

Imagerie de la plaque vulnérable



Fabien Hyafil



Service de Médecine Nucléaire, Hôpital Bichat,
UMR 42, Inserm 1148 Laboratory for Vascular Translational Science ,
DHU FIRE, Université Paris 7 René Diderot
Paris, France



Congrès National de l'Imagerie du Vivant
Jeudi 9 Novembre 2017



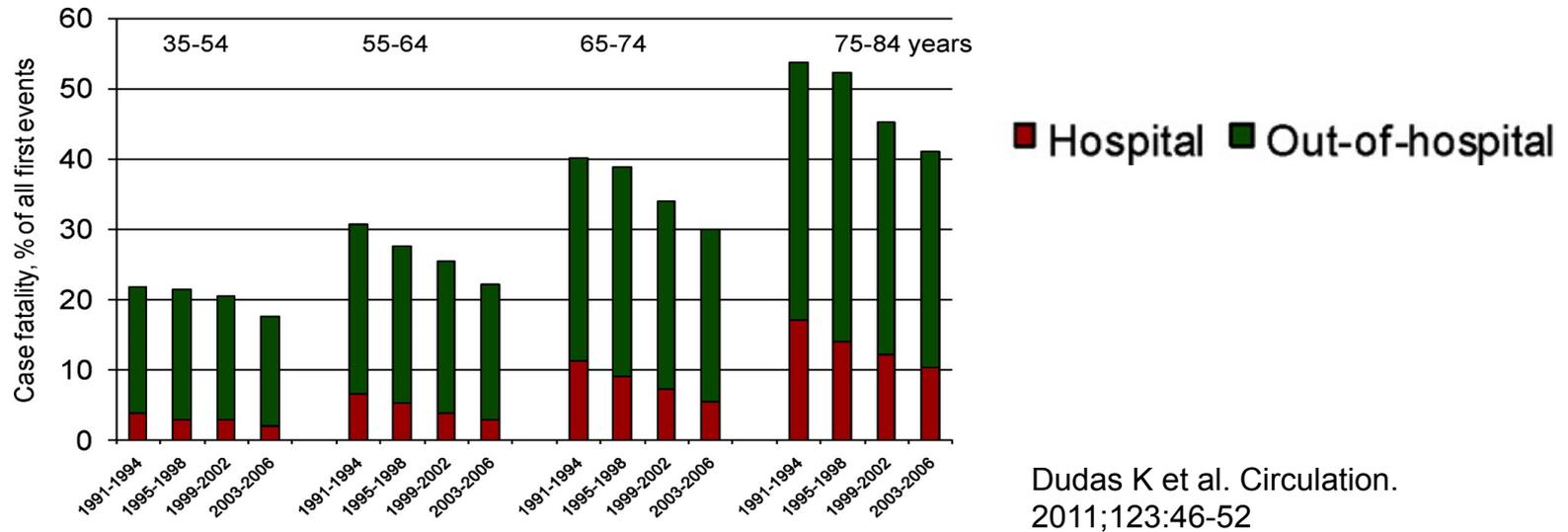
Conflits d'intérêts

- Consultant, orateur:

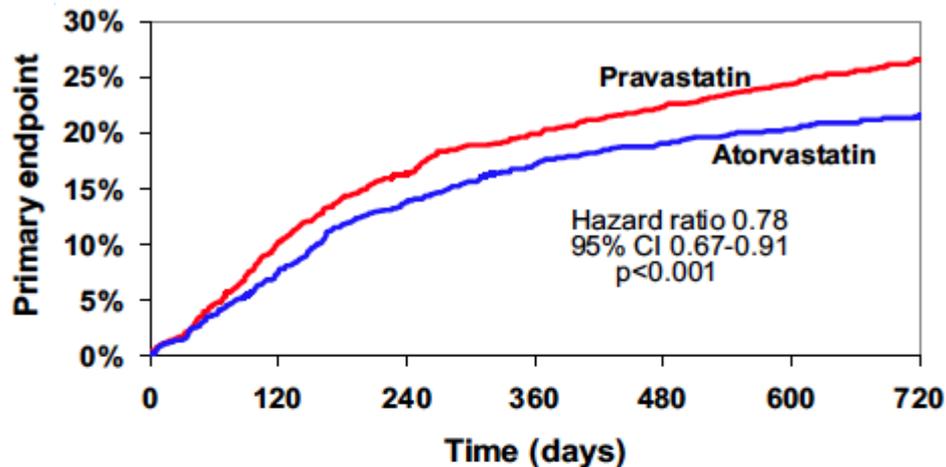
Amgen, Iba Molecular, Mallinckrodt, Naogen, .

La prise en charge des infarctus peut encore être améliorée

- ✓ La plupart des patients meurt d'un infarctus du myocarde en dehors de l'hôpital.

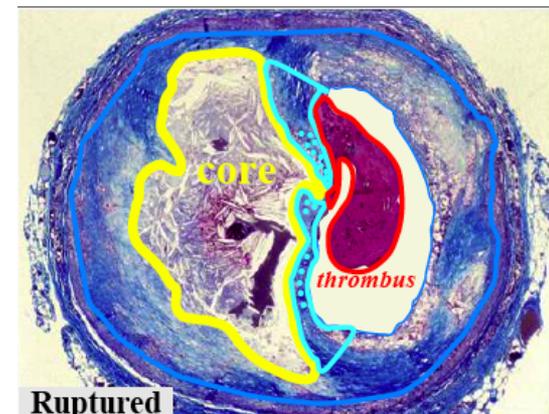


- ✓ Le risque de MACE après un infarctus reste élevé malgré un traitement optimal.



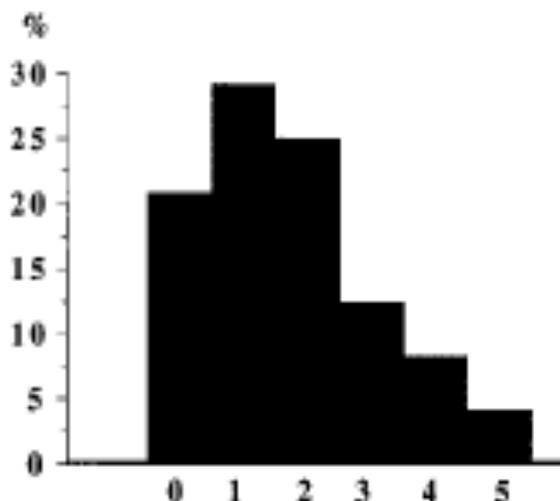
Concept de plaques coupables ou à haut-risque

- ✓ Occlusion thrombotique de la coronaire au contact de la plaque rompue (70 %) ou érosion (30 %).
- ✓ Aspects morphologiques de plaques rompues : volumineux cœur lipidique, chape fibreuse fine, large volume avec remodelage positif.
- ✓ Fréquentes ruptures multiples de plaques dans les SCA.
- ✓ Inflammation diffuse dans les coronaires de patients présentant un SCA.



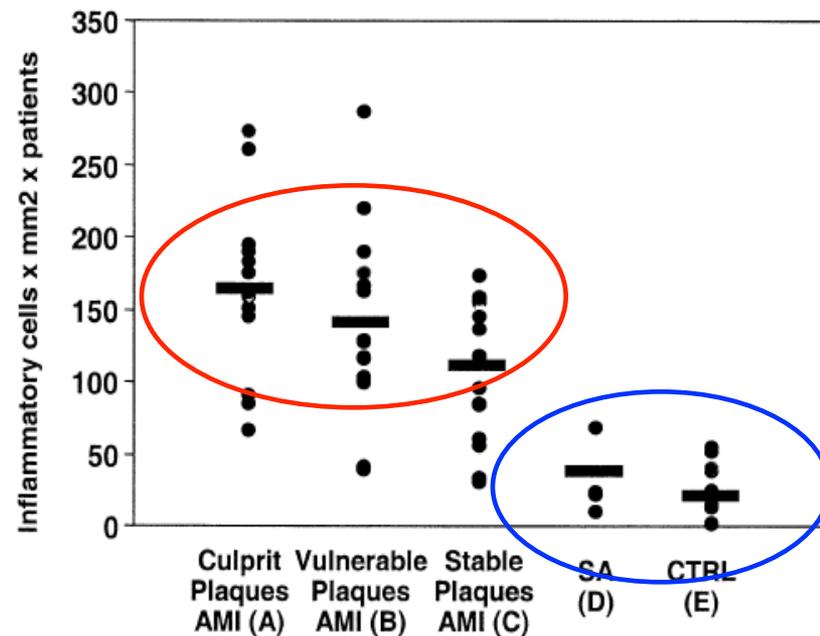
Virmani R. AHA 2006

Mauriello A, et al. JACC. 2005.



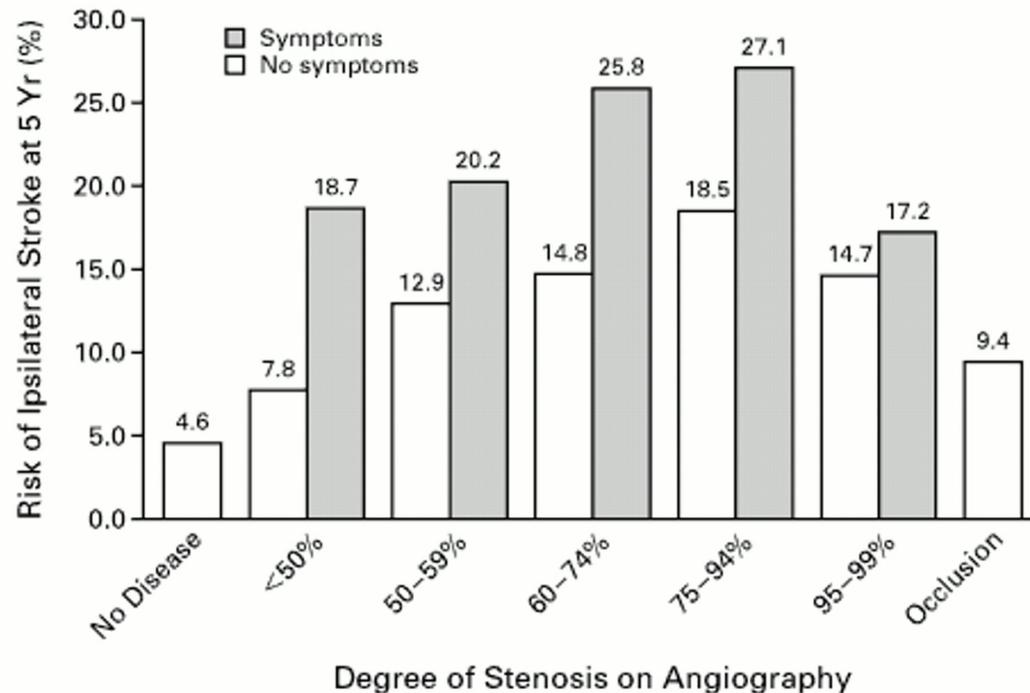
Rioufol G, et al. *Circulation*. 2002.

Nombre de plaque rompues détectées en IVUS



Les indications à un geste chirurgical ou endovasculaire sur les plaques carotides restent basées sur le degré de sténose luminale

- L'évaluation du risque d'événements ischémiques cérébraux repose principalement sur le degré de sténose et la présence de signes cliniques ou radiologiques d'ischémie cérébrale.

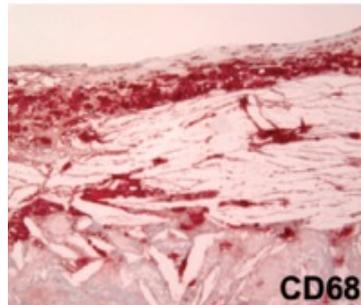
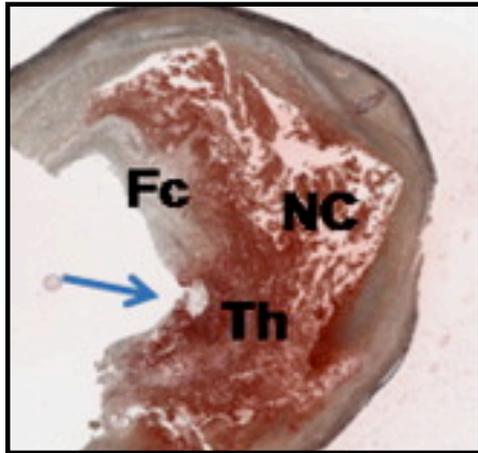


Inzitari et al.
NEJM. 2000.

- Le risque d'événement cérébro-vasculaire a diminué ces dernières années avec l'intensification du traitement médical.

=> Nécessité de mieux identifier les patients à haut risque d'événements ischémiques cérébraux qui pourraient bénéficier le plus de stratégies interventionnelles.

