

Université de Montréal

**Evaluation de la fonction microvasculaire myocardique
par résonance magnétique sensible à l'oxygène (RMC-SO)
chez des transplantés cardiaques**

par Nadia Iannino

Sciences Biomédicales
Faculté de Médecine

Mémoire présenté
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise
en Sciences Biomédicales
Option cardio-vasculaire

Avril 2017

© Nadia Iannino, 2017

Université de Montréal
Facultés de études supérieures et post-doctorales

Ce mémoire intitulé :

**Evaluation de la fonction microvasculaire myocardique par
résonance magnétique sensible à l'oxygène (RMC-SO) chez des
transplantés cardiaques**

Présenté par :
Nadia Iannino

Sciences Biomédicales
Faculté de Médecine

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Alain Rivard, président-rapporteur
Dr Michel White, directeur de recherche
Dr Matthias Friedrich, co-directeur de recherche
Dr Marc Jolicoeur, membre du jury

Résumé

CONTEXTE : La vasculopathie du greffon (VDG) est une des principales causes de mortalité à long terme après transplantation cardiaque. Cette pathologie multifactorielle est caractérisée par un épaississement diffus et concentrique des vaisseaux du greffon et induit des dommages micro-vasculaires irréversibles au niveau du myocarde. En raison de l'absence de symptomatologie angineuse chez les patients greffés cardiaques et de la difficulté à détecter les atteintes diffuses par l'angiographie coronarienne conventionnelle, la VDG progresse insidieusement et est souvent diagnostiquée à un stade avancé. Dans la présente étude, nous avons voulu tester une nouvelle méthode d'évaluation de la fonction microvasculaire par résonance magnétique sensible à l'oxygène (RMC-SO) dans une population spécifique de transplantés cardiaques, présentant divers degrés de VDG à l'angiographie coronarienne.

METHODES : Nous avons comparé en RMC-SO, les variations d'intensité de signal induites par des manœuvres respiratoires vasomodulatrices (hyperventilation et longue apnée) dans deux groupes de patients : un groupe de 46 transplantés cardiaques (TC) dont 23 présentaient une VDG avérée à l'angiographie et un groupe de 25 volontaires sains (VS). La faisabilité des manœuvres respiratoires et la qualité des images de RMC-SO ont également été évaluées. Enfin, nous avons recherché de potentiels prédicteurs de la réponse microvasculaire après transplantation cardiaque avec ou sans maladie des vaisseaux épicaudiques détectée.

RESULTATS : La réponse micro-vasculaire myocardique (représentée par la variation de signal d'intensité lors des manœuvres respiratoires vasomodulatrices) est significativement atténuée chez les TC comparé aux VS (2.63 ± 4.16 versus 6.4 ± 5.96 $p < 0.01$) pour la variation à 30 secondes d'apnée ; (4.91 ± 3.74 versus 8.86 ± 6.15 $p < 0.01$) pour la variation maximale mesurée en cours d'apnée. Parmi les TC, la réponse maximale est significativement atténuée dans les VDG de grades 2-3 combiné (1.02 ± 2.03) comparé aux grades 0 (5.09 ± 4.20) et 1 (5.88 ± 2.73), tandis qu'il n'y a pas de différence entre ces 2 derniers grades ($p = 0.49$). La réponse maximale des TC ne présentant pas de VDG angiographique est inférieure à celle des volontaires sains (5.09 ± 4.20 versus 8.86 ± 6.15 $p < 0.05$). Les mêmes comparaisons faites à 30

secondes d'apnées mènent à des conclusions identiques. Les manœuvres respiratoires d'hyperventilation et d'apnée sont faisables dans une population de TC (0% d'incapacité totale à réaliser les manœuvres, 9% d'incapacité à maintenir l'apnée 30 sec). À la vue de la qualité des images, 94% des segments imagés ont pu être analysés (3074/3264). Enfin, la réponse microvasculaire est inversement proportionnelle à l'âge du greffon, l'âge du donneur, aux volumes ventriculaires et aux degrés de fibrose régionale et diffuse, tandis qu'il y a une corrélation linéaire positive entre la réponse microvasculaire et l'existence d'une dyslipidémie.

CONCLUSION : La RMC-SO couplée aux manœuvres respiratoires vasomodulatrices est une méthode innovatrice non invasive réalisable dans une population de TC. Elle permet la détection précoce d'une altération de la réponse microvasculaire chez les TC à un stade où l'angiographie conventionnelle ne décèle pas de VDG.

Mots-clés : transplantation cardiaque, résonance magnétique sensible à l'oxygène, vasculopathie du greffon, rejet chronique, circulation coronaire, microvascularisation, manœuvres respiratoires, oxygénation

Abstract

BACKGROUND: Cardiac allograft vasculopathy (CAV) is one of the leading cause of long-term mortality after heart transplantation. This multifactorial pathology is characterized by diffuse and concentric thickening of the graft vessels and induces microvascular damages to the myocardium. Due to the lack of angina symptomatology of cardiac transplant patients and the difficult detection of diffuse involvement by conventional coronary angiography, CAV progresses insidiously and is often diagnosed at an advanced stage. Our aim was to test a new method of assessment of microvascular function by oxygen-sensitive cardiac magnetic resonance (OS-CMR) in a population of cardiac transplant (CT) recipients with varying degrees of CAV at coronary angiography.

METHODS: We compared in OS-CMR the change in signal intensity induced by vasomodulatory breathing maneuvers (hyperventilation followed by breath hold) in 46 CT, 23 of whom had an angiographic CAV and compared to 25 healthy volunteers (HV). The feasibility of breathing maneuvers and the quality of OS-CMR images were also evaluated. Finally, we looked for potential predictors of microvascular response after cardiac transplantation.

RESULTS: The myocardial microvascular response represented by the signal intensity change during breathing maneuvers is significantly attenuated in CT compared to HV (2.63 ± 4.16 versus 6.40 ± 5.96 $p=0.0099$) for SI change at 30 seconds breath hold; (4.91 ± 3.74 versus 8.86 ± 6.15 $p=0.0063$) for the maximum SI change measured during breath hold. The maximal response is significantly lower in grades 2-3 combined (1.02 ± 2.03) compare to grades 0 (5.09 ± 4.20) and to grade 1 (5.88 ± 2.73), whilst there is no difference between these last 2 groups ($p=0.45$). The maximal response is lower in CT without any angiographically CAV compare to the HV (5.09 ± 4.20 versus 8.86 ± 6.15 $p<0.05$). The aforementioned comparisons at 30 seconds breath hold lead to the same conclusion. The breathing maneuvers of hyperventilation and breath hold are feasible in cardiac transplant recipients (0% total disability to perform maneuvers, 9% inability to maintain at least 30sec breath hold). Due to the good quality of the OS-CMR images, 94% of the myocardial segments could be analyzed

(3074/3264). Finally, there is an inverse correlation between microvascular response and donor age, ventricular volumes and regional or diffuse fibrosis, while there is a positive linear correlation between the microvascular response and the presence of dyslipidemia.

CONCLUSION: OS-CMR combined with breathing maneuvers is a clinically drug-free, non-invasive and innovative imaging technique allowing the detection of abnormal microvascular response in cardiac transplant recipients at a stage where conventional angiography doesn't diagnose any degree of CAV.

Keywords: cardiac transplantation, heart transplantation, oxygen sensitive cardiac magnetic resonance, cardiac allograft vasculopathy, chronic rejection, coronary circulation, microcirculation, breathing maneuvers, oxygenation

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	vii
Liste des figures.....	viii
Liste des abréviations.....	x
Remerciements.....	xiii
Introduction.....	1
Chapitre 1. La transplantation cardiaque.....	2
1.1 Généralités.....	2
1.2 La vasculopathie du greffon.....	5
1.2.1 Physiopathologie.....	6
1.2.2 Diagnostic.....	9
LIMITES DE LA CORONAROGRAPHIE :.....	11
ALTERNATIVES NON INVASIVES À LA CORONAROGRAPHIE.....	15
1.2.3 Pronostic.....	20
MACROVASCULOPATHIE.....	20
MICROVASCULOPATHIE.....	21
Chapitre 2. La résonance magnétique cardiaque.....	23
2.1 Généralités.....	23
2.1.1 Principe.....	23
2.1.2 Avantages.....	25
2.1.3 Limitations.....	28
2.1.4 Application.....	30
2.2 La RMC-SO.....	32
2.2.1 Principe.....	32
2.2.2 Validation scientifique de la RMC-SO.....	34
MODÈLES EXPÉRIMENTAUX ANIMAUX.....	35

MODÈLES EXPÉRIMENTAUX HUMAINS	36
2.2.3 Les manœuvres respiratoires.....	37
Hypothèses.....	39
Méthodes.....	40
Objectif primaire.....	40
Objectifs secondaires	40
1.1 Critères d'inclusion et d'exclusion	41
1.2 Protocole de l'étude	42
1.2.1 Visite d'inclusion.....	42
1.2.2 Visite d'imagerie.....	43
1.3 Paramètres des séquences d'imagerie.....	45
1.4 Analyse des images.....	46
1.5 Calcul de l'échantillon et puissance de l'étude.....	48
1.6 Analyses statistiques	49
Résultats.....	50
1.1 Recrutement.....	50
1.2 Caractéristiques cliniques et d'imagerie	52
1.3 Comparaison de la réponse aux manœuvres respiratoires entre les TC et les VS	55
1.4 Impact de la VDG sur la réponse microvasculaire	60
1.5 Corrélation entre la réponse microvasculaire et diverses variables	62
1.6 Prédicteurs potentiels de réponse microvasculaire anormale	64
1.7 Faisabilité des manœuvres respiratoires	66
1.8 Qualité technique des images de la séquence RMC-SO.....	69
1.9 Reproductibilité inter-observateurs des mesures RMC-SO	70
Discussion.....	71
Limites	75
Perspectives.....	77
Conclusion	77
Bibliographie.....	i
Questionnaire de faisabilité des manœuvres respiratoires.....	i

Liste des tableaux

Tableau I.	Principales caractéristiques histologiques de la vasculopathie du greffon et de l'athérosclérose coronaire	9
Tableau II.	Classification lésionnelle de la vasculopathie du greffon cardiaque d'après l'International Society for Heart and Lung Transplantation.....	10
Tableau III.	Classification des techniques non-invasives de dépistage de la VDG selon le principe d'exploration de l'ischémie myocardique.....	18
Tableau IV.	Avantages et inconvénients des méthodes diagnostiques invasives et non-invasives de la VDG et leur positionnement selon les recommandations de l'ISHLT.....	27
Tableau V.	Multi-fonctionnalité de la RMC.....	31
Tableau VI.	Caractéristiques démographiques des TC et des VS.....	53
Tableau VII.	Caractéristiques RMC des TC et des VS	54
Tableau VIII.	Comorbidités et traitements médicamenteux des TC	55
Tableau IX.	Réponses aux manœuvres respiratoires des VS et des TC selon le grade de VDG.....	56
Tableau X.	Prédicteurs potentiels de réponse microvasculaire anormale	66
Tableau XI.	Reproductibilité inter-observateurs des mesures RMC-SO	70

Liste des figures

Figure 1.	Courbes de survie après transplantation cardiaque selon l'ère de transplantation..	3
Figure 2.	Courbes de survie conditionnelle des patients ayant survécu la première année post-transplantation selon l'ère de transplantation	4
Figure 3.	Représentation schématique de vaisseaux atteint d'athérosclérose native et de vasculopathie du greffon.....	6
Figure 4.	Facteurs immunologiques et non immunologiques instiguant les lésions endothéliales à l'origine de la vasculopathie du greffon	7
Figure 5.	Hyperplasie fibreuse intimale caractéristique de la vasculopathie du greffon.	8
Figure 6.	Angiocoronarographie représentant deux manifestations différentes de VDG.	11
Figure 7.	Apport de l'adjonction de l'ultrasonographie intravasculaire et de l'OCT à l'angiographie conventionnelle dans le dépistage de la VDG.....	13
Figure 8.	Représentation schématique des mesures fonctionnelles invasives de vasculopathie épicaudique et intramyocardique.....	14
Figure 9.	Courbe de Kaplan Meyer de survie sans événement cardiaque fatal selon la présence de microvasculopathie à la biopsie	22
Figure 10.	Principes physiques de base de la RMN.....	24
Figure 11.	Illustration schématique du principe BOLD en IRM fonctionnelle.....	34
Figure 12.	Protocole des séquences RMC-SO couplées aux manœuvres respiratoires	44
Figure 13.	Graphique de flux des transplantés cardiaques et des volontaires sains.....	51
Figure 14.	Réponses aux manœuvres respiratoires des VS et des TC	57
Figure 15.	Courbes individuelles et moyennes de réponse microvasculaire lors de la manœuvre respiratoire HV-LA.....	58
Figure 16.	Réponse microvasculaire selon le grade de VDG.....	61
Figure 17.	Réponse microvasculaire des VS et des TC sans VDG.....	62
Figure 18.	Variables corrélées à la réponse maximale en cours d'apnée (HV-LA max)....	63
Figure 19.	Évaluation moyenne de la difficulté à réaliser les manœuvres respiratoires	67
Figure 20.	Grade de difficulté à réaliser les manœuvres respiratoires	68
Figure 21.	Grade de qualité des images de RMC-SO	69

Liste des abréviations

AHA	American Heart Association
BOLD	blood oxygen level dependent
CFR	coronary flow reserve
CML	cellule musculaire lisse
Coro-TDM	tomodensitométrie des coronaires
CP	coefficient de partition
ECG	électrocardiogramme
ET	écart-type
FDA	food and drug administration
FFR	fractional flow reserve
HTC	hématocrite
HV	hyperventilation
HV-LA	hyperventilation suivie d'une longue apnée
LA	longue apnée (non précédée d'hyperventilation)
LGE	late gadolinium enhancement
ICAM	intercellular adhesion molecule
ICC	corrélacion intraclasse
IMR	index of microvascular resistance
IRM	imagerie par résonance magnétique
IRMf	imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
MIBI	methoxyisobutylisonitrile
MPA	mycophenolic acid
OCT	optical coherence tomography
PDC	produit de contraste
PET	Positron Emission tomography
RMC	résonance magnétique cardiaque
RMN	résonance magnétique nucléaire

RMC-SO	résonance magnétique cardiaque sensible à l'oxygène
SCMR	Society for Cardiovascular Magnetic Resonance
SI	signal d'intensité
SSFP	steady state free precession
T	Tesla
t-PA	tissue plasminogen activator
TC	transplantation cardiaque
TE	temps d'écho
TI	temps d'inversion
TR	temps de répétition
USIV	ultrasonographie intravasculaire
VCAM	vascular cell adhesion molecule
VDG	vasculopathie du greffon
VEC	volume extracellulaire
VPN	valeur prédictive négative
VTDVD	volume télédiastolique du ventricule droit
VTDVG	volume télédiastolique du ventricule gauche
VTSVD	volume télésystolique du ventricule droit
VTSVG	volume télésystolique du ventricule gauche

À Gabriel et Rafael, mes petits anges

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à exprimer toute ma gratitude aux Drs Michel White et Matthias Friedrich de m'avoir accordé leur confiance pour mener à bien ce projet de recherche prometteur dans le domaine de la résonance magnétique et de la transplantation cardiaque et de m'avoir intégré à leurs équipes respectives avec toute la bienveillance qui les caractérise.

Je remercie l'équipe de recherche d'insuffisance cardiaque et de transplantation de m'avoir assistée dans le volet recrutement et la soumission du projet au comité d'éthique et de recherche, en particulier les cardiologues et infirmières de la clinique de transplantation et la chargée de projet Hélène Brown dont je salue le professionnalisme et la gentillesse. J'ai également eu la joie de travailler en collaboration avec Maria Sanz sur deux autres projets parallèles à celui de ma maîtrise et ce fut très enrichissant. Simon de Denus et Annik Fortier m'ont également été d'une précieuse aide sur le projet Inten-cité.

Au sein de l'équipe de recherche en résonance magnétique cardiaque, j'ai beaucoup appris sur la physique nucléaire aux côtés de Tarik Hafiane, mes co-fellows m'ont initié à l'analyse d'image de RMC dans le CoreLab, les technologues dont Paule Sanson ont fait en sorte que les examens du projet soient de bonne qualité et Kady Fischer m'a fait part de son expérience sur la RMC-SO et les manœuvres respiratoires. J'ai également eu l'occasion grâce au Dr Mongeon et Isabelle Cloutier de superviser l'étudiant COPSE de l'été 2016.

C'est grâce aux Dr Matthias Friedrich, François-Pierre Mongeon et François Marcotte que j'ai pu ajouter à ma formation de cardiologue non-invasive, la compétence de lectrice de résonance magnétique cardiaque que je vais mettre à profit dans ma carrière future au Grand Hôpital de Charleroi en Belgique.

Enfin, je remercie ma famille, mes parents Noushin et Filippo de m'avoir toujours soutenu dans mes études, ma sœur Lidia de voir en moi autant de potentiel, mon époux Anthony Nguyen pour sa patience infinie et surtout mes fils Gabriel et Rafael dont les sourires, la joie de vivre et l'énergie intarissable me poussent à me surpasser chaque jour.

Bien sûr, je suis reconnaissante aux membres du jury du temps et de l'attention qu'ils consacreront à l'évaluation de ce mémoire.

Introduction

La vasculopathie du greffon cardiaque (VDG) est une des causes principales de mortalité à long terme chez le patient transplanté. Cette pathologie multifactorielle causée par des facteurs immunologiques et non immunologiques est encore mal définie à l'heure actuelle. Contrairement aux atteintes coronariennes athérosclérotiques qui sont focales et épocardiques, la vasculopathie du greffon est caractérisée par un épaissement diffus et concentrique de l'intima et de la media des vaisseaux épocardiques mais également intramyocardiques. Elle induit des désordres inflammatoires et des dommages micro-vasculaires au niveau du myocarde pouvant rapidement progresser vers un déclin de la fonction du greffon. En raison du manque de symptomatologie angineuse des patients greffés cardiaques, la vasculopathie progresse insidieusement et est souvent diagnostiquée à un stade avancé par des manifestations telles qu'arythmie, insuffisance cardiaque, infarctus myocardique ou mort subite. Afin de prévenir le diagnostic tardif et son lot de complication, la plupart des centres optent pour un dépistage systématique par coronarographie annuelle. Hors, il s'agit d'un examen invasif et potentiellement dangereux qui manque de sensibilité pour le diagnostic précoce de la VDG. De plus, il ne donne aucun renseignement sur la microvascularisation intramyocardique puisque limité à l'investigation de la perméabilité des vaisseaux épocardiques. Ces dernières années, de nombreuses méthodes d'imagerie non-invasives ont fait leur apparition dans l'arsenal diagnostique de la VDG telles que l'échocardiographie, la scintigraphie, la tomодensitométrie et la résonance magnétique. La majorité des examens de dépistage recherche l'existence d'une ischémie myocardique en étudiant la perfusion myocardique lors d'épreuve de stress. Cependant, aucune de ces techniques n'investigue directement l'oxygénation du myocarde et toutes présentent des inconvénients tels qu'injection de produit de contraste, irradiation ou utilisation de stresser pharmacologique. Il est indispensable de développer une méthode diagnostique non-invasive, bien tolérée, accessible et inoffensive qui pourrait être réalisée de façon itérative après transplantation cardiaque afin de déceler le plus précocement possible une atteinte de la microcirculation par la VDG.

Chapitre 1. La transplantation cardiaque

1.1 Généralités

La transplantation cardiaque (TC) est le seul traitement curatif de l'insuffisance cardiaque terminale. Elle permet en implantant le cœur sain d'un donneur, à la place du cœur malade du receveur, de guérir ce dernier de l'insuffisance cardiaque terminale dont il souffrait quelle que soit l'étiologie de celle-ci. L'insuffisance cardiaque est un fléau mondial touchant environ 5% des individus de plus de 60 ans et 10% des plus de 80 ans, sa prévalence est estimée à 600000 personnes au Canada et chaque année environ 50000 nouveaux cas sont diagnostiqués. La mortalité à 5 ans de patients souffrant d'insuffisance cardiaque symptomatique est proche de 50% et atteint 80% à 1an dans les cas d'insuffisance cardiaque de stade avancé¹.

Depuis la réalisation de la première transplantation cardiaque par l'équipe de Christiaan Barnard au Cap le 3 décembre 1967², cette intervention peut être proposée aux patients souffrant d'insuffisance cardiaque terminale. Elle est cependant limitée par la pénurie de greffons et la difficulté à trouver un donneur histocompatible et à répondre à des critères de sélection très stricts. Chaque année, plus de 5000 transplantations cardiaques ont lieu dans le monde^{3,4}. Depuis son avènement, le taux de survie après la chirurgie n'a cessé de croître pour atteindre, de nos jours, de 86% à 1 an⁴. La survie médiane quant à elle, est passée de 8,5 ans dans les années 80 à 11,9 ans dans les années 2000 (**Figure 1**). Cette amélioration est principalement due à la réduction du risque de rejet aigu et de défaillance du greffon liés au progrès des traitements immunosuppresseurs.

Figure 1. Courbes de survie après transplantation cardiaque selon l'ère de transplantation.

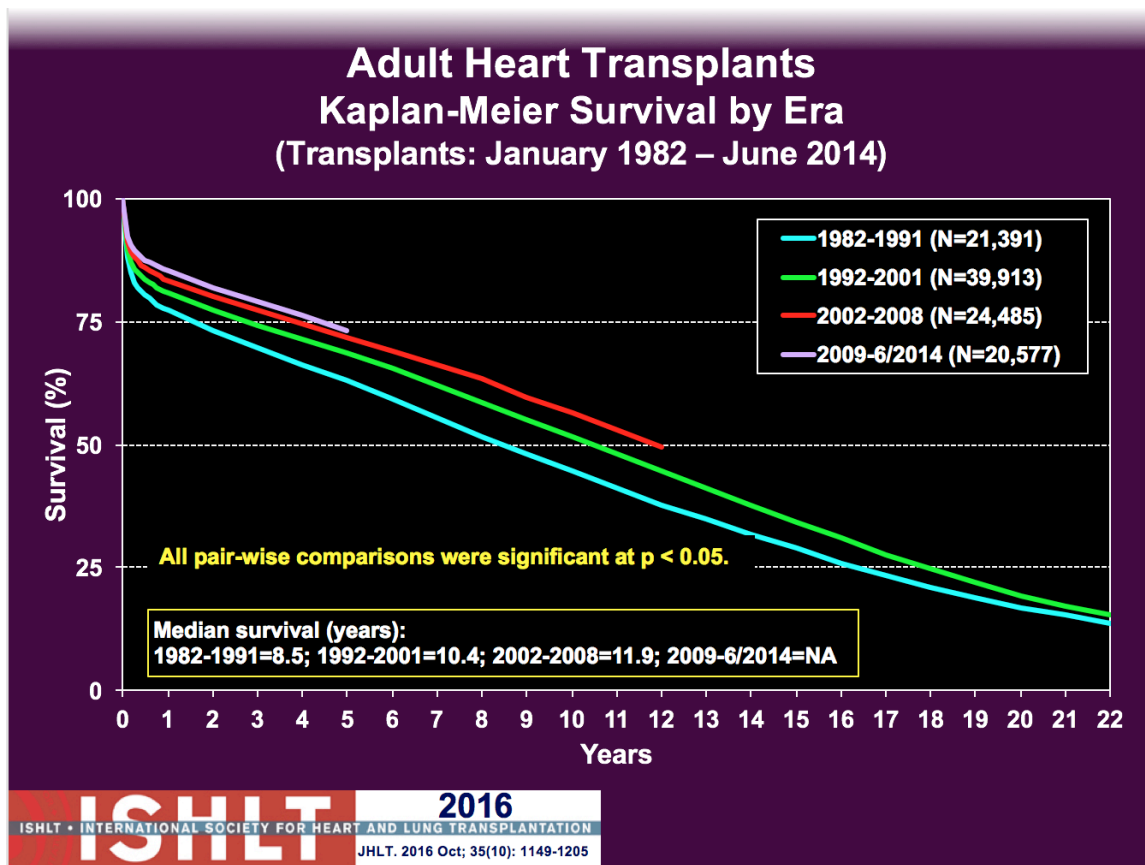


Figure reproduite à partir de : ISHLT registry slides - Adult Heart Transplantation statistics 2016

Malheureusement, les complications tardives grèvent également le pronostic et les progrès dans ce domaine sont limités. En effet, la survie conditionnelle des patients ayant survécu la première année post-transplantation n'a pas progressée, stagnant aux alentours des 13,2 ans depuis les années 1990 d'après le registre de l'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)⁵ (Figure 2).

Figure 2. Courbes de survie conditionnelle des patients ayant survécu la première année post-transplantation selon l'ère de transplantation

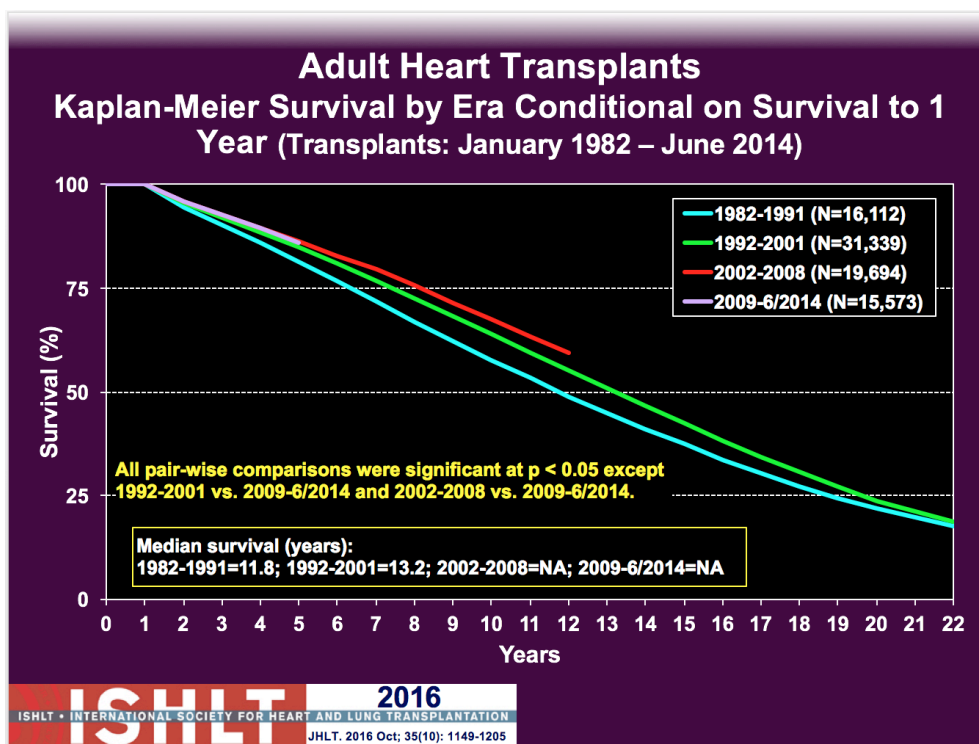


Figure reproduite à partir de : ISHLT registry slides - Adult Heart Transplantation statistics 2016

En conclusion, grâce aux avancées majeures des traitements immunosuppresseurs, davantage de patients survivent aux complications précoces et risquent ainsi d'être sujets aux complications tardives dont la vasculopathie du greffon (VDG) fait partie.

