

# PHYSIOPATHOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE INTÉGRATIVE : APPORTS ET ENJEUX DE L'IMAGERIE MOLÉCULAIRE

## INTEGRATIVE CARDIOVASCULAR PATHOPHYSIOLOGY: CONTRIBUTION AND CHALLENGES OF MOLECULAR IMAGING

Par Emmanuelle CANET SOULAS<sup>(1)</sup>

(Communication présentée le 13 Février 2020,  
Manuscrit accepté le 5 Octobre 2020)

### RÉSUMÉ

La prise en charge des accidents vasculaires ischémiques cardiaques (syndromes coronariens aigus ou SCA) et cérébraux (AVC) est un enjeu de santé publique majeur. Pour restaurer le flux sanguin, le traitement mécanique endovasculaire est systématique pour le SCA, et révolutionne actuellement le traitement de l'AVC. Le rétablissement de l'apport sanguin est la première ligne d'action thérapeutique, mais des dégâts secondaires à l'épisode d'ischémie-reperfusion interviennent, qui mettent en jeu le pronostic des patients. Aucun traitement efficace n'existe et leurs mécanismes physiopathologiques comme leur évolution spatio-temporelle sont encore mal circonscrits. Parmi ceux-ci, la réaction inflammatoire est un acteur clé, mais nul à ce jour ne peut en prédire l'issue tant son rôle peut se révéler à l'échelle individuelle bénéfique ou délétère. Dans ce contexte, quelles en seront les approches translationnelles diagnostiques et thérapeutiques ? Aujourd'hui, quels sont les acteurs de ces avancées médicales et comment former ceux de demain ?

**Mots-clés :** Accidents vasculaires ischémiques, syndrome coronarien, AVC, athérosclérose, inflammation, imagerie moléculaire, translationnel.

### ABSTRACT

Acute cardio and neurovascular ischemic events, namely acute coronary syndrome (ACS) and acute ischemic stroke (AIS), are major public health concerns. Restoring blood flow with mechanical endovascular treatment is systematic for ACS and is revolutionizing stroke management. Reestablishing blood supply is the first line of treatment but secondary ischemia-reperfusion damages are frequent and have a major impact on patient prognosis. Yet, there is no available therapy and the pathophysiological mechanisms and their spatio-temporal evolution are still incompletely understood. Among them, inflammation is a key player but with uncertain outcome at the individual level as it can be either beneficial or deleterious. In this context, what are the future translational approaches for diagnosis and therapy? Today, who are the actors of this research and how can we train the future specialists?

**Key words:** Acute ischemic events, coronary syndrome, stroke, atherosclerosis, inflammation, molecular imaging, translational.

### INTRODUCTION

La physiologie cardiovasculaire a été révolutionnée par l'introduction de technologies endovasculaires et d'imagerie. C'est à l'École Vétérinaire de Lyon que Chauveau et Marey ont réalisé en 1850 le premier cathétérisme cardiaque chez le cheval, à l'époque sans l'aide de l'imagerie (Chauveau & Marey, 1863). Les

techniques d'imagerie angiographique par rayon X développées depuis les années 1970 ont permis l'introduction de dispositifs endovasculaires dans les artères coronaires pour rétablir le flux sanguin et traiter la paroi artérielle dans une même intervention. Ces approches endovasculaires introduites en 1977 par Andreas

(1) Docteur Vétérinaire, Professeur, Université Lyon 1 et Institut Universitaire de France, Lab. CarMeN, U1060 INSERM, bât. B13, Gpt Hospitalier Est, 59 Bld Pinel, 69500 Bron.

Courriel : emmanuelle.canet@univ-lyon1.fr

Gruentzig (Gruentzig *et al.* 1977) permettent de sauver tous les jours de nombreuses vies et ont conduit à la diminution de la mortalité cardio-vasculaire. Cette technologie n'a été que récemment transposée aux accidents vasculaires cérébraux ischémiques. Depuis qu'en 2015 trois études simultanées ont démontré son efficacité (Campbell *et al.* 2015 ; Berkhemer *et al.* 2015 ; Goyal *et al.* 2015), la thrombectomie mécanique bouleverse la prise en charge et le traitement de l'AVC (Albers *et al.* 2018 ; Powers *et al.* 2019). Étonnamment, ce traitement révolutionnaire n'est pas issu d'une approche pré-clinique expérimentale puisqu'il dérive des innovations technologiques de la neuroradiologie interventionnelle. À l'inverse, plus de 1000 molécules ont montré une efficacité neuroprotectrice dans les modèles animaux d'AVC mais toutes ont jusqu'à ce jour échoué dans le transfert clinique. L'analyse rétrospective met en cause les fossés méthodologiques entre les recherches expérimentales et cliniques, ces dernières s'appuyant en priorité sur le diagnostic par l'imagerie cérébrale. Pour l'étude du SCA, de l'AVC et de l'athérosclérose, l'imagerie ne s'impose que lentement au niveau expérimental par des recherches dites translationnelles combinant des modèles animaux et des essais cliniques. L'espoir de ces méthodes d'imagerie est d'apporter des connaissances physiopathologiques intégratives dans ces situations éminemment évolutives et de nouvelles cibles thérapeutiques. La prise en charge optimale permet une recanalisation rapide de l'artère occluse mais elle ne doit cependant pas faire oublier les dommages secondaires responsables d'une évolution de mauvais pronostic. Ils sont reconnus depuis des années au niveau expérimental sous la dénomination de syndromes d'ischémie-reperfusion. Ils demeurent imparfaitement expliqués, ne sont pas correctement diagnostiqués et ne bénéficient à l'heure actuelle d'aucun traitement (Kalogeris *et al.* 2012).

