

Intérêt de bases de données normales françaises pour l'analyse de la perfusion myocardique en scintigraphie a la 99m-Tc tétrofosmine

Jean-Baptiste Ruiz

▶ **To cite this version:**

Jean-Baptiste Ruiz. Intérêt de bases de données normales françaises pour l'analyse de la perfusion myocardique en scintigraphie a la 99m-Tc tétrofosmine . Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01420079

HAL Id: dumas-01420079

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01420079

Submitted on 20 Dec 2016

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.

université de BORDEAUX

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2016 Thèse n° 3188

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 12 Décembre 2016

Par Jean-Baptiste, Claude, Philippe RUIZ

Né le 16/10/1989 à Bagnols sur Cèze (30)

INTERET DE BASES DE DONNEES NORMALES FRANCAISES POUR L'ANALYSE DE LA PERFUSION MYOCARDIQUE EN SCINTIGRAPHIE A LA ^{99m}Tc-TETROFOSMINE

Directeur de thèse

M. le Docteur Damien MOMBOISSE

Rapporteur de thèse

M. le Professeur François ROUZET

Présidente du jury

Mme. le Professeur Laurence BORDENAVE

Membres du jury

M. le Professeur Philippe FERNANDEZ ..... Juge

M. le Professeur Stéphane LAFITTE ..... Juge

M. le Docteur Jacques GUILLET ..... Juge

M. le Docteur Damien MOMBOISSE ..... Juge

M. le Docteur Jean-Baptiste PINAQUY ..... Juge

TITRE : Intérêt de bases de données normales françaises pour l'analyse de la perfusion myocardique en scintigraphie à la ^{99m}Tc-tétrofosmine.

RESUME :

Introduction. Des bases de données normales américaines de scintigraphies de perfusion myocardique (SPM) sont quotidiennement utilisées par le logiciel de quantification de perfusion QPS®. Cependant, les résultats peuvent différer de l'analyse visuelle chez des patients français. Des références adaptées à la population française ne sont pas disponibles. Les objectifs sont triples : constituer des bases de données normales françaises, les comparer aux américaines, et déterminer celles donnant l'analyse la plus proche de l'interprétation visuelle. **Matériel et Méthodes**. Quatre bases de données françaises (groupe FR) ont été constituées à partir de SPM normales à l'effort et au repos à la ^{99m}Tc-tétrofosmine réalisées chez des hommes et femmes à faible risque cardiovasculaire au centre hospitalier d'Agen entre 2010 et 2015, selon les mêmes critères appliqués pour les bases américaines (groupe US). Les valeurs moyennes de la fixation myocardique des deux groupes ont été comparées. 120 SPM ont été analysées visuellement par deux médecins nucléaires selon un modèle à 17 segments avec le score à 5 points, et comparées à l'analyse de QPS® via les bases FR et US. **Résultats**. Le groupe FR comptait 33 femmes et 30 hommes. L'analyse de QPS® via la base FR chez les femmes à l'effort était significativement plus proche de l'analyse visuelle (p=0,0089), à la différence des bases US, significativement plus proches chez les hommes au repos (p=0,0156) et à l'effort (p=0,001). **Discussion.** Cette étude confirme l'importance de bases de données normales adaptées à la population et au protocole utilisé pour l'analyse des SPM par le logiciel QPS®.

MOTS-CLES : Bases de données normales françaises, scintigraphie de perfusion myocardique

---

TITLE: Interest of French normal databases for analysis of Tc-99m tetrofosmin myocardial perfusion scintigraphy.

ABSTRACT:

Introduction. American normal myocardial perfusion scintigraphy (MPS) databases are daily used by quantitative perfusion software QPS®. However, when applied to French patients, results might diverge from visual analysis. Standards adapted for a French population were not available. Objectives are threefold : establishing french normal databases, comparing them to the american ones and determining those databases which offer the closer results to the visual interpretation method. **Methods**. Four French normal databases were constituted (FR group) from to stress and rest Tc-99m tetrofosmin MPS in men and women with a low likelihood of coronary heart disease that were acquired at Agen hospital from 2010 to 2015, using same criteria that served for constitution of databases from the United States America (US group). Average values of myocardial uptake were compared to the FR and US groups. The visual analysis of 120 MPS was performed by two Nuclear Physicians using the five-points scoring with a 17-segments model, and was compared to QPS® analysis from FR and US databases. **Results**. The FR group comprised 33 women and 30 men (at rest and stress). Quantitative analysis from FR database best matched visual analysis in women at stress (p=0.0089), while the US databases best matched visual analysis in men at rest (p=0.0156) and at stress (p=0.001). **Discussion**. This study confirms the importance of normal databases adapted to population and protocol used, for MPS analysis by QPS® software.

KEYWORDS : French normal databases, myocardial perfusion scintigraphy

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse, Monsieur le **Docteur Damien MOMBOISSE**

Je te remercie de m'avoir pris sous ton aile pour la réalisation de ce travail, pour ton aide et ta patience. Ce fut un réel plaisir de travailler à tes côtés. Ta rigueur et ton professionnalisme m'ont permis de construire des bases solides, alors que je n'étais qu'un jeune interne.

Au rapporteur, Monsieur le **Professeur François ROUZET,**

Merci d'avoir accepté et consacré du temps pour lire et juger ce travail avec soin. Soyez assuré de ma reconnaissance.

A la Présidente du jury, Madame le **Professeur Laurence BORDENAVE**

J'ai débuté mon internat il y a déjà trois ans de cela, toujours sous votre regard, même étant à plusieurs milliers de kilomètres. Récemment en stage dans votre service, j'ai beaucoup appris de la spécialité, notamment au sein de votre équipe. Travailler à vos côtés m'a permis de me rendre compte de la rigueur et de la volonté nécessaires dans notre profession. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus grand respect.

Aux membres du jury,

Monsieur le **Professeur Philippe FERNANDEZ**
Monsieur le **Professeur Stéphane LAFITTE**
Monsieur le **Docteur Jean-Baptiste PINAQUY**

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail de cardiologie nucléaire. Cette étude veut répondre à une problématique médicale quotidienne. J'espère que vous prendrez autant de plaisir à sa lecture, que moi pour sa rédaction. Recevez l'expression de ma plus haute considération.

A Monsieur le **Docteur Jacques GUILLET**

Je vous remercie pour votre disponibilité et votre gentillesse. Plus qu'un chef de service à mes yeux, vos conseils toujours avisés m'ont permis de grandir sur les plans personnel et professionnel. Votre belle carrière me servira d'exemple pour la suite.

A Monsieur le **Docteur Luyen NGUYEN**

Merci énormément pour ton aide, ton expérience et ta participation dans notre étude, notamment pour la justesse des analyses statistiques, tes réflexions pertinentes et tes conseils amicaux.

- Ma femme : Merci d'avoir toujours été si présente à mes côtés, depuis les bancs de la faculté, jusqu'à ce jour. Merci pour ta confiance, ton amour, et ta patience.

- **Mes parents** : Merci de m'avoir soutenu au cours de mes études. J'espère suivre au mieux ton exemple, Papa, et devenir un aussi bon mari, médecin et père. Maman, merci d'avoir toujours cru en moi. J'ai toujours pu compter sur vous. Je n'en serais jamais arrivé là sans vous. MERCI.

- Mes beaux-parents : Depuis plusieurs années maintenant vous êtes à mes côtés. L'un et l'autre, bienveillants envers moi, vous m'avez accordé pleinement votre confiance. Pour cela et pour tout le reste, merci.

- **Ma sœur Béatrice** et (mon futur beau-frère) **Hector** : Merci sœurette de m'avoir montré que l'amour fraternel était si important. Je suis très fier de ce que tu es devenue, le premier chirurgien-dentiste français des Philippines. Au côté d'Hector, un homme respectueux, sincère et généreux, vous êtes désormais plus forts, pour surmonter les aventures de la vie.

- **Ma famille**,

Mes grands-parents : *Jean et Olga*. Merci pour votre amour et votre tendresse

Mes oncles et tantes : *Thierry mon parrain, Frédéric, Claudine, et Jacquie*

Mes cousins : *Martin, Lucas, Benjamin et Maxime*

Ma marraine : *Mireille*

Un grand bonheur et plaisir, et une grande chance de vous avoir tous dans ma vie.

- **Mon ami d'enfance :** *Anouar*

Merci pour cette complicité et cette grande amitié depuis la cour du collège, qui ne cesse de grandir. J'ai également toujours pu compter sur toi, à n'importe quel moment de ma vie. Un homme généreux, souriant et fidèle faisant de toi un ami très précieux.

- **Mes potes de Nîmes** (La dream team) : *Pierre (le plus chirurgien), Jason (le plus diabolique), Guillaume (le plus BG), Sophie et Adeline (les plus globe-trotteuses)*. Merci pour toutes ces soirées….de révisions et autres, journées de conf, vacances, fêtes, garden party et tant d'autres. Merci pour cette amitié sincère qui persiste malgré la distance. A toutes et à tous, je vous souhaite beaucoup de bonheur, et j'espère assister prochainement à vos soutenances respectives ! Merci également à tous les amis réunionnais ;-)

- **Mes collègues de l'hôpital :**

- A tous mes chefs qui m'ont permis de progresser (dans l'ordre de mes stages) : *Lilia, Randria, Jean-Yves, Sam, Nelly, Jacques, Christian, Luyen, Damien, Anne-laure, Yann, Philippe, Henri, Paolo, Elif, Martine, Eric, Jean-Baptiste, Ghoufrane et Charles.*
- A mes assistantes préférées : *Marie et Clémence*
- Aux anciens internes, et aux jeunes chefs : *Yassine, Axelle, Paul, Mathieu, et François*
- Aux plus jeunes internes : *Quentin, Carole, Alexandre et Romain*
- A toutes les équipes de secrétaires pour leur disponibilité, leur gentillesse et leur écoute.
- A toutes les équipes paramédicales de manips, d'infirmières et d'aides-soignantes : merci pour votre sympathie générale, votre bonne humeur et votre entre-aide.

- A **tous mes copains nageurs** : *Cédric, Florian, Vivien, et les autres :* un grand plouf !

- A **Colette et Christian**, merci pour votre soutien tout au long de ces années.

A tout le reste de ma famille, et pour tous ceux que j'ai oublié, merci !

C’est l’achèvement de longues années d’études, de travail et de sacrifices, qui grâce à l’aide de chacun, m’ont permis d’être là où j’en suis aujourd’hui. Dans tous les cas, partout où je suis passé, j’ai fait de superbes rencontres, école, université, hôpital … Ce seront au final d’excellents souvenirs autour de gens formidables qui resteront ancrés.

Ma dernière pensée est pour nos êtres chers partis trop tôt :

Mon grand-père *Claude*, et ma grand-mère *Josette*.

SOMMAIRE

PRINCIPALES ABREVIATIONS 1

INTRODUCTION 2

PARTIE I. LA SCINTIGRAPHIE DE PERFUSION MYOCARDIQUE A LA ^{99m}Tc-TETROFOSMINE 3

HISTORIQUE 3

I. RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIO-PATHOLOGIQUES 4

A. LA CIRCULATION CORONAIRE 4

B. L'ATHEROSCLEROSE 6

C. LES PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRES 9

D. LA FONCTION CARDIO-VASCULAIRE 12

E. L'ADAPTATION CARDIO-VASCULAIRE A L'EXERCICE PHYSIQUE 15

F. LE TRAVAIL CARDIAQUE ET LA CASCADE ISCHEMIQUE 16

II. LA CAPTATION MYOCARDIQUE DE LA ^{99m}Tc-TETROFOSMINE 18

A. LA FRACTION D'EXTRACTION 18

B. APPLICATION EN MEDECINE NUCLEAIRE 19

C. TESTS DE PROVOCATION D'ISCHEMIE : ETUDE DE LA RESERVE CORONAIRE 21

1. L'EPREUVE D'EFFORT 22

2. LE STRESS PHARMACOLOGIQUE AU DIPYRIDAMOLE 23

3. AUTRES EPREUVES 25

III. BASES PRATIQUES DE LA SCINTIGRAPHIE DE PERFUSION MYOCARDIQUE 28

A. REALISATION DES SCINTIGRAPHIES 28

1. PROTOCOLES 28

2. ACQUISITION 29

B. INTERPRETATION 30

C. VALEUR DIAGNOSTIQUE 31

D. VALEUR PREDICTIVE ET PRONOSTIQUE 31

IV. LIMITES 34

PARTIE II. ETUDE : INTERET DE BASES DE DONNEES NORMALES FRANCAISES POUR L'ANALYSE DE LA PERFUSION MYOCARDIQUE EN SCINTIGRAPHIE A LA ^{99m}Tc-TETROFOSMINE 35

A. INTRODUCTION 35

B. MATERIELS ET METHODES 36

C. RESULTATS 45

D. DISCUSSION 51

E. CONCLUSION 59

TABLEAUX 60

FIGURES 67

BIBLIOGRAPHIE 81

ANNEXE 88

SERMENT D'HIPPOCRATE 90

PRINCIPALES ABREVIATIONS

^{99m}Tc : Technétium-99m

ACC : *American College of Cardiology*

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

ASNM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

CD : Artère coronaire droite

CMCS : Centre Médical du Cedar-Sinaï

CML : Cellules musculaires lisses

CT : Cholestérol total

Cx : Artère circonflexe

CZT : Cadmium-Zinc-Tellure

EANM : *European Association of Nuclear Medicine*

EAS : *European Atherosclerosis Society*

EE : Epreuve d'effort

ESC : *European Society of Cardiology*

ESH : *European Society of Hypertension*

FC : Fréquence cardiaque

FDA : *Food and Drug Administration*

FdR : Facteur de risque

FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche

FMT : Fréquence cardiaque maximale théorique

HAS : Haute Autorité de Santé

HDL : *High Density Lipoprotein* (lipoprotéine de haute densité)

HTA : Hypertension artérielle

IMC : Indice de Masse Corporelle

IVA : Artère interventriculaire antérieure

LDL : *Low Density Lipoprotein* (lipoprotéine de faible densité)

MBq : Méga Becquerel

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PACS : *Picture Archiving and Communication System* (système d'archivage et de transmission d'images)

PAD : Pression artérielle diastolique

PAS : Pression artérielle systolique

Qc : Débit cardiaque

QGS® : *Quantitative Gated Software*

QPS® : *Quantitative Perfusion Software*

RCV : Risque cardio-vasculaire

RPT : Résistance périphérique totale

SFMN : Société Française de Médecine Nucléaire

SPM : Scintigraphie Perfusion Myocardique

SSS : *Summed Stress Score* (score sommé à l'effort)

TEP : Tomographie par émission de positons

VES : Volume d'éjection systolique

VTD : Volume télédiastolique

VTS : Volume télésystolique

INTRODUCTION

Malgré une tendance à la baisse, la mortalité cardio-vasculaire représente environ 38 % des causes de décès annuels en France, principalement en lien avec des accidents vasculaires cérébraux et infarctus du myocarde [1].

Le risque cardiovasculaire est en partie lié au développement de l'athérosclérose pouvant engendrer des sténoses coronaires, dont le retentissement fonctionnel peut être à l'origine d'une ischémie myocardique.

La scintigraphie de perfusion myocardique est un examen isotopique pertinent pour le diagnostic de l'ischémie myocardique. Elle permet également la stratification du risque cardiovasculaire, guide la prise en charge thérapeutique et est utile dans le suivi des patients coronariens [2–4].

La scintigraphie analyse la perfusion myocardique relative grâce à l'administration intraveineuse d'un médicament radiopharmaceutique. Ainsi, tout déficit relatif de fixation sera interprété comme un défaut de perfusion (hypoperfusion) pouvant correspondre à une ischémie ou une nécrose myocardique (infarctus du myocarde).

L'examen peut être réalisé au repos et/ou après un test de provocation d'ischémie myocardique (épreuve d'effort ou stress pharmacologique) [5].

Il est également possible d'analyser la cinétique segmentaire du myocarde et l'épaississement pariétal, grâce à des acquisitions tomographiques (tomoscintigraphie) synchronisées à un électrocardiogramme.

Après quelques rappels physiopathologiques, nous détaillerons dans une première partie les bases pratiques de la scintigraphie de perfusion myocardique et le métabolisme d'un des traceurs utilisés en médecine nucléaire : la ^{99m}Tc-tétrofosmine.

Par la suite, nous développerons notre étude sur les intérêts de bases de données de patients normaux adaptées à la population cible pour l'analyse de la perfusion myocardique en scintigraphie.

PARTIE I. LA SCINTIGRAPHIE DE PERFUSION MYOCARDIQUE A LA ^{99m}Tc-TETROFOSMINE

La scintigraphie de perfusion myocardique (SPM) est un examen isotopique non invasif ayant prouvé ses performances en cardiologie nucléaire, notamment pour le diagnostic d'ischémie [5].

Il existe actuellement trois traceurs radioactifs utilisés en routine clinique pour l'étude de la perfusion myocardique par scintigraphie : le thallium-201 (^{201}Tl), et deux traceurs du technétium-99m (^{99m}Tc) : le ^{99m}Tc-sestamibi et la ^{99m}Tc-tétrofosmine. Leurs propriétés physiques et biologiques et leurs protocoles d'administration sont différents. Nous nous concentrerons exclusivement à l'utilisation de la ^{99m}Tc-tétrofosmine dans l'étude de la perfusion myocardique. Elle permet d'étudier la réserve coronaire et d'en apprécier la localisation et l'étendue, avec des critères diagnostiques et pronostiques essentiels dans la maladie coronarienne.

HISTORIQUE

La cardiologie nucléaire a débuté en 1973 par l'étude de la perfusion myocardique avec *Hurley* via des traceurs radio-isotopiques, dont le premier était le potassium-43 [6]. Le potassium-43 est capté par la cellule myocardique par une diffusion active et passive, en fonction du débit vasculaire (coronaire). En pratique, ses conditions de préparation et ses caractéristiques physiques (notamment énergie du photon gamma émis faible) le rendait inutilisable en routine clinique.

Ayant un comportement très proche de celui du potassium vis-à-vis de la cellule myocardique, le **thallium-201** devient en 1975 le traceur le plus largement utilisé en cardiologie nucléaire, notamment pour l'appréciation de la perfusion et de la viabilité cellulaire myocardique [7].

Ce radio-isotope possède de nombreux avantages. Ses caractéristiques physiques permettent une utilisation en routine : une émission photonique d'énergie comprise entre 69 et 83 kilo électron volt (KeV), un peu faible, mais néanmoins suffisante pour les gamma-caméras classiques ; et une période radioactive de 73 heures, permettant son acheminement du cyclotron au service de médecine nucléaire.

De plus, ses caractéristiques biologiques sont adaptées à l'imagerie myocardique de perfusion [8]. En effet, il est rapidement extrait par les cellules myocardiques (utile pour les tests d'ischémie de courte durée).

Néanmoins, il présente certains inconvénients : l'énergie relativement faible des photons gamma émis conduit à une absorption par les organes de voisinage du myocarde, notamment par les seins et le

diaphragme, ce qui peut perturber la distribution intramyocardique du traceur. De plus, le thallium-201 n'est pas stockable, et ne peut donc pas être utilisé dans les situations d'urgence.

C'est sans doute pourquoi les firmes pharmaceutiques ont cherché à développer des traceurs myocardiques pouvant être marqués à la demande par l'isotope radioactif constamment disponible dans les services de médecine nucléaire : le **technétium-99m** (^{99m}Tc). Le photon gamma émis de 140 KeV est moins sensible à l'absorption, et la courte période physique du radio-isotope (6 heures) permet l'injection des activités radioactives supérieures et obtenir ainsi une meilleure qualité d'image avec néanmoins une captation digestive pouvant gêner l'interprétation. Actuellement, il existe deux radiopharmaceutiques technétiés ayant l'autorisation de mise sur marché en France (AMM) : le ^{99m}Tc-sestamibi (Cardiolite®) et la **^{99m}Tc-tétrofosmine** (Myoview®) [5].

I. RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIO-PATHOLOGIQUES

A. LA CIRCULATION CORONAIRE

Anatomie

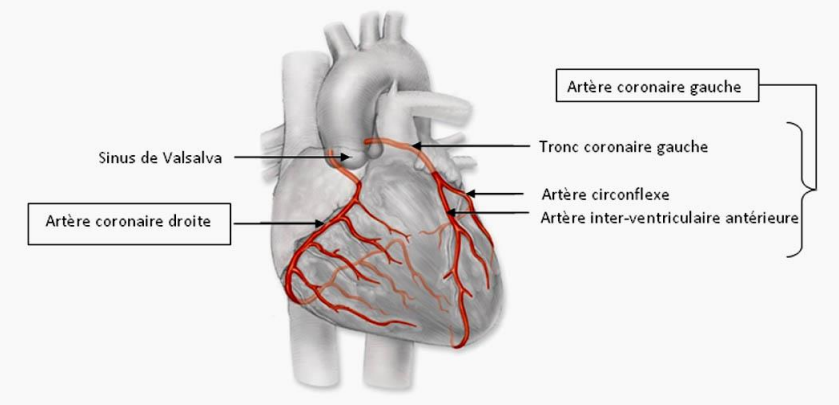
D'après l'*Atlas d'anatomie humaine de Netter*, le réseau coronaire naît de la face antérieure du début de l'aorte thoracique, immédiatement après les valvules aortiques (sinus de Vasalva), et reste à la surface du cœur [9].

On distingue une artère coronaire gauche et une artère coronaire droite (CD) :

- **L'artère coronaire gauche :** débute par un tronc commun, qui passe entre le tronc artériel pulmonaire gauche et l'auricule gauche, avant de se diviser en artère :
    - **Interventriculaire antérieure (IVA) :** descend le long du sillon interventriculaire antérieur. Elle donne naissance à plusieurs :
        - *Artères septales,* qui pénètrent dans le septum interventriculaire, vascularisant les 2/3 supérieurs du septum,
        - *Artères diagonales,* qui restent à la surface du cœur
    - **Circonflexe (Cx) :** dans le sillon auriculo-ventriculaire postérieur, et qui donne naissance à des :
        - *Artères postéro-latérales ou marginales*, dont l'artère latérale du ventricule gauche, et des artères atriales (gauches, antéro-supérieures, du bord gauche et postérieur).

- **L'artère coronaire droite**, en forme de « C » dans le sillon auriculo-ventriculaire antérieur, se distingue en 3 segments, et vascularise le ventricule droit et la partie inférieure du ventricule gauche. Elle se divise à la partie inférieure du cœur en artère :
    - **Interventriculaire postérieure (IVP)**
    - **Rétroventriculaire gauche (RVG)**

La bifurcation en l'IVP et la RVG se nomme « la croix du cœur ». Elle donne également plusieurs branches collatérales (artères infundibulaire droite, atriales, marginales droite, septales profondes…).



D'après F. Netter, Atlas d'anatomie humaine [9]

Le réseau coronarien est dit « terminal », en l'absence d'anastomose entre les artères coronaires droite et gauche. Chez une grande variabilité d'individus, il peut exister une *collatéralité*, notamment en cas d'occlusion chronique d'une artère (intra-coronarienne, inter-coronarienne, et extra-coronarienne) [10]. Le réseau dominant est principalement droit chez 70 % de la population.

Variations anatomiques

L'incidence est de 1 % de la population avec : des anomalies congénitales dans 9 cas sur 10, et des fistules coronariennes dans 1 cas sur 10 [11] :

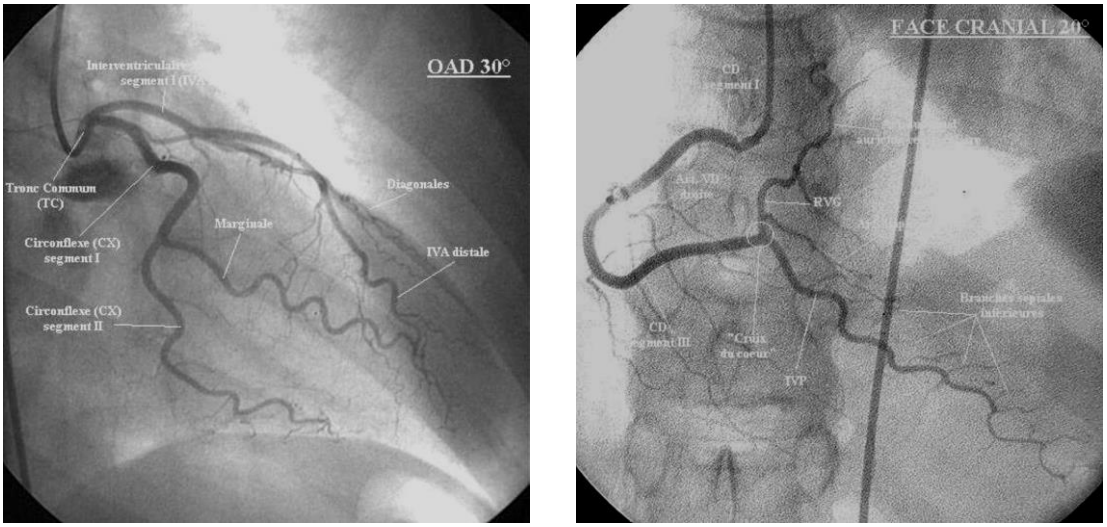
- Naissance séparée de l'IVA et de l'artère Cx : absence de tronc commun
- Naissance de la CD ou Cx à partir des sinus coronaires : possible ischémie myocardique
- Naissance du tronc commun de l'artère pulmonaire : conséquence grave, possiblement létale.

De plus, le trajet des coronaires peut être intramyocardique dans près de 30 % de la population et concerne principalement l'IVA : on parle de *trajet intramyocardique, ou pont myocardique*. Une contraction importante du muscle cardiaque peut écraser l'artère et entrainer des douleurs angineuses [13].

Coronarographie : visualisation directe

C'est l'examen de référence pour visualiser au mieux le réseau coronaire, et étudier les différentes coronaropathies.

Elle consiste à réaliser des acquisitions radiographiques sous plusieurs incidences, en temps réel (scopie), après injection intravasculaire d'un produit de contraste iodé (dans le réseau à étudier).



Exemples de coronarographies (source Alain Manrique, CHU de Caen) : A gauche, incidence oblique antérieure droite de 30° permettant de visualiser le réseau coronarien gauche. A droite, incidence crâniale de 20° permettant d'étudier le réseau coronarien droit.

B. L'ATHEROSCLEROSE

Définition

L'athérosclérose est un processus long et complexe définit en 1958 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme : " *une association variable de remaniements de l'intima et de la média des artères de gros et moyen calibre. Elle constitue une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires. Le tout est accompagné de modifications de la média* " [14].

Cette définition est purement histologique, l'analyse actuelle intègre des notions physiopathologiques avec une réponse inflammatoire de la paroi artérielle [15] .

Physiopathologie

L'athérosclérose est considérée comme une réponse active de la paroi du vaisseau, en particulier de l'intima, à des agressions mécaniques, chimiques ou infectieuses.

Plusieurs stades évolutifs se succèdent : la strie lipidique, la lésion fibro-lipidique et la plaque compliquée. Parmi les acteurs principaux de la genèse de la plaque : les lipoprotéines et quatre types cellulaires jouent un rôle prépondérant : les macrophages, les cellules endothéliales, les cellules musculaire lisses (CML) et les lymphocytes [16].

Les principales étapes

- Pénétration et accumulation des lipoprotéines (LDL, *low density lipoprotein*) dans l'intima. La dysfonction de l'endothélium vasculaire entraîne l'expression de molécules d'adhésion, attirant ainsi les monocytes. En traversant la paroi artérielle, ils se transforment en macrophages, puis en **cellules spumeuses** en captant les LDL oxydées.
- L'infiltration de la paroi artérielle par les macrophages va induire une **réaction inflammatoire** chronique (via des cytokines pro-inflammatoires).
- Les cellules spumeuses s'accumulent dans l'intima pour donner les stries lipidiques. Les lipides intra-cellulaires deviennent extra-cellulaires, sous les cellules spumeuses, et se regroupent pour former le **centre lipidique**. Celui-ci est recouvert par une **chape fibreuse** constituée par de la matrice extra-cellulaire (MEC) et des CML, provenant de la média : naissance de la **plaque d'athérome**

Evolution de la lésion

Même si l'athérome débute très tôt dans l'enfance, sous forme de stries lipidiques et présence de lipides dans les macrophages, l'évolution de la plaque se déroule sur de nombreuses années pouvant devenir symptomatique ou rester asymptomatique.

On peut distinguer les complications aiguës et chroniques de l'athérosclérose :

- ***Aiguës :***
  - La **rupture** de la chape avec la formation d'un **thrombus** pouvant être spontanément résolutif, ou secondairement intégré à la lésion (réduisant la lumière du vaisseau, jusqu'à l'occlusion ou thrombus mural).
  - Des **embolies de cholestérol** en distalité.
  - Les **hémorragies intra-plaques** pouvant occasionner de brutales augmentations de volume des lésions, voire un clivage de la paroi ou une rupture.

- Les **ruptures artérielles :** rares, elles impliquent essentiellement l'aorte. La rupture s'effectue au niveau d'une zone d'amincissement de la paroi où elle peut être creusée par un cratère : le vaisseau se rompt alors vers l'extérieur.

- ***Chroniques :***
  - Le **remodelage artériel** entraine à long terme des anomalies de la vasomotricité de l'endothélium. Ce dysfonctionnement entraîne une tendance à la vasoconstriction voire à des **spasmes vasculaires**.
  - La **progression** de la plaque stable est un phénomène lent, pouvant résulter de l'incorporation de matériel thrombotique formé lors d'un épisode aigu, avec l'apparition d'une **sténose** (rétrécissement du diamètre d'une artère).

Les symptômes n'apparaissent que lorsque la demande en oxygène tissulaire augmente et ne peut être satisfaite du fait de la sténose : c'est la base des tests de provocation d'ischémie. Couplés à une scintigraphie myocardique, ils permettent alors d'objectiver ces défauts de perfusion.

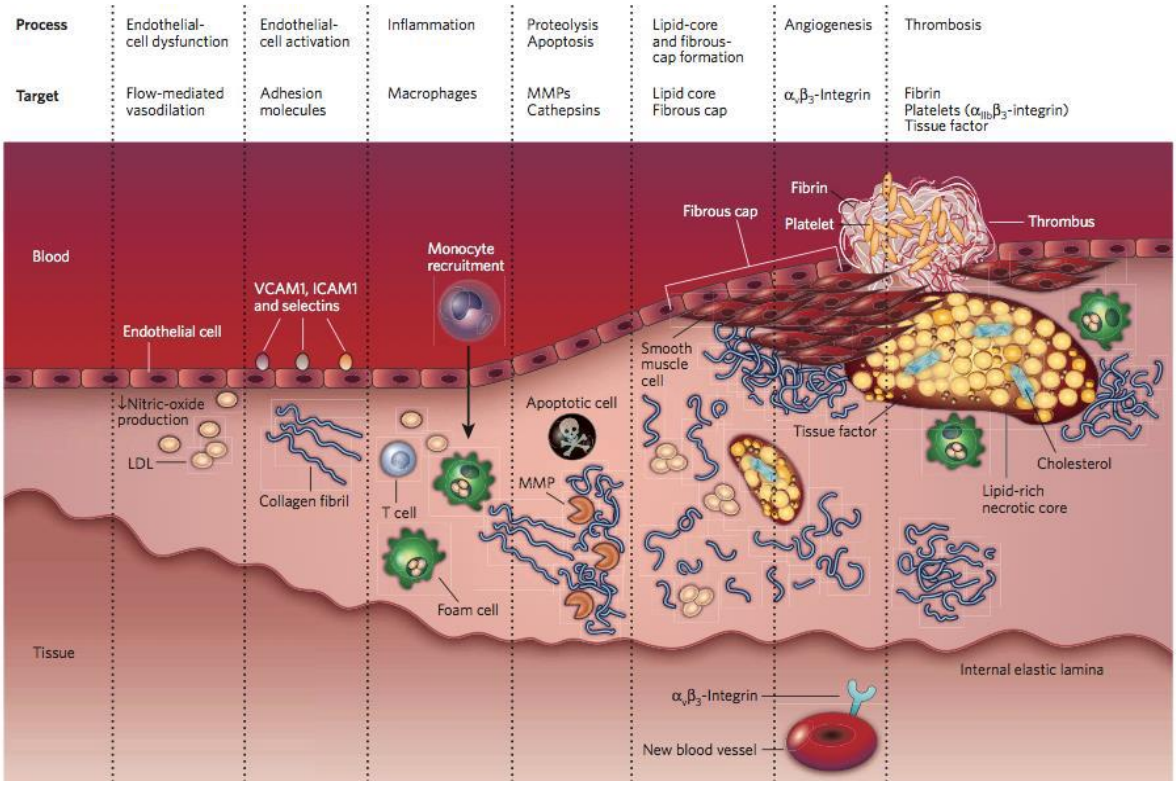


Schéma explicatif sur le processus de formation de l'athérosclérose d'après Sanz, extrait de Nature [16].

