



HAL
open science

Détection et quantification de l'hétérogénéité spatiale de perfusion myocardique par analyse markovienne de la tomoscintigraphie monophotonique au Thallium deux cent un : étude clinique preuve de concept à partir de 125 patients

Alix Martin

► To cite this version:

Alix Martin. Détection et quantification de l'hétérogénéité spatiale de perfusion myocardique par analyse markovienne de la tomoscintigraphie monophotonique au Thallium deux cent un : étude clinique preuve de concept à partir de 125 patients. Human health and pathology. 2011. dumas-00747868

HAL Id: dumas-00747868

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00747868>

Submitted on 2 Nov 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE
ANNEE 2011

**Détection et quantification de l'hétérogénéité spatiale
de perfusion myocardique par analyse Markovienne
de la tomoscintigraphie monophotonique au ²⁰¹Thallium**

Etude clinique preuve de concept à partir de 125 patients

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

Alix MARTIN
Née le 9 Novembre 1981 à Chambéry

Thèse soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Grenoble
le 23 septembre 2011

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur MACHECOURT, président du jury
Monsieur le Professeur VANZETTO, directeur de thèse
Monsieur le Professeur FAGRET
Monsieur le Professeur BAGUET
Monsieur le Docteur RIOU

**Liste des Professeurs et Maîtres de Conférences des Universités
de la Faculté de Médecine de Grenoble**

Professeurs des Universités - Faculté de Médecine de Grenoble - 2011

| | | |
|--------------------|-----------------|---|
| ALBALADEJO | Pierre | CLINIQUE D'ANESTHESIE |
| ARVIEUX-BARTHELEMY | Catherine | CLINIQUE DE CHIRURGIE ET DE L'URGENCE |
| BACONNIER | Pierre | BIostatISTIQUES ET InFORMATIQUE MEDICALE |
| BAGUET | Jean-Philippe | CLINIQUE DE CARDIOLOGIE |
| BALOSSO | Jacques | RADIODTHERAPIE |
| BARRET | Luc | CLINIQUE MEDECINE LEGALE |
| BAUDAIN | Philippe | CLINIQUE RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE |
| BEANI | Jean-Claude | DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE- PHOTOBIOLOGIE ALLERGOLOGIE |
| BENHAMOU | Pierre Yves | CLINIQUE ENDOCRINO DIABETO NUTRITION DIABETOLOGIE |
| BERGER | François | ONCOLOGIE MEDICALE |
| BLIN | Dominique | CLINIQUE CHIRURGIE CARDIAQUE |
| BOLLA | Michel | CENTRE COORD. CANCEROLOGIE |
| BONAZ | Bruno | CLINIQUE HEPATO-GASTRO- ENTEROLOGIE |
| BOSSON | Jean-Luc | DPT DE METHODOLOGIE DE L'INFORMATION DE SANTE |
| BOUGEROL | Thierry | PSYCHIATRIE D'ADULTES - PAVILLON D. VILLARS |
| BRAMBILLA | Élisabeth | DPT ANATOMIE & CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES |
| BRAMBILLA | Christian | CLINIQUE DE PNEUMOLOGIE |
| BRICHON | Pierre-Yves | CLINIQUE DE CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE |
| BRIX | Muriel | CLINIQUE CHIR. MAXILLO-FACIALE |
| CAHN | Jean-Yves | CANCEROLOGIE |
| CARPENTIER | Patrick | CLINIQUE MEDECINE VASCULAIRE |
| CARPENTIER | Françoise | CLINIQUE URGENCE |
| CESBRON | Jean-Yves | IMMUNOLOGIE |
| CHABARDES | Stephan | CLINIQUE DE NEUROCHIRURGIE |
| CHABRE | Olivier | CLINIQUE ENDOCRINO DIABETO NUTRITION ENDOCRINOLOGIE |
| CHAFFANJON | Philippe | CHIRURGIE THORACIQUE, VASCULAIRE ET ENDOCRINIENNE |
| CHAVANON | Olivier | CLINIQUE DE CHIRURGIE CARDIAQUE |
| CHIQUET | Christophe | CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE |
| CHIROSSEL | Jean-Paul | ANATOMIE - FACULTE DE MEDECINE |
| CINQUIN | Philippe | DPT D'INNOVATIONS TECHNOLOGIQUES |
| COHEN | Olivier | DELEGATION - HC FORUM |
| COUTURIER | Pascal | CLINIQUE MEDECINE GERIATRIQUE |
| CRACOWSKI | Jean-Luc | LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE |
| DE GAUDEMARIS | Régis | DPT MEDECINE & SANTE DU TRAVAIL |
| DEBILLON | Thierry | CLINIQUE REA. & MEDECINE NEONATALE |
| DEMONGEOT | Jacques | BIostatISTIQUES ET InFORMATIQUE MEDICALE |
| DESCOTES | Jean-Luc | CLINIQUE UROLOGIE |
| ESTEVE | François | GRENOBLE INSTITUT DES NEUROSCIENCES |
| FAGRÉT | Daniel | CLINIQUE DE MEDECINE NUCLEAIRE |
| FAUCHERON | Jean-Luc | CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE ET DE L'URGENCE |
| FAVROT | Marie Christine | DPT DE BIOLOGIE INTEGREE / CANCEROLOGIE |
| FERRETTI | Gilbert | CLINIQUE RADIOLOGIE & IMAGERIE MEDICALE |
| FEUERSTEIN | Claude | GIN |
| FONTAINE | Éric | CLINIQUE NUTRITION ARTIFICIELLE |

| | | |
|------------------------|---------------|---|
| FRANCO | Alain | CLINIQUE VIEILLISSEMENT ET HANDICAP |
| FRANCOIS | Patrice | DPT DE VEILLE SANITAIRE |
| GARNIER | Philippe | 59 CHEMIN DE FRANQUIERES - 38330 BIVIERS |
| GAUDIN | Philippe | CLINIQUE DE RHUMATOLOGIE |
| GAY | Emmanuel | CLINIQUE NEUROCHIRURGIE |
| GIRARDET | Pierre | ANESTHESIE REANIMATION |
| GRIFFER | Jacques | CHIRURGIE INFANTILE |
| HALIMI | Serge | CLINIQUE ENDOCRINO-DIABETO-NUTRITION |
| HOMMEL | Marc | CLINIQUE DE NEUROLOGIE |
| JOUK | Pierre-Simon | DEPARTEMENT GENETIQUE ET PROCREATION |
| JUVIN | Robert | CLINIQUE DE RHUMATOLOGIE - HOPITAL SUD |
| KAHANE | Philippe | CLINIQUE DE NEUROLOGIE |
| KRACK | Paul | CLINIQUE DE NEUROLOGIE |
| KRAINIK | Alexandre | CLINIQUE NEURORADIOLOGIE & IRM |
| LANTUEJOUL | Sylvie | DEPARTEMENT D'ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES |
| LE BAS | Jean-François | CLINIQUE NEURORADIOLOGIE & IRM |
| LEBEAU | Jacques | CLINIQUE CHIR. MAXILLO-FACIALE |
| LECCIA | Marie-Thérèse | DERMATOLOGIE-VENERELOGIE PHOTOBIOLOGIE ALLERGOLOGIE |
| LEROUX | Dominique | DEPARTEMENT BIOLOGIE ET PATHOLOGIE DE LA CELLULE |
| LEROY | Vincent | CLINIQUE D'HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE |
| LETOUBLON | Christian | CLINIQUE CHIRURGIE DIGESTIVE & URGENCE |
| LEVY | Patrick | PHYSIOLOGIE |
| LUNARDI | Joël | BIOCHIMIE |
| MACHECOURT | Jacques | CLINIQUE DE CARDIOLOGIE |
| MAGNE | Jean-Luc | CLINIQUE CHIRURGIE VASCULAIRE & THORACIQUE |
| MAITRE | Anne | MEDECINE DU TRAVAIL |
| MASSOT | Christian | CLINIQUE MEDECINE INTERNE |
| MAURIN | Max | DEPARTEMENT DES AGENTS INFECTIEUX / BACTERIOLOGIE |
| MERLOZ | Philippe | CLINIQUE CHIR. ORTHOPEDIE TRAUMATOLOGIE |
| MORAND | Patrice | DPT DES AGENTS INFECTIEUX / VIROLOGIE |
| MORO-SIBILOT | Denis | PNEUMOLOGIE - ONCOLOGIE |
| MOUSSEAU | Mireille | ONCOLOGIE MEDICALE |
| MOUTET | François | CHIR. PLASTIQUE ET RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE |
| PASSAGIA | Jean-Guy | ANATOMIE |
| PAYEN DE LA GARANDERIE | Jean-François | CLINIQUE REANIMATION |
| PELLOUX | Hervé | DEPARTEMENT DES AGENTS INFECTIEUX |
| PEPIN | Jean-Louis | CLINIQUE PHYSIOLOGIE SOMMEIL & EXERCICE |
| PERENNOU | Dominique | SERVICE DE REEDUCATION |
| PERNOD | Gilles | CLINIQUE DE MEDECINE VASCULAIRE |
| PIOLAT | Christian | CLINIQUE DE CHIRURGIE INFANTILE |
| PISON | Christophe | CLINIQUE PNEUMOLOGIE |
| PLANTAZ | Dominique | CLINIQUE MEDICALE PEDIATRIQUE |
| POLACK | Benoît | BIOLOGIE ET PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION |
| POLLAK | Pierre | NEUROLOGIE |
| PONS | Jean-Claude | CLINIQUE UNIVERSITAIRE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE |
| RAMBEAUD | J Jacques | CLINIQUE UROLOGIE |
| REYT | Émile | CLINIQUE O.R.L. |

| | | |
|------------|---------------|--|
| RIGHINI | Christian | CLINIQUE O.R.L. |
| ROMANET | J. Paul | CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE |
| SARAGAGLIA | Dominique | CLINIQUE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE |
| SCHLATTNER | Uwe | BIOLOGIE |
| SCHMERBER | Sébastien | CLINIQUE O.R.L. |
| SEIGNEURIN | Daniel | DPT ANATOMIE & CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES |
| SELE | Bernard | DPT GENETIQUE & PROCREATION |
| SESSA | Carmine | CHIRURGIE THORACIQUE VASCULAIRE |
| STAHL | Jean-Paul | CLINIQUE INFECTIOLOGIE |
| TIMSIT | Jean-François | CLINIQUE REANIMATION MEDICALE |
| TONETTI | Jérôme | CLINIQUE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE |
| TOUSSAINT | Bertrand | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE |
| VANZETTO | Gérald | CLINIQUE DE CARDIOLOGIE |
| VUILLEZ | Jean-Philippe | BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE |
| ZAOUI | Philippe | CLINIQUE NEPHROLOGIE |
| ZARSKI | Jean-Pierre | CLINIQUE HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE |

Maîtres de Conférences des Universités - Faculté de Médecine de Grenoble – 2011

| | | |
|------------------|--------------|--|
| BOTTARI | Serge | Département de Biologie Intégrée |
| BOUTONNAT | Jean | Département de Biologie et Pathologie de la Cellule |
| BRENIER-PINCHART | M. Pierre | Département des agents infectieux Parasitologie Mycologie |
| BRICAULT | Ivan | Clinique de radiologie et imagerie médicale |
| BRIOT | Raphaël | Pôle Urgence SAMU |
| CALLANAN-WILSON | Mary | Génétique IAB |
| CROIZE | Jacques | Département des agents infectieux - Micro biovigilance |
| DEMATTEIS | Maurice | Clinique de physiologie sommeil et exercice |
| DERANSART | Colin | GIN |
| DETANTE | Olivier | Clinique de Neurologie |
| DROUET | Christian | Département de Biologie et Pathologie de la Cellule |
| DUMESTRE-PERARD | Chantal | Immunologie |
| EYSSERIC | Hélène | Clinique de Médecine Légale |
| FAURE | Anne-Karen | Biologie de la procréation / CECOS - génétique et procréation |
| FAURE | Julien | Département génétique et procréation |
| GARBAN | Frédéric | Unité clinique thérapie cellulaire |
| GAVAZZI | Gaëtan | Clinique médecine interne gériatrique |
| GRAND | Sylvie | Clinique de Radiologie et Imagerie Médicale |
| HENNEBICQ | Sylviane | Biologie de la procréation |
| HOFFMANN | Pascale | Clinique Universitaire Gynécologie Obstétrique |
| JACQUOT | Claude | Clinique d'Anesthésie |
| LABARERE | José | Département de veille sanitaire |
| LAPORTE | François | Département de biologie intégrée |
| LARDY | Bernard | Département de biologie et pathologie de la |
| LARRAT | Sylvie | Département des agents infectieux |
| LAUNOIS-ROLLINAT | Sandrine | Clinique de Physiologie sommeil et exercice |
| MALLARET | Marie-Reine | Unité d'Hygiène Hospitalière |
| MOREAU-GAUDRY | Alexandre | Département d'innovations technologiques |
| MOUCHET | Patrick | Clinique de Physiologie sommeil et exercice |
| PACLET | Marie-Hélène | Département de biologie et pathologie de la cellule |
| PALOMBI | Olivier | Clinique de neurochirurgie |
| PASQUIER | Dominique | Département d'anatomie et cytologie pathologiques |
| PELLETIER | Laurent | Centre d'innovation biologique |
| PAYSANT | François | Clinique de Médecine Légale |
| RAY | Pierre | Biologie de la reproduction Département génétique et procréation |
| RENVERSEZ | J.Charles | Département de biologie intégrée - Biochimie et Biologie Moléculaire |
| RIALLE | Vincent | Laboratoire TIMC |
| SATRE | Véronique | Génétique chromosomique - Département génétique et procréation |
| STANKE-LABESQUE | Françoise | Laboratoire de Pharmacologie |
| STASIA | Marie-Josée | Département de biologie et pathologie de la cellule |
| TAMISIER | Renaud | Clinique de Physiologie sommeil et exercice |
| WEIL | Georges | Biostatistiques et Informatique Médicale |

Monsieur le Professeur Machecourt,
Merci pour votre enseignement, tout particulièrement votre science de l'ECG
et votre sens absolu du stéthoscope.

