



Titre: Évaluation du stress inotrope par imagerie par résonance
Title: magnétique cardiaque multiparamétrique

Auteur: Charles-Olivier Loiselle
Author:

Date: 2025

Type: Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis

Référence: Loiselle, C.-O. (2025). Évaluation du stress inotrope par imagerie par résonance
Citation: magnétique cardiaque multiparamétrique [Master's thesis, Polytechnique
Montréal]. PolyPublie. <https://publications.polymtl.ca/67507/>

 **Document en libre accès dans PolyPublie**
Open Access document in PolyPublie

URL de PolyPublie: <https://publications.polymtl.ca/67507/>
PolyPublie URL:

**Directeurs de
recherche:** Delphine Périé-Curnier
Advisors:

Programme: Génie biomédical
Program:

POLYTECHNIQUE MONTRÉAL

affiliée à l'Université de Montréal

**Évaluation du stress inotrope par imagerie par résonance magnétique
cardiaque multiparamétrique**

CHARLES-OLIVIER LOISELLE

Institut de génie biomédical

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de *Maîtrise ès sciences appliquées*

Génie biomédical

Aout 2025

POLYTECHNIQUE MONTRÉAL

affiliée à l'Université de Montréal

Ce mémoire intitulé :

Évaluation du stress inotrope par imagerie par résonance magnétique cardiaque multiparamétrique

présenté par **Charles-Olivier LOISELLE**

en vue de l'obtention du diplôme de *Maîtrise ès sciences appliquées*

a été dûment accepté par le jury d'examen constitué de :

Frédéric LESAGE, président

Delphine PÉRIÉ-CURNIER, membre et directrice de recherche

Eva ALONZO ORTIZ, membre

REMERCIEMENTS

La contribution des personnes listées ci-dessous a été essentielle à la complétion de ce travail et mérite donc d’être soulignée :

Delphine Périé-Curnier | Egidie Uwase | Franck Mahalatchimy | Pierre Dubois | Agathe Bedoux |
Rachel Djame | Daniel Curnier | Paule Samson | Nikola Stikov | Agah Karakuzu | Josée Saint-
Louis | Renay Poupart

RÉSUMÉ

L'insuffisance cardiaque constitue une complication des traitements anticancéreux à base d'anthracyclines, et sa détection précoce demeure un défi clinique. L'imagerie par résonance magnétique cardiaque (CMR), notamment les cartographies des temps de relaxation T1 et T2, couplée à un stress physiologique permet une caractérisation du myocarde et offre une alternative prometteuse pour identifier des altérations fonctionnelles ou structurelles. Toutefois, les protocoles d'effort utilisés actuellement présentent des limitations, incluant une tolérance réduite chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, une complexité technique et une baisse significative de la qualité des images. Ce mémoire propose et évalue un protocole d'effort inotrope innovant, combinant un exercice de préhension isométrique avec la manœuvre de Valsalva, conçu pour induire un stress cardiaque mesurable tout en minimisant l'augmentation de la fréquence cardiaque. L'objectif est de maintenir la qualité des images CMR et d'assurer la sécurité des patients. Ce protocole a été testé sur six participants sains avec une évaluation hémodynamique et une acquisition d'images T1/T2, permettant une comparaison directe avec un protocole d'ergocycle.

Les résultats hémodynamiques démontrent que le protocole inotrope induit une augmentation significative du produit fréquence-pression (RPP), indiquant la présence d'un stress myocardique. Cependant, cette augmentation est moins marquée que celle observée avec l'ergocycle et se traduit en une augmentation significative de T1 pour un seul participant ($p = 0.01$), alors que quatre participants ont vu une augmentation marquée à l'ergocycle ($p < 0.01$). Pour T2, une diminution a été observée pour quatre participants à l'ergocycle ($p < 0.0007$) et pour deux participants pour l'effort inotrope ($p < 0.01$). Néanmoins, il permet une acquisition d'images de haute qualité et une bonne répétabilité des mesures (ICC = 0.880 pour T1 et 0.965 pour T2). Une comparaison des systèmes d'acquisition Siemens et RT-Hawk a également été menée. Bien que RT-Hawk permette des acquisitions sans apnée, il montre une moins bonne reproductibilité et une sensibilité accrue aux artefacts de mouvement.

Le protocole d'effort inotrope démontre donc un potentiel de remplacer l'ergocycle pour l'imagerie cardiaque sous stress. Il est mieux adapté aux patients présentant des limitations à l'effort tout en préservant la qualité des images, mais nécessite une optimisation pour induire un stress plus visible à l'IRM. Son intégration à des systèmes d'imagerie en temps réel comme RT-Hawk pourrait ouvrir la voie à des protocoles de stress plus efficaces et mieux tolérés en pratique clinique.

ABSTRACT

Heart failure is a common complication of anthracycline-based cancer treatments, and its early detection remains a clinical challenge. Cardiac magnetic resonance (CMR), particularly relaxation times T1 and T2 mapping combined with physiological stress, allows for myocardial tissue characterization and offers a promising alternative for identifying functional or structural alterations. However, current exercise protocols used to induce cardiac stress have several limitations, including poor tolerance in patients with heart failure, technical complexity and a significant reduction in image quality. This thesis proposes and evaluates an innovative inotropic exercise protocol, combining an isometric handgrip exercise with the Valsalva maneuver, designed to induce measurable cardiac stress while minimizing the increase in heart rate. The goal is to preserve CMR image quality and ensure patient safety. The protocol was tested on six healthy participants, with hemodynamic evaluation and T1/T2 image acquisition, enabling direct comparison with a cycle ergometer protocol.

Hemodynamic results show that the inotropic protocol induces a significant increase in Rate-pressure product (RPP), indicating the presence of myocardial stress. However, this increase is less pronounced than that observed with the cycle ergometer and resulted in a significant T1 increase for only one participant ($p = 0.01$), while four participants showed marked increases with the cycle ergometer ($p < 0.01$). For T2, a decrease in this parameter was observed in four participants after the cycle ergometer ($p < 0.0007$) and in two participants after the inotropic protocol ($p < 0.01$). Nevertheless, the inotropic protocol allows for high-quality image acquisition, with few artifacts and good measurement repeatability ($ICC = 0.880$ for T1 and 0.965 for T2). A comparison of the Siemens and RT-Hawk acquisition systems was also performed. Although RT-Hawk enables breath-hold-free acquisitions, it demonstrated lower reproducibility and increased sensitivity to motion artifacts.

In conclusion, the inotropic exercise protocol shows potential to replace the cycle ergometer for stress CMR imaging. It is better suited for patients with limited exercise capacity while preserving image quality but requires optimization to induce more visible stress-related changes on MRI. Its integration with real-time imaging systems such as RT-Hawk could pave the way for more effective and better-tolerated stress protocols in clinical practice.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	III
RÉSUMÉ.....	IV
ABSTRACT	V
LISTE DES TABLEAUX.....	IX
LISTE DES FIGURES.....	X
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	XII
CHAPITRE 1 INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 2 REVUE DE LITTÉRATURE	5
2.1 Insuffisance cardiaque induite par les anthracyclines et son diagnostic	5
2.1.1 Définition et épidémiologie.....	5
2.1.2 Classification.....	6
2.1.3 Anthracyclines et leur impact sur l'insuffisance cardiaque	6
2.2 Imagerie par résonnance magnétique cardiaque multiparamétrique	7
2.2.1 Fonctionnement de l'imagerie par résonnance magnétique	7
2.2.2 Cartographie T1.....	9
2.2.3 Cartographie T2.....	11
2.2.4 Plans de référence en imagerie cardiaque	13
2.3 Stress cardiaque et protocoles de CMR à l'effort	14
2.3.1 L'effort comme outil de diagnostic pour l'insuffisance cardiaque	14
2.3.2 Le produit fréquence pression	15
2.3.3 Protocoles d'imagerie par résonance magnétique cardiaque à l'effort	16
2.3.4 Méthodes alternatives pour induire un stress cardiaque.....	18

CHAPITRE 3	DÉVELOPPMENT DU PROTOCOLE D'EFFORT	22
3.1	Protocole d'effort fondé sur la revue de littérature	22
3.2	Méthodologie	23
3.2.1	Participants	23
3.2.2	Outils de mesure.....	23
3.2.3	Développement du protocole d'effort inotrope.....	24
3.2.4	Optimisation du protocole d'effort inotrope	26
3.3	Résultats du protocole d'effort inotrope.....	28
3.4	Faisabilité du protocole d'effort inotrope dans l'IRM	33
CHAPITRE 4	ANALYSE DU STRESS INDUIT SUR T1/T2 ET COMPARAISON DES PROTOCOLES D'EFFORT	34
4.1	Introduction	34
4.2	Méthode.....	35
4.2.1	Participants	35
4.2.2	Protocole Ex-CMR utilisant la préhension isométrique couplée à la manœuvre de Valsalva : Exercice inotrope	35
4.2.3	Protocole Ex-CMR utilisant l'ergocycle : Ergocycle.....	38
4.2.4	Acquisitions de cartographies T1 et T2.....	38
4.2.5	Traitement des images.....	43
4.2.6	Études comparatives et analyse statistique.....	44
4.3	Résultats	46
4.3.1	Données hémodynamiques et qualité d'exécution du protocole	46
4.3.2	Répétabilité du protocole d'effort inotrope	49
4.3.3	Images obtenues lors de la collecte de données	50
4.3.4	Résultats T1 et T2 au repos, après l'effort inotrope et après l'ergocycle.....	55

4.3.5	Comparaison entre Siemens et RT-Hawk	68
4.4	Discussion	74
4.4.1	Analyse des données hémodynamiques	75
4.4.2	Répétabilité du protocole d'effort inotrope	77
4.4.3	Analyse de la qualité des images	78
4.4.4	Comparaison des valeurs T1 et T2 entre le repos, l'effort inotrope et l'ergocycle	80
4.4.5	Comparaison des protocoles d'effort inotrope et d'ergocycle	82
4.4.6	Comparaison des systèmes d'acquisition Siemens et RT-Hawk	84
4.4.7	Limites et propositions d'amélioration	86
CHAPITRE 5	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	88
RÉFÉRENCES		91

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1 Valeurs typiques de T1 et T2 dans un myocarde sain et pathologique	12
Tableau 2.2 Résumé des méthodes de stress cardiaque en CMR.....	21
Tableau 3.1 Protocole d'effort inotrope	27
Tableau 3.2 : RPP maximal observé pour trois exécutions consécutives du protocole d'effort inotrope.....	29
Tableau 4.1 Paramètres cardiaques moyens mesurés sur les 6 participants au repos et durant l'exécution des protocoles d'effort (Moyenne $\pm$ Déviation Standard).....	46
Tableau 4.2 RPP maximal enregistré au repos, lors de l'exercice inotrope et pendant l'exercice avec ergocycle	47
Tableau 4.3 Pressions intraorales moyennes mesurées pendant le manœuvre de Valsalva pour chaque participant	49
Tableau 4.4 valeurs d'ICC pour le protocole d'effort inotrope.....	50

LISTE DES FIGURES

Figure 3.1 Embout pour l'exécution de la manœuvre de Valsalva	27
Figure 3.2: Analyse du RPP en fonction du temps écoulé lors de trois exécutions consécutives du protocole d'effort inotrope pour chacun des participants.....	30
Figure 3.3 Analyse de la pression artérielle systolique en fonction du temps écoulé lors de trois exécutions consécutives du protocole d'effort inotrope pour chacun des participants	32
Figure 3.4 Analyse de la fréquence cardiaque en fonction du temps écoulé lors de trois exécutions consécutives du protocole d'effort inotrope pour chacun des participants	32
Figure 4.1 Séquence du protocole d'effort inotrope	36
Figure 4.2 Synchronisation de la séquence MOLLI avec les cycles cardiaques. Les zones ombrées en rouge illustrent les blocs d'acquisition pour différents temps d'inversion. Adaptée de Siemens Healthcare (2014). Quantitative cardiac parameter mapping (T1 T2 T2*).	40
Figure 4.3 Synchronisation de la séquence TrueFISP préparée en T2 avec les cycles cardiaques. Adaptée de Siemens Healthcare (2014). Quantitative cardiac parameter mapping (T1 T2 T2*).	42
Figure 4.4 Exemple de segmentation du myocarde	44
Figure 4.5 RPP des participants pendant le protocole d'acquisition d'images IRM. Les graduations de l'axe des abscisses correspondent aux différents moments du protocole d'acquisition où une mesure de la pression artérielle a été effectuée. Les zones ombrées en rouge indiquent les phases d'acquisition des images IRM, et les lignes colorées représentent les données individuelles des six participants.....	48
Figure 4.6 Exemples de cartographies T1 obtenues lors d'acquisitions avec le système Siemens	51
Figure 4.7 Exemples de cartographies T2 obtenues lors d'acquisitions avec le système Siemens	52
Figure 4.8 Exemples de cartographies T1 obtenues lors d'acquisitions avec le système RT-Hawk	53

Figure 4.9 Exemples de cartographies T2 obtenues lors d'acquisitions avec le système RT-Hawk	54
Figure 4.10 Valeurs de T1 au repos, après l'effort inotrope et après l'ergocycle pour les 6 participants	56
Figure 4.11 Valeurs de T2 au repos, après l'effort inotrope et après l'ergocycle pour les 6 participants	58
Figure 4.12 Diagrammes en boîte pour les distributions de T1 pour les 6 participants.....	60
Figure 4.13 Diagrammes en boîte pour les distributions de T2 pour les 6 participants.....	61
Figure 4.14 Réactivité T1 pour l'exercice inotrope pour les 6 participants	63
Figure 4.15 Réactivité T1 pour l'ergocycle pour les 6 participants	64
Figure 4.16 Réactivité T2 pour l'exercice inotrope pour les 6 participants	66
Figure 4.17 Réactivité T2 pour l'ergocycle pour les 6 participants	67
Figure 4.18 Diagrammes en boîte pour les distributions de T1 pour cinq participants, acquises avec le système RT-Hawk	69
Figure 4.19 Diagrammes en boîte pour les distributions de T2 pour cinq participants, acquises avec le système RT-Hawk	70
Figure 4.20 Réactivité T1 pour l'exercice inotrope acquise avec le système RT-Hawk	71
Figure 4.21 Réactivité T2 pour l'exercice inotrope acquise avec le système RT-Hawk	73

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AHA	American Heart Association
CMR	Résonnance magnétique cardiaque
ECG	Électrocardiographie
Ex-CMR	CMR de stress
FCM	Force de contraction maximale
FE	Fraction d'éjection
FTP	Functional Threshold Power
ICC	Coefficient de corrélation intraclasse
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MOLLI	Modified Look-Locker Inversion Recovery
RF	Impulsion radiofréquence
RPP	Rate-pressure product (produit fréquence-pression)
SASHA	Saturation recovery single-shot acquisition
ShMOLLI	Shortened MOLLI
T1	Temps de relaxation spin-réseau
T2	Temps de relaxation spin-spin
TE	Temps d'écho
TR	Temps de répétition

CHAPITRE 1 INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque est une pathologie sévère caractérisée par l'incapacité du myocarde à assurer un débit cardiaque suffisant pour répondre aux besoins métaboliques de l'organisme (1). Sa prévalence croissante dans les pays industrialisés en fait une problématique de santé publique majeure, impliquant une morbidité et mortalité élevées et une charge économique significative. Une cause non-négligeable d'insuffisance cardiaque sont les anthracyclines, utilisées comme traitement contre le cancer, qui ont pour effet secondaire d'endommager le myocarde par leur cardiotoxicité (12). Ainsi, en raison du caractère évolutif de ce type d'insuffisance cardiaque, il est essentiel de recourir à des outils diagnostiques permettant une détection précoce et un suivi étroit de la progression de la maladie, afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique et de limiter les complications.

Actuellement, l'échocardiographie est la modalité d'imagerie la plus couramment utilisée pour diagnostiquer l'insuffisance cardiaque, mais elle présente certaines limites, notamment lorsque l'insuffisance est liée à une dysfonction diastolique, car la fraction d'éjection — souvent utilisée comme indicateur — peut ne pas être représentative (2). En effet, une dysfonction diastolique peut engendrer une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée. Dans ce cas particulier, la fonction systolique du myocarde est parfaitement fonctionnelle, mais l'insuffisance cardiaque est due à une difficulté à remplir le ventricule de sang. Étant donné que la fraction d'éjection se calcule en comparant le volume systolique au volume diastolique, la fraction d'éjection est préservée, mais le débit cardiaque reste insuffisant. Ainsi, les insuffisances cardiaques avec fraction d'éjection préservée sont difficiles à détecter en utilisant les méthodes de diagnostic actuellement répandues, car ces méthodes sont fondées sur des métriques qui manquent de sensibilité envers la cause de l'insuffisance.

Cependant, il est établi que les propriétés mécaniques du myocarde constituent un excellent indicateur de la viabilité du tissu cardiaque (2). En effet, la fibrose du myocarde, caractérisée par une accumulation de tissu cicatriciel, altère l'élasticité du tissu et peut impacter significativement sa fonction en limitant les déformations nécessaires à une activité cardiaque adéquate. Cette condition peut entre-autres mener à des dysfonctions diastoliques en limitant l'expansion du ventricule, ce qui affecte ainsi la précharge.

Bien que les propriétés mécaniques du myocarde soient un biomarqueur potentiel d'insuffisance cardiaque très expressif, mesurer ces valeurs *in vivo* est un défi complexe qui dépasse les capacités des modalités couramment utilisées actuellement. Il est cependant connu que les temps de relaxation spin-réseau (T1) et spin-spin (T2) de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont influencés par les altérations de ces propriétés (3,4). Ces paramètres ont notamment été utilisés pour détecter des lésions tissulaires, la fibrose, et ont été corrélés aux propriétés mécaniques du muscle cardiaque (2,3,4). Les temps de relaxation T1 et T2 sont affectés par multiples facteurs physiologiques, comme la composition des tissus et la rétention d'eau, qui peuvent expliquer cette corrélation. Tel que décrit précédemment, la fibrose du myocarde modifie la composition de ce tissu, ce qui a un impact sur les paramètres T1 et T2 en imagerie par résonance magnétique. De plus, en tant que molécule polaire, l'eau exerce une influence significative sur les propriétés magnétiques des tissus et exerce donc un impact sur les temps de relaxation observés à l'IRM. Sachant que l'insuffisance cardiaque est caractérisée par une réduction du débit cardiaque, le myocarde est donc moins irrigué de sang, ce qui impacte les temps de relaxation étant donné que le sang contient beaucoup d'eau. Un myocarde qui n'est pas en santé aura donc des temps de relaxation différents d'un myocarde normal, faisant des paramètres T1 et T2 des potentiels biomarqueurs d'insuffisance cardiaque.

Ainsi, une méthode utilisée pour exacerber les effets des cardiomyopathies lors des acquisitions IRM et augmenter la sensibilité des tests de fonction ventriculaire est d'introduire un stress (5). Un cœur en santé étant apte à s'adapter au stress, une augmentation de l'apport en sang aura un grand impact sur les temps de relaxation, alors que cette différence ne sera pas autant marquée chez un sujet atteint d'insuffisance cardiaque. Cette méthode est utilisée comme alternative à l'utilisation d'agents de contraste comme le gadolinium, car cet outil, bien que très efficace, est contre-indiqué chez les patients atteints d'une réduction de la fonction rénale (6), symptôme souvent associé à une insuffisance cardiaque. De plus, des données récentes démontrent que le gadolinium serait retenu à long terme dans les organes des sujets imaged, bien que cette observation ne soit pas encore corrélée à des effets néfastes (6). L'imagerie par résonance magnétique sous stress est ainsi de plus en plus utilisée pour détecter des anomalies myocardiques affectant la perfusion sanguine. Cependant, ces stratégies emploient souvent des moyens pharmacologiques pour induire le stress désiré et ces méthodes peuvent avoir des effets secondaires indésirables (6).

La solution proposée pour pallier ces inconvénients est d'effectuer un examen IRM à l'effort en induisant un stress physiologique. Un stress cardiaque est caractérisé par une augmentation du flux sanguin (6). Ainsi, la manière la plus évidente d'induire un stress physiologique est d'effectuer un exercice qui cause une augmentation de la fréquence cardiaque. Pour ce faire, un ergocycle est utilisé. Un ergocycle est un dispositif qui se fixe sur la table permettant de supporter le patient dans un IRM et qui permet d'effectuer un exercice similaire à celui de pédaler sur un vélo. En réglant la résistance, cet outil permet de causer un stress physiologique adapté aux capacités du sujet en augmentant significativement la fréquence cardiaque tout en restant à l'intérieur de l'outil d'imagerie. L'ergocycle a donc été utilisé pour mettre en évidence les différences de réactivité des paramètres T1 et T2 chez des sujets sains et des sujets atteints de cardiomyopathies affectant la perfusion sanguine (6). Cependant, l'ergocycle présente aussi des limitations. En effet, une augmentation significative de la fréquence cardiaque complique le processus d'acquisition et génère des images d'une qualité nettement inférieure. De plus, l'exercice de l'ergocycle en soit est susceptible d'introduire des mouvements du sujet dans l'outil d'imagerie, introduisant des artefacts de mouvement. Également, l'ergocycle est un outil spécialisé et son utilisation engendre plusieurs défis, réduisant son accessibilité. Finalement, cette méthode n'est pas adaptée aux sujets atteints d'insuffisance cardiaque, car une augmentation significative de la fréquence cardiaque chez un sujet ayant une telle condition pourrait porter un risque à sa santé.

Ces considérations mettent donc en évidence le besoin qui dicte l'objectif principal de ce travail de recherche : développer une stratégie de stress physiologique compatible avec un appareil d'IRM, applicable aux patients souffrant d'insuffisance cardiaque et induisant des changements significatifs aux paramètres quantitatifs T1 et T2. Pour atteindre cet objectif principal, les objectifs secondaires suivants sont nécessaires.

Objectif secondaire 1 : Développer le protocole d'effort inotrope physiologique.

Objectif secondaire 2 : Développer un protocole d'IRM permettant de faire une acquisition sur un sujet à l'effort pour la quantification des paramètres T1 et T2.

Objectif secondaire 3 : Comparer les changements des paramètres T1 et T2 induits par le protocole à ceux induits par un ergocycle.

De plus, un nouveau logiciel d'acquisition d'images – RT-Hawk – compatible avec plusieurs scanners d'IRM gagne en popularité pour son potentiel de réduire significativement le temps

nécessaire afin de faire un examen IRM. En effet, en utilisant l'apprentissage machine, RT-Hawk permet de pratiquement automatiser la phase de localisation du cœur. De plus, cet outil permet de faire des cartographies T1 et T2 sans apnée, en tirant avantage des techniques d'imagerie en temps réel. Cet avantage est particulièrement intéressant en contexte d'IRM cardiaque à l'effort, car il donne l'opportunité d'imager pendant que le patient effectue l'exercice, capturant un maximum du stress cardiaque induit. Ainsi, ce logiciel introduit un objectif tertiaire à ce projet de recherche.

Objectif tertiaire : Comparer les résultats obtenus à l'aide de RT-Hawk à ceux obtenus traditionnellement afin d'évaluer la potentielle utilisation de ce logiciel pour des examens IRM.

En vue de répondre à ces différents objectifs, le mémoire présenté se divise en cinq chapitres. Ce premier chapitre sert d'introduction et identifie le contexte de l'étude ainsi que ses principaux objectifs. Le second chapitre rapporte la littérature sur les sujets abordés afin de définir les concepts clés et identifier des résultats obtenus dans des études similaires. Le troisième chapitre présente les résultats préliminaires qui ont justifié l'élaboration du protocole final. Le quatrième chapitre contient une description de la méthode suivie, les résultats ainsi qu'une analyse de ces résultats afin de déterminer si l'étude atteint ses objectifs. Enfin, le cinquième chapitre constitue la conclusion et inclut des recommandations pour des projets de recherche futurs.

CHAPITRE 2 REVUE DE LITTÉRATURE

2.1 Insuffisance cardiaque induite par les anthracyclines et son diagnostic

2.1.1 Définition et épidémiologie

L'insuffisance cardiaque est un syndrome clinique complexe dans lequel des anomalies structurelles ou fonctionnelles du cœur entravent sa capacité à pomper le sang de manière efficace. La diminution du débit cardiaque entraîne une perfusion tissulaire insuffisante, compromettant ainsi le bon fonctionnement des organes (7,8). Les symptômes typiques de l'insuffisance cardiaque comprennent la dyspnée, les œdèmes et la fatigue (7,8,9). Cela s'explique principalement par le fait qu'un débit sanguin inadéquat limite les échanges dans l'organisme du patient, entraînant une accumulation de liquide et une oxygénation réduite des tissus (9). Ainsi, les patients atteints d'insuffisance cardiaque ont du mal à faire face au stress cardiaque, tel qu'un effort cardiovasculaire, car le cœur est incapable de s'adapter à l'augmentation de la demande en circulation sanguine.

L'insuffisance cardiaque représente un enjeu majeur et croissant de santé publique, en particulier dans les pays occidentaux, avec une prévalence estimée entre 1 et 2 % chez les adultes, et dépassant 10 % chez les personnes âgées de plus de 70 ans (1). Par ailleurs, une incidence de 5 à 10 cas pour 1 000 personnes-années est observée pour l'insuffisance cardiaque, un taux qui est demeuré relativement stable au fil du temps (1). Avec le vieillissement de la population, une augmentation de la prévalence a été constatée (1), suscitant des préoccupations pour l'avenir et constituant une cause majeure de pression sur les systèmes de santé. De plus, l'insuffisance cardiaque est associée à une mortalité très élevée, atteignant 20 à 30 % un an après le diagnostic et environ 50 % après cinq ans (1). Cette pathologie s'accompagne également d'une morbidité importante, les activités quotidiennes étant souvent limitées par l'incapacité à accomplir des tâches nécessitant un effort physique.

2.1.2 Classification

La façon la plus courante de classer l'insuffisance cardiaque repose sur la fraction d'éjection (FE) du ventricule gauche (7). La fraction d'éjection correspond à la proportion de sang éjectée d'une cavité cardiaque à chaque battement. Il s'agit donc d'un rapport entre le volume télésystolique et le volume télédiastolique (10). Sur cette base, les patients atteints d'insuffisance cardiaque sont répartis en trois catégories : l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite ($FE \leq 40\%$), l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée ($FE > 40\%$) et l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection intermédiaire ($40\% < FE \leq 50\%$) (7).

L'insuffisance cardiaque avec FE réduite est généralement associée à une dysfonction systolique, car l'incapacité à éjecter le sang du ventricule résulte d'un trouble de la systole, notamment une diminution de la contractilité du myocarde (11). À l'inverse, l'insuffisance cardiaque avec FE préservée est liée à une dysfonction diastolique, qui se manifeste par un défaut de relaxation du ventricule pendant la diastole (17). Cette anomalie peut être causée par une perte d'élasticité du myocarde, souvent associée à un processus de fibrose (18). La dysfonction diastolique compromet la capacité du cœur à remplir adéquatement ses ventricules avant la contraction, ce qui permet de maintenir une fraction d'éjection normale malgré un débit cardiaque insuffisant (17).

2.1.3 Anthracyclines et leur impact sur l'insuffisance cardiaque

Une cause notable d'insuffisance cardiaque sont les anthracyclines, telles que la doxorubicine, qui sont utilisées pour le traitement de plusieurs cancers, dont la leucémie, le cancer du sein, les lymphomes, le cancer de la vessie et le cancer des ovaires (12, 19, 22). Les anthracyclines ont fait partie des agents de chimiothérapie les plus diffusés et représentent toujours le traitement de base pour plusieurs formes de leucémie (12). Cependant, ces traitements sont considérés comme la cause principale derrière la cardiotoxicité induite par chimiothérapie (12). En effet, les anthracyclines voient des taux de cardiotoxicité avoisinant 3 à 5% pour des doses cumulatives de 400 mg/m^2 , alors qu'ils peuvent voir des taux entre 18 et 48% pour une dose cumulative de 700 mg/m^2 (12). Les anthracyclines créent des dommages à long terme chez les patients recevant ce traitement en produisant des espèces réactives de l'oxygène via des réactions de type redox, entraînant un stress oxydatif et des lésions mitochondriales dans les cardiomyocytes (13, 19). De plus, ces traitements engendrent des dommages en provoquant l'activation de voies de mort cellulaire (13, 19). Ces

dommages peuvent créer une diminution de la fonction du myocarde ainsi qu'une altération de ses propriétés mécaniques due à la fibrose du myocarde, générant une insuffisance cardiaque symptomatique (14, 19). Ces symptômes peuvent se présenter sous forme aiguë, mais également plusieurs années après la fin du traitement (13, 19).

Traditionnellement, la stratégie principale pour monitorer cette cardiotoxicité à long terme est de surveiller des signes d'insuffisance cardiaque, entre autres en observant la fraction d'éjection du ventricule gauche (12). Cette stratégie reste le standard clinique à ce jour et la modalité la plus couramment utilisée pour mesurer la fraction d'éjection est l'échographie (13). Cet outil est particulièrement populaire dû à son accessibilité et son coût peu élevé, mais dépend des capacités de l'opérateur et manque de sensibilité pour les dysfonctions diastoliques à fraction d'éjection préservée (15). En effet, étant donné que ces types d'insuffisance cardiaque n'ont pas d'impact sur la FE, qui est la métrique principale que l'échocardiographie permet de calculer, la fonction diastolique doit être dérivée de paramètres sous-jacents, posant des défis techniques et laissant place à l'interprétation (20). Or, tel qu'établi précédemment, les anthracyclines exercent une cardiotoxicité en imposant un stress oxydatif et en activant des voies de mort cellulaire, entraînant la fibrose du myocarde. Cette fibrose altère les propriétés mécaniques du myocarde, en réduisant son élasticité, ce qui peut se développer en une dysfonction diastolique (18, 21). De plus, l'échographie est limitée dans sa capacité à caractériser les tissus et ne peut pas détecter la fibrose ou l'œdème myocardique (16). Ces particularités posent des limites au diagnostic de cardiomyopathies à leur stade présymptomatique et causent un manque de sensibilité aux particularités de la dysfonction diastolique. Ainsi, bien que l'échographie soit un outil qui requiert peu de ressources, son pouvoir de diagnostic d'insuffisance cardiaque due à une cardiotoxicité induite par des anthracyclines est limité, ce qui justifie l'utilisation de d'autres modalités d'imagerie pour cette application.

2.2 Imagerie par résonnance magnétique cardiaque multiparamétrique

2.2.1 Fonctionnement de l'imagerie par résonnance magnétique

Pour pallier ces limitations, l'imagerie par résonnance magnétique cardiaque (CMR) gagne en popularité dans le milieu de la recherche pour son habileté à détecter des blessures myocardiques subcliniques (22, 23, 24). La CMR présente plusieurs avantages, considérant que cette modalité

d'imagerie est non-invasive et produit des images en trois dimensions sans irradier le patient (22). De plus, elle permet une évaluation très complète du ventricule gauche en offrant des informations sur sa structure tridimensionnelle, mais aussi sur sa fonction (élasticité et FE) et permet une caractérisation des tissus et ce avec un haut degré de précision (22).

L'IRM repose sur les principes fondamentaux de la résonance magnétique nucléaire, un phénomène quantique qui exploite les propriétés magnétiques intrinsèques des noyaux atomiques, en particulier ceux de l'hydrogène, abondants dans les tissus biologiques. Lorsqu'un patient est placé dans un champ magnétique statique puissant (B_0), les spins des protons s'alignent majoritairement parallèlement ou antiparallèlement au champ, générant ainsi une aimantation nette longitudinale (25, 26, 27). Ces protons entrent alors en précession autour de l'axe du champ à une fréquence spécifique appelée fréquence de Larmor, proportionnelle à l'intensité du champ selon la relation $f = \gamma B_0$, où γ est le rapport gyromagnétique propre au noyau (26, 27). Une impulsion radiofréquence (RF) appliquée à cette fréquence de Larmor provoque un basculement de l'aimantation dans le plan transverse, créant une perturbation mesurable. Une fois l'impulsion arrêtée, les protons reviennent à leur état d'équilibre par deux mécanismes : la relaxation T1 (ou spin-réseau), qui reflète le retour de l'aimantation longitudinale selon B_0 , et la relaxation T2 (ou spin-spin), qui traduit la perte de cohérence des spins dans le plan transverse (déphasage). Ces temps de relaxation varient selon les tissus, fournissant ainsi le contraste qui caractérise les images IRM (27). Afin de pouvoir obtenir un signal dans un espace précis et ainsi découper l'objet à imager en plusieurs coupes, l'IRM utilise des gradients magnétiques dans les trois axes (x, y, z), ce qui modifie localement la fréquence de Larmor selon ces gradients. En effet, ces gradients magnétiques sont ajoutés au champ principal B_0 , faisant en sorte que la force de ce champ principal varie dans la direction du gradient. La fréquence de Larmor variant en fonction de la force du champ B_0 , des coupes peuvent être obtenues en utilisant des RFs spécifiques à la région à imager. Le gradient en x permet d'avoir des coupes sagittales, le gradient en y offre des coupes coronales et le gradient z engendre des coupes axiales (25). Les variations magnétiques induites par les temps de relaxation T1 et T2 sont enregistrées par des antennes grâce à l'induction électromagnétique, générant un espace k qui est transformé en image par transformation de Fourier (26).

L'utilisation de ces propriétés intrinsèques aux tissus biologiques permet donc de produire des images en fonction de ces deux temps de relaxation. Ainsi, les images exploitant particulièrement le signal longitudinal sont appelées des cartographies T1 alors que les images exploitant plutôt la

dégénérescence de phase sont appelées des cartographies T2 (25). Afin de pouvoir exploiter uniquement l'un des deux temps de relaxation, le scanner IRM utilise le temps d'écho (TE) et le temps de répétition (TR). Le TE désigne l'intervalle de temps, exprimé en millisecondes, entre l'application du RF et le maximum du signal d'écho mesuré par la bobine de réception (25, 28). En d'autres termes, TE détermine quand le scanner IRM enregistre le signal après avoir excité les protons. Le TR est simplement l'intervalle de temps entre deux RF successives sur la même coupe (25, 28). La manipulation de TR, TE et RF permet la création de séquences qui engendrent l'acquisition de différentes images, pondérées en T1 ou en T2 dépendamment de ces paramètres. En effet, en choisissant des valeurs spécifiques pour ces paramètres, il est possible de minimiser l'effet de T1 ou T2 au moment de l'enregistrement du signal, permettant de générer une image en fonction d'un type de temps de relaxation spécifique. Ainsi, les séquences permettant d'obtenir des images T1 ont un TR long et un TE court afin de permettre un rétablissement suffisant de la magnétisation longitudinale des protons tout en limitant les effets de la dégénérescence de phase lors de l'enregistrement du signal (25, 29). Dans le même ordre d'idées, les séquences favorisant T2 ont généralement un TR long et un TE long afin de pouvoir observer les effets de dégénérescence de phase (25, 29). Cette particularité de l'IRM offre de la versatilité en ce qui concerne le type d'images qui peuvent être obtenues, donnant des informations différentes sur les tissus imagés. Ainsi, dû à cette propriété de l'IRM, les images obtenues contiennent des informations quantitatives en plus d'offrir une visualisation en trois dimensions. Cette information quantitative peut donc être exploitée pour tenter de détecter certaines anomalies ou simplement caractériser le tissu imagé. Les techniques de cartographie T1 et T2 fournissent des valeurs numériques reproductibles qui permettent de détecter des pathologies, autant en performant ces acquisitions d'images à l'état natif qu'avec des agents de contraste tels que le gadolinium (30).