## PHYSIOPATHOLOGIE DES SYNDROMES D'ISCHÉMIE-REPERFUSION : APPORT DE L'IMAGERIE CARDIAQUE ET CÉRÉBRALE

### Mesure de la perfusion en imagerie

En urgence médicale, la première difficulté est d'évaluer le déficit de perfusion sanguine dans certaines régions par l'imagerie et d'en proposer une lecture diagnostique rapide, fiable et robuste permettant une décision thérapeutique immédiate. La transposition dans les modèles expérimentaux peut s'avérer délicate et les situations sont très différentes en cardiologie et en neurologie. En cardiologie, l'imagerie est avant tout interventionnelle permettant d'emblée de diagnostiquer et de traiter le vaisseau occlus. Pour l'AVC, il faut en premier lieu confirmer qu'il s'agit d'une occlusion vasculaire et non d'une hémorragie. Or, seules les techniques d'imagerie en coupe telles que la tomographie par rayon X (ou scanner X) et l'imagerie par résonance magnétique (ou IRM) sont à ce jour capables de le confirmer et de produire une imagerie de la perfusion cérébrale. L'accès à l'imagerie, la réalisation de l'examen et le diagnostic doivent se faire dans la fenêtre thérapeutique de quelques heures, ce qui

représente une difficulté majeure. En neurologie, c'est l'étendue de la zone dite de « pénombre » qui définit l'éligibilité au traitement de recanalisation. Sa définition et sa mesure précise sont donc des enjeux majeurs au cœur des recherches cliniques. Lorsqu'une artère est occluse, le parenchyme cérébral en aval est privé d'apport sanguin. Au sein de ce territoire hypoperfusé, certaines zones vont très rapidement évoluer vers l'œdème cytotoxique et la mort cellulaire, ce qu'on appelle le cœur de la lésion. Les régions qui l'entourent sont en souffrance mais peuvent être sauvées par un retour rapide de la perfusion : c'est ce territoire évolutif qui définit la pénombre. La mesure précise d'une zone hypoperfusée est une gageure, et d'autant plus dans un contexte d'urgence où chaque minute compte. Les méthodes cliniques en scanner ou en IRM reposent sur l'injection rapide d'un produit de contraste et le suivi de sa distribution dans le parenchyme cérébral (Sorensen *et al.* 1999; Wintermark *et al.* 2006). La transposition expérimentale de l'imagerie de perfusion cardiaque ou cérébrale est complexe si on utilise ces mêmes techniques car il faut au préalable en valider les paramètres dans le modèle animal de SCA ou d'AVC adapté (Canet *et al.*, 1999 ; Debatisse *et al.* 2020).

### Physiopathologie de l'ischémie-reperfusion et apport de l'imagerie

Malgré son bénéfice indéniable, la réintroduction brutale du flux sanguin et de l'oxygène dans un tissu souffrant d'ischémie induit des cascades physiopathologiques complexes qui dans certains cas en aggravent le pronostic (**figure 1**). Parmi celles-ci, on peut citer des dégâts secondaires liés aux conditions de l'ischémie-reperfusion, de l'œdème, du stress oxydant et de l'inflammation, ainsi que des dysfonctionnements de la microcirculation et des échanges pouvant aller jusqu'à la transformation hémorragique (Kalogeris *et al.* 2012). Cette dernière comme l'œdème malin sont de redoutables complications de l'AVC dans les heures et les jours qui suivent, et pour lesquelles on ne dispose pas de biomarqueurs fiables ni de traitement protecteur. Le *no-reflow* est un phénomène de la microcirculation qui a été mis en évidence par les premiers expérimentateurs du domaine de l'ischémie-reperfusion dans le cœur comme dans le cerveau (Krug *et al.* 1966 ; Ames *et al.* 1968). Cette chute secondaire de la perfusion malgré la réouverture de l'artère occluse se traduit au niveau anatomo-pathologique par des lésions spécifiques de la microcirculation (Kloner *et al.* 1974). En cardiologie, l'imagerie de l'ischémie-reperfusion a été au cœur des travaux expérimentaux de la décennie 1990-2000 permettant de le confirmer *in vivo* par l'IRM (Judd *et al.* 1995 ; Canet *et al.* 1995). La mesure dynamique IRM de la perfusion myocardique a montré son apparition précoce dès les premières heures qui suivent la reperfusion (Canet *et al.* 1995). Son caractère particulier observé grâce à l'imagerie de perfusion a conduit à le renommer « low-reflow » (Arteaga *et al.* 1996). C'est sous cette terminologie qu'il a plus tard été démontré en imagerie clinique en cardiologie interventionnelle et beaucoup plus récemment, mais de manière encore discutée dans l'AVC (Kloner *et al.* 2018). Le mécanisme apparaît plus complexe en pathologie humaine puisque de