Monsieur le Professeur Fagret,
Pour votre enthousiasme, votre optimisme et votre humour en toute circonstance.

Monsieur le Pr Vanzetto,
Merci de m'avoir confié ce travail, une véritable aventure.

Monsieur le Professeur Baguet
Jean Philippe, merci pour ta malice et ta bienveillance.

Monsieur le Dr Laurent Riou
Pour ta patience avec deux apprentis docteur...

A ma sœur, ma complice de toujours ... mission accomplie !

A Sofia, qui a cru en moi bien avant les autres...

A ma mère, ma locomotive

A mon père, rêveur invétéré

A Marion, parce qu'il est des rencontres qui ne s'expliquent pas

A mon infirmière préférée, qui se reconnaîtra

A Gersende, mon amie d'enfance

A mes grands parents, qui auraient été sacrément fiers

A Gérard, pour qui une phrase ne saurait suffire ...

**Détection et quantification de l'hétérogénéité spatiale
de perfusion myocardique par analyse Markovienne
de la tomoscintigraphie monophotonique au ²⁰¹Thallium**

Etude clinique preuve de concept à partir de 125 patients

SOMMAIRE

| | |
|---|----|
| I. Introduction | 3 |
| II. Notions préliminaires | 6 |
| 1. <i>Notions de traitement de l'image</i> | 7 |
| 1.1. <i>Artéfacts</i> | 7 |
| 1.2. <i>Fréquences spatiales d'une image - Principe du filtrage</i> | 8 |
| 1.3. <i>Filtre de Butterworth : Principes et implications pour l'étude de l'hétérogénéité</i> | 9 |
| 2. <i>Notions d'analyse Markovienne</i> | 12 |
| III. Travail original | 14 |
| Table des abréviations | 16 |
| Résumé | 17 |
| Introduction | 18 |
| Patients & méthode | 20 |
| <i>Population</i> | 20 |
| <i>Acquisition et d'analyse des images</i> | 21 |
| <i>Index d'hétérogénéité HI</i> | 21 |
| <i>Analyse statistique</i> | 24 |
| Résultats | 24 |
| <i>Données de la population</i> | 33 |
| <i>Etude d'optimisation</i> | 25 |
| <i>Etude de validation</i> | 29 |
| <i>Relation défaut-hétérogénéité</i> | 31 |
| Discussion | 32 |
| <i>Hétérogénéité de perfusion et dysfonction endothéliale</i> | 32 |
| <i>Performances de la scintigraphie pour le diagnostic d'hétérogénéité de perfusion</i> | 33 |
| <i>Valeur pronostique de l'hétérogénéité de perfusion</i> | 34 |
| <i>Limite de l'étude</i> | 35 |
| <i>Conclusions</i> | 44 |
| Références | 36 |
| IV. Conclusions | 40 |
| V. Annexes | 43 |
| 1. <i>Résultats complets des ROC analyses</i> | 44 |
| 2. <i>Résultats complets des index Hi</i> | 45 |

I. INTRODUCTION

La rupture d'une plaque athéromateuse intracoronaire et la formation de thrombus qui en découle sont la principale cause des syndromes coronariens aigus (SCA) et des morts subites ischémiques. La composition et la vulnérabilité de cette plaque, plus que son degré de sténose, sont déterminantes dans son évolution vers un SCA. En effet, les plaques jeunes, riches en lipides, inflammatoires, avec chape fibreuse fine, sont plus propices à la rupture que les plaques anciennes et fibreuses. Même si ces dernières évoluent plus fréquemment vers l'occlusion, elles sont en effet moins souvent responsables de SCA, parce qu'elles sont de loin moins nombreuses et volontiers associées à une circulation collatérale protectrice. En conséquent, la large majorité des SCA résulte d'une lésion non obstructive, donc non ischémiant et non détectable par les tests diagnostiques habituels de la maladie coronaire. A ce jour, il n'existe pas de technique utilisable en routine pour le dépistage de ces plaques vulnérables.

Parallèlement, il est établi que la dysfonction endothéliale coronaire constitue un stade précoce de la maladie et est un marqueur de coronaropathie et d'événements cardiaques futurs. Cette dysfonction endothéliale coronaire, contemporaine de la constitution des plaques vulnérables, pourrait donc constituer un outil pronostique pertinent, mais son étude reste confinée à la recherche en l'absence, là encore, de méthodes facilement utilisables en clinique.

Récemment, les Professeurs Gould et Johnson (University of Texas Medical School, Houston) ont démontré la possibilité de mettre en évidence et de quantifier (par tomographie par émission de positons) une hétérogénéité spatiale de perfusion myocardique, laquelle reflèterait une hétérogénéité de vasomotricité coronaire, et donc l'existence d'une dysfonction endothéliale. Leur technique fait appel à une analyse Markovienne de la scintigraphie, reposant sur un modèle mathématique d'étude de l'homogénéité des images. Ce modèle reflète la probabilité que des pixels adjacents soient d'intensité différente, tout en s'affranchissant des anomalies perfusionnelles « conventionnelles », en les considérant comme homogènes, et donc sans influence sur le résultat. L'index d'hétérogénéité (Hi)

ainsi calculé admet pour valeurs extrêmes 0 et 1 ; il se rapproche d'autant plus de 0 que la scintigraphie est hétérogène, la valeur 1 correspondant à une image parfaitement homogène.

Aucune donnée à ce jour n'est toutefois disponible sur la capacité de la tomoscintigraphie monophotonique à mettre en évidence et à quantifier une telle hétérogénéité perfusionnelle myocardique, ni sur l'influence des paramètres de reconstruction de l'image scintigraphique sur cette hétérogénéité.

Parce que le diabète est un modèle clinique de dysfonction endothéliale et un puissant facteur de risque de maladies micro- et macrovasculaires (notamment coronaire) et d'événements cardiovasculaires majeurs, la présente étude a reposé sur la comparaison entre des patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire et des sujets contrôles à faible probabilité de maladie coronaire. Elle a eu pour objectifs :

1. de démontrer que la tomoscintigraphie de perfusion au $^{201}\text{Thallium}$ était capable de mettre en évidence des différences d'hétérogénéité de perfusion myocardique entre ces deux populations, tout en déterminant les paramètres de traitement de l'image optimaux (en particulier les filtres utilisés) dans ce but (Etude d'optimisation comportant 60 sujets) ;
2. de valider ces paramètres sur une seconde cohorte de sujets diabétiques et non diabétiques, à la fois en termes diagnostiques (détection de l'hétérogénéité) et pronostiques (survenue d'événements cardiovasculaires à 1 an) (Etude de validation chez 65 sujets).

II. NOTIONS PRELIMINAIRES

1. Notions de traitement de l'image

1.1. Artéfacts¹

Une image scintigraphique est une représentation de la distribution dans l'espace de la distribution d'un isotope radioactif. Deux phénomènes altèrent la fidélité de cette représentation :

1. un artéfact déterministe - constant et mesurable - provenant du fait que les gamma-caméras, comme tous les appareils d'imagerie, ne sont pas rigoureusement stigmatés, c'est-à-dire qu'une distribution ponctuelle de radioactivité ne produit pas une image ponctuelle ;
2. un artéfact stochastique - ou probabiliste - provenant de la physique du processus de désintégration (atténuation, diffusion, ...). Il conduit à la présence d'un signal aléatoire parasite ou bruit.

Il en résulte qu'une émission ponctuelle (une «goutte» radioactive) dans le champ d'une gamma-caméra produit une image non ponctuelle constituée d'un hypersignal central entouré d'un halo dont l'intensité décroît avec la distance (autrement dit une «tâche»), constituant un artéfact de représentation de l'objet initial ponctuel.

L'image scintigraphique, obtenue à partir d'une multitude d'émissions ponctuelles, aboutit à la superposition d'une multitude de « taches », si bien qu'au sein de l'image intervient une succession de changements d'intensités (Figure 1A et 1B).

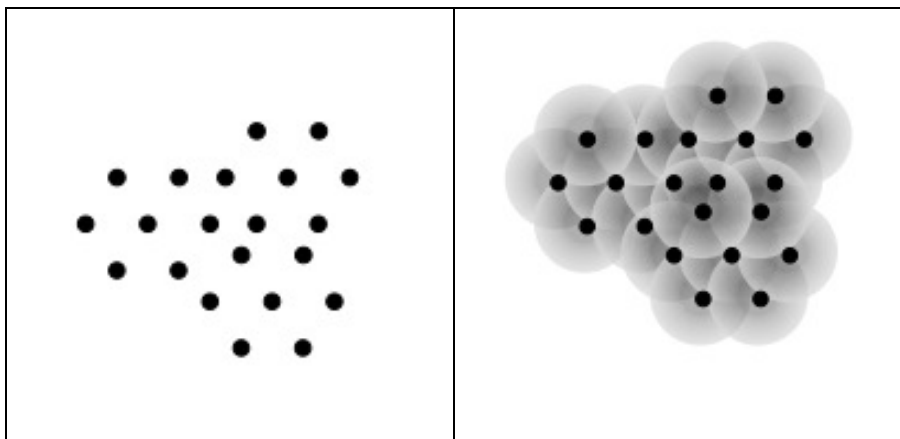


Figure 1A : Objet résultant de la somme d'émissions radioactives ponctuelles.

Figure 1B : Image scintigraphique obtenue du fait de l'astigmatisme de la camera et des phénomènes stochastiques

1.2. Fréquences spatiales d'une image - Principe du filtrage^{1,2}

On appelle fréquences spatiales d'une image les fréquences de changements d'intensités par unité de distance. Les hautes fréquences correspondent à des changements survenant sur des distances très courtes (par ex. de fines lignes rapprochées) tandis que les basses fréquences correspondent à des changements survenant sur de grandes distances (par ex. de larges bandes). Toute image peut donc se définir par un spectre de fréquences spatiales. Une représentation 2D de ce spectre peut être obtenue par transformée de Fourier.

Appliquer un filtre à une image scintigraphique consiste donc à appliquer une sélection mathématique de certaines fréquences « médicalement intéressantes » et à éliminer les fréquences « artéfactuelles » secondaires à l'astigmatisme des gamma-caméras et aux phénomènes radioactifs stochastiques. Ce filtrage mathématique complexe passe le plus souvent par trois étapes :

- 1- une transformation de l'image initiale en image de fréquences spatiales par transformée de Fourier
- 2- l'application d'un algorithme mathématique visant à sélectionner les fréquences pertinentes
- 3- une transformée de Fourier inverse permettant de restituer une image « anatomique » (Figure 2).

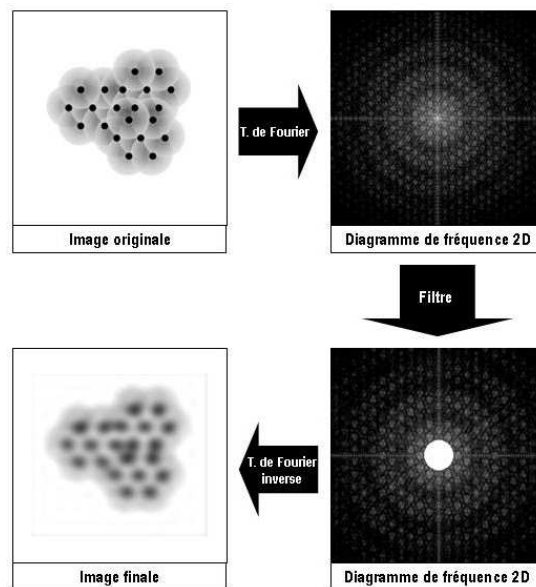


Figure 2 : Effet d'un filtre opérant une coupure de fréquences spatiales sur image fréquentielle obtenue par transformée de Fourier à partir de l'image scintigraphique initiale. L'image finale est restituée par une transformée de Fourier inverse après sélection des fréquences spatiales d'intérêt. Cet exemple illustre comment une sélection de fréquence entraîne une modification de l'homogénéité de la scintigraphie.