Caractéristiques des plaques carotides vulnérables

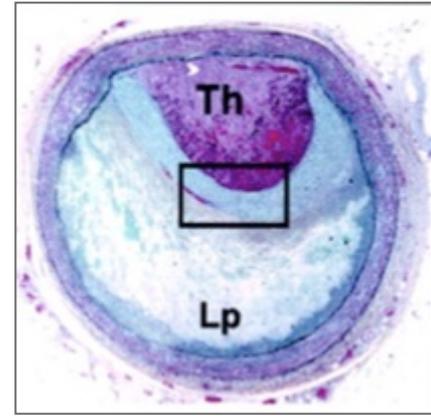


	Ruptured Plaques (n=306)	Nonruptured Plaques (n=214)	Adjusted OR (95% CI)
Morphological features			
Large lipid core	240 (78.4)	77 (36.0)	6.46 (4.37–9.55)
Many foam cells	152 (49.7)	63 (29.6)	2.32 (1.60–3.36)
Any hemorrhage	240 (78.4)	97 (45.3)	4.38 (2.98–6.42)
Marked vascularity	106 (34.9)	70 (32.7)	1.11 (0.77–1.61)
Predominantly fibrous	46 (15.0)	123 (57.5)	0.13 (0.09–0.20)
Marked inflammation			
Plaque macrophages	232 (76.8)	104 (49.1)	3.42 (2.34–5.01)
Plaque lymphocytes	175 (59.3)	105 (51.5)	1.38 (0.96–1.97)
Cap macrophages*	217 (85.4)	91 (52.6)	5.27 (3.33–8.34)
Cap lymphocytes*	126 (50.4)	61 (37.0)	1.73 (1.16–2.59)
Plaque inflammation	237 (78.0)	106 (51.0)	3.39 (2.31–4.98)
Cap inflammation*	220 (85.6)	86 (49.7)	6.01 (3.80–9.50)

Caractéristiques morphologiques et fonctionnelles des plaques vulnérables coronaires vs. carotides

Caractéristiques morphologiques communes

- Plaque de large volume
- Large cœur lipido-nécrotique
- Chape fibreuse fine
- Infiltration par des macrophages

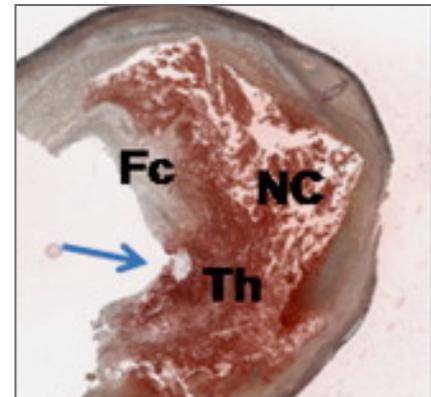


Artères coronaires

- Occlusion thrombotique soudaine de l'artère
- Plaques causant souvent une sténose modérée (remodelage positif)
- La rupture de plaque peut survenir le long de l'ensemble du réseau coronaire

Artères carotides

- Risque d'AVC ischémique ~ degré de sténose
- Embolies distales à partir des plaques carotides
- Rupture de plaque le plus souvent localisé au niveau de l'origine de la carotide interne



Imagerie des plaques d'athérosclérose en scanner

+

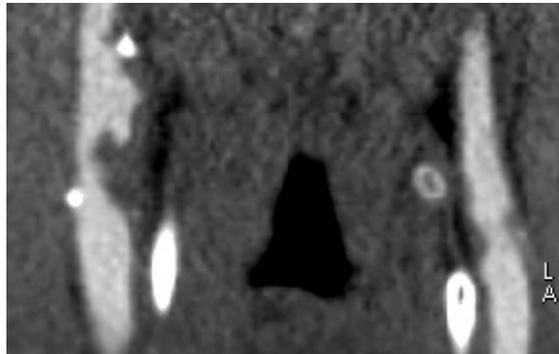
- Imagerie rapide en 3D avec une résolution spatiale millimétrique et une couverture large

- Analyse de l'aspect de la paroi est limité

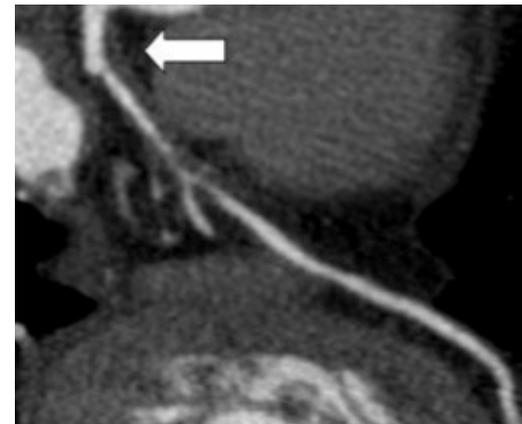
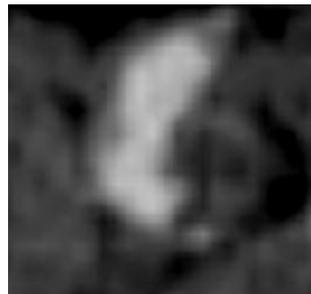
- Irradiation et injection d'agent de contraste iodé

- Contraste faible entre paroi et lumière artérielle

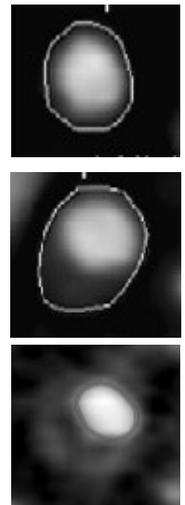
- Artefact de blooming en présence de calcifications ou d'implants métalliques



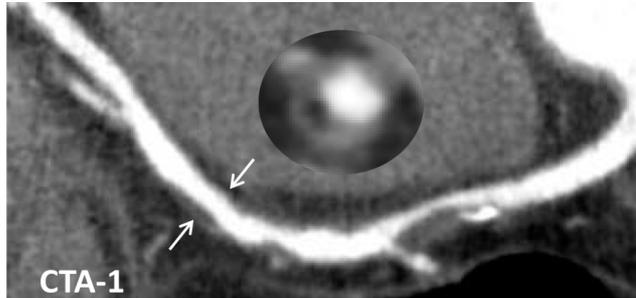
Plaques carotides



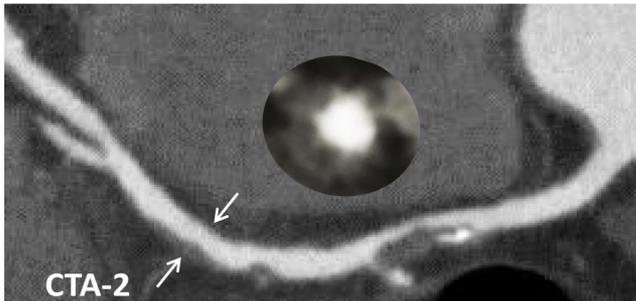
Plaques coronaires



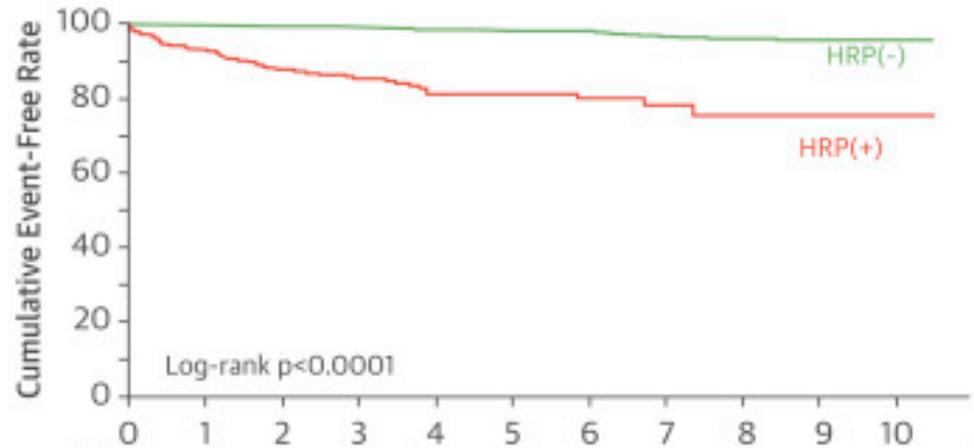
Plaques coronaires non calcifiées hypodenses associées à un risque plus élevé d'événements CV



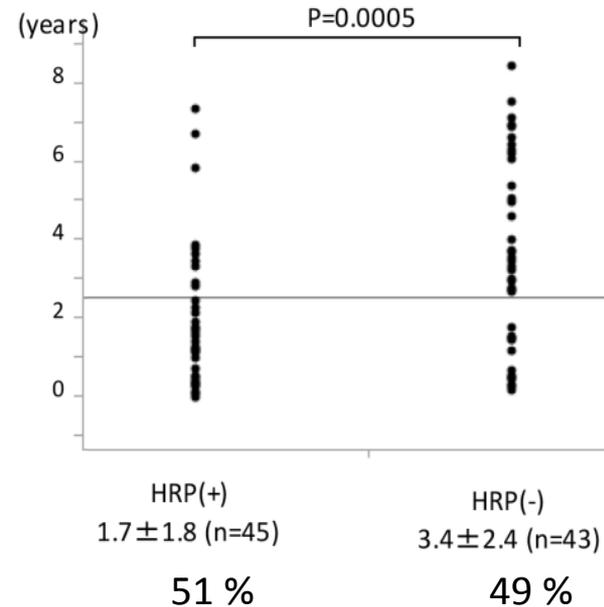
15 months



27 months



Delay between CTA and ACS



Motoyama S, et al.
JACC 2015.

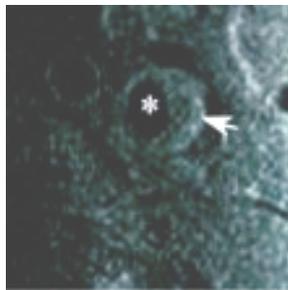
Imagerie des plaques d'athérosclérose en IRM



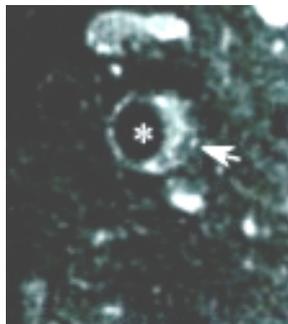
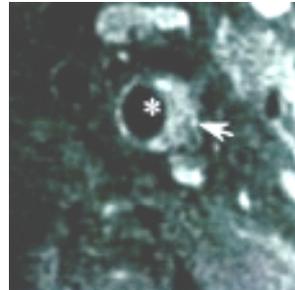
- Absence d'irradiation, ni d'injection d'agent de contraste
- Contraste élevé entre paroi artérielle et lumière
- Analyse précise de la paroi avec une IRM multi-contraste



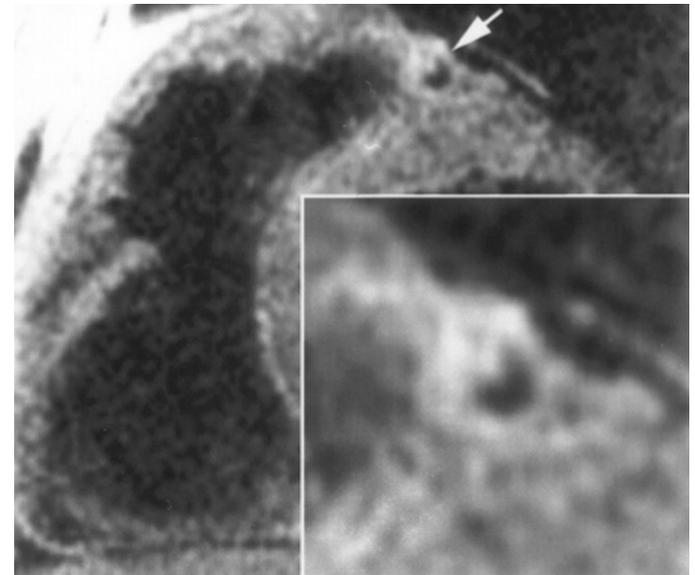
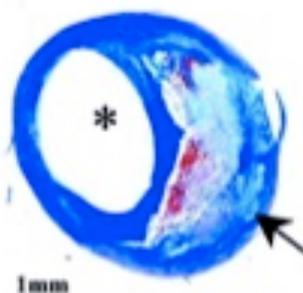
- Temps d'acquisitions des images longs
- Utilisation de séquences IRM et d'antennes dédiés
- Couverture limitée avec les séquences multi-contrastes



T1WI



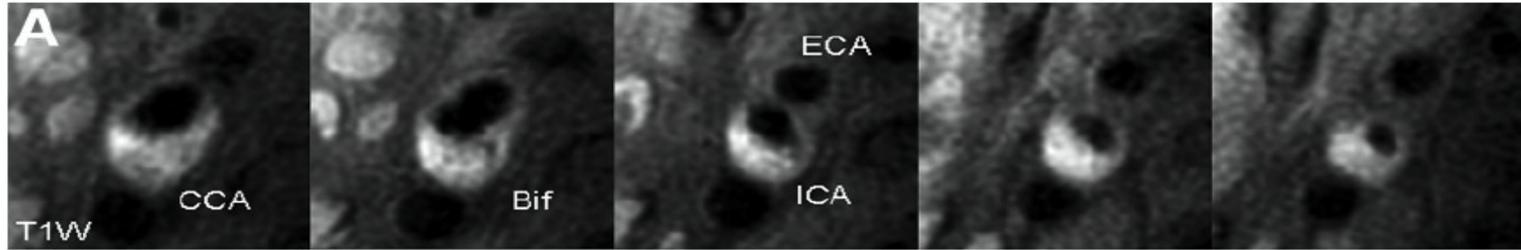
T2WI



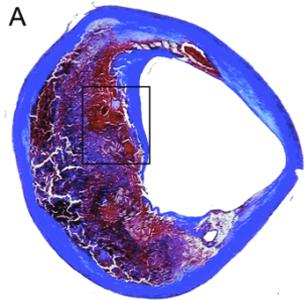
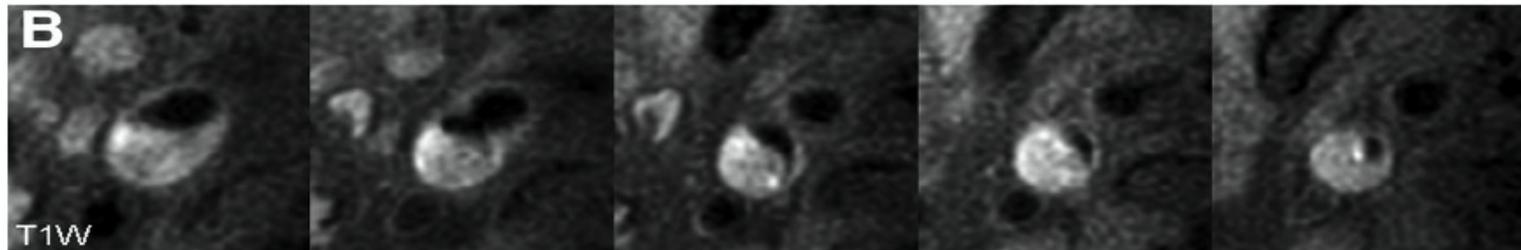
Fayad ZA et al. Circulation 2000.

