à partir des courbes de signal en fonction du temps établies pour différentes régions d'intérêt. Les principaux paramètres utilisés alors sont la pente de la courbe d'arrivée du produit et le temps au pic. En effet, dans le tissu ischémique, ces deux paramètres sont plus faibles que dans le tissu sain (67, 69, 70).

Enfin, l'acquisition des données de premier passage peut également être couplée à une épreuve de stress pharmacologique afin de déterminer la réserve coronaire des différents territoires, en comparaison avec les données de repos (71, 72). L'agent pharmacologique le plus utilisé est alors un puissant vasodilatateur coronaire : l'adénosine.

III.D.4. Rétention tardive des traceurs extracellulaires marqués par le gadolinium

Après injection de produit de contraste paramagnétique, le myocarde nécrosé ne présente pas le même temps de relaxation longitudinale T1 que le myocarde sain. Cette constatation remonte à 1984 (73). Depuis lors de nombreuses études ont toutes confirmé ce fait.

Les traceurs marqués par le gadolinium ont été initialement développés pour l'angiographie en IRM. Ce sont en fait des traceurs de l'ensemble du secteur extracellulaire et non pas uniquement des traceurs du secteur vasculaire. En raison de leur petite taille, ils peuvent diffuser au travers des pores de la membrane capillaire et au niveau du tissu

myocardique, on estime que près de 50% du gadolinium-DTPA qui transite dans le réseau capillaire va ainsi diffuser dans l'espace interstitiel. D'autre part, il s'agit de molécules très hydrophiles et neutres électriquement, si bien qu'elles sont incapables de franchir les membranes phospholipidiques cellulaires ou d'interagir avec des composants du tissu myocardique.

Dans le myocarde sain, le volume liquide extracellulaire ne représente que 20% du volume myocardique total. Le volume interstitiel dans lequel va diffuser le traceur après une injection par voie intraveineuse est donc faible, et la clairance ultérieure du traceur sera très rapide. En revanche, dans le myocarde nécrosé, ce volume de distribution extravasculaire est nettement plus important en raison des destructions cellulaires. Il peut ainsi représenter jusqu'à 80% du volume tissulaire. Dans ces conditions, la quantité de traceur qui diffuse dans l'interstitium est plus importante, d'où un équilibre entre les concentrations de part et d'autre de la membrane capillaire atteint plus tardivement que dans le myocarde sain. La clairance du traceur de ce compartiment est donc également plus lente.

Ainsi, la rétention tardive du gadolinium dans l'infarctus du myocarde est liée à une expansion du secteur extracellulaire. Cependant, la raison de cette expansion diffère selon l'ancienneté de l'infarctus. En phase aiguë, l'œdème et la perte de l'intégrité membranaire des cardiomyocytes accroissent le volume de distribution, alors que dans l'infarctus chronique il résulte du caractère assez lâche de la matrice collagène (74).

Kim et al. ont montré que l'imagerie de rétention tardive, c'est-à-dire celle acquise au moins cinq minutes après l'injection, reflétait très précisément les données histopathologiques dans l'infarctus chronique(75). Dans cette situation, l'imagerie de la rétention tardive identifie la cicatrice fibreuse. Ils ont également démontré que l'extension transmurale de cette rétention tardive était inversement proportionnelle à la probabilité de récupération fonctionnelle (76). Cette propriété est liée à la très bonne résolution spatiale de l'IRM, qui permet d'identifier les petits infarctus sous-endocardiques sous la forme d'un fin liseré de rétention tardive. Ces travaux ont été réaffirmés par d'autres études (77-81).

Dans l'infarctus du myocarde en phase aiguë, la rétention tardive permet également une caractérisation des territoires viables. Toutefois, l'interprétation est plus délicate en raison de l'œdème qui s'étend au-delà de la zone infarcie et est responsable d'un accroissement du

volume de distribution extravasculaire. Ainsi pour Rogers, les territoires qui présentent une rétention tardive mais une bonne perfusion tissulaire au premier passage, ce qui témoigne de l'absence d'obstruction microvasculaire, peuvent recouvrer une contractilité normale après revascularisation (82). En revanche, les travaux de Gerber ont montré que la probabilité de récupération fonctionnelle est inversement corrélée avec l'extension transmurale de la nécrose identifiée par la rétention tardive, et corroborent donc les travaux de Kim et al. (83).

Ainsi, malgré de nombreuses études, quelques doutes persistent quant à la signification physiopathologique de la rétention tardive qui est observée en IRM. Ceci est en partie explicable par l'utilisation d'appareils d'IRM et de séquences d'imagerie différents, aboutissant donc à des images de qualité variable et parfois difficiles à interpréter. Pour s'affranchir de toute interférence liée à la qualité des images, Rehwald et al. ont mesuré directement la concentration de Gd-DTPA dans des infarctus induits chez des lapins (84). Le modèle utilisé était celui d'une occlusion reperfusion de l'interventriculaire antérieure. Le Gd-DTPA était injecté en perfusion lente, dix minutes avant le sacrifice de l'animal. Des coupes histologiques étaient alors réalisées et étudiées avec différentes techniques de coloration et en spectroscopie. Ils ont ainsi montré que la concentration de Gd-DTPA était nettement supérieure dans les territoires infarcis que dans le myocarde sain de la même coupe, alors que dans les territoires ischémiques et viables cette concentration n'était pas augmentée. Cette étude confirme donc que l'imagerie de la rétention tardive en IRM identifie la cicatrice fibreuse.

Ce phénomène de rétention tardive n'est pas uniquement lié à l'augmentation du volume de distribution extravasculaire extracellulaire du traceur. Il dépend très probablement également du débit de perfusion tissulaire, donc de la quantité de traceur disponible et pouvant être captée par le territoire infarci. Afin de mieux comprendre les phénomènes dont dépend la rétention tardive, nous avons donc développé un modèle d'analyse multicompartmentale afin de déterminer le volume de distribution du traceur dans les territoires infarcis, reflet de l'importance des destructions cellulaires, et les flux de ce traceur entre les différents compartiments.

IV. ANALYSE COMPARTIMENTALE

Nous débuterons ce chapitre par un exposé des principes de l'analyse compartimentale. Nous enchaînerons ensuite en présentant les principaux modèles utilisés pour l'analyse de la perfusion au premier passage et l'analyse à l'état d'équilibre. Nous limiterons cette description aux travaux utilisant un traceur librement diffusible dans le secteur extravasculaire extracellulaire comme le Gd-DTPA.

IV.A. Principes de l'analyse compartimentale

IV.A.1. Objectif

La modélisation permet d'accéder à des grandeurs physiologiquement pertinentes. Elle vise à mesurer la quantité d'une substance définie de l'organisme, étudier sa cinétique au cours du temps et définir sa répartition spatiale.

IV.A.2. Mise en œuvre

IV.A.2.1. Spécification du modèle

L'analyse compartimentale consiste en une représentation simplifiée d'un système biologique au moyen d'un ensemble de compartiments présentant des interactions. La première étape consiste donc à déterminer un schéma pertinent des différents compartiments et de leurs échanges qui entrent en jeu dans le système étudié. Pour les traceurs utilisés en IRM, comme le Gd-DTPA, cette étape est assez simple, car ces traceurs ne se distribuent que dans deux compartiments : le compartiment sanguin et le secteur interstitiel (compartiment extravasculaire extracellulaire). Ce système d'échanges peut ensuite se représenter avec des équations différentielles, ce qui permet en particulier d'estimer les flux de la substance

étudiée entre les différents compartiments. D'une manière générale, il est nécessaire d'édicter les hypothèses qui sous-tendent ce modèle et permettront sa résolution.

IV.A.2.2. Calcul des cinétiques

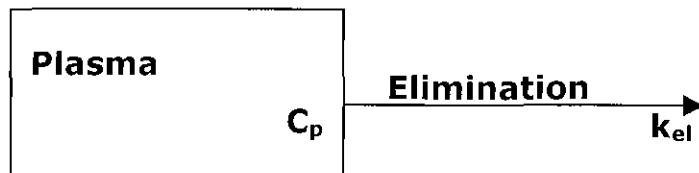
Le calcul des cinétiques et des flux de la substance étudiée nécessite donc de résoudre le système d'équations différentielles défini précédemment. Pour cela, deux grandes familles de méthodes existent : les méthodes analytiques, dont l'utilisation de la transformée de Laplace, et les méthodes numériques.

Les premières présentent l'avantage d'être rapides mais ont comme inconvénient principal de pouvoir conduire à de graves erreurs en raison des approximations des dérivées. Les deuxièmes quant à elles sont beaucoup plus lentes, mais également plus robustes.

Le but est de calculer les paramètres avec un minimum d'erreur. Le critère habituellement retenu pour les méthodes analytiques est celui des moindres carrés.

IV.A.2.3. Exemple

Si l'on prend l'exemple d'un traceur dont la concentration plasmatique est C_p , éliminé de ce compartiment à la vitesse k_{el} , il s'agit d'un modèle à un compartiment et deux paramètres, que l'on peut schématiser ainsi :



Ce système peut donc se représenter par l'équation différentielle suivante :

$$dC_p/dt = -k_{el} \cdot C_p,$$

dont la solution est :

$$C_p(t) = C_0 \cdot \exp(-k_{el} \cdot t),$$

où C_0 et $C_p(t)$ représentent les concentrations plasmatiques du traceur respectivement à t_0 et au temps t .

La résolution de ce système linéaire à un compartiment et un paramètre passe donc par une régression monoexponentielle de la concentration plasmatique par rapport au temps.

IV.B. Premier passage

La technique du premier passage vise à analyser la cinétique tissulaire d'un traceur immédiatement après son injection en bolus. Elle est surtout utilisée en TEP et en IRM pour évaluer la perfusion tissulaire. Le modèle le plus couramment utilisé est dérivé des travaux de Kety sur les échanges des gaz inertes à travers la membrane pulmonaire (85). Dans ce modèle, le lit capillaire est représenté comme étant un tube de perméabilité constante dans lequel la distribution du traceur est homogène.

La diffusion de l'agent de contraste est proportionnelle au gradient des concentrations de part et d'autre de la membrane capillaire et à un coefficient d'extraction correspondant à la fraction du traceur qui diffuse au travers de cette membrane. Il est donc possible de décrire l'évolution des concentrations du traceur dans une région myocardique (C_m) en fonction du flux sanguin myocardique régional (rMBF), du coefficient d'extraction (E), de la concentration artérielle du traceur (C_a) et du coefficient de partage (λ) qui représente le rapport des volumes de distribution de l'agent de contraste entre les compartiments sanguin et tissulaire (figure 2).

Toujours d'après Kety, si les transferts de part et d'autre de la membrane capillaire ne se font que par diffusion, le coefficient d'extraction peut être défini par l'équation :

$$E = 1 - \exp(-PS/rMBF),$$

où PS représente le produit de la perméabilité de la membrane capillaire par sa surface.

Ces deux paramètres E et rMBF sont toujours liés en analyse compartimentale. En effet, ce que l'on analyse alors est le flux initial (K_{in}) d'une substance à travers la membrane capillaire, entre les compartiments sanguin et extravasculaire, et qui correspond au produit de ces deux facteurs ($K_{in} = E \cdot rMBF$). Ce flux représente la quantité de traceur qui diffuse par unité de temps au travers de la membrane capillaire du compartiment sanguin vers le compartiment extravasculaire. Le coefficient d'extraction E étant considéré comme très peu

variable, même en cas d'ischémie, il en résulte que le flux K_{in} dépend essentiellement du débit sanguin myocardique rMBF, pour un régime de flux lents. Le paramètre K_{in} , mesuré en analyse multicompartimentale, reflète donc la perfusion sanguine (86). Schématiquement, deux situations pathologiques différentes peuvent être distinguées : l'ischémie où K_{in} est diminué et le volume de distribution extravasculaire du traceur normal, et l'infarctus où K_{in} est diminué et le volume de distribution augmenté.

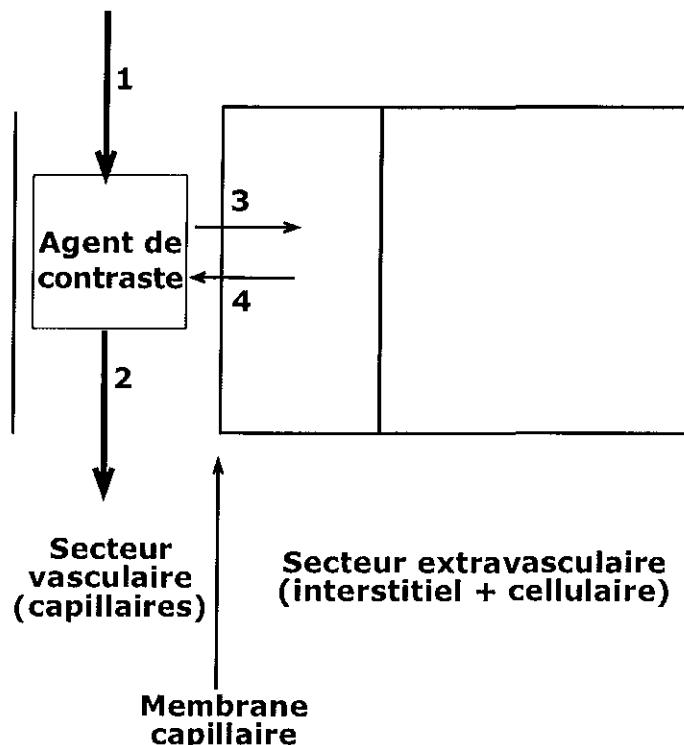


Figure 2. Schéma descriptif des échanges entre les différents compartiments. Signification des flèches : 1 : flux sanguin rMBF dont dépend l'arrivée de l'agent de contraste ; 2 : élimination du traceur du secteur vasculaire (élimination par voie rénale pour la plupart des agents de contraste) ; 3 : captation par le secteur extravasculaire, caractérisée par le coefficient d'extraction E ; 4 : élimination du secteur extravasculaire.

La capacité de ce modèle à estimer le flux K_{in} , donc la perfusion myocardique, et le volume de distribution extravasculaire du Gd-DTPA a été confirmée chez l'animal par Diesbourg et chez l'Homme par Larsson (87, 88). Récemment, Germain et al. ont même pu réaliser une représentation cartographique de ces deux paramètres en utilisant ce modèle (89). Ils l'ont également utilisé pour calculer la réserve coronaire, en comparant les données au repos et les données après stress induit par une perfusion continue de 0,56 mg/kg de dipyridamole.

IV.C. A l'équilibre

La technique d'analyse multicompartimentale à l'équilibre permet de mesurer le volume de distribution extravasculaire du traceur. Il s'agit d'un paramètre très intéressant pour apprécier la viabilité myocardique, car il reflète la fraction de myocytes viables dans un territoire infarcti (90)

Comme cela a été rappelé précédemment, le Gd-DTPA diffuse librement du secteur vasculaire au secteur interstitiel, mais ne pénètre pas dans les cellules normales. En phase aiguë d'un infarctus myocardique, l'œdème qui s'installe est responsable d'un accroissement du volume de distribution interstitielle. En outre, les lésions irréversibles avec perte de l'intégrité de la membrane cellulaire permettent le passage du traceur dans les cellules (91). Ceci contribue donc à l'augmentation du volume de distribution extravasculaire (Vd) de ce traceur. Secondairement, l'évolution naturelle aboutit à la formation d'une cicatrice constituée de fibrose. Au sein de celle-ci, le contingent cellulaire, composé de fibroblastes, est beaucoup plus lâche. Le secteur extravasculaire extracellulaire occupe donc une place plus importante, ce qui explique l'augmentation du volume de distribution extravasculaire du traceur en cas d'infarctus myocardique chronique.

Il est possible d'estimer le volume de distribution extravasculaire (Vd) d'un traceur comme le Gd-DTPA par le calcul de son coefficient de partage λ , qui représente le rapport entre les volumes de distribution sanguin et tissulaire. Vd et λ sont liés par la formule $Vd = (1 - \text{hématoctrite}) \cdot \lambda$ (91). Ce paramètre λ se calcule lorsque les systèmes sont à l'équilibre, c'est-à-dire lorsque les concentrations du traceur étudié sont égales de part et d'autre de la membrane capillaire. Pour atteindre cet état d'équilibre, il faut procéder à une perfusion continue du traceur sur plusieurs heures. Afin d'accélérer le processus, il est possible de débuter par l'injection d'un bolus suivie d'une perfusion continue sur environ une heure (92, 93).

Le coefficient de partage λ correspond au rapport des concentrations du traceur entre le tissu étudié et le sang. En IRM, plusieurs méthodes de calculs ont été proposées. A l'équilibre, les concentrations de traceur étant égales de part et d'autres de la membrane

capillaire, la différence de signal mesuré entre les compartiments sanguins et tissulaires correspond à une différence de quantité du traceur, donc à une différence de volume de distribution, sous réserve que la relation entre signal et concentration soit linéaire. Ainsi, ce coefficient de partage λ peut se calculer en effectuant le rapport entre les variations de signal tissulaire et sanguin en présence et en l'absence du traceur (93, 94). Une autre méthode consiste à mesurer le T1, proportionnel à la concentration, dans ces compartiments avant et après l'injection du traceur (92).

Tous ces auteurs ont confirmé que le coefficient de partage λ était augmenté dans le myocarde infarctus mais restait normal dans les autres cas, en particulier en cas d'ischémie sans nécrose. La valeur de 0,7 mg/L semble pouvoir être retenue comme seuil maximum de normalité (93).

DEUXIEME PARTIE :

ETUDE CLINIQUE

Comme nous l'avons vu précédemment, l'IRM est une technique très intéressante dans l'évaluation de la viabilité myocardique, en particulier grâce à la visualisation des territoires infarcis par la rétention tardive. Cependant, il arrive parfois que l'hypersignal dans ces zones pathologiques ne soit pas bien visible. Une meilleure compréhension des phénomènes qui régissent cette accumulation du traceur dans les zones infarcies permettrait d'optimiser les paramètres d'acquisition et donc d'augmenter les performances diagnostiques de l'IRM. C'est pourquoi nous avons souhaité étudier la cinétique du gadolinium-DTPA pendant 15 minutes après injection et calculer des paramètres quantitatifs grâce à une analyse compartimentale. A notre connaissance, il s'agit de la première étude de ce type. En effet, les précédentes s'intéressaient au premier passage ou à un état d'équilibre, et portaient principalement sur le tissu sain. Enfin, puisque nous avons décidé de réaliser ce travail chez des patients adressés pour bilan de viabilité myocardique, nous ne devions pas nuire à la qualité diagnostique de l'examen. C'est la raison pour laquelle nous avons limité les explorations supplémentaires à une coupe répétée chaque minute pendant les 15 minutes suivant l'injection. Ce délai de 15 minutes après l'injection est nécessaire avant de pouvoir réaliser l'imagerie de rétention tardive et est donc habituellement inexploité en routine clinique.

I. MATERIELS ET METHODES

I.A. Population

I.A.1. Critères d'inclusion

Les patients adressés entre le 30/01/2004 et le 18/08/2004 pour une IRM d'évaluation de viabilité myocardique ont été inclus, selon les critères suivants :

- infarctus du myocarde (IDM) datant de plus d'un mois, prouvé par des modifications électriques et/ou un mouvement enzymatique,
- absence de contre-indication à l'IRM, et notamment absence de stimulateur cardiaque,
- absence de contre-indication à l'injection d'un bolus pulsé de produit de contraste gadoliné (insuffisance cardiaque ou coronarienne instable, antécédent d'allergie au produit de contraste).

I.A.2. Recueil des données démographiques et paracliniques

Les données suivantes, considérées comme pertinentes pour cette étude, ont été recueillies dans le dossier médical des patients :

- données cliniques :
 - o âge,
 - o sexe,
 - o poids,
 - o taille,
 - o ancienneté de l'infarctus

- données biologiques :
 - o hématocrite,
 - o créatininémie en mg/L, afin de calculer la clairance de la créatininémie selon la formule de Cockcroft et Gault :

$$\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{\text{créatininémie} \times 7,2} \times K$$

avec K = 1 pour les hommes et K = 0,85 pour les femmes

- données de l'électrocardiogramme :
 - o présence d'une onde Q,
 - o présence d'une onde Q dans le territoire antérieur
- données de la coronarographie :
 - o nombre de troncs atteints (0, 1, 2 ou 3),
 - o état de l'artère correspondant au territoire infarci étudié dans l'analyse multicompartimentale (degré de sténose exprimé en pourcentage),
 - o état de l'artère correspondant au territoire non infarci (zone contrôle) étudié dans l'analyse multicompartimentale (degré de sténose exprimé en pourcentage).

I.B. Tomoscintigraphie myocardique

Dans le cadre du bilan de viabilité, certains patients ont également bénéficié d'une tomoscintigraphie myocardique au SESTAMIBI marqué au ^{99m}Tc . Nous avons alors relevé la perfusion dans les régions d'infarctus et de contrôle, utilisées lors de l'analyse multicompartimentale, exprimée en valeur relative du maximum. Ces zones ont été classées en trois catégories : nécrose tissulaire complète ou quasi complète (fixation <40% du maximum), nécrose d'importance intermédiaire (fixation entre 40 et 60% du maximum) et peu ou pas de nécrose tissulaire (fixation >60% du maximum).

I.C. IRM

Le protocole utilisé pour cette étude respectait la procédure habituelle d'exploration de la viabilité myocardique. Ainsi étaient successivement analysées la fonction ventriculaire gauche, la perfusion tissulaire au premier passage et la rétention tardive à 15 minutes du gadolinium-DTPA. Pour ce travail, 15 coupes, réalisées chaque minute entre la perfusion au premier passage et les images finales de rétention tardive, ont été intercalées.

I.C.1. Équipement IRM

Les explorations par IRM de ces patients ont toutes été effectuées sur un imageur à 1,5 Tesla (Signa Excite, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI, USA) en utilisant l'antenne corps comme émetteur et une antenne quatre ou huit éléments en réseau phasé comme récepteur.

I.C.2. Étude de la fonction ventriculaire gauche

L'examen comprenait plusieurs étapes, avec tout d'abord une étude de la fonction ventriculaire gauche globale et segmentaire. La séquence utilisée était une séquence dite en précession libre à l'état d'équilibre (SSFP), dénommée « FIESTA ». Les images obtenues grâce à ces séquences présentent la particularité d'une pondération de type T2/T1, avec un excellent contraste entre le myocarde en hyposignal et le sang circulant en hypersignal. Elles permettent en outre une étude cinétique grâce à la synchronisation sur l'ECG, avec division du cycle cardiaque, représenté par l'espace R-R, en 30 segments. Des coupes jointives de 8mm d'épaisseur, orientées selon le petit axe du cœur, étaient réalisées, suivies d'une coupe grand axe horizontal et d'une coupe grand axe vertical. Le champ de vue utilisé était adapté au patient et à l'orientation de la coupe afin d'éviter les artéfacts de repliement, et variait entre 36 et 46 cm. Dans tous les cas, la matrice était de 224 x 224 pixels, avec extrapolation à 512 x 512. Le TR et le TE étaient adaptés au rythme cardiaque du patient, et variaient respectivement de 3,3 à 4 ms et de 1,5 à 2,1 ms. L'angle de bascule était de 45°. Afin de conserver une durée compatible avec l'apnée, nous avions recours soit à une réduction du

champ de vue dans la direction de l'encodage de phase soit aux techniques d'imagerie parallèle (SENSE).

I.C.3. Étude de la perfusion myocardique au premier passage

Celle-ci était réalisée en utilisant une séquence décrite par Slavin et al. (69). Il s'agit d'une séquence de type écho de gradient - écho planar, synchronisée sur l'ECG, très fortement pondérée T1. L'originalité est qu'une impulsion radiofréquence de saturation, affectant tout le volume à l'exception de la coupe à étudier, précède l'acquisition des données. Les impulsions de saturation et les acquisitions des données sont intercalées, c'est-à-dire que la préparation de la coupe « n » est suivie de l'acquisition des données de la coupe « n-1 » et ainsi de suite. Ceci permet d'obtenir une excellente résolution temporelle, tout en limitant les artefacts liés aux battements cardiaques et aux effets hors résonance. En revanche ceci se fait au détriment de la résolution spatiale et du rapport signal-sur-bruit.