En d'autres termes, filtrer une image, c'est éliminer ou atténuer certains artefacts déterministes ou stochastiques néfastes à l'usage pour lequel l'image a été produite, tout en respectant ses composantes utiles. Cette discrimination signal utile / signal parasite est directement en rapport avec l'usage médical souhaité. Il s'agit donc d'une décision de nature médicale qui dépend de l'acte diagnostique envisagé, des conditions de l'examen et du patient.

Mettre en place une procédure de filtrage nécessite donc :

- 1 - de déterminer un critère discriminant pour identifier signal utile et signal parasite,
- 2 - d'imaginer un algorithme capable de s'appuyer sur ce critère pour isoler le signal utile,
- 3 - enfin de valider ce traitement d'image en termes de pertinence diagnostique.

1.3. Filtre de Butterworth : Principes et implications pour l'étude de l'hétérogénéité de perfusion myocardique²

Le filtre de Butterworth est un des filtres les plus utilisés en cardiologie nucléaire. C'est un filtre linéaire passe-bas, défini par 2 paramètres critiques :

- *sa fréquence de coupure (cut-off)*, exprimée en fraction de la fréquence spatiale maximale de l'image (par ex. un cut-off de 0.2 signifie un filtrage des fréquences > 20% de la fréquence maximale). Les valeurs habituelles de cut-off en médecine nucléaire s'échelonnent entre 0.2 et 0.8.
- *son ordre ou pente de coupure (roll-off)* traduisant le caractère plus ou moins progressif de la coupure des hautes fréquences (Figure 3).

En atténuant les fréquences au-delà de la fréquence de coupure choisie, le filtre supprimera les composantes fréquentielles qui assurent toutes les variations brutales de niveau de gris entre deux pixels (que celles-ci soient du bruit ou des contrastes élevés dans l'image) et effectue donc un lissage de l'image. Plus la fréquence et la pente de coupure de coupure sont élevées, plus l'image apparaîtra hétérogène ; inversement, plus elles sont faibles plus l'image apparaîtra homogène (Figure 4).

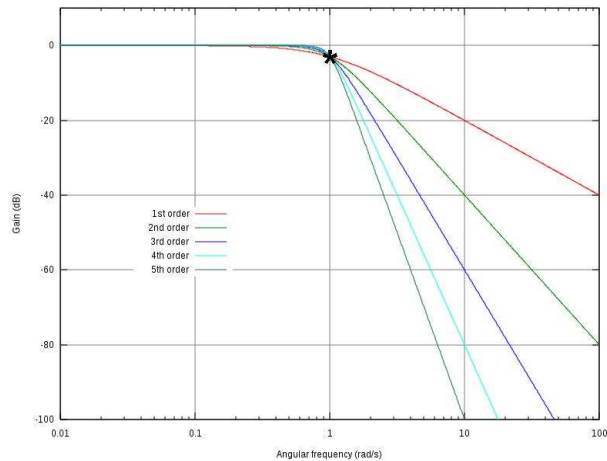


Figure 3 : Représentation graphique d'un filtre Butterworth avec en abscisse les fréquences spatiales et en ordonnée l'intensité en décibels. * représente un exemple de fréquence de coupure (cut-off) avec différentes pentes de coupure (roll-off)

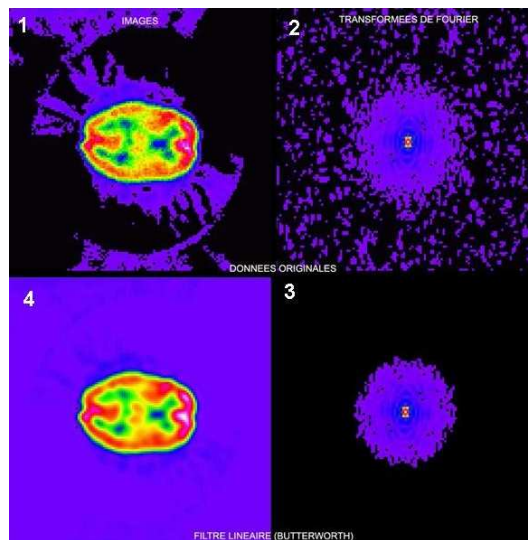
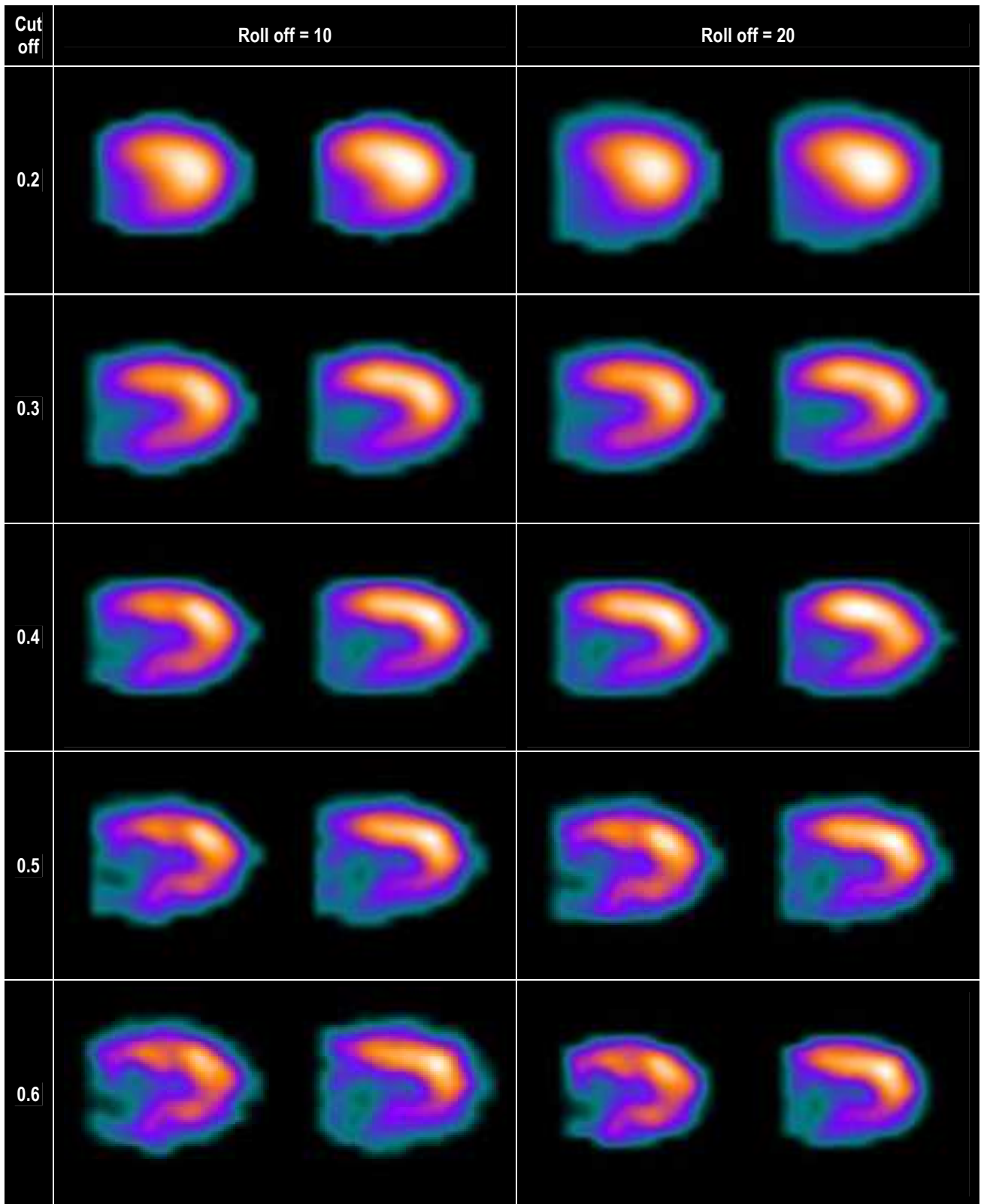


Figure 4 : Illustration d'un filtrage de type Butterworth : 1 - image initiale, 2 - transformée de Fourier en domaine fréquentiel, 3 - transformée de Fourier après application de l'algorithme de Butterworth, 4 - image finale après soustraction du bruit de fond et lissage obtenue par transformée de Fourier inverse.

Parce que le type et les paramètres de filtrage influencent directement l'homogénéité et la résolution spatiale de l'image scintigraphique (figure 5), un préalable à l'étude de l'hétérogénéité de perfusion myocardique était donc d'analyser l'influence de ces paramètres sur la valeur de l'index d'hétérogénéité et de déterminer leurs valeurs optimales. Cela été l'objet de notre étude dite « d'optimisation ».

Figure 5 : Effet de différents filtres Butterworth sur l'aspect d'une TSM de perfusion au $^{201}\text{Thallium}$ de stress chez un même patient



2. Notions d'analyse Markovienne³

Andreï Andreïevitch MARKOV est un mathématicien russe, né le 14 Juin 1856 à Ryazan et mort le 20 Juillet 1922 à St Petersburg. Membre de l'école probabiliste russe il est l'inventeur en 1907 des processus, chaînes, et champs qui portent son nom.

Le principe des champs de Markov est que l'on peut calculer la probabilité d'état d'un point inconnu en connaissant uniquement l'état de ses voisins. Cette modélisation permet d'introduire explicitement des interactions à courte portée, et induit implicitement des interactions à plus longue portée par "transitivité". Cette technique a permis de faire d'énorme progrès dans la reconstitution de documents anciens partiellement effacés et dans le cryptage à visée militaire.

Une autre application classique des champs de Markov est l'analyse des textures fines. Leur intérêt est principalement de pouvoir modéliser des interactions entre pixels par un modèle probabiliste. Cette technique probabiliste complexe est une des méthodes classiques d'analyse automatisée et de caractérisation d'images numériques (variations de contraste, analyse de texture, détection de contours, segmentation, classification etc.) dans des domaines aussi variés que la météorologie, la cartographie par satellite, et l'imagerie médicale.

L'analyse markovienne d'hétérogénéité d'une image caractérise celle-ci en examinant la probabilité (P_d) qu'un pixel avec une intensité donnée (m) ait un pixel voisin d'intensité différente. Un index d'hétérogénéité (H_i) peut ainsi être calculé sur l'ensemble d'une image, et représente schématiquement la probabilité moyenne de différence d'intensité entre des pixels adjacents :

$$H_i = \sum_m [1 / (1 + m)^2] P_d(m),$$

Cet index permet d'exprimer par une valeur quantifiée et unique la notion intuitive d'hétérogénéité. H_i peut avoir des valeurs comprises entre 0 (exclu) et 1 (inclus). Une valeur proche de 0 représente une image avec une forte probabilité que des pixels voisins aient des valeurs d'intensité très différentes, et donc une forte hétérogénéité. Inversement, une valeur proche de 1 traduit une image avec une forte probabilité que des pixels voisins aient des valeurs d'intensité similaires, et représente donc une faible hétérogénéité.

Cette méthode a été appliquée dans notre étude aux images de perfusion myocardique obtenues par tomoscintigraphie au $^{201}\text{Thallium}$. H_i exprime donc une hétérogénéité de répartition du radio-traceur, qui, selon l'hypothèse proposée récemment par Gould et Johnson, reflèterait une hétérogénéité de perfusion myocardique et donc l'existence d'une dysfonction endothéliale coronaire.

La méthode mathématique de calcul de l'index d'hétérogénéité H_i proposée par ces auteurs permet de s'affranchir des défauts perfusionnels sévères (réversibles ou fixes), en pondérant fortement les petites différences d'intensité et en négligeant les fortes différences d'intensité. En effet, la finalité de H_i n'est pas de mettre en évidence de larges défauts localisés -facilement observables- mais de révéler et de quantifier de faibles variations perfusionnelles répartis sur l'ensemble du myocarde.

Références :

1. Mariano-Goulart D. Traitement des images scintigraphiques. Cours de médecine nucléaire. INSTN. SACLAY, Avril 2011.
2. Lyra M, Ploussi A. Filtering in SPECT Image Reconstruction. International Journal of Biomedical Imaging. 2011, April (In press)
3. Johnson NP, Gould KL. Clinical evaluation of a new concept: resting myocardial perfusion heterogeneity quantified by markovian analysis of PET identifies coronary microvascular dysfunction and early atherosclerosis in 1,034 subjects. J Nucl Med. 2005;46:1427-37.