2.2.2 Cartographie T1

La cartographie T1 repose sur des séquences comme MOLLI (Modified Look-Locker Inversion Recovery), ShMOLLI (Shortened MOLLI), ou SASHA (Saturation recovery single-shot acquisition) (30). MOLLI est la plus utilisée cliniquement, combinant des impulsions d'inversion-récupération et des acquisitions synchronisées par électrocardiographie (ECG) sur plusieurs cycles cardiaques, permettant une estimation rapide et précise du T1 natif (30, 31). SASHA, basée sur une

saturation plutôt qu'une inversion, offre une meilleure exactitude, mais avec un rapport signal/bruit plus faible et une moins bonne précision (31, 32). Des variantes comme mSASHA permettent la cartographie simultanée de T1 et T2 en une seule apnée, optimisant la vitesse d'acquisition (31). La relaxation spin-réseau observée est influencée par plusieurs facteurs physiologiques, biochimiques et techniques. Tout d'abord, la composition tissulaire joue un rôle fondamental : les tissus riches en eau libre (comme l'œdème ou le liquide céphalorachidien) présentent des valeurs de T1 plus élevées, tandis que les tissus riches en graisses ou en macromolécules (comme la myéline ou la moelle osseuse) ont des T1 plus courts. Sur le plan pathologique, la fibrose et l'accumulation de collagène dans l'espace extracellulaire entraînent une augmentation du T1, alors que des dépôts de fer (comme dans les hémossidérose) peuvent le raccourcir en raison de leur effet paramagnétique (30, 34). De plus, certaines conditions modifient fortement les temps de relaxation T1 : par exemple, l'amylose cardiaque augmente considérablement le T1 en raison de l'infiltration amyloïde (33), tandis que les infarctus aigus ou la myocardite augmentent T1 via une élévation du volume extracellulaire liée à l'œdème et à l'inflammation (30). Le champ magnétique utilisé influence également les mesures : les valeurs de T1 sont typiquement plus longues dans des systèmes employant un champ magnétique B_0 plus puissant en raison d'un ralentissement des échanges énergétiques avec le réseau moléculaire à des fréquences de Larmor plus élevées (35). Les paramètres d'acquisition jouent aussi un rôle majeur. Les différentes séquences de cartographie T1 (MOLLI, ShMOLLI, SASHA) peuvent générer des valeurs significativement différentes selon leur architecture, notamment en fonction de la durée des pauses entre les acquisitions, du nombre de points mesurés et du modèle mathématique utilisé pour l'ajustement des courbes de récupération du signal (36). Également, la fréquence cardiaque influence les mesures, en particulier avec les séquences MOLLI. En effet, il a été observé que des rythmes cardiaques élevés peuvent entraîner une sous-estimation du T1 (37, 41). Le mouvement respiratoire peut également altérer la fiabilité des résultats en causant des artefacts de mouvement. Ces particularités sont des considérations importantes lors de l'interprétation de résultats de cartographies T1 à l'effort. Finalement, il est connu qu'un stress cardiaque provoque des altérations des temps de relaxations longitudinaux. En effet, lors d'acquisitions CMR précédées d'un exercice physique tel que l'utilisation d'un ergocycle, il a été observé que les valeurs de T1 augmentent significativement dans un myocarde sain, alors que cette réactivité n'est pas observée chez des patients atteints de maladie coronarienne. Ces observations indiquent que cette augmentation de T1 due au stress reflète d'une augmentation

du volume sanguin dans le myocarde (38, 39, 40, 41, 47). En somme, la valeur mesurée de T1 dépend de nombreux éléments biologiques (teneur en eau, fibrose, infiltration, métaux), techniques (séquences, modèles d'ajustement) et contextuels (fréquence cardiaque, effort, champ magnétique).

2.2.3 Cartographie T2

La cartographie T2, quant à elle, est sensible à la teneur en eau libre et permet la détection d'œdèmes myocardiques, comme dans les infarctus aigus ou les rejets de greffe. Il a également été démontré que la cartographie T2 permet d'identifier et monitorer les blessures myocardiques induites par le traitement contre le cancer étant donné que cette condition se caractérise par de l'œdème myocardique et de l'inflammation (30, 42). De plus, une augmentation de T2 peut être un premier signe de cardiotoxicité qui se présente avant les symptômes ou changements dans la FE (30, 42). La cartographie T2 utilise des séquences multi-écho spin-écho ou des séquences bSSFP préparées en T2, acquérant plusieurs images à différents temps d'écho pour ajuster une courbe exponentielle de décroissance du signal (30, 42). Ces techniques présentent l'avantage majeur de ne pas nécessiter d'agent de contraste, ce qui est particulièrement utile chez les patients avec une insuffisance rénale (38). Comme il est le cas pour T1, plusieurs facteurs influencent T2, mais le principal déterminant physiologique qui impacte la dégénérescence de phase (T2) est la teneur en eau libre des tissus : plus elle est élevée, plus le T2 est long, comme on l'observe dans les situations d'œdème myocardique, d'inflammation aiguë ou de rejet de greffe (42). À l'inverse, les tissus riches en cellules ou en macromolécules (comme les muscles ou les tissus fibreux) présentent des interactions spin-spin plus marquées, ce qui raccourcit le T2. De plus, la présence de dépôts de fer (hémossidérose, comme vue dans T1) ou de calcium augmente l'inhomogénéité locale du champ magnétique, entraînant un déphasage plus rapide des spins et une diminution de T2 (30, 34, 43). Le champ magnétique B_0 utilisé influence également les valeurs mesurées. Bien que l'effet soit moins marqué que pour T1, des champs élevés peuvent accentuer les effets de susceptibilité magnétique et affecter T2, notamment avec les séquences gradient-écho (44). Également, les paramètres de séquence IRM ont un impact sur les valeurs de T2 mesurées. Le choix du TE, le type de séquence (par exemple, spin echo vs bSSFP T2-prep), et la sensibilité au mouvement peuvent tous introduire des variations importantes dans les résultats. L'utilisation de séquences multi-écho

spin-echo permet une cartographie plus précise, à condition d'un bon contrôle du mouvement respiratoire et cardiaque (45). En ce qui concerne l'impact d'un stress cardiaque sur les valeurs observées de T2, les changements induits semblent être inconsistants entre différentes études et ne sont définitivement pas autant clairs que ceux observés pour T1 (38, 46, 47). En effet, une corrélation a été observée entre T2 et la perfusion du myocarde (46), alors que d'autres études ne démontrent pas de réactivité significative au stress (38, 47). En résumé, les valeurs de T2 dépendent principalement de l'hydratation tissulaire, de la structure micro cellulaire, des dépôts métalliques ou lipidiques, du champ magnétique, ainsi que des paramètres techniques d'acquisition.

Dans l'objectif de fournir des valeurs de référence pour T1 et T2, le tableau 2.1 ci-dessous présente les valeurs typiques de ces paramètres dans un myocarde sain et dans un myocarde ayant des pathologies visibles sur des cartographies T1 et T2.

Tableau 2.1 Valeurs typiques de T1 et T2 dans un myocarde sain et pathologique

Paramètre	État du myocarde	Valeur (ms)
T1	Sain	1158.7 à 3T et 930 à 1.5T (30)
	Fibrose	1014 (118) Note : Les sujets sains avaient une valeur de 944. L'étude utilise un scanner de 1.5T
	Hémosidérose	836 (34) Note : Les sujets sains avaient une valeur de 968. L'étude utilise un scanner de 1.5T
	Amylose cardiaque	1140 (33) Note : Les sujets sains avaient une valeur de 958. L'étude utilise un scanner de 1.5T
	Infarctus aigu	1133 (119) Note : Les sujets sains avaient une valeur de 915. L'étude utilise un scanner de 1.5T

T2	Sain	36 ± 2.5 à 3T (118)
	Infarctus aigu	71 (119) Les sujets sains avaient une valeur de 49
	Rejet de greffe	60.1 (120) Les sujets sains avaient une valeur de 52.8

Il est cependant important de se rappeler que ces valeurs sont à titre indicatif, et que les paramètres T1 et T2 sont influencés par d'autres facteurs tels que la séquence d'acquisition utilisée. Il est donc toujours essentiel d'utiliser des valeurs de référence propres au site et au protocole utilisé au moment d'effectuer des comparaisons plus poussées.

2.2.4 Plans de référence en imagerie cardiaque

Afin de bien comprendre les différentes images acquises en CMR et localiser les structures anatomiques d'intérêt, il est essentiel de comprendre les axes et plans de référence couramment utilisés pour décrire l'anatomie cardiaque, surtout considérant que ces références diffèrent des plans anatomiques conventionnels.

En CMR, les plans de référence sont définis à partir de repères anatomiques précis du cœur, afin de permettre une acquisition standardisée et reproductible des images. Le plan en axe long vertical (2 chambres ou VLA) est orienté entre l'apex du ventricule gauche et le centre de l'anneau mitral, suivant l'orientation du septum interventriculaire (29, 48). À partir de ce plan, on définit le plan en axe long horizontal (4 chambres ou HLA), qui traverse l'apex, l'anneau mitral et l'anneau tricuspide, incluant les quatre cavités cardiaques (29, 48). Perpendiculairement à l'axe long, on positionne le plan en axe court (short-axis ou SAX), qui permet une série d'images couvrant le ventricule gauche de la base à l'apex, utiles pour l'analyse volumétrique et fonctionnelle (29, 48). Un autre plan important est l'axe long 3 cavités (3 chambres ou LVOT), qui traverse l'apex, l'anneau mitral et la valve aortique, incluant ainsi le tractus de sortie du ventricule gauche et l'aorte ascendante (29, 48). Ces plans peuvent être complétés par des vues spécifiques du ventricule droit ou des artères pulmonaires (29, 48). L'établissement de ces axes repose sur une séquence initiale

de localisation à partir de laquelle les différents plans sont prescrits selon des repères fixes (apex, valves, parois myocardiques). Cette approche garantit une évaluation morphologique et fonctionnelle précise du cœur et est effectuée par les techniciens d'imagerie.

Afin d'établir ces différents plans de manière plus efficace et ainsi économiser du temps lors de l'exécution d'examens IRM, certains centres utilisent le système RT-Hawk. Le système RT-Hawk est une plateforme d'imagerie par résonance magnétique en temps réel développée pour permettre un contrôle interactif et instantané des séquences d'impulsion, de l'acquisition des données et de la reconstruction des images, sans nécessiter de modification permanente de l'IRM clinique. Grâce à une console externe et un logiciel dédié, RT-Hawk génère dynamiquement les impulsions de gradient et de radiofréquence, acquiert les signaux avec une latence très faible, et affiche les images reconstruites. Ce système est particulièrement utile pour la localisation anatomique précise, en permettant à l'opérateur d'ajuster en direct le plan de coupe, l'angle de bascule, ou le champ de vue pendant l'examen et en offrant des outils d'apprentissage machine pour automatiser le processus de localisation. Cela le rend extrêmement pertinent en IRM cardiaque et en IRM interventionnelle, notamment pour suivre les mouvements du cœur en temps réel. Sa capacité à s'adapter aux mouvements du patient et à fournir un retour visuel immédiat améliore l'efficacité, la précision et le confort du patient pendant les acquisitions dynamiques. Cette particularité présente aussi l'avantage de permettre l'acquisition de cartographies T1 et T2 sans apnée avec des séquences très rapides. Ainsi, il est possible avec ce système d'imager pendant que le patient performe un effort, présentant un outil particulièrement intéressant dans l'évaluation de l'insuffisance cardiaque. RT-Hawk est homologué par la Food and Drug Administration et intégré dans des centres cliniques de pointe comme Stanford (49, 50).

2.3 Stress cardiaque et protocoles de CMR à l'effort

2.3.1 L'effort comme outil de diagnostic pour l'insuffisance cardiaque

Le test à l'effort est utilisé dans l'évaluation de l'insuffisance cardiaque car il permet de révéler des dysfonctionnements cardiovasculaires qui ne sont pas toujours détectables au repos. Cela est particulièrement pertinent dans le cas de l'insuffisance cardiaque à FE préservée, où la fonction cardiaque peut sembler normale sur les examens standards, mais se dégrader sous stress (51, 52). Lors d'un effort physique ou pharmacologique, le cœur doit adapter son débit cardiaque à une

demande accrue et une réponse inappropriée peut alors être mise en évidence, révélant une réserve contractile altérée ou une dysfonction diastolique latente (51). De plus, les mesures hémodynamiques à l'effort permettent de détecter une augmentation anormale de la pression de remplissage du ventricule gauche ou de la pression capillaire pulmonaire, souvent responsables de dyspnée inexpliquée chez ces patients (53). Le test à l'effort permet également d'évaluer la capacité fonctionnelle du patient, via la mesure de la consommation maximale d'oxygène ($\text{VO}_2 \text{ max}$) ou de l'efficacité ventilatoire, des paramètres étroitement liés au pronostic de l'insuffisance cardiaque (54). Enfin, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque à FE réduite, le stress peut aussi détecter une ischémie myocardique ou un myocarde hibernant (55). Ainsi, l'utilisation d'un test d'effort, qu'il soit physique ou pharmacologique (dobutamine, adénosine), avec ou sans imagerie, constitue un outil essentiel pour le diagnostic, la stratification du risque et l'orientation thérapeutique chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque.

2.3.2 Le produit fréquence pression

Le produit fréquence-pression (ou rate-pressure product, RPP) est un indice non invasif couramment utilisé pour estimer la charge de travail cardiaque et la demande en oxygène du myocarde. Il est calculé en multipliant la fréquence cardiaque (bpm) par la pression artérielle systolique (mm Hg) (38). Ce paramètre reflète directement l'activité métabolique du cœur, car la consommation d'oxygène myocardique est fortement corrélée au RPP, en particulier à l'effort (56). En effet, une augmentation du RPP signifie que le cœur doit battre plus vite et contre une pression plus élevée, ce qui accroît sa demande énergétique. Le RPP est donc un marqueur du stress cardiaque, utilisé notamment lors des tests d'effort pour évaluer la réponse hémodynamique du patient (38, 57, 58, 59). Une augmentation insuffisante du RPP peut révéler une incapacité du cœur à s'adapter à l'effort, comme c'est souvent le cas en insuffisance cardiaque. Le RPP est particulièrement utile en CMR de stress (Ex-CMR), où il permet de quantifier de manière simple l'intensité du stress induit (qu'il soit physique ou pharmacologique) et de standardiser l'analyse des réponses myocardiques (38). Bien qu'il ne remplace pas une mesure directe de la consommation d'oxygène, le RPP constitue une méthode fiable, rapide et reproductible pour évaluer la charge hémodynamique du cœur.

2.3.3 Protocoles d'imagerie par résonance magnétique cardiaque à l'effort

Afin d'exploiter les bénéfices de l'évaluation de la fonction cardiaque à l'effort, plusieurs protocoles ont été développés avec l'objectif de faire des acquisitions CMR à l'effort. Dans ces protocoles, les deux stratégies les plus couramment utilisées pour induire un stress cardiaque sont l'utilisation de moyens pharmacologiques ou l'exécution d'un exercice physique à l'aide d'un ergocycle.

Les protocoles d'Ex-CMR utilisant des agents pharmacologiques sont conçus pour simuler un effort cardiovasculaire chez les patients incapables d'effectuer un exercice physique ou lorsque des conditions de stress standardisées sont nécessaires pour évaluer l'ischémie myocardique, la viabilité ou la fonction contractile. Deux grandes classes d'agents sont utilisées. D'une part, les vasodilatateurs coronariens tels que l'adénosine, le dipyridamole ou le régadénoson provoquent une vasodilatation intense des artères coronaires, augmentant le flux sanguin dans le myocarde (47, 60, 61). Ces agents sont utilisés principalement dans les protocoles de perfusion myocardique pour entre-autres diagnostiquer des maladies coronariennes (46, 47, 60, 61). D'autre part, les inotropes positifs comme la dobutamine agissent sur les récepteurs β_1 -adrénergiques pour augmenter la fréquence et la contractilité cardiaques, simulant un véritable effort (62). Ils sont utiles pour tester la réserve contractile ou la viabilité myocardique (62, 63), faisant de bons candidats pour évaluer l'insuffisance cardiaque induite par une cardiotoxicité générant la fibrose (63). Ces agents sont couplés à des séquences spécifiques : ciné-IRM pour l'analyse fonctionnelle, séquences de perfusion dynamique pendant l'injection de gadolinium pour la détection de l'ischémie, et rehaussement tardif pour la viabilité (60, 61, 62). Cependant, les méthodes pharmacologiques utilisées dans les protocoles de stress en IRM cardiaque présentent plusieurs limitations importantes malgré leur utilité clinique. D'abord, ces agents ne reproduisent pas fidèlement la complexité physiologique d'un effort réel, notamment en ce qui concerne la réponse ventilatoire, la charge musculaire périphérique ou l'adaptation du système cardiovasculaire (38, 64). Cela peut limiter la sensibilité à détecter certaines formes d'insuffisance cardiaque, en particulier l'insuffisance cardiaque à FE préservée, dont les symptômes se manifestent principalement à l'effort (51, 52). De plus, ces agents peuvent entraîner des effets secondaires notables : l'adénosine est associée à des arythmies, une ischémie myocardique ou des blocs auriculo-ventriculaires transitoires (65), tandis que la dobutamine peut provoquer des douleurs à la poitrine, des palpitations ainsi que des nausées et vomissements (66). Leur usage est également limité par

certaines contre-indications, comme l'asthme pour l'adénosine (65) ou les troubles du rythme ventriculaire instables pour la dobutamine (66). En outre, ces méthodes n'apportent pas d'information directe sur la tolérance à l'effort ou la capacité fonctionnelle du patient (38), des paramètres pourtant essentiels pour le pronostic et la prise en charge de l'insuffisance cardiaque. Ainsi, bien que les agents pharmacologiques soient utiles pour simuler un stress cardiovasculaire, leurs limites entravent l'évaluation d'une insuffisance cardiaque induite par cardiotoxicité.

Ainsi, l'utilisation du stress physiologique gagne en popularité, surtout considérant l'avènement d'outils d'exercice compatibles avec des environnements d'IRM, tels que l'ergocycle (68). Les protocoles d'Ex-CMR utilisant un ergocycle permettent de reproduire une situation d'effort physiologique réel, avec une activation simultanée des réponses hémodynamiques, ventilatoires, neurologiques et métaboliques. Contrairement aux méthodes pharmacologiques, ce type de protocole reproduit fidèlement les conditions dans lesquelles les symptômes d'insuffisance cardiaque se manifestent dans la vie quotidienne. L'exercice est généralement effectué en position allongée sur un ergocycle intégré à la table d'IRM. L'effort est exécuté dans une position compatible avec l'acquisition d'images, avec une charge initiale faible. Ensuite, l'intensité est augmentée par paliers incrémentaux jusqu'à l'obtention de l'effort désiré. Les images peuvent être acquises en continu pendant l'effort (dans le cas d'un système d'IRM temps réel) (67) ou immédiatement après l'arrêt du pédalage, selon les capacités de synchronisation du centre d'imagerie. Les séquences couramment utilisées incluent le ciné-IRM pour la fonction ventriculaire et des cartographies T1/T2 dans les protocoles visant l'évaluation de la réactivité tissulaire (38, 67). Ce type de stress permet d'identifier des anomalies fonctionnelles ou perfusionnelles qui ne se manifestent qu'à l'effort, notamment en cas d'insuffisance cardiaque à FE préservée (67) ou de maladie coronarienne (38). L'ergocycle est donc particulièrement pertinent pour des études de réactivité myocardique dans des protocoles de recherche et pour exploiter les changements induits par l'effort. Cependant, l'utilisation de l'ergocycle pour l'Ex-CMR présente plusieurs limitations importantes, malgré son intérêt pour reproduire un stress physiologique réel. En effet, sur le plan technique, l'intégration d'un ergocycle compatible avec un scanner IRM requiert des équipements spécialisés et un personnel formé. Cette particularité ajoutée au coût élevé des équipements et leur faible disponibilité limite son accessibilité et son application clinique (47). De plus, cette technique pose plusieurs défis de synchronisation avec les séquences d'imagerie, en raison des fréquences cardiaques élevées induites. Cet aspect combiné au fait que l'exercice

demandé introduit inévitablement des artefacts de mouvement dus à son exécution et à la respiration du sujet font en sorte que la qualité des images acquises est significativement impactée (47). Également, dans les centres ne disposant pas de capacités d'IRM en temps réel, les images sont souvent acquises juste après l'effort, ce qui crée un délai susceptible d'atténuer les modifications transitoires des paramètres tissulaires (67). Aussi, tel que discuté dans la section 2.2.2, il a été observé que des rythmes cardiaques élevés peuvent entraîner une sous-estimation du T1 (37, 41). La combinaison de ces limites impacte donc significativement l'utilité de cette stratégie pour monitorer des changements subtiles induits par une cardiotoxicité associée à l'utilisation d'anthracyclines. Finalement, demander un effort physique à un patient souffrant d'insuffisance cardiaque comporte certains risques, bien que ceux-ci puissent être maîtrisés dans un environnement clinique contrôlé. Parmi les principaux dangers figure l'apparition de troubles du rythme cardiaque, notamment des arythmies ventriculaires ou supraventriculaires, susceptibles d'induire une syncope ou, dans les cas les plus graves, une mort subite, en particulier chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque à FE réduite (69). L'effort peut également exacerber les symptômes classiques de l'insuffisance cardiaque tels que la dyspnée, la fatigue, les douleurs thoraciques, l'hypotension ou même provoquer un malaise (69). Il existe donc un manque aux ressources actuelles pour provoquer un stress physiologique complet, qui peut être observé à l'aide de l'IRM, qui produit des images de haute qualité et qui s'applique à des patients atteints d'insuffisance cardiaque.

2.3.4 Méthodes alternatives pour induire un stress cardiaque

Afin d'atteindre le stress physiologique désiré tout en maintenant une bonne qualité d'images, il est nécessaire d'identifier des techniques qui ne requièrent pas de mouvements excessifs, qui peuvent être performées dans une position couchée et qui induisent un stress cardiaque significatif sans trop augmenter la fréquence cardiaque. Un type d'exercice qui remplit bien ces critères est l'effort inotrope, soit un effort caractérisé par une augmentation de la force de contraction des ventricules. Ainsi, basé sur ces exigences, trois exercices ont été identifiés : la manœuvre de Valsalva, l'exercice de préhension isométrique et l'hyperventilation volontaire.

La manœuvre de Valsalva consiste en une expiration forcée contre une voie aérienne fermée (70). Cette technique provoque des modifications hémodynamiques complexes réparties en quatre

phases distinctes et ayant un impact marqué sur le RPP. Lors de la phase I, l'augmentation soudaine de la pression intrathoracique entraîne une élévation transitoire de la pression artérielle systolique, entre autres par compression mécanique de l'aorte, ce qui provoque une hausse temporaire du RPP (70, 71). En phase II, le retour veineux est fortement diminué, réduisant le remplissage cardiaque et provoquant une baisse de la pression artérielle systolique. Le système nerveux sympathique compense cette chute par une augmentation réflexe de la fréquence cardiaque, maintenant ainsi le RPP à un niveau élevé malgré une pression artérielle diminuée (70, 71). À la phase III, qui correspond à la fin de la poussée expiratoire, la pression intrathoracique chute brutalement, entraînant une baisse momentanée de la pression artérielle, mais cette phase est souvent trop brève pour affecter significativement le RPP (70, 71). Enfin, la phase IV se caractérise par une restauration rapide du retour veineux, provoquant une surcompensation avec élévation marquée de la pression artérielle systolique, suivie d'un ralentissement réflexe de la fréquence cardiaque (70, 71). Lors de cette phase, le RPP peut alors connaître une élévation notable. Finalement, des études ont montré que l'ajout de la manœuvre de Valsalva à un exercice statique, tel qu'un effort de préhension, accentue considérablement l'élévation du RPP par rapport à l'exercice seul, ce qui reflète une augmentation significative du stress myocardique (72, 73, 74).

L'exercice isométrique de préhension entraîne une élévation marquée du RPP par l'augmentation simultanée de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle systolique. En effet, une étude a démontré que la réalisation d'un effort de préhension à 30 % de la contraction maximale volontaire pendant 3 minutes provoque une augmentation du RPP de plus de 4 100 bpm·mmHg chez des sujets sains (75). Une autre étude a montré que, même à des intensités de 5 %, 10 % et 30 %, l'exercice de préhension isométrique provoquait des augmentations significatives du RPP (78). Les effets de cet exercice ont même été étudiés dans le contexte d'acquisition d'images CMR et une augmentation significative du RPP a été observée (77). Cette élévation du RPP est due à une réponse sympathique accrue, avec vasoconstriction périphérique, élévation de la pression artérielle systolique et accélération de la fréquence cardiaque (75, 76, 77, 78). Bien que cette réponse soit moins intense que celle induite par un exercice aérobique dynamique, elle démontre que même une contraction musculaire statique peut imposer une charge importante au myocarde (78). Ainsi, l'exercice isométrique de préhension est un outil utile pour induire un stress cardiaque modéré en contexte d'acquisition d'images CMR, avec le seul inconvénient de ne pas avoir de méthode claire pour évaluer l'intensité de l'exécution. Cette technique est également compatible avec la manœuvre

de Valsalva parce qu'elle n'a pas d'impact sur la qualité de son exécution et accentue les effets observés sur le RPP. En effet, il a été observé que le baroréflexe à la phase IV de la manœuvre de Valsalva est modifié par l'exécution d'un effort de préhension soutenu (72), ce qui résulte en une plus grande augmentation du RPP après l'exécution de la manœuvre.

L'hyperventilation volontaire se définit comme une augmentation intentionnelle de la fréquence et de l'amplitude respiratoires, dépassant les besoins métaboliques en oxygène du corps. Cette technique cause une activation prononcée du système nerveux sympathique, entraînant à la fois une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle systolique. En effet, l'hyperventilation induit une réduction du baroréflexe, favorisant une montée de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque simultanément (81). Cette technique a été utilisée dans un contexte d'acquisition d'images CMR chez des sujets en bonne santé, rapportant une augmentation de la fréquence cardiaque d'environ 25 ± 14 bpm après 60 secondes d'hyperventilation (79). De plus, toujours dans un contexte de CMR, la reproductibilité des effets induits par cette technique a été démontrée (80). Cette élévation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle systolique se traduit automatiquement par une hausse du RPP, reflétant un stress myocardique accru.

Le tableau 2.2 présenté ci-dessous résume donc les techniques identifiées dans la littérature pour induire un stress cardiaque dans un contexte de CMR. On y retrouve également les avantages et inconvénients de chaque technique.

Tableau 2.2 Résumé des méthodes de stress cardiaque en CMR

Méthode de stress	Avantages	Inconvénients
Vasodilatateurs (adénosine)	- Standardisé et reproductible - Bien établi pour la perfusion myocardique	- Effets secondaires (arythmies, ischémie myocardique, blocs auriculo-ventriculaires transitoires) - Ne reproduit pas le stress physiologique réel - N'évalue pas la tolérance à l'effort
Inotropes (dobutamine)	- Simule un effort réel (fréquence + contractilité) - Évaluation de la réserve contractile	- Effets secondaires (douleurs à la poitrine, palpitations, nausées et vomissements) - N'évalue pas la tolérance à l'effort
Ergocycle	- Stress physiologique complet - Reflète les conditions de vie réelle	- Coût élevé, faible accessibilité - Artefacts de mouvement - Acquisition souvent post-effort
Manœuvre de Valsalva	- Sans mouvement - Induit une élévation du RPP en 4 phases bien établies - Reproductible et simple	- Réponse brève - Pas de visualisation directe du seuil d'effort
Préhension isométrique	- Sans déplacement corporel - Augmentation significative du RPP	- Pas de méthode standard pour calibrer l'intensité - Moins puissant qu'un stress dynamique
Hyperventilation volontaire	- Augmentation reproductible de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle systolique - Nécessite aucun instrument	- Faible puissance de stress - Introduit beaucoup de mouvement respiratoire

CHAPITRE 3 DÉVELOPPMENT DU PROTOCOLE D'EFFORT

3.1 Protocole d'effort fondé sur la revue de littérature

Tel que mentionné précédemment, bien que la faisabilité de l'imagerie cardiaque multiparamétrique par résonance magnétique ait été démontrée, son utilisation en conditions de stress induit par l'exercice reste à explorer. Actuellement, les protocoles les plus couramment utilisés incluent le tapis roulant et l'ergocycle (82, 83). Malgré les nombreux avantages rapportés de ces deux types de protocoles d'Ex-CMR, des études antérieures ont mis en évidence certaines limites, notamment des artéfacts de mouvement et une fatigue musculaire des jambes lors de l'utilisation d'un ergocycle en position allongée (82, 84). De plus, l'utilisation de ces outils peut s'avérer compliquée en ce qui concerne le protocole d'acquisition des images, réduisant leur accessibilité. Finalement, l'utilisation de ces outils ne rencontre pas l'objectif de ce projet de recherche, car elle cause une grande augmentation de la fréquence cardiaque, ce qui peut être potentiellement dangereux pour des patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Pour répondre à ces défis, nous avons exploré la possibilité d'utiliser d'autres exercices et manœuvres ayant un impact sur le système cardiovasculaire pendant l'effort, et permettant d'atteindre les réponses cardiaques ciblées. En effet, pour cette étude, nous visons à développer un protocole d'exercice capable d'augmenter la pression artérielle des participants (pression artérielle systolique >150 mm Hg) sans entraîner une élévation significative de la fréquence cardiaque (<120 bpm). Ces exercices visent donc l'induction d'un stress cardiaque en augmentant l'inotropisme du myocarde – la force avec laquelle le myocarde se contracte – plutôt que la fréquence cardiaque. Le protocole développé porte donc le nom de protocole d'effort inotrope. Les exercices que nous avons identifiés comme répondant à cet objectif sont une combinaison de la préhension isométrique, des manœuvres de Valsalva et d'hyperventilation, car tous ont pour effet une augmentation de l'inotropisme du myocarde en ayant un impact limité sur la fréquence cardiaque (85, 77).

Pour élaborer le protocole initial, nous avons décidé de combiner les trois manœuvres, chacune étant appliquée selon les critères rapportés dans la littérature. Par exemple, les études indiquent que la préhension isométrique est efficace lorsqu'elle est réalisée pendant 3 minutes à 30 % de la force

de préhension maximale (77), tandis que la manœuvre de Valsalva est efficace lorsqu'elle est effectuée pendant 15 secondes au cours d'une période de 3 minutes (87). Sur la base de ces informations, nous avons décidé de tester les combinaisons d'exercices suivantes afin de vérifier si l'une de ces conditions permettait d'atteindre les valeurs ciblées.

- Condition de stress physique n°1 : Le participant devra maintenir un dynamomètre hydraulique dans chaque main à 30 % de sa contraction isométrique volontaire maximale pendant 3 minutes.
- Condition de stress physique n°2 : Le participant devra effectuer la manœuvre de Valsalva pendant 15 secondes, entrecoupée de 5 secondes de récupération, et ce pendant une durée totale de 3 minutes.
- Condition de stress physique n°3 : Combinaison de la condition de stress physique n°1 avec la condition de stress physique n°2.
- Condition de stress physique n°4 : Combinaison de l'hyperventilation suivie d'une apnée avec la condition de stress physique n°3, comme suit : le participant devra effectuer une hyperventilation volontaire à une fréquence de 35 à 40 respirations par minute, rythmée par un métronome, pendant 60 secondes, suivie d'une apnée prolongée à la fin d'une expiration confortable pendant une durée minimale de 60 à 90 secondes (88). Immédiatement après, le participant devra réaliser la condition de stress physique n°3.

3.2 Méthodologie

3.2.1 Participants

Selon un protocole approuvé par le comité d'éthique de la recherche avec sujets humains de Polytechnique, cinq participants en santé et âgés entre 22 et 35 ans ont été invités pour expérimenter les différents protocoles. Le groupe contenait 3 hommes et 2 femmes recrutés du laboratoire de Mecano-Imagerie Tissulaire de l'École Polytechnique de Montréal.

3.2.2 Outils de mesure

Pour caractériser de manière approfondie les réponses induites sous différentes conditions d'exercice, nous avons surveillé les effets hémodynamiques chez les participants à l'aide d'un

dispositif de surveillance hémodynamique cardiaque en continu, le PhysioFlow (Manatec Biomedical). Le PhysioFlow est un dispositif non invasif de surveillance hémodynamique cardiaque fiable et précis, permettant une évaluation continue de la fréquence cardiaque, du débit cardiaque et de la résistance vasculaire des participants. Il offre des avantages significatifs tels que la portabilité, un coût réduit et une grande facilité d'utilisation (89). Pendant l'enregistrement des paramètres hémodynamiques, nous avons également utilisé un tensiomètre manuel Omron BP7455 avec connectivité Bluetooth afin d'assurer l'exactitude des mesures. Cet appareil nous a permis d'évaluer des paramètres clés tels que la pression artérielle, la fréquence cardiaque et le débit cardiaque.

Les données hémodynamiques ont été enregistrées en continu à l'aide d'électrocardiogrammes à 12 dérivations (CASE Exercise Testing, GE Marquette, Milwaukee, WI, USA), appliqués aux participants lors de chaque condition d'exercice. Pour s'assurer d'avoir des mesures précises, des électrodes PF50 ont été placées conformément au protocole d'installation décrit dans le manuel d'utilisation du PhysioFlow (90). Une préparation préalable des participants a également été réalisée selon le protocole officiel d'installation des électrodes (90).

3.2.3 Développement du protocole d'effort inotrope

La stratégie utilisée pour le développement du protocole inotrope est une méthode itérative explorant les conditions présentées à la section 3.1, autant en ce qui concerne leur combinaison que les spécificités de chaque condition.

