

Apport de l'IRM cardiaque dans le diagnostic des douleurs thoraciques avec élévation de la troponine en l'absence de sténose coronaire significative

Protocole
V2.0 – 30 septembre 2014

Investigateur principal : Dr Pierre Leddet (CH Haguenau)

Comité scientifique : Loic Belle (CH Annecy), Jean Louis Georges (CH Versailles), Walid Amara (CH Montfermeil), Patrick Mimoun (CH Compiègne), Patrick Jourdain (CH Pontoise), Christophe Caussin (Centre Marie Lannelongue).

Sommaire

Liste des abréviations :	3
I. Etat de la question et objectif de la recherche.....	4
1.1. Contexte.....	4
1.2. Objectifs.....	5
II. Population concernée	6
III. Méthode d'observation ou d'investigation retenue.....	7
IV. Origine et nature des données nominatives recueillies	7
V. Mode de circulation des données, durée et modalités d'organisation de la recherche	8
VI. Méthode d'analyse des données.....	8
VII. Justification du nombre de sujets ou analyse de puissance.....	9
Annexe 1. Formulaire d'information/consentement destiné au patient	12

Liste des abréviations :

ARC : Attaché de recherche clinique

CNCH : Collège National des Cardiologues des Hôpitaux

CRP : Protéine C réactive

FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche

IDM : Infarctus du myocarde

IRMc : Imagerie par résonance magnétique, cardiaque

SCA : Syndrome coronarien aigu

VG : ventricule gauche

I. Etat de la question et objectif de la recherche

1.1. Contexte

La douleur thoracique est un motif fréquent d'admission dans les services d'urgences (1). Il existe des recommandations pour la prise en charge de ces patients, la démarche diagnostique et la stratification du risque (2). Ces recommandations donnent une large place au dosage de la troponine dont la mesure est utilisée en routine dans l'évaluation des patients présentant une douleur thoracique aiguë. Une élévation du taux de troponine permet de retenir une souffrance myocardique à l'origine de la douleur. Cette élévation ne peut cependant pas prédire avec précision l'origine coronaire de la souffrance myocardique et la présence de syndromes coronariens aigus (SCA) (3, 4). En effet, si la troponine est spécifique d'une lésion cardiomyocytaire, elle ne permet pas d'en identifier la cause (5-8). Les examens complémentaires invasifs comme la coronarographie peuvent être alors nécessaires pour confirmer l'origine coronaire et atherothrombotique de la lésion myocardique. Parmi les patients hospitalisés pour douleur thoracique avec élévation de la troponine, 8 à 15 % ne présentent pas de sténose coronaire significative à l'angiographie coronaire (9, 10). Ceci peut s'expliquer si l'étiologie est non cardiaque (embolie pulmonaire, sepsis), si l'atteinte coronaire à l'origine d'un réel infarctus du myocarde n'est pas reconnue ou sous-estimée à l'angiographie ou en cas d'atteinte cardiaque d'origine non coronaire : myocardite aiguë, cardiomyopathie de stress, trouble du rythme cardiaque paroxystique (9, 11). Le diagnostic ne peut alors être établi avec certitude, ce qui pose des problèmes dans la prise en charge thérapeutique, la prévention et la gestion du suivi. En effet, chez les patients présentant un SCA, les traitements anti-thrombotique et anti-plaquettaire ont un rôle important, mais l'intérêt de ces traitements n'est pas démontré pour les maladies non thrombotiques. L'absence d'un diagnostic précis est donc susceptible d'entraîner un traitement inapproprié.

Quelques études se sont intéressées à l'utilisation de l'Imagerie par Résonance Magnétique (12) dans cette situation (13-15). L'IRM cardiaque offre en un seul examen une évaluation exhaustive de l'atteinte cardiaque avec caractérisation de la morphologie, de la fonction, de la perfusion et de la viabilité myocardique. L'IRM permet d'identifier de manière non invasive les zones d'inflammation et de fibrose et permet de distinguer les différentes étiologies : infarctus aigu, myocardite et autres cardiomyopathies (16-21). Après injection de gadolinium, 92 % des nécroses sous endocardiques histologiques sont visualisées en IRM contre 28% en scintigraphie (22). Plusieurs études ont démontré la valeur pronostique de l'IRM de perfusion, avec une excellente survie sans événement cardiovasculaire en cas d'IRM de perfusion normale (23-25). L'IRM est de

bonne résolution en contraste, son absence d'irradiation autorise la répétition des séquences de perfusion. L'évaluation de la fonction contractile ne nécessite pas d'administration de produit de contraste. Il s'agit donc d'un examen de choix dans le dépistage de la maladie coronarienne, dans le diagnostic étiologique des patients présentant des douleurs thoraciques avec une probabilité clinique intermédiaire, ou dans le suivi des patients revascularisés qui présentent une récurrence de douleurs thoraciques (26).