III. TRAVAIL ORIGINAL

Detection and Quantification of Myocardial Perfusion Spatial Heterogeneity by Markovian Analysis of ²⁰¹Thallium Single Photon Emission Tomography: A proof of concept clinical study

Short title: Myocardial perfusion heterogeneity

Key words: Myocardial perfusion imaging - Single photon emission tomography - Coronary artery disease – Diabetes - Perfusion heterogeneity - Markovian analysis

ABREVIATIONS

ACS: acute coronary syndromes

AMI: acute myocardial infarction

ARCADIA: Assessment of Risk for Cardiac events in DIAbetes

Bq: Becquerel

CAD: coronary artery disease

CVE: cardiovascular events

ECG: electrocardiogram

HbA1c: A1c glycated haemoglobin

HDL: high density lipoprotein

Hi: heterogeneity index

LDL: low density lipoprotein

MPH: myocardial perfusion heterogeneity

MPI: myocardial perfusion imaging

MPS: myocardial perfusion scintigraphy

PET: positron emission tomography

ROC: receiver operating curve

SPECT: single photon emission computed tomography

ABSTRACT

Background: Myocardial perfusion heterogeneity (MPH) is a surrogate marker of coronary endothelial dysfunction and of future cardiovascular events (CVE). We addressed the ability of ^{201}Tl single photon emission tomography (SPECT) to evidence and quantify MPH (MPH index = Hi) based on Markovian analysis of perfusion images.

Methods: 39 diabetic and 21 control patients were included to determine the optimal imaging parameters to assess MPH. A separate cohort of 46 diabetic and 19 control patients was used to validate Hi diagnostic and prognostic values.

Results: Diabetes ($p=0.003$), Butterworth filter parameters ($p=0.0001$), and body weight ($p=0.002$) were associated to Hi variations. Stress images applying a Butterworth filter with cut-off/roll-off values of 0.3/20 offered the best compromise between MPH detection and image quality: $\text{Hi}=0.53\pm 0.10$ in diabetic versus 0.64 ± 0.09 in control patients ($p=0.0004$); area under the ROC-curve = 0.77 ± 0.06 for identifying diabetic from control subjects. In the validation cohort, Hi was also lower in diabetic (0.55 ± 0.01) than in control subjects (0.66 ± 0.02 , $p=0.003$), and accurately identified the 2 populations with an area under the ROC-curve of 0.78 ± 0.06 . At follow-up (13 ± 4 months), CVEs occurred in 4/46 diabetic patients. Hi was 0.41 ± 0.01 in patients with CVEs versus 0.56 ± 0.09 in patients without CVEs ($p=0.005$). The occurrence of future events was 4/16 (25%) and 0/30 (0%) in patients with $\text{Hi}<0.50$ and $\text{Hi}\geq 0.50$ respectively ($p=0.02$).

Conclusion: Our results first demonstrate that Markovian analysis of ^{201}Tl -SPECT stress images (with 0.3/20 Butterworth filter) allows detection and quantification of MPH. This technique seems promising for diagnosis and prognosis purpose in selected high-risk subjects.

Abstract word count: 250

INTRODUCTION

Coronary atherosclerotic plaque disruption, with superimposed thrombosis, is the main cause of acute coronary syndromes (ACS) and sudden death [1]. In terms of prognosis, the main question is therefore why life-threatening thrombosis suddenly complicates atherosclerosis. The composition and vulnerability of atheromatous plaque are the most important determinants of thrombus-mediated ACS [2]. Lipid-rich soft plaques are indeed more dangerous than collagen-rich hard plaques because they are prone to rupture and highly thrombogenic. As a matter of fact, even if the more stenotic and calcified lesions more frequently progress to total occlusion, non-obstructive plaques lead to coronary occlusion twice more frequently [1]. First, because smaller plaques by far outnumber obstructive plaques, second, because smaller plaques are more likely to lead to severe ACS in case of abrupt occlusion, as they are less frequently associated with protective collateral circulation. Thus, acute myocardial infarction (AMI) most frequently results from mild to moderate stenoses, which are not detectable by routine tests such as stress ECG, myocardial perfusion imaging, or echocardiography, as they are not responsible for myocardial ischemia [1,3]. So far, a reliable independent and non invasive predictor of plaque rupture has failed to emerge [4].

On the other hand, endothelium plays a critical role in vascular homeostasis by secreting substances both regulating vascular tone, platelet activity, and coagulation, and influencing vascular inflammation, cell migration and proliferation [1,2]. Subjects with coronary artery disease (CAD) and those with risk factors typically demonstrate endothelial dysfunction [5]. Although the extent of this dysfunction appears to correlate with the traditional risk factor "burden," there is considerable heterogeneity in the magnitude of dysfunction between individuals with similar risk factor profiles [6]. Therefore, endothelial vasodilator function, that reflects the overall impact of these multiple environmental and genetic factors on the vasculature, could potentially serve as a useful diagnostic and prognostic tool as recently demonstrated

by Halcox et al. [3]. In the clinical setting, diabetes is an archetype of changes in microvascular architecture and function, with abnormal capillary permeability, subendothelial matrix fibrosis, and capillary rarefaction, resulting in reduced coronary blood flow reserve, even in the absence of obstructive CAD [7]. Hyperglycaemia also promotes endothelial dysfunction and ventricular hypertrophy, enhances leukocyte adhesion, increases albumin permeability, and impairs fibrinolysis [7], all these mechanisms contributing to macro- and microvascular complications of diabetes.

Myocardial perfusion imaging (MPI) using single photon emission computed tomography (SPECT) is widely used for the diagnosis of CAD [8] and is a powerful predictor of future coronary events [9-11]. The most important predictive variable is the extent of inducible ischemia [12], but other predictors are increased lung uptake of ²⁰¹Thallium [13], stress-induced ventricular dilatation [14] and left ventricular ejection fraction [15, 16]. Markers of left ventricular dysfunction rather predict cardiac deaths, while ischemia rather predicts ischemic events [16, 17]. Finally, MPI is of incremental prognostic value over clinical, exercise ECG and coronary angiography data, patients with abnormal MPI having a high major event rate (6.7%/year), while normal MPI is associated with good clinical outcome [18]. However, no study has so far specifically assessed the ability of SPECT-MPI to evidence coronary endothelial dysfunction. Conversely, positron emission tomography (PET) is able to evidence such dysfunction [19-22]: in high risk patients, resting coronary flow falls by 10-20% after inhibition of coronary endothelial nitric oxide production, without significant reduction in maximum coronary flow, thereby reflecting altered resting microvascular function [23-26]. Furthermore, endothelial dysfunction assessed by PET is associated with preclinical CAD [27] and future cardiac events [28, 29]. Recently, Gould and Johnson hypothesized that the visually apparent myocardial perfusion heterogeneity (MPH) seen on rest myocardial perfusion PET in some patients could be a manifestation of such coronary microvascular endothelial dysfunction [30].

Considering the potential diagnostic and prognostic interest of MPH as a surrogate marker of endothelial dysfunction, the high prevalence of such dysfunction in diabetic patients, and the absence of data regarding the ability of SPECT-MPI to reflect and quantify MPH, the present study aimed:

1. To demonstrate that ^{201}Tl -SPECT-MPI was able to evidence and quantify differences in MPH between diabetic patients and subjects with low level of cardiovascular risk factors and low likelihood of CAD, and to determine the optimal imaging parameters for this purpose (“optimization study”).
2. To validate these parameters on a different cohort of diabetic and non diabetic patients in terms of detection of myocardial heterogeneity and of occurrence of future cardiovascular events (“validation study”).

METHODS

Study population

Optimization study: The population consisted in 39 diabetic patients and 21 non diabetic patients with low likelihood of CAD (control subjects) consecutively referred to the Nuclear Cardiology Laboratory of the University Hospital of Grenoble for detection of myocardial ischemia. Low likelihood of CAD was defined by the association of the 3 following criteria: no or atypical chest pain, pre-test likelihood of coronary artery disease < 5% (base upon age and conventional cardiovascular risk factors, according to the Diamond and Forester criteria), and normal myocardial perfusion SPECT by visual analysis.

Validation study: The population included to subsequently assess the clinical ability of ^{201}Tl -SPECT to evidence and quantify MPH consisted in a different cohort of subjects. The diabetic group

consisted in 48 high-risk patients from the ARCADIA registry. This registry included high risk patients with type 2 diabetes mellitus and satisfying to the following criteria: age below 85 years, no clinical history of CAD, no typical symptoms of angina pectoris, and presence of ≥ 3 out of 13 classical clinical and biological prognostic indicators [31]. The control group consisted in 19 consecutive low-likelihood patients as above defined.

SPECT imaging protocol and analysis

Stress tests and SPECTs were performed according to the routine protocols in use in our institution as previously described [31, 32]. Briefly, at the end of stress (exercise test or dipyridamole injection 0.36 mg/kg over 4 minutes), 3.5 to 5 mCi of $^{201}\text{Thallium}$ were injected intravenously, and initial gated images were recorded 10 minutes later. Three hours after the stress, 1 mCi (37.5 MBq) of $^{201}\text{Thallium}$ was injected at rest with a new gated acquisition 15 minutes later (rest reinjection imaging). Images were acquired using a dual-head rotating digital gamma camera with a 180° circular orbit (32 projections). A uniform imaging pre-treatment for the reconstruction of raw MPI data was applied, and images were reconstructed with a Butterworth filter and reoriented to obtain transaxial sections of the left ventricle according to the three standard cardiac planes (DST-XLI, Sopha Medical, Paris, France). For the optimization study, and in order to assess the optimal image filtering protocol to evidence MPH and to enhance the detection of a potential difference heterogeneity between diabetic and control subjects, 5 different cut-off values (0.2 to 0.6) and 2 different roll-off values (10 and 20) of the Butterworth filter were applied, resulting in 10 sets of images for stress and rest sequences (0.2-10, 0.2-20, 0.3-10, 0.3-20...) for each patient. The optimal filtering reconstruction parameter determined during the optimization study was then applied for the validation study.

Myocardial Heterogeneity Index (Hi)

All reconstructed images were sent to Prof. Johnson's Laboratory (Feinberg School of Medicine, North-

western University, Chicago, Illinois) and an automated analysis was performed as previously described by these authors [19, 33]. A 3-dimensional (3D) restructuring algorithm generated true short- and long-axis views from the transaxial section of the left ventricle initially acquired in 2D tomographic mode to minimize scatter. From circumferential profiles, 3D topographic views of the left ventricle were reconstructed showing relative regional activity distribution divided into lateral, inferior, septal, and anterior quadrant. Each topographic map consisted of 21 slices along the long axis of the left ventricle, every long-axis slice containing 64 radial pixels, representing equal angles around 360°. The 4 quadrant views contained 16 radial pixels each. Therefore, the absolute pixel size was N-by-M, where N is 1/21 of the base-to-apex distance (different for every patient) and M is 360°/64° (same for every patient). Activity was then normalized to the maximum 2% of pixels in the whole heart dataset, and H_i was finally calculated from these images using a Markovian analysis.

Markovian texture or homogeneity analysis characterizes an image by examining the probability that a pixel with a given intensity will have a neighbour with a different intensity, where $P_d(m)$ is the probability that 2 adjacent pixels have intensity values that differ by m . For this study H_i is given by the equation:

$$H_i = \sum_m [1/(1+m)^2] P_d(m).$$

Each pixel can have a maximum of 8 neighbours: above, below, left, right, above left, above right, below left, and below right, where a complete topographic map is like the surface of a cylinder and “wraps” along the radial dimension. Then intensity of the image matrix is normalized to 1000. The basal 4 slices and apical 2 slices are discarded, to minimize partial volume effect. Pixel with intensity values below 500 are reset to 500 (to eliminate myocardial scar) and pixels with intensity values above 850 are reset to 850, to free the markovian analysis from effects of the highest activity levels of normal myocardium. These limits further confine the homogeneity analysis to relative activity values ranging from 50% to

85% of maximum on each SPECT image, thereby the intensity values from 500 to 850 inclusive are scaled into an integer range of 35 levels so that each new intensity represents 1% of the range. That's why the homogeneity index is not greatly influenced by severe perfusion defects. Radial pixel size and, hence, heart size does not impact the calculation of the heterogeneity index:

$$Hi = Pd(0) + \frac{1}{4} Pd(1) + \frac{1}{9} Pd(2) + \frac{1}{16} Pd(3) + \dots$$

Therefore, the heterogeneity index, H_i , expresses as a single number the probability distribution of differences among neighbouring pixel units that is weighted for small differences among neighbouring pixel units with little influence on H_i by large differences due to severe discrete regional defects.

Therefore, H_i can have values between 0 (non inclusive) and 1 (inclusive). A value near 0 represents an image with a high probability that neighbouring pixels have intensity values that differ greatly, and therefore a high level of MPH. Conversely, a value close to 1 represents an image with a high probability that neighbouring pixels have similar intensity values, and therefore depicts a low level of MPH. H_i thus mathematically quantifies the intuitive notion of MPH (Figure 1).

