



HAL
open science

Évaluation quantitative de la réserve coronaire avec les caméras CZT, faisabilité et perspectives

Quentin Ceyrat

► **To cite this version:**

Quentin Ceyrat. Évaluation quantitative de la réserve coronaire avec les caméras CZT, faisabilité et perspectives. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02093090

HAL Id: dumas-02093090

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02093090>

Submitted on 8 Apr 2019

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.



Évaluation quantitative de la réserve coronaire avec les caméras CZT, faisabilité et perspectives

Quentin Ceyrat

► **To cite this version:**

Quentin Ceyrat. Évaluation quantitative de la réserve coronaire avec les caméras CZT, faisabilité et perspectives. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02093090

HAL Id: dumas-02093090

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02093090>

Submitted on 8 Apr 2019

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
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2018

N°3135

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par Quentin CEYRAT

Né le 23 août 1990 à Tulle

Le 5 octobre 2018

Évaluation quantitative de la réserve coronaire avec les caméras CZT, faisabilité et perspectives

Directeur de thèse

Monsieur le Dr Jean-Baptiste PINAQUY

Rapporteur

Monsieur le Pr Olivier LAIREZ

Jury

Madame le Pr Laurence Bordenave..... Présidente

Monsieur le Pr Thierry Couffinal..... Juge

Monsieur le Dr Bertrand Merino..... Juge

REMERCIEMENTS

À ma présidente du jury,

Madame le Professeur Laurence BORDENAVE,

Professeur des Universités, Patricien Hospitalier

Chef de service du service de Médecine Nucléaire, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de présider ce jury, et je vous remercie de votre disponibilité.

Depuis mon arrivée en médecine nucléaire à Bordeaux, lors de mon premier semestre d'imagerie, vous avez su me transmettre votre passion pour cette spécialité, puis m'orienter et me conseiller tout au long de mon internat. C'est avec grand plaisir que je suis revenu dans votre service, pour terminer mes études.

Merci pour votre confiance concernant les projets à venir.

Veillez trouver ici l'assurance de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

À mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur PINAQUY,

Patricien Hospitalier

Service de Médecine Nucléaire, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

C'est avec toi que j'ai découvert la médecine nucléaire lors de mon premier semestre et le goût pour la scintigraphie cardiaque. Je me souviens encore de notre première vacation.

Je te remercie de m'avoir encadré pour ce travail, de ton aide et de ta patience. Merci d'avoir insisté pour mener à bien ce projet, qui, je l'espère, ne s'arrêtera pas là.

Je suis très heureux de terminer ces études, grâce à toi.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Thierry COUFFINHAL,

Professeur des Universités, Patricien Hospitalier

Chef de service du service de Cardiologie et maladies vasculaires, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de partager votre expertise cardiologique en jugeant ce travail. Merci de l'intérêt que vous portez à ce travail, qui n'en est qu'à ses débuts. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Bertrand MERINO,

Médecin libéral, Centre d'Imagerie Fonctionnelle

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et d'apporter toute ton expérience en scintigraphie cardiaque. J'ai beaucoup apprécié travailler à tes côtés. Grâce à toi, j'ai pu adopter un regard nouveau sur notre spécialité, pleine d'avenir. Ce semestre au CIF est l'un des plus complets que j'ai eu l'occasion de faire. Merci d'avoir relu mon travail en amont.

À mon rapporteur,

Monsieur le Professeur Olivier LAIREZ,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Responsable du service d'exploration cardiaque, Hôpital Rangueil, CHU de Toulouse

Vous m'avez fait l'honneur de relire et rapporter ce travail. Je vous remercie de votre disponibilité. C'est à l'occasion des JFMN à Lille, que j'ai eu la chance d'assister à votre présentation sur le sujet de la réserve coronaire.

Soyez assuré de mon profond respect.

À toutes les équipes avec lesquelles j'ai eu l'occasion de travailler durant mon cursus, de Limoges à Bordeaux, je n'ai que des bons souvenirs de ces 10 années de stage d'externat et d'internat,

Au service de pneumologie du Centre Hospitalier de la Côte Basque,

Merci d'avoir accueilli le jeune corrézien, pour le début de son internat, dans votre magnifique région. Je n'aurai pas pu espérer mieux comme premier semestre.

Merci à Daniel, Cécilia, Sophie, Marie-Laure, Marielle, et Jean-Pierre pour votre confiance.

Merci à toute l'équipe (infirmières, infirmiers, aides-soignantes, secrétaires...) pour votre soutien et votre aide en particulier dans les moments un peu plus compliqués.

Au service de Médecine Nucléaire de Haut-Lévèque,

Merci aux Pr Bordenave pour votre accueil.

Merci au Pr Hindié pour vos connaissances que vous avez su me transmettre, et votre pédagogie lors de mes deux semestres passés ici.

Merci à Eric, pour les connaissances que vous m'avez apportées, en particulier lors de mon premier semestre dans le service. Vous m'avez également appris à apporter un regard critique sur la littérature, et nos instruments de mesure et de traitement d'image que nous utilisons tous les jours. J'espère que nos réunions débriefing rugby, TOP14, vont encore durer.

Merci à Pierre, pour ce super premier semestre. Tu m'as appris énormément de chose, pour mes premiers pas dans cette spécialité. Mais au-delà de ça, entre des centaines de parties de Killer-Killer, 301, et quelques soirées bien arrosées, on s'est quand même bien marrés...

Merci à Ghoufrane, Charles, Antoine et Paul pour votre gentillesse et votre enseignement.

Merci aux radiopharmaciens, Julie, Frédéric et Joaquim.

Merci aux radiophysiciens, Karine et Sébastien.

Merci à Catherine, notamment pour votre aide dans l'élaboration de ce protocole.

Merci aux Manips, en particulier d'avoir activement participé à ce travail, Cyrille, Guillaume, Stéphanie, Roxanna, Jessica, Elodie, Fabien, Rémi, Mounia Carlos, Sergio, Liliana, Jessica, Aurelia, Anne-lise, Emilie, Nicole, Elise, Emilie, Bertille, Christine, Vanessa, Franky, Sylvie.

Merci aux secrétaires.

Merci à la team des Soccer.

À l'équipe du service de Médecine Nucléaire de l'hôpital Pellegrin,

Merci à Philippe, pour votre accueil dans votre unité, pour votre soutien, et pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises pendant mon cursus, en particulier en ORL (et merci pour les réglisses et les pauses Haribos pendant nos vacances). Merci pour votre bienveillance à mon égard.

Merci à Henri, pour toutes notions apprises lors des vacances passées ensemble, en ostéo-articulaire, néphrologie, pédiatrie, urologie, neurologie et j'en oublie. Vous avez su conforter mon choix pour cette spécialité.

Merci à toi Chef Marie, pour les bons moments passés ensemble, jusqu'en RCP gynéco. Razi en finit avec ses études, j'espère que tu te souviendras longtemps de mes gâteaux sans gluten. Merci Nicolas, une belle rencontre pendant mes études. En même temps quand deux limougeauds se rencontrent, ils ne peuvent que bien s'entendre... Nous sommes désormais sur un projet commun, tu vas donc devoir me supporter un peu plus. J'espère que tu vas finir par élever ton niveau de squash !

Merci aux Manips, Sandrine, Joëlle, Anthony, Djamel, Elise, Elsa.

Merci à Eric et Florence pour votre gentillesse.

Merci aux secrétaires.

À L'équipe de Radiologie Digestive du CHU,

Merci à l'équipe médicale : Delphine, Bruno, Arnaud, Amaury, Thomas, Nora, Padelis, Mounir pour votre accueil et votre confiance durant ces 6 mois de formation.

Merci à Cécile, l'hépatocyte fugace, pour ton encadrement pendant le semestre et tes nombreuses compétences (championne du monde de lancée de chaussures et de piratage de téléphone).

Merci aux Manips et aux secrétaires.

À l'équipe de Médecine Nucléaire de Bergonie,

Merci Anne-Laure et Yann pour l'accueil dans votre service, et les nombreuses heures passés ensemble en vacation, RCP ou consultations.

Merci aux manips, j'ai eu l'occasion de vous croiser à plusieurs reprises pendant mon internat (Stage à Bergo, à St Aug, Rempla...), Paul, Cindy, Guilhenne, Florence, Louise-Marie, Jules, Evelyne, Sebastien. Merci aux secrétaires.

À l'équipe de Médecine Nucléaire du Centre Hospitalier de la Côte basque,

Merci aux médecins, Benoit pour ton accueil, ta gentillesse, et les disuccions variées (investissements, musique, percussions...), Claire pour ta joie de vivre, tes excellents conseils, et ton expérience. Merci à Lucile.

Merci à toi JB, déjà pour ta formation pendant le semestre, ensuite pour les bons moments passés ensemble et ceux à venir, à la palombières, aux fêtes, au squash, dans les bars, à Océania, en VTT... Promis je vais acheter un perfo.

Merci aux manips, Pantxika, , Argitxu, Mélanie, Éric, Mirentxu, Elodie, Chloé, Alice, Corinne, Hélène, Laetitia et à Marie-Christine.

Merci aux Laurent Keros « Eagles » et Coudrier.

Merci au Dr Pierre Rigaud.

Merci aux secrétaires.

À L'équipe de Médecine Nucléaire du CIF,

Merci de m'avoir si bien accueilli dans votre service.

Merci aux médecins, Bertrand, Antoine et Annalisa pour toutes les connaissances médicales (et non-médicales) que vous m'avez apportées, votre expérience et pour toute la confiance que vous m'avez témoignée.

Axelle, 1 an de mon internat passé avec toi, toujours dans la bonne humeur, tu y es pour beaucoup dans ma formation, et pour ma validation de Saclay 1. J'espère que tu as autant apprécié que moi de travailler ensemble.

Merci à Françoise et Carole, pour votre bonne humeur matinale autour d'un bon café.

Merci aux Manips, Julien, Fabien, Gabin, Marie, Lyse, Lorinne, Isabelle, Hélène, Carles, Ophélie, Vincent.

Merci aux infirmières et aux secrétaires.

A mes co-internes, Mathilde, Louise, Caroline, Marine, Yvo, Benjamin, Chloé, Pierre-Jean, Pierre-Antoine, Adrien, Carole, Quentin, Romain, Alexandre, Paul, Vincent, Edouard, Marine, Charles, Céline....

A mes amis d'enfance, semper fidelis

Pensil, la vie nous éloigne de plus en plus, mais malgré ça l'amitié persiste. Tu y es pour beaucoup dans ma réussite.

Olive, la musique nous a uni. Tous ces mercredis dans le garage, à répéter les Red Hots, Nirvana, Metallica, and nothing else matters ... Je suis content qu'on se soit retrouvé à Bayonne, aussi simplement qu'on s'était quitté.

Chouaib, sache que je n'oublie pas que j'ai grandi avec toi, dans les mêmes classes, avec les mêmes amis et les même passions ... J'espère qu'on se retrouvera un jour.

Alex, le baroudeur, dans mes souvenirs lointains, j'ai l'impression que tu étais déjà là.

Ciamous, toujours avec tes idées tordues, je retrouve encore des confettis dans la Corsa.

A mes Amis de Limoges,

Momo, mon varicoco, merci pour toute l'amitié qu'on partage depuis 10 ans. Toujours présent quand il faut. Ton aide précieuse dans le rédaction de cette thèse le montre encore une fois.

A nos heures passées à la salle à refaire le monde...

Vinvin, ma première rencontre pendant ces études, sans ton soutien les premiers mois, je crois que j'aurai abandonné. Souviens-toi des jeudis soir de P1 à marcher dans le froid pour réviser avant de retrouver nos chambres de 10m2. Mais on a rien lâché.

Vanvan, imbattable aux jeux sur portable qui ont rythmé nos journées interminables de travail, tellement de fous rire avec toi, encore une fois cette année à Tossa. Merci de ton amitié.

Keke, le ruthénois sochalien, unis par les soirées limougeaudes, souvent refoulés mais jamais résignés, tu as été une grande source de motivation et de travail pendant ces études.

À Bastien, Pierre et à tous les autres compagnons de soirée.

À Abdel, merci pour tes conseils pendant l'externat.

À l'internat de Bayonne,

On se souviendra longtemps de ce semestre.

Merci à Charlotte, Maïana, Héloïse, Maxime, Daniel, Florence, Clément, Baptiste, Thibault, Benjamin, Victoria, Clément.

Nous sommes devenus experts en afterworks et en punaises de lit... Elles auront quand même fini par nous mettre dehors.

Aux rencontres pendant l'internat,

Mich, Quetur, Gino, merci pour cette semaine placée sous le signe de l'intelligence.

À Willy the binch, le taré.