C. LES PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRES

Un facteur de risque (FdR) cardio-vasculaire est défini comme un état physiologique (l'âge par exemple), un état pathologique (diabète) ou encore une habitude de vie (tabagisme) associés à une incidence accrue de la maladie athéromateuse notamment [17].

On distingue les facteurs de risque **classiques** et validés (l'âge et le sexe, les antécédents familiaux, le tabagisme, l'hypertension artérielle (HTA), les dyslipidémies, le diabète, l'obésité, les facteurs nutritionnels, la sédentarité), et les « **nouveaux** » FdR en cours de validation (l'hyperhomocystéinémie, les facteurs psychosociaux, les facteurs thrombogéniques, l'élévation de la CRP (protéine-C réactive), les traitements hormonaux, la fréquence cardiaque…).

Parmi les FdR classiques, nous ne développerons que ceux pris en compte par la Haute Autorité de Santé (HAS) pour estimer le risque cardiovasculaire (RCV) des patients à 10 ans (score de Framingham, *cf. Annexe*) [18].

Age et sexe

Il est bien établi que le risque cardiovasculaire augmente avec l'âge, et que l'homme est nettement plus exposé aux accidents cardio-vasculaires que la femme en période d'activité génitale [17].
Le niveau de risque chez cette dernière rejoint très progressivement celui de l'homme, plusieurs années après la ménopause.

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES, remplacée en 2005 par l'HAS), propose en 2000 de considérer l'âge comme un facteur de risque depuis l'étude MONICA (registre mesurant l'incidence des infarctus du myocarde non mortels pour 100 000 habitants en France) : à partir de 50 ans chez l'homme, et de 60 ans chez la femme [19].

La dernière recommandation européenne de 2016 préconise une évaluation du RCV chez les hommes à partir de 40 ans chez l'homme, et 50 ans chez la femme [17].

Antécédents familiaux

Seuls les accidents cardiovasculaires précoces sont à prendre en compte, c'est à dire avant 55 ans chez un homme et avant 65 ans chez une femme, survenus chez le père, la mère ou un parent du premier degré [17].

Le tabac

Parmi les localisations de la maladie athéroscléreuse, le tabac prédispose tout particulièrement au risque de maladie coronarienne et d'artériopathie des membres inférieurs.

En effet, l'étude MONICA démontre que le risque relatif de la maladie coronarienne chez les grands fumeurs (≥ 20 cigarettes par jour) est multiplié par plus de 3 par rapport aux non-fumeurs. Parmi les diverses présentations de la maladie coronarienne, le tabac expose tout particulièrement au risque d'infarctus du myocarde et de mort subite (risque multiplié par 5 chez les fumeurs > 20 cigarettes par jour, inhalant la fumée) [19].

L'hypertension artérielle

La dernière recommandation de *l'European Society of Hypertension (ES*H*)* et de *l'European Society of Cardiology (ESC)* pour la prise en charge de l'HTA date de 2013 [20].

Le lien entre niveau tensionnel et risque cardiovasculaire est continu, ce qui signifie qu'il n'y a pas de seuil individualisé en dessous duquel le risque peut être considéré comme nul.

La pression artérielle systolique (PAS) possède une valeur pronostique concernant les évènements cardio-vasculaires. Les grandes études épidémiologiques ont montré que la relation pression artérielle - risque cérébral était beaucoup plus étroite que la relation pression artérielle - risque coronarien [17].

Au niveau cardiaque, l'HTA favorise la formation de plaques athéromateuses au niveau des gros troncs coronariens, générant ainsi une authentique insuffisance coronarienne organique. Elle contribue à l'apparition d'une hypertrophie ventriculaire gauche associant hypertrophie myocytaire et expansion du tissu de soutien [20].

En l'absence de facteur de risque, la pression artérielle optimale est : PAS entre 130-139 mmHg et PAD entre 85-89 mmHg [20].

Le diabète

La dernière recommandation de l'ESC pour la prise en charge du diabète date de 2016 [21].

Le diabète entraine des lésions coronariennes sévères, multipliant le risque cardiovasculaire par un facteur 3 chez la femme et 2 chez l'homme [21].

D’autre part, la mortalité chez les patients diabétiques est très importante : doublée en post-infarctus, et aussi élevée que chez un patient non diabétique ayant déjà fait un infarctus.

Dans le diabète de type I, le risque apparaît surtout après 15-20 ans d’évolution, et particulièrement lorsqu’il existe une atteinte rénale avec protéinurie.

Dans le diabète de type II, les perturbations de la glycorégulation ne sont le plus souvent qu’un élément parmi d’autres perturbations (dyslipidémie, HTA…) entrant dans le cadre du syndrome métabolique associé à un excès d’adiposité abdominale. La maladie coronarienne peut précéder l’émergence du diabète proprement dit [21].

Les dyslipidémies

La dernière recommandation de l’ESC et de *l’European Atherosclerosis Society (EAS)* pour la prise en charge des dyslipidémies date de 2016 [22].

- ***Cholestérol Total (CT) et LDL-Cholestérol (Low Density Lipoprotein)***

Le lien entre hypercholestérolémie et maladies par athérosclérose est particulièrement bien établi, essentiellement pour les pathologies coronariennes. L'élévation du CT et du LDL-C (LDL-Cholestérol) est associée à une augmentation importante du risque coronarien [17].

La valeur normale du CT doit être inférieure à 2 g/L, soit entre 4,10 et 5,20 mmol/L. Dans une étude américaine (MRFIT) menée chez des hommes < 57 ans suivis pendant 6 ans, le risque coronarien est multiplié par 2 lorsque le cholestérol total passe de 2 à 2,5 g/L et par 3 entre 2 et 3 g/L. Il ne semble pas exister de seuil à partir duquel le risque coronarien apparaîtrait [23].

Le taux optimal de LDL-C chez les patients à très haut risque doit être inférieur à 0,70 g/L soit 1,80 mmol/L [22].

- ***HDL-Cholestérol (High Density Lipoprotein)***

L'augmentation du HDL-Cholestérol (HDL-C) est protectrice : une augmentation du HDL-C de 0,01 g/L (0,026 mmol/L) s'accompagne d'une diminution du risque coronarien de 2 % chez l'homme et de 3 % chez la femme [17] .

Une concentration de HDL-C inférieure à 0,40 g/L soit 1 mmol/L chez l’homme, et 0,45 g/L soit 1,2 mmol/L chez la femme augmenterait le RCV d’après les études épidémiologiques [22].

Du fait de cette relation inverse entre le risque coronarien et le LDL-C d'une part, le HDL-C d'autre part, comme il est proposé dans l'étude de FRAMINGHAM d'utiliser le ratio [CT/HDL-C] : le risque coronarien augmente particulièrement lorsque ce ratio dépasse 5 [24].

- ***Triglycérides***

L'hypertriglycéridémie (> 1,5-2 g/L) est associée à une augmentation du risque coronarien [17]. Cependant, la relation entre triglycérides et risque coronarien est largement dépendante de l'effet d'autres facteurs de risque qui s'accompagnent souvent d'une élévation de la triglycéridémie : obésité, diabète, hypercholestérolémie, baisse du HDL-C, HTA…

D. LA FONCTION CARDIO-VASCULAIRE

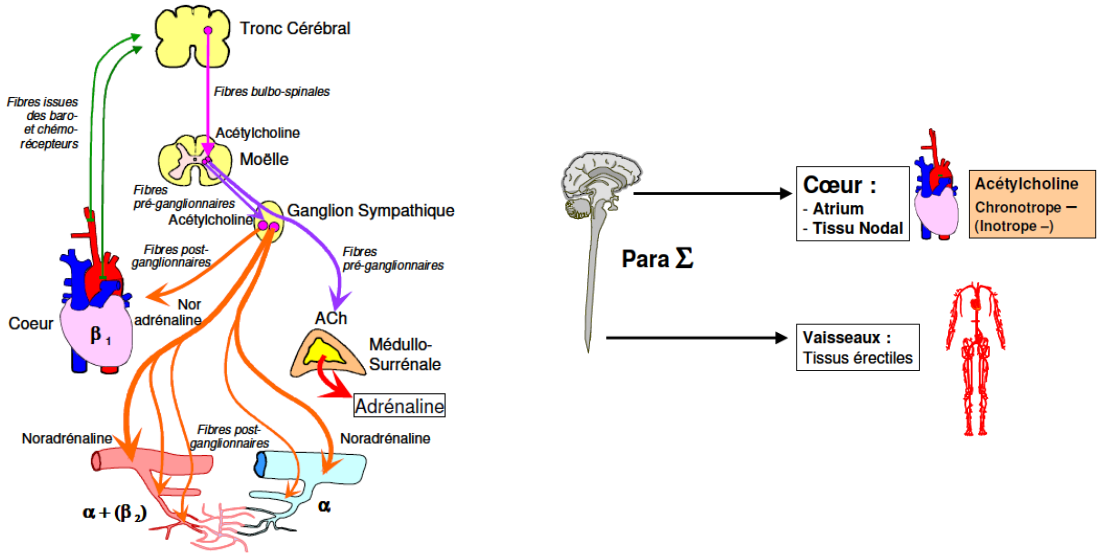
D'après *Dauzat l*e principal rôle du cœur est d'assurer à l'ensemble des organes et tissus un **débit** sanguin qui permet l'apport en nutriments et oxygène et l'élimination des déchets métaboliques. Ce débit doit être fourni sous une certaine pression artérielle, permettant le réglage de la distribution sanguine dans chaque organe en fonction de ses besoins propres sans compromettre l'équilibre général [25].

La **pression artérielle (PA)** dépend du **débit cardiaque** (**Qc**) et de la **résistance périphérique totale** (**RPT**), telle que : **PA = Qc x RPT**. Le débit cardiaque est le produit de la **fréquence cardiaque** (**FC**) par le **volume d'éjection systolique** (**VES**) tel que : **Qc = FC x VES** [25].
Ainsi, l'équilibre de la pression artérielle dépend de trois paramètres : la **fréquence cardiaque,** le **volume d'éjection systolique** et la **résistance périphérique totale**, telle que : **PA = FC x VES x RPT.**

- La **fréquence cardiaque** et la force de contraction sont soumises à un contrôle **intrinsèque** sous l'effet de la pression veineuse centrale (ou « précharge », c'est la loi de *Starling*) et **extrinsèque : l'inotropie.** Elle définit l'aptitude contractile du myocarde sous l'effet :
    - du système nerveux **sympathique** d'une part, via les barorécepteurs aortiques et carotidiens agissant sur les **récepteurs myocardiques β1**, les **récepteurs vasculaires α** (effet vasoconstricteur) et **β2** (effet vasorelaxant) des vaisseaux coronaires, hépatiques, et ceux des muscles striés squelettiques ;
    - du système nerveux **parasympathique** d'autre part, via l'acétylcholine agissant sur les **récepteurs muscariniques.**

Sont dits **inotropes positifs** les facteurs qui accroissent la force contractile du myocarde (adrénaline, antidiurétique hormone (ADH), angiotensine et calcium ionisé), et **inotropes négatifs** ceux dont l'effet est de réduire cette force (hyperkaliémie, acidose, hypoxie, acétylcholine, bêtabloquants).

- Le **volume d'éjection systolique** dépend quant à lui, de la force de contraction du ventricule (ou « force d'éjection ») et de l'ensemble des forces qui s'y opposent (ou « postcharge »).



Organisation générale du système nerveux sympathique (à gauche) et parasympathique (à droite) dans le contrôle de la fonction cardio-vasculaire [25].

- **La résistance périphérique totale** définit le tonus de la paroi vasculaire, dont la vasomotricité est le résultat de la contraction ou de la relaxation du myocyte vasculaire.

  - ***La paroi vasculaire***

Elle est composée de trois couches successives : intima, media et adventice [26].

- **L'intima** : couche interne de la paroi vasculaire. Elle est composée d'un endothélium reposant sur une membrane basale, en dessous de laquelle se trouve la matrice extra cellulaire (MEC). La MEC joue un rôle dans la vasodilatation (via l'oxyde nitrique, NO) et peut exprimer des molécules d'adhésion qui conditionnent le passage des leucocytes au sein de l'intima.
- La **média** : séparée de l'intima par la limitante élastique interne (LEI). Elle est constituée uniquement d'un type cellulaire : la cellule musculaire lisse (CML), entourée des macromolécules de la MEC.
- L'**adventice** : couche externe de la paroi vasculaire. Elle est composée de tissu conjonctif et de fibres de collagène. Elle est séparée de la média par la limitante élastique externe (LEE).

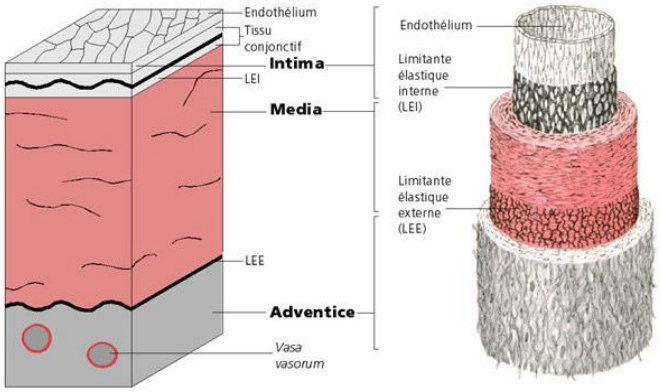
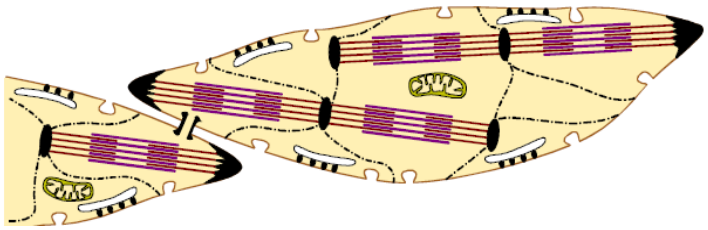


Schéma illustrant les différentes couches de la paroi vasculaire d'après le Collège de Médecine Vasculaire et de Chirurgie Vasculaire [27].

- ***Acteur de la vasomotricité : le myocyte vasculaire***

L'endothélium (couche la plus interne de la paroi vasculaire) est composé principalement de cellules endothéliales, de tissu conjonctif et de cellules musculaires lisses : le **myocyte vasculaire**, acteur principal de la vasomotricité [25].

Cette cellule se caractérise par son fort taux de raccourcissement dû à la présence de très longs filaments d'actine, l'absence de protéines régulatrices (troponine et tropomyosine), la phosphorylation préalable de la myosine sous l'effet du calcium, la longue durée des liaisons actine-myosine, et l'existence d'une auto excitabilité (potentiels d'action spontanés) dans certains territoires [28].



Le myocyte vasculaire est une cellule musculaire lisse, comportant de longs filaments contractiles qui, contrairement au myocyte strié, ne présentent pas d'arrangement systématique parallèle (stries Z) mais s'arriment sur des « corps denses » intracellulaires et à la membrane [28].

La **contraction** du myocyte vasculaire répond à un **couplage chimio-mécanique** (une augmentation du taux de calcium intracellulaire entraine une contraction cellulaire sans variation de la polarité membranaire), et à un **couplage électro-mécanique** (via la synapse neuromusculaire provoquant une dépolarisation de la cellule) [25].

La **relaxation** du myocyte vasculaire peut, elle aussi, impliquer un couplage chimio-mécanique ou un couplage électromécanique. Cette relaxation peut ainsi être obtenue par la voie du GMP cyclique (guanosine monophosphate cyclique), qui diminue le taux de calcium intracellulaire, par exemple sous l'effet de l'oxyde nitrique (NO) [27].

Aussi, la **vasomotricité** répond à un contrôle local.

Les facteurs **locaux** correspondent aux métabolites tissulaires, qui s'accumulent dans le liquide interstitiel et modifient l'environnement des myocytes, provoquant une vasorelaxation. Ce mécanisme est appelé **hyperémie métabolique** : *« chaque tissu adapte son débit sanguin à ses propres besoins métaboliques »* [27].

Parmi les facteurs vasorelaxants, **l'oxyde nitrique** joue un rôle essentiel. Fortement diffusible, il est produit par la cellule endothéliale sous l'effet de diverses substances (thrombine, bradykinine, substance P, acétylcholine, VIP...) mais aussi et surtout en réponse aux forces de friction du sang à la surface de la cellule endothéliale. Ainsi, lorsque le débit sanguin augmente, la production de NO s'accroît et provoque la vasorelaxation. Ce mécanisme est appelé **vasorelaxation flux dépendante** : « *chaque vaisseau adapte son diamètre à son débit »* [27].

Par contre, en cas de dysfonction endothéliale, la production de NO entraine également un effet thrombotique, une inflammation pariétale vasculaire, une augmentation de l'adhésion cellulaire et une prolifération des cellules musculaires lisses [29].

E. L'ADAPTATION CARDIO-VASCULAIRE A L'EXERCICE PHYSIQUE

Dauzat explique la séquence régulatrice lors de l'**exercice musculaire** [25]:

1. Le *primum movens* est la vasorelaxation (VR) des tissus musculaires impliqués dans l'effort, sous l'effet de l'accumulation des métabolites dans le secteur interstitiel.
2. Lorsque la masse musculaire concernée est importante, la VR provoque une chute de la RPT.
3. Le débit cardiaque Qc étant à ce stade inchangé, il en résulte une chute de la PA, activant le baroréflexe.
4. La régulation par le système nerveux (Σ/PΣ) est mise en jeu.
5. Par vasoconstriction (VC), la pression systolique augmente, alors que la pression diastolique diminue légèrement.

5'. La fréquence cardiaque (FC) augmente en proportion de la puissance de l'effort physique, jusqu'à un maximum : la fréquence maximale théorique (FMT). Elle est calculée comme

approximativement 220 battements par minute moins l'âge du sujet en années et correspond à une puissance d'effort et une consommation d'oxygène maximale (paramètre intéressant pour l'évaluation globale de la capacité sportive aérobie et notamment la réserve coronaire).

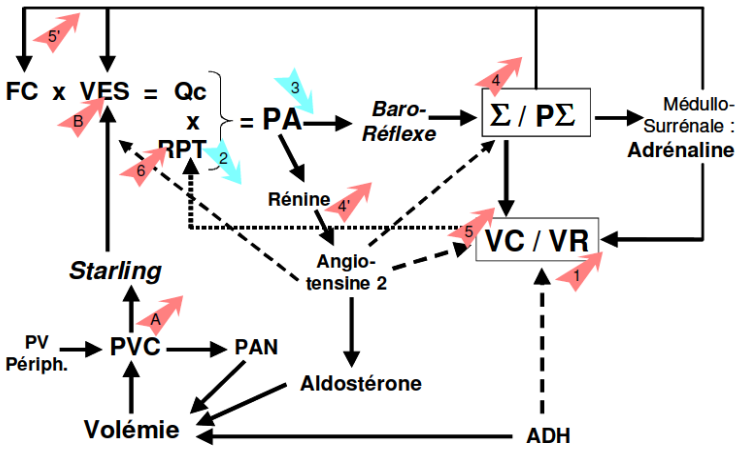


Schéma de la régulation cardio-vasculaire systémique lors d'un exercice physique [25].

F. LE TRAVAIL CARDIAQUE ET LA CASCADE ISCHEMIQUE

Le travail cardiaque (W) est le produit du gradient de pression (DP) par le gradient de volume (DV), tel que : **W = DP x DV**.

Le gradient de pression correspond à la différence entre pression artérielle (PA) et pression veineuse (PV) avec DP = PA – PV. La PV est négligeable par rapport à la PA, donc : **DP ≈ PA.**

Le gradient de volume correspond au débit cardiaque (Qc), qui est égal comme expliqué précédemment au produit de la fréquence cardiaque (FC) et du volume d'éjection systolique (VES) : **DV = Qc = FC x VES**.

Ainsi, le travail cardiaque W est égal au produit de la pression artérielle par le débit cardiaque, tel que : **W ≈ PA x Qc ≈ PA x FC x VES.**

Par conséquence, le travail cardiaque augmente si la pression artérielle augmente et/ou si le débit augmente (notamment par élévation de la fréquence cardiaque).

La part du débit cardiaque assurant le débit coronaire est de 5 à 10 % au repos et peut augmenter jusqu'à 15 % à l'effort. Le débit coronaire subit de grandes variations, selon le travail cardiaque : de 70-80 ml.min$^{-1,}$100g^{-1} au repos, à 300 -400 ml.min$^{-1,}$100g^{-1}à l'effort [25].

Le muscle cardiaque bénéficie d'une grande flexibilité quant à ses substrats énergétiques. Il peut utiliser le glucose (postprandial), les acides gras et les corps cétoniques (en cas de jeûn), ainsi que le lactate (lors d'un exercice musculaire), et dispose de réserves en oxygène sous forme de myoglobine [30].

Chez le patient coronarien, l'augmentation des besoins myocardiques en oxygène lors d'un effort entraine une série de désordres hémodynamique et métabolique : c'est la **cascade ischémique**.

Nesto décrit ce processus en 1987 : « *Un déséquilibre entre l'apport et les besoins en oxygène du myocarde (liée à l'altération du flux sanguin par la sténose coronaire) est à l'origine d'une altération métabolique, suivie séquentiellement par un défaut de contractilité myocardique (diastolique, puis systolique régional), un dysfonctionnement ventriculaire gauche global, et plus tardivement un sous-décalage ST (anomalie à l'électrocardiogramme, ECG) et l'apparition d'une douleur angineuse* » [31].

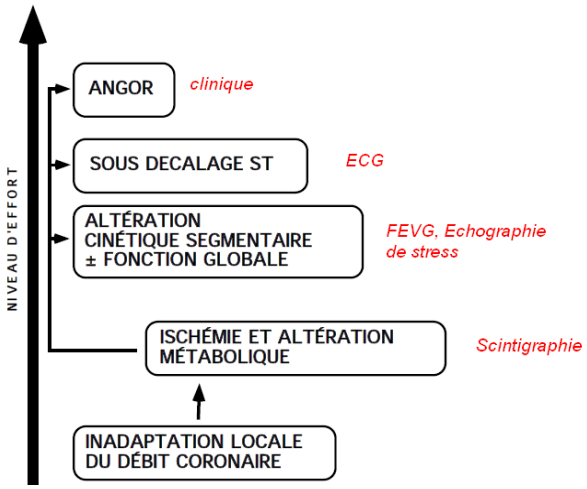


Schéma d'après Nesto illustrant la cascade ischémique [31].

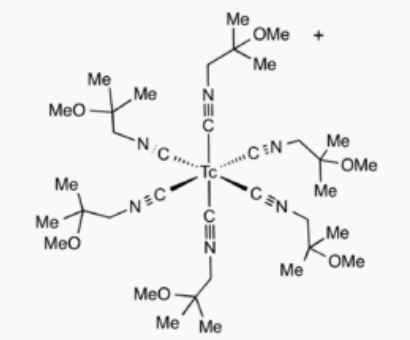
Toute méthode d'exploration basée sur l'estimation directe du débit coronaire pendant l'effort est donc une méthode sensible dans la détection de la coronaropathie.

La captation d'un traceur radioactif étant directement liée au débit coronaire et à sa fraction d'extraction, la scintigraphie myocardique peut alors témoigner directement des altérations de réserve coronaire. En effet, une diminution du débit entraine une hypoperfusion coronaire et donc une hypofixation du traceur.

II. LA CAPTATION MYOCARDIQUE DE LA ^{99m}Tc-TETROFOSMINE

La ^{99m}Tc-tétrofosmine est un complexe cationique du radio-isotope technétium-99m, de formule chimique : $C_{36}H_{66}N_6O_6Tc$.

Elle est captée par la cellule myocardique par diffusion membranaire, indépendamment de la pompe Na-K-ATPase, et semble plutôt liée au métabolisme mitochondrial.



Hexakis(2-methoxy-2-methylpropylisonitrile) technétium (source FDA).

Sa distribution intra-myocardique reflète le débit coronaire de chaque territoire vasculaire jusqu'à sa limite artériolaire et capillaire. De ce fait, une sténose coronaire (macro-angiopathie) ou une altération très distale de la réserve artérielle, comme notamment chez le patient diabétique (micro-angiopathie) peuvent entrainer une hypofixation de ce traceur de perfusion.

Cependant, même si les performances diagnostiques de la scintigraphie myocardique de perfusion par rapport à la coronarographie restent excellentes (80-85 % de sensibilité, 90-95 % de spécificité suivant les équipes), des cas de « faux-négatifs » (sténose n'altérant pas la réserve coronaire) et des « faux-positifs » (atteinte artériolaire ou tri-tronculaire diffuse) sont possibles [32–34].

Au repos comme à l'effort, la fixation myocardique de ce traceur dépend de deux paramètres : du **flux sanguin** (biodisponibilité vasculaire lié au débit coronaire) expliqué précédemment, et de la **fraction d'extraction du traceur**.

A. LA FRACTION D'EXTRACTION

La capacité d'extraction d'un organe correspond à la fraction du flux sanguin le traversant qui est complètement épurée d'une substance étudiée par unité de temps.

Cette fraction est définie comme le coefficient d'extraction *E*, tel que :

$$E = \frac{\text{concentration sanguine artérielle}(Ca) - \text{concentration sanguine veineuse}(Cv)}{\text{concentration sanguine artérielle}(Ca)}$$

Ainsi les médicaments peuvent ainsi être divisés en plusieurs groupes selon leur comportement au niveau de l'organe. On définit classiquement les médicaments en :

- fortement extraits si $E > 0,7$
- moyennement extraits quand $0,3 < E < 0,7$
- faiblement extraits quand $E < 0,3$

Pour le myocarde, l'extraction dépend de la viabilité de la cellule myocardique.

Notion importante, la fraction d'extraction des médicaments radiopharmaceutiques est différente selon le traceur utilisé. En effet, la fraction d'extraction de la ^{99m}Tc-tétrofosmine est d'environ 54 %, moindre que celle du thallium-201 (environ 85 %) et diminue pour des débits élevés supérieurs à 2,5 mL/min/g [35] .

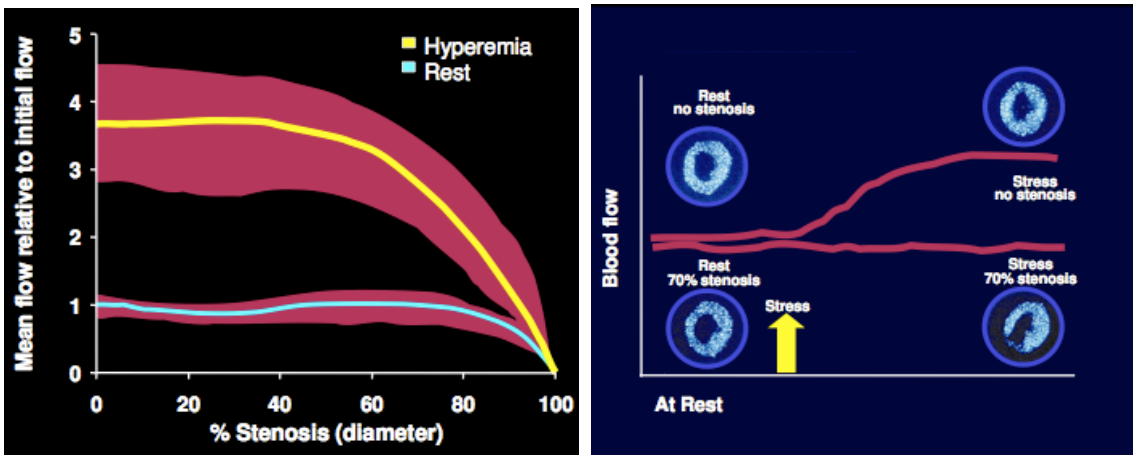
Au-delà de la captation maximale, l'élimination de la ^{99m}Tc-tétrofosmine non fixée par les cellules myocardiques (= clairance) est très faible, et le phénomène de redistribution quasiment inexistant, permettant ainsi de réaliser les images scintigraphiques à distance du moment d'injection et de l'évènement ischémiant spontané ou provoqué que l'on cherche à étudier.

B. APPLICATION EN MEDECINE NUCLEAIRE

Le retentissement fonctionnel d'une sténose (rétrécissement d'une artère) coronaire par un traceur de débit ne peut être obtenu avec une sensibilité de détection suffisante que dans des conditions de débit maximal, et non de repos seul.

En effet, une sténose coronaire n'entraine pas toujours une réduction significative du flux coronaire au repos (collatérales, traitements antiangineux) : par exemple, une réduction du diamètre endoluminal de moins de 85 % n'entraine pas nécessairement de modification du débit artériel.

En 1974, *Gould* découvre que le débit coronarien diminue significativement dès lors que le diamètre vasculaire est réduit de plus de 50 % à l'effort. Cette découverte est à la base de l'imagerie scintigraphique de perfusion myocardique. Il est donc possible de visualiser le retentissement fonctionnel myocardique d'une sténose coronarienne plus ou moins significative [36].



Schémas de Gould : La réserve de débit coronaire, définie comme le rapport du débit maximal au débit de repos, diminue dès que le diamètre endoluminal est réduit de plus de 50 % [36].

La comparaison de deux séries d'images, l'une obtenue dans des conditions de débit maximal (lors des tests d'ischémie) et l'autre au repos, permet d'analyser la localisation spatiale et d'étudier qualitativement voire quantitativement l'étendue et l'intensité de l'altération du débit de réserve coronaire.

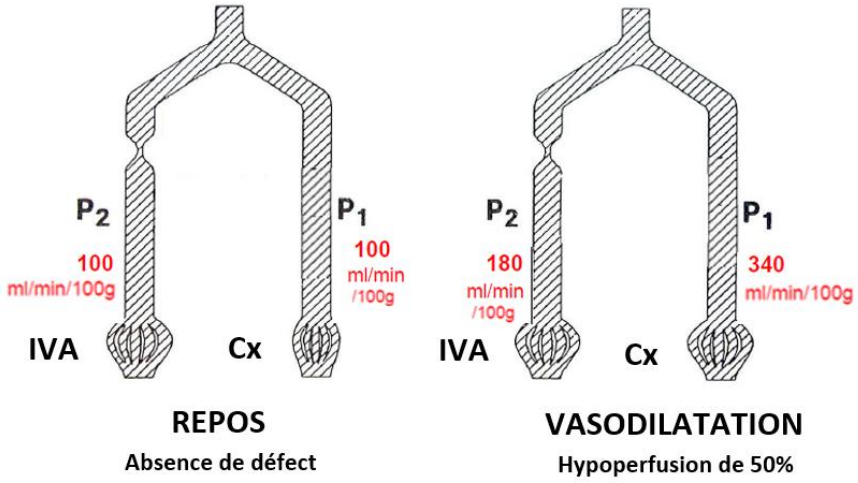


Schéma inspiré de Gould [36] *: Retentissement du flux perfusionnel d'une sténose sur l'artère interventriculaire antérieure (IVA). Au repos, le débit des deux artères est identique. Après vasodilatation, le flux de l'IVA est relativement plus faible que celui de l'artère circonflexe (Cx), correspondant à une hypoperfusion de 50 % dans le territoire de l'IVA.*

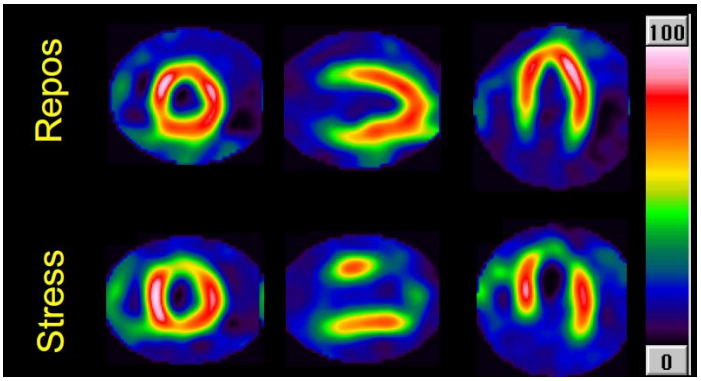


Illustration d'une scintigraphie au repos et en post-stress selon 3 plans (de gauche à droite : petit axe, grand axe vertical, et grand axe horizontal). Hypofixation de la paroi ventriculaire antéro-latéro-apicale en post-stress réversible au repos témoignant d'une altération de la réserve coronaire (ischémie), probablement en lien avec une sténose de l'IVA. Source : Pr. ROUZET F. (CHU Paris, APHP).

