

L'ATHÉROSCLÉROSE ET SON IMAGERIE

SOMMAIRE

1.1	L'ATHÉROSCLÉROSE : GÉNÉRALITÉS	5
1.1.1	Enjeux sanitaires	5
1.1.2	Une pathologie multiforme	6
1.1.3	Thérapie et prévention	8
1.2	IMAGERIE IN VIVO DE L'ATHÉROSCLÉROSE	9
1.2.1	Pathogénèse de l'athérosclérose	9
1.2.2	Modalités pour l'imagerie de l'athérosclérose	10
1.2.3	Imagerie de la plaque : de la morphologie à la fonction	12
1.2.4	Imagerie moléculaire de la plaque vulnérable	15
1.3	L'ATHÉROSCLÉROSE EN IMAGERIE PAR ÉMISSION	17
1.3.1	Radiotraceurs	17
1.3.2	Traceurs du métabolisme lipidique	17
1.3.3	Traceurs de l'inflammation	18
1.3.4	Autres processus biologiques	18
	SYNTHÈSE ET CONCLUSION	19

L'ATHÉROSCLÉROSE cause chaque année des millions de morts dans le monde et constitue la première cause de mortalité dans les pays occidentaux. Asymptomatique pendant des années, son diagnostic intervient souvent très tard dans le développement de la maladie et de nouvelles stratégies de dépistage précoce et de suivi thérapeutique sont nécessaires. Dans ce chapitre, nous exposons ces besoins non couverts par les approches actuellement employées (paragraphe 1.1). Nous indiquons les potentialités de l'imagerie in vivo, et en particulier l'imagerie moléculaire, pour apporter des réponses à ces besoins (paragraphe 1.2). Nous montrons enfin que la tomographie par émission présente des caractéristiques la positionnant comme une technique de choix pour la prise en charge de la maladie (paragraphe 1.3).

1.1 L'ATHÉROSCLÉROSE : GÉNÉRALITÉS

1.1.1 Enjeux sanitaires

L'athérosclérose est une pathologie artérielle responsable de la majorité des événements cardio-vasculaires (Go *et al.* 2013) : infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, ... Les maladies cardio-vasculaires constituent la première cause de mortalité dans le monde : d'après l'Organisation Mondiale de la Santé¹, en 2012, les ischémies cérébrales et cardiaques étaient responsables de 14.1 millions de morts (91 à 253 morts pour 100 000 habitants selon la richesse du pays), correspondant à plus de 25% de la mortalité mondiale (figure 1.1). Si l'incidence (le nombre de nouveaux cas observés rapporté à la taille de la population et la durée d'observation) des maladies d'origine cardio-vasculaire tend à diminuer dans les pays riches à mesure que la prise en charge des patients s'améliore et que les facteurs de risque sont contrôlés, sa prévalence (le nombre de cas observés rapporté à la taille de la population) reste très élevée et continue d'augmenter (Davies *et al.* 2007). Ceci est dû à une réduction de la mortalité globale et à une prévalence du tabac, de l'obésité et du manque d'activité physique encore très forte (Go *et al.* 2013, Kuulasmaa *et al.* 2000). D'autre part, l'incidence et la prévalence de cette pathologie dans les pays à bas revenus rejoignent celles des pays industrialisés (Fuster et Kelly 2010). Ces faits montrent la nécessité à redéfinir les stratégies de prise en charge actuelles, en terme de diagnostic et de suivi, de cette maladie.

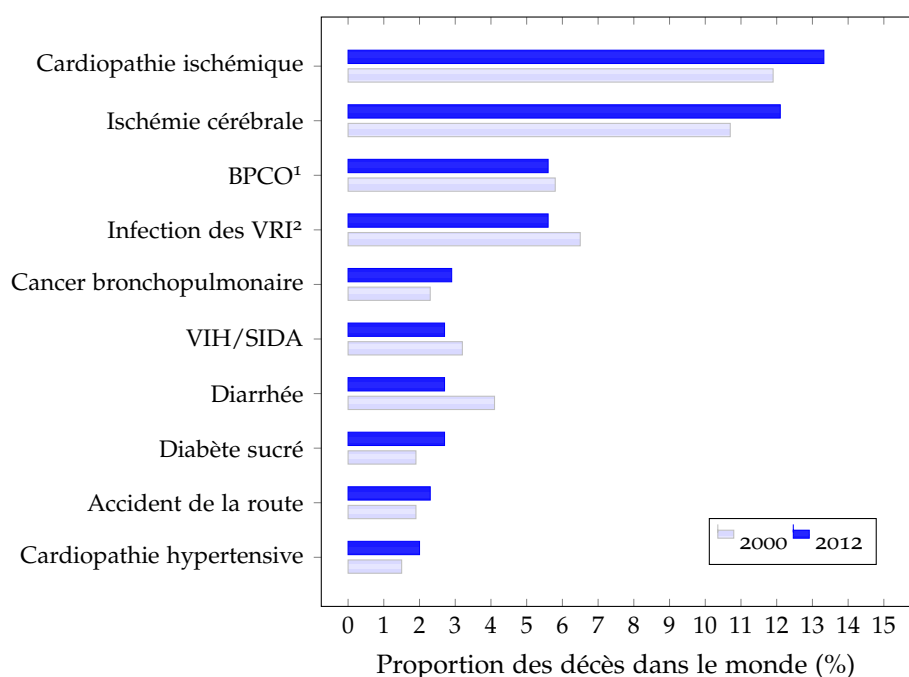


FIGURE 1.1 – Dix principales causes de décès dans le monde en 2000 et 2012 (source : OMS).

¹Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive ; ²Voies Respiratoires Inférieures

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>, accès janvier 2015

1.1.2 Une pathologie multiforme

Les vaisseaux de l'arbre artériel (figure 1.2) transportent un sang riche en oxygène aux organes et tissus. Ils sont composés de la lumière artérielle, où le sang circule, et de la paroi vasculaire. Cette dernière est formée d'une couche de cellules endothéliales et de trois tuniques concentriques appelées, de la plus interne à la plus externe, l'intima, la media et l'adventice (figure 1.2). Les tuniques sont séparées par deux membranes : la membrane élastique interne, entre l'intima et la media, et la membrane élastique externe, entre la media et l'adventice.