Le développement d'athérosclérose et de syndrome coronarien aigu chez les non-transplantés est favorisée par une élévation des facteurs hémostatiques et des marqueurs de l'inflammation^{6,7}. Il a été démontré que les patients transplantés présentent des taux élevés de marqueurs de l'inflammation tel que Facteur VIII, facteur de von Willebrand, fibrinogène, protéine C réactive, homocystéine, VCAM, ICAM, P-sélectine et E-sélectine dans le sang^{8,9}.

La détection dans le tissu myocardique ou le plasma, précocement après la transplantation, de fibrine, d'ICAM-1, de protéine C réactive, de la perte d'antithrombine ou de t-PA sont prédicteurs du développement de VDG et de défaillance du greffon¹⁰. Ces marqueurs permettraient ainsi de déterminer précocement les patients dont le status pro-inflammatoire marqué majore le risque de complications tardives athérosclérotiques.

1.2 La vasculopathie du greffon

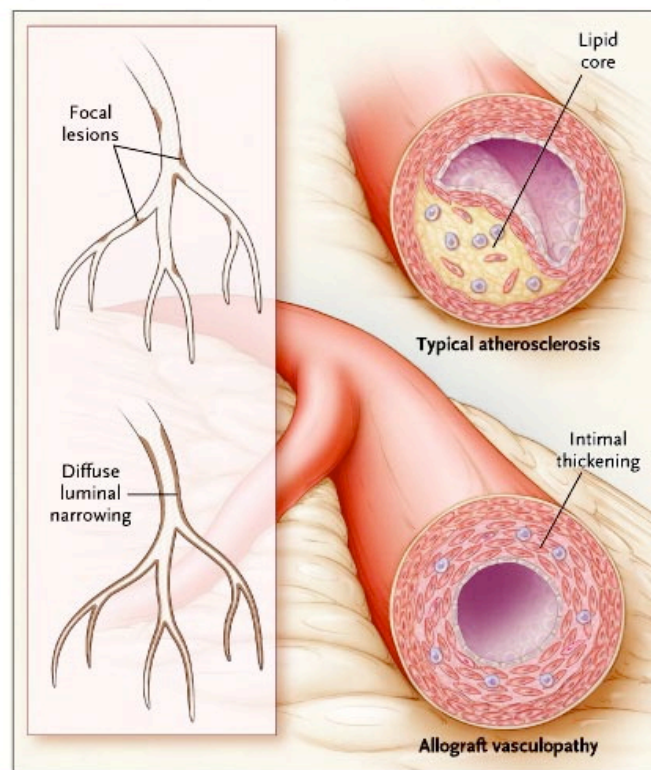
La VDG est une forme rapidement progressive d'artériopathie du cœur greffé pouvant affecter aussi bien les vaisseaux épicaudiques que la microvascularisation myocardique^{11,12}. La première description d'une vasculopathie spécifique des artères greffées a été rapportée en 1910 par Alexis Carrel. Il avait alors observé le développement d'un épaissement intimal caractérisé par la dégénérescence des cellules musculaires de la media venant progressivement envahir l'intima dans les 90 jours suivant une greffe d'artère carotide chez le chien¹³. La VDG a été confirmée chez l'homme au début des années 1970 par l'étude autopsique des 12 premières greffes réalisées à l'Université de Stanford mettant en évidence un épaissement intimal oblitérant la lumière des artères coronaires sur la majorité de ces greffons. Cette maladie coronaire était alors décrite comme la principale manifestation histologique du rejet cardiaque chronique après transplantation cardiaque¹⁴. Une VDG angiographiquement significative est découverte chez 8%, 30% et 50% des survivants à respectivement 1, 5 et 10 ans post-transplantation³. Les données du registre de l'ISHLT montrent une réduction minimale de la VDG au cours des deux dernières décennies. La prévalence à 5 et 8 ans est passée de 32% à 29% et de 46% à 40%, respectivement¹⁵. La VDG participe à la dysfonction chronique du greffon et serait responsable d'un décès sur 8 entre 1 et 3 ans après la greffe³. Elle

représente, avec les tumeurs malignes et les syndromes lymphoprolifératifs, l'une des causes majeures de mortalité au-delà de 5 ans après la transplantation cardiaque.

1.2.1 Physiopathologie

D'un point de vue histologique, la VDG diffère de la coronaropathie athéroscléreuse native (touchant le sujet non transplanté) par l'aspect diffus et circonférentiel de l'atteinte vasculaire (**Figure 3**).

Figure 3. Représentation schématique de vaisseaux atteints d'athérosclérose native et de vasculopathie du greffon

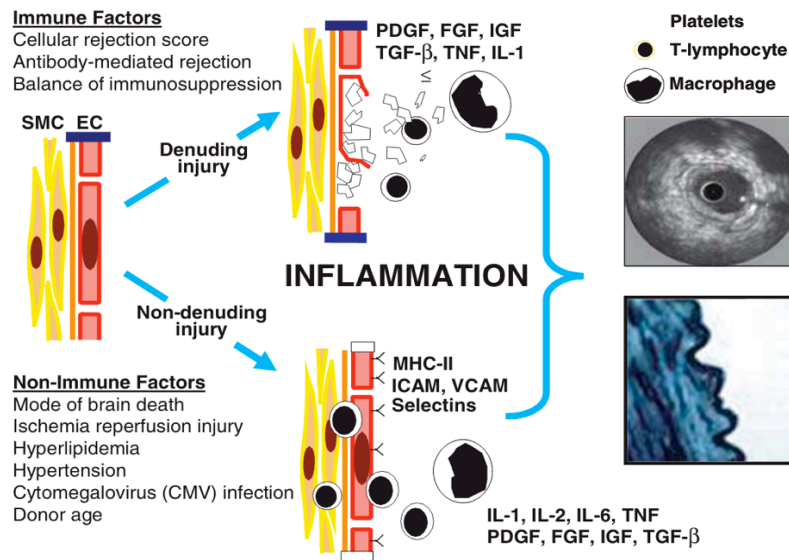


En haut, lésions focales caractéristiques de l'athérosclérose typique du sujet non transplanté. En bas, rétrécissement diffus concentrique caractéristique de la vasculopathie du greffon.

Figure reproduite à partir de : Robin K. Avery, M.D. *Cardiac-Allograft Vasculopathy*. *N Engl J Med* 2003; 349:829-830

Les lésions endothéliales coronaires semblent être l'évènement initial dans le développement de la VDG. Elles sont liées à des facteurs immunologiques et non immunologiques (**Figure 4**). Deux types de lésions peuvent être observées dans cette coronaropathie du greffon¹⁶. Les lésions dénudées apparaissent précocement lors de la séquence ischémie-reperfusion liée à la transplantation. Cette séquence provoque la perte de larges bandes endothéliales qui expose la media, entraînant un remodelage vasculaire caractérisé par la prolifération des cellules musculaires lisses (CML) et l'accumulation locale de cellules circulantes. Les lésions endothéliales non dénudées surviennent plus tardivement et aboutissent au remplacement des cellules intimes par un néo-endothélium non fonctionnel qui serait composé de progéniteurs circulants¹¹.

Figure 4. Facteurs immunologiques et non immunologiques instiguant les lésions endothéliales à l'origine de la vasculopathie du greffon



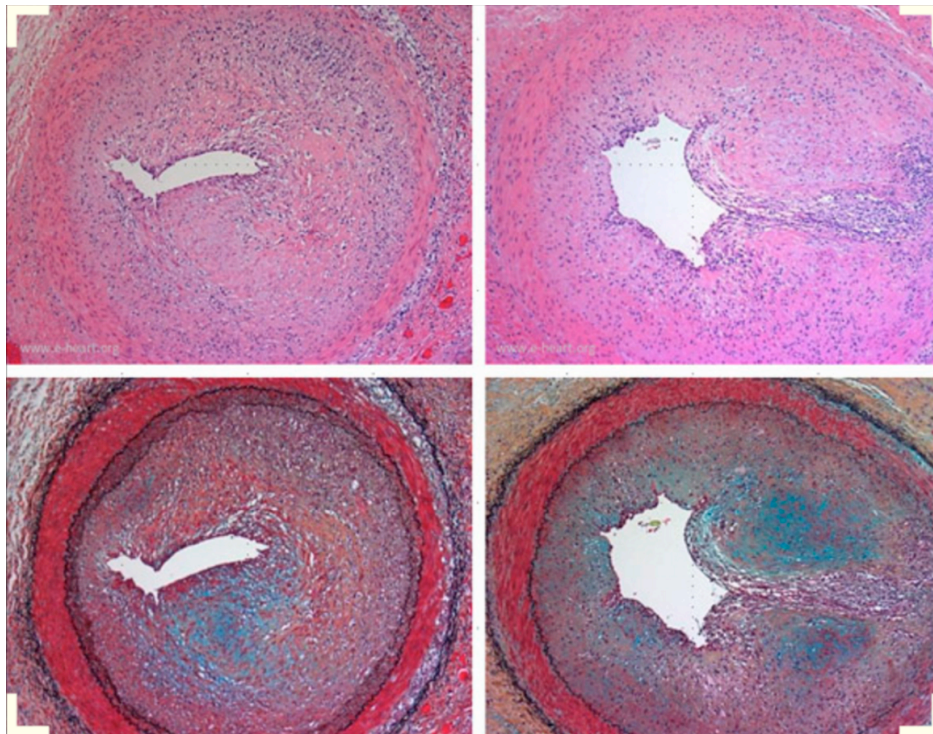
Lésion dénudée (en haut) et non dénudée (en bas) ainsi que cytokines pro-inflammatoire impliquées dans la formation de la vasculopathie

Abréviations: EC, endothelial cell; FGF, fibroblast growth factor; ICAM, intercellular adhesion molecule; IGF, insulin-like growth factor; IL, interleukin; MHC-II, major histocompatibility complex; PDGF, platelet-derived growth factor; SMC, smooth muscle cell; TGF-B, transforming growth factor; TNF, tumor necrosis factor; VCAM, vascular cell adhesion molecule

Figure reproduite à partir de: Mehra M.R. Contemporary Concepts in Prevention and Treatment of Cardiac Allograft Vasculopathy. Am J Transplantation 2006

Le remodelage intimal circonférentiel observé dans la VDG concerne à la fois les vaisseaux épicaudiques (> 50 µm) et la microcirculation coronaire intramyocardique (10 à 50 µm). La prolifération et la migration des CML de la média, associées à l'accumulation de macrophages, de fibroblastes et surtout de lymphocytes T dans l'intima, définissent l'hyperplasie fibreuse intimale (**Figure 5**). Celle-ci débute au niveau des petites artères distales, dès 6 mois après la TC et s'étend insidieusement aux vaisseaux de plus gros calibre aboutissant à une obstruction lumineuse progressive et diffuse¹⁷.

Figure 5. Hyperplasie fibreuse intimale caractéristique de la vasculopathie du greffon.



Prolifération intimale composée de CML et de myofibroblaste (en haut), dépôt abondant de protéoglycans apparaissant en bleu sur la coloration de Movat (en bas). Lane élastique interne (en noir) et média (en rouge vif) intactes.

Figure reproduite à partir de : www.e-heart.org Cardiac Allograft Vasculopathy

Après la phase précoce d'épaississement fibro-inflammatoire diffus, des agrégats lipidiques vont s'accumuler dans l'intima à un stade avancé de la VDG. De véritables lésions athéromateuses chargées de dépôts de cholestérol peuvent alors se former dans les vaisseaux coronaires des greffons cardiaques¹⁸. Elles sont favorisées par la rupture de la membrane basale entraînant l'accumulation de lipides sous l'endothélium¹⁹. Ces dépôts lipidiques sont cependant nettement moins abondants que ceux observés dans la coronaropathie athéromateuse native. Les principales caractéristiques histologiques de la VDG et de l'athérosclérose coronaire sont résumées dans le **Tableau I**.

Tableau I. Principales caractéristiques histologiques de la vasculopathie du greffon et de l'athérosclérose coronaire

	Vasculopathie du greffon	Athérosclérose coronaire native
Topographie des lésions	Artères et veines coronaires, épicaudiques et intramyocardiques	Artères coronaires proximales, principalement épicaudiques
Extension	Diffuse et concentrique	Focale et excentrique
Infiltrat lymphocytaire	Important	Modéré
Limitante élastique interne	Intacte	Rompue
Dépôts de calcium	Rares	Fréquents
Rétention lipidique	Faible	Importante

1.2.2 Diagnostic

L'ischémie myocardique causée par l'obstruction progressive de la lumière des vaisseaux coronariens se manifeste cliniquement par des douleurs thoraciques angineuses communément appelé 'angine de poitrine' ou 'angor' et prenant typiquement la forme d'une constriction rétrosternale oppressante pouvant irradier vers le cou ou le bras gauche. La dénervation du greffon cardiaque lors de la chirurgie de transplantation entraîne le plus

souvent une absence de douleur typique chez les patients transplantés souffrant d'insuffisance coronarienne. Cette absence de symptomatologie permet à la VDG de progresser insidieusement, c'est pourquoi elle est souvent diagnostiquée à un stade avancé par des manifestations telles qu'arythmie, insuffisance cardiaque, infarctus myocardique ou mort subite. Afin de prévenir les complications de l'ischémie myocardique, la plupart des centres optent pour un dépistage systématique. L'angiographie coronaire (ou coronarographie) est actuellement la technique de référence pour préciser la topographie des lésions coronaires et quantifier leur sévérité²⁰. La nomenclature diagnostique pour la VDG définie par l'ISHLT couple les données de la coronarographie avec les signes cliniques et échocardiographiques²¹. Les 4 stades de gravité croissante, gradés de 0 à 3, sont détaillés dans le **Tableau II**.

Tableau II. Classification lésionnelle de la vasculopathie du greffon cardiaque d'après l'International Society for Heart and Lung Transplantation

VDG stade 0 (absence)	Aucune lésion détectable à l'angiocoronarographie
VDG stade 1 (légère)	Sténose du tronc commun de l'artère coronaire gauche < 50 %, ou sténose de vaisseau primaire* < 70 % ou sténose < 70 % sur toute autre branche (incluant rétrécissement diffus) en l'absence de dysfonction du greffon**
VDG stade 2 (modérée)	Sténose du tronc commun de l'artère coronaire gauche < 50 % ; sténose d'un seul vaisseau primaire ≥ 70 % ou sténose ≥ 70 % d'une branche dans 2 réseaux en l'absence de dysfonction du greffon
VDG stade 3 (sévère)	Sténose du tronc commun de l'artère coronaire gauche ≥ 50 %, ou au moins 2 sténoses ≥ 70 % de vaisseaux primaires, ou sténoses de branches dans les 3 réseaux, ou VDG stade 1 ou 2 avec dysfonction du greffon, ou évidence d'une physiologie restrictive***

VDG : vasculopathie du greffon.

* Vaisseaux primaires : deux tiers proximaux de l'artère interventriculaire antérieure, l'artère circonflexe, l'artère coronaire droite dominante ; les branches correspondent au tiers distal de chaque vaisseau primaire ainsi qu'aux branches septales, diagonales, obtuse marginale et toute portion d'une coronaire droite non dominante.

** Dysfonction du greffon : fraction d'éjection du ventricule gauche ≤ 45 % avec des troubles de la cinétique segmentaire myocardique.

*** Physiologie restrictive du greffon cardiaque : insuffisance cardiaque symptomatique avec à l'échocardiographie ratio des vitesses E/A > 2, temps de relaxation iso volumétrique < 60 ms, temps de décélération < 150 ms, ou valeurs hémodynamiques restrictives (pression atriale droite > 12 mm Hg et pression capillaire bloquée > 25 mm Hg et index cardiaque < 2 l.min-1.m-2).

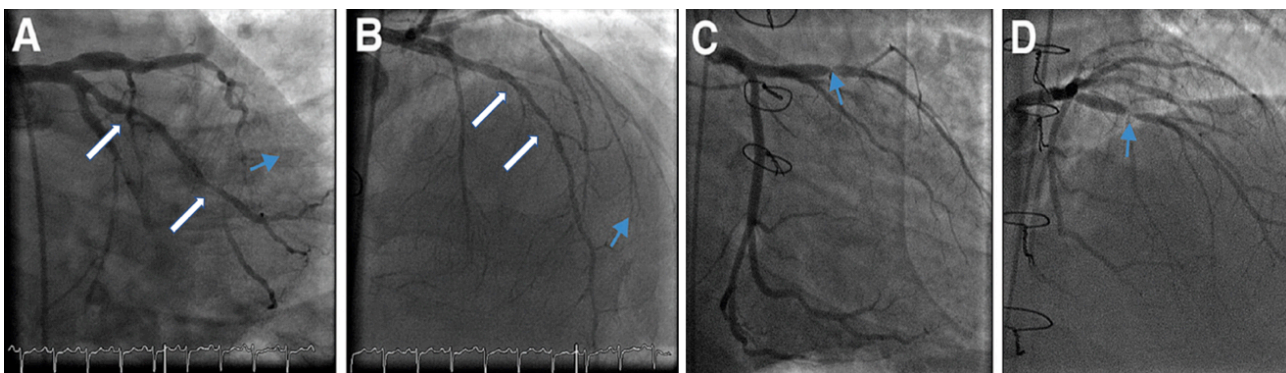
LIMITES DE LA CORONAROGRAPHIE :

La coronarographie demeure l'examen le plus couramment employé pour le dépistage et le suivi de la VDG, elle présente néanmoins des limites diagnostiques et certains inconvénients.

Tout d'abord, la coronarographie est une procédure invasive puisqu'elle implique un cathétérisme artériel de la périphérie (artère radiale ou fémorale) jusqu'aux artères coronaires.

Ensuite, l'obtention d'image de l'anatomie coronarienne se fait par injection dans l'ostium coronaire d'un produit de contraste qui permet d'opacifier les artères coronaires (**Figure 6**). Ce produit iodé est néphrotoxique et potentiellement allergisant. L'image du réseau coronarien lors du passage du produit radio-opaque se fait par fluoroscopie (rayons X) et est donc irradiante aussi bien pour le patient que l'opérateur et son équipe.

Figure 6. Angiocoronarographie représentant deux manifestations différentes de VDG.



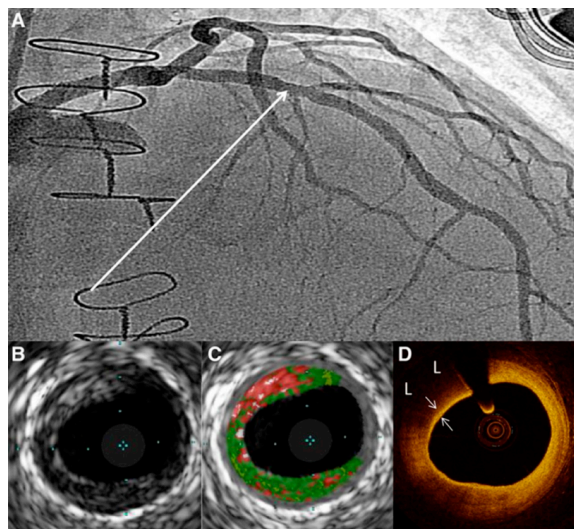
Panels A et B : aspect angiographique classique de la VDG avec de multiples lésions séquentielles (flèches blanches) et l'atteinte diffuse menant à l'obstruction progressive distale du vaisseau (flèches bleues). Panels C et D : VDG mimant les lésions athérosclérotiques focales (flèches bleues) typiques des vaisseaux natifs

Figure reproduite et adaptée à partir de : A. Pollack, T. Nazif, D. Mancini, and G. Weisz. Detection and Imaging of Cardiac Allograft Vasculopathy. JACC Cardiovasc Imaging 6, 613–623 (2013)

La survenue de complications majeures lors et dans les suites d'un examen de coronarographie est estimée à moins de 2% dont 0,08% de risque de décès lié à la procédure. Les principales complications, pouvant survenir à des degrés de gravité divers, sont les saignements au site de ponction, les lésions vasculaires (dissection, fistule, hématomes), l'embolisation de caillot sanguin ou de cholestérol entraînant infarctus ou accident vasculaire cérébral, les réactions allergiques et la néphropathie²². Ce dernier point est d'autant plus relevant chez les transplantés cardiaques dont une majorité souffre d'insuffisance rénale.

De plus, dans le cadre spécifique du dépistage de la VDG, l'angiographie conventionnelle manque de sensibilité en sous-estimant la sévérité de la VDG. Le degré d'obstruction relative de la lésion sténosante est estimé par comparaison avec le segment coronaire d'amont, ce qui suppose que ce dernier soit sain, ce qui est rarement le cas dans la VDG dont les lésions sont diffuses et concentriques. Confrontée aux données histologiques post-mortem, l'angiographie coronaire montre une très faible sensibilité pour la détection des lésions précoces de VDG. Les segments coronaires angiographiquement normaux présentant dans la majorité des cas des signes histologiques de VDG tel qu'un épaissement fibreux intimal¹⁸. Afin de pallier à ce manque de sensibilité pour dépister les lésions coronaires précoces, l'ultrasonographie intravasculaire (USIV) et plus récemment l'OCT (Optical Coherence Tomodensitometry) ont été associés à l'angiographie conventionnelle²³ (**Figure 7**).

Figure 7. Apport de l'adjonction de l'ultrasonographie intravasculaire et de l'OCT à l'angiographie conventionnelle dans le dépistage de la VDG



A. Angiographie conventionnelle ne décelant pas de rétrécissement luminal (la flèche blanche montre le site où les images d'USIV (B et C) et d'OCT (D) ont été enregistrées. B. USIV montrant un épaissement intimal. C. USIV avec histologie virtuelle décelant une zone fibreuse (en rouge) dans l'athérome intimal. D. Athérome fibreux par OCT. « L » représente une zone riche en lipide.

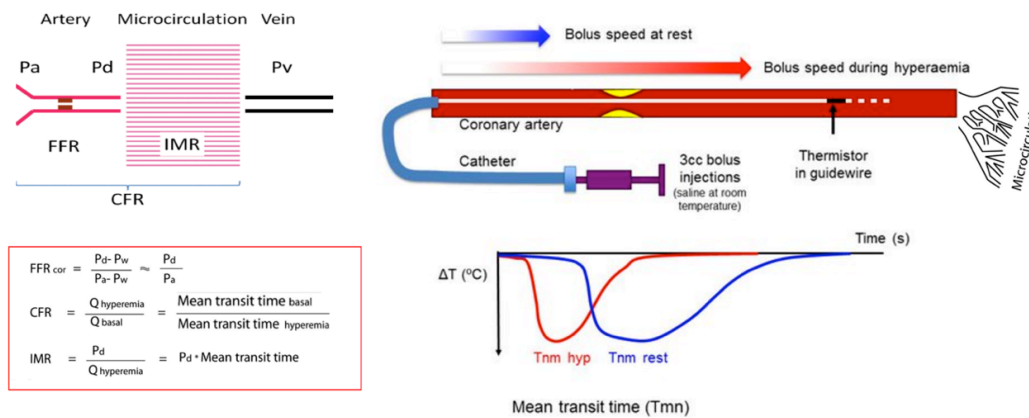
Figure reproduite à partir de : Guddeti RR, Matsuo Y, Matsuzawa Y, Aoki T, Lerman A. Clinical implications of intracoronary imaging in cardiac allograft vasculopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan ;8(1)

Ces techniques permettent de quantifier l'épaissement intimal et renseignent également sur sa composition²⁴. L'augmentation de plus de 0.5mm de l'épaisseur intimale durant la première année post-TC est associée à un risque élevé de VDG symptomatique et de surmortalité à 5 ans par évènement cardiaque majeur^{25,26}.

Enfin, l'angiographie conventionnelle est une méthode diagnostique qui investigate l'anatomie des vaisseaux épicaudiques et qui ne donne aucune information concernant l'intégrité du réseau microvasculaire. Les désordres du réseau microvasculaire coronarien sont précoces et précèdent le plus probablement le développement de la VDG décelée au niveau épicaudique. C'est pourquoi des mesures fonctionnelles de réserve coronarienne y ont été

associées tel que FFR, CFR et IMR (**Figure 8**). La FFR (Fractional Flow Reserve) indique le rapport de pression entre le segment distal et le segment proximal à la lésion épiscopardique évaluée (un rapport supérieur à 0,8 signe que le rétrécissement épiscopardique n'entraîne pas de retentissement fonctionnel), l'indice de résistance microvasculaire (IMR) renseigne, comme son nom l'indique, la résistance au travers du réseau microvasculaire et la CFR (Coronary Flow Reserve) combine les informations des deux précédentes mesures. Ces indices sont basés sur des mesures de pression et de flux (obtenu par thermodilution en mesurant le temps de transit moyen entre la thermistance proximale et distale) au repos et en hyperhémie.