Trois coupes petit axe ou une coupe grand axe horizontal étaient choisies et répétées à chaque cycle cardiaque pendant une minute. Il était demandé au patient d'effectuer des mouvements respiratoires de faible amplitude, afin de limiter au maximum les artefacts cinétiques et les déplacements induits. L'acquisition débutait simultanément avec l'injection d'un bolus de 5 mmol de Gd-DTPA (Magnevist®, Schering AG, Berlin, Allemagne), à un débit de 5mL/s avec un injecteur automatique, suivi par 20mL de sérum physiologique au même débit.

Les principaux paramètres de la séquence utilisée étaient les suivants : TR = 5,8 à 7,9 ms, TE = 1,2 à 1,5 ms, angle de bascule = 20°. Le temps d'inversion (TI) était fixé par la machine en fonction du rythme cardiaque du patient. Le champ de vue était adapté à la morphologie du patient et variait entre 32 et 42 cm, avec utilisation d'un trois-quart champ dans la direction de l'encodage de phase. La matrice était 128 x 128, extrapolée à 512 x 512. L'épaisseur de coupe était de 10mm, avec un intervalle entre les différentes coupes fonction de la taille du ventricule gauche.

I.C.4. Étude de la cinétique tardive du traceur

Sitôt la séquence précédente achevée, une dose complémentaire de 15 mmol de Gd-DTPA à 2 mL/s, suivie par 20mL de serum physiologique, était injectée. Ce protocole a été choisi afin de suivre les recommandations de la littérature dans l'étude du premier passage et celle de la rétention tardive (95-99).

Une coupe petit axe ou grand axe horizontal a été choisie de manière à inclure à la fois du myocarde infarctué et du myocarde sain, en se basant sur les données anamnestiques. Elle a été réalisée avant toute injection afin de disposer d'une référence à l'état basal, puis répétée chaque minute pendant 15 minutes afin de suivre l'évolution du signal.

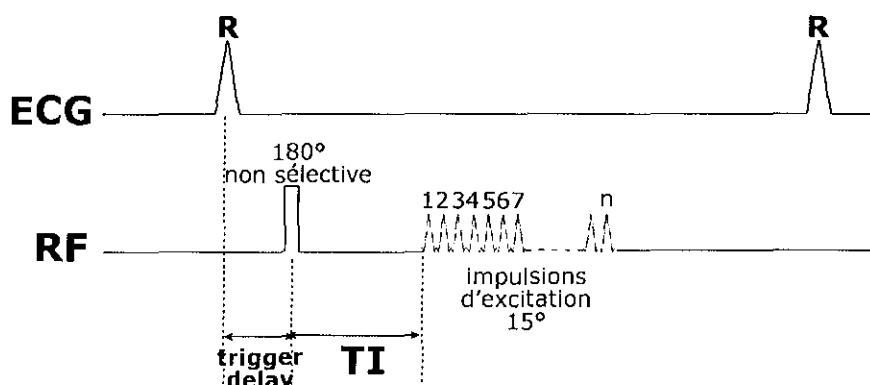


Figure 3. Schéma descriptif des impulsions radiofréquence (RF) de la séquence utilisée pour le suivi pendant 15 minutes. La séquence est synchronisée avec l'onde R de l'électrocardiogramme (ECG). Après le « trigger delay », calculé de telle sorte que l'acquisition des images se fasse en télediastole, une impulsion 180° non sélective est appliquée. Après un certain délai (temps d'inversion TI), calculé pour que le signal du myocarde normal soit nul, débute l'acquisition des images. Un certain nombre (n) de lignes de l'espace k sont acquises à chaque cycle, selon la fréquence cardiaque du patient.

L'imagerie de rétention tardive est réalisée en utilisant une séquence en écho de gradient très fortement pondérée T1, donc très sensible à la présence de Gd-DTPA, décrite par Simonetti et al. et adaptée à notre équipement par d'autres auteurs (83, 97). Il s'agit d'une séquence en écho de gradient de rapide, avec préparation de type inversion – récupération, et synchronisée sur l'ECG (figure 3). Cette préparation consiste en une impulsion radiofréquence non-sélective de 180°, qui permet d'annuler le signal du myocarde normal. Celle-ci est appliquée après un délai après l'onde R, dénommé « trigger delay », déterminé de telle sorte que les images obtenues soient en télediastole, moment du cycle cardiaque où le

œur est le plus immobile. Après un laps de temps de 250ms, correspondant au temps d'inversion (TI), quelques lignes de l'espace k sont remplies. Ce nombre est déterminé par l'utilisateur afin de conserver une durée d'acquisition compatible avec l'apnée. Cette opération se renouvelle à chaque cycle cardiaque jusqu'à obtenir une image complète. L'angle de bascule des impulsions radiofréquence d'excitation est de 15°, ce qui permet d'obtenir un rapport signal-sur-bruit acceptable et une bonne sensibilité aux variations de magnétisation, sans nuire à la pondération T1. Pour augmenter le rapport signal sur bruit, 2 excitations étaient recueillies. L'épaisseur de coupe était de 7 mm (n=3), 8 mm (n=9) ou 10 mm (n=2) et le champ de vue adapté au patient (32 à 42 cm). La matrice était 256 x 192, extrapolée à 512 x 512. Enfin, le TR variait entre 7,6 et 7,9 ms et le TE entre 3,6 et 3,8 ms. La calibration des images après injection était réalisée manuellement en reportant les valeurs de gain et de correction des inhomogénéités de champ qui avaient été obtenues sur l'image précédent l'injection.

L'examen s'achevait par la réalisation des coupes habituelles de rétention tardive : trois coupes en petit axe, une en grand axe vertical et une en grand axe horizontal.

I.D. Analyse des données IRM

L'analyse des données IRM avaient pour but de : 1) caractériser l'état cardiaque des patients inclus (fonction ventriculaire gauche, étendue de l'infarctus), 2) caractériser les zones retenues pour l'analyse multicompartimentale (contractilité, épaisseur diastolique et épaississement systolique, extension de la rétention tardive, fixation en tomoscintigraphie) et 3) de réaliser une analyse de la cinétique du Gd-DTPA par une analyse semi-quantitative (courbes temps-intensité) et quantitative (analyse multicompartimentale).

I.D.1. Étude de la fonction ventriculaire gauche

Les coupes cinétiques ont été analysées sur une console de post-traitement Advantage Windows (General Electric Healthcare, Milwaukee, WI, USA) grâce au logiciel Mass Analysis® (Medis, Leiden, Pays-Bas). Les contours endocardiques du ventricule gauche

étaient tracés afin de calculer les volumes télésystolique et télediastolique, ainsi que la fraction d'éjection.

Nous avons également utilisé les données de cette séquence pour caractériser les régions d'infarctus et de contrôle utilisées lors de l'analyse multicompartmentale à l'aide des paramètres suivants :

- épaisseur pariétale diastolique (mm)
- épaisseur pariétale systolique (mm)
- contractilité cotée visuellement selon un score variant de 0 à 4 (0 : contractilité normale ; 1 : hypokinésie légère ; 2 : hypokinésie sévère ; 3 : akinésie ; 4 : dyskinésie)

I.D.2. Analyse de la perfusion myocardique au premier passage et de la rétention tardive à 15 minutes

I.D.2.1. Perfusion myocardique au premier passage

L'évolution du signal dans la cavité ventriculaire et dans le myocarde a été observée, afin de rechercher une éventuelle zone hypoperfusée, traduisant l'obstruction de la microcirculation comme cela a été décrit dans la première partie.

I.D.2.2. Rétention tardive (15 minutes)

L'étendue de l'infarctus du myocarde et l'importance de son extension transmurale a été déterminée à partir des images réalisées en fin d'examen (15 minutes). Pour cela, l'extension transmurale de la rétention tardive a été cotée dans les 17 segments habituellement utilisés en imagerie cardiaque, selon l'échelle suivante :

- absence,
- infarctus sous-endocardique (hypersignal limité à moins de 50% de l'épaisseur pariétale),
- infarctus transmural (hypersignal intéressant plus de 50% de l'épaisseur pariétale).

I.D.3. Analyse quantitative de la cinétique du traceur

Cette analyse quantitative a comporté d'une part une comparaison du contraste entre zones infarcies et zones saines et d'autre part une analyse multicompartimentale de la cinétique du Gd-DTPA dans trois régions d'intérêt (ROI).

I.D.3.1. Définition des trois régions d'intérêt

La première ROI, dénommée « infarctus », représentait le myocarde infarci et était dessinée manuellement sur l'image de rétention tardive à 15 minutes. Elle couvrait la quasi totalité de la zone d'hypersignal.

La deuxième ROI, dénommée « contrôle », correspondait à une zone de myocarde a priori sain car indemne de toute rétention tardive. Sa surface était choisie pour être la plus proche possible de celle de la première ROI.

Enfin la troisième était placée au sein de la cavité ventriculaire, afin d'estimer les variations de la concentration sanguine du traceur.

Ces ROI ont été recopiées sur la coupe avant injection et sur les 15 coupes suivant l'injection. Les valeurs moyennes du signal ont été déterminées pour chaque ROI et sur chaque coupe. Ces valeurs ont été utilisées pour l'analyse multicompartimentale. Nous avons également déterminé un index de contraste (I_{contr}) à 15 minutes entre les zones « infarctus » et « contrôle », calculé comme étant le rapport de la différence de signal entre ces deux ROI par la valeur moyenne de ce signal, et exprimé en pourcentage :

$$I_{contr} = \frac{SI(infarctus) - SI(contrôle)}{0,5[SI(infarctus) + SI(contrôle)]} \times 100 \quad (A)$$

Enfin, nous avons calculé le coefficient de partage λ entre les volumes de distribution sanguin et tissulaire du Gd-DTPA pour chacune des ROI « infarctus » et « contrôle » en utilisant la formule suivante :

$$\lambda = \frac{SI_m(15) - SI_m(0)}{SI_s(15) - SI_s(0)}, \quad (B)$$

où SI_m et SI_s représentent les intensités de signal myocardique et sanguin, avant et 15 minutes après injection.

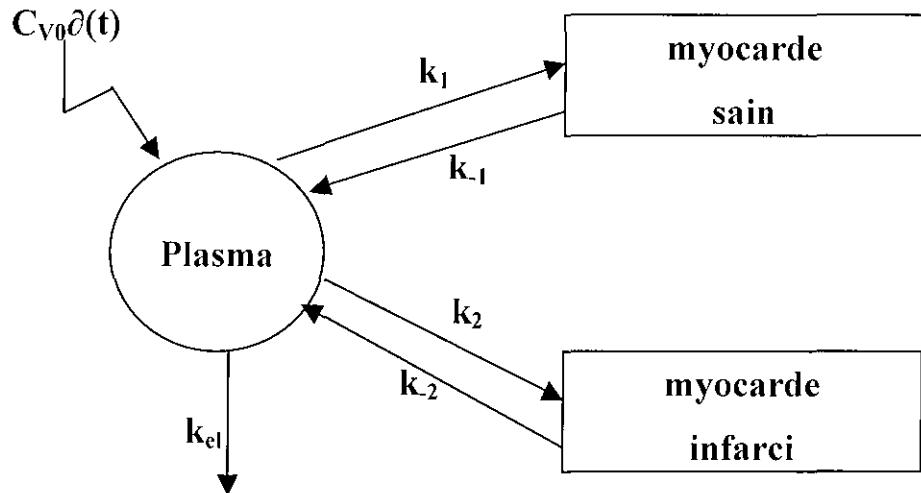
I.D.3.2. Analyse multicompartimentale

Afin de pouvoir bénéficier de paramètres différenciant myocarde infarcti et myocarde sain, nous avons procédé à une modélisation de l'évolution du signal en fonction du temps. Celle-ci a été réalisée par le Dr Lapicque, de l'UMR 7561 CNRS à la faculté de médecine de Nancy (Université Henri Poincaré Nancy 1).

Pour cette modélisation, il a été nécessaire de formuler les hypothèses suivantes :

- avant injection, la concentration du traceur dans le sang et le tissu est nulle ;
- l'injection du traceur se faisant en bolus, il se distribue instantanément et de façon uniforme dans le compartiment plasmatique, à une concentration C_{v0} ;
- dès son entrée dans un compartiment, le traceur est immédiatement réparti dans le compartiment, et ceci de façon homogène, ;
- aux concentrations utilisées, la relation entre signal et concentration est linéaire.

Nous avons considéré que les échanges entre le compartiment plasmatique, le myocarde sain (zone « contrôle ») et le myocarde infarcti (zone « infarctus ») se faisaient selon le schéma suivant :



où les paramètres représentaient les flux du traceur entre les différents compartiments, exprimés par des constantes de vitesse en min^{-1} :

k_1 : flux du compartiment plasmatique vers le myocarde sain

k_{-1} : flux du myocarde sain vers le compartiment plasmatique

k_2 : flux du compartiment plasmatique vers le myocarde infarci

k_{-2} : flux du myocarde infarci vers le compartiment plasmatique

k_{el} : élimination du traceur du compartiment plasmatique, essentiellement par voie rénale.

Les images permettent de suivre l'évolution dans le temps du signal, donc des concentrations plasmatiques, dans le myocarde sain et dans le myocarde infarci, respectivement notées $C_V(t)$, $C_{TS}(t)$ et $C_{TI}(t)$. A l'aide du modèle d'analyse à trois compartiments (sang, myocarde sain et myocarde infarci) détaillé en annexe, il est alors possible de calculer les flux décrits précédemment.

Nous avons utilisé les valeurs obtenues par cette modélisation pour calculer d'autres paramètres. Le volume de distribution interstitiel (V_d) du Gd-DTPA pour chacune des ROI tissulaires était calculé en utilisant la formule décrite par Vallée et al. :

$$V_d = K_{in}(1 - Ht)/K_{out}, \quad (\text{C})$$

où K_{in} et K_{out} représentent les constantes de vitesse respectivement d'apport et d'élimination, et Ht l'hématocrite (100).

I.D.4. Statistiques

La comparaison des caractéristiques des ROI « infarctus » et « contrôle » a été réalisée à l'aide d'un test de Chi-deux pour les variables qualitatives et d'un test de Student apparié pour les variables quantitatives. Le test t de Student apparié a été utilisé pour comparer les valeurs des paramètres obtenus par l'analyse quantitative pour les régions « infarctus » et « contrôle ». Une valeur de $p<0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

Puis, nous avons réparti les patients en deux sous-groupes par rapport à la médiane de l'index de contraste à 15 minutes décrit précédemment. Nous avons ensuite comparé ces deux sous-groupes entre eux en utilisant un test de Student bilatéral, en testant les différents paramètres recueillis dans les données anamnestiques ou obtenus par l'analyse quantitative de la cinétique tardive du traceur. Une valeur de $p<0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

II. RESULTATS

II.A. Caractéristiques de la population

Quatorze patients (12 hommes et 2 femmes) d'âge moyen 60 ans ont été inclus dans l'étude. Tous les patients conservaient une fonction rénale normale, définie par une clairance de la créatininémie supérieure à 50 ml/min (tableau I). L'hématocrite de ces patients variait entre 39 et 44 % et était donc dans les limites de la normale, sauf dans un cas où il était abaissé à 30 % en raison d'une pathologie hématologique concomitante.

Le délai entre l'infarctus du myocarde et la réalisation de l'IRM était très variable, entre 1 mois et 9 ans. Pour trois patients, cette ancienneté n'a pu être déterminée de façon précise car l'infarctus avait été découvert fortuitement lors d'un examen électrocardiographique réalisé à titre systématique. Toutefois, cet événement semblait ancien dans ces trois cas (tableau I).

Parmi les quatorze infarctus étudiés, neuf intéressaient le territoire antérieur et les cinq autres, le territoire inférieur. En outre, un patient avait des antécédents d'infarctus inférieur et a présenté une récidive dans le territoire antérieur, et un autre avait des antécédents d'infarctus inférieur avec récidive dans le même territoire. Les autres patients n'avaient présenté qu'un seul infarctus myocardique. Tous les patients présentaient des signes de nécrose à l'ECG, se traduisant par une onde Q dans le territoire concerné. En outre, une onde Q était présente en antérieur dans treize des quatorze cas. Par ailleurs, si cinq patients avaient une atteinte coronarienne monotronculaire, cinq avaient une atteinte bitronculaire et les quatre derniers, une atteinte des trois troncs coronariens (tableau I).

L'étendue de l'infarctus myocardique, déterminée sur l'analyse de la rétention tardive, était variable d'un patient à l'autre, intéressant de trois à neuf segments (tableau II). Tous ces infarctus étaient transmuraux dans au moins l'un des segments. Dans un cas, en revanche, l'extension de l'infarctus n'était que sous-endocardique sur la coupe analysée en IRM, intéressant moins de 50% de l'épaisseur pariétale.

TABLEAU I. PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDEE.

Patient	Sexe	Age (années)	Ancienneté de l'IDM (mois)	Territoire	Onde Q	Nombre de troncs atteints	Clairance de la créatininémie (ml/min)
A	F	58	1,25	Antérieur	Oui	1	80
B	M	58	ND	Antérieur	Oui	1	76
C	M	72	3,6	Antérieur	Oui	3	61
D	M	86	108	Inférieur	Oui	3	50
E	M	64	2,5	Antérieur	Oui	2	67
F	M	61	5	Antérieur	Oui	1	72
G	M	54	60	Inférieur	Oui	3	90
H	M	54	4	Antérieur	Oui	2	106
I	M	46	ND	Antérieur	Oui	2	114
J	M	66	ND	Inférieur	Oui	2	72
K	M	40	9	Antérieur	Oui	1	89
L	M	54	1	Inférieur	Oui	3	106
M	F	61	1	Antérieur	Oui	1	121
N	M	68	2	Inférieur	Oui	2	75
Moyenne	12M	60	18		Oui		84
Ecart-type	/ 2F	11	34		(100%)		21

Sexe : F = féminin ; M = masculin ; ND : non déterminée; IDM : infarctus du myocarde ;

Nombre de troncs atteint défini selon les résultats de la coronarographie par des sténoses supérieures à 50%

Tous les patients présentaient une dysfonction ventriculaire gauche sévère. En effet, dans les quatre cas où la fraction d'éjection mesurée en IRM n'était que peu diminuée ($\geq 45\%$), les volumes télodiastolique et télésystolique étaient alors très nettement augmentés (tableau II).

TABLEAU II. ANALYSE EN IRM DE LA FONCTION VENTRICULAIRE GAUCHE
ET DE LA SEVERITE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE.

Patient	VTD (ml)	VTS (ml)	FEVG (%)	Étendue de l'IDM étudié (nombre de segments /17)	
				Infarctus transmural	Infarctus transmural ou sous-endocardique
A	192	72	38	7	8
B	273	133	51	7	7
C	216	155	28	9	9
D	222	121	46	3	3
E	269	214	21	5	9
F	164	90	45	8	8
G	242	137	43	7	7
H	193	138	28	5	6
I	207	141	32	6	7
J	370	268	30	4	5
K	181	125	31	3	6
L	180	100	45	1	3
M	230	130	40	4	5
N	279	218	22	6	6
Moyenne	230	146	36	5,4	6,4
Ecart-type	54	53	9	2,2	1,9

VTD : volume télédiastolique ; VTS : volume télésystolique ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

II.B. Étude de la perfusion tissulaire au premier passage

Cette séquence a pu être réalisée chez tous les patients sauf un, en raison d'un abord veineux de qualité insuffisante pour pouvoir supporter le débit imposé par l'injection en bolus. Malheureusement, la qualité des images s'est révélée très décevante et, dans ces conditions, il était impossible d'analyser de manière fiable la perfusion myocardique, aussi bien en analyse qualitative visuelle que quantitative.

Nous n'avons donc rapporté ici aucun résultat relatif à la perfusion au premier passage. A notre connaissance, cette séquence n'avait encore jamais été utilisée chez des patients avec une dysfonction ventriculaire gauche sévère comme c'est le cas ici. Chez ces patients, en effet, le bas débit résultant de la dysfonction cardiaque introduit une dilution probablement trop importante du bolus du traceur avant le temps de perfusion myocardique.

II.C. Étude quantitative de la cinétique du traceur

Ces analyses quantitatives ont été réalisées sur une image qui était dans quatre cas une coupe grand axe horizontal et dans les dix cas restants une coupe petit axe. Dans tous les cas, il a été possible de placer les trois ROI en s'aidant des différentes séquences disponibles, grâce à une qualité d'images suffisante.

II.C.1. Description des territoires étudiés

En ce qui concerne le territoire infarci, dans treize cas sur quatorze, l'artère le vascularisant était occluse (tableau III). Dans le dernier cas, la sténose était supérieure à 70%. La perfusion déterminée en tomoscintigraphie était effondrée, traduisant une nécrose tissulaire complète ou quasi complète, dans toutes les zones « infarctus » à l'exception d'une (données sur 12 patients). Dans ce dernier cas, correspondant à l'infarctus sous-endocardique, cette fixation était diminuée entre 40 et 60% du maximum. Les troubles de la contractilité étaient nets en IRM, associant un amincissement pariétal à un défaut d'épaississement systolique.

Quant aux régions « contrôle », l'artère les vascularisant ne présentait une sténose supérieure à 50% que dans trois cas, dont un où elle excédait 70%. En tomoscintigraphie myocardique, la perfusion était normale, à l'exception d'un cas où la fixation était sensiblement diminuée entre 40 et 60% du maximum, traduisant une nécrose d'importance intermédiaire. Enfin, les troubles de la cinétique étaient plus rares et surtout moins importants.

TABLEAU III. CARACTERISTIQUES DES SEGMENTS MYOCARDIQUES UTILISES POUR LE DESSIN DES ROI « INFARCTUS » ET « CONTROLE ».

		Zone « infarctus » (n=14)	Zone « contrôle » (n=14)	p
Epaisseur diastolique (mm)		4,6 ± 1,9	7,2 ± 1,3	<0,01
Epaisseur systolique (mm)		4,8 ± 1,7	10,5 ± 2,0	<0,01
Epaississement (mm)		0,4 ± 0,8	3,2 ± 1,8	<0,01
Contractilité	Normale	0/14 (0%)	7/14 (50%)	
	Hypokinésie légère	0/14 (0%)	5/14 (36%)	
	Hypokinésie sévère	4/14 (29%)	2/14 (14%)	<0,01
	Akinésie	9/14 (64%)	0/14 (0%)	
	Dyskinésie	1/14 (7%)	0/14 (0%)	
Rétention tardive	Sous-endocardique	1/14 (7%)	0/14 (0%)	<0,01
	Transmurale	13/14 (93%)	0/14 (0%)	
Score de fixation en TEMP (n=12)	0 à 40 %	11/12 (92%)	0/12 (0%)	
	40 à 60 %	1/12 (8%)	1/12 (8%)	<0,01
	> 60 %	0/12 (0%)	11/12 (92%)	
Territoire coronaire	IVA	11/14 (79%)	4/14 (29%)	
	Cx	1/14 (7%)	7/14 (50%)	
	CD	2/14 (14%)	3/14 (21%)	
Sténose de l'artère correspondante	<50 %	0/14 (0%)	11/14 (79%)	
	≥ 50 %	0/14 (0%)	2/14 (14%)	<0,01
	> 70 %	1/14 (7%)	1/14 (7%)	
	occlusion	13/14 (93%)	0/14 (0%)	

IVA : artère interventriculaire antérieure ; Cx : artère circonflexe ; CD : artère coronaire droite ;

TEMP : tomographie par émission monophotonique

II.C.2. Index de contraste à 15 minutes et coefficient de partage

L'index de contraste à 15 minutes entre les ROI « infarctus » et « contrôle » variait de 30 à 129%, avec une médiane à 78%. Cette valeur reflète la différence de signal entre tissu

infarci et tissu sain, 15 minutes après l'injection. Nous reviendrons à la fin de ce chapitre sur les facteurs qui influent sur ce paramètre.