1.2. Objectifs

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'intérêt de l'IRM cardiaque pour le diagnostic d'infarctus sans lésion coronaire significative ou les diagnostics différentiels (myocardite ou cardiopathie de stress principalement) chez les patients hospitalisés pour douleurs thoraciques avec élévation de la troponine. Quelques études mono-centriques ont déjà été menées (27, 28) mais le nombre de patients inclus dans ces séries reste limité. De nombreux centres du Collège National des Cardiologues des Hôpitaux de France ont choisi de se regrouper pour réunir les données de leurs patients afin de décrire les stratégies de prise en charge en incluant un nombre important de patients.

Objectifs secondaires :

- Comparer les caractéristiques des patients (âge, sexe, antécédents...) en fonction du diagnostic final retenu (Tako-Tsubo, infarctus, myocardite),
- Evaluer le taux de correction par l'IRM du diagnostic initialement réalisé,
- Evaluer le devenir à un an (décès, récurrence, ré-hospitalisation pour cause cardiaque) des patients selon le diagnostic et les données de l'IRM,
- Déterminer le nombre de patient pour lesquels l'IRM a permis de réaliser un diagnostic étiologique,
- Définir les raisons de non réalisation de l'IRM : diagnostic étiologique établi sans nécessiter une IRM ou impossibilité de réaliser l'examen (contre-indication à l'IRM, grossesse, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire sévère, technique non disponible)
- Définir les raisons qui rendent impossible l'interprétation de l'IRM (trouble du rythme, problème technique, antécédent d'infarctus).

II. Population concernée

Patients avec suspicion de SCA (avec ou sans élévation du segment ST), sans lésion coronaire significative à la coronarographie.

Critères d'inclusion :

- Douleur thoracique >10 mn au repos,
- Elévation de la troponine supérieure à la valeur diagnostic de l'infarctus dans chaque centre.
- Coronaires sans sténose > 50% à l'angiographie, réalisée dans les 72h suivant l'admission du patient.

Les patients qui n'auront pas bénéficié de coronarographie, qui seront décédés avant que le médecin ait choisi de faire une IRMc, qui auront eu l'IRM avant la coronarographie, ou qui refuseront de participer à l'observatoire, ne seront pas inclus.

Le protocole IRM reste à la discrétion de chaque centre, toutefois, il est rappelé la nécessité de le baser notamment sur la recherche d'œdème myocardique, d'hyperhémie et de signes de fibrose ou nécrose.

Séquences	Philips	Siemens	General Electric
<i>Ciné type echo de gradient</i>	B-TFE	True-Fisp	Fiesta
<i>Spin echo T2</i>	TSE T2	TSE T2	Fast SE T2
<i>STIR</i>	STIR	TIRM	STIR
<i>Rehaussement tardif (après choix du TI le plus adapté)</i>	IR-TFE	IR-Turbo Flash	DE-FSPGR
<i>Perfusion myocardique</i>	T1-TFE	Turbo-Flash	FGRE
<i>Viabilité précoce (TI 450ms)</i>	IR-TFE	IR-Turbo Flash	DE-FSPGR
<i>PSIR</i>	PSIR 2D	PSIR	PSIR

III. Méthode d'observation ou d'investigation retenue

Cette étude est une étude observationnelle, non interventionnelle, de pratique courante, prospective et multicentrique : une trentaine de centres hospitaliers du Collège National des Cardiologues des Hôpitaux (CNCH) sont pressentis pour participer à cette étude. Elle ne modifie en aucune façon la prise en charge des patients qui reste pleinement sous le contrôle et le libre choix de ses médecins traitants.

Un suivi prospectif des patients sera réalisé par contact téléphonique ou consultation à 1 an pour les patients ayant bénéficié d'une IRM afin de recueillir les évènements survenus depuis l'hospitalisation (décès, hospitalisation toutes causes, hospitalisation pour douleur thoracique avec récurrence du diagnostic initial : SCA / péricardite / myocardite / cardiopathie aiguë de stress, hospitalisation pour douleur thoracique avec augmentation de la troponine et un diagnostic différent du diagnostic initial) et recueillir les traitements.