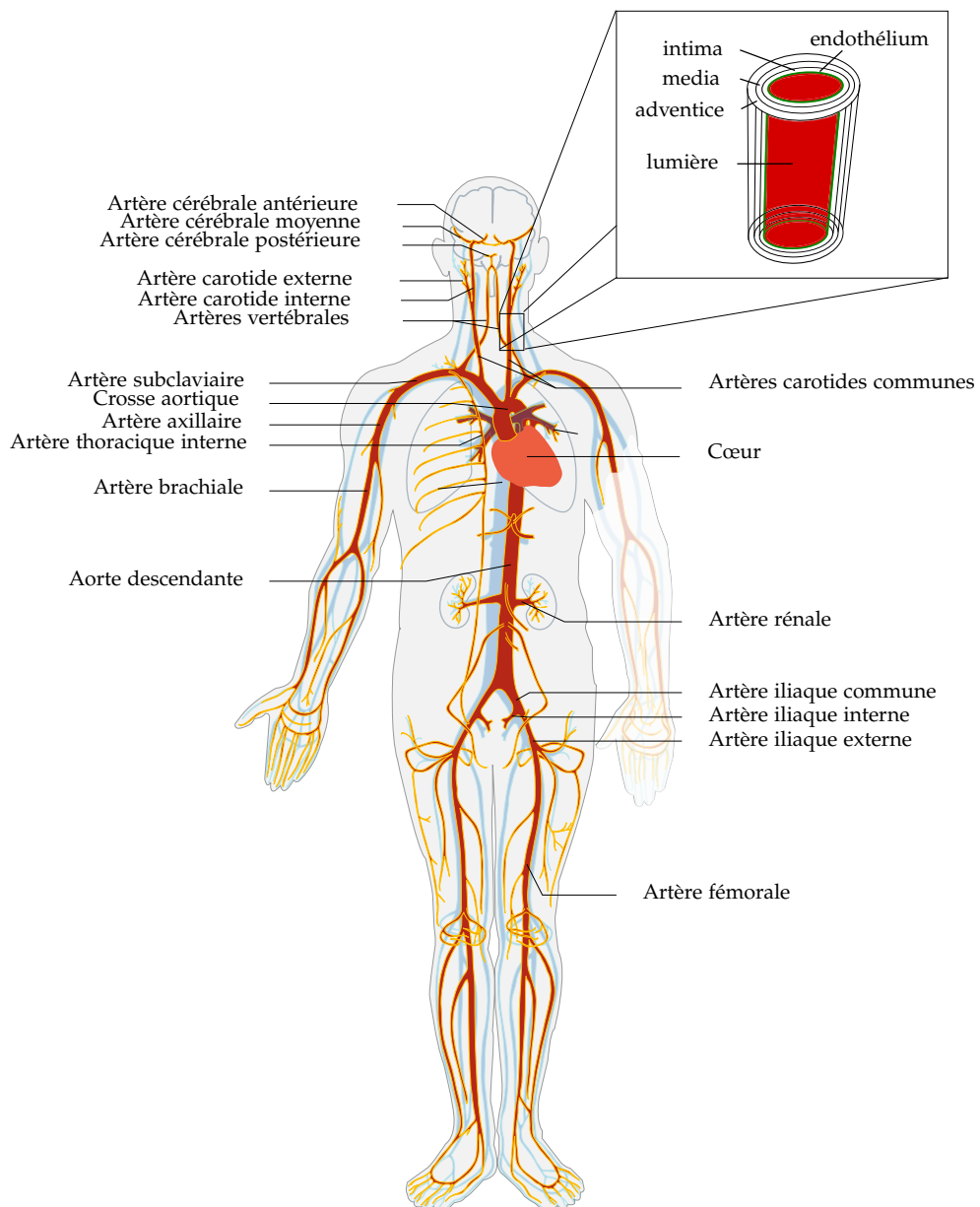
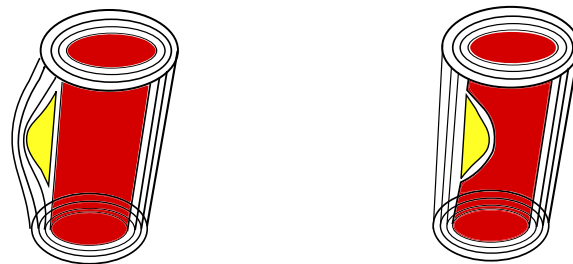


FIGURE 1.2 – Arbre artériel et structure d'une artère.

Sous l'action de divers mécanismes que nous détaillerons au paragraphe 1.2.1, une rigidification, ou sclérose, de la paroi artérielle associée à une formation de plaques d'athérome (du grec athéra : bouillie), constituées de dépôts essentiellement lipidiques et fibreux, peut se produire. Les conséquences de l'athérosclérose sont souvent dramatiques. Dans un premier temps, la lumière vasculaire peut rester dégagée grâce à une augmentation du calibre du vaisseau, appelée remodelage positif (figure 1.3a). Puis, l'augmentation du volume de la plaque finit par obstruer significativement la lumière artérielle (figure 1.3b). Ce phénomène de sténose conduit à un déficit d'apport sanguin à l'organe, ou ischémie. D'autre part, une partie de la plaque peut se rompre et provoquer une hémorragie. La coagulation du sang autour de la plaque rompue forme un thrombus et conduit à l'obturation partielle ou totale du vaisseau, sur le site de la rupture ou après migration de l'embolie sur un autre site provoquant une thrombose. L'athérosclérose peut aussi être la cause de la formation d'anévrismes, dilatations extrêmes et localisées de l'artère formant une poche, dont la rupture provoque une hémorragie puis une thrombose. La privation d'oxygène et de nutriments conduit alors à une dysfonction de l'organe et, dans les cas les plus sévères, à la mort massive de cellules : c'est l'infarctus.



(a) remodelage vasculaire

(b) sténose

FIGURE 1.3 – Remodelage vasculaire et sténose de la paroi artérielle.

Si la terminologie associée à l'athérosclérose a beaucoup évolué à mesure que la compréhension des mécanismes en jeu s'est affinée, les recommandations actuelles indiquent de dénommer lésion coupable une plaque d'athérome ayant conduit à un événement cardio-vasculaire et d'appeler vulnérable une plaque dont le risque de rupture est élevé (Hiatt *et al.* 2008, Schaar *et al.* 2004).

La figure 1.4 présente des coupes histologiques teintées d'une lésion athéromateuse aortique induite sur une souris ApoE^{-/-}, génétiquement modifiée pour développer une hypercholestérolémie importante lorsqu'elle subit un régime riche en graisses. La coloration à l'Oil Red O indique une forte accumulation de lipides (en marron) à la surface interne de la paroi. La coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E) indique que la lésion est dépourvue de noyaux cellulaires (en rose sur l'image H&E). La coloration anti MAC-3, antigène présent à la surface des macrophages, montre une réponse inflammatoire au niveau de la lésion. La coloration anti α -SMA, protéine présente à la surface des cellules musculaires lisses, Smooth Muscle Cells en anglais (SMC), indique la présence d'une accumulation très fine de SMC. On retrouve généralement ces trois composantes dans une lésion athéromateuse : un large cœur lipidique acellulaire, une fine chape fibreuse et une inflammation intense. Dans les cas

les plus avancés, on peut observer d'autres éléments : une sténose importante, la présence de calcifications, une érosion de la chappe fibreuse et une hémorragie intraplaque. Ces caractéristiques augmentent la vulnérabilité de la plaque mais la plupart des lésions coupables se sont rompues avant d'atteindre ce stade (Naghavi et Falk 2010).

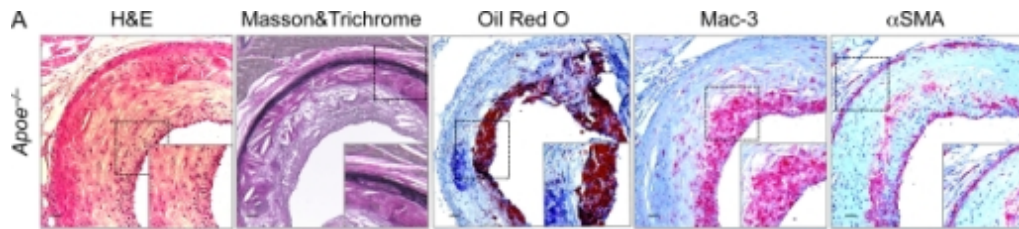


FIGURE 1.4 – Coupes histologiques colorées d'une aorte athéroscléreuse de souris ApoE-/- (source : Nigro et al. (2011)).