La présence d'une hémorragie intra-plaque en IRM est associée à une progression plus rapide des plaques

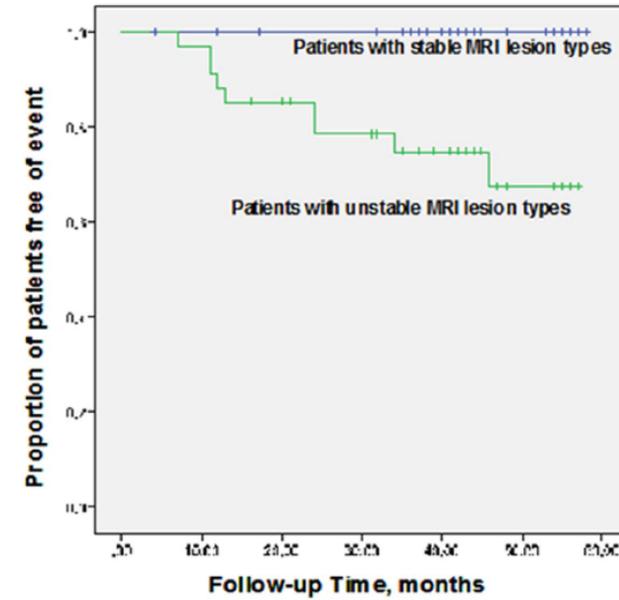
IRM initiale



IRM à 18 mois



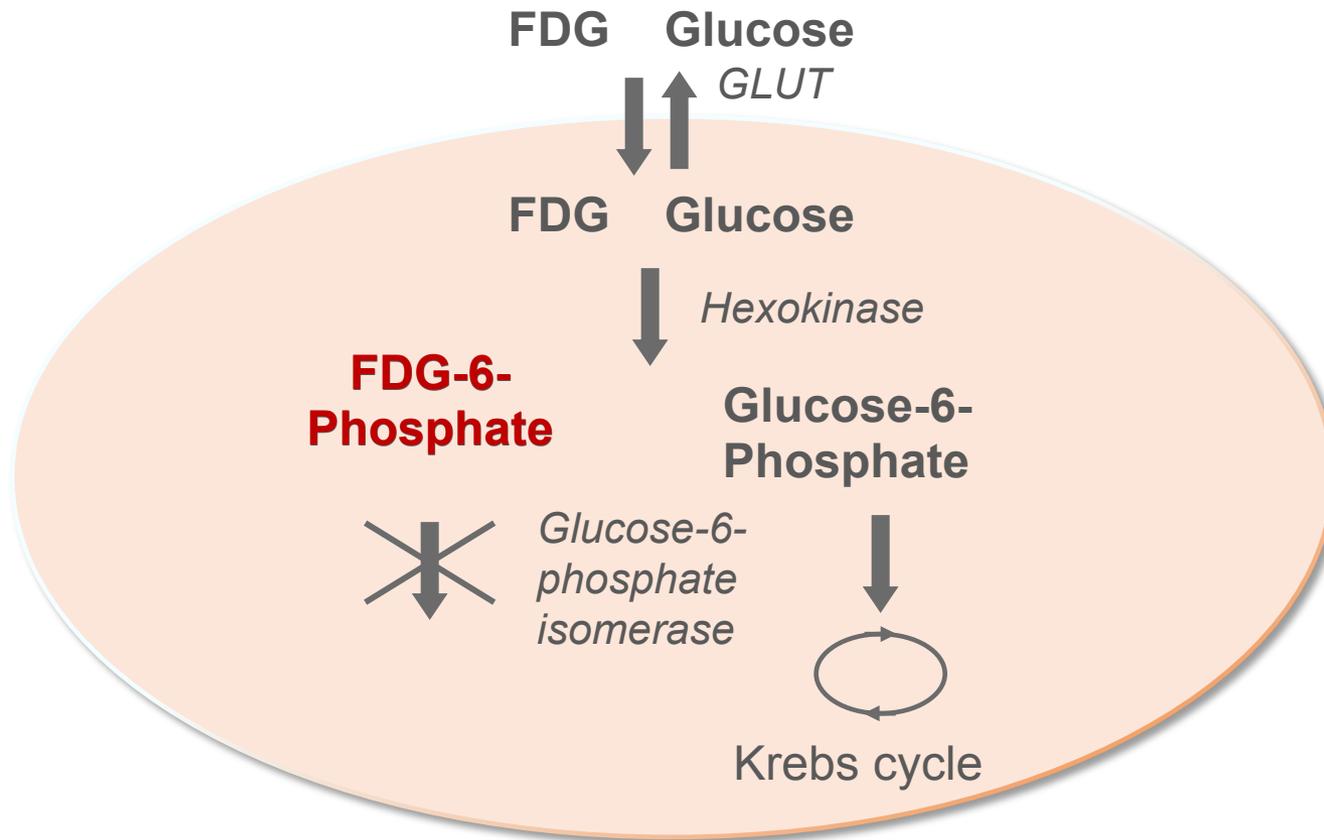
	Hemorrhage Group (n=14)	Control Group (n=15)	<i>P</i>
Lumen volume	-8.5±12.2	1.5±7.9	0.014
Wall volume	6.8±7.9	-0.15±5.1	0.009
Outer wall volume	1.5±6.2	0.2±4.6	0.5
Lipid-rich necrotic core volume	28.4±29.7	-5.2±17.3	0.001
Calcium volume	0.3±38.4	3.4±26.1	0.8
Maximum wall thickness	8.3±11.3	-3.2±10.7	0.009
Minimum wall thickness	3.9±21.3	-5.6±23.4	0.3
Mean wall thickness	8.5±8.8	-1.6±4.74	0.001



Takaya N, et al.
Circulation 2005

Esposito-Bauer L, et al.
Plos One 2013.

Détection des cellules inflammatoires avec le TEP-FDG

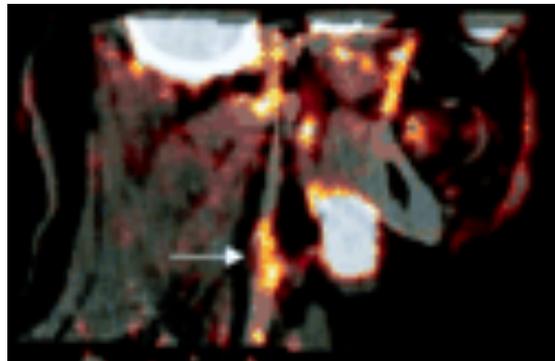


- Accumulation de FDG ~ captation de glucose
- Reflet de l'activité métabolique cellulaire
- Captation élevée dans les cellules inflammatoires > tumorales

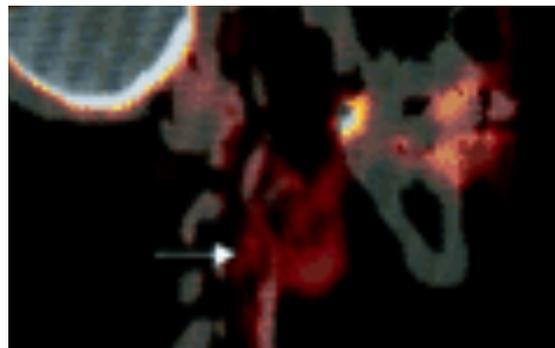
L'intensité de fixation de FDG associée au nombre de macrophages dans les plaques carotides

- Les macrophages ont :
 - un métabolisme basé sur le glucose
 - une élévation importante de la consommation de glucose après activation.
- Association entre fixation de FDG dans les plaques et le nombre de macrophages.

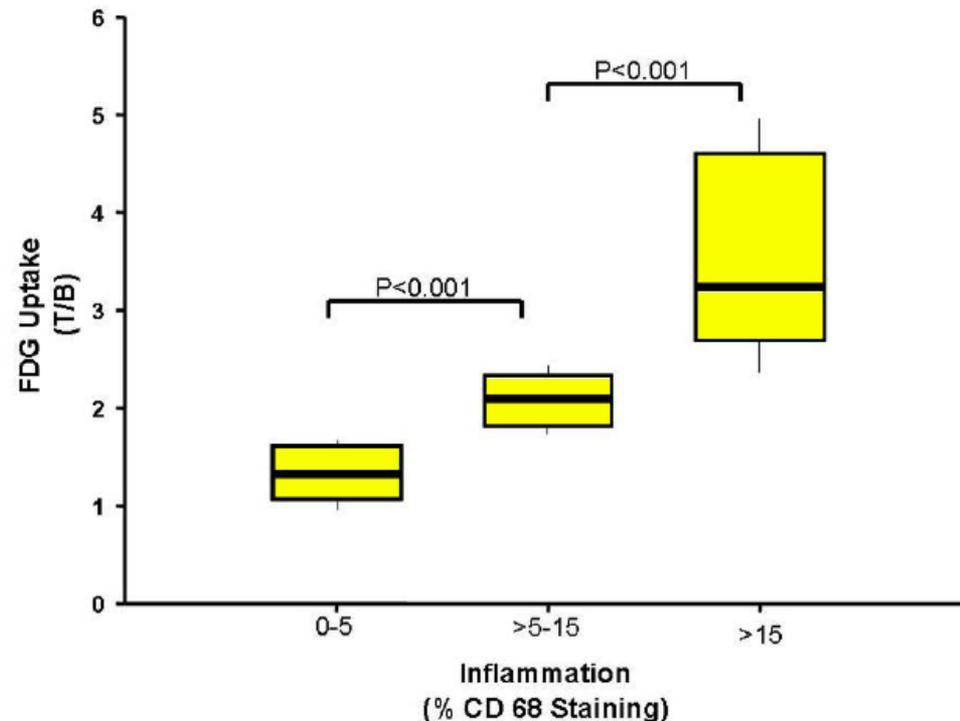
Carotide du côté de l'AVC



Carotide controlatérale à l'AVC



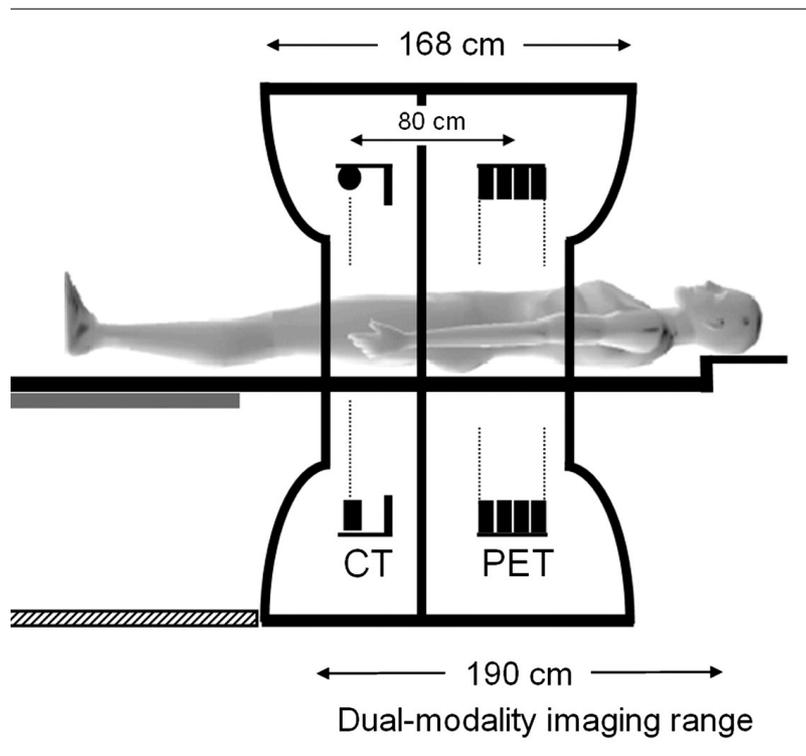
Rudd JH, et al. Circulation 2002



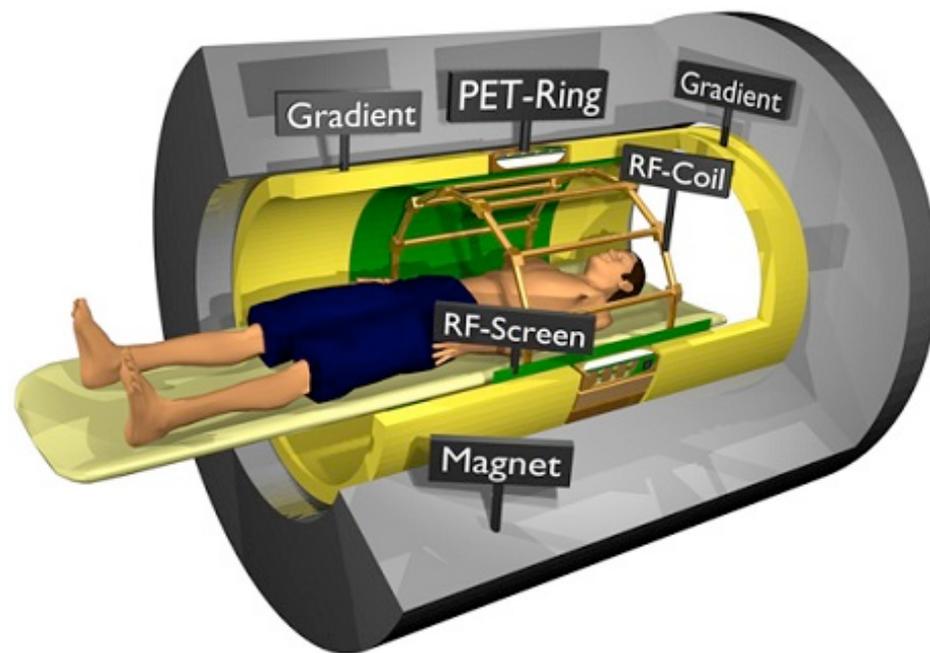
Tawakol A, et al. JACC 2006

TEP : association au scanner ou à l'IRM

TEP-CT



TEP-IRM



+

- Acquisitions CT rapides
- Résolutions temporelles et spatiales élevées

-

- Irradiation
- Faible contraste des tissus mous et de la paroi artérielle

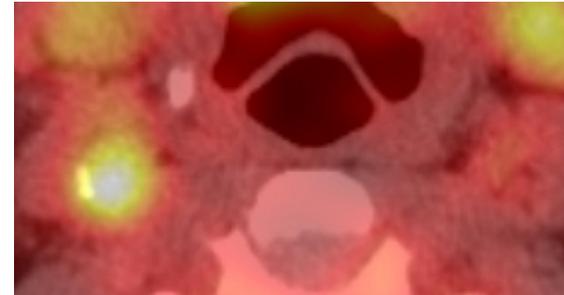
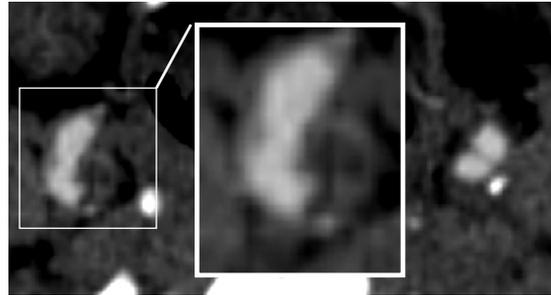
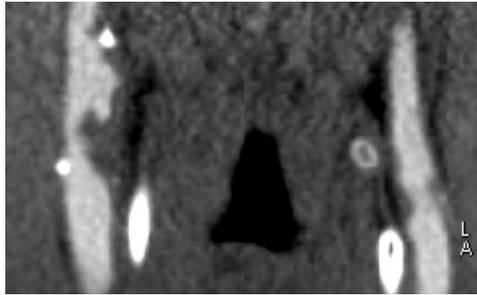
+

- Imagerie simultanée
- Excellent contraste de la paroi artérielle
- Irradiation plus faible