Figure 8. Représentation schématique des mesures fonctionnelles invasives de vasculopathie épiscopardique et intramyocardique.



À gauche : schéma de la circulation coronarienne et formules permettant de calculer les 3 mesures de fonction circulatoire. À droite : schéma de la méthode de thermodilution utilisée pour obtenir le temps de transit moyen au repos et en hyperhémie. Les senseurs de pression proximale (Pa) et distale (Pd) se situent au niveau des thermistances du guide.

Abréviations: Pa=pression proximale, Pd=pression distale, Pv=pression veineuse; FFR=fractional flow reserve; CFR=coronary flow reserve; IMR=index of microcirculatory resistance.

Figure reproduite et adaptée à partir de: PCRONline "Intracoronary thermodilution to assess coronary flow reserve & microcirculatory resistance" et Berry C. Fractional Flow Reserve, Coronary Flow Reserve and the Index of Microvascular Resistance in clinical practice. Radcliffe Cardiology.

L'IMR, est calculé en multipliant la pression coronaire distale par le temps de transit moyen en hyperhémie, cet indice est spécifique de la microcirculation.

Son augmentation signe une altération de la microvascularisation indépendamment de l'atteinte des vaisseaux épicaudiques²⁷. Après TC, l'IMR diminue la première année puis elle augmente reflétant l'atteinte par la VDG^{12,28}. De récentes études ont démontré l'intérêt des mesures physiologiques pour prédire l'apparition de VDG et leur impact pronostic. Une valeur de CFR<2.5 est un prédicteur indépendant de développement de VDG (sur un suivi de 10 ans) et de décès (indépendamment de l'existence d'une VDG)²⁹. Une valeur de FFR<0.9 en post-greffe immédiat et/ou d'IMR≥0.20 à un an post-greffe sont prédicteurs de décès ou de re-transplantation³⁰.

L'utilisation d'USIV, d'OCT et/ou d'IMR couplé à l'angiographie conventionnelle permettrait donc d'augmenter la sensibilité diagnostique pour les stades précoces de VDG. Cependant, ces techniques interventionnelles restent invasives, coûteuses et requièrent une expertise technique dépendante de l'opérateur. Elles impliquent un temps d'acquisition plus long et un risque de complication per-procédural accru par rapport à celui de la coronarographie conventionnelle. Pour ces raisons, leur utilisation reste confinée à quelques centres d'expertise et au domaine de la recherche.

ALTERNATIVES NON INVASIVES À LA CORONAROGRAPHIE

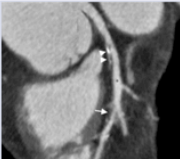

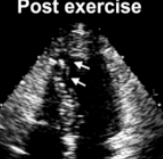
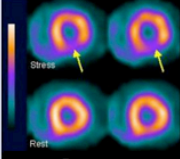
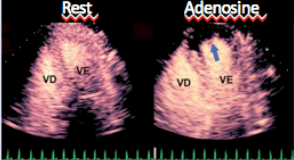
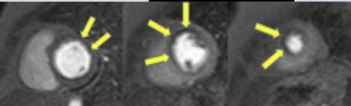
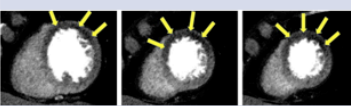
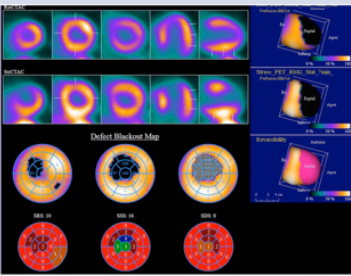
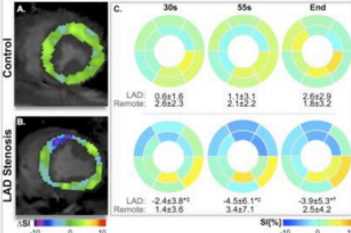
Ces dernières années ont vu l'apparition de nouvelles techniques d'explorations non invasives d'ischémie myocardique appliquées au dépistage de la VDG. Ces techniques peuvent être classées selon leur principe en méthode anatomique, d'évaluation de la

contractilité segmentaire, de la perfusion (de l'apport sanguin) ou du métabolisme myocardique (**Tableau III**)

Hormis la tomодensitométrie des coronaires (coro-TDM) investiguant de façon non invasive l'anatomie des vaisseaux épicaдiques, la plupart des méthodes actuelles étudient la perfusion myocardique au 'stress'. La perfusion myocardique peut paraître normale au repos alors même que le myocarde souffre d'une ischémie relative à l'effort. En effet, la consommation d'oxygène par le myocarde est nettement accrue lors de l'effort, c'est pourquoi en cas d'anomalie d'apport sanguin au myocarde c'est lors d'une augmentation de la demande que le défaut perfusionnel sera le plus évident. On appelle 'stress' l'induction d'un déséquilibre entre l'apport et la consommation d'oxygène permettant de dévoiler l'existence d'une ischémie myocardique. Le moyen le plus physiologique d'induire un stress myocardique est l'effort physique. En milieu hospitalier, l'effort physique est effectué par cycloergométrie ou sur tapis roulant. Actuellement, seule l'échocardiographie peut être couplée à la réalisation d'un effort physique, pour des raisons logistiques. En cas d'incapacité à réaliser un effort physique, ce qui est fréquemment le cas chez les patients cardiaques, la recherche d'ischémie se fait à l'aide de simulateur pharmacologique tel que la dobutamine, le dipyridamole et l'adénosine. L'injection de dobutamine peut révéler une ischémie en induisant une accélération de la fréquence cardiaque, une augmentation de la contractilité et de la consommation en oxygène du myocarde. L'échocardiographie de stress à la dobutamine s'intéresse à l'étude de la cinétique segmentaire, les segments myocardiques normalement perfusés se contractent plus vigoureusement sous dobutamine, tandis qu'en cas d'ischémie, la contractilité se voit affaiblie lors du stress. L'injection d'adénosine ou de dipyridamole entraîne une vasodilatation des régions normalement perfusées du myocarde, faisant apparaître les zones hypoperfusées en

contraste négatif par rapport aux zones normales. Le dépistage d'une hypoperfusion liée à la VDG peut se faire par divers moyens d'imagerie cardiaque : la scintigraphie au technétium (MIBI), la résonance magnétique de perfusion de premier passage (RMC perfusion), la tomodensitométrie de perfusion et l'échographie de contraste. Toutes ces méthodes de recherche d'ischémie sont utilisées pour le diagnostic d'ischémie régionale car elle se basent sur une évaluation qualitative visuelle d'une zone hypoperfusée comparativement au reste du myocarde sain et non pas sur une quantification qui permettrait de déceler un défaut perfusionnel de l'ensemble du myocarde (tel que présent lors d'atteinte de la microcirculation). Enfin, le PET (Positron Emission Tomography) est actuellement la seule méthode validée permettant de mesurer de façon quantitative le métabolisme myocardique via la mesure du flux coronarien. La quantification de la perfusion est particulièrement intéressante pour diagnostiquer une ischémie myocardique globale (en cas d'atteinte tritonculaire balancée ou d'anomalie de la microcirculation). Les traceurs communément utilisés en PET cardiaque sont l' H_2^{15}O , le $^{13}\text{NH}_3$ et le $^{82}\text{Rubidium}$, la captation myocardique de ces traceurs est proportionnelle au flux sanguin coronarien. Le ^{82}Rb semble le plus prometteur car il ne requiert pas de cyclotron, les images sont de meilleure qualité, les acquisitions plus rapides et l'irradiation moindre. A l'instar des mesures invasives de flux coronarien, le PET permet de calculer la CFR (rapport du flux en hyperhémie sur le flux au repos), essentielle pour la détection d'une dysfonction microvasculaire^{31,32}. La résonance magnétique sensible à l'oxygène (RMC-SO) que nous utilisons dans ce projet rentre également dans la catégorie des techniques mesurant le métabolisme myocardique (via l'oxygénation tissulaire) donnant ainsi autant de renseignement sur la perfusion que sur la microcirculation myocardique (voir plus loin).

Tableau III. Classification des techniques non-invasives de dépistage de la VDG selon le principe d'exploration de l'ischémie myocardique

Principe	Technique d'imagerie	Critère diagnostique	Stresseur	Illustration
Anatomie	Coroscaner	Rétrécissement luminal par plaques d'athérosclérose, artères coronaires de calibre >1.5mm	aucun	
Fonction	Echocardiographie de stress	Trouble de la cinétique induit par le stress	Effort Dobutamine	 
Perfusion	-Scinti MIBI/SPECT	Défaut de perfusion localisé induit par le stress (méthode qualitative visuelle)	Adénosine Persantine (Dobutamine)	
	-Echocardiographie de contraste	Défaut de perfusion localisé induit par le stress (méthode qualitative visuelle)	Adénosine Persantine (Dobutamine)	
	-RMC de premier passage	Défaut de perfusion localisé induit par le stress (méthode qualitative visuelle)	Adénosine Persantine (Dobutamine)	
	-Scanner de perfusion	Défaut de perfusion localisé induit par le stress (méthode qualitative visuelle)	Adénosine Persantine (Dobutamine)	
Métabolisme	-PET	Quantification de la captation de traceur radioactif (Rb-82, O-16 water, N-15 ammonia)	Adénosine Persantine	
	-RMC-SO	Quantification de l'oxygénation	Adénosine Persantine	

Images de RMC de premier passage, scanner de perfusion et PET issus de la même patiente, démontrant un déficit perfusionnel dans le territoire de l'artère interventriculaire antérieure.

Images reproduites à partir des articles suivants : Qayyum AA, Kastrup J. Measuring myocardial perfusion: the role of PET, MRI and CT. Clin Radiol. 2015;70(6):576-584.
Miller CA, Chowdhary S, Ray SG, et al. Role of noninvasive imaging in the diagnosis of cardiac allograft vasculopathy. Circ Cardiovasc Imaging. 2011;4(5):583-593.
Fischer K, Guensch DP, Shie N, Lebel J, Friedrich MG. Breathing Maneuvers as a Vasoactive Stimulus for Detecting Inducible Myocardial Ischemia - An Experimental Cardiovascular Magnetic Resonance Study. PLoS One. 2016;11(10):e0164524.

Il est hasardeux de se prononcer sur l'efficacité (sensibilité et spécificité à détecter l'ischémie) de chacune de ces techniques car nous ne disposons pas de méthode de référence validée pour attester de la présence ou de l'absence d'une ischémie myocardique. Ces techniques ont donc pour la plupart été comparées à la coronarographie pour le dépistage de la VDG et leur performance est très variable selon les études³³. Le coro-TDM serait plus sensible que la coronarographie pour quantifier les lésions de bifurcation³⁴, cependant il manque de précision pour évaluer l'état des petites branches de division ou du réseau collatéral. Hors, l'existence de collatérales améliore le pronostic des patients atteints de VDG³⁵, il est donc important de savoir si un tel réseau s'est développé. La faible valeur prédictive positive du coro-TDM, de l'ordre de 71%, justifie une investigation complémentaire par coronarographie en cas de positivité, d'autant que la coronarographie peut permettre le traitement endovasculaire de certaines lésions. Invariablement, la valeur prédictive négative (VPN) de toutes ces techniques est excellente, c'est pourquoi de nombreux centres optent pour un dépistage au moyen d'une de ces méthodes non invasives afin d'éviter le recours systématique à la coronarographie²¹. Néanmoins, les VPN très élevées de certaines études sont à prendre avec réserve en raison d'un possible 'biais de référence'. En effet, il se peut que des patients dont le test non invasif s'avérait normal n'aient pas été référés à la coronarographie, réduisant ainsi faussement le nombre de faux négatifs et majorant donc artificiellement la VPN des méthodes diagnostiques non invasives investiguées. Notons également que l'ensemble des techniques d'exploration de

la VDG sus-mentionnées sous-estiment la dysfonction endothéliale de l'allogreffe, indépendante des variations morphologiques coronaires. Les avantages et inconvénients des diverses méthodes diagnostiques de la VDG seront illustrés dans le Tableau IV en comparaison à la RMC (voir chapitre suivant).

1.2.3 Pronostic

MACROVASCULOPATHIE

Costanzo et al.³⁶ a démontré dans une étude multicentrique menée sur l'évaluation coronarographique de la VDG chez plus de 2600 transplantés cardiaques que le stade d'avancement de la VDG est un facteur pronostique majeur de survenue d'évènements coronariens. La probabilité de décès ou de re-transplantation dû à la VDG était globalement de 7% à 5 ans alors qu'elle atteignait 50% pour les patients souffrant d'une VDG sévère (grade 3). D'autres études^{37,38}, ont montré qu'une VDG apparaissant précocement (1 à 2 ans après transplantation) ou progressant rapidement (progression en 1 an d'une sténose de moins de 30% à plus de 70% du calibre de l'artère) grevaient le pronostic des patients. L'apparition précoce et la vitesse de progression de la VDG sont donc des marqueurs déterminants de survenue de décès. Il a également été démontré que la persistance de lésions de VDG au stade léger confère un moins bon pronostic que l'absence de lésion détectable ou la régression de celles-ci³⁹. La microvasculopathie et la macrovasculopathie entraînent une réduction de la perfusion et de la fonction du myocarde, ce qui entraîne une augmentation des taux de morbidité et de mortalité²⁵.

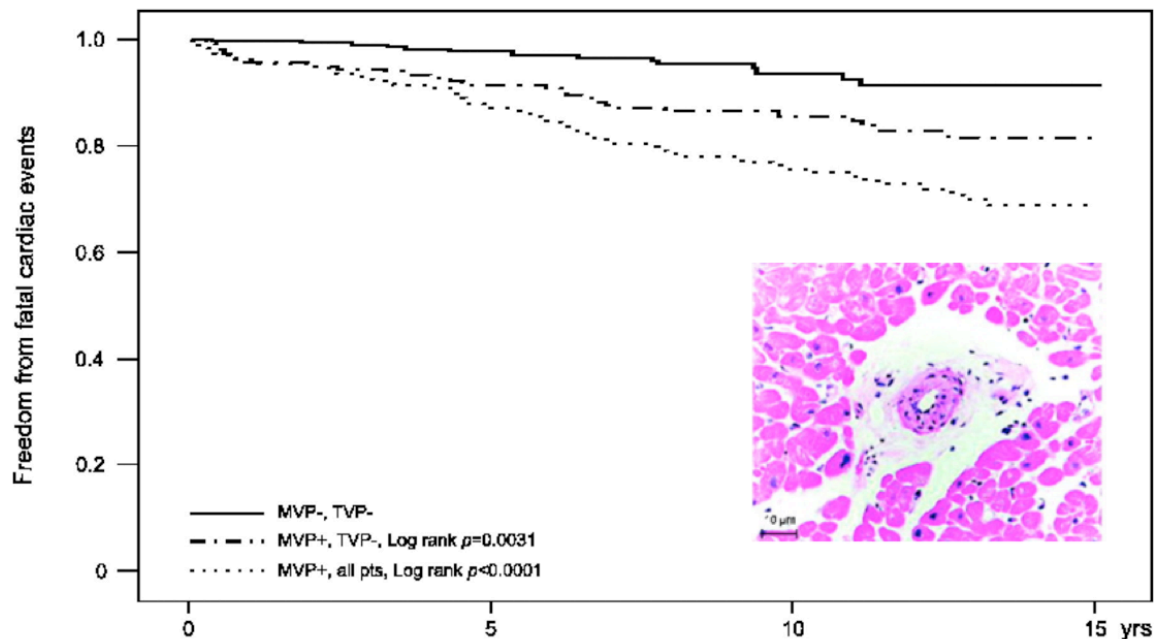
MICROVASCULOPATHIE

La microvasculopathie qui est une atteinte des vaisseaux intramyocardiques se rencontre dans diverses pathologies cardiaques. En pratique clinique, il est très difficile d'en faire le diagnostic direct car cela impliquerait l'obtention invasive d'un échantillon de myocarde par biopsie et son étude microscopique. C'est pourquoi, nous recourons le plus souvent aux méthodes non invasives quantitatives (PET)⁴⁰ ou semi-quantitative (perfusion IRM)⁴¹. Hors, ces méthodes sont indirectes puisqu'elles reflètent aussi bien l'état des vaisseaux épocardiques que la microcirculation, ainsi, pour pouvoir conclure à une atteinte microvasculaire, il faut d'abord s'assurer que les vaisseaux épocardiques sont normaux. Une atteinte de la microvascularisation attestée par une réduction de la perfusion au PET ou par mesure invasive, en l'absence de lésions épocardiques, a été corrélée à un moins bon pronostic dans le cadre de la cardiomyopathie hypertrophique⁴², de la cardiomyopathie dilatée idiopathique⁴³ ou encore du Syndrome X (association de douleurs thoracique angineuses, spasme coronaire et maladie microvasculaire)⁴⁴.

Après transplantation cardiaque, la microvasculopathie peut se développer parallèlement à l'atteinte des artères coronaires épocardiques, mais la plupart des transplantés cardiaques présentant une dysfonction microvasculaire n'ont aucun signe d'atteinte épocardique⁴⁵. Plus important encore, l'impact pronostique pour la survie à long terme des patients transplantés présentant une microvasculopathie est indépendant de l'existence d'une macrovasculopathie⁴⁶. L'atteinte la plus précoce serait celle de la fonction endothéliale, la mise en évidence d'une dysfonction à ce niveau est un facteur de risque du développement de la VDG, d'évènements cardio-vasculaire et de décès^{47,48}.

Deux études détectant l'atteinte de la microcirculation histologiquement sur des biopsies myocardiques ont montré que la présence de microvasculopathie sténotique définie par l'oblitération artériolaire ou une réduction de la densité capillaire était associée à la survenue d'évènements cardiaques et à une faible survie à long-terme post-TC indépendamment de l'existence de vasculopathie épiscopardique^{46,49}(**Figure 9**). De plus, l'altération précoce de la microcirculation coronaire un an après la TC prédirait la dysfonction chronique du greffon et majorerait le risque de VDG à 5 ans⁴⁵.

Figure 9. Courbe de Kaplan Meyer de survie sans événement cardiaque fatal selon la présence de microvasculopathie à la biopsie



Les patients du groupe avec atteinte macrovasculaire épiscopardique (TVP+) présentent les taux de survie sans événement le plus faible. En l'absence d'atteinte épiscopardique, le taux de survie est significativement plus élevé dans le groupe sans microvasculopathie (MVP- TVP-) qu'avec microvasculopathie (MVP+ TVP-). En bas à droite, coupe histologique d'une artériole avec microvasculopathie sténotique.

Abréviations : MVP=MicroVasculoPathy ; TVP=Transplant VasculoPathy

Figure reproduite et adaptée à partir de : Hiemann NE, Wellnhofer E, Knosalla C, et al. Prognostic impact of microvasculopathy on survival after heart transplantation: evidence from 9713 endomyocardial biopsies. *Circulation*. 2007;116(11):1274-1282.

Bien que le dépistage de la VDG des vaisseaux sanguins épicaudiques fasse partie intégrante du suivi post-transplantation de routine, le dépistage de la microvasculopathie est encore manquant dans un cadre de routine.

Au vu de l'impact pronostic de l'atteinte microvasculaire de la VDG et des limitations présentées par les méthodes diagnostiques dont nous disposons actuellement, le développement d'une technique d'imagerie non invasive permettant de dépister précocement cette pathologie nous semblait indispensable.

Chapitre 2. La résonance magnétique cardiaque

2.1 Généralités

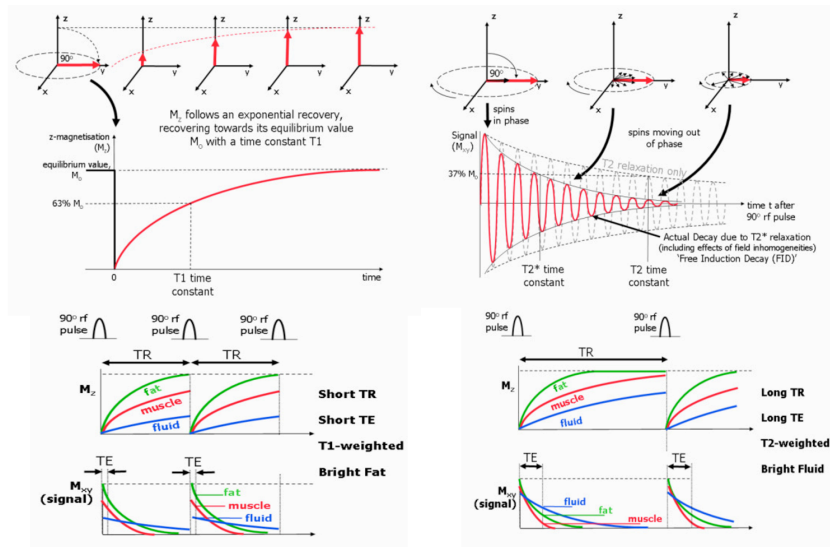
2.1.1 Principe

La résonance magnétique cardiaque (RMC) est une méthode d'imagerie du cœur basée sur les principes de la résonance magnétique nucléaire (RMN).

L'appareil de RMN est composé de trois éléments électromagnétiques principaux: un ensemble de bobines magnétiques principales, trois bobines à gradient et une bobine d'émetteur radiofréquence. Les bobines magnétiques principales génèrent un champ magnétique fort et constant mesuré en unités de Tesla (T), où 1 Tesla est égal à environ 20 000 fois le champ magnétique terrestre. Les appareils de RMN utilisés en pratique clinique sont composés d'un aimant 1,5T ou 3T. La RMN utilise les propriétés quantiques des noyaux atomiques. Les atomes pourvus d'une charge positive (les protons) possèdent un moment

magnétique appelé spin. Lorsque le proton est soumis à un champs magnétique puissant et stable tel que celui émis par l'aimant de la bobine principale, les moments magnétiques de spin s'alignent parallèlement à celui de la bobine principale et donnent lieu à une aimantation globale dans la direction du champ B_0 , dite direction longitudinale. Arbitrairement, on attribue à cette direction l'axe z et on note l'aimantation longitudinale résultant de l'addition de tous ces moments magnétiques, M_z . Des champs magnétiques oscillants plus faibles (impulsions de radiofréquence émises par la bobine d'émetteur radiofréquence) sont alors appliqués de façon à modifier cet alignement et donner lieu à un signal électromagnétique mesurable. La réponse des protons à ces impulsions dépend de leur densité et de leurs interactions avec leur environnement donc du tissu dans lequel ils se trouvent. Les deux paramètres principaux renseignant sur la réponse des protons sont le temps de relaxation longitudinal (T1) et les temps de relaxation transversale (T2 et T2*) (**Figure 10**).

Figure 10. Principes physiques de base de la RMN



En haut à gauche : processus de relaxation longitudinale après excitation par l'application d'un pulse de radiofréquence à 90° , M_z va retourner à son état d'équilibre M_0 en suivant une

dynamique exponentielle, le temps T1 correspond au temps mis pour retrouver 63 % de l'aimantation longitudinale à l'équilibre.

En bas à gauche : Ce temps de relaxation T1 est long pour les tissus dont l'agitation moléculaire est très rapide comme les liquides ou très lente comme les os et il est court lorsque l'agitation est modérée comme dans la graisse.

En haut à droite : processus de relaxation transversale correspondant à la disparition de l'aimantation transversale, c'est-à-dire de l'aimantation résultant du fait que les moments magnétiques sont synchrones dans leur rotation dans le plan transversal (plan xy).

En bas à droite : le temps de relaxation T2 dépend également de l'agitation moléculaire, il est court dans les liquides, faisant apparaître l'œdème en surbrillance sur les séquences pondérée T2. T2* est le temps de relaxation réel car il tient également compte de l'inhomogénéité du champ magnétique. Plus il y a d'éléments interférant avec l'homogénéité du champ magnétique, plus le T2* décroîtra rapidement.

Figure reproduite à partir de : Ridgway JP. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I. [J Cardiovasc Magn Reson](#). 2010 Nov 30;12:71

En modifiant les paramètres d'acquisition IRM, notamment le temps de répétition entre deux excitations et le temps d'écho, temps entre le signal d'excitation et la réception de l'écho, l'utilisateur peut modifier la pondération de l'image, c'est-à-dire faire apparaître les différences de temps T1 et de temps T2 et T2* des différents tissus d'un organisme (**Figure 10** bas)

La spécificité de la RMN consiste à localiser précisément dans l'espace l'origine du signal résultant de l'application de radiofréquence. En appliquant des champs magnétiques non uniformes, générés par les bobines à gradients, le signal électromagnétique induit va être légèrement différent en fonction de la position des atomes dans ces gradients, ce qui permet la création d'une image.

2.1.2 Avantages

La RMC présente de nombreux avantages par rapport aux autres méthodes d'imagerie cardiaque invasives et non-invasives dont nous disposons pour le diagnostic de la VDG, à savoir, l'échocardiographie, la scintigraphie, le PET (positron emission tomography), le coroscanner (tomodensitométrie) et la coronarographie. Les avantages et inconvénients de

chaque méthode diagnostique (invasive et non-invasive) utilisée pour le dépistage de la VDG sont résumés dans le **Tableau IV** et développés ci-après.