L'athérosclérose est multifactorielle et systémique. Elle se développe sans aucun symptôme sur des décennies (des signes précurseurs ont été observés chez des enfants (Simionescu et Sima 2012)). Il en résulte une grande variabilité des manifestations macroscopiques de la maladie et de ses conséquences. La pathologie peut toucher l'ensemble de l'arbre artériel, avec des risques accrus pour les sites où le flux sanguin induit des forces de cisaillement importantes sur la paroi : les bifurcations, courbures et embranchements (Arroyo et Lee 1999). Elle est multifocale et il existe une corrélation entre les atteintes des différents sites artériels. Ainsi, il a été démontré que les atteintes de l'aorte ou de l'artère carotide étaient prédictives du risque d'accident coronarien (Pasternak *et al.* 2004, Varga *et al.* 2004). Les symptômes sont variés et dépendent de l'organe touché. Une atteinte des artères coronaires est la cause des angines de poitrine, insuffisances cardiaques et infarctus du myocarde. Une atteinte des artères carotides peut provoquer des ischémies cérébrales transitoires et infarctus cérébraux. Les artères périphériques inférieures (aorte, artère iliaque, artère fémorale) sont aussi touchées et peuvent causer des invalidités telles qu'une claudication. Enfin, les anévrismes aortiques présentent un risque important de dissection de l'artère (Faxon *et al.* 2004).

Le risque d'accident vasculaire fait par ailleurs intervenir d'autres facteurs, indépendants de l'atteinte athéromateuse, comme la coagulabilité sanguine ou la fragilité de l'organe considéré (par exemple, la propension du muscle cardiaque aux arythmies). On parle alors de patient vulnérable (Naghavi *et al.* 2003).

1.1.3 Thérapie et prévention

Des actes médicaux interventionnels sont possibles pour traiter l'athérosclérose : pontage coronarien, endartériectomie, pose de stent, angioplastie, ... Cependant, ces techniques présentent des risques importants pour le patient, un savoir-faire et des outils complexes et coûteux. La prise en charge des patients privilégiée consiste donc en la mise en oeuvre de stratégies de réduction des facteurs de risque modifiables, par une amélioration des habitudes alimentaires ou par traitement médicamenteux (statines, traitement anti-hypertenseur), afin de diminuer le risque de premier événement et de récurrence.

(Alberts *et al.* 2008, Naghavi 2010).

L'estimation des facteurs de risque est actuellement basée sur l'évaluation de paramètres aisément quantifiables et dont la corrélation au risque d'événement est établie. Parmi les facteurs modifiables, on trouve le tabagisme, une pression artérielle élevée, un taux de lipoprotéines de basse densité, Low Density Lipoprotein en anglais (LDL) élevé², un taux de lipoprotéines de haute densité, High Density Lipoprotein en anglais (HDL) faible, et le diabète. Les facteurs de risque non modifiables sont l'âge, le sexe masculin (Roeters *et al.* 2002), et les antécédents familiaux. Initiées par l'étude de Framingham (Dawber *et al.* 1957), des études sur de larges populations ont été conduites dans de nombreuses régions du monde afin d'identifier ces facteurs de risque et des indices ont été dérivés de ces études pour quantifier le risque global pour un individu. Parmi ces indices, figurent le score de Framingham et l'indice Systematic COronary Risk Evaluation utilisés respectivement aux Etats-Unis et en Europe (Perk *et al.* 2012). Ces facteurs de risque traditionnels sont efficaces pour prédire le risque d'événement cardio-vasculaire à long terme ou sur une large population comme l'ont démontré les études REACH (Bhatt *et al.* 2006) et METEOR (Peters *et al.* 2011). En revanche, ils deviennent insuffisants pour dépister les malades précocement ou à l'échelle individuelle (Karim *et al.* 2008). Or, il est indispensable de traiter et dépister au plus tôt la pathologie afin de réduire significativement les risques de complication encourus par le sujet.

Le groupe de travail américain Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) appelle ainsi à procéder à un dépistage systématique et précoce (à partir de 35 ans) (Naghavi 2010). L'Académie nationale de médecine française appelle quant à elle à dépister les anomalies du métabolisme lipidique dès 18 ans (De Gennes *et al.* 2005). Le groupe SHAPE poursuit ses recommandations en incitant à mettre en oeuvre un plan de diagnostic, suivi et traitement pyramidal, à l'aide de méthodes de détection de coût, précision et invasivité croissants. Les modalités d'imagerie in vivo non ou faiblement invasives qui incluent la Tomographie par Emission (TE), l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) ou encore l'échographie pourraient ainsi permettre un diagnostic plus précis et un suivi thérapeutique adapté chez les sujets ayant des facteurs de risque et des biomarqueurs sanguins élevés (Sadeghi *et al.* 2010).

1.2 IMAGERIE IN VIVO DE L'ATHÉROSCLÉROSE

1.2.1 Pathogénèse de l'athérosclérose

Initiation

Les stades précoces de l'athérosclérose sont caractérisés par une dysfonction de l'endothélium, couche monocellulaire en contact avec le sang, sous l'action de mécanismes irritants (dyslipidémie, hypertension, facteurs inflammatoires, oxydation³). Cette anomalie conduit à l'entrée de LDL dans la paroi. D'autre part, l'expression de molécules d'adhérence sur la surface endothéliale,

2. Les taux de LDL et HDL correspondent aux termes vulgarisés de "mauvais" et "bon" cholestérol

3. L'oxydation des LDL serait un mécanisme favorisant l'entrée de ces derniers dans la paroi, mais son rôle est encore sujet à controverse (Libby *et al.* 2011).

dont font partie les molécules 1 d'adhérence des cellules vasculaires, Vascular Cell Adherence Molecule 1 en anglais (VCAM-1) et les sélectines, provoque la migration de leukocytes (monocytes, lymphocytes T) provenant du sang vers la tunique intima de la paroi. Les monocytes sont activés et se transforment en macrophages, lesquels capturent les LDL. Les macrophages gorgés de lipides sont appelés cellules spumeuses (figure 1.5a).

Plaques vulnérables

L'accumulation localisée et massive de cellules spumeuses forme un cœur lipidique. Toujours sous l'action des cellules inflammatoires, des SMC provenant de l'adventice sont recrutées vers l'intima lésée. Les SMC prolifèrent et produisent du collagène et de l'élastine formant une chape fibreuse au dessus du cœur lipidique (figure 1.5b). Les SMC et les cellules spumeuses entrent progressivement en apoptose, relarguant les lipides dans la matrice extracellulaire. On parle alors de cœur nécrotique.

Conjointement, les cellules inflammatoires et SMC produisent des protéases, notamment les cathépsines et métalloprotéinases matricielles, Matrix MetalloProteinase en anglais (MMP), lesquelles dégradent la matrice extracellulaire. L'apoptose et la dégradation de la matrice extracellulaire sont responsables des remodelages vasculaires et fragilisent la plaque.

Lorsque la pathologie est à un stade avancé, d'autres processus biologiques interviennent et favorisent la déstabilisation de la plaque. On observe parfois une néo-angiogénèse (formation de nouveaux vaisseaux), qui augmente l'inflammation et le risque d'hémorragie. Les plaquettes de ces vaisseaux expriment alors des intégrines $\alpha_V\beta_3$. L'hypoxie favoriserait ce processus (Tarkin *et al.* 2014). Enfin, on observe parfois la formation de calcifications à partir de cellules mortes.