**Figure 1 :** Enjeux de l'imagerie des syndromes d'ischémie-reperfusion suite à un accident vasculaire cardiaque (syndrome coronarien aigu ou SCA) ou cérébral (accident vasculaire cérébral ou AVC).

A la phase aiguë, il s'agit de préciser, par le diagnostic, l'éligibilité au traitement pour pratiquer la recanalisation. Les syndromes d'ischémie-reperfusion demeurent une boîte noire pour lesquels les enjeux de l'imagerie restent insuffisamment définis puisqu'il n'y a actuellement aucun traitement. L'évolution lésionnelle est encore mal comprise puisque dans certains cas elle est de mauvais pronostic et dans d'autres, elle se traduit par une récupération fonctionnelle sans séquelle grâce à des mécanismes de réparation efficaces.

petits embolus secondaires semblent être impliqués. Ils seraient directement issus des processus inflammatoires chroniques de la paroi artérielle à l'origine de l'accident vasculaire coronarien, l'athérosclérose. Le *no-reflow* est dans tous les cas un marqueur de mauvais pronostic en cardiologie avec un risque de mauvaise récupération fonctionnelle et de défaillance cardiaque sur le long terme. Il devrait devenir une cible thérapeutique de choix et les marqueurs d'imagerie seront déterminants pour évaluer l'effet de thérapies telles que l'hypothermie (Tissier *et al.* 2012 ; Kloner *et al.* 2018). Enfin, l'inflammation et l'implication du système immunitaire sont conjointement des acteurs clés des dommages d'ischémie-reperfusion, mais sont également essentiels dans la réparation et la récupération fonctionnelle. Comme développé ci-dessous, il faudra donc prendre en compte la balance homéostatique de ces mécanismes incluant des paramètres locaux et systémiques qui dépendent étroitement du contexte individuel (Iadecola *et al.* 2011). L'imagerie devient alors moléculaire pour répondre à ces questions complexes.

## IMPORTANCE DE L'INFLAMMATION AIGUË ET CHRONIQUE DANS LE SCHÉMA PHYSIOPATHOLOGIQUE : APPORTS DE L'IMAGERIE MOLÉCULAIRE

### Imagerie moléculaire

L'imagerie moléculaire a émergé dans les années 1990, reconstruite simultanément par trois domaines scientifiques, deux en imagerie médicale et un en biologie moléculaire. En 2008, le prix Nobel de Robert Tsien pour ses travaux sur la protéine

fluorescente verte de la méduse (ou GFP) a consacré la discipline qui s'étend de la chimie et biochimie à l'imagerie optique *in vivo* (Tsien *et al.* 1990). En imagerie médicale, ce sont la médecine nucléaire et les équipes de radiosynthèse qui ont adopté en premier le terme d'imagerie moléculaire à partir de travaux allant de la biologie fondamentale à l'application clinique (Weissleder & Mahmood, 2001 ; Massoud & Gambhir, 2003). Des agents radioactifs utilisés à très petite dose sont synthétisés pour pouvoir se fixer sur les cibles moléculaires spécifiques d'une maladie. En oncologie, de petites molécules marquées permettent ainsi le diagnostic de tumeurs susceptibles de répondre à un traitement ciblé par immunothérapie. La radiologie l'a reconnue plus tardivement grâce aux travaux pionniers de Ralph Weissleder utilisant l'IRM couplée à l'administration de nanoparticules d'oxyde de fer (Weissleder *et al.* 1990). Celles-ci peuvent être utilisées pour différentes applications dont l'imagerie de l'inflammation. Elles ont l'avantage d'avoir été transférées en clinique au moins pour certaines d'entre elles et d'être compatibles avec des appareils d'imagerie hospitaliers.