L'échocardiographie, basée sur les ultrasons, est l'examen de première ligne pour imager le cœur. La pénétration du faisceau d'ultrasons jusqu'aux structures cardiaques est entravée par l'interposition de l'air et l'épaisseur de la couche de tissus à traverser. La situation du cœur dans la cage thoracique, entourée d'alvéoles pulmonaires remplies d'air explique que nous ne disposions que de quelques fenêtres échographiques. En cas d'obésité, de pathologies pulmonaires telle que bronchite chronique ou emphysème, et parfois sans raison apparente, la qualité médiocre de l'image échocardiographique peut rendre l'examen non contributif. De plus, l'échocardiographie permet d'évaluer la fonction, les volumes, la cinétique segmentaire, les valvulopathies mais ne donne pas d'information directe sur la perfusion myocardique. Ce sont les altérations de la cinétique segmentaire présentes au repos ou induites par l'effort (généralement dobutamine utilisé comme stresseur pharmacologique) qui font suspecter indirectement une ischémie dans le territoire coronarien dont les segments sont hypocontractiles. L'échocardiographie de contraste permet d'évaluer la perfusion myocardique⁵⁰ mais son utilisation n'est pas répandue en pratique clinique car elle requiert une certaine expertise de l'opérateur et l'utilisation de microbulles dont le coût est élevé. La tomодensitométrie (coroscanner), la scintigraphie, le PET et la coronarographie sont des méthodes irradiantes puisqu'utilisant les rayons X et/ou gammas. De plus, la scintigraphie et le PET utilisent des traceurs radioactifs émettant des radiations ionisantes nocives pour le patient et son entourage (spécialement les enfants et femmes enceintes). La coronarographie et le coroscanner requièrent l'injection d'un produit de contraste iodé, allergisant et néphrotoxique. Enfin, la coronarographie en plus d'être irradiante a le désavantage d'être

invasive. Cependant, elle est la seule méthode à offrir un volet thérapeutique, par le biais de l'angioplastie, levant l'occlusion en cas de sténose coronarienne significative.

Tableau IV. Avantages et inconvénients des méthodes diagnostiques invasives et non-invasives de la VDG et leur positionnement selon les recommandations de l'ISHLT.

Méthode diagnostiques de la VDG	Avantages	Inconvénients	Recommandation ISHLT
Coronarographie	Traitement endovasculaire USIV, OCT, Mesures fonctionnelles associées	Radiation, Invasif, PDC iodé Coûteux avec IVUS, OCT et/ou mesures fonctionnelles	Classe I Niveau C +USIV Classe IIa Niveau B +CFR Classe IIa Niveau C
Coroscaner	Non invasif, temps d'acquisition court	Radiation, PDC iodé, limitée par tachycardie	Classe IIb Niveau C
Echocardiographie de stress	Non invasif, non irradiant, pas de PDC, accessible	Stresseur pharmacologique, limité par échogénéicité	Classe IIa Niveau B si évaluation invasive impossible
Echocardiographie de contraste	Non invasif, non irradiant, bonne résolution spatiale	Technique peu répandue, PDC microbulles	Non mentionné
Scinti MIBI/SPECT	Non invasif	Radiation, Traceur radioactif Stresseur pharmacologique, résolution spatiale très faible	Classe IIa Niveau B si évaluation invasive impossible
PET	Non invasif	Radiation, Traceur radioactif Stresseur pharmacologique, résolution spatiale faible	Non mentionné
Scanner perfusion	Non invasif, temps d'acquisition court, très bonne résolution spatiale	Radiation, PDC iodé, Stresseur pharmacologique	Non mentionné
RMC perfusion	Non invasif, non irradiant, résolution spatiale et temps d'acquisition moyen	PDC à base de Gd, Stresseur pharmacologique	Non mentionné
RMC-SO	Non invasif, non irradiant, pas de PDC, pas de stresseur pharmacologique (manœuvres respiratoires)		Non mentionné

Les dernières recommandations de l'ISHLT pour le dépistage de la VDG datant de 2010 positionnaient toujours la coronarographie comme examen de premier choix²⁰.

Définition des recommandations : Classe I = est indiqué. Classe II a = devrait être considéré. Classe II b = pourrait être envisagé. Classe III = n'est pas recommandé.

Niveau de preuve A = Données issues de plusieurs essais cliniques randomisés ou de méta-analyses. Niveau de preuve B = Données issues d'une seule étude clinique randomisée ou de grandes études non randomisées. Niveau de preuve C = Consensus de l'opinion des experts et/ou petites études, études rétrospectives, registres.

Outre l'absence d'irradiation et le caractère non invasif de la RMC, cette technique d'imagerie présente deux avantages majeurs que sont la bonne résolution des images (quelle que soit la morphologie du patient et dans tous les plans de coupe) et la possibilité de caractériser la

composition du myocarde. En effet, schématiquement, on utilisera les séquences en pondération T1 pour rechercher la présence de graisse, les séquences en pondération T2 pour l'œdème myocardique, et le rehaussement tardif après injection de gadolinium (T1) pour la fibrose myocardique. Comparativement aux autres tests d'imagerie cardiaque, la RMC est le seul à donner des renseignements sur la composition tissulaire du myocarde et à combiner en un seul examen l'étude de diverses caractéristiques du cœur.

Une RMC complète peut ainsi combiner l'étude de l'anatomie (cardiaque et vasculaire), de la morphologie (dimensions précises des cavités cardiaques, de la masse myocardique) et de la fonction contractile (cinétique segmentaire, volume et fraction d'éjection des ventricules), la quantification des valvulopathies (étude des flux trans-valvulaires), la recherche d'ischémie myocardique (étude de perfusion de stress) ainsi que la caractérisation tissulaire (œdème, fibrose intramyocardique).

2.1.3 Limitations

Contrairement à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) d'organes statiques (tel que le cerveau), la RMC doit composer avec un organe se contractant de façon rythmique et se déplaçant au sein du thorax selon la respiration du patient. Ces particularités ont rendu nécessaire le développement de séquences synchronisées à l'ECG, d'acquisition rapide (durée de 10-15 secondes par séquence) afin de pouvoir être acquises en apnée. En cas d'arythmie ou de signal ECG de mauvaise qualité, la synchronisation à l'ECG sera inefficace et cela se répercutera sur la qualité des images. De même, la qualité des images sera altérée si le patient est dyspnéique ou incapable de tenir des apnées répétées d'une durée suffisante.

La RMN est contre-indiquée pour les porteurs de matériel ferro-magnétique, à savoir la plupart des pacemakers et défibrillateurs implantables (hormis une minorité de dispositifs RMN-compatible apparus récemment sur le marché), implants cochléaires, clips neurochirurgicaux, éclats métalliques dans la cornée, pompe à insuline...

En effet, le matériel métallique va être attiré vers l'aimant risquant de causer des lésions par son déplacement intracorporel. De plus, le puissant champ magnétique et les émissions de radiofréquence peuvent altérer le fonctionnement des dispositifs implantables, ils peuvent également entraîner une accumulation de chaleur au niveau du matériel métallique voire la création de boucles électriques risquant d'engendrer des brûlures. Enfin, la perturbation du champ magnétique par le métal va aboutir à l'acquisition d'images de qualité altérée. Ce dernier point s'applique aussi au métal non ferromagnétique⁵¹

Le produit de contraste à base de Gadolinium est composé d'un ion Gd^{3+} central paramagnétique chélaté à un ligand afin de prévenir la toxicité directe de l'ion Gd^{3+} libre. L'ion Gd^{3+} libre est un métaux lourd lanthanide toxique de taille similaire à l'ion Ca^{2+} . Cette similarité peut mener à une inhibition compétitive des processus biologiques requérant du Ca^{2+} et être toxique pour les cellules⁵². Le gadolinium chélaté est éliminé par voie rénale, son injection est en principe contre-indiquée pour les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire inférieure à 30mL/min.m²) en raison de l'accumulation du produit dans les tissus, en particulier la peau, pouvant causer une fibrose systémique néphrogénique⁵³. Ce risque est nettement réduit avec les produits de contraste cycliques développés plus récemment tel que Gadobutrol (Gadovist®), Gadoterate meglumine (Dotarem®) et Gadoteridol (ProHance®), néanmoins l'accumulation de l'ion Gd^{3+} dans les tissus en cas d'injection répétée n'est pas exclue y compris en cas de fonction rénale

normale⁵⁴. En cas d'indication vitale du recours à une IRM avec injection de Gadolinium chez un patient insuffisant rénal, une dialyse post-injection peut être envisagée afin d'éliminer le produit. L'application du principe de précaution, contre-indique l'utilisation du Gadolinium chez la femme enceinte ou allaitante.

Sans être une contre-indication, la claustrophobie (qui touche environ 2% de la population) peut rendre problématique la station prolongée dans l'appareil d'IRM qui malgré son élargissement au fil des années, reste un tunnel confiné d'environ 60 cm de diamètre interne.

2.1.4 Application

L'utilisation de la RMC en pratique clinique est validée dans de nombreuses pathologies cardiaques, en particulier pour l'évaluation des volumes ventriculaires et auriculaires ainsi que de la fonction cardiaque et de la masse myocardique. En effet, l'excellente résolution spatiale et la bonne reproductibilité en font une technique de choix pour l'évaluation précise de la morphologie cardiaque. Son caractère non irradiant la place en première position pour les pathologies qui nécessitent une imagerie itérative de suivi.

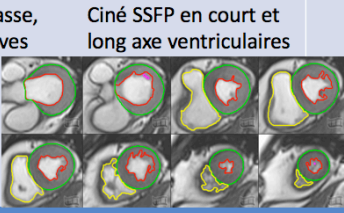
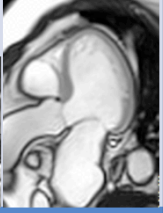
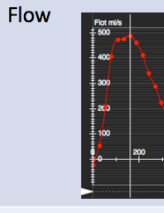
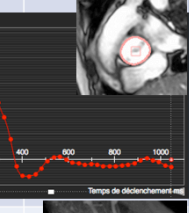
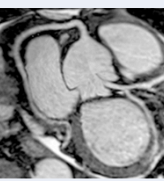
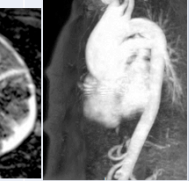

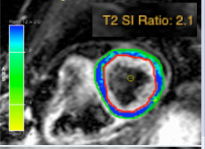
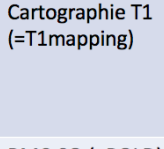
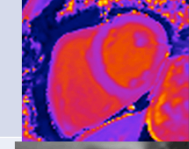
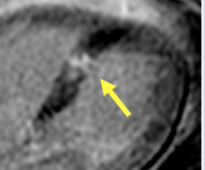
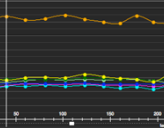
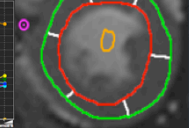
De plus, la RMC permet de déterminer la perfusion myocardique grâce à la technique de perfusion de premier passage faisant appel à l'injection de contraste à base de Gadolinium au repos et au stress. Les régions du myocarde présentant un défaut de perfusion apparaissant au stress étant sujets à une ischémie.

Enfin, la RMC est la seule méthode permettant de localiser et quantifier la présence d'œdème ou de fibrose régionale au sein du myocarde. La détection d'œdème plaide pour un

phénomène inflammatoire aigu tel que myocardite tandis que la fibrose régionale correspond au remplacement des myocytes par du tissu fibreux cicatriciel.

Le **Tableau V** donne un aperçu de l'ensemble des fonctionnalités pouvant être combinées dans un seul et même examen de RMC.

Tableau V. Multi-fonctionnalité de la RMC

Analyses morphologiques		Fonctionnalités optionnelles	
Fonction, masse, volumes, valves	Ciné SSFP en court et long axe ventriculaires	Valves	Flow
			
Recherche d'ischémie		Vaisseaux	Angio-IRM
Perfusion	Perfusion de premier passage sous stress		
			
Caractérisation tissulaire		Protocoles de recherche en cours d'évaluation	
Œdème	T2stir ratio myocarde/muscle squelette	Fibrose diffuse	Cartographie T1 (=T1mapping)
			
Fibrose régionale	Rehaussement tardif au gadolinium (=LGE)	Oxygénation	RMC-SO (=BOLD)
			

De nouvelles techniques de RMC dites fonctionnelles se développent à l'instar de l'IRM fonctionnelle cérébrale dont l'utilité a fait ses preuves depuis les années 1990 dans le domaine des neurosciences cognitives⁵⁵. L'IRM fonctionnelle s'intéresse à la physiologie d'un organe et aux modifications de signal magnétique détectées lorsque l'on modifie la demande métabolique ou l'apport sanguin de ce dit organe. L'analyse des variations de signal

d'intensité permet de cartographier précisément au niveau cérébral les zones concernées par une augmentation de la demande métabolique lors de la mise en fonction (émotionnelle, sensitive, motrice) ou lors de diminution de l'apport sanguin en cas d'altération de la vascularisation (accident vasculaire cérébral, microangiopathie cérébrale)⁵⁶.

La RMC sensible à l'oxygène fait partie de l'IRM fonctionnelle puisqu'elle investigate les variations d'oxygène au niveau du myocarde. Son utilisation chez les patients présentant une ischémie myocardique présumée, est d'une importance capitale lorsqu'on prend conscience des limites importantes des techniques diagnostiques actuelles. En raison du manque de moyen pour investiguer l'ischémie tissulaire réelle, les techniques d'imagerie utilisées en pratique clinique se contentent de marqueurs indirects pour suspecter une atteinte coronarienne hémodynamiquement significative tels que les troubles de la cinétique segmentaire inductibles par le stress, les modifications d'apport sanguin apparaissant sous forme de défaut perfusionnel localisé ou les modifications du métabolisme. Tous ces éléments sont substitutifs et ne peuvent donc pas refléter directement une réponse ischémique du tissu myocardique, tandis que la RMC sensible à l'oxygénation cible exactement le status en oxygène du tissu.

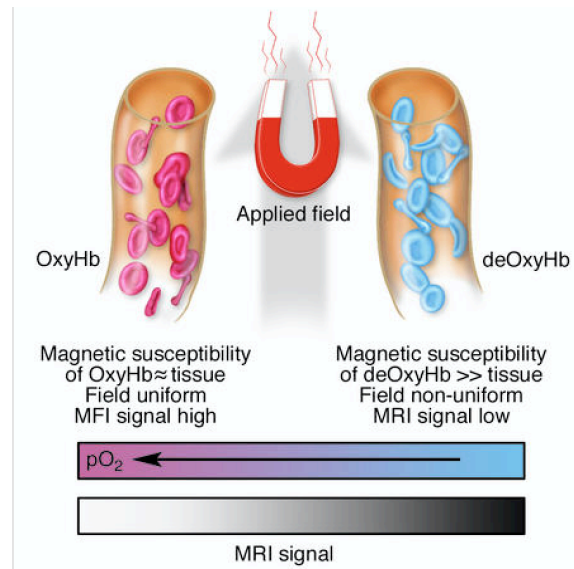
2.2 La RMC-SO

2.2.1 Principe

La RMC-SO -en anglais Oxygen Sensitive ou BOLD pour Blood Oxygen Level Dependent- est basée sur les propriétés paramagnétiques de la déoxyhémoglobine en tant qu'agent de

contraste endogène⁵⁷. L'hémoglobine contenue dans les globules rouges a pour rôle de véhiculer l'oxygène. Lorsque son groupement hème est chargé d'une molécule d'oxygène, on l'appelle oxyhémoglobine et lorsqu'il en est dépourvu, on l'appelle déoxyhémoglobine. La transition de l'oxyhémoglobine diamagnétique vers la déoxyhémoglobine paramagnétique induit un changement de signal d'intensité qui génère un contraste oxygène-dépendant. En effet, un contenu sanguin riche en déoxyhémoglobine perturbe localement le champ magnétique ce qui mène à un déphasage des spins, une diminution du temps de relaxation transversale $T2^*$ et donc à une réduction de signal d'intensité sur les séquences T2 ou pondérée en T2. La séquence utilisée en RMC-SO, sensible à l'effet BOLD, est une séquence pondérée T2 c'est-à-dire sensible aux inhomogénéités du champs magnétique créé par le passage de l'oxyhémoglobine en déoxyhémoglobine. Donc, la RMC-SO reflète directement le status myocardique en oxygène puisque le contenu en déoxyhémoglobine est inversement proportionnel à celui en oxygène. La concentration d'oxyhémoglobine dans le myocarde est principalement dépendante du débit sanguin coronaire, de l'intégrité du réseau microvasculaire et de la consommation en O_2 du myocarde (**Figure 11**). L'accroissement de flux coronarien lors de vasodilatation, va enrichir le compartiment vasculaire en oxyhémoglobine diamagnétique ce qui va avoir pour conséquence de réhomogénéiser le champ magnétique statique et donc d'induire une augmentation du signal d'intensité. Inversement, une vasoconstriction coronarienne se traduira par une chute du signal d'intensité lié à l'augmentation de la concentration en déoxyhémoglobine.

Figure 11. Illustration schématique du principe BOLD en IRM fonctionnelle.



Le sang artériel riche en oxyhémoglobine a une susceptibilité magnétique proche de celle des tissus tandis que celle de la déoxyhémoglobine est nettement plus élevée. L'effet paramagnétique de la déoxyhémoglobine crée des inhomogénéités dans le champ magnétique entraînant une décroissance plus rapide du signal d'intensité sur les séquences BOLD ou RMC-SO. La diminution de la proportion de déoxyhémoglobine en faveur d'hémoglobine oxygénée au sein du myocarde va se traduire par une augmentation du signal d'intensité.

Figure reproduite à partir de : Gore C. Principles and practice of functional MRI of the human brain. J Clin Invest 2003 Jul 1 ; 112(1) : 4-9

2.2.2 Validation scientifique de la RMC-SO

Le principe BOLD a été utilisé en IRM fonctionnelle (IRMf) cérébrale depuis le début des années 1990. L'IRMf est une imagerie indirecte de l'activité neuronale par le biais des variations locales de perfusion. L'activité neuronale entraîne une petite augmentation locale du métabolisme cérébral, et de la consommation d'oxygène. Très rapidement (en quelques centaines de millisecondes), ce phénomène est suivi d'une augmentation de la perfusion cérébrale locale responsable d'une élévation de l'apport en oxyhémoglobine (sang artériel) qui surpasse la consommation d'oxygène. Il en résulte, dans le territoire concerné, une hyper-

oxygénation sanguine dans le lit capillaire, et en aval de celui-ci. C'est cette hyperoxygénation que l'on détecte en IRMf. Les premiers travaux se sont attachés à montrer que l'IRMf avait la capacité de mettre en évidence des variations de signal stimulus-dépendantes reproductibles dans les aires primaires visuelles, somato-motrices et même auditives, à l'aide de stimulations simples (flash lumineux, mouvements simples de la main).

Depuis les années 2000, les applications cliniques de l'IRMf cérébrale sont en plein essor.

Chez l'enfant, en particulier, l'IRMf est la première technique de cartographie fonctionnelle clinique. Les deux applications les mieux évaluées sont la cartographie fonctionnelle préchirurgicale motrice et l'étude de la dominance hémisphérique du langage. D'autres voies de recherche ont été étudiées dans différents cadres pathologiques comme l'épilepsie, la physiopathologie de diverses pathologies neurologiques (sclérose en plaque, pathologie des noyaux gris centraux, démences...), psychiatriques (schizophrénie), ou la plasticité corticale après lésion ou après chirurgie.

Plusieurs années après la découverte de l'effet BOLD et son utilisation dans le domaine des neuro-sciences et des sciences cognitives, ce principe a été appliqué au cœur. Le retard dans l'implémentation des séquences BOLD à la RMC était lié à la nécessité de développer une séquence d'acquisition très rapide et d'assez bonne résolution spatiale pour pallier aux mouvements du cœur.

MODÈLES EXPÉRIMENTAUX ANIMAUX

La RMC-SO (BOLD) a été validée dans des modèles animaux ex-vivo dès les années 1990. En 1993, l'équipe de Forder publie les résultats de ses expérimentations sur des cœurs de lapins isolés perfusés à concentration variable en oxygène (Hb saturée en oxygène entre 7 et 100%). Il démontrait une corrélation linéaire entre la mesure du signal d'intensité (SI) dans le

myocarde et la saturation en O₂ de l'hémoglobine mesurée dans le sang⁵⁸. En 1999, la même équipe démontre à nouveau sur des cœurs de lapins isolés qu'après ligature d'une artère coronaire, la région hypoperfusée est superposable sur les images de RMC-SO à celles obtenues sur les séquences de perfusion au gadolinium⁵⁹. Parallèlement, d'autres équipes démontraient la corrélation entre la perfusion myocardique et l'intensité de signal en RMC-SO chez le chien en faisant varier le débit coronarien (hypoperfusion par ligature coronarienne et hyperperfusion par injection d'adenosine)⁶⁰.

Dès le début des années 2000, les études animales, principalement canines, portant sur les variations d'intensité de signal sur les séquences sensible à l'oxygène sous l'effet de vasodilatateurs (adénosine ou dipyridamole) se sont multipliées⁶¹⁻⁶⁶. Toutes, indiscutablement, montrent une augmentation du SI en T2 après vasodilatation. Cette variation est corrélée à l'augmentation de débit de perfusion coronarien et de saturation en oxygène du sang veineux. Il a également été démontré que la sensibilité de la technique est dépendante de la puissance de l'aimant avec des changements de SI deux à trois fois plus important en 3T par rapport au 1,5T⁶⁷. La technique BOLD a été comparée au PET pour déterminer la fraction d'extraction en O₂ du myocarde sous vasodilatateur dans un modèle canin de sténose coronaire. Les données obtenues corrélaient très bien avec celles issues d'une évaluation au PET qui est la référence pour l'évaluation de la consommation en O₂ du myocarde⁶⁸.

MODÈLES EXPÉRIMENTAUX HUMAINS

Les observations faites sur modèles animaux ont été retrouvées chez l'humain. En RMC-SO de stress, un myocarde dont la perfusion est normale (volontaires sains) répondra au stimulus vasodilatateur par une augmentation du signal d'intensité⁶⁹⁻⁷¹. Inversement, un myocarde

hypoperfusé montrera une réponse atténuée voire une diminution du signal d'intensité reflétant la mauvaise oxygénation myocardique dans le territoire ischémique⁷². Ces dernières années, plusieurs études ont montré que la RMC-SO, associée à l'utilisation des vasodilatateurs pharmacologiques habituellement utilisés en pratique clinique, permet de déceler une altération de l'oxygénation myocardique dans la cardiopathie ischémique et l'angor⁷³⁻⁷⁶ mais également dans d'autres pathologies tel le syndrome X⁷⁷, l'hypertension⁷⁸, le diabète⁷⁹ ou la sténose aortique⁸⁰.

2.2.3 Les manœuvres respiratoires

Actuellement, afin de détecter avec une meilleure sensibilité la présence de défaut perfusionnel, nous recourons à l'IRM de stress pour simuler l'effort.

Tel que détaillé dans le chapitre précédent, les stimulus vasoactifs pharmacologiques utilisés en clinique pour évaluer la réserve de perfusion myocardique sont la dobutamine, l'adénosine et le dipyridamole. Chacune de ces substances présente des effets indésirables potentiellement dangereux. La FDA (Food and Drug Agency) aux Etats-Unis a récemment mis en garde sur le risque d'hypotension, de bloc auriculo-ventriculaire et de dyspnée liée à l'utilisation de l'Adenosine⁸¹. Ces effets secondaires sont d'autant plus dangereux chez le transplanté cardiaque qui risque un bloc de conduction atrio-ventriculaire prolongé en raison de la dénervation cardiaque⁸². Outre ces effets indésirables pour le patient, l'Adenosine, qui est le produit le plus communément utilisé, est coûteuse et impose une présence médicale durant l'examen.

Une alternative non pharmacologique serait de faire pratiquer au patient (s'il en a la capacité) un réel effort tel que l'épreuve de cycloergométrie. Les tests d'effort cycloergométriques

couplés à l'IRM sont en voie de développement mais jusqu'à présent il est très difficile d'obtenir des images de qualité satisfaisante pendant que le patient pédale.

C'est pourquoi l'étude des manœuvres respiratoires en tant que substitut aux produits pharmacologiques vasodilatateurs a germé dans l'esprit des chercheurs de notre groupe.

En effet, les manœuvres respiratoires d'hyperventilation et d'apnée induisent des changements significatifs dans la perfusion coronaire et cérébrale⁸³⁻⁸⁵. Ces variations sont liées à l'effet vasodilatateur du dioxyde de carbone qui diminue lors de l'hyperventilation et augmente au cours de l'apnée⁸⁶. Il a récemment été démontré dans des modèles animaux et chez les volontaires sains que la RMC-SO pouvait détecter les modifications d'oxygénation myocardique induites par ces manœuvres respiratoires⁸⁷⁻⁸⁹. L'hyperventilation engendre une vasoconstriction se traduisant par une diminution de la perfusion et de l'oxygénation myocardique tandis que l'apnée via une augmentation du dioxyde de carbone entraîne une vasodilatation. L'effet vasodilatateur de l'apnée est d'autant plus prononcé que cette dernière a été précédée d'hyperventilation vasoconstrictrice.

Des manœuvres respiratoires à visée vasodilatatrice, consistant en une hyperventilation suivie d'une apnée volontaire maximale, ont été utilisées en substitut et en comparaison à l'injection de vasodilatateur pharmacologique chez le volontaire sain. Ces manœuvres induisaient une augmentation de la perfusion myocardique de premier passage en RMC par rapport au repos⁹⁰. Sur les images de RMC-SO, on observe un changement de SI plus important après cette stimulation physiologique que celle induite par l'injection d'adénosine⁹¹.

L'utilisation d'une vasodilatation physiologique plutôt que pharmacologique est séduisante par sa facilité d'utilisation, son absence de coût et d'effet secondaire grave.

Les manœuvres respiratoires couplées à l'imagerie RMC-SO ont ainsi été utilisées dans un modèle animal de sténose coronaire et ont démontré leur capacité à détecter l'ischémie régionale ⁹². Ce modèle ne peut pas être intégralement transposé à l'humain pour plusieurs raisons. D'abord, cette expérimentation a été réalisée sur des animaux anesthésiés, hors l'effet cardio-dépresseur et bloqueur du système végétatif des médicaments anesthésiants a pu interférer avec la réponse vasculaire. Ensuite, l'apnée a été maintenue jusqu'à atteindre des niveaux de gaz sanguins qui ne pourraient être tolérés chez l'humain non sédaté. Enfin, la sténose coronarienne expérimentale aiguë entraîne une hypoperfusion régionale sur un cœur par ailleurs sain. Son effet sur la vascularisation myocardique ne peut être comparé à celui qu'entraîne le développement progressif d'une sténose coronarienne tel qu'on l'observe dans la maladie athérosclérotique ou la VDG. Les expérimentations humaines visant à tester à terme à implémenter les manœuvres respiratoires couplées à la RMC-SO dans le dépistage de la maladie coronarienne native et des atteintes microvasculaires myocardiques sont en cours.