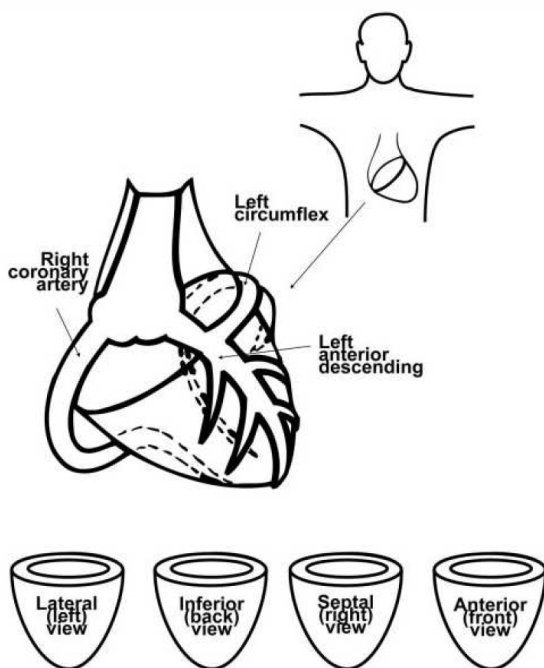


Figure 1A : Schematic representation of the 4 heart quadrants used for heterogeneity analysis

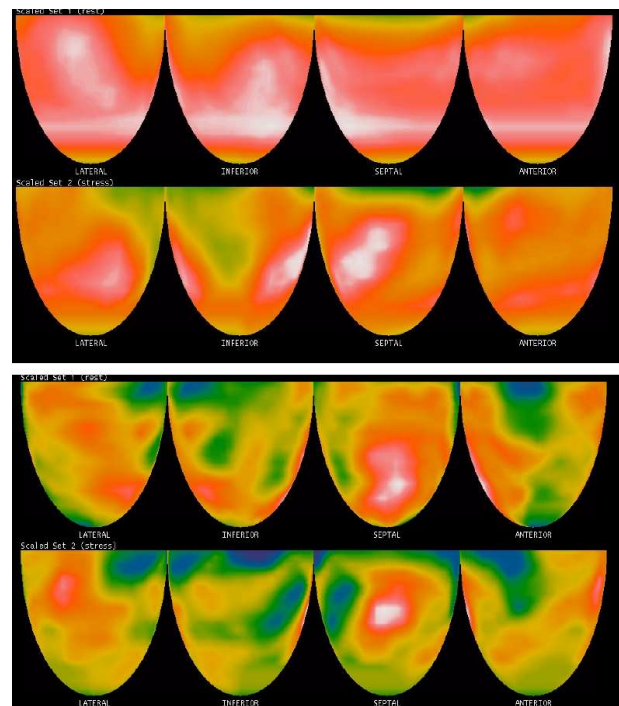


Figure 1B: Examples of topographic maps obtained from myocardial perfusion imaging by the Pr Johnson software.

Statistical analysis

Continuous data are expressed as mean \pm standard deviation and discrete data as number (percentage). Comparisons between continuous variables were performed using a Student t-test, a Mann & Whitney, or a Wilcoxon test. Discrete data were compared with an exact Fisher test. A multivariate ANOVA was performed to assess the effect of diabetes, baseline data, and the different filters on Hi values. A receiver operating characteristics (ROC) analysis was used to compare the ability of the different imaging and reconstruction modalities for identifying diabetic from control subjects. A Bland and Altman analysis was performed to assess differences obtained with the different filtering modalities and to detect a systematical or a proportional bias, reflecting capability to objective mild difference in MPH. Survival curves were computed according to the Kaplan Meier and compared by a Logrank test.

Test were computed using the Statview 5.0 (SAS Institute Inc) and STATA® 10.0 (Timberlake Consultant Limited) software. A p value < 0.05 was considered as statistically significant.

RESULTS

Baseline data

Baseline characteristics of the study population are summarized table 1: control patients were younger than high risk diabetic patients and – by study design – had significantly less cardiovascular risk factors. Diabetic patients were also significantly heavier than control subjects. Only 18% of diabetic patients in the optimization cohort and 19% in the validation cohort had an abnormal thallium SPECT, 13 and 15% respectively having significant myocardial ischemia.

Table 1: Baseline data

| | Optimization cohort | | Validation cohort | |
|--------------------------------------|---------------------|--------------|-------------------|--------------|
| | Diabetic | Control | Diabetic | Control |
| N | 39 | 21 | 46 | 19 |
| Age (Years) | 64.5 ± 1.9 | 54.1 ± 3.3* | 59.9 ± 8.7 | 53.4 ± 3.4# |
| Male sex | 20 (51) | 10 (48) | 31 (67) | 12 (63) |
| Weight (Kg) | 80.0 ± 15.7 | 68.9 ± 17.5# | 80.5 ± 17.9 | 70.1 ± 17.2# |
| Height (m) | 1.69 ± 0.09 | 1.71 ± 0.11 | 1.67 ± 0.08 | 1.72 ± 0.12 |
| Body mass index (kg/m ²) | 28.1 ± 6.1 | 23.6 ± 4.1# | 28.8 ± 6.0 | 23.7 ± 4.3# |
| Number of risk factors | 3.4 ± 0.2 | 0.4 ± 0.1# | 2.7 ± 0.8 | 0 ± 0# |
| Family history of CAD | 2 (5) | 1 (5) | 6 (13) | 0 (0) |
| Active smoking | 6 (15) | 0 (0) | 14 (30) | 0 (0) |
| Dyslipidemia | 31 (79) | 2 (10)* | 26 (57) | 0 (0) |
| Hypertension | 30 (77) | 3 (14)* | 37 (80) | 0 (0) |
| Diabetes | 39 (100) | 0 | 46 (100) | 0 |
| Duration of diabetes (Years) | 12.6 ± 8.3 | - | 13.9 ± 9.8 | - |
| Microvascular disease | 12 (31) | 0 (0) | 27 (59) | 0 (0) |
| Myocardial perfusion imaging | | | | |
| Normal | 28 (72) | 21 (100)# | 34 (74) | 19 (100)# |
| Abnormal | 11 (28) | 0 (0) | 12 (26) | 0 (0) |

Values are Number (%) except otherwise indicated. *: P < 0.05 and #: P < 0.01 versus diabetic patients

Optimization study

Hi obtained on rest and stress imaging in diabetic and control patients according to the different reconstruction filters applied are summarized table 2 and figure 2. Hi ranged from 0.297 to 0.723 and from 0.293 to 0.814 in diabetic and control subjects respectively. By multivariate analysis, diabetes, the type of filters applied, and weight were the 3 variables independently associated with Hi (p = 0.003, 0.0001, and 0.002 respectively). Hi were significantly lower in diabetic than in control subjects on stress imaging using the 0.2-10, 0.2-20, 0.3-10, 0.3-20, and 0.4-10 filters, and on rest imaging using the 0.2-10 and 0.2-20 filters. Stress Hi measured with the 0.2-10, 0.2-20, and 0.3-20 filters offered the best performances for identifying diabetic and control subjects, with mean differences in Hi of 0.15, 0.12, and

0.11 respectively. By ROC analysis, these 3 imaging modalities were the most performing to discriminate diabetic from control subjects according to Hi, with similar area under the curve of 0.83 ± 0.05 , 0.82 ± 0.05 , and 0.77 ± 0.06 respectively (NS) (Fig 3).

Table 2 : Hi on rest and stress imaging in diabetic and control patients according to the different filters

| Filter values | Test | Diabetic | Control | Hi difference (Diabetic vs. control) | Hi mean difference rank | P value |
|---------------|--------|-------------------|-------------------|--------------------------------------|-------------------------|---------|
| 0.2 - 10 | REST | 0.717 ± 0.132 | 0.798 ± 0.096 | 0,081 | 6 | 0.016 |
| | STRESS | 0.650 ± 0.128 | 0.801 ± 0.081 | 0,151 | 1 | 0.0001 |
| 0.2 - 20 | REST | 0.723 ± 0.121 | 0.814 ± 0.08 | 0,091 | 5 | 0.003 |
| | STRESS | 0.671 ± 0.114 | 0.794 ± 0.081 | 0,123 | 2 | <0.0001 |
| 0.3 - 10 | REST | 0.549 ± 0.116 | 0.602 ± 0.132 | 0,053 | 9 | 0.115 |
| | STRESS | 0.527 ± 0.109 | 0.623 ± 0.096 | 0,096 | 4 | 0.001 |
| 0.3 - 20 | REST | 0.571 ± 0.114 | 0.619 ± 0.126 | 0,048 | 10 | NS |
| | STRESS | 0.530 ± 0.105 | 0.637 ± 0.099 | 0,107 | 3 | 0.0004 |
| 0.4 - 10 | REST | 0.426 ± 0.095 | 0.462 ± 0.132 | 0,036 | 11 | NS |
| | STRESS | 0.421 ± 0.097 | 0.486 ± 0.115 | 0,065 | 7 | 0.023 |
| 0.4 - 20 | REST | 0.458 ± 0.103 | 0.482 ± 0.129 | 0,024 | 13 | NS |
| | STRESS | 0.443 ± 0.095 | 0.497 ± 0.109 | 0,054 | 8 | 0.054 |
| 0.5 - 10 | REST | 0.350 ± 0.085 | 0.363 ± 0.118 | 0,013 | 16 | NS |
| | STRESS | 0.356 ± 0.096 | 0.372 ± 0.113 | 0,016 | 14 | NS |
| 0.5 - 20 | REST | 0.365 ± 0.081 | 0.380 ± 0.119 | 0,015 | 15 | NS |
| | STRESS | 0.368 ± 0.096 | 0.402 ± 0.105 | 0,034 | 12 | NS |
| 0.6 - 10 | REST | 0.297 ± 0.084 | 0.303 ± 0.088 | 0,006 | 17 | NS |
| | STRESS | 0.309 ± 0.090 | 0.293 ± 0.101 | -0,016 | 19 | NS |
| 0.6 - 20 | REST | 0.308 ± 0.085 | 0.309 ± 0.087 | 0,001 | 18 | NS |
| | STRESS | 0.325 ± 0.097 | 0.308 ± 0.101 | -0,017 | 20 | NS |

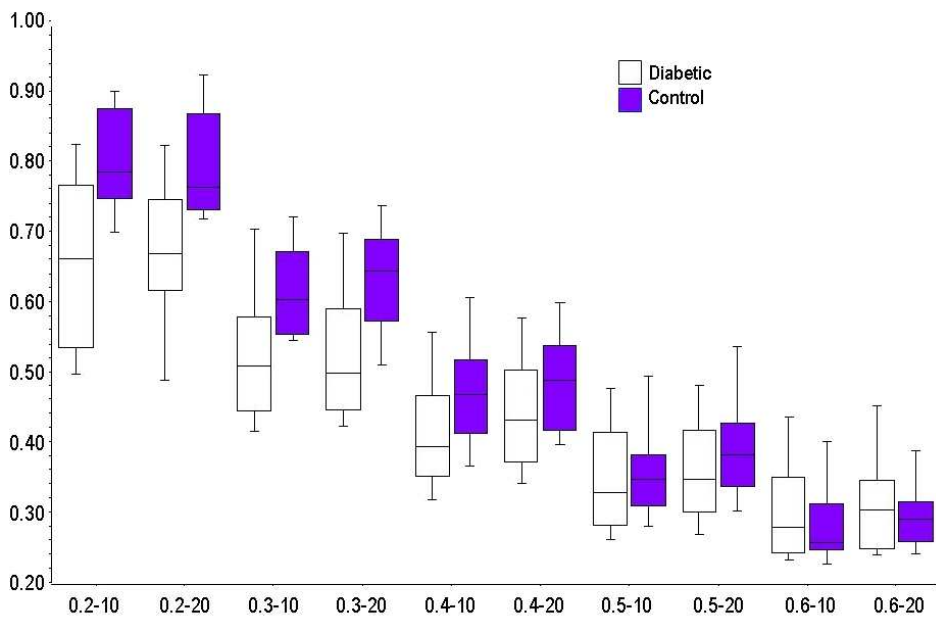


Figure 2 : Box graph depicting Hi calculated from stress images for the different imaging reconstruction protocols in diabetic (white boxes) and control (dark boxes) subjects. For P value, see Table 2.