Aux amis de Saclay, La Courbe, Raph, Medhi, Antho, Julien, Hugo, Fabien...

À Romain et Océane, de très bons moments passés avec vous, à Bordeaux, l'île de ré, au central, à Paris ou en congrès... A très vite dans les îles ! Champions du monde ! Encore merci Romain pour tes dernières corrections...

À Inès et sa famille,

Inès, merci d'être là depuis tant d'années, avec toute ton affection, à me soutenir en permanence, durant ces longues années de travail. Aux belles années à venir, à nos projets, et réussites.

Merci à Odile et Alain Hélène, Jean-Marc et Rheata pour votre soutien.

À ma famille,

À mes parents, merci pour vos sacrifices, votre soutien et votre amour depuis toujours. Vous m'avez appris à me battre et me dépasser. Grâce à vous, je n'ai jamais douté.

À mon frère, nous avons grandi ensemble avec les mêmes passions. Tu as toujours été un exemple d'intelligence et de rigueur. J'espère t'avoir rendu fier.

À ma grand-mère, merci pour ta bonne humeur, et tous les bons moments passés à Objat. Tu m'as toujours soutenu pendant ces études.

À mon arrière-grand-mère, un exemple de santé. Merci pour ton soutien.

À mes oncles, tantes, cousins, cousines, mention spéciale pour Charles et Annie, merci de m'avoir hébergé à Paris pour mes semaines de cours à Saclay.

SOMMAIRE

Première partie : la circulation coronaire : rappels anatomiques, fonctionnels et quantification des flux

1. La vascularisation myocardique	20
1.1 Physiologie	20
1.1.1 Anatomie	20
1.1.2 La fonction circulatoire.....	23
1.1.3 La microcirculation coronaire.....	25
1.1.4 Les facteurs physiques de l'autorégulation coronaire	27
1.2 L'ischémie.....	29
1.2.1 L'adaptation cardiaque à l'effort.....	29
1.2.2 Relation entre la sévérité d'une sténose et le débit coronaire	30
1.2.3 Définition de l'ischémie.....	30
1.2.4 La cascade ischémique	31
1.2.5 L'altération de la microcirculation coronaire	32
1.3 La réserve coronaire.....	33
2. La scintigraphie myocardique	35
2.1 Les traceurs myocardiques technitiés	35
2.2 L'épreuve d'effort.....	36
2.3 Les agents de stress pharmacologiques	37
2.4 Déroulement de l'examen.....	42
2.5 Dosimétrie	43
3. Alternatives à l'étude de la réserve coronaire	45
3.1 Mesures invasives	45
3.1.1 la FFR : fractionnal flow reserve	45
3.1.2 Principe et réalisation de la FFR	45
3.1.3 Intérêt de la FFR	47
3.1.4 L'IFR : instantaneous wave free ratio	48
3.1.5 L'index de résistance microcirculatoire.....	49
3.2 Evaluation non invasive de la réserve coronaire.....	51
3.2.1 La TEP cardiaque	51
3.2.2 La RFM en IRM et TDM cardiaque.....	56

4.	L'analyse quantitative de la RFM en scintigraphie cardiaque	61
4.1	Les caméras semi-conductrices CZT	61
4.2	La mesure du flux myocardique sur CZT	63
4.3	Premiers résultats	64
4.4	Analyse et interprétation des images dynamiques	66
4.4.1	L'application Corridor4DM	66
4.4.2	Traitement des images	68

Deuxième partie : Evaluation de la réserve coronaire avec les caméras CZT, faisabilité et perspectives

1.	Introduction	71
2.	Matériel et Méthode	72
3.	Résultats	78
3.1	Distribution et caractéristiques des patients :	78
3.2	Analyse quantitative des flux et de la réserve coronaire	80
3.3	Analyse qualitative et fonctionnelle.....	84
4.	Discussion	86

SOMMAIRE DES FIGURES

Figure 1 : La circulation coronaire, d'après F.Netter, Atlas d'anatomie humaine(1)	21
Figure 2 : Illustration de la circulation et microcirculation myocardique	22
Figure 3 : Schéma illustrant les différentes couches de la paroi vasculaire d'après le Collège de Médecine Vasculaire et de Chirurgie Vasculaire (8).....	25
Figure 4 : Composition fonctionnelle du système artériel coronaire, représentation cardiaque porcine, d'après Feher et Sinusas (11)	27
Figure 5 : Schéma de la régulation cardio-vasculaire systémique lors d'un exercice physique (5)	29
Figure 6 : Relation entre le débit coronaire et le pourcentage de rétrécissement en diamètre d'une sténose d'après Gould en 1974 (16)	31
Figure 7 : La cascade ischémique, représentation classique en escalier (17)	32
Figure 8 : Représentation de la notion de réserve coronaire et de l'adaptation circulatoire en aval des sténoses, d'après Marano et al. (26).....	34
Figure 9 : Hexakis(2-methoxy-2-methylpropylisonitrile) technétium (source FDA).....	35
Figure 10 : Sous types de récepteurs à l'Adenosine, et mode d'action (30)	38
Figure 11 : Arbre décisionnel du choix de test de provocation d'après EANM 2015 (28).....	41
Figure 12 : Image de scintigraphie cardiaque classique (CHU Haut Lévêque, Bordeaux)	42
Figure 13 : Division en 17 segments de la paroi myocardique.....	43
Figure 14 : Principe de mesure de la FFR(41).....	47
Figure 15 : Résultats étude ADVISE II (43).....	49
Figure 16 : Probabilité, d'après Ziadi et al. de lésions tritronculaires sévères en fonction de la RFM (51).....	54
Figure 17 : Représentation bidimensionnelle du flux myocardique en fonction de la RFM et du DSM de stress d'après Jonhson et Gould (61).....	55
Figure 18 : Exemple de mesure de MPRI en séquence de perfusion permettant de visualiser la courbe d'entrée vasculaire, et les pics de captation en fonction de ROI placées sur le myocarde ventriculaire gauche, d'après Knaapen et al. (69).....	60
Figure 19 : Géométrie de détection de la caméra GE Discovery NM 530C (DNM) : détection multipinhole et volume reconstruit (70).....	62

Figure 20 : Représentation compartimentale des échanges entre le compartiment sanguin et le compartiment tissulaire myocardique	67
Figure 21 : Protocole d'acquisition pour la mesure de la réserve coronaire	74
Figure 22 : Représentation des images dynamiques et précoces	76
Figure 23 : Facteurs de risque cardiovasculaires.....	80
Figure 24 : Analyse de la distribution de la RFM en fonction des 5 tests de reconstruction ..	82
Figure 25 : Diagramme représentant le nombre de territoires altérés en fonction des 5 tests de reconstruction, Cut-off de positivité RFM<2.....	83
Figure 26 : Distribution des valeurs entre la RFM et la RFM avec CTK selon la méthode de Bland-Altman	83
Figure 27 : Distribution des DSM de stress avec et sans crosstalk selon la méthode de Bland-Altman.....	84
Figure 28 : Diagramme de qualité des images classée sur une échelle de 5.....	85
Figure 29 : Box plot des mesures de FEVG	86
Figure 30 : A arrivée biphasique du radiotracer avec injection manuelle. B Pic unique et homogène du radiotracer, lié à la pré-injection dans la tubulure de perfusion	90
Figure 31 : Cas d'un patient coronarien connu, porteur d'une atteinte tri-tronculaire, adressé pour douleurs thoraciques atypiques évolutives. A : scintigraphie cardiaque classique, interprétée comme normale sans hypofixation réversible au repos ou séquelles séquelles d'infarctus. B : mesure de la réserve coronaire, RFM significativement altérée dans les trois territoires (IVA = 1,7 / Cx = 1,62 / CD = 1,62). Devant la persistance des douleurs le patient bénéficie d'une coronarographie retrouvant une resténose intra-stent de la CD, de la Cx, et la progression des lésions connus sur l'IVA.	91
Figure 32 : Cas d'une patiente coronarienne connue, adressée pour douleurs thoraciques persistantes. A : scintigraphie cardiaque en faveur d'une séquelle d'infarctus latérale (4 segments) sans ischémie. B : mesure de la réserve coronaire, pas d'altération de la réserve coronaire de l'IVA et de la CD (respectivement 3,05 / 3,19), en revanche RFM faussement augmentée dans le territoire de la Cx (RFM = 4,25) avec des flux de repos et d'effort nettement diminués.....	92
Figure 33 : Cas d'une patiente adressée pour douleurs thoraciques avec découverte d'une anomalie de naissance de la CD. A : Scintigraphie standard avec aspect d'artéfact inférieur	

plus visible au repos. B : pas d'altération de la réserve coronaire dans les 3 territoires (IVA = 4,92 / Cx = 5,2 / CD = 3,53).....	93
Figure 34 : Classement pré-CFR et post CFR des populations en fonction de trois groupes : bas risque, risque intermédiaire et haut risque, d'après Murthy et al. (55)	95
Figure 35 : Différence des DSM de repos et de stress pour un groupe de patients diabétiques VS non diabétiques, d'après Assante et al. (86).....	95
Figure 36 : Exemple d'images standards, précoces et dynamiques. A : image dynamique avec un bruit de fond artéfactée par l'activité vasculaire jugée d'interprétation moyenne. B et C : respectivement images précoces et standards, avec un bon rapport signal sur bruit, images jugées excellentes.	98

SOMMAIRE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Données démographiques et caractéristiques cliniques	79
Tableau 2 : Flux de repos, d'effort (en mL.g-1.min-1) et de RFM avec et sans crosstalk (Ctk), moyenne et déviation standard des 5 tests	81

ANNEXES

Annexe 1 : Surveillance Rapiscan	111
Annexe 2 : Protocole d'injection	112
Annexe 3 : Valeurs absolues des DSM et des RFM des 10 patients	119

ABREVIATIONS

ADH : Hormone Antidiurétique
ASNS : Société Américaine de Cardiologie Nucléaire
BBG : Bloc de Branche Gauche
CD : Coronaire Droite
CG : Coronaire Gauche
CML : Cellule Musculaire Lisse
CTA : Courbe Temps Activité
Ctk : Crosstalk
Cx : Circonflexe
CZT : Cadmium Zinc Telluride
Ddp : Différence de potentiel transmembranaire
DSM : Débit Sanguin Myocardique
EANM : European association of Nuclear Medicine
ECG : ElectroCardioGramme
EE : Epreuve d'Effort
FC : Fréquence Cardiaque
FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche
FDRCV : Facteurs De Risque Cardio-Vasculaires
FMT : Fréquence Maximale Théorique
FFR : Fractionnal Flow Reserve
GMP : Guanosine Monophosphate Cyclique
HTA : Hypertension Artérielle
IFR : Instantaneous wave Free Ratio
IMC : Indice de Masse Corporelle
IMR : Indice de Résistance Microcirculatoire
IVA : InterVentriculaire Antérieure
IVP : InterVentriculaire Postérieure
LEE : Limitante Elastique externe
LEI : Limitante Elastique Interne

MEC : Matrice ExtraCellulaire
MIBI : Sestamibi
MPRI : Indexe de Perfusion Myocardique
NO : Oxyde Nitrique
PA : Pression Artérielle
Pd : Pression coronaire Distale
Qc : Débit cardiaque
RC : Réserve Coronaire
RFM : Réserve de Flux Myocardique
RPT : Résistance Périphérique Totale
RVP : RétroVentriculaire Postérieure
SCA : Syndrome Coronarien Aigu
SPM : Sctigraphie de Perfusion Myocardique
TEMP : Tomographie par Emission Monophotonique
TEP : Tomographie par Emission de Positon
VC : VasoConstriction
VD : Ventricule Droit
VES : Volume d'Ejection Systolique
VG : Ventricule Gauche
VR : VasoRelaxation

RESUME

Contexte : Depuis plusieurs années, la TEP et d'autres modalités d'imagerie (IRM, TDM) se développent pour proposer une analyse quantitative vraie de la perfusion myocardique, pour évaluer la circulation coronaire et la microcirculation. En raison de nombreux facteurs limitants, en particulier pour la TEP, ces avancées peinent à s'imposer. Récemment, l'apparition en scintigraphie des caméras à semi-conducteurs, rend possible la quantification des débits sanguins myocardiques (DSM) et des réserves de flux myocardiques (RFM). Malgré plusieurs études récentes, les protocoles n'ont jamais été comparés, ou optimisés.