Le coefficient de partage λ entre les volumes de distribution tissulaire et plasmatique, calculé à 15 minutes, était de $0,23 \pm 0,17$ et $1,44 \pm 0,48$ respectivement pour les ROI « contrôle » et « infarctus ». Cette différence était statistiquement significative ($p<0,001$).

II.C.3. Description des courbes obtenues et analyse multicompartimentale

Le détail des résultats par patient, regroupant les images acquises chaque minute, les courbes temps-intensité et les paramètres obtenus par l'analyse multicompartimentale, figure de la page 80 à la page 94.

II.C.3.1. Compartiment sanguin

Au moment où avait lieu l'acquisition de la première image après l'injection, soit environ une minute après la fin du bolus, le signal plasmatique du Gd-DTPA était déjà en phase de décroissance. Cette décroissance était plus ou moins rapide selon les patients, avec une clairance du Gd-DTPA de ce compartiment variant de 0,02 à 0,09 unités arbitraires (ua)/min. Aucune corrélation avec la clairance de la créatininémie n'a été retrouvée. Il est probable que d'autres facteurs interviennent, comme en particulier la fonction ventriculaire gauche, ce d'autant que la fonction rénale de tous les patients étaient normales. La concentration sanguine mesurée initialement du traceur, C_{V0} , était également très variable d'un patient à l'autre (4256 ± 2025 ua/mL). Aucun facteur clinique ou biologique pris isolément ne permettait d'expliquer ces différences.

II.C.3.2. Région « contrôle »

Là aussi, le signal de la région « contrôle » qui était mesuré sur la première image acquise se situait toujours dans une phase de décroissance. Cette décroissance semblait d'ailleurs relativement parallèle à celle du compartiment plasmatique et elle était également variable d'un patient à l'autre. Les vitesses de flux de Gd-DTPA entre le secteur interstitiel de ce territoire sain et le compartiment sanguin étaient élevées : $0,55 \pm 0,16$ ua/min pour l'entrée (k_1) et $1,78 \pm 0,53$ ua/min pour la sortie (k_{-1}). Ceci traduit des échanges très rapides, en accord avec les rares données de la littérature (101). Le volume de distribution interstitiel du Gd-DTPA était alors de $19 \pm 7\%$, ce qui est également en concordance avec les données de la littérature (100, 102, 103). Dans un cas, ce volume de distribution était de 36% et excédait donc les valeurs normales. Il est intéressant de noter que, chez ce patient, la fixation en tomoscintigraphie myocardique était abaissée dans la région « contrôle ». Dans ce cas, la région « contrôle » comportait vraisemblablement une part de myocarde nécrosé, bien qu'aucune rétention tardive n'ait été observée. Le dernier paramètre obtenu grâce à la modélisation était la part du volume sanguin dans le tissu myocardique étudié (BV_{ts}). Celle-ci a été évaluée à $3,9 \pm 1,6\%$.

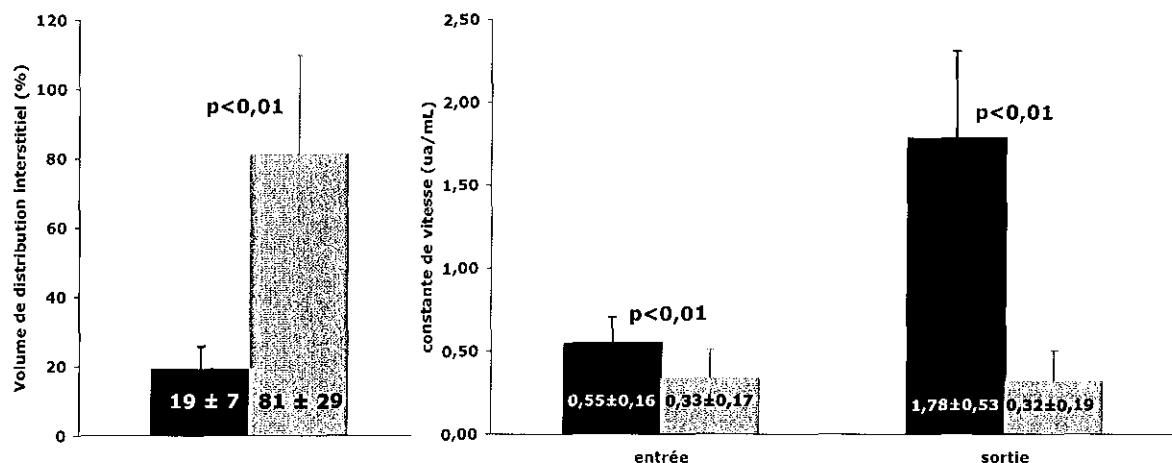


Figure 4. Volume de distribution interstitiel du Gd-DTPA et vitesses des flux d'entrée et de sortie du traceur obtenus par l'analyse multicompartmentale pour les régions d'intérêt « contrôle » (en noir) et « infarctus » (en grisé) (moyenne \pm écart-type).

II.C.3.3. Région « infarctus »

Quant à l'évolution du signal dans la région « infarctus », la modélisation a permis d'obtenir des vitesses de flux de Gd-DTPA entre le secteur interstitiel de ce compartiment et

le compartiment sanguin qui étaient de $0,33 \pm 0,17$ ua/min pour l'entrée (k_2) et de $0,32 \pm 0,19$ ua/min pour la sortie (k_{-2}). Ces valeurs étaient nettement plus faibles que celles obtenues pour la région « contrôle » ($p<0,01$) (figure 4). Elles traduisaient donc un ralentissement de l'entrée du traceur dans le compartiment interstitiel mais également de sa clairance. Le volume de distribution interstitiel (Vd) était évalué à $81 \pm 29\%$, ce qui était nettement supérieur aux valeurs obtenues pour la zone « contrôle » ($p<0,001$), en accord avec les données de la littérature (figure 4) (100, 102, 103). Enfin la part du volume sanguin dans ce territoire infarci était estimée à $8,7 \pm 4,9\%$.

Une observation plus approfondie des courbes, situées page 80 à page 94, permettait de distinguer deux situations. Chez trois patients (C,F,I), à la fin du suivi de 15 minutes, le signal dans cette zone infarcie continuait de croître. Certes la courbe s'infléchissait, mais sans décroissance observable. Les vitesses des flux d'entrée et de sortie étaient très faibles, respectivement $0,18 \pm 0,05$ ua/min et $0,08 \pm 0,03$ ua/min. Surtout, le volume de distribution interstitiel du Gd-DTPA était alors évalué à des valeurs supérieures à 100% ($128 \pm 3\%$). Ce résultat, qui implique que le traceur puisse se distribuer dans un volume supérieur au volume de l'échantillon tissulaire étudié, est bien sur impossible. Il est intéressant de noter que, chez ces trois patients, la qualité de la modélisation était faible (différence élevée entre valeurs observées et valeurs calculées). Il est probable que cette surestimation du volume de distribution interstitiel du Gd-DTPA soit alors liée à une mauvaise précision de la modélisation mathématique pour la mesure du flux de sortie k_{-2} , secondaire à l'absence de décroissance du signal à la fin de la période de suivi.

Chez les onze autres patients (A, B, D, E, G, H, J, K, L, M, N), il existait, dans la zone infarcie, une brève phase d'augmentation du signal jusqu'à un maximum. Venait ensuite une phase de décroissance du signal, plus ou moins rapide, avec une courbe qui tendait à devenir parallèle à celle du compartiment plasmatique. Chez ces patients, la valeur moyenne des vitesses de flux d'entrée et de sortie du Gd-DTPA du secteur interstitiel étaient alors respectivement de $0,38 \pm 0,17$ ua/min et de $0,38 \pm 0,16$ ua/min. La différence avec les valeurs obtenues pour la ROI « contrôle » restait significative pour le flux de sortie ($p<0,001$) mais aussi pour celui d'entrée ($p<0,05$). Ces valeurs étaient également statistiquement différentes du sous-groupe précédent ($p<0,001$). Enfin le volume de distribution interstitiel moyen était de $68 \pm 15\%$.

De surcroît, nous avons constaté que le volume de distribution extravasculaire du Gd-DTPA était très bien corrélé avec le coefficient de partage tel que nous l'avons calculé, avec un coefficient de corrélation de 0,98 (figure 5).

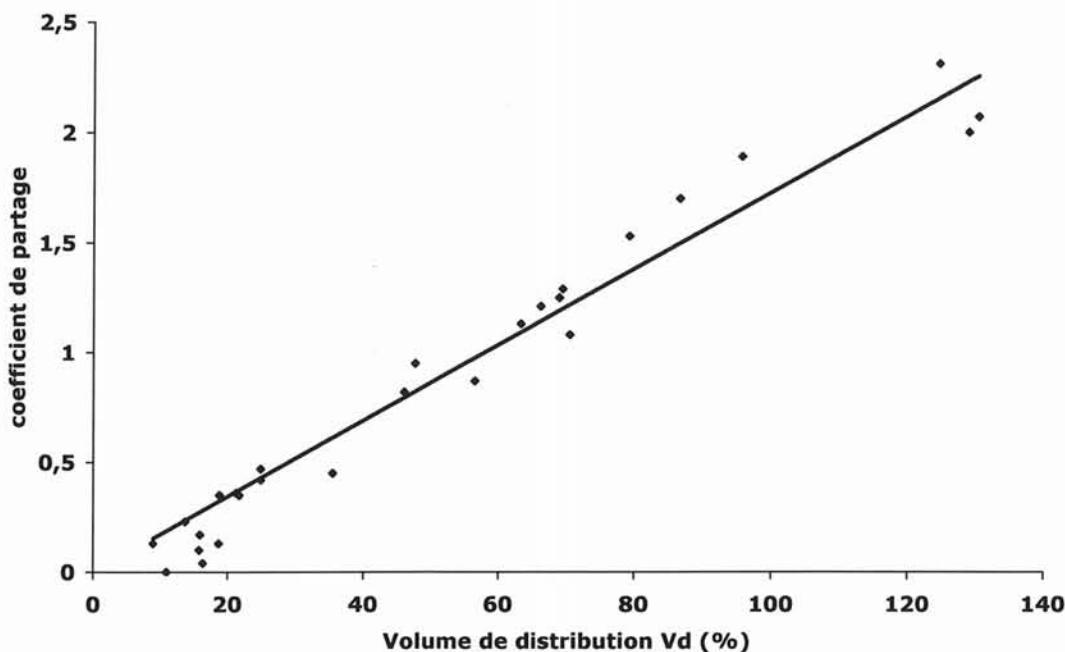


Figure 5. Coefficient de partage λ calculé à 15 minutes selon la formule $\lambda = \frac{SI_m(15) - SI_m(0)}{SI_s(15) - SI_s(0)}$ (SI_m , SI_s : intensités de signal myocardique et sanguin, avant et 15 minutes après injection) en fonction du volume de distribution évalué par l'analyse multicompartmentale (losanges). En trait plein, droite de régression linéaire ($r=0,98$).

II.C.4. Facteurs prédictifs du contraste entre myocarde infarci et myocarde sain

L'index de contraste que nous avons calculé reflète la différence de signal entre le myocarde infarci et le myocarde sain à la quinzième minute après l'injection (cf. équation A p. 66). Plus celui-ci est élevé, plus il est aisément pour l'utilisateur de discriminer les territoires infarcis des territoires viables. Nous avons recherché quels paramètres cinétiques pouvaient expliquer une variation de cet index de contraste. Pour cela, nous avons scindé notre population en deux sous-groupes d'effectifs égaux (7 patients chacun) en fonction de la médiane de ce paramètre ($I_{contr}=78\%$). Nous avons ensuite comparé les variables jugées pertinentes entre ces deux sous-groupes par un test de Student. Ces variables sont celles qui apparaissent dans les tableaux I, II et III, ainsi que les paramètres obtenus par la modélisation.

Il s'est avéré que, parmi les paramètres testés, seuls le volume de distribution interstitiel (Vd) du Gd-DTPA dans les régions « infarctus » et la vitesse du flux de sortie du traceur des régions « infarctus » (k_2) apparaissaient comme différents dans les deux sous-groupes (figure 6). Il est plus étonnant de constater que le flux d'entrée du traceur dans les régions infarcies (k_2) est plus faible dans le sous-groupe avec un index de contraste plus élevé que dans l'autre ($p=0,09$). Ceci semble donc indiquer une relation inverse entre contraste à la quinzième minute et perfusion, contrairement à ce qui était attendu.

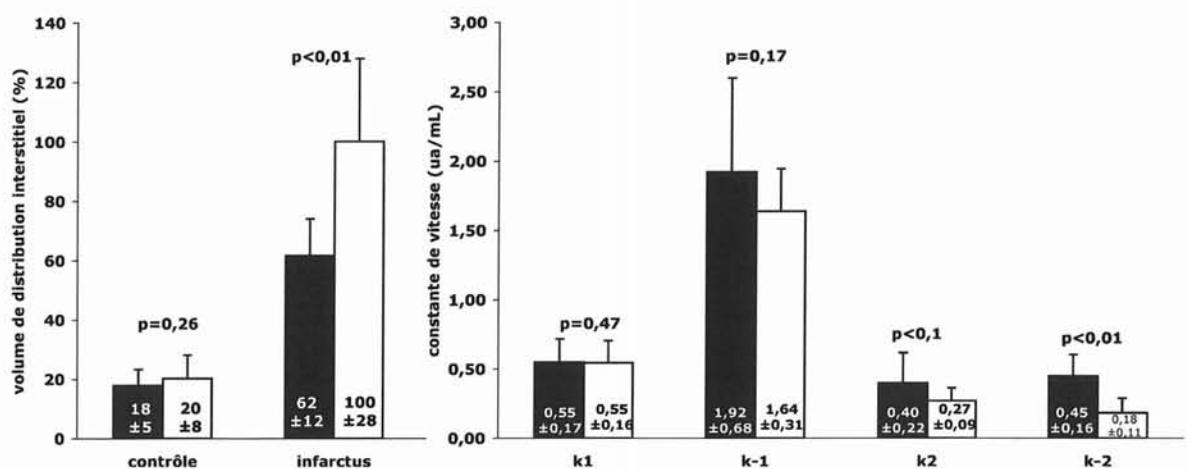


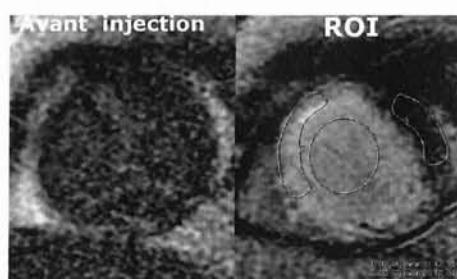
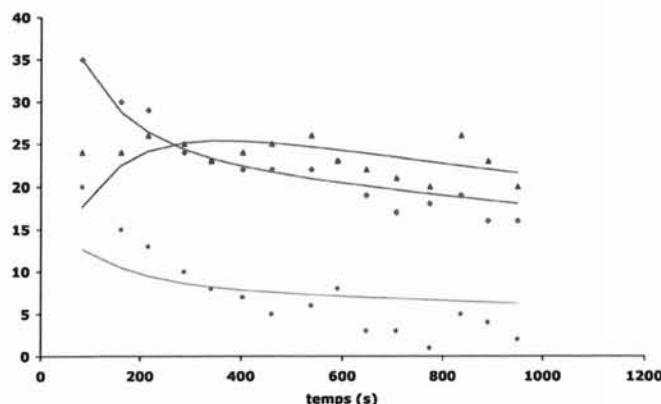
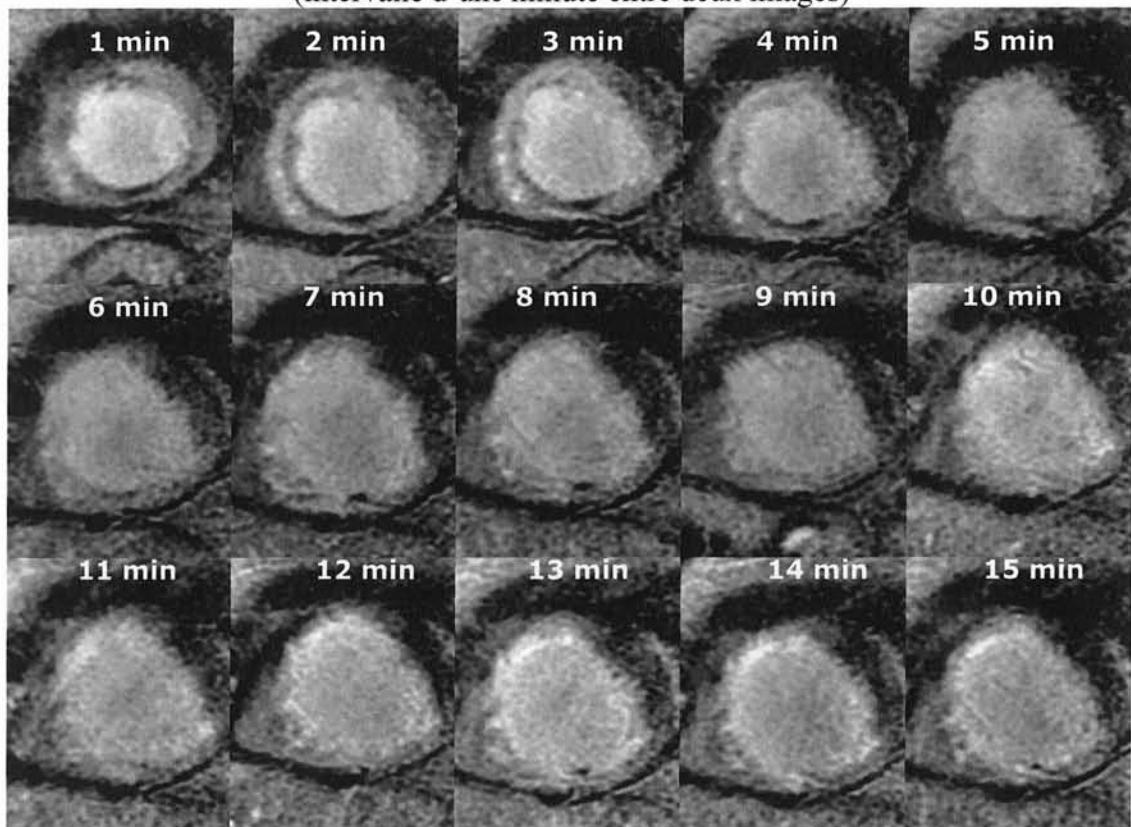
Figure 6. Volume de distribution interstitiel du Gd-DTPA (à gauche) et flux d'entrée (k_1 , k_2) et de sortie (k_{-1} , k_{-2}) du secteur interstitiel (à droite), selon l'index de contraste à 15 minutes (faible en noir et élevé en blanc) (moyenne \pm écart-type).

II.C.5. Planches récapitulatives par patient

Dans les quatorze pages suivantes sont présentés les résultats obtenus pour chaque patient. Figurent dans la partie supérieure de chaque page, les quinze images acquises chaque minute après l'injection de 20 mmol de Gd-DTPA, montrant l'augmentation progressive du signal dans les territoires infarcis. En dessous se trouve les courbes temps-intensité, ainsi que l'image obtenue avant injection et une image de référence montrant la disposition des différentes régions d'intérêt (ROI). En ce qui concerne les courbes, trois couleurs ont été utilisées : rouge pour le compartiment sanguin, vert pour la région « contrôle » et bleu pour la région « infarctus ». Les valeurs de signal mesurées en IRM sont représentées par les symboles, et les courbes obtenues par la modélisation mathématique en trait plein. Enfin, en bas de page, un tableau récapitule les différents paramètres calculés à partir des intensités de signal mesurées en IRM ou obtenus par l'analyse multicompartmentale. BV représente la part du volume sanguin dans chaque compartiment et Vd le volume de distribution interstitiel du Gd-DTPA dans ce compartiment tissulaire. k_{in} et k_{out} représentent les constantes de vitesses, c'est-à-dire les flux, d'entrée et de sortie du traceur de ce compartiment (soit k_1 et k_{-1} pour les régions « contrôle » et k_2 et k_{-2} pour les régions « infarctus »). k_{el} correspond à la clairance du traceur du compartiment sanguin. Pour tous ces paramètres, il est possible de se référer au chapitre I.D.3.2 de la deuxième partie (p. 66) et à l'annexe 1 (p. 122). Enfin, λ est le coefficient de partage tel que calculé par l'équation B (p. 67) et I_{contr} l'index de contraste entre tissu infarci et contrôle (équation A, p. 66).

PATIENT A

Séquence d'images dynamiques après injection de 20mmol de Gd-DTPA
(intervalle d'une minute entre deux images)



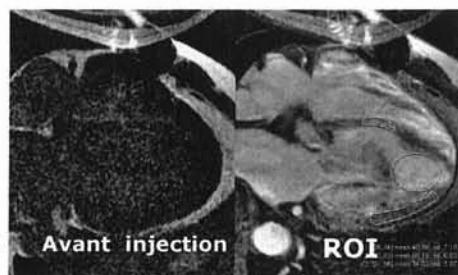
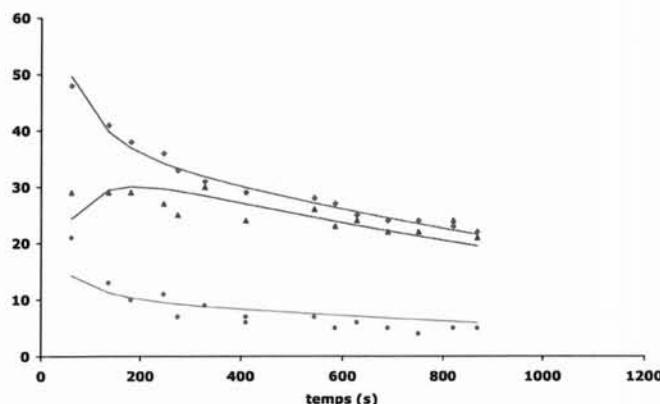
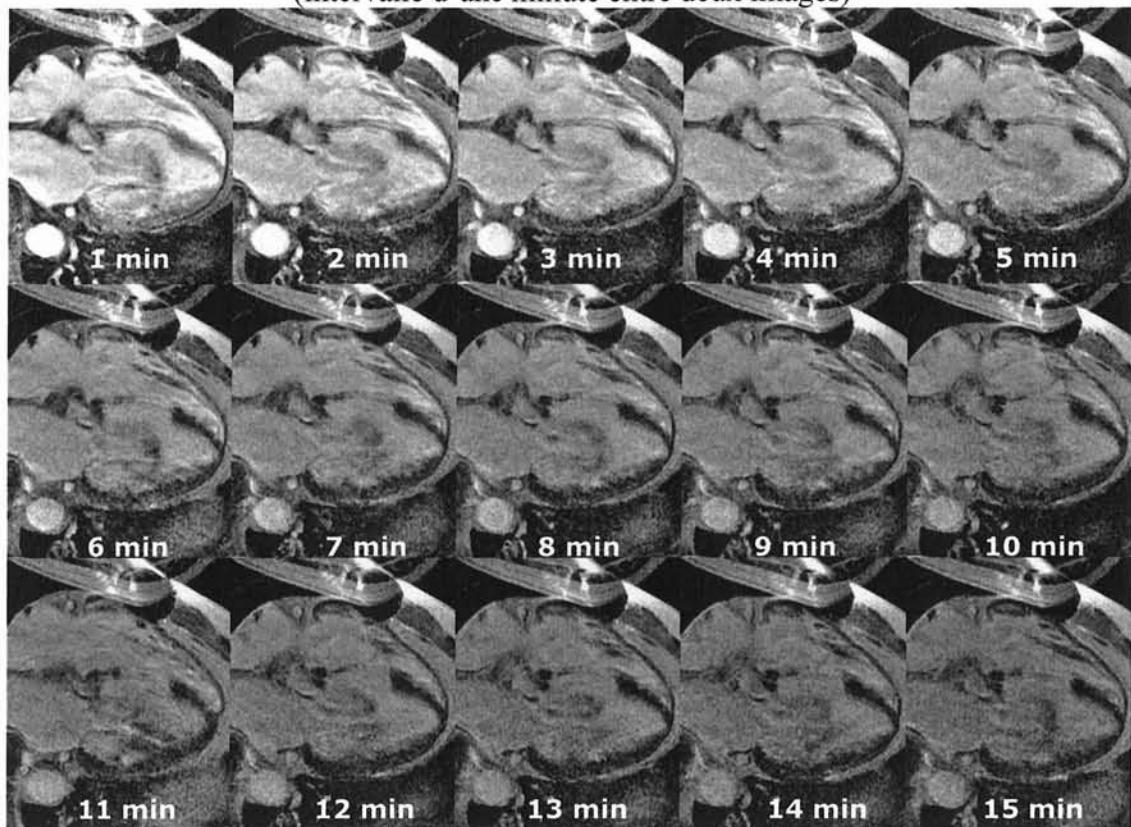
Évolution du signal mesuré dans la cavité ventriculaire gauche (rouge), dans la zone « infarctus » (bleu) et dans la zone « contrôle » non infarcie (vert), avec les courbes obtenues par modélisation (traits pleins).