IV. Origine et nature des données nominatives recueillies Justification du recours à celles-ci

Les patients seront informés de leur inclusion dans cet observatoire par une note d'information rédigée spécifiquement pour cette étude (Annexe 1). Ce courrier les informera par ailleurs de leur possibilité de refuser que les données les concernant soient utilisées et de leur droit à y accéder, à les modifier et à se retirer de l'étude à tout moment. L'autorisation de les contacter à 1 an sera demandée par l'intermédiaire de ce courrier.

Le recueil de leurs noms, prénoms, adresse et numéro de téléphone est indispensable à la réalisation du suivi à 1 an. Chaque centre sera chargé du rappel de ses patients à 1 an. Les données transmises pour les analyses statistiques seront anonymisées. Un numéro d'enregistrement permettra de relier les données statistiques au nom du patient pour permettre de contacter le patient ou de corriger les données le concernant. Ce numéro sera constitué d'un numéro de centre, associé à un numéro de patient. Le numéro du centre sera attribué à chaque centre participant (liste des centres et numéro en annexe). Le numéro attribué au patient sera un numéro d'ordre chronologique.

La correspondance entre ce numéro et le nom des patients sera sous la responsabilité de chaque centre pour ses propres patients.

V. Mode de circulation des données, durée et modalités d'organisation de la recherche

Les données seront saisies par formulaire électronique sur le site du CNCH, par chaque centre (médecin référent, infirmière ou ARC) au moment de la prise en charge du patient. L'accès au formulaire sera sécurisé et personnalisé par identifiant et mot de passe. La base de données (extraction, consolidation et analyses) sera gérée à l'hôpital d'Annecy, sous la responsabilité de l'investigateur principal.

Les patients seront inclus dans les 30 centres participants sur une durée de 1 an, du 1^{er} janvier au 31 décembre 2015.

VI. Méthode d'analyse des données

L'intérêt de l'IRM cardiaque pour le diagnostic d'infarctus sans lésion coronaire significative ou les diagnostics différentiels (myocardite ou cardiopathie de stress) sera jugé par le taux d'IRM contributives et la répartition des diagnostics ainsi obtenus.

Les données collectées porteront, pour l'ensemble des patients, sur :

- Age, sexe.
- Présentation clinique, recherche d'un contexte infectieux (fièvre, syndrome grippal, gastro-entérite...), recherche d'un épisode aigu de stress.
- Anomalies de l'ECG (selon le code Minnesota).
- Biologie : CRP, troponine à l'arrivée, pic de troponine, fibrinogène.
- Echographie cardiaque trans-thoracique : FEVG, étude de la cinétique ventriculaire gauche, présence ou non d'un épanchement péricardique.
- Données angiographiques : réseau coronaire angiographiquement normal, ou degré de sténose(s) non significatif (inférieur à 50%) ou absence de lésion culprit. Réalisation éventuelle d'un test au Methergin et résultat.
- Diagnostic et étiologie retenus avant (ou en absence de) l'IRM.
- Raison de non réalisation de l'IRM (diagnostic réalisé sans nécessité d'IRM, refus d'IRM, indisponibilité de l'IRM, contre-indication à l'IRM, choix du médecin qui prend charge le patient).
- Raison de non interprétation de l'IRM.

Pour les patients qui auront eu une IRM :

- Facteurs de risque et antécédents cardiovasculaires,
- Séquence(s) d'IRM réalisée(s).
- Résultats de l'IRMc et délai de réalisation par rapport au début des symptômes cliniques,
- Etiologie retenue après l'IRM cardiaque et le traitement de sortie.

L'analyse des données concernera :

- La comparaison des caractéristiques des patients en fonction des diagnostics.
- Le diagnostic retenu après IRM cardiaque (les plus fréquents étant l'infarctus, la myocardite et la cardiomyopathie de stress).
- Le diagnostic retenu pour les patients qui n'ont pas eu d'IRM.
- Le taux de correction du diagnostic initialement posé (en amont de l'IRM).
- Le nombre d'IRM non diagnostiques : normale ou anomalies non spécifiques.
- Comparaison des événements à 1 an dans les groupes myocardite, infarctus et syndrome de cardiomyopathie de stress et pour les patients dont l'IRMc n'a pas pu permettre un diagnostic.
- Les séquences d'IRM cardiaque les plus adaptées à chaque étiologie (SCA, myocardite, cardiomyopathie aiguë de stress).
- Le nombre de patients pour lesquels l'IRM a permis un diagnostic étiologique.
- Les raisons de non réalisation de l'IRM : diagnostic étiologique établi sans IRM ou impossibilité de réaliser l'examen (contre-indication à l'IRM, grossesse, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire sévère, technique non disponible)
- Les raisons qui rendent impossible l'interprétation de l'IRM (trouble du rythme, problème technique, antécédent d'infarctus).

VII. Justification du nombre de sujets ou analyse de puissance

Il s'agit d'une étude descriptive sur les patients d'une trentaine de centres du CNCH en France. D'après les études déjà publiées (27, 28), ces établissements prennent en charge en moyenne 300 SCA par an dont 5 % remplissent les conditions d'inclusion à notre étude, soit 15 inclusions par centre en moyenne. Pour une étude d'une durée de 1 an, 450 patients seront inclus par les 30 centres participants. Même si cet effectif n'est pas atteint au bout de 12 mois, les inclusions seront stoppées et les analyses réalisées avec les patients déjà inclus.

Bibliographie

1. Ferretti-Picco E, Govciyan S, Claessens Y-E, Levraut J. Épidémiologie des douleurs thoraciques prises en charge dans le service des urgences du centre hospitalier universitaire de Nice. *Annales françaises de médecine d'urgence*. 2013;3(6):6.
2. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007 Jul;28(13):1598-660.
3. Adams JE, 3rd, Bodor GS, Davila-Roman VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH, et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation*. 1993 Jul;88(1):101-6.
4. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med*. 1997 Dec 4;337(23):1648-53.
5. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1996 Oct 31;335(18):1342-9.
6. Benamer H, Steg PG, Benessiano J, Vicaut E, Gaultier CJ, Aubry P, et al. Elevated cardiac troponin I predicts a high-risk angiographic anatomy of the culprit lesion in unstable angina. *Am Heart J*. 1999 May;137(5):815-20.
7. Heeschen C, van Den Brand MJ, Hamm CW, Simoons ML. Angiographic findings in patients with refractory unstable angina according to troponin T status. *Circulation*. 1999 Oct 5;100(14):1509-14.
8. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Aug;38(2):478-85.
9. Bakshi TK, Choo MK, Edwards CC, Scott AG, Hart HH, Armstrong GP. Causes of elevated troponin I with a normal coronary angiogram. *Intern Med J*. 2002 Nov;32(11):520-5.
10. Mahajan N, Mehta Y, Rose M, Shani J, Lichstein E. Elevated troponin level is not synonymous with myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2006 Aug 28;111(3):442-9.
11. McCrohon JA, Moon JC, Prasad SK, McKenna WJ, Lorenz CH, Coats AJ, et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2003 Jul 8;108(1):54-9.
12. Prati F, Uemura S, Souteyrand G, Virmani R, Motreff P, Di Vito L, et al. OCT-based diagnosis and management of STEMI associated with intact fibrous cap. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Mar;6(3):283-7.
13. Assomull RG, Lyne JC, Keenan N, Gulati A, Bunce NH, Davies SW, et al. The role of cardiovascular magnetic resonance in patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Eur Heart J*. 2007 May;28(10):1242-9.
14. Eitel I, Behrendt F, Schindler K, Kivelitz D, Gutberlet M, Schuler G, et al. Differential diagnosis of suspected apical ballooning syndrome using contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2008 Nov;29(21):2651-9.
15. Valeviciene N, Petrulioniene Z, Petrauskiene B, Lauraitis G, Glaveckaite S, Palionis D, et al. Differentiation of acute myocarditis and acute myocardial infarction by the regional distribution of myocardial irreversible injury using cardiovascular magnetic resonance imaging. *Medicina (Kaunas)*. 2012;48(3):132-7.
16. Abdel-Aty H, Zagrosek A, Schulz-Menger J, Taylor AJ, Messroghli D, Kumar A, et al. Delayed enhancement and T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging differentiate acute from chronic myocardial infarction. *Circulation*. 2004 May 25;109(20):2411-6.

17. Assomull RG, Shakespeare C, Kalra PR, Lloyd G, Gulati A, Strange J, et al. Role of cardiovascular magnetic resonance as a gatekeeper to invasive coronary angiography in patients presenting with heart failure of unknown etiology. *Circulation*. 2011 Sep 20;124(12):1351-60.
18. De Cobelli F, Pieroni M, Esposito A, Chimenti C, Belloni E, Mellone R, et al. Delayed gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in patients with chronic myocarditis presenting with heart failure or recurrent arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Apr 18;47(8):1649-54.
19. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999 Nov 9;100(19):1992-2002.
20. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, Meinhardt G, Athanasiadis A, Vogelsberg H, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation*. 2004 Mar 16;109(10):1250-8.
21. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, Kispert E, Hager S, Meinhardt G, et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation*. 2006 Oct 10;114(15):1581-90.
22. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet*. 2003 Feb 1;361(9355):374-9.
23. Ingkanisorn WP, Kwong RY, Bohme NS, Geller NL, Rhoads KL, Dyke CK, et al. Prognosis of negative adenosine stress magnetic resonance in patients presenting to an emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Apr 4;47(7):1427-32.
24. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, Kokocinski T, Kelle S, Manka R, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation*. 2007 Apr 3;115(13):1769-76.
25. Pilz G, Jeske A, Klos M, Ali E, Hoefling B, Scheck R, et al. Prognostic value of normal adenosine-stress cardiac magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*. 2008 May 15;101(10):1408-12.
26. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2004;6(4):727-65.
27. Chopard R, Jehl J, Dutheil J, Genon VD, Seronde MF, Kastler B, et al. Evolution of acute coronary syndrome with normal coronary arteries and normal cardiac magnetic resonance imaging. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011 Oct;104(10):509-17.
28. Cheriaa S, Passefort S, Safar B, Payot L, Cymbalista M, Cattan S, et al. Diagnostic value of cardiac magnetic resonance imaging in patients presenting with chest pain troponin elevation and unobstructed coronary arteries. Munich2012.

Annexe 1. Formulaire d'information/consentement destiné au patient



Madame, Monsieur,

Vous avez été pris en charge dans un service de cardiologie interventionnelle (service spécialisé dans la prise en charge des artères coronaires) suite à des douleurs thoraciques. Le cardiologue interventionnel qui vous a pris en charge vous invite à participer à un observatoire clinique national qui a pour but d'évaluer les pratiques de diagnostic des infarctus sans lésion coronaire significative dans les services de cardiologie.

L'étude est coordonnée par le Collège National des Cardiologues des Hôpitaux (CNCH), groupe affilié à la Société Française de Cardiologie. Cette enquête n'a pas d'influence sur la prescription médicale et la prise en charge de votre maladie par votre médecin ni dans le suivi à plus long terme. Votre participation est volontaire, le refus de participer n'a pas à être justifié et n'a aucune conséquence sur votre prise en charge ou la relation avec votre médecin. Vous pouvez à tout moment demander à accéder à vos données ou à ce que celles-ci soient retirées du fichier de l'observatoire.

Les données de votre dossier médical qui serviront à cette enquête sont les suivantes : données démographiques (âge, sexe), données médicales recueillies pendant votre hospitalisation (facteurs de risques de maladie coronaire, antécédents cardiovasculaires, détails sur les examens réalisés, diagnostic retenu). Si vous en êtes d'accord, un contact téléphonique sera réalisé dans 1 an pour connaître votre état de santé et savoir si vous avez eu des complications depuis votre sortie de l'hôpital. Pour cela, merci de bien vouloir compléter et signer la partie inférieure de ce courrier.

Cette enquête a reçu l'accord du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (N° 14.536bis en date du 23/10/2014) et de la *Commission nationale de l'informatique et des libertés* (N° 915073 en date du 07/08/2015). La transmission des données collectées se fera dans les conditions garantissant leur sécurité et confidentialité. Elles seront traitées dans une base de données informatisée et, conformément à la loi informatique et libertés, elles seront analysées de manière confidentielle du fait qu'elles sont codées sans mention du nom ou du prénom. En accord avec les règles de la loi Informatique et Liberté (loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée) vous pouvez à tout moment exercer votre droit d'accès aux données et aux résultats de l'étude. Vous pouvez aussi demander une rectification de ces données ou même vous retirer de cette étude sans avoir à vous justifier et sans conséquence sur votre prise en charge. Pour cela, il vous suffit d'en informer votre cardiologue ou de contacter l'investigateur principal de l'étude : Dr Pierre Leddet, Centre Hospitalier d'Haguenau, 64 avenue Prof. René Leriche - BP 40252, 67504 Haguenau Cedex.

Je soussigné _____, autorise le service de cardiologie de l'hôpital de _____ à me contacter au _____ dans le cadre de l'étude sur les méthodes diagnostiques des infarctus à coronaires saines.

Le
Signature