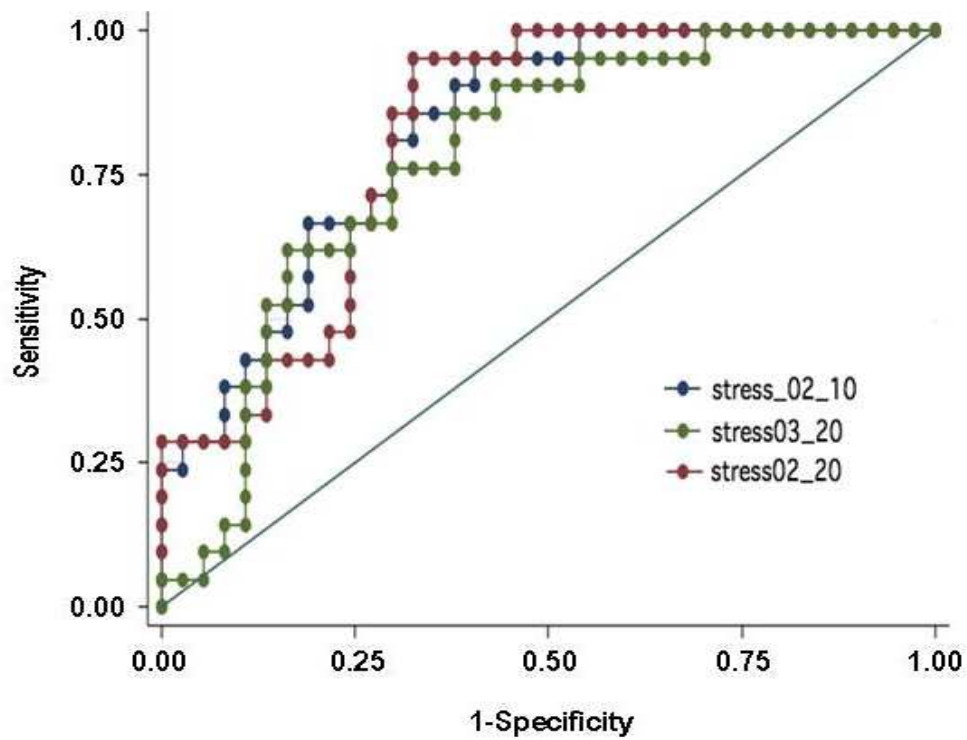


Figure 3 : ROC analysis depicting the ability of the 3 most performing reconstruction protocol to identify diabetic from control subject base upon Hi measurement.

Stress images using the 0.3-20 Butterworth filter (stress 0.3-20) were therefore chosen for the validation study, as it combined a high performance for MPH quantification (without significant difference with 0.2-10 and 0.2-20 filters) and practicability, as it was the one currently used in our Laboratory for MPI. A Bland and Altman analysis was performed to assess differences between the 0.3-20 filter and the 0.5-10 filter, another filter currently used for MPI: the slope of the regression equation of ΔHi [i.e., (stress 0.5-20 Hi) – (stress 0.3-10 Hi)] plotted as a function of stress 0.3-20 Hi was -0.55 ($p < 0.001$), demonstrating a proportional bias between these two filters. This bias reflects a better sensitivity of the 0.3-20 filter to evidence mild levels of MPH (i.e., subjects with Hi close to 1) when compared to stress 0.5-10 (Figure 4).

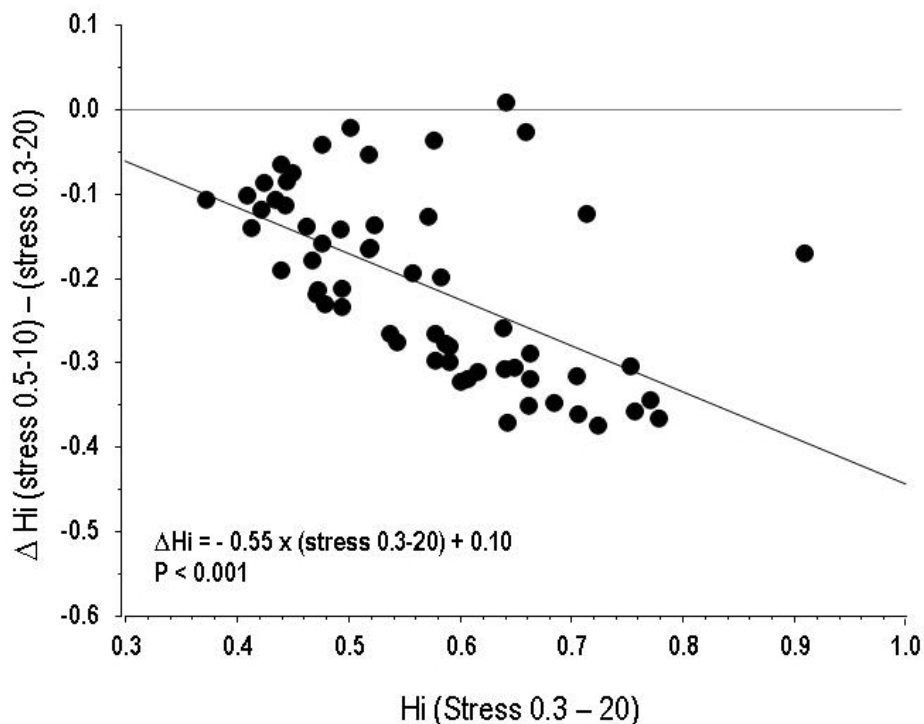


Figure 4: Graph representing the individual differences between Hi obtained with the 0.3-20 and 0.5-10 Butterworth filters on stress images, plotted as a function of stress 0.3-20 Hi according to the method proposed by Bland and Altman. This analysis evidence a systematical bias between the two method (slope = -0.55 , $p < 0.001$) reflecting a better capability of the 0.3-20 filter to evidence mild levels of perfusion heterogeneity (i.e., subjects with Hi close to 1) when compared to 0.5-10.

Validation study

In the validation cohort, Stress 0.3-20 Hi was also significantly lower in diabetic than in control subjects (0.55 ± 0.01 vs. 0.66 ± 0.02 respectively, $p = 0.003$). This difference remained statistically significant after adjustment on body weight ($P < 0.001$), confirming the ability of ^{201}TI -SPECT to evidence higher MPH in diabetic than in control subjects, with a mean difference in Hi of 0.11 ± 0.01 . Area under the ROC curve for identifying diabetic high-risk from control subjects according to stress 0.3-20 Hi was 0.78 ± 0.06 , identical to that found in the optimization study ($P=\text{NS}$).

When assessing the potential correlation between stress 0.3-20 Hi and clinical and biological parameters that might be responsible for MPH (i.e., classical risk factors, duration and severity of diabetes, microvascular disease), we found that none of the tested variables significantly correlated with Hi (Table 3).

Table 3: Correlations between Hi and clinical and biological data in high-risk diabetic patients

| Variable | R | R ² | P |
|---------------------------------------|-------|----------------|----|
| Age | 0.06 | 0.004 | NS |
| Weight | 0.024 | 0.001 | NS |
| Body mass index | 0.082 | 0.059 | NS |
| Systolic blood pressure | 0.066 | 0.004 | NS |
| Diastolic blood pressure | 0.104 | 0.011 | NS |
| Sokolov index on ECG | 0.132 | 0.017 | NS |
| Number of cardiovascular risk factors | 0.034 | 0.001 | NS |
| LDL cholesterol | 0.058 | 0.003 | NS |
| HDL cholesterol | 0.100 | 0.010 | NS |
| Blood glucose | 0.119 | 0.014 | NS |
| HbA1c | 0.033 | 0.010 | NS |
| Length of diabetes | 0.017 | < 0.001 | NS |
| Length of insulin therapy | 0.14 | 0.020 | NS |
| Glomerular filtration rate | 0.062 | 0.004 | NS |
| Creatinin | 0.147 | 0.022 | NS |
| Proteinuria | 0.039 | 0.004 | NS |
| Microalbuminuria | 0.147 | 0.022 | NS |

At a mean follow-up of 13 ± 4 months, 4/46 diabetic patients experienced a cardiovascular event (1 fatal MI, 2 ACS followed by coronary angioplasty, and 1 ischemic stroke). Hi was significantly lower in patients with than in patients without event: 0.41 ± 0.01 vs. 0.56 ± 0.09 ($p = 0.005$). At a cut-off threshold of 0.50, Hi was able to predict the occurrence of future events with a sensitivity of 100%, a specificity of 71.4%, a positive predictive value of 25%, a negative predictive value of 100%, and an accuracy of 73.9%: 4/16 patients (25%) with $Hi < 0.50$ experienced such an event compared to 0/30 (0%) for patients with $Hi \geq 0.50$ ($p = 0.01$, Figure 5). Conventional analysis of MPI (i.e., normal or abnormal) was also of prognostic value, event rate being 2.9% (1/34) and 25% (3/12) in patients with a normal and an abnormal perfusion scan respectively ($p < 0.01$) (Figure 5 and 6). Table 4 summarizes the prognostic accuracy of both analyses.

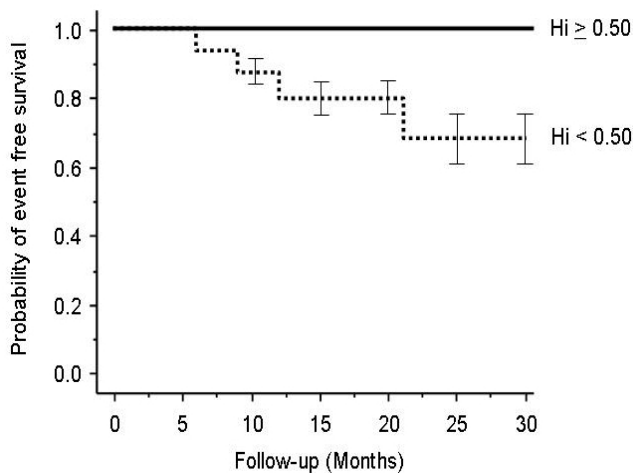


Figure 5 : Kaplan Meier cardiovascular event free survival curves in diabetic patient with $Hi \geq 0.50$ (bold line) and < 0.50 (dotted line). Error bar represent 95% confidence intervals. $P=0.02$

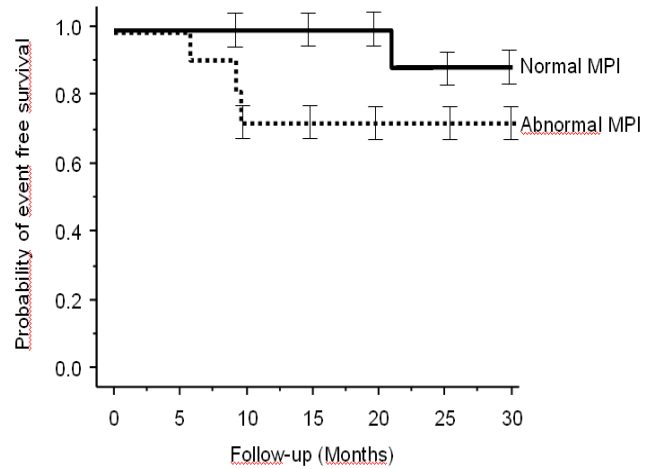


Figure 6: Kaplan Meier cardiovascular event free survival curves in diabetic patient with normal MPI (bold line) and diabetic patients with abnormal MPI (dotted line). Error bar represent 95% confidence intervals. $P=0.04$. (MPI: myocardial perfusion imaging)

Table 4: Prognostic accuracy of perfusion heterogeneity (defined by $H_i < 0.50$) and perfusion defects on MPI for the prediction of future cardiovascular events in the 46 diabetic patients of the validation study.

| | Perfusion Heterogeneity | Perfusion defect |
|---------------------------|-------------------------|------------------|
| Event rate when present | 4/16 (25%) | 3/12 (25%) |
| Event rate when absent | 0/30 (0%) | 1/34 (2.9%) |
| Sensitivity | 1.00 | 0.75 |
| Specificity | 0.71 | 0.78 |
| Positive predictive value | 0.25 | 0.25 |
| Negative predictive value | 1.00 | 0.97 |
| Prognostic accuracy | 0.74 | 0.78 |
| Positive likelihood ratio | 3.5 | 3.5 |
| Negative likelihood ratio | 0.0 | 0.3 |

MPH according to results of the SPECT-MPI

Out of the 85 diabetic patients pooled from the optimization and validation studies, MPI was abnormal in 23 (27%) and normal in 62 (73%). Stress 0.3-20 H_i was not statistically different in diabetic patients with normal and abnormal perfusion scan: 0.54 ± 0.12 versus 0.52 ± 0.11 respectively ($P=NS$). Conversely, H_i in the pooled control subjects ($N = 40$) was 0.69 ± 0.05 , significantly higher than H_i in diabetic subjects both with normal and abnormal MPI ($P < 0.001$) (Figure 7).