Matériel et méthode : Il s'agissait d'une étude prospective, monocentrique, menée, au Centre Hospitalier Universitaire de Haut-Lévêque, entre février et juin 2018. Chaque patient bénéficiait d'une acquisition dynamique de repos et après stress pharmacologique afin d'étudier les DSM et les RFM, avec une reconstruction selon 5 modèles (grâce au list-mode) : 3 de 6 minutes, et 2 de respectivement 4 et 3 minutes. Le critère de jugement principal était l'absence de différence significative des valeurs entre les 5 protocoles et la durée minimale d'acquisition nécessaire sans perte d'information. Les objectifs secondaires étaient l'analyse visuelle et fonctionnelle des images dynamiques VS précoces VS standards, et l'étude de la fonctionnalité crosstalk (Ctk) proposée par le software corridor4DM®.

Résultats : Dix patients ont été inclus. L'analyse des DSM et de RFM ne montrait pas de différence entre les trois tests de 6 minutes ($p=0,66$ et $p=0,15$), une différence apparaissait lorsque la durée de l'examen diminuait à 4 minutes ($p<0,001$). Avec le Ctk une différence persistait entre tous les tests ($p=0,02$). L'analyse visuelle ne retrouvait pas de différence entre les images dynamiques, précoces et standards, les FEVG étaient significativement différentes uniquement pour les images dynamiques versus échographiques ($p<0,05$).

Conclusion : Notre étude confirme la faisabilité d'un protocole d'une durée totale d'environ 13 minutes, grâce à des acquisitions dynamiques de repos et de post stress de 6 minutes, pour quantifier les DSM et les RFM, tout en conservant une analyse visuelle et fonctionnelle optimale de scintigraphie cardiaque.

PREMIERE PARTIE :

**La circulation coronaire :
rappels anatomiques, fonctionnels et quantification des flux**

1. La vascularisation myocardique

1.1 Physiologie

1.1.1 Anatomie

La circulation coronaire dispose de deux grands types de vaisseaux qui permettent d'assurer une vascularisation optimale pour le myocarde, les artères épicaudiques et les artères intra-myocardiques.

Les artères épicaudiques variant de 2 à 4mm de diamètre cheminent à la surface du cœur et sont les seules visibles lors de la réalisation d'une coronarographie. Elles correspondent aux artères coronaires à proprement parlé, qui réalisent une véritable couronne autour du cœur, postérieure par les artères qui longent le sillon auriculo-ventriculaire et une anse antérieure constituée essentiellement de l'artère inter ventriculaire antérieure (IVA) qui chemine dans le sillon inter ventriculaire.

On distingue une artère coronaire gauche (CG) et une artère coronaire droite (CD) (figure 1) :

- Le réseau coronaire gauche prend naissance au niveau du sinus de Valsalva antéro-gauche et débute par le tronc commun (TC) variant de 2 à 4 cm de longueur puis bifurque en IVA et circonflexe (Cx).
 - L'IVA chemine le long du sillon inter-ventriculaire antérieur jusqu'à l'apex et donne des artères septales pour les 2/3 supérieurs du septum et des diagonales pour la paroi antérieure du ventricule gauche. Sa segmentation coronarographique comprend 3 segments en fonction de la naissance des artères septales et diagonales.
 - La circonflexe chemine sous l'auricule gauche en contournant horizontalement la face gauche du cœur, dans le sillon auriculo-ventriculaire gauche et termine son trajet à la face inférieure du ventricule gauche. Au cours de son trajet elle donne naissance à des artères marginales ou postéro-latérales permettant de vasculariser la face latérale du ventricule gauche.
- Le réseau coronaire droit prend la forme d'un « C » dans le sillon auriculo-ventriculaire antérieur, et se divise en 3 segments, assurant la vascularisation du ventricule droit

(VD) et la partie inférieure du ventricule gauche. Il se divise à la partie inférieure du cœur en artère :

- Interventriculaire postérieure (IVP)
- Rétroventriculaire gauche (RVG)

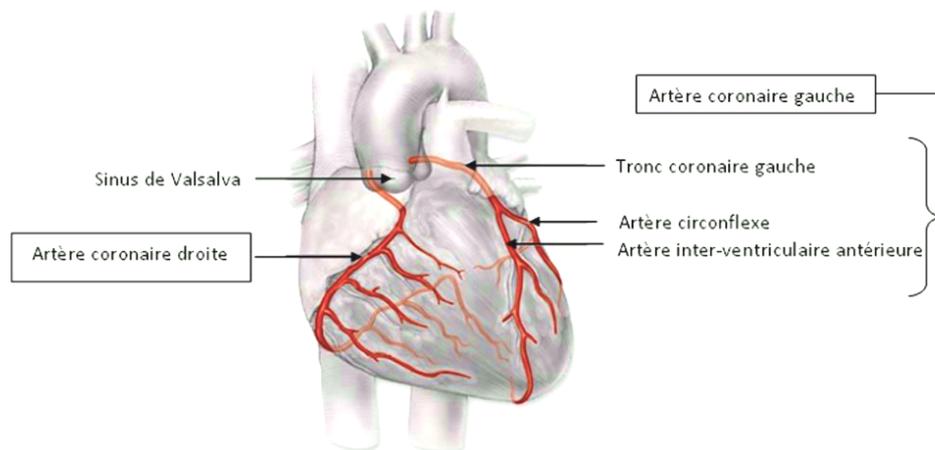


Figure 1 : La circulation coronaire, d'après F.Netter, Atlas d'anatomie humaine (1)

La notion de dominance dépend de l'artère vascularisant la paroi diaphragmatique et le septum inférieur du VG : droite dans 85% des cas, gauche dans 10% et équilibré dans 5% des cas.

La circulation coronaire est également sous la dépendance de très nombreux vaisseaux intra-myocardiques de plus petite taille, pré-artériolaires de 100-500 micron et artériolaires <100 micron, étendus jusqu'à l'endocarde réalisant un réseau anastomotique sous endocardique (1).

Finalement, la circulation coronaire comprend deux grands compartiments : d'une part la macrocirculation des artères épicaudiques qui ont un rôle de conductance et qui représentent 5 à 10% du réseau coronaire anatomique (figure 2), d'autre part, la microcirculation (artères de moins de 200 microns) qui a un rôle de résistance et qui représente 90 à 95% de la résistance vasculaire globale de l'arbre coronaire (2).

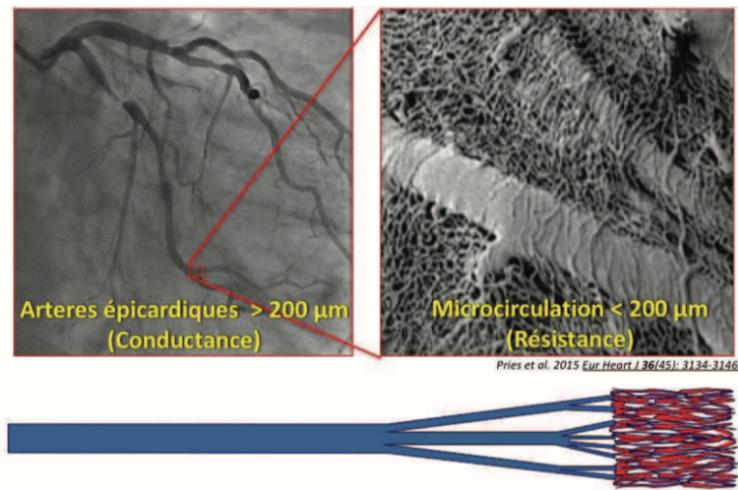


Figure 2 : Illustration de la circulation et microcirculation myocardique

Le réseau coronaire est dit terminal en l'absence d'anastomose entre les artères coronaires droites et gauches. 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).

Variation anatomique

L'incidence est de 1% dans la population avec : des anomalies congénitales dans 9 cas sur 10, et des fistules coronariennes dans 1 cas sur 10 (3) :

- Naissance séparée de l'IVA et de l'artère Cx : absence de tronc commun.
- Naissance de la CD ou de la Cx à partir des sinus coronaires : possible ischémie myocardique.
- Naissance du tronc commun de l'artère pulmonaire : conséquences graves, voire létales.

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 entraîner des douleurs angineuses.

1.1.2 La fonction circulatoire

La circulation coronaire doit répondre à la demande métabolique du myocarde en apportant l'oxygène et les métabolites nécessaires à son fonctionnement. Elle constitue une entité singulière dotée d'un système d'autorégulation précis et rapide, qui permet une adaptation immédiate répondant à la demande métabolique accrue.

D'après *Dauzat*, le principal rôle du cœur est d'assurer à l'ensemble des organes et des tissus un débit sanguin permettant l'apport en nutriments et en oxygène ainsi que l'élimination des déchets métaboliques. Ce débit doit être délivré sous une pression artérielle adaptée à chaque organe en fonction de ses besoins propres, sans compromettre l'équilibre général (4).

La circulation coronaire se distingue des autres circulations locales par deux caractéristiques essentielles. D'une part, le métabolisme myocardique est presque exclusivement aérobie et d'autre part l'extraction d'oxygène par le myocarde est quasi maximal à l'état basal.

La microcirculation coronaire, constituée par les artérioles et les capillaires coronaires, est le siège de l'autorégulation métabolique qui garantit cet équilibre (5).

La consommation en oxygène du myocarde (MvO_2) est déterminée par le produit du débit coronaire et de la différence artério-veineuse du contenu en oxygène, quasi maximale à l'état basal. Ainsi, une demande accrue ne peut être assurée que par une augmentation immédiate du débit coronaire par une « adaptation métabolique » du tonus artériolaire, de façon à assurer l'adéquation entre les besoins et la demande en oxygène du myocarde et ne pas générer une situation d'ischémie.

La pression artérielle (PA) dépend du débit cardiaque (Q_c) et de la résistance périphérique totale (RPT), telle que : $PA = Q_c \times RPT$. Le débit cardiaque est le produit de la fréquence cardiaque (FC) par le volume d'éjection systolique (VES) tel que : $Q_c = FC \times VES$ (4). 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 :

$$PA = FC \times VES \times RPT.$$

- 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 β_1 , les récepteurs vasculaires α (effet vasoconstricteur) et β_2 (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, hormone antidiurétique (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»).

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



POINTS CLES:



- **Deux grands compartiments vasculaires : les artères coronaires, et la microcirculation**
- **Objectif : répondre à la demande métabolique du myocarde**
- **La microcirculation est le siège de l'autorégulation garantissant l'équilibre**

1.1.3 La microcirculation coronaire

La microcirculation coronaire correspond à un réseau complexe et hétérogène de vaisseaux artériolaires et pré-artériolaires responsables de la régulation du flux sanguin myocardique (figures 3, 4). Elle assure notamment les apports en métabolites et en oxygène nécessaires au fonctionnement du myocarde.

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, média et adventice (6) :

- L'intima : couche interne de la paroi vasculaire. Elle est formée 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).

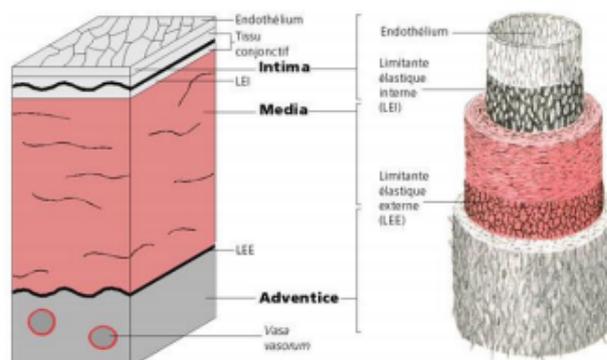


Figure 3 : Schéma illustrant les différentes couches de la paroi vasculaire d'après le Collège de Médecine Vasculaire et de Chirurgie Vasculaire (8)

- Le myocyte vasculaire, acteur de la vasomotricité

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 (4). 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 (7).

La contraction du myocyte vasculaire répond à un couplage chimio-mécanique (une augmentation du taux de calcium intracellulaire entraîne 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) (4).

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) (8). 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 » (8).

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 ».

Par contre, en cas de dysfonction endothéliale, la production de NO entraîne également un effet thrombotique, une inflammation pariétale vasculaire, une augmentation de l'adhésion cellulaire et une prolifération des cellules musculaires lisses (9).