A la lumière des connaissances actuelles sur la VDG, la RMC-SO et les manœuvres respiratoires, nous avons émis plusieurs hypothèses auxquelles notre projet permettra d'apporter une réponse.

Hypothèses

1. La réponse aux manœuvres respiratoires exprimée par une modification de l'intensité de signal sur les images de RMC-SO est atténuée chez les transplantés cardiaques en comparaison aux volontaires sains et ce même en l'absence d'atteinte coronarienne épicaudique.

2. La présence et le degré de VDG influe sur l'oxygénation myocardique en RMC-SO avec une réponse d'autant plus atténuée que le grade de VDG est sévère.
3. Les facteurs de risque d'atteinte microvasculaire prédisent une réponse aux manœuvres respiratoires altérée
4. La RMC-SO couplée aux manœuvres respiratoires est cliniquement bien tolérée et reproductible chez le patient transplanté cardiaque.

Méthodes

Étude prospective, mono-centrique, non randomisée, non interventionnelle.

Quarante-six transplantés cardiaques (TC) avec ou sans VDG et vingt-neuf volontaires sains (VS) ont été recrutés et imagés de mars 2015 à novembre 2016.

Objectif primaire

-Évaluer la réponse microvasculaire, exprimée par une modification de l'intensité de signal sur les images de RMC-SO couplée aux manœuvres respiratoires vasomodulatrices, dans le groupe TC en comparaison au groupe VS

Objectifs secondaires

- Déterminer l'impact de la présence et du grade de VDG sur la réponse microvasculaire
- Déterminer les variables corrélées et ayant un rôle prédictif de la réponse microvasculaire
- Évaluer la faisabilité et la fiabilité de la technique RMC-SO et des manœuvres respiratoires dans une population de TC

1.1 Critères d'inclusion et d'exclusion

Pour participer au projet dans le groupe TC, les patients devaient être âgés de plus de 18 ans et avoir bénéficié d'une transplantation cardiaque orthotopique il y a plus de 6 mois. Les patients devaient également présenter une stabilité clinique telle qu'attestée par un des cardiologues de l'équipe de transplantation, à savoir : absence de rejet lors de la dernière biopsie myocardique et absence de changement dans le traitement immunosuppresseur pendant les 2 semaines précédant l'inclusion. Pour évaluer la présence ou l'absence ainsi que la gravité de la VDG, tous les patients ont complété une angiographie coronaire conventionnelle avant l'inclusion dans l'étude selon les critères de bonne pratique clinique. La classification utilisée fut celle recommandée par l'ISHLT²¹ (**Tableau II**). Les comorbidités et les médicaments en cours au moment du recrutement ont été évalués lors de la visite d'inclusion. Pour participer en tant que volontaire sain, le sujet adulte devait être exempt de toute pathologie cardiovasculaire ou de facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme, obésité, diabète, hypertension artérielle ou hypercholestérolémie). Les volontaires dont l'analyse de la fonction et/ou des volumes ventriculaire gauche s'avérait anormal étaient exclus de la présente étude. Les critères d'exclusion généraux comprenaient une contre-indication connue à la RMC (i.e, présence d'un stimulateur cardiaque, d'un défibrillateur implantable, de dispositifs ou d'implants métalliques), une grossesse ou un allaitement, une dysfonction rénale avec clairance de créatinine inférieure à $45\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, une claustrophobie ou toute autre maladie respiratoire cliniquement significative risquant de compromettre la réalisation des manœuvres respiratoires d'hyperventilation et d'apnée. Les patients souffrant d'une maladie aiguë active pouvant avoir une répercussion sur l'état général tel que cancer ou infection ne pouvaient pas être inclus dans l'étude. Tous les participants ont donné leur consentement éclairé. L'étude a

été approuvée par le Comité d’Ethique à la Recherche de l’Institut de Cardiologie de Montréal (numéro 13-1444)

1.2 Protocole de l’étude

1.2.1 Visite d’inclusion

Lors de la première visite, les critères d’inclusion et d’exclusion étaient revus, le protocole de l’étude expliqué au participant et le consentement éclairé signé par le participant et le responsable de projet. Les variables cliniques recueillies dans les deux groupes sont les suivantes : âge, sexe, poids, taille, IMC, tension artérielle, fréquence cardiaque. Informations supplémentaire ne s’appliquant qu’au groupe TC : date de la transplantation (pour extrapoler le temps écoulé depuis la transplantation), âge du donneur, sexe du donneur, temps d’ischémie, âge du greffon (calculé en sommant l’âge du donneur et le temps écoulé depuis la transplantation), étiologie de la cardiopathie menant à la transplantation, HTA, diabète et dyslipidémie actuelle et au moment de la transplantation, tabagisme actif, médication cardiovasculaire et immuno-modulatrice, degré de VDG à la dernière coronarographie (selon critères de classification ISHLT²¹) et score de rejet. Ce score de rejet a été calculé selon la méthode propose par Liang⁹³ : rapport entre la somme des grades de rejet obtenu sur chaque biopsie (1R=1 point, 2R=2 points, 3R=3 points) et le nombre total de biopsies réalisées de la date de transplantation à la date d’inclusion dans l’étude.

Le grade de classification du rejet cellulaire suit le consensus révisé de l’ISHLT⁹⁴ :

Grade 0R = pas de rejet (pas de modification par rapport à l’ancienne classification)

Grade 1R = rejet léger (ou Grade 1A, 1B et 2 selon ancienne classification de 1990)

Grade 2R = rejet modéré (ou Grade 3A selon classification de 1990)

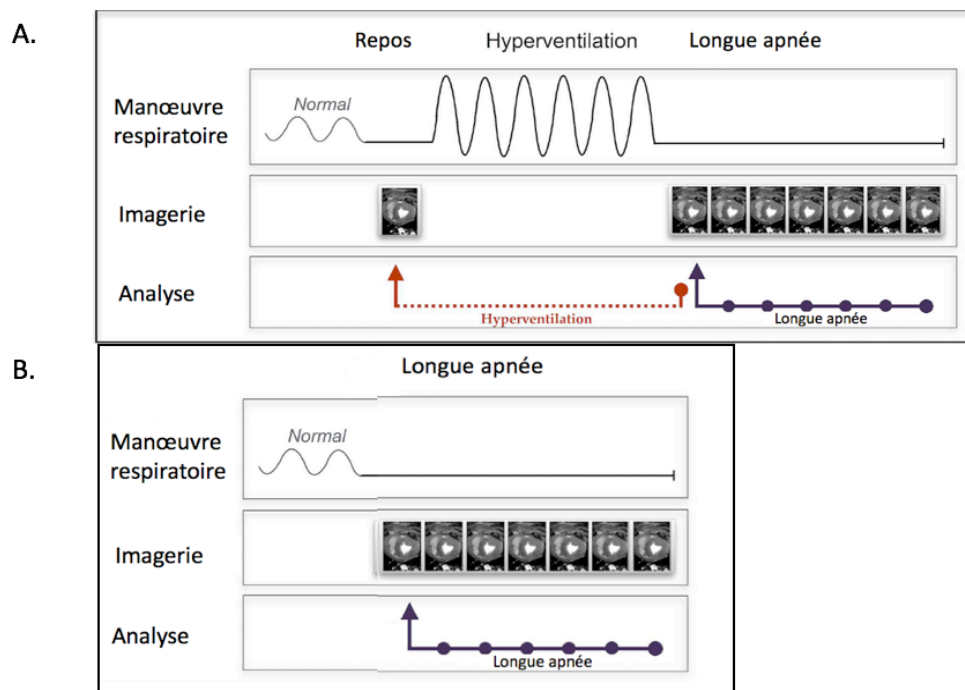
Grade 3R = rejet sévère (ou Grade 3B et 4 selon classification de 1990)

1.2.2 Visite d'imagerie

Tous les participants ont été invités à s'abstenir de consommer de la caféine les 12h précédant l'examen. Avant d'entrer dans la salle d'examen, un cathéter pour l'injection de gadolinium et le prélèvement d'un échantillon sanguin a été inséré dans la veine antecubital. Les tests sanguins comprenaient une mesure de l'hématocrite, nécessaire pour l'évaluation du volume extracellulaire (VEC) et une évaluation de la fonction rénale. Juste avant l'examen, le participant était formé par une vidéo explicative démontrant comment il devra effectuer les manœuvres de respiration d'hyperventilation et d'apnée. L'installation du participant comprenait le placement d'une bobine de surface émetteur radiofréquence, des électrodes ECG, un brassard de pression artérielle, un saturomètre sur le doigt et un casque d'écoute pour communiquer avec les technologues. La fréquence cardiaque et la saturation étaient constamment surveillées, tandis que la pression artérielle était mesurée avant et après les manœuvres respiratoires. Le protocole d'imagerie comprenait des séquences sensibles à l'oxygénation couplées à des manœuvres respiratoires, des séquences en cinématique pour les volumes et la fonction, des images T2-STIR pour évaluer l'œdème, des cartographies T1 et des séquences de rehaussement tardif au Gadolinium pour évaluer la fibrose diffuse et régionale et le VEC après un bolus intraveineux de 0,1 mmol/kg d'agent de contraste (gadobutrol, Gadovist®, Bayer). Les volontaires sains n'ont pas eu les séquences de recherche d'œdème ni de rehaussement tardif. Toutes les images ont été obtenues en expiration. Des manœuvres

respiratoires ont été utilisées comme stimuli vasoactifs pendant l'imagerie RMC-SO. Le protocole de manœuvre de respiration que nous avons utilisé débute avec une image de référence (repos), puis 60s d'hyperventilation spontanée (HV) à une vitesse de 30 respirations / min suivie d'une longue apnée pendant laquelle le coeur est imagé en continu avec la séquence RMC-SO (HV-LA = HyperVentilation suivie d'une Longue Apnée) (**Figure 12A**). Ensuite, le cœur a été imagé en RMC-SO pendant une longue apnée non précédée d'hyperventilation (LA=Longue Apnée) (**Figure 12B**). Entre chaque manœuvre (HV-LA et LA), une période de repos de trois minutes a été respectée pour permettre la normalisation des niveaux de gaz dans le sang. La validité de ce protocole de manœuvres comme vaso-modulateur physiologique a déjà été évaluée chez les animaux⁸⁷ et chez les humains atteints ou non de maladies cardiaques^{89,92} ou pulmonaires⁹⁵.

Figure 12. Protocole des séquences RMC-SO couplées aux manœuvres respiratoires



A. Hyperventilation suivie d'une longue apnée (HV-LA). B. Longue apnée (LA)

Les modifications liées à l'hyperventilation sont obtenues en comparant la première image de l'apnée (point rouge) avec l'image réalisée au repos (flèche rouge). Au cours de l'apnée, l'image télésystolique de chaque cycle cardiaque (représentée par chaque point violet) est comparée à la première image télésystolique de l'apnée (flèche violette).

Au cours de l'hyperventilation, les participants ont été surveillés en direct au moyen d'une caméra et ont reçu l'ordre de modifier leur mode respiratoire si la fréquence et/ou la profondeur étaient insuffisantes. L'arrêt de respiration et l'imagerie simultanée ont commencé après 60 secondes d'hyperventilation bien conduite et ont été poursuivies jusqu'à ce que le participant ait indiqué la nécessité de respirer en pressant un ballon indicateur. Le participant pouvait également presser le ballon indicateur à tout moment de l'examen pour nous signaler d'éventuel effet indésirable. À la fin de l'examen, tous les participants ont rempli un questionnaire visant à évaluer la difficulté à réaliser les manœuvres respiratoires (**Annexe**).

1.3 Paramètres des séquences d'imagerie

Tous les examens RMC ont été réalisés à l'aide d'un système d'IRM 3T (MAGNETOM Skyra 3T, Siemens Healthcare, Erlangen, Allemagne). Des images cinématiques ont été obtenues en couvrant les ventricules avec 8 à 12 coupes en court axe en utilisant une séquence bSSFP (Steady State Free Precession) synchronisé à l'ECG (résolution temporelle / écho-temps (TE / TR) 1,17ms / 37,8ms, angle de basculement 60 °, taille des voxel 2,1x2,1x8,0mm, matrice 340x284, largeur de bande 977Hz / Px). Après un balayage de TI pour déterminer les temps d'inversion pour l'annulation du myocarde normal, l'imagerie de rehaussement tardif a été réalisée 10-15 minutes après l'injection du contraste avec des tranches orientées en court axe (8-12 tranches) et en trois vues long axe. Les images T2-STIR ont été obtenues dans trois

coupes en court axe (basale, mi-ventriculaire et apicale). Les séquences de RMC-SO et de cartographies T1 ont été imagées dans les deux mêmes tranches court-axe basale et mid-ventriculaire. Les images RMC-SO ont été obtenues avec une séquence bSSFP séquentielle ECG qui a permis d'acquérir une mesure tous les 5 battements cardiaques (TE / TR 1,54ms / 54,88ms, angle de basculement 35 °, taille du voxel 1,6x1,6x10,0mm, largeur de bande 1302Hz / Px). Les cartographies T1 ont été acquises à trois différents temps (pré-contraste, 5 minutes et 20 minutes après le contraste) avec une séquence de récupération inversée Look-Locker 5 (3) 3 (3) 3 selon Kellman et al⁹⁶, (MOLLI: TR / TE 399ms / 1,06ms, angle de basculement 35 °, taille de voxel 1,6x1,6x8,0mm, largeur de bande 1085Hz / Px).

1.4 Analyse des images

Toutes les analyses RMC ont été effectuées en utilisant le logiciel cvi42 (Circle CardioVascular Imaging, Calgary, Canada⁹²). L'examen de chaque participant a été anonymisé de sorte que le lecteur ignorait l'identité du participant au moment de l'analyse des images. Afin d'évaluer la qualité des images de RMC-SO, le lecteur principal a recensé le nombre de mesures et de segments myocardiques qui ont dû être exclus de l'analyse et attribué une note sur la qualité de chaque image. Un deuxième lecteur expérimenté a analysé un tiers des images RMC-SO pour évaluer la corrélation inter-observateurs des mesures de SI.

Les volumes et la fonction ventriculaire gauche et droite ont été calculés en traçant les contours épicaux et endocaux en excluant le muscle papillaire du volume ventriculaire, en télésystole et en télédiastole selon les recommandations de la SCMR⁹⁷. Les images de RMC-SO, de cartographie T1 et de T2-STIR ont été analysées à l'aide de contours épicaux et endocaux définis manuellement en prenant soin de ne pas inclure les

zones artéfactées ni les bords externe et interne du myocarde qui sont respectivement en contact avec le péricarde et le sang intracavitaire. Les valeurs ont été rapportées pour le myocarde global. Les images de RMC-SO ont été analysées à chaque fin de systole afin de minimiser les artéfacts de mouvement et d'obtenir une épaisseur myocardique maximale. Toutes les images télésystoliques en cours d'apnée ont été analysées et comparées à la première image acquise pour évaluer les modifications d'oxygénation au cours du temps (voir Figure 12). L'intensité moyenne du signal myocardique (SI) a été exprimée en % de changement (SI [%]) entre deux images.

La réponse à l'hyperventilation, vasoconstrictrice, est représentée par la variation de SI (HV-SI [%]) entre l'image de référence (acquise au repos avant l'initiation des manœuvres respiratoires) et la fin de l'hyperventilation (première image de l'apnée).

La réponse à l'apnée, vasodilatatrice, est représentée par le SI [%] mesuré à chaque télésystole tout au long de l'apnée comparée avec la première image de l'apnée. Deux points d'intérêt durant l'apnée ont été choisis pour représenter la vasodilatation :

HV-LA30sec correspondant au SI [%] atteint à un point temporel d'environ 30 secondes d'apnée et HV-LA max correspondant au SI [%] maximal atteint durant l'apnée.

Les cartographies T1 ont permis de calculer le coefficient de partition et le volume extracellulaire, représentatif de fibrose diffuse. Le coefficient de partition est obtenu en utilisant une mesure du T1 natif c'est à dire avant l'injection de gadolinium et 2 mesures post-contraste. Le taux de relaxation ($R1=1/T1$) est calculé dans le myocarde et dans le sang. Le coefficient de partition est défini par la pente de la ligne de régression corrélant le $R1_{\text{myocardique}}$ et le $R1_{\text{sanguin}}$ aux 3 différents temps (natif, 5 minutes post-contraste et 20 minutes après l'injection de gadolinium)⁹⁸. Le volume extracellulaire est calculé par la

formule $VEC = CP \times (1-HTC)$. À noter que ces analyses ne sont pas encore validées en pratique clinique et font l'objet d'un projet de recherche connexe.

Les images T2-STIR ont été analysées dans 3 plans de coupe (basal, mid-ventriculaire et apical) et le signal du myocarde a été comparé à celui du muscle squelettique le plus proche afin d'établir un ratio. La présence d'œdème myocardique est définie par un ratio myocarde/muscle squelettique supérieur à 2 selon les recommandations de la SCMR⁹⁷.

Les images de rehaussement tardif ont d'abord été analysées visuellement pour qualifier la présence ou l'absence de rehaussement du signal. Nous avons défini quels segments de l'AHA présentaient un rehaussement du signal, et s'il était sous-endocardique, sous-épicardique ou transmural. Lorsque du rehaussement tardif était visuellement présent, nous avons également évalué quantitativement le volume total de cicatrice (g), et le % de cicatrice par rapport au volume total analysé en considérant comme anormal les régions s'écartant de ± 5 ET d'une région myocardique considérée normale⁹⁹.

1.5 Calcul de l'échantillon et puissance de l'étude

Nous avons émis l'hypothèse que notre population de volontaires sains aurait une réponse similaire aux données retrouvées dans une population de 10 sujets ayant servis de contrôles dans un projet précédent de notre groupe, à savoir HV-LA30sec de $8,1 \pm 4\%$. Une analyse préliminaire de la réponse des 10 premiers patients greffés inclus dans l'étude montrait HV-LA30sec = $2,3 \pm 4,6\%$. Basé sur un t-test bilatéral avec un seuil de signification à 0,05 et un ajustement de Satterthwaite, on détermine que l'inclusion de 20 VS et 40 TC fournira une puissance statistique de 99% à notre étude pour détecter la différence entre les moyennes

8,1±4% et 2,3±4,6%. Dans l'éventualité où la réponse moyenne des volontaires sains serait plus basse (à 7%) et celle des greffés plus élevées (3,5%) avec les mêmes écarts-types, cet échantillonnage (20VS et 40TC) conférerait encore une puissance de 83% à détecter une différence entre nos 2 populations.

1.6 Analyses statistiques

Les variables continues sont présentées sous forme de moyenne ± écart-type ou médiane [écart interquartile] selon leur distribution, et les variables nominales sont présentées en fréquence (%). Les comparaisons intergroupes ont été effectuées en utilisant le t-test et le test de Mann-Whitney-Wilcoxon selon la distribution des variables continues analysées. Le test du Chi-carré a quant à lui été utilisé pour les variables nominales. La comparaison des populations VS et TC en termes de profil global de réponse microvasculaire a été produite en utilisant un modèle de croissance aléatoire (*random growth model*). Ce type de modèle donne la possibilité de comparer les deux populations au fil du temps d'observation plutôt qu'à un seul point précis de ce continuum de temps. Les coefficients de corrélation de Pearson ou de Spearman ainsi que l'ANOVA à un facteur ont été utilisés pour déterminer une possible association entre HV-SI [%], HV-LA30sec-SI [%], HV-LAmax-SI [%] et diverses variables cliniques et de RMC (voir détail dans la section résultats). Ces mêmes paramètres cliniques et de RMC ont été considérées comme variable indépendantes dans des modèles de régression logistique simple/univariée afin d'établir leur potentiel rôle prédictif de la réponse microvasculaire anormale (variable dépendante). Un modèle de régression logistique multiple n'a pu être réalisé étant donné le faible nombre de sujets et d'évènements (réponse anormale). La

concordance entre observateurs a été évaluée à l'aide de coefficients de corrélation intra-classe (ICC), pour lesquels un deuxième lecteur a répété l'analyse de 13 TC (un tiers de la population), à l'aveugle des analyses du lecteur 1 et de l'identité des participants. Les biais fixes et proportionnels avec des limites d'accord de 95% ont été évalués en utilisant l'analyse de Bland-Altman. La normalité des distributions et les suppositions de base sous-jacentes à chacun des modèles cités ont été vérifiées. Tous les tests produits étaient bilatéraux et un seuil de significativité de 0.05 a été utilisé. Aucun ajustement n'a été apporté pour la multiplicité de test. Aucune méthode d'imputation n'a été utilisée pour pallier aux données manquantes. L'analyse statistique a été effectuée à l'aide de SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) et de Statistical Package for Social Sciences (SPSS) v24 (Chicago, IL, USA).

Résultats

1.1 Recrutement

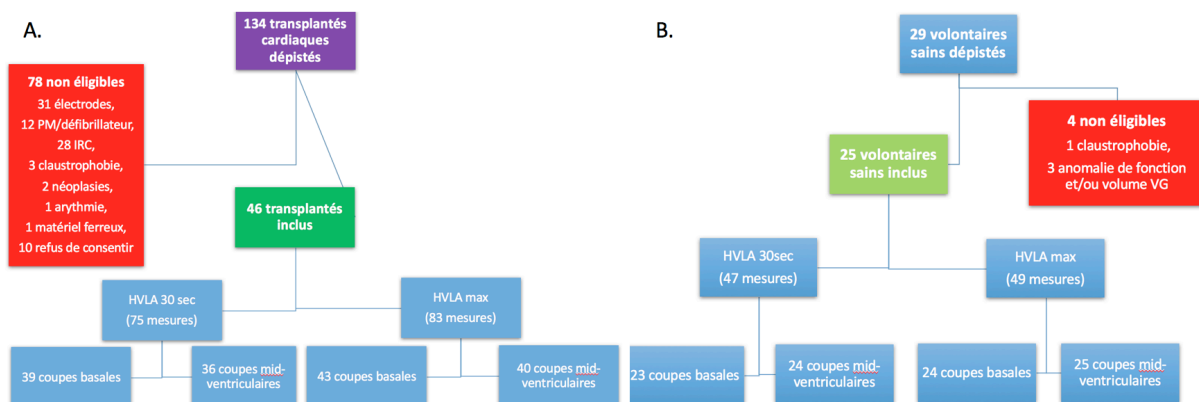
La **figure 13** représente le graphique de flux des transplantés cardiaques (**A.**) et des volontaires sains (**B.**) du dépistage aux mesures de RMC-SO.

Entre mars et novembre 2015, 134 patients présentant un état clinique stable lors de leur visite de suivi routinier à la clinique de transplantation, ont fait l'objet d'un dépistage en vue d'être potentiellement inclus dans le projet.

Sur ces 134 patients, 78 présentaient les critères d'exclusion suivants : 31 fils épicaudiques ou électrode résiduelle sur la radiographie de thorax, 12 pacemaker-défibrillateur implanté, 28 insuffisance rénale, 3 claustrophobie, 2 cancers récents ou actifs, 1 arythmie non contrôlée, 1

matériel ferreux dans la cuisse (éclat de balle plombée), 10 patients ont refusé de participer à l'étude après revue des critères d'inclusion et d'exclusion et explication du protocole. Au total, 46 patients ont pu être inclus dans la présente étude dans le groupe TC. Aucun patient n'a dû être exclu pour incapacité à réaliser les manœuvres respiratoires. Cependant, quatre patients n'ont pas été en mesure d'atteindre 30 secondes d'apnée, trois avaient des images RMC-SO globalement altérées ne permettant pas une analyse fiable de leur réponse microvasculaire et trois ont été scannés sur une seule coupe (erreur technique). La variable HV-LA30sec comporte donc 75 mesures de changements de signal d'intensité du myocarde global effectuées sur 39 TC (39 coupes basales et 36 coupes mid-ventriculaires). La variable HV-LAmax comporte 83 mesures effectuées sur 43 TC (43 coupes basales et 40 coupes mid-ventriculaires).

Figure 13. Graphique de flux des transplantés cardiaques et des volontaires sains



Les volontaires sains ont été recrutés par candidature spontanée suite à la diffusion d'affiche et de vidéo dans l'enceinte de l'Institut de Cardiologie de Montréal. Sur les 29 volontaires inclus sur base de l'absence de contre-indication connue, 1 s'est avéré claustrophobe en cours

d'examen et 3 présentaient des anomalies de fonction et/ou volume ventriculaire gauche et n'ont donc pas été inclus dans les analyses du projet. 25 participants ont été inclus dans l'étude dans le groupe VS. Un participant n'a pas pu tenir 30 secondes d'apnée et un autre avait une coupe basale de trop mauvaise qualité pour permettre l'analyse. La variable HV-LA30sec comporte donc 47 mesures de changements de signal d'intensité du myocarde global effectuées sur 24 VS (23 coupes basales et 24 coupes mid-ventriculaires). La variable HV-LAmax comporte 49 mesures effectuées sur 25 VS (24 coupes basales et 25 coupes mid-ventriculaires).

Quant à la manœuvre respiratoire consistant en une longue apnée non précédée d'hyperventilation (LA=Longue Apnée), 10 VS (40%) et 11 TC (24%) n'ont pas atteint 30 secondes d'apnées. En raison de cette importante proportion de données manquantes pour la variable LA30sec dans les deux populations, nous avons décidé de ne pas faire d'analyse statistique sur les mesures de réponse microvasculaire obtenues en LA et concluons que cette manoeuvre n'est pas applicable en clinique. La qualité des images lors de cette manoeuvre a néanmoins été évaluée et ces résultats seront rapportés à titre informatif dans le paragraphe correspondant.