Thrombus

La plaque ainsi déstabilisée peut se rompre. Le contenu sous-endothélial (lipides, collagènes) est alors au contact du sang et il s'ensuit une activation des plaquettes sanguines. Ces dernières s'agrègent et produisent des thrombines, fibrinogènes et fibrines. Il peut également se produire une hémorragie sur le site de la rupture, favorisée par la néoangiogénèse. La plaque rompue et les produits de coagulation forment alors un thrombus (figure 1.5c). Ce dernier peut être lysé et rester asymptomatique ou provoquer l'occlusion partielle ou totale de la lumière artérielle sur le site de la rupture. Le thrombus peut aussi se détacher du reste de la lésion et migrer sur un autre site artériel, provoquant une occlusion sur cet autre site. Le thrombus est alors appelé un embolie.

1.2.2 Modalités pour l'imagerie de l'athérosclérose

On dispose de nombreux outils d'imagerie permettant de détecter les différentes composantes d'une plaque vulnérable. L'analyse histologique des tissus artériels est la plus précise mais nécessite le prélèvement d'échantillons. Or, seule l'analyse de tissus après chirurgie, comme les endartériectomies où l'intima et une partie de la media lésées sont excisées, est envisageable rendant ce type d'analyse inapplicable à l'homme dans une perspective de dépistage et de suivi. A contrario, l'imagerie in vivo peut être utilisée pour détecter et suivre

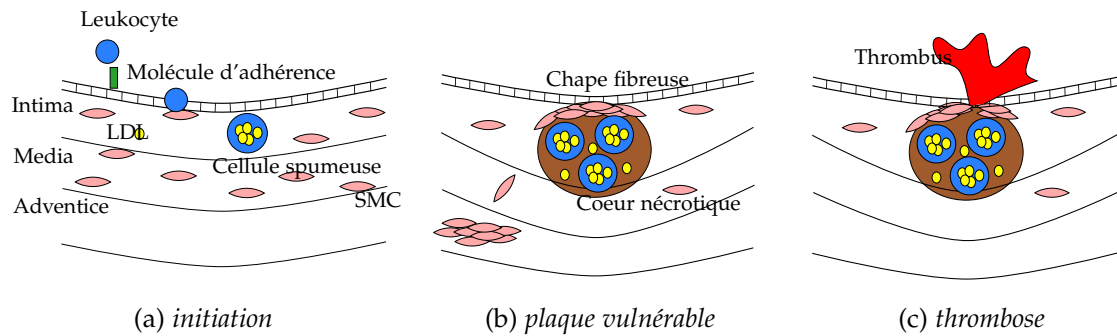


FIGURE 1.5 – Phases simplifiées de l'athérosclérose.

les anomalies vasculaires plus précocement de manière directe, en mesurant les changements au niveau du vaisseau, par des techniques d'angiographie, ou indirecte en mesurant ses conséquences sur la perfusion de l'organe. Dans la suite de ce paragraphe, lorsque le terme angiographie est employé sans préciser la modalité, il désigne l'imagerie des vaisseaux par radiographie planaire accompagnée de l'injection d'un produit de contraste. Nous suivons ainsi la terminologie rencontrée dans la littérature.

Les principales modalités et classes de modalités in vivo utilisées en médecine préclinique et en médecine clinique pour l'imagerie de l'athérosclérose sont :

- l'IRM,
- l'échographie, l'Echographie Intra Vasculaire (Echo-IV),
- l'angiographie, la Tomodensitométrie (TDM),
- la TE (Tomographie par Emission Mono-Photonique (TEMP) et Tomographie par Emission de Positons (TEP)),
- la thermographie, l'Imagerie de Fluorescence (IF), la Tomographie en Cohérence Optique (TCO), l'angioscopie.

Elles s'appuient sur les propriétés de résonance magnétique, acoustiques, de transmission et d'émission d'un rayonnement électromagnétique propres aux tissus biologiques. Elles produisent une image de la structure ou de la physiologie du patient. On parle alors de modalités d'imagerie structurelle (ou morphologique ou anatomique) et de modalités d'imagerie fonctionnelle. Parmi les modalités fonctionnelles, les modalités d'imagerie moléculaire ont la particularité de détecter des processus métaboliques se produisant à l'échelle des molécules. Elles reposent sur l'utilisation de sondes composées d'un transporteur (par exemple une cellule, un peptide, un anticorps, ...), d'un ligand, souvent confondu avec le transporteur et qui présente une affinité forte pour la cellule ou la molécule cible, et d'un marqueur propre à la modalité considérée (typiquement des agents para ou supramagnétiques pour l'IRM, des microbulles pour l'échographie, des composés iodés pour la TDM ou des isotopes radioactifs pour la TE). Une même modalité peut permettre l'imagerie structurelle et fonctionnelle selon l'usage de produits de contraste ou de sondes d'imagerie moléculaire, disponibles en IRM, échographie, Echo-IV, TDM.

Les propriétés en termes de résolution spatiale, de pénétration dans les tissus, d'invasivité et de sensibilité pour les modalités d'imagerie clinique sont variées et résumées dans le tableau 1.1. Le degré d'invasivité varie de la non invasivité totale (IRM, échographie) à l'insertion de cathéters dans l'artère (Echo-IV, angiographie, thermographie, TCO, angioscopie). Les modalités utilisées avec un agent de contraste et la TE requièrent l'administration du composé, po-

tentiellement toxique, au patient. L'angiographie, la TDM et la TE reposent sur l'utilisation de rayonnements ionisants. La résolution spatiale offerte par ces modalités va de l'ordre de la dizaine de microns (TCO) à plusieurs millimètres (IF, TE). Les modalités basées sur les rayons X ou γ (angiographie, TDM, TE) et sur la résonance magnétique permettent de visualiser le patient dans sa totalité. Au contraire, les modalités basées sur les ondes ultrasonores (échographie, Echo-IV) et sur un rayonnement optique à des longueurs d'ondes proches du visible (thermographie, IF) sont peu pénétrantes et ne permettent d'explorer que les vaisseaux en surface (artères carotides) ou par l'intermédiaire de sondes intravasculaires. La sensibilité des modalités d'imagerie moléculaire va de la picomole par litre (TE) à la micromole par litre (IF).

Modalité	Cathéter	Résolution (mm)	Pénétration (mm)	Sensibilité* (mol/L)
Angiographie	oui	0.3	non limitée	-
Angioscopie	oui	ND	très faible	-
Echo-IV	oui	0.25 – 0.5	faible	-
TCO	oui	0.01 – 0.1	1 – 2	-
Thermographie	oui	0.5	ND	-
Echographie	non	> 0.4	très faible	-
TDM	non	0.4 – 0.6	non limitée	-
IF	oui	2 – 5	< 10	$\sim 10^{-11} - 10^{-9}$
IRM	non	0.15 – 0.2	non limitée	$10^{-5} - 10^{-3}$
TE	non	4 – 10	non limitée	$10^{-12} - 10^{-10}$

TABLEAU 1.1 – Propriétés des modalités d'imagerie clinique de l'athérosclérose (adapté de te Boekhorst et al. (2010)). * : imagerie moléculaire

1.2.3 Imagerie de la plaque : de la morphologie à la fonction

Les modalités actuellement utilisées en routine clinique évaluent les modifications de morphologie du vaisseau (sténose, remodelage vasculaire, épaisseur de la paroi) et de composition de la plaque (coeur lipidique, chape fibreuse, calcifications, thrombus). Ces modalités incluent l'angiographie, les modalités intravasculaires telles que l'angioscopie, l'Echo-IV et la TCO, l'IRM, l'échographie et la TDM.