Pour l'exercice isométrique de préhension manuelle, nous avons testé différentes options ciblant une force de contraction variant entre 30 % et 60 % de la force de contraction maximale (FCM) pendant 3 minutes. Nous avons également réalisé cette manœuvre avec les deux mains ainsi qu'avec une seule main, afin d'évaluer quelle option ou combinaison pouvait produire une réponse favorable à l'exercice.

En ce qui concerne la manœuvre de Valsalva, les participants doivent souffler dans un tube flexible connecté à un manomètre. Le manomètre permet de mesurer la qualité d'exécution de la manœuvre. En effet, selon la littérature, il est nécessaire que le participant atteigne une pression intraorale minimale de 40 mm Hg afin que le Valsalva produise des effets hémodynamiques significatifs (92). Ainsi, le manomètre permet de mesurer l'intensité de l'exécution de la manœuvre. Le protocole

initial exigeait que le participant performe la manœuvre sur une durée de 15 secondes, suivi de 5 secondes de repos et ce, sur une durée de 3 minutes.

Pour la méthode d'hyperventilation, les participants recevaient une explication détaillée de la technique appropriée et avaient plusieurs périodes d'essai afin de s'assurer qu'ils comprenaient bien la technique à effectuer.

Après avoir exploré les différentes conditions décrites à la section 3.1, la condition retenue était la condition de stress physique n°3, où l'exercice isométrique de préhension manuelle est couplé à la manœuvre de Valsalva. En effet, la technique d'hyperventilation n'a pas été retenue, car elle requérait une bonne compréhension de la technique de la part du participant, générant fréquemment des erreurs. Ainsi, les participants avaient de la difficulté à exécuter la manœuvre adéquatement, malgré un temps considérable d'entraînement. Il ne serait donc pas réaliste d'utiliser cette méthode à grande échelle. De plus, il est difficile de monitorer son exécution adéquate lorsque le sujet est dans le scanner IRM. Finalement, dans l'éventualité où le participant effectuait la technique adéquatement, les effets hémodynamiques résultants n'étaient pas suffisants pour justifier la complexité de la tâche. En revanche, la manœuvre de Valsalva est une méthode quantifiable par l'entremise du manomètre qui produisait des changements hémodynamiques significatifs, alors que l'exercice isométrique de préhension manuelle est une tâche simple qui permettait de prolonger les effets observés de la manœuvre de Valsalva. La combinaison des deux exercices permet ainsi d'induire un stress cardiaque significatif qui est maintenu sur une durée suffisante pour être imagé dans le scanner IRM.

Le protocole inotrope consiste donc en une combinaison de l'exécution de la manœuvre de Valsalva avec des exercices de préhension. Cependant, le protocole comportait certaines limitations. En effet, les participants avaient de la difficulté à atteindre l'objectif de 40 mm Hg de pression intraorale lors de l'exécution de la manœuvre de Valsalva en raison d'une mauvaise connexion entre la bouche du participant et le tube flexible menant au manomètre. Cette mauvaise connexion engendrait une fatigue accrue du muscle de la mâchoire et la pression intraorale moyenne des participants était de 27.35 mm Hg. De plus, les participants avaient de la difficulté à maintenir le rythme de 15s de Valsalva suivi de 5s de repos. Cette limitation générait une baisse significative de la qualité d'exécution de la manœuvre au fil de son déroulement et limitait grandement les effets hémodynamiques recherchés. Ainsi, afin d'améliorer les résultats obtenus et

s'assurer que ces changements soient suffisamment soutenus pour être imagés, le protocole a été optimisé.

3.2.4 Optimisation du protocole d'effort inotrope

Dans la condition d'exercice initiale, les participants ont effectué des manœuvres de préhension manuelle d'abord avec une seule main, puis avec les deux mains. Les résultats ont indiqué que l'exercice avec une seule main n'avait pas d'effet significatif sur les paramètres hémodynamiques, ce qui nous a conduit à privilégier l'approche à deux mains, qui a démontré un impact positif sur ces paramètres.

Afin de pallier les problèmes remontés avec la méthode de Valsalva, un embout a été conçu à l'aide du logiciel SolidWorks et a été fabriqué à l'aide d'une imprimante 3D. Cette méthode de fabrication étant très rapide, le prototypage et la fabrication de l'embout ne posait pas une contrainte temporelle significative. De plus, l'utilisation de l'acide polylactique (un thermoplastique couramment utilisé en impression 3D) pour la fabrication faisait en sorte que l'embout pouvait être sécuritairement utilisé à l'intérieur d'un scanner IRM dû au fait que ce matériau n'est pas magnétique. Également, l'acide polylactique est un matériau biocompatible (117) et peut donc être dans la bouche des participants sans engendrer de toxicité. Ce matériau peut également être désinfecté, permettant sa réutilisation pour les participants de l'étude. Cependant, il est important de noter que la méthode de fabrication additive peut laisser des espaces entre les couches lors d'impressions de plus basse qualité. Ces espaces diminuent l'efficacité du processus de nettoyage et désinfection. Pour éviter des problèmes associés à cette limite, l'embout a été fabriqué avec un processus d'impression de très haute qualité, à défaut d'une impression plus longue, et la pièce a été inspectée pour s'assurer de l'absence de ces imperfections. Dans le contexte d'une étude à plus grande échelle, il serait recommandé d'utiliser un autre matériau pour un embout similaire, considérant la durabilité limitée de l'acide polylactique. La figure 3.1 ci-dessous montre la conception finale de l'embout qui a été utilisé pour l'ensemble des acquisitions pour le protocole d'effort inotrope.

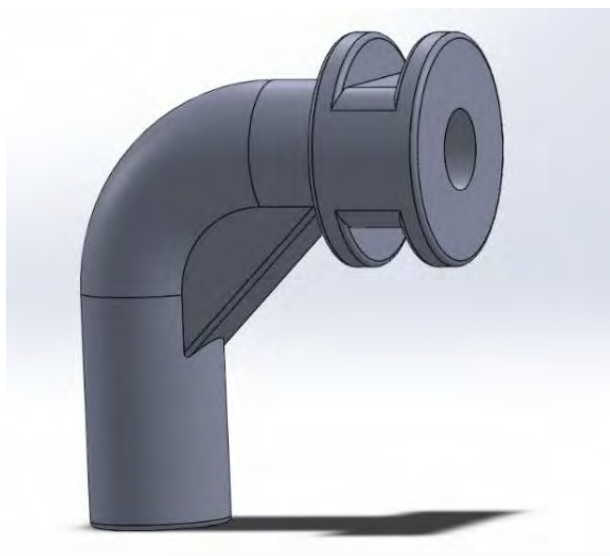


Figure 3.1 Embout pour l'exécution de la manœuvre de Valsalva

L'embout présente des rainures permettant au participant d'insérer ses dents et ainsi tenir l'embout sans aucun effort de la part du muscle de la mâchoire. Ainsi, le participant peut se concentrer sur l'atteinte d'une pression intraorale suffisante sans se soucier d'expulser le tube menant au manomètre. Avec le nouvel embout, les participants avaient une pression intraorale moyenne de 38.62 mm Hg, se rapprochant significativement de l'objectif de 40 mm Hg. En plus du nouvel embout, la séquence d'exécution des exercices inotropes a été ajustée afin d'avoir une meilleure qualité d'exécution.

Le protocole choisi avait donc la séquence présentée dans le tableau 3.1 ci-dessous.

Tableau 3.1 Protocole d'effort inotrope

Exercice	Durée
Valsalva	15s
Repos	15s
Valsalva	15s
Repos	15s

Préhension manuelle isométrique – FCM 60%	25s
Repos	15s
Valsalva	15s
Repos	15s
Valsalva	15s
Repos	15s
Préhension manuelle isométrique – FCM 60%	20s
Repos	10s
Préhension manuelle isométrique – FCM 30%	1min 50s

3.3 Résultats du protocole d'effort inotrope

Le protocole développé dans la section 3.2 permet d'induire un stress cardiaque tel que désiré. En effet, les participants avaient une pression systolique accrue (>150 mm Hg) avec une augmentation minimale de la fréquence cardiaque (< 120 bpm). Étant donné que l'objectif est d'observer ces changements dans les paramètres T1 et T2 des images IRM, ces effets doivent également être prolongés afin de prendre en considération le temps d'acquisition des images. Il a été observé que le stress cardiaque induit par le protocole d'effort inotrope s'étalait sur une durée de 3 à 4 minutes, ce qui est suffisant pour acquérir les images nécessaires pour analyser les paramètres T1 et T2.

Une métrique couramment utilisée afin de quantifier adéquatement le stress cardiaque induit par un exercice est le RPP. En effet, le stress cardiaque se définissant par l'augmentation du flux sanguin, le produit de la tension artérielle systolique et de la fréquence cardiaque devient un bon indicateur du stress induit sur le cœur. Ainsi, le tableau 3.2 ci-dessous illustre le RPP maximal observé lors de trois exécutions successives du protocole d'effort inotrope pour les 5 participants de l'étude. Il est à noter que le RPP sert uniquement d'index pour quantifier l'amplitude du stress cardiaque induit. Les unités du RPP ne sont donc d'aucune signification et sont omises du tableau.

Tableau 3.2 : RPP maximal observé pour trois exécutions consécutives du protocole d'effort inotrope

	Participant 1	Participant 2	Participant 3	Participant 4	Participant 5
Repos	6 141	6 945	8 898	8 783	6 277
Exécution 1	8 748	11 858	13 216	12 637	9 556
Exécution 2	8 687	15 770	12 741	13 835	10 624
Exécution 3	8 534	13 120	11 231	13 211	8 868
Moyenne des exécutions	8 657	13 583	12 396	13 228	9 683

En analysant le tableau 3.2, on remarque que le protocole d'effort inotrope engendre une augmentation significative du RPP par rapport au repos pour les 5 participants. En effet, le participant 1 voit une augmentation moyenne de 2 515; le participant 2 voit une augmentation moyenne de 6 638; le participant 3 voit une augmentation moyenne de 3 498; le participant 4 voit une augmentation moyenne de 4 445 et le participant 5 voit une augmentation moyenne de 3 406. Ces augmentations sont cependant inférieures à celles retrouvées dans la littérature pour l'utilisation de l'ergocycle, qui avoisinent plutôt une augmentation du RPP de 10 000 (6). Cette différence est attendue, considérant que l'ergocycle engendre une très grande augmentation du rythme cardiaque et constitue un effort plus substantiel. Néanmoins, le protocole d'effort inotrope crée un stress cardiaque suffisant pour observer une augmentation significative du RPP ($p = 0.0043$; $t = 5.82$). Le tableau 3.2 permet aussi de mettre en évidence l'importance de la qualité d'exécution du protocole. En effet, le participant 1 est le participant qui a rencontré le plus de difficultés à atteindre une pression intraorale de 40 mm Hg, alors que le participant 2 est celui qui a eu le plus de facilité à exécuter la manœuvre de Valsalva.

Bien que le protocole d'effort inotrope engendre une augmentation significative du RPP maximal observé pour chacun des 5 participants, il est important d'observer l'évolution de cet effet dans le temps afin de s'assurer que les effets induits par le protocole sont observables sur une durée suffisante pour avoir un effet sur les images IRM. Ainsi, la figure 3.2 ci-dessous présente une

courbe du RPP en fonction du temps écoulé pour chaque participant lors de leurs trois exécutions consécutives du protocole d'effort inotrope afin d'illustrer l'évolution de cette métrique dans le temps.

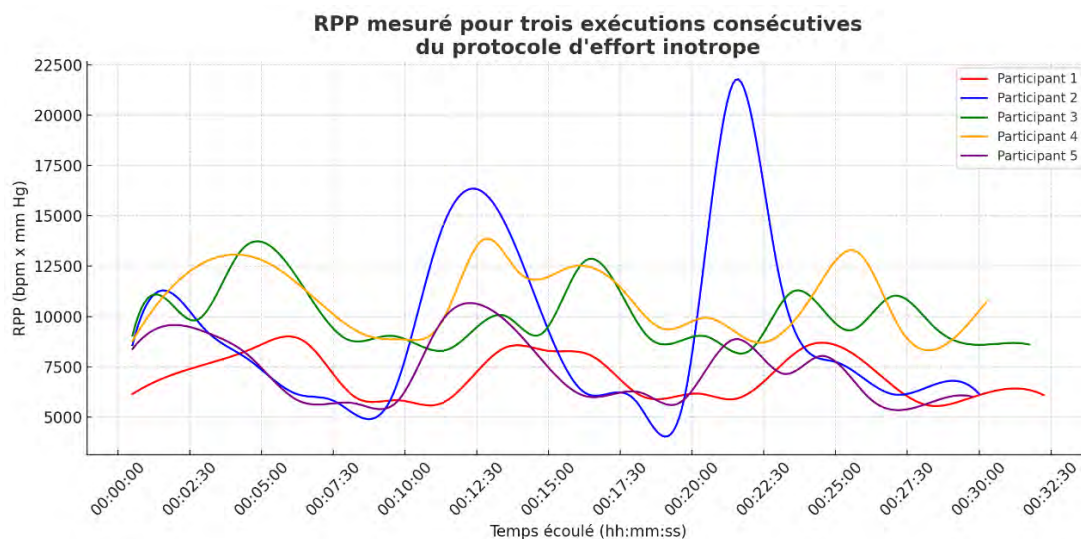


Figure 3.2: Analyse du RPP en fonction du temps écoulé lors de trois exécutions consécutives du protocole d'effort inotrope pour chacun des participants

La figure 3.2 permet de clairement identifier l'amplitude du stress induit par le protocole d'effort inotrope ainsi que la durée de cet effet. En se référant aux courbes des différents participants, il est possible de clairement identifier les trois exécutions distinctes du protocole, renforçant la conclusion obtenue à partir du tableau 3.2 qui énonce que le protocole d'effort induit un stress significatif. De plus, toujours en se référant aux courbes, il est possible de déduire que les participants voient une augmentation significative du RPP sur une durée supérieure à 5 minutes, ce qui laisse suffisamment de temps pour acquérir les images nécessaires à l'obtention des résultats désirés.

Il est cependant important de noter qu'il n'est pas réaliste de faire une acquisition d'images à n'importe quel moment pendant l'exécution du protocole, étant donné qu'il est requis du sujet de performer des exercices respiratoires qui pourraient affecter la qualité des images. Ainsi, cette particularité justifie les derniers exercices du protocole présentés dans le tableau 3.1 : le sujet doit performer l'exercice de préhension manuelle isométrique à la fin du protocole pour préserver les effets induits par la manœuvre de Valsalva tout en faisant une activité qui n'affecte pas la qualité

des images lors des acquisitions. La figure 3.2 permet également d'observer l'effet de cette stratégie. En effet, la deuxième exécution du participant 1, les deux dernières exécutions du participant 3, la deuxième exécution du participant 4 et la dernière exécution du participant 5 mettent particulièrement en évidence l'efficacité de cette stratégie par le fait que la courbe du RPP en fonction du temps a une remontée qui suit une chute rapide. L'exercice de préhension permet donc de ralentir le déclin du RPP du sujet, ce qui agrandit la fenêtre d'acquisition d'images.

Également, la figure 3.2 permet de mettre en évidence une autre conclusion obtenue à partir du tableau 3.2 : la qualité d'exécution du protocole, en particulier la manœuvre de Valsalva, a un grand impact sur les variations du RPP induites. En effet, tel que mentionné précédemment, le participant 1 est celui qui a rencontré le plus de difficultés à atteindre la pression intraorale désirée alors que le participant 2 est celui qui a eu le plus de facilité à performer cette tâche. Ce constat est reflété dans la figure 3.2, où il est possible d'observer une courbe ayant des variations beaucoup plus importantes pour le participant 2, alors que le participant 1 voit les variations les plus faibles. Il est donc essentiel de monitorer les paramètres hémodynamiques et la pression intraorale des participants afin de s'assurer d'une exécution adéquate du protocole lors de la prise de données.

En dernier lieu, afin d'évaluer que le protocole d'effort inotrope induit bel et bien un stress en augmentant principalement la pression artérielle systolique, la figure 3.2 a été déconstruite dans les figures 3.3 et 3.4 qui utilisent le même format, mais qui présentent l'évolution de la pression artérielle systolique et de la fréquence cardiaque respectivement. Ces figures permettent donc de s'assurer que les objectifs d'induire une pression artérielle systolique supérieure à 150 mmHg avec une fréquence cardiaque inférieure à 120 bpm sont respectés.

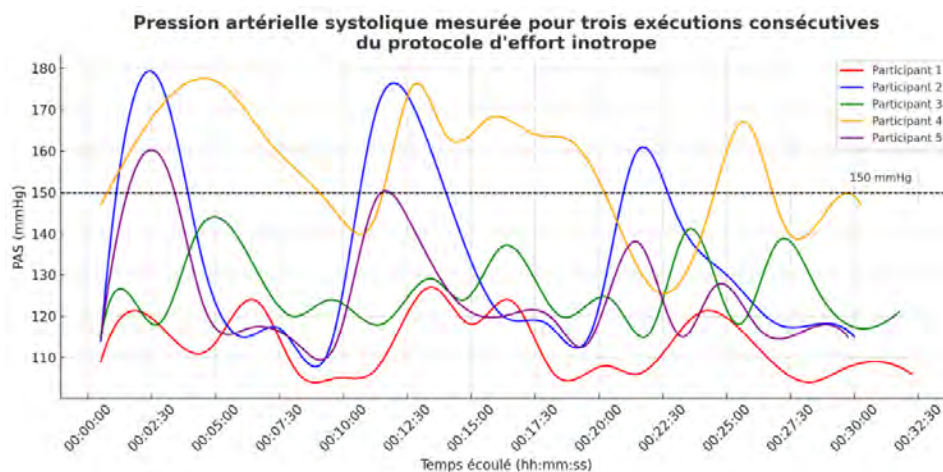


Figure 3.3 Analyse de la pression artérielle systolique en fonction du temps écoulé lors de trois exécutions consécutives du protocole d'effort inotrope pour chacun des participants

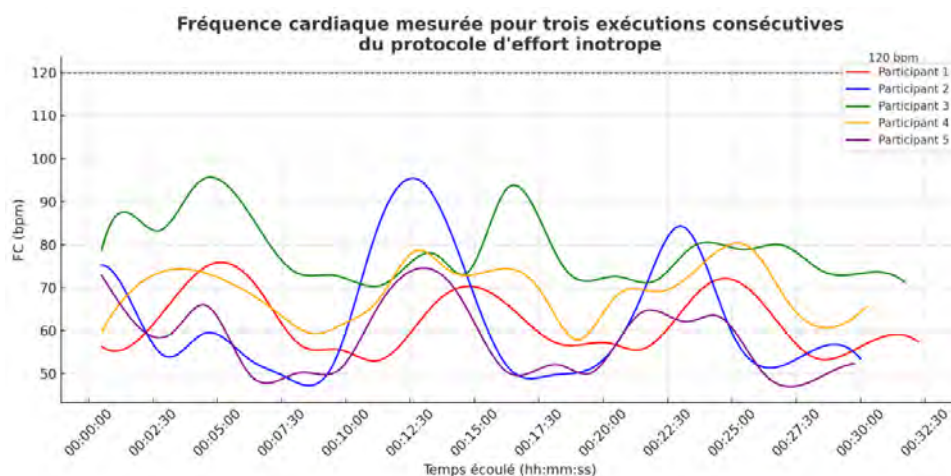


Figure 3.4 Analyse de la fréquence cardiaque en fonction du temps écoulé lors de trois exécutions consécutives du protocole d'effort inotrope pour chacun des participants

En se basant sur les figures 3.3 et 3.4, il est possible de déduire la provenance de l'augmentation du RPP. En effet, la pression artérielle systolique et la fréquence cardiaque sont clairement augmentées avec le protocole d'effort inotrope, augmentation caractérisée par les trois pics distincts correspondant aux trois exécutions. Cette observation mène donc à la conclusion que ces deux paramètres ont une contribution significative au stress cardiaque induit. Cependant, les figures 3.3 et 3.4 présentent également des lignes pointillées qui illustrent les objectifs étalés

précédemment. Ainsi, il est possible de remarquer que les participants 2 et 4 ont atteint une pression supérieure à celle visée pour les trois exécutions, alors que le participant 5 y est parvenu pour deux des trois exécutions. Les participants 1 et 3 n'ont pas atteint une pression artérielle systolique de 150 mmHg. En revanche, le participant 3 s'y est approché lors de sa première exécution du protocole et le participant 1 semble avoir des pressions au repos très basses. Le protocole d'effort inotrope produit donc des augmentations de la pression artérielle systolique substantielles, permettant d'atteindre la pression cible à plusieurs reprises. Une nuance importante à apporter est le fait que le participant 4 présente des pressions élevées au repos. Cependant, ce participant démontre des augmentations significatives de pression malgré les valeurs élevées au repos, témoignant de l'efficacité du protocole. En se fiant à la figure 3.4, on constate que toutes les valeurs de fréquence cardiaque se situent bien en dessous de la valeur limite, malgré les augmentations induites par le protocole. Ainsi, le protocole d'effort inotrope rencontre son objectif d'induire des augmentations modérées de la fréquence cardiaque.

3.4 Faisabilité du protocole d'effort inotrope dans l'IRM

La faisabilité du protocole d'effort inotrope a également été testée en faisant des premières acquisitions d'images à l'intérieur d'un scanner IRM. Dans ce contexte, l'exécution du protocole d'effort suivie de l'acquisition des images nécessaires pour l'analyse des paramètres T1 et T2 prenait approximativement 6 à 7 minutes. Lors de ces tests de faisabilité, aucun participant n'a eu de difficulté à exécuter le protocole : les manœuvres de Valsalva atteignaient les pressions intraorales requises et les exercices de préhension isométriques s'effectuaient sans problème. De plus, il a été remarqué pendant ces tests que l'exercice de préhension à 30% de la FCM sur une période prolongée permettait de conserver les effets induits par le protocole d'exercice lors de l'acquisition des images, tel qu'anticipé par les résultats préliminaires présentés à la figure 3.2. Finalement, les images obtenues à la suite de l'exécution du protocole étaient de haute qualité et aucun artefact de mouvement n'a été introduit. Le protocole d'effort inotrope proposé engendre donc un stress cardiaque significatif tout en respectant les contraintes d'utilisation d'un scanner IRM et est applicable aux sujets atteints d'insuffisance cardiaque. Les effets du protocole d'effort sur les paramètres T1 et T2 ainsi que la comparaison avec l'ergocycle seront explorés au prochain chapitre.

CHAPITRE 4 ANALYSE DU STRESS INDUIT SUR T1/T2 ET COMPARAISON DES PROTOCOLES D'EFFORT

4.1 Introduction

Le chapitre 4 présente la méthodologie suivie, les résultats ainsi que l'analyse de ces résultats dans l'objectif de comparer le protocole d'effort inotrope développé au chapitre 3 au protocole d'ergocycle, plus couramment utilisé. Les informations présentées ci-dessous permettent donc de déterminer si ce nouveau protocole d'effort peut éventuellement remplacer l'ergocycle comme technique fiable et représentative pour induire un stress myocardique dans un contexte d'Ex-CMR pour obtenir des cartographies T1 et T2.

Cet objectif se divise donc en trois sous-objectifs distincts, dictant la structure de ce chapitre :

- Évaluer la faisabilité du protocole d'effort inotrope pour l'acquisition de T1 et T2. L'objectif est de déterminer à partir des mesures hémodynamiques si le stress cardiaque induit par le protocole est présent au moment de l'imagerie. De plus, une étude de répétabilité sur les valeurs obtenues de T1 et T2 permet de confirmer si le protocole est suffisamment fiable pour être utilisé en contexte d'Ex-CMR.
- Comparer l'effort inotrope et l'ergocycle en se fondant sur les valeurs de T1 et T2. L'objectif est de déterminer si le protocole d'effort inotrope induit des changements suffisants sur les cartographies T1 et T2 pour remplacer l'ergocycle comme technique de stress physiologique lors d'examens IRM multiparamétriques.
- Comparer les systèmes d'acquisition Siemens et RT-Hawk en se fondant sur les valeurs de T1 et T2 pendant l'effort inotrope. L'objectif est de déterminer si le système RT-Hawk produit des résultats comparables au système plus répandu de Siemens, afin de considérer son utilisation dans de futures études.

4.2 Méthode

4.2.1 Participants

Six participants en bonne santé, comprenant trois femmes et trois hommes âgés de $26 \pm 4,56$ ans, ont été recrutés au sein du laboratoire de mécanique de Polytechnique Montréal. Aucun ne présentait d'antécédents personnels ou familiaux de maladies cardiovasculaires. Les critères d'exclusion comprenaient toute contre-indication à l'IRM (comme un stimulateur cardiaque ou la présence de fragments métalliques) ainsi que l'incapacité à réaliser un effort physique. Avant les tests d'effort, tous les participants ont complété un questionnaire de santé portant sur la grossesse, la santé cardiaque (incluant les stimulateurs cardiaques ou implants) et les antécédents chirurgicaux. Un consentement éclairé écrit a été obtenu auprès de chaque participant. Le protocole de l'étude a reçu l'approbation éthique des comités d'éthique de la recherche de Polytechnique Montréal (CER-2122-21-P) et du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine de Montréal (CER-2022-3912).

4.2.2 Protocole Ex-CMR utilisant la préhension isométrique couplée à la manœuvre de Valsalva : Exercice inotrope

Le protocole d'effort inotrope, utilisé lors des examens IRM, combine un exercice de préhension isométrique et une manœuvre de Valsalva, tous deux réalisés en position couchée à l'intérieur du scanner IRM. Ce protocole d'Ex-CMR vise à élever la pression artérielle systolique des participants au-dessus de 150 mmHg, tout en limitant l'augmentation de la fréquence cardiaque à un maximum de 120 bpm, afin de garantir une qualité optimale des images IRM (110). Le protocole proposé a été développé de manière itérative avec la participation de 5 des 6 sujets inclus dans l'étude. À

partir des données hémodynamiques mesurées à l'aide du système Physioflow couplé au tensiomètre Omron, le protocole d'effort inotrope résulte en la séquence illustrée à la Figure 4.1.

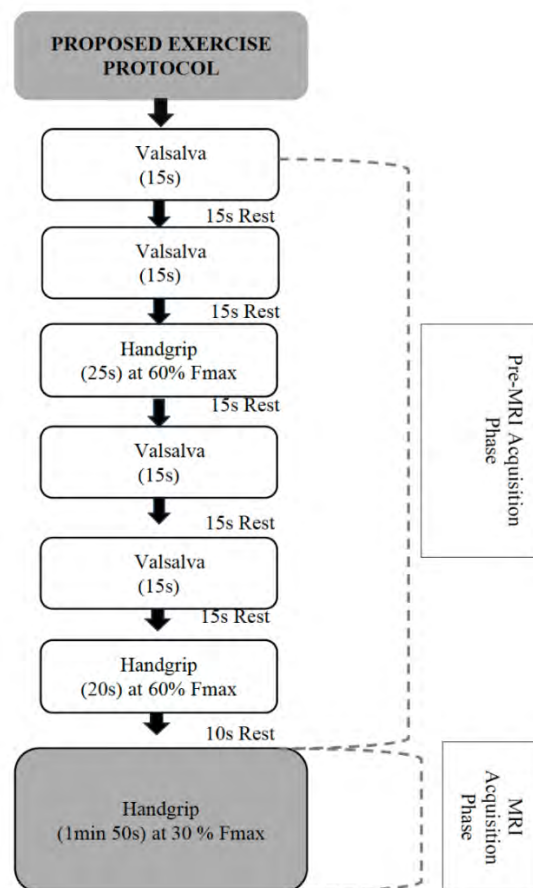


Figure 4.1 Séquence du protocole d'effort inotrope

Le protocole d'exercice inotrope peut être résumé en deux phases principales : la phase pré-acquisition IRM et la phase d'acquisition IRM. Au cours de la première phase, le participant doit d'abord exécuter une manœuvre de Valsalva, en maintenant une pression intraorale de 40 mmHg pendant 15 secondes. Toujours dans cette même phase, le participant réalise un exercice de préhension isométrique, consistant à presser des balles manuelles avec une intensité estimée à 60 % de sa force de préhension maximale. L'objectif de cette phase est de provoquer un stress cardiaque significatif en augmentant la pression artérielle systolique. Afin d'assurer une tolérance adéquate à l'effort, les exercices sont séparés par des périodes de repos de 15 secondes, conformément aux

commentaires des participants, qui ont indiqué que l'enchaînement des exercices sans pause était trop exigeant. La deuxième phase correspond à la phase d'acquisition IRM, durant laquelle sont réalisées les séquences de cartographie T1 et T2. Comme mentionné précédemment, les participants doivent effectuer des apnées respiratoires pendant l'acquisition, ce qui rend la manœuvre de Valsalva incompatible avec cette étape. Ainsi, cette phase repose uniquement sur l'exécution d'un exercice de préhension isométrique à une intensité réduite (30 % de la force maximale estimée), maintenue pendant toute la durée de l'acquisition, soit environ 1 minute 50 secondes. L'objectif principal de cette phase est de maintenir autant que possible l'état de stress cardiaque induit en phase pré-acquisition, afin que le cœur soit encore en condition de charge au moment de l'imagerie. L'intensité plus faible de l'exercice est justifiée par sa durée prolongée, permettant un compromis entre tolérance à l'effort et maintien du stress myocardique.

Certaines considérations spécifiques doivent être prises en compte pour l'application de ce protocole d'exercice inotrope dans un environnement IRM. En effet, comme mentionné précédemment, la qualité d'exécution du protocole dépend étroitement de la pression intra-buccale atteinte lors de la manœuvre de Valsalva ainsi que des modifications hémodynamiques induites. Cette pression est surveillée à l'aide d'un manomètre situé dans la salle de contrôle, relié à la bouche du participant par un tube flexible en PVC. Afin de faciliter l'exécution correcte de la manœuvre de Valsalva, un embout buccal ergonomique a été conçu et fabriqué par impression 3D en PLA, un matériau non magnétique compatible avec l'environnement IRM. La fréquence cardiaque et la pression artérielle des participants étaient quant à elles surveillées en continu à l'aide d'un électrocardiogramme (ECG) et d'un tensiomètre de bras, tous deux compatibles avec l'IRM. Ces instruments ont été fournis par le centre d'imagerie et installés par les techniciens en imagerie médicale avant le début des acquisitions.

Pour assurer le bon déroulement du protocole tel que décrit à la figure 4.1, un médiateur était chargé de suivre le chronomètre et de donner les instructions au participant par l'intermédiaire d'un système d'intercom. Ce même médiateur transmettait également les consignes aux techniciens en imagerie pour leur indiquer le moment opportun pour débiter les acquisitions. Pendant que les instructions étaient données, un second opérateur avait pour tâche d'enregistrer les données hémodynamiques ainsi que la pression intra-buccale mesurée au manomètre pendant l'exécution de la manœuvre de Valsalva. Toutes les images IRM ont été acquises à l'aide des installations et du personnel technique du département de recherche de l'Institut de Cardiologie de Montréal.

4.2.3 Protocole Ex-CMR utilisant l'ergocycle : Ergocycle

Tous les participants ont effectué un exercice sur un ergocycle (Ergoline 800S, Bitz, Allemagne) selon un protocole prédéfini décrit ci-dessous. Avant de débiter le protocole, les données personnelles des participants telles que l'âge, le poids, la taille et le sexe ont été recueillies. Ces informations ont ensuite été utilisées pour estimer la VO_2 max des sujets à l'aide de l'équation de Wasserman (115). La VO_2 max est une métrique couramment utilisée dans le cadre d'activités cardiovasculaires, en particulier le cyclisme, et représente le taux maximal de consommation d'oxygène qu'un individu peut atteindre lors d'un effort physique. Cette estimation permet ensuite de déduire la puissance seuil fonctionnelle (FTP) du participant (115), définie comme la plus grande puissance (en watts) qu'un individu peut maintenir pendant une heure (112). Ces approximations servent à construire un protocole d'effort adapté à chaque participant, en tenant compte des possibilités d'ajustement offertes par le matériel utilisé. En effet, l'ergocycle est couplé à un contrôleur permettant de moduler la résistance imposée au participant, afin d'atteindre la puissance cible souhaitée. De plus, l'appareil enregistre la cadence de pédalage (en tours par minute) pour s'assurer que le sujet maintienne une fréquence stable d'environ 90 rpm. Le protocole comprenait une phase d'échauffement à 20 % du FTP pendant 2 minutes, suivie d'une phase de pédalage de 2 minutes avec une charge de travail croissante, incluant 1 minute à 40 % du FTP, puis 1 minute à 60 % du FTP. Finalement, les participants pédalaient pendant 4 minutes à 70 % de leur FTP. Ces valeurs ont été choisies pour induire un stress cardiaque significatif, tout en limitant l'intensité de l'effort afin d'éviter les mouvements corporels susceptibles d'altérer la qualité des images IRM. L'ergocycle utilisé était fourni par le centre de recherche de l'Institut de Cardiologie de Montréal et a été installé sur la structure de support de l'IRM par les techniciens en imagerie. À l'instar du protocole d'exercice inotrope, les données hémodynamiques ont été enregistrées durant l'effort ainsi qu'au moment des acquisitions d'images. Les instructions étaient transmises aux participants via un intercom.

4.2.4 Acquisitions de cartographies T1 et T2

En termes d'acquisition d'images avec le scanner IRM, l'examen débute avec des séquences de localisation afin d'établir les plans de référence (axe long vertical, axe long horizontal, axe court). Ces images sont obtenues à l'aide de séquences TRUFI (True Fast Imaging with Steady-State Free

Precession). Ensuite, une première cartographie en T1 et T2 est effectuée au repos, suivie de l'exécution du protocole d'effort inotrope. Immédiatement après la fin de l'effort, une seconde acquisition est effectuée pour obtenir les cartographies T1 et T2 associées à l'effort inotrope. Une pause est ensuite laissée au participant jusqu'à ce que ses valeurs hémodynamiques retournent aux mêmes valeurs identifiées lors des acquisitions au repos. Finalement, le participant exécute le protocole d'ergocycle qui est immédiatement suivi d'une troisième cartographie T1 et T2. La durée totale de l'examen, incluant les localisateurs dans les trois plans et les séquences de cartographie, était d'environ 20 à 30 minutes.