	BV (%)	k_{in} (min ⁻¹)	k_{out} (min ⁻¹)	Vd (%)	λ	k_{el} (min ⁻¹)	I_{contr}
Contrôle	5,4	0,61	1,98	19	0,13	0,05	81,8
Infarctus	9,0	0,32	0,28	69	1,25		

Valeurs des principaux paramètres pour ce patient.

PATIENT B

Séquence d'images dynamiques après injection de 20mmol de Gd-DTPA
(intervalle d'une minute entre deux images)



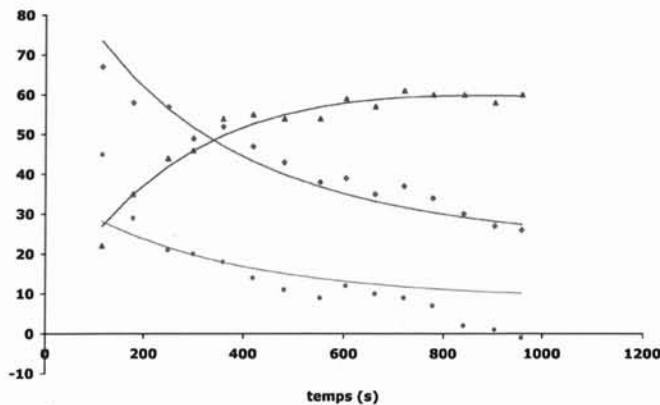
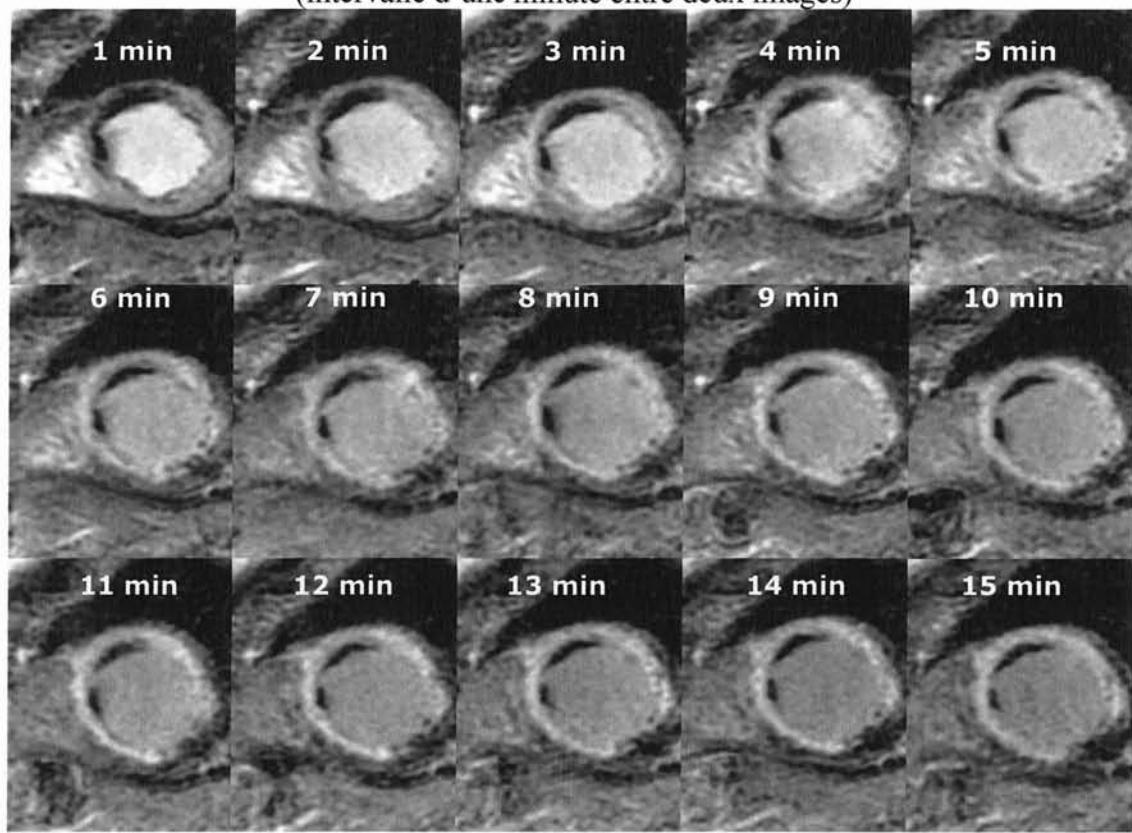
Évolution du signal mesuré dans la cavité ventriculaire gauche (rouge), dans la zone « infarctus » (bleu) et dans la zone « contrôle » non infarcie (vert), avec les courbes obtenues par modélisation (traits pleins).

	BV (%)	k_{in} (min^{-1})	k_{out} (min^{-1})	Vd (%)	λ	k_{el} (min^{-1})	I_{contr}
Contrôle	5,0	0,77	3,28	14	0,23	0,09	58,8
Infarctus	13,8	0,43	0,53	48	0,95		

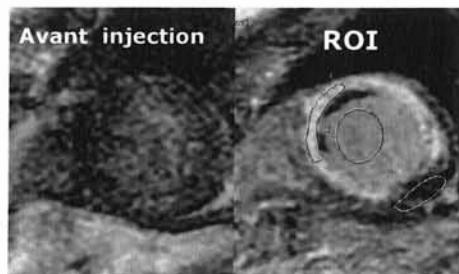
Valeurs des principaux paramètres pour ce patient.

PATIENT C

Séquence d'images dynamiques après injection de 20mmol de Gd-DTPA
(intervalle d'une minute entre deux images)



Évolution du signal mesuré dans la cavité ventriculaire gauche (rouge), dans la zone « infarctus » (bleu) et dans la zone « contrôle » non infarcie (vert), avec les courbes obtenues par modélisation (traits pleins).

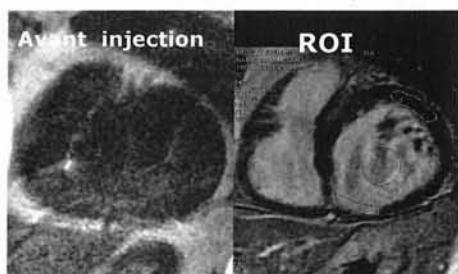
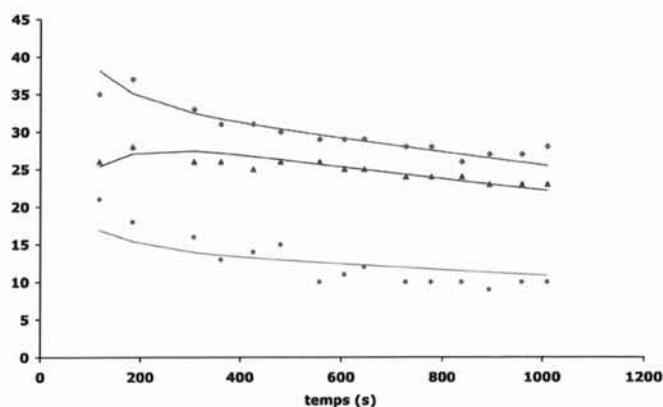
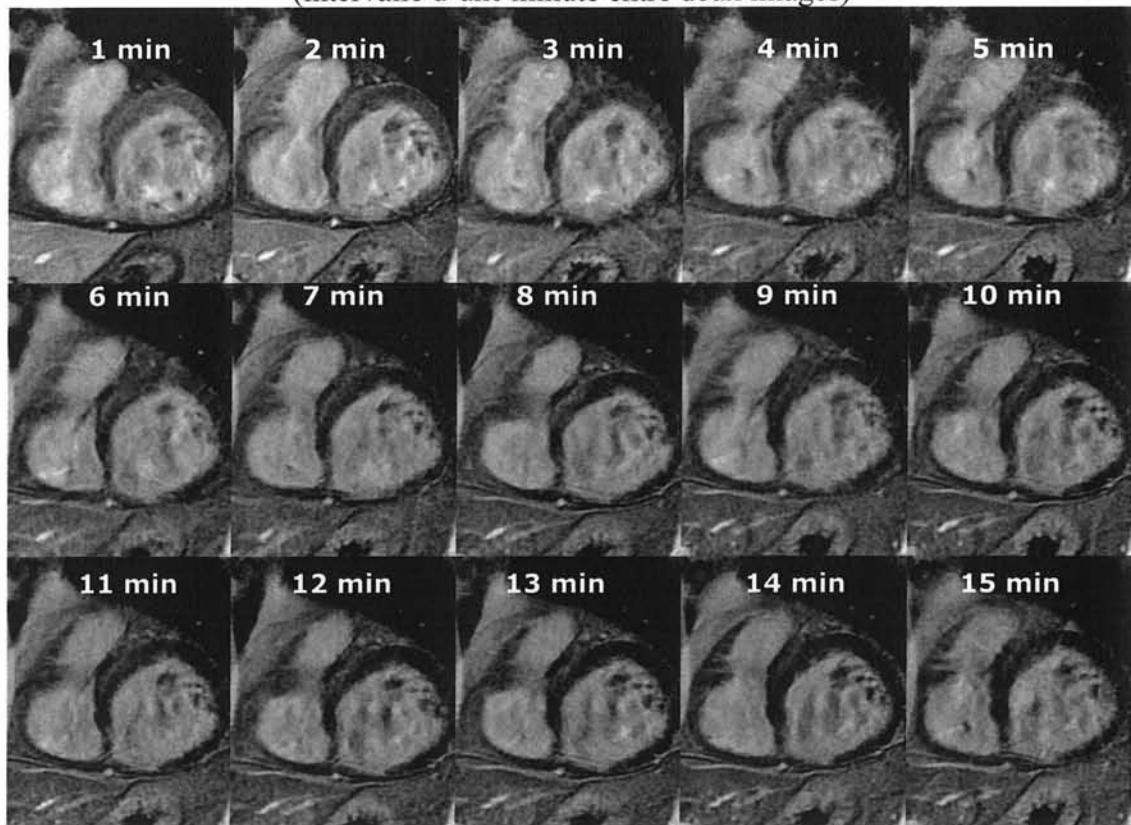


	BV (%)	k _{in} (min ⁻¹)	k _{out} (min ⁻¹)	Vd (%)	λ	k _{el} (min ⁻¹)	I _{contr}
Contrôle	3,8	0,67	1,98	20	-0,04	0,05	128,9
Infarctus	4,4	0,15	0,07	125	2,31		

Valeurs des principaux paramètres pour ce patient.

PATIENT D

Séquence d'images dynamiques après injection de 20mmol de Gd-DTPA
(intervalle d'une minute entre deux images)



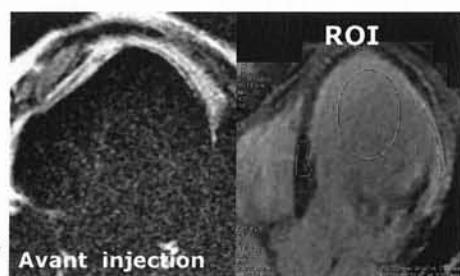
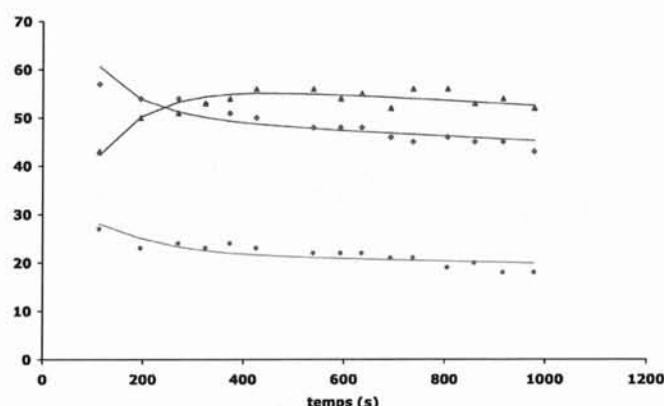
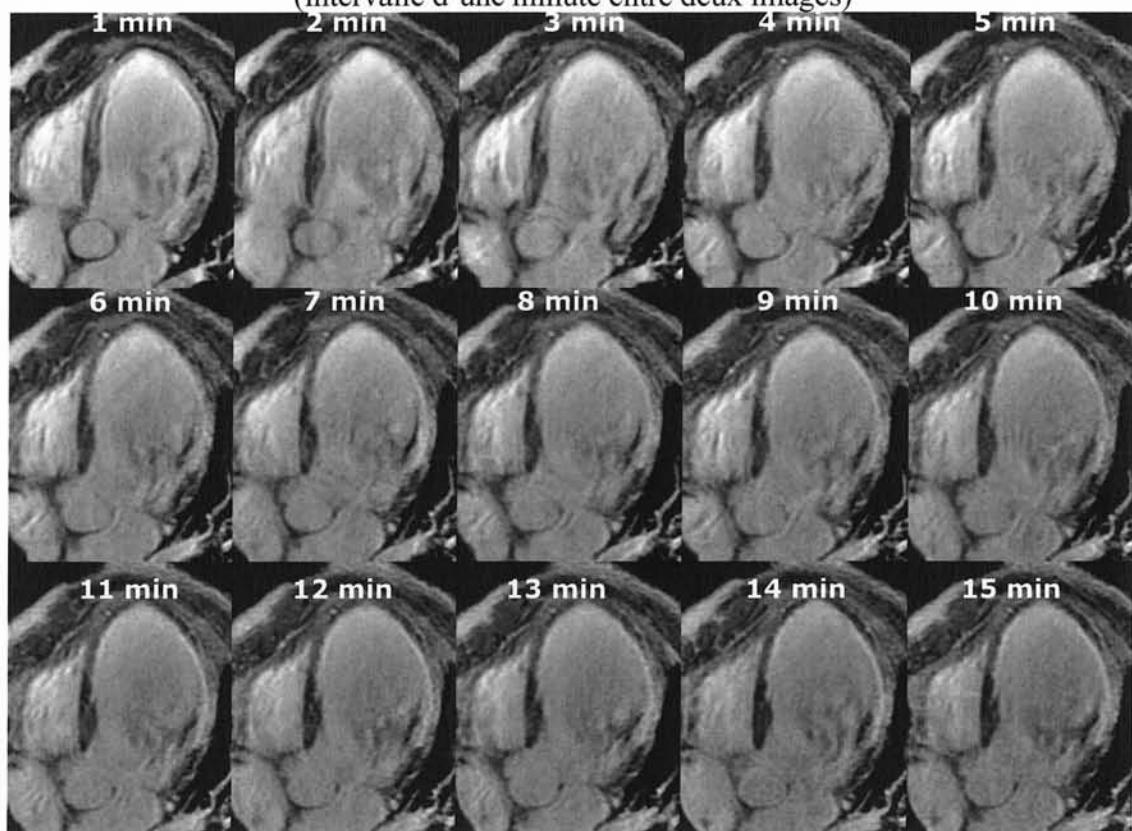
Évolution du signal mesuré dans la cavité ventriculaire gauche (rouge), dans la zone « infarctus » (bleu) et dans la zone « contrôle » non infarcie (vert), avec les courbes obtenues par modélisation (traits pleins).

	BV (%)	k_{in} (min ⁻¹)	k_{out} (min ⁻¹)	Vd (%)	λ	k_{el} (min ⁻¹)	I_{contr}
Contrôle	7,8	0,59	1,57	21	0,36		
Infarctus	17,0	0,38	0,47	46	0,82	0,04	75,0

Valeurs des principaux paramètres pour ce patient.

PATIENT E

Séquence d'images dynamiques après injection de 20mmol de Gd-DTPA
(intervalle d'une minute entre deux images)



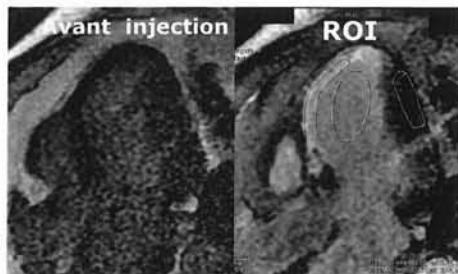
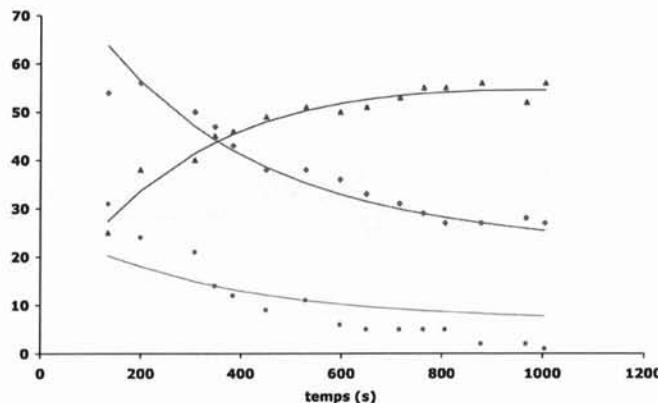
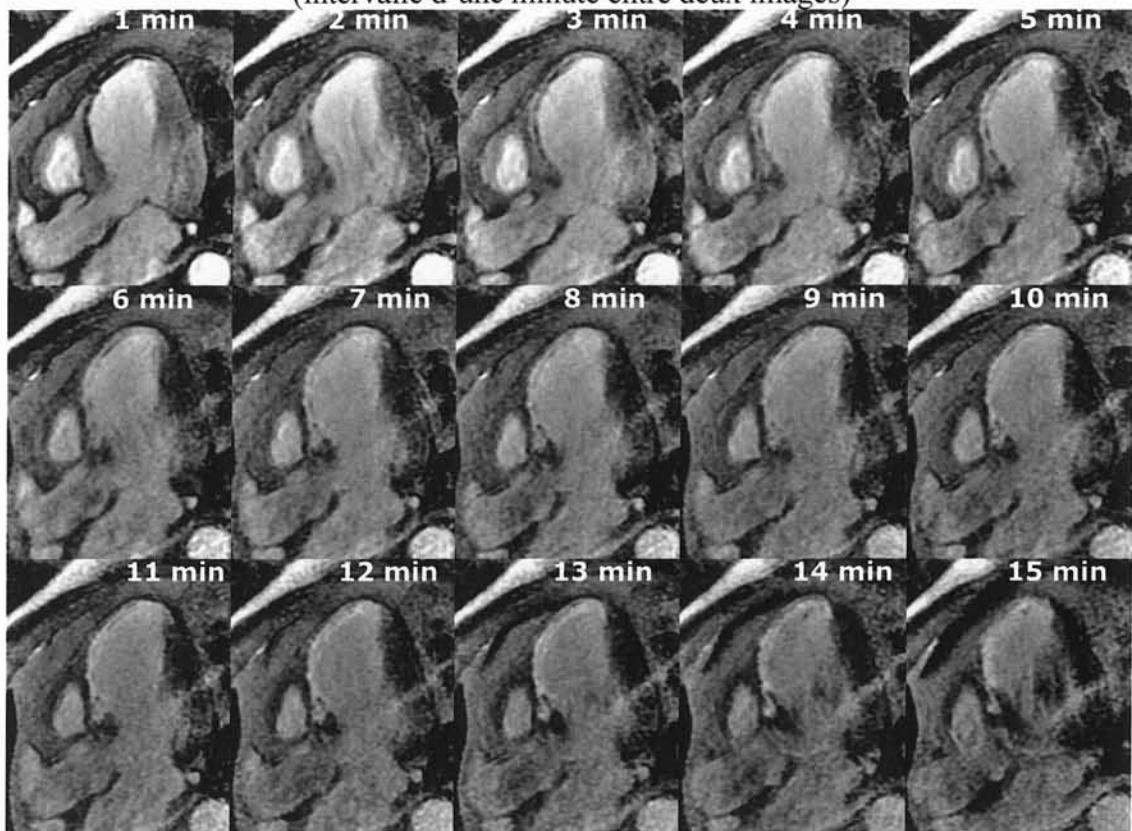
Évolution du signal mesuré dans la cavité ventriculaire gauche (rouge), dans la zone « infarctus » (bleu) et dans la zone « contrôle » non infarcie (vert), avec les courbes obtenues par modélisation (traits pleins).

	BV (%)	k_{in} (min ⁻¹)	k_{out} (min ⁻¹)	Vd (%)	λ	k_{el} (min ⁻¹)	I_{contr}
Contrôle	1,5	0,51	1,19	25	0,42	0,02	82,9
Infarctus	2,3	0,38	0,33	66	1,21		

Valeurs des principaux paramètres pour ce patient.