-

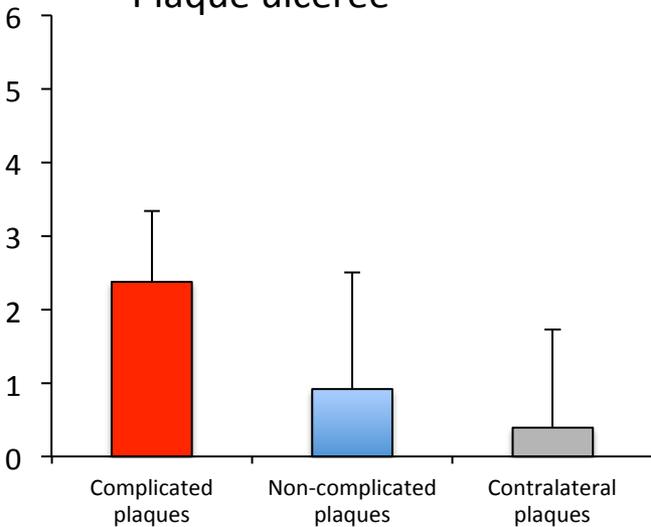
- Coût
- Complexité du système

Imagerie hybride TEP-FDG-scanner des plaques carotides



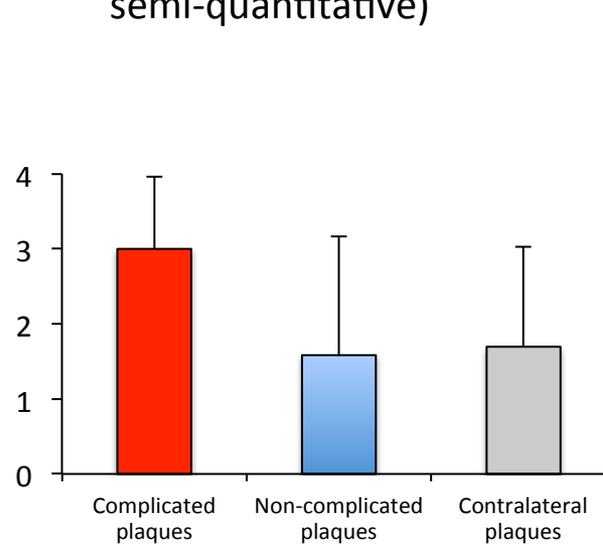
Score de risque CT

- Région hypodense
- Plaque ulcérée

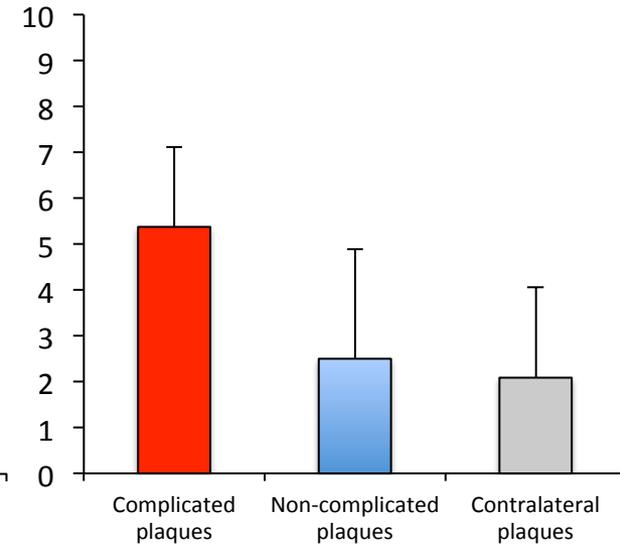


Score de risque TEP-FDG

- Valeur du TBR MDS (échelle semi-quantitative)



Score combiné



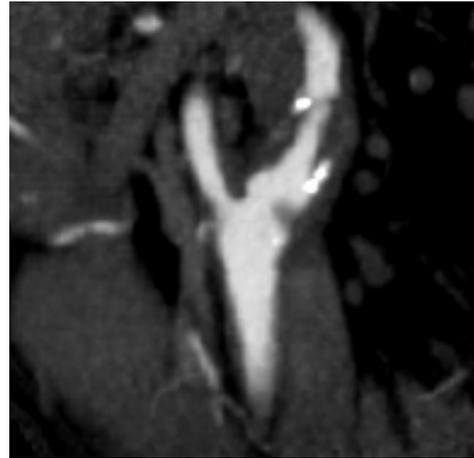
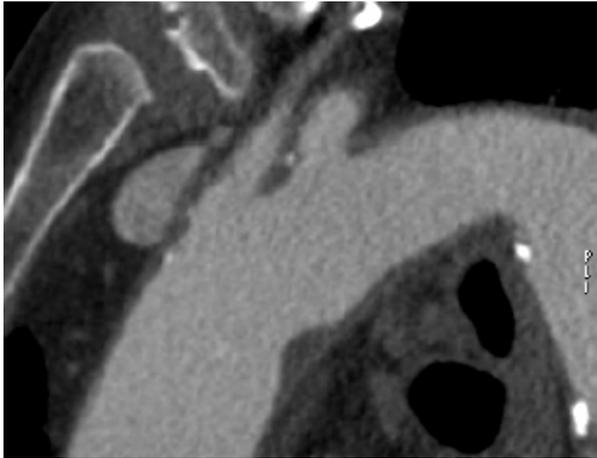
Un score combiné $\geq 4 / 10$ permet d'identifier avec une sensibilité de 90 %, une spécificité de 67 % et une précision de 83 % la présence d'une plaque compliquée observée sur l'endartérectomie .

Imagerie hybride TEP-FDG-scanner des plaques carotides

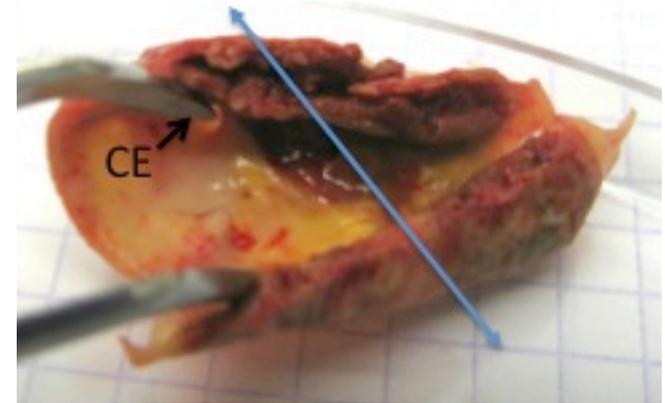
Patient de 82 ans hospitalisé pour une dysarthrie transitoire. IRM de diffusion normale.

Multiple causes d'AIT:

Hyper-excitabilité auriculaire, volumineuse plaque ulcérée de la crosse aortique et une sténose à 80 % de l'origine de la carotide interne gauche.



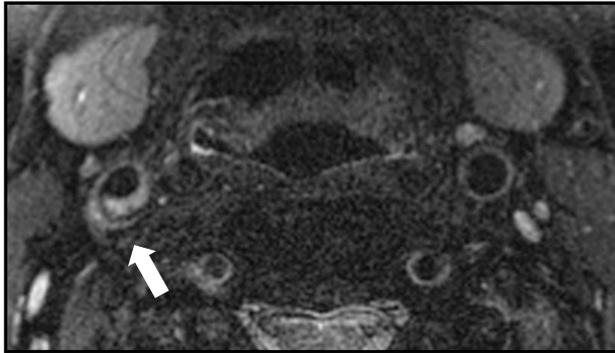
Score combiné = 8/10



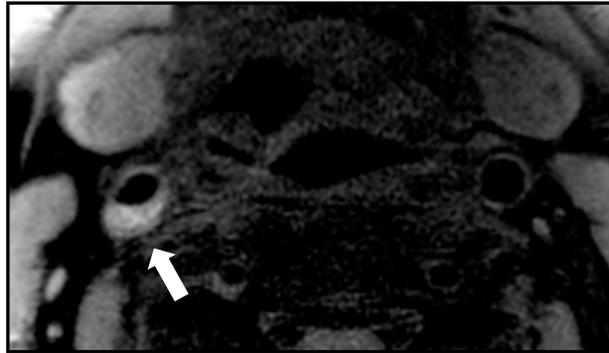
Imagerie combinée en TEP-IRM des plaques non sténosantes carotides

18 patients avec un AVC récent unilatéral de cause inconnue avec une sténose < 50 % carotide ont été imagés dans les 15 jours en TEP-IRM avec injection de FDG.

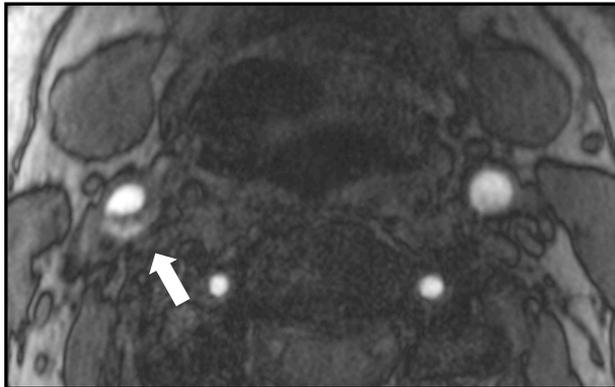
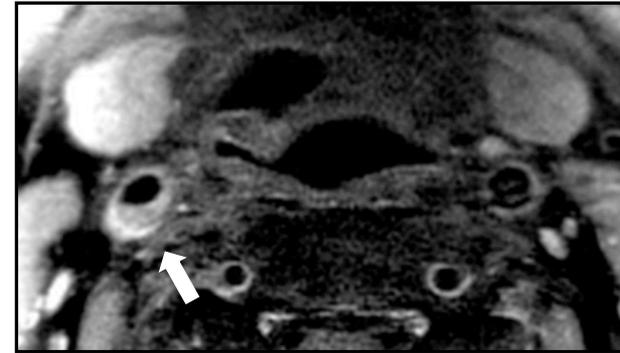
T2-weighted sequence



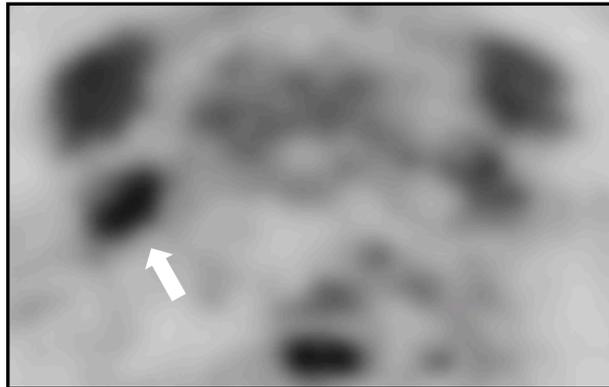
T1-weighted sequence pre-contrast



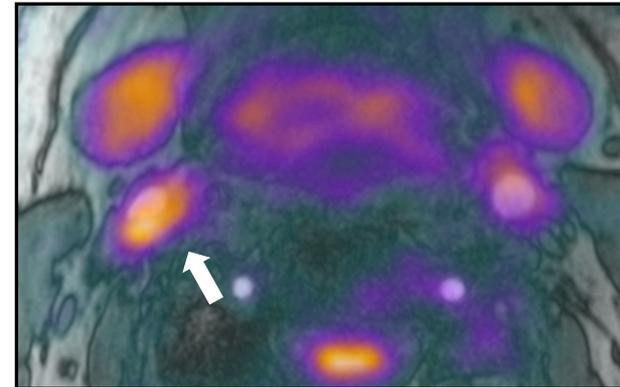
T1-weighted sequence post-contrast



Time of flight angiography

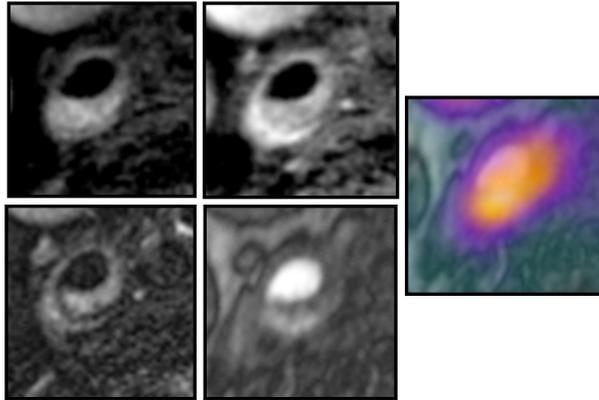


FDG-PET acquisition



Fused PET-MRI acquisition

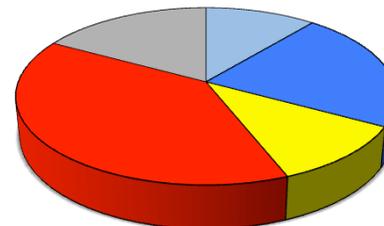
La fixation de FDG est associée à la présence de plaques carotides compliquées en IRM



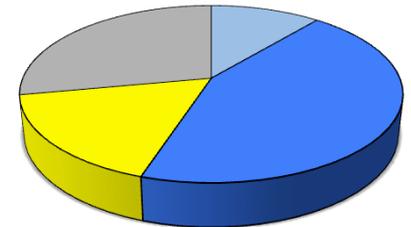
AHA lesion types

Carotid ipsilateral to the stroke

Carotid contralateral to the stroke



I
III
IV-V
VI
VII



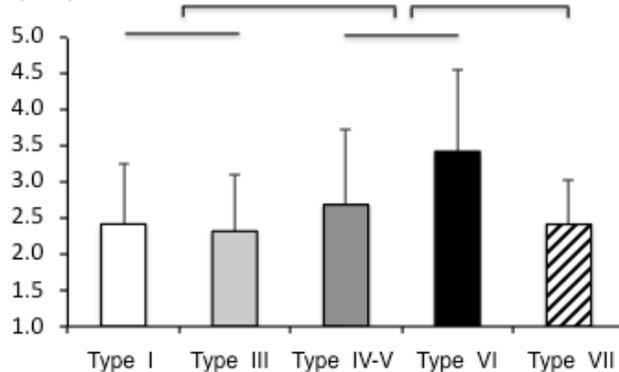
Prevalence of complicated plaques (AHA type VI)

39 %

0 %

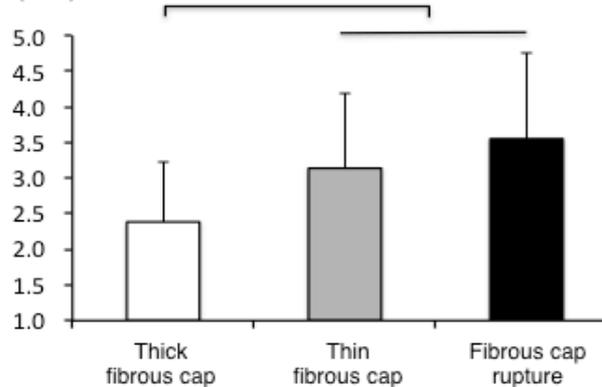
AHA lesion type

FDG uptake (TBR)



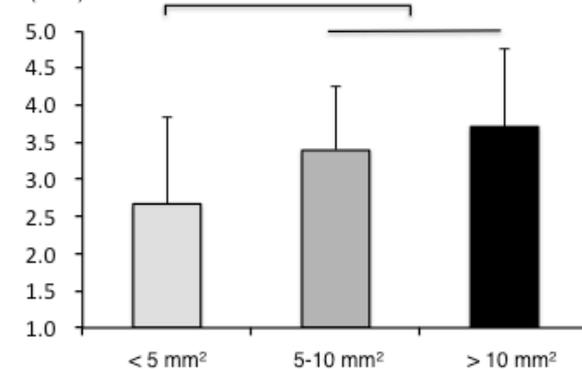
Status of the fibrous cap

FDG uptake (TBR)