Les acquisitions CMR ont été réalisées à l'aide d'un système IRM 3 T (Skyra™, Siemens Healthcare, Erlangen, Allemagne) utilisant une antenne à 18 canaux. Pour les images obtenues avec le système d'acquisition Siemens, le protocole CMR comprenait une séquence MOLLI ECG-gated 5(3)3 pour la cartographie T1 (124). Les images ont été acquises à la fin de la phase diastolique, lors de plusieurs apnées, aux niveaux apical, mid-ventriculaire et basal du cœur (en coupe court axe). L'espacement entre les pixels des images était de $1.4 \text{ mm} \times 1.4 \text{ mm}$ avec une épaisseur de coupe de 10.0 mm. Les paramètres d'acquisition TR/TE étaient de 279.5/1.12 ms pour T1 avec un angle de bascule de 35° . Ce temps d'acquisition court permet donc d'insérer la fenêtre d'acquisition dans la phase de diastole du cycle cardiaque, pendant laquelle les mouvements du myocarde sont le moins significatifs. Le faible angle de bascule est sélectionné afin de perturber le moins possible le signal de magnétisation longitudinale lors d'acquisition d'images successives pour un seul pulse d'inversion (124, 125). Étant donné que les images sont toujours acquises lors de la diastole, les temps d'inversion sont déterminés en termes de nombre de battements cardiaques pour la cartographie T1. La figure 4.2 ci-dessous illustre la synchronisation de la séquence MOLLI avec les cycles cardiaques du participant.

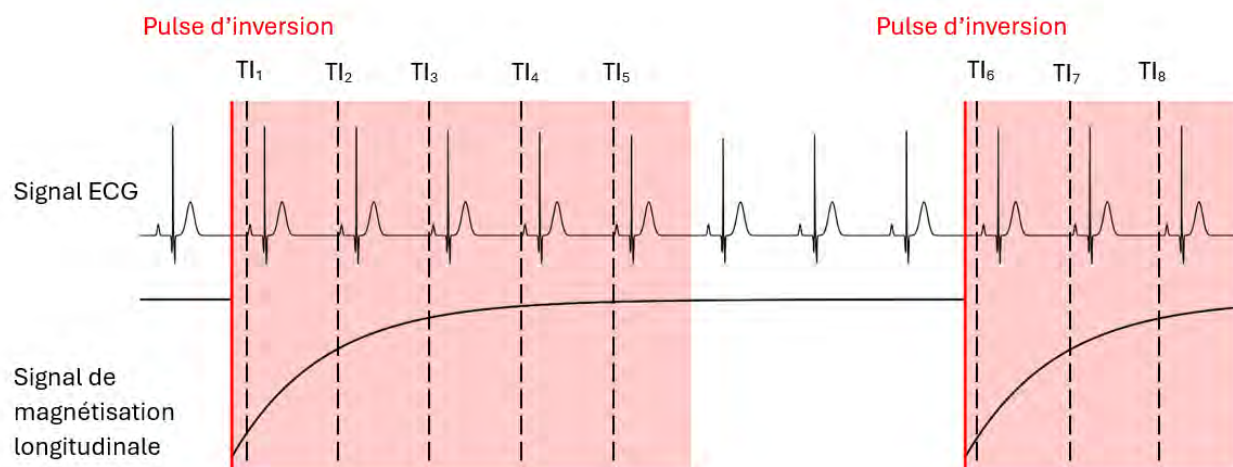


Figure 4.2 Synchronisation de la séquence MOLLI avec les cycles cardiaques. Les zones ombrées en rouge illustrent les blocs d'acquisition pour différents temps d'inversion. Adaptée de Siemens Healthcare (2014). Quantitative cardiac parameter mapping (T1 | T2 | T2*).

La figure 4.2 met en évidence la séquence 5(3)3 utilisée pour acquérir les images nécessaires à la cartographie T1. En effet, le premier pulse d'inversion marque le début du premier bloc d'acquisition, contenant 5 temps d'inversion. Ce pulse est appliqué avant la phase de diastole, permettant ainsi d'acquérir une première image lors de la diastole du premier cycle cardiaque suivant l'inversion. Ensuite, quatre autres images sont acquises lors des quatre prochains cycles cardiaques, suivies d'un repos de trois cycles permettant la récupération de la magnétisation longitudinale. Un deuxième pulse d'inversion débute le second bloc d'acquisition, qui contient 3 autres images acquises à des temps d'inversion légèrement décalés par rapport aux premières images du premier bloc d'acquisition (125). Cette séquence permet donc d'échantillonner 8 points de la courbe exponentielle de relaxation longitudinale en 11 cycles cardiaques pour une tranche et requiert une seule apnée.

Une fois les 8 images acquises, la cartographie T1 est générée pixel par pixel en estimant T1 à partir de l'équation exponentielle de relaxation longitudinale (124):

$$S(x, y, TI_n) = A(x, y) - B(x, y) \cdot e^{\frac{-TI_n}{T1(x, y)}}$$

Où

(x, y) Sont les coordonnées cartésiennes dans l'image du pixel

TI_n Est le temps d'inversion pour l'image $n = [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]$

$S(x, y, TI_n)$ Est le signal observé dans l'image

$A(x, y)$ et $B(x, y)$ Sont des paramètres d'ajustement

$T1(x, y)$ Est le temps de relaxation longitudinal

Cependant, il est important de noter que chaque pulse RF permettant de faire l'acquisition d'une image pour un temps d'inversion donné affectera la magnétisation longitudinale (125). Ainsi, le $T1$ calculé à partir de l'équation ci-dessus n'est pas la réelle valeur de $T1$, mais une valeur apparente qui est biaisée par ces pulses RF. Cette valeur apparente est dénotée $T1^*$. Ainsi, à l'aide de l'équation exponentielle décrite précédemment et des valeurs de signal obtenues lors de l'acquisition des 8 images, un ajustement à trois paramètres est effectué pour déterminer A , B et $T1^*$. Ensuite, la vraie valeur de $T1$ est estimée à l'aide de l'équation suivante (124):

$$T1(x, y) = T1^*(x, y) \cdot \left(\frac{B(x, y)}{A(x, y)} - 1 \right)$$

Pour obtenir les cartographies $T2$, une séquence TrueFISP préparée en $T2$ ECG-gated a été utilisée (124). Les paramètres TR/TE étaient de 216.8/1.32 ms avec un angle de bascule de 12° . La stratégie employée pour déterminer les cartographies $T2$ est similaire à celle employée pour les cartographies $T1$, soit d'acquérir plusieurs images pour déterminer la valeur de $T2$ en faisant un ajustement selon la courbe exponentielle de dégénérescence de phase. Ainsi, trois images sont acquises lors de la phase diastolique du cycle cardiaque. Cependant, étant donné que la relaxation transverse est beaucoup plus rapide que la relaxation longitudinale, il n'est pas possible d'échantillonner la courbe de dégénérescence de phase sur plusieurs cycles cardiaques (42). Ainsi,

les séquences d'acquisition sont précédées par une séquence de préparation en T2 (124). Ces séquences de préparation permettent donc de simuler l'effet de dégénérescence de phase plutôt que de l'observer directement afin d'acquérir les images à différents points de la courbe exponentielle. La séquence de préparation est suivie d'une séquence d'acquisition très rapide permettant d'obtenir les images dans la phase diastolique au moment désiré de la dégénérescence de phase. La figure 4.3 illustre la synchronisation de la séquence avec le signal ECG du participant.

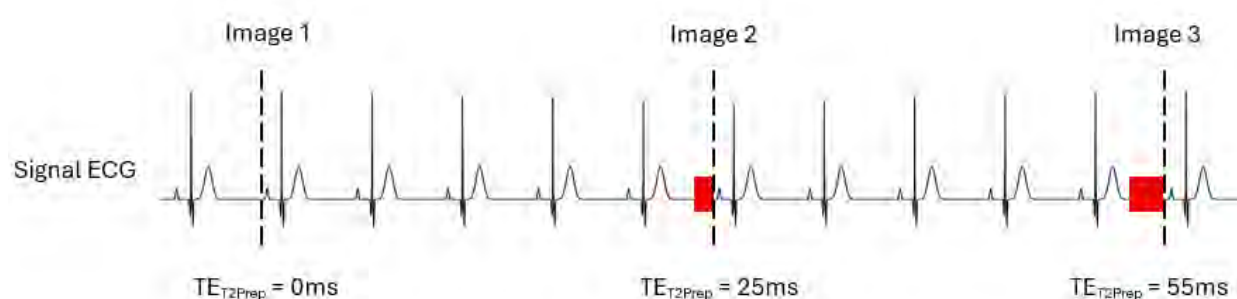


Figure 4.3 Synchronisation de la séquence TrueFISP préparée en T2 avec les cycles cardiaques. Adaptée de Siemens Healthcare (2014). Quantitative cardiac parameter mapping (T1 | T2 | T2*).

La figure 4.3 permet d'illustrer la stratégie employée pour échantillonner la courbe de dégénérescence de phase en fonction des cycles cardiaques du participant. En effet, on observe que les trois images sont séparées d'une période de repos de quatre cycles cardiaques, permettant une restauration complète de la magnétisation avant de faire la préparation pour la prochaine image. Cette préparation est absente pour la première image, alors qu'elle est d'une durée de 25ms pour la seconde et de 55ms pour la troisième (124). Ainsi, plus la période de préparation est longue, plus la dégénérescence de phase est significative. Il est à noter que le début de la séquence de préparation est ajusté en fonction de sa durée, afin que l'acquisition ait toujours lieu au même moment du cycle cardiaque. Pour ce faire, le pic de l'onde QRS du signal ECG du cycle cardiaque précédent est utilisé comme point de référence et un délai par rapport à cette référence est ajusté en fonction de la durée de la séquence de préparation. Le signal des trois images acquises est donc utilisé pour estimer T2 à l'aide d'un ajustement à deux paramètres à partir de l'équation ci-dessous (124).

$$S(x, y, TE_{T2Prep}) = M_0(x, y) \cdot e^{\frac{-TE_{T2Prep}}{T2(x, y)}}$$

Où

(x, y) Sont les coordonnées cartésiennes dans l'image du pixel

TE_{T2Prep} Est la durée de la séquence de préparation

$S(x, y, TE_{T2Prep})$ Est le signal observé dans l'image

$M_0(x, y)$ Est la magnétisation initiale, avant que la dégénérescence de phase ait lieu

$T2(x, y)$ Est le temps de relaxation transverse

Pour les images acquises avec le système RT-Hawk, la localisation des trois plans s'est faite de façon semi-automatique, en utilisant les outils d'apprentissage machine de RT-Hawk couplés aux corrections finales des techniciens en imagerie. Les cartographies T1 ont été obtenues avec une séquence de type ECG-gated inversion recovery gradient recalled echo multi-phase qui permet de faire des acquisitions en temps réel et qui ne nécessite donc pas d'apnée de la part du participant. Les cartographies T2 ont été obtenues avec une séquence de type ECG-gated inversion recovery multi-echo GRE en temps réel qui ne nécessite pas d'apnée non plus. L'espacement entre les pixels des images était de $1.25 \text{ mm} \times 1.25 \text{ mm}$ avec une épaisseur de coupe de 10.0 mm . Les paramètres d'acquisition TR/TE/TI étaient de $2.76/1.37/150 \text{ ms}$ pour T1 avec un angle de bascule de 25° , et TR/TE étaient de $2.76/0-30-70-110-150 \text{ ms}$ pour T2 avec un angle de bascule de 40° .

4.2.5 Traitement des images

Les cartes T1 et T2 générées par le scanner IRM ont été utilisées pour le post-traitement des images à l'aide du logiciel CVI42 (©Circle Cardiovascular Imaging Inc.). Étant donné que le myocarde du ventricule gauche constitue la région d'intérêt de cette étude, les cartes ont été segmentées de manière semi-automatique, en traçant les contours endocardique et épicaudique du ventricule gauche. Les coupes basale, mid-ventriculaire et apicale ont été regroupées en sous-ensembles d'images pour chaque participant et pour chacun des états physiologiques étudiés (au repos, après l'exercice inotrope, après l'exercice avec ergocycle). Cette organisation a permis de générer une

représentation polaire (bullseye plot) incluant les 16 segments myocardiques définis par l'AHA, chacun étant associé à sa valeur de temps de relaxation T1 ou T2. Ce type de représentation permet d'observer si les modifications myocardiques induites par l'exercice sont diffuses ou localisées à certains segments du myocarde. Toutes les opérations de post-traitement ont été réalisées en suivant les instructions du guide utilisateur CVI42 afin d'assurer l'exactitude et la reproductibilité de la segmentation. La Figure 4.4 ci-dessous illustre un exemple de segmentation du myocarde réalisée à l'aide de cette méthode.

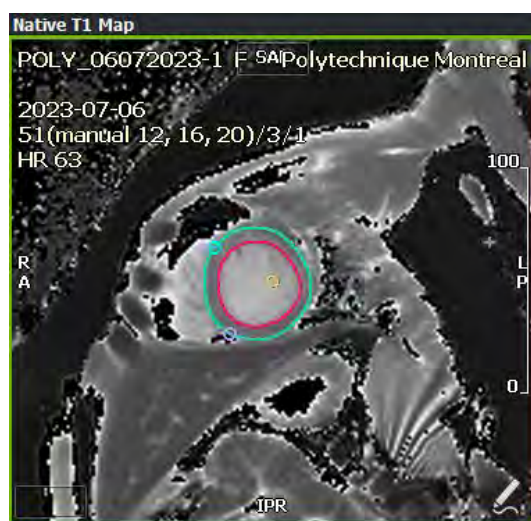


Figure 4.4 Exemple de segmentation du myocarde

4.2.6 Études comparatives et analyse statistique

En se fondant sur les objectifs de l'étude, les analyses suivantes ont été conduites sur les résultats issus du traitement des images :

- Étude de répétabilité

Afin d'évaluer la répétabilité du protocole d'exercice inotrope, trois participants issus de la cohorte déjà recrutée ont été sélectionnés pour effectuer trois exécutions distinctes du protocole, chacune suivie d'une acquisition de cartographies T1 et T2. Les acquisitions ont été réalisées sur des journées différentes, mais à la même heure pour chaque session. L'analyse statistique utilisée pour évaluer la répétabilité des résultats obtenus est le

coefficient de corrélation intraclasse (ICC), selon un modèle à effets mixtes bidirectionnel avec accord absolu (two-way mixed-effects model with absolute agreement) (116). Cette méthode permet de mesurer la reproductibilité des mesures entre les différentes sessions chez un même individu, et de vérifier que le protocole inotrope induit des réponses stables et cohérentes en termes de T1 et T2 myocardiques. Il est à noter que la répétabilité a également été évaluée avec le système d'acquisition RT-Hawk, mais avec uniquement deux participants étant donné les limitations en termes de disponibilité.

- Comparaison entre les protocoles d'effort

Cette comparaison a pour objectif de déterminer la capacité de chaque protocole à induire des modifications détectables des temps de relaxation T1 et T2. L'analyse statistique utilisée pour comparer les valeurs de repos à celles obtenues après les protocoles Ex-CMR reposait sur un test t pairé appliqué à chaque segment AHA. En effet, comme chaque participant présentait une réponse physiologique différente aux protocoles d'effort, et compte tenu du nombre limité de participants inclus dans l'étude, une approche individualisée a été choisie pour analyser les valeurs T1 et T2. Dans cette optique, les jeux de données comparés ont été acquis chez un même sujet, avec le même système d'imagerie et dans des conditions identiques, la seule variable étant le protocole d'effort effectué avant l'acquisition. Pour ce type d'application, le test t pairé segment par segment représente l'approche statistique la plus adaptée, car il permet de détecter des différences intra-sujets significatives avec une bonne sensibilité. Pour évaluer les modifications locales des temps de relaxation chez chaque participant, une métrique spécifique a été utilisée afin de combiner les jeux de données acquis à l'état de repos et après l'exercice, soit la réactivité du temps de relaxation. Cette métrique quantifie à quel point les temps de relaxation ont changé en réaction à l'exécution du protocole de stress et les valeurs obtenues ont été organisées selon les 16 segments AHA, comme pour les valeurs de T1 et T2. La réactivité du temps de relaxation se calcule de la manière suivante :

$$T_{réactivité} = \frac{T_{post\ exercice} - T_{repos}}{T_{repos}} \times 100\%$$

Où

$T_{post\ exercice}$ représente la valeur du temps de relaxation (T1 ou T2) mesurée après le protocole d'exercice

T_{repos} est la valeur de ce même temps de relaxation mesurée à l'état de repos

- Comparaison entre les systèmes Siemens et RT-Hawk durant l'exercice inotrope

Cette comparaison a pour objectif d'évaluer la concordance et la performance relative des deux plateformes d'acquisition IRM. Pour ce faire, les participants ont exécuté le protocole d'effort inotrope et ont été imagés pour obtenir des cartographies T1 et T2 avec les deux systèmes d'acquisition. La même stratégie d'analyse a été utilisée pour comparer les données issues des systèmes d'acquisition Siemens et RT-Hawk, soit le test t pairé sur les 16 segments AHA.

4.3 Résultats

4.3.1 Données hémodynamiques et qualité d'exécution du protocole

Le Tableau 4.1 ci-dessous présente les valeurs moyennes de la pression artérielle (systolique et diastolique) ainsi que de la fréquence cardiaque enregistrées chez les participants dans les trois conditions suivantes : au repos, pendant l'exécution du protocole d'exercice inotrope, et pendant le protocole d'exercice avec ergocycle.

Tableau 4.1 Paramètres cardiaques moyens mesurés sur les 6 participants au repos et durant l'exécution des protocoles d'effort (Moyenne $\pm$ Déviation Standard)

Paramètres cardiaques	Repos	Effort inotrope	Ergocycle
Pression artérielle systolique (mmHg)	116.50 $\pm$ 15.24	127.83 $\pm$ 13.53	126.40 $\pm$ 13.79
Pression artérielle diastolique (mmHg)	65.17 $\pm$ 17.97	72.50 $\pm$ 13.81	65.20 $\pm$ 17.73
Fréquence cardiaque (bpm)	65.17 $\pm$ 7.25	74.17 $\pm$ 10.65	104.60 $\pm$ 18.69

Le Tableau 4.2 présente les valeurs maximales du RPP enregistrées pour le protocole d'exercice inotrope ainsi que pour le protocole avec ergocycle, chez l'ensemble des participants. Ces valeurs maximales de RPP reflètent l'intensité du stress cardiaque induit par chaque protocole d'effort.

Tableau 4.2 RPP maximal enregistré au repos, lors de l'exercice inotrope et pendant l'exercice avec ergocycle

	Participant 1	Participant 2	Participant 3	Participant 4	Participant 5	Participant 6
Repos	6 496	7 260	6 634	12 012	9 796	7 854
Effort inotrope	10 725	8 816	8 855	13 090	11 771	8 777
Ergocycle	14 873	15 933	18 204	19 050	14 224	19 832

En se fiant au tableau 4.2, le protocole d'exercice inotrope a induit une augmentation moyenne significative du RPP par rapport aux valeurs de repos ($p = 0.01$; $t = 4.07$). Le protocole avec ergocycle a également généré une augmentation significative du RPP comparativement à l'état de repos ($p = 0.0007$; $t = 7.51$), et cette augmentation s'est révélée significativement plus élevée que celle observée avec le protocole d'exercice inotrope ($p = 0.004$; $t = 5.11$).

La Figure 4.5 illustre l'évolution du RPP au fil du déroulement du protocole d'acquisition pour l'ensemble des participants. Cette visualisation permet d'observer l'état physiologique des participants au moment de l'imagerie, ainsi que dans quelle mesure les effets des protocoles d'effort se sont atténués avant l'acquisition des images. Cet aspect est crucial, puisque les comparaisons reposent sur les paramètres mesurés à partir des images IRM acquises.

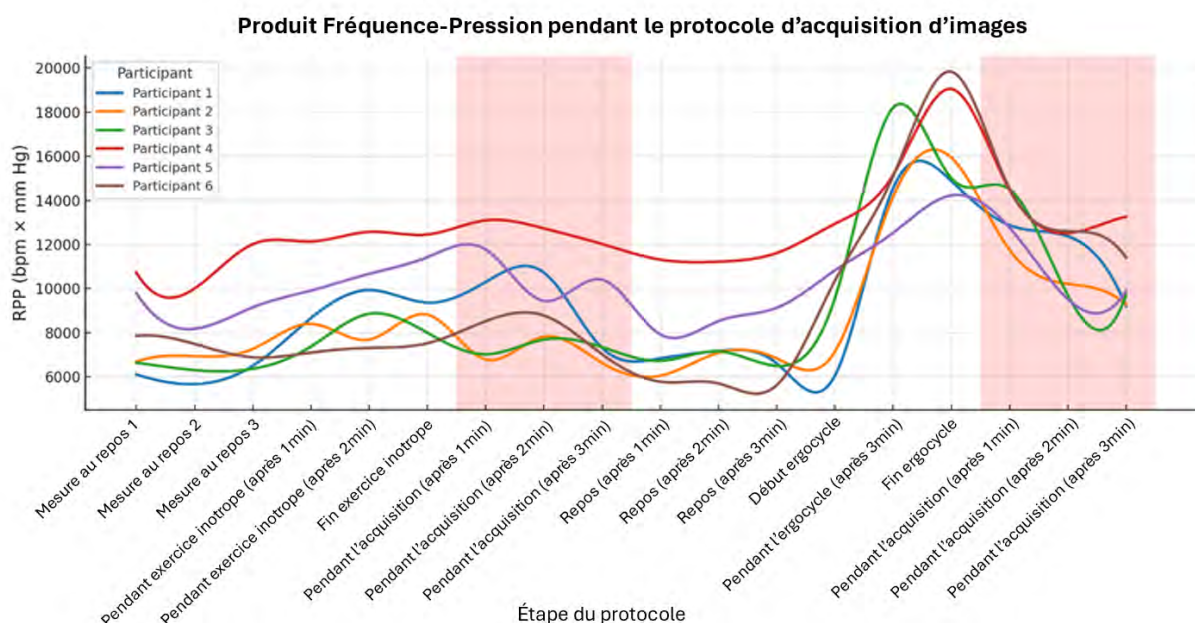


Figure 4.5 RPP des participants pendant le protocole d'acquisition d'images IRM. Les graduations de l'axe des abscisses correspondent aux différents moments du protocole d'acquisition où une mesure de la pression artérielle a été effectuée. Les zones ombrées en rouge indiquent les phases d'acquisition des images IRM, et les lignes colorées représentent les données individuelles des six participants.

Enfin, le Tableau 4.3 présente les pressions intraorales moyennes enregistrées pour chaque participant lors de l'exécution de la manœuvre de Valsalva. Ces valeurs sont importantes pour évaluer la qualité d'exécution du protocole, car il a été établi lors de la phase de développement qu'une pression intraorale cible de 40 mmHg devait être atteinte pour obtenir des résultats optimaux. De plus, la manœuvre de Valsalva représente le principal facteur contribuant au stress cardiaque induit dans ce protocole.

Tableau 4.3 Pressions intraorales moyennes mesurées pendant le manœuvre de Valsalva pour chaque participant

	Pression intraorale (mmHg)
Participant 1	40.25
Participant 2	40.25
Participant 3	35.50
Participant 4	35.00
Participant 5	41.00
Participant 6	45.75

La combinaison de ces résultats permet d'évaluer la qualité d'exécution du protocole d'exercice inotrope et de déterminer si le stress cardiaque induit a été suffisamment prolongé pour être présent au moment de l'acquisition des images. Par ailleurs, ces valeurs sont utiles pour analyser la manière dont le stress a été induit par les différents protocoles d'exercice, et pour évaluer s'ils sont appropriés pour une utilisation chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque.

4.3.2 Répétabilité du protocole d'effort inotrope

Le tableau 4.4 présente les résultats obtenus pour l'analyse statistique de répétabilité du protocole d'effort inotrope lors d'acquisition d'images CMR. Les valeurs présentées sont le ICC, soit le coefficient de corrélation intraclasse pour l'obtention des valeurs de T1 et T2 en utilisant les deux systèmes d'acquisition, soit Siemens et RT-Hawk.

Tableau 4.4 valeurs d'ICC pour le protocole d'effort inotrope

Condition	ICC paramètres IRM
Évaluation du T1 avec Siemens	0.880
Évaluation du T1 avec RT-Hawk	0.790
Évaluation du T2 avec Siemens	0.965
Évaluation du T2 avec RT-Hawk	0.899

Une valeur d'ICC inférieure à 0.5 indique une répétabilité faible, une valeur entre 0.5 et 0.75 indique une répétabilité modérée, une valeur entre 0.75 et 0.90 indique une bonne répétabilité et une valeur au-dessus de 0.90 indique une excellente répétabilité (116). Ainsi, les données présentées au tableau 4.4 témoignent du fait que le protocole d'effort inotrope possède une répétabilité se situant entre bonne et excellente, avec une tendance se rapprochant vers excellente pour la majorité des situations observées. De plus, on observe que le système d'acquisition Siemens présente une meilleure répétabilité que le système d'acquisition RT-Hawk pour les valeurs de T1 et T2.

4.3.3 Images obtenues lors de la collecte de données

Les figures 4.6 à 4.9 présentent des exemples de cartographies T1 et T2 obtenues lors de la collecte de données avec les deux systèmes d'acquisition. Ces figures suivent toutes la même organisation, soit celle d'une matrice ayant les coupes basales, mid-ventriculaires et apicales comme colonnes et les différents états (repos, effort inotrope et ergocycle) comme lignes. Ces exemples de cartographies permettent donc de déterminer visuellement l'impact du système d'acquisition et des différents protocoles d'effort sur la qualité des images.

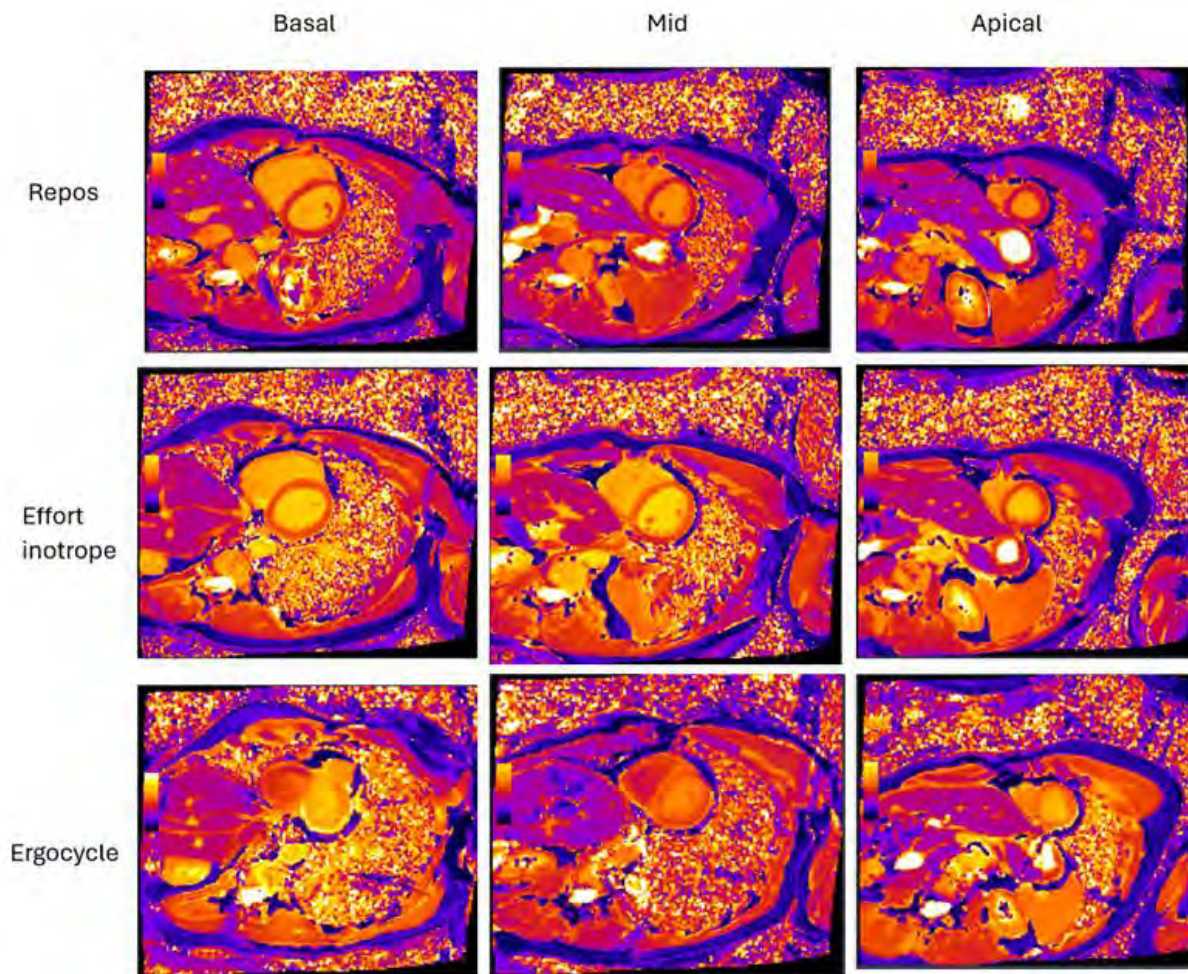


Figure 4.6 Exemples de cartographies T1 obtenues lors d'acquisitions avec le système Siemens

En se référant à la figure 4.6, on observe que la qualité des images reste inchangée entre celles obtenues au repos et celles acquises après l'effort inotrope. En effet, on distingue un contour très clair pour le myocarde du ventricule gauche sur les trois coupes, permettant de facilement faire une segmentation pour ces deux rangées d'images. Cependant, il est possible de constater que l'ergocycle réduit considérablement la qualité des images. En effet, la coupe basale est particulièrement affectée en présentant une structure déformée du myocarde et compliquant sa segmentation lors du post-traitement. De plus, bien que les coupes mid-ventriculaire et apicale soient de meilleure qualité que la coupe basale, les contours sont tout de même moins bien définis que pour les deux autres états physiologiques.

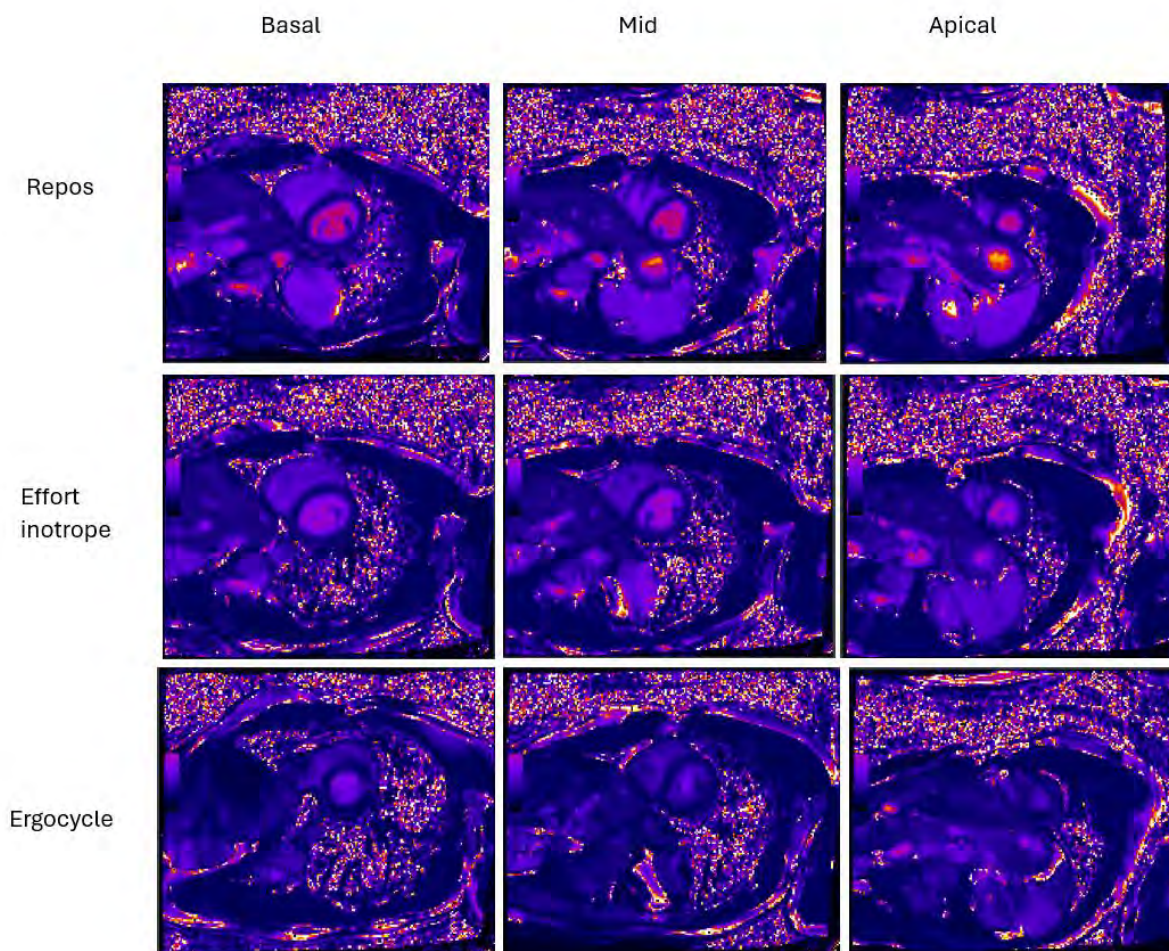


Figure 4.7 Exemples de cartographies T2 obtenues lors d'acquisitions avec le système Siemens

Similairement à la figure précédente, la figure 4.7 démontre une qualité d'images équivalente entre le repos et l'effort inotrope, en présentant des cartographies nettes du ventricule gauche sur les trois coupes. Pour l'ergocycle, les cartographies T2 présentées à la figure 4.7 semblent être de meilleure qualité que celles de T1 présentées à la figure 4.6. En effet, les contours sont plus distincts, permettant un post-traitement plus précis et une meilleure représentation des valeurs de T2 sur le myocarde. Les images à l'ergocycle restent tout de même moins nettes que les autres états physiologiques en présentant un contraste inférieur entre le myocarde et le sang qu'il contient. Cependant, la différence majeure est que sur les coupes basales et apicales, les cartographies ne semblent pas être faites en fin de diastole comme pour les autres images. En effet, on remarque une épaisseur accrue et un diamètre réduit du myocarde, indiquant un début de systole.

