

## Sujet de Thèse

# Imagerie métabolique hybride par TEP-IRM multinoyaux ( $^{23}\text{Na}/^1\text{H}$ ) dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

### Contexte

#### Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

Chez la moitié des patients présentant une insuffisance cardiaque (1), la fonction contractile du ventricule gauche est préservée ( $\geq 40\%$ ). Le risque de survenue de l'insuffisance cardiaque à FE préservée (IC-FEP) croissant fortement avec l'âge, son incidence augmente à la faveur du vieillissement de la population. Ce n'est que très récemment qu'a été démontrée l'efficacité des iSGLT2 (inhibiteurs du « Sodium-Glucose coTransporter-2 ») pour améliorer le pronostic des patients avec IC-FEP. A la suite des conclusions de l'étude EMPEROR-Preserved (2), les recommandations de la société européenne de cardiologie ont été modifiées pour intégrer cette nouvelle classe thérapeutique avec une recommandation de classe I dans cette indication.

#### Modes d'action des inhibiteurs de la SGLT2

Les iSGLT2 sont une classe d'antidiabétiques qui réduisent la glucotoxicité en augmentant la glycosurie, indiqués dans le diabète de type 2. Leur efficacité dans l'insuffisance cardiaque, de découverte fortuite dans l'étude Empereg (3), est encore mal comprise. Elle peut schématiquement résulter de leur action sur le glucose (4,5) et/ou sur le sodium (6,7).

Il est probable que ces deux modes d'action sont associés, à des degrés divers et possiblement variables dans le temps, et responsables ensemble de l'efficacité des iSGLT2 dans l'IC-FEP. Afin d'avancer dans la compréhension de ces modes d'action, pouvoir disposer d'une évaluation in vivo à la fois du métabolisme glucidique et de la charge sodique tissulaire serait un atout précieux.

#### Intérêt de l'imagerie préclinique

Si la tomographie par émission de positon (TEP) au  $^{18}\text{F}$ -FDG (analogue du glucose) est un outil largement validé et relativement disponible pour la quantification du métabolisme glucidique du myocarde, l'IRM du sodium est au contraire plus confidentielle. La TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG permet, lors d'une acquisition dynamique de quantifier le métabolisme glucidique du myocarde à l'aide d'une analyse compartimentale, ou plus simplement par un modèle de Patlak (5). En IRM, en pratique conventionnelle, c'est la résonance (et la relaxation) du proton, présent en très grande quantité dans les tissus, qui est utilisée pour produire le signal qui sera à la base de l'imagerie. L'imagerie par résonance magnétique de noyaux plus rares tels que le sodium ( $^{23}\text{Na}$ ) est limitée par le faible rapport signal-sur-bruit, liée à une faible concentration tissulaire du sodium et à un rapport gyromagnétique qui est environ le quart de celui du proton. Malgré ces limites, qui sont en partie contournées par des stratégies d'imagerie basées sur des séquences rapides avec des temps d'écho ultra-courts, il a été montré chez l'homme comme chez l'animal que l'IRM du sodium était capable de mettre en évidence des modifications de signal en rapport avec une modification des concentrations intra- et extra-cellulaires de sodium (8). De plus, il a été montré qu'une augmentation du pool sodique peut aussi être mise en évidence au niveau des muscles périphériques en cas d'hyperaldostérisme primaire (9) ou d'insuffisance cardiaque (10).

### Objectifs.

Les objectifs pour ce travail de thèse sont les suivants :

1. Étudier l'impact de l'interposition d'une antenne de surface sur la correction d'atténuation en TEP-IRM sur fantôme et in vivo.

2. Optimiser les séquences à T2 court pour l'évaluation du contenu tissulaire en sodium sur fantômes et in vivo.
3. Évaluation en TEP-IRM de l'impact d'un traitement par iSGLT2 (vs. placebo) sur un modèle d'IC-FEP.

## Aspects pratiques.

Ce travail sera entrepris dans le cadre de la FHU CARNAVAL (CArdiac Research Network on Aortic VAAlve and heart faiLure), financé à 50% par l'Université de Caen Normandie et à 50% par la Région Normandie. Le travail sera réalisé sous la supervision de Alain Manrique, et conduit en lien avec l'UMS 3408 et la plateforme d'imagerie du GIP Cyceron. Cette plateforme héberge notamment une TEP-IRM Bruker (associant une IRM 7 T avec des gradients à 400 mT/m et un détecteur TEP à 2 couronnes et à haute sensibilité permettant une imagerie TEP dynamique). Notre unité a fait l'acquisition d'une antenne de surface  $^{23}\text{Na}/^1\text{H}$  dédiée permettant l'évaluation in vivo.

## Profil recherché

Compte tenu de la nature du travail qui nécessitera à la fois des approches méthodologiques en imagerie hybride TEP-IRM et une validation in vivo, le candidat avoir une formation initiale soit en biologie soit en imagerie ou en radiophysique (niveau M2 ou ingénieur).

Il/elle sera enthousiaste et entreprenant, autonome, et devra avoir le sens du travail en équipe.

Des connaissances en programmation (matlab) seront appréciées.

## Comment candidater

Envoyer CV et lettre de motivation à Alain Manrique ([manrique@cyceron.fr](mailto:manrique@cyceron.fr))

## Bibliographie.

1. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* oct 2017;14(10):591-602.
2. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 14 oct 2021;385(16):1451-61.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 26 nov 2015;373(22):2117-28.
4. Joubert M, Manrique A, Cariou B, Prieur X. Diabetes-related cardiomyopathy: The sweet story of glucose overload from epidemiology to cellular pathways. *Diabetes Metab.* juin 2019;45(3):238-47.
5. Joubert M, Jagu B, Montaigne D, Marechal X, Tesse A, Ayer A, et al. The Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Dapagliflozin Prevents Cardiomyopathy in a Diabetic Lipodystrophic Mouse Model. *Diabetes.* avr 2017;66(4):1030-40.
6. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure. *Circulation.* 24 oct 2017;136(17):1643-58.
7. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, Schumacher CA, Fiolet JWT, Koeman A, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger, lowering of cytosolic  $\text{Na}^+$  and vasodilation. *Diabetologia.* mars 2018;61(3):722-6.
8. Bottomley PA. Sodium MRI in human heart: a review. *NMR Biomed.* 2016;29(2):187-96.
9. Kopp C, Linz P, Wachsmuth L, Dahlmann A, Horbach T, Schöfl C, et al.  $^{23}\text{Na}$  Magnetic Resonance Imaging of Tissue Sodium. *Hypertension.* 1 janv 2012;59(1):167-72.
10. Hammon M, Grossmann S, Linz P, Kopp C, Dahlmann A, Garlichs C, et al.  $^{23}\text{Na}$  Magnetic Resonance Imaging of the Lower Leg of Acute Heart Failure Patients during Diuretic Treatment. *PLOS ONE.* 26 oct 2015;10(10):e0141336.