PATIENT F

Séquence d'images dynamiques après injection de 20mmol de Gd-DTPA
(intervalle d'une minute entre deux images)



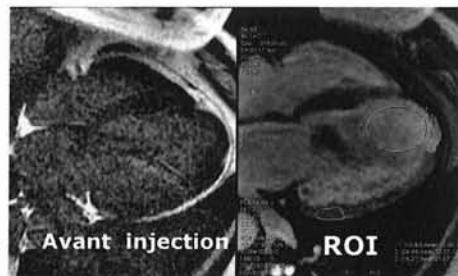
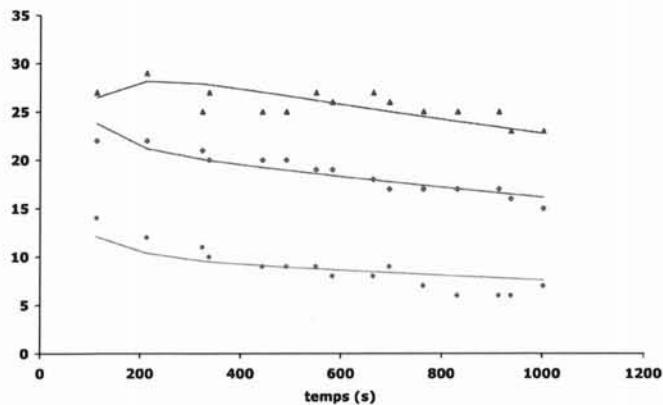
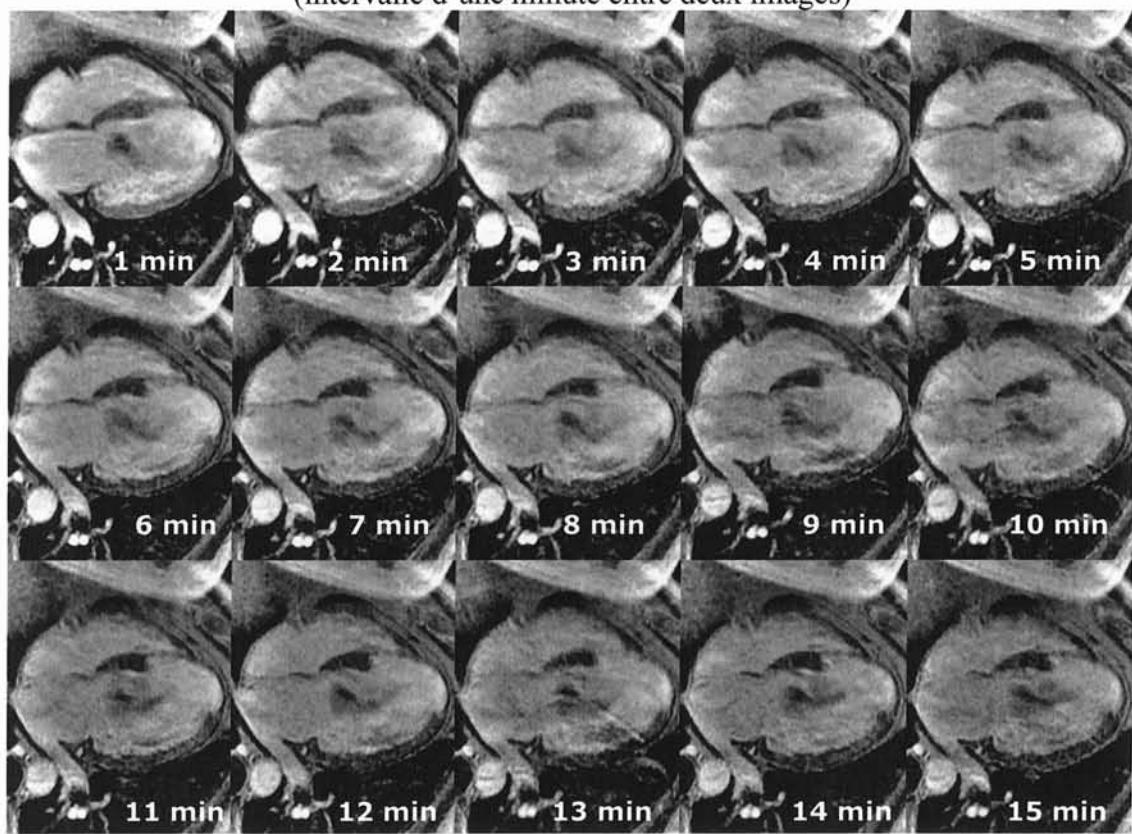
Évolution du signal mesuré dans la cavité ventriculaire gauche (rouge), dans la zone « infarctus » (bleu) et dans la zone « contrôle » non infarcie (vert), avec les courbes obtenues par modélisation (traits pleins).

	BV (%)	k_{in} (min ⁻¹)	k_{out} (min ⁻¹)	Vd (%)	λ	k_{el} (min ⁻¹)	I_{contr}
Contrôle	2,6	0,46	1,65	16	0,04	0,03	129,1
Infarctus	8,0	0,15	0,07	130	2,07		

Valeurs des principaux paramètres pour ce patient.

PATIENT G

Séquence d'images dynamiques après injection de 20mmol de Gd-DTPA
(intervalle d'une minute entre deux images)



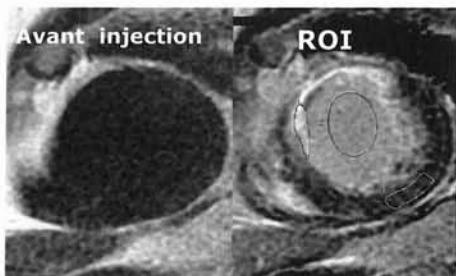
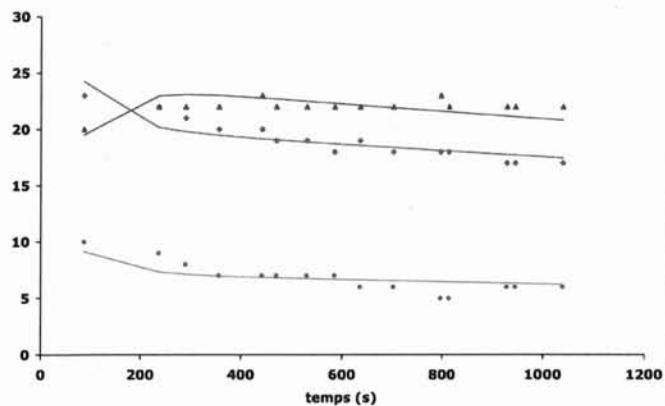
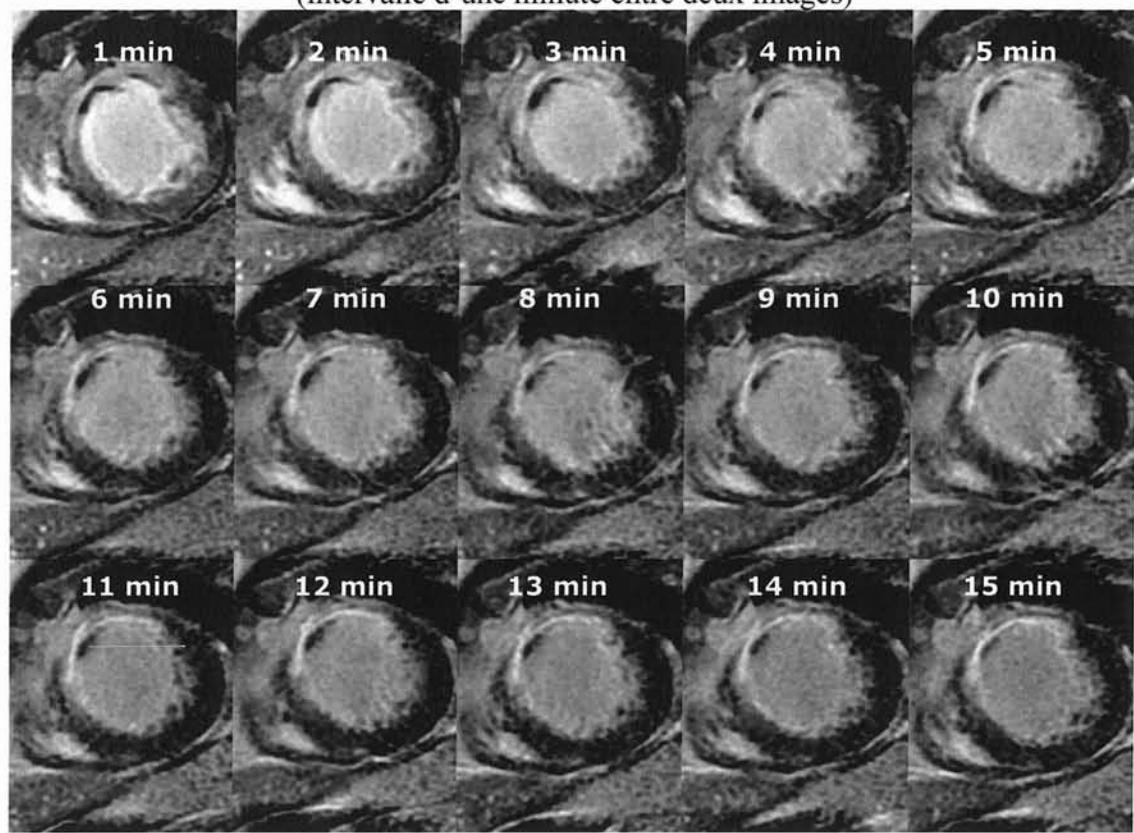
Évolution du signal mesuré dans la cavité ventriculaire gauche (rouge), dans la zone « infarctus » (bleu) et dans la zone « contrôle » non infarcie (vert), avec les courbes obtenues par modélisation (traits pleins).

	BV (%)	$k_{in} (\text{min}^{-1})$	$k_{out} (\text{min}^{-1})$	Vd (%)	λ	$k_{el} (\text{min}^{-1})$	I_{contr}
Contrôle	3,5	0,54	1,21	25	0,47	0,05	63,6
Infarctus	13,4	0,67	0,47	79	1,53		

Valeurs des principaux paramètres pour ce patient.

PATIENT H

Séquence d'images dynamiques après injection de 20mmol de Gd-DTPA
(intervalle d'une minute entre deux images)



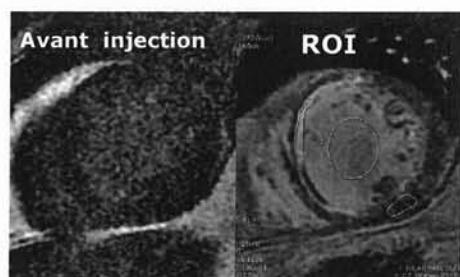
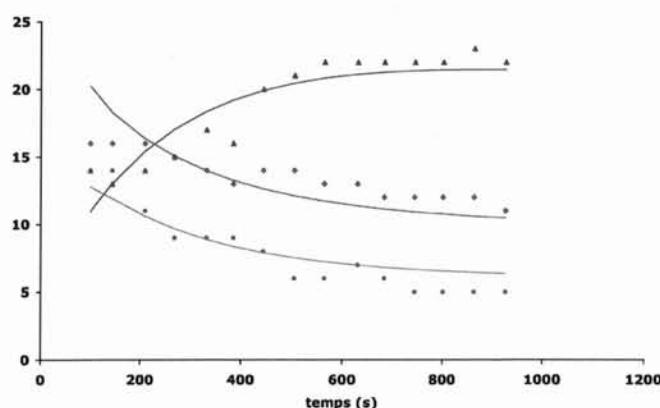
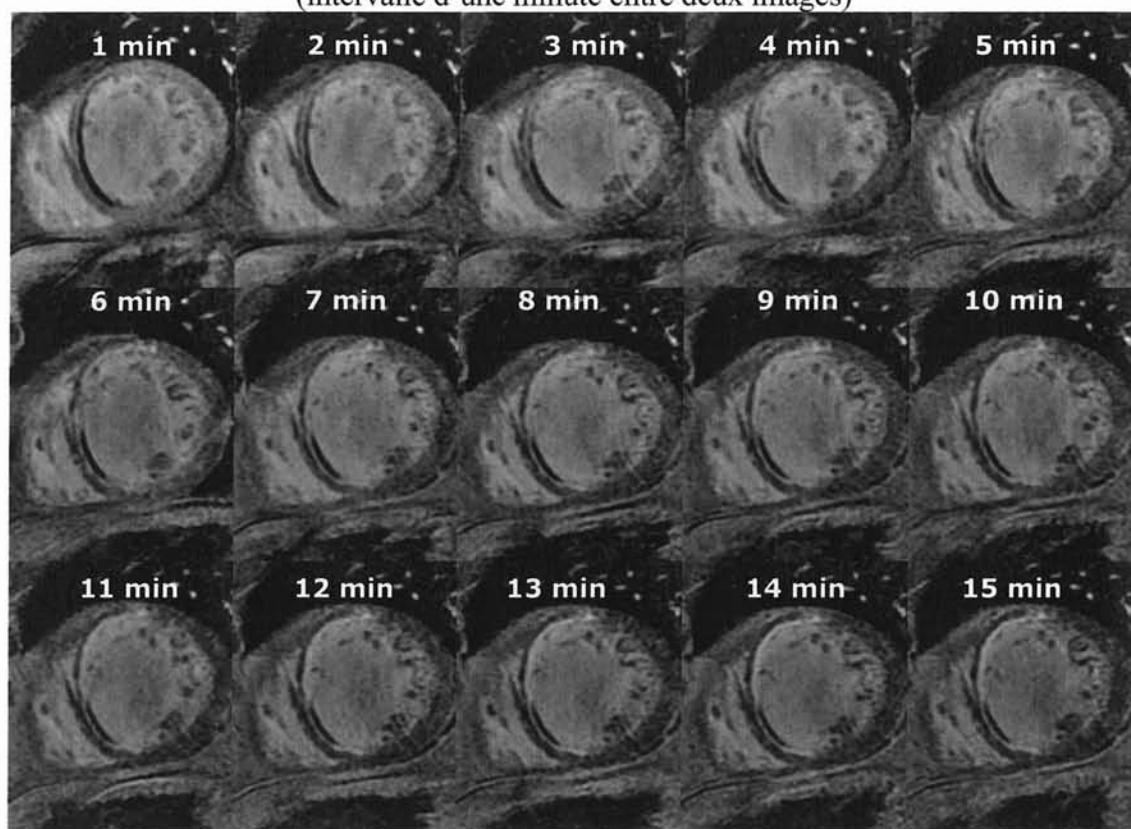
Évolution du signal mesuré dans la cavité ventriculaire gauche (rouge), dans la zone « infarctus » (bleu) et dans la zone « contrôle » non infarcie (vert), avec les courbes obtenues par modélisation (traits pleins).

	BV (%)	k_{in} (min ⁻¹)	k_{out} (min ⁻¹)	Vd (%)	λ	k_{el} (min ⁻¹)	I_{contr}
Contrôle	4,4	0,54	1,65	19	0,35	0,02	77,8
Infarctus	12,2	0,58	0,48	69	1,29		

Valeurs des principaux paramètres pour ce patient.

PATIENT I

Séquence d'images dynamiques après injection de 20mmol de Gd-DTPA
(intervalle d'une minute entre deux images)



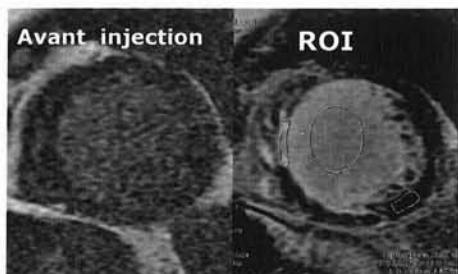
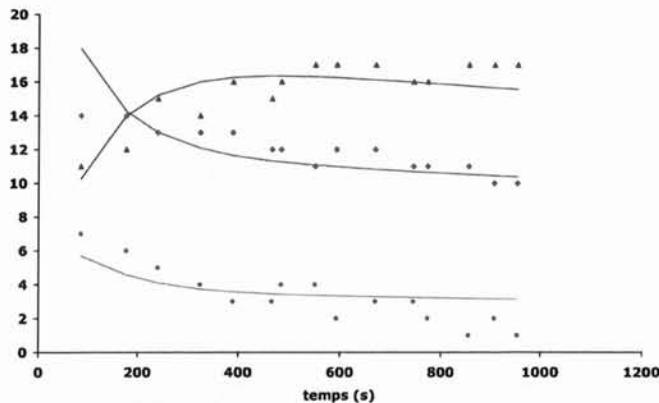
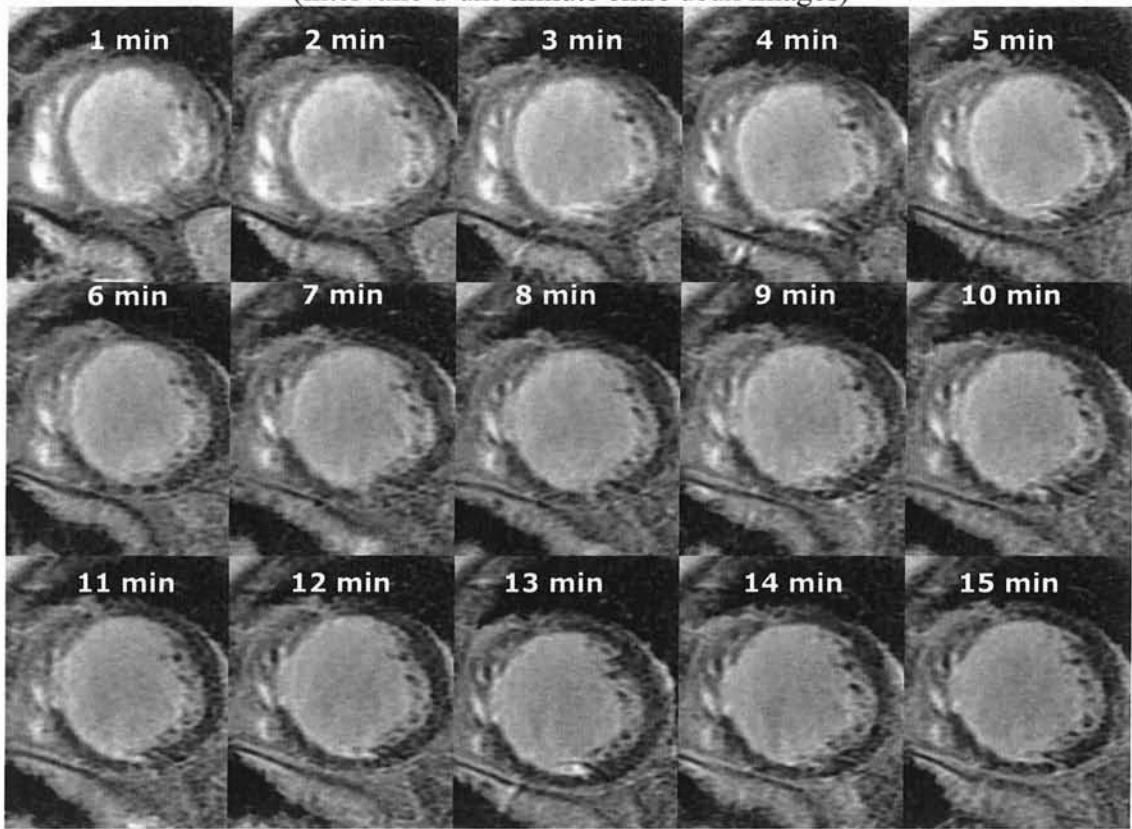
Évolution du signal mesuré dans la cavité ventriculaire gauche (rouge), dans la zone « infarctus » (bleu) et dans la zone « contrôle » non infarcie (vert), avec les courbes obtenues par modélisation (traits pleins).

	BV (%)	k_{in} (min ⁻¹)	k_{out} (min ⁻¹)	Vd (%)	λ	k_{el} (min ⁻¹)	I_{contr}
Contrôle	2,6	0,79	1,33	35	0,45	0,02	78,3
Infarctus	9,6	0,25	0,11	129	2,00		

Valeurs des principaux paramètres pour ce patient.

PATIENT J

Séquence d'images dynamiques après injection de 20mmol de Gd-DTPA
(intervalle d'une minute entre deux images)



Évolution du signal mesuré dans la cavité ventriculaire gauche (rouge), dans la zone « infarctus » (bleu) et dans la zone « contrôle » non infarcie (vert), avec les courbes obtenues par modélisation (traits pleins).

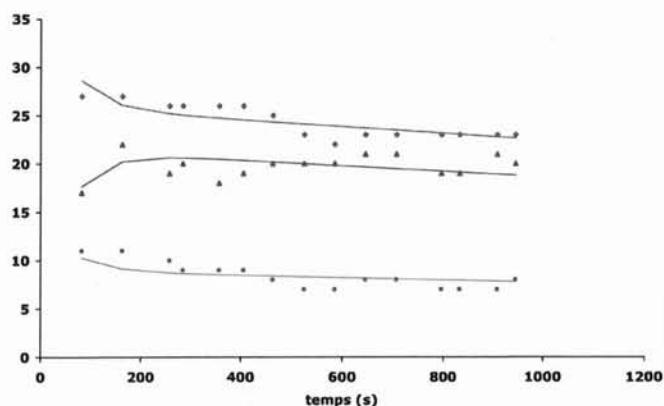
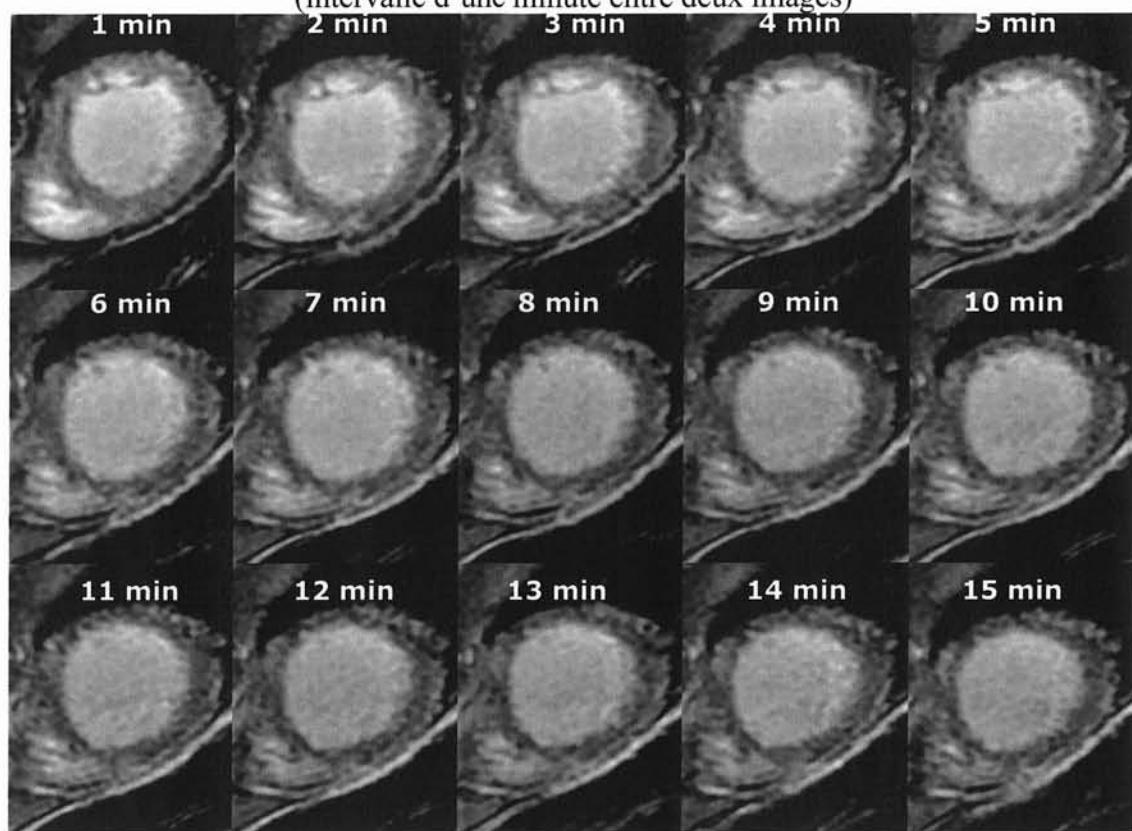
	BV (%)	$k_{in} (\min^{-1})$	$k_{out} (\min^{-1})$	Vd (%)	λ	$k_{el} (\min^{-1})$	I_{contr}
Contrôle	4,0	0,49	1,80	16	0,10	0,02	106,7
Infarctus	5,2	0,36	0,24	86	1,70		

Valeurs des principaux paramètres pour ce patient.