### Imagerie de l'inflammation cardio-vasculaire

L'athérosclérose est la maladie chronique à l'origine de la majorité des accidents vasculaires. Cette affection complexe de la paroi des artères a d'abord été classée comme une maladie du métabolisme des lipides avant d'être reconnue dans les années 2000 comme une maladie inflammatoire (Ross 1999 ; Libby 2002). Elle évolue silencieusement pendant des années et il n'existe toujours pas de biomarqueurs permettant de prédire le risque cardio-vasculaire et d'éviter les accidents. Cette inflammation a été très étudiée dans différents modèles animaux (Millon *et al.* 2014) et en adaptant différentes techniques d'imagerie

(Vigne *et al.* 2018). À titre d'exemple, l'imagerie moléculaire avec les nanoparticules d'oxyde de fer permet un suivi longitudinal de son évolution en IRM. Ces nanoparticules sont captées par les cellules phagocytaires présentes dans la plaque d'athérosclérose, dont les macrophages, qui sont symptomatiques d'une lésion inflammatoire. L'évolution et l'effet d'un traitement stabilisateur peuvent donc être appréciés par l'IRM en un suivi longitudinal (Sigovan *et al.* 2009 ; Sigovan *et al.* 2012). À l'instar des médicaments, l'activité physique et l'alimentation en sont deux puissants modulateurs qui permettent de réduire l'inflammation et le stress oxydant chez des patients athéromateux à risque, mais dont les effets sont très difficiles à objectiver faute de biomarqueurs suffisamment spécifiques. Dans le domaine expérimental, le modèle le plus utilisé est la souris ApoE ko et plusieurs évaluations physio-pathologiques ont été réalisées grâce à l'imagerie moléculaire. Par exemple, chez les souris âgées nourries par un régime contrôlé, la modulation du stress oxydant par l'activité physique induit une stabilisation des plaques d'athérome et une protection tissulaire en aval (absence de lésions inflammatoires cérébrales en IRM chez les souris ApoE ko âgées entraînées et espérance de vie accrue) (Chirico *et al.* 2016). En revanche, l'amélioration du profil métabolique et de la balance inflammatoire par l'activité physique est complètement annihilée lorsque le régime gras leur est donné *ad libitum* (Di Cataldo *et al.* 2016). Le transfert de ces nanoparticules d'oxyde de fer en imagerie clinique a échoué pour des raisons principalement économiques qui seront précisées par la suite. Quant à l'imagerie des macrophages, c'est la tomographie par émission de positons (TEP) qui est aujourd'hui utilisée dans les protocoles de recherche clinique sur l'athérosclérose. Initialement conçue pour la cardiologie, elle est devenue un examen clé de cancérologie grâce au fluorodésoxyglucose (FDG) marqué au fluor-18. Cet analogue du glucose permet de détecter les tumeurs qui le captent en raison de leur consommation accrue de ressources énergétiques. Ce n'est que beaucoup plus récemment que le FDG a émergé pour l'imagerie des macrophages dans les plaques d'athérosclérose. Ils ont eux aussi une importante demande énergétique (Fayad *et al.* 2011) et captent fortement le FDG, mais il fallait une rupture technologique d'imagerie pour confirmer sa localisation dans la paroi vasculaire. C'est le déploiement des appareils d'imagerie hybrides cliniques tels que la TEP/CT ou plus récemment la TEP/IRM qui a permis de localiser plus finement les lésions d'athérosclérose et d'en caractériser l'inflammation chronique évolutive. Le diagnostic du risque vasculaire se précise donc mais des zones d'ombre demeurent puisque la caractérisation des plaques d'athérosclérose reste dans la majorité des cas rétrospective.

Ces études ont montré que l'accident vasculaire cardiaque résulte majoritairement de la rupture d'une plaque dans les artères coronaires provoquée par des facteurs biologiques multiples et des contraintes mécaniques brutales (Virmani *et al.* 2000). Parmi ceux-ci, on peut citer des constituants biologiques dégradant la chape fibreuse protectrice ou la présence de micro-calcifications dans la couche interne, l'intima, entraînant une fissure ou une érosion de surface lors d'un stress mécanique. Au contact du sang, le contenu de la plaque d'athérosclérose déclenche l'agrégation