Angiographie

La lumière artérielle peut être observée par un examen d'angiographie (figure 1.6a après injection par cathéter d'un produit de contraste, généralement iodé). Cette modalité présente une très bonne résolution spatiale et peut détecter les sténoses artérielles. La technique exclut de facto les possibilités de visualiser les lésions non sténosantes. De plus, elle requiert l'usage de produits de contraste néphrotoxiques et de rayonnements ionisants, et est très invasive. L'angiographie est la méthode de référence pour l'imagerie des artères coronaires, peu accessibles par l'imagerie non invasive (Matter *et al.* 2009).

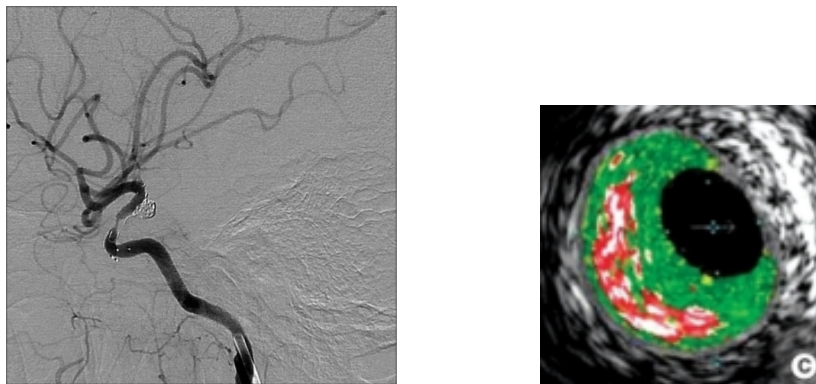
Modalités intravasculaires

Les modalités intravasculaires, dont un état de l'art en imagerie de la plaque a été publié par Honda et Fitzgerald (2008), peuvent détecter les lésions

non sténosantes. L'angioscopie par fibre optique peut distinguer les lésions selon leur couleur. L'observation n'est possible qu'en surface et l'identification des plaques vulnérables n'a pas été prouvée. Associé à un coût élevé, l'angioscopie est confinée à la recherche préclinique (Davies *et al.* 2004).

L'Echo-IV et la TCO sont capables de détecter la membrane élastique externe, autorisant une mesure de l'épaisseur de l'intima-media, corrélée au risque d'accidents cardio-vasculaires (Pasternak *et al.* 2004). Avec ce type d'images, il est possible de classer les plaques athéromateuses en trois catégories : plaques molles (large coeur lipidique et/ou hémorragie), plaques fibreuses et plaques calcifiées (Mintz *et al.* 2001). La TCO, mieux résolue que l'Echo-IV, permettrait en plus de distinguer les régions inflammatoires des lésions athéromateuses mais la question de la spécificité du signal aux macrophages reste ouverte (Tearney *et al.* 2012). Ainsi, l'Echo-IV, la TCO et leurs récents développements, l'histologie virtuelle par échographie intravasculaire et la TCO dans le domaine de Fourier, sont très prometteuses, en particulier pour l'imagerie des coronaires. Elles sont possiblement transférables en routine clinique puisqu'elles présentent une résolution comparable à l'angiographie, donnent accès à la composition de la paroi artérielle et ne présentent aucune toxicité pour l'organisme, contrairement à l'angiographie.

L'angioscopie, l'Echo-IV et la TCO ont été approuvées par les autorités sanitaires américaines pour une utilisation commerciale (MacNeill *et al.* 2003, Tearney *et al.* 2012) mais l'invasivité de ces techniques empêche leur utilisation pour un dépistage précoce.



(a) Angiographie d'une artère sténosante (source : Lee *et al.* (2012)). (b) Echo-IV d'une plaque d'athérome (source : Lee *et al.* (2009)).

FIGURE 1.6 – Imagerie morphologique invasive de l'athérosclérose.

Tomodensitométrie

L'imagerie des vaisseaux non invasive est possible en TDM avec injection de produit de contraste iodé. Cet examen est souvent appelé angiographie par TDM, bien que le terme d'angiographie soit strictement parlant réservé aux radiographies planaires. L'ensemble de l'arbre artériel est accessible, hormis les artères coronaires à cause des mouvements du coeur et de la résolution temporelle limitée des scanners. Ce problème peut être compensé avec les technologies de scanners TDM à faisceaux d'électrons, multicoupes (figure 1.7a), double source, synchronisés aux mouvements cardiaques. En particulier,

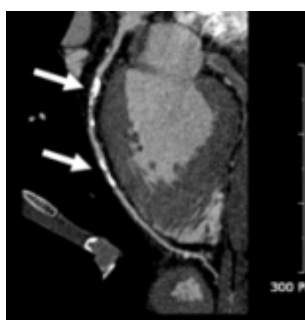
la TDM multicoupe a une grande valeur prédictive négative (Sanz et Fayad 2008). La TDM peut aussi détecter les calcifications autorisant le calcul de l'indice CAC (Coronary Artery Calcium) mesurant le taux de calcification à partir d'images TDM multicoupes ou à faisceaux d'électrons. L'indice CAC fut préconisé comme outil initial de stratification (Hecht 2010) mais cette démarche est sujette à controverse puisque, en plus du coût élevé de la procédure et de l'usage de rayonnements ionisants, trois quarts des lésions coronaires sont non calcifiées (Sanz et Fayad 2008). D'autre part, le rôle des calcifications dans le risque de rupture n'est pas encore établi. Il a été suggéré que les calcifications étaient caractéristiques de la charge athéromateuse globale mais n'étaient pas un facteur de vulnérabilité à l'échelle de la plaque (Mauriello *et al.* 2013). Les nouvelles technologies de TDM multispectrales ouvrent des perspectives intéressantes pour l'imagerie du thrombus (Sadeghi *et al.* 2010).

Imagerie par Résonance Magnétique

L'imagerie des vaisseaux par IRM, appelée aussi angiographie par IRM, est généralement réalisée avec injection de produit de contraste, typiquement des nanoparticules à base de gadolinium. Les techniques de suppression du signal sanguin (dark-blood) permettent de distinguer la lumière de la paroi artérielle peu différenciables en IRM classique (Matter *et al.* 2009). L'IRM en pondération T2 peut distinguer les plaques contenant un large cœur nécrotique ou/et les plaques hémorragiques (Yuan et Kerwin 2004). Le cœur lipidique et la chape fibreuse peuvent être détectés grâce à l'usage d'agents de contraste à base de gadolinium (figure 1.7b). D'autres études ont rapporté l'identification de la chape fibreuse et des calcifications sur des angiographies par IRM temps de vol (Yuan et Kerwin 2004). Contrairement aux angiographies par rayons X, l'angiographie par IRM ne présente pas de risques pour le patient.

Echographie

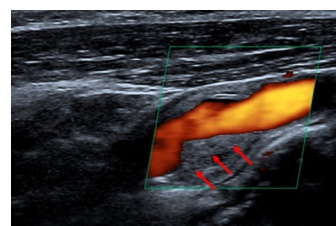
L'échographie est largement utilisée en routine clinique pour l'évaluation de l'épaisseur de l'intima-media des artères carotides (la pénétration des ultrasons est insuffisante pour évaluer les artères coronaires et aortiques). Le flux sanguin et la structure du vaisseau peuvent être aussi observés en échographie grâce au couplage des modes Doppler et 2D (figure 1.7c) (Olin *et al.* 2004).



(a) TDM multicoupe de calcifications
(source : Park et al. (2011)).



(b) IRM-T2 + Gd-DTPA d'une plaque
(source : Bang (2009)).



(c) échographie d'une lésion sténosante
(source : Kunte et al. (2013)).

FIGURE 1.7 – Imagerie morphologique non-invasive de l'athérosclérose.