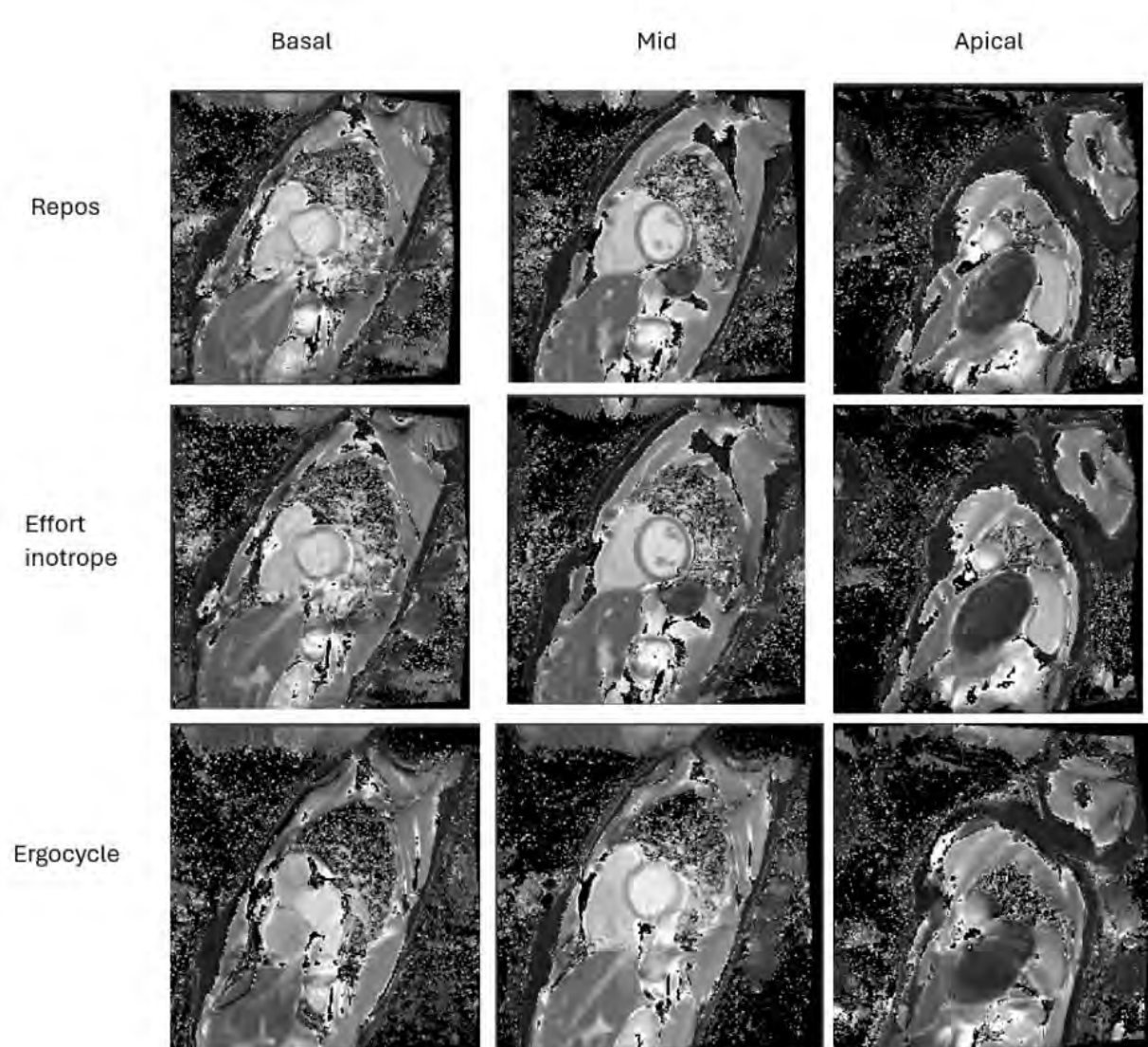


Figure 4.8 Exemples de cartographies T1 obtenues lors d'acquisitions avec le système RT-Hawk

En se fiant à la figure 4.8, on remarque que les images T1 obtenues avec le système RT-Hawk semblent avoir une moins bonne qualité que celles obtenues avec Siemens. En effet, les couches apicales sont toutes difficiles à lire, en particulier la couche apicale à l'ergocycle. Les couches mid-ventriculaires sont au contraire de bonne qualité, alors que les couches basales semblent avoir des artefacts de mouvement qui créent une déformation du ventricule gauche, en particulier pour la couche basale à l'ergocycle qui a un myocarde très difficile à discerner.

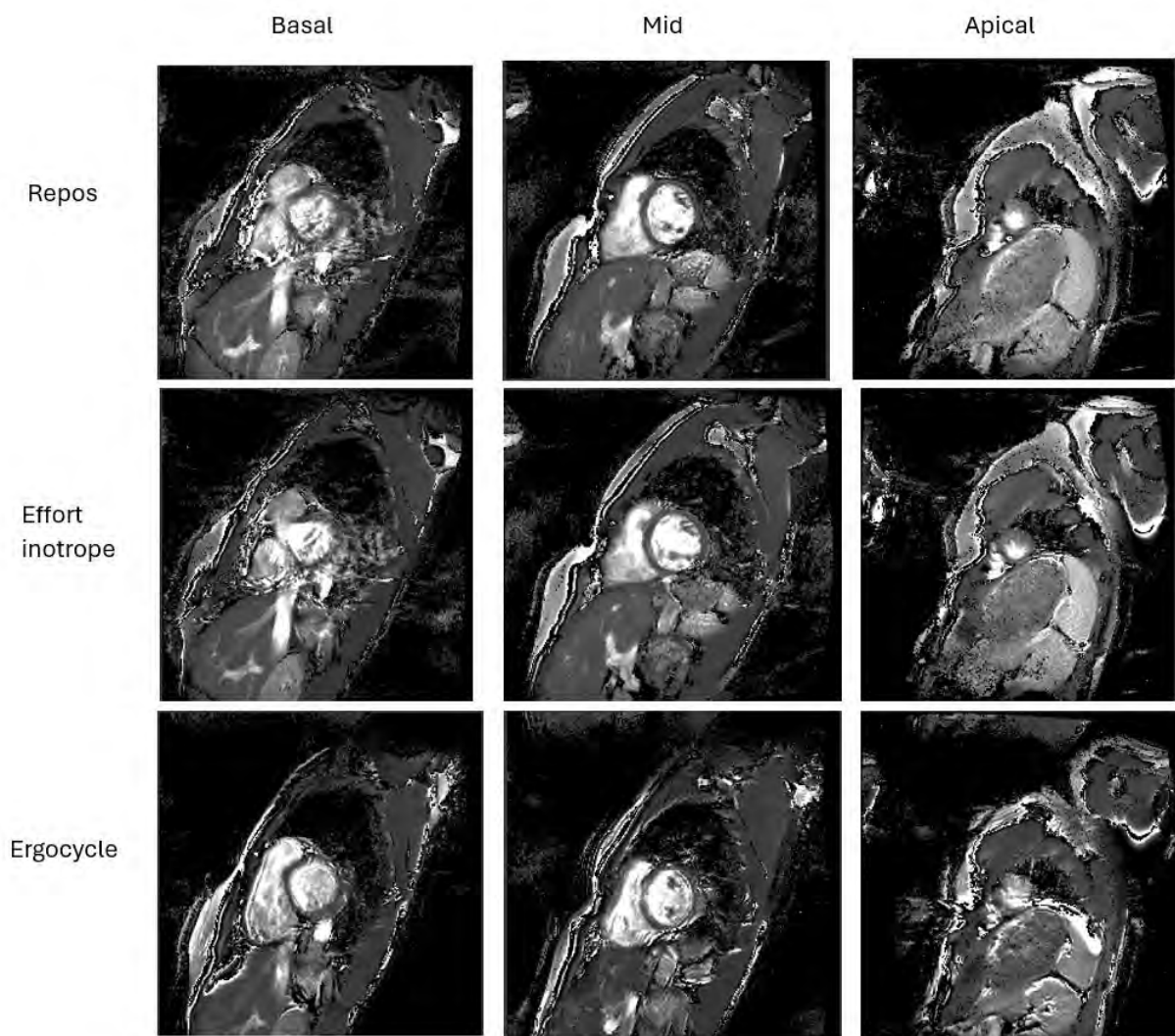


Figure 4.9 Exemples de cartographies T2 obtenues lors d'acquisitions avec le système RT-Hawk

Similairement à la figure 4.8, les cartographies T2 de la figure 4.9 sont de moins bonne qualité que celles obtenues avec Siemens à la figure 4.7. En effet, les couches basales au repos et à l'effort inotrope présentent des artefacts de mouvement significatifs, impactant leur analyse et remettant en question leur possibilité d'utilisation. Ces artefacts de mouvement sont également sur les trois images à l'ergocycle, la coupe apicale étant la plus impactée et qui est inutilisable. Malgré cela, les couches mid-ventriculaires sont celles avec la meilleure qualité d'image, comme il l'a été observé pour les cartographies T1 de la figure 4.8.

4.3.4 Résultats T1 et T2 au repos, après l'effort inotrope et après l'ergocycle

Dans cette section, les résultats issus du post-traitement des images ainsi que de l'analyse statistique des valeurs T1 et T2 sont présentés pour les trois états physiologiques évalués : au repos, après l'exercice inotrope et après l'exercice avec ergocycle.

Les Figures 4.10 et 4.11 illustrent les représentations polaires (bullseye plots) des valeurs T1 et T2 respectivement pour chaque participant, et ce, dans chacun des états physiologiques évalués. Grâce à ces bullseye plots, il est possible de visualiser les temps de relaxation T1 et T2 spécifiques à chaque participant pour les 16 segments AHA du myocarde du ventricule gauche.

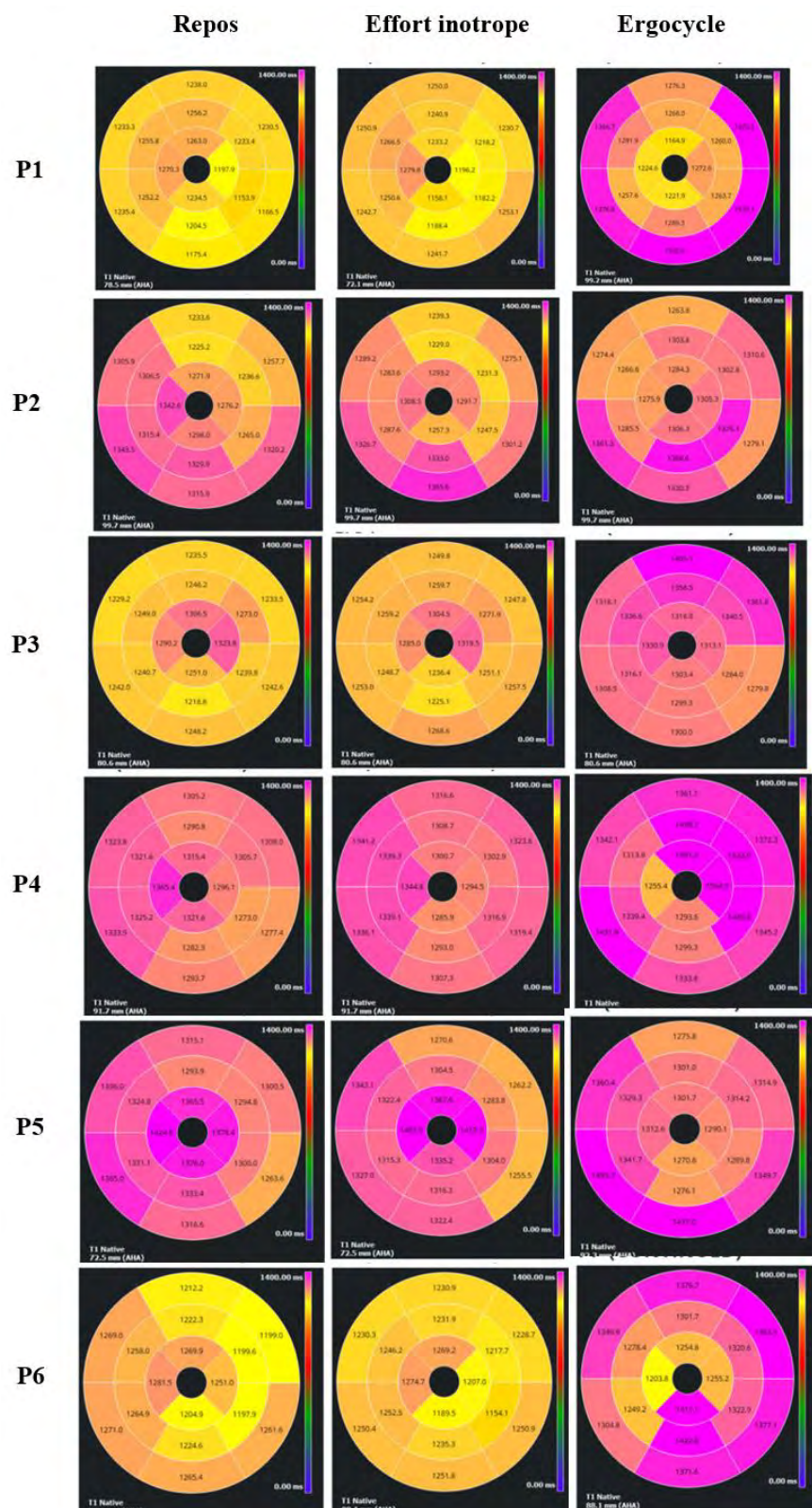


Figure 4.10 Valeurs de T1 au repos, après l'effort inotrope et après l'ergocycle pour les 6 participants

En se fiant à la figure 4.10, il est possible d'observer que l'ergocycle engendre une augmentation substantielle de T1 par rapport au repos et au protocole d'effort inotrope. En effet, selon le code de couleurs employé dans la figure, un segment rose vif indique une valeur particulièrement élevée de T1 sur cette région (avoisinant 1 400 ms), alors qu'un segment jaune illustre une valeur plus standard de T1 (avoisinant 1 200 ms). Les segments orangés ou toute autre couleur se trouvant entre le rose et le jaune indiquent des valeurs se situant entre ces deux extrêmes. Ainsi, on constate que le participant 1 voit une augmentation marquée de T1 pour l'ergocycle, surtout sur la couche basale, par rapport au repos. Pour le protocole d'effort inotrope, il ne semble pas avoir de différence significative avec le repos, considérant que les deux graphes ont une allure presque identique. Ce même constat peut être fait pour le participant 6, mettant en évidence la différence nette entre les effets des deux protocoles d'effort. Cependant, pour le participant 3, le protocole d'effort inotrope semble avoir induit un stress cardiaque suffisant pour avoir une augmentation observable du T1, bien que subtile. En effet, il est possible de constater que le graphe est légèrement plus orangé que celui au repos, témoignant du potentiel du protocole d'effort inotrope à induire un stress suffisant pour être observé sur une cartographie T1. Néanmoins, comme il l'a été constaté pour les participants 1 et 6, le participant 3 voit une augmentation beaucoup plus prononcée pour l'ergocycle que pour le protocole d'effort inotrope. Pour les participants 2, 4 et 5, l'augmentation du T1 après l'ergocycle est moins évidente. En effet, il est à noter que ces participants semblent avoir des temps de relaxation longitudinaux plus élevées au repos que les participants 1, 3 et 6. Cette particularité fait en sorte que les augmentations de T1 sont moins visibles après l'exécution du protocole d'effort à l'ergocycle, bien qu'il soit plus facile de les observer pour le participant 4 que pour les participants 2 et 5. En ce qui concerne le protocole d'effort inotrope, les participants 2, 4 et 5 ne semblent pas avoir une augmentation nette de leurs T1, tel qu'il l'a été observé pour les autres participants. Il est même possible d'observer une légère diminution du T1 pour la couche basale du participant 5.

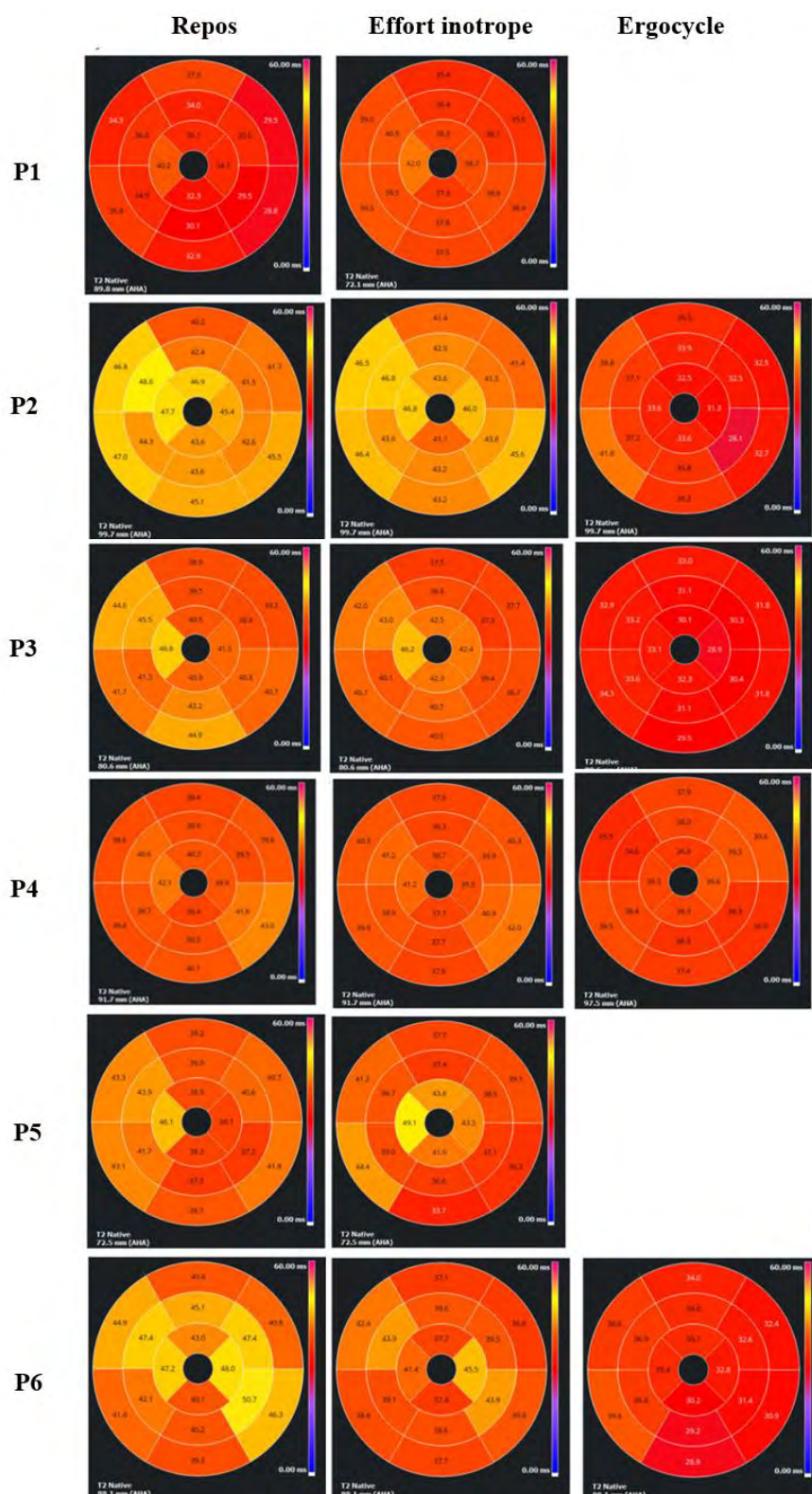


Figure 4.11 Valeurs de T2 au repos, après l'effort inotrope et après l'ergocycle pour les 6 participants

Pour les temps de relaxation T2, la figure 4.11 illustre les résultats pour ce paramètre en suivant la même structure que la figure précédemment visitée. Cependant, il est important de noter que les participants 1 et 5 ne présentent pas de données pour l'ergocycle parce que les images obtenues étaient trop sévèrement impactées par des artefacts de mouvements pour faire un post-traitement adéquat. De plus, le code de couleurs pour cette figure suit une échelle différente : les segments jaunes indiquent une valeur de T2 plus élevée (avoisinant 50 ms), alors que les segments rouges reflètent des valeurs de T2 plus basses (avoisinant 30 ms). En ce qui concerne les effets induits par les protocoles de stress myocardique, la figure 4.11 illustre une tendance inverse à celle observée à la figure 4.10. En effet, les graphes présentés dans la figure suggèrent que les temps de relaxation T2 diminuent à l'effort. Les participants 2, 3 et 6 voient tous une diminution marquée du T2 par rapport au repos lors de l'exécution de l'effort à l'ergocycle et ce, sur l'entièreté du myocarde. Le participant 4 voit aussi une diminution du T2 à l'ergocycle, bien que moins évidente que pour les autres participants, faisant en sorte qu'une diminution significative du T2 est observée après l'exécution de cet exercice pour tous les participants ayant des données utilisables. Pour le protocole d'effort inotrope, la même tendance n'est pas aussi définitive. En effet, les participants 3 et 6 semblent voir une diminution du T2 après l'effort inotrope, mais pas de la même envergure que l'ergocycle, alors que les participants 2, 4 et 5 ne voient pas de différence marquée par rapport au repos. Cependant, le participant 1 démontre une augmentation notable du T2 après l'effort inotrope. Il est tout de même important de considérer que les valeurs du T2 au repos du participant 1 sont nettement inférieures à celles observées pour les autres participants. Ainsi, en comparant les T2 à l'effort inotrope du participant 1 aux T2 au repos des autres participants, il est possible de constater que cette augmentation est probablement due à des valeurs fautives au repos pour le participant 1.

Bien que les bullseye plots soient utiles pour fournir une représentation visuelle des variations des temps T1 et T2 dans le myocarde du ventricule gauche, les Figures 4.12 et 4.13 utilisent des diagrammes en boîte pour illustrer la distribution des valeurs T1 et T2 à travers les segments AHA. Ces graphiques permettent ainsi une comparaison globale et quantitative entre les trois états physiologiques : repos, exercice inotrope et exercice avec ergocycle.

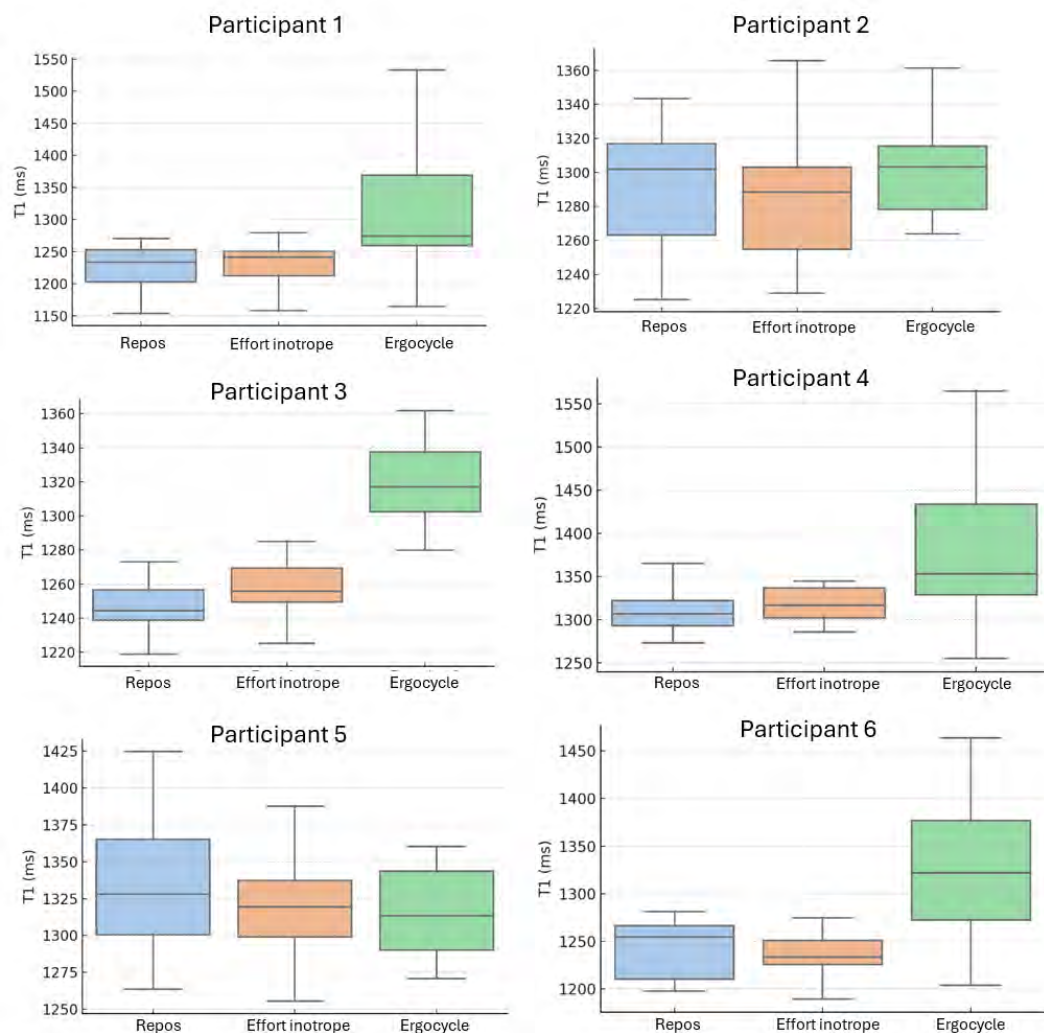


Figure 4.12 Diagrammes en boîte pour les distributions de T1 pour les 6 participants

Dans la figure 4.12, pour le protocole d'exercice inotrope, seul le participant 3 a présenté une augmentation statistiquement significative des valeurs T1 selon le test t pairé ($p = 0.01$; $t = 2.91$). Les participants 1, 2, 4, 5 et 6 n'ont pas montré d'augmentation significative des valeurs T1 après l'exercice inotrope ($p > 0.1$ pour tous). En revanche, pour le protocole avec ergocycle, les participants 1, 3, 4 et 6 ont tous présenté une augmentation significative des valeurs T1 par rapport au repos ($p < 0.01$ pour tous), tandis que les participants 2 et 5 n'ont pas montré de différence significative ($p > 0.2$ pour les deux). Lors de la comparaison directe entre le protocole inotrope et l'ergocycle, les participants 1, 3, 4 et 6 ont montré une augmentation plus marquée des valeurs T1

avec le protocole ergocycle ($p < 0.01$ pour tous), alors que les participants 2 et 5 n'ont pas présenté de différence significative entre les deux protocoles ($p > 0.07$ pour les deux). Ces observations sont également cohérentes avec celles obtenues à partir de la figure 4.10. Enfin, on observe généralement une augmentation de la variance des distributions T1 lors de l'exécution des deux protocoles d'exercice, à l'exception du participant 5, chez qui la variance diminue après l'effort. Cette particularité peut être remarquée en observant les quartiles plus espacés pour l'effort inotrope et l'ergocycle, comparativement aux distributions au repos. On note également que cet effet est beaucoup plus prononcé pour l'ergocycle que pour l'effort inotrope.

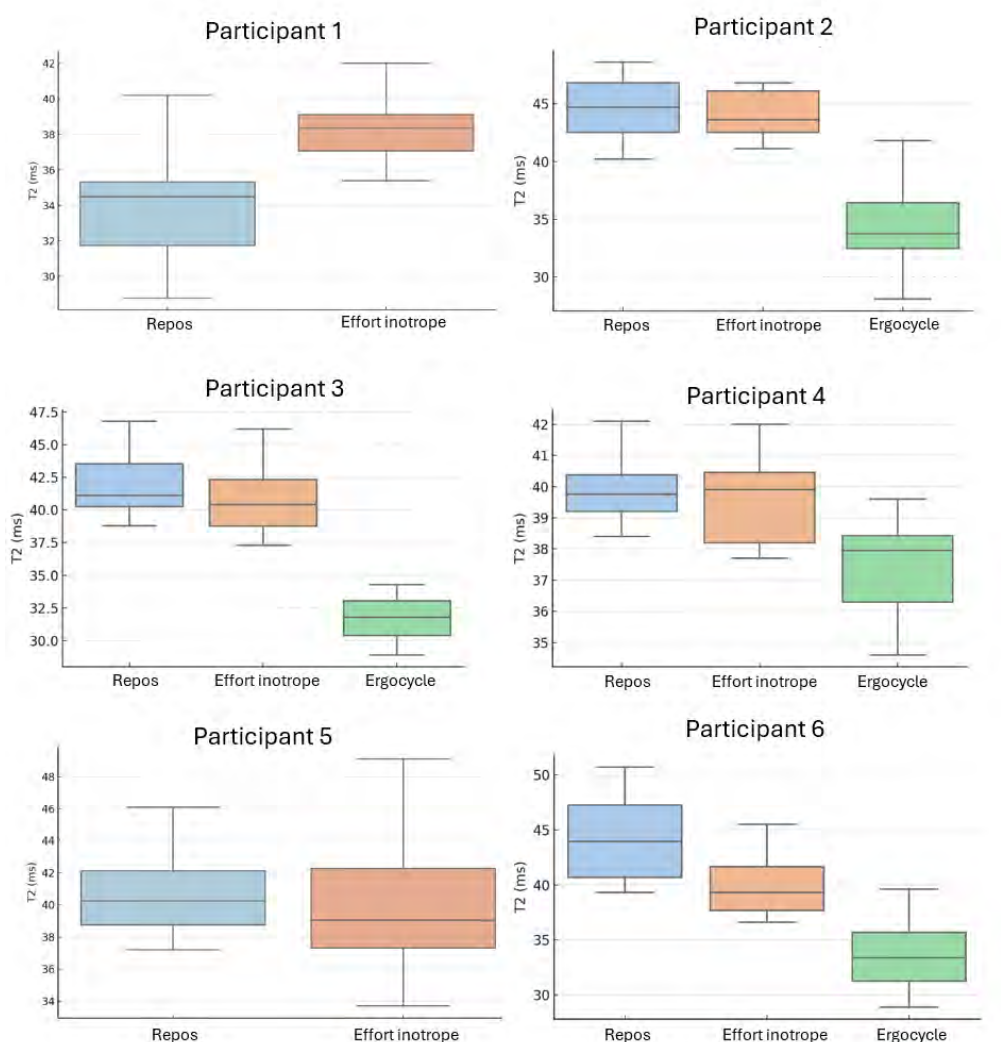


Figure 4.13 Diagrammes en boîte pour les distributions de T2 pour les 6 participants

Dans la Figure 4.13, il est important de noter que, comme dans la Figure 4.11, les valeurs correspondant au protocole avec ergocycle pour les participants 1 et 5 sont absentes, les images obtenues étant inexploitable. Lors de la comparaison des temps de relaxation T2 entre le protocole d'exercice inotrope et l'état de repos, seul le participant 1 présente une augmentation significative du T2 ($p < 0.0001$). Cependant, on observe que la distribution des valeurs de T2 au repos pour le participant 1 est anormalement basse comparativement aux autres participants, tel qu'il l'a été observé à la figure 4.11. Les participants 2, 4 et 5 ne montrent aucune différence significative ($p > 0.09$ pour tous), tandis que les participants 3 et 6 présentent une diminution significative des temps T2 ($p < 0.01$ pour les deux). En ce qui concerne la comparaison entre le protocole ergocycle et le repos, les participants 2, 3, 4 et 6 montrent tous une diminution significative des temps T2 ($p < 0.0007$ pour tous), alors que les données des participants 1 et 5 sont absentes. Enfin, lors de la comparaison des temps T2 entre le protocole inotrope et le protocole ergocycle, tous les participants disposant de données exploitables ont montré des valeurs T2 significativement plus basses avec le protocole ergocycle ($p < 0.003$ pour tous). Ces observations sont toutes cohérentes avec les constats effectués à partir de la figure 4.11. Il est également à noter que les protocoles d'exercice ne semblent pas avoir eu d'impact particulier sur la variance des distributions T2.

Les figures 4.14 et 4.15 illustrent la réactivité en T1 des différents segments AHA en réponse au protocole d'effort inotrope et au protocole d'ergocycle respectivement. Ces graphes permettent donc d'analyser si des changements locaux ont été induits en T1 par les protocoles d'effort.