PATIENT K

Séquence d'images dynamiques après injection de 20mmol de Gd-DTPA

(intervalle d'une minute entre deux images)



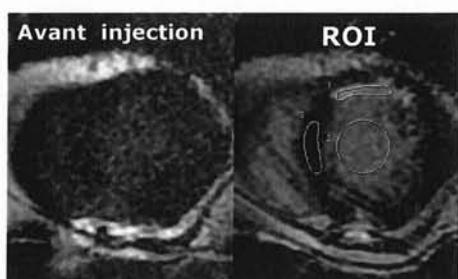
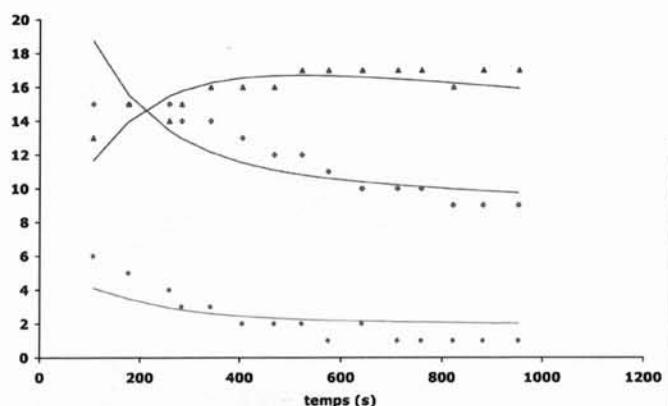
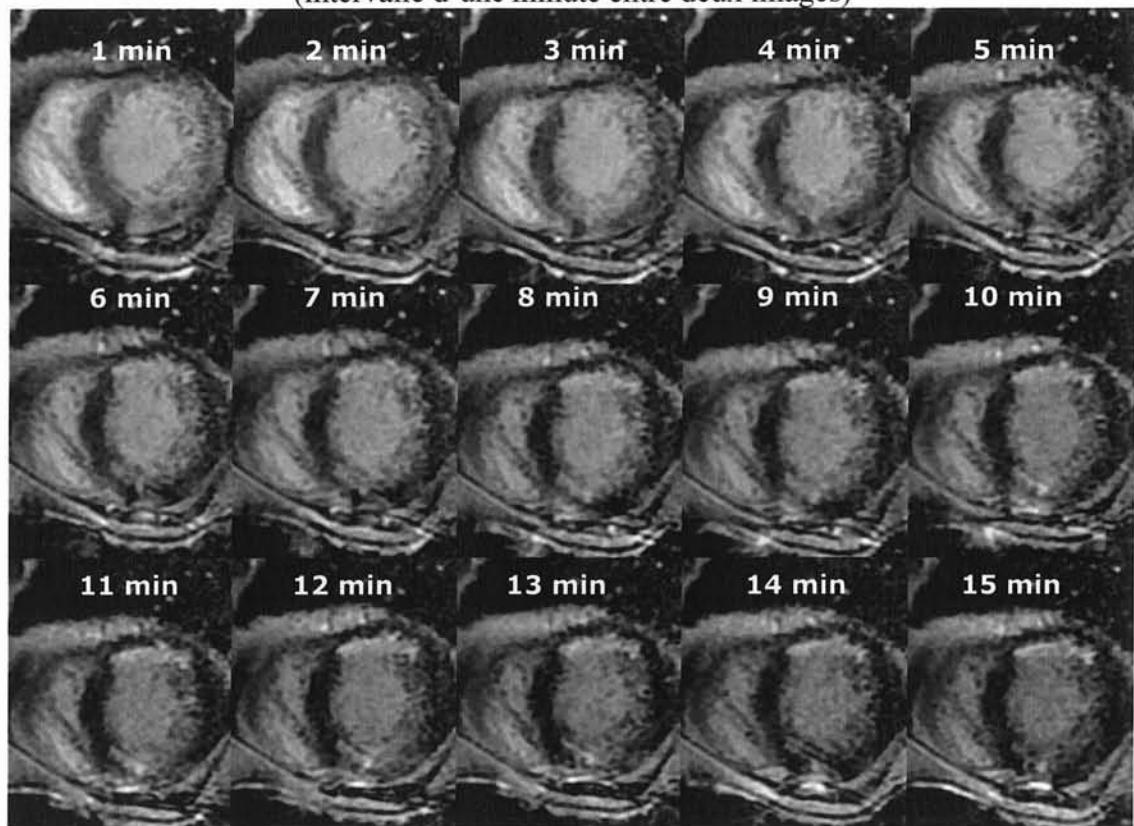
Évolution du signal mesuré dans la cavité ventriculaire gauche (rouge), dans la zone « infarctus » (bleu) et dans la zone « contrôle » non infarcie (vert), avec les courbes obtenues par modélisation (traits pleins).

	BV (%)	k_{in} (min^{-1})	k_{out} (min^{-1})	Vd (%)	λ	k_{el} (min^{-1})	I_{contr}
Contrôle	4,8	0,70	2,25	22	0,35	0,02	38,3
Infarctus	6,6	0,56	0,69	57	0,87		

Valeurs des principaux paramètres pour ce patient.

PATIENT L

Séquence d'images dynamiques après injection de 20mmol de Gd-DTPA
(intervalle d'une minute entre deux images)



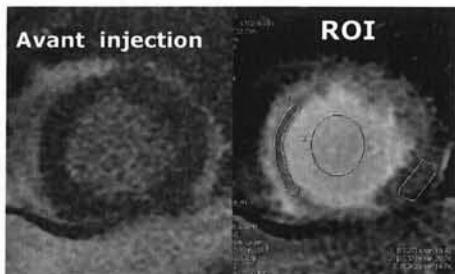
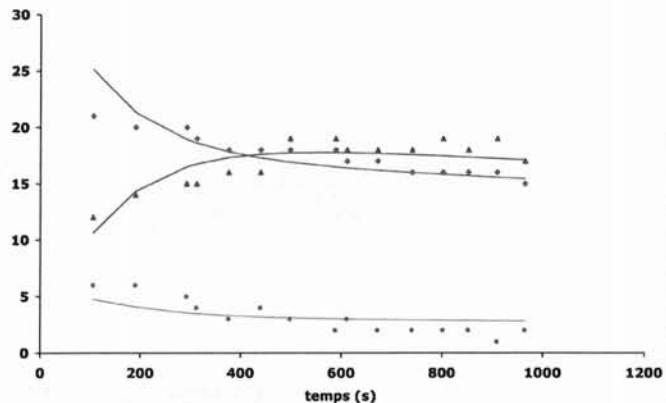
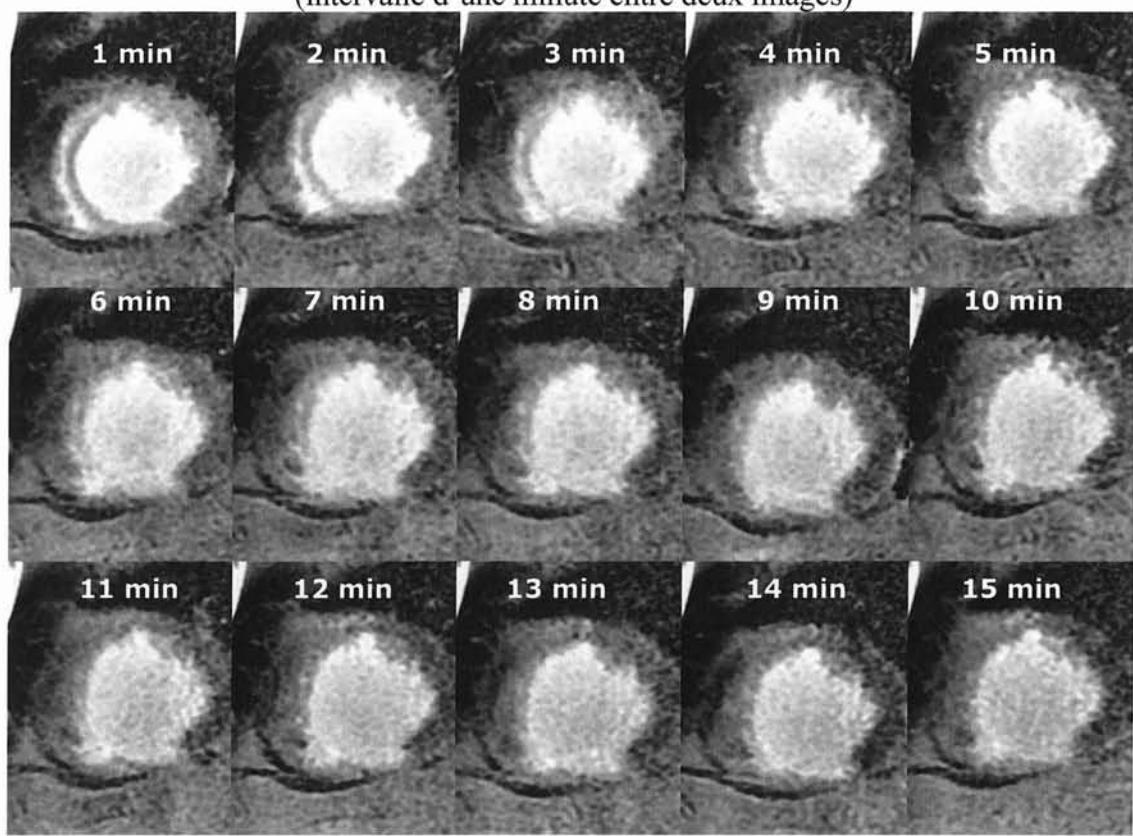
Évolution du signal mesuré dans la cavité ventriculaire gauche (rouge), dans la zone « infarctus » (bleu) et dans la zone « contrôle » non infarcie (vert), avec les courbes obtenues par modélisation (traits pleins).

	BV (%)	k_{in} (min^{-1})	k_{out} (min^{-1})	Vd (%)	λ	k_{el} (min^{-1})	I_{contr}
Contrôle	2,2	0,29	1,54	11	0,00	0,03	103,0
Infarctus	13,6	0,29	0,17	96	1,89		

Valeurs des principaux paramètres pour ce patient.

PATIENT M

Séquence d'images dynamiques après injection de 20mmol de Gd-DTPA
(intervalle d'une minute entre deux images)



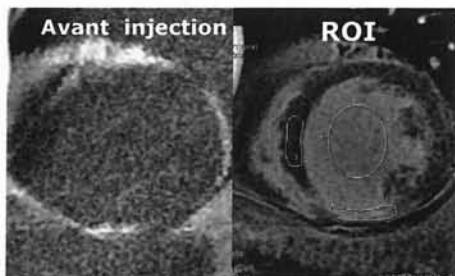
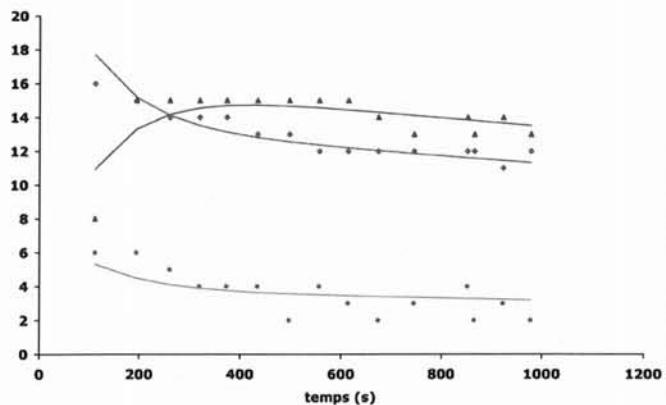
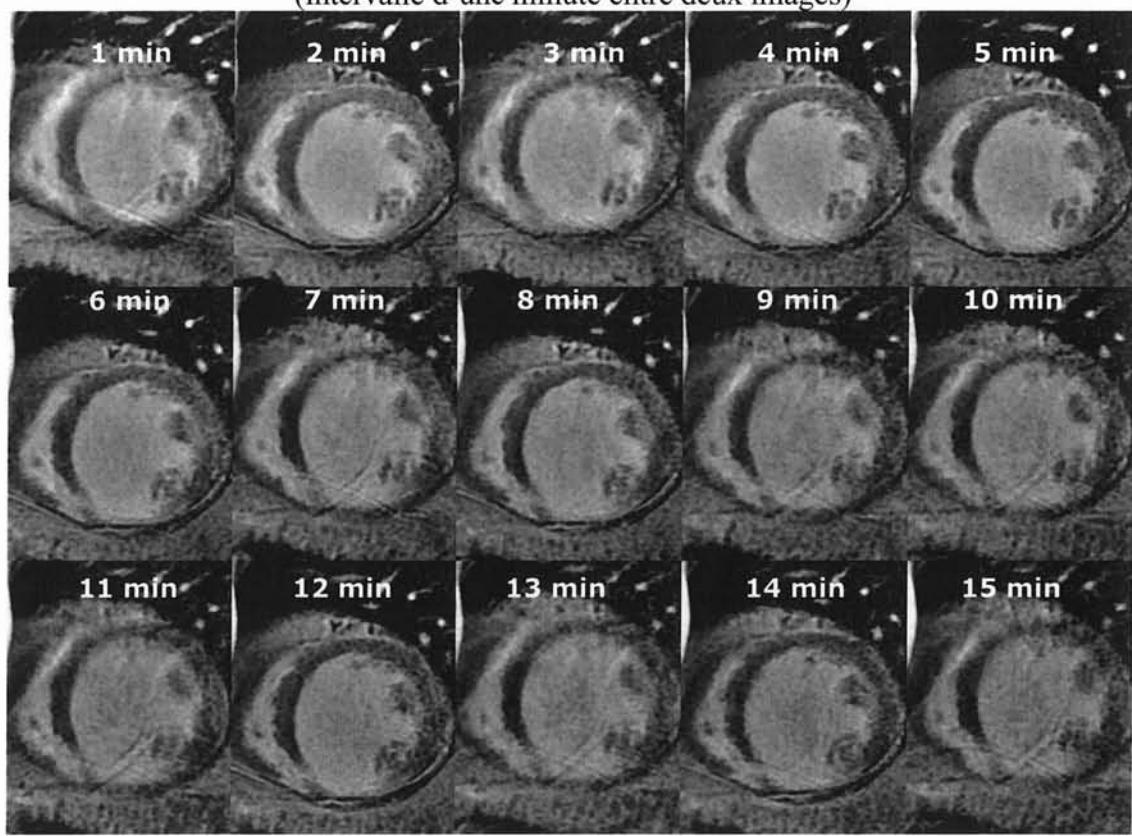
Évolution du signal mesuré dans la cavité ventriculaire gauche (rouge), dans la zone « infarctus » (bleu) et dans la zone « contrôle » non infarcie (vert), avec les courbes obtenues par modélisation (traits pleins).

	BV (%)	k_{in} (min^{-1})	k_{out} (min^{-1})	Vd (%)	λ	k_{el} (min^{-1})	I_{contr}
Contrôle	3,5	0,25	1,64	9	0,13	0,02	77,8
Infarctus	0,8	0,24	0,22	63	1,13		

Valeurs des principaux paramètres pour ce patient.

PATIENT N

Séquence d'images dynamiques après injection de 20mmol de Gd-DTPA
(intervalle d'une minute entre deux images)



Évolution du signal mesuré dans la cavité ventriculaire gauche (rouge), dans la zone « infarctus » (bleu) et dans la zone « contrôle » non infarcie (vert), avec les courbes obtenues par modélisation (traits pleins).

	BV (%)	k_{in} (min^{-1})	k_{out} (min^{-1})	Vd (%)	λ	k_{el} (min^{-1})	I_{contr}
Contrôle	2,8	0,48	1,86	16	0,17	0,03	75,0
Infarctus	5,5	0,33	0,28	71	1,08		

Valeurs des principaux paramètres pour ce patient.

III. DISCUSSION

Comme cela a déjà été décrit précédemment, l'IRM avec injection de produit de contraste, après deux décennies de développement, occupe désormais une place importante dans les explorations cardiaques (73, 104). Dans l'exploration de la viabilité myocardique, elle peut bien sûr montrer les troubles de la cinétique ventriculaire gauche, qu'ils soient globaux ou segmentaires. Mais c'est surtout grâce à la description récente du phénomène de rétention tardive du Gd-DTPA dans la cicatrice fibreuse qu'elle a pris son essor dans cette indication (76, 97-99). Parfois, cette rétention tardive est difficile à mettre en évidence. C'est pourquoi nous avons souhaité, au travers de cette étude, améliorer notre compréhension des phénomènes qui régissent cette rétention tardive du traceur dans les territoires infarcis, pour pouvoir ensuite utiliser ces résultats pour optimiser les paramètres des examens. Nous nous sommes donc focalisé, pour cette étude de faisabilité, sur l'infarctus myocardique ancien afin bénéficier d'une population relativement homogène. Pour atteindre l'objectif, nous avons utilisé les outils de l'analyse multicompartimentale, ce qui nous a permis d'aboutir à la quantification de certains paramètres caractérisant la cinétique du traceur.

III.A. Population étudiée

Nous avons choisi de nous intéresser à des patients qui présentaient un infarctus myocardique constitué depuis au moins un mois et pour lesquels une IRM avait été indiquée pour évaluation de la viabilité. Une contrainte était de pouvoir réaliser notre protocole sans perturber l'exploration IRM de routine, tout en permettant de réaliser une analyse multicompartimentale. C'est pourquoi tous les patients inclus présentent un infarctus assez étendu, associé à une dysfonction ventriculaire gauche sévère. Ceci a probablement une influence sur les résultats, notamment pour la comparaison par rapport aux données de la littérature. En effet, les études d'analyse compartimentale, au premier passage ou à l'équilibre, publiées antérieurement s'intéressaient au myocarde normal ou à des modèles d'ischémie – reperfusion, et le plus souvent chez l'animal (87, 88, 91, 101).

III.B. Choix du protocole

III.B.1. Séquence utilisée

Notre choix s'est porté sur une séquence synchronisée sur l'ECG de type écho de gradient rapide avec inversion récupération, car cette séquence est habituellement utilisée pour la détection de la rétention tardive du traceur gadoliné dans les territoires infarcis. Cette séquence présente comme principal avantage d'être très fortement pondérée T1, ce qui permet la détection même d'une faible quantité de Gd-DTPA.

En revanche, il est nécessaire de faire un compromis entre la résolution spatiale et le rapport signal-sur-bruit, tout en respectant une durée d'acquisition compatible avec l'apnée. De ce fait, le volume du voxel varie selon les patients de 10,9 à 21,5 mm³, principalement en raison d'une épaisseur de coupe assez élevée au regard de la structure étudiée (7 à 10 mm). Ceci induit nécessairement un effet de volume partiel. La délimitation entre les zones infarcies et les zones saines peut donc être délicate, en particulier en cas de petit infarctus sous-endocardique. C'est pourquoi la région « infarctus » était systématiquement placée avec de petites marges intérieures par rapport à la zone d'hypersignal. Toutefois, malgré ces concessions, le rapport signal-sur-bruit reste modéré. Ainsi, dans un cas, le signal mesuré à la quinzième minute après injection est inférieur au signal avant injection. Ceci ne peut s'expliquer que par un effet de volume partiel ou par l'incertitude de la mesure liée au bruit. Les progrès technologiques qui se poursuivent, notamment grâce à de nouvelles antennes plus performantes, associés éventuellement à un imageur à plus haut champ (3 Tesla), laisse présager une amélioration à venir.

III.B.2. Choix de la coupe

Nous avons limité l'exploration à une seule coupe petit axe ou grand axe horizontal, en raison de la durée d'acquisition de chaque image. Il faut en effet 10 à 15 secondes d'apnée par image, ce qui interdit d'en réaliser plus d'une par minute, pour permettre au patient de reprendre son souffle. Le niveau de coupe était choisi en fonction des

données anamnestiques et des premières séquences réalisées. Comme il n'est pas possible de présager de l'état exact du myocarde sur ces simples données, il est arrivé que la zone infarcie représente une petite surface sur la coupe étudiée. A l'inverse, dans un cas, c'est la région « contrôle » qui a été difficile à déterminer, car la quasi totalité du myocarde exploré était infarci. Dans ce cas, la fixation du traceur en tomoscintigraphie était d'ailleurs sensiblement diminuée (entre 40 et 60 % du maximum), d'où probablement l'augmentation du volume de distribution interstitiel du Gd-DTPA. Là encore, les progrès technologiques avec le développement de séquences d'acquisition volumique, permettant d'explorer l'ensemble du ventricule gauche en une seul apnée, devraient permettre de résoudre ce problème dans l'avenir.

III.B.3. Durée du suivi après l'injection

Nous avons choisi de suivre l'évolution du signal chaque minute pendant les quinze minutes suivant l'injection en bolus du Gd-DTPA. Plusieurs raisons ont motivé le choix de ce délai. Tout d'abord, l'analyse multicompartmentale a jusqu'à présent été surtout utilisée pour l'étude de la perfusion tissulaire au premier passage du myocarde normal (86). Or, si la cinétique d'échanges de traceurs à diffusion interstitielle libre comme le Gd-DTPA est très rapide dans le myocarde normal, elle est ralentie en cas d'infarctus (63). Ce ralentissement est encore majoré en cas de dysfonction ventriculaire gauche sévère, ce qui était le cas de tous nos patients. Il était donc nécessaire de suivre l'évolution du signal sur plusieurs minutes.

Deuxièmement, ce laps de temps était habituellement peu utilisé car il correspondait au délai nécessaire avant de réaliser les images de la rétention tardive (105). Nous pouvions donc réaliser ces coupes sans perturber le déroulement normal de l'examen.

Enfin, Abdel-Aty avait proposé un protocole similaire de suivi pendant quinze minutes (106). Il a étudié la décroissance du signal après le maximum qui était atteint au plus tard à la troisième minute. Cela lui permettait de différencier infarctus aigu et infarctus chronique par une vitesse de décroissance encore plus ralentie dans les infarctus récents. Notre choix d'une étude cinétique sur une période de quinze minutes semblait donc suffisant et ce délai permettait de ne pas perturber l'examen.

III.C. Analyse multicompartimentale

Afin d'améliorer notre compréhension du phénomène de rétention tardive du Gd-DTPA, nous avons suivi l'évolution du signal après injection de ce traceur dans trois régions d'intérêt appliquées sur la cavité ventriculaire gauche, le myocarde infarci et le myocarde exempt de tout signe IRM d'infarctus myocardique. Nous avons ensuite procédé à une analyse multicompartimentale par modélisation mathématique afin d'obtenir des paramètres quantitatifs permettant de discriminer le myocarde infarci du myocarde sain.

III.C.1. Choix du modèle mathématique d'analyse multicompartimentale

Comme cela a déjà été rappelé, le traceur utilisé (Gd-DTPA) est un agent de contraste qui diffuse librement à travers la membrane capillaire vers le secteur extravasculaire en raison de son faible poids moléculaire. Cette diffusion est estimée à environ 50% de la dose injectée lors du premier passage. En revanche, son caractère hydrophile et l'absence de charge ionique l'empêchent de franchir la membrane cellulaire. Son élimination est rénale, par filtration glomérulaire sans réabsorption ni sécrétion tubulaire. Ainsi, le Gd-DTPA présente les mêmes propriétés pharmacocinétiques que le ^{99m}Tc -DTPA (107-109).

Un modèle à deux compartiments, sanguin et tissulaire, pour décrire l'évolution du signal après injection du Gd-DTPA, similaire à celui décrit par Moran (110), ne semblait pas convenir à nos données. En effet, le protocole que nous avons utilisé limitait l'échantillonnage temporel, et, en particulier, aucune donnée n'était disponible dans la phase d'arrivée du bolus dans le compartiment sanguin. Nous avons donc décidé d'appliquer un modèle qui tienne compte de l'évolution du signal dans les deux compartiments tissulaires simultanément. Ce modèle est original. L'une des limites à son utilisation en routine clinique est la nécessité d'une connaissance a priori des territoires infarcis et normaux. La limitation de l'exploration à une seule coupe pour le suivi de la cinétique pendant les 15 minutes suivant l'injection oblige

à bien choisir cette coupe pour qu'elle comprenne à la fois du myocarde normal et du myocarde nécrosé.

III.C.2. Conversion de l'intensité du signal en concentration du traceur

Les hypothèses formulées pour cette analyse multicompartimentale sont habituelles dans ces études (111, 112). Elles reflètent la nécessité pour la modélisation mathématique de tenir compte des contraintes de l'étude *in vivo*. Cependant, l'hypothèse selon laquelle la concentration du traceur est directement proportionnelle au niveau de signal mesuré appelle un approfondissement.

Les valeurs obtenues sont exprimées en unités arbitraires en raison de l'absence de conversion du signal en concentration. Il faut savoir que cette conversion n'est pas aisée en IRM. En effet, les agents de contraste à base de gadolinium modifient et le temps de relaxation longitudinale (T1) et le temps de relaxation transversale (T2) des tissus dans lesquels ils diffusent. Il s'ensuit que la relation entre signal et concentration n'est linéaire que pour une certaine gamme de concentrations, contrairement aux méthodes isotopiques (64). Au-delà, le signal décroît par effet T2 et pour une valeur de signal il existe deux valeurs de concentrations possibles (figure 7). De nombreux facteurs influent sur cette relation, à commencer par les paramètres de la séquence utilisée, l'antenne, la dose injectée... Il est donc nécessaire, pour pouvoir convertir une intensité de signal en une concentration, de procéder au préalable à une calibration. Celle-ci peut se faire à partir des équations mathématiques décrivant la séquence et/ou à l'aide d'un fantôme de tubes remplis de dilutions connues de l'agent de contraste utilisé (101).