1.2 Caractéristiques cliniques et d'imagerie

Les caractéristiques démographiques de nos deux populations se trouvent dans le **Tableau VI**. Les participants du groupe TC sont significativement plus âgés et ont une fréquence cardiaque plus élevée que les VS. Le **Tableau VII** rapporte les valeurs de RMC dans nos 2 populations. On observe des volumes ventriculaires droits et une fraction d'éjection ventriculaire gauche

significativement plus petits après transplantation cardiaque (**A. et B.**) Il y a également une différence de VEC signant que les TC sont davantage sujets à la fibrose myocardique diffuse que les VS. Environ la moitié des transplantés cardiaques présente de la fibrose régionale sur les séquences de rehaussement tardif au gadolinium (LGE) (**C.**) Le **Tableau VIII** renseigne les comorbidités (**A.**) et les traitements (**B.**) pris par nos transplantés cardiaques. La cardiomyopathie ischémique est l'étiologie principale ayant mené à la transplantation (39%). Au moment de l'inclusion dans l'étude, environ un tiers des patients sont diabétiques, 2/3 hypertendus et 2/3 dyslipidémiques. La moitié des patients est indemne de lésion épicaudique de VDG sur la dernière coronarographie réalisée dans le cadre de son suivi de routine. Une grande majorité des patients est traitée par statines (85%) et par le traitement immunomodulateur classique combinant la prise d'acide mycophénolique (85%) et de tacrolimus (74%).

Tableau VI. Caractéristiques démographiques des TC et des VS

Variabiles cliniques	TC (n=46)	VS (n=25)	Valeur de p
Age (années)	59,1 ± 10,6	46,5 ± 8,1	<0.0001
Sexe (mâle)	38 (83%)	16 (64%)	0.08
Age du donneur (années)	35 ± 15,2	NA	
Sexe du donneur (mâle)	30 (65%)	NA	
Temps d'ischémie (minutes)	122 (90-194)	NA	
Délais depuis transplantation (années)	7,6 (4,3-14,5)	NA	
Age du greffon (années)	45 ± 15	NA	
Taille (m)	1,70 ± 0,10	1,73 ± 0,10	0.11
Poids (kg)	77,5 ± 16,3	78,5 ± 14,4	0.80
IMC (kg/m ²)	26,6 ± 4,3	26,0 ± 2,8	0.43
TA systolique (mm Hg)	115,7 ± 10,9	116,4 ± 8,2	0.78
TA diastolique (mm Hg)	74,0 ± 9,1	77,2 ± 7,5	0.16
Fréquence cardiaque (BPM)	79 ± 9	68 ± 7	<0.0001

Abréviations : TC=Transplanté cardiaque; VS=Volontaire sain; M=Masculin; IMC=Indice de Masse Corporelle ; TA=Tension artérielle.

Tableau VII. Caractéristiques RMC des TC et des VS

A. Volumes et fonction ventriculaire gauche	TC (n=46)	VS (n=25)	Valeur de p
VG Fraction d'éjection (%)	59 ± 7	63 ± 5	0.013
VG Volume télédiastolique (ml)	122 ± 29	151 ± 31	0.0002
VG Volume télédiastolique indexé (ml/m ²)	67 ± 28	78 ± 12	0.09
VG Volume télésystolique (ml)	51 ± 18	57 ± 15	0.23
VG Volume télésystolique indexé (ml/m ²)	29 ± 18	29 ± 7	0.95
VG Volume d'éjection (ml)	71 ± 16	95 ± 19	<0.0001
VG Volume d'éjection indexé (ml/m ²)	39 ± 12	49 ± 7	0.0002
VG Masse myocardique en diastole (g)	100 ± 28	115 ± 26	0.03
VG Masse myocardique indexée (g/m ²)	56 ± 33	59 ± 10	0.69

B. Volumes et fonction ventriculaire droit	TC (n=46)	VS (n=25)	Valeur de p
VD Fraction d'éjection (%)	54 ± 8	54 ± 5	0.90
VD Volume télédiastolique (ml)	126 ± 35	172 ± 37	<0.0001
VD Volume télédiastolique indexé (ml/m ²)	67 ± 27	88 ± 14	0.0005
VD Volume télésystolique (ml)	59 ± 22	79 ± 21	0.0004
VD Volume télésystolique indexé (ml/m ²)	32 ± 17	41 ± 9	0.018
VD Volume d'éjection (ml)	66 ± 17	92 ± 19	<0.0001
VD Volume d'éjection indexé (ml/m ²)	35 ± 12	47 ± 7	<0.0001

C. Fibrose diffuse, régionale et œdème	TC (n=46)	VS (n=25)	Valeur de p
VEC coupe basale	0,265 ± 0,035	0,232 ± 0,023	<0.0001
VEC coupe mid-ventriculaire	0,270 ± 0,032	0,230 ± 0,026	<0.0001
Ratio T2 stir	1,80 ± 0,31	NA	
Présence de fibrose régionale (LGE)	25 (54%)	NA	
Quantité de fibrose régionale (% de la masse analysée)			
TOUS	6 ± 9	NA	
LGE+	11 ± 10	NA	

Valeurs morphologiques obtenues sur les séquences cinématiques pour le ventricule gauche (A.) et le ventricule droit (B.). Mesures de fibrose diffuse sur cartographie T1, de fibrose régionale en LGE et d'œdème en T2-stir (C.).

TC= transplanté cardiaque ; VS=volontaire sain ; VG=Ventricule gauche ; VD=Ventricule droit ; VEC= Volume Extracellulaire ; LGE=Late Gadolinium Enhancement ou Rehaussement Tardif au Gadolinium.

Tableau VIII. Comorbidités et traitements médicamenteux des TC

A. Comorbidités des TC		B. Traitements des TC	
Étiologie de la CMP pré-TC		Traitement Immunosuppresseur Prednisone MPA Cyclosporine Tacrolimus Sirolimus	5 (11%) 39 (85%) 5 (11%) 34 (74%) 12 (26%)
Dilatée	10 (22%)		
Ischémique	18 (39%)		
Virale	9 (20%)		
Autres ¥	9 (20%)		
Diabète pré-greffe / actuel	8 (17%) / 14 (30%)		
Hypertension pré-greffe / actuel	10 (22%) / 29 (63%)		
Dyslipidémie pré-greffe / actuel	22 (48%) / 30 (65%)	Traitement cardio-vasculaire IECA Bloqueurs Angiotensine Diurétiques Antag Aldostérone Bêta-bloquants Bloqueurs calciques Statines	9 (20%) 23 (50%) 17 (37%) 2 (4%) 12 (26%) 23 (50%) 39 (85%)
Tabagisme actif	3 (7%)		
Score de rejet	0,69 ± 0,35		
VDG			
Grade 0 (absence de VDG)	23 (50%)		
Grade 1 (VDG légère)	17 (37%)		
Grade 2 (VDG modérée)	5 (11%)		
Grade 3 (VDG sévère)	1 (2%)		

TC=Transplantation Cardiaque ; CMP=Cardiomyopathie; VDG=Vasculopathie du Greffon ; MPA=mycophenolic acid ; IECA= Inhibiteur de l'enzyme de Conversion de l'Angiotensine.
¥ inclus CMP rhumatismale, valvulaire, non-compaction, hypertrophique, congénitale, restrictive et cardiomyopathie du peri-partum.

1.3 Comparaison de la réponse aux manœuvres respiratoires entre les TC et les VS

Les variations de signal d'intensité du myocarde global avant et après manoeuvres respiratoires sont exprimées en pourcentage de changement (%SI).

La réponse à l'hyperventilation, nommée HV-SI [%], est un reflet de la capacité du myocarde à se vasoconstricter tandis que les changements survenant au fil de l'apnée, représentés par HV-LA30sec-SI [%], HV-LAmax-SI [%], sont liés à la vasodilatation du réseau sanguin coronarien épicaudique et intramyocardique.

Dans un premier temps, nous avons comparé les moyennes des 2 populations pour ces variables dans chaque plan de coupe. Les valeurs de HV-SI [%], HV-LA30sec-SI [%], HV-LAmax-SI [%] ne différaient pas significativement entre la coupe basale et mid-ventriculaire d'un même individu, c'est pourquoi nous avons moyenné les valeurs des 2 coupes ventriculaires afin d'alléger les analyses et les figures en découlant (**Figure 14 A, B, C**).

Les réponses aux manœuvres respiratoires pour nos deux populations et selon le grade de VDG sont reprises dans le **Tableau IX**.

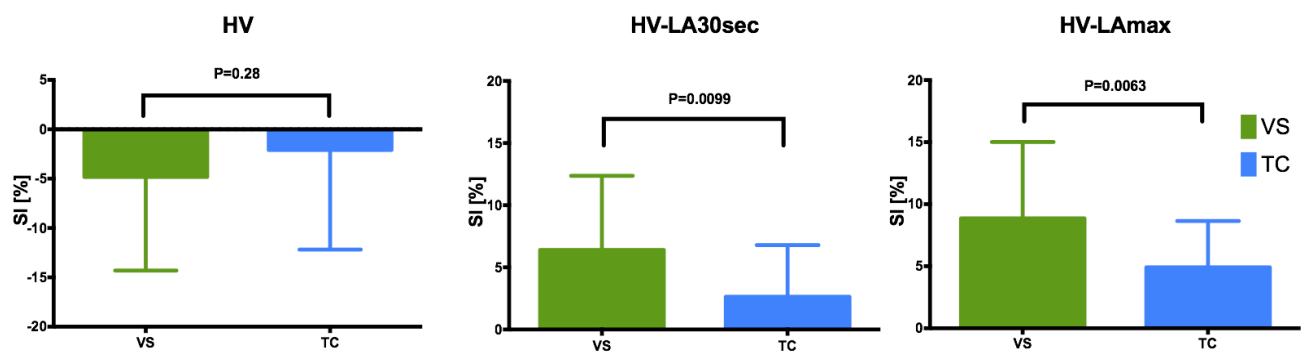
Tableau IX. Réponses aux manœuvres respiratoires des VS et des TC selon le grade de VDG

Variations de signal d'intensité (%changement)	VS (n=25)	TC				P value (VS-TC tous)	P value (VS – TC VDG 0)
		Tous (n=46)	VDG 0 (n=23)	VDG 1 (n=17)	VDG 2-3 (n=6)		
HV	-4.83±9.48	-2.10±10.09	-1.53±12.86	-5.07±5.24	3.83±6.24	0.28	0.32
HV-LA 30sec	6.40±5.96	2.63±4.16	2.62±4.60	3.94±2.63	-2.24±3.65	p<0.01	p<0.05
HV-LA max	8.86±6.15	4.91±3.74	5.09±4.20	5.88±2.73	1.02±2.03	p<0.01	p<0.05

La réponse vasodilatatrice des greffés à 30 secondes d'apnée (HV-LA30sec-SI [%]) est significativement atténuée comparativement aux volontaires sains (2,71±4,27 versus 6,92±5,88 p<0.005 pour la coupe basale ; 2,07±5,26 versus 5,75±6,69 p<0.05 pour la coupe mid-ventriculaire ; 2,63±4,16 versus 6,40±5,96 p<0.01 pour les valeurs moyennées des 2 coupes). La différence entre les 2 populations est également significative lorsqu'on s'intéresse au changement de signal d'intensité maximal (HV-LAmax-SI [%]) atteint au cours de l'apnée (5,09±4,47 versus 9,27±6,03 p<0.005 pour la coupe basale ; 4,50±4,25 versus 8,11±6,50 p<0.05 pour la coupe mid-ventriculaire ; 4,91±3,74 versus 8,86±6,15 p<0.01 pour les valeurs

moyennées des 2 coupes), TC versus VS respectivement. La réponse à l'hyperventilation (HV-SI [%]), par contre, n'est pas différente entre les greffés et les volontaires sains ($-1,56 \pm 10,37$ versus $-5,68 \pm 9,23$ $p=0.11$ pour la coupe basale ; $-3,90 \pm 6,80$ versus $-3,57 \pm 9,86$ $p=0.88$ pour la coupe mid-ventriculaire ; $-2,1 \pm 10,09$ versus $-4,83 \pm 9,48$ $p=0.28$).

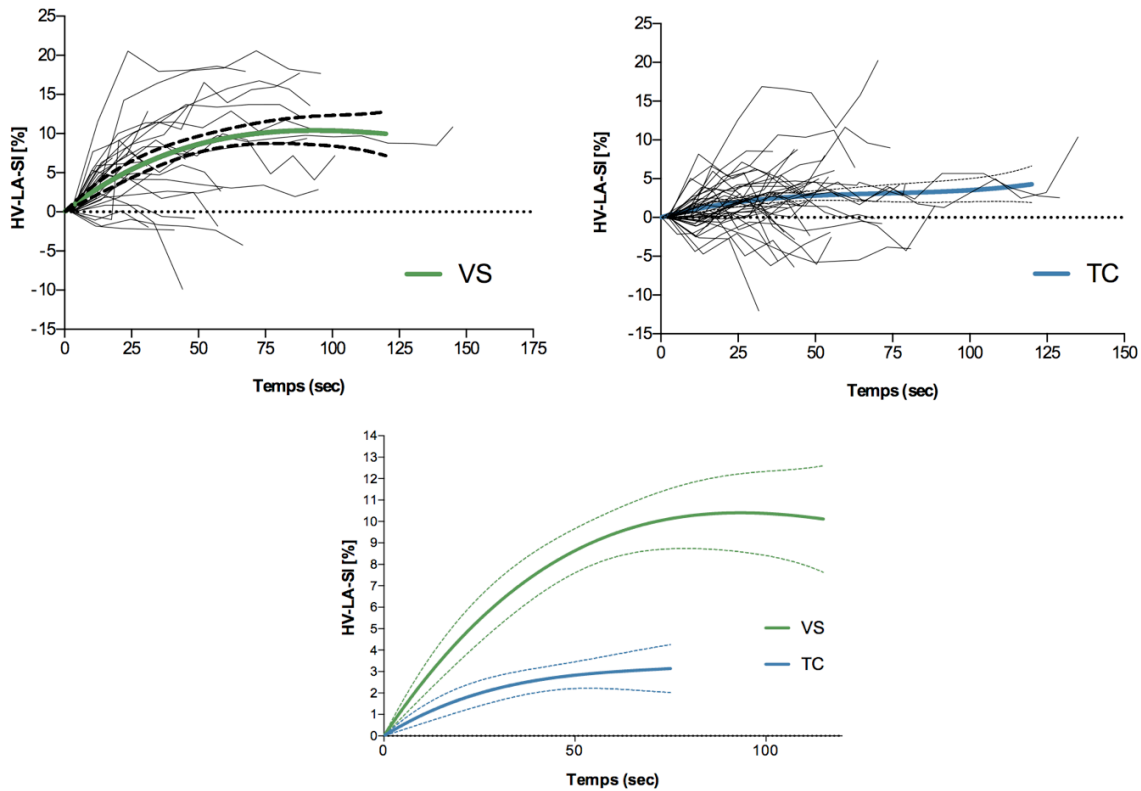
Figure 14. Réponses aux manœuvres respiratoires des VS et des TC



La réponse à l'hyperventilation ne diffère pas entre les TC et les VS (A.). En revanche, la réponse à l'apnée suivant l'hyperventilation est moindre dans le groupe TC que VS, aussi bien le changement de SI à 30sec (B.) que le changement maximal de SI en cours d'apnée (C.)

Ensuite, nous avons comparé le profil de réponse des 2 populations tout au long de l'apnée à nouveau dans chaque plan de coupe. Les graphiques de la **Figure 15** représentent l'ensemble des changements de SI mesurés en fonction du temps dans nos 2 populations. Le temps 0 correspond au début de l'apnée. Les variations de SI sont exprimées en % de changement comparativement au SI mesuré sur la première image obtenue après l'hyperventilation c'est – dire au début de l'apnée.

Figure 15. Courbes individuelles et moyennes de réponse microvasculaire lors de la manœuvre respiratoire HV-LA



En haut : Courbes individuelles (en noir) du changement de SI au fil de l'apnée lors de la manœuvre HV-LA. Le SI de référence est celui de la première télésystole après l'hyperventilation et correspond au temps 0 (début d'apnée). En moyennant l'ensemble des valeurs de chaque population, à partir de courbes individuelles, obtention d'une courbe moyenne de la réponse globale de chaque groupe, VS à gauche et TC à droite.

En bas : Courbes moyennes de réponse globale du groupe VS (en vert) et TC (en bleu)

En testant l'interaction entre les facteurs 'population' et 'temps' nous obtenons une p-value de 0.2967, ce qui nous informe que le comportement des 2 groupes au travers du temps est le même. En effet, les courbes de HV-LA-SI [%] en fonction du temps, évoluent dans le même sens, celui d'un accroissement, que ce soit pour la population des volontaires sains ou des greffés. Ensuite, une p-value de 0.0018 pour l'effet 'population' nous informe que malgré que

les courbes aillent dans le même sens, il y a tout de même une différence entre les 2 groupes. Ces observations sont confirmées par les résultats du modèle de croissance aléatoire. Nous avons demandé au modèle de calculer la pente de chacune des 2 courbes globales, et de nous dire si cette pente est statistiquement différente de 0. Tel qu'observé sur la figure, on note que la pente du groupe 'volontaires sains' (0.08905 SI [%]/sec) est supérieure à celle du groupe 'greffé' (0.05650 SI [%]/sec). Ces 2 pentes sont statistiquement différentes de 0, les p-values 0.0015 et 0.0050 nous le confirmant. Les observations relatées ci-avant ont été les mêmes dans la coupe basale et la coupe mid-ventriculaire analysées individuellement.

Nous nous sommes également intéressés au profil de réponse en début d'apnée (30 premières secondes) et durant le reste de l'apnée (au-delà de 30secondes jusqu'à la fin).

Pour la période de temps entre 0 et 30secondes inclusivement, l'interaction significative $p=0.0005$ nous informe que le profil n'est pas le même pour les 2 groupes. Tel qu'observé sur les graphiques, le groupe VS semble monter vers des valeurs de 10 puis se stabilise alors que le groupe TC demeure près du 0. Ce pattern se reflète au niveau des pentes. La pente de chacun des 2 groupes est positive, significativement différente de 0 ($p<0,0001$ et $p=0,0023$), mais on note que la pente est plus prononcée pour le groupe VS (0.3300 SI [%]/sec contre 0.09712 SI [%]/sec).

Pour la période de temps au-delà de 30 secondes d'apnée, les 2 groupes n'ont pas le même profil, la pente ne va pas dans le même sens pour les 2 groupes et, en plus, elle n'est pas du même ordre de grandeur. La pente du groupe VS est négative, mais, selon le test statistique, elle n'est pas différente de 0 ($p=0.2462$), on peut donc parler d'une tendance à une baisse.

Pour le groupe TC, la pente est positive et tout juste significativement différente de 0 ($p=0.0477$).

On peut conclure de ces analyses de profil de réponse au cours de l'apnée que les volontaires sains ont en moyenne une réponse de plus grande ampleur que les greffés et que l'augmentation du SI se fait plus rapidement (pente 3x plus raide pour les volontaires sains que pour les greffés durant les 30 premières secondes d'apnée). Quant à l'analyse de la fin d'apnée (au-delà de 30sec), les volontaires sains atteignent un plateau pour ensuite amorcer une descente tandis que dans la population des greffés, la pente faiblement positive prouve que le plateau est atteint plus tardivement (voire jamais car durée d'apnée plus courte dans ce groupe).

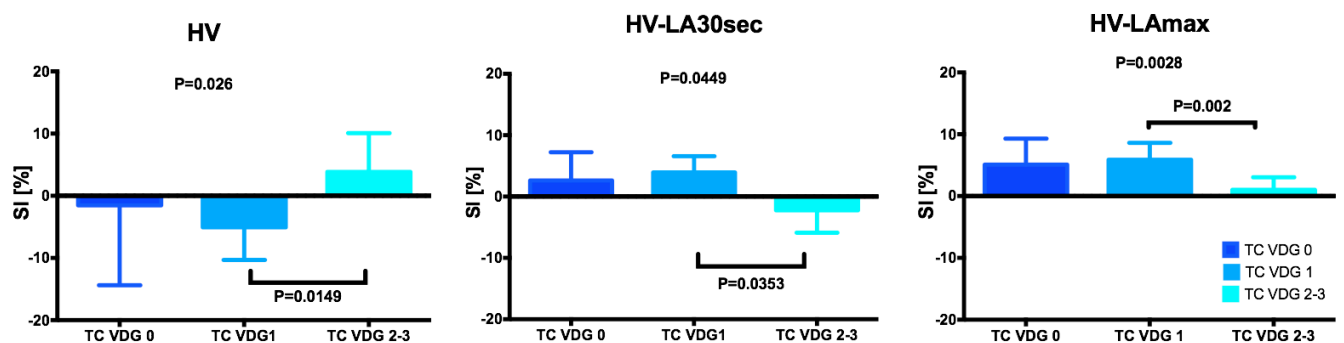
1.4 Impact de la VDG sur la réponse microvasculaire

Les changements de signal d'intensité au cours des manœuvres respiratoires (HV-SI [%], HV-LA30sec-SI [%], HV-LAmax-SI [%]) sont significativement plus faibles voire inversés dans le groupe VDG grade 2 ou 3 comparé au grade 1 et à l'absence de VDG. Il n'y avait pas de différence entre ces 2 derniers groupes (**Figure 16**). Habituellement, la réponse à l'hyperventilation est négative car le SI diminue par rapport à l'état basal lors de la baisse d'oxygénation du myocarde résultant de la vasoconstriction induite par l'hyperventilation. On observe une réponse négative mais faible dans les groupes de TC sans VDG ou avec VDG légère. Par contre, la réponse moyenne du groupe VDG modérée ou sévère est légèrement positive. Le même genre de raisonnement s'applique à la manœuvre HV-LA, chez le VS et dans une moindre mesure chez le transplanté sans VDG ou avec VDG légère, le SI augmente

en cours d'apnée se traduisant par un changement de SI positif par rapport au début de l'apnée. Hors, dans le groupe VDG modérée ou sévère, on observe une réponse moyenne négative signant l'absence totale de vasodilatation et pour certains sujets une vasoconstriction paradoxale.

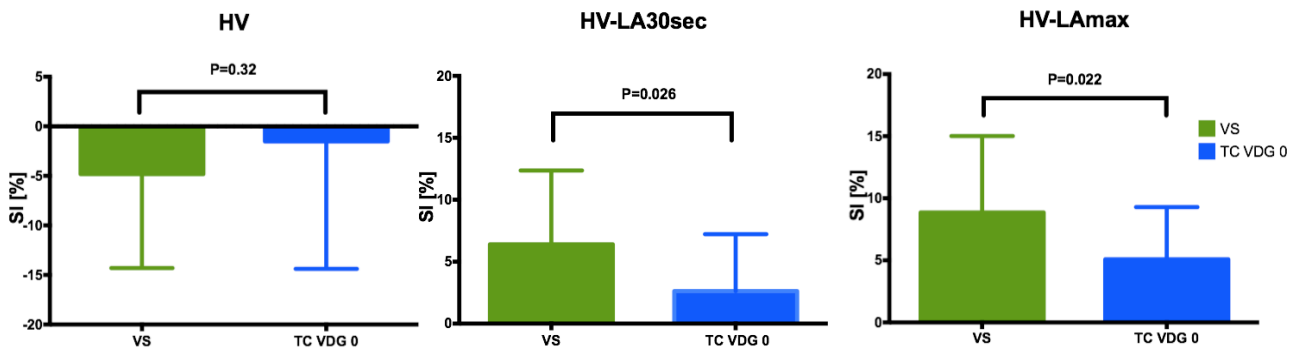
Si on considère uniquement les transplantés cardiaques ne présentant pas de VDG à l'angiographie conventionnelle, leur réponse microvasculaire est atténuée comparativement aux volontaires sains ($p=0.026$ pour HV-LA30sec ; $p=0.022$ pour HV-LAmax) (**Figure 17**).

Figure 16. Réponse microvasculaire selon le grade de VDG



Pour chaque manœuvre, il y a une différence de réponse entre les différents grades de VDG. La différence se situe principalement entre les groupes VDG grade 1 et VDG grade 2-3 et dans une moindre mesure entre les groupes VDG 0 et VDG 2-3. Il n'y a pas de différence significative entre les réponses des groupes VDG 0 et VDG 1.

Figure 17. Réponse microvasculaire des VS et des TC sans VDG



La réponse à l'hyperventilation ne diffère pas entre les 2 groupes.

La réponse microvasculaire à 30sec d'apnée et le changement d'intensité maximal en cours d'apnée des TC ne présentant pas de VDG à l'angiographie est significativement atténuée comparativement aux volontaires sains.

1.5 Corrélation entre la réponse microvasculaire et diverses variables

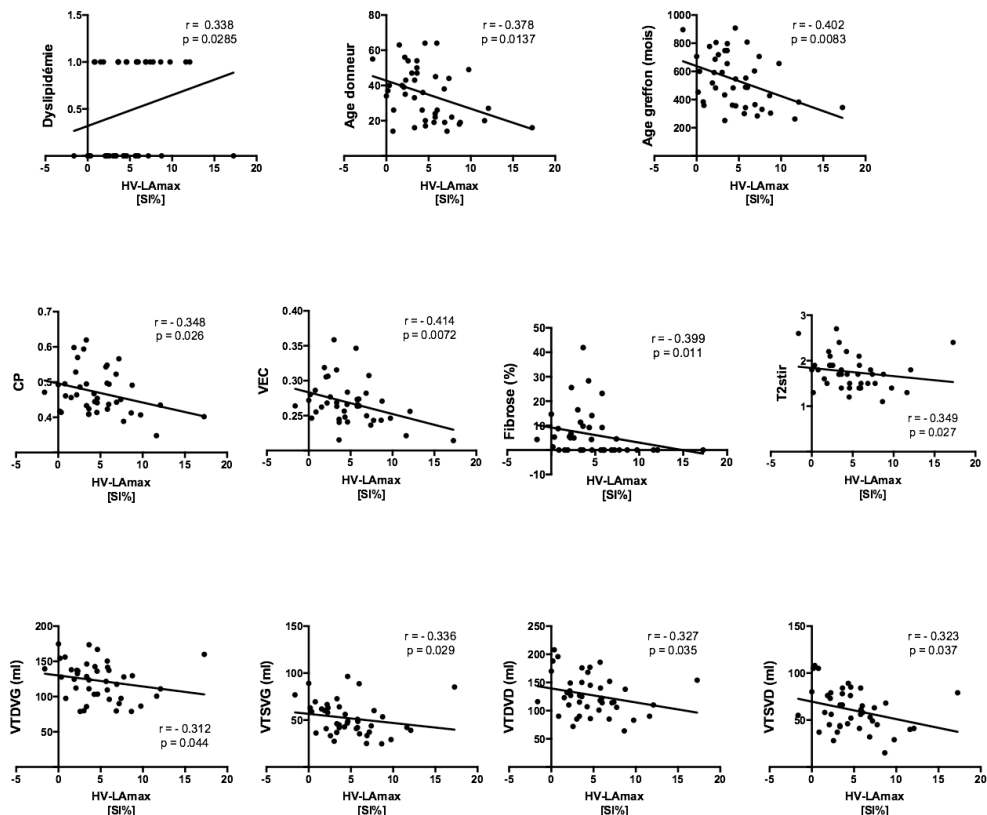
Les variables cliniques auxquelles nous nous sommes intéressées sont : Âge, sexe, poids, taille, IMC, tension artérielle, fréquence cardiaque, âge du donneur, sexe du donneur, étiologie de la cardiopathie menant à la transplantation, HTA, diabète et dyslipidémie actuelle et au moment de la transplantation, tabagisme, temps d'ischémie, délai depuis la transplantation, âge du greffon, degré de VDG à la dernière coronarographie et score de rejet cellulaire.

Les variables issues des analyses de RMC introduites dans les analyses de corrélation sont les suivantes : Fonction et volumes du VG et du VD, masse myocardique du VG sur les séquences cinématiques, coefficient de partition et volume extracellulaire sur les cartographies T1, présence et quantification de la fibrose régionale sur les séquences de rehaussement tardif, œdème sur les séquences T2stir.

La réponse à l'hyperventilation (HV-SI [%]) n'était corrélée à aucune de ces variables.

La réponse vasodilatatrice maximale des greffés (HV-LAmax-SI [%]) est significativement et positivement corrélée à la dyslipidémie prégreffe tandis qu'elle est inversement corrélée à l'âge du donneur et du greffon, aux volumes ventriculaires gauche et droit, au coefficient de partition et au volume extracellulaire sur les cartographies T1, à la présence et au degré de fibrose régionale sur les séquences de rehaussement tardif et au degré d'œdème sur les séquences T2stir (**Figure 18**). Les observations faites pour la dyslipidémie pré-greffe, le coefficient de partition et le volume extracellulaire se retrouvent également pour la réponse des greffés à 30secondes d'apnée (HV-LA30sec-SI [%]). La fonction ventriculaire gauche et droite étaient également positivement corrélées au HV-LAmax-SI [%] mais uniquement sur la coupe basale.

Figure 18. Variables corrélées à la réponse maximale en cours d'apnée (HV-LA max)



En haut, variables cliniques corrélées au HV-LAmax, la présence de dyslipidémie est corrélée avec une meilleure réponse microvasculaire (corrélation positive) tandis que l'âge du donneur et l'âge du greffon sont corrélés négativement.

Au milieu, corrélation négative entre la réponse microvasculaire et les mesures d'œdème (T2stir) et de fibrose régionale (%fibrose au LGE) et diffuse (VEC et CP).

En bas, corrélation négative entre la réponse microvasculaire et les volumes télédiastoliques et télésystoliques du VG et du VD.

Abréviations : VEC=volume extracellulaire ; CP=coefficient de partition ; VTDVG=volume télédiastolique du ventricule gauche ; VTSVG=volume télésystolique du ventricule gauche ; VTDVD=volume télédiastolique du ventricule droit ; VTSVD=volume télésystolique du ventricule droit.

1.6 Prédicteurs potentiels de réponse microvasculaire anormale

Pour définir la normalité de la réponse microvasculaire nous nous sommes basés sur la réponse de notre population de volontaires sains. La réponse des greffés a été considérée anormale si elle était inférieure à la réponse moyenne des volontaires sains réduit d'un écart-type et ce dans au moins une des coupes analysées. Les variables énumérées dans le paragraphe précédent ont été considérées comme des variables indépendantes dans des modèles de régression logistique univariée afin d'établir leur potentiel rôle prédicteur de la réponse microvasculaire anormale.

Pour la réponse à 30sec d'apnée (HV-LA30sec-SI [%]) nous avons 24 répondeurs normaux contre 15 anormaux parmi les TC.

En régression logistique univariée, l'augmentation des volumes télésystoliques et dans une moindre mesure des volumes télédiastoliques du VG et du VD semblent prédire une réponse microvasculaire anormale.

La proportion de greffés ayant reçu un cœur de donneur masculin est plus importante dans le groupe « répondeurs anormaux » (87% donneur masc -13% donneur féminin) que dans le groupe « répondeurs normaux » (58% donneur masc - 42% donneur féminin). Le test de

régression logistique n'atteint pas la significativité pour la variable sexe du donneur ($p=0.0759$) mais on peut dire qu'il y a une tendance à avoir une réponse microvasculaire anormale lorsque le donneur était de sexe masculin.

Pour la réponse maximale en cours d'apnée (HV-LAmax-SI [%]) nous avons 20 répondeurs normaux contre 22 anormaux parmi les TC.

En régression logistique univariée, l'absence de dyslipidémie avant transplantation et au moment de l'inclusion dans l'étude, l'absence d'HTA, l'augmentation du volume extracellulaire (représentant la fibrose myocardique diffuse) et l'augmentation du ratio T2stir sur la coupe basale (marqueur d'œdème myocardique) seraient des prédicteurs d'une réponse microvasculaire anormale.

L'âge du donneur est de 31 ± 16 ans dans le groupe « réponse normale » contre 39 ± 13 ans dans le groupe « réponse anormale ». En régression logistique univariée, il y a une tendance à avoir une réponse microvasculaire anormale, plus l'âge du donneur augmente ($p=0.0778$) sans atteindre la significativité statistique.

La proportion de greffés présentant de la fibrose régionale sur les séquences de rehaussement tardif (LGE+) est plus importante dans le groupe « répondeurs anormaux » (68% LGE+ et 32% LGE-) que dans le groupe « répondeurs normaux » (40% LGE+ et 60% LGE-), autrement dit lorsque LGE+ 65% vont avoir une réponse anormale contre 37% de réponse anormale lorsque LGE-. Le test de régression logistique n'atteint pas la significativité pour la variable fibrose régionale au LGE ($p=0.0709$) mais on peut dire qu'il y a une tendance à avoir une réponse microvasculaire anormale lorsqu'il y a de la fibrose régionale au LGE.

Les résultats des tests de régressions logistiques univariés identifiant les prédicteurs potentiels de réponse microvasculaire anormale sont repris dans le **Tableau X**

Un modèle de régression logistique multivariée n'a pu être réalisé étant donné le faible nombre de sujet dans chaque groupe.

Tableau X. Prédicteurs potentiels de réponse microvasculaire anormale

Paramètres pour HV-LA30sec	Valeur de p	Odds Ratio [Intervalles de confiance à 95%]
Volume télédiastolique du VG (+1mL)	0.0509	1.028 [1 ; 1.056]
Volume téléstolique du VG (+1mL)	0.0496	1.040 [1 ; 1.082]
Volume télédiastolique du VD (+1mL)	0.0902	1.018 [0.997 ; 1.040]
Volume téléstolique du VD (+1mL)	0.0379	1.039 [1.002 ; 1.078]
Paramètres pour HV-LAmax		
Dyslipidémie pré-greffe	0.0075	0.16 [0.042 ; 0.613]
Dyslipidémie actuellement	0.0115	0.147 [0.033 ; 0.651]
HTA actuellement	0.0486	0.25 [0.063 ; 0.992]
VEC (+0,01 unité)	0.0376	1.323 [1.016 ; 1.722]
T2stir coupe basale (+ 0,1unité)	0.0185	1.327 [1.049 ; 1.678]

L'absence de dyslipidémie avant transplantation et au moment de l'inclusion dans l'étude confère un risque 6 à 7x plus important d'avoir une valeur HV-LAmax anormale que la présence de dyslipidémie.

L'absence d'HTA au moment de l'inclusion dans l'étude confère un risque 4x plus important d'avoir une réponse microvasculaire anormale par rapport aux patients ayant de l'HTA.

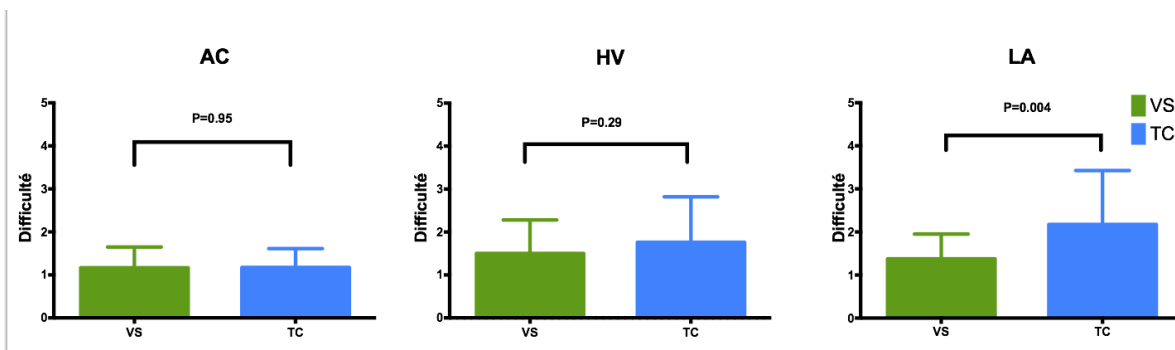
Chaque augmentation du volume extracellulaire d'un centième d'unités ou du ratio T2stir d'un dixième d'unité multiplie le risque de réponse anormal par 1.3.

1.7 Faisabilité des manœuvres respiratoires

L'appréciation subjective des participants sur la faisabilité des manœuvres respiratoires et la survenue d'éventuel effet indésirable a été recensé par questionnaire en fin d'examen (**Annexe**). Les notes attribuées subjectivement par chaque participant pour les apnées courtes, l'hyperventilation et les apnées de longues durées ont été moyennées pour l'ensemble de la

population et représentées dans la **Figure 19**. On observe que la difficulté à réaliser les apnées courtes (requis pour toutes les séquences de RMC en dehors des manœuvres respiratoires) et l'hyperventilation ne diffère pas entre les volontaires sains et les TC. Cependant les TC éprouvent davantage de difficulté que les VS à réaliser les longues apnées (LA) avec une gradation moyenne de $2,17 \pm 1,25$ contre $1,37 \pm 0,58$ ($p=0.004$).

Figure 19. Évaluation moyenne de la difficulté à réaliser les manœuvres respiratoires

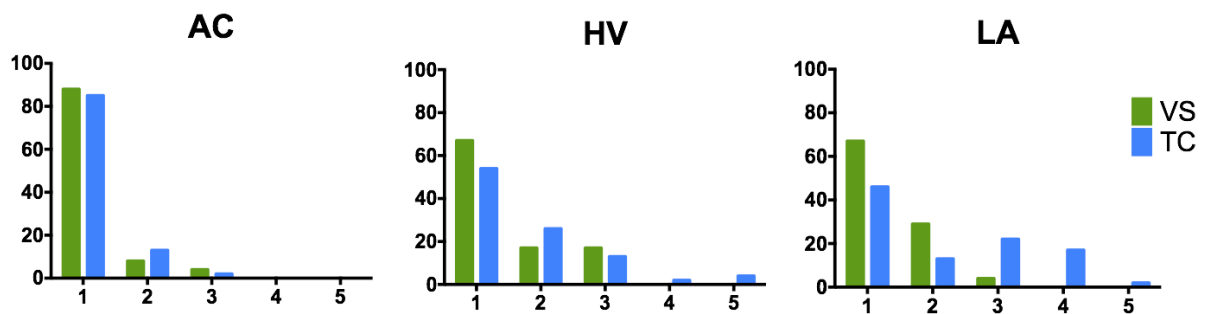


La **Figure 20** représente la proportion de la population selon le grade de difficulté à réaliser l'hyperventilation, les apnées courtes et les apnées de longue durée. Les grades s'échelonnent de 1 à 5 avec un degré de difficulté croissante. Les apnées courtes (AC) ne sont pas difficiles à réaliser puisque 100% des VS et des TC lui ont attribué un grade inférieur ou égal à 3.

L'hyperventilation n'est difficile à réaliser pour aucun VS mais un grade de 4 ou 5 est attribué par 6% des TC. Les apnées longues sont réputées difficile ou très difficile à réaliser pour 17% et 2% des TC respectivement contre 0% chez les VS. Pour rappel, 4 TC et 1 VS n'avaient pas réussi à maintenir une apnée d'au moins 30 secondes. Le VS dont l'apnée était de durée insuffisante est le seul du groupe ayant attribué un score de 3 pour l'apnée longue. Sur les 4 TC dans ce cas de figure, les scores attribués pour l'apnée longue étaient 2, 3, 3 et 4. Enfin, les

3 TC ayant été exclu des analyses en raison d'images de RMC ininterprétables, avaient attribué pour l'hyperventilation un score de 5, 3 et 1; pour l'apnée courte 1, 2 et 2 et pour l'apnée longue 4, 3 et 4. Ces scores exprimant une difficulté à réaliser les manœuvres pourraient expliquer une mauvaise tenue des apnées, résultant en une dégradation des images.

Figure 20. Grade de difficulté à réaliser les manœuvres respiratoires



Les 5 grades de difficulté étaient définis comme suit : 1=très facile, 2=facile, 3=moyennement facile, 4=difficile, 5=très difficile à réaliser. AC=Apnée courte; HV=Hyperventilation; LA=Longue apnée.

Dans les 2 groupes, les effets indésirables étaient peu fréquents, de nature peu gênante et disparaissant spontanément à la fin de la manœuvre respiratoire.

Chez les VS, 83% ont déclaré n'avoir éprouvé aucun effet indésirable. Suite à l'hyperventilation, on recense 2 participants qui ont ressenti des étourdissements, 1 des picotements au niveau des doigts et 1 les deux symptômes mentionnés ci-avant. Aucun effet indésirable n'a été ressenti durant les apnées courtes et les apnées longues.

Chez les TC, 91% ont déclaré n'avoir éprouvé aucun effet indésirable. On note, 2 oppressions thoraciques et 1 étourdissement lié à l'hyperventilation et 1 oppression thoracique liée à l'apnée longue. Aucun effet indésirable n'a été ressenti durant les apnées courtes.

1.8 Qualité technique des images de la séquence RMC-SO

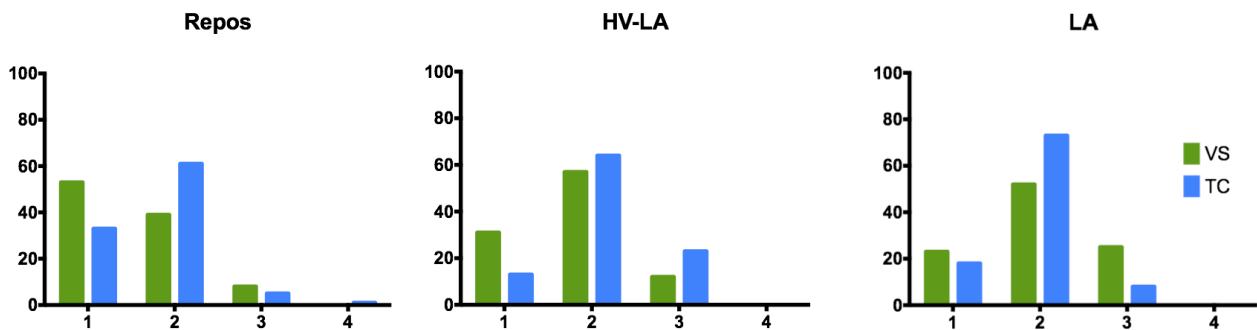
L'analyse de qualité a été effectuée pour les images dont les valeurs ont été incluses dans les analyses de réponse aux manœuvres respiratoires.

Chez les VS, un total de 324 mesures HV-LA comportant 1944 segments ont été analysées. Dix-sept segments (0,87%) ont été exclus pour artéfacts concernant plus d'un tiers de la superficie du segment et rendant l'analyse de ces segments non fiable.

Chez les TC, un total de 544 mesures HV-LA comportant 3264 segments ont été analysées. 190 segments (5,8%) ont été exclus pour artéfacts concernant plus d'un tiers de la superficie du segment et rendant l'analyse de ces segments non fiable.

La **Figure 21** représente la proportion de participants selon le grade de qualité des images au repos, lors de la longue apnée suivant l'hyperventilation (HV-LA) et à titre informatif lors de la longue apnée non précédée d'hyperventilation (LA).

Figure 21. Grade de qualité des images de RMC-SO



Les 4 grades de qualité d'image étaient définis comme suit : 1=parfaite, 2=bonne, 3=moyenne, 4=mauvaise.

1.9 Reproductibilité inter-observateurs des mesures RMC-SO

Un deuxième lecteur a analysé les images de RMC-SO de 13 patients greffés choisis aléatoirement, à l'aveugle des analyses faites par le lecteur principal. Les mesures considérées dans la comparaison sont le % de changement entre la première image d'apnée et l'image de repos (HV), entre l'image à 30 secondes d'apnée et la première image d'apnée (HV-LA 30sec) et entre l'image dont le SI était maximal et la première image d'apnée (HV-LA max), chacune de ces mesures était obtenue sur la coupe basale et mid-ventriculaire.

Selon les critères énoncés dans l'article d'analyse statistique de Fleiss¹⁰⁰ en 1986, plus la corrélation intraclass (ICC) est élevée (entre 0 et 1), plus la reproductibilité est bonne.

On considère que la reproductibilité est bonne à excellente pour une valeur d'ICC > 0,75 ; acceptable entre 0,40 et 0,75 et faible si ICC < 0,40. Les ICC et leurs intervalles de confiance pour chaque mesure de RMC-SO sont reprises dans le **Tableau XI** : la reproductibilité de la technique est jugée « d'acceptable » à « bonne à excellente »

Tableau XI. Reproductibilité inter-observateurs des mesures RMC-SO

Mesures RMC-SO	ICC	IC 95%
HV coupe basale	0.76	(0.3727 ; 0.9184)
HV coupe mid-ventriculaire	0.88	(0.6403 ; 0.9624)
HV-LA30sec coupe basale	0.63	(0.1295 ; 0.8719)
HV-LA30sec coupe mid-ventriculaire	0.54	(0.0087 ; 0.8338)
HV-LAmax coupe basale	0.82	(0.5085 ; 0.9406)
HV-LAmax coupe mid-ventriculaire	0.58	(0.1002 ; 0.8484)

Discussion

Nos résultats indiquent que les variations de signal d'intensité en RMC-SO au cours de manœuvres respiratoires vasomodulatrices d'apnée précédée d'hyperventilation sont significativement atténuées chez les transplantés cardiaques en comparaison aux volontaires sains. Les greffés présentant une vasculopathie du greffon de grade modéré ou sévère à l'angiographie conventionnelle ont une réponse significativement plus basse que ceux ayant une VDG légère ou l'absence de VDG, alors qu'il n'y a pas de différence de réponse entre ces 2 derniers groupes. Enfin, les variations de signal d'intensité en cours d'apnées (à 30 sec et maximale) montrent que même en l'absence de VDG décelable à l'angiocoronarographie, la réponse est atténuée comparativement aux volontaires sains.

La mise en évidence d'une anomalie d'oxygénation myocardique après transplantation cardiaque y compris en l'absence d'atteinte épicaudique à l'angiocoronarographie soulève l'importance de développer des techniques plus sensibles pour le dépistage de la VDG. En particulier, une méthode capable de déceler l'atteinte microvasculaire dont le rôle pronostic a été démontré. En effet, la plupart des méthodes non-invasives actuellement utilisées en pratique clinique ne parviennent pas à déceler l'atteinte microcirculatoire. De plus, elles présentent de nombreux inconvénients tel qu'irradiation, injection de traceur radioactif ou de produit de contraste et utilisation de stresseurs pharmacologiques non dénués d'effets indésirables. La méthode RMC-SO couplée aux manœuvres respiratoires que nous avons utilisée est fondée sur les propriétés paramagnétiques de la déoxyhémoglobine (principe BOLD) pour déceler l'ischémie myocardique, elle est non irradiante et ne recourt ni à

l'injection de gadolinium pour obtenir les images ni à l'utilisation de stresseur pharmacologique pour induire une vasodilatation. L'absence d'injection de produit de contraste à base de Gadolinium et d'irradiation, font de la RMC-SO une méthode de choix pour le suivi des patients transplantés. En effet, la prévalence de l'insuffisance rénale est d'environ 50% la première année¹⁰¹ suivant la greffe et augmente au fil des années avec 77% des transplantés souffrant d'insuffisance rénale à 10ans et 91% à 20 ans post-transplantation¹⁰². Parmi ceux-ci environ 20% présentent une insuffisance rénale sévère rendant l'injection de gadolinium ou de produit de contraste iodé contre-indiquée. De plus, les sociétés savantes recommandent un dépistage annuel d'ischémie myocardique afin de diagnostiquer la VDG le plus précocement possible. Sachant que le risque de développer des cancers est proportionnel à la dose de radiation cumulée¹⁰³, il est primordial de privilégier une technique dénuée d'irradiation lorsqu'un examen de dépistage doit être réalisé de façon itérative.

L'un des objectifs principaux de ce projet était de s'assurer de la faisabilité de la RMC-SO et des manœuvres respiratoires dans une population de patients transplantés cardiaques. Les patients ont évalué subjectivement la difficulté avec laquelle ils parvenaient à réaliser l'hyperventilation et les apnées, près d'un cinquième des patients ont considéré l'apnée longue difficile ou très difficile à maintenir, contre aucun des volontaires sains. Cependant, aucun patient n'a été incapable de réaliser les manœuvres et seulement 4 (8,7%) ont maintenu l'apnée moins de 30secondes. Les effets indésirables étaient peu fréquents, peu gênants et spontanément résolutif à l'arrêt des manœuvres. Objectivement, la durée maximale d'apnée dans notre population de greffés était en moyenne de 54 ± 24 secondes, ce qui implique que la

grande majorité des patients atteint le point seuil de 30secondes où la différence entre les patients et les volontaires sains est significative. L'analyse des courbes de variation de signal au fil de l'apnée montre que la pente est nettement plus faible chez les greffés et ce dès les premières secondes d'analyse.

La qualité des images était moins bonne dans le groupe TC en raison d'artéfact lié à la sternotomie, aux clips métalliques utilisés à visée hémostatique lors de la chirurgie de transplantation et parfois à l'implantation de stent coronarien. La séquence utilisée pour la RMC-SO est très sensible aux inhomogénéités de champs magnétique, les artéfacts y sont donc majorés d'autant plus que nous avons opté pour l'aimant 3T afin d'amplifier les variations de signal d'intensité. Néanmoins, près de 95% des segments imagés ont pu être inclus dans l'analyse car ils n'étaient que partiellement affectés par des artéfacts (moins d'un tiers de la superficie du segment). Enfin, l'analyse des images de RMC-SO par 2 lecteurs indépendants montre une reproductibilité acceptable à très bonne selon les types de mesures comparées.

Les analyses de corrélation et de prédicteurs de réponse anormale montrent que l'oxygénation myocardique des greffés, représentée par la variation de signal d'intensité sous vasodilatation physiologique, est moins bonne lorsque l'âge du donneur ou du greffon est plus élevé, lorsque la fonction des ventricules est altérée ou que les ventricules sont dilatés et lorsque le greffon présente des signes de fibrose régionale ou diffuse ou d'œdème myocardique. Par contre, l'oxygénation myocardique est meilleure chez les patients diagnostiqués dyslipidémiques ou hypertendus.

Les prédictors de moins bonne oxygénation myocardique tombent sous le sens, un greffon plus âgé ou issu d'un donneur plus âgé est plus à risque d'être dysfonctionnel. L'âge du donneur est un facteur non-immunologique reconnu de VDG¹⁰⁴. La diminution de fraction d'éjection ventriculaire et l'augmentation des volumes ventriculaires sont liées au remodelage d'un myocarde soumis à une surcharge de volume ou de pression ou sujet à de l'ischémie chronique. La détection d'une dysfonction du greffon se fait d'ailleurs par le suivi de la fraction d'éjection ventriculaire dont la diminution fait poser le diagnostic de rejet aigu ou chronique du greffon. Enfin, l'existence d'œdème ou de fibrose au sein du myocarde altère très certainement sa fonction contractile et microvasculaire. Histologiquement, l'existence de fibrose périartériolaire fait partie des critères diagnostiques de la microvasculopathie post-transplantation¹⁰⁵. La présence d'œdème au sein du myocarde est liée à l'existence d'un processus inflammatoire, hors la persistance d'un status pro-inflammatoire après transplantation cardiaque est incriminé dans le développement de la VDG⁸.

En revanche, l'effet favorable de l'HTA ou de la dyslipidémie paraît contre-intuitif car il s'agit de facteurs de risque démontré de maladie coronarienne et d'atteinte microvasculaire¹⁰⁶. Notre hypothèse est que l'existence de ces facteurs de risque en pré-greffe a conduit à une prise en charge thérapeutique comportant des statines (pour la dyslipidémie) et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des bloqueurs du récepteur à l'angiotensine (pour l'hypertension) dont les effets favorables sur la microvascularisation sont prouvés. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion jouent un rôle favorable de remodelage inverse au niveau des artérioles intramyocardiques¹⁰⁷, leur prise a été associée à une diminution de l'hyperplasie intimale¹⁰⁸ et à la régression des plaques visualisées par USIV¹⁰⁹. Les statines ralentissent l'évolution de la VDG, diminuent l'incidence de rejet et améliorent la survie post-

transplantation^{110,111} (indépendamment de la diminution des taux de lipides sériques). Ces effets sont en partie attribuables à leur action anti-inflammatoire et immunomodulatrice^{8,112}. L'administration de ces traitements pléotropes bénéfiques sur un cœur sain dès son implantation aurait joué un rôle préventif sur l'évolution de la microvasculopathie du greffon. Une étude ciblée sur le rôle de ces facteurs dans la genèse de la VDG et l'impact des traitements évoqués est nécessaire afin de vérifier notre hypothèse.

Limites

L'objectif principal de notre projet était de démontrer que la RMC-SO était capable de déceler une altération de l'oxygénation myocardique chez les patients transplantés cardiaques en comparaison à une population de volontaires sains. L'interprétation des mesures de RMC-SO est limitée par l'absence d'un examen de contrôle considéré comme gold standard de l'évaluation de la microcirculation. Etant donné l'impossibilité à mesurer de manière non invasive la fonction microvasculaire myocardique, nous ne pouvons formellement affirmer que les modifications d'intensité de signal secondaires aux manœuvres respiratoires vasomodulatrices sont le reflet de l'intégrité de la microvascularisation myocardique ni que la réponse atténuée en RMC-SO est liée à l'existence d'une atteinte microvasculaire. Pour ce faire, il aurait fallu associer à notre projet des prélèvements de tissu myocardique pour une analyse histologique de la microvascularisation. Erbel et al¹¹³ ont récemment publié une validation histologique de l'étude de la perfusion myocardique de premier passage en RMC, prouvant la corrélation entre l'atteinte microvasculaire et les anomalies de perfusion en RMC dans une population de 63 transplantés cardiaques.

Cependant, la technique RMC-SO a déjà été largement validée par des modèles expérimentaux chez l'animal et chez l'homme, elle mesure exactement le niveau d'oxygénation du myocarde, c'est-à-dire la résultante de la balance apport/consommation d'oxygène par le myocarde. A l'heure actuelle, la seule autre méthode d'imagerie reflétant cet équilibre est le PET et la RMC-SO y a été comparée avec succès^{68,75}.

De plus, un défaut d'oxygénation myocardique, se traduisant par une réponse anormale aux manœuvres vasomodulatrices en RMC-SO, peut être lié soit à une atteinte microvasculaire soit à une atteinte des vaisseaux épicardiques soit à une combinaison des deux. La réponse globale ne permet pas de distinguer ces deux composantes en l'absence de coronarographie. C'est lorsqu'une VDG macroscopiquement détectable par angiographie coronaire a été exclue que nous pouvons déduire qu'il existe une microvasculopathie expliquant une réponse atténuée en RMC-SO. Idéalement, l'évaluation de la VDG par coronarographie doit être faite au moment de l'évaluation par RMC-SO pour se prononcer sur l'état de la microvascularisation.

La gradation de la VDG dans notre population se base sur le résultat de la dernière angiographie réalisée au cours du suivi des patients, cette dernière n'était pas réalisée dans le cadre de notre projet de recherche mais bien selon des standards de bonne pratique clinique. A l'Institut de Cardiologie de Montréal, contrairement à la plupart des centres américains, l'angiographie n'est réalisée que lorsqu'une ischémie est suspectée cliniquement ou par les méthodes d'évaluations annuelles non invasives. De ce fait, le grade de VDG est potentiellement sous-évalué. De plus, les angiographies ne comportaient ni USIV ni OCT, ni mesures invasives de réserve fonctionnelle coronaire, techniques permettant d'augmenter la sensibilité à détecter des grades légers de VDG et qui aurait pu servir de méthode étalon-or pour le diagnostic de microvasculopathie.

Perspectives

La RMC-SO couplée aux manœuvres respiratoires a le potentiel d'entrer en concurrence avec les méthodes d'imagerie actuellement disponibles pour le dépistage de la VDG.

Néanmoins, avant d'implémenter cette méthode de dépistage de la VDG par RMC-SO, il faudrait s'assurer par un suivi à long terme que parmi les patients réputés sans atteinte à l'angiographie, ceux présentant une altération de la réponse microvasculaire à la RMC-SO ont un moins bon pronostic que ceux dont la RMC-SO est normale. En effet, sans impact pronostic prouvé, il serait prématuré de déterminer quels patients présentent des altérations de l'oxygénation. D'autant plus que les options thérapeutiques sont limitées. Cependant, au vu du mauvais pronostic de la microvasculopathie (mise en évidence de façon histologique), l'effet défavorable d'une réponse atténuée en RMC-SO est plus que vraisemblable. La confirmation de cette hypothèse nécessite une évaluation prospective de grande amplitude avec comparaison à un étalon-or et mènera nous l'espérons au développement de nouvelles cibles thérapeutiques.

Conclusion

La RMC-SO couplée aux manœuvres respiratoires vasomodulatrices est une technique faisable et reproductible d'évaluation non-invasive de l'oxygénation myocardique chez les transplantés cardiaques. L'oxygénation myocardique est altérée chez les transplantés cardiaques comparativement aux volontaires sains, y compris en l'absence de VDG angiographique faisant de la RMC-SO une technique prometteuse pour le dépistage de l'ischémie myocardique post-transplantation cardiaque.

Bibliographie

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322.
2. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J*. 1967;41(48):1271-1274.
3. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report--2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(10):996-1008.
4. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report--2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(10):1244-1254.
5. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report--2010. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(10):1089-1103.
6. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J*. 1999;138(5 Pt 2):S419-420.
7. Shah PK. Circulating markers of inflammation for vascular risk prediction: are they ready for prime time. *Circulation*. 2000;101(15):1758-1759.
8. Hognestad A, Endresen K, Wergeland R, et al. Plasma C-reactive protein as a marker of cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(3):477-482.
9. White M, Ross H, Haddad H, et al. Subclinical inflammation and prothrombotic state in heart transplant recipients: impact of cyclosporin microemulsion vs. tacrolimus. *Transplantation*. 2006;82(6):763-770.

10. Labarrere CA, Woods JR, Hardin JW, et al. Early inflammatory markers are independent predictors of cardiac allograft vasculopathy in heart-transplant recipients. *PLoS One*. 2014;9(12):e113260.
11. Schmauss D, Weis M. Cardiac allograft vasculopathy: recent developments. *Circulation*. 2008;117(16):2131-2141.
12. Fearon WF, Hirohata A, Nakamura M, et al. Discordant changes in epicardial and microvascular coronary physiology after cardiac transplantation: Physiologic Investigation for Transplant Arteriopathy II (PITA II) study. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(7):765-771.
13. Carrel A. Latent Life of Arteries. *J Exp Med*. 1910;12(4):460-486.
14. Bieber CP, Stinson EB, Shumway NE, Payne R, Kosek J. Cardiac transplantation in man. VII. Cardiac allograft pathology. *Circulation*. 1970;41(5):753-772.
15. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report--2012. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(10):1052-1064.
16. Ramzy D, Rao V, Brahm J, Miriuka S, Delgado D, Ross HJ. Cardiac allograft vasculopathy: a review. *Can J Surg*. 2005;48(4):319-327.
17. Aranda JM, Jr., Hill J. Cardiac transplant vasculopathy. *Chest*. 2000;118(6):1792-1800.
18. Johnson DE, Alderman EL, Schroeder JS, et al. Transplant coronary artery disease: histopathologic correlations with angiographic morphology. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17(2):449-457.
19. Kobashigawa J. What is the optimal prophylaxis for treatment of cardiac allograft vasculopathy? *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2000;1(3):166-171.
20. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(8):914-956.
21. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(7):717-727.
22. Tavakol M, Ashraf S, Brener SJ. Risks and complications of coronary angiography: a comprehensive review. *Glob J Health Sci*. 2012;4(1):65-93.

23. Javaheri A, Saha N, Lilly SM. How to Approach the Assessment of Cardiac Allograft Vasculopathy in the Modern Era: Review of Invasive Imaging Modalities. *Curr Heart Fail Rep.* 2016;13(2):86-91.
24. Schoenhagen P, Nissen S. Understanding coronary artery disease: tomographic imaging with intravascular ultrasound. *Heart.* 2002;88(1):91-96.
25. Tuzcu EM, Kapadia SR, Sachar R, et al. Intravascular ultrasound evidence of angiographically silent progression in coronary atherosclerosis predicts long-term morbidity and mortality after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(9):1538-1542.
26. Kobashigawa JA, Tobis JM, Starling RC, et al. Multicenter intravascular ultrasound validation study among heart transplant recipients: outcomes after five years. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(9):1532-1537.
27. Fearon WF, Balsam LB, Farouque HM, et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation. *Circulation.* 2003;107(25):3129-3132.
28. Hirohata A, Nakamura M, Waseda K, et al. Changes in coronary anatomy and physiology after heart transplantation. *Am J Cardiol.* 2007;99(11):1603-1607.
29. Tona F, Osto E, Famoso G, et al. Coronary microvascular dysfunction correlates with the new onset of cardiac allograft vasculopathy in heart transplant patients with normal coronary angiography. *Am J Transplant.* 2015;15(5):1400-1406.
30. Yang HM, Khush K, Luikart H, et al. Invasive Assessment of Coronary Physiology Predicts Late Mortality After Heart Transplantation. *Circulation.* 2016;133(20):1945-1950.
31. Ghotbi AA, Kjaer A, Hasbak P. Review: comparison of PET rubidium-82 with conventional SPECT myocardial perfusion imaging. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2014;34(3):163-170.
32. Mc Ardle BA, Dowsley TF, deKemp RA, Wells GA, Beanlands RS. Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease?: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(18):1828-1837.
33. Miller CA, Chowdhary S, Ray SG, et al. Role of noninvasive imaging in the diagnosis of cardiac allograft vasculopathy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4(5):583-593.
34. Romeo G, Houyel L, Angel CY, Brenot P, Riou JY, Paul JF. Coronary stenosis detection by 16-slice computed tomography in heart transplant patients: comparison with

conventional angiography and impact on clinical management. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(11):1826-1831.

35. Lavine KJ, Sintek M, Novak E, et al. Coronary collaterals predict improved survival and allograft function in patients with coronary allograft vasculopathy. *Circ Heart Fail.* 2013;6(4):773-784.

36. Costanzo MR, Naftel DC, Pritzker MR, et al. Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography: a multiinstitutional study of preoperative donor and recipient risk factors. Cardiac Transplant Research Database. *J Heart Lung Transplant.* 1998;17(8):744-753.

37. Gao SZ, Hunt SA, Schroeder JS, Alderman EL, Hill IR, Stinson EB. Early development of accelerated graft coronary artery disease: risk factors and course. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(3):673-679.

38. Mehra MR. Contemporary concepts in prevention and treatment of cardiac allograft vasculopathy. *Am J Transplant.* 2006;6(6):1248-1256.

39. Zakliczynski M, Babinska A, Flak B, et al. Persistent mild lesions in coronary angiography predict poor long-term survival of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(6):618-623.

40. Bravo PE, Di Carli MF, Dorbala S. Role of PET to evaluate coronary microvascular dysfunction in non-ischemic cardiomyopathies. *Heart Fail Rev.* 2017;22(4):455-464.

41. Thomson LE, Wei J, Agarwal M, et al. Cardiac magnetic resonance myocardial perfusion reserve index is reduced in women with coronary microvascular dysfunction. A National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored study from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8(4).

42. Cecchi F, Olivotto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2003;349(11):1027-1035.

43. Neglia D, Michelassi C, Trivieri MG, et al. Prognostic role of myocardial blood flow impairment in idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation.* 2002;105(2):186-193.

44. Britten MB, Zeiher AM, Schachinger V. Microvascular dysfunction in angiographically normal or mildly diseased coronary arteries predicts adverse cardiovascular long-term outcome. *Coron Artery Dis.* 2004;15(5):259-264.

45. Haddad F, Khazanie P, Deuse T, et al. Clinical and functional correlates of early microvascular dysfunction after heart transplantation. *Circ Heart Fail*. 2012;5(6):759-768.
46. Hiemann NE, Wellnhofer E, Knosalla C, et al. Prognostic impact of microvasculopathy on survival after heart transplantation: evidence from 9713 endomyocardial biopsies. *Circulation*. 2007;116(11):1274-1282.
47. Hollenberg SM, Klein LW, Parrillo JE, et al. Coronary endothelial dysfunction after heart transplantation predicts allograft vasculopathy and cardiac death. *Circulation*. 2001;104(25):3091-3096.
48. Kubrich M, Petrakopoulou P, Kofler S, et al. Impact of coronary endothelial dysfunction on adverse long-term outcome after heart transplantation. *Transplantation*. 2008;85(11):1580-1587.
49. Escaned J, Flores A, Garcia-Pavia P, et al. Assessment of microcirculatory remodeling with intracoronary flow velocity and pressure measurements: validation with endomyocardial sampling in cardiac allografts. *Circulation*. 2009;120(16):1561-1568.
50. Basic D, Siu SC, Skyba DM, et al. Prognostic value of myocardial perfusion contrast echocardiography in patients with suggested or known ischemic heart disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(10):1203-1210.
51. Schueler BA, Parrish TB, Lin JC, et al. MRI compatibility and visibility assessment of implantable medical devices. *J Magn Reson Imaging*. 1999;9(4):596-603.
52. Sherry AD, Caravan P, Lenkinski RE. Primer on gadolinium chemistry. *J Magn Reson Imaging*. 2009;30(6):1240-1248.
53. Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: A serious late adverse reaction to gadodiamide. *Eur Radiol*. 2006;16(12):2619-2621.
54. Rogosnitzky M, Branch S. Gadolinium-based contrast agent toxicity: a review of known and proposed mechanisms. *Biometals*. 2016;29(3):365-376.
55. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(24):9868-9872.
56. Matthews PM, Honey GD, Bullmore ET. Applications of fMRI in translational medicine and clinical practice. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(9):732-744.

57. Pauling L, Coryell CD. The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1936;22(4):210-216.
58. Atalay MK, Forder JR, Chacko VP, Kawamoto S, Zerhouni EA. Oxygenation in the rabbit myocardium: assessment with susceptibility-dependent MR imaging. *Radiology*. 1993;189(3):759-764.
59. Reeder SB, Holmes AA, McVeigh ER, Forder JR. Simultaneous noninvasive determination of regional myocardial perfusion and oxygen content in rabbits: toward direct measurement of myocardial oxygen consumption at MR imaging. *Radiology*. 1999;212(3):739-747.
60. Balaban RS, Taylor JF, Turner R. Effect of cardiac flow on gradient recalled echo images of the canine heart. *NMR Biomed*. 1994;7(1-2):89-95.
61. Foltz WD, Huang H, Fort S, Wright GA. Vasodilator response assessment in porcine myocardium with magnetic resonance relaxometry. *Circulation*. 2002;106(21):2714-2719.
62. Zheng J, Wang J, Nolte M, Li D, Gropler RJ, Woodard PK. Dynamic estimation of the myocardial oxygen extraction ratio during dipyridamole stress by MRI: a preliminary study in canines. *Magn Reson Med*. 2004;51(4):718-726.
63. Fieno DS, Shea SM, Li Y, Harris KR, Finn JP, Li D. Myocardial perfusion imaging based on the blood oxygen level-dependent effect using T2-prepared steady-state free-precession magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2004;110(10):1284-1290.
64. Shea SM, Fieno DS, Schirf BE, et al. T2-prepared steady-state free precession blood oxygen level-dependent MR imaging of myocardial perfusion in a dog stenosis model. *Radiology*. 2005;236(2):503-509.
65. McCommis KS, Zhang H, Goldstein TA, et al. Myocardial blood volume is associated with myocardial oxygen consumption: an experimental study with cardiac magnetic resonance in a canine model. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(11):1313-1320.
66. Vohringer M, Flewitt JA, Green JD, et al. Oxygenation-sensitive CMR for assessing vasodilator-induced changes of myocardial oxygenation. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12:20.
67. Dharmakumar R, Arumana JM, Tang R, Harris K, Zhang Z, Li D. Assessment of regional myocardial oxygenation changes in the presence of coronary artery stenosis with

balanced SSFP imaging at 3.0 T: theory and experimental evaluation in canines. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27(5):1037-1045.

68. McCommis KS, Goldstein TA, Abendschein DR, et al. Quantification of regional myocardial oxygenation by magnetic resonance imaging: validation with positron emission tomography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(1):41-46.

69. Niemi P, Poncelet BP, Kwong KK, et al. Myocardial intensity changes associated with flow stimulation in blood oxygenation sensitive magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*. 1996;36(1):78-82.

70. Li D, Dhawale P, Rubin PJ, Haacke EM, Gropler RJ. Myocardial signal response to dipyridamole and dobutamine: demonstration of the BOLD effect using a double-echo gradient-echo sequence. *Magn Reson Med*. 1996;36(1):16-20.

71. Wacker CM, Bock M, Hartlep AW, et al. Changes in myocardial oxygenation and perfusion under pharmacological stress with dipyridamole: assessment using T*2 and T1 measurements. *Magn Reson Med*. 1999;41(4):686-695.

72. Friedrich MG, Niendorf T, Schulz-Menger J, Gross CM, Dietz R. Blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging in patients with stress-induced angina. *Circulation*. 2003;108(18):2219-2223.

73. Arnold JR, Karamitsos TD, Bhamra-Ariza P, et al. Myocardial oxygenation in coronary artery disease: insights from blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging at 3 tesla. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(22):1954-1964.

74. Manka R, Paetsch I, Schnackenburg B, Gebker R, Fleck E, Jahnke C. BOLD cardiovascular magnetic resonance at 3.0 tesla in myocardial ischemia. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12:54.

75. Karamitsos TD, Leccisotti L, Arnold JR, et al. Relationship between regional myocardial oxygenation and perfusion in patients with coronary artery disease: insights from cardiovascular magnetic resonance and positron emission tomography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(1):32-40.

76. Wacker CM, Hartlep AW, Pflieger S, Schad LR, Ertl G, Bauer WR. Susceptibility-sensitive magnetic resonance imaging detects human myocardium supplied by a stenotic coronary artery without a contrast agent. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(5):834-840.

77. Karamitsos TD, Arnold JR, Pegg TJ, et al. Patients with syndrome X have normal transmural myocardial perfusion and oxygenation: a 3-T cardiovascular magnetic resonance imaging study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(2):194-200.
78. Beache GM, Herzka DA, Boxerman JL, et al. Attenuated myocardial vasodilator response in patients with hypertensive hypertrophy revealed by oxygenation-dependent magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2001;104(11):1214-1217.
79. Levelt E, Rodgers CT, Clarke WT, et al. Cardiac energetics, oxygenation, and perfusion during increased workload in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur Heart J*. 2016;37(46):3461-3469.
80. Mahmood M, Francis JM, Pal N, et al. Myocardial perfusion and oxygenation are impaired during stress in severe aortic stenosis and correlate with impaired energetics and subclinical left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16:29.
81. Products CotSAfHM. FDA warns of rare but serious risk of heart attack and death with cardiac nuclear stress test drugs Lexiscan (regadenoson) and Adenoscan (ADENOSINE). *US Food Drug Adm*. 2013;1-4.
82. Flyer JN, Zuckerman WA, Richmond ME, et al. Prospective Study of Adenosine on Atrioventricular Nodal Conduction in Pediatric and Young Adult Patients After Heart Transplantation. *Circulation*. 2017;135(25):2485-2493.
83. Posse S, Olthoff U, Weckesser M, Jancke L, Muller-Gartner HW, Dager SR. Regional dynamic signal changes during controlled hyperventilation assessed with blood oxygen level-dependent functional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997;18(9):1763-1770.
84. Neill WA, Hattenhauer M. Impairment of myocardial O₂ supply due to hyperventilation. *Circulation*. 1975;52(5):854-858.
85. Beaudin AE, Brugniaux JV, Vohringer M, et al. Cerebral and myocardial blood flow responses to hypercapnia and hypoxia in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301(4):H1678-1686.
86. Case RB, Greenberg H. The response of canine coronary vascular resistance to local alterations in coronary arterial P CO₂. *Circ Res*. 1976;39(4):558-566.
87. Guensch DP, Fischer K, Flewitt JA, Friedrich MG. Impact of intermittent apnea on myocardial tissue oxygenation--a study using oxygenation-sensitive cardiovascular magnetic resonance. *PLoS One*. 2013;8(1):e53282.

88. Guensch DP, Fischer K, Flewitt JA, Friedrich MG. Myocardial oxygenation is maintained during hypoxia when combined with apnea - a cardiovascular MR study. *Physiol Rep.* 2013;1(5):e00098.
89. Guensch DP, Fischer K, Flewitt JA, et al. Breathing manoeuvre-dependent changes in myocardial oxygenation in healthy humans. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(4):409-414.
90. Teixeira T, Nadeshalingam G, Fischer K, Marcotte F, Friedrich MG. Breathing maneuvers as a coronary vasodilator for myocardial perfusion imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2016;44(4):947-955.
91. Fischer K, Guensch DP, Friedrich MG. Response of myocardial oxygenation to breathing manoeuvres and adenosine infusion. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(4):395-401.
92. Fischer K, Guensch DP, Shie N, Lebel J, Friedrich MG. Breathing Maneuvers as a Vasoactive Stimulus for Detecting Inducible Myocardial Ischemia - An Experimental Cardiovascular Magnetic Resonance Study. *PLoS One.* 2016;11(10):e0164524.
93. Liang JJ, Geske JR, Boilson BA, et al. TPMT genetic variants are associated with increased rejection with azathioprine use in heart transplantation. *Pharmacogenet Genomics.* 2013;23(12):658-665.
94. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(11):1710-1720.
95. Roubille F, Fischer K, Guensch DP, Tardif JC, Friedrich MG. Impact of hyperventilation and apnea on myocardial oxygenation in patients with obstructive sleep apnea - An oxygenation-sensitive CMR study. *J Cardiol.* 2016.
96. Kellman P, Xue H, Chow K, Spottiswoode BS, Arai AE, Thompson RB. Optimized saturation recovery protocols for T1-mapping in the heart: influence of sampling strategies on precision. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16:55.
97. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, et al. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15:35.

98. Jerosch-Herold M, Sheridan DC, Kushner JD, et al. Cardiac magnetic resonance imaging of myocardial contrast uptake and blood flow in patients affected with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295(3):H1234-H1242.
99. Bondarenko O, Beek AM, Hofman MB, et al. Standardizing the definition of hyperenhancement in the quantitative assessment of infarct size and myocardial viability using delayed contrast-enhanced CMR. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2005;7(2):481-485.
100. Fleiss JL, ed *The design and analysis of clinical experiments*. John Wiley and Sons, New York ed1986.
101. Janus N, Launay-Vacher V, Sebbag L, et al. Renal insufficiency, mortality, and drug management in heart transplant. Results of the CARIN study. *Transpl Int*. 2014;27(9):931-938.
102. Lachance K, White M, Carrier M, et al. Long-term evolution, secular trends, and risk factors of renal dysfunction following cardiac transplantation. *Transpl Int*. 2014;27(8):824-837.
103. Lin EC. Radiation risk from medical imaging. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(12):1142-1146; quiz 1146.
104. Vecchiati A, Tellatin S, Angelini A, Iliceto S, Tona F. Coronary microvasculopathy in heart transplantation: Consequences and therapeutic implications. *World J Transplant*. 2014;4(2):93-101.
105. Zakliczynski M, Konecka-Mrowka D, Lekston A, et al. Microvasculopathy observed in early or late endomyocardial biopsies is not related to angiographically confirmed transplanted heart coronary vasculopathy. *Transplant Proc*. 2009;41(8):3209-3213.
106. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*. 2007;356(8):830-840.
107. Neglia D, Fommei E, Varela-Carver A, et al. Perindopril and indapamide reverse coronary microvascular remodelling and improve flow in arterial hypertension. *J Hypertens*. 2011;29(2):364-372.
108. Erinc K, Yamani MH, Starling RC, et al. The effect of combined Angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium antagonism on allograft coronary vasculopathy validated by intravascular ultrasound. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(8):1033-1038.

109. Bae JH, Rihal CS, Edwards BS, et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitors and serum lipids with plaque regression in cardiac allograft vasculopathy. *Transplantation*. 2006;82(8):1108-1111.
110. Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al. Simvastatin initiated early after heart transplantation: 8-year prospective experience. *Circulation*. 2003;107(1):93-97.
111. Kobashigawa JA, Moriguchi JD, Laks H, et al. Ten-year follow-up of a randomized trial of pravastatin in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(11):1736-1740.
112. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med*. 2000;6(12):1399-1402.
113. Erbel C, Mukhammadaminova N, Gleissner CA, et al. Myocardial Perfusion Reserve and Strain-Encoded CMR for Evaluation of Cardiac Allograft Microvasculopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(3):255-266.

Questionnaire de faisabilité des manœuvres respiratoires

Faisabilité des manœuvres respiratoires

Vous avez participé au projet ASPECT : Analyse chez des sujets Sains de la Perfusion et Caractérisation Tissulaire myocardique.

Nous aimerions avoir votre opinion concernant la faisabilité des manœuvres respiratoires d'hyperventilation, d'apnée de longue durée et d'apnée de courte durée.

Pour chacune de ces manœuvres, veuillez choisir parmi les 5 options suivantes (entourer le chiffre qui correspond à votre sentiment) :

1 = c'est très facile à faire

2 = c'est facile à faire

3 = c'est moyennement facile à faire

4 = c'est difficile à faire

5 = c'est très difficile à faire

- Hyperventilation (60 sec durant lesquelles vous avez respiré au rythme du métronome)

1 2 3 4 5

- Apnée de longue durée (vous avez retenu votre souffle le plus longtemps possible)

1 2 3 4 5

- Apnée de courte durée (chaque fois qu'une image était en cours d'acquisition, on vous demandait d'inspirer, expirer et retenir votre souffle quelques secondes)

1 2 3 4 5

Si durant les manœuvres de respiration vous avez éprouvé des effets indésirables, veuillez le mentionner ci-dessous :