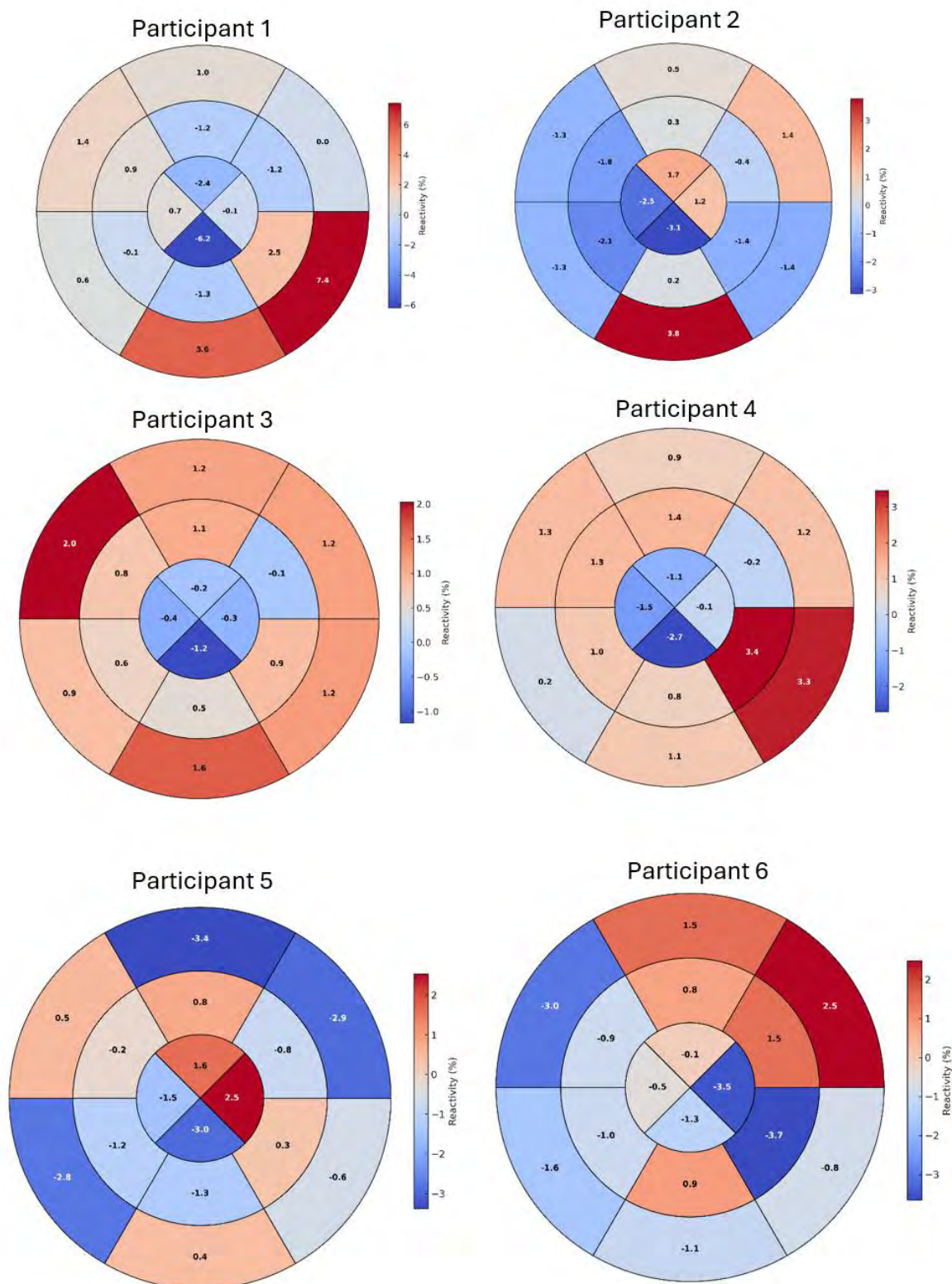


Figure 4.14 Réactivité T1 pour l'exercice inotrope pour les 6 participants

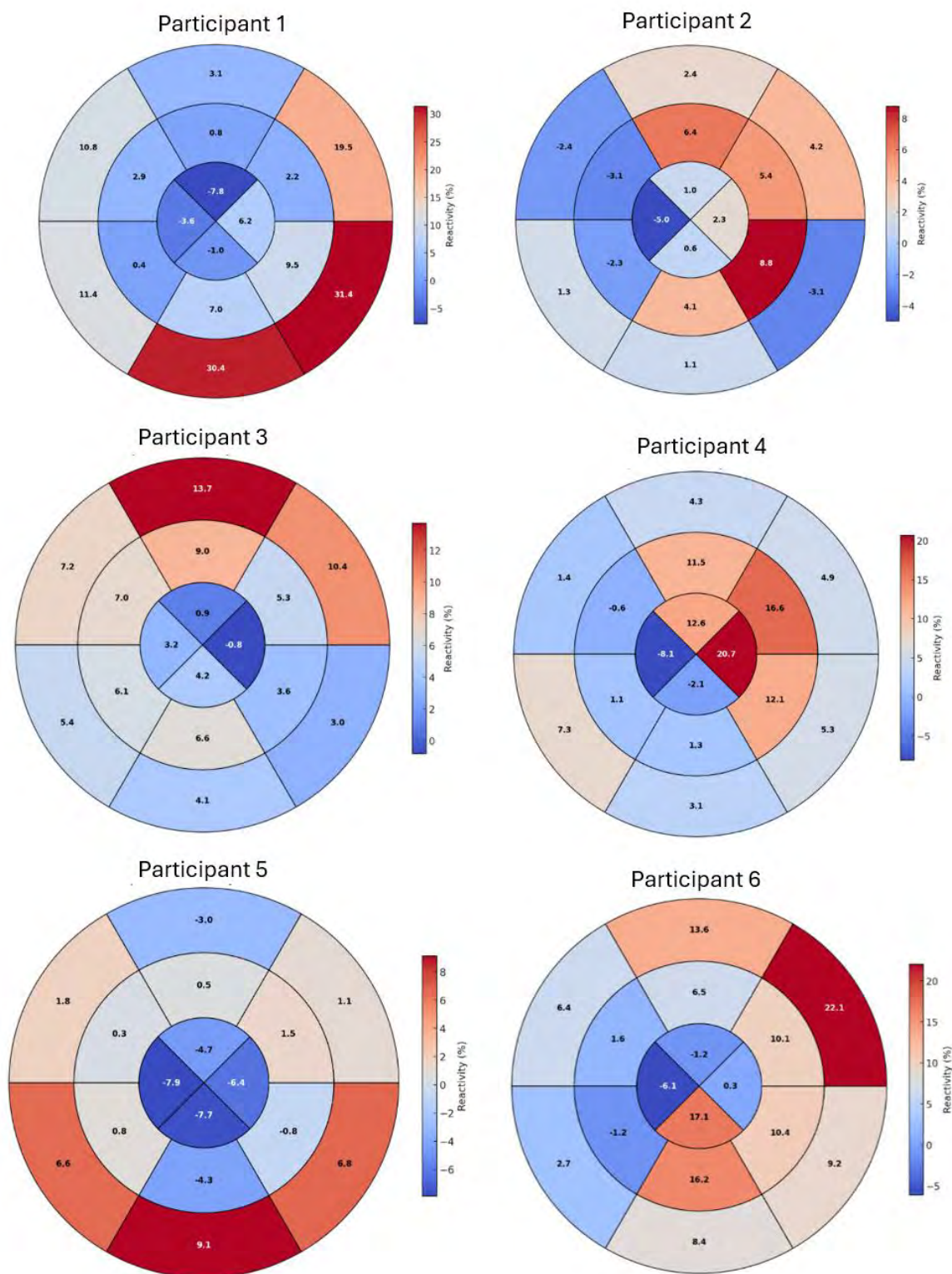


Figure 4.15 Réactivité T1 pour l'ergocycle pour les 6 participants

Pour les figures 4.14 et 4.15, les segments rouges représentent les segments ayant une réactivité plus élevée par rapport à la moyenne, alors que les segments bleus sont ceux ayant une réactivité plus faible par rapport à la moyenne. En se fiant à la figure 4.14, on observe que certains segments sont significativement plus réactifs, alors que d'autres le sont nettement moins. Cependant, en comparant les différents participants, aucune tendance ne peut être observée. En effet, la réactivité semble varier d'un participant à l'autre et il est impossible d'identifier un segment spécifique commun qui présente une réactivité particulièrement élevée. En revanche, on remarque une tendance générale que les segments se retrouvant sur la couche basale semblent être ceux qui voient le plus souvent une augmentation marquée comparativement aux autres coupes. De plus, la figure 4.12 permet de faire d'autres remarques intéressantes lorsqu'on compare les valeurs de réactivité qu'elle présente aux résultats obtenus à la figure 4.12. En effet, on sait que le participant 3 est le seul ayant présenté une augmentation du T1 statistiquement significative par rapport au repos. Ainsi, on se fiant au bullseye de réactivité du participant 3, on observe une réactivité peu élevée, mais homogène sur l'entièreté des 16 segments AHA, à l'exception des segments apicaux. Ceci sous-entend que le protocole d'effort induit un stress de façon uniforme sur le myocarde et ne présente pas de changements locaux. Pour les autres participants qui ne présentent pas des changements significatifs, les segments présentent des valeurs de réactivité autour de 0, avec quelques segments contenant des valeurs plus élevées qui sont compensés avec d'autres segments ayant des valeurs plus faibles. Cependant, on remarque que le participant 4 a un profil très similaire au participant 3. En effet, on remarque une faible réactivité positive généralisée avec des valeurs plus basses à l'apex. Des observations similaires peuvent être faites pour les bullseye de réactivité de la figure 4.15. En effet, l'ergocycle qui induit un stress cardiaque beaucoup plus important, présente les mêmes tendances dans ses valeurs de réactivité, soit une augmentation relativement homogène pour les participants ayant une augmentation significative avec des valeurs plus extrêmes à l'apex, qui sont en général plus basses que pour le reste du myocarde. Il est cependant à noter que cette homogénéité est plus affectée par une variance plus élevée que pour l'effort inotrope. Ainsi, l'ergocycle semble avoir un effet similaire à l'effort inotrope, mais à plus grande échelle

Similairement, les figures 4.16 et 4.17 illustrent la réactivité en T2 des différents segments AHA en réponse au protocole d'effort inotrope et au protocole d'ergocycle respectivement. Ces graphes permettent donc d'analyser localement les effets induits en T2 par les protocoles d'effort.

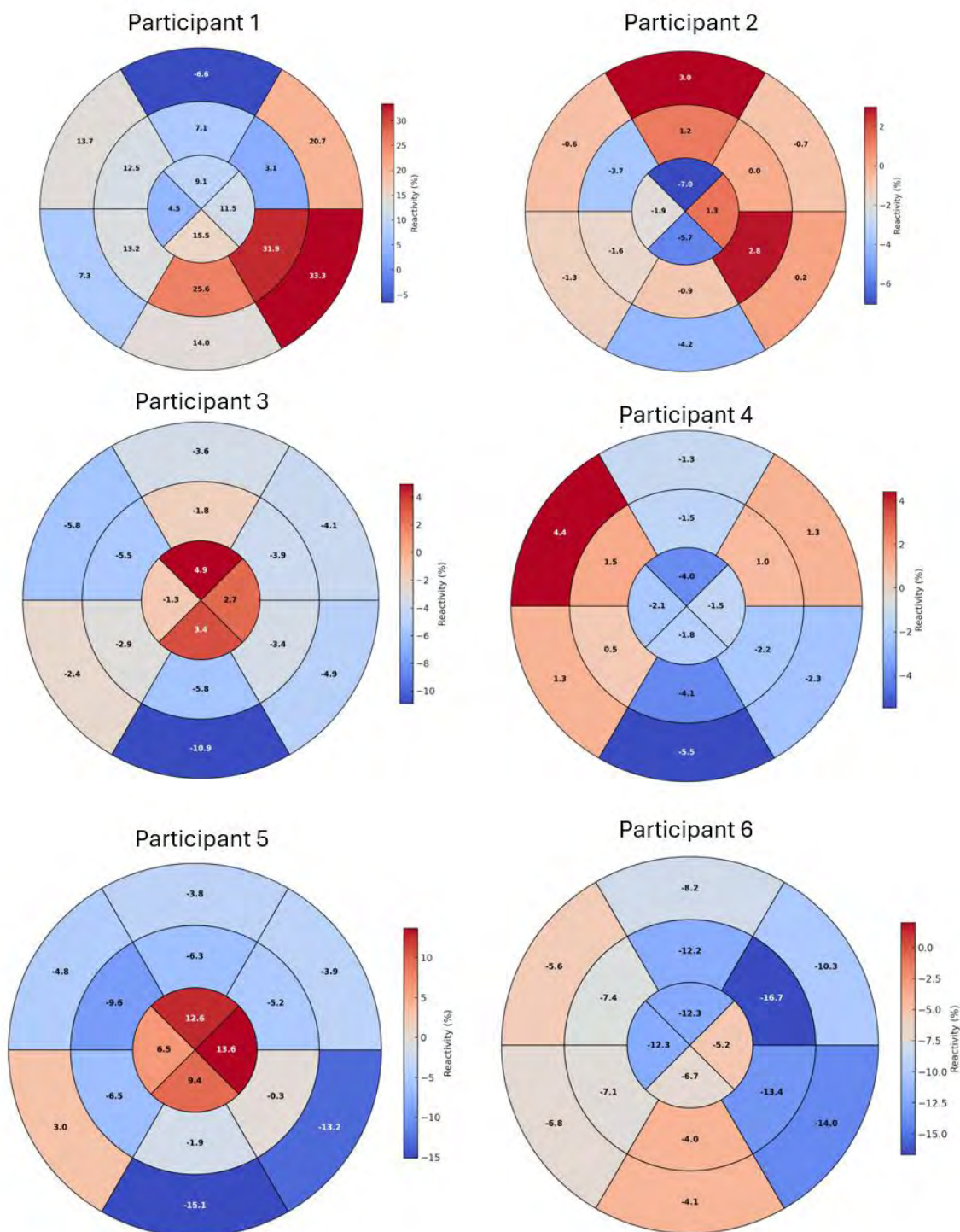


Figure 4.16 Réactivité T2 pour l'exercice inotrope pour les 6 participants

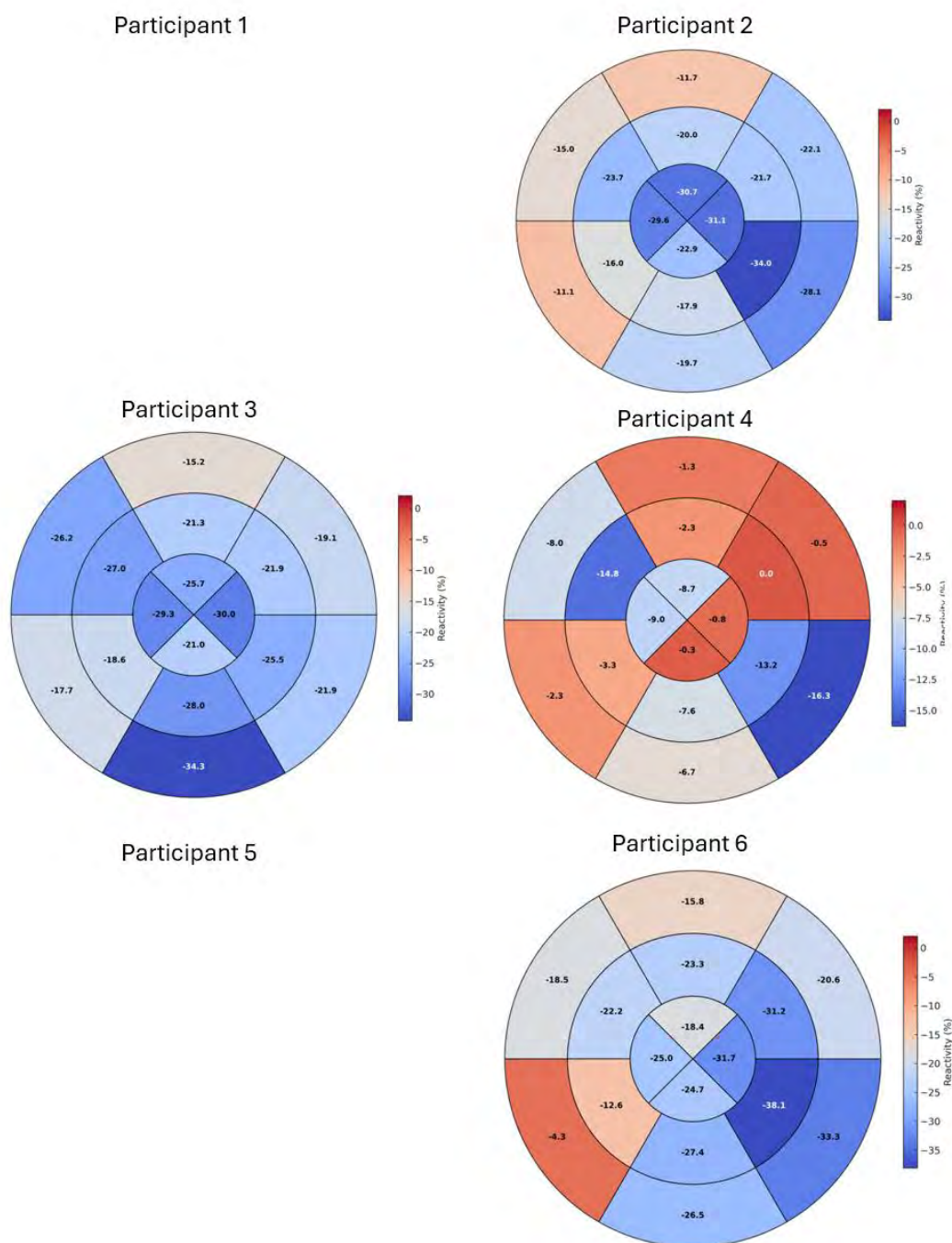


Figure 4.17 Réactivité T2 pour l'ergocycle pour les 6 participants

Les figures 4.16 et 4.17 mettent en évidence les mêmes tendances observées aux figures 4.14 et 4.15, mais avec un effet inverse. En effet, dans la figure 4.16, les participants 2 et 4 présentent des valeurs se trouvant autour de 0, avec une quantité similaire de valeurs extrêmes des deux côtés de la moyenne, indiquant aucun effet significatif du protocole inotrope. Cependant, les participants 3 et 6 ont des valeurs de réactivité particulièrement basses et réparties de manière homogène sur les différents segments, sous-entendant que le protocole d'effort n'induit pas de changements locaux, mais plutôt un effet généralisé sur le myocarde. On observe également que pour le participant 3, tous les segments indiquent une réactivité plus basse à l'exception de ceux se trouvant à l'apex, qui suggèrent une réactivité plus élevée par rapport à la moyenne. Cette particularité est la même que celle observée à la figure 4.14 pour T1, mais avec un effet inverse. En ce qui concerne le participant 5, celui-ci illustre un profil très similaire au participant 3, avec des réactivités faibles sur tout le myocarde sauf à l'apex, où la réactivité est très élevée. Finalement, le participant 1 présente une réactivité élevée sur presque tous ses segments. Pour la figure 4.17, l'effet marqué du protocole d'ergocycle est mis en évidence avec des valeurs de réactivité particulièrement basses, généralisées sur tous les segments et ce, pour tous les participants ayant des données utilisables. Ainsi, la figure 4.17 met en évidence qu'aucun changement local est induit par le protocole et que les changements associés au stress se retrouvent sur tout le myocarde.

4.3.5 Comparaison entre Siemens et RT-Hawk

Afin d'établir une comparaison entre les systèmes d'acquisition Siemens et RT-Hawk, les figures 4.18 et 4.19 ci-dessous illustrent les diagrammes en boîte des distributions des cartographies T1 et T2 respectivement sur les 16 segments AHA obtenues avec RT-Hawk. On y retrouve ces diagrammes pour les valeurs au repos et après l'effort inotrope, permettant d'évaluer quels participants ont vu une augmentation ou une diminution significative des paramètres T1 et T2, permettant ainsi de comparer ces résultats avec ceux déjà étalés pour le système d'acquisition Siemens aux figures 4.12 et 4.13. Il est important de noter que le participant 1 ne présente pas de données dans cette section, en raison d'un manque de disponibilité.

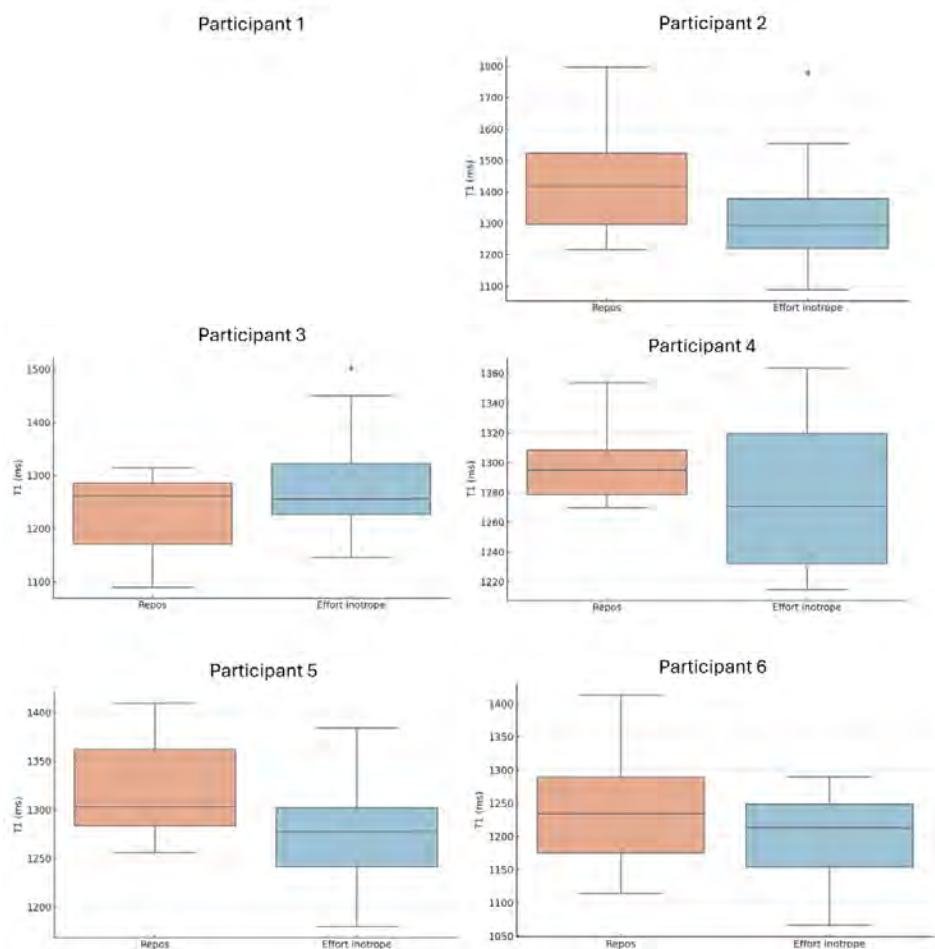


Figure 4.18 Diagrammes en boîte pour les distributions de T1 pour cinq participants, acquises avec le système RT-Hawk

Dans la figure 4.18, on remarque que les participants 2, 5 et 6 voient tous une diminution significative du T1 lors de l'exécution du protocole d'effort inotrope ($p < 0.02$ pour les trois), alors que le participant 4 ne voit pas de différence significative entre l'état de repos et de stress inotrope ($p = 0.13$). Contrairement aux autres participants, le participant 3 illustre une augmentation du T1 à l'effort ($p = 0.005$). La figure 4.18 permet également de mettre en évidence la grande variance des distributions, qu'elles soient au repos ou à l'effort. Finalement, on observe que le participant 2 présente des valeurs de T1 très élevées au repos, comparativement aux autres participants.

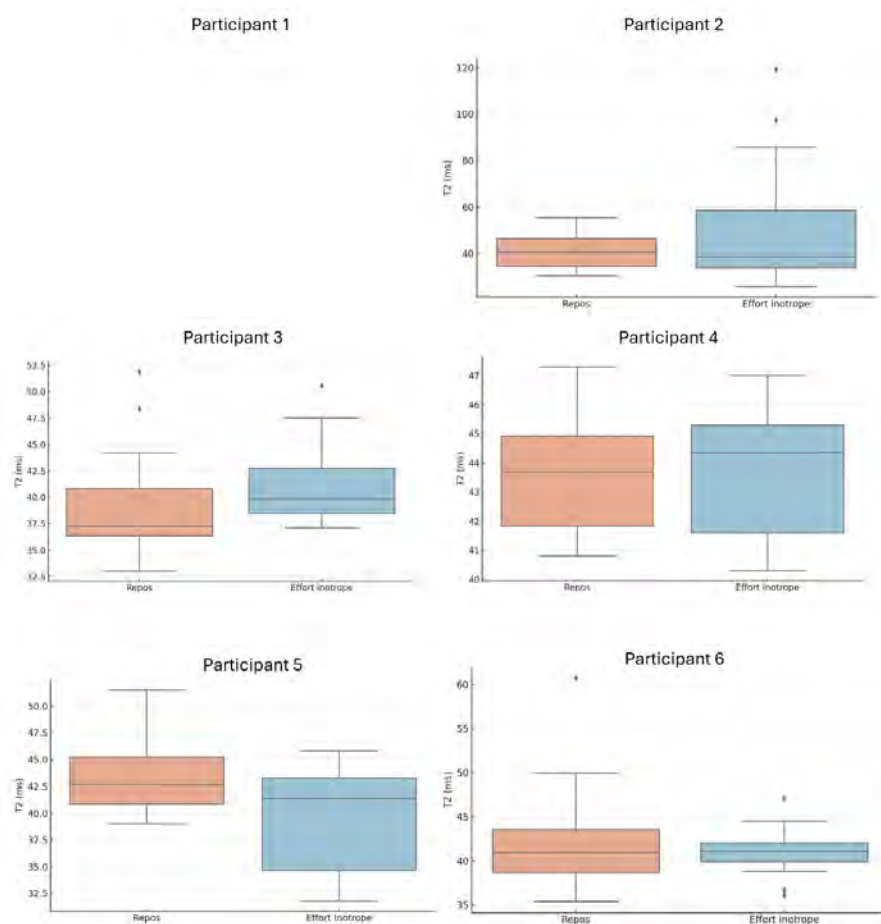


Figure 4.19 Diagrammes en boîte pour les distributions de T2 pour cinq participants, acquises avec le système RT-Hawk

Dans la figure 4.19, il est possible de constater que les participants 2, 3, 4 et 6 ne voient tous pas de différence significative entre les valeurs de T2 au repos et celles obtenues après avoir effectué le protocole d'effort inotrope ($p > 0.08$ pour tous). Cependant, le participant 5 présente une diminution significative de T2 à l'effort ($p = 0.01$). Similairement à la figure 4.18, on observe une variance marquée dans les distributions de la majorité des participants, à l'effort et au repos.

Les figures 4.20 et 4.21 ci-dessous illustrent les diagrammes de réactivité en T1 et T2 respectivement pour le protocole d'effort inotrope en imageant avec le système RT-Hawk. L'utilisation de la réactivité permet de s'isoler de la différence de valeurs de T1 et T2 qui pourrait être associée à l'utilisation de séquences différentes pour les deux systèmes d'acquisition et permettant ainsi une meilleure comparaison.

En se référant à la figure 4.20, on constate que les diminutions significatives de T1 à l'effort pour les participants 2, 5 et 6 ne sont pas le résultat de changements locaux, mais plutôt d'une diminution généralisée sur tous les segments. En effet, ces trois participants présentent des valeurs basses de réactivité sur la majorité de leurs segments et ne présentent pas des valeurs opposées pour les segments de la coupe apicale, comme il l'a été identifié pour certains participants dans la figure 4.14. Le participant 3, ayant une réaction inverse aux participants 2, 5 et 6 à l'effort inotrope, présente également des segments cohérents. En effet, sa couche basale présente des réactivités plus faibles, avoisinant 0%, alors que ses couches mid-ventriculaire et apicale ont des réactivités plus élevées. Bien qu'il y ait des différences entre les différentes coupes, les segments composants chacune des coupes sont relativement homogènes. En ce qui concerne le participant 4, sa couche basale suggère une augmentation de T1, alors que ses couches mid-ventriculaire et apicale suggèrent l'inverse. Ces variations entre les différentes coupes témoignent de la variance accrue des distributions de T1 pour ce participant à la figure 4.18. Ainsi, les diagrammes bullseye de la figure 4.20 suggèrent que les changements observés sont plutôt homogènes sur les différents segments AHA, à l'exception du participant 4 qui voit des variations entre ses différentes coupes.

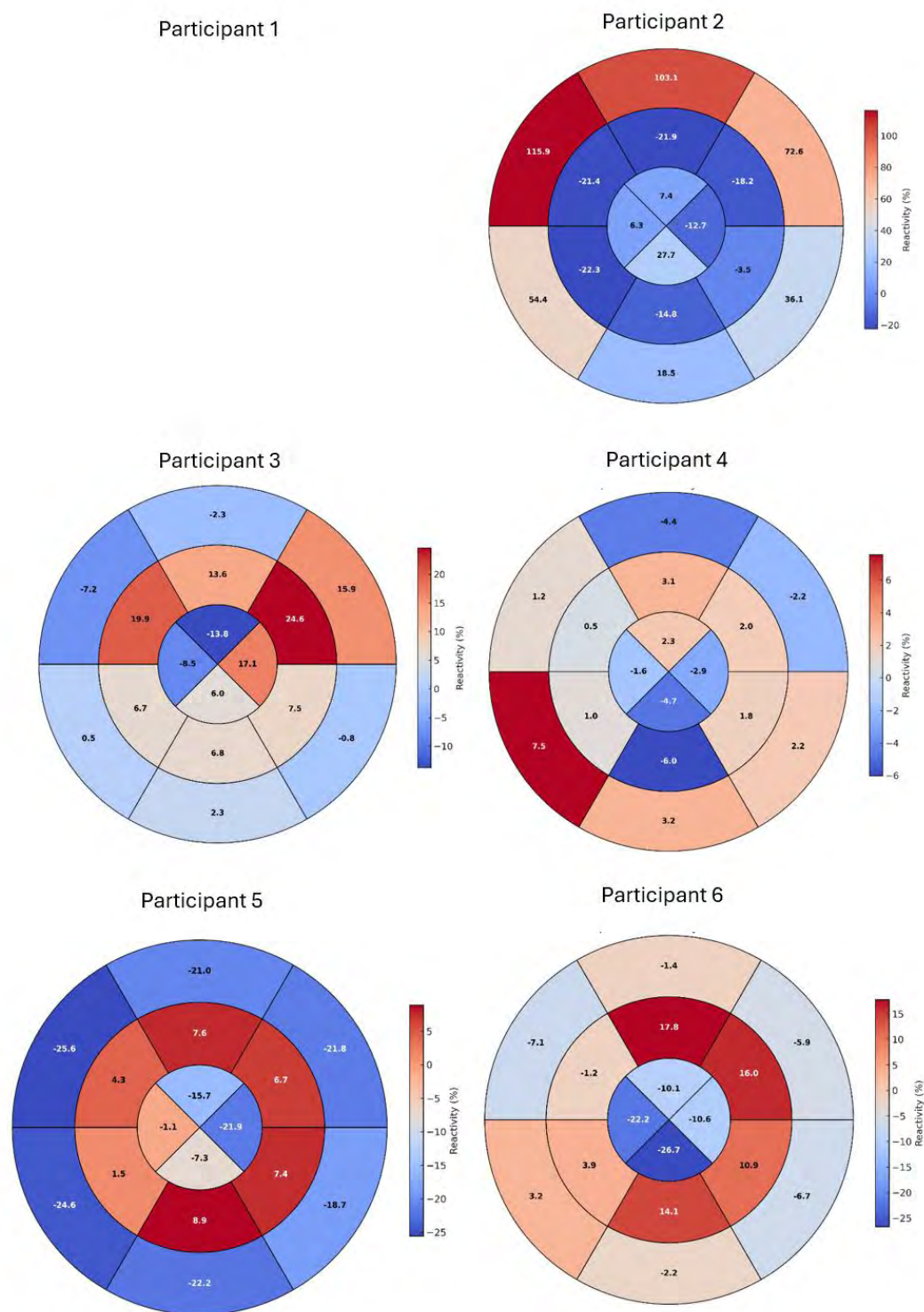


Figure 4.21 Réactivité T2 pour l'exercice inotrope acquise avec le système RT-Hawk

La réactivité des différents segments en T2 présentée à la figure 4.21 met en évidence le constat effectué pour le participant 4 de la figure 4.20. En effet, les participants 2, 3, 5 et 6 voient tous des différences notables entre les différentes coupes. Pour le participant 2, la couche basale voit une réactivité extrêmement forte, laissant croire que ces valeurs sont aberrantes. Néanmoins, la coupe mid-ventriculaire suggère une réactivité très faible, alors que la coupe apicale ne témoigne pas d'une telle diminution de T2. Pour les participants 3, 5 et 6, la couche basale présente des valeurs plutôt faibles alors que la coupe mid-ventriculaire suggère l'inverse, avec des valeurs apicales variables entre les participants. Enfin, le participant 4, présente généralement des valeurs plutôt homogènes avec l'exception de segments particuliers qui ont des valeurs plus extrêmes, certains indiquant une augmentation de T2 et d'autres indiquant une diminution. En somme, les bullseye de réactivité en T2 illustrent une grande variabilité des résultats observés à l'aide du système RT-Hawk.

4.4 Discussion

Ce projet avait pour objectif principal de développer et d'évaluer un protocole d'effort inotrope compatible avec la CMR, capable d'induire un stress physiologique mesurable tout en minimisant l'élévation de la fréquence cardiaque afin de préserver la qualité des images et d'assurer la sécurité des éventuels participants atteints d'insuffisance cardiaque. À travers la mise en œuvre de ce protocole, combinant un exercice de préhension isométrique et la manœuvre de Valsalva, et sa comparaison avec un protocole d'effort standard basé sur l'utilisation d'un ergocycle, l'étude a permis de démontrer la faisabilité de cette approche. Cependant, les résultats obtenus suggèrent que ce protocole requiert d'avantage d'optimisation avant d'affirmer qu'il induit des changements suffisants pour être imaged par cartographie T1 et T2. Ce projet avait également pour objectif de comparer le système d'acquisition RT-Hawk, un outil rendant accessible l'IRM en temps réel et optimisant la localisation du cœur en utilisant l'apprentissage machine, au système plus couramment utilisé de Siemens. Les résultats de cette étude suggèrent que l'utilisation de cet outil a un impact sur les valeurs de T1 et T2 obtenues après l'exécution du protocole d'effort proposé. L'ensemble de ces éléments soutient donc l'atteinte des objectifs fixés initialement et structure l'analyse des résultats obtenus, présentée dans la discussion qui suit. Cette discussion commence donc par les données hémodynamiques mesurées lors de l'acquisition des données, suivie par

l'évaluation de la répétabilité du protocole d'effort, l'analyse de la qualité des images, la comparaison entre le protocole proposé et l'ergocycle, la comparaison entre les systèmes d'acquisition RT-Hawk et Siemens, et se termine en présentant les limites de l'étude et des propositions d'amélioration.

4.4.1 Analyse des données hémodynamiques

Les temps de relaxation sont directement influencés par la qualité d'exécution des exercices ainsi que par la durée des effets induits. Il est donc nécessaire d'analyser les données hémodynamiques enregistrées lors de l'acquisition des images afin de s'assurer que le stress cardiaque était présent durant cette période. De plus, puisque le protocole est conçu pour une population atteinte d'insuffisance cardiaque, l'objectif était d'induire un stress cardiaque par une augmentation de la force de contraction du myocarde sans augmenter de façon significative la fréquence cardiaque. Ainsi, le but était de provoquer une pression artérielle systolique supérieure à 150 mmHg tout en maintenant une fréquence cardiaque inférieure à 120 battements par minute. En observant le tableau 4.1, il est possible de constater que le protocole de stress inotrope a engendré un rythme cardiaque moyen de 74.17 ± 10.65 battements par minutes et une pression artérielle systolique moyenne de 127.83 ± 13.53 mmHg. Ces valeurs indiquent donc que le protocole d'effort a produit une augmentation de la pression artérielle inférieure aux attentes, mais est parvenu à générer une augmentation modérée du rythme cardiaque. Une nuance est tout de même importante à apporter en soulignant que ces valeurs sont des valeurs moyennes sur les 6 participants, mais également sur la durée de l'exécution du protocole. Ainsi, le stress cardiaque maximal induit n'est pas représenté dans ces valeurs. De plus, il est important de noter que le protocole a induit une augmentation équivalente de la pression artérielle systolique à celle observée lors de l'exécution du protocole d'ergocycle.