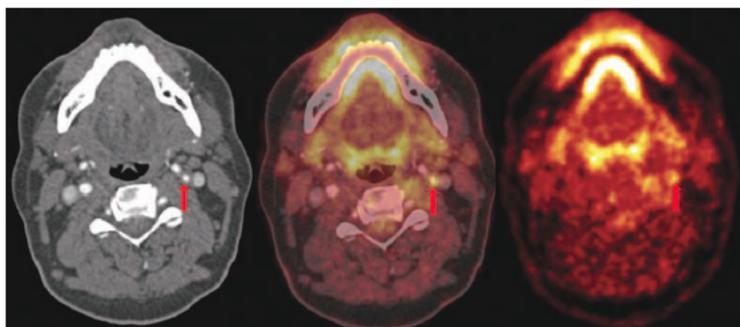
Size of the lipid core

FDG uptake (TBR)

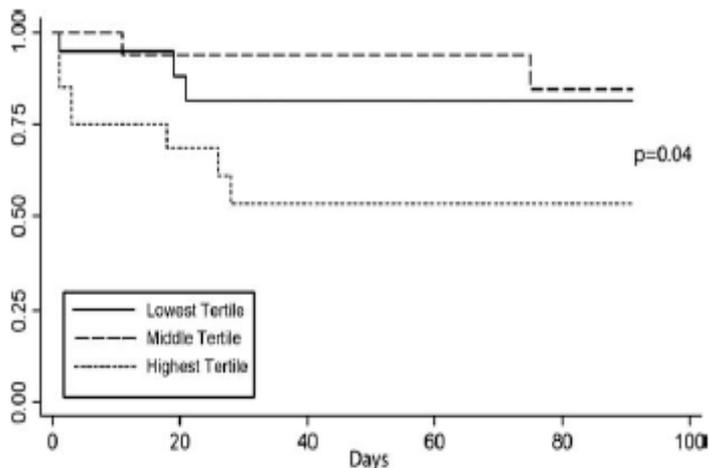


Valeur pronostique de la TEP-FDG vs. IRM haute-résolution

TEP-FDG

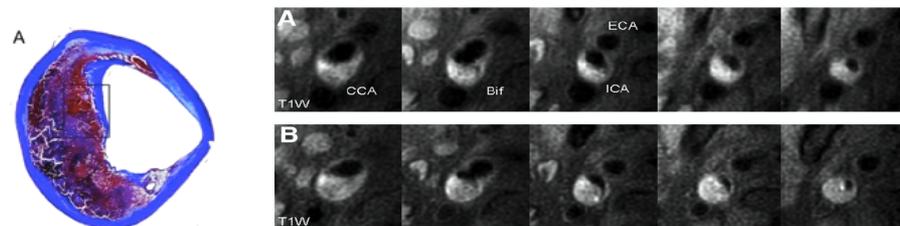


Recurrence	Maximum SUV	
	HR (95% CI)	p
Clinical stroke recurrence		
Unadjusted	3.1 (1.4-6.8)	0.004
Adjusted ^a	3.1 (1.4-6.9)	0.007
Clinical and subclinical stroke recurrence		
Unadjusted	3 (1.5-6.4)	0.003
Adjusted ^a	3.1 (1.4-6.7)	0.005

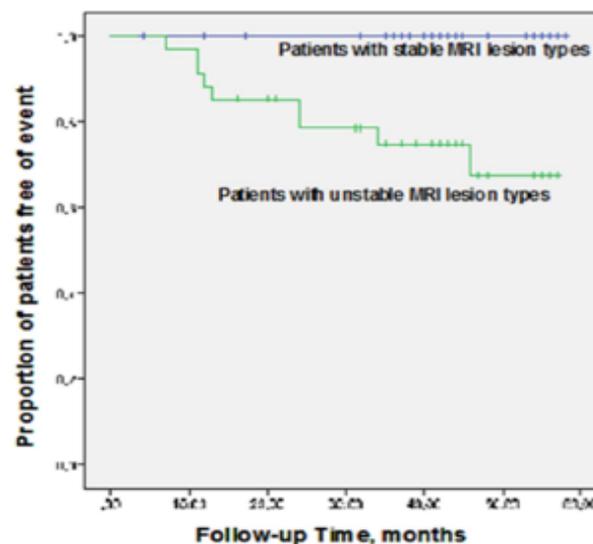


Marnane M, et al. Ann Neurology. 2012.

IRM haute-résolution



	Hemorrhage Group (n=14)	Control Group (n=15)	P
Lumen volume	-8.5±12.2	1.5±7.9	0.014
Wall volume	6.8±7.9	-0.15±5.1	0.009
Outer wall volume	1.5±6.2	0.2±4.6	0.5
Lipid-rich necrotic core volume	28.4±29.7	-5.2±17.3	0.001
Calcium volume	0.3±38.4	3.4±26.1	0.8
Maximum wall thickness	8.3±11.3	-3.2±10.7	0.009
Minimum wall thickness	3.9±21.3	-5.6±23.4	0.3
Mean wall thickness	8.5±8.8	-1.6±4.74	0.001

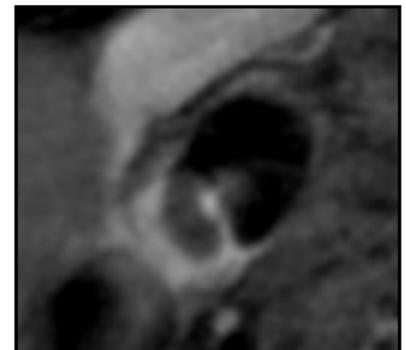
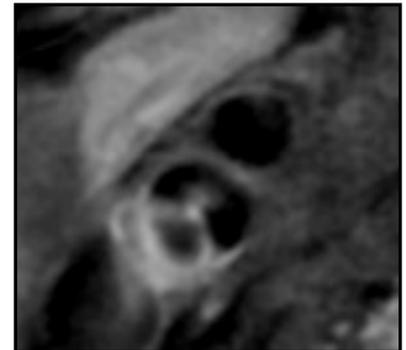
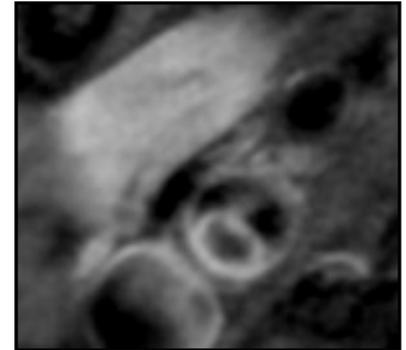


Takaya N, et al. Circulation 2005
Esposito-Bauer L, et al. Plos One 2013

Rôle de la TEP-IRM pour identifier les plaques d'athérosclérose non sténosantes compliquées ?

- Patiente de 34 ans hospitalisée pour une AVC sylvien droit
- ARM : occlusion de l'artère sylvienne droite
Sténose évaluée à 30% de l'origine de l'artère carotide interne droite
- Le reste du bilan est normal

IRM haute-résolution



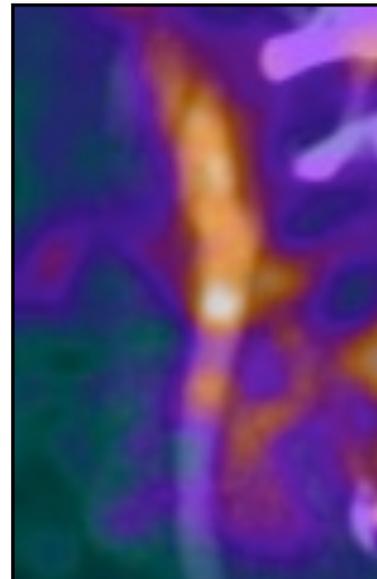
CTA



TEP-FDG

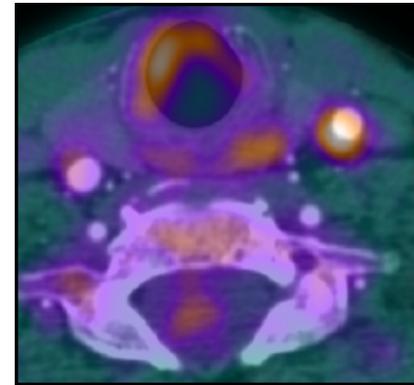
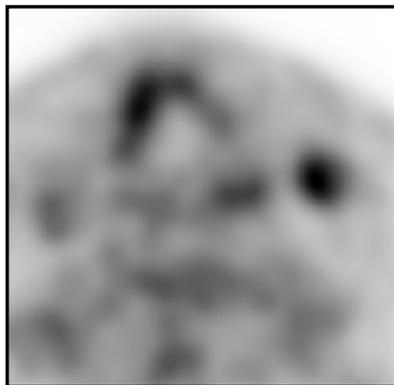
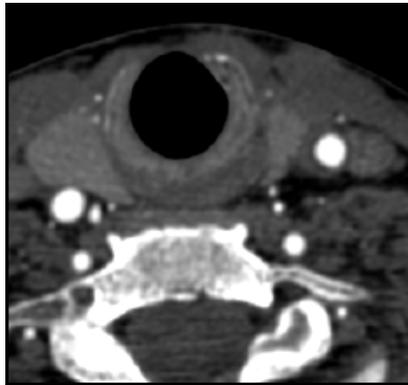
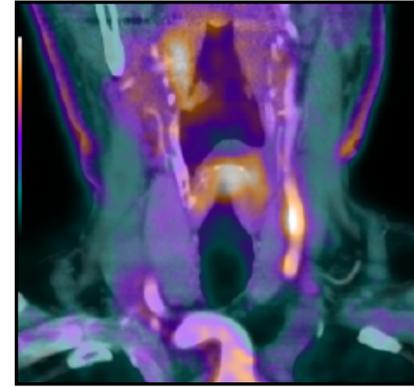


Fusion



Evaluation possible de l'ensemble des troncs supra-aortiques avec le TEP-FDG combiné au scanner

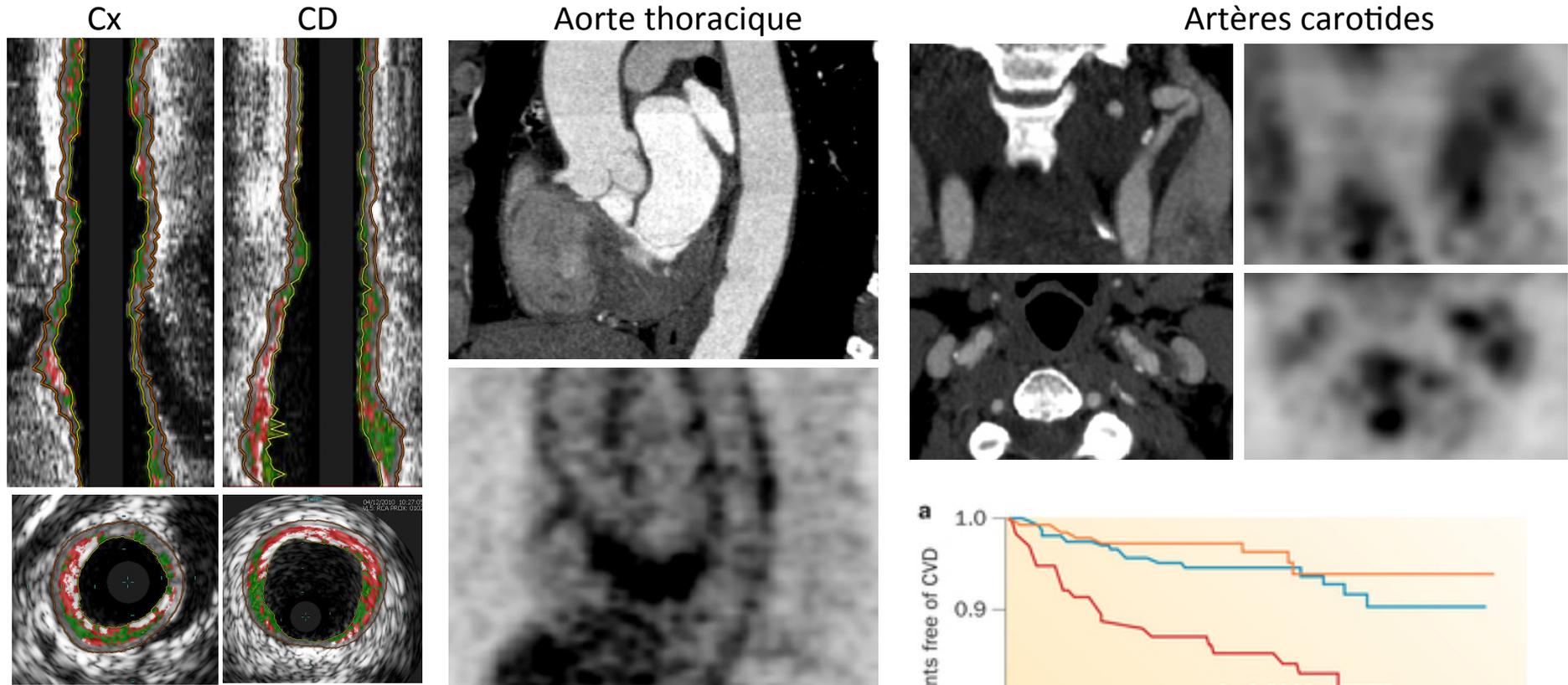
Patient de 63 ans hospitalisé pour un AIT à type d'hémiplégie de la main droite avec un hypersignal sur la séquence de diffusion dans la région rolandique gauche. Pas de cause retrouvée à son AVC.



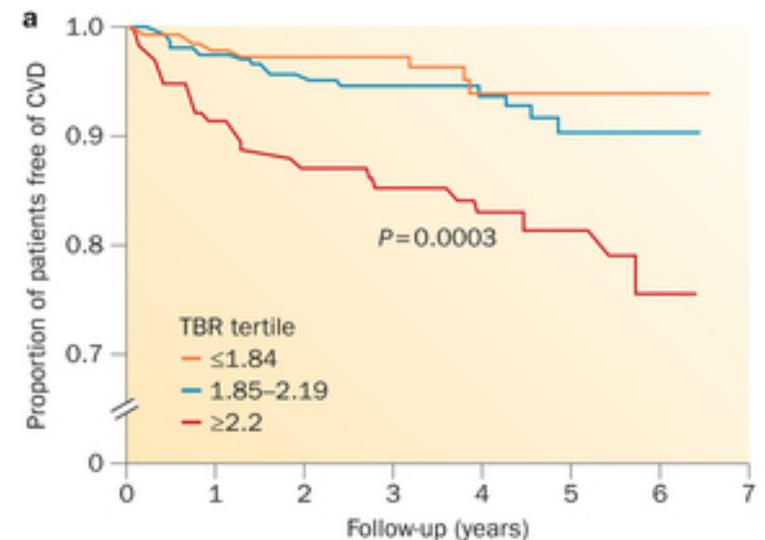
Récidive ischémique 6 mois plus tard sous traitement par Aspirine et statines.