Imagerie fonctionnelle

Malgré un ensemble d'outils variés et précis, les approches morphologiques sont limitées dans leur capacité à détecter les plaques vulnérables. Ainsi, de nombreuses lésions coupables sont non sténosantes et ne sont donc pas détectables par les angiographies classiques (Little *et al.* 1988). Les méthodes d'imagerie fonctionnelles, a contrario, permettent de localiser une plaque (de l'artère carotide) rompue, ayant causé une ischémie cérébrale par migration d'un embolie (Hyafil *et al.* 2014). D'autre part, des mécanismes biologiques (changements dans le métabolisme lipidique, activité inflammatoire, ...) n'ayant pas de répercussion immédiate sur la structure du vaisseau ou de la plaque ont un rôle clé dans sa vulnérabilité.

Parmi les modalités d'imagerie fonctionnelle, la thermographie intravasculaire détecte le dégagement de chaleur produit par les cellules inflammatoires (Madjid *et al.* 2006). Elle a été étudiée chez l'homme in vivo par Stefanadis *et al.* (1999) mais son coût et son caractère invasif n'ont pas permis son transfert en routine clinique. Des études ont rapporté l'identification potentielle conjointe de l'inflammation et de la dysfonction endothéliale en IRM avec administration de chélates de gadolinium (Matter *et al.* 2009). L'imagerie moléculaire est particulièrement intéressante pour le dépistage et le suivi de l'athérosclérose puisqu'elle est capable de détecter précocement des changements physiologiques.

1.2.4 Imagerie moléculaire de la plaque vulnérable

Les processus physiologiques se produisant aux différents stades de la pathologie, de la dysfonction endothéliale à la thrombose, sont accessibles par l'imagerie moléculaire par l'intermédiaire de nombreuses cibles : molécules d'adhérence, lipides, cellules inflammatoires, protéases, néovaisseaux, calcifications, fibrines, ... En plus de constituer des outils intéressants pour le diagnostic et le suivi des patients, les techniques d'imagerie moléculaire peuvent être utilisées pour valider de nouveaux médicaments (Hyafil *et al.* 2012). Ainsi, une quantité importante de sondes a été développée et étudiée, parfois jusque chez l'homme, en échographie, IF, IRM, TDM et TE.

Echographie

Quelques sondes ultrasonores ont été développées pour l'imagerie de l'athérosclérose. Ainsi, Ellegala *et al.* (2003) ont utilisé une sonde pour les intégrines $\alpha_V\beta_3$ exprimées par les cellules endothéliales des néo-vaisseaux sur un modèle tumoral de rat. En 2004, Hamilton *et al.* (2004) rapportent une accumulation spécifique de sondes ciblant les molécules d'adhérence, les fibrines, fibrinogènes et les facteurs tissulaires sur un modèle de miniporc se traduisant par un réhaussement de contraste en Echo-IV. Malgré des résultats encourageants, l'usage des sondes ultra-sonores pour l'imagerie de l'athérosclérose n'a à notre connaissance pas été appliquée chez l'homme.

Imagerie de fluorescence

L'IF est une classe de modalités prometteuse pour l'imagerie de la plaque et en particulier pour l'imagerie de la dégradation de la matrice extracellulaire

par les cathépsines. Ces fluorochromes ciblant les protéases ont été développés et utilisés en Tomographie Moléculaire de Fluorescence (Nahrendorf *et al.* 2010) couplée avec une acquisition TDM sur petit animal. Cependant, la faible pénétration des rayons optiques rend leur usage potentiel chez l'homme limité aux artères carotides. Une alternative intéressante consiste à utiliser ces sondes avec des détecteurs intravasculaires (Jaffer *et al.* 2008) pour l'imagerie des coronaires. En 2012, une équipe a décrit le développement d'un détecteur intravasculaire bimodalité TCO/Imagerie de Fluorescence Intra Vasculaire (IF-IV) à l'aide d'une sonde à cathépsine (Yoo *et al.* 2012) (figure 1.8). Enfin, d'autres fluorophores ont été développés pour cibler les VCAM-1 (Nahrendorf *et al.* 2006) ou les intégrines $\alpha_V\beta_3$ (Jaffer *et al.* 2006)

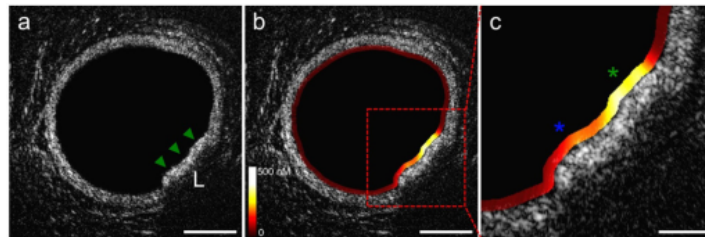


FIGURE 1.8 – Imagerie TCO/IF-IV d'une lésion athéromateuse (source : Yoo *et al.* (2012)).

Imagerie par Résonance Magnétique

Un intérêt croissant est porté aux sondes superparamagnétiques et ultrasuperparamagnétiques d'oxide de fer lesquelles ciblent les macrophages, et dans une moindre mesure les cellules endothéliales et SMC. Les fibrines sont également une cible intéressante pour l'IRM de l'athérosclérose. Ces deux types de sondes ont été testées et validées chez l'homme *in vivo* (Kooi *et al.* 2003, Matter *et al.* 2009). D'autres sondes ont été développées mais peu étudiées chez l'homme. Elles incluent les sondes ciblant les HDL (Sanz et Fayad 2008), les intégrines $\alpha_V\beta_3$ (Winter *et al.* 2003), les VCAM-1, les MMP, et les récepteurs éboueurs des macrophages (Matter *et al.* 2009). Une sonde identifiant les VCAM-1 a été développée pour l'IRM et l'imagerie optique (Nahrendorf *et al.* 2006).

Tomodensitométrie

Des sondes TDM composées de nanoparticules iodées spécifiques des macrophages ont été utilisées par Hyafil *et al.* (2009) pour quantifier l'inflammation de lésions athéromateuses sur des aortes de lapins. Les auteurs ont montré une corrélation de l'accumulation de l'agent avec la densité de macrophages mesurées sur des coupes histologiques et à la fixation du traceur de l'inflammation Fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18 ([^{18}F]-FDG) utilisé en TEP (voir paragraphe 1.3).

Tomographie par émission

De nombreuses sondes ont été développées en tomographie par émission ciblant une grande variété de processus biologiques (Riou *et al.* 2009). Parmi

ces traceurs, citons l'Annexine V, utilisé comme marqueur de l'apoptose en imagerie TEMP et le [18F]-FDG, capturé en excès par les macrophages et utilisé en TEP (Rudd *et al.* 2002). Par rapport aux autres modalités d'imagerie moléculaire, la TE est particulièrement intéressante car elle permet d'examiner les organes quelque soit leur profondeur et présente une excellente sensibilité. La TE est une modalité quantitative puisque la concentration du radiotracer peut être estimée. Ces propriétés font de la TEP un candidat de choix pour le diagnostic précoce et le suivi des patients. Nous détaillons dans le paragraphe suivant la variété des sondes développées pour la TE.