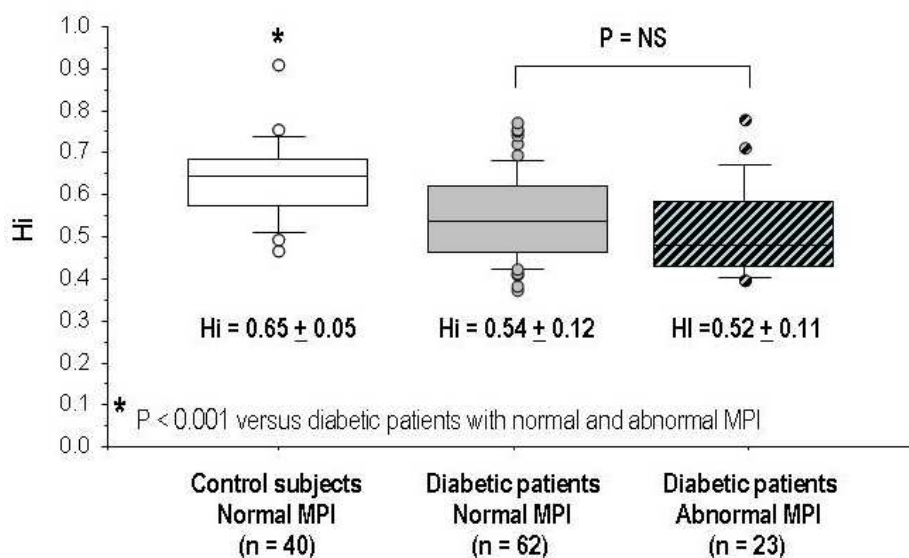


Figure 7: Box plot depicting H_i values (from Butterworth 0.3/20 stress images) in the 40 control subjects (white box), 62 diabetic patients with normal MPI (gray box), and 23 diabetic patients with abnormal MPI (dashed box) from both optimization and validation studies. (MPI = myocardial perfusion imaging).

DISCUSSION

The main findings of our study are that: 1) a Markovian analysis applied to stress Thallium-201 SPECT myocardial perfusion imaging - reconstructed with a Butterworth filter with cut-off and roll-off values of 0.3 and 20 respectively - allows to evidence quantitative differences in MPH between high-risk diabetic patients and low-risk control subjects; 2) calculation and diagnostic accuracy of Hi is reproducible in two different cohorts of diabetic and control subjects; 3) Hi using a cut-off threshold of 0.50 seems of promising prognostic value for the prediction of future cardio-vascular events in high risk patients.

Spatial MPH and its relation to endothelial dysfunction

Apart from the well known endocardial to epicardial transmural myocardial perfusion gradient, there is also a considerable variability of coronary flow in each myocardial layer under stable normal physiological conditions, and experimental evidence suggests that this spatial perfusion heterogeneity extends down to the level of microcirculation [34]. It has been proposed that this micro-heterogeneity may reflect differences in O₂ and substrate supply, and may represent myocardial hibernation at a "local" level [34]. More recently, Gould and co-workers suggested that resting MPH also reflects coronary microvascular dysfunction [19]: in their study, MPH - objectively quantified using Markovian homogeneity analysis of Rubidium-82 PET rest myocardial perfusion imaging - was a powerful independent predictor of mild stress-induced perfusion abnormalities and thus consistent with coronary microvascular dysfunction. Endothelial dysfunction is considered as a marker of vascular disease and represents a link between complex phenomena at the molecular level and vascular pathology of atherosclerosis [35]. It refers to a wide spectrum of coronary vasomotor pathophysiology associated with preclinical and clinical CAD that may involve epicardial arteries or microvasculature, various vasoactive mediators, and different pathophysiological mechanisms [19]. In type 2 diabetes and insulino-resistance, these mechanisms include an increased number of vascular stressors, pro-

inflammatory cytokines, inflammatory markers, and adipocyte-derived adipokines [36]. Diabetes being considered as a human model for endothelial dysfunction, diabetic patients were therefore included in the present study and compared to low cardiovascular risk control subjects for assessing the potential of SPECT-MPI for evidencing MPH as a surrogate of endothelial dysfunction.

Diagnostic value of myocardial SPECT-MPI for assessing MPH

Our study first shows that ²⁰¹Thallium-SPECT-MPI allows to routinely evidence, analyse, and quantify MPH in man, as we found significant differences in Hi between high-risk diabetic and low-risk control subjects. In addition to confirming the concept of MPH, our results also point out the fact that Hi is greatly influenced by image processing, especially parameters of the Butterworth filters applied for image reconstruction. The Butterworth filter used in our validation study is one of the most common filters applied for clinical MPI. We demonstrated that it also was one of the most performing to evidence Hi differences. Changes in cut-off value from 0.3 to 0.5 and of roll-off values from 20 to 10 resulted in dramatic differences in MPH perception and quantification. The presence of a proportional bias in Hi measurement between these 2 filters (by Bland-Altman analysis), shows that changes in filters not only affects the absolute value of Hi, but also the sensitivity of image processing for detecting mild MPH. It emphasizes the need for technical uniformisation between nuclear laboratories and even in a single laboratory over time for allowing longitudinal follow-up of patients. Finally, the very similar results found with the 0.3-20 filter in the optimization and validation cohorts suggest that this technique is reproducible.

We also found that stress MPI was more accurate than rest MPI to evidence differences in Hi between diabetic and control subjects. We can hypothesize that in myocardial regions supplied by normally functional vessels, stress mediated flow velocity and endothelial shear stress result in vasodilatation and, subsequently, increase in blood flow and Thallium uptake. As, in opposition, such vasodilator

response is obliterated in regions with local endothelial dysfunction, it is non surprising that stress images better show spatial heterogeneity as a surrogate of endothelial dysfunction. In other words, endothelial dysfunction, even in the absence of macrovascular CAD, may be responsible for reduction in appropriately enhance coronary flow, leading to “local” myocardial ischemia [37].

Gould and co-workers found that PET resting homogeneity index and its rest-to-stress change were powerful predictors of stress-induced perfusion abnormalities, separately from and independently of standard risk factors [19]. We also find that MPH could not solely be explained by individual cardiovascular risk profile, except diabetes. Indeed we did not find any significant correlation between H_i and other conventional risk factors or markers of microvascular disease (such as proteinuria or retinopathy). These results are consistent with the hypothesis that MPH is multifactorial and probably of additive and independent diagnostic and prognostic value for evaluation of microvascular disease in high risk patients. We also demonstrated that patient overweight or obesity - and subsequent potential diffusion artifact – could not explain the differences observed in H_i between diabetic and non diabetic subjects, these difference remaining statistically significant after adjustment on body weight.

Prognostic value of MPH

Several studies support an association between endothelial dysfunction and increased coronary risk [29, 38, 39]. In the study by Schindler & al. for example, attenuated or absent PET flow responses to cold pressure test in patients with angiographically normal coronary vessels were associated with a 32% incidence of coronary events (cardiac death, nonfatal myocardial infraction, acute coronary syndromes, revascularization, and stroke) over 66 months compared with a 4.5% incidence in patients with normal flow response [39]. We also find that MPH was predictive of future cardiovascular events, the positive likelihood being 3.5 in case of $H_i < 0.50$ and the negative likelihood being 0 in case of $H_i \geq 0.50$. Our results also showed that the prognostic value of MPH was similar to that of the presence of

perfusion defects (a well established prognosis marker [17]) with similar prognostic accuracies of 0.74 and 0.78 respectively (P=NS). Our study was not powerful enough to assess whether MPH was of additive prognostic value over the presence of « conventional » perfusion defects. However, the absence of significant difference in Hi between diabetic patients with normal and abnormal SPECT-MPI (0.54 and 0.52 respectively, p=NS), suggests that the pathophysiological information provided by MPH analysis is different from, and therefore incremental over, that offered by conventional perfusion analysis. It is accordingly reasonable to hypothesize that the prognostic information provided by MPH might also be different from and incremental over that of the presence of conventional ischemia. Larger prospective studies are needed to specifically assess this issue.

Study limitations

The present study is a small size pilot study which aimed to prove the concept that SPECT-MPI allowed to evidence and quantify MPH using ²⁰¹Thallium in diabetic patients when compared to control subjects. It does not allow to extent the present findings to other populations of patients (i.e., non diabetic patients with high cardiovascular risk profile) nor to other radiopharmaceuticals (i.e., sestamibi or tetrofosmin). Whether conventional stress testing or vasodilators (dipyridamole or adenosine) give similar results in terms of detection of MPH also remains to be clarified. Finally, as already mentioned, the future issue to be addressed is the additive diagnostic and prognostic value of MPH over clinical, biological, stress-test, and conventional perfusion imaging data.

Conclusions

Our clinical study confirms the concept of MPH in high-risk diabetic patients and the ability of routine ²⁰¹Thallium-SPECT-MPI to quantify such heterogeneity, with promising diagnostic and prognostic perspectives. Larger prospective studies are needed to determine the potential impact of this technique on management and prognosis of patients.

REFERENCES

1. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71
2. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2005;111:3481-8
3. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, Nour KR, Quyyumi AA. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation*. 2002;106:653-8
4. Sharif F, Murphy RT. Current status of vulnerable plaque detection. *Cath. Cardiovasc. Interv.* 2010;75:135-44
5. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis. *Circ J*. 2009;73:595-601
6. Gould KL, Martucci JP, Goldberg DI & al. Short-term cholesterol lowering decreases size and severity of perfusion abnormalities by positron emission tomography after dipyridamole in patients with coronary artery disease. A potential noninvasive marker of healing coronary endothelium. *Circulation*. 1994;89:1530-8
7. Aneja A, Tang WH, Bansilal S, Garcia MJ, Farkouh ME. Diabetic cardiomyopathy: insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options. *Am J Med* 2008;121:748-57
8. Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M et al. British Nuclear Cardiology Society; British Nuclear Medicine Society; Royal College of Physicians of London; Royal College of Radiologists. Imperial College London, Royal Brompton Hospital, London, UK. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:261-91
9. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging. A diagnostic tool comes of age. *Circulation* 1991;83:363-81
10. Gould KL. Assessing progression or regression of CAD: The role of perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2005;12:625-38
11. Brown KA. Prognostic value of myocardial perfusion imaging: state of the art and new developments. *J Nucl Cardiol* 1996;3:516-37
12. Ladenheim ML, Pollock BH, Rozanski A, et al. Extent and severity of myocardial hypoperfusion as predictors of prognosis in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:464-71

13. Gill JB, Ruddy TD, Newell JB, Finkelstein DM, Strauss HW, Boucher CA. Prognostic importance of thallium uptake by the lungs during exercise in coronary artery disease. *N Engl J Med* 1987;317:1486–9
14. Weiss AT, Berman DS, Lew AS, et al. Transient ischemic dilation of the left ventricle on stress thallium-201 scintigraphy:a marker of severe and extensive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:752–9
15. Johnson LL, Verdesca SA, Aude WY, et al. Postischemic stunning can affect left ventricular ejection fraction and regional wall motion on post-stress gated sestamibi tomograms. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1641–8
16. Sharir T, Germano G, Kang X, et al. Prediction of myocardial infarction versus cardiac death by gated myocardial perfusion SPECT:risk stratification by the amount of stress-induced ischemia and the poststress ejection fraction. *J Nucl Med* 2001;42:831–47
17. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death:differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:535–43
18. Iskandrian AS, Chae SC, Heo J, Stanberry CD, Wasserleben V, Cave V. Independent and incremental prognostic value of exercise single-photon emission computed tomographic (SPECT) thallium imaging in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:665–70
19. Johnson NP, Gould LK. Clinical evaluation of a new concept:resting myocardial perfusion heterogeneity quantified by markovian analysis of PET identifies coronary microvascular dysfunction and early atherosclerosis in 1,034 subjects. *J Nucl Med*. 2005;46:1427-37
20. el-Tamimi H, Mansour M, Wargovich TJ, et al. Constrictor and dilator responses to intracoronary acetylcholine in adjacent segments of the same coronary artery in patients with coronary artery disease:endothelial function revisited. *Circulation* 1994;89:45–51
21. Penny WF, Rockman H, Long J, et al. Heterogeneity of vasomotor response to acetylcholine along the human coronary artery. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1046–55
22. Kuo L, Davis MJ, Chilian WM. Longitudinal gradients for endothelium-dependent and -independent vascular responses in the coronary microcirculation. *Circulation* 1995;92:518–25
23. Shiode N, Morishima N, Nakayama K, Yamagata T, Matsuura H, Kajiyama G. Flow-mediated vasodilation of human epicardial coronary arteries:effect of inhibition of nitric oxide synthesis. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:304 –10