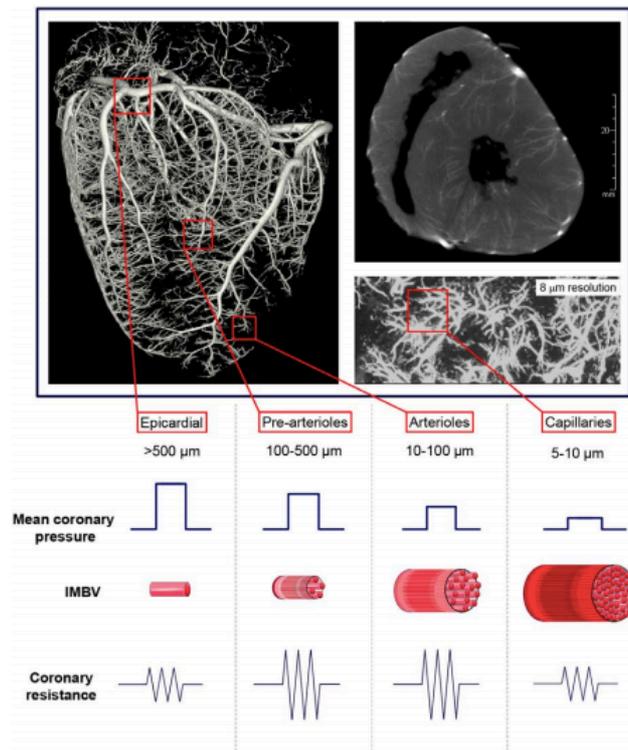


Figure 4 : Composition fonctionnelle du système artériel coronaire, représentation cardiaque porcine, d'après Feher et Sinusas (11)

1.1.4 Les facteurs physiques de l'autorégulation coronaire

La pression de perfusion coronaire est maintenue constante par un système d'autorégulation complexe permettant d'adapter finement le débit coronaire aux besoins métaboliques et hémodynamiques du cœur.

Le contrôle du tonus vasculaire est assuré par deux systèmes qui sont liés mais qui fonctionnent selon des mécanismes distincts. Celui qui régule la pression de perfusion coronaire en fonction des fluctuations hémodynamiques locales et les contraintes mécaniques externes correspond à l' « autorégulation hémodynamique ».

Celui qui régule le débit en fonction des besoins métaboliques du muscle cardiaque, donc dépendant de la consommation myocardique en oxygène, correspond à « l'autorégulation métabolique ».

L'autorégulation coronaire permet au flux de rester constant avec une large tolérance en dessous de la pression artérielle systémique tant que les déterminants de la consommation myocardique d'oxygène demeurent constants (10).

Lorsque la pression artérielle est en dessous du seuil d'autorégulation, les résistances artérielles diminuent au maximum et la pression devient alors flux dépendante. Le flux coronaire physiologique au repos est en moyenne compris entre 0,7 et 1mL/min/g de myocarde et peut augmenter entre quatre et cinq fois durant l'hyperhémie maximale (11).

Le flux coronaire maximal est réduit avec le raccourcissement de la diastole qui réduit la perfusion sous endocardique comme la tachycardie ou bien par des facteurs réduisant la perfusion sous endocardique, comme la précharge.

Le flux basal peut lui être augmenté par différents facteurs comme l'hypertension artérielle systémique, la tachycardie et l'augmentation de la contractilité myocardique ou par des facteurs réduisant l'oxygénation myocardique comme l'anémie ou l'hypoxie.



POINTS CLES:



- **Le flux coronaire est sous la dépendance de facteurs hémodynamiques et métaboliques**
- **Celui-ci peut être multiplié par un facteur 4 à 5 entre le repos et l'effort**
- **Il permet d'assurer un apport suffisant, à la demande métabolique accrue**

1.2 L'ischémie

1.2.1 L'adaptation cardiaque à l'effort

Dauzat explique la séquence régulatrice lors de l'exercice musculaire (4) :

- 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.
- Lorsque la masse musculaire concernée est importante, la VR provoque une chute de la RPT.
- Le débit cardiaque Q_c étant à ce stade inchangé, il en résulte une chute de la PA, activant le baroréflexe.
- La régulation par le système nerveux (sympathique/parasympathique) est mise en jeu.
- Par vasoconstriction (VC), la pression systolique augmente, alors que la pression diastolique diminue légèrement.
- 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).

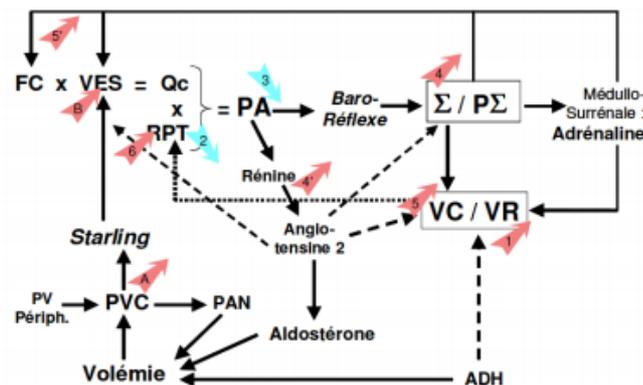


Figure 5 : Schéma de la régulation cardio-vasculaire systémique lors d'un exercice physique (5)

1.2.2 Relation entre la sévérité d'une sténose et le débit coronaire

Une sténose coronaire significative entraîne mécaniquement une baisse du débit coronaire. A l'état basal, il existe un phénomène d'auto-régulation qui fait que cette baisse du débit coronaire en aval d'une sténose est compensée par une vasodilatation coronaire. La vasodilatation entraîne une diminution des résistances vasculaires qui compense l'augmentation des résistances liée à la sténose, permettant de conserver un débit coronaire constant.

Ce phénomène d'auto-adaptation reste efficace jusqu'à une diminution d'environ 80% du diamètre coronaire, au-delà, le mécanisme est dépassé et la vasodilatation maximale ne suffit plus à maintenir un débit constant. Le débit en aval chute alors rapidement entraînant une ischémie myocardique au moindre effort voire au repos (12).

1.2.3 Définition de l'ischémie

L'ischémie correspond à une souffrance tissulaire en rapport avec une insuffisance d'apport en oxygène. Il s'agit donc d'une situation de déséquilibre entre les apports et les besoins de l'organe ne lui permettant plus d'assurer son métabolisme aérobie.

Le plus souvent le mécanisme correspond à une altération perfusionnelle, mais il peut rarement s'agir d'une autre cause (anémie profonde) (figure 6).

L'infarctus est défini histologiquement comme une mort cellulaire consécutive à une ischémie prolongée (13). L'ischémie est un phénomène transitoire et réversible, l'infarctus est quant à lui un phénomène prolongé et irréversible.

L'étiologie principale de l'insuffisance coronarienne est l'artériosclérose, les autres causes sont plus rares et peuvent correspondre à des spasmes coronariens (Angor de Prinzmetal), des malformations congénitales, des coronarites, ou résulter d'une origine iatrogène (chimiothérapie par 5FU, radiothérapie).

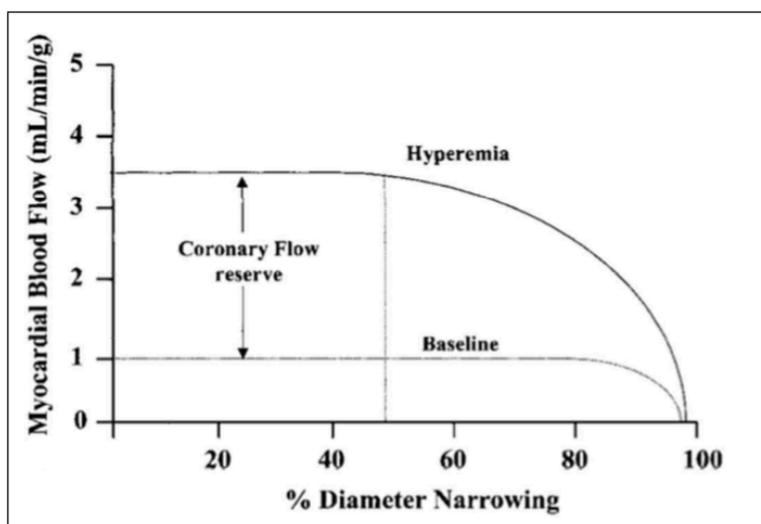


Figure 6 : Relation entre le débit coronaire et le pourcentage de rétrécissement en diamètre d'une sténose d'après Gould en 1974 (16)

1.2.4 La cascade ischémique

Les travaux réalisés sur la physiopathologie de l'ischémie myocardique ont démontré que la souffrance myocardique liée à l'insuffisance d'apport en oxygène se traduit par une succession de manifestations, connue sous le nom de cascade ischémique (figure 7), représentée sous la forme d'un escalier dont chaque marche correspond à une étape de la cascade (14).

- L'anomalie perfusionnelle en est le premier élément, puisqu'il s'agit du primum movens de l'ischémie myocardique.
- S'ensuivent des anomalies de la cinétique segmentaire dans le territoire concerné intéressant chronologiquement la fonction diastolique puis la fonction systolique si l'ischémie se prolonge.
- Puis les manifestations électriques apparaissent, et précèdent les douleurs thoraciques angineuses, qui constituent le dernier élément de la cascade. Ces dernières expliquent la possibilité de mort subite inaugurale, par survenue d'un trouble du rythme ventriculaire chez un patient pourtant asymptotique à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde.

Les anomalies perfusionnelles sont donc précoces, les manifestations cliniques et électriques plus tardives.

Les tests actuels à la recherche d'une ischémie myocardique s'intéressent aux différentes étapes de la cascade. L'électrocardiogramme (ECG) d'effort recherche des anomalies électriques, tandis que l'échographie de stress recherche une dysfonction de la cinétique segmentaire ou globale. En revanche, l'IRM et la scintigraphie myocardique détectent l'anomalie perfusionnelle précoce, premier élément de la cascade ischémique.

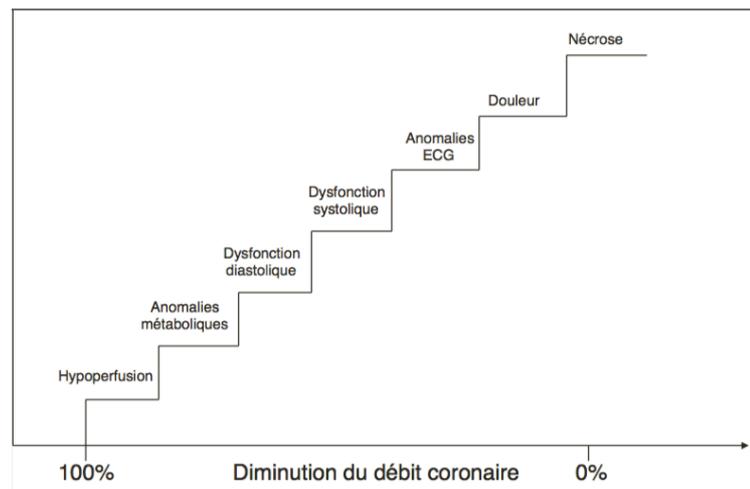


Figure 7 : La cascade ischémique, représentation classique en escalier (17)

1.2.5 L'altération de la microcirculation coronaire

La dysfonction microvasculaire regroupe plusieurs causes possibles comme : le dysfonctionnement des cellules musculaires lisses, le remodelage microvasculaire, la raréfaction vasculaire, l'obstruction luminale, l'inflammation et la dysfonction endothéliale (15).

Ces anomalies peuvent résulter soit d'une souffrance aiguë myocardique comme au cours de l'infarctus soit d'une altération chronique microvasculaire comme chez le patient diabétique (16).

La problématique de l'atteinte microvasculaire est une situation courante.

Un scénario fréquent est celui des patients présentant un test de stress positif et l'absence de sténose significative épicaudique lors de la coronarographie, ce qui représente 20% des patients bénéficiant d'une coronarographie (17).

L'atteinte microvasculaire est également suspectée chez le patient ayant bénéficié d'une angioplastie coronarienne, et dont l'amélioration clinique au décours du geste n'est pas significative ou est incomplète, concernant environ 30% des patients (18).

La détection d'une atteinte micro-vasculaire permet de fournir un diagnostic définitif au patient, d'éviter la réalisation d'autres investigations inutiles, coûteuses et potentiellement iatrogènes, et d'assurer un traitement médicamenteux adapté (19).

1.3 La réserve coronaire

La notion de réserve coronaire (RC) a été développée par Gould dans les années 1970. Elle est définie comme le rapport entre le débit coronaire maximal, en réponse à un effort maximal ou après injection d'un vasodilatateur, et le débit coronaire basal (de repos). Ce rapport est compris entre 4 et 5 chez un sujet sain indemne de lésion coronaire, et peut être bien plus important chez le marathonien (20). Le débit coronaire est principalement régulé au niveau artériolaire. La résistance au flux est faible au repos dans des coronaires normales.

À l'effort, le principal mécanisme permettant l'adaptation du flux coronaire, en réponse à l'augmentation des besoins myocardiques en oxygène, est la vasodilatation artériolaire.

La capacité des artères coronaires à accroître leur débit entre le repos et l'effort est définie comme la RC. La capacité d'adaptation du débit est inversement corrélée au degré de sténose coronaire (21).