Bien que les valeurs présentées au tableau 4.1 soient utiles pour déterminer si les paramètres cardiaques cibles ont été atteints, le tableau 4.2 illustre les valeurs de RPP maximales observées lors de l'exécution des protocoles, permettant de quantifier le stress myocardique induit. Ainsi, lors de l'exécution du protocole d'effort inotrope dans le contexte de l'acquisition des images CMR, les 6 participants ont subi une augmentation moyenne de leur RPP de 1 997 bpm x mmHg, une augmentation statistiquement significative ($p = 0.01$). Cependant, il est important de noter que bien

que cette augmentation soit significative, elle est tout de même inférieure à celle observée lors de l'exécution des tests préliminaires. En effet, tel qu'il est observé dans le tableau 3.2 au Chapitre 3, les participants ont subi une augmentation moyenne de 4 100 bpm x mmHg lors de l'exécution du même protocole, soit plus du double de l'augmentation observée lors de l'acquisition des images. Cette différence marquée peut s'expliquer par une exécution de moins haute qualité, considérant les distractions additionnelles associées à l'utilisation d'un scanner IRM. Cependant, tel qu'observé au tableau 4.3, quatre des six participants sont parvenus à atteindre la pression intraorale moyenne désirée lors de l'exécution de la manœuvre de Valsalva et les deux autres participants ont atteint des valeurs qui se rapprochent de l'objectif. Ainsi, il se peut que l'exercice de préhension ait été exécuté avec moins d'intensité, ce qui pourrait justifier cette augmentation moins prononcée. Néanmoins, tous les participants ont tout de même vu une augmentation marquée de leur RPP à la suite de l'exécution du protocole d'effort inotrope. En ce qui concerne l'ergocycle, les participants ont eu une augmentation moyenne de leur RPP maximal de 8 677 bpm x mmHg, ce qui est inférieur aux valeurs identifiées dans la littérature, soit environ 12 000 bpm x mmHg (38), mais tout de même substantiel. Cette augmentation accrue par rapport au protocole d'effort inotrope est attendue, considérant que l'ergocycle demande un effort beaucoup plus substantiel et qu'il cause une grande augmentation de la fréquence cardiaque, tel qu'il est indiqué dans le tableau 4.1. Ainsi, bien que le stress myocardique induit par le protocole d'effort inotrope soit inférieur à ce qui est attendu, les deux protocoles engendrent tout de même une augmentation statistiquement significative du RPP ($p = 0.01$ pour l'effort inotrope et $p = 0.0007$ pour l'ergocycle).

Le RPP maximal est une mesure qui permet d'évaluer rapidement l'intensité du stress cardiaque induit par l'exercice, mais ne fournit aucune indication sur l'évolution de ce stress au fil du temps. Or, cette information est importante parce que, comme mentionné dans la méthodologie, les séquences d'acquisition nécessitent des apnées de la part du sujet, ce qui implique que les acquisitions doivent avoir lieu après l'exécution des exercices. La figure 4.5 permet donc de visualiser l'évolution du RPP pour les 6 participants tout au long de l'exécution du protocole d'acquisition d'images. En observant la tendance générale des courbes, il est possible de clairement identifier les deux protocoles d'effort. En effet, le protocole d'effort inotrope se caractérise par une augmentation moins prononcée, mais soutenue du RPP alors que l'ergocycle se présente par un pic significatif. Pour le protocole d'effort inotrope, la figure 4.5 permet de confirmer la stratégie employée pour la synchronisation avec l'acquisition des images. En effet, les participants 1, 4, 5 et

6 voient tous leur RPP maximal pendant l'acquisition des images CMR, alors que les participants 2 et 3 ont leur pic avant les acquisitions, mais présentent tout de même un déclin ralenti lors du lancement des séquences IRM. Ces résultats sont cohérents avec la littérature, étant donné qu'il a été identifié au chapitre 2 que l'exécution d'un exercice de préhension isométrique permettait d'altérer le baroréflexe lors de la phase IV de la manœuvre de Valsalva, engendrant une augmentation du RPP (72). Il est alors possible d'observer pour toutes les courbes des participants qu'il y a un regain de RPP après l'atteinte du sommet initial, témoignant de l'effet de l'exercice de préhension pour maintenir le stress induit par la manœuvre de Valsalva. Cet effet pourrait également être attribué à l'apnée requise pour l'acquisition des images. En effet, il est connu qu'une apnée volontaire cause une hausse du rythme cardiaque et une vasoconstriction périphérique (121, 122), générant donc une augmentation du RPP. Cependant, il est important de noter que cette tendance a également été observée dans les résultats préliminaires du chapitre 3, où les participants n'ont pas eu à faire une apnée volontaire après l'exercice. En ce qui concerne l'ergocycle, la figure 4.5 met en évidence le stress myocardique important que cet exercice engendre. En effet, tous les participants voient un pic de RPP nettement supérieur à celui observé pour le protocole d'effort inotrope, renforçant les conclusions faites à partir des tableaux 4.1 et 4.2. Cependant, tel qu'il l'a été identifié dans la littérature, le RPP des participants chute très rapidement dès l'arrêt de l'exercice et le stress cardiaque induit est beaucoup plus bas lors de l'acquisition des images CMR (67). Malgré cet inconvénient de l'ergocycle, le RPP est tout de même plus élevé lors de la cartographie T1 et T2 pour tous les participants comparativement au protocole d'effort inotrope. Ainsi, d'un point de vue hémodynamique, l'ergocycle a l'avantage d'induire un stress myocardique plus important alors que le protocole d'effort inotrope engendre un stress plus soutenu, ayant un RPP durant l'imagerie plus semblable au RPP maximal.

4.4.2 Répétabilité du protocole d'effort inotrope

Le tableau 4.4 permet d'évaluer la répétabilité du protocole d'effort inotrope. Cette évaluation est importante, car dans l'éventualité où le protocole d'effort inotrope est utilisé dans une étude à plus grande échelle ou dans un contexte clinique, il est essentiel de produire des résultats similaires à chaque exécution pour assurer leur bonne crédibilité. Ainsi, les résultats présentés au tableau 4.4 indiquent que les effets du protocole d'effort inotrope ont une bonne répétabilité, qui se rapproche

d'être excellente. Il est donc possible de procéder à l'analyse des résultats sachant que les valeurs de T1 et T2 peuvent être atteintes avec un bon niveau de répétabilité et ce, avec les deux systèmes d'acquisition. Cependant, il est tout de même important de noter que la répétabilité des résultats obtenus avec le système d'acquisition Siemens est supérieure à celle des résultats découlant du RT-Hawk. Cette particularité sera discutée davantage dans la section comparant les deux systèmes. De plus, une nuance à apporter au résultat de répétabilité avec le système RT-Hawk est que tel qu'énoncé dans la méthodologie, la répétabilité a été évaluée sur uniquement deux participants pour ce système, diminuant l'impact de ce résultat.

4.4.3 Analyse de la qualité des images

Les figures 4.6 à 4.9 donnent un aperçu des images acquises au repos et à la suite de l'exécution des deux protocoles d'effort, pour les deux systèmes d'acquisition utilisés. Ceci permet donc d'évaluer l'impact de ces différents éléments sur la qualité des images obtenues, ce qui affecte ultimement la pertinence des valeurs de T1 et T2 finales.

Pour le protocole d'effort inotrope, il est possible d'observer que les images obtenues à la suite de son exécution ont une qualité très semblable, voire identique, à celle des images au repos. En effet, aucun artefact de mouvement ou bruit supplémentaire ne sont ajoutés aux images par rapport au repos, que ce soit pour les cartographies T1 ou T2, ou pour le système d'acquisition utilisé. Il est important de noter qu'au figures 4.8 et 4.9 pour les coupes basales, des artefacts de mouvement sont définitivement visibles, mais ces artefacts sont tout aussi présent au repos. Cette particularité laisse croire que la qualité d'image réduite pourrait être due au système d'acquisition utilisé, plutôt que le protocole d'effort, surtout considérant que ces artefacts ne sont pas présents aux figures 4.6 et 4.7. Ces résultats sont également cohérents avec les observations faites au tableau 4.1, qui met en évidence l'augmentation modérée de la fréquence cardiaque induite par le protocole d'effort inotrope. Ainsi, le protocole proposé remplit son objectif de fournir des images de haute qualité.

En ce qui concerne les images obtenues après l'exercice à l'ergocycle, les mêmes conclusions ne peuvent être faites. En effet, il est possible d'observer pour la couche basale de la figure 4.6 une déformation significative de la structure du myocarde qui n'est pas reflétée au repos ou dans le protocole d'effort inotrope. Cette déformation rend la segmentation du myocarde beaucoup plus difficile et diminue la crédibilité des valeurs obtenues après le post-traitement. Il est cependant à

noter que pour les couches mid-ventriculaire et apicale, cette déformation n'est pas présente, bien que la qualité des images soit tout de même légèrement réduite. De plus, à la figure 4.7, toujours dans la couche basale, il est possible de remarquer que l'image ne se trouve pas à la même phase du cycle cardiaque que les images au repos et pour l'effort inotrope. En effet, pour les deux premières images, le cœur se retrouve clairement en fin de diastole alors que pour l'image issue de l'ergocycle, le cœur semble avoir débuté la systole. Cette particularité est cohérente avec la littérature qui souligne une difficulté accrue de synchroniser les séquences IRM avec le cycle cardiaque lorsque la fréquence cardiaque est élevée (41, 123). Finalement, les figures 4.8 et 4.9 illustrent clairement que le protocole d'ergocycle cause des artefacts de mouvement lors d'acquisitions avec le système RT-Hawk. En effet, on observe une déformation significative de la couche basale dans la figure 4.8, alors que les trois couches présentent des artefacts de mouvement évidents dans la figure 4.9. En somme, bien que l'ergocycle engendre un stress myocardique plus important, son impact négatif sur la qualité des images est indéniable. Cette particularité complique significativement les tâches de post-traitement et réduit la crédibilité des valeurs T1 et T2 obtenues. De plus, lors du processus d'acquisition des données, il a été jugé à multiple reprises qu'il était nécessaire de refaire une acquisition parce que la qualité des images était trop sévèrement impactée. Malgré cela, la figure 4.11 ne présente pas de graphique pour les participants 1 et 5 pour l'ergocycle, car les images ont été jugées inutilisables.

Les figures 4.6 à 4.9 permettent également de comparer le système d'acquisition RT-Hawk à celui de Siemens. Tel qu'abordé précédemment, les coupes basales au repos et après l'effort inotrope de la figure 4.9 présentent des artefacts significatifs qui ne sont pas présents à la figure 4.7. De plus, bien que les images de Siemens soient affectées par le protocole d'ergocycle, celles issues du système RT-Hawk semblent subir davantage les effets négatifs du protocole sur la qualité des images. Néanmoins, les images provenant du système d'acquisition RT-Hawk sont d'une qualité acceptable pour conduire cette étude.

Finalement, un autre point important à soulever est qu'à partir des figures 4.6 à 4.9, on observe une tendance générale que les coupes apicales sont les cartographies ayant la qualité d'image la plus basse pour les paramètres T1 et T2. Ceci est probablement dû au fait que la superficie de la coupe transversale du cœur est significativement plus petite à l'apex, comparativement aux sections mid-ventriculaires et basales. Cette particularité est reflétée par le fait que les coupes apicales sont celles

qui ont posé le plus de problèmes lors du post-traitement des images et apporte une nuance aux résultats observés spécifiquement sur cette région.

4.4.4 Comparaison des valeurs T1 et T2 entre le repos, l'effort inotrope et l'ergocycle

L'analyse des figures 4.10 à 4.13 permet de mettre en évidence que le protocole d'effort inotrope n'engendre pas des changements de T1 et T2 aussi substantiels que le protocole d'ergocycle. En effet, les figures 4.10 et 4.11 offrent une intuition de manière visuelle des effets des deux protocoles d'effort et permettent une première comparaison entre le protocole d'effort inotrope et l'ergocycle, alors que les figures 4.12 et 4.13 ont une approche plus quantitative.

Les figures 4.10 et 4.12 témoignent de l'augmentation significative du T1 pour l'ergocycle, alors que l'effet de l'effort inotrope n'a pas été aussi bien transmis aux cartographies T1. Ces résultats sont cohérents avec les résultats hémodynamiques analysés précédemment, où le stress myocardique induit était beaucoup plus grand pour l'ergocycle. Ces constatations sont également cohérentes avec la littérature, qui suggère qu'un stress cardiaque induit une augmentation du T1 et que l'amplitude de cette augmentation est corrélée au RPP maximal observé durant l'effort (38, 39). Malgré les résultats moins probants pour le protocole d'effort inotrope, un des six participants a tout de même observé une augmentation significative du T1 après son exécution, témoignant de son potentiel à induire des changements observables dans ces cartographies. En effet, il est également important de rappeler que les RPP maximaux observés durant l'acquisition des images pour ce protocole étaient en moyenne moins de la moitié de ceux observés lors des résultats préliminaires. Ainsi, il serait pertinent de raffiner davantage le protocole d'effort inotrope pour atteindre ces valeurs lors de l'acquisition des images.

Pour les effets des protocoles d'effort sur T2, les figures 4.11 et 4.13 illustrent une tendance inverse à celle identifiée pour T1. En effet, l'ergocycle a induit une réduction significative des T2 par rapport au repos, alors que les effets du protocole d'effort inotrope étaient moins marqués. Il est donc possible de conclure à partir de ces figures que, tout comme T1, les effets sur T2 sont proportionnels à l'amplitude du stress myocardique. Cependant, ces résultats ne concordent pas nécessairement avec la littérature, qui présente des résultats inconsistants sur l'effet de l'effort sur ce paramètre (38, 46, 47). En effet, tel que mentionné au chapitre 2, plusieurs études n'ont pas identifié de réactivité significative au stress pour ce paramètre (38, 47), alors que les figures 4.11

et 4.13 illustrent un impact clair de l'effort sur T2. Il a cependant été identifié par Nickander et al. que T2 était corrélé à la perfusion du myocarde (46). Or, une augmentation du RPP induit une augmentation de la perfusion du myocarde, ce qui ferait en sorte que les résultats obtenus concorderaient avec cette étude. Cependant, une corrélation positive a été identifiée dans cette étude, signifiant qu'une augmentation de la perfusion sanguine entraîne une augmentation du T2, ce qui n'est pas observé dans les résultats présentés aux figures 4.11 et 4.13. L'observation de Nickander et al. est également logique d'un point de vue physiologique, étant donné qu'une augmentation de la perfusion entraîne une augmentation de la teneur en eau libre, ce qui devrait augmenter T2 selon ce qui a été identifié au chapitre 2 (30, 42). Les résultats présentés dans les figures 4.11 et 4.13 ne concordent donc pas avec la revue de littérature et peuvent potentiellement être expliqués par des inhomogénéités dans le champ magnétique. Il est cependant nécessaire d'étudier ce sujet davantage avant d'arriver à une conclusion claire.

La figure 4.12 a aussi permis de souligner que les protocoles d'effort engendraient une augmentation de la variance des distributions des temps de relaxation selon les 16 segments AHA, avec un effet beaucoup plus prononcé pour les valeurs découlant du protocole d'ergocycle. Cette particularité peut être due au fait que la qualité des images est grandement réduite par l'exécution du protocole d'ergocycle, introduisant une plus grande variance dans les résultats. Il se peut aussi que cette variance accrue soit due au potentiel que le protocole d'ergocycle engendre des changements locaux dans le myocarde, plutôt qu'un changement uniforme à travers les 16 segments AHA. En effet, dans la figure 4.12, les participants qui voient une augmentation de leur variance à l'ergocycle sont aussi les participants qui ont témoigné d'une augmentation du T1 pour cet exercice, alors que les participants qui n'ont pas une variance accrue coïncident avec ceux qui n'ont pas vu une augmentation significative du T1.

Afin d'explorer cette éventualité davantage, il est possible de se référer aux figures 4.14 à 4.17 qui illustrent la réactivité en T1 et T2 des différents segments AHA en réponse au protocole d'effort inotrope et au protocole d'ergocycle. Ainsi, les figures 4.14 et 4.15 permettent d'identifier que les deux protocoles d'efforts ne semblent pas induire des effets spécifiques à une région particulière en T1, alors que les figures 4.16 et 4.17 permettent d'arriver au même constat pour les valeurs de T2. Ces résultats indiquent donc que la variance accrue observée à la figure 4.12 est probablement due à une diminution de la qualité des images et non à des changements locaux. Cependant, les figures 4.14 à 4.17 permettent également de faire des considérations intéressantes, en particulier

pour le protocole d'effort inotrope. En effet, il a été remarqué que les valeurs se trouvant sur l'apex sont généralement plus extrêmes pour les deux protocoles d'effort. De plus, ces figures ont mis en évidence que les segments se trouvant sur l'apex présentaient des valeurs de réactivité parfois opposées à la tendance générale du reste du myocarde pour quelques participants. En effet, pour T1, les participants 3 et 4 ont présenté cet effet à l'effort inotrope, alors que le participant 5 a illustré la même particularité à l'ergocycle. Or, il a été déterminé que le participant 3 a présenté une augmentation significative en T1 pour l'effort inotrope, alors que le participant 4 n'a pas vu une telle augmentation. À l'ergocycle, le participant 5 n'a également pas présenté une augmentation significative. Il a également été soulevé à la section 4.4.3 que les images de l'apex étaient généralement celles ayant une qualité inférieure par rapport aux autres coupes et que le post-traitement de ces dernières présentait un défi supplémentaire. Il est donc possible que cette qualité d'image inférieure ait affecté les résultats, apportant une nuance à l'affirmation que les participants 4 et 5 n'ont pas vu une augmentation significative de leurs valeurs de T1 à l'effort inotrope et à l'ergocycle respectivement. Pour T2, ce même effet a été observé, mais avec une tendance inversée par rapport à T1. Ainsi, les participants 3 et 5 ont présenté des valeurs de réactivité plus élevées à l'apex pour l'effort inotrope, mais cette particularité n'a pas été remarquée à l'ergocycle. Considérant que la réduction de T2 était homogène sur les autres segments, une nuance est donc importante à apporter à l'affirmation que le protocole d'effort inotrope n'a pas engendré une diminution significative de T2 pour le participant 5. Il serait donc pertinent dans de prochaines études de prendre plus de coupes en axe court afin de mieux cartographier le myocarde et évaluer si cette particularité est toujours présente.

4.4.5 Comparaison des protocoles d'effort inotrope et d'ergocycle

Tel qu'illustré par les résultats hémodynamiques, l'ergocycle engendre un stress myocardique significativement supérieur à celui induit par le protocole d'effort inotrope. Cette particularité se traduit en une augmentation marquée des T1 pour l'ergocycle, alors que cette augmentation n'est pas aussi prononcée pour le protocole d'effort inotrope. Cet effet est aussi observable sur les cartographies T2, mais à l'inverse, où l'ergocycle engendre une diminution marquée de T2 alors que la diminution provoquée par le protocole d'effort inotrope est plus modeste. Cependant, il est important de noter que l'ergocycle reposait principalement sur une augmentation de la fréquence

cardiaque pour induire le stress, n'étant pas en accord avec les objectifs de l'étude. De plus, cette particularité a eu un effet néfaste significatif sur la qualité des images enregistrées, diminuant la crédibilité des résultats T1 et T2 obtenus. L'ergocycle a également imposé des complications techniques et logistiques non négligeables, surtout dans le contexte de l'acquisition d'un grand volume d'images CMR. En effet, l'installation de l'ergocycle dans le scanner IRM était une tâche non triviale qui ajoutait un temps significatif à la durée de l'examen. De plus, l'exécution du protocole d'ergocycle était plus coûteuse en temps que le protocole d'effort inotrope. En effet, le protocole d'effort inotrope requiert une période d'exercice d'une durée de 3 min 10 secondes (figure 4.1) alors que le protocole d'ergocycle avait un exercice d'une durée de 8 minutes (section 4.2.3), soit plus de 2.5 fois plus longue. Aussi, l'ergocycle requérait un protocole personnalisé basé sur la FTP du participant, alors que le protocole d'effort inotrope était identique pour tous les participants. L'accumulation de toutes ces complications fait en sorte que l'examen qui utilise l'ergocycle est beaucoup plus long et complexe que celui qui utilise l'effort inotrope. Il est également important de noter que les séquences d'acquisition d'images utilisées requéraient une apnée du participant lors de l'utilisation du système Siemens. Ainsi, l'ergocycle augmentant significativement la fréquence cardiaque, l'exécution de cette apnée a été particulièrement difficile pour les participants lors de l'acquisition des images à l'effort. Ceci a causé la reprise de plusieurs images, causant la perte supplémentaire du stress cardiaque induit lors des acquisitions finales. Finalement, les participants ont souligné que l'effort à l'ergocycle était substantiel et pouvait causer certains inconforts. Or, le protocole d'effort inotrope propose des solutions à ces problèmes. En effet, tel que mentionné précédemment, la qualité des images est préservée avec ce protocole, permettant d'avoir des résultats plus représentatifs de la réalité et en maintenant une sensibilité à des changements subtiles dans le myocarde. Le protocole requiert des installations minimales et peu dispendieuses comparativement à l'ergocycle et se caractérise par un temps d'exécution réduit. Finalement, les participants n'ont pas eu de difficulté à maintenir une apnée lors des acquisitions et ont témoigné d'un inconfort moindre comparativement à l'ergocycle. Ainsi, le protocole d'effort inotrope proposé rencontre plusieurs objectifs de ce projet de recherche, mais a induit un stress myocardique qui n'a pas été observé sur les cartographies T1 et T2 pour la majorité des participants. Ce résultat fait en sorte que le protocole ne rencontre pas l'objectif principal du projet de recherche. Cependant, l'effort inotrope proposé démontre tout de même du potentiel, considérant sa répétabilité bonne à excellente, son respect des contraintes associées aux patients atteints

d'insuffisance cardiaque et le fait qu'une augmentation significative du T1 a été observée pour un des six participants, alors que le stress myocardique induit était inférieur à celui obtenu lors des résultats préliminaires. Il serait donc pertinent de chercher à optimiser ce protocole afin d'accéder à son plein potentiel.

4.4.6 Comparaison des systèmes d'acquisition Siemens et RT-Hawk

Le dernier objectif de ce projet de recherche est de comparer le système d'acquisition RT-Hawk à celui de Siemens afin d'évaluer le potentiel de bénéficier de ce nouvel outil dans de futurs projets de recherche ou applications cliniques. En effet, le système d'acquisition RT-Hawk permet entre autres d'obtenir des images CMR en temps réel et utilise des séquences de cartographie T1 et T2 qui ne nécessitent pas d'apnée. Ces avantages sont particulièrement intéressants dans le contexte du Ex-CMR, car la possibilité d'imager pendant l'exécution de l'exercice devient accessible. Ainsi, il n'est pas nécessaire d'attendre après l'exercice pour performer les acquisitions, ce qui est un avantage notable étant donné qu'il a été observé à la figure 4.5 et dans la littérature que le stress myocardique chute abruptement dès l'arrêt de l'exercice (67). Afin de comparer les deux systèmes d'acquisition, il a cependant été décidé d'acquérir les images au même moment et ainsi de ne pas bénéficier de ces avantages pour s'assurer d'avoir une comparaison équitable, malgré le fait que les images RT-Hawk ont été acquises sans apnée.

Tel que discuté précédemment, le tableau 4.4 démontre que l'exécution du protocole d'effort inotrope avec le système d'acquisition RT-Hawk présente des résultats reproductibles. Il est cependant important de se rappeler que ces résultats ont été obtenus avec deux participants, alors que la répétabilité du protocole avec Siemens a été établie à partir de trois participants. Ceci fait donc en sorte que la répétabilité du système RT-Hawk est moins certaine. De plus, le tableau 4.4 met en évidence que le système d'acquisition Siemens présente des résultats plus reproductibles que RT-Hawk, considérant que les valeurs de ICC sont plus élevées pour Siemens autant pour T1 que T2.

Il a également été observé aux figures 4.8 et 4.9 que RT-Hawk semble être plus susceptible aux artefacts de mouvement et présente généralement des images de moins haute qualité que celles obtenues avec le système d'acquisition Siemens.

Les figures 4.18 et 4.19 permettent aussi de comparer le système d'acquisition RT-Hawk à celui de Siemens. En effet, ces figures illustrent les distributions des segments AHA au repos et à l'effort inotrope des participants, ces distributions étant obtenues à partir de cartographies T1 et T2 provenant de RT-Hawk. Ainsi, en comparant ces figures aux figures 4.12 et 4.13, il est possible de déterminer si RT-Hawk produit des résultats similaires à Siemens. Ainsi, la figure 4.18 illustre que le participant 3 a vu une augmentation significative de T1 après l'effort, constat qui est partagé avec la figure 4.12. Cependant, le système RT-Hawk a également permis d'atteindre des résultats qui indiquent que les participants 2, 5 et 6 voient une diminution de T1 à l'effort. Ceci n'est pas cohérent avec les résultats obtenus avec Siemens, qui indiquent soit une augmentation de T1 ou aucun changement associé à un stress myocardique. De plus, ces résultats pour trois participants provenant de RT-Hawk ne sont pas cohérents avec la littérature qui indique qu'un effort est associé à une augmentation de T1 (38, 39). En revanche, il est important de noter que le participant 2 présente des valeurs de T1 anormalement élevées au repos, comparativement à celles des autres participants dans le même état physiologique. En effet, ces valeurs ne concordent pas avec les valeurs standard identifiées au tableau 2.1 de la revue de littérature, ce qui laisse croire que ce sont probablement des valeurs aberrantes. Cette nuance fait donc en sorte que la diminution de T1 observée pour le participant 2 n'est probablement pas représentative. Néanmoins, cette diminution est tout de même observée pour deux autres participants, laissant croire que la qualité d'image réduite du système d'acquisition RT-Hawk a un impact sur les résultats observés. En ce qui concerne T2, la figure 4.19 illustre que le système RT-Hawk a permis l'obtention de résultats qui indiquent que le paramètre T2 reste inchangé ou diminue avec l'effort. Ce résultat est cohérent avec ceux observés à partir du système d'acquisition Siemens.

Finalement, les diagrammes en boîte des figures 4.18 et 4.19 présentent des quartiles beaucoup plus espacés que ceux des figures 4.12 et 4.13 pour certains participants, témoignant d'une plus grande variance des résultats issus de RT-Hawk, ce qui est cohérent avec les observations faites à partir des figures 4.8 et 4.9, qui illustrent une qualité d'image inférieure pour RT-Hawk. Cette plus grande variance est cependant explorée plus en détails à l'aide des figures 4.20 et 4.21. En effet, les temps de relaxation longitudinaux présentés à la figure 4.20 semblent être plutôt homogènes pour les participants 2, 5 et 6, ne présentant pas le même problème que Siemens pour les valeurs apicales. Ceci laisse croire que les diminutions de T1 pour les participants 5 et 6 peuvent potentiellement être dues à une surestimation de T1 au repos, tel qu'il l'a été identifié pour le

participant 2. Cependant, pour le participant 4 et tous les participants de la figure 4.21, de grandes variations ont été observées entre les couches basale, mid-ventriculaire et apicale en termes de réactivité. Cette particularité n'a pas été relevée pour les figures 4.14 et 4.16 qui illustrent les valeurs de réactivité pour le système d'acquisition Siemens. Ainsi, ces variations témoignent de l'information changeante d'une coupe à l'autre pour les cartographies T1 et T2 issues de RT-Hawk, ce qui est cohérent avec les autres observations faites sur ce système d'acquisition.

Cependant, bien que la qualité d'image soit inférieure avec le système d'acquisition RT-Hawk, cet outil présente des avantages non-négligeables qui sont particulièrement utiles en contexte d'Ex-CMR. Il est donc pertinent de poursuivre les efforts permettant de se familiariser avec ce système, afin de profiter de ses nombreux bénéfices. Il est également important de noter que le système RT-Hawk est homologué par la Food and Drug Administration (49), témoignant du succès de cet outil. Il serait donc pertinent de tenter de cibler l'origine de ces variations afin d'améliorer l'intégration de ce système dans le protocole proposé et ainsi accentuer son potentiel.

4.4.7 Limites et propositions d'amélioration

Afin d'apporter une nuance aux résultats présentés dans cette étude, il est important de considérer les limitations de cette dernière. Tout d'abord, les résultats présentés sont basés sur une expérimentation effectuée dans un seul centre avec une population d'uniquement six participants. Une si petite population est donc vulnérable aux données aberrantes ou aux erreurs d'exécution et ne présente pas une très grande robustesse statistique. Ensuite, la quantification du stress myocardique induit était fortement fondée sur la mesure du RPP, une métrique non invasive et rapide à mesurer. Cependant, bien qu'il soit connu que le RPP est corrélé à la consommation en oxygène du myocarde, donc du stress induit, cette métrique ne remplace pas des méthodes de mesure de perfusion plus invasives. Une autre limitation importante du protocole d'effort inotrope est la difficulté à évaluer la qualité d'exécution du protocole au moment de la prise de données. En effet, la méthode de Valsalva est monitorée en observant la pression intraorale mais l'exercice de préhension isométrique ne peut pas être évalué. De plus, tel que mentionné précédemment, le protocole est contraint à imposer la prise d'images après son exécution, entraînant une perte du stress induit. Cette limitation peut éventuellement être contournée avec l'avènement de techniques d'imagerie en temps réel ne nécessitant pas d'apnée, tel que l'utilisation du RT-Hawk. Finalement,

le myocarde du ventricule gauche a été représenté par uniquement trois coupes (basale, mid-ventriculaire et apicale). Il serait pertinent lors d'expérimentations plus exhaustives d'acquérir plus de coupes selon l'axe court du cœur afin d'évaluer les effets sur une plus grande proportion du myocarde. Finalement, il serait pertinent d'explorer des opportunités d'optimisation du protocole d'effort inotrope afin de maximiser le stress myocardique induit. En effet, il serait intéressant de tester une exécution simultanée de la manœuvre de Valsalva et de l'exercice de préhension isométrique, considérant qu'il a été identifié dans la revue de littérature que la combinaison des efforts peut générer une plus grande augmentation du RPP (72, 73, 74). De plus, l'exercice de préhension dans le protocole présenté se faisait sur des intervalles de courte durée, alors que des augmentations significatives ont été reportées dans la littérature lorsque l'exercice était effectué à une intensité modérée, mais sur une plus longue durée (75, 78). Enfin, trouver un moyen de donner un retour au participant en temps réel de l'intensité de son exécution du protocole lui permettrait d'ajuster son effort pour avoir des résultats plus significatifs et augmenter davantage la répétabilité. En effet, lors d'acquisition d'images, les participants exécutaient le protocole selon ce qu'ils pensaient être le bon niveau d'intensité et même si les pressions intraorales étaient enregistrées, ces valeurs ne leur étaient pas communiquées. Or, pendant l'obtention des résultats du chapitre 3, les participants n'étaient pas dans un scanner IRM et pouvaient donc voir leur pression intraorale au moment de l'exécution de l'exercice. Ce facteur a peut-être contribué au fait que les RPP maximaux observés au chapitre 3 étaient beaucoup plus élevés qu'au chapitre 4. La même logique peut être appliquée à l'exercice de préhension en incorporant des dynamomètres compatibles avec un environnement IRM.

CHAPITRE 5 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

L'insuffisance cardiaque demeure un défi clinique majeur, en particulier lorsqu'elle est induite par des traitements de chimiothérapie comme les anthracyclines. Ces agents, bien que très efficaces contre plusieurs types de cancers, entraînent une cardiotoxicité pouvant se manifester tardivement, rendant cruciale la mise en place d'outils diagnostiques sensibles, reproductibles et non invasifs pour la détection précoce de la dysfonction myocardique. Dans ce contexte, la CMR s'impose comme une modalité de choix, notamment par sa capacité à caractériser finement les tissus myocardiques par les temps de relaxation T1 et T2, qui sont influencés par la fibrose, l'œdème ou encore les altérations de la perfusion. Le présent projet s'est ainsi articulé autour d'un objectif central : le développement et l'évaluation d'un protocole d'effort inotrope innovant, compatible avec l'IRM, capable d'induire un stress cardiaque significatif sans provoquer d'augmentation marquée de la fréquence cardiaque. Ce point est fondamental pour la sécurité des patients atteints d'insuffisance cardiaque, qui tolèrent mal des efforts importants, et pour la qualité des images IRM, souvent compromise lorsque la fréquence cardiaque est trop élevée.

À travers une approche méthodologique fondée sur une revue de la littérature, un protocole combinant la manœuvre de Valsalva et la préhension isométrique a été conçu afin d'obtenir un stress myocardique mesurable tout en minimisant les artefacts de mouvement. Les résultats obtenus ont confirmé la faisabilité du protocole d'effort inotrope, tant sur le plan technique qu'en termes de tolérance par les participants. Il a été démontré que ce protocole génère une élévation significative du RPP, bien qu'inférieure à celle obtenue avec l'ergocycle. Toutefois, cette réponse plus modérée s'est avérée suffisante pour permettre l'acquisition d'images de haute qualité, avec une bonne répétabilité des mesures de T1 et T2.

La comparaison avec le protocole d'effort classique par ergocycle a mis en évidence les forces et les limites de chaque approche. D'un côté, l'ergocycle génère un stress myocardique plus important, associé à des augmentations plus marquées des T1 et des diminutions de T2. Cependant, cette méthode introduit des artefacts significatifs, une grande variabilité des données et comporte des contraintes techniques et cliniques majeures, rendant son intégration dans la routine clinique difficile, surtout chez des patients fragiles. De l'autre, le protocole inotrope offre une alternative

mieux tolérée, techniquement plus simple et surtout mieux adaptée à une application potentielle chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque dans un environnement d'IRM. Il a toutefois montré une efficacité peu significative selon les participants et ses effets sur les cartographies T1 et T2 restent à optimiser. Les résultats de ce mémoire suggèrent donc que le protocole d'effort inotrope possède un potentiel réel pour devenir une méthode de stress physiologique viable en IRM cardiaque, en particulier dans des contextes où l'utilisation de l'ergocycle est contre-indiquée ou techniquement difficile. Il ouvre la voie à des perspectives prometteuses, tant pour la recherche que pour la pratique clinique, à condition de poursuivre les efforts d'optimisation du protocole afin d'augmenter le stress myocardique induit tout en préservant la qualité des images. Des ajustements tels que l'augmentation de la durée ou de l'intensité des exercices, ou l'utilisation d'un retour d'information en temps réel de la pression intraorale et de la force de préhension au participant pourraient améliorer la standardisation et l'efficacité du protocole.

L'étude a également permis d'évaluer le potentiel du système d'acquisition RT-Hawk, en le comparant au système conventionnel de Siemens. RT-Hawk présente plusieurs avantages : il permet une acquisition en temps réel, sans apnée, et utilise des algorithmes d'intelligence artificielle pour automatiser la localisation cardiaque. Ces caractéristiques sont particulièrement prometteuses dans un contexte d'IRM à l'effort, où la synchronisation avec la respiration et le cycle cardiaque constitue un défi majeur. Les données de cette étude ont démontré que les cartographies T1 et T2 obtenues avec RT-Hawk sont exploitables et montrent une bonne reproductibilité. Cependant, cette reproductibilité reste plus faible que celle observée pour le système de Siemens et les images obtenues présentaient une qualité légèrement inférieure, avec davantage d'artefacts. Cette observation a été confirmée par une variance plus élevée dans les distributions de réactivité T1 et T2. De plus, des différences significatives ont été observées dans les valeurs de réactivité en T1 entre Siemens et RT-Hawk pour les mêmes participants, suggérant que le système d'acquisition ou les séquences utilisées influencent les résultats obtenus. Cela souligne la nécessité de comparer les valeurs obtenues de T1 et T2 entre le repos et l'effort dans des conditions les plus similaires possibles. Néanmoins, le potentiel du système RT-Hawk pour des acquisitions continues pendant l'effort demeure considérable et justifie son inclusion dans des travaux futurs.