des plaquettes sanguines et la formation d'un thrombus. Suite à ce premier accident, les plaques d'athérosclérose sont alors réactivées avec un risque de récurrence précoce, observé dans les jours et semaines qui suivent. Les recherches expérimentales et translationnelles viennent d'élucider certains mécanismes du cercle vicieux inflammatoire qui s'établit lors d'un accident vasculaire aigu. Il s'agit notamment du recrutement accru de monocytes activés dans la plaque et la prolifération *in situ* des macrophages dont les enzymes vont conduire à une nouvelle déstabilisation de la chape fibreuse et inhiber sa réparation (Dutta *et al.* 2012). Après l'accident, la résolution des syndromes d'ischémie-reperfusion apparaît dès lors beaucoup plus délicate puisque les contextes systémiques et locaux interagissent (Courties *et al.* 2014). Les modèles expérimentaux d'athérosclérose ne peuvent reproduire qu'imparfaitement cette situation puisqu'ils ne présentent pas de plaques vulnérables *stricto sensu* telles qu'observées dans l'affection humaine (Sigovan *et al.* 2010 ; Millon *et al.* 2014 ; Libby *et al.* 2013). L'âge est également un élément essentiel de la maladie chez l'Homme, mais l'inflammation chronique liée à l'âge, dénommée « *inflammaging* », n'est quasiment pas pris en compte dans les modèles aigus d'accident vasculaire. Or, l'inflammation et ses acteurs cellulaires pivots tels que les macrophages peuvent alternativement jouer des rôles délétères ou réparateurs (Nahrendorf *et al.* 2010 ; Shi *et al.* 2019 ; Malone *et al.* 2019). L'imagerie par son caractère non invasif est la seule technologie qui permettrait une évaluation *in situ* des lésions et une prise de décision thérapeutique adaptée. Cependant, pour des raisons de coûts et d'accès, l'examen ne peut être réalisé qu'à un temps donné. L'évolution dynamique étant mal connue, les marqueurs d'imagerie d'inflammation risquent alors de manquer de spécificité et ne refléter que très partiellement cette plasticité.

Les potentiels de l'imagerie moléculaire en font ainsi un domaine extrêmement prometteur mais ils ne doivent pas faire oublier les enjeux économiques, structurels et de formation de cette jeune discipline scientifique.

## ENJEUX DE L'IMAGERIE MOLÉCULAIRE

### Enjeux scientifiques

Pour apporter le bénéfice attendu, les recherches sur les marqueurs d'imagerie doivent s'attacher aux aspects fondamentaux. De nombreux acteurs moléculaires et cellulaires interviennent aux différentes phases chroniques ou aiguës impliquant un travail préalable sur la sélection des cibles pertinentes pour le diagnostic. Des efforts importants se portent actuellement sur le développement de nanovecteurs ciblés combinant des propriétés diagnostiques et thérapeutiques, récemment baptisées théranostiques. Cette recherche de biomarqueurs d'imagerie se structure en cancérologie où la médecine personnalisée devient une réalité depuis l'avènement des immunothérapies. Il n'en va pas de même pour les maladies cardio-vasculaires où les schémas thérapeutiques sont fondés sur une couverture globale post-accident vasculaire. De plus, les études de recherche clinique impliquent



des effectifs très importants pour lesquels le suivi par des biomarqueurs d'imagerie de précision est beaucoup trop onéreux. La première étude d'immunothérapie en cardio-vasculaire, l'étude CANTOS (Libby 2017) va peut-être induire un changement radical. D'autres sont d'ailleurs en cours dans l'ischémie-reperfusion cardiaque et cérébrale. Pour cette dernière, un médicament testé chez le primate non humain a montré des résultats prometteurs notamment par l'imagerie (Cook *et al.* 2012) : l'essai clinique en cours utilise également l'imagerie. On peut ainsi raisonnablement penser que la recherche de thérapies ciblées va évoluer vers un schéma intégratif de cette physiopathologie avec au cœur de celle-ci les biomarqueurs d'imagerie (*figure 2*).