24. Loscalzo J, Vita JA. Ischemia, hyperemia, exercise, and nitric oxide: complex physiology and complex molecular adaptations. *Circulation* 1994;90:2556–59
25. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, et al. Nitric oxide activity in the human coronary circulation: impact of risk factors for coronary atherosclerosis. *J Clin Invest* 1995;95:1747–55
26. Schachinger V, Zeiher AM. Quantitative assessment of coronary vasoreactivity in humans in vivo: importance of baseline vasomotor tone in atherosclerosis. *Circulation* 1995;92:2087–94
27. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation* 2004;109:2518–23
28. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DRJ, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101:948–54
29. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899–1906
30. Gould KL. *Coronary Artery Stenosis and Reversing Atherosclerosis*. 2nd ed. London, U.K.: Arnold Publishers; 1999:289–327
31. Vanzetto G, Boizel R, Halimi S, Ormezzano O, Belle L, Fagret D, Machecourt J. Effects of a myocardial guided-guided therapeutic program on survival and incidence of coronary events in asymptomatic patients with diabetes: the ARCADIA study. *Diabetes Metab*. 2007;33:459-65
32. Machecourt J, Longere P, Fagret D, Vanzetto G, Wolf JE, Polidori C, et al. Prognostic Value of thallium -201 single photon emission computed tomography (thallium-SPECT) myocardial perfusion imaging according to the extent of myocardial defect. Study in 2013 patients with follow-up at 33 months. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1096–106
33. Gould KL, Nakagawa Y, Nakagawa K, et al. Frequency and clinical implications of fluid dynamically significant diffuse coronary artery disease manifest as graded, longitudinal, base-to-apex myocardial perfusion abnormalities by noninvasive positron emission tomography. *Circulation* 2000;101:1931–9
34. Decking UKM, Schrader J. Spatial heterogeneity of myocardial perfusion and metabolism. *Basic Res Cardiol* 1998;93:439–45
35. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* 2003;108:2054–9

36. Schelbert HR, Coronary Circulatory Function Abnormalities in Insulin Resistance Insights From Positron Emission Tomography *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:S3-8
37. Momose M, Abletshauser C, Nerve J, et al. Dysregulation of coronary microvascular reactivity in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29:1675–9.
38. Quyyumi AA. Prognostic value of endothelial function. *Am J Cardiol* 2003;91:S19–24
39. Schindler TH, Nitzsche EU, Schelbert HR, et al. Positron emission tomography-measured abnormal responses of myocardial blood flow to sympathetic stimulation are associated with the risk of developing cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1505–12

IV. CONCLUSIONS

Thèse Soutenue par : Alix MARTIN

Détection et quantification de l'hétérogénéité spatiale de perfusion myocardique par analyse Markovienne de la tomographie monophotonique au ²⁰¹Thallium : *Etude preuve de concept à propos de 125 patients*

Conclusions

Contexte : Les événements cardiaques majeurs (décès et syndromes coronariens aigus) sont le plus souvent consécutifs à la rupture d'une plaque athéromateuse non sténosante, donc non ischémiant et non détectable par les méthodes courantes de dépistage de la maladie coronaire. Parallèlement, l'existence d'une dysfonction endothéliale constitue le stade initial de la maladie athéromateuse et son diagnostic précoce pourrait permettre d'identifier des sujets à haut risques d'événement, justiciables d'une intervention thérapeutique agressive. Il n'existe toutefois pas de technique utilisable en routine pour détecter une dysfonction endothéliale coronaire. La tomoscintigraphie par émission de positron a démontré dans une étude récente son aptitude à mettre en évidence et à quantifier l'hétérogénéité de perfusion myocardique (HPM), laquelle serait un marqueur de la dysfonction endothéliale coronaire. Aucune donnée n'est actuellement disponible sur la capacité de la tomographie monophotonique au Thallium-201 (TMP-TI) à objectiver cette HPM.

Objectifs : Démontrer que la TMP-TI était en mesure d'objectiver des différences d'HPM entre patients diabétiques et sujets à faible risque de coronaropathie, optimiser la technique de mesure d'un index d'hétérogénéité myocardique (Hi) basée sur une analyse Markovienne des images de perfusion, et évaluer l'intérêt diagnostique et pronostique potentiel de la technique.

Méthode : Une première partie de l'étude ("optimisation") a inclus 39 patients diabétiques et 21 sujets à faible probabilité de coronaropathie ayant bénéficié d'une TMP-TI. Les index Hi ont été calculés par analyse Markovienne pour chaque patient à partir des images de stress et de repos reconstruites en utilisant 10 différents filtres Butterworth (avec des valeurs de cut-off et de roll-off de 0.2 à 0.6 et de 10 et 20 respectivement). Elle a permis de déterminer les paramètres optimaux de détection de l'HPM. Une seconde partie ("validation") a inclus 46 sujets diabétiques à haut risque cardiovasculaire et 19 sujets contrôles afin de valider sur une seconde cohorte les performances diagnostiques et pronostiques de l'index Hi ainsi obtenu. Dans les deux cohortes, 80 et 100% des TMP-TI étaient visuellement normales respectivement dans les groupes diabétiques et contrôles.

Résultats : L'étude d'optimisation chez 60 sujets a montré que la présence d'un diabète ($p=0.003$), le type de filtre Butterworth utilisé ($p=0.0001$) et le poids du patient ($p=0.002$) étaient les trois variables indépendantes influençant la mesure de Hi. L'analyse des images de stress utilisant un filtre Butterworth avec une fréquence de coupure (cut-off) et un ordre (roll-off) de 0.3 et 20 constituait le meilleur compromis pour la détection de l'HPM et la qualité d'images nécessaire au diagnostic d'ischémie myocardique : les valeurs de Hi étaient significativement plus basse chez les patients diabétiques que chez les patients contrôles (0.53 ± 0.10 versus 0.64 ± 0.09 , $p=0.0004$), attestant la capacité à mettre en évidence une plus grande HPM dans la population diabétique. L'aire sous la courbe ROC de l'index Hi pour identifier les patients diabétiques des contrôles était de 0.77 ± 0.06 . Ces résultats étaient parfaitement reproductibles chez les 65 patients de la cohorte de validation, avec un index Hi de 0.55 ± 0.01 chez les patients diabétiques contre 0.66 ± 0.02 dans le groupe contrôle ($p=0.003$). Les performances de l'index Hi pour identifier ces deux populations étaient identiques à celles retrouvées dans l'étude d'optimisation, avec une aire sous la courbe ROC de 0.78 ± 0.06 . A un suivi moyen de 13 ± 4 mois, 4 des 46 patients diabétiques de l'étude de validation ont présenté un événement cardiovasculaire (1 infarctus fatal, 1 AVC ischémique, 2 syndromes coronariens aigus suivi d'une angioplastie coronaire). L'index Hi était significativement plus bas chez les patients avec événement que chez les patients sans événement (0.41 ± 0.01 versus 0.56 ± 0.09 , $p=0.005$). Le taux de survenue d'événements était de 4/16 (25%) et de 0/30 (0%) respectivement chez les patients avec un index Hi inférieur et supérieur ou égal à 0.50 ($p=0.02$).

Conclusion : Notre étude est la première à démontrer la capacité de l'analyse markovienne de la tomoscintigraphie myocardique au thallium-201 à objectiver et à quantifier une hétérogénéité de perfusion myocardique. Elle a permis de déterminer le choix des filtres de reconstruction des images permettant d'optimiser le calcul de l'index Hi, et a montré l'intérêt diagnostique et pronostique potentiel de l'étude de l'hétérogénéité myocardique. Elle permet d'envisager une étude prospective de plus large effectif afin de confirmer ces données et de déterminer la place de cette nouvelle technique dans l'arsenal des examens d'évaluation du risque cardiovasculaire individuel.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

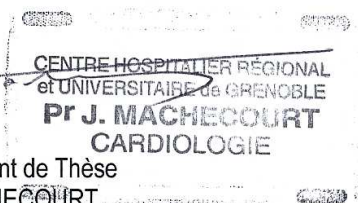
Grenoble, le 20 Juillet 2011



Le Doyen
Pr J.P.ROMANEY



Le Président de Thèse
Pr J.MACHECOURT



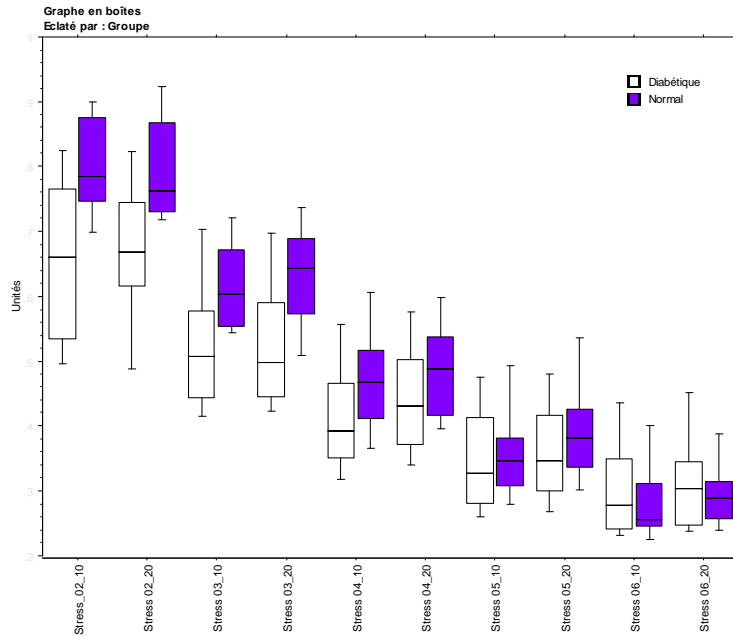
V. ANNEXES

1. Aires sous la courbe ROC avec leurs intervalles de confiance à 95% classées par ordre décroissant de performance pour les 10 filtres et les 2 acquisitions (stress et rest) étudiés.

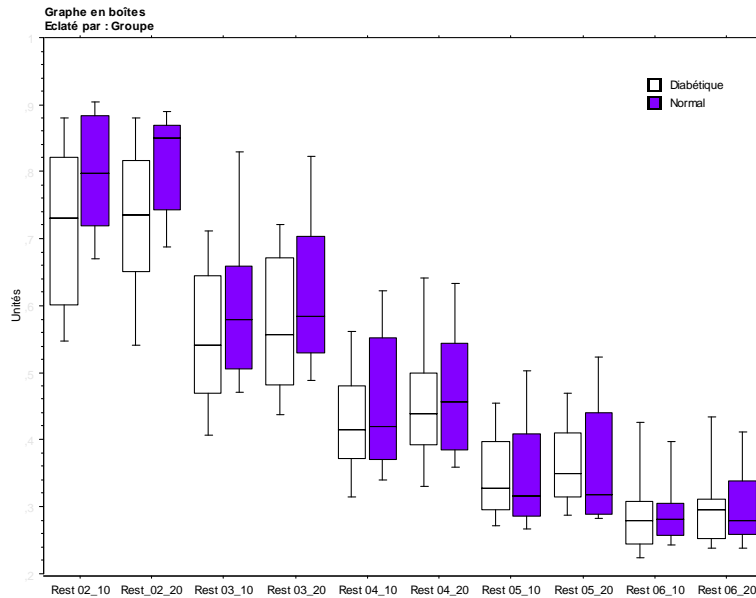
| Test/Filtre | Aire sous la courbe ROC | IC 95% |
|--------------|-------------------------|---------------------|
| stress 02_10 | 0.8333 ± 0.0522 | [0.73106 - 0.93561] |
| stress 02_20 | 0.8214 ± 0.0548 | [0.71406 - 0.92880] |
| stress 03_20 | 0.7712 ± 0.0630 | [0.64763 - 0.89470] |
| stress 03_10 | 0.7553 ± 0.0637 | [0.63035 - 0.88023] |
| rest 02_20 | 0.7209 ± 0.0698 | [0.58400 - 0.85780] |
| stress 04_10 | 0.6997 ± 0.0699 | [0.56276 - 0.83671] |
| rest 02_10 | 0.6746 ± 0.0726 | [0.53228 - 0.81693] |
| stress 04_20 | 0.6481 ± 0.0738 | [0.50355 - 0.79275] |
| rest 03_10 | 0.6190 ± 0.0766 | [0.46884 - 0.76925] |
| rest 03_20 | 0.6190 ± 0.0769 | [0.46838 - 0.76971] |
| stress 05_20 | 0.6190 ± 0.0764 | [0.46934 - 0.76876] |
| rest 04_10 | 0.5728 ± 0.0818 | [0.41249 - 0.73301] |
| stress 05_10 | 0.5635 ± 0.0778 | [0.41104 - 0.71594] |
| rest 04_20 | 0.5423 ± 0.0807 | [0.38410 - 0.70056] |
| rest 06_10 | 0.5212 ± 0.0790 | [0.36639 - 0.67594] |
| rest 05_10 | 0.4907 ± 0.0839 | [0.32636 - 0.65512] |
| rest 05_20 | 0.4868 ± 0.0871 | [0.31606 - 0.65748] |
| rest 06_20 | 0.4683 ± 0.0817 | [0.30808 - 0.62843] |
| stress 06_20 | 0.4563 ± 0.0790 | [0.30160 - 0.61110] |
| stress 06_10 | 0.4339 ± 0.0796 | [0.27783 - 0.58989] |

2. Graphes en boîte représentant les valeurs de Hi calculées à partir des images de stress (en haut) et de repos (en bas), chez les diabétiques et les sujets contrôles, en fonction des différents filtres utilisés. Ces résultats illustrent la moindre aptitude des images de repos à mettre en évidence des différences d'hétérogénéité myocardique entre les deux populations par rapport aux images de stress.

STRESS



REPOS



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti, ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.