

EVALUATION DE LA VIABILITE MYOCARDIQUE PAR IMAGERIE TEP-FDG

**Docteur Roland AMIR : Centre Médical Bonsecours, Service de Médecine Nucléaire
21, rue de Bonsecours – 5500 DINANT**

L'Agenda Cardio octobre/décembre 2006, n°16, pp. 13-14.

La tomographie par émission de positons au fluorodeoxyglucose (FDG) permet d'évaluer la viabilité myocardique chez des patients présentant une insuffisance ventriculaire gauche sévère d'étiologie ischémique et qui seraient candidats à une revascularisation.

- **Indications classiques.**

La TEP-FDG sera réalisée, de manière plus générale, lorsque les techniques d'imagerie fonctionnelle (échocardiographie sous dobutamine) et les techniques d'imagerie tissulaire classique ou d'imagerie de perfusion (étude de la fixation du Thallium après redistribution et/ou réinjection, ou scintigraphie myocardique de perfusion au sestamibi-tc-99m) n'ont pas retrouvé de viabilité myocardique ou n'ont pas pu être pratiquées.

Par ailleurs, la tomographie par émission de positons au FDG pourrait être d'emblée proposée aux patients les plus graves pour lesquels la revascularisation comporte un risque mais qui pourrait, néanmoins, être une alternative à la transplantation cardiaque en cas de viabilité myocardique documentée.

La cible diagnostique est ainsi le tissu myocardique viable consommant du glucose mais hypoperfusé, ce qui doit être démontré auparavant grâce aux techniques d'imagerie appropriées de la perfusion sanguine.

En pratique clinique courante, il est souvent nécessaire d'apprécier la viabilité d'un territoire myocardique dans deux circonstances :

- au décours d'un infarctus du myocarde (souvent entre la première et la quatrième semaine après l'infarctus) qu'il y ait eu, ou non, thrombolyse, car il existe dans la majorité des cas au sein ou au pourtour de l'infarctus un tissu ischémique mais viable, menacé à terme, mais susceptible d'être récupéré par une revascularisation (pontage ou dilatation). La récupération de ce tissu permettra de garder au territoire myocardique concerné une certaine capacité contractile qui est d'ailleurs ultérieurement démontrée lors des explorations de contrôle après revascularisation.
- chez un patient coronarien dont la ventriculographie ou l'échocardiographie met en évidence un territoire ne se contractant pas normalement, en particulier dans les coronaropathies chroniques. Après revascularisation, ce territoire récupèrera une fonction contractile normale en cas de lésion réversible.

Dans les deux cas, la question est d'apprécier les possibilités de récupération fonctionnelle après revascularisation.

- **Viabilité myocardique et dysfonction ventriculaire gauche.**

L'évaluation de la viabilité myocardique est de plus en plus considérée comme un important aspect du diagnostic et du pronostic chez les patients coronariens, présentant un dysfonctionnement ventriculaire gauche.

Il a été clairement démontré que les patients avec myocarde viable documenté sur maladie coronarienne, et qui ont bénéficié d'une revascularisation, présentaient ultérieurement une amélioration de la fonction ventriculaire gauche, et ainsi un pronostic plus favorable ⁽¹⁾.

L'imagerie TEP-FDG combinée avec un traceur de flux tel que l'ammoniac ¹³N est une technique de diagnostic non invasive, et performante pour mettre en évidence une viabilité myocardique sur lésions ischémiques chez les patients avec coronaropathie chronique ⁽²⁾, et de manière plus générale lors de lésions ischémiques avec dysfonction ventriculaire. Il convient de ne pas perdre de vue qu'à un certain pourcentage de réduction du diamètre d'une artère correspond une réduction bien plus marquée du pourcentage de la surface de section de cette artère; ainsi pour des sténoses de 50, 75 et 90%, la surface de section est réduite respectivement de 75, 95 et 99%.

La deuxième étape diagnostique est de déterminer l'impact fonctionnel de la lésion, c'est-à-dire sa répercussion sur le flux coronarien tant au repos que lors de circonstances augmentant les besoins en oxygène du myocarde.

Le flux coronarien régional en aval d'une sténose dépend avant tout du diamètre de cette sténose mais également de sa longueur, de la pression de perfusion, de la morphologie de la lésion et de la viscosité du sang ^(3,4).