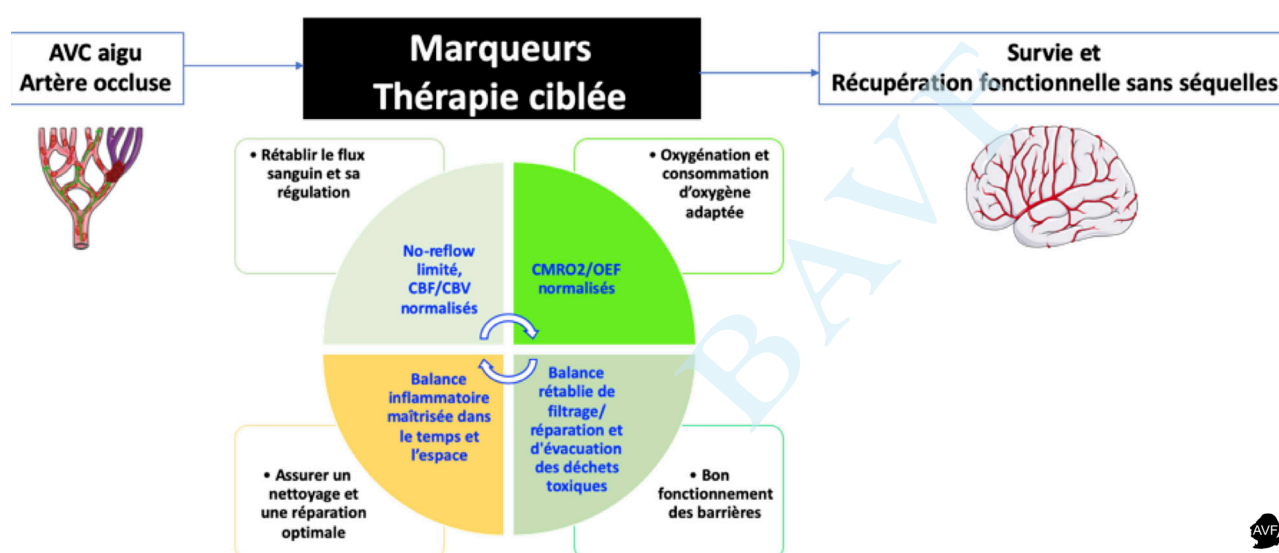
### Enjeux structureaux

Les bouleversements de l'immunothérapie en cancérologie ont conduit à une restructuration profonde de la prise en charge des patients et des spécialités médicales elles-mêmes. Pour faire le parallèle dans le domaine de l'ischémie-reperfusion cardiaque et cérébrale, les acteurs à l'hôpital sont issus de nombreuses spécialités : les cardiologues pour l'imagerie interventionnelle du SCA, les chirurgiens vasculaires pour le traitement des carotides, les radiologues (scanner X ou IRM) pour le diagnostic de l'AVC et de l'athérosclérose, les neuroradiologues interventionnels et les neurologues au sein d'unités d'urgences neurovasculaires (UNV) pour l'AVC. Le suivi d'imagerie après le traitement d'urgence peut faire intervenir les médecins nucléaires (scintigraphie, tomographie par émission de positons) et/ou les radiologues. Le développement clinique de l'imagerie moléculaire ne pourra se faire qu'en coordination avec ces différents services. Or, ce type d'études ne trouve un soutien financier que s'il promet un

changement de prise en charge et une amélioration du pronostic, ce qui dans ce schéma structurel est souvent illusoire. Enfin, la compétition et la concurrence effrénées entre les disciplines médicales jouent ici un rôle plus délétère que stimulant, et les freins institutionnels qui séparent la recherche clinique et expérimentale conduisent à n'avoir que très peu d'acteurs à l'interface pour cette recherche dite translationnelle.

### Enjeux de la formation

En biologie moléculaire et en physiologie, il n'y a effectivement que peu de scientifiques formés à l'imagerie médicale à l'exception des neuroscientifiques dont c'est l'instrument de recherche principal. On peut ainsi regretter que le nombre de physiologistes et notamment de vétérinaires ayant une vision intégrative soit pour l'instant très limité dans ce domaine. Les formations dédiées à l'imagerie moléculaire pour les biologistes sont encore peu répandues dans les cursus universitaires à l'exception de certains campus pionniers comme celui de Stanford en Californie. En médecine, les disciplines restent aussi très séparées, mais les évolutions récentes font espérer des changements dans la formation. Pour l'AVC, la prise en charge est en pleine mutation depuis la mise en œuvre de la thrombectomie mécanique. Elle conduit à structurer les unités neuro-vasculaire (UNV), les unités de soins intensifs neuro-vasculaires (USINV) et les services de neuroradiologie interventionnelle (NRI). Elle impose également de revoir les formations en neuroradiologie interventionnelle, en imagerie médicale et en neurologie pour assurer une offre de soin sur l'ensemble du territoire.



**Figure 2** : Les biomarqueurs d'imagerie moléculaire de l'ischémie-reperfusion cérébrale pour de futures thérapies ciblées.

Parmi les cibles des futurs traitements, la microcirculation est considérée comme prioritaire pour éviter le « no-reflow », en parallèle du rétablissement du métabolisme oxydatif et du couplage entre la perfusion (le débit sanguin ou CBF et le volume sanguin ou CBV), l'extraction d'oxygène (OEF) et la consommation d'oxygène (CMRO2).

Le bon fonctionnement des barrières (barrière hémato-encéphalique notamment) et une réponse inflammatoire contrôlée sont deux autres cibles. Des marqueurs d'imagerie sont en cours de développement pour chacune.

## CONCLUSION

L'imagerie moléculaire représente une opportunité unique pour comprendre l'évolution complexe de l'ischémie-reperfusion après la réouverture de l'artère occluse suite à un accident vasculaire. Ces mécanismes sont encore mal connus pour des raisons un peu similaires à celles d'une infection où le contexte spécifique de l'hôte est une composante essentielle pour la guérison et l'efficacité de la thérapie ciblée. Dans le cas de l'ischémie-reperfusion, au-delà de la sévérité de l'accident vasculaire en lui-même, le statut immunitaire, la présence ou non d'un historique d'inflammation chronique, la localisation et l'évolution spatio-temporelle de la lésion sont autant de facteurs qui permettent de com-

prendre la difficulté de la translation expérimentale au patient. En ce sens, l'imagerie moléculaire est susceptible d'apporter des informations précieuses. L'évolution de l'analyse d'images, par sa capacité nouvelle d'intégrer la dimension de l'approche par voxel, laisse augurer une nouvelle ère d'omics (radio-omics ou tissu-omics). Elles permettront de l'intégrer complètement dans une stratégie de physiopathologie intégrative et de traitements personnalisés. Les freins actuels sont ceux rencontrés par la cancérologie lorsqu'elle a abordé l'ère de l'immuno-modulation. Cela impose la mise en œuvre d'un travail de concertation et de collaboration étroite entre des disciplines médicales encore très distinctes, avec des enjeux de formation tant au niveau scientifique que médical.

## REMERCIEMENTS

Les travaux expérimentaux récents ont été réalisés à l'Université de Lyon dans le cadre de l'ANR CYCLOPS (ANR-15-CE17-0020) et du programme d'Investissement d'Avenir opéré par l'Agence Nationale de la Recherche, RHU Marvelous (ANR-16-RHUS-0009). Les figures ont été préparées à l'aide de Servier Medical Art. Tous mes remerciements à Marlène Wiart pour sa relecture du manuscrit et ses précieux conseils.

## BIBLIOGRAPHIE

- Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S *et al.*; DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med.* 2018; 378(8):708-18.
- Ames A 3rd, Wright RL, Kowada M, Thurston JM, Majno G. Cerebral ischemia. II. The no-reflow phenomenon. *Am J Pathol.* 1968; 52(2):437-53.
- Arteaga C, Revel D, Zhao S, Hadour G, Forrat R, Oksendal A, Canet E. Myocardial «low reflow» assessed by Dy-DTPA-BMA-enhanced first-pass MR imaging in a dog model. *J Magn Reson Imaging* 1999; 9(5):679-84.
- Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ *et al.*; MR CLEAN Investigators.. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372(1):11-20.
- Campbell BCV, Majoie CBLM, Albers GW, Menon BK, Yassi N, Sharma G, van Zwam WH *et al.*; HERMES collaborators. Penumbra imaging and functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke treated with endovascular thrombectomy versus medical therapy: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol.* 2019; 18(1):46-55.
- Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N *et al.*; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015; 372(1):1009-18.
- Canet EP, Janier MF, Revel D. Magnetic resonance perfusion imaging in ischemic heart disease. *J Magn Reson Imaging.* 1999; 10(3):423-33.
- Canet E, Revel D, Sebbag L, de Lorgeril M, Baldy C, Delabre C, Amiel M. Noninvasive assessment of no-reflow phenomenon in a canine model of reperfused infarction by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Am Heart J.* 1995; 130(5):949-56.
- Chauveau A & Marey JE. Appareils et expériences cardiographiques. Démonstration nouvelle des mouvements du cœur par l'emploi des instruments enregistreurs à indications continues. *Mémoire de l'Académie Impériale de Médecine.* 1863 ; 26: 268-319.
- Chirico EN, Di Cataldo V, Chauveau F, Geloën A, Patsouris D, Thézé B *et al.* Magnetic resonance imaging biomarkers of exercise-induced improvement of oxidative stress and inflammation in the brain of old high-fat-fed ApoE<sup>-/-</sup> mice. *J Physiol.* 2016; 594(23):6969-85.
- Courties G, Moskowitz MA, Nahrendorf M. The innate immune system after ischemic injury: lessons to be learned from the heart and brain. *JAMA Neurol.* 2014; 71(2):233-6.
- Cook DJ, Teves L, Tymianski M. Treatment of stroke with a PSD-95 inhibitor in the gyrencephalic primate brain. *Nature* 2012; 483(7388):213-7.
- Debatisse J, Wateau O, Cho TH, Costes N, Mérida I, Léon C *et al.* A non-human primate model of stroke reproducing endovascular thrombectomy and allowing long-term imaging and neurological read-outs. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2020:271678X20921310.
- Di Cataldo V, Geloën A, Langlois JB, Chauveau F, Thézé B, Hubert V *et al.* Exercise Does Not Protect against Peripheral and Central Effects of a High Cholesterol Diet Given Ad libitum in Old ApoE<sup>-/-</sup> Mice. *Front Physiol.* 2016; 7:453.
- Dutta P, Courties G, Wei Y, Leuschner F, Gorbato R, Robbins CS *et al.* Myocardial infarction accelerates atherosclerosis. *Nature.* 2012;487(7407):325-9.
- Fayad ZA, Mani V, Woodward M, Kallend D, Abt M, Burgess T *et al.*; dal-PLAQUE Investigators. Safety and efficacy of dalceptrapib on atherosclerotic disease using novel non-invasive multimodality imaging (dal-PLAQUE): a randomised clinical trial. *Lancet* 2011;378(9802):1547-59.
- Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J *et al.*; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372(11):1019-30.
- Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978; 1 (8058):263.
- Iadecola C & Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat Med.* 2011; 17(7):796-808.
- Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Arai M, Kondo T, Croisille P, Lima JA *et al.* Physiological basis of myocardial contrast enhancement in fast magnetic resonance images of 2-day-old reperfused canine infarcts. *Circulation* 1995;92(7):1902-10.

- Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2012; 298:229-317.
- Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The «no-reflow» phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest.* 1974; 54(6):1496-508.
- Kloner RA, Kevin SK, Harrington MG. No-Reflow Phenomenon in the Heart and Brain. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 2018; 315 (3): H550–62.
- Krug A, Du Mesnil de Rochemont, Korb G. Blood supply of the myocardium after temporary coronary occlusion. *Circ Res.* 1966; 19(1):57-62.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420(6917):868-74.
- Libby P. Interleukin-1 Beta as a Target for Atherosclerosis Therapy: Biological Basis of CANTOS and Beyond. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(18): 2278-2289,
- Libby P, Lichtman AH, Hansson GK. Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans. *Immunity* 2013; 38(6):1092-104.
- Malone K, Amu S, Moore AC, Waeber C. The immune system and stroke: from current targets to future therapy. *Immunol Cell Biol.* 2019; 97(1):5-16.
- Massoud TF & Gambhir SS. Molecular imaging in living subjects: seeing fundamental biological processes in a new light. *Genes Dev.* 2003; 17(5):545-80.
- Millon A, Canet-Soulas E, Bussel L, Fayad Z, Douek P. Animal models of atherosclerosis and magnetic resonance imaging for monitoring plaque progression. *Vascular* 2014;22(3):221-37.
- Nahrendorf M, Pittet MJ, Swirski FK. Monocytes: protagonists of infarct inflammation and repair after myocardial infarction. *Circulation* 2010; 121:2437-45.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K *et al.* Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019; 50(12):e344-e418.
- Ross, R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *Mechanisms of disease. N Engl J Med.* 1999; 340:115-26.
- Shi K, Tian DC, Li ZG, Ducruet AF, Lawton MT, Shi FD. Global Brain Inflammation in Stroke. *Lancet Neurol.* 2019; 18 (11): 1058–66.
- Sigovan M, Bessaad A, Alsaid H, Lancelot E, Corot C, Neyran B *et al.* Assessment of age modulated vascular inflammation in ApoE<sup>-/-</sup> mice by USPIO-enhanced magnetic resonance imaging. *Invest Radiol.* 2010; 45(11):702-7.
- Sigovan M, Bussel L, Sulaiman A, Sappey-Marinié D, Alsaid H, Desbleds-Mansard C *et al.* Rapid-clearance iron nanoparticles for inflammation imaging of atherosclerotic plaque: initial experience in animal model. *Radiology* 2009; 252(2):401-9.
- Sigovan M, Kaye E, Lancelot E, Corot C, Provost N, Majd Z, *et al.* Anti-inflammatory drug evaluation in ApoE<sup>-/-</sup> mice by USPIO-enhanced MRI. *Invest Radiol.* 2012; 47(9):546-52.
- Sorensen AG, Copen WA, Ostergaard L, Buonanno FS, Gonzalez RG, Rordorf G *et al.* Hyperacute stroke: simultaneous measurement of relative cerebral blood volume, relative cerebral blood flow, and mean tissue transit time. *Radiology.* 1999;210(2):519-27.
- Tissier R, Ghaleh B, Cohen MV, Downey JM, Berdeaux A. Myocardial protection with mild hypothermia. *Cardiovasc Res.* 2012; 94(2):217-25.
- Tsien, R.Y. The Green Fluorescent Protein. *Annu Rev Biochemistry* 1998; 67: 509-44
- Vigne J, Thackeray J, Essers J, Makowski M, Varasteh Z, Curaj A *et al.* Cardiovascular study group of the European Society of Molecular Imaging. Current and Emerging Preclinical Approaches for Imaging-Based Characterization of Atherosclerosis. *Mol Imaging Biol.* 2018; 20(6):869-87.
- Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20:1262-75.
- Weissleder R & Mahmood U. Molecular imaging. *Radiology* 2001; 219 (2), 316-33.
- Weissleder R, Elizondo G, Wittenberg J, Rabito CA, Bengele HH, Josephson L. Ultrasmall superparamagnetic iron oxide: characterization of a new class of contrast agents for MR imaging. *Radiology* 1991; 175 (2), 489-93.
- Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B, Meuli R, van Leeuwen M, Goldsher D *et al.* Perfusion-CT assessment of infarct core and penumbra: receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke. *Stroke* 2006; 37(4):979-85.