C. TESTS DE PROVOCATION D'ISCHEMIE : ETUDE DE LA RESERVE CORONAIRE

La réserve coronaire

Elle se définit comme le rapport du débit maximal à l'effort sur celui du repos, elle peut être altérée lors d'une atteinte de la macrocirculation (sténose > 50 %) ou de la microcirculation coronaire.

Ainsi, il peut exister une réduction significative du flux coronaire à l'effort, malgré l'absence d'une sténose significative à la coronarographie.

La réserve coronaire peut être évaluée en scintigraphie ou par d'autres techniques comme l'échographie doppler intra-coronaire, l'IRM de perfusion, et la tomographie par émission de positons (TEP) avec des isotopes à demi-vie très courte comme le rubidium-82 [38].

L'imagerie de perfusion myocardique évalue le caractère fonctionnel d'une lésion coronaire, en étudiant le retentissement sur le débit vasculaire : reflet de l'apport en oxygène au myocarde ; et non le potentiel évolutif de la lésion elle-même (plaque d'athérome instable).

Il est possible d'étudier l'adaptation du réseau coronaire lors d'une augmentation du débit vasculaire maximal (= réserve de flux coronaire) soit par :

- **Vasodilatation secondaire** (par augmentation des besoins en oxygène du myocarde) : de manière physiologique (épreuve d'effort) ; ou pharmacologique (stress à la dobutamine)
- **Vasodilatation directe** artérielle grâce à des drogues vasodilatatrices (dipyridamole, adénosine, régadénoson).

D'après les recommandations de 2013 de la Société Européenne de Cardiologie, l'épreuve d'effort est le premier examen à réaliser et doit, si possible, être couplée à une imagerie d'effort. Les tests pharmacologiques ont leur place en cas d'impossibilité de réaliser l'épreuve d'effort [39].

1. L'EPREUVE D'EFFORT

Elle peut être dynamique avec les jambes (cycloergomètre ou tapis roulant) ou avec les bras (l'axe du pédalier étant placé à hauteur des épaules). Il s'agit du moyen le plus physiologique d'obtenir un débit coronaire maximal. De plus, l'épreuve d'effort (EE) seule, apporte un intérêt diagnostique indépendamment de la scintigraphie myocardique, augmentant ainsi les performances diagnostiques de l'imagerie et permettant de mieux définir la prévalence de la maladie : c'est l'approche Bayésienne. Il est donc possible de conclure plus précisément sur le diagnostic scintigraphique, grâce à un faisceau d'arguments (anamnèse, clinico-biologique, ECG et EE).

D'après les recommandations de l'Association Européenne de Médecine Nucléaire (*European Association of Nuclear Medicine, EANM)*, l'injection du radiotraceur doit être réalisée lorsque l'hyperémie myocardique est maximale. L'épreuve est alors dite « **maximale** » lorsque le seuil de fréquence cardiaque atteint au moins 85 % de la FMT », ou pour un seuil d'effort supérieur à 6 Metz [37]. Depuis peu, un autre paramètre peut être utilisé pour définir une hyperémie maximale : le « double produit » (produit de la FC et de la PAS). Il aussi appelé RPP (« *rate pressure product») :* pour des valeurs supérieures à 25 000 mmHg/min, l'hyperémie est suffisante pour injecter le traceur, pour des valeurs supérieures à 30 000 mmHg/min l'hyperémie est excellente et optimale [37].

En cas d'épreuve d'effort sous-maximale (<85 % de la FMT), *Iskandrian* démontre que la sensibilité globale de la SPM chute significativement de 88 % à 73 %, par rapport à une épreuve d'effort maximale [32].

La poursuite de l'effort doit être obtenue pendant au moins 1 à 2 minutes, durée nécessaire pour une extraction et métabolisation optimale du traceur myocardique, quitte à diminuer légèrement la charge pour éviter l'épuisement musculaire.

La Société Française de Cardiologie n'indique pas de réaliser une épreuve d'effort en cas de bloc de branche gauche et/ou de stimulateur cardiaque, en raison de l'asynergie de contraction du ventricule gauche pouvant provoquer des hétérogénéités de perfusion septale et apicale [40].

Les contre-indications à l'épreuve d'effort d'après la Société Française de Cardiologie sont [40] :

- **Absolues** : infarctus du myocarde récent (3 à 5 jours), angor instable, sténose serrée du tronc commun de la coronaire gauche connue, troubles du rythme graves non contrôlés, rétrécissement aortique serré symptomatique, insuffisance cardiaque non contrôlée, embolie pulmonaire, phlébite en évolution, myocardite, péricardite, endocardite en évolution, incapacité physique et refus du patient, thrombus intraventriculaire gauche dans les suites d'un infarctus du myocarde, surtout s'il est mobile.
- **Relatives** : sténose valvulaire modérée, anomalies électrolytiques, hypertension artérielle systémique ou pulmonaire, cardiomyopathie hypertrophique et/ou obstructive, anévrysme ventriculaire, non coopération du patient, bloc auriculo-ventriculaire de haut degré, maladies générales évolutives.

D'après la dernière mise à jour des recommandations de la Société Française de Médecine Nucléaire de (SFMN) en 2012, et celle de l'EANM en 2015, toute médication antiangineuse tenant à limiter le travail cardiaque (bétabloquant) ou pouvant interférer sur la vascularisation coronaire (dérivés nitrés, inhibiteurs calciques) doit être **interrompue systématiquement** suffisamment à l'avance si la scintigraphie myocardique de perfusion est réalisée dans le but diagnostic de lésion coronaire : **au moins 48 heures pour les bétabloquants, et au moins 24 heures pour les dérivés nitrés et inhibiteurs calciques** [5,37].

L'épreuve d'effort maximale est recommandée en première intention. Cependant 30 à 40 % des patients ne peuvent pas atteindre 85 % de la FMT (artériopathie des membres inférieurs, accident vasculaire cérébral, problèmes rhumato-orthopédiques, manque de motivation…). Aussi, il est donc possible d'effectuer un stress pharmacologique à la place ou en association.

2. LE STRESS PHARMACOLOGIQUE AU DIPYRIDAMOLE

Le dipyridamole (*Persantine®*) est un puissant vasodilatateur, agissant principalement sur les artères coronaires en bloquant la captation d'adénosine par les globules rouges et les cellules endothéliales (effet antagoniste), ce qui augmente ainsi la concentration plasmatique de l'adénosine endogène et potentialise son activité vasodilatatrice.

Il est proposé par *Gould* comme une alternative possible à l'effort pour l'obtention d'un débit coronaire maximal préalable à l'injection du radiotraceur. Son effet sur le réseau coronarien normal, permet de multiplier le flux artériel jusqu'à un facteur quatre. Néanmoins, en aval d'une sténose où la réserve de dilatation coronaire est déjà sollicitée pour assurer un débit normal au repos, le dipyridamole n'a que peu ou pas d'effet sur le débit [36].

Dans certains cas, des symptômes ischémiques peuvent apparaître après administration de dipyridamole, c'est le principe du vol coronarien : détournement du flux coronaire vers un réseau à réserve de vasodilatation intacte, plutôt qu'un réseau à coronaire sténosée (où cette réserve est amputée).

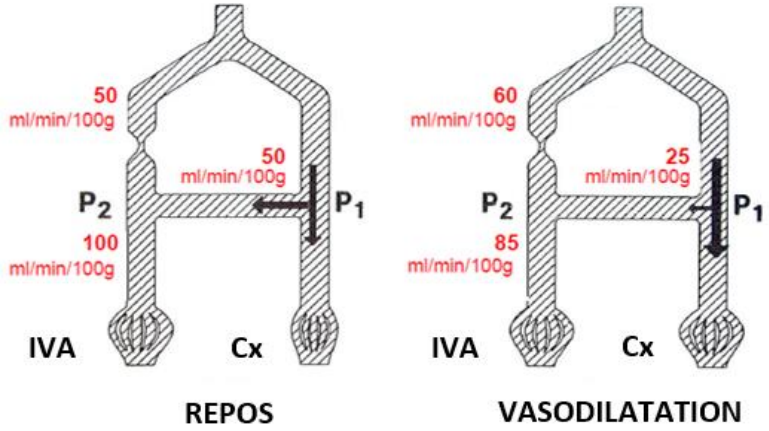


Schéma inspiré de Gould [36] *: Retentissement du flux perfusionnel d'une sténose sur l'IVA avec collatéralité. Au repos, le flux sanguin total de l'IVA (P2, de 100mL/min/100g) résulte en partie du flux d'un réseau collatéral (P1, de 50mL/min/100g) provenant de l'artère circonflexe (Cx). Après vasodilatation, une proportion du flux sanguin collatéral de P1 est redistribuée préférentiellement pour l'artère principale circonflexe (25mL/min/100g), ce qui diminue le flux total de l'IVA (P2, de 85mL/min/100g) et entraine une hypoperfusion réversible au repos : c'est le vol coronaire.*

D'après l'étude de *Ranhosky* portant sur 3 911 patients, les effets secondaires principaux sont bénins et peu durables : douleurs thoraciques (19,7 % des cas), céphalées (12,2 % des cas) et vertiges (11,8 % des cas). Les troubles ischémiques surviennent dans moins de 10 % des cas et sont rapidement réversibles après administration d'aminophylline jouant le rôle d'antidote, en injection intraveineuse lente [41].

Les effets du dipyridamole sont inhibés par les antagonistes des récepteurs de l'adénosine, tels que la théophylline et ses dérivés, et les bases xantiques contenues dans le café, le thé, le chocolat, la banane et le coca-cola. Ce qui explique les précautions à respecter, à savoir : suspendre un traitement par théophylline ou dérivés pendant au moins 5 jours ; et proscrire la prise de café, thé, chocolat, coca-cola et banane pendant au moins un délai de 12 heures.

Par inhibition de la recaptation de l'adénosine endogène, le dipyridamole peut également générer une bronchoconstriction (récepteurs A2B, A3) et s'avérer dangereux en cas d'asthme, et agir sur le nœud sinusal et atrio-ventriculaire.

D'après l'EANM, il est **préférable d'interrompre** avant stimulation par dipyridamole les médicaments antiangineux pendant 3 à 5 fois la durée de leur demi-vie, soit **au moins 48 heures pour les bétabloquants**, et **au moins 24 heures pour les inhibiteurs calciques bradycardisants et pour les dérivés nitrés**, en raison de leur effet sur le nœud sinusal et sur le nœud atrio-ventriculaire qui pourrait s'ajouter à celui du dipyridamole [37].

En cas d'évaluation d'une coronaropathie sous traitement notamment, les bétabloquants peuvent néanmoins être maintenus : ils n'altèrent ni la sensibilité ni la spécificité de l'examen [43].

Il existe également des **contre-indications spécifiques au dipyridamole** :

- **Absolues** : une hypotension artérielle systémique inférieure à 90 mm Hg et un asthme traité (l'effet bronchoconstricteur important du dipyridamole peut entrainer un bronchospasme sévère, parfois irréversible [5,37]). Rappelons qu'en cas de traitement par théophylline ou ses dérivés (effet antagoniste du dipyridamole) le stress pharmacologique sera inefficace [40].
- **Relatives** : une hypertension artérielle pulmonaire, une bradycardie inférieure à 40 bpm, une dysfonction sinusale, un bloc atrio-ventriculaire des 2ème et 3ème degrés, une bronchopneumopathie chronique obstructive, une allergie connue au dipyridamole et à la théophylline, et un accident vasculaire cérébral (AVC) survenu dans un délai inférieur à un mois (risque très faible et difficilement prévisible d'induire ou d'aggraver un AVC) [44].

3. AUTRES EPREUVES

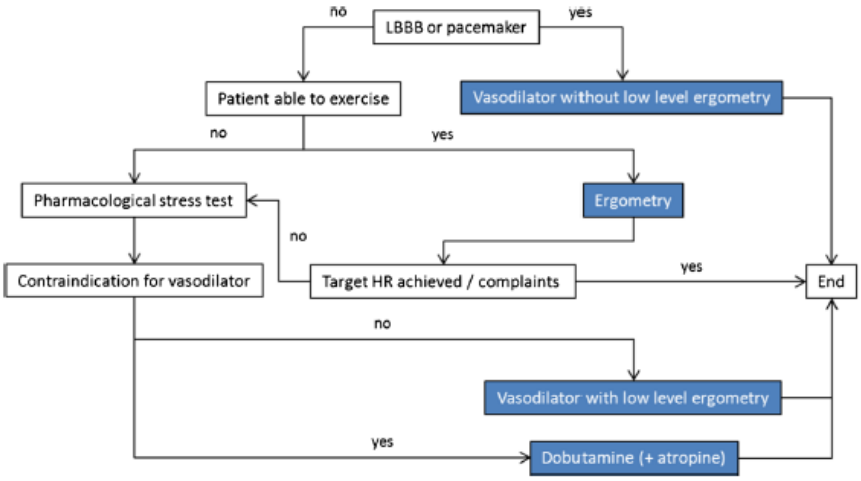
D'autres stress pharmacologiques peuvent être pratiqués avec :

- **L'adénosine** a un effet direct sur la relaxation du muscle lisse (récepteurs A1, A2A-B, et A3) et une inhibition de la libération de norépinéphrine. Elle présente les mêmes effets secondaires que le dipyridamole mais en proportion plus importante : douleurs thoraciques (35 % des cas), flush (37 % des cas), dyspnée (35 % des cas) et vertiges (9 % des cas) [45].

  Elle peut également entrainer des troubles de conduction atrio-ventriculaire, une bronchonstriction sévère chez les patients asthmatiques et une ischémie par vol coronaire. Néanmoins, sa demi-vie plasmatique n'est que de 10 secondes, et donc les effets cessent rapidement.

  Par comparaison avec le dipyridamole, ses performances diagnostiques sont globalement comparables : sensibilité de 90 % contre 90 %, et spécificité de 92 % contre 78 %. La différence est expliquée par des défauts de perfusion moins étendus sous dipyridamole [46].

- Le **régadénoson** est un agoniste sélectif des récepteurs A2A de l'adénosine, notamment utilisable en cas de bronchospasme. D'après les recommandations de l'EANM de 2015, il doit être utilisé de préférence en cas de bloc de branche gauche, stimulateur cardiaque, où lors d'impossibilité d'effectuer un effort maximal. Il est conseillé d'associer l'injection de régadénoson à un effort minimal [37].



Arbre décisionnel d'après l'EANM 2015 pour le choix du test de provocation d'ischémie [37].

Environ 40 fois plus onéreux, le régadénoson coûte 109,20€ contre 2,40€ pour le dipyridamole [47].

Par rapport au dipyridamole et à l'adénosine, moins d'effets secondaires sont observés.

L'étude ADVANCE (étude de phase III multicentrique) comparant les effets secondaires entre adénosine et régadénoson menée chez respectivement 267 et 517 patients, observe par rapport à l'adénosine, moins de douleurs thoraciques (8 % contre 13 % des cas) et de flush (17 % contre 24 % des cas) avec le régadénoson, mais plus de céphalées (29 % contre 16 %) [48].
Comme pour le dipyridamole, en cas d'effets indésirables trop importants, l'aminophylline peut être utilisée comme antidote.

Des auteurs démontrent que le régadénoson permet d'augmenter plus significativement la fréquence cardiaque et de moins abaisser la pression artérielle [48].

Le régadénoson est utilisé en une injection en intraveineuse directe, sans adaptation au poids du patient, associé à un effort si possible. Son effet dure environ 2 à 4 minutes [37].

- De moins en moins utilisés : la **dobutamine**, ionotrope positive, trouve un intérêt en cas de patient asthmatique ; et **l'atropine** (effet anticholinergique) à des doses élevées (> 0,5 mg) augmente le rythme cardiaque en inhibant le système parasympathique.

Les tests mixtes, associant stress pharmacologique et effort à minima :

Certains auteurs comme *Walker* préconisent de réaliser après l'injection de dipyridamole un effort sous maximal, appelé « mini-effort » : procédure ayant l'avantage de réduire les effets secondaires et d'améliorer la qualité des images scintigraphiques, en améliorant le rapport signal sur bruit entre la fixation cardiaque et la fixation digestive [49].

Récemment, un travail bordelais encadré par *Pinaquy* démontre l'intérêt à associer un effort isométrique (hand-grip) pendant le régadénoson, en améliorant la qualité des acquisitions tomoscintigraphiques (moins d'artéfact digestif) [50].

Alternatives à la scintigraphie : échographie et coroscanner

L'échographie d'effort est également utilisée dans le diagnostic, la prise en charge et le suivi de la maladie coronaire. Elle permet de mettre en évidence des anomalies fonctionnelles (cinétique et contractilité du myocarde) mais ces anomalies apparaissent plus tardivement dans la cascade ischémique que les anomalies perfusionnelles à la scintigraphie [31].

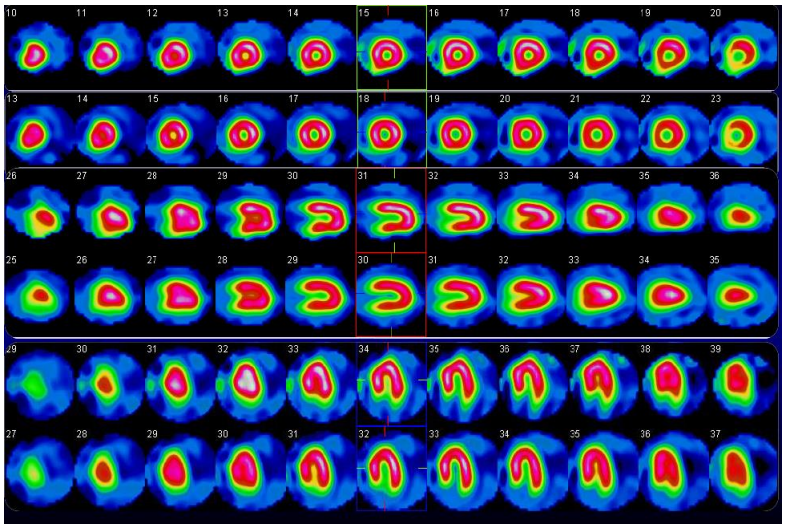
Le coroscanner est une alternative proposée pour éliminer une coronaropathie en cas de faible prévalence (chez les hommes jeunes sans calcification). Ses performances diagnostiques ne sont pas significativement différentes des tests fonctionnels (scintigraphie myocardique, échographie et épreuve d'effort) comme le prouve les résultats de l'étude PROMISE menée sur plus de 10 000 patients symptomatiques à risque intermédiaire de maladie coronaire, présentés en 2015 lors du congrès de *l'American College of Cardiology* (ACC) et récemment publiés dans le *New England Journal of Medicine* : le coroscanner est positif dans 10,7 % des cas contre 11,7 % pour les tests fonctionnels [51].

De plus, le coroscanner conduirait à un nombre plus élevé de cathétérismes dans les 3 premiers mois après inclusion par rapport aux tests fonctionnels (12,2 % contre 8,1 %) et à 2 fois plus de revascularisations (6,2 % contre 3,2 %, $p < 0,001$), sans pour autant améliorer le pronostic des patients (HR 1,04 IC95[0,83 – 1,29]) [52].

III. BASES PRATIQUES DE LA SCINTIGRAPHIE DE PERFUSION MYOCARDIQUE

A. REALISATION DES SCINTIGRAPHIES

La scintigraphie de perfusion myocardique fait appel à la comparaison de deux séries d'images : l'une obtenue au repos, et l'autre dans les conditions de débit coronaire maximal (effort ou stress pharmacologique).



Exemple de scintigraphie myocardique normale à la ^{99m}Tc-tétrofosmine*, au repos (lignes du bas) et à l'effort (lignes du haut), selon les 3 plans du ventricule gauche (de haut en bas : petit axe, grand axe vertical, grand axe horizontal). Source : Pr. ROUZET F. (CHU Paris, APHP).*

1. PROTOCOLES

L'utilisation de la ^{99m}Tc-tétrofosmine permet la réalisation de protocoles plus souples qu'avec le thallium-201 : repos et post-stress, sur une demi-journée ou à 24 heures d'intervalle.

L'épreuve d'effort peut être remplacée par l'injection de dipyridamole selon les mêmes modalités.

Le délai nécessaire d'attente entre injection et scintigraphie (15 à 20 minutes) est généralement utilisé pour assurer le transfert du patient de la salle d'épreuve d'effort à la salle de scintigraphie.

Le protocole repos/effort sur une durée de 3-4 heures s'est révélé être aussi performant dans le diagnostic des coronaropathies que la séquence effort/repos avec intervalle de 24 heures entre les deux examens avec le même traceur [53].

Il est donc possible de réaliser le protocole sur deux jours, comme suggéré par la SFMN : un des avantages est dosimétrique. En effet, il est possible de s'affranchir d'une activité radioactive

importante pour l'effort, puisque les examens sont réalisés indépendamment sur une journée, et seule une activité moyenne est donc nécessaire. C'est un gain non négligeable en termes de radioprotection.

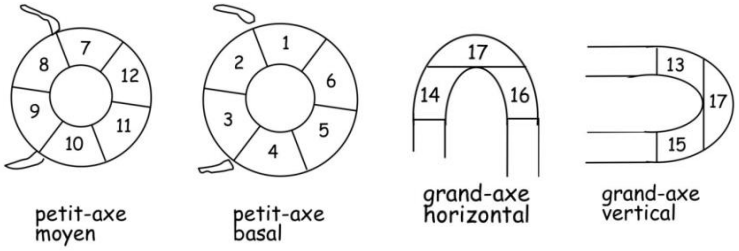
2. ACQUISITION

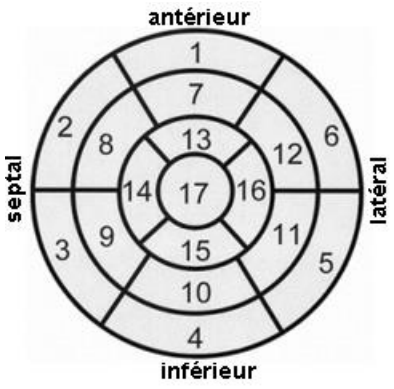
Le mode tomoscintigraphique donne l'image de la distribution intramyocardique du traceur, sous la forme de coupes jointives dont l'orientation est alignée selon les directions principales du ventricule gauche : grand axe vertical, grand axe horizontal et petit axe.

L'acquisition des données est réalisée sous forme de plusieurs projections planes pendant une rotation de la gamma-caméra de 180° autour du patient. La durée d'acquisition est de 10 à 15 minutes pour la ^{99m}Tc-tétrofosmine. Le patient est placé soit en décubitus dorsal ou ventral. Le décubitus ventral a l'avantage de relever le grand axe cardiaque vers le plan horizontal, ce qui limite l'absorption des photons gamma par la coupole diaphragmatique et les organes sous diaphragmatiques, et de réduire les mouvements respiratoires du diaphragme et donc du cœur. Le but est d'éviter de « fausses » images d'hypofixation (artéfact) au niveau de la paroi myocardique inférieure [54].

Classiquement la paroi myocardique est divisée en **17 segments** :

(1) Segment antéro-basal
(2) Segment antéro-septo-basal
(3) Segment inféro-septo-basal
(4) Segment inféro-basal
(5) Segment inféro-latéro-basal
(6) Segment antéro-latéro-basal
(7) Segment antéro-médian
(8) Segment antéro-septo-médian
(9) Segment inféro-septo-médian
(10) Segment inféro-médian
(11) Segment inféro-latéro-médian
(12) Segment antéro-latéro-médian
(13) Segment antéro-apical
(14) Segment septo-apical
(15) Segment inféro-apical
(16) Segment latéro-apical
(17) Segment apical





L'acquisition peut être synchronisée à l'électrocardiogramme du patient : on parle de tomoscintigraphie synchronisée. Le cycle cardiaque est décomposé en 8, 12 ou 16 segments temporels et une reconstruction tomographique est obtenue pour chaque segment temporel. Il est donc possible d'étudier plusieurs paramètres fonctionnels : la contractilité (épaississement) myocardique, la

cinétique segmentaire (mouvement du myocarde) ; de calculer les volumes télédiastolique (VTD), télésystolique (VTS), moyen, et donc la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG).

Néanmoins, cette technique d'acquisition synchronisée est très sensible aux mouvements du patient et aux irrégularités du rythme cardiaque pendant l'acquisition des données [55]. Un contrôle rigoureux de qualité des acquisitions est donc indispensable.

B. INTERPRETATION

L'interprétation de l'examen scintigraphique doit faire appel à une analyse Bayésienne, c'est-à-dire, tenir compte de l'ensemble des informations disponibles, avec tout le contexte clinique pour lequel l'examen est demandé : dépistage d'une sténose coronaire mal identifiée par la clinique et l'épreuve d'effort, bilan d'extension de la maladie coronarienne, ou l'aide à l'indication et à la surveillance d'une revascularisation coronaire ou d'un traitement médical.

Le test de provocation (effort ou stress pharmacologique) doit être soigneusement analysé : trop vite interrompu ou réalisé « maquillé » (sans arrêt des médicaments antiangineux) peut conduire à une interprétation faussement négative par insuffisance des disparités régionales de débit coronaire. Au contraire, bien conduit, le test d'effort donne notamment des renseignements cliniques, électriques et tensionnels permettant de mieux définir la valeur prédictive de l'examen.

Comme expliqué précédemment, l'analyse des images s'effectue par comparaison des coupes homologues, obtenues aux deux temps de l'examen. L'utilisation d'une échelle de gris et/ou de couleur, après normalisation sur le pixel myocardique ayant la concentration radioactive maximale (appelé « point chaud ») dans les deux séries d'images, permet une analyse des défauts de répartition du traceur et de son intensité, par rapport à un élément myocardique normalement perfusé [5].

Artéfacts

Certaines hypofixations artéfactuelles (notamment au niveau de la paroi myocardique antérieure par absorption des photons par l'écran mammaire, ou de la paroi inférieure par absorption par le diaphragme et les organes sous-diaphragmatiques et par mouvement du diaphragme) peuvent être interprétées à tort comme l'image de séquelles de nécrose myocardique. Grâce à la tomoscintigraphie synchronisée, l'analyse du mouvement et de l'épaississement pariétal, permet de confirmer ou d'infirmer cette interprétation.

L'expérience du médecin nucléaire est nécessaire afin de discerner un artéfact d'une réelle hypoperfusion : ainsi un apprentissage préalable de la cardiologie nucléaire est indispensable. D'après

la SFMN et l'EANM, l'analyse visuelle reste le meilleur critère d'interprétation d'une scintigraphie myocardique [5,37].

C. VALEUR DIAGNOSTIQUE

La première étude de la place de la scintigraphie myocardique de stress dans la stratégie diagnostique des coronaropathies est la méta-analyse de *Maddahi* menée sur 24 070 patients. Les performances de la scintigraphie, sensibilité et taux de normalité, sont de 91 % et de 89 % [56].

Ces valeurs sont confirmées en 2004 par *Underwood* qui retrouve une sensibilité de la tomoscintigraphie synchronisée de 90 %, un taux de normalité de 89 %, une spécificité de 75 % et une fiabilité de 88 % (en raison de biais de sélection, le taux de normalité est préféré à la spécificité, puisque la scintigraphie ne peut pas être réalisée systématiquement selon le tableau clinique initial du patient) [33].

Iskandrian retrouve une sensibilité de 88 % pour une épreuve d'effort maximale contre 90 % sous dipyridamole et adénosine [32]. Il atteste également d'une spécificité de 78 % sous le dipyridamole et 92 % sous adénosine [34]. Les différences de performances observées entre ces deux agents pharmacologiques sont expliquées par *Levine* : elles sont en lien avec des défauts (ou défects) perfusionnels moins étendus sous dipyridamole [46].

D. VALEUR PREDICITVE ET PRONOSTIQUE

- **Valeur prédictive**

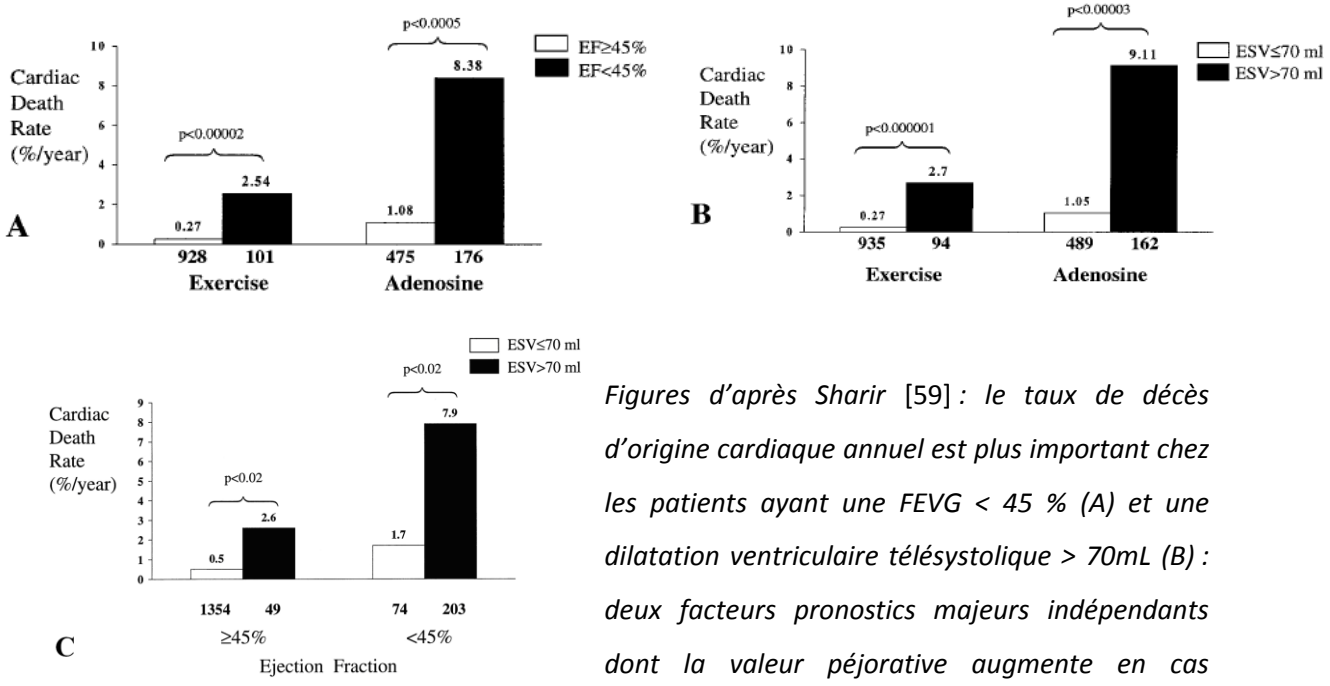
Une scintigraphie myocardique normale est associée à une survie cardiaque cumulée égale à 98,2 % à 7ans [2]. En effet, la mortalité des patients ayant une scintigraphie normale rejoint celle de la population générale (0,6 % d'évènement cardiaque par an), soit environ 10 fois moins que les patients ayant une scintigraphie myocardique anormale [57].

Chez le patient diabétique, la scintigraphie myocardique possède également une valeur prédictive en termes de survie sans évènement cardiaque : 5,2 % (si ischémie inférieure à 2 segments) contre 23,3 % (si ischémie supérieure à 3 segments) [58].

- **Facteurs pronostiques scintigraphiques**

Sharir démontre sur 1680 patients l'existence de deux signes de gravité attestant d'une dysfonction ventriculaire gauche à l'effort d'origine ischémique, avec un réel impact pronostic, et pouvant témoigner d'une atteinte tri-tronculaire [59] :

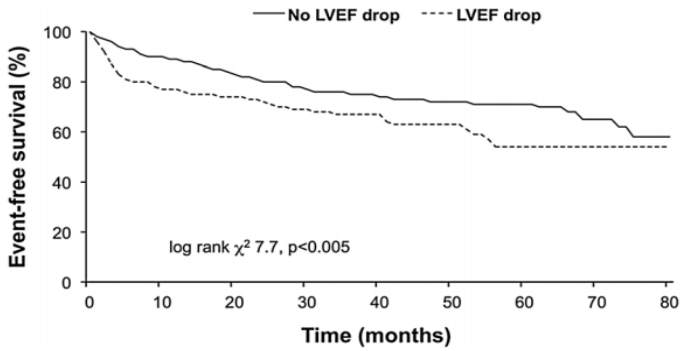
- 1) une **altération de la FEVG à l'effort** (FEVG < 45 %)
- 2) la **dilatation ventriculaire gauche à l'effort** (VTS > 70mL)



Figures d'après Sharir [59] *: le taux de décès d'origine cardiaque annuel est plus important chez les patients ayant une FEVG < 45 % (A) et une dilatation ventriculaire télésystolique > 70mL (B) : deux facteurs pronostics majeurs indépendants dont la valeur péjorative augmente en cas d'association (C).*

Aussi, la valeur pronostique de la **chute de la FEVG à l'effort de plus de 5 %** est publiée en 2011 par *Dona :* pendant plus d'un an de suivi chez 57 patients, un taux plus élevé d'évènements cardiaques a été noté, avec une survie significativement plus basse chez les patients présentant une chute de la FEVG [60].

Récemment *Ferro* confirme les résultats précédents et atteste qu'une chute de plus de 5 % de la FEVG en post-effort est également un facteur pronostique péjoratif chez 684 patients diabétiques [61].



Courbes de survie sans évènement cardiaque (Kaplan-Meier) selon la présence ou l'absence d'une chute de la FEVG ≥ 5 % post-effort, d'après Ferro [61].

Enfin, chez des patients sans antécédent cardiaque, *Rocchini* prouve que le premier paramètre prédictif d'un évènement cardiovasculaire majeur (infarctus ou décès) était le **nombre de segments myocardiques ischémiés**, c'est-à-dire hypoperfusés à l'effort avec une réversibilité au repos, et ce, devant d'autres éléments comme le nombre de vaisseaux atteints identifiés à la coronarographie, et les anomalies électriques de l'épreuve d'effort [62].

Machecourt confirme l'importance de l'**étendue de l'ischémie** comme un risque plus élevé de décès [63].

- **Valeur pronostique de la scintigraphie**

En résumé, les études réalisées depuis 1980 et portant au total sur des milliers d'observations sont concordantes pour affirmer que parmi l'ensemble des explorations, la scintigraphie myocardique apporte actuellement les meilleurs éléments prédictifs d'évènements cardiaques majeurs.

L'étude COURAGE menée par *Shaw* en 2008 parmi plus de 10 000 patients suivis pendant deux ans retrouve une corrélation entre le taux de décès d'origine cardiaque et l'étendue de l'ischémie [4]. En s'appuyant sur les résultats de cette étude, *Hachamovitch* démontre que la **revascularisation coronaire par angioplastie** est le traitement le plus approprié à partir d'une ischémie étendue de **plus de 12,5 % de surface myocardique ischémiée**, permettant ainsi de réduire significativement l'étendue de l'ischémie d'au moins 5 % chez 78 % des patients [64].

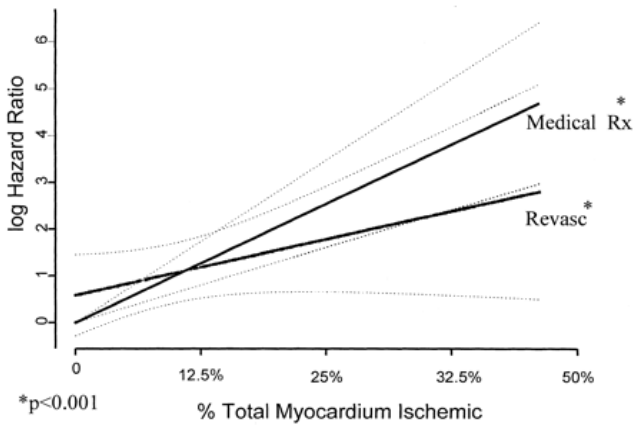


Figure d'après Hachamovitch représentant le risque relatif de réduction significative d'ischémie après une revascularisation (revasc) par rapport à un traitement médical (Medical Rx), selon le pourcentage de myocarde ischémié initialement : seuil de 12,5 % [64].

IV. LIMITES

La durée des examens plus longue que les autres examens d'imagerie, la dosimétrie de cet examen isotopique et la qualité des images avec les artéfacts représentent les principales limites de la scintigraphie myocardique.

Néanmoins, les nouvelles technologies permettent de répondre à ces problématiques grâce à l'arrivée des caméras de nouvelle génération.

Caméras de nouvelle génération

Les caméras de nouvelle génération dédiées à l'imagerie cardiaque possèdent une meilleure sensibilité que les caméras classiques de type Anger grâce à une couronne de détecteurs orientée sur le cœur, et un photodétecteur semi-conducteur pixellisé (Cadmium-Zinc-Tellure, CZT), en remplacement du cristal au NaI(Tl), convertissant directement le photon X en un signal électrique.
Une image numérique est donc créée avec un meilleur échantillonnage de l'ordre de 2,5 mm.

- Une étude menée par *Imbert* démontre récemment que la **sensibilité de détection** des caméras CZT était 6 fois meilleure qu'une caméra classique, avec une résolution spatiale divisée par trois et un contraste de l'image nettement amélioré [65].
- Le gain de sensibilité peut être utilisé pour **réduire le temps d'acquisition** scintigraphique à quelques minutes. Il est apparu très rapidement que l'on pouvait également **réduire les activités** de radiotraceurs injectés aux patients [66–68]. Une étude récente publiée par l'équipe du Cedars-Sinaï (Los Angeles) avec une caméra *Spectrum Dynamics®* conclut que les caméras cardiaques CZT permettent la réalisation des images myocardiques en 10 minutes avec une dose efficace de moins de 1 mSv [69].

PARTIE II. ETUDE : INTERET DE BASES DE DONNEES NORMALES FRANCAISES POUR L'ANALYSE DE LA PERFUSION MYOCARDIQUE EN SCINTIGRAPHIE A LA ^{99m}Tc-TETROFOSMINE

A. INTRODUCTION

L'analyse de la perfusion myocardique en scintigraphie doit être appréciée visuellement par les médecins nucléaires d'après les recommandations française [5], européenne [37] et américaine [70].

Cependant une analyse fondée sur un score semi-quantitatif à 5 points est validée par les autorités de santé internationales et notamment par la FDA (*Food and Drug Administration)* : il est suggéré de l'utiliser en deuxième intention, comme aide à l'analyse visuelle [70] .

De plus, certains paramètres semi-quantitatifs (étendue, profondeur, réversibilité, scores sommés) sont disponibles avec les logiciels et calculés à partir de bases de données de patients normaux [71].

Logiciels informatiques d'interprétation

Il existe à ce jour différents logiciels informatiques de traitement de SPM (ECtoolbox®, 4D-MSPECT®…). Parmi eux, *Quantitatif Perfusion Software* (QPS®), élaboré par une équipe américaine du Centre Médical du Cedar-Sinaï (CMCS), est l'un des plus utilisés à ce jour dans les services de Médecine Nucléaire français et permet une analyse quantitative relative de la perfusion. Il dispose de bases de données intégrées de patients normaux américains incluant entre 30 et 40 individus selon différents paramètres (sexe, traceur, repos/effort). *Slomka* a récemment évoqué certaines limites du logiciel, à savoir notamment la difficulté à distinguer un artéfact d'une hypoperfusion et la nécessité de disposer de bases de données de référence adaptées à la population étudiée [72]. De ce fait, le logiciel offre la possibilité de créer soi-même une base de données.

Rationnel

Après de nombreuses interprétations de SPM de patients français en utilisant QPS®, une inadéquation a été relevée entre l'analyse visuelle du médecin nucléaire et celle du logiciel. En effet, QPS® propose des paramètres quantitatifs d'évaluation de perfusion, avec comme référence, une base de données de patients normaux américains.

Postulat

Dans une étude précédente japonaise, *Nakajima* révélait une différence de perfusion myocardique entre les populations américaine et japonaise, soulignant également l'intérêt de constituer et d'utiliser des bases de données normales japonaises pour interpréter les SPM des patients japonais [73].

Si des équipes étrangères [74–76] ont déjà comparé des bases de données de patients normaux, aucun travail n'a été encore réalisé avec des patients français. Utiliser des bases de données de patients normaux français pourrait offrir des résultats plus proches de l'interprétation visuelle de SPM de patients français plutôt qu'avec des bases de données de patients américains. Ainsi, elles pourraient servir d'aide en cas d'interprétation délicate des scintigraphies, d'outil pour la formation des médecins juniors, et comme bases à l'élaboration d'un atlas de bases de données normales.

Objectifs

1. Constituer des bases de données de référence de patients normaux français
2. Comparer les valeurs moyennes de perfusion avec les bases américaines
3. Déterminer les bases de données permettant une analyse quantitative la plus proche de l'analyse visuelle.

B. MATERIELS ET METHODES

Ce travail a été divisé en 3 étapes successives :

1. Création de bases de données françaises
2. Comparaison des bases de données françaises et américaines
3. Validation : étude comparative sur 120 examens

1. CREATION DE BASES DE DONNEES FRANÇAISES

L'objectif est de disposer de bases de données de référence constituées de SPM normales de patients français. L'élaboration des bases de données a été faite selon les instructions du CMCS.

Recommandations

L'équipe américaine du CMCS qui est à l'initiative du logiciel QPS® conseille de suivre certains points pour la constitution d'une base de données afin de l'appliquer à leur logiciel.

Les patients sélectionnés doivent avoir :

1. Un faible facteur de risque de maladies cardiovasculaires, idéalement sans trouble électrique à l'ECG, et sans HTA, dyslipidémie, antécédent de coronaropathie, diabète et angor.
2. Réalisé une SPM idéalement pour des raisons symptomatiques ou à visée préopératoire.
3. Aucun défaut de perfusion myocardique, ni à l'effort ni au repos.

Il n'est pas recommandé d'utiliser des examens individuels, par exemple juste le repos ou l'effort : tous les patients doivent avoir réalisé les deux temps de l'examen, effort et repos.

Une base de données de 30 à 40 patients normaux est de taille suffisante pour l'application.

Un contrôle de la qualité des acquisitions est recommandé, avec ajustement manuel des limites du myocarde analysé, avant intégration des examens dans la base de données.

Population cible

Afin de pouvoir être appliquée et utilisée en routine clinique sur des patients français, plus précisément du Sud-Ouest (territoire de l'agenais, population cible), nous avons créé quatre bases de données selon les critères de sélection détaillés ci-dessus, et réparties en fonction du sexe (homme et femme) et du protocole d'acquisition (repos et effort).

Population source

Un travail rétrospectif a été réalisé à partir des SPM archivées dans le PACS (système s'archivage et transmission d'images) du Centre Hospitalier (CH) d'Agen entre décembre 2010 et octobre 2015 (population source) : **1954** patients âgés de 25 à 74 ans ayant réalisé une SPM à la ^{99m}Tc-tétrofosmine.

Les femmes enceintes et allaitantes ne réalisaient pas de SPM.

Population étudiée : critères d'inclusion / d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants : antécédents personnels de cardiopathies (surtout ischémiques), troubles électriques à l'ECG, indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 35 kg/m^2, examen non réalisé aux deux temps (repos et effort), et examen interprété comme anormal.

Au total, 1694 patients ont été exclus : **260** patients ont donc été inclus.
Parmi eux, seuls les **63** patients présentant un risque cardiovasculaire à 10 ans faible et très faible selon le score de Framingham ont été sélectionnés : 30 hommes et 33 femmes (*cf. Diagramme de flux, Figure 1*).

Score de Framingham

Le score de Framingham (*cf. Annexe*) a été établi par l'équipe de *Wilson* en 1998 dans l'objectif de prédire à 10 ans un risque absolu d'évènement cardiovasculaire [18]. Validé en 2005 par la Haute Autorité de Santé en France, il est utilisé uniquement en prévention primaire chez les personnes n'ayant pas de maladie cardiovasculaire. Il tient compte de plusieurs paramètres, tels que le sexe, l'âge, le dosage de cholestérol total et HDL-C, la pression artérielle, le diabète et le tabagisme. A chaque paramètre est attribué un score. Tous les paramètres sont additionnés, et le score total détermine le pourcentage de risque d'évènement cardiovasculaire à 10 ans :

- < 10 % : très faible risque cardiovasculaire
- Entre 10-15 % : faible risque cardiovasculaire
- Entre 15-20 % : risque modéré cardiovasculaire
- 20 % : haut risque cardiovasculaire

Protocole d'injection

En accord avec les recommandations de la SFMN, le radiopharmaceutique employé était la ^{99m}Tc-tétrofosmine.

Le protocole d'acquisition était réalisé soit sur deux jours avec une séquence de repos puis d'effort à au moins 24 heures d'intervalle (cas le plus fréquent), soit sur un jour.

L'épreuve d'effort se déroulait sur un cyclo-ergomètre en présence d'un médecin cardiologue expérimenté. En cas de contre-indication ou d'impossibilité, un stress pharmacologique était réalisé (de préférence au dipyridamole à la posologie de 0,56mg/kg, ou à la dobutamine si patient asthmatique, ou à l'atropine).

Les patients ne devaient prendre ni thé, ni café, ni chocolat, ni banane, ni soda contenant de la caféine (type Coca-Cola®) dans les 12 heures précédant le test. Les médications contenant des bases xanthiques (théophylline, aminophylline, ...) devaient être arrêtées au moins 5 jours avant l'examen [5,37].

Idéalement, les examens étaient pratiqués « démaquillés » : les traitements médicamenteux bradycardisants étaient arrêtés avant l'injection, en l'absence de contre-indication.

L'activité de radiopharmaceutique injecté variait de 11 méga becquerels par kilogramme (MBq/kg) au repos et 5 MBq/kg à l'effort pour les protocoles sur 1 jour ; et de 6 à 7,5 MBq/kg au repos et à l'effort pour les protocoles sur 2 jours. L'acquisition des images était faite entre 15 à 30 minutes après l'injection.

Acquisition des images

Afin de limiter des artéfacts d'atténuation mammaire chez les femmes, et diaphragmatique chez les hommes, les patients étaient positionnés respectivement en décubitus dorsal (*supine position*), et ventral (*prone position*).

Les gamma-caméras utilisées, *Infinia GP3®, Infinia Hawkeye 4® et Discovery NM/CT 670 pro® (General Electric®*) étaient équipées de deux détecteurs de NaI (Tl), de collimateurs de faible énergie et haute résolution (LEHR), et d'une fenêtre en énergie de 15 % pour le pic d'énergie à 140 keV du technétium. Toutes les scintigraphies étaient réalisées au CH d'Agen.

Les deux détecteurs étaient positionnés en mode « L ».
La rotation de la caméra se faisait sur 180°, avec un pas angulaire entre chaque rotation de 3°. L'ensemble des projections sur 360° a été obtenu en 15 minutes, en mode pas à pas (de 15 secondes chacun), selon une orbite circulaire.

Une matrice de 64 pixels sur 64 pixels (64x64) était appliquée, soit une taille de pixel de 6,64 mm sur 6,64 mm, avec un zoom de 1,33.

Une acquisition tomoscintigraphique synchronisée à l'ECG, en 16 intervalles par cycle, était pratiquée.

Un contrôle qualité des images brutes (sinogramme et images planaires) était réalisé à la fin de chaque acquisition.

Traitement des images

Le traitement a été effectué sur une console Xeleris version 3.1108 (*General Electric*®).

Un préfiltre Butterworth et un filtre rampe ont été appliqués. La fréquence de coupure et l'ordre étaient respectivement de 0,40 cycle/cm et 10.

Une correction d'atténuation par TDM (tomodensitométrie) n'était pas réalisée.

Les images étaient reconstruites de manière itérative, avec le logiciel *Myocardial Evolution*.

Ce logiciel *Evolution*, créé par *General Electric*®, est le plus récent proposé par le constructeur dans l'imagerie de perfusion myocardique. En effet, il est basé sur un algorithme de reconstruction itératif optimisé (OSEM-RR) [77] et non sur une rétroprojection filtrée, utilisant des collimateurs géométriques 3D particuliers de forme hexagonale [78] permettant d'obtenir une qualité d'image optimale tout en réduisant le temps de reconstruction [71].

Une réorientation selon les trois plans de coupes et une normalisation par masquage pour éliminer les points chauds extracardiaques étaient réalisées manuellement systématiquement.

Les images étaient affichées en trois séries de coupes jointives : petit-axe, grand-axe vertical et grand-axe horizontal, avec une carte polaire (*bull's eye*) segmentant en 17 parties la surface ventriculaire gauche, conformément aux recommandations européennes [37] .

A noter que l'utilisation de cartes polaires permettait de simplifier la représentation, la quantification de l'information, et de mieux corréler les images de la perfusion à l'anatomie du réseau coronaire.

Les données étaient archivées sous format DICOM (*Digital Imaging and Communication In Medicine*), et étaient analysées avec QPS® (version 2009).

Interprétation des images

Après contrôle qualité des images brutes acquises, l'interprétation se faisait sur écran, par deux médecins. Aucune discordance n'a été relevée.

L'interprétation de la SPM tenait compte de l'ensemble des données cliniques et paracliniques disponibles. Le logiciel *Quantitatif Gated Software* (QGS®) fourni avec QPS®, analysant entres-autres la cinétique segmentaire et la contractilité pariétale du ventricule gauche, pouvait être utilisé dans cette première partie de l'étude. Ce logiciel QGS® a été notamment utilisé pour affirmer l'absence de nécrose.

Au final, la SPM a été considérée comme normale en l'absence de défaut de perfusion aux deux temps de l'examen.

2. COMPARAISON DES BASES DE DONNEES FRANÇAISES ET AMERICAINES

Bases de données françaises (groupe FR)

Le groupe FR est constitué de 30 hommes et 33 femmes. Il a été implanté dans le logiciel QPS® pour l'analyse de la perfusion myocardique et est réparti en 4 bases de données (*cf. Diagramme de flux, Figure 1*) :

Sexe (nombre de patients)	Protocole	Nom de la base de données dans QPS®
Homme (n = 30)	Repos	***FRMaleRest***
	Effort	***FRMaleStress***
Femme (n = 33)	Repos	***FRFemaleRest***
	Effort	***FRFemaleStress***

Bases de données américaines (groupe US)

Le groupe US représente l'ensemble des bases de données initialement élaborées, validées et implantées dans QPS® par l'équipe du CSMC. Le logiciel QPS® propose plusieurs bases de données différentes (position, traceur) : nous en avons sélectionné 4, par analogie avec le groupe FR :

Sexe (nombre de patients)	Protocole	Nom de la base de données dans QPS®
Homme (n = 40)	Repos	***MaleRestMibi***
	Effort	***MaleProneStressMibi***
Femme (n = 40)	Repos	***FemaleRestMibi***
	Effort	***FemaleStressMibi***

Pour rappel, pour les bases de données françaises, les hommes étaient positionnés en décubitus ventral (*prone position)* et les femmes en décubitus dorsal (*supine position*).

Aussi, pour les bases de données américaines les hommes, au repos, et les femmes, au repos et à l'effort, étaient positionnés soit en décubitus dorsal soit en décubitus ventral. En revanche, pour les hommes à l'effort, une base de données exclusivement réalisée en décubitus ventral a pu être sélectionnée.

La comparaison de bases de données des groupes FR et US s'est faite à partir des valeurs moyennes de fixation du traceur dans l'ensemble du myocarde.

Fixation moyenne myocardique

Le logiciel d'application, QPS®, calcule la moyenne et la déviation standard du pourcentage de fixation de chaque segment, par rapport au « point chaud » (pixel comptabilisant le nombre maximal de coups reçus) [79,80].

Les moyennes sont « normalisées », c'est-à-dire multipliée par un facteur de normalisation optimal, afin de minimiser l'écart entre les données des patients étudiés et la base de données [81].

3. VALIDATION : SERIE COMPARATIVE SUR 120 EXAMENS

Afin de valider les quatre bases de données françaises constituées, nous avons étudié les résultats d'une série de SPM, dont le nombre a été calculé *a priori* afin d'obtenir une puissance statistique suffisante.

Population étudiée : critères d'inclusion / d'exclusion

Soixante patients ont été inclus de manière prospective à partir de juillet 2015 au CH d'Agen, sélectionnant des hommes et femmes ayant réalisé une SPM à la ^{99m}Tc-tétrofosmine (repos et effort).

Les patients étaient exclus en cas de différences avec la population utilisée pour la constitution des bases de données françaises, en particulier si l'IMC était supérieur à 35 (notamment car le protocole d'acquisition des images était plus long : 20 minutes contre 15 minutes).

Au total, 120 scintigraphies (deux par patient, repos et effort) ont été analysées (groupe VALIDATION).

Protocole d'injection, acquisition et traitement des images

Identiques à ceux pratiqués lors de la constitution des bases de données françaises, afin de conserver une comparabilité des résultats obtenus.

La qualité globale des images a été jugée excellente à satisfaisante et n'a pas été critiquée par les médecins investigateurs.

Interprétation des images : via le score à 5 points.

La perfusion myocardique peut être analysée grâce à une échelle semi-quantitative validée par l'EANM [37] : **le score à 5 points**.

Ce score définit le degré de fixation du traceur dans chaque segment ventriculaire : de 0 (fixation normale) à 4 (absence de fixation détectable) :

Score	Fixation du traceur
0	Normale
1	Faible – équivoque
2	Hypofixation modérée
3	Hypofixation sévère
4	Absence de fixation

Ainsi, des scores de perfusion ont été établis d'après l'analyse visuelle des médecins, et comparés à ceux générés automatiquement par le logiciel QPS® utilisant les bases de données françaises et américaines.

- **Analyse Visuelle**

Les médecins interprétaient visuellement la perfusion myocardique des 17 segments du ventricule gauche. Ils transposaient par la suite manuellement leur analyse visuelle en utilisant le score à 5 points : appelé **score AV** dans notre étude.

Comme recommandée par la haute autorité de santé américaine, la *Food and Drug Administration (FDA)* l'analyse a été faite par deux médecins, en aveugle, pour chaque temps de l'acquisition (repos et effort) [70].

Fondé sur leur interprétation visuelle et leur expérience, chaque médecin désignait le score qu'il estimait correspondre à la fixation moyenne du traceur pour chacun des 17 segments, et un consensus était pris pour déterminer le score final à attribuer : une carte polaire au repos et à l'effort était ainsi remplie manuellement *(Figure 2).*

Pour ce travail, l'interprétation ne tenait pas compte des informations cliniques, biologiques, et électrique (ECG), ni des données de QGS®.

En cas de fixation hétérogène d'un segment, le score attribué devait être celui le plus représentatif de la moyenne de fixation segmentaire. Si cela n'était pas réalisable (50 % - 50 %), la décision revenait au médecin de choisir un score, en concordance avec les scores des autres segments à proximité, et en relation avec la distribution de l'atténuation régionale.

Une discordance entre les médecins était définie arbitrairement comme :

- Mineure, en cas d'écart de 1 à 2 points du score de perfusion
- Majeure en cas d'écart de plus de 2 points du score de perfusion. En cas de discordance majeure, l'avis d'un troisième expert pouvait être sollicité, comme recommandé par la FDA [70].

- **Automatique : quantification par QPS®**

Le logiciel d'application QPS® générait les cartes polaires de perfusion myocardique au repos et à l'effort, en calculant la moyenne de la fixation, et la déviation standard du pourcentage de fixation par rapport au point le plus chaud, pour chacun des segments ventriculaires. Le ventricule gauche (VG) a été divisé automatiquement en 17 segments.

Après multiplication par un facteur de normalisation, le logiciel déterminait l'intervalle de la fixation myocardique normale. Le seuil minimal correspondait à -2,5 déviations standards (DS) de la moyenne : une hypoperfusion était alors définie comme toute fixation en deçà [81].

Le logiciel utilise aussi le score à 5 points pour l'analyse des 17 segments, calculé d'après la déviation standard par rapport à la moyenne normale de fixation des pixels du myocarde de la base de données choisie [79,80]. Les bases des groupes FR et US ont été systématiquement testées dans QPS® pour générer des scores de perfusion : respectivement appelés **score FR** et **score US** dans notre étude.

Certaines moyennes de fixation peuvent être supérieures à 100 % après normalisation. L'explication réside dans le facteur de normalisation. Pour tenir compte des hétérogénéités régionales de perfusion, un facteur de normalisation différent pour chaque paroi et segment myocardique a été déterminé [81]. L'intervalle de normalité de la fixation est également variable selon les parois [81].

Critères de jugement

- **Principal : écart entre les scores de perfusion**

L'objectif était de comparer l'écart des scores de perfusion entre ceux issus de l'analyse visuelle (score AV) et ceux générés par le logiciel QPS® utilisant les bases de données françaises (score FR) et américaines (score US).

Ces écarts ont été nommés respectivement : FR-AV et US-AV.

L'analyse de la perfusion était **segmentaire** et **globale** (ensemble du myocarde ventriculaire gauche).

Les patients étaient répartis en 4 sous-groupes : **Homme repos, Homme effort, Femme repos, et Femme effort.**

- **Secondaire : concordance inter-observateur**

L'objectif était d'analyser la concordance de l'analyse visuelle entre les deux médecins, en double-aveugle, en utilisant le score à 5 points pour chaque segment myocardique (soit 2040 segments).

Analyse statistique

Les valeurs des moyennes normalisées ont été exprimées avec l'écart-type.

Un test de normalité omnibus de d'Agostino et Pearson a été préalablement appliqué. Un test de Wilcoxon a été utilisé pour toutes les comparaisons des groupes FR et US, un test de Mann-Whitney a été réalisé pour la comparaison des groupes FR et VALIDATION, et un test de *kappa* a été pratiqué pour étudier la corrélation inter-observateur de l'analyse visuelle entre les deux médecins.

Une différence de 5 % était considérée comme significative, soit un degré de significativité *p* inférieur à 0,05 (signalé par *).

C. RESULTATS

1. CREATION DES BASES DE DONNEES FRANÇAISES

Le groupe FR a été constitué de 63 patients français : 30 hommes et 33 femmes.

Tous les patients ont eu un protocole d'injection sur deux jours sauf pour 3 hommes et 1 femme.

Les caractéristiques des patients incluant l'âge, le sexe, le poids, la taille, l'IMC, l'activité injectée au repos et l'effort, les facteurs de RCV (diabète, pression artérielle, tabagisme), les dosages de HDL et LDL cholestérol, les protocoles d'effort ou stress pharmacologique, et le RCV à 10 ans selon Framingham sont résumés dans le *Tableau I* :

- Concernant <u>les données morphologiques et dosimétriques</u> :
    - Les hommes sont en moyenne plus jeunes que les femmes, avec un âge moyen de 59,8 ans contre 62 ans pour les femmes.
    - Les moyennes de poids et de taille sont respectivement pour les femmes et les hommes : 62,7 kg, 160 cm, et 76,5 kg, 174 cm. L'IMC moyen est normal pour les deux sexes : 25 kg/m^2.
    - Pour les hommes, plus lourds que les femmes, l'activité injectée moyennée au repos et à l'effort est respectivement de : 597 et 554 MBq contre 477 et 464 MBq.

- Concernant <u>les tests de provocation d'ischémie :</u>
    - Une très grande majorité d'épreuves d'effort a été réalisée (avec ou sans dipyridamole) : chez 30/33 femmes (soit dans 92 % des cas), et chez 26/30 hommes (soit dans 87 % des cas). 20 femmes et 22 hommes ont pratiqué une épreuve d'effort seule. La moyenne de la FMT atteinte était chez les femmes de 88 % et chez les hommes de 87 %.
    - Quelques stress pharmacologiques ont été pratiqués : 3 avec dipyridamole (car épreuves d'effort non réalisables chez 2 femmes et 1 homme), 4 avec dobutamine (pour 1 femme et 3 hommes), dont 1 avec atropine chez 1 homme (car ergomètre en panne, et stress pharmacologique à la dobutamine seule, sous-maximale).

- Concernant <u>les facteurs de RCV</u> :
    - Le cholestérol total moyen chez les femmes et les hommes est de : 5,2 mmol/L et 4,53 mmol/L. Pour rappel, la normale se situe entre 4,10 mmol/L et 5,20 mmol/L.

- Le taux de HDL moyen pour les femmes et les hommes est de : 1,45 mmol/L et 1,75 mmol/L. Un taux supérieur à 0,9 mmol/L est considéré comme protecteur cardiovasculaire.
- 39 % des femmes et 30 % des hommes ont une HTA, néanmoins légère (grade 1) chez la moitié des femmes et chez environ 80% des hommes.
- 6 femmes (soit 17 %) et 6 hommes (soit 20 %) sont diabétiques.
- Peu de tabagisme : 5 femmes (soit 14 %) et 2 hommes (soit 7 %).

Au final, le RCV à 10 ans chez les femmes et les hommes est calculé respectivement à : 8,2 % et 9,9 % (soit faible car < 10 % d'après le score de Framingham).

Le *Tableau II* reprend certaines caractéristiques du groupe FR et les compare avec celles du groupe US, connues et disponibles dans la littérature [73] :

- Le groupe FR compte 63 patients (30 hommes et 33 femmes) contre 80 dans le groupe US (40 hommes et 40 femmes). La proportion des hommes est de 48 % dans le groupe FR et de 50 % dans le groupe US.
- L'âge moyen des groupes FR et US est respectivement de 61 et 56 ans.
- L'IMC des patients du groupe FR est de 25 kg/m^2 contre 27 kg/m^2. A noter que quelques patients obèses figurent dans le groupe US (IMC > 30 kg/m^2), puisque l'écart-type de l'IMC dans ce groupe s'étend jusqu'à 32 kg/m^2.
- 39/80 patients du groupe US sont hypertendus (soit 49 % des cas), contre 23/63 dans le groupe FR (soit 37 % des cas).
- Le taux d'épreuve d'effort est de 68 % pour le groupe FR contre 71 % pour le groupe US.

2. COMPARAISON DES BASES DE DONNEES FRANÇAISES ET AMERICAINES

Les moyennes normalisées de la fixation myocardique pour chaque segment avec les déviations standards ont été générées automatiquement par le logiciel QPS® dans les groupes FR et US chez les hommes *(Tableau III*) et les femmes *(Tableau IV),* au repos et à l'effort.

Elles sont présentées sous forme de cartes polaires chez les hommes (*Figure 3*) et les femmes (*Figure 4*), et sous forme de graphiques chez les hommes et les femmes (*Figure 5)*.

Les moyennes ont été analysées statistiquement selon le sexe et le temps du protocole (repos et effort).

Les moyennes de fixation des bases de données chez les hommes au repos (p = 0,0281), les hommes à l'effort (p = 0,0257), et chez les femmes au repos (p = 0,0116) sont **significativement différentes** entre les groupes FR et US.

Les moyennes de fixation des bases de données chez les femmes à l'effort ne présentent pas de différence significative entre les deux groupes (p = 0,2070).

La *figure 6* représente sous forme de graphiques (boîtes à moustaches) les moyennes de fixation avec les écart-types des groupes FR et US chez les hommes et les femmes.

3. VALIDATION : ETUDE COMPARATIVE SUR 120 EXAMENS

Le groupe VALIDATION a été constitué de 120 scintigraphies : chez 30 hommes (30 repos et 30 effort) et chez 30 femmes (30 repos et 30 effort).

Tous les patients ont eu un protocole d'injection sur deux jours sauf pour 2 femmes.

a. Caractéristiques des patients du groupe VALIDATION (Tableau V)

- Concernant les données morphologiques et dosimétriques :
  - Les hommes sont en moyenne plus vieux que les femmes, avec un âge moyen de 69,7 ans contre 69 ans pour les femmes.
  - Les moyennes de poids et de taille sont respectivement pour les femmes et les hommes : 69 kg, 158 cm, et 79,3 kg, 171 cm. Les patients sont en surcharge pondérale avec un IMC moyen de 28 kg/m^2 pour les femmes et les hommes.
  - Pour les hommes, plus lourds que les femmes, l'activité injectée moyennée au repos et à l'effort est respectivement de : 477 et 472 MBq contre 431 et 410 MBq.

Concernant les tests de provocation d'ischémie :

- Une très grande majorité d'épreuves d'effort a été réalisée (seule, ou avec dipyridamole) : chez 22/30 femmes (soit 73 % des cas), et chez 23/30 hommes (soit 77 % des cas).
  8 femmes et 14 hommes ont pratiqué une épreuve d'effort seule. La moyenne de la FMT atteinte était chez les femmes de 89 % et chez les hommes de 85 %.
- Quelques stress pharmacologiques ont été pratiqués : 11 avec dipyridamole (car épreuve d'effort non réalisables chez 6 femmes et 5 hommes), et 4 avec dobutamine (pour 2 femmes et 2 hommes asthmatiques), dont 2 avec atropine (chez 1 femme et 1 homme).

- Concernant les indications de scintigraphie :
    - La principale indication chez les femmes est le dépistage : chez 20/30 (soit 67 % des cas), contre 9/30 hommes (soit 30 % des cas).
    - La principale indication chez les hommes est le contrôle de coronaropathie : chez 17/30 (soit 57 % des cas), contre 5/30 femmes (soit 17 % des cas).
    - Les autres indications sont le bilan de douleurs thoraciques (chez 3 femmes et 1 homme), le bilan d'insuffisance cardiaque (chez 1 femme et 1 homme), l'exploration d'anomalies ECG (chez 2 hommes), et l'exploration d'épreuve d'effort positive (chez 1 femme).

- Concernant le diagnostic scintigraphique :
    - La plupart des examens chez les femmes sont normaux : 23/30 soit 76 % des cas. 5 femmes présentent une ischémie, et 2 femmes présentent une probable atteinte tri-tronculaire.
    - La plupart des examens chez les hommes présentent une ischémie : 13/30 soit 44 % des cas dont 4 avec nécrose. 7 hommes présentent une nécrose isolée (soit 23 % des cas).

b. Comparaison des caractéristiques des hommes des groupe FR et VALIDATION (Tableau VI)

Il existe des différences entre les deux populations notamment sur l'âge, l'IMC, et la dose injectée. Par rapport au groupe FR :

- Concernant les données morphologiques et dosimétriques :
    - Les patients du groupe VALIDATION sont **significativement plus âgés** (69,7 ans contre 59,8 ans, $p < 0,0001$). Néanmoins, ils ne sont pas significativement plus lourds (79,3 kg contre 76,5 kg, $p = 0,4350$), ni plus petits (171 cm contre 174 cm, $p = 0,3527$), mais présentent néanmoins un **IMC significativement plus élevé**, en surcharge pondérale (28 kg/m^2 contre 25 kg/m^2, $p = 0,0202$).
    - Les activités injectées du groupe VALIDATION sont **significativement plus faibles** au repos (477 MBq contre 597 MBq, $p < 0,0001$), et à l'effort (472 MBq contre 554 MBq, $p = 0,0005$).

- Concernant les tests de provocation d'ischémie :
    - Les patients du groupe VALIDATION ont pratiqué moins d'épreuve d'effort sur cycloergomètre (77 % contre 87 %). La FMT moyenne atteinte dans le groupe VALIDATION (85 %) est proche de celle atteinte dans le groupe FR (87 %).
    - Une plus grande proportion de stress pharmacologiques au dipyridamole a été pratiquée dans le groupe VALIDATION (16 % contre 3 %).

c. Ecarts entre les scores de perfusion.

Toutes les scintigraphies du groupe VALIDATION ont été analysées en utilisant le score à 5 points : visuellement par deux médecins (score AV) et automatiquement par le logiciel QPS® en utilisant les groupes FR (score FR) et le groupe US (score US).

Les écarts entre les scores FR-AV et US-AV sont présentés sous forme de tableaux (score segmentaire et global), de graphiques et de boîtes à moustaches.

- **Pour les Hommes**

Pour rappel, les patients des deux groupes étaient installés dans une position identique : en décubitus ventral.

- Hommes Repos (Figure 7)

Les écarts en valeurs absolues entre **l'analyse visuelle globale** et les scores FR et US sont respectivement de 6,30 et 5,90, soit une différence significative en faveur du groupe US : c'est-à-dire que la base de données US permet une analyse plus proche de l'analyse visuelle que la base de données FR, p = 0,0156).

Les écarts en valeurs absolues entre **l'analyse visuelle segmentaire** et les scores FR et US présentent une différence significative pour :

- les segments inféro-apical (0,93 vs 0,67, p = 0,0312) et l'apex (0,63 vs 0,23, p = 0,0078), soit une différence en faveur du groupe US.
- le segment latéro-apical (0,10 vs 0,37, p = 0,0312), soit une différence en faveur du groupe FR.

Aucune différence significative n'a été relevée pour les autres segments.

*La **valeur négative** de l'écart moyen observé entre les scores AV et FR (-0,35) d'une part, et entre les scores AV et US (-0,23) d'autre part, démontre une **sous-estimation** de la perfusion lors de l'analyse via ces deux bases de données.*

- Hommes Effort (Figure 8)

Les écarts en valeurs absolues entre **l'analyse visuelle globale** et les scores FR et US sont respectivement de 6,03 et 4,27, soit une différence significative en faveur du groupe US (p = 0,001).

Les écarts en valeurs absolues entre **l'analyse visuelle segmentaire** et les scores FR et US présentent une différence significative pour les segments inféro-basal (1,37 vs 1,10, p = 0,0156), inféro-médian (0,97 vs 0,47, p = 0,002), inféro-apical (1,0 vs 0, p < 0,001), et l'apex (0,47 vs 0,27, p = 0,0312), soit une différence en faveur du groupe US.
Aucune différence significative relevée pour les autres segments.

*La **valeur négative** de l'écart moyen observé entre les scores AV et FR (-0,27) d'une part, et entre les scores AV et US et US (-0,13) d'autre part, démontre une **sous-estimation** de la perfusion lors de l'analyse via ces deux bases de données.*

- **Pour les Femmes**

Pour rappel, les patientes des deux groupes étaient installées dans des positions différentes : strictement en décubitus dorsal pour le groupe FR, et mélangées entre décubitus dorsal et ventral pour le groupe US.

- Femmes Repos (Figure 9)

Les écarts en valeurs absolues entre **l'analyse visuelle globale** et les scores FR et US sont respectivement de 2,13 et 2,33, sans différence significative (p = 0,3594), tout comme les écarts entre **l'analyse visuelle segmentaire** et les scores FR et US.

*La **valeur négative** de l'écart moyen observé entre les scores AV et FR (-0,09) d'une part, et entre les scores AV et US (-0,07) d'autre part, démontre une **sous-estimation** de la perfusion lors de l'analyse via ces deux bases de données.*

- Femmes Effort (Figure 10)

Les écarts en valeurs absolues entre **l'analyse visuelle globale** et les scores FR et US sont respectivement de 1,77 et 4,13, soit une différence significative en faveur du groupe FR (p = 0,0089).

Les écarts en valeurs absolues entre **l'analyse visuelle segmentaire** et les scores FR et US présentent une différence significative pour les segments antéro-médian (0,03 vs 0,33, p = 0,0156), antéro-septo-médian (0,07 vs 0,57, p = 0,0002), antéro-latéro-médian (0,03 vs 0,63, p = 0,0002), septo-apical (0,13 vs 0,43, p = 0,0039), et latéro-apical (0,20 vs 0,43, p = 0,0391), soit une différence significative en faveur du groupe FR.
Aucune différence significative relevée pour les autres segments, notamment en faveur du groupe US.

*La **valeur positive** de l'écart moyen observé entre les scores AV et US (+0,16) indique une **surestimation** de la perfusion lors de l'analyse via cette base de données.*

*A l'inverse, l'écart moyen **presque nul** observé entre les scores AV et FR (+0,01) atteste d'une **quasi concordance**.*

Les cartes polaires de la *Figure 11* représentent les segments dont l'analyse par QPS® via les groupe FR ou US permet de générer des scores de perfusion significativement plus proches de l'analyse visuelle, respectivement chez les hommes et les femmes, au repos, et à l'effort.

Les *Figures 12* et *13* illustrent deux exemples de quantification de la perfusion myocardique selon l'analyse visuelle (score AV), et selon l'analyse automatique par QPS® via les groupes FR (score FR) et le groupe US (score US) à l'effort et au repos.

d. Concordance inter-observateur

A partir des 120 scintigraphies, représentant 2040 segments ventriculaires, l'analyse en double aveugle révèle une **très bonne concordance** entre les deux médecins sur 1901 des 2040 segments, soit dans 93,2% des cas, avec *kappa* = 0,815 [0,787 – 0,842] *(Figure 14).*

Une discordance mineure a été notée dans moins de 7 % des cas (6,8 %). Aucun cas de discordance majeure n'a été observé *(Tableau VII).*

D. DISCUSSION

Résultats de l'étude : différence des moyennes de fixation et écarts des scores de perfusion

Comme souligné précédemment, les caractéristiques des deux populations (FR et US) sont identiques. Néanmoins, certaines hypothèses peuvent expliquer les différences des moyennes de fixation entre les deux populations d'une part ; et entre l'analyse visuelle et les deux groupes d'autre part.

Dans l'étude menée par *Nakajima,* les auteurs s'appuient sur l'existence de différences ethniques, anthropométriques, médicales (diabète, hypertension), et techniques (position lors de l'examen) entre les patients des bases de données japonaises [76] et américaines [81] pour expliquer ces différences de fixation observées [73].

- ***Positionnement et artéfacts d'atténuation***

La position d'un patient lors de l'acquisition scintigraphique représente une source connue d'artéfacts, et donc un biais potentiel dans chaque étude [72]. *Nishina* a en effet démontré que le positionnement d'un patient pouvait influencer l'imagerie de la perfusion normale de son myocarde, comme par exemple en décubitus ventral et dorsal [82].

Les médecins du CSMC conviennent de l'importance du positionnement des patients pour la constitution des bases de données de référence et de l'importance pour chaque service de concevoir leurs propres bases de références [72].

- La paroi myocardique antérieure peut être le siège d'artéfact d'atténuation mammaire, notamment chez les femmes [83].

  La position en décubitus dorsal réduit l'artéfact d'atténuation mammaire de la paroi antérieure [5].

  En plaçant toutes les femmes du groupe FR en décubitus dorsal (contrairement au groupe US comprenant des patientes en décubitus dorsal et ventral) nous avons pu réduire au maximum l'artéfact de la paroi antérieure. En utilisant le groupe FR chez les femmes à l'effort, l'analyse automatique par le logiciel s'approche davantage de l'analyse visuelle des médecins.

- La paroi myocardique inférieure est souvent le siège d'artéfact d'atténuation diaphragmatique, initialement décrit par *Segall en* 1988 [84].

  En 1989 des auteurs démontraient une meilleure spécificité de la SPM en décubitus ventral sur la paroi inférieure en réduisant l'artéfact d'atténuation diaphragmatique [54,85]. Ceci est confirmé par *Strauss* dans les années suivantes : la position en décubitus ventral réduit l'artéfact d'atténuation de la paroi inférieure par rapport à la position dorsale [86].

Paradoxalement, *Hayes* a démontré que la position ventrale était associée avec un artéfact de la paroi antéro-septale lié à une atténuation plus importante du sternum [87].

Pour les hommes à l'effort, les bases de données utilisées n'intègrent que des patients en position ventrale.

Cependant la fixation de la paroi inférieure est davantage sous-estimée dans le groupe FR.

Les hommes des deux groupes étant tous placés dans la même position, nous pouvons alors supposer que l'atténuation inférieure plus importante dans le groupe FR est liée à un autre élément : le morphotype des patients.

- ***Les critères ethniques et anthropométriques***

Le surpoids (IMC entre 25 et 30 kg/m^2) et l'obésité (IMC > 30 kg/m^2) aggravent également les artéfacts de la paroi inférieure, en lien avec une atténuation plus importante due au tissu graisseux entre la paroi cutanée et le myocarde d'une part, et une plus grande distance entre le détecteur et la paroi cardiaque d'autre part [88].

Nous avons constaté que certains critères anthropométriques du groupe VALIDATION (âge, IMC) étaient significativement différents de ceux du groupe FR, et de ce fait l'activité injectée l'était également (à cela s'ajoute le fait que les posologies étaient plus faibles dans le groupe VALIDATION, cf. *infra*). A l'inverse, les critères anthropométriques semblent plus proches de ceux du groupe US (surpoids dans ces deux groupes). Ceci pourrait expliquer que l'analyse automatique par le logiciel utilisant le groupe US chez les hommes soit plus proche de l'analyse visuelle dans notre étude.

Ce propos peut nous inciter à intégrer des patients non coronariens mais avec des IMC plus élevés dans de futures bases de données françaises. Il souligne aussi l'importance du paramètre « humain » dans l'analyse de la fixation myocardique et dans l'interprétation de la SPM : « là où le logiciel voit une hypoperfusion, le médecin peut voir un artéfact ». L'analyse visuelle comme critère d'interprétation est donc confortée.

- ***Activité injectée***

Dans notre étude, les activités moyennes du groupe FR étaient d'environ 460-480 MBq pour les femmes et 550-600 MBq pour les hommes, soit environ 7,5 MBq/kg. La SFMN recommande d'utiliser 11 MBq/kg [5].

Les activités moyennes du groupe VALIDATION étaient d'environ 410-430 MBq pour les femmes et 470-480 MBq, soit environ 6 MBq/kg.

Cette différence de dose s'explique par la mise en application lors de notre étude des recommandations produits de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ASNM) par rapport à la ^{99m}Tc-tétrofosmine (*Myoview®*), conseillant lors d'épreuves de stimulation réalisées sur deux jours différents, d'utiliser une activité comprise entre 400 à 600 MBq [89].

Les recommandations européennes, plus récentes estiment entre 350-700 MBq la dose acceptable injectée pour un protocole sur 2 jours [37].

Les doses recommandées aux Etats-Unis sont de 1110 MBq pour un protocole en 2 jours [86].

Une différence non négligeable de l'activité injectée entre les deux groupes FR et US pourrait entrainer des différences de perfusions régionales, notamment liées à une concentration plus faible du traceur dans les myocardes des patients français. Du fait de la résolution en énergie limitée des caméras, ceci pourrait expliquer en partie les résultats de comparaison des fixations moyennes entre les deux groupes.

Concordance inter-observateurs

Dans notre étude, une excellente concordance de plus de 93 % a été retrouvée entre les deux médecins investigateurs. *Danias* a démontré une bonne concordance inter observateur de l'analyse visuelle de la perfusion myocardique sur 106 scintigraphies entre 65-80 % (*kappa* = 0,32-0,60) [90]. *Cerqueira* publia en 2002 les résultats de l'étude ADVANCE-MPI où le taux de concordance était plus élevé chez les patients non ischémiques, et plus faible à modérée chez les patients présentant une ischémie étendue (80 % contre 50 %) [91].

L'apprentissage de l'interprétation des scintigraphies myocardiques de perfusion du médecin junior (médecin 1) par son médecin sénior (médecin 2), pourrait expliquer probablement pourquoi cette concordance demeure relativement plus élevée que dans la littérature.

Choix des auteurs

- ***Choix du « gold standard » : l'analyse visuelle***

L'analyse visuelle a été désignée par les auteurs comme le « gold standard », d'après les recommandations de l'EANM pour l'interprétation de scintigraphies myocardiques [37].

La coronarographie, quant à elle, ne permet pas une étude fonctionnelle du myocarde et ne pouvait donc pas être choisie comme « gold standard ». En effet, elle permet d'étudier la morphologie de l'arbre coronaire, sans pouvoir analyser la perfusion du muscle myocardique comme en scintigraphie.

D'après les recommandations de la Société Française de Cardiologie, il est établi dans la plupart des cas de traiter les sténoses supérieures à 75 % et de respecter celles inférieures à 50 %, le problème se pose face aux lésions dites intermédiaires (réduction entre 50-75 %). Un complément d'investigations paracliniques est donc parfois nécessaire pour déterminer l'impact d'une sténose coronaire sur le myocarde d'aval : c'est un des enjeux de la scintigraphie myocardique [39].

D'autre part, la coronarographie n'était pas toujours disponible car la sélection de patients pour l'élaboration de bases de données normales s'est faite dans le respect des recommandations du CSMC, notamment selon des critères clinico-biologiques comme le risque cardio-vasculaire à 10 ans. Aussi, la coronarographie n'est pas indiquée chez des patients présentant un faible ou très faible RCV, en dehors des SCA, d'après les recommandations françaises [37,92].

Enfin, dans notre étude, les résultats obtenus peuvent nous faire suggérer que comparativement à l'analyse visuelle (« gold standard ») :

- les sous-estimations de la perfusion par le logiciel utilisant les groupes FR et US pourraient entrainer un risque de **faux-positifs** lors de l'interprétation de la SPM des hommes, au repos et à l'effort, et des femmes au repos.
- la surestimation de la perfusion par le logiciel utilisant le groupe US pourrait entrainer un risque de **faux-négatifs** potentiellement grave pour l'interprétation de la SPM des femmes à l'effort.
- la quasi-concordance de l'analyse par le logiciel utilisant le groupe FR chez les femmes à l'effort n'entraine pas de tels risques.

- ***Choix du critère de jugement principal : le score à 5 points***

Ce score semi-quantitatif a été choisi comme critère de jugement principal. A ce jour il est le seul validé par les autorités, avec une très bonne corrélation avec l'analyse visuelle [37,92]. Appliqué pour chaque segment (score segmentaire) il est préféré au score sommé. Ce dernier présente quelques limites non négligeables, notamment il ne tient pas compte des différences de fixations segmentaires.

Ainsi, un score sommé est susceptible d'entrainer un mauvais classement des patients. Par exemple, un score sommé à l'effort de 4 (« *summed stress score* », SSS) peut être obtenu avec :

- Un score de 1/5 pour 4 segments : fixation normale
- Un score de 4/5 pour un seul segment : hypofixation sévère

De plus, un même score sommé peut résulter d'une distribution différente de la fixation entre 2 examens, sur des segments différents. Par exemple, un score sommé à l'effort de 4 peut être obtenu avec :

- Un score de 2/5 pour les segments 16 et 17, ou
- Un score de 1/5, 2/5 et 1/5 respectivement pour les segments 12, 13, et 14.

- ***Choix de la segmentation du ventricule gauche en 17 segments***

La division du VG en 17 segments est recommandée par les sociétés de médecine nucléaire [5,37] par analogie avec les recommandations d'échocardiographie de 2015 par *l'American Society of Echocardiography et l'European Association of Cardiovascular Imaging* [93]. L'*American College of Cardiology et l'American Heart Association* confirment l'utilisation de cette segmentation. Cette technique a prouvé son excellente concordance avec l'analyse visuelle des médecins [94]. Elle permet également d'estimer le pourcentage de surface myocardique atteint : un segment représente alors environ 5,9 % de la surface myocardique du VG.

Anciennement avec la segmentation en 20 segments, *Hachamovitch* détermina en 2002 qu'il existait un intérêt à effectuer une revascularisation à partir de 12,5 % de surface myocardique ischémiée [64], soit toujours environ 2 segments .

- ***Choix du score de Framingham***

Il existe à ce jour de nombreux scores d'estimation du RCV à 10 ans calculés en fonction de facteurs de risques cardio-vasculaires et permettant de classer les patients en catégories à risque, dont parmi eux les scores de Framingham [24,95] et SCORE [96].

En 2003, les recommandations européennes sur la prévention préconisent d'utiliser le système SCORE, basé sur une large cohorte européenne. Néanmoins, en 2005, l'HAS française valide et recommande le score de Framingham pour la prévention primaire chez les personnes n'ayant pas de maladie cardiovasculaire afin de prédire le risque d'évènement cardio-vasculaire à 10 ans.

Depuis peu, la dernière recommandation européenne de 2016 conseille l'utilisation du SCORE, afin d'établir un langage commun aux professionnels de soins [82]. A la différence du score de Framingham, il classe les patients en très faible risque (< 1 %), faible risque (< 5 %), haut risque (5-10 %) et très haut risque (> 10 %) cardio-vasculaire à 10 ans.

Un des avantages du SCORE est de pouvoir être recalibré et ajusté selon les populations. Néanmoins, il possède quelques limites comme la non prise en compte des différences ethniques notamment européennes et l'application à une population d'âge limité de 40 à 65 ans (contre 30 à 75 ans pour le score de Framingham) : non applicable à notre population d'étude.

- ***Choix du protocole***

  - ***Protocole sur 1 jour***

Dans notre étude, un petit nombre de patients du groupe FR (4/63) et VALIDATION (1/60) ont eu un protocole d'acquisition sur 1 jour (effort-repos). De ce fait, une dose 3 fois plus importante a été administrée pour le repos, ce qui explique la valeur de la borne supérieure de l'écart-type de l'activité injectée dans ces groupes.

Compte tenu de la faible proportion que représente ces patients (6,3 % du groupe FR et 1,7 % du groupe VALIDATION), nous pouvons supposer que malgré ces activités injectées plus élevées, elles n'impactent que légèrement la moyenne du groupe. Ce propos se confirme en calculant la médiane pour ces patients, qui reste très proche de la moyenne.

Les moyennes et médianes des activités injectées du groupe FR sont respectivement de : 597 MBq et 595 MBq chez les hommes au repos, 554 MBq et 579 MBq chez les hommes à l'effort, 477 MBq et 473 MBq chez les femmes au repos, et de 464 MBq et 477 MBq chez les femmes à l'effort.

Les moyennes et médianes des activités injectées du groupe VALIDATION sont respectivement de : 477 MBq et 463 MBq chez les hommes au repos, 472 MBq et 462 MBq chez les hommes à l'effort, 431 MBq et 421 MBq chez les femmes au repos, et de 410 MBq et 412 MBq chez les femmes à l'effort.

- ***Protocole sur 2 jours***

Le principal avantage de ce protocole est dosimétrique. Effectuer une scintigraphie (repos-effort) sur deux jours à 24 heures d'intervalle, autorise l'injection d'une activité moindre à l'effort. De plus, cet intervalle de temps peut permettre au médecin de mieux préparer le patient (arrêt des traitements antiangineux, prémédications, recommandations alimentaires) afin d'optimiser l'acquisition à l'effort.

Cependant, la convocation du patient à deux reprises représente un inconvénient financier d'une part (frais de transport), et un préjudice non négligeable d'autre part pour le patient (déplacement aller-retour, disponibilité professionnelle). Ainsi, un tel protocole s'adapte mieux à des patients hospitalisés, ou proche du centre hospitalier.

Limites et biais

- ***Absence de correction d'atténuation***

La correction d'atténuation par TDM, non utilisée dans cette étude (du fait notamment de l'acquisition relativement récente d'une gamma-caméra hybride nouvelle génération), est néanmoins un outil intéressant pour corriger de l'atténuation sous réserve d'une irradiation supplémentaire de 0,5 à 1mSv [72]. L'EANM recommande en 2015 l'utilisation d'une TDM de basse dosimétrie (*low dose)* comme outil de correction d'atténuation [37]. Autrement, certains auteurs préconisent de multiplier les acquisitions, notamment en variant le positionnement, lorsqu'une correction d'atténuation n'est pas disponible afin de limiter les faux-négatifs [82].

- ***Caméras NaI versus CZT (Cadmium-Zinc-Tellure)***

Les gamma-caméras de notre étude utilisent les détecteurs habituels en NaI (Tl), et non en CZT. Malgré les avantages de la caméra CZT (meilleure qualité d'images, gain en durée d'acquisition, et avantage dosimétrique), elle ne représente pour l'instant qu'une part mineure du parc français, estimée à 6 % en 2014 d'après l'Académie Nationale de Médecine : l'utilisation de gamma-caméra reste aujourd'hui prépondérante [97].

Actuellement seuls deux constructeurs proposent des caméra CZT (*General Electric® et Siemens®)* dont une quarantaine sont présentes sur le territoire français.

- ***Biais***

- Le recrutement uni-centrique de la population source hospitalière constitue un biais de sélection. Ainsi, les résultats obtenus ne pourront être extrapolés qu'à une population similaire.
- Après acquisition de l'imagerie, un contrôle qualité basé sur l'analyse du sinogramme, permettait de s'assurer de l'absence de mouvement, voire d'un non retentissement sur la qualité de l'imagerie le cas échéant. Si nécessaire, l'acquisition était réitérée.
- Dans cette étude, l'analyse de la perfusion myocardique a été faite seule, sans l'analyse fonctionnelle du ventricule gauche. Le but de ce travail n'est pas de juger de l'efficacité d'une méthode diagnostique par rapport à une autre pour l'interprétation d'une SPM ; mais bien de comparer deux bases de données, comme outil pour l'analyse quantitative de la perfusion myocardique, permettant ainsi de s'affranchir des données cliniques et paracliniques. Les éventuels artéfacts de reconstruction (foyer digestif, hépatique…) étaient cependant occultés grâce à un masque systématique appliqué sur l'aire cardiaque.
- Certaines données non disponibles dans la littérature peuvent entraîner un biais dans cette étude, notamment celles concernant les bases de données américaines du CSMC (caractéristiques précises des patients, protocoles d'acquisition détaillés, activité injectée). Ces informations manquantes ne nous ont pas permis de comparer la moyenne de fixation segmentaire entre les bases de données des deux groupes. Seule la fixation globale du myocarde a pu être étudiée.

Perspectives

Il semblerait pertinent de reproduire ce travail sur des bassins de population différents dans d'autres centres français, voire européens, en vue d'établir d'un atlas de bases de données normales.

L'utilisation de bases de données de référence, plus proches de l'analyse visuelle des médecins, pourrait permettre d'appliquer des paramètres semi-quantitatifs de la perfusion myocardique plus précis.

Actuellement, tous les paramètres semi-quantitatifs de perfusion myocardique sont basés sur une analyse par pixel et utilisent une base de données de patients normaux comme référence.

Entre autres, le *Total Perfusion Defect* (*TPD*), paramètre composite tenant à la fois compte de l'étendue et de la profondeur de l'ischémie, représente le nombre de pixel présentant une hypofixation significative. Il a déjà démontré de meilleures performances par rapport à l'interprétation visuelle en termes de reproductibilité et de diagnostic d'ischémie [98]. Le TPD est plus pertinent que l'analyse visuelle lorsqu'il est calculé à partir de bases de données de patients normaux japonais et non américains d'après *Yoda* [98]. Il est judicieux de se demander s'il pourrait être aussi performant en étant calculé à partir de bases de données françaises.

Disposer de bases de données de référence représentatives de la population étudiée pourrait également être un outil d'aide à l'interprétation des médecins nucléaires, notamment pour certains cas ambigus d'ischémie myocardique, et comme outil de formation en cardiologie nucléaire pour les médecins juniors.

E. CONCLUSION

L'analyse quantitative de la perfusion myocardique via le logiciel QPS® présente de nombreux avantages. Un des défauts du logiciel réside dans l'absence de bases de données spécifiques, notamment adaptées à la population française.

Néanmoins le logiciel QPS® permet de créer des bases de données spécifiques de patients normaux.

Cette étude confirme l'importance de disposer de bases de données adaptées à la population étudiée et au protocole appliqué dans nos centres lors de l'utilisation d'un logiciel de quantification de la perfusion. Les résultats de notre étude démontrent que l'estimation de la fixation myocardique par QPS® est ainsi plus proche de l'analyse visuelle chez les femmes à l'effort. Ce constat, non retrouvé chez les hommes, peut néanmoins s'expliquer par des différences anthropométriques entre nos patients à faible risque cardio-vasculaire composant les bases de données normales et les patients coronariens. L'élaboration d'une future base de données intégrant des patients en surpoids pourrait donc être pertinente.

Inciter d'autres équipes à réaliser une base de données de patients normaux permettrait d'établir un atlas utilisable par l'ensemble de la communauté de cardiologie nucléaire française

De plus, cette étude renforce la conviction de l'existence de différences régionales de la fixation myocardique chez des sujets normaux, hommes et femmes.

Tableau I. Caractéristiques des patients du groupe FR : effectifs, moyennes et écart-types.

	Hommes	**Femmes**
n	30	33
Âge (années)	59,8 [43 – 73]	62,0 [39 – 74]
Poids (kg)	76,5 [55 – 96]	62,7 [40 – 81]
Taille (cm)	174 [162 – 194]	160 [145 – 175]
IMC (kg/m^2)	25 [18 – 32]	25 [19 – 29]
Activité injectée repos (MBq)	597 [416 – 799]	477 [352 – 860]
Activité injectée effort (MBq)	554 [299 – 703]	464 [329 – 618]
Cycloergomètre :	26 (87 %)	30 (92 %)
Sans dipyridamole *Avec dipyridamole*	*22* *4*	*20* *10*
Moyenne de la FMT atteinte (%)	87 [60 - 108]	88 [71 - 102]
Dipyridamole seul	1 (3 %)	2 (5 %)
Dobutamine :	3 (10 %)	1 (3 %)
Avec atropine	*1*	*0*
Cholestérol total (mmol/L)	4,53 [2,7 – 7,1]	5,20 [4,02 – 8,51]
HDL (mmol/L)	1,75 [0,75 – 3,46]	1,45 [0,8 – 2,22]
HTA* :	9 (30 %)	14 (39 %)
- *Grade 1* - *Grade 2* - *Grade 3*	*7 (78 %)* *1 (6 %)* *1 (6 %)*	*7 (50 %)* *3 (21 %)* *4 (29 %)*
Diabète	6 (20 %)	6 (17 %)
Tabac	2 (7 %)	5 (14 %)
RCV 10ans (%)	9,9	8,2

**selon la définition de HAS 2005 :*

Grade1 : PAS > 140mmHg et/ou PAD > 90mmHg

Grade2 : PAS > 160mmHg et/ou PAD > 100mmHg

Grade3 : PAS > 180mmHg et/ou PAD > 110mmHg

Tableau II. Caractéristiques des patients des groupes FR et US : effectifs, moyennes et écart-types.

	FR	**US**
n	63	80
Hommes	30 (48 %)	40 (50 %)
Âge (années)	61 [53 – 69]	56 [42 – 70]
IMC (kg/m^2)	25 [22 – 28]	27 [22 – 32]
Diabète	12 (19 %)	-
HTA	23 (37 %)	39 (49 %)
Epreuve effort	43 (68 %)	57 (71 %)

Tableau III. Comparaison des moyennes normalisées avec écart-types de la fixation myocardique des 17 segments ventriculaires gauches des bases de données FR et US chez les **hommes**.

	Hommes			
	Repos		**Effort**	
Segments	*FR (n=30)*	*US (n=40)*	*FR (n=30)*	*US (n=40)*
AB	62 [55,5 - 67,5]	55 [48,6 - 61,4]	64 [57 - 71]	50 [43,4 - 56,6]
ASB	47 [40 - 54]	39 [33,7 - 44,3]	47 [40,5 - 53,5]	36 [30,7 - 41,3]
ISB	46 [40,2 - 51,8]	35 [31,4 - 39,4]	44 [38,8 - 49,2]	34 [29,9 - 38,1]
IB	56 [49,4 - 62,6]	46 [40,9 - 51,1]	56 [49,8 - 62,2]	43 [37,7 - 48,3]
ILB	70 [63,3 - 76,7]	61 [55,2 - 66,8]	70 [63,9 - 76,1]	54 [47,3 - 60,7]
ALB	74 [67,5 - 80,5]	66 [60 - 72]	73 [66,2 - 79,8]	58 [51,1 - 64,9]
AM	88 [81,5 - 94,5]	91 [86,4 - 95,6]	87 [81,3 - 93,7]	92 [86,9 - 97,1]
ASM	96 [89 - 103]	93 [88 - 98]	97 [90,1 - 103,9]	94 [87,7 - 100,3]
ISM	89 [82,6 - 95,6]	83 [77,4 - 88,6]	89 [82,9 - 95,1]	79 [73,1 - 84,9]
IM	81 [74,8 - 87,2]	78 [72,7 - 83,3]	79 [73,4 - 84,6]	76 [71 - 81]
ILM	95 [89,1 - 100,9]	96 [91 - 101]	95 [88,7 - 101,3]	91 [85 - 97]
ALM	103 [95,1 - 110,9]	106 [101,1 - 110,9]	101 [94,2 - 107,8]	103 [97,7 - 108,3]
AA	93 [86,3 - 99,7]	95 [90 - 100]	93 [86,9 - 99,1]	96 [90,6 - 101,4]
SA	104 [96,3 - 111,7]	99 [94,4 - 103,6]	104 [96,8 - 111,2]	100 [93,6 - 106,4]
IA	85 [78,6 - 91,4]	85 [79,2 - 90,8]	84 [77,7 - 90,3]	86 [78,6 - 91,4]
LA	100 [92,7 - 107,3]	104 [97,4 - 110,6]	101 [94,7 - 107,6]	106 [99,7 - 112,3]
Ax	87 [81,2 - 93,8]	90 [84,8 - 95,2]	88 [81,5 - 94,5]	89 [81,3 - 96,7]
p	0,0281 *		0,0257 *	

<u>Segments</u> : AB (antéro-basal), ASB (antéro-septo-basal), ISB (inféro-septo-basal), IB (inféro-basal), ILB (inféro-latéro-basal), ALB (antéro-latéro-basal), AM (antéro-médian), ASM (antéro-septo-médian), ISM (inféro-septo-médian), IM (inféro-médian), ILM (inféro-latéro-médian), ALM (antéro-latéro-médian), AA (antéro-apical), SA (septo-apical), IA (inféro-apical), LA (latéro-apical), Ax (apical)

Tableau IV. Comparaison des moyennes normalisées avec écart-types de la fixation myocardique des 17 segments du myocarde ventriculaire gauche des bases de données FR et US chez les **femmes**.

	Femmes			
	Repos		**Effort**	
Segments	*FR (n=33)*	*US (n=40)*	*FR (n=33)*	*US (n=40)*
AB	62 [54,2 - 69,8]	66 [55,7 - 76,3]	61 [53,3 - 68,7]	57 [48,8 - 65,2]
ASB	45 [38,5 - 51,5]	51 [41,7 - 60,3]	45 [36,9 - 53,1]	42 [35,1 - 48,9]
ISB	46 [40,4 - 51,6]	49 [41,8 - 56,2]	46 [40,8 - 51,2]	41 [35,8 - 46,2]
IB	61 [54 - 68]	61 [53,3 - 68,7]	59 [52,5 - 65,5]	52 [45,6 - 58,4]
ILB	70 [62,8 - 77,2]	73 [65,4 - 80,6]	69 [62 - 76]	61 [54,8 - 67,2]
ALB	71 [63,2 - 78,8]	79 [69,3 - 88,7]	69 [62 - 76]	65 [57,3 - 72,7]
AM	90 [83,1 - 96,9]	90 [83,4 - 96,6]	91 [84,8 - 97,2]	94 [88,6 - 99,4]
ASM	91 [84,4 - 97,6]	93 [88,1 - 97,9]	93 [86,4 - 99,6]	96 [90,7 - 101,3]
ISM	90 [83,1 - 96,9]	93 [88,5 - 97,5]	91 [84 - 98]	91 [85,5 - 96,5]
IM	89 [81,6 - 96,4]	91 [84 - 98]	90 [82,6 - 97,4]	90 [84,2 - 95,8]
ILM	100 [92,9 - 107,1]	100 [93,6 - 106,4]	98 [91,6 - 104,4]	98 [92 - 104]
ALM	102 [94,9 - 109,1]	106 [98,7 - 113,3]	102 [95 - 109]	105 [99,6 - 110,4]
AA	90 [83,4 - 96,6]	88 [82,4 - 93,6]	92 [85,1 - 98,9]	93 [86,2 - 99,8]
SA	95 [88,5 - 101,5]	99 [93,8 - 104,2]	96 [89,4 - 102,6]	99 [92,7 - 105,3]
IA	92 [85,6 - 98,4]	91 [83,9 - 98,1]	93 [85,7 - 100,3]	94 [87,9 - 101,1]
LA	100 [92 - 108]	98 [90 - 106]	100 [92,3 - 107,7]	102 [94 - 110]
Ax	89 [81,1 - 96,9]	87 [80,7 - 93,3]	88 [80,7 - 95,3]	85 [77,2 - 92,8]
p	0,0116 *		0,2070	

<u>Segments</u> : AB (antéro-basal), ASB (antéro-septo-basal), ISB (inféro-septo-basal), IB (inféro-basal), ILB (inféro-latéro-basal), ALB (antéro-latéro-basal), AM (antéro-médian), ASM (antéro-septo-médian), ISM (inféro-septo-médian), IM (inféro-médian), ILM (inféro-latéro-médian), ALM (antéro-latéro-médian), AA (antéro-apical), SA (septo-apical), IA (inféro-apical), LA (latéro-apical), Ax (apical)

Tableau V. Caractéristiques des patients du groupe VALIDATION : effectifs, moyennes et écart-types.

	Hommes	**Femmes**
n	30	30
Âge (années)	69,7 [46 -85]	69,0 [46 – 90]
Poids (kg)	79,3 [60 – 100]	69,0 [41 – 120]
Taille (cm)	171 [153 – 181]	158 [150 – 168]
IMC (kg/m^2)	28 [21 – 35]	28 [20 – 46]
Activité injectée repos (MBq)	477 [347 – 774]	431 [283 – 819]
Activité injectée effort (MBq)	472 [348 – 600]	410 [290 – 713]
Cycloergomètre :	23 (77 %)	22 (73 %)
Sans dipyridamole	*14*	*8*
Avec dipyridamole	*9*	*14*
Moyenne de la FMT atteinte (%)	85 [55 - 109]	89 [74 – 110]
Dipyridamole seul	5 (16 %)	6 (20 %)
Dobutamine :	2 (7 %)	2 (7 %)
Avec atropine	*1*	*1*
Indications :		
Dépistage	9 (30 %)	20 (67 %)
Contrôle coronaropathie	17 (57 %)	5 (17 %)
Bilan douleur thoracique	1 (3 %)	3 (10 %)
Bilan insuffisance cardiaque	1 (3 %)	1 (3 %)
Anomalies ECG	2 (7 %)	0 (0 %)
Épreuve d'effort positive	0 (0 %)	1 (3 %)
Diagnostic scintigraphique :		
Normale	10 (33 %)	23 (76 %)
Ischémie :	13 (44 %)	5 (17 %)
Seule	*9*	*4*
Avec nécrose	*4*	*1*
Nécrose	7 (23 %)	0 (0 %)
Atteinte tri-tronculaire	0 (0 %)	2 (7 %)

Tableau VI. Comparaison des caractéristiques chez les **hommes** des groupes FR et VALIDATION : effectifs, moyennes et écart-types.

	GROUPE FR	**GROUPE VALIDATION**	*p*
n	30	30	-
Âge (années)	59,8 [43 -73]	69,7 [46 -85]	*<0,0001**
Poids (kg)	76,5 [55 – 93]	79,3 [60 – 100]	*0,4350*
Taille (cm)	174 [162 – 194]	171 [153 – 181]	*0,3527*
IMC (kg/m^2)	25 [18 – 32]	28 [21 – 29]	*0,0202**
Activité repos (MBq)	597 [416 – 799]	477 [347 – 774]	*<0,0001**
Activité effort (MBq)	554 [299 – 703]	472 [348 – 600]	*0,0005**
Cycloergomètre :	26 (87 %)	23 (77 %)	-
Seul Dipyridamole	*22*	*14*	
Avec Dipyridamole	*4*	*9*	
Moyenne de la FMT atteinte (%)	87 [60 – 108]	85 [55 – 109]	-
Dipyridamole seule	1 (3 %)	5 (16 %)	-
Dobutamine	2 (7 %)	2 (7 %)	-
Atropine seule	1 (3 %)	0 (0 %)	-

Tableau VII. Concordance inter-observateur des scores de perfusion (score à 5 points) issus de l'analyse visuelle entre les deux médecins concernant les 2040 segments ventriculaires.

Médecin 2 \ Médecin 1	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	
0	1576	14	7	0	0	1597
1	31	156	7	1	0	195
2	4	14	97	8	0	123
3	0	1	28	31	3	63
4	0	0	2	19	41	62
	1611	185	141	59	44	

Concordance
Discordance mineure
Discordance majeure

Figure 1. Diagramme de flux pour l'élaboration des quatre bases de données normales du groupe FR.

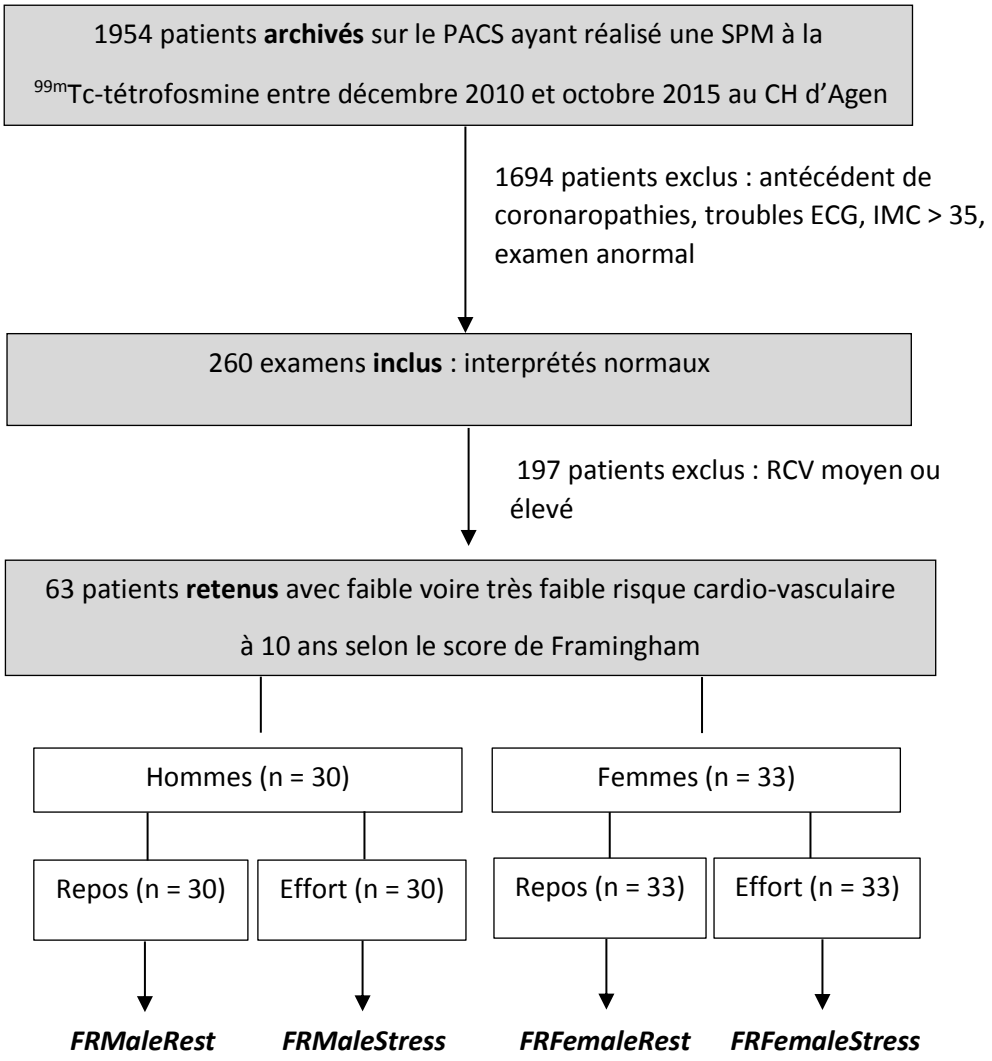


Figure 2. Captures d'écran du logiciel QPS®. **Exemple** : bilan d'une douleur thoracique chez une homme de 84 ans tri-tronculaire. **L'écran A** montre la perfusion myocardique selon les 3 plans, au repos (lignes inférieures) et à l'effort (lignes supérieures). **L'écran B** montre la perfusion myocardique des 17 segments selon les 3 plans (partie de gauche) avec également les cartes polaires à l'effort (en haut au milieu) et au repos (au centre). Les deux cartes polaires vides (encadrées en rouge en bas à droite) sont celles qui seront remplies selon le score à 5 points : manuellement par les médecins après analyse visuelle (score AV) et automatiquement par le logiciel utilisant les bases de données FR (score FR) et US (score US).

Résultat : hypoperfusion myocardique à l'effort réversible au repos intéressant la paroi inféro-latérale, étendue sur 3 segments, en faveur d'une ischémie myocardique.

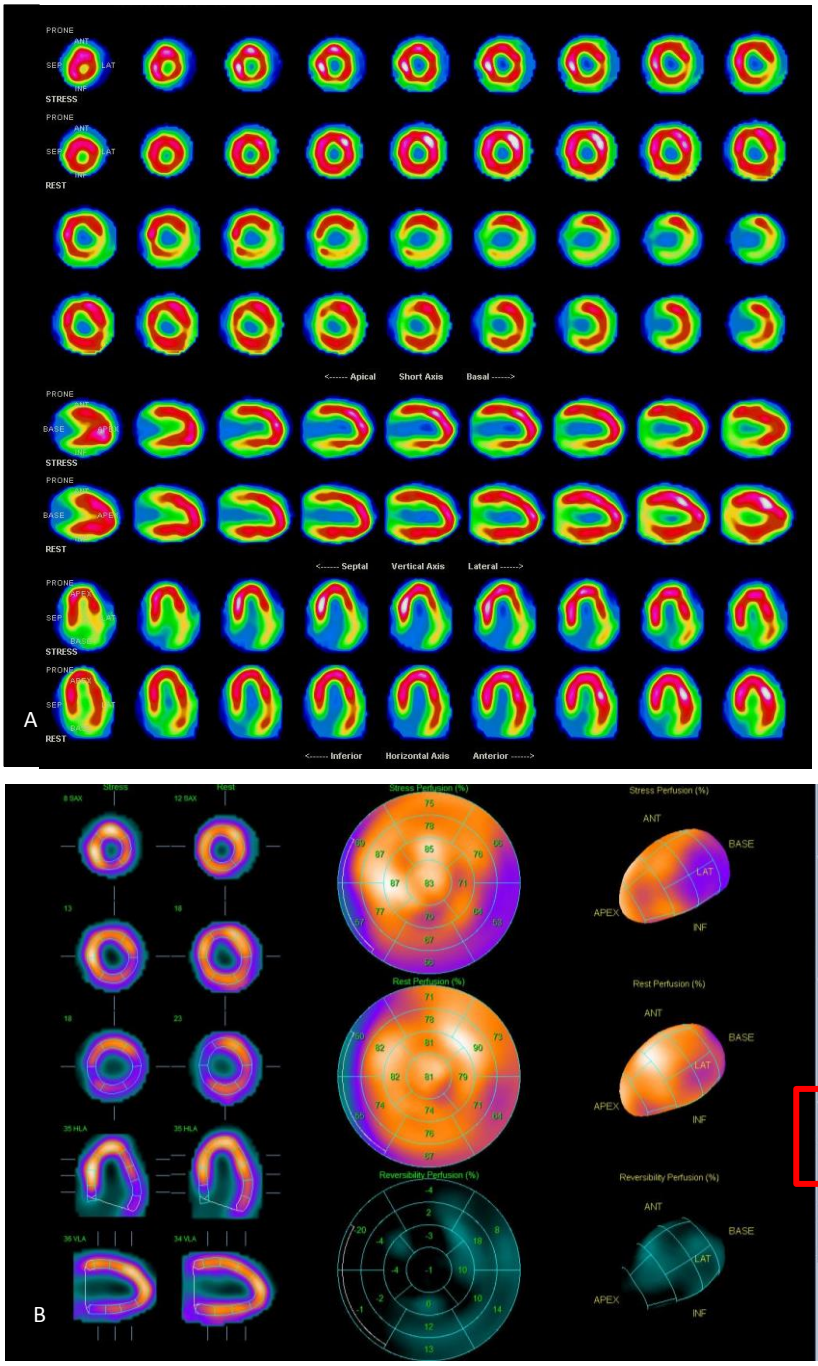


Figure 3. Moyennes normalisées et déviations standards de la fixation myocardique des **hommes** du groupe FR (gauche) au repos (A) et à l'effort (B), et du groupe US (droite) au repos (C) et à l'effort (D).

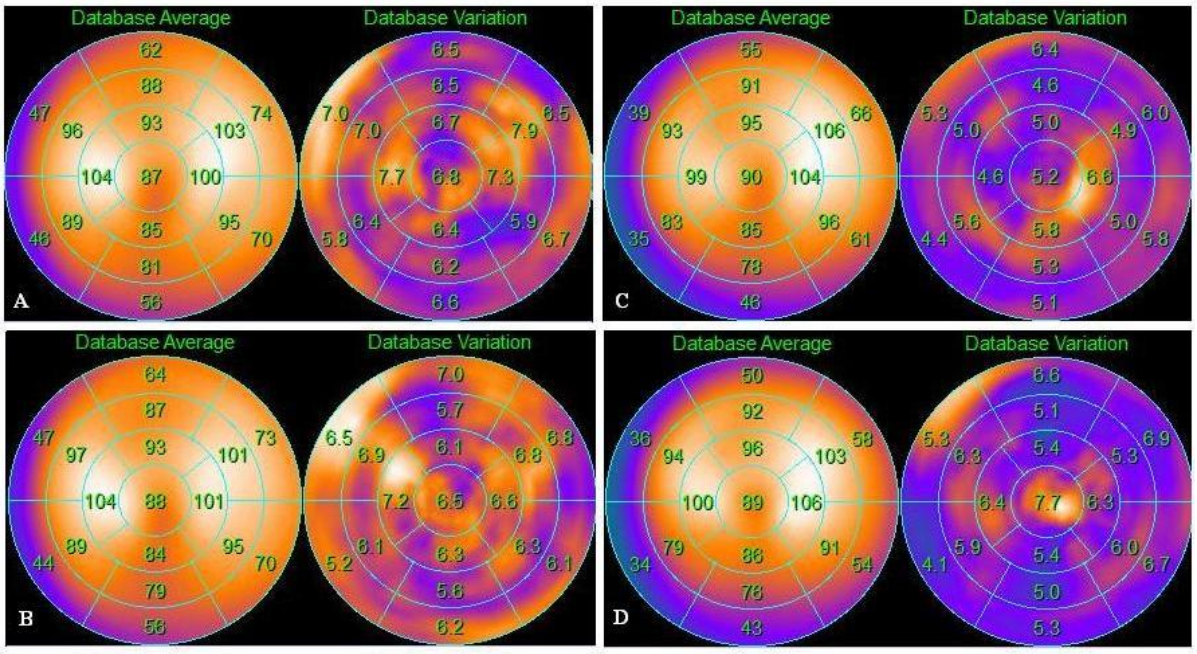


Figure 4. Moyennes normalisées et déviations standards de la fixation myocardique des **femmes** du groupe FR (gauche) au repos (A) et à l'effort (B), et du groupe US (droite) au repos (C) et à l'effort (D).

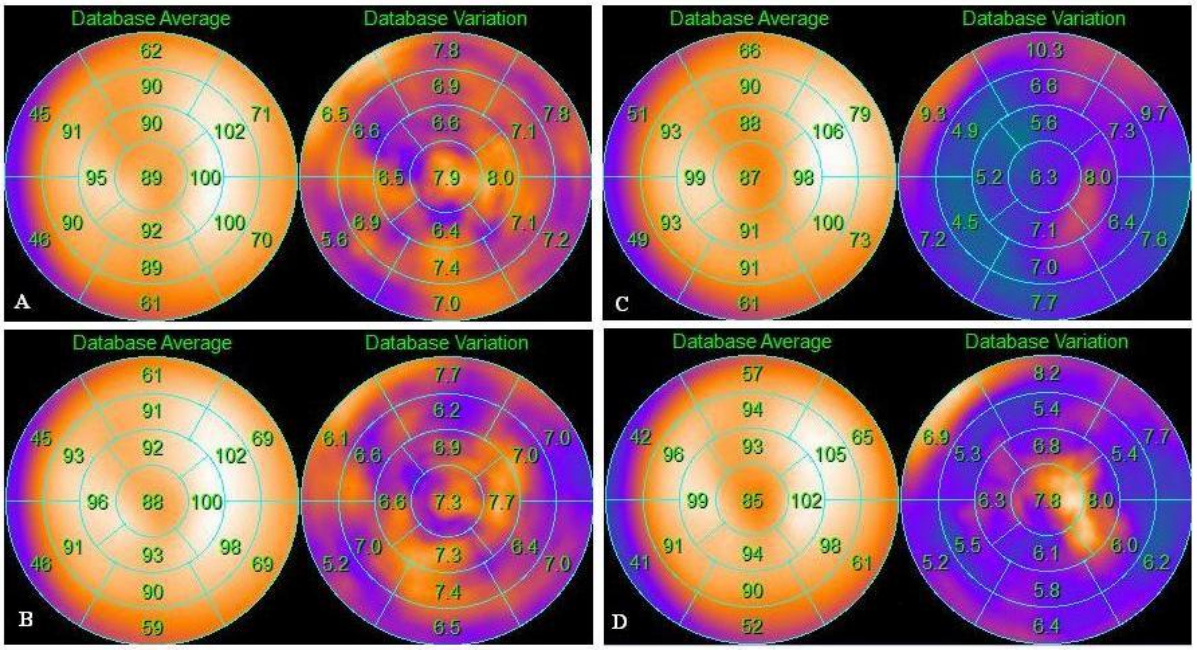


Figure 5. Graphiques représentant les moyennes de fixation des 17 segments des groupes FR (bleu) et US (rouge) respectivement chez les **hommes** et les **femmes** au repos (A, C) et à l'effort (B, D).

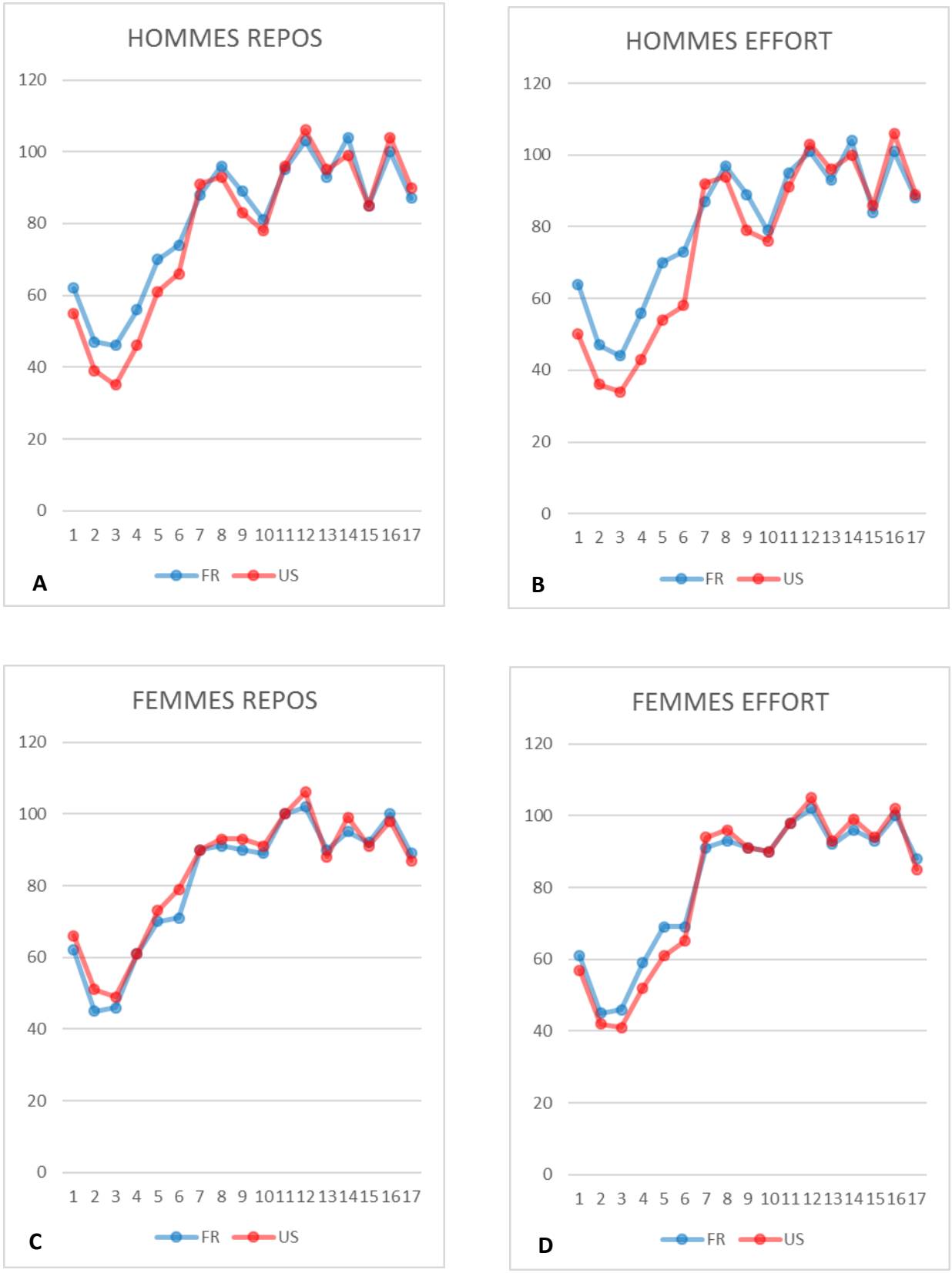


Figure 6. Graphiques représentant les moyennes de fixation des 17 segments des groupes FR (bleu) et US (rouge) respectivement chez les **hommes** et les **femmes** au repos (A, C) et à l'effort (B, D).

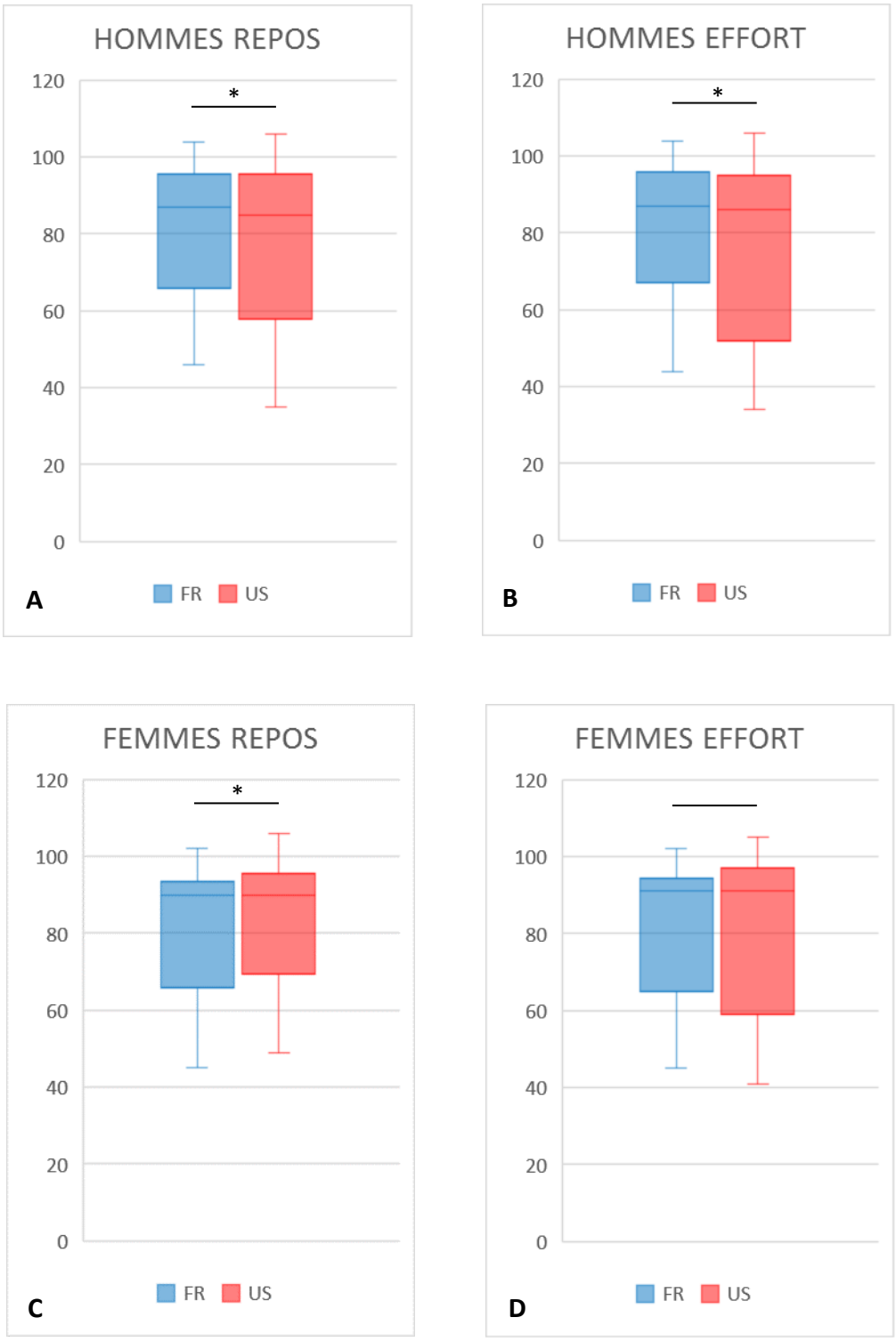
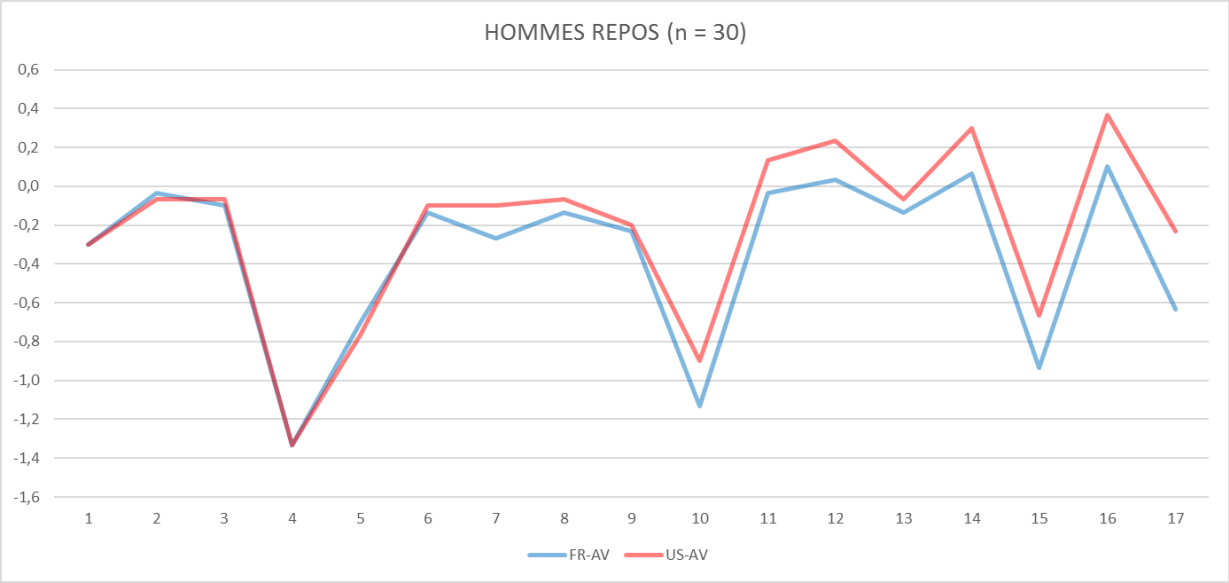


Figure 7. Graphiques représentant les écarts entre les scores de perfusion issus de l'analyse visuelle et de l'analyse automatique avec le logiciel QPS® via les groupes FR (FR-AV) et US (US-AV) chez les **hommes** au **repos**.

	Segments (n°)																	Global
	AB (1)	ASB (2)	ISB (3)	IB (4)	ILB (5)	ALB (6)	AM (7)	ASM (8)	ISM (9)	IM (10)	ILM (11)	ALM (12)	AA (13)	SA (14)	IA (15)	LA (16)	Ax (17)	Σ
|FR-AV|	0,30	0,03	0,10	1,33	0,70	0,13	0,27	0,13	0,23	1,13	0,03	0,03	0,13	0,07	0,93	0,10	0,63	6,30
|US-AV|	0,30	0,07	0,07	1,33	0,77	0,10	0,10	0,07	0,20	0,90	0,13	0,23	0,07	0,30	0,67	0,37	0,23	5,90
p	-	>0,99	>0,99	>0,99	0,75	>0,99	0,25	0,50	>0,99	0,06	0,31	0,06	>0,99	0,06	0,03*	0,03*	0,01*	0,016*

Segments : AB (antéro-basal), ASB (antéro-septo-basal), ISB (inféro-septo-basal), IB (inféro-basal), ILB (inféro-latéro-basal), ALB (antéro-latéro-basal), AM (antéro-médian), ASM (antéro-septo-médian), ISM (inféro-septo-médian), IM (inféro-médian), ILM (inféro-latéro-médian), ALM (antéro-latéro-médian), AA (antéro-apical), SA (septo-apical), IA (inféro-apical), LA (latéro-apical), Ax (apical)



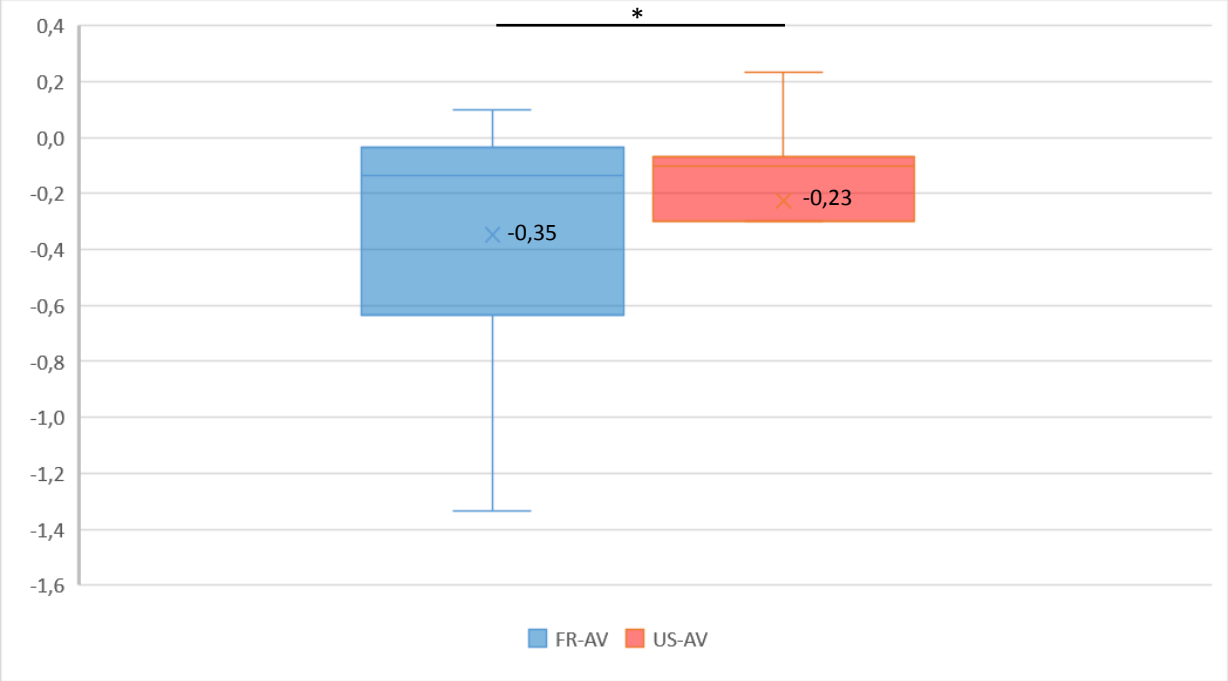
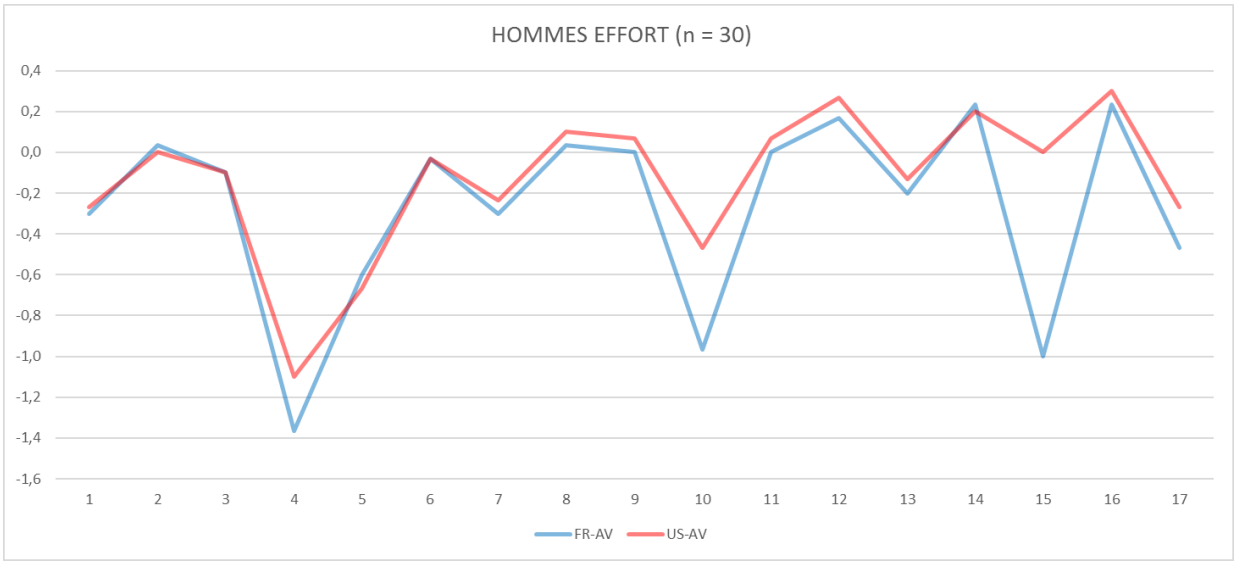


Figure 8. Graphiques représentant les écarts entre les scores de perfusion issus de l'analyse visuelle et de l'analyse automatique avec le logiciel QPS® via les groupes FR (FR-AV) et US (US-AV) chez les **hommes** à **l'effort**.

	Segments (n°)																	Global
	AB (1)	ASB (2)	ISB (3)	IB (4)	ILB (5)	ALB (6)	AM (7)	ASM (8)	ISM (9)	IM (10)	ILM (11)	ALM (12)	AA (13)	SA (14)	IA (15)	LA (16)	Ax (17)	Σ
|FR-AV|	0,30	0,03	0,10	1,37	0,60	0,03	0,30	0,03	0,00	0,97	0,00	0,17	0,20	0,23	1,00	0,23	0,47	6,03
|US-AV|	0,27	0,00	0,10	1,10	0,67	0,03	0,23	0,10	0,07	0,47	0,07	0,27	0,13	0,20	0,00	0,30	0,27	4,27
p	>0,99	>0,99	-	0,02*	0,50	-	0,50	0,50	0,50	0,002*	0,50	0,25	0,50	>0,99	<0,01*	0,63	0,03*	0,001*

<u>Segments</u> : AB (antéro-basal), ASB (antéro-septo-basal), ISB (inféro-septo-basal), IB (inféro-basal), ILB (inféro-latéro-basal), ALB (antéro-latéro-basal), AM (antéro-médian), ASM (antéro-septo-médian), ISM (inféro-septo-médian), IM (inféro-médian), ILM (inféro-latéro-médian), ALM (antéro-latéro-médian), AA (antéro-apical), SA (septo-apical), IA (inféro-apical), LA (latéro-apical), Ax (apical)



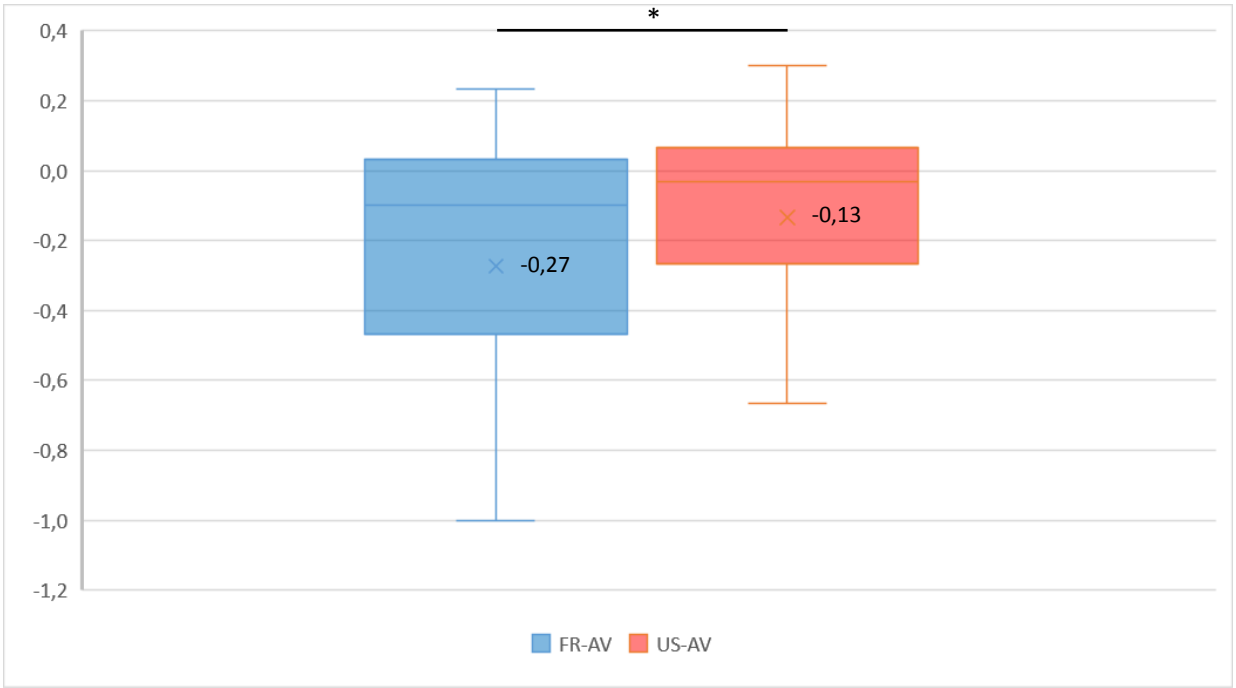
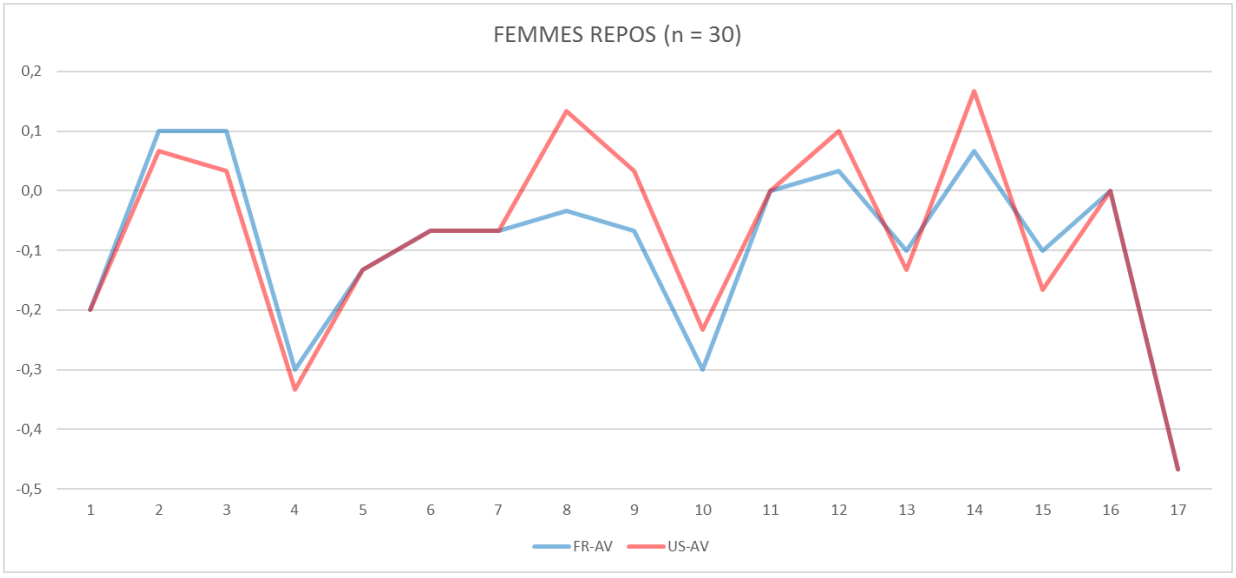


Figure 9. Graphiques représentant les écarts entre les scores de perfusion issus de l'analyse visuelle et de l'analyse automatique avec le logiciel QPS® via les groupes FR (FR-AV) et US (US-AV) chez les **femmes** au **repos**.

	Segments (n°)																	Global
	AB (1)	ASB (2)	ISB (3)	IB (4)	ILB (5)	ALB (6)	AM (7)	ASM (8)	ISM (9)	IM (10)	ILM (11)	ALM (12)	AA (13)	SA (14)	IA (15)	LA (16)	Ax (17)	Σ
|FR-AV|	0,20	0,10	0,10	0,30	0,13	0,07	0,07	0,03	0,07	0,30	0,00	0,03	0,10	0,07	0,10	0,00	0,47	2,13
|US-AV|	0,20	0,07	0,03	0,33	0,13	0,07	0,07	0,13	0,03	0,23	0,00	0,10	0,13	0,17	0,17	0,00	0,47	2,33
p	-	>0,99	0,50	>0,99	-	-	-	0,06	0,25	>0,99	-	0,50	>0,99	0,25	0,50	-	-	0,3594

Segments : AB (antéro-basal), ASB (antéro-septo-basal), ISB (inféro-septo-basal), IB (inféro-basal), ILB (inféro-latéro-basal), ALB (antéro-latéro-basal), AM (antéro-médian), ASM (antéro-septo-médian), ISM (inféro-septo-médian), IM (inféro-médian), ILM (inféro-latéro-médian), ALM (antéro-latéro-médian), AA (antéro-apical), SA (septo-apical), IA (inféro-apical), LA (latéro-apical), Ax (apical)



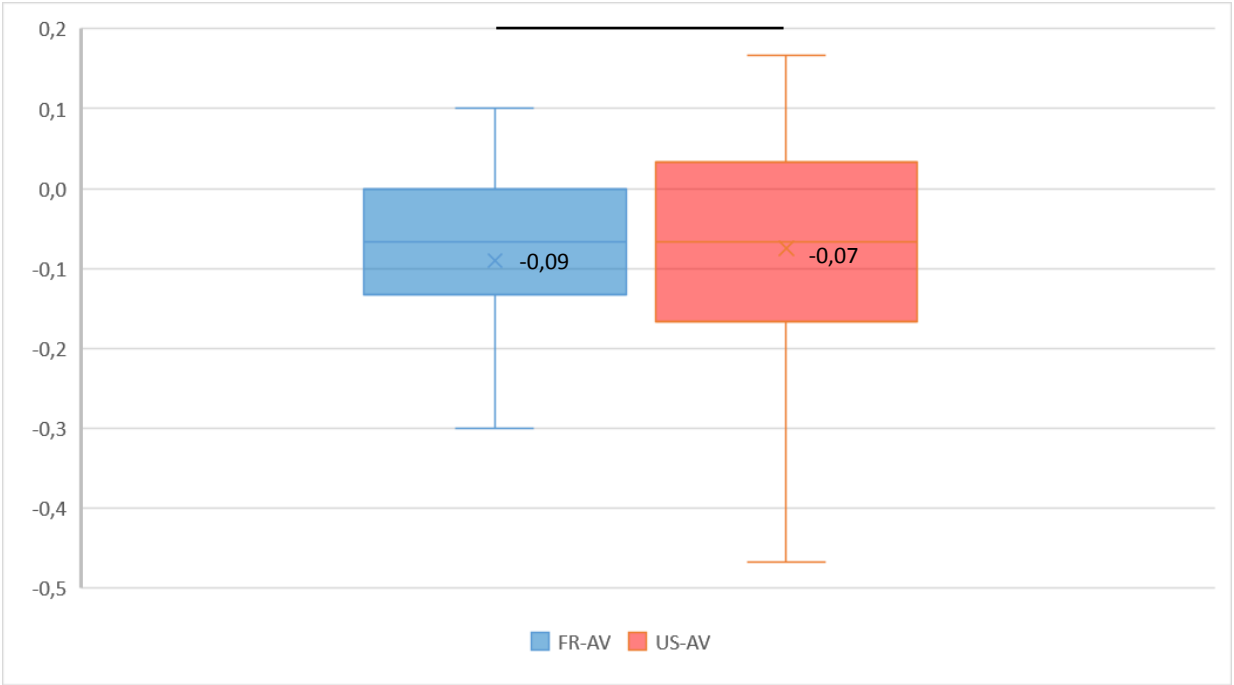
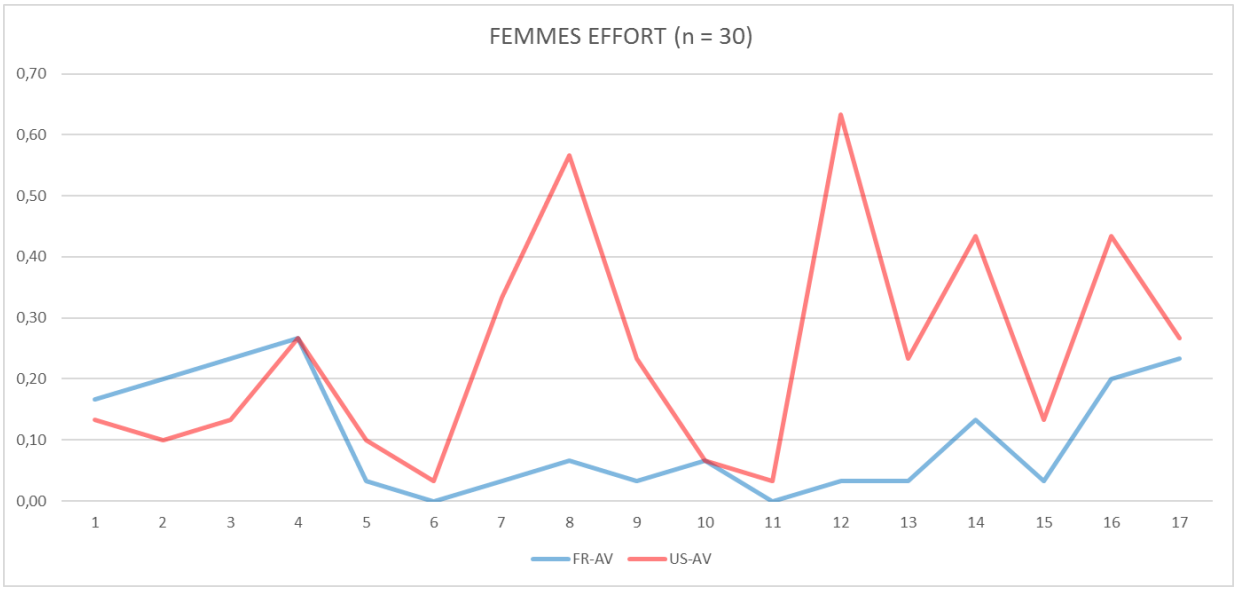


Figure 10. Graphiques représentant les écarts entre les scores de perfusion issus de l'analyse visuelle et de l'analyse automatique avec le logiciel QPS® via les groupes FR (FR-AV) et US (US-AV) chez les **femmes** à **l'effort.**

	Segments (n°)																	Global
	AB (1)	ASB (2)	ISB (3)	IB (4)	ILB (5)	ALB (6)	AM (7)	ASM (8)	ISM (9)	IM (10)	ILM (11)	ALM (12)	AA (13)	SA (14)	IA (15)	LA (16)	Ax (17)	Σ
|FR-AV|	0,17	0,20	0,23	0,27	0,03	0,00	0,03	0,07	0,03	0,07	0,00	0,03	0,03	0,13	0,03	0,20	0,23	1,77
|US-AV|	0,13	0,10	0,13	0,27	0,10	0,03	0,33	0,57	0,23	0,07	0,03	0,63	0,23	0,43	0,13	0,43	0,27	4,13
p	>0,99	0,25	0,25	-	0,50	>0,99	0,02*	<0,01*	0,06	0,25	>0,99	<0,01*	0,06	0,00*	0,13	0,04*	>0,99	0,0089*

Segments : AB (antéro-basal), ASB (antéro-septo-basal), ISB (inféro-septo-basal), IB (inféro-basal), ILB (inféro-latéro-basal), ALB (antéro-latéro-basal), AM (antéro-médian), ASM (antéro-septo-médian), ISM (inféro-septo-médian), IM (inféro-médian), ILM (inféro-latéro-médian), ALM (antéro-latéro-médian), AA (antéro-apical), SA (septo-apical), IA (inféro-apical), LA (latéro-apical), Ax (apical)



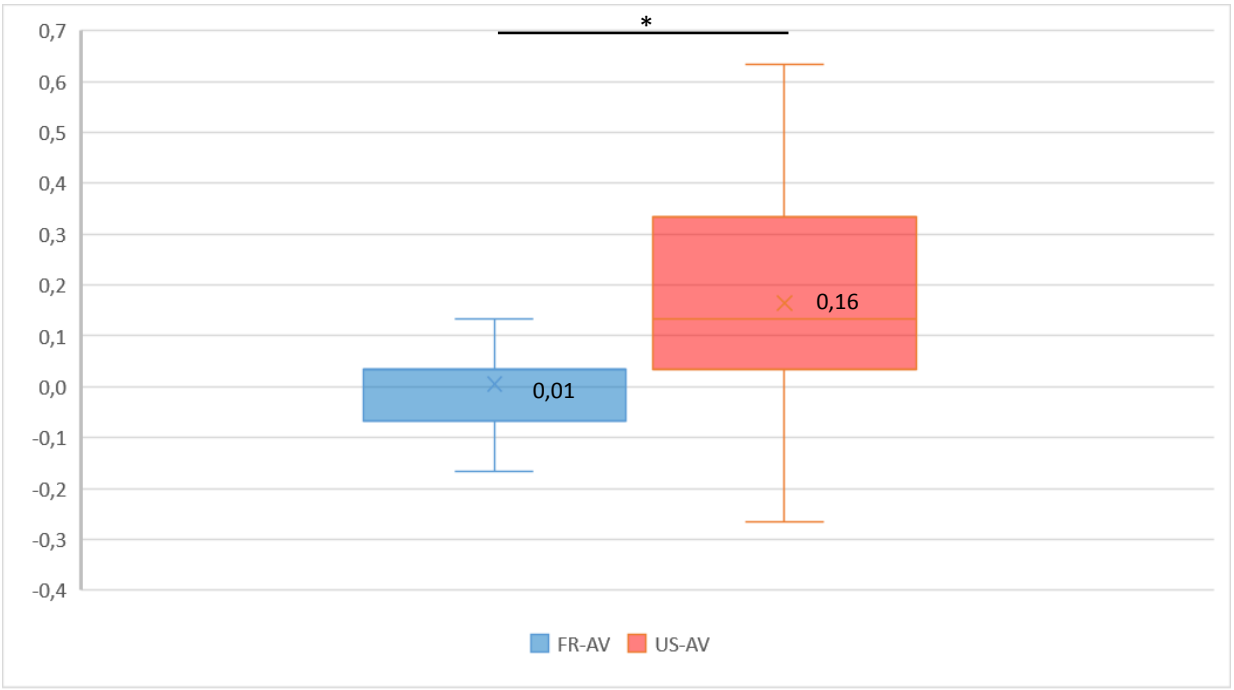


Figure 11. Cartes polaires représentant les segments myocardiques dont l'analyse automatique par le logiciel QPS® via les groupe FR (bleu) ou US (rouge) permet de générer des scores de perfusion significativement plus proches de l'analyse visuelle, respectivement chez les hommes et les femmes, au repos (A, C), et à l'effort (B, D).

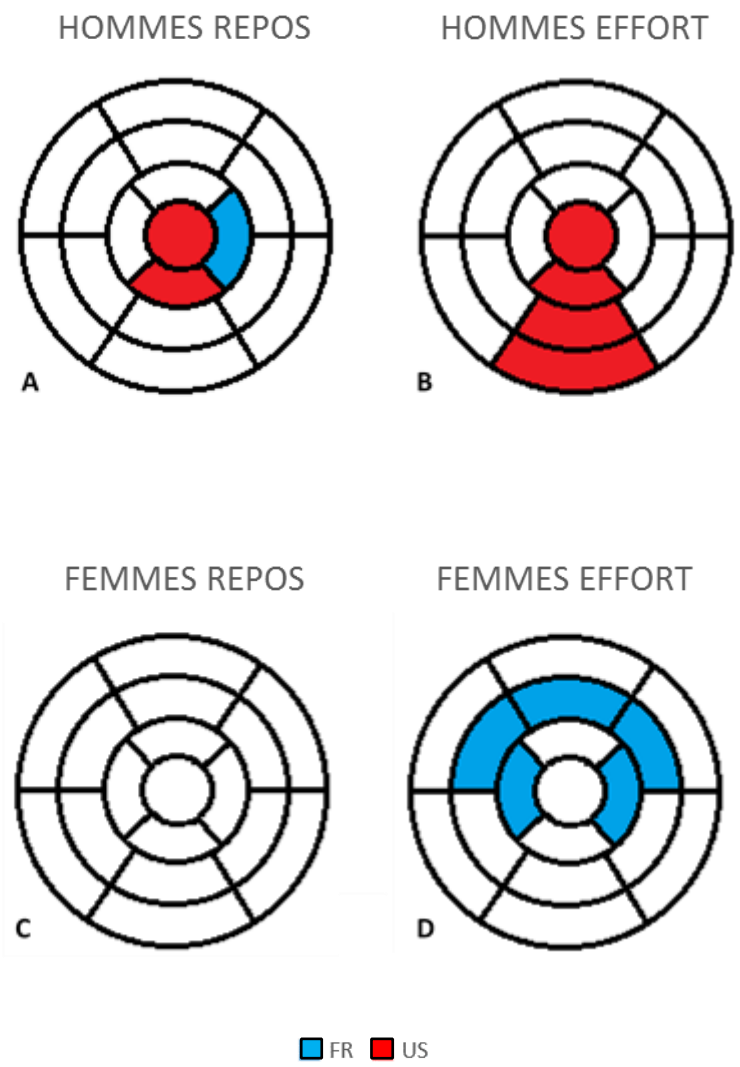


Figure 12. **Exemple** : Femme de 81 ans, 41 kg. Contrôle d'un infarctus du myocarde en novembre 2015 traité médicalement. Stress pharmacologique au dipyridamole.

Captures d'écran : à gauche, coupes selon les 3 axes à l'effort et au repos ; en haut à droite, cartes polaires représentant la perfusion myocardique à l'effort et au repos. En dessous, scores de perfusion issus de l'analyse visuelle (score AV) et de l'analyse automatique générée par le logiciel via les groupes FR (score FR) et US (score US) à l'effort et au repos sous forme de cartes polaires.

Résultat : Visuellement, absence d'hypoperfusion d'effort réversible au repos ou de séquelle de nécrose. L'analyse automatique par le logiciel via le groupe FR est dans cet exemple plus proche de l'analyse visuelle.

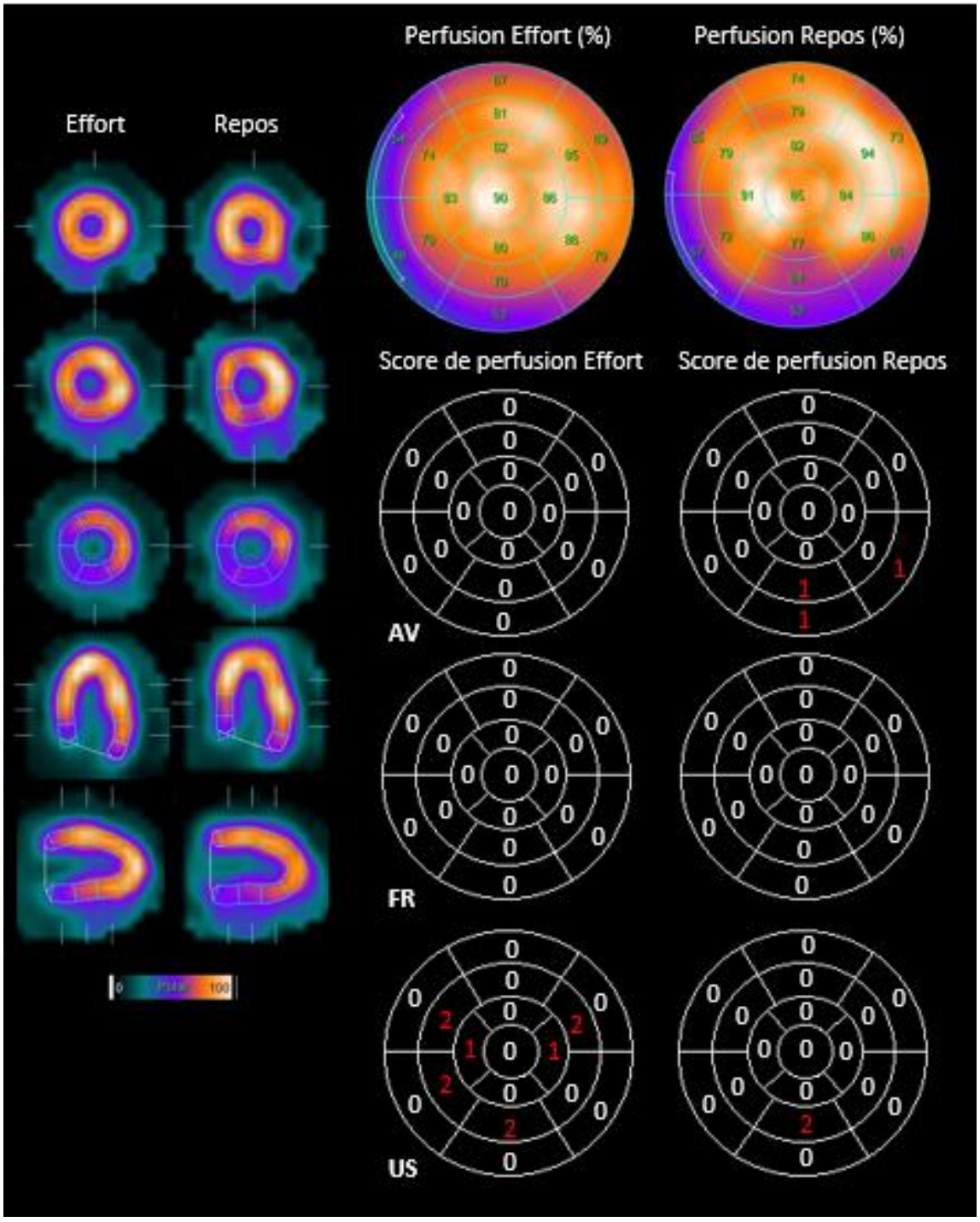


Figure 13. **Exemple** : Homme de 63 ans, 93 kg. Contrôle d'une atteinte tri-tronculaire. Antécédent d'angioplastie de l'IVA. Sténoses de la Cx et RVP à réévaluer. Epreuve d'effort maximal mené à 90 % de la FMT.