Cependant, nous ne pensons pas que cette non-linéarité de la relation signal – concentration joue un rôle important dans notre étude. En effet, nous avons étudié l'évolution du signal à partir de la première minute après la fin de l'injection en bolus du traceur. La dose injectée, soit 20 mmol de Gd-DTPA au total, se répartissait dans l'ensemble du volume plasmatique, environ 3L. Ainsi, la concentration sanguine moyenne, sans tenir compte de l'élimination rénale, pourtant rapide, était de 7 µmol/mL. De surcroît, puisque le Gd-DTPA

diffuse librement dans l'espace extravasculaire jusqu'à environ 50% de la dose lors du premier passage, les concentrations sanguines qui en résultent sont encore plus faibles. Et comme le système tend à l'équilibre et que le Gd-DTPA ne se lie pas aux éléments cellulaires myocardiques, les concentrations tissulaires du traceur demeurent également très faibles (113). A ces valeurs, la relation signal-concentration peut être considérée comme linéaire pour ce type de séquence (100). C'est d'ailleurs pour pouvoir détecter ces faibles concentrations que la séquence utilisée est très fortement pondérée T1 et que les paramètres sont optimisés pour augmenter le rapport signal-sur-bruit.

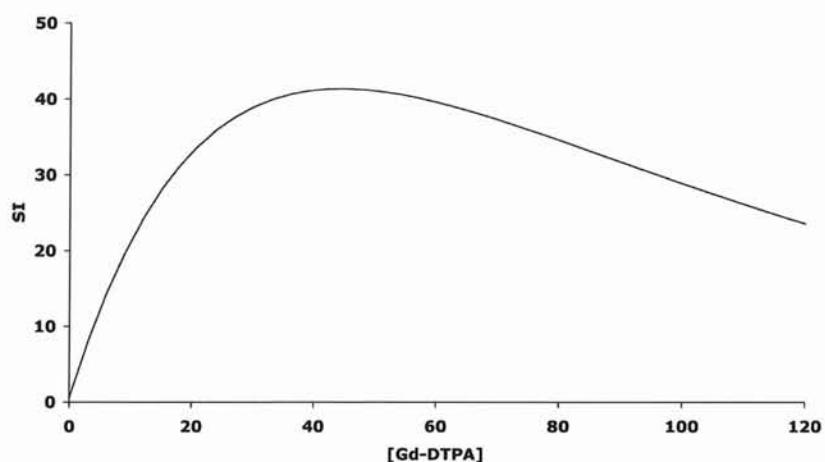


Figure 7. Signal (SI, en unités arbitraires) en fonction de la concentration de gadolinium-DTPA pour une séquence d'écho de gradient rapide. Il n'existe pas de relation linéaire entre ces deux paramètres, en raison de l'intervention du T1 et du T2.

III.C.3. Résultats de l'étude quantitative de la cinétique du traceur

III.C.3.1. Etude de la perfusion myocardique au premier passage

Les résultats de l'évaluation de la perfusion myocardique au premier passage, c'est-à-dire dans la minute suivant l'injection, ne sont pas probants. Plusieurs explications peuvent être avancées. La résolution temporelle de la séquence utilisée est excellente puisqu'elle permet de réaliser une image par cycle cardiaque. Malheureusement, cela se fait au détriment de la résolution spatiale et du rapport signal-sur-bruit, tous deux très faibles, et ce d'autant que l'acquisition pendant une minute est incompatible avec l'apnée. Plusieurs auteurs ont

pourtant montré la faisabilité d'une telle analyse avec cette séquence (69, 72). Mais ils ne se sont intéressés qu'à l'exploration d'animaux ou de témoins sains, et il s'agit de situations où il est aisé d'obtenir des apnées prolongées. D'autre part, en raison de la dysfonction ventriculaire gauche sévère de tous les patients inclus, le bolus se dilue plus dans le ventricule gauche. Et l'arrivée de ce bolus se fait alors beaucoup plus lentement au niveau du tissu myocardique.

III.C.3.2. Etude des flux entre les différents compartiments

En revanche, la modélisation des données recueillies dans les 15 minutes suivant l'injection a permis d'obtenir plusieurs paramètres caractérisant la cinétique du Gd-DTPA dans les ROI « infarctus » et « contrôle ». Les valeurs des constantes de vitesse (k_1 , k_{-1} , k_2 , k_{-2}), qui caractérisent les flux d'entrée et de sortie du traceur dans le secteur interstitiel des compartiments étudiés, sont en accord avec les données de la littérature (100, 114). Ces flux, aussi bien d'entrée que de sortie, sont très nettement ralentis dans les territoires infarcis par rapport aux territoires sains, ce qui, très probablement, contribue fortement à la visualisation d'une rétention tardive. D'ailleurs cette visualisation, lorsqu'elle est évaluée par l'index de contraste à 15 minutes (entre ROI « infarctus » et ROI « contrôle »), est d'autant plus marqué que ces flux, d'entrée et de sortie, sont diminués. Il est possible qu'il existe en réalité plusieurs compartiments au sein de celui décrit au lieu d'un seul. Ces différents compartiments correspondraient en fait à des zones de fibrose d'âges différents, donc de compositions différentes, selon l'évolution de ce processus de cicatrisation. Les échanges entre ces compartiments seraient en partie responsables du ralentissement sensible des flux d'entrée et de sortie du Gd-DTPA du secteur interstitiel constatés dans les ROI « infarctus ». Malheureusement, le faible nombre de données disponibles au cours de ce suivi de quinze minutes limite les possibilités de calculs.

III.C.3.3. Volume sanguin régional

L'analyse multicompartimentale a également permis d'estimer la part du volume sanguin dans les régions tissulaires étudiées. Ce paramètre correspond au volume des capillaires inclus dans le territoire analysé. Elle est respectivement de $3,9 \pm 1,6\%$ et de $8,7 \pm$

4,9% pour les zones « contrôle » et « infarctus ». Ces valeurs sont légèrement inférieures à celles publiées par Judd (7,5 à 12,1%) ou par Waller (12%) (115-117). Toutefois, les données de la littérature sur ce sujet sont très rares et ne sont disponibles que pour le myocarde normal.

III.C.3.4. Volume de distribution interstitiel

Un autre paramètre, qui est obtenu par l'analyse compartimentale et qui intervient dans le phénomène de rétention tardive, est le volume de distribution interstitiel du Gd-DTPA (76). Il est particulièrement intéressant car il reflète la fraction de cellules encore viables. Là encore, nos résultats sont concordants avec la littérature, avec une nette augmentation de ce paramètre dans les territoires infarcis, où il représente près de 80% du volume tissulaire, contre 20% dans le myocarde normal (92, 100, 102, 103). Dans trois cas, toutefois, la valeur calculée de ce paramètre est aberrante car supérieure à 100%, ce qui signifierait que le traceur se distribue dans un volume supérieur à celui du compartiment étudié. Ces cas correspondent aux patients pour lesquels aucune décroissance du signal dans la ROI « infarctus » n'était observée à la fin de la période de suivi de 15 minutes. En outre, dans ces cas, la précision de l'analyse multicompartimentale est assez faible (somme des carrés des différences entre valeurs observées et valeurs calculées élevée). Il est donc probable que, pour ces trois patients, la période de suivi de 15 minutes n'a pas été assez longue pour obtenir une évaluation satisfaisante du flux de sortie k_2 . Allonger cette période de suivi devrait donc permettre d'améliorer cette analyse chez tous les patients dans l'avenir. Toutefois, cela pourrait nuire à la qualité diagnostique de l'examen, qui nécessite la réalisation de plusieurs coupes à la recherche d'un hypersignal témoignant d'une rétention tardive dans d'autres territoires. Et cela pourrait également réduire la coopération des patients.

III.C.3.5. Coefficient de partage

Enfin, nos résultats montrent que le volume de distribution interstitiel du Gd-DTPA peut être estimé de façon simple et fiable par le calcul du coefficient de partage (rapport des variations de signal tissulaires et sanguins avant et 15 minutes après injection). Ce paramètre se mesure normalement lorsqu'un état d'équilibre entre les concentrations du traceur de part

et d'autre de la membrane capillaire est atteint (93). Les valeurs moyennes que nous avons obtenues diffèrent très nettement entre myocarde sain ($0,23 \pm 0,17$) et myocarde infarcti ($1,44 \pm 0,48$), et elles sont cohérentes avec les données déjà publiées. Ainsi, Lekx a suggéré la valeur de 0,7 comme seuil de normalité (93). Arheden a lui trouvé des valeurs identiques pour le myocarde normal et des valeurs augmentées après infarctus à $1,66 \pm 0,10$ (103). En revanche, Flacke a mesuré des valeurs de $0,56 \pm 0,10$ pour le myocarde normal, mais de seulement $0,78 \pm 0,09$ pour les territoires infarcis (92). De plus, la corrélation de ce paramètre avec le volume de distribution est excellente (figure 5, p. 78). Ceci implique que l'équilibre entre le compartiment sanguin et les compartiments tissulaires est atteint dans les quinze minutes qui suivent l'injection en bolus telle que nous l'avons réalisée. Calculer le coefficient de partage selon notre méthode (équation B, p. 67) permettrait donc une estimation simple à obtenir du volume de distribution interstitiel du Gd-DTPA. La réalisation de plusieurs coupes permettrait d'explorer l'ensemble du ventricule gauche d'un patient. Et comme ce paramètre reflète la proportion de cellules viables et que le calcul à effectuer est très simple, il serait possible de réaliser une cartographie de ce paramètre, simple à analyser pour le médecin. Avant cela, il reste cependant nécessaire de vérifier cette hypothèse et de déterminer plus précisément le moment à partir duquel le système est à l'équilibre, ou au moins en est suffisamment proche pour que le calcul proposé soit fiable.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Cette étude a montré la faisabilité d'une analyse multicompartimentale de la cinétique du Gd-DTPA dans l'infarctus myocardique chronique, au-delà du premier passage. Ce protocole a pu être réalisé chez des patients adressés en IRM pour bilan de viabilité myocardique, sans perturber le déroulement normal de l'examen. Pour cela, nous avons dû développer un modèle original qui tienne compte concomitamment de l'évolution de la concentration du traceur dans les deux compartiments tissulaires définis.

Les paramètres obtenus par cette analyse multicompartimentale (volume de distribution interstitiel du traceur et flux d'entrée et de sortie dans le secteur interstitiel) sont nettement différents entre les territoires infarcis et les territoires normaux et sont concordants avec les données de la littérature.

Toutefois, si ces valeurs moyennes au sein de la population sont cohérentes, certains cas pris isolément font ressortir des incertitudes. Ainsi, dans trois cas, le volume de distribution interstitiel du Gd-DTPA dans le territoire infarci est à l'évidence surestimé. Comme cela a été détaillé précédemment, l'explication la plus plausible est un suivi trop court après l'injection, s'achevant avant le début de la décroissance et interdisant de fait une estimation fiable du flux de sortie de ce compartiment. Une modification de notre protocole dans le sens d'un allongement de la durée du suivi apparaît donc souhaitable.

Une autre réponse à la question précédente pourrait être la très bonne corrélation que nous avons établi entre le volume de distribution interstitiel du Gd-DTPA et le coefficient de partage tel que nous l'avons calculé par le rapport des variations de signal entre compartiment tissulaire et compartiment sanguin. Ainsi, si cette relation se confirmait, se pourrait être un moyen beaucoup plus simple d'apprécier ce paramètre important, reflet du contingent de cellules myocardiques viables. Il deviendrait alors possible d'explorer l'ensemble du ventricule gauche en réalisant plusieurs coupes dans plusieurs plans et d'établir une cartographie de la viabilité myocardique sur toutes ces coupes.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Ferrieres J, Cambou JP, Ruidavets JB, Pous J.** Trends in acute myocardial infarction prognosis and treatment in southwestern France between 1985 and 1990 (the MONICA Project-Toulouse). *Am J Cardiol*, 1995; 75(17) : 1202-1205.
2. **Rouvière H, Delmas A.** Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle.- 13ème édition. Paris : Masson, 1992.- 3 vol., 2063p.
3. **Netter FH.** The CIBA collection of medical illustrations. A compilation of paintings on the normal and pathologic anatomy and physiology, embryology, and diseases of the heart. Summit, USA : Education CIBAM, 1978.- vol. 5, 295p..
4. **Cotran RS, Kuman V, Collins T.** Robbins pathologic basis of disease. 6th edition. Philadelphie, USA : Saunders, 1999.- 1425p..
5. **Braunwald E, Zipes DP.** Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.- 6th edition. Philadelphie, USA : Saunders, 2001.- 2 vol., 2297p..
6. **McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC, Markis JE, Come PC, Nakao S, Alderman JD, Ferguson JJ, Safian RD, Grossman W.** Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. *Circulation*, 1986; 74(4) : 693-702.
7. **Sutton MG, Sharpe N.** Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation*, 2000; 101(25) : 2981-2988.
8. **Tsuda T, Gao E, Evangelisti L, Markova D, Ma X, Chu ML.** Post-ischemic myocardial fibrosis occurs independent of hemodynamic changes. *Cardiovasc Res*, 2003; 59(4) : 926-933.
9. **Cleutjens JP, Blanksteijn WM, Daemen MJ, Smits JF.** The infarcted myocardium: simply dead tissue, or a lively target for therapeutic interventions. *Cardiovasc Res*, 1999; 44(2) : 232-241.
10. **Parameshwar J, Keegan J, Sparrow J, Sutton GC, Poole-Wilson PA.** Predictors of prognosis in severe chronic heart failure. *Am Heart J*, 1992; 123(2) : 421-426.

11. **Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, Loeb H, Tristani F, Rector T, Smith R, Fletcher R.** Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*, 1993; 87(6 Suppl) : VI5-16.
12. **Braunwald E, Kloner RA.** The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation*, 1982; 66(6) : 1146-1149.
13. **Underwood SR, Bax JJ, vom Dahl J, Henein MY, van Rossum AC, Schwarz ER, Vanoverschelde JL, van der Wall EE, Wijns W.** Imaging techniques for the assessment of myocardial hibernation. Report of a Study Group of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2004; 25(10) : 815-836.
14. **Marwick TH, MacIntyre WJ, Lafont A, Nemec JJ, Salcedo EE.** Metabolic responses of hibernating and infarcted myocardium to revascularization. A follow-up study of regional perfusion, function, and metabolism. *Circulation*, 1992; 85(4) : 1347-1353.
15. **Schwarz ER, Schaper J, vom Dahl J, Altehoefer C, Grohmann B, Schoendube F, Sheehan FH, Uebis R, Buell U, Messmer BJ, Schaper W, Hanrath P.** Myocyte degeneration and cell death in hibernating human myocardium. *J Am Coll Cardiol*, 1996; 27(7) : 1577-1585.
16. **Schwarz ER, Schoendube FA, Kostin S, Schmiedtke N, Schulz G, Buell U, Messmer BJ, Morrison J, Hanrath P, vom Dahl J.** Prolonged myocardial hibernation exacerbates cardiomyocyte degeneration and impairs recovery of function after revascularization. *J Am Coll Cardiol*, 1998; 31(5) : 1018-1026.
17. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation*, 1983; 68(5) : 939-950.
18. **Nwasokwa ON, Koss JH, Friedman GH, Grunwald AM, Bodenheimer MM.** Bypass surgery for chronic stable angina: predictors of survival benefit and strategy for patient selection. *Ann Intern Med*, 1991; 114(12) : 1035-1049.

19. Eitzman D, al-Aouar Z, Kanter HL, vom Dahl J, Kirsh M, Deeb GM, Schwaiger M. Clinical outcome of patients with advanced coronary artery disease after viability studies with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*, 1992; 20(3) : 559-565.
20. Di Carli MF, Davidson M, Little R, Khanna S, Mody FV, Brunken RC, Czernin J, Rokhsar S, Stevenson LW, Laks H, et al. Value of metabolic imaging with positron emission tomography for evaluating prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*, 1994; 73(8) : 527-533.
21. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39(7) : 1151-1158.
22. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*, 2003; 107(23) : 2900-2907.
23. Brunken R, Tillisch J, Schwaiger M, Child JS, Marshall R, Mandelkern M, Phelps ME, Schelbert HR. Regional perfusion, glucose metabolism, and wall motion in patients with chronic electrocardiographic Q wave infarctions: evidence for persistence of viable tissue in some infarct regions by positron emission tomography. *Circulation*, 1986; 73(5) : 951-963.
24. Schinkel AF, Bax JJ, Elhendy A, Boersma E, Vourvouri EC, Sozzi FB, Valkema R, Roelandt JR, Poldermans D. Assessment of viable tissue in Q-wave regions by metabolic imaging using single-photon emission computed tomography in ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2002; 89(10) : 1171-1175.
25. Schinkel AF, Bax JJ, Boersma E, Elhendy A, Vourvouri EC, Roelandt JR, Poldermans D. Assessment of residual myocardial viability in regions with chronic electrocardiographic Q-wave infarction. *Am Heart J*, 2002; 144(5) : 865-869.

26. **Bodi V, Sanchis J, Llacer A, Insa L, Chorro FJ, Lopez-Merino V.** ST-segment elevation on Q leads at rest and during exercise: relation with myocardial viability and left ventricular remodeling within the first 6 months after infarction. *Am Heart J*, 1999; 137(6) : 1107-1115.
27. **Cornel JH, Bax JJ, Elhendy A, Maat AP, Kimman GJ, Geleijnse ML, Rambaldi R, Boersma E, Fioretti PM.** Biphasic response to dobutamine predicts improvement of global left ventricular function after surgical revascularization in patients with stable coronary artery disease: implications of time course of recovery on diagnostic accuracy. *J Am Coll Cardiol*, 1998; 31(5) : 1002-1010.
28. **Pasquet A, Robert A, D'Hondt AM, Dion R, Melin JA, Vanoverschelde JL.** Prognostic value of myocardial ischemia and viability in patients with chronic left ventricular ischemic dysfunction. *Circulation*, 1999; 100(2) : 141-148.
29. **Rambaldi R, Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, Elhendy A, Vletter W, Roelandt JR, Valkema R.** Doppler tissue velocity sampling improves diagnostic accuracy during dobutamine stress echocardiography for the assessment of viable myocardium in patients with severe left ventricular dysfunction. *Eur Heart J*, 2000; 21(13) : 1091-1098.
30. **Udelson JE, Bonow RO, Dilsizian V.** The historical and conceptual evolution of radionuclide assessment of myocardial viability. *J Nucl Cardiol*, 2004; 11(3) : 318-334.
31. **Ragosta M, Beller GA, Watson DD, Kaul S, Gimple LW.** Quantitative planar rest-redistribution 201Tl imaging in detection of myocardial viability and prediction of improvement in left ventricular function after coronary bypass surgery in patients with severely depressed left ventricular function. *Circulation*, 1993; 87(5) : 1630-1641.
32. **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.

33. Srinivasan G, Kitsiou AN, Bacharach SL, Bartlett ML, Miller-Davis C, Dilsizian V. [18F]fluorodeoxyglucose single photon emission computed tomography: can it replace PET and thallium SPECT for the assessment of myocardial viability? *Circulation*, 1998; 97(9) : 843-850.
34. Zimmermann R, Mall G, Rauch B, Zimmer G, Gabel M, Zehelein J, Bubeck B, Tillmanns H, Hagl S, Kubler W. Residual 201Tl activity in irreversible defects as a marker of myocardial viability. Clinicopathological study. *Circulation*, 1995; 91(4) : 1016-1021.
35. Shirani J, Lee J, Quigg R, Pick R, Bacharach SL, Dilsizian V. Relation of thallium uptake to morphologic features of chronic ischemic heart disease: evidence for myocardial remodeling in noninfarcted myocardium. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 38(1) : 84-90.
36. 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) : 2552-2561.
37. Gibbons RJ, Miller TD, Christian TF. Infarct size measured by single photon emission computed tomographic imaging with (99m)Tc-sestamibi: A measure of the efficacy of therapy in acute myocardial infarction. *Circulation*, 2000; 101(1) : 101-108.
38. 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.
39. 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) : 1945-1952.
40. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, O'Gara PT, Carabello BA, Russell ROJ, Cerqueira MD, St John Sutton MG, DeMaria AN, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging--executive

summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). Circulation, 2003; 108(11) : 1404-1418.

41. **Dakik HA, Howell JF, Lawrie GM, Espada R, Weilbaecher DG, He ZX, Mahmarian JJ, Verani MS.** Assessment of myocardial viability with ^{99m}Tc -sestamibi tomography before coronary bypass graft surgery: correlation with histopathology and postoperative improvement in cardiac function. Circulation, 1997; 96(9) : 2892-2898.
42. **Maes AF, Borgers M, Flameng W, Nuyts JL, van de Werf F, Ausma JJ, Sergeant P, Mortelmans LA.** Assessment of myocardial viability in chronic coronary artery disease using technetium-99m sestamibi SPECT. Correlation with histologic and positron emission tomographic studies and functional follow-up. J Am Coll Cardiol, 1997; 29(1) : 62-68.
43. **Tillisch J, Brunken R, Marshall R, Schwaiger M, Mandelkern M, Phelps M, Schelbert H.** Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. N Engl J Med, 1986; 314(14) : 884-888.
44. **Yoshida K, Gould KL.** Quantitative relation of myocardial infarct size and myocardial viability by positron emission tomography to left ventricular ejection fraction and 3-year mortality with and without revascularization. J Am Coll Cardiol, 1993; 22(4) : 984-997.
45. **Semelka RC, Tomei E, Wagner S, Mayo J, Caputo G, O'Sullivan M, Parmley WW, Chatterjee K, Wolfe C, Higgins CB.** Interstudy reproducibility of dimensional and functional measurements between cine magnetic resonance studies in the morphologically abnormal left ventricle. Am Heart J, 1990; 119(6) : 1367-1373.
46. **Shapiro EP, Rogers WJ, Beyar R, Soulen RL, Zerhouni EA, Lima JA, Weiss JL.** Determination of left ventricular mass by magnetic resonance imaging in hearts deformed by acute infarction. Circulation, 1989; 79(3) : 706-711.
47. **Holman ER, Buller VG, de Roos A, van der Geest RJ, Baur LH, van der Laarse A, Bruschke AV, Reiber JH, van der Wall EE.** Detection and quantification of dysfunctional

myocardium by magnetic resonance imaging. A new three-dimensional method for quantitative wall-thickening analysis. *Circulation*, 1997; 95(4) : 924-931.

48. **Yabe T, Mitsunami K, Inubushi T, Kinoshita M.** Quantitative measurements of cardiac phosphorus metabolites in coronary artery disease by ^{31}P magnetic resonance spectroscopy. *Circulation*, 1995; 92(1) : 15-23.

49. **Meininger M, Landschutz W, Beer M, Seyfarth T, Horn M, Pabst T, Haase A, Hahn D, Neubauer S, von Kienlin M.** Concentrations of human cardiac phosphorus metabolites determined by SLOOP ^{31}P NMR spectroscopy. *Magn Reson Med*, 1999; 41(4) : 657-663.

50. **Pohmann R, von Kienlin M.** Accurate phosphorus metabolite images of the human heart by 3D acquisition-weighted CSI. *Magn Reson Med*, 2001; 45(5) : 817-826.

51. **Beer M, Buchner S, Sandstede J, Viehrig M, Lipke C, Krug A, Kostler H, Pabst T, Kenn W, Landschutz W, von Kienlin M, Harre K, et al.** (^{31}P -MR Spectroscopy for the evaluation of energy metabolism in intact residual myocardium after acute myocardial infarction in humans. *MAGMA*, 2001; 13(2) : 70-75.