1.3 L'ATHÉROSCLÉROSE EN IMAGERIE PAR ÉMISSION

1.3.1 Radiotraceurs

En TE, le ligand et le transporteur sont une même molécule appelée vecteur ou traceur. L'émetteur est un isotope radioactif. La sonde est appelée radiotracer et son principe a été étudié dès 1918 par George de Hevesy. Il existe une multitude de radiotraceurs utilisés dans de nombreuses disciplines médicales, en particulier en oncologie, neurologie et cardiologie (Chopra *et al.* 2012). Ces traceurs sont, selon l'isotope considéré, produits dans des réacteurs nucléaires ou des accélérateurs de particules (accélérateur linéaire ou cyclotron). Les critères de qualité d'un radiotracer incluent une affinité forte pour la cible, une clairance rapide du sang et une affinité faible associée à une clairance rapide des régions non ciblées (Vallabhajosula 2009).

De nombreux traceurs ciblant différents processus de la pathogénèse de l'athérosclérose ont été testés en recherche préclinique (essentiellement sur des rongeurs) et clinique pour l'imagerie TEMP et TEP de la plaque vulnérable (Sadeghi *et al.* 2010, Riou *et al.* 2009, Orbay *et al.* 2013, Tarkin *et al.* 2014). Nous avons synthétisé les résultats publiés dans le tableau 1.2.

1.3.2 Traceurs du métabolisme lipidique

Les premiers traceurs pour l'imagerie de l'athérosclérose furent développés dès le début des années 1980 et ciblaient le métabolisme lipidique. Ils étaient des traceurs endogènes composés de LDL ou de LDL oxydés (oxLDL) marqués avec différents isotopes, principalement pour l'imagerie TEMP puis pour l'imagerie TEP (Lees *et al.* 1983, Pietzsch *et al.* 2005). Les épitopes des LDL oxydés et les apolipoprotéines B (ApoB) présents à la surface de ces lipoprotéines permettent d'atteindre les LDL et oxLDL (Torzewski *et al.* 2004, Hardoff *et al.* 1995). Ces traceurs ont été relativement peu étudiés chez l'homme notamment à cause d'une cinétique lente de l'accumulation des lipoprotéines et d'une importante activité dans le sang circulant (Riou *et al.* 2009). Une alternative consiste à cibler indirectement les lipides, notamment par les récepteurs LOX-1 exprimés par certaines cellules présentant une affinité forte pour les LDL oxydés (Langer *et al.* 2009). La coenzyme A, impliquée dans la synthèse d'acide gras, a aussi été étudiée (Derlin *et al.* 2011). A notre connaissance, le caractère prédictif de la survenue d'événements cardio-vasculaires des traceurs du métabolisme lipidique n'a pas encore été évalué en conditions cliniques.



FIGURE 1.9 – Coupes sagittale, coronale et transverse d'images TEP au FDG de patients présentant une hyperfixation (flèche rouge) de l'artère carotide.

1.3.3 Traceurs de l'inflammation

Ainsi que nous l'avons vu au paragraphe 1.2.1, l'inflammation est un mécanisme clé intervenant à tous les stades du développement de l'athérosclérose, de l'initiation à la thrombose de sorte que le ciblage des mécanismes inflammatoires est aujourd'hui activement étudié. Là encore, de nombreuses cibles ont été considérées : les cellules d'adhésion et sélectines (VCAM-1, P-selectin), les monocytes, macrophages et lymphocytes (Broisat *et al.* (2007), Kircher *et al.* (2008), Annovazzi *et al.* (2006)). Les récepteurs CD68, CCR2 et SSTR2, TSPO exprimés par les macrophages permettent de suivre ces cellules.

Les métabolismes particuliers de ces cellules, notamment ceux du glucose (Rudd *et al.* 2002) et de la choline (Kato *et al.* 2009), plus élevés chez les macrophages, peuvent être visés. En particulier, le [18F]-FDG (voir la figure 1.9) bénéficie de son utilisation courante en oncologie. La possibilité de réaliser des études cliniques rétrospectives ou prospectives en est grandement facilitée. Il manque en revanche de spécificité (Tarkin *et al.* 2014) et le métabolisme glucidique élevé dans le myocarde complique l'évaluation des atteintes coronaires. L'ingestion par le patient d'un repas à haute teneur en graisses et faible teneur en sucres permettrait de supprimer cette activité du myocarde (Wykrzykowska *et al.* 2009). Les traceurs des CCR2 et du métabolisme de la choline sont actuellement également évalués chez l'homme (Rominger *et al.* 2010, Pugliese *et al.* 2010, Kato *et al.* 2009, Bucarius *et al.* 2008). Enfin, des nanoparticules trimodalité (TEP, IRM et imagerie optique) ont été développées et s'accumulent préférentiellement dans les macrophages (Nahrendorf *et al.* 2008).

Des études cliniques ont montré que le [18F]-FDG était capable d'identifier les lésions coupables (Davies *et al.* 2005, Kwee *et al.* 2011). L'accumulation de [18F]-FDG a par ailleurs été montrée prédictive de la survenue d'événements cardio-vasculaires (Rominger *et al.* 2009, Marnane *et al.* 2012).

1.3.4 Autres processus biologiques

Quelques traceurs ont été développés pour détecter le remodelage vasculaire par l'action des MMP et de leurs inhibiteurs MMPI, testés sur modèles animaux, ou de l'apoptose, testés en conditions cliniques (Kietselaer *et al.* 2004, Elmaleh *et al.* 2006). Le traceur de l'apoptose Annexine A5, protégé par un brevet, a montré sa capacité à détecter des lésions coupables (Kietselaer *et al.* 2004). La sonde se fixe aussi sur les cellules nécrotiques, plaquettes et macrophages (Jaffer *et al.* 2006). Le traceur fut utilisé pour l'imagerie du thrombus d'anévrysmes aortiques (Sarda-Mantel *et al.* 2006). D'autres études rapportent

l'utilisation de sondes pour détecter les processus de néo-angiogénèse par les intégrines $\alpha_V\beta_3$ (Laitinen *et al.* 2009). Les plaquettes et endothélines ont également fait l'objet de travaux sur petit animal pour l'imagerie du thrombus (Yano *et al.* 1985, Rouzet *et al.* 2011). La formation des microcalcifications est détectable avec le fluorure de sodium (Derlin *et al.* 2010). L'accumulation du fluorure de sodium est forte dans les lésions coupables (Joshi *et al.* 2014).

Quantification du radiotracteur

Outre ses propriétés physiques intéressantes en terme de pouvoir de pénétration et de sensibilité ainsi que les nombreux traceurs disponibles pour évaluer les lésions athéromateuses d'un patient, et notamment l'inflammation qui jouerait un rôle déterminant dans l'occurrence d'événement cardio-vasculaire, la TE présente l'avantage d'être intrinsèquement quantitative puisque la concentration du radiotracteur peut être estimée. Cependant, comme nous le verrons aux chapitres suivants, ces estimations sont biaisées et bruitées par la résolution limitée des systèmes et par la nature stochastique du signal. Ces écueils sont potentiellement confondants pour l'analyse de la paroi vasculaire, dont les dimensions sont très faibles (de l'ordre du millimètre). C'est pourquoi la fiabilité des mesures doit être étudiée avec précision.

SYNTHÈSE ET CONCLUSION

Nous avons vu dans ce chapitre que les stratégies de diagnostic précoce et de suivi de l'athérosclérose, principale cause de mortalité dans les pays occidentaux, sont insuffisantes pour assurer une prise en charge adéquate des patients et de nouveaux outils de détection doivent être développés. L'imagerie vasculaire *in vivo* actuellement utilisée en routine clinique explore principalement l'anatomie des vaisseaux ou des lésions et ne permet pas d'identifier précocement les plaques à fort risque de rupture. A l'inverse, les modalités d'imagerie moléculaire peuvent détecter des changements physiologiques se produisant à l'échelle des molécules, bien avant que des changements anatomiques soient détectables. Cette caractéristique fait de l'IF, l'IRM et la TE des outils de diagnostic et de suivi thérapeutique intéressants susceptibles de répondre aux besoins cliniques. En particulier, la TE a l'avantage d'être extrêmement sensible. De plus, l'inflammation, mécanisme clé de la pathogénèse, est à présent activement étudiée chez l'homme notamment en TEP au [18F]-FDG dont le caractère prédictif de la survenue d'événements cardio-vasculaires a été montré (Rominger *et al.* 2009, Marnane *et al.* 2012).

L'étude quantitative de l'athérosclérose en TEP présente des défis compte tenu de la taille des lésions (environ 1 millimètre) en regard de la résolution spatiale limitée des tomographes (supérieure à 4 mm) et au bruit présent dans les images. Peu de travaux ont été réalisés pour déterminer la fiabilité réelle des mesures rapportées dans la littérature médicale.

Pour ces raisons, nous avons choisi dans notre travail d'étudier la fiabilité des mesures quantitatives réalisées sur images TEP de lésions athéromateuses inflammatoires avec le traceur [18F]-FDG. Ce choix nous permettra de :

- donner des informations sur l'exactitude des méthodes de quantification rapportées dans la littérature ainsi que leur sensibilité aux propriétés géométrique et métabolique de la lésion,

Cible	Traceur	Modèle	Evaluation	Référence
Lipides :				
LDL	[¹²³ I]-LDL	animal	In vivo	Pirich et Sinzinger (1995)
	[¹²⁵ I]-LDL	humain	In vivo	Lees <i>et al.</i> (1983)
	[¹¹¹ In]-LDL	animal	Ex vivo	Rosen <i>et al.</i> (1990)
	[^{99m} Tc]-LDL	humain	In vivo	Lees <i>et al.</i> (1988)
	[¹⁸ F]-LDL	animal	In vivo	Pietzsch <i>et al.</i> (2005)
oxLDL	[^{99m} Tc]-oxLDL	humain	In vivo	Iuliano <i>et al.</i> (1996)
oxLDL-ep	[^{99m} Tc]-MDA2	animal	Ex vivo	Tsimikas <i>et al.</i> (2000)
	[¹²⁵ I]-MDA2	animal	Ex vivo	Torzewski <i>et al.</i> (2004)
	[¹²⁵ I]-IK17	animal	Ex vivo	Shaw <i>et al.</i> (2001)
ApoB	[¹²³ I]-SP4	animal	In vivo	Hardoff <i>et al.</i> (1993)
	[^{99m} Tc]-SP4	animal	In vivo	Hardoff <i>et al.</i> (1995)
LOX-1	[^{99m} Tc]-LOX1-mAb	animal	In vivo	Ishino <i>et al.</i> (2008)
CoA	[¹¹ C]-Acetate	humain	In vivo	Derlin <i>et al.</i> (2011)
Inflammation :				
CD68	[¹²⁴ I]-CD68Fc	animal	Ex vivo	Langer <i>et al.</i> (2009)
VCAM-1	[^{99m} Tc]-B2702	animal	In vivo	Broisat <i>et al.</i> (2007)
	[¹⁸ F]-4V	animal	Ex vivo	Nahrendorf <i>et al.</i> (2009)
P-selectin	[⁶⁴ Cu]-DOTA-anti-P-selectin	animal	In vivo	Nakamura <i>et al.</i> (2013)
monocytes	[¹¹¹ In]-monocytes	animal	In vivo	Kircher <i>et al.</i> (2008)
lymphocytes T	[^{99m} Tc]-IL2	humain	In vivo	Annovazzi <i>et al.</i> (2006)
	[¹²³ I]-IL2	humain	In vivo	Hubalewska-Dydejczyk <i>et al.</i> (2009)
CCR2	[¹²⁵ I]-MCP-1	animal	Ex vivo	Ohtsuki <i>et al.</i> (2001)
	[^{99m} Tc]-MCP-1	animal	In vivo	Hartung <i>et al.</i> (2007)
SSTR2	[⁶⁸ Ga]-DOTATATE	humain	In vivo	Rominger <i>et al.</i> (2010)
TSPO	[¹¹ C]-PK11195	humain	In vivo	Pugliese <i>et al.</i> (2010)
	[³ H]-DAA1106	animal	Ex vivo	Bird et Izquierdo-Garcia (2010)
Métabolisme glucidique	[¹⁸ F]-FDG	humain	In vivo	Rudd <i>et al.</i> (2002)
Métabolisme choline	[¹¹ C]-Choline	humain	In vivo	Kato <i>et al.</i> (2009)
	[¹⁸ F]-Choline	animal	In vivo	Matter <i>et al.</i> (2006)
	[¹⁸ F]-FMCH	humain	In vivo	Bucerius <i>et al.</i> (2008)
	[⁶⁴ Cu]-TNP	animal	In vivo	Nahrendorf <i>et al.</i> (2008)
Remodelage vasculaire :				
Apoptose	[^{99m} Tc]-Annexin A5	humain	In vivo	Kietselaer <i>et al.</i> (2004)
	[¹⁸ F]-Ap4A	humain	In vivo	Elmaleh <i>et al.</i> (2006)
	[^{99m} Tc]-Ap4A	animal	In vivo	Elmaleh <i>et al.</i> (1998)
MMP	[¹²³ I]-HO-CGS27023A	animal	In vivo	Schäfers <i>et al.</i> (2004)
MPI	[¹¹¹ In]-RP782	animal	In vivo	Razavian <i>et al.</i> (2011)
	[^{99m} Tc]-RP805	animal	In vivo	Ohshima <i>et al.</i> (2009)
Angiogénèse :				
Intégrines $\alpha_V\beta_3$	[¹⁸ F]-galacto-RGD	humain	In vivo	Laitinen <i>et al.</i> (2009)
	[¹¹¹ In]-RP748	animal	Ex vivo	Sadeghi <i>et al.</i> (2004)
	[⁶⁸ Ga]-NOTA-RGD	animal	In vivo	Paeng <i>et al.</i> (2013)
	[^{99m} Tc]-NC100692	animal	In vivo	Hua <i>et al.</i> (2005)
Hypoxie	[¹⁸ F]-FMISO	animal	In vivo	Mateo <i>et al.</i> (2014)
Thrombus :				
Endothélines	[^{99m} Tc]-endothélines	animal	In vivo	Meding <i>et al.</i> (2002)
Plaquettes	[⁶⁸ Ga]-plaquettes	animal	In-vitro	Yano <i>et al.</i> (1985)
	[¹¹¹ In]-plaquettes	humain	In vivo	Manca <i>et al.</i> (2001)
	[^{99m} Tc]-fucoidan	animal	In vivo	Rouzet <i>et al.</i> (2011)
Autre :				
Microcalcifications	[¹⁸ F]-NaF	humain	In vivo	Derlin <i>et al.</i> (2010)

TABLEAU 1.2 – Radiotraceurs pour l'imagerie par émission de l'athérosclérose.

- identifier les méthodes actuelles les plus fiables pour la quantification de l'inflammation vasculaire et caractériser leurs performances,
- proposer des méthodes de quantification mieux adaptées à ce type de lésion et en établir les caractéristiques.

Dans le chapitre suivant, nous verrons les principes fondamentaux de la TEP. Ceci nous permettra d'appréhender avec plus de précision les sources de dégradation des mesures quantitatives effectuées sur images TEP.