En cas de sténose >75%, la perfusion myocardique est maintenue au repos mais la vasodilatation artériolaire dans le territoire d'aval est déjà maximale à l'état basal (figure 8). Elle ne peut donc augmenter, durant un effort ou au cours d'un test pharmacologique, que dans les territoires myocardiques sans sténose significative (22,23).

Le territoire en aval d'une sténose coronaire serrée a donc, à l'effort, un apport en oxygène inférieur aux besoins myocardiques, provoquant une ischémie myocardique.

Cette diminution de la RC peut être évaluée de manière fiable au cours d'un effort

permettant d'atteindre la FMT, au cours d'un effort sous-maximal associé à un vasodilatateur artériolaire, ou au cours d'un test pharmacologique seul.

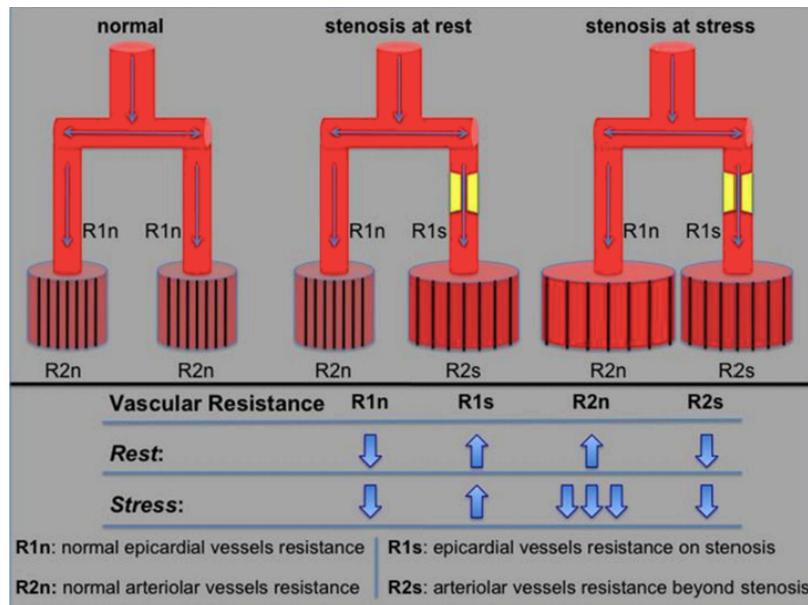


Figure 8 : Représentation de la notion de réserve coronaire et de l'adaptation circulatoire en aval des sténoses, d'après Marano et al. (26)



POINTS CLES :



- A l'état basal, en cas de sténose serrée, la vasorelaxation maximale d'aval assure l'équilibre
- Si augmentation des besoins (situation de stress), la vasodilatation étant déjà maximale au repos → souffrance tissulaire
- L'anomalie perfusionnelle est le premier élément de la cascade ischémique
- L'atteinte microvasculaire est fréquente, à l'origine de troubles perfusionnels
- La RC est le reflet de la capacité d'adaptation vasculaire du myocarde, lors d'une situation de stress

2. La scintigraphie myocardique

2.1 Les traceurs myocardiques technitiés

Développés dans les années 1990, il s'agit essentiellement de 2 molécules : le sestamibi (MIBI®) et la tétréfosphine (Myoview®), sont des cations lipophiles qui diffusent passivement à travers la membrane cellulaire. Elles se fixent sur les mitochondries des cardiomyocytes et représentent un reflet de l'activité mitochondriale, donc de la viabilité cellulaire.

Il n'y a pas de phénomène de redistribution significatif (<20%), ce qui permet de réaliser l'acquisition à distance de l'injection; en revanche, l'absence de redistribution impose une seconde injection pour l'imagerie de stress avec une dose plus importante, afin de masquer l'activité de repos.

Les traceurs technitiés sont les plus largement utilisés en France pour l'imagerie de perfusion myocardique en scintigraphie TEMP (tomographie par émission mono-photonique) en raison de leurs nombreux avantages comparativement au Thallium : la moindre irradiation, leur mode de production à partir d'un générateur et non à partir d'un cyclotron, le coût de production plus faible, et l'absence de redistribution significative permettant la réalisation d'image plus tardive.

○ La ^{99m}Tc -tétréfosphine (figure 9) est un complexe cationique du radio-isotope technétium-99m, de formule chimique : $\text{C}_{36}\text{H}_{66}\text{N}_6\text{O}_6\text{Tc}$. Elle est captée par la cellule myocardique par diffusion membranaire, indépendamment de la pompe Na-K-ATPase, et liée au métabolisme mitochondrial.

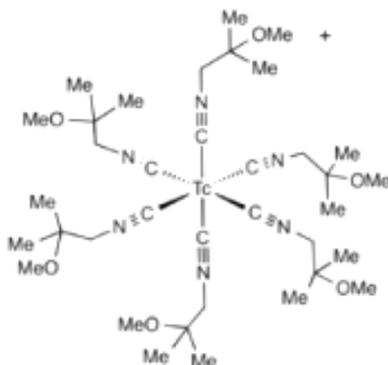


Figure 9 : Hexakis(2-methoxy-2-methylpropylisonitrile) technétium (source FDA)

Sa distribution intra-myocardique reflète le débit coronaire de chaque territoire vasculaire des vaisseaux épicaux, jusqu'à la microcirculation coronaire. De ce fait, une sténose coronaire (macro-angiopathie) ou une altération distale de la microcirculation (micro-angiopathie) peuvent entraîner 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 » et de « faux positifs » sont possibles (24).

La fixation myocardique de ce traceur dépend de deux paramètres : du flux sanguin, et de la fraction d'extraction du traceur.

- Le Methoxy-Isobutyl-Isonitril ou MIBI[®], est un complexe cationique lipophile, qui traverse la membrane cellulaire passivement selon la différence de potentiel transmembranaire (ddp).

Il s'accumule dans les mitochondries en suivant le gradient électrique de part et d'autre de la membrane mitochondriale. La fraction d'extraction myocardique au premier passage est de 65% et elle est corrélée au débit coronarien. Quatre-vingt-quinze pourcent du MIBI intracellulaire se trouvent dans les mitochondries. La captation du MIBI est 10 fois plus élevée dans le myocyte que dans les autres cellules.

Le MIBI a une élimination hépato biliaire prépondérante. Ceci est à l'origine d'une fixation importante dans la vésicule biliaire et d'une excrétion dans l'intestin grêle, sources d'artéfact de reconstruction. Il a également une élimination urinaire.

2.2 L'épreuve d'effort

Il s'agit du moyen le plus physiologique d'obtenir un débit coronaire maximal. 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 radiotracteur 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 (25). En cas d'épreuve d'effort sous-maximale (<85% de la FMT) la sensibilité globale de la scintigraphie de perfusion myocardique (SPM) chute significativement (24).

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

La Société Française de Cardiologie ne propose pas de réaliser une épreuve d'effort en cas de bloc de branche gauche (BBG) et/ou de stimulateur cardiaque, en raison de l'asynergie de contraction du ventricule gauche pouvant provoquer des hétérogénéités de perfusion septales et apicales (26).

2.3 Les agents de stress pharmacologiques

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 ostéo-articulaires, manque de motivation...). Aussi, il est donc possible d'effectuer un stress pharmacologique à la place ou en association (figure 10, 11).

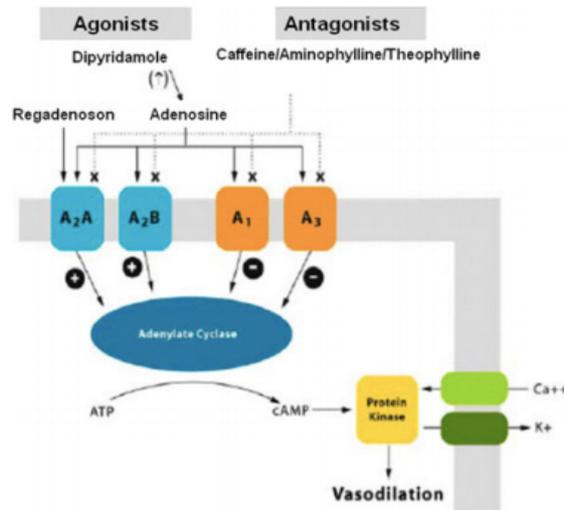


Figure 10 : Sous types de récepteurs à l'Adenosine, et mode d'action (30)

○ Le dipyridamole (Persantine®) : puissant vasodilatateur, il agit principalement sur les artères coronaires en inhibant la captation d'adénosine par les globules rouges et les cellules endothéliales (effet antagoniste), il augmente ainsi la concentration plasmatique de l'adénosine endogène et majore son activité vasodilatatrice.

Il est une alternative possible à l'effort pour l'obtention d'un débit coronaire maximal préalable à l'injection du radiopharmaceutique.

Dans certains cas, une ischémie aigüe peut 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 coronaire sténosé avec réserve coronaire altérée.

D'après l'étude de Ranhosky portant sur près de 4000 patients, les effets secondaires principaux sont bénins et peu durables : douleurs thoraciques, céphalées et vertiges (27).

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 (27).

Les effets du dipyridamole sont inhibés par les antagonistes des récepteurs de l'adénosine, tels que la théophylline et ses dérivés, et les bases xanthiques 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 dans les 12 heures précédant l'administration du dipyridamole.

Par inhibition de la recaptation de l'adénosine endogène, le dipyridamole peut également engendrer une bronchoconstriction (récepteurs A2B, A3) et s'avérer dangereux en cas d'asthme non contrôlé. Par ailleurs, son action sur le nœud sinusal et atrio-ventriculaire peut occasionner des troubles graves de la conduction, d'où la contre-indication absolue en cas de Bloc auriculo-ventriculaire de deuxième degré.

Le dipyridamole présente des contre-indications :

- Communes aux tests de provocation : infarctus du myocarde récent, angor instable, sténose serrée du tronc commun non pontée, arythmie grave non contrôlée, insuffisance cardiaque non contrôlée.

- Spécifiques : une hypotension artérielle systolique (<90 mmHg), un bronchospasme sévère non traité, un bloc auriculo-ventriculaire du 2^{ème} ou 3^{ème} degrés, un syndrome du QT long, une HTAP sévère, un accident vasculaire cérébral récent.

- L'adénosine : molécule naturellement présente dans l'organisme, qui régule le flux sanguin dans le lit coronaire par le biais de récepteurs puriniques, entraînant via une adénosine-kinase, la relaxation des muscles lisses. Son effet vasodilatateur est comparable à celui de la papavérine.

Sa demi-vie est très courte, environ 10 secondes, ce qui entraîne une interruption quasi-immédiate des effets dès l'arrêt de l'injection et rend donc nécessaire une administration par voie intra-veineuse continue à l'aide d'une seringue électrique.

Les effets indésirables mineurs sont fréquents, secondaires à l'effet vasodilatateur systémique. Il s'agit de bouffées congestives avec sensation de chaleur, de gêne thoracique différente de l'angor habituel éventuel, de dyspnée, de céphalée (28).

Les effets indésirables majeurs sont rares: bronchospasme, hypotension artérielle sévère, bloc auriculo-ventriculaire, bradycardie, sous-décalage du segment ST, arythmies ventriculaires.

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté aux doses employées. Celui-ci se manifeste théoriquement par une hypotension sévère avec bradycardie, voire asystolie. On peut utiliser les bases xanthiques comme antidote mais la demi-vie très brève de l'adénosine ne rend pas nécessaire le recours à cet antidote et le simple arrêt de l'injection suffit. Les contre-indications sont les mêmes que pour le dipyridamole.

- 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 BBG, stimulateur cardiaque, où lors d'impossibilité d'effectuer un effort maximal. Il est conseillé d'associer l'injection de Régadénoson à un effort minimal (25). Le Régadénoson a l'avantage d'avoir moins d'effets secondaires que l'adénosine ou le dipyridamole.

L'étude ADVANCE (étude de phase III multicentrique) qui compare les effets secondaires entre adénosine et Régadénoson observe, moins de douleurs thoraciques, et de flush dans le bras régadénoson, mais plus de céphalées (29 % contre 16 %) (29). Comme pour le dipyridamole, en cas d'effets indésirables trop importants, l'aminophylline peut être utilisée comme antidote.

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. Compte tenu de sa demi-vie courte, de ses caractéristiques pharmacodynamiques, de ses effets secondaires moins nombreux, et de son utilisation possible en cas de bronchospasme, il s'agit d'un agent de stress pharmacologique idéal pour l'étude de la perfusion myocardique dans les cas où l'effort physique est impossible.

Les principales contre-indications sont le bloc auriculo-ventriculaire de haut degré, l'hypotension sévère, l'angor instable, l'insuffisance cardiaque décompensée. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en particulier chez le patient âgé, insuffisant rénal ou hépatique.