La question posée est de savoir, après démonstration d'une ou plusieurs lésions obstructives significatives, dans quelles conditions et selon quels critères une cellule myocardique ischémique est susceptible de récupérer une activité contractile après rétablissement d'un débit coronarien normal.

- **Définition de l'ischémie.**

L'ischémie myocardique peut être définie comme la condition au sein de laquelle l'apport sanguin au myocarde est insuffisant pour lui permettre de maintenir sa fonction normale.

Elle est surtout une inadaptation entre les besoins et la fourniture d'oxygène. L'une des situations extrêmes est l'ischémie secondaire à une obstruction complète (spasme ou thrombose d'une coronaire). C'est dans cette situation que les conséquences de l'ischémie ont été les mieux étudiées.

Si cette ischémie totale est de courte durée (moins de 15 minutes) les anomalies cellulaires sont réversibles. Par contre, si l'ischémie se prolonge au-delà de 15 minutes, les anomalies deviennent irréversibles et les cellules meurent.

L'autre situation extrême est l'ischémie chronique au cours de laquelle le débit dans un territoire est en permanence diminué avec diminution de l'activité contractile.

Cette dernière situation est réversible en cas de rétablissement du débit (myocarde en hibernation). Entre ces deux extrêmes, il y a toute la gamme possible des ischémies transitoires.

- **Ischémie aiguë : atteinte fonctionnelle.**

La première étape de l'atteinte fonctionnelle en cas d'ischémie aiguë est une diminution de la compliance ventriculaire.

Cette anomalie diastolique précède l'apparition des anomalies systoliques. Puis durant la phase de contraction isovolumique, on note une légère élongation du segment ischémique et un léger amincissement de la paroi ⁽⁵⁾.

Durant l'éjection, il y a une diminution de l'étendue du raccourcissement et une diminution de l'épaississement de la paroi (hypokinésie). Durant la relaxation isovolumique un raccourcissement avec épaississement de la paroi peut être observé dans le territoire ischémique. Ces changements deviennent plus marqués avec akinésie durant l'éjection lorsque

l'ischémie se prolonge. On a montré chez le chien qu'il y a une corrélation linéaire entre les anomalies cinétiques régionales de la paroi et la diminution du débit sanguin sous endocardique.

- **Réponse à la perfusion.**

Au cours des 10 à 15 premières secondes de l'ischémie, suite à une thrombose coronaire ou un spasme, les conséquences sont d'ordre métabolique et fonctionnel. Sur le plan métabolique, on constate une réduction rapide de la β -oxydation des acides gras et une augmentation de la captation du glucose. Le glucose suit la voie de la glycolyse anaérobie avec production de lactate entraînant une acidose cellulaire.

Sur le plan fonctionnel, l'activité contractile stoppe en 10 à 15 secondes après l'arrêt de la fourniture d'oxygène, à un moment où la cellule est encore viable, et avant qu'une déplétion importante d'ATP n'ait eu lieu.

Après une occlusion coronaire de 15 minutes, les anomalies biochimiques persistent après la reperfusion. La concentration d'ATP reste significativement abaissée après plusieurs heures, voire plusieurs jours de reperfusion et redevient d'habitude normale au bout de 7 jours.

Le délai et la récupération de la contraction systolique du segment ischémique sont en fonction de la durée de l'occlusion.

Après une occlusion brève (une minute), le retour à une activité contractile normale est complète en trente minutes. La zone précédemment ischémique continue de montrer une expansion systolique paradoxale après une heure de reperfusion ^(6, 7). Après une occlusion prolongée (deux à trois heures) suivie d'une reperfusion, la fonction myocardique récupérée par la revascularisation ne se manifeste pas avant des jours voire des semaines ⁽⁸⁾.

Le tissu myocardique viable dont le rétablissement de la fonction et de la concentration en ATP sont retardés à la suite de la reperfusion est appelé "stunned myocardium" ou "myocarde sidéré". Dans ce territoire, il y a une captation accrue du glucose par rapport aux territoires sains.

- **Appréciation de la viabilité d'un territoire.**

L'appréciation de la viabilité d'un territoire ne peut se faire ni cliniquement ni par l'analyse de l'ECG. L'existence d'une akinésie voire d'une dyskinésie ne peut permettre d'affirmer l'absence de viabilité cellulaire. Actuellement, on fait souvent appel aux techniques de médecine nucléaire pour apprécier la viabilité cellulaire myocardique.

On peut les classer en deux groupes selon qu'ils permettent d'apprécier l'existence d'un gradient électrique transmembranaire (Thallium²⁰¹, MIBI-Tc^{99m}) ou le métabolisme cellulaire (FDG, acides gras, acétate). De manière plus générale, les traceurs TEP du métabolisme peuvent être classés en :

- traceurs du métabolisme glucidique (¹⁸FDG, ¹¹C-glucose, ¹¹C-lactate) ;
- traceurs du métabolisme lipidique (¹¹C palmitate, ¹⁸FTHA).

- **Ischémie chronique (myocarde en hibernation).**

Il s'agit d'un myocarde irrigué par une artère coronaire sténosée dans lequel les cellules restent viables et dont la contractilité est diminuée.

La réduction de la fonction contractile réduit les besoins en oxygène, ce qui protège les myocytes. Cette dysfonction chronique peut durer des mois voire des années sans qu'il y ait de nécrose. Cette dysfonction contractile observée au repos est réversible quand on rétablit un débit normal. Un tel territoire est donc caractérisé par un débit diminué et une augmentation

de la captation du glucose. Cette anomalie peut exister avec ou sans angor et signe ECG caractéristique de l'ischémie ⁽⁹⁾.

- **¹⁸F-Fluorodeoxyglucose (FDG) – traceur du métabolisme oxydatif (¹¹C acétate).**

Le ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose (FDG) capté par la cellule myocardique comme le glucose, est phosphorylé et persiste sous cette forme dans la cellule. Il ne subit pas la glycolyse et n'est pas stocké sous forme de glycogène. La membrane cellulaire est relativement imperméable au FDG phosphorylé. L'accumulation cellulaire de FDG traduit donc l'importance de la captation du glucose. Chez un sujet à jeun, un myocarde bien oxygéné tire l'essentiel de son énergie de la dégradation des graisses et seul le territoire ischémique, fourni via la glycolyse, aura une fixation du FDG. Après un repas riche en sucre, le myocarde puise l'essentiel de son énergie de la dégradation du glucose et les territoires sains et ischémiques auront une captation équivalente du FDG. Les territoires nécrosés seront caractérisés par un débit nul et une absence de fixation du FDG (match), alors que les territoires ischémiques seront caractérisés par un débit nul (ou très faible) et une fixation significative du FDG (mismatch)^(10, 11).

**Le FDG reste le traceur de référence
pour apprécier la viabilité d'un territoire.**

Après une occlusion coronaire de trois heures chez le chien, la fonction régionale s'améliore entre 24 heures et une semaine après reperfusion mais est encore atténuée au bout de quatre semaines. Cette persistance des anomalies fonctionnelles s'accompagne d'une persistance de l'augmentation de la fixation de FDG dans ce territoire. Après pontage, la cinétique ventriculaire s'améliore dans 85% des segments myocardiques présentant un mismatch alors qu'une amélioration de la cinétique n'est notée que dans 8% des segments avec match. Avant le pontage, les anomalies de la cinétique étaient identiques dans les territoires avec match et mismatch. Une fixation de FDG témoignant de la persistance d'une viabilité myocardique peut exister dans les territoires présentant une onde Q sur l'ECG ⁽¹²⁾. En comparant le Thallium²⁰¹ et le FDG il a été montré qu'une fixation du FDG existait dans 40% des territoires présentant un défaut quatre heures après l'injection du Thallium²⁰¹. De même dans la majorité des segments avec défauts persistant 24 heures après l'injection de Thallium ²⁰¹⁽¹³⁾, il existe une fixation de FDG ⁽¹⁴⁾. Par contre, on obtient à peu d'exceptions près, les mêmes résultats avec le FDG et la technique de réinjection du Thallium²⁰¹ ⁽¹⁵⁾.

En résumé le FDG reste le traceur de référence pour apprécier la viabilité d'un territoire.

- **Modélisation des représentations de l'index de perfusion et du métabolisme du glucose**

L'approche iconographique comporte deux étapes :

1. L'évaluation de la distribution relative du débit sanguin myocardique au repos.
2. L'évaluation de la distribution myocardique de glucose également au repos avec ¹⁸F-déoxyglucose.

Typiquement, trois différentes possibilités existent en dysfonctionnement myocardique :

1. perfusion et distribution de ¹⁸F-déoxyglucose normales,
2. réduction de la perfusion avec captation normale de ¹⁸F-déoxyglucose voire même élevée,
3. perfusion myocardique et captation du ¹⁸F-déoxyglucose abaissées de manière concordante.

Les réponses (1) et (2) reflètent une viabilité et la réponse (3) reflète une non-viabilité ou une irréversibilité de la dysfonction contractile.

Les distributions relatives des traceurs et leur différence régionale (c'est-à-dire ^{18}F FDG moins le flux sanguin myocardique) sont représentées sous forme d'images paramétriques qui sont comparées avec des données d'une base de données de sujets normaux.

Ceci permet la localisation d'un défaut de perfusion et l'estimation de son extension aussi bien en cas d'imagerie concordante (match) que d'imagerie discordante de la captation du FDG.

Une modification du protocole de l'étude initiale inclut l'évaluation de la perfusion par des dérivés technéciiés : Sestamibi- $\text{Tc}^{99\text{m}}$ ou Tetrofosmine- $\text{Tc}^{99\text{m}}$, tout en préservant la performance diagnostique ⁽¹⁶⁾.

D'autres modifications, liées à l'imagerie TEP, ont inclus une stimulation au dipyridamole couplé à une imagerie au repos de la perfusion myocardique ⁽¹⁷⁾.

Ces études comparent la distribution régionale du flux myocardique durant le stress à la distribution de FDG au repos.

Cette approche discrimine moins bien entre les modifications concernant les anomalies de la cinétique pariétale segmentaire au repos et la fraction d'éjection au repos ⁽¹⁸⁾.

De manière prévisible, la tolérance à l'exercice et la fraction d'éjection ventriculaire à l'effort sont significativement améliorées après revascularisation.

Plus récemment, l'imagerie SPECT a bien représenté l'alternance en objectivant avec le FDG l'absence ou la présence de discordances (mismatches) entre le flux et le métabolisme et ainsi la viabilité myocardique ^(19, 20).

La question de la dysfonction réversible ou de la viabilité myocardique se pose tant au niveau du suivi d'un infarctus myocardique aigu mais également chez les patients avec coronaropathie chronique sans antécédent d'infarctus aigu.

La question de la viabilité est ainsi associée le plus souvent avec une dysfonction contractile régionale, celle-ci peut affecter soit seulement une petite fraction de la paroi myocardique du ventricule gauche où, dans la plupart des cas, la fraction d'éjection globale est conservée soit une plus grande partie et l'intérêt de la détection d'une viabilité s'en trouve renforcée.

Néanmoins, une restauration adéquate du flux myocardique d'une portion myocardique viable après un infarctus aigu du myocarde peut avoir un impact pronostic important, en particulier en terme de prévention et de développement d'une dysfonction ventriculaire gauche sévère.

Ceci suggère alors, que la mise en existence d'une viabilité myocardique par le FDG présente un intérêt clinique chez les patients en période post-infarctus précoce ^(21, 22, 23).

Plus importante et souvent plus cruciale d'un point de vue pronostic est la recherche de viabilité myocardique chez les patients en phase d'extension d'une pathologie coronarienne, de perfusion ventriculaire altérée ou présentant des symptômes d'insuffisance cardiaque.

Les objectifs d'interventions thérapeutiques chez ces patients incluent la réduction de la mortalité cardiaque, l'amélioration des symptômes de la cardiomyopathie congestive et dès lors un gain en qualité de vie et en survie globale.

Les options thérapeutiques courantes chez ces patients sont limitées à :

1. une prise en charge médicale souvent agressive,
2. une revascularisation chirurgicale,
3. et une transplantation cardiaque.

Le nombre de patients présentant une insuffisance cardiaque a augmenté de manière quasi-exponentielle, en particulier aux Etats-Unis. Récemment on a estimé à 4,9 millions de patients aux Etats-Unis atteints d'insuffisance cardiaque chronique, avec 550.000 nouveaux cas chaque année, donnant lieu à 970.000 hospitalisations ⁽²⁴⁾. L'étiologie sous-jacente de l'insuffisance cardiaque est fréquemment la maladie coronarienne. Gheorghiadu et Bonow ont

estimé que plus de 70% des patients atteints d'insuffisance cardiaque présentaient une maladie coronarienne sous-jacente ⁽²⁵⁾.

„Les patients avec viabilité myocardique bénéficieront de la revascularisation alors que ceux avec atteinte irréversible seront orientés soit vers le traitement médical polyvalent soit vers la transplantation.

Différentes techniques sont disponibles pour évaluer la viabilité en dehors de l'imagerie TEP-FDG, techniques basées sur l'identification des différentes caractéristiques du myocarde viable:

- La médecine nucléaire peut être utilisée pour évaluer l'activité métabolique, l'intégrité membranaire cellulaire et la perfusion.
- L'échocardiographie et la résonance magnétique peuvent être utilisées pour évaluer la réserve contractile durant l'infusion de doses calibrées de Dobutamine.

A partir d'une perspective clinique, la prédiction de l'amélioration de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (LVEF) suivant la revascularisation peut être plus importante que la prédiction de l'amélioration de la contractilité segmentaire, notamment du fait que la LVEF est un important paramètre pronostique.

Un total de 11 études avec 322 patients ont utilisé la TEP-FDG pour prédire l'amélioration de la LVEF.

L'analyse synthétique de ces études a démontré une augmentation de la LVEF chez les patients avec un myocarde viable en TEP- FDG, alors qu'elle a tendance à décroître chez les patients sans myocarde viable ⁽²⁶⁾. De plus, en plus de l'amélioration de la LVEF, la viabilité pré-opératoire en TEP- FDG est prédictive d'une amélioration des symptômes et d'une meilleure tolérance au stress.

Références.

1. ALLMAN KC. Et coll. J Am Coll Cardiol 2002; 39 : 1151-1158.
2. TAMAKI N. et coll. Circulation 1995; 91 : 1697-1705.
3. FESTER A. et coll. Cath Cardiovasc Diag. 1977; 3 : 107.
4. LIPSCOMB K. et coll. Am J Cardiol 1978; 42 : 781.
5. ROSS J. Circulation 1986; 74 : 1186-1190.
6. BRAUNWALD E, et coll. J Clin Invest 1985; 76: 1713-1719.
7. KLONER R.A. et coll. Am J Med 1989; 86(suppl. 1A) : 14-22.
8. HELLIS S.G. et coll. J Am Coll Cardiol 1983; 1 : 1047-1055.
9. BRAUNWALD E. et coll. J Am Coll Cardiol 1986; 8 : 1467-1470.
10. SCHELBERT H.R. et col. Circulation 1988; 78 : 496-505.
11. HASHIMOTO T. et coll. J Am Coll Cardiol 1988; 12 : 88-93.
12. BRUNKEN R, et coll. Circulation 1986; 73 : 951-963.
13. BRUNKEN R.C. et coll. Radiology 1989; 172 : 65-73.
14. BRUNKEN R.C. et col. Circulation 1988; 78 (suppl.2) : 1191.
15. BONOW R.O. et coll. Circulation 1991; 83 : 26-37.
16. LUCIGNANI G. et coll. Eur J Nucl Med 1992; 19 : 874-881.
17. MARWICK T. et coll. Circulation 1992; 85 : 1347-1353.
18. MARWICK T. et coll. J Am Coll Cardiol 1999; 33 : 750-758.
19. BAX JJ. et coll. J Nucl Cardiol 1997; 4 : 302-308.
20. BAX JJ. et coll. J Am Coll Cardiol 1997; 30 : 377-383.
21. MARSHALL RC. Et coll. Circulation 1983; 67 : 766-778.
22. MAES AF. et coll. J Am Coll Cardiol 2001; 37 : 30-36.
23. MAES A. et coll. Eur Heart J 1997; 18 : 954-962.
24. American Heart Association 2005. Heart disease and stroke statistics.
25. Gheorghide M. Et coll. Circulation 1998; 97 : 282-289.
26. BAX JJ. et coll. Semin Nucl Med 2000; 30 : 281-298.