52. **Bottomley PA, Weiss RG.** Non-invasive magnetic-resonance detection of creatine depletion in non-viable infarcted myocardium. *Lancet*, 1998; 351(9104) : 714-718.

53. **Cannon PJ, Maudsley AA, Hilal SK, Simon HE, Cassidy F.** Sodium nuclear magnetic resonance imaging of myocardial tissue of dogs after coronary artery occlusion and reperfusion. *J Am Coll Cardiol*, 1986; 7(3) : 573-579.

54. **Kim RJ, Judd RM, Chen EL, Fieno DS, Parrish TB, Lima JA.** Relationship of elevated ^{23}Na magnetic resonance image intensity to infarct size after acute reperfused myocardial infarction. *Circulation*, 1999; 100(2) : 185-192.

55. **Kim RJ, Lima JA, Chen EL, Reeder SB, Klocke FJ, Zerhouni EA, Judd RM.** Fast ^{23}Na magnetic resonance imaging of acute reperfused myocardial infarction. Potential to assess myocardial viability. *Circulation*, 1997; 95(7) : 1877-1885.

56. **Fieno DS, Kim RJ, Rehwald WG, Judd RM.** Physiological basis for potassium (39K) magnetic resonance imaging of the heart. *Circ Res*, 1999; 84(8) : 913-920.
57. **Parrish TB, Fieno DS, Fitzgerald SW, Judd RM.** Theoretical basis for sodium and potassium MRI of the human heart at 1.5 T. *Magn Reson Med*, 1997; 38(4) : 653-661.
58. **Cwajg JM, Cwajg E, Nagueh SF, He ZX, Qureshi U, Olmos LI, Quinones MA, Verani MS, Winters WL, Zoghbi WA.** End-diastolic wall thickness as a predictor of recovery of function in myocardial hibernation: relation to rest-redistribution T1-201 tomography and dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35(5) : 1152-1161.
59. **Higgins CB.** Prediction of myocardial viability by MRI. *Circulation*, 1999; 99(6) : 727-729.
60. **Geskin G, Kramer CM, Rogers WJ, Theobald TM, Pakstis D, Hu YL, Reichek N.** Quantitative assessment of myocardial viability after infarction by dobutamine magnetic resonance tagging. *Circulation*, 1998; 98(3) : 217-223.
61. **Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, Klein C, Vogel U, Frantz E, Ellmer A, Dreysse S, Fleck E.** Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation*, 1999; 99(6) : 763-770.
62. **Sandstede JJ, Bertsch G, Beer M, Kenn W, Werner E, Pabst T, Lipke C, Kretschmer S, Neubauer S, Hahn D.** Detection of myocardial viability by low-dose dobutamine Cine MR imaging. *Magn Reson Imaging*, 1999; 17(10) : 1437-1443.
63. **Earls JP, Ho VB, Foo TK, Castillo E, Flamm SD.** Cardiac MRI: recent progress and continued challenges. *J Magn Reson Imaging*, 2002; 16(2) : 111-127.
64. **Johnston DL, Liu P, Lauffer RB, Newell JB, Wedeen VJ, Rosen BR, Brady TJ, Okada RD.** Use of gadolinium-DTPA as a myocardial perfusion agent: potential applications and limitations for magnetic resonance imaging. *J Nucl Med*, 1987; 28(5) : 871-877.

65. Lund GK, Stork A, Saeed M, Bansmann MP, Gerken JH, Muller V, Mester J, Higgins CB, Adam G, Meinertz T. Acute myocardial infarction: evaluation with first-pass enhancement and delayed enhancement MR imaging compared with 201Tl SPECT imaging. Radiology, 2004; 232(1) : 49-57.
66. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, Higashino Y, Fujii K, Minamino T. Clinical implications of the 'no reflow' phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. Circulation, 1996; 93(2) : 223-228.
67. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, Blumenthal RS, Lima JA. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. Circulation, 1998; 97(8) : 765-772.
68. Lima JA, Judd RM, Bazille A, Schulman SP, Atalar E, Zerhouni EA. Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI. Potential mechanisms. Circulation, 1995; 92(5) : 1117-1125.
69. Slavin GS, Wolff SD, Gupta SN, Foo TK. First-pass myocardial perfusion MR imaging with interleaved notched saturation: feasibility study. Radiology, 2001; 219(1) : 258-263.
70. Epstein FH, London JF, Peters DC, Goncalves LM, Agyeman K, Taylor J, Balaban RS, Arai AE. Multislice first-pass cardiac perfusion MRI: validation in a model of myocardial infarction. Magn Reson Med, 2002; 47(3) : 482-491.
71. Chiu CW, So NM, Lam WW, Chan KY, Sanderson JE. Combined first-pass perfusion and viability study at MR imaging in patients with non-ST segment-elevation acute coronary syndromes: feasibility study. Radiology, 2003; 226(3) : 717-722.
72. Ishida N, Sakuma H, Motoyasu M, Okinaka T, Isaka N, Nakano T, Takeda K. Noninfarcted myocardium: correlation between dynamic first-pass contrast-enhanced

myocardial MR imaging and quantitative coronary angiography. Radiology, 2003; 229(1) : 209-216.

73. **Wesbey GE, Higgins CB, McNamara MT, Engelstad BL, Lipton MJ, Sievers R, Ehman RL, Lovin J, Brasch RC.** Effect of gadolinium-DTPA on the magnetic relaxation times of normal and infarcted myocardium. Radiology, 1984; 153(1) : 165-169.

74. **Johnston DL, Homma S, Liu P, Weilbaecher DG, Rokey R, Brady TJ, Okada RD.** Serial changes in nuclear magnetic resonance relaxation times after myocardial infarction in the rabbit: relationship to water content, severity of ischemia, and histopathology over a six-month period. Magn Reson Med, 1988; 8(4) : 363-379.

75. **Kim RJ, Chen EL, Lima JA, Judd RM.** Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. Circulation, 1996; 94(12) : 3318-3326.

76. **Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM.** The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. N Engl J Med, 2000; 343(20) : 1445-1453.

77. **Abdel-Aty H, Zagrosek A, Schulz-Menger J, Taylor AJ, Messroghli D, Kumar A, Gross M, Dietz R, Friedrich MG.** Delayed enhancement and T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging differentiate acute from chronic myocardial infarction. Circulation, 2004; 109(20) : 2411-2416.

78. **Wagner A, Mahrholdt H, Sechtem U, Kim RJ, Judd RM.** MR imaging of myocardial perfusion and viability. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2003; 11(1) : 49-66.

79. **Sandstede JJ.** Assessment of myocardial viability by MR imaging. Eur Radiol, 2003; 13(1) : 52-61.

80. **Bello D, Shah DJ, Farah GM, Di Luzio S, Parker M, Johnson MR, Cotts WG, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM, Gheorghiade M, Kim RJ.** Gadolinium cardiovascular

magnetic resonance predicts reversible myocardial dysfunction and remodeling in patients with heart failure undergoing beta-blocker therapy. Circulation, 2003; 108(16) : 1945-1953.

81. **Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U.** Assessment of myocardial viability by cardiovascular magnetic resonance imaging. Eur Heart J, 2002; 23(8) : 602-619.

82. **Rogers WJJ, Kramer CM, Geskin G, Hu YL, Theobald TM, Vido DA, Petruolo S, Reichek N.** Early contrast-enhanced MRI predicts late functional recovery after reperfused myocardial infarction. Circulation, 1999; 99(6) : 744-750.

83. **Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Wu KC, Lima JA.** Accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance imaging in predicting improvement of regional myocardial function in patients after acute myocardial infarction. Circulation, 2002; 106(9) : 1083-1089.

84. **Rehwald WG, Fieno DS, Chen EL, Kim RJ, Judd RM.** Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. Circulation, 2002; 105(2) : 224-229.

85. **Kety SS.** The theory and applications of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. Pharmacol Rev, 1951; 3(1) : 1-41.

86. **Vallee JP, Sostman HD, MacFall JR, Coleman RE.** Quantification of myocardial perfusion with MRI and exogenous contrast agents. Cardiology, 1997; 88(1) : 90-105.

87. **Diesbourg LD, Prato FS, Wisenberg G, Drost DJ, Marshall TP, Carroll SE, O'Neill B.** Quantification of myocardial blood flow and extracellular volumes using a bolus injection of Gd-DTPA: kinetic modeling in canine ischemic disease. Magn Reson Med, 1992; 23(2) : 239-253.

88. **Larsson HB, Stubgaard M, Sondergaard L, Henriksen O.** In vivo quantification of the unidirectional influx constant for Gd-DTPA diffusion across the myocardial capillaries with MR imaging. J Magn Reson Imaging, 1994; 4(3) : 433-440.

89. Germain P, Roul G, Baruthio J, Jahn C, Coulbois PM, Dumitresco B, Dietemann JL, Bareiss P, Constantinesco A. Myocardial flow reserve parametric map, assessed by first-pass MRI compartmental analysis at the chronic stage of infarction. *J Magn Reson Imaging*, 2001; 13(3) : 352-360.
90. Pereira RS, Prato FS, Wisenberg G, Sykes J. The determination of myocardial viability using Gd-DTPA in a canine model of acute myocardial ischemia and reperfusion. *Magn Reson Med*, 1996; 36(5) : 684-693.
91. Tong CY, Prato FS, Wisenberg G, Lee TY, Carroll E, Sandler D, Wills J, Drost D. Measurement of the extraction efficiency and distribution volume for Gd-DTPA in normal and diseased canine myocardium. *Magn Reson Med*, 1993; 30(3) : 337-346.
92. Flacke SJ, Fischer SE, Lorenz CH. Measurement of the gadopentetate dimeglumine partition coefficient in human myocardium in vivo: normal distribution and elevation in acute and chronic infarction. *Radiology*, 2001; 218(3) : 703-710.
93. Lekx KS, Prato FS, Sykes J, Wisenberg G. The partition coefficient of Gd-DTPA reflects maintained tissue viability in a canine model of chronic significant coronary stenosis. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2004; 6(1) : 33-42.
94. Pereira RS, Prato FS, Sykes J, Wisenberg G. Assessment of myocardial viability using MRI during a constant infusion of Gd-DTPA: further studies at early and late periods of reperfusion. *Magn Reson Med*, 1999; 42(1) : 60-68.
95. Wendland MF, Saeed M, Yu KK, Roberts TP, Lauerman K, Derugin N, Varadarajan J, Watson AD, Higgins CB. Inversion recovery EPI of bolus transit in rat myocardium using intravascular and extravascular gadolinium-based MR contrast media: dose effects on peak signal enhancement. *Magn Reson Med*, 1994; 32(3) : 319-329.
96. Canet E, Douek P, Janier M, Bendid K, Amaya J, Millet P, Revel D. Influence of bolus volume and dose of gadolinium chelate for first-pass myocardial perfusion MR imaging studies. *J Magn Reson Imaging*, 1995; 5(4) : 411-415.

97. **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) : 215-223.
98. **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) : 162-167.
99. **Setser RM, Bexell DG, O'Donnell TP, Stillman AE, Lieber ML, Schoenhagen P, White RD.** Quantitative assessment of myocardial scar in delayed enhancement magnetic resonance imaging. J Magn Reson Imaging, 2003; 18(4) : 434-441.
100. **Vallee JP, Lazeyras F, Kasuboski L, Chatelain P, Howarth N, Righetti A, Didier D.** Quantification of myocardial perfusion with FAST sequence and Gd bolus in patients with normal cardiac function. J Magn Reson Imaging, 1999; 9(2) : 197-203.
101. **Vallee JP, Sostman HD, MacFall JR, Wheeler T, Hedlund LW, Spritzer CE, Coleman RE.** MRI quantitative myocardial perfusion with compartmental analysis: a rest and stress study. Magn Reson Med, 1997; 38(6) : 981-989.
102. **Arheden H, Saeed M, Higgins CB, Gao DW, Ursell PC, Bremerich J, Wyttenbach R, Dae MW, Wendland MF.** Reperfused rat myocardium subjected to various durations of ischemia: estimation of the distribution volume of contrast material with echo-planar MR imaging. Radiology, 2000; 215(2) : 520-528.
103. **Arheden H, Saeed M, Higgins CB, Gao DW, Bremerich J, Wyttenbach R, Dae MW, Wendland MF.** Measurement of the distribution volume of gadopentetate dimeglumine at echo-planar MR imaging to quantify myocardial infarction: comparison with 99mTc-DTPA autoradiography in rats. Radiology, 1999; 211(3) : 698-708.
104. **Thomson LE, Kim RJ, Judd RM.** Magnetic resonance imaging for the assessment of myocardial viability. J Magn Reson Imaging, 2004; 19(6) : 771-788.

105. **Gerber BL, Rochitte CE, Bluemke DA, Melin JA, Crosille P, Becker LC, Lima JA.** Relation between Gd-DTPA contrast enhancement and regional inotropic response in the periphery and center of myocardial infarction. *Circulation*, 2001; 104(9) : 998-1004.
106. **Abdel-Aty H, Kumar A, Schulz-Menger J, Messroghli D, Friedrich M G.** Acute and chronic myocardial infarcts have different contrast washout kinetics in "delayed enhancement" MRI. American Heart Association Scientific Sessions (2002); Abstract ID : 112882.
107. **Prato FS, Wisenberg G, Marshall TP, Uksik P, Zabel P.** Comparison of the biodistribution of gadolinium-153 DTPA and technetium-99m DTPA in rats. *J Nucl Med*, 1988; 29(10) : 1683-1687.
108. **Dean PB, Niemi P, Kivisaari L, Kormano M.** Comparative pharmacokinetics of gadolinium DTPA and gadolinium chloride. *Invest Radiol*, 1988; 23 Suppl 1: S258-60.
109. **Strich G, Hagan PL, Gerber KH, Slutsky RA.** Tissue distribution and magnetic resonance spin lattice relaxation effects of gadolinium-DTPA. *Radiology*, 1985; 154(3) : 723-726.
110. **Moran GR, Thornhill RE, Sykes J, Prato FS.** Myocardial viability imaging using Gd-DTPA: physiological modeling of infarcted myocardium, and impact on injection strategy and imaging time. *Magn Reson Med*, 2002; 48(5) : 791-800.
111. **Bock JC, Henrikson O, Gotze AH, Wlodarczyk W, Sander B, Felix R.** Magnetic resonance perfusion imaging with gadolinium-DTPA. A quantitative approach for the kinetic analysis of first-pass residue curves. *Invest Radiol*, 1995; 30(12) : 693-699.
112. **Wang X, Thomas SR, Wexler AS.** Outer medullary anatomy and the urine concentrating mechanism. *Am J Physiol*, 1998; 274(2 Pt 2) : F413-24.
113. **Decking UK, Pai VM, Wen H, Balaban RS.** Does binding of Gd-DTPA to myocardial tissue contribute to late enhancement in a model of acute myocardial infarction? *Magn Reson Med*, 2003; 49(1) : 168-171.

114. **Larsson HB, Fritz-Hansen T, Rostrup E, Sondergaard L, Ring P, Henriksen O.**
Myocardial perfusion modeling using MRI. Magn Reson Med, 1996; 35(5) : 716-726.
115. **Judd RM, Resar JR, Yin FC.** Rapid measurements of diastolic intramyocardial vascular volume. Am J Physiol, 1993; 265(4 Pt 2) : H1038-47.
116. **Judd RM, Levy BI.** Effects of barium-induced cardiac contraction on large- and small-vessel intramyocardial blood volume. Circ Res, 1991; 68(1) : 217-225.
117. **Waller C, Kahler E, Hiller KH, Hu K, Nahrendorf M, Voll S, Haase A, Ertl G, Bauer WR.** Myocardial perfusion and intracapillary blood volume in rats at rest and with coronary dilatation: MR imaging in vivo with use of a spin-labeling technique. Radiology, 2000; 215(1) : 189-197.

ANNEXES

ANNEXE 1 : DETAIL DU MODELE D'ANALYSE COMPARTIMENTALE

Le compartiment myocardique est en fait constitué de capillaires sanguins, de tissu interstitiel et de myocytes. Seules ces deux premières composantes interviennent dans la cinétique du traceur, puisque le Gd-DTPA ne pénètre pas dans les myocytes viables (coefficient de perméabilité membranaire nul) et qu'il diffuse librement dans les myocytes nécrosés en raison de la rupture de la membrane cellulaire (coefficient de perméabilité membranaire infini) qui peuvent alors être assimilés au secteur interstitiel (110).

Il est donc possible d'écrire les bilans de matière suivants :

$$C_{TS} \cdot V_{TS} = C_S \cdot V_S + C_V \cdot V_{VS} \quad (1)$$

$$C_{TI} \cdot V_{TI} = C_I \cdot V_I + C_V \cdot V_{VI} \quad (2)$$

où C_S et C_I représentent les concentrations tissulaires réelles dans le myocarde sain et dans le myocarde infarcti,

V_{TS} , V_S , V_{VS} les volumes apparents respectifs du tissu global, du myocarde réel et du sang dans la ROI contrôle,

V_{TI} , V_I , V_{VI} les volumes apparents respectifs du tissu global, du myocarde réel et du sang dans la ROI infarctus.

On définit alors les volumes sanguins régionaux pour la ROI contrôle (BVS) et pour la ROI infarctus (BVI) par les relations :

$$BV_S = \frac{V_{VS}}{V_{TS}} \text{ et } BV_I = \frac{V_{VI}}{V_{TI}} \quad (3)$$

$$\text{d'où l'on déduit que } BV_S = \frac{C_{TS0}}{C_{Vo}} \text{ et } BV_I = \frac{C_{Tlo}}{C_{Vo}} \quad (4)$$

$$\text{et } C_{TS} = BV_S \cdot C_V + (1 - BV_S) \cdot C_S \quad (5)$$

$$C_{TI} = BV_I \cdot C_V + (1 - BV_I) \cdot C_I \quad (6)$$

Pour l'analyse cinétique, nous supposons que l'évolution des concentrations suit une cinétique d'ordre 1 dans chaque compartiment, ce qui permet de modéliser globalement les 3 compartiments étudiés.

Pour chaque compartiment la concentration mesurée correspond au bilan entre les entrées et les sorties selon les équations suivantes :

$$\text{Sang} \quad \frac{dC_V}{dt} = -k_{el} \cdot C_V - k_1 \cdot C_V + k_{-1} \cdot C_S - k_2 \cdot C_V + k_{-2} \cdot C_I + C_{vo} \cdot \delta(t) \quad (7)$$

$$\text{Myocarde sain} \quad \frac{dC_S}{dt} = k_1 \cdot C_V - k_{-1} \cdot C_S \quad (8)$$

$$\text{Myocarde infarci} \quad \frac{dC_I}{dt} = k_2 \cdot C_V - k_{-2} \cdot C_I \quad (9)$$

On obtient ainsi un système de 3 équations différentielles à 3 inconnues : C_V , C_S et C_I .

Sa résolution par transformation de Laplace donne :

$$C_V = C_{vo} \cdot \frac{(k_{-1} - \alpha)(k_{-2} - \alpha)}{(\beta - \alpha)(\gamma - \alpha)} \cdot \exp(-\alpha t) + C_{vo} \cdot \frac{(k_{-1} - \beta)(k_{-2} - \beta)}{(\alpha - \beta)(\gamma - \beta)} \cdot \exp(-\beta t) \\ + C_{vo} \cdot \frac{(k_{-1} - \gamma)(k_{-2} - \gamma)}{(\alpha - \gamma)(\beta - \gamma)} \cdot \exp(-\gamma t) \quad (10)$$

$$C_S = C_{vo} \cdot \frac{k_1(k_{-2} - \alpha)}{(\beta - \alpha)(\gamma - \alpha)} \cdot \exp(-\alpha t) + C_{vo} \cdot \frac{k_1(k_{-2} - \beta)}{(\alpha - \beta)(\gamma - \beta)} \cdot \exp(-\beta t) \\ + C_{vo} \cdot \frac{k_1(k_{-2} - \gamma)}{(\alpha - \gamma)(\beta - \gamma)} \cdot \exp(-\gamma t) \quad (11)$$

$$C_I = C_{vo} \cdot \frac{k_2(k_{-1} - \alpha)}{(\beta - \alpha)(\gamma - \alpha)} \cdot \exp(-\alpha t) + C_{vo} \cdot \frac{k_2(k_{-1} - \beta)}{(\alpha - \beta)(\gamma - \beta)} \cdot \exp(-\beta t) \\ + C_{vo} \cdot \frac{k_2(k_{-1} - \gamma)}{(\alpha - \gamma)(\beta - \gamma)} \cdot \exp(-\gamma t) \quad (12)$$

où les paramètres α , β et γ dépendent des coefficients de transfert par les équations suivantes :

$$\alpha \cdot \beta \cdot \gamma = k_{-1} \cdot k_{-2} \cdot k_{el} \quad (13)$$

$$\alpha + \beta + \gamma = k_{el} + k_1 + k_{-1} + k_2 + k_{-2} \quad (14)$$

$$\alpha \cdot \beta + \beta \cdot \gamma + \alpha \cdot \gamma = k_1 \cdot k_{-2} + k_{-1} \cdot k_2 + k_{-1} \cdot k_{-2} + k_{-1} \cdot k_{el} + k_{-2} \cdot k_{el} \quad (15)$$

Pour chaque patient, les valeurs expérimentales obtenues pour C_V , C_S et C_I sont utilisées pour rechercher globalement tous les paramètres C_{vo} , α , β , γ , k_{-1} , k_2 , BV_S , BV_I , par une régression selon la loi des moindres carrés (méthode de Newton).

Les coefficients de transfert k_1 , k_2 et k_{el} sont alors calculés par les équations (13), (14) et (15).



VU

NANCY, le 30 août 2004

Le Président de Thèse

NANCY, le 27 septembre 2004

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur P.Y. MARIE

Professeur P. NETTER

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 1^{er} octobre 2004

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY I

Professeur J.P. FINANCE

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

L'imagerie par résonance magnétique occupe désormais une place de choix dans l'exploration de la viabilité myocardique. En effet, cet examen permet de mettre en évidence les territoires irrémédiablement nécrosés qui présentent une « rétention tardive » de certains traceurs comme le gadolinium-DTPA. Ce phénomène est lié à l'accumulation du traceur dans le secteur interstitiel, qui est d'autant plus important que le nombre de cellules détruites est élevé. Le but de ce travail était de mieux comprendre les paramètres qui influent sur ce phénomène de rétention tardive chez des patients ayant eu un infarctus ancien et sévère. Nous avons analysé l'évolution du signal myocardique pendant les 15 minutes suivant l'injection du traceur, de manière à pouvoir procéder à une analyse multicompartmentale. Celle-ci nous a permis d'évaluer les flux du traceur entre le sang et le secteur interstitiel, ainsi que le volume de distribution interstitiel du traceur, à la fois dans des zones saines et infarcies. Nos résultats mettent en évidence une nette augmentation du volume de distribution interstitiel du traceur dans les territoires infarcis par comparaison aux territoires sains, associée à un ralentissement important des flux d'entrée et de sortie du traceur dans le secteur interstitiel. Par ailleurs, nous avons montré que ce volume de distribution interstitiel du gadolinium-DTPA était très bien corrélé avec le coefficient de partage et qui peut être calculé très simplement à la quinzième minute. Ce paramètre pourrait donc être mesuré en routine clinique pour préciser l'importance de la viabilité résiduelle.

TITRE EN ANGLAIS

MULTICCOMPARTMENTAL ANALYSIS OF GADOLINIUM-DTPA KINETICS AT
CHRONIC STAGE OF MYOCARDIAL INFARCTION

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2004

MOTS CLEFS :

INFARCTUS DU MYOCARDE

IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE

GADOLINIUM – USAGE DIAGNOSTIQUE

CINETIQUE

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex