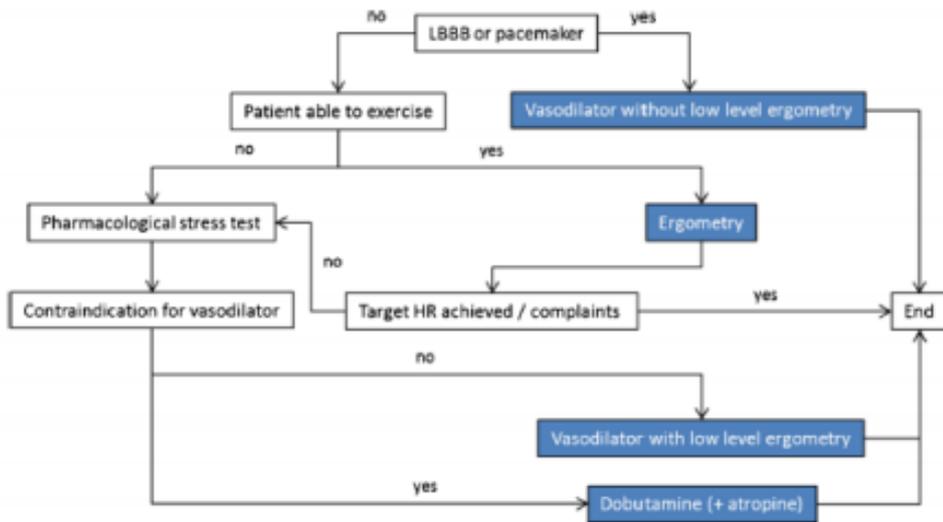


Figure 11 : Arbre décisionnel du choix de test de provocation d'après EANM 2015 (28)

Une étude récente de Vasu et *al.* a comparé les propriétés vasodilatatrices de ces agents pharmacologiques chez 15 patients volontaires sans antécédent coronarien particulier. Le régadénoson induit une augmentation du flux coronaire plus importante que l'adénosine ou le dipyridamole ($3,58 \pm 0,58$ vs. $2,81 \pm 0,67$ vs $2,78 \pm 0,61$ ml/min/g, $p=0,0009$ et $p=0,0008$ respectivement) et de la réserve de flux myocardique (RFM) ($3,11 \pm 0,63$ vs $2,7 \pm 0,61$ vs $2,61 \pm 0,57$, $p=0,02$ et $p=0,04$ respectivement), en faisant un agent de stress idéal pour la quantification des flux coronaires (30).

Nous avons également démontré que la qualité des images obtenues après un stress pharmacologique par régadénoson, pouvait être significativement améliorée par l'utilisation d'une activité physique minime par « Handgrip » pendant les 5 minutes suivant l'injection, comparativement au patient ne réalisant pas cette activité (31).

2.4 Déroulement de l'examen

L'objectif de la scintigraphie de perfusion myocardique est de comparer des images de la perfusion myocardique à l'état basal, avec celles obtenues après un stress maximal permettant d'atteindre un débit vasculaire coronaire maximal (figure 12).

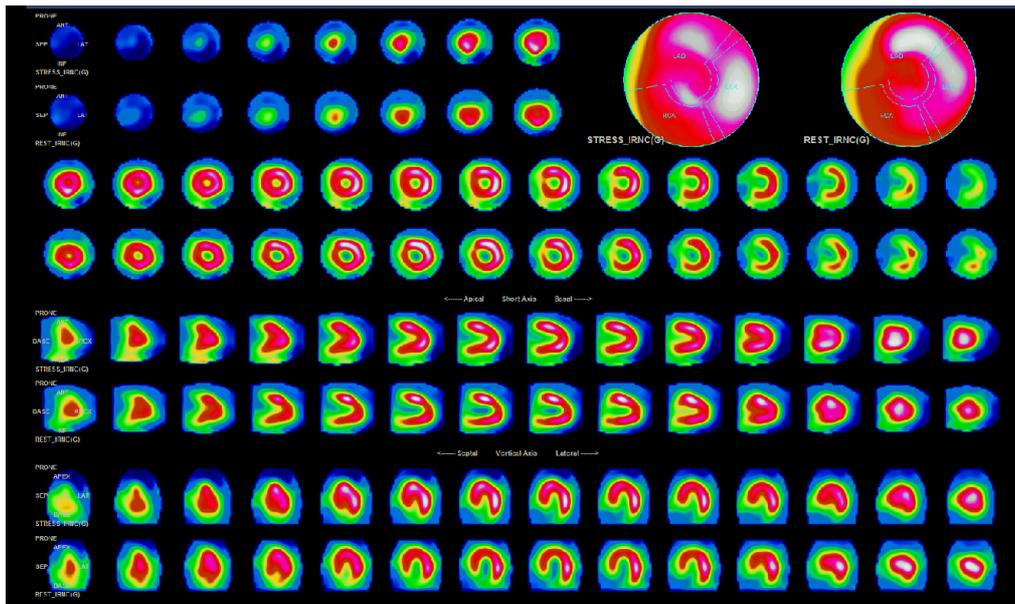


Figure 12 : Image de scintigraphie cardiaque classique (CHU Haut Lévêque, Bordeaux)

- Protocole : les agents technitiés sont de loin les radiopharmaceutiques les plus utilisés en imagerie TEMP, permettant de réaliser des protocoles repos-stress, stress-repos sur une demi-journée ou deux jours.

Le patient sera soumis à un test de provocation, correspondant à un effort physique en l'absence de contre-indications, ou à un stress pharmacologique dans les autres cas.

- Acquisition : les reconstructions tomoscintigraphiques donnent l'image de la distribution intramyocardique du traceur, en 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, sur les caméras d'Anger classiques, est réalisée sous forme de plusieurs projections planes pendant une rotation de la gamma-caméra de 180° autour du patient.

Le temps d'acquisition est de 10 à 15 minutes pour la ^{99m}Tc -téthrofosmine, le patient étant placé en décubitus dorsal ou ventral. Depuis peu, l'utilisation plus large des caméras constituées de détecteurs à semi-conducteurs est un véritable progrès. Il s'agit de Cadmium-Zinc-Telluride (CZT).

Ces détecteurs transforment directement le photon gamma en une impulsion électrique, sans recours à un photon lumineux intermédiaire et à la technologie complexe des photomultiplicateurs, ce qui permet d'améliorer la résolution spatiale et énergétique, de diminuer les doses injectées et les temps d'acquisition.

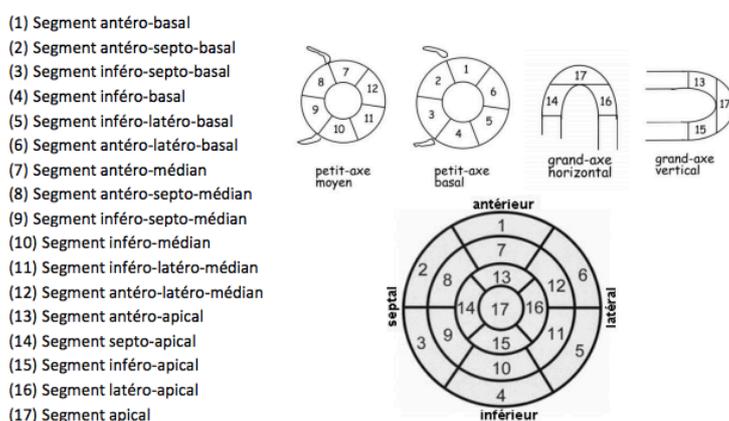


Figure 13 : Division en 17 segments de la paroi myocardique

2.5 Dosimétrie

La dosimétrie de l'imagerie cardiaque est un point important, puisque qu'une approche diagnostique en particulier en matière de dépistage, se doit d'être la moins irradiante possible et d'une totale innocuité.

Ainsi, la dose efficace reçue lors d'une scintigraphie cardiaque avec un protocole en un jour selon une séquence repos-effort est d'environ 5 à 6mSv (32). En comparaison, pour le corotDM avec les moyens actuels de réduction de dose, la dosimétrie peut varier de 5,1mSv à 12,2mSv (33). Pour la coronarographie diagnostique de 4 à 8mSv (médiane = 5,4) et de 10 à 12mSv si une angioplastie trans-luminale (ATL) est réalisée, pour un scanner thoraco-abdomino-pelvien, la dose efficace est d'environ 40mSv (34).

L'irradiation naturelle en France n'est, quant à elle, que d'environ 2,5mSv par an. Cette dose varie en fonction des régions du monde, où elle peut atteindre jusqu'à 50mSv voire 200mSv par an.

La scintigraphie cardiaque se place donc dans le rang des examens peu irradiants, les doses reçues sont inférieures à celles du corotDM et de la coronarographie, et les progrès technologiques des dernières caméras (semi-conducteurs) tendent à encore faire diminuer cette dose, en augmentant la sensibilité de détection.



POINTS CLES :



- **La scintigraphie myocardique permet de visualiser précocement l'atteinte perfusionnelle, avec une dosimétrie favorable**
- **Le patient est soumis à un stress : physique ou pharmacologique**
- **Les agents technitiés sont les plus largement utilisés**
- **Les anomalies observées ne permettent pas de distinguer une atteinte épicaordique d'une atteinte microcirculatoire**

3. Alternatives à l'étude de la réserve coronaire

3.1 Mesures invasives

3.1.1 la FFR : fractionnal flow reserve

La mesure de la FFR est une méthode simple pour évaluer de manière invasive le retentissement fonctionnel d'une lésion coronaire. En effet, l'angiographie seule est souvent imparfaite pour déterminer le caractère significatif d'une sténose coronaire, et ne permet pas d'obtenir une approche fonctionnelle.

Si la problématique reste simple pour les sténoses minimales (<40%) ou très sévères (>70%), une catégorie importante de sténoses, dites intermédiaires (40-70%), doivent bénéficier d'une évaluation fonctionnelle qui déterminera le bénéfice d'une revascularisation.

La FFR permet de répondre à cette question dans la foulée de la coronarographie, alors que les tests non invasifs imposent une stratégie en deux temps.

La FFR est bien corrélée avec les tests fonctionnels d'ischémie habituels (épreuve d'effort, échographie de stress, scintigraphie). Les résultats positifs des études cliniques, notamment DEFER, FAME et FAME 2 ont permis le développement de cette technique depuis quelques années, notamment pour l'atteinte coronaire pluritronculaire (35–37).

L'angioplastie guidée par FFR a donc fait son apparition dans les recommandations européennes de 2010 sur la revascularisation coronaire avec un niveau de recommandation de classe I. L'angioplastie guidée par la FFR est alors recommandée pour la détection de l'ischémie induite par une ou des lésions coronaires lorsqu'un test d'ischémie n'est pas disponible.

3.1.2 Principe et réalisation de la FFR

La FFR ne mesure pas un degré de sténose, mais le rapport du flux réel sur le flux attendu dans un segment coronaire.

Son principe est simple, il est basé sur une mesure de pression trans-sténotique pendant une vasodilatation maximale (hyperémie), qui permet ainsi de quantifier l'impact d'une lésion coronaire spécifique sur la perfusion d'aval.

En effet, pendant la vasodilatation maximale (hyperémie), le ratio débit distal/débit proximal peut être ramené à un ratio de pression car la valeur de la résistance dans le système tend vers la valeur qu'elle aurait si le vaisseau était sain: la loi d'Ohm ($Pa = QC \times R$) implique alors que le flux devient proportionnel à la pression.

La FFR est alors calculée par le ratio entre la pression artérielle coronaire moyenne distale et la pression moyenne en amont de la sténose, en pratique au niveau de l'aorte.

La mesure de la pression est obtenue à l'aide d'un guide métallique de type guide d'angioplastie muni d'un capteur de pression localisé à 30 mm de l'extrémité distale du guide (l'introduction du guide doit être précédée de l'utilisation de dérivés nitrés et d'anticoagulant comme lors de la réalisation d'une angioplastie) (figure 14).

- Le guide devra être calibré avant d'être introduit dans le cathéter, puis les pressions du guide et du cathéter seront égalisées au moment où le capteur de pression se trouve à l'extrémité distale du guiding (les pressions aortiques étant prises au même niveau).

- L'étape suivante consistera alors à avancer le guide dans la coronaire pour en positionner l'extrémité au-delà de la lésion que l'on souhaite évaluer; on pourra alors mesurer la FFR après induction de l'hyperémie.

- La vasodilatation maximale sera obtenue après vasodilatation de la circulation coronaire épicaudique par des dérivés nitrés, puis de la microcirculation (vaisseaux de résistance) par l'injection d'adénosine. L'usage de l'adénosine se fait par voie intraveineuse (140µg/kg/min de préférence sur une voie centrale) ou intrac coronaire (injection intrac coronaire de 50 à 100µg, voire plus, en bolus rapide).