Captures d'écran : à gauche, coupes selon les 3 axes à l'effort et au repos ; en haut à droite, cartes polaires représentant la perfusion à l'effort et au repos. En dessous, scores de perfusion issus de l'analyse visuelle (score AV) et de l'analyse automatique générée par le logiciel via les groupes FR (score FR) et US (score US) à l'effort et au repos sous forme de cartes polaires.

Résultat : Visuellement, hypoperfusion myocardique d'effort réversible au repos de la paroi inférieure et inféro-latérale. Ceci est en faveur d'une ischémie d'effort étendue sur au moins 3 segments. L'analyse automatique par le logiciel via le groupe US est dans cet exemple plus proche de l'analyse visuelle.

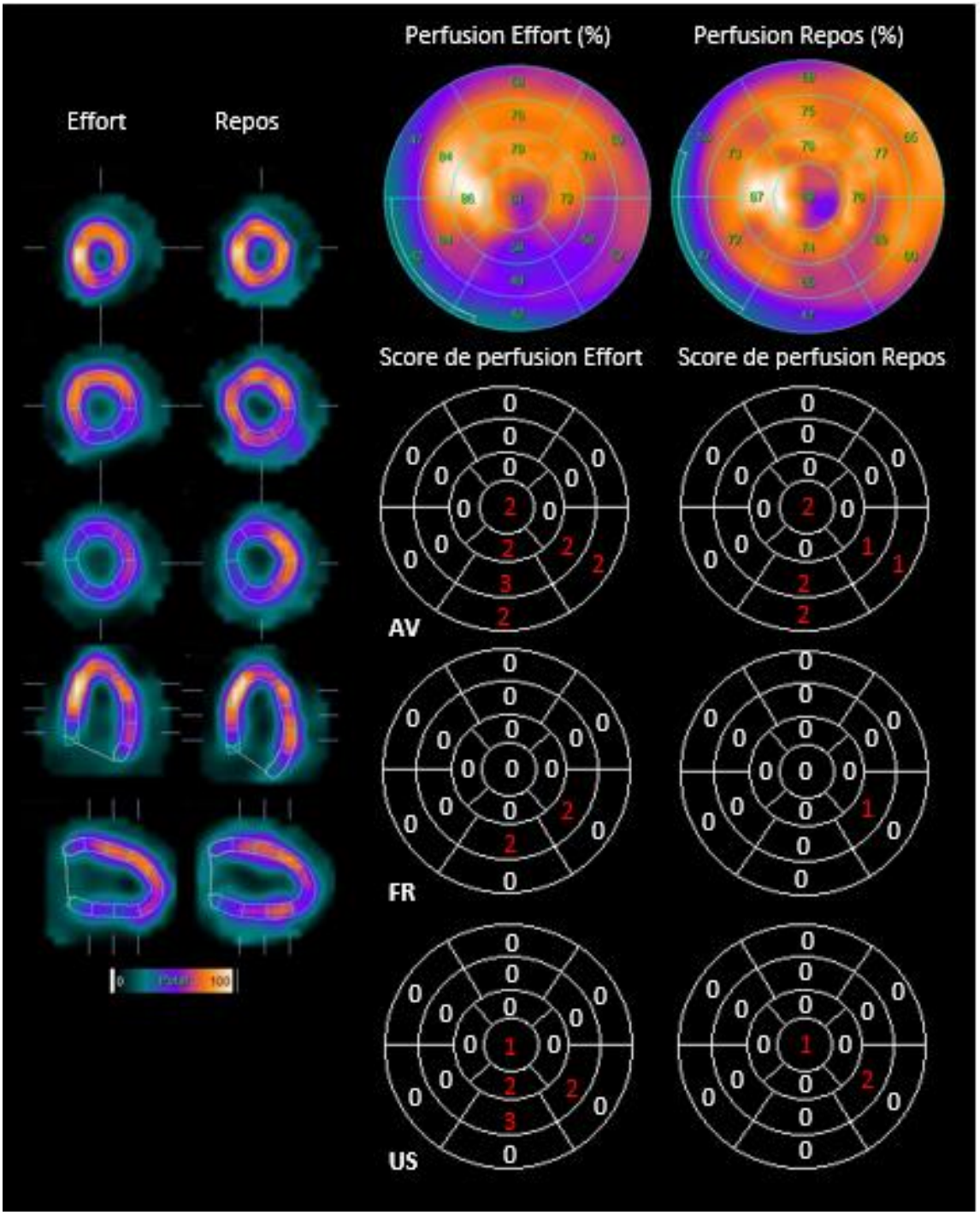
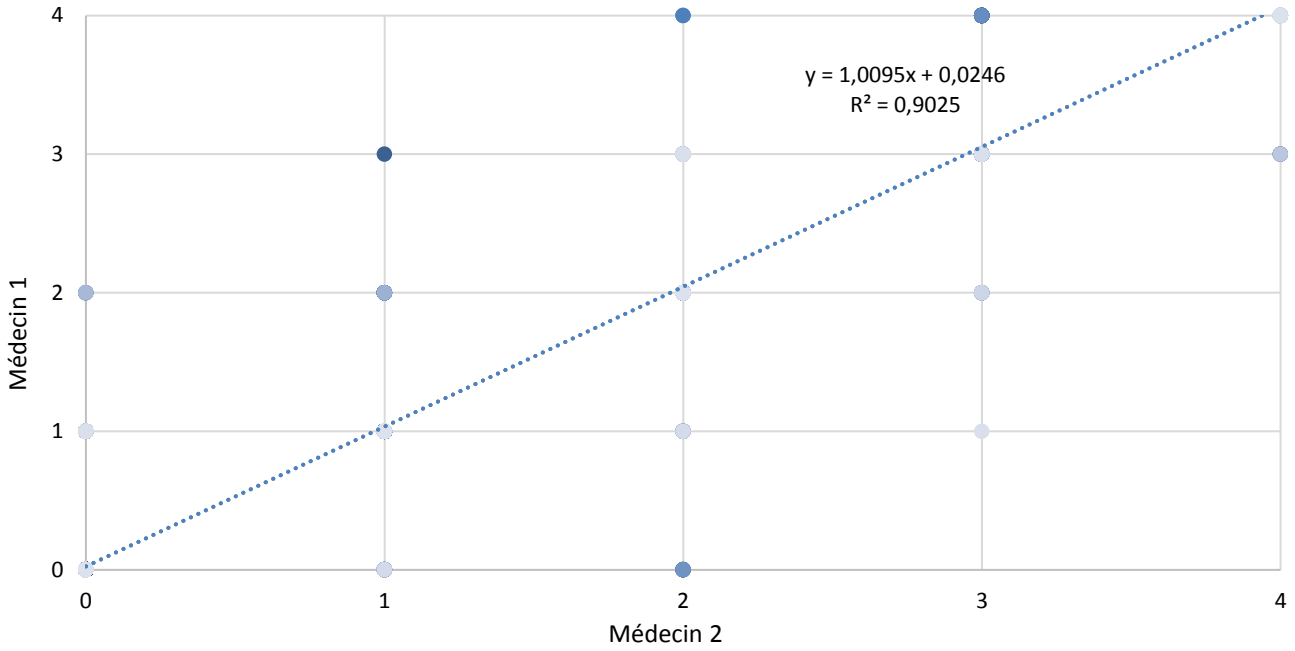


Figure 14. Courbe de corrélation inter-observateur entre les médecins 1 et 2, de la fixation myocardique de 2040 segments ventriculaires, selon le score à 5 points.



BIBLIOGRAPHIE

1. P. Amouyel, C Bauters, I Durand-Zaleski, J Ferrières. *Athérothrombose. Tome I. Physiopathologie, Facteurs de risque, Epidémiologie, Données économiques*. Paris : John Libbey Eurotext, 2001.

2. Vanzetto G, Ormezzano O, Fagret D, Comet M, Denis B, Machecourt J. Long-term additive prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging over clinical and exercise stress test in low to intermediate risk patients : study in 1137 patients with 6-year follow-up. Circulation 1999 ;100(14) :1521–7.

3. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Friedman JD, Shaw LJ. Value of stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with normal resting electrocardiograms: an evaluation of incremental prognostic value and cost-effectiveness. Circulation 2002 ;105(7) :823–9.

4. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GBJ, Hayes SW, Hartigan PM et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. Circulation 2008 ;117(10) :1283–91.

5. Rouzet F, Coaguila C, Daou D, Djaballah W, Manrique A, Marie PY et al. *Recommandation Société Française de Médecine Nucléaire - La scintigraphie de Perfusion Du Myocarde version 2.0*. Paris, 2002.

6. Hurley PJ, Cooper M, Reba RC, Poggenburg KJ, Wagner HN. 43KCl: a new radiopharmaceutical for imaging the heart. J Nucl Med 1971 ;12(7) :516–9.

7. Strauss HW. Stress Myocardial Perfusion Imaging— The Beginning. JACC Cardiovasc Imaging 2008 ;1(2) :238–40

8. Corne RA, Gotsman MS, Atlan H. Radionuclide assessment of regional myocardial perfusion with thallium-201. Am Heart J 1979 ;97(1) :112–8.

9. Netter FH. *Atlas d'anatomie humaine.* In: 5ème édition. Philadelphia : Saunders Elsevier, 2011.

10. Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN, Galbraith PD, Osherov AB, Yalonetsky S et al. Current Perspectives on Coronary Chronic Total Occlusions. J Am Coll Cardiol 2012 ;59(11) :991–7.

11. Yildiz A, Okcun B, Peker T, Arslan C, Olcay A, Bulent Vatan M. Prevalence of coronary artery anomalies in 12,457 adult patients who underwent coronary angiography. Clin Cardiol 2010 ;33(12) :E60–4.

12. Wesselhoeft H, Fawcett JS, Johnson AL. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary trunk. Its clinical spectrum, pathology, and pathophysiology, based on a review of 140 cases with seven further cases. Circulation 1968 ;38(2) :403–25.

13. Konen E, Goitein O, Sternik L, Eshet Y, Shemesh J, Di Segni E. The prevalence and anatomical patterns of intramuscular coronary arteries: a coronary computed tomography angiographic study. J Am Coll Cardiol 2007 ;49(5) :587–93.

14. Stary HC. Changes in components and structure of atherosclerotic lesions developing from childhood to middle age in coronary arteries. Basic Res Cardiol 1994 ;89 Suppl 1 :17–32.

15. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. N Engl J Med 1999 ;340(2) :115–26.

16. Sanz J, Fayad ZA. Imaging of atherosclerotic cardiovascular disease. Nature 2008 ;451(7181) :953–7.

17. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016 ;37(29) :2315–81.

18. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998 ;97(18) :1837–47.

19. WHO MONICA Project Principal Investigators.The World Health Organization MONICA Project (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) : a major international collaboration. 1988 ;41 :105–14.

20. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013 ;34(28) :2159–219.

21. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2013 ;34(39) :3035–87.

22. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)Developed with the special contribution of the European Assocciation for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016; Epub ahead of print

23. The multiple risk factor intervention trial (MRFIT). A national study of primary prevention of coronary heart disease. JAMA 1976 ;235(8) :825–7.

24. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. Lancet Lond Engl 2014 ;383(9921) :999–1008.

25. Dauzat M, Aya G, Bertinchant JP, Gris JC, Lefrant JY, Le Tourneau T et al. *Manuel de Physiologie Cardio-Vasculaire Intégrée*. Paris : Sauramps Medical, 2007.

26. Coujard R, Poirier J, Racadot J. *Précis d'histologie humaine*. Paris : Masson, 1980.

27. Collège de Médecine Vasculaire et de Chirurgie Vasculaire. *Référentiel de Médecine Vasculaire et de Chirurgie Vasculaire*. Paris : Presses universitaires François Rabelais, 2015.

28. Levick R. *Introduction to Cardiovascular Physiology*. London : Arnold, 2003.

29. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. Circulation 2007 ;115(10) :1285–95.

30. Patrick L, Dominique B, Chantal B, Bijan G, Gervaise L, Florence P et al. *Biologie et pathologie du coeur et des vaisseaux*. Paris : John Libbey Eurotext, 2007..

31. Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. Am J Cardiol 1987 ;59(7) :23C – 30C.

32. Iskandrian AS, Heo J, Kong B, Lyons E. Effect of exercise level on the ability of thallium-201 tomographic imaging in detecting coronary artery disease: analysis of 461 patients. J Am Coll Cardiol 1989 ;14(6) :1477–86.

33. Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, Ell PJ, Flint EJ, Harbinson M et al. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004 ;31(2) :261–91.

34. Iskandrian AS. Adenosine myocardial perfusion imaging. J Nucl Med 1994 ;35(4) :734–6.

35. He ZX, Cwajg E, Hwang W, Hartley CJ, Funk E, Michael LH et al. Myocardial blood flow and myocardial uptake of (201)Tl and (99m)Tc-sestamibi during coronary vasodilation induced by CGS-21680, a selective adenosine A(2A) receptor agonist. Circulation 2000 ;102(4) :438–44.

36. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. Am J Cardiol 1974 ;33(1) :87–94.

37. Verberne HJ, Acampa W, Anagnostopoulos C, Ballinger J, Bengel F, De Bondt P et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015 ;42(12) :1929–40.

38. Germino M, Ropchan J, Mulnix T, Fontaine K, Nabulsi N, Ackah E et al. Quantification of myocardial blood flow with (82)Rb: Validation with (15)O-water using time-of-flight and point-spread-function modeling. EJNMMI Res 2016 ;6(1) :68.

39. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013 ;34(38) :2949–3003.

40. Manrique A, Marie PY, Agostini D, Maunoury C, Acar P. *Recommandations Société Française Cardiologie - Mise à jour des recommandations concernant la pratique des épreuves de provocation d'ischémie en cardiologie nucléaire chez l'adulte et chez l'enfant*. Paris : Archives des maladies du coeur et des vaisseaux, 2002.

41. Ranhosky A, Kempthorne-Rawson J. The safety of intravenous dipyridamole thallium myocardial perfusion imaging. Intravenous Dipyridamole Thallium Imaging Study Group. Circulation 1990 ;81(4) :1205–9.

42. Bonaduce D, Muto P, Morgano G, Pace L, Ferrara N, Salvatore M et al. Effect of beta-blockade on thallium-201 dipyridamole myocardial scintigraphy. Acta Cardiol 1984 ;39(6) :399–408.

43. Yoon AJ, Melduni RM, Duncan S-A, Ostfeld RJ, Travin MI. The effect of beta-blockers on the diagnostic accuracy of vasodilator pharmacologic SPECT myocardial perfusion imaging. J Nucl Cardiol 2009 ;16(3) :358–67.

44. Lette J, Tatum JL, Fraser S, Miller DD, Waters DD, Heller G et al. Safety of dipyridamole testing in 73,806 patients: the Multicenter Dipyridamole Safety Study. J Nucl Cardiol 1995 ;2(1) :3–17.

45. Hendel RC, Jamil T, Glover DK. Pharmacologic stress testing: new methods and new agents. J Nucl Cardiol 2003 ;10(2) :197–204.

46. Levine MG, Ahlberg AW, Mann A, White MP, McGill CC, Mendes de Leon C et al. Comparison of exercise, dipyridamole, adenosine, and dobutamine stress with the use of Tc-99m tetrofosmin tomographic imaging. J Nucl Cardiol 1999 Aug ;6(4) :389–96.

47. Aït-Ali J, Palie O, Labbe T, Vinchon F, Prost A, Bruel D et al. Première utilisation française du régadénoson dans le cadre de tests de stimulation pharmacologique avant scintigraphie myocardique : étude comparative par rapport au dipyridamole. Médecine Nucl 2015 ;39(4) :396–400.

48. Iskandrian AE, Bateman TM, Belardinelli L, Blackburn B, Cerqueira MD, Hendel RC et al. Adenosine versus regadenoson comparative evaluation in myocardial perfusion imaging: results of the ADVANCE phase 3 multicenter international trial. J Nucl Cardiol 2007 ;14(5) :645–58.

49. Walker PR, James MA, Wilde RP, Wood CH, Rees JR. Dipyridamole combined with exercise for thallium-201 myocardial imaging. Br Heart J 1986 ;55(4) :321–9.

50. Janvier L, Pinaquy J, Douard H, Karcher G, Bordenave L. A useful and easy to develop combined stress test for myocardial perfusion imaging: Regadenoson and isometric exercise, preliminary results. J Nucl Cardiol 2015.

51. Kramer CM. Cardiovascular Imaging and Outcomes — PROMISEs to Keep. N Engl J Med 2015 ;372(14) :1366–7.

52. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. N Engl J Med 2015 ;372(14) :1291–300.

53. Taillefer R, Laflamme L, Dupras G, Picard M, Phaneuf DC, Leveille J. Myocardial perfusion imaging with 99mTc-methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI): comparison of short and long time intervals between rest and stress injections. Preliminary results. Eur J Nucl Med 1988 ;13(10) :515–22.

54. Esquerre JP, Coca FJ, Martinez SJ, Guiraud RF. Prone decubitus: a solution to inferior wall attenuation in thallium-201 myocardial tomography. J Nucl Med 1989 ;30(3) :398–401.

55. Djaballah W, Muller MA, Bertrand AC, Marie PY, Chalon B, Djaballah K et al. Gated SPECT assessment of left ventricular function is sensitive to small patient motions and to low rates of triggering errors: a comparison with equilibrium radionuclide angiography. J Nucl Cardiol 2005 ;12(1) :78–85.

56. Maddahi J, Van Train K, Prigent F, Garcia EV, Friedman J, Ostrzega E et al. Quantitative single photon emission computed thallium-201 tomography for detection and localization of coronary artery disease: optimization and prospective validation of a new technique. J Am Coll Cardiol 1989 ;14(7) :1689–99.

57. Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. J Am Coll Cardiol 1998 Jul ;32(1) :57–62.

58. Vanzetto G, Halimi S, Hammoud T, Fagret D, Benhamou PY, Cordonnier D et al. Prediction of cardiovascular events in clinically selected high-risk NIDDM patients. Prognostic value of exercise stress test and thallium-201 single-photon emission computed tomography. Diabetes Care 1999 ;22(1) :19–26.

59. Sharir T, Germano G, Kavanagh PB, Lai S, Cohen I, Lewin HC et al. Incremental prognostic value of post-stress left ventricular ejection fraction and volume by gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. Circulation 1999 ;100(10) :1035–42.

60. Dona M, Massi L, Settimo L, Bartolini M, Gianni G, Pupi A et al. Prognostic implications of post-stress ejection fraction decrease detected by gated SPECT in the absence of stress-induced perfusion abnormalities. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011 ;38(3) :485–90.

61. Ferro A, Petretta M, Acampa W, Fiumara G, Daniele S, Petretta MP et al. A. Post-stress left ventricular ejection fraction drop in patients with diabetes: a gated myocardial perfusion imaging study. BMC Cardiovasc Disord 2013 ;13 :99.

62. Rocchini AP, Brown J, Crowley DC, Girod DA, Behrendt D, Rosenthal A. Clinical and hemodynamic follow-up of left ventricular to aortic conduits in patients with aortic stenosis. J Am Coll Cardiol 1983 ;1(4) :1135–43.

63. Machecourt J, Longere P, Fagret D, Vanzetto G, Wolf JE, Polidori C et al. Prognostic value of thallium-201 single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging according to extent of myocardial defect. Study in 1,926 patients with follow-up at 33 months. J Am Coll Cardiol 1994 Apr ;23(5) :1096–106.

64. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. Circulation 2003 ;107(23) :2900–7.

65. Imbert L, Poussier S, Franken PR, Songy B, Verger A, Morel O et al. Compared performance of high-sensitivity cameras dedicated to myocardial perfusion SPECT: a comprehensive analysis of phantom and human images. J Nucl Med 2012 Dec ;53(12) :1897–903.

66. Yap K, Campbell P, Cherk M, McGrath C, Kalff V. Effect of prone versus supine positioning on left ventricular ejection fraction (LVEF) and heart rate using ECG gated Tl-201 myocardial perfusion scans and gated cardiac blood pool scans. J Med Imaging Radiat Oncol 2012 ;56(5) :525–31.

67. Rouzet F, Guernou M, Chequer R, Lussato D, Hyafil F, Queneau M et al. Impact dosimétrique des gamma-caméras de nouvelle génération en cardiologie nucléaire. Méd Nucl 2011 ;35(7) :421–31.

68. Songy B, Guernou M, Lussato D, Queneau M, Geronazzo R. Low-dose thallium-201 protocol with a cadmium-zinc-telluride cardiac camera. Nucl Med Commun 2012 ;33(5) :464–9.

69. Nakazato R, Berman DS, Hayes SW, Fish M, Padgett R, Xu Y et al. Myocardial perfusion imaging with a solid-state camera: simulation of a very low dose imaging protocol. J Nucl Med 2013 ;54(3) :373–9.

70. U.S. Department of Health and Human Services, FDA. Guidance for industry developing medical imaging drug and biological products. Part 3: Design, analysis, and interpretation of clinical studies. 2004

71. Valenta I, Treyer V, Husmann L, Gaemperli O, Schindler MJ, Herzog BA et al. New reconstruction algorithm allows shortened acquisition time for myocardial perfusion SPECT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010 ;37(4) :750–7.

72. Slomka P, Xu Y, Berman D, Germano G. Quantitative analysis of perfusion studies: strengths and pitfalls. J Nucl Cardiol 2012 ;19(2) :338–46.

73. Nakajima K, Okuda K, Kawano M, Matsuo S, Slomka P, Germano G et al. The importance of population-specific normal database for quantification of myocardial ischemia: comparison between Japanese 360 and 180-degree databases and a US database. J Nucl Cardiol 2009 ;16(3) :422–30.

74. Cuberas-Borros G, Aguade-Bruix S, Boronat-de Ferrater M, Muxi-Pradas MA, Romero-Farina G, Castell-Conesa J et al. J. Normal myocardial perfusion SPECT database for the Spanish population. Rev Esp Cardiol 2010 ;63(8) :934–42.

75. Li D, Feng J, Yuan D, Cao K, Chen J. Quantification of myocardial perfusion SPECT studies in Chinese population with Western normal databases. J Nucl Cardiol 2010 ;17(3) :486–93.

76. Nakajima K, Kumita S, Ishida Y, Momose M, Hashimoto J, Morita K et al. Creation and characterization of Japanese standards for myocardial perfusion SPECT: database from the Japanese Society of Nuclear Medicine Working Group. Ann Nucl Med 2007 ;21(9) :505–11.

77. Pagnanelli R, Borges-Neto S. Technical aspects of resolution recovery reconstruction. J Nucl Cardiol 2016 ;23(1) :149–52.

78. Tsui BM, Gullberg GT. The geometric transfer function for cone and fan beam collimators. Phys Med Biol 1990 ;35(1) :81–93.

79. Germano G, Kavanagh PB, Waechter P, Areeda J, Van Kriekinge S, Sharir T et al. A new algorithm for the quantitation of myocardial perfusion SPECT. I: technical principles and reproducibility. J Nucl Med 2000 ;41(4) :712–9.

80. Sharir T, Germano G, Waechter PB, Kavanagh PB, Areeda JS, Gerlach J et al. A new algorithm for the quantitation of myocardial perfusion SPECT. II: validation and diagnostic yield. J Nucl Med 2000 ;41(4) :720–7.

81. Slomka PJ, Nishina H, Berman DS, Akincioglu C, Abidov A, Friedman JD et al. Automated quantification of myocardial perfusion SPECT using simplified normal limits. J Nucl Cardiol 2005 ;12(1).

82. Nishina H, Slomka PJ, Abidov A, Yoda S, Akincioglu C, Kang X et al. Combined supine and prone quantitative myocardial perfusion SPECT: method development and clinical validation in patients with no known coronary artery disease. J Nucl Med 2006 ;47(1) :51–8.

83. Cohen M, Touzery C, Cottin Y, Benoit T, d' Athis P, Roy S et al. Quantitative myocardial thallium single-photon emission computed tomography in normal women: demonstration of age-related differences. Eur J Nucl Med 1996 ;23(1) :25–30.

84. Segall GM, Davis MJ, Goris ML. Improved specificity of prone versus supine thallium SPECT imaging. Clin Nucl Med 1988 ;13(12) :915–6.

85. Segall GM, Davis MJ. Prone versus supine thallium myocardial SPECT: a method to decrease artifactual inferior wall defects. J Nucl Med 1989 ;30(4) :548–55.

86. Strauss HW, Miller DD, Wittry MD, Cerqueira MD, Garcia EV, Iskandrian AS et al. Procedure guideline for myocardial perfusion imaging 3.3. J Nucl Med Technol 2008 ;36(3) :155–61.

87. Hayes SW, Berman DS, Germano G. *Stress testing and imaging protocols*. In: Germano G, Berman DS, editors. Clinical Gated Cardiac SPECT, 2006;

88. Tamam M, Mulazimoglu M, Edis N, Ozpacaci T. The Value of Attenuation Correction in Hybrid Cardiac SPECT/CT on Inferior Wall According to Body Mass Index. World J Nucl Med 2016 ;15(1) :18–23.

89. ASNM. Résumé des caractéristiques du produit - MYOVIEW. 2012.

90. Danias PG, Ahlberg AW, Travin MI, Mahr NC, Abreu JE, Marini D et al. Visual assessment of left ventricular perfusion and function with electrocardiography-gated SPECT has high intraobserver and interobserver reproducibility among experienced nuclear cardiologists and cardiology trainees. J Nucl Cardiol 2002 ;9(3) :263–70.

91. Cerqueira MD, Nguyen P, Staehr P, Underwood SR, Iskandrian AE. Effects of age, gender, obesity, and diabetes on the efficacy and safety of the selective A2A agonist regadenoson versus adenosine in myocardial perfusion imaging integrated ADVANCE-MPI trial results. JACC Cardiovasc Imaging 2008 ;1(3) :307–16.

92. Sharir T, Berman DS, Waechter PB, Areeda J, Kavanagh PB, Gerlach J et al. Quantitative analysis of regional motion and thickening by gated myocardial perfusion SPECT: normal heterogeneity and criteria for abnormality. J Nucl Med 2001 ;42(11) :1630–8.

93. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J – Cardiovasc Imaging 2015 ;16(3) :233.

94. Berman DS, Abidov A, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Sciammarella MG et al. Prognostic validation of a 17-segment score derived from a 20-segment score for myocardial perfusion SPECT interpretation. J Nucl Cardiol 2004 ;11(4) :414–23.

95. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study. Circulation 2008 ;117(6) :743–53.

96. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003 ;24(11).

97. Aurengo A. Technétium: un risque de pénurie inquiétant pour la santé publique. Académie Nationale de Médecine 2014. Report No : n° 2, 365-368.

98. Yoda S, Nakanishi K, Tano A, Hori Y, Suzuki Y, Matsumoto N et al. Validation of automated quantification of nuclear cardiology in Japanese patients using total perfusion deficits: Comparison with visual assessment. J Cardiol 2014 ;63(5) :350–7.

ANNEXE

SCORE DE FRAMINGHAM

FRAMINGHAM RISK SCORE to predict 10 year ABSOLUTE RISK of CHD EVENT

WEST HERTFORDSHIRE CARDIOLOGY

This risk assessment only applies to assessment for PRIMARY PREVENTION of CHD, in people who do not have evidence of established vascular disease.
Patients who ***already*** have evidence of vascular disease usually have a >20% risk of further events of over 10 years, and require vigorous **SECONDARY PREVENTION**.
People with a Family History of premature vascular disease and some Asians are at higher risk than predicted; Southern Europeans may have a lower risk in relation to standard risk factors.

STEP 1: Add scores by sex for Age, Total Cholesterol, HDL-Cholesterol, BP, Diabetes and Smoking. (If HDL unknown, assume 1.1 in Males, 1.4 in Females)

Age	M	F
30-34	- 1	- 9
35-39	0	- 4
40-44	1	0
45-49	2	3
50-54	3	6
55-59	4	7
60-64	5	8
65-69	6	8
70-74	7	8

Total Cholesterol	M	F
< 4.1	- 3	- 2
4.1 – 5.1	0	0
5.2 – 6.2	1	1
6.3 – 7.1	2	1
≥7.2	3	3

HDL Cholesterol	M	F
< 0.9	2	5
0.9 - 1.16	1	2
1.17 - 1.29	0	1
1.30 - 1.55	0	0
≥1.56	- 2	- 3

Systolic BP	Diastolic BP				
Male	<80	80-84	85-89	90-99	≥100
<120	0	0	1	2	3
120-129	0	0	1	2	3
130-139	1	1	1	2	3
140-159	2	2	2	2	3
≥160	3	3	3	3	3
Female	<80	80-84	85-89	90-99	≥100
<120	- 3	0	0	2	3
120-129	0	0	0	2	3
130-139	0	0	0	2	3
140-159	2	2	2	2	3
≥160	3	3	3	3	3

If Systolic and Diastolic BP fall into different categories, use score from higher category

Diabetes	M	F
No	0	0
Yes	2	4

Smoking	M	F
No	0	0
Yes	2	2

Categorisation of 10 year Risk of CHD Event	
Very Low risk	< 10%
Low risk	< 15%
Moderate risk	15-20%
High risk	> 20%

STEP 2: Use total score to determine Predicted 10 year Absolute Risk of CHD Event (Coronary Death, Myocardial Infarction, Angina) by sex

Total Score	≤-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	3	14	15	16	≥17
10 year Risk: Male		<2%	3%	3%	4%	5%	7%	8%	10%	13%	16%	20%	25%	31%	37%	45%	≥53%	≥53%	≥53%	≥53%
10 year Risk: Female	<1%	2%	2%	2%	3%	3%	4%	4%	5%	6%	7%	8%	10%	11%	13%	15%	18%	20%	24%	≥27%

STEP 3: Compare Predicted 10 year Absolute Risk with "Average" and "Ideal" 10 year Risks, to give Relative Risks

Age	30 - 34	35 - 39	40 - 44	45 - 49	50 - 54	55 - 59	60 - 64	65 - 69	70 - 74
"Average" Male	3%	5%	7%	11%	14%	16%	21%	25%	30%
"Ideal" Male	2%	3%	4%	4%	6%	7%	9%	11%	14%
"Average" Female	< 1%	< 1%	2%	5%	8%	12%	12%	13%	14%
"Ideal" Female	< 1%	1%	2%	3%	5%	7%	8%	8%	8%

"Ideal" risk represents
Total Cholesterol = 4.1 - 5.1
HDL = 1.2 (Male), 1.4 (Female)
BP < 120/80
No Diabetes, Non Smoker

People with an absolute risk of ≥30% should be considered for treatment: with a Statin to achieve a Total Cholesterol <5 and/or LDL cholesterol <3
People with an absolute risk of ≥15% should be considered for treatment with anti-hypertensives to achieve a BP ideally ≤140/90

from Wilson PWF, et al Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998;97:1837-47

Dr John Bayliss Feb 2001

LE SERMENT 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 respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination. J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances ; je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je conserverai l'indépendance nécessaire et n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.