La vulnérabilité et l'évolutivité de l'athérosclérose concernent l'ensemble des territoires artériels

Patient de 64 ans hospitalisé pour un NSTEMI avec une sténose serrée l'artère circonflexe.



=> Survenue un an plus tard d'un AVC ischémique.



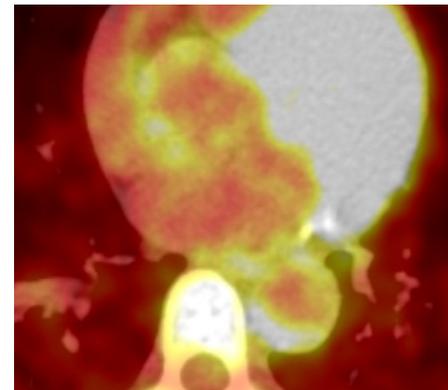
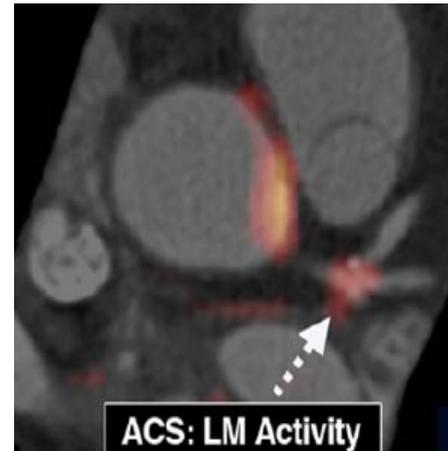
Le FDG est-il le meilleur traceur pour détecter l'inflammation dans les plaques d'athérosclérose ?

POUR

- Captation élevée dans les plaques
- Disponibilité du traceur
- Coût

CONTRE

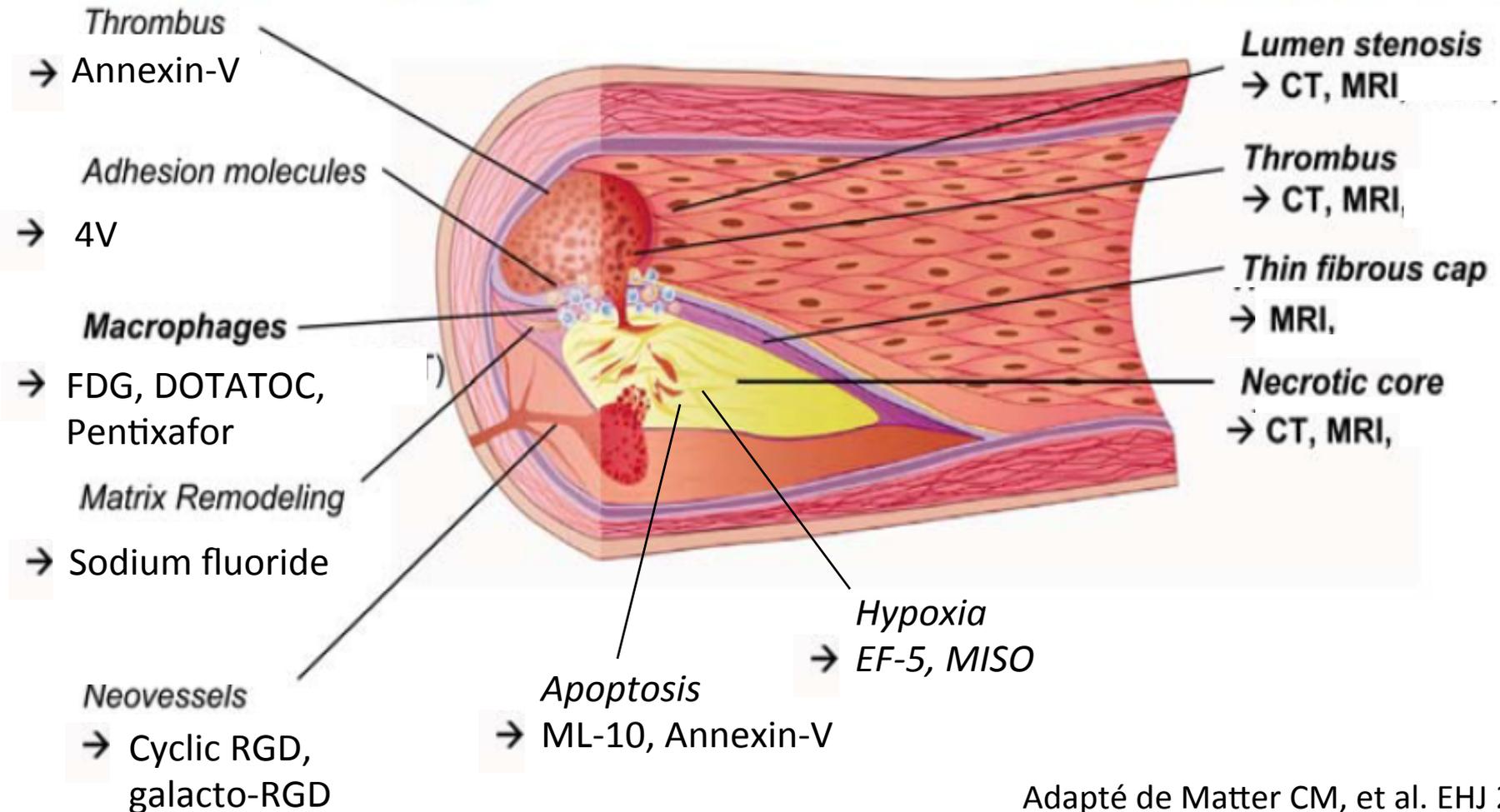
- Nécessite au moins 6 heures de jeûne.
- Influence de la glycémie sur la captation de FDG (diabétiques)
- Accumulation fréquent de FDG dans les tissus proches des vaisseaux (cœur, muscles, cerveau, œsophage, ganglions...)
- Délai recommandé entre l'injection du traceur et l'imagerie de 2 heures pour limiter le signal sanguin



Nouveaux radiotraceurs TEP intéressants pour l'imagerie des plaques d'athérosclérose ?

Biological Imaging

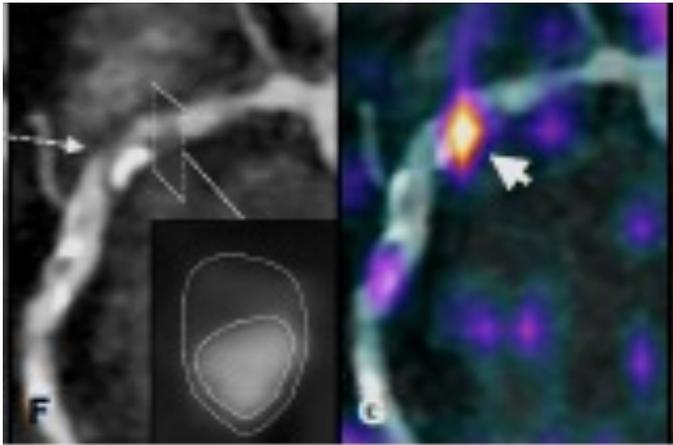
Morphological Imaging



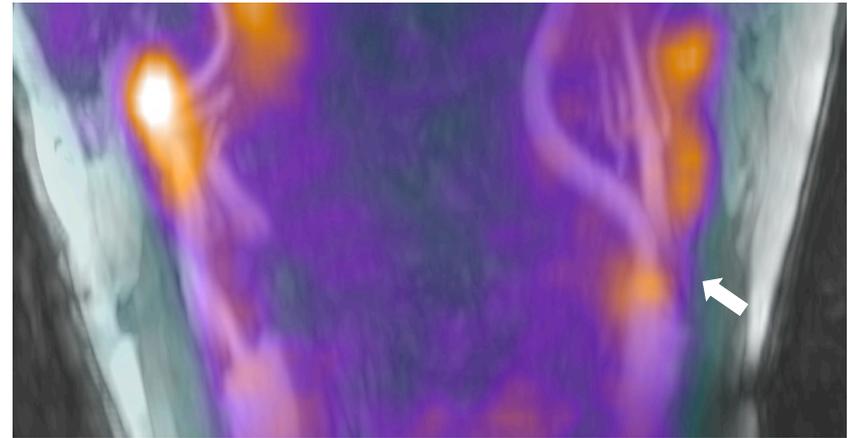
Adapté de Matter CM, et al. EHJ 2009.

Quelles perspectives dans l'imagerie non invasive des plaques d'athérosclérose ?

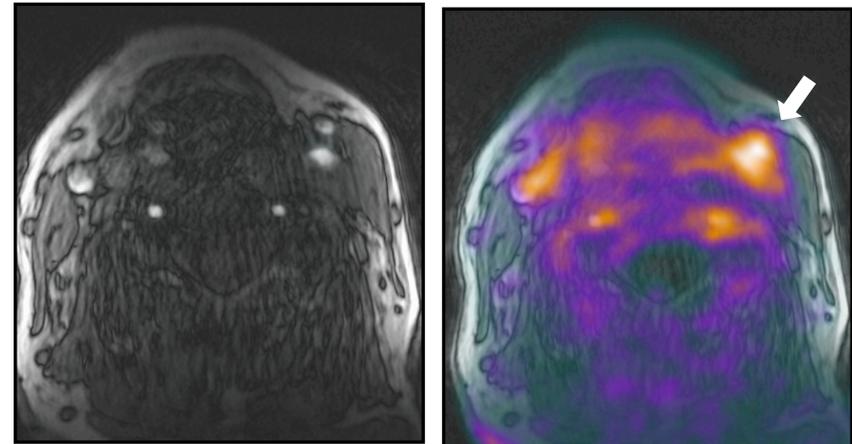
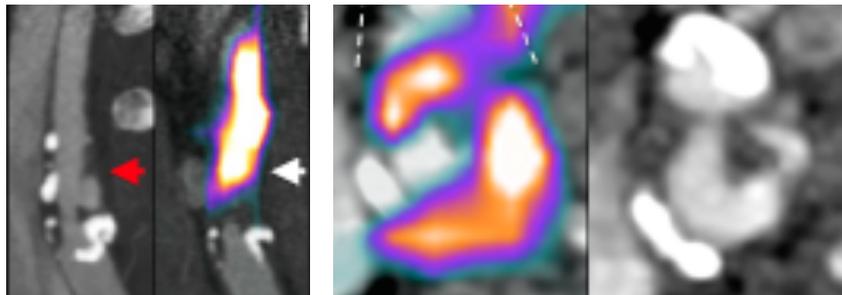
Plaques coronaires en DOTATATE-TEP-CTA



Plaques carotides en pentixafor-TEP-IRM

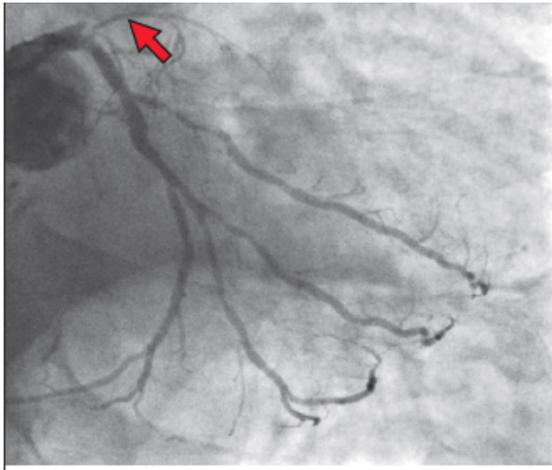


Plaques carotides en DOTATATE-TEP-CTA

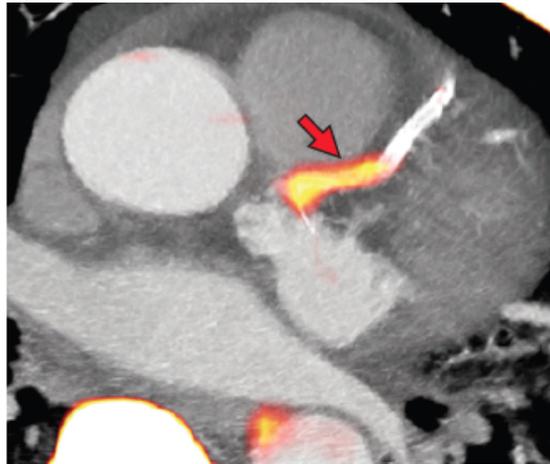


Détection d'une accumulation de ^{18}FNa dans les plaques d'athérosclérose coronaires à risque

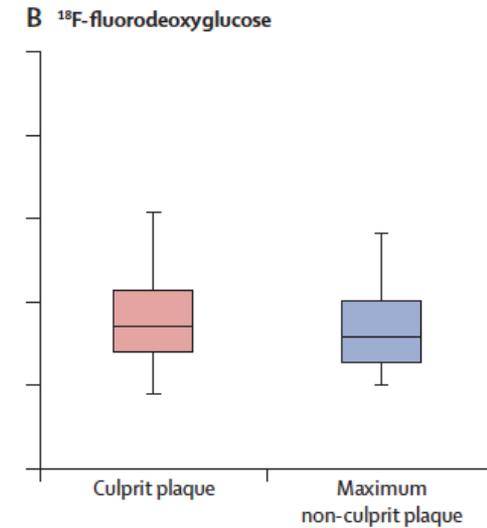
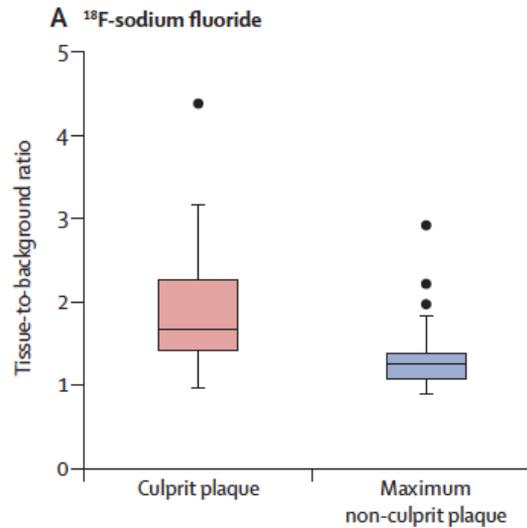
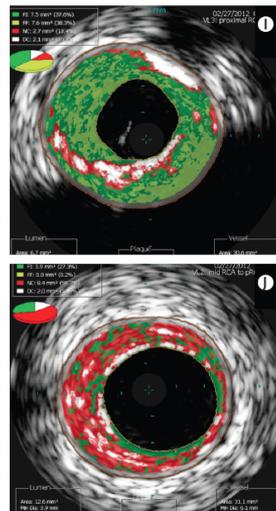
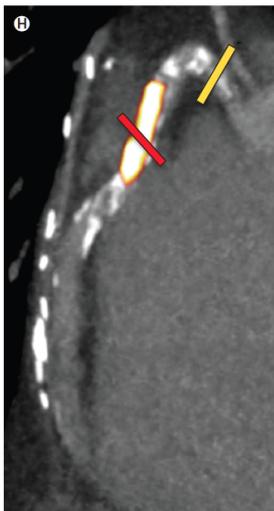
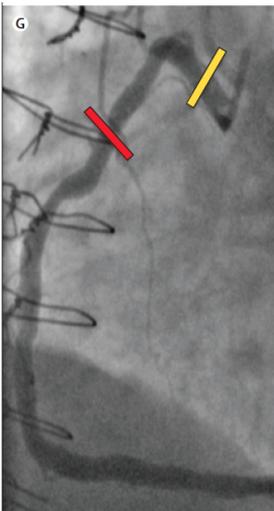
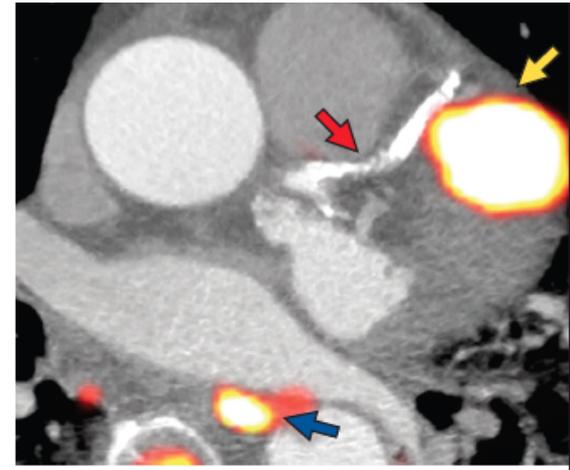
Coronarographie



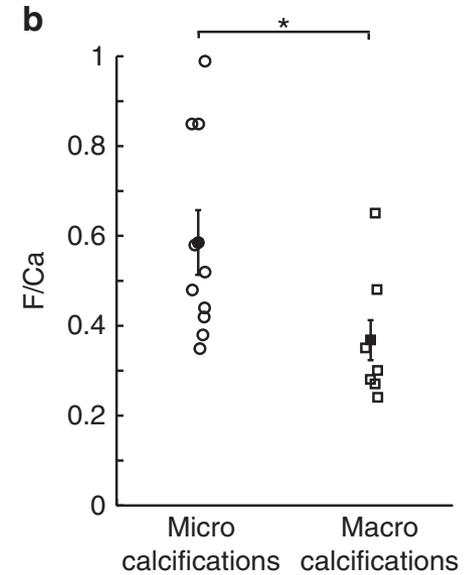
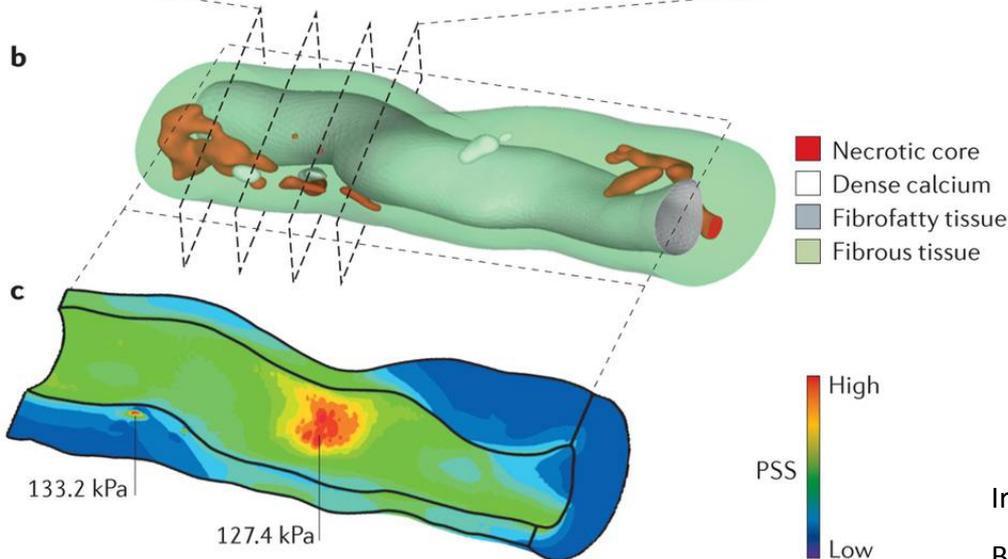
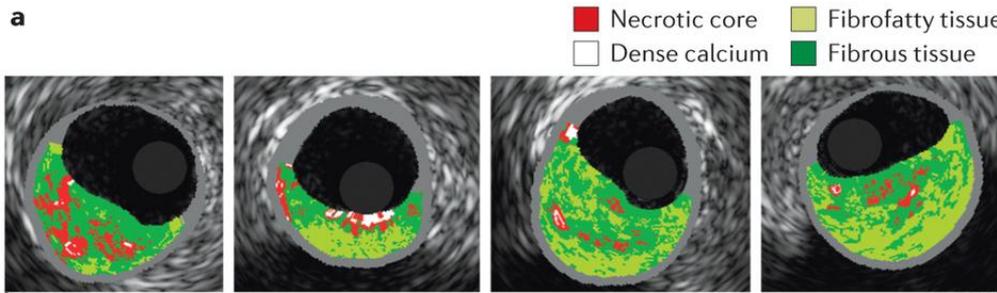
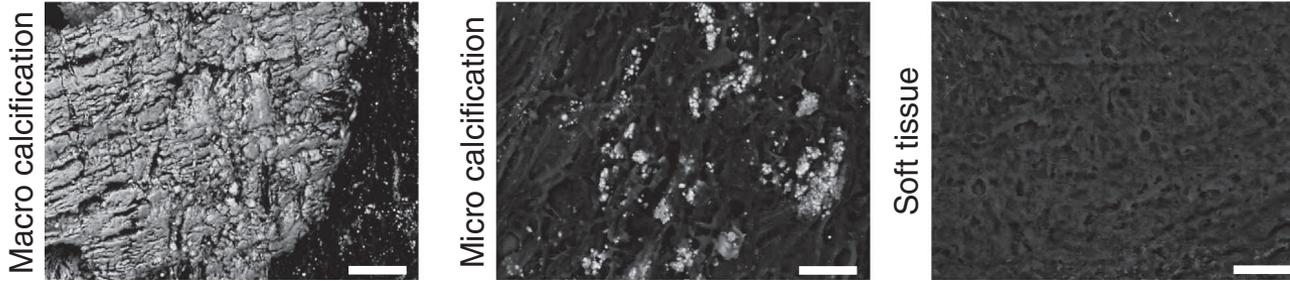
TEP-FNa



TEP-FDG



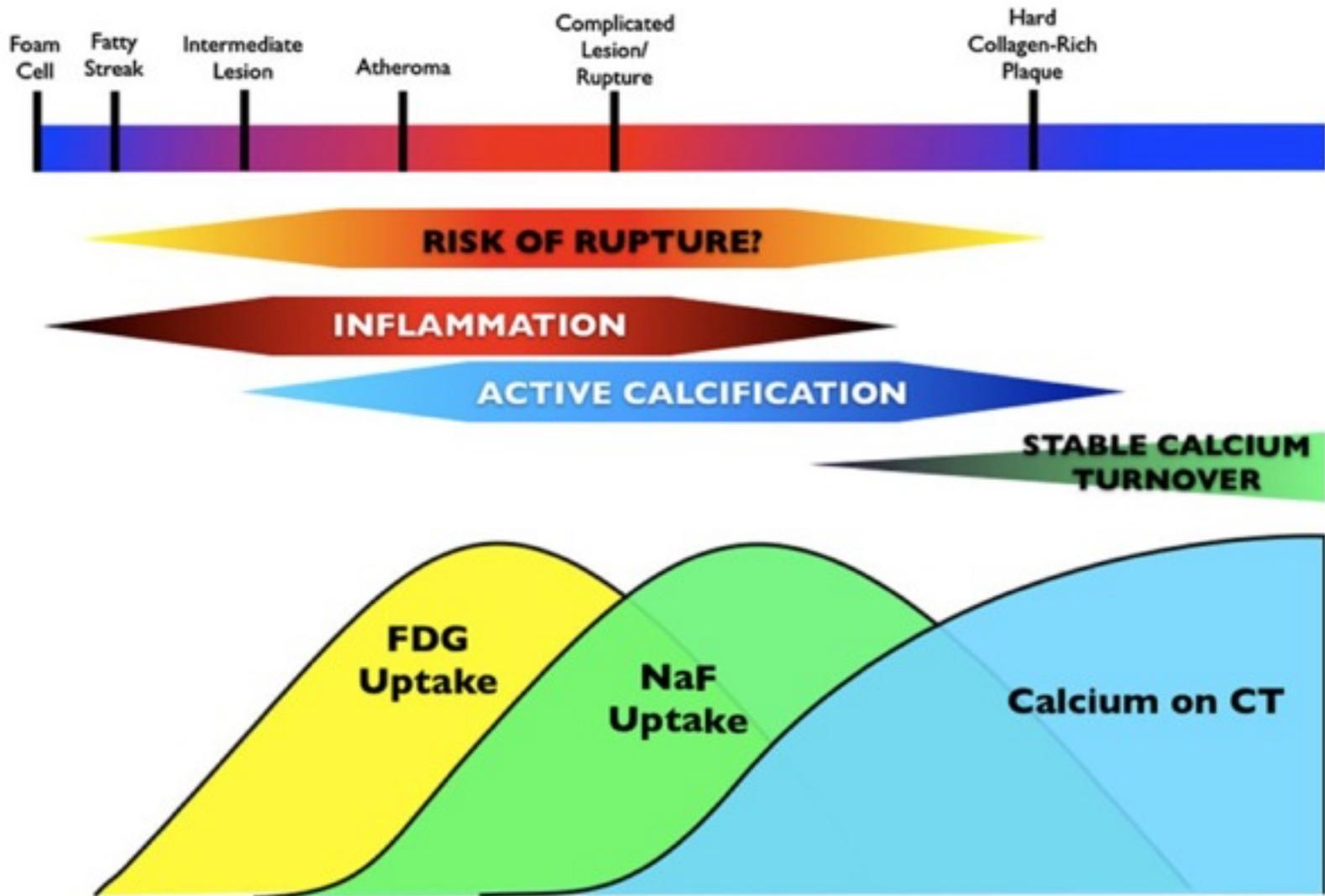
Détection d'une accumulation de ^{18}FNa dans les plaques d'athérosclérose coronaires à risque



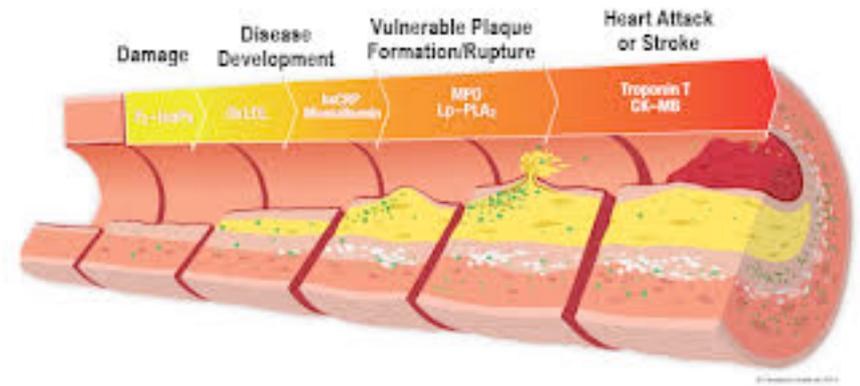
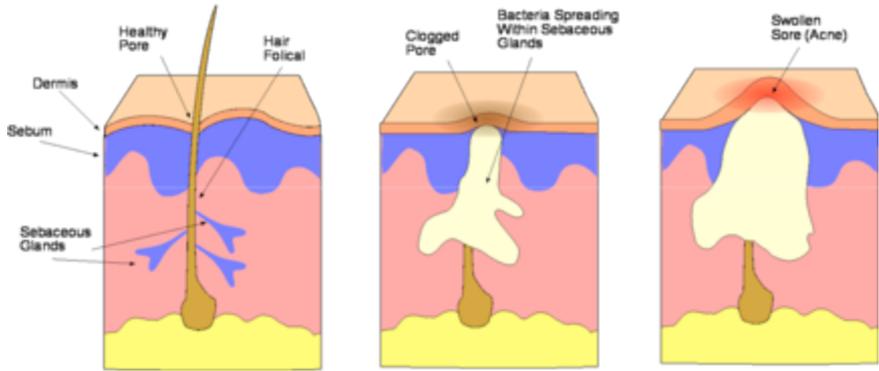
Irkle A, et al. *Nat Commun.* 2015

Brown AJ, et al. *Nature Reviews Cardiology* 2016

Le remodelage des plaques d'athérosclérose peut être suivi au cours du temps avec les traceurs TEP



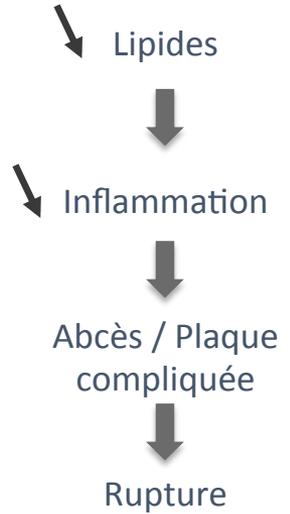
L'imagerie de la plaque comme outil pour le développement d'un traitement personnalisé de l'athérosclérose ?