- Le résultat de la FFR est quantitatif, correspondant au ratio débit distal/débit proximal. La valeur normale de ce ratio est de 1. Lorsque ce ratio est <0,8, ce qui reflète une diminution de pression de 20% en aval de la sténose, la lésion est jugée fonctionnellement significative. Lorsque ce ratio est ≥0,8, la lésion est jugée non significative. La mesure doit être réalisée au minimum à deux reprises afin de vérifier la reproductibilité du test et de valider son résultat.

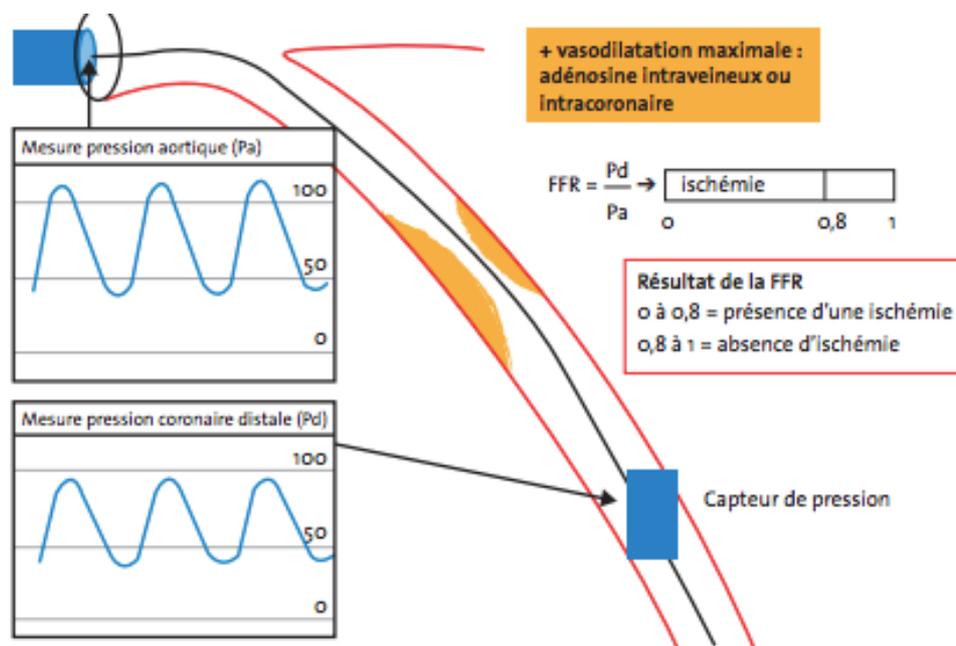


Figure 14 : Principe de mesure de la FFR(41)

3.1.3 Intérêt de la FFR

Les lésions coronaires intermédiaires sont très fréquentes dans la pathologie coronaire et l'évaluation de ces lésions est un problème en cardiologie interventionnelle. L'analyse angiographique des lésions coronaires se heurte à de nombreuses difficultés (excentricité des lésions coronaires, variabilité interobservateur, athérome diffus).

Les évaluations fonctionnelles classiques ne sont pas toujours réalisées avant l'angiographie et restent imparfaites ou impossibles à réaliser chez de nombreux patients. Elles imposent, de plus, une stratégie en deux temps si une revascularisation est décidée, ce qui est pénalisant pour le malade, et impacte le coût de la prise en charge. C'est dans ce contexte que l'évaluation immédiate pendant l'examen du caractère hémodynamiquement significatif d'une lésion coronaire semble être un outil intéressant.

L'étude DEFER a montré le bon pronostic des patients ayant une $FFR > 0,75$ chez qui l'angioplastie n'était pas réalisée. Dans cette étude réalisée chez des coronariens stables ($n = 325$), après 5 ans de suivi, le taux de décès ou d'infarctus des patients ayant une $FFR > 0,75$ ($n = 90$) et traités médicalement (sans angioplastie) était inférieur à 1 % par an. Depuis cette

étude, il est clairement admis que les patients porteurs de lésions avec $FFR > 0,75-0,80$ ne doivent pas bénéficier d'une angioplastie (35,36).

Une question devait encore être étudiée, le caractère suffisant d'une $FFR < 0,80$ pour justifier d'une angioplastie. Une étude randomisée, FAME 2 a tenté de répondre à cette question en comparant deux groupes de patients dont la FFR était $< 0,80$ et qui bénéficiaient respectivement d'une angioplastie et ou d'un traitement médical.

Cette étude a été stoppée prématurément devant la survenue d'événements ischémiques plus importants chez les patients dans le bras traitement médical avec un taux plus élevé de revascularisation urgente. En revanche, aucune différence significative n'avait été trouvée en terme de mortalité et d'infarctus du myocarde (37). Cette étude montrait également l'excellent pronostic des patients avec des lésions jugées non significatives ($FFR \geq 0,80$) traités médicalement.

3.1.4 L'IFR : instantaneous wave free ratio

L'IFR est un concept récent reposant sur l'hypothèse suivante : le retentissement fonctionnel d'une sténose coronaire peut s'effectuer sans l'aide d'adénosine. En effet, une période précise du cycle cardiaque, en diastole, au cours de laquelle les résistances vasculaires coronaires sont naturellement basses et constantes, a pu être mise en évidence (38).

Par conséquent, la loi d'Ohm implique que le flux devenant proportionnel à la pression, l'IFR est calculé par le ratio entre la pression artérielle coronaire moyenne distale et la pression artérielle aortique moyenne proximale à la sténose, pendant cette période, à l'état basal.

Cette période du cycle cardiaque est diastolique, débutant 112 ± 26 ms après le début de la diastole, et d'une durée de 354 ± 78 ms (38). Ainsi, l'étude ADVISE a pu montrer que l'IFR est une technique comparable à la FFR , qui, sans avoir recours aux agents vasodilatateurs, permet l'évaluation fonctionnelle des sténoses coronaires intermédiaires (38).

Par la suite, ADVISE II, une étude prospective, multicentrique, a mis en évidence qu'une lésion dont l'IFR est $\leq 0,85$ doit bénéficier d'une angioplastie (valeur prédictive positive = 92,98%, sensibilité = 90,7%) (39).

En revanche, une lésion dont l'IFR est $\geq 0,94$ ne doit pas bénéficier d'une angioplastie (valeur prédictive négative = 94,87%, spécificité = 96,2%).

Pour les IFR comprises entre 0,86 et 0,93, une FFR doit être réalisée. Ainsi, l'IFR permet une classification correcte des lésions dans 94% des cas (figure 15).

Les modalités de réalisation de l'IFR sont semblables à celle de la FFR, hormis le fait que le cathétériseur n'utilise pas d'agent hyperémiant (adénosine), mais les propriétés du cycle cardiaque.

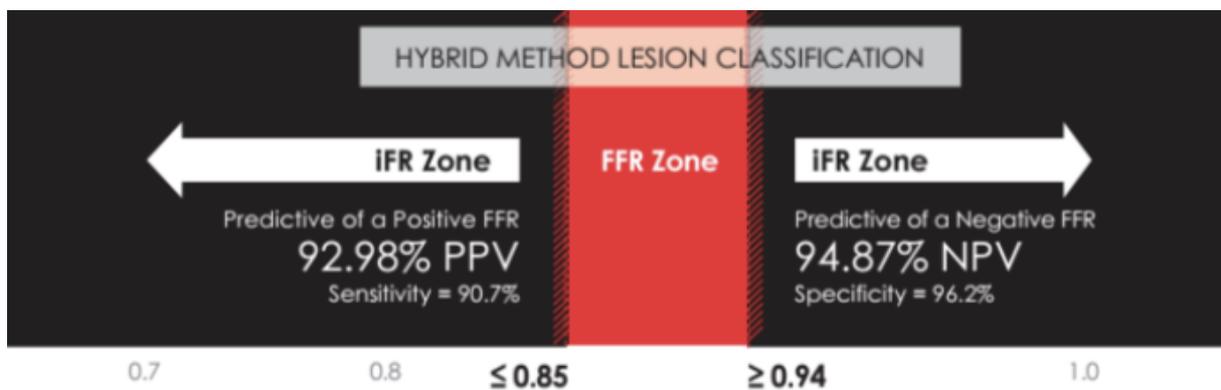


Figure 15 : Résultats étude ADVISE II (43)

3.1.5 L'index de résistance microcirculatoire

La microcirculation coronaire représente environ 90% de l'arbre coronaire, mais son évaluation invasive reste difficile en pratique clinique.

L'Indice de Résistance Microcirculatoire (IMR) a été validé pour quantifier la microcirculation, il nécessite comme pour la FFR, un guide de pression capable de mesurer la température intracoronaire et l'induction d'une hyperhémie prolongée (15).

L'IMR est alors calculé à partir du rapport entre la pression coronaire distale (Pd) et le temps de transit moyen du mélange sang et solution saline mesuré par thermodilution en injectant en bolus 3 à 4mL de solution saline à température ambiante.

L'IMR permet de mesurer uniquement la microcirculation sans être influencé par les vaisseaux épicaux. Cet index a été associé à un mauvais pronostic clinique dans différents

groupes de populations notamment dans le syndrome coronarien aigu, l'insuffisance cardiaque et la post-transplantation cardiaque.

En particulier une valeur d'IMR>40 mesurée au moment d'une angioplastie coronaire à la phase aigüe d'un syndrome coronarien aigu (SCA) est un facteur indépendant d'insuffisance cardiaque et de mortalité (40).



POINTS CLES :



- **Des mesures alternatives invasives de la réserve coronaire sont possibles en routine grâce à différentes méthodes :**
- **La FFR est basée sur un rapport de pression trans-sténotique**
- **L'IFR est une technique similaire à la FFR, mais sans utilisation d'agent de stress**
- **L'IMR permet d'étudier la microcirculation à l'aide d'une technique de thermodilution**

3.2 Evaluation non invasive de la réserve coronaire

3.2.1 La TEP cardiaque

L'imagerie de perfusion myocardique par tomographie par émission de positon (TEP) a montré sa supériorité aux traditionnelles acquisitions TEMP pour le diagnostic de maladie coronaire (41).

Plus récemment, les valeurs quantitatives chiffrées de débit sanguin myocardique (DSM) (exprimé en mL/min/g) au repos et au stress ainsi que la réserve de flux myocardique (RFM) définie comme le rapport du DSM au stress sur celui de repos, montrent un réel impact sur la prise en charge clinique des patients et mériteraient d'être implémentées en routine (42).

3.2.1.1 Intérêt de la quantification du flux sanguin myocardique

La quantification du DSM et de la RFM par TEP présente un double intérêt : diagnostique et pronostique. Cet intérêt apparaît indépendant des informations fournies par l'analyse semi-quantitative et de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) de l'examen TEP.

Pour le diagnostic de maladie coronaire athéromateuse, la TEP a déjà montré sa bonne capacité diagnostique avec des chiffres de sensibilité et de spécificité, respectivement, estimés à 87,8% et 95,7% dans une revue systématique de la littérature (43).

Une méta-analyse récente regroupant 166 études (n = 17901) a montré une excellente performance diagnostique de la TEP (92,4%) pour la détection d'une maladie coronarienne significative, supérieure comparativement à l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) (90,6%) et à la TEMP (86,6%) (44).

L'apport spécifique des données quantitatives a été considéré comme plus performant que les mesures semi-quantitatives dans la détection de lésions coronaires (45).

Aussi, la performance diagnostique chez les patients atteints de maladie tritronculaire a été mise en évidence dès 2004 (46). Plus récemment Ziadi et *al.* ont montré qu'une RFM <2,0 était un facteur prédictif indépendant de maladie tritronculaire et que les données

quantitatives étaient plus précises que la semi-quantification. Enfin, dans cette étude, la présence d'une bonne RFM rendait très peu probable la présence d'une atteinte diffuse (47).

Par ailleurs, plusieurs études ont montré l'intérêt des valeurs de RFM comme facteur pronostique indépendant de la survenue d'évènement cardiovasculaire (majeur ou infarctus/décès) (48–52).

3.2.1.2 Les traceurs TEP en cardiologie

Parmi les traceurs de perfusion myocardique disponibles, le rubidium 82 (^{82}Rb) et le 13-Ammoniac (^{13}N -ammoniac) sont les plus utilisés en pratique clinique. Cependant d'autres radiopharmaceutiques sont utilisables en TEP cardiaque, comme le ^{18}F -flurpiridaz et le ^{15}O -eau.

Chacun de ces radiopharmaceutiques présente des caractéristiques différentes, qui offrent à la fois des avantages et des inconvénients.