En somme, le protocole d'effort inotrope proposé constitue une alternative prometteuse aux stratégies classiques de stress cardiaque par ergocycle. Bien qu'il génère un stress moins intense, il présente de nombreux avantages : meilleure qualité d'image, tolérance accrue, faible coût,

simplicité de mise en œuvre, et bonne répétabilité. Son efficacité pourrait être améliorée par des ajustements ciblés, notamment une intensification du stress induit ou une exécution simultanée des manœuvres. De plus, l'intégration future du système RT-Hawk, avec ses capacités d'imagerie sans apnée, pourrait permettre des acquisitions pendant l'effort, supprimant donc la perte transitoire de stress entre l'exercice et la prise d'image. Ainsi, cette étude jette les bases d'une nouvelle approche d'Ex-CMR, centrée sur l'adaptation aux limitations physiologiques des patients et à l'optimisation de la qualité d'images. Elle ouvre la voie à des études cliniques plus larges visant à améliorer cette approche et à explorer son applicabilité dans des populations atteintes de pathologies cardiaques.

RÉFÉRENCES

1. A. Mosterd and A. W. Hoes, "Clinical epidemiology of heart failure," *Heart*, pp. 1137-1146, 2007.
2. D. Périé, N. Dahdah, A. Foudis and D. Curnier, "Multi-parametric MRI as an indirect evaluation tool of the mechanical properties of in-vitro cardiac tissues," *BMC Cardiovascular Disorders*, pp. 13-24, 2013.
3. M. Aissiou, D. Curnier, M. Caru, T. Hafyane, L. Leleu, M. Krajcinovic, C. Laverdière, D. Sinnett, G. Andelfnger, F. Cheriet and D. Périé, "Detection of doxorubicin-induced cardiotoxicity using myocardial T1 and T2 relaxation times in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors," *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, vol. 38, pp. 873-882, 2022.
4. R. Grenier, D. Périé, G. Gilbert, G. Beaudoin and D. Curnier, "Assessment of Mechanical Properties of Muscles from Multi-Parametric Magnetic Resonance Imaging," *J. Biomedical Science and Engineering*, pp. 593-603, 2014.
5. J. S. Gottdiener, D. J. Mathisen, J. S. Borer, R. O. Bonow, C. E. Myers, L. H. Barr, D. E. Schwartz, S. L. Bacharach, M. V. Green and S. A. Rosenberg, "Doxorubicin Cardiotoxicity: Assessment of Late Left Ventricular Dysfunction By Radionuclide Cineangiography," *Annals of Internal Medicine*, vol. 94, no. 4, pp. 430-435, 1981.
6. S. Nakamori, A. Fahmy, J. Jang, H. El-Rewaidy, U. Neisius, S. Berg, B. Goddu, P. Pierce, J. Rodriguez, T. Hauser, L. H. Ngo, W. J. Manning and R. Nezafat, "Changes in Myocardial Native T1 and T2 After Exercise Stress : A Noncontrast CMR Pilot Study," *JACC: Cardiovascular Imaging*, vol. 13, no. 3, pp. 667-680, 2020.
7. Abraham, W, Psotka, M, Fiuzat, M. et al. Standardized Definitions for Evaluation of Heart Failure Therapies: Scientific Expert Panel From the Heart Failure Collaboratory and Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol HF*. 2020 Dec, 8 (12) 961–972. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.10.002>
8. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021 Feb;11(1):263-276. doi: 10.21037/cdt-20-302. PMID: 33708498; PMCID: PMC7944197.

9. Yang MS, Abdallah MB, Bashir Z, Khalife W. Heart Failure Beyond the Diagnosis: A Narrative Review of Patients' Perspectives on Daily Life and Challenges. *J Clin Med*. 2024 Nov 29;13(23):7278. doi: 10.3390/jcm13237278. PMID: 39685735; PMCID: PMC11642059.
10. Shams P, Goyal A, Makaryus AN. Left Ventricular Ejection Fraction. [Updated 2025 Jun 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459131>
11. Cohn JN. Structural basis for heart failure. Ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. *Circulation*. 1995 May 15;91(10):2504-7. doi: 10.1161/01.cir.91.10.2504. PMID: 7743609.
12. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front Cardiovasc Med*. 2020 Mar 18;7:26. doi: 10.3389/fcvm.2020.00026. PMID: 32258060; PMCID: PMC7093379.
13. Volkova M, Russell R 3rd. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev*. 2011 Nov;7(4):214-20. doi: 10.2174/157340311799960645. PMID: 22758622; PMCID: PMC3322439.
14. Hughes ML, Bailliard F, Taylor A, Levitt G. Characterisation of the long-term effects of anthracycline-associated myocardial toxicity using cardiac MRI; a pilot study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009 Jan 28;11(Suppl 1):P95. doi: 10.1186/1532-429X-11-S1-P95. PMCID: PMC7860865.
15. Margossian R, Schwartz ML, Prakash A, Wruck L, Colan SD, Atz AM, Bradley TJ, Fogel MA, Hurwitz LM, Marcus E, Powell AJ, Printz BF, Puchalski MD, Rychik J, Shirali G, Williams R, Yoo SJ, Geva T; Pediatric Heart Network Investigators. Comparison of echocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging measurements of functional single ventricular volumes, mass, and ejection fraction (from the Pediatric Heart Network Fontan Cross-Sectional Study). *Am J Cardiol*. 2009 Aug 1;104(3):419-28. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.03.058. Epub 2009 Jun 6. PMID: 19616678; PMCID: PMC2741330.
16. Jenkins, C, Bricknell, K, Hanekom, L. et al. Reproducibility and accuracy of echocardiographic measurements of left ventricular parameters using real-time three-dimensional echocardiography. *JACC*. 2004 Aug, 44 (4) 878–886.<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.05.050>
17. Grossman, W. (2000). "Defining Diastolic Dysfunction." 101(17): 2020-2021.

18. Sherif F. Nagueh, Left Ventricular Diastolic Function: Understanding Pathophysiology, Diagnosis, and Prognosis With Echocardiography, JACC: Cardiovascular Imaging, Volume 13, Issue 1, Part 2, 2020, Pages 228-244, ISSN 1936-878X, <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.10.038>.
19. Neuendorff NR, Loh KP, Mims AS, Christofyllakis K, Soo WK, Bölükbasi B, Oñoro-Algar C, Hundley WG, Klepin HD. Anthracycline-related cardiotoxicity in older patients with acute myeloid leukemia: a Young SIOG review paper. *Blood Adv*. 2020 Feb 25;4(4):762-775. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000955. PMID: 32097461; PMCID: PMC7042993.
20. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Apr;29(4):277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011. PMID: 27037982.
21. Obokata, M, Reddy, Y, Borlaug, B. Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Understanding Mechanisms by Using Noninvasive Methods. *J Am Coll Cardiol Img*. 2020 Jan, 13 (1_Part_2) 245–257. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.12.034>
22. Mabudian L, Jordan JH, Bottinor W, Hundley WG. Cardiac MRI assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Sep 27;9:903719. doi: 10.3389/fcvm.2022.903719. PMID: 36237899; PMCID: PMC9551168.
23. Lahoti, N., Jabbour, R. J., Ariff, B., & Wang, B. X. (2021). Cardiac Mri in Cardiomyopathies. *Future Cardiology*, 18(1), 51–65. <https://doi.org/10.2217/fca-2020-0233>
24. Mayala HA, Bakari KH, Zhaohui W. The role of cardiac magnetic resonance (CMR) in the diagnosis of cardiomyopathy: A systematic review. *Malawi Med J*. 2018 Dec;30(4):291-295. doi: 10.4314/mmj.v30i4.13. PMID: 31798809; PMCID: PMC6863424.
25. Pai A, Shetty R, Hodis B, et al. Magnetic Resonance Imaging Physics. [Updated 2023 Apr 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564320>

26. Plewes DB, Kucharczyk W. Physics of MRI: a primer. *J Magn Reson Imaging*. 2012 May;35(5):1038-54. doi: 10.1002/jmri.23642. Erratum in: *J Magn Reson Imaging*. 2014 Nov;40(5):1252. PMID: 22499279.
27. Arora, Harneet. (2018). Review of basic Concepts involved in Magnetic Resonance Imaging. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*. 8. 10.26717/BJSTR.2018.08.001726.
28. Nagarajan, R. *MRI parameter for beginners*. University of Massachusetts Amherst, Institute for Applied Life Sciences. Retrieved from <https://www.umass.edu/ials/sites/default/files/facilities/MRI%20Parameter%20for%20Beginners.pdf>
29. MRI Master. *TR and TE in MRI*. Retrieved July 5, 2025, from <https://mrimaster.com/tr-and-te-in-mri/>
30. Kim PK, Hong YJ, Im DJ, Suh YJ, Park CH, Kim JY, Chang S, Lee HJ, Hur J, Kim YJ, Choi BW. Myocardial T1 and T2 Mapping: Techniques and Clinical Applications. *Korean J Radiol*. 2017 Jan-Feb;18(1):113-131. doi: 10.3348/kjr.2017.18.1.113. Epub 2017 Jan 5. PMID: 28096723; PMCID: PMC5240500.
31. Chow K, Hayes G, Flewitt JA, Feuchter P, Lydell C, Howarth A, Pagano JJ, Thompson RB, Kellman P, White JA. Improved accuracy and precision with three-parameter simultaneous myocardial T₁ and T₂ mapping using multiparametric SASHA. *Magn Reson Med*. 2022 Jun;87(6):2775-2791. doi: 10.1002/mrm.29170. Epub 2022 Feb 8. PMID: 35133018.
32. Stainsby JA, Slavin GS. Comparing the accuracy and precision of SMART1Map, SASHA and MOLLI. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014 Jan 16;16(Suppl 1):P11. doi: 10.1186/1532-429X-16-S1-P11. PMCID: PMC4044016.
33. Karamitsos TD, Piechnik SK, Banyersad SM, Fontana M, Ntusi NB, Ferreira VM, et al. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:488–497. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.11.013.
34. Sado DM, Maestrini V, Piechnik SK, Banyersad SM, White SK, Flett AS, et al. Noncontrast myocardial T1 mapping using cardiovascular magnetic resonance for iron overload. *J Magn Reson Imaging*. 2015;41:1505–1511. doi: 10.1002/jmri.24727.

35. Vachha B, Huang SY. MRI with ultrahigh field strength and high-performance gradients: challenges and opportunities for clinical neuroimaging at 7 T and beyond. *Eur Radiol Exp*. 2021 Aug 26;5(1):35. doi: 10.1186/s41747-021-00216-2. PMID: 34435246; PMCID: PMC8387544.
36. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med*. 2004 Jul;52(1):141-6. doi: 10.1002/mrm.20110. PMID: 15236377.
37. Zhao, L., Li, S., Ma, X. *et al*. Systolic MOLLI T1 mapping with heart-rate-dependent pulse sequence sampling scheme is feasible in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Magn Reson* 18, 13 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12968-016-0232-7>
38. Nakamori S, Fahmy A, Jang J, El-Rewaidy H, Neisius U, Berg S, Goddu B, Pierce P, Rodriguez J, Hauser T, Ngo LH, Manning WJ, Nezafat R. Changes in Myocardial Native T₁ and T₂ After Exercise Stress: A Noncontrast CMR Pilot Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Mar;13(3):667-680. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.05.019. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31326484.
39. Burrage, M.K., Shanmuganathan, M., Zhang, Q. *et al*. Cardiac stress T1-mapping response and extracellular volume stability of MOLLI-based T1-mapping methods. *Sci Rep* 11, 13568 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92923-4>
40. Bohnen S, Prüßner L, Vettorazzi E, Radunski UK, Tahir E, Schneider J, Cavus E, Avanesov M, Stehning C, Adam G, Blankenberg S, Lund GK, Muellerleile K. Stress T1-mapping cardiovascular magnetic resonance imaging and inducible myocardial ischemia. *Clin Res Cardiol*. 2019 Aug;108(8):909-920. doi: 10.1007/s00392-019-01421-1. Epub 2019 Jan 30. PMID: 30701297.
41. Piechnik, S.K., Neubauer, S. & Ferreira, V.M. State-of-the-art review: stress T1 mapping—technical considerations, pitfalls and emerging clinical applications. *Magn Reson Mater Phy* **31**, 131–141 (2018). <https://doi.org/10.1007/s10334-017-0649-5>
42. O'Brien, A.T., Gil, K.E., Varghese, J. *et al*. T2 mapping in myocardial disease: a comprehensive review. *J Cardiovasc Magn Reson* **24**, 33 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12968-022-00866-0>

43. Kellman, P., Wilson, J.R., Xue, H. *et al.* Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 2: initial clinical experience. *J Cardiovasc Magn Reson* **14**, 64 (2012). <https://doi.org/10.1186/1532-429X-14-64>
44. Huelnhagen T, Paul K, Ku M-C, Serradas Duarte T and Niendorf T (2017) Myocardial T_2^* Mapping with Ultrahigh Field Magnetic Resonance: Physics and Frontier Applications. *Front. Phys.* 5:22. doi: 10.3389/fphy.2017.00022
45. Li T, Mirowitz SA. Fast T2-weighted MR imaging: impact of variation in pulse sequence parameters on image quality and artifacts. *Magn Reson Imaging*. 2003 Sep;21(7):745-53. doi: 10.1016/s0730-725x(03)00173-5. PMID: 14559339.
46. Nickander, J., Steffen Johansson, R., Lodin, K. *et al.* Stress native T1 and native T2 mapping compared to myocardial perfusion reserve in long-term follow-up of severe Covid-19. *Sci Rep* **13**, 4159 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30989-y>
47. Giulia Vinco, Clementina Dugo, Marzia Rigolli, Cristina Demattè, Cristiana Giovanelli, Fabio Caruso, Alessandro Marinetti, Andrea Chiampan, Carmelo Ciccio, Carlo Cosimo Quattrocchi, Giulio Molon, Maurizio Del Greco. Stress Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Coronary Artery Disease. *Rev. Cardiovasc. Med.* **2023**, 24(9), 254. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2409254>
48. Ginat DT, Fong MW, Tuttle DJ, Hobbs SK, Vyas RC. Cardiac imaging: Part 1, MR pulse sequences, imaging planes, and basic anatomy. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Oct;197(4):808-15. doi: 10.2214/AJR.10.7231. PMID: 21940567.
49. U.S. Food and Drug Administration. (2019, October 18). *510(k) Summary: RTHawk, HeartVista Cardiac Package (K183274)*. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf18/K183274.pdf
50. Olsen ME, Brodsky EK, Oler JA, Riedel MK, Mueller SAL, Vermilyea SC, Metzger JM, Tao Y, Brunner KG, Ahmed AS, Zhang SC, Emborg ME, Kalin NH, Block WF. Real-time trajectory guide tracking for intraoperative MRI-guided neurosurgery. *Magn Reson Med*. 2023 Feb;89(2):710-720. doi: 10.1002/mrm.29426. Epub 2022 Sep 21. PMID: 36128887; PMCID: PMC9930741.

51. Pieske, Burkert & Melenovsky, Vojtech. (2019). How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 10.1093/eurheartj/ehz641.
52. Obokata M, Kane GC, Reddy YN, Olson TP, Melenovsky V, Borlaug BA. Role of Diastolic Stress Testing in the Evaluation for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Simultaneous Invasive-Echocardiographic Study. *Circulation*. 2017 Feb 28;135(9):825-838. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024822. Epub 2016 Dec 30. PMID: 28039229; PMCID: PMC5330848.
53. Dzhioeva, Olga & Belyavskiy, Evgeny. (2020). Diagnosis and Management of Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF): Current Perspectives and Recommendations. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 16. 769-785. 10.2147/TCRM.S207117.
54. Juarez M, Castillo-Rodriguez C, Soliman D, Del Rio-Pertuz G, Nugent K. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2024 Feb 20;11(3):70. doi: 10.3390/jcdd11030070. PMID: 38535093; PMCID: PMC10970724.
55. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017 Aug 8;136(6):e137-e161. doi: 10.1161/CIR.0000000000000509. Epub 2017 Apr 28. PMID: 28455343.
56. Verma AK, Sun JL, Hernandez A, Teerlink JR, Schulte PJ, Ezekowitz J, Voors A, Starling R, Armstrong P, O'Conner CM, Mentz RJ. Rate pressure product and the components of heart rate and systolic blood pressure in hospitalized heart failure patients with preserved ejection fraction: Insights from ASCEND-HF. *Clin Cardiol*. 2018 Jul;41(7):945-952. doi: 10.1002/clc.22981. Epub 2018 Jul 17. PMID: 29781109; PMCID: PMC6103846.
57. Ansari M, Javadi H, Pourbehi M, Mogharrabi M, Rayzan M, Semnani S, Jallalat S, Amini A, Abbaszadeh M, Barekat M, Nabipour I, Assadi M. The association of rate pressure product (RPP)

and myocardial perfusion imaging (MPI) findings: a preliminary study. *Perfusion*. 2012 May;27(3):207-13. doi: 10.1177/0267659112436631. Epub 2012 Feb 2. PMID: 22301391.

58. Adams J, Hubbard M, McCullough-Shock T, Simms K, Cheng D, Hartman J, Strauss D, Anderson V, Lawrence A, Malorzo E. Myocardial work during endurance training and resistance training: a daily comparison, from workout session 1 through completion of cardiac rehabilitation. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2010 Apr;23(2):126-9. doi: 10.1080/08998280.2010.11928599. PMID: 20396420; PMCID: PMC2848087.

59. Whitman M, Jenkins C. Rate pressure product, age predicted maximum heart rate or heart rate reserve. Which one better predicts cardiovascular events following exercise stress echocardiography? *Am J Cardiovasc Dis*. 2021 Aug 15;11(4):450-457. PMID: 34548942; PMCID: PMC8449196.

60. Klem, I, Heitner, J, Shah, D. et al. Improved Detection of Coronary Artery Disease by Stress Perfusion Cardiovascular Magnetic Resonance With the Use of Delayed Enhancement Infarction Imaging. *JACC*. 2006 Apr, 47 (8) 1630–1638.<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.074>

61. Chotenimitkhun R, Hundley WG. Pharmacological stress cardiovascular magnetic resonance. *Postgrad Med*. 2011 May;123(3):162-70. doi: 10.3810/pgm.2011.05.2295. PMID: 21566427; PMCID: PMC3767031.

62. Charoenpanichkit C, Hundley WG. The 20 year evolution of dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010 Oct 26;12(1):59. doi: 10.1186/1532-429X-12-59. PMID: 20977757; PMCID: PMC2984575.

63. De Wolf, D., Suys, B., Maurus, R. *et al*. Dobutamine Stress Echocardiography in the Evaluation of Late Anthracycline Cardiotoxicity in Childhood Cancer Survivors. *Pediatr Res* **39**, 504–512 (1996).

64. Kligfield P, Lauer MS. Exercise electrocardiogram testing: beyond the ST segment. *Circulation* 2006;114:2070–82.

65. Singh S, McKintosh R. Adenosine. [Updated 2023 Aug 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519049/>

66. Ashkar H, Adnan G, Patel P, et al. Dobutamine. [Updated 2024 Feb 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470431/>
67. Backhaus SJ, Lange T, George EF, Hellenkamp K, Gertz RJ, Billing M, Wachter R, Steinmetz M, Kutty S, Raaz U, Lotz J, Friede T, Uecker M, Hasenfuß G, Seidler T, Schuster A. Exercise Stress Real-Time Cardiac Magnetic Resonance Imaging for Noninvasive Characterization of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The HFpEF-Stress Trial. *Circulation*. 2021 Apr 13;143(15):1484-1498. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051542. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33472397.
68. Jeneson, Jeroen & Schmitz, Joep & Hilbers, Peter & Nicolay, Klaas. (2009). An MR-Compatible Bicycle Ergometer for In-Magnet Whole-Body Human Exercise Testing. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 63. 257-61. 10.1002/mrm.22179.
69. Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, Fletcher BJ, Fleg JL, Myers JN, Sullivan MJ; American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation*. 2003 Mar 4;107(8):1210-25. doi: 10.1161/01.cir.0000055013.92097.40. PMID: 12615804.
70. Klabunde, R. (2021). *Cardiovascular Physiology Concepts* (3rd ed.) [Internet]. Wolters Kluwer. Available from: <https://cvphysiology.com/hemodynamics/h014>
71. Srivastav S, Jamil RT, Dua A, et al. Valsalva Maneuver. [Updated 2025 May 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537248/>
72. Ewing DJ, Kerr F, Leggett R, Murray A. Interaction between cardiovascular responses to sustained handgrip and Valsalva manoeuvre. *Br Heart J*. 1976 May;38(5):483-90. doi: 10.1136/hrt.38.5.483. PMID: 1267991; PMCID: PMC483020.
73. de Paula Lima, Tainah & Farinatti, Paulo & Rubini, Ercole & Silva, Elirez & Monteiro, Wallace. (2015). Hemodynamic responses during and after multiple sets of stretching exercises performed

with and without the Valsalva maneuver. *Clinics (São Paulo, Brazil)*. 70. 333-8. 10.6061/clinics/2015(05)05.

74. MacDougall JD, McKelvie RS, Moroz DE, Sale DG, McCartney N, Buick F. Factors affecting blood pressure during heavy weight lifting and static contractions. *J Appl Physiol* (1985). 1992 Oct;73(4):1590-7. doi: 10.1152/jappl.1992.73.4.1590. PMID: 1447109.

75. Kishor Keshari K, Kumar T, Lnu S, Kumar C, Kumar M. Evaluation of Cardiovascular Response to Isometric Handgrip Exercise in Obese Individuals. *Cureus*. 2023 Jul 14;15(7):e41898. doi: 10.7759/cureus.41898. PMID: 37581135; PMCID: PMC10423645.

76. Bond V, Curry BH, Adams RG, Obisesan T, Pemminati S, Gorantla VR, Kadur K, Millis RM. Cardiovascular Responses to an Isometric Handgrip Exercise in Females with Prehypertension. *N Am J Med Sci*. 2016 Jun;8(6):243-9. doi: 10.4103/1947-2714.185032. PMID: 27500128; PMCID: PMC4960933.

77. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Dieringer MA, Fuchs K, Hezel F, Niendorf T, Schulz-Menger J. Isometric handgrip exercise during cardiovascular magnetic resonance imaging: set-up and cardiovascular effects. *J Magn Reson Imaging*. 2013 Jun;37(6):1342-50. doi: 10.1002/jmri.23924. Epub 2013 Jan 24. PMID: 23348933.

78. Debra J. Carlson, James R. McFarlane, Gudrun Dieberg, Neil A. Smart (2017) Rate Pressure Product Responses during an Acute Session of Isometric Resistance Training: A Randomized Trial. *Journal Of Hypertension And Cardiology* - 2(3):1-11. <https://doi.org/10.14302/issn.2329-9487.jhc-17-1428>

79. Hawkins, S.M., Guensch, D.P., Friedrich, M.G. *et al.* Hyperventilation-induced heart rate response as a potential marker for cardiovascular disease. *Sci Rep* **9**, 17887 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54375-9>

80. Hillier E, Covone J, Friedrich MG. The reproducibility of breathing maneuvers as a vasoactive stimulus in the heart: an oxygenation-sensitive resonance imaging study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2023 Dec 27;25(1):81. doi: 10.1186/s12968-023-00983-4. PMID: 38151725; PMCID: PMC10753842.

81. Van De Borne P, Mezzetti S, Montano N, Narkiewicz K, Degaute JP, Somers VK. Hyperventilation alters arterial baroreflex control of heart rate and muscle sympathetic nerve

activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000 Aug;279(2):H536-41. doi: 10.1152/ajpheart.2000.279.2.H536. PMID: 10924051.

82. A. Saha, 1 I. Barman, 2 N. C. Dingari, 2 S. McGee, 1 ZV, 2 LHG, et al. Raman spectroscopy-a real-time tool for identifying microcalcifications during stereotactic breast core needle biopsies.pdf>. 2011.

83. Uwase E, Caru M, Levesque A, Dodin P, Curnier D, Périé D. Exercise stress cardiac magnetic resonance imaging in the assessment of induced cardiovascular responses in cardiac patients: a scoping review protocol. *JBIC Evidence Synthesis*. 2023;21(9):1879-87.

84. Craven TP, Tsao CW, La Gerche A, Simonetti OP, Greenwood JP. Exercise cardiovascular magnetic resonance: development, current utility and future applications. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2020;22(1).

85. Walter E. Judson MD, J. D. HATCHER, M.D., PH.D. AND ROBERT W. WILKINS, M.D. Blood Pressure Responses to the Valsalva Maneuver in Cardiac Patients with and without Congestive Failure.pdf>. 1955.

86. Karamitsos MGFTD. Oxygenation-sensitive cardiovascular magnetic resonance.pdf. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013.

87. Junqueira LF. Teaching cardiac autonomic function dynamics employing the Valsalva (Valsalva-Weber) maneuver. *Advances in Physiology Education*. 2008;32(1):100-6.

88. Fischer K, Guensch DP, Friedrich MG. Response of myocardial oxygenation to breathing manoeuvres and adenosine infusion. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2014;16(4):395-401.

89. Welsman J, Bywater K, Farr C, Welford D, Armstrong N. Reliability of peak $\dot{V}_{O_2}$ and maximal cardiac output assessed using thoracic bioimpedance in children. *European Journal of Applied Physiology*. 2005;94(3):228-34.

90. PhysioFlow. *PhysioFlow_Software_V2_5_user_manual.pdf*. 2014.

91. Felker GM, Cuculich PS, Gheorghiade M. The Valsalva maneuver: a bedside "biomarker" for heart failure. *Am J Med*. 2006;119(2):117-22.

92. Park J-W, Okamoto LE, Kim S-H, Baek S-H, Sung JH, Jeon N, et al. Use of Valsalva Maneuver to Detect Late-Onset Delayed Orthostatic Hypotension. *Hypertension*. 2023;80(4):792-801.
93. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392(10159):1789-858.
94. Puntmann VO, Peker E, Chandrashekhar Y, Nagel E. T1 Mapping in Characterizing Myocardial Disease. *Circulation Research*. 2016;119(2):277-99.
95. Hamilton-Craig CR, Strudwick MW, Galloway GJ. T1 Mapping for Myocardial Fibrosis by Cardiac Magnetic Resonance Relaxometry—A Comprehensive Technical Review. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2017;3.
96. McMahon KL, Cowin G, Galloway G. Magnetic Resonance Imaging: The Underlying Principles. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. 2011;41(11):806-19.
97. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Ntusi N, et al. T1 Mapping for the Diagnosis of Acute Myocarditis Using CMR. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(10):1048-58.
98. Tseng WY, Su MY, Tseng YH. Introduction to Cardiovascular Magnetic Resonance: Technical Principles and Clinical Applications. *Acta Cardiol Sin*. 2016;32(2):129-44.
99. Salerno M, Sharif B, Arheden H, Kumar A, Axel L, Li D, et al. Recent Advances in Cardiovascular Magnetic Resonance: Techniques and Applications. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(6).
100. Judith Enders EZ, Matthias Rief, Peter Martus, Randolph Klingebiel, Patrick Asbach, Christian Klessen, Gerd Diederichs, Thomas Bengner, Ulf Teichgräber, Bernd Hamm & Marc Dewey. Reduction of claustrophobia during magnetic resonance imaging- methods and design of the "CLAUSTRO" randomized controlled trial.pdf.
101. Jaffar Ali Raza WCR, Assad Movahed*. Pharmacological stress agents for evaluation of ischemic heart disease.pdf. 2001.

102. Orlando P. Simonetti PDELF, MSME; John W. Arnold, MSAgE; Subha V. Raman, M.D., MSEE. Treadmill Exercise Stress CMR. Cardiovascular Imaging Clinical. 2011.
103. Fathala A. Myocardial perfusion scintigraphy: techniques, interpretation, indications and reporting. *Ann Saudi Med.* 2011;31(6):625-34.
104. Kevin Allman NB. Safety and Performance Guidelines for Pharmacologic Stress Testing in Conjunction with Clinical Cardiac Imaging Procedures .pdf. The Cardiac Society of Australia and New Zealand. 2000.
105. Monmeneu Menadas JV, Lopez-Lereu MP, Estornell Erill J, Garcia Gonzalez P, Igual Munoz B, Maceira Gonzalez A. Pharmacological stress cardiovascular magnetic resonance: feasibility and safety in a large multicentre prospective registry. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(3):308-15.
106. Foster EL, Arnold JW, Jekic M, Bender JA, Balasubramanian V, Thavendiranathan P, et al. MR-compatible treadmill for exercise stress cardiac magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med.* 2012;67(3):880-9.
107. Chew PG, Swoboda PP, Ferguson C, Garg P, Cook AL, Ibeggazene S, et al. Feasibility and reproducibility of a cardiovascular magnetic resonance free-breathing, multi-shot, navigated image acquisition technique for ventricular volume quantification during continuous exercise. *Quant Imaging Med Surg.* 2020;10(9):1837-51.
108. Verhaert D, Thavendiranathan P, Giri S, Mihai G, Rajagopalan S, Simonetti OP, et al. Direct T2 Quantification of Myocardial Edema in Acute Ischemic Injury. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2011;4(3):269-78.
109. Vanessa M Ferreira 1 SKP, Erica Dall'Armellina, Theodoros D Karamitsos, Jane M Francis, Robin P Choudhury, Matthias G Friedrich, Matthew D Robson, Stefan Neubauer. Non-contrast T1-mapping detects acute myocardial edema with high diagnostic accuracy- a comparison to T2-weighted cardiovascular magnetic resonance.pdf. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012.
110. Park JB, Jeong YJ, Lee G, Lee NK, Kim JY, Lee JW. Influence of Heart Rate and Innovative Motion-Correction Algorithm on Coronary Artery Image Quality and Measurement Accuracy Using 256-Detector Row Computed Tomography Scanner: Phantom Study. *Korean J Radiol.* 2019;20(1):94-101.

111. Sheila M. Eldred DMA, M.D. Is It Normal for Blood Pressure to Drop After Exercise.pdf. Health Central. 2022.
112. Denham J, Scott-Hamilton J, Hagstrom AD, Gray AJ. Cycling Power Outputs Predict Functional Threshold Power and Maximum Oxygen Uptake. *J Strength Cond Res.* 2020;34(12):3489-97.
113. Ranganathan P, Pramesh CS, Aggarwal R. Common pitfalls in statistical analysis: Measures of agreement. *Perspect Clin Res.* 2017;8(4):187-91.
114. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med.* 2016;15(2):155-63.
115. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, Arena R, Fletcher GF, Forman DE, Kitzman DW, Lavie CJ, Myers J; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; American Heart Association. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation.* 2012 Oct 30;126(18):2261-74. doi: 10.1161/CIR.0b013e31826fb946. Epub 2012 Sep 5. PMID: 22952317; PMCID: PMC4777325
116. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med.* 2016 Jun;15(2):155-63. doi: 10.1016/j.jcm.2016.02.012. Epub 2016 Mar 31. Erratum in: *J Chiropr Med.* 2017 Dec;16(4):346. doi: 10.1016/j.jcm.2017.10.001. PMID: 27330520; PMCID: PMC4913118.
117. da Silva D, Kaduri M, Poley M, Adir O, Krinsky N, Shainsky-Roitman J, Schroeder A. Biocompatibility, biodegradation and excretion of polylactic acid (PLA) in medical implants and theranostic systems. *Chem Eng J.* 2018 May 15;340:9-14. doi: 10.1016/j.cej.2018.01.010. Epub 2018 Jan 3. PMID: 31384170; PMCID: PMC6682490.
118. Bull S, White SK, Piechnik SK, Flett AS, Ferreira VM, Loudon M, Francis JM, Karamitsos TD, Prendergast BD, Robson MD, Neubauer S, Moon JC, Myerson SG. Human non-contrast T1 values and correlation with histology in diffuse fibrosis. *Heart.* 2013 Jul;99(13):932-7. doi: 10.1136/heartjnl-2012-303052. Epub 2013 Jan 24. PMID: 23349348; PMCID: PMC3686317.
119. Ugander M, Bagi PS, Oki AJ, Chen B, Hsu LY, Aletras AH, Shah S, Greiser A, Kellman P, Arai AE. Myocardial edema as detected by pre-contrast T1 and T2 CMR delineates area at risk

associated with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012 Jun;5(6):596-603. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.01.016. PMID: 22698528; PMCID: PMC3769169.

120. Usman AA, Taimen K, Wasielewski M, McDonald J, Shah S, Giri S, Cotts W, McGee E, Gordon R, Collins JD, Markl M, Carr JC. Cardiac magnetic resonance T2 mapping in the monitoring and follow-up of acute cardiac transplant rejection: a pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012 Nov;5(6):782-90. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.111.971101. Epub 2012 Oct 15. PMID: 23071145.

121. Ichinose M, Matsumoto M, Fujii N, Yoshitake N, Nishiyasu T. Voluntary apnea during dynamic exercise activates the muscle metaboreflex in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018 Mar 1;314(3):H434-H442. doi: 10.1152/ajpheart.00367.2017. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29101169.

122. Hardy JC, Gray K, Whisler S, Leuenberger U. Sympathetic and blood pressure responses to voluntary apnea are augmented by hypoxemia. *J Appl Physiol* (1985). 1994 Nov;77(5):2360-5. doi: 10.1152/jappl.1994.77.5.2360. PMID: 7868456.

123. La Gerche A, Claessen G, Van de Bruaene A, Pattyn N, Van Cleemput J, Gewillig M, Bogaert J, Dymarkowski S, Claus P, Heidbuchel H. Cardiac MRI: a new gold standard for ventricular volume quantification during high-intensity exercise. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Mar 1;6(2):329-38. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.980037. Epub 2012 Dec 17. PMID: 23258478.

124. Siemens Healthcare. (2014). Quantitative cardiac parameter mapping (T1 | T2 | T2*) (Work-in-progress #780B, VD13A-SP4). Erlangen, Germany: Siemens Healthcare.

125. Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, Jerosch-Herold M. T1 Mapping: Basic Techniques and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Jan;9(1):67-81. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.11.005. PMID: 26762877.