Savon

Isotretinoïne

Antibiotiques



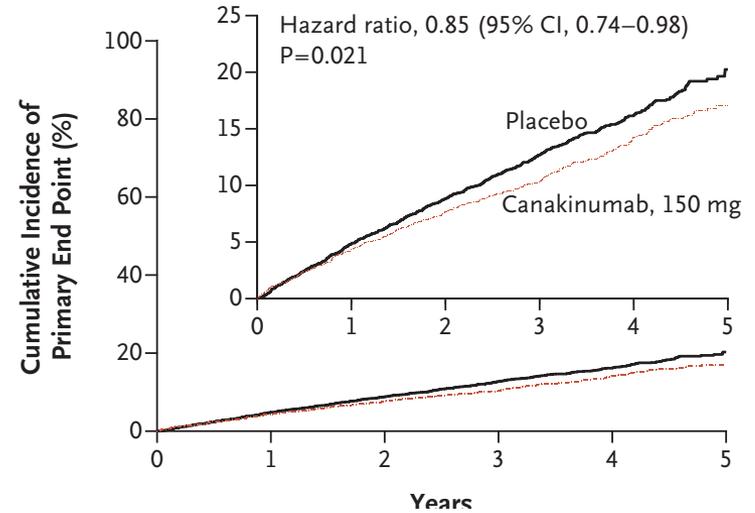
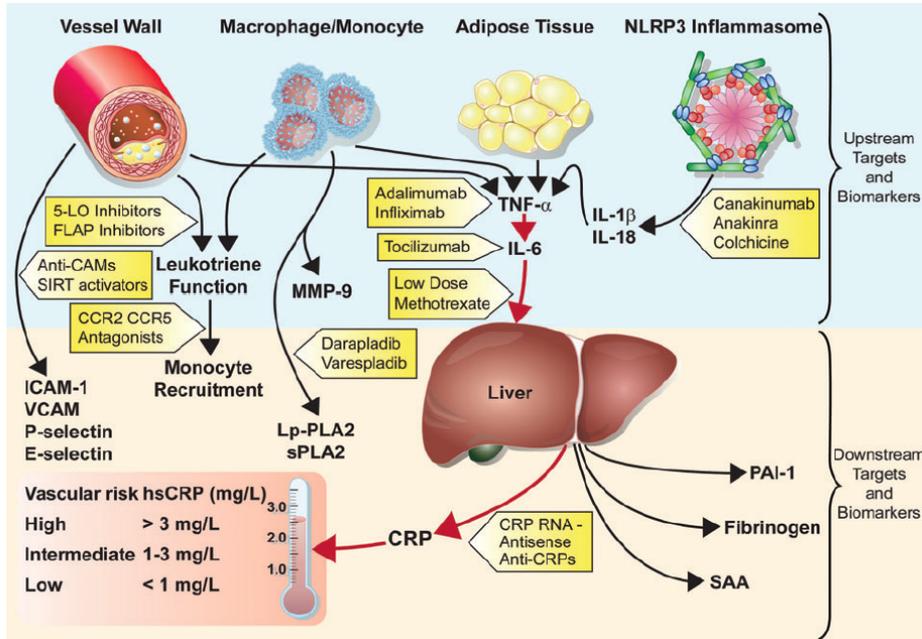
Statines
Inhibiteurs PCSK9

Methotrexate ?
Inhibiteurs de l'IL1?

Ttt anti-agrégants

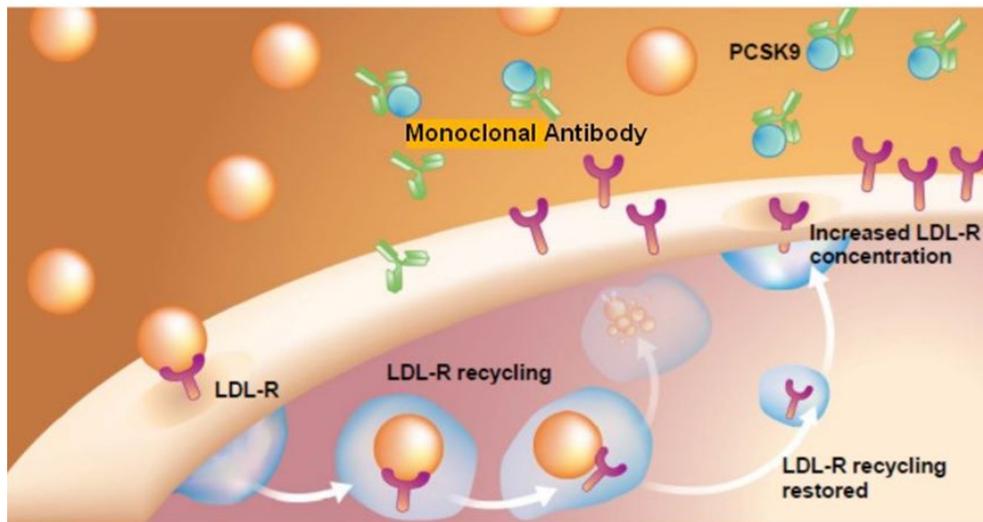


Vers une médecine personnalisée guidée par l'imagerie dans l'athérosclérose ?

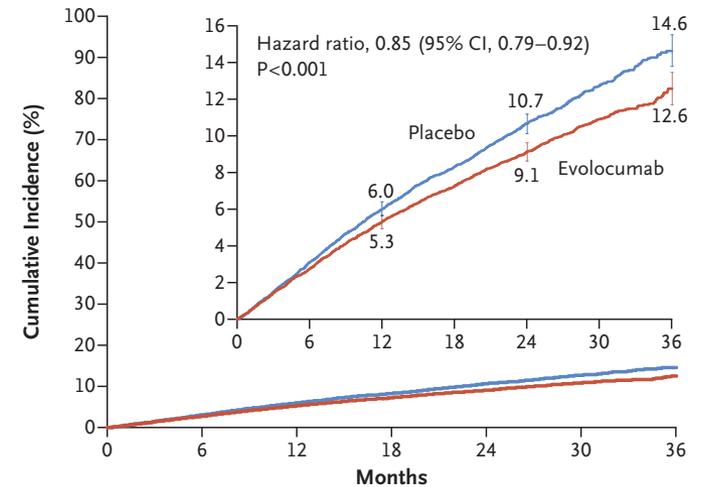


Ridker PM. EHJ 2014.

Ridker PM. NEJM. 2017.



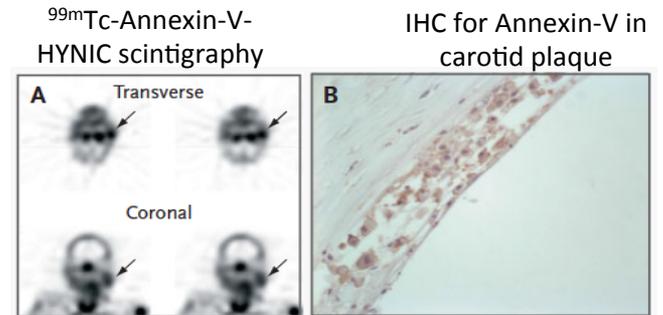
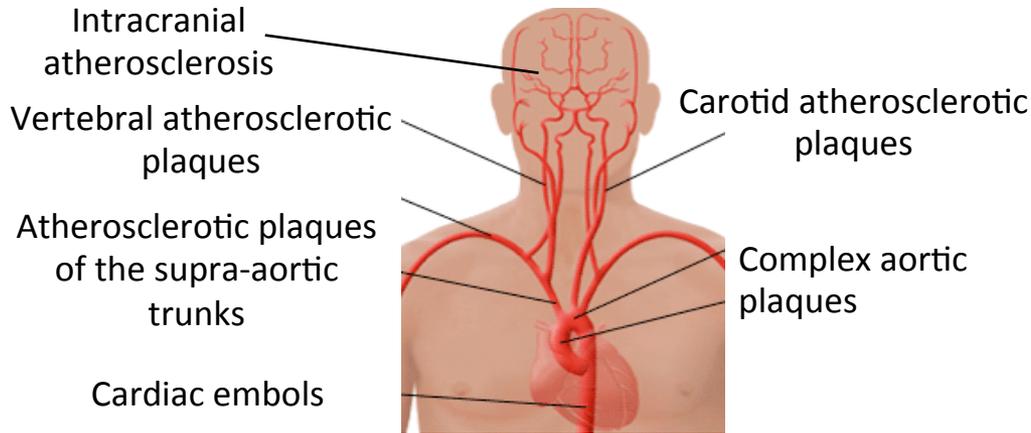
Primary Efficacy End Point



RHU IVASC: imagerie moléculaire de l'athérosclérose



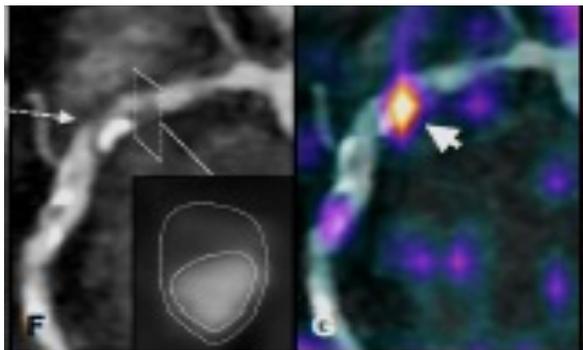
1. Meilleure détection des plaques d'athérosclérose compliquées avec l'Annexine-V-128 marquée au ^{99m}Tc chez les patients présentant un AVC ischémique



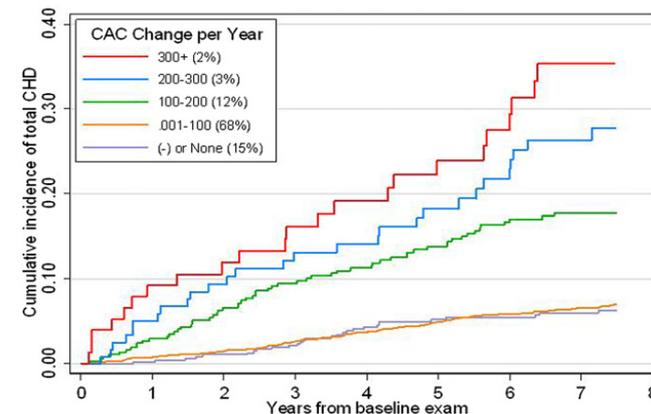
Kietselaer BL, et al. N Engl J Med. 2004

2. Meilleure identification des plaques d'athérosclérose évolutives chez les patients présentant une athérosclérose coronaire asymptomatiques avec la TEP et le ⁶⁸Ga-DOTATATE

Coronary ⁶⁸Ga-DOTATATE-PET-CTA



Tarkin JM, et al. Abstract. AHA meeting 2016

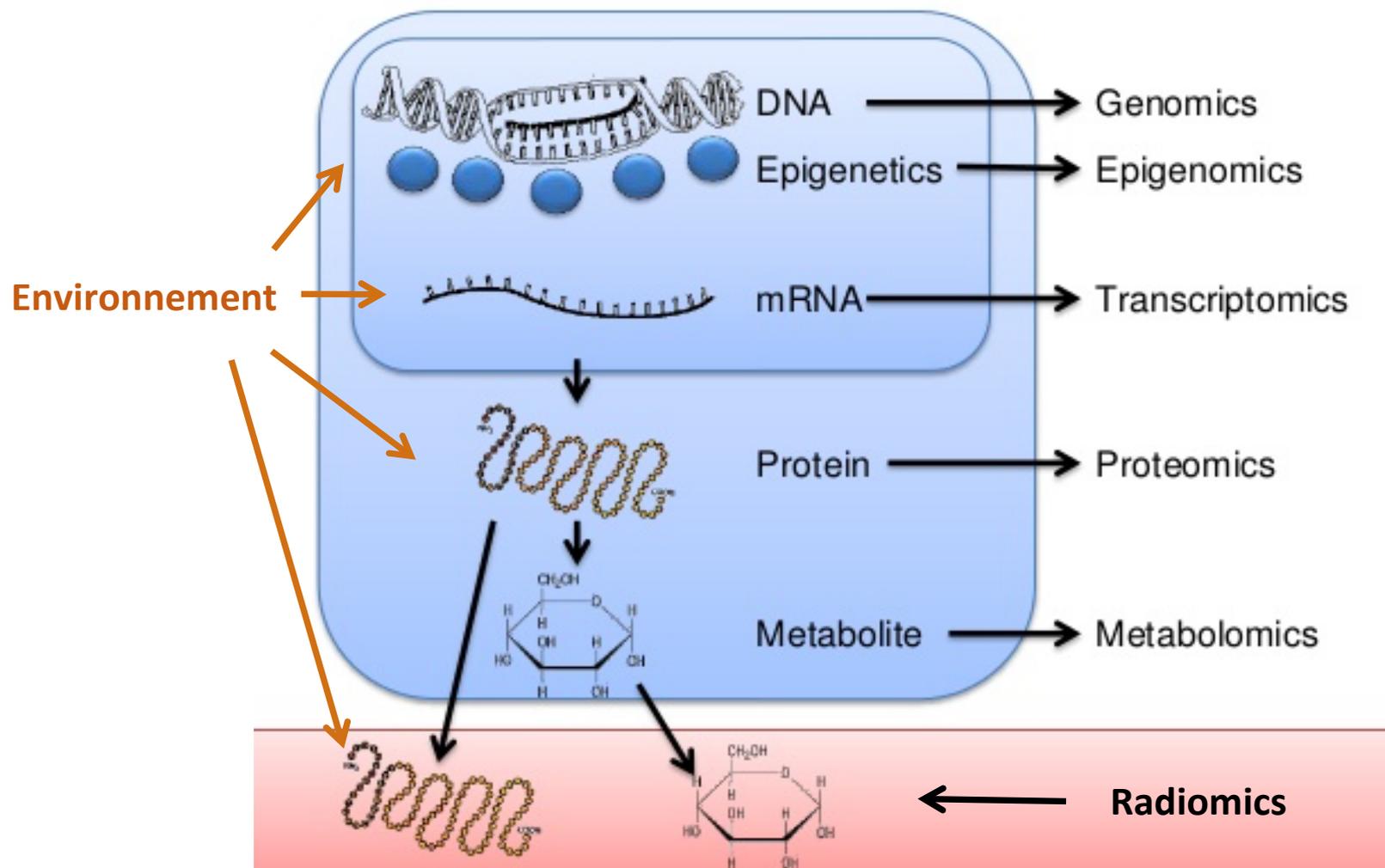


Budoff MJ, et al. JACC 2013

Rôle de la radiomique dans l'imagerie de l'athérosclérose ?

Athérosclérose = maladie complexe polygénique influencée par de nombreux facteurs environnementaux.

Imagerie => caractériser le stade évolutif de la maladie et à cibler les patients susceptibles de bénéficier le plus des nouveaux traitements hypolipémiants ou anti-inflammatoires.



← **Radiomics**

Remerciements

Hôpital Bichat

Service de Médecine Nucléaire

Dominique Le Guludec
Khadija Ben Ali
Nidaa Mikail
Besma Mahida
Berivan Emsen
Aziza Touati
François Rouzet



Inserm 1148

Jean-Baptiste Michel
Olivier Meilhac
Liliane Louedec

Service de Neurologie

Pierre Amarenco
Mikaël Mazighi
Philippa Lavallée
Elena Meseguer
Céline Guidoux
Gaia Simarco



Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München

Klinikum Rechts der Isar

Service de Médecine Nucléaire

Markus Schwaiger
Stephan Nekolla
Christoph Rischpler

Service de Neurologie

Holger Poppert
Dominik Sepp

Service de Chirurgie vasculaire

Guy Lesèche



Klinikum Grossharden

Service de Radiologie

Tobias Saam

Service de Radiologie

Isabelle Klein

Ludwig Maximilians University

Andreas Habenicht
Chengjun Yin

Service de Cardiologie

Laurent Feldman
Emmanuel Sorbets
Valérie Duchatelle



Université de Cambridge

James Rudd