- Le ^{82}Rb est un analogue du potassium qui est le produit d'un générateur ($^{82}\text{Strontium}$) avec une demi-vie physique de 76 secondes et des propriétés cinétiques et biologiques similaires à celles du $^{201}\text{Thallium}$ en TEMP (53).

En raison de l'avantage de ne pas avoir besoin d'un cyclotron sur site, le ^{82}Rb est le radionucléide le plus largement utilisé pour l'évaluation de la perfusion myocardique avec le TEP.

- L'ammoniac ^{13}N est produit dans un cyclotron, sa demi-vie physique est de 9,96min (54) . Après injection, l'ammoniaque ^{13}N disparaît rapidement de la circulation après sa conversion cellulaire en glutamine, permettant l'acquisition d'images d'excellente qualité. Bien que la séquestration de l'ammoniaque ^{13}N dans les poumons soit généralement minime, elle peut être augmentée chez les patients présentant une importante dysfonction systolique ventriculaire gauche (VG) ou chez l'insuffisant respiratoire chronique et, occasionnellement, chez les fumeurs. Cela peut, à son tour, affecter négativement la qualité des images. Dans ces cas, il peut être nécessaire d'augmenter le délai entre l'injection et l'acquisition de l'image pour optimiser le contraste entre l'activité myocardique et l'activité de fond.

L'ammoniac présente des caractéristiques de haute résolution, mais son utilisation est limitée aux sites ayant un cyclotron.

- Oxygène-15-Eau théoriquement, ce radiopharmaceutique est idéal pour les mesures de flux quantitatives par TEP pour deux raisons (53) :

- l'oxygène-15-eau (^{15}O -eau) diffuse librement à travers les membranes des myocytes;
- la rétention tissulaire de ^{15}O -eau n'est pas affectée par les facteurs métaboliques.

Cependant, les images du myocarde ont généralement une plus faible densité de comptage, compte tenu d'une plus forte concentration dans les compartiments vasculaires, dans les cavités cardiaques et les poumons.

De plus sa courte demi-vie physique et biologique dans le myocarde (2,4min), limite l'évaluation visuelle ou semi-quantitative de la perfusion myocardique régionale à partir des images statiques.

- ^{18}F -Flurpiridaz a récemment été introduit comme un nouveau radiotraceur pour l'imagerie de perfusion myocardique. En raison de son marquage au ^{18}F , l'agent peut tirer pleinement parti de la résolution spatiale supérieure du TEP. Le ^{18}F -flurpiridaz a une demi-vie physique relativement longue de 110 minutes par rapport aux traceurs actuellement disponibles et ne nécessite donc pas de cyclotron sur site, permettant une utilisation clinique plus large. Les études cliniques de phase I et II ont été réalisées (55,56).

3.2.1.3 Intérêt diagnostique et pronostique

De nombreux travaux ont démontré que les quantifications du DSM et de la RFM sont corrélées au degré de sténose des artères coronaires (21,22). Les limites utilisées dans les différentes études varient, mais il semble qu'une réserve de flux myocardique <2 sur l'ensemble du VG doivent conduire à la réalisation d'une coronarographie, celle-ci apparaît prédictive de lésion coronaire athéromateuse de manière indépendante (47,57,58).

L'analyse du flux de stress doit aussi être prise en compte, et une valeur $<2\text{mL}/\text{min}/\text{g}$ apparaît pathologique (figure16) (47,58).

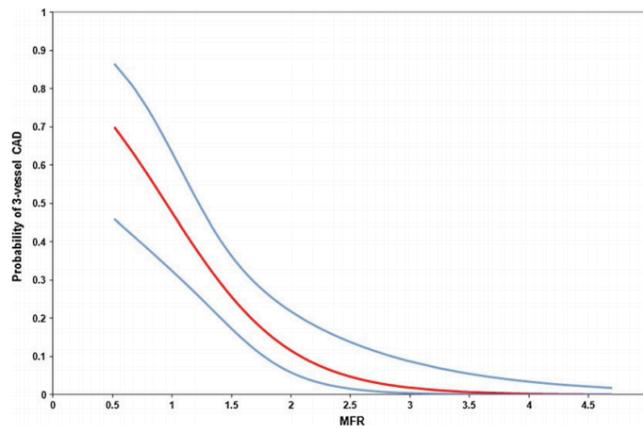


Figure 16 : Probabilité, d'après Ziadi et al. de lésions tritronculaires sévères en fonction de la RFM (51)

3.2.1.4 Intégration de la RFM et du DSM dans l'interprétation

Dans un article publié en 2012, Johnson et Gould reviennent en détail sur l'importance d'intégrer à la pratique clinique les données quantitatives (57).

Pour cela, ils proposent sur la base d'une série de 1500 examens TEP cardiaques au ^{82}Rb une représentation schématique répartissant les valeurs quantitatives de RFM en fonction du DSM au stress (figure 17). En fonction de la position du point sur ce graphique en deux dimensions, le flux myocardique du patient sera considéré comme normal ou anormal (flux plus ou moins altéré, ischémie, nécrose, phénomène de vol). Cette représentation a plusieurs avantages: l'analyse de la RFM en fonction du débit de stress permet notamment de mieux appréhender des zones à haute RFM avec bas DSM au repos et au stress (comme une zone infarctée, par exemple).

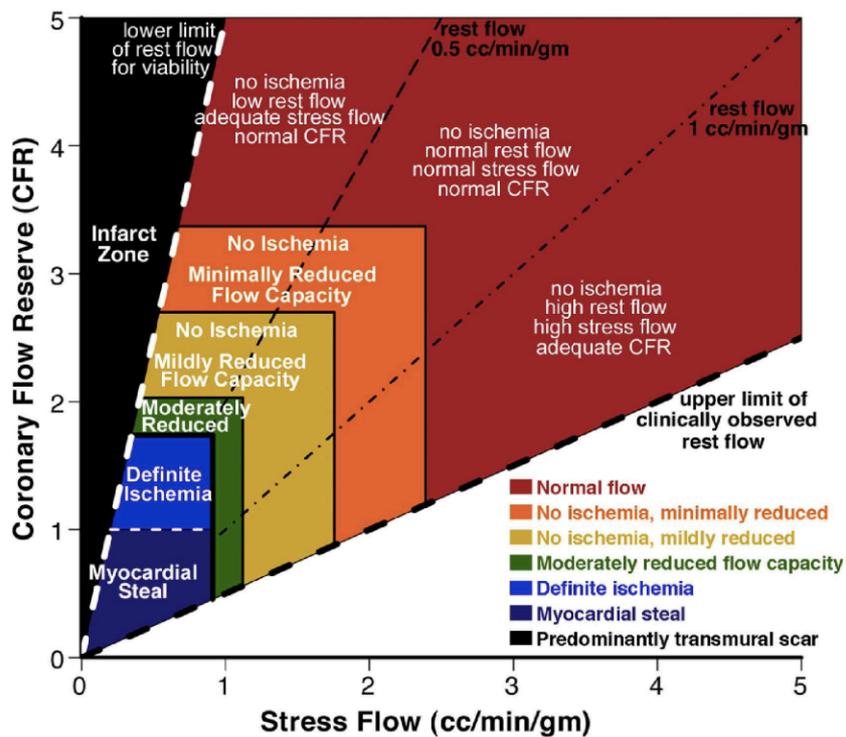


Figure 17 : Représentation bidimensionnelle du flux myocardique en fonction de la RFM et du DSM de stress d'après Jonhson et Gould (61)



POINTS CLES :



- La TEP permet une étude quantitative non invasive des DSM et donc de mesurer la RFM
- Cette méthode a déjà montré sa supériorité face à la scintigraphie classique
- Une RFM <2 semble corrélée à des lésions coronaires significatives
- Cette méthode est couteuse et les traceurs utilisés peu accessibles
- L'analyse quantitative devrait être possible en routine

3.2.2 La RFM en IRM et TDM cardiaque

3.2.2.1 Évaluation des sténoses en TDM cardiaque

L'évaluation du retentissement fonctionnel d'une sténose mise en évidence au scanner a fait l'objet de comparaisons avec la scintigraphie myocardique.

La valeur prédictive négative élevée se traduit par la normalité de la scintigraphie myocardique chez 85 % des patients en cas de lésions non significatives ou de scanner normal, mais il reste environ 15% de scintigraphies positives lorsque les lésions visualisées au scanner sont <50% (59).

Cela illustre une fois de plus la discordance en cas de lésions dites intermédiaires proches de 50%.

En revanche, la valeur prédictive positive n'est que de 30 à 50% selon les études, ce qui signifie que toutes les lésions significatives n'induisent pas d'ischémie au cours d'un stress.

Cette notion est couramment admise, mais cela est peut-être aussi la conséquence de la tendance à la surestimation du degré de rétrécissement par le scanner. Quoiqu'il en soit, cette approche complémentaire entre les deux examens, outre le fait qu'elle améliore la spécificité du scanner, permet d'optimiser la prise en charge des patients.

L'intérêt de l'étude simultanée de l'anatomie coronaire et de la perfusion myocardique par le scanner au cours du même examen prend alors tout son sens.

Cette méthode présente plusieurs limites, la principale étant une dosimétrie défavorable avec l'exposition aux rayons X, comparativement à la scintigraphie ou l'IRM cardiaque.

Certaines limites du scanner sont par ailleurs liées au patient lui-même : la fibrillation atriale est signalée comme une contre-indication, mais le rythme cardiaque doit également être lent et régulier, d'où l'usage très fréquent d'un agent bêtabloquant, soit par voie orale quelques heures avant l'examen, soit par injection intraveineuse dans les minutes qui précèdent le scanner.

La nécessité d'apnée durant les acquisitions peuvent également être un facteur limitant, même si les progrès actuels avec les larges détecteurs, ne nécessitent plus d'apnées prolongées. De plus, les produits de contraste iodés, peuvent altérer la fonction rénale chez les patients dont la fonction rénale est déjà diminuée (60).

Plus récemment, il a été démontré qu'il est actuellement possible de calculer la FFR à partir des images du coroscanner (dite FFR_{CT}) et sans injection d'agent vasodilatateur. La technique est basée sur la modélisation de l'écoulement sanguin dans le réseau coronaire à partir de l'image scanner, en prenant en compte les variations relatives d'atténuation du sang et du tissu myocardique le long de l'artère coronaire et en utilisant des équations complexes décrivant l'écoulement théorique des fluides dans un milieu continu (61).

Bien qu'encore expérimentale cette approche très prometteuse devrait se généraliser dans les prochaines années, avec une simplification des méthodes de calcul qui reste le principal facteur limitant à ce jour.

3.2.2.2 Apport de l'IRM cardiaque

Depuis de nombreuses années, l'IRM cardiaque s'est révélée comme étant un outil diagnostique fiable pour l'étude de la maladie coronarienne. L'IRM permet une imagerie indirecte de la perfusion myocardique, grâce à la perfusion d'un agent de contraste paramagnétique, le chélate de gadolinium, donnant ainsi un accès à l'imagerie du premier passage intra-myocardique.

Le chélate de gadolinium est injecté par voie veineuse, en franchissant la barrière pulmonaire, puis le bolus se distribue au niveau du myocarde ventriculaire gauche. La technique d'acquisition est standardisée et permet l'acquisition de plusieurs niveaux de coupes, obtenues le plus souvent tous les deux battements cardiaques.

L'ensemble des coupes permet une bonne couverture anatomique du VG. Afin de bien suivre le bolus de chélate de gadolinium, l'acquisition des images doit être rapide, on peut ainsi enregistrer six à huit coupes tous les deux battements cardiaques.

Les acquisitions sont synchronisées sur l'ECG et réalisées soit en apnée durant le premier passage myocardique, soit en respiration libre et calme. Ainsi, pour un niveau de coupe donné, la résolution temporelle est de deux battements cardiaques, ce qui permet une bonne analyse de la distribution intra-myocardique du chélate de gadolinium. La rapidité d'acquisition peut être assurée au détriment de la résolution spatiale, qui sera moins bonne que pour les séquences ciné-IRM.

Ces séquences sont pondérées T1 et le bolus de chélate de gadolinium crée une forte augmentation du signal (blanc), d'abord au niveau des cavités cardiaques puis au niveau du myocarde. Au sein d'un segment myocardique, l'évolution de l'intensité du signal au cours du temps traduit le volume sanguin intra-myocardique, donnant un reflet indirect de la perfusion myocardique.

Cette séquence de perfusion est précédée d'une séquence de ciné-IRM (analyse de la contractilité globale et segmentaire) et suivie d'une imagerie de rehaussement tardif (obtenue 10 mn après l'injection de gadolinium, afin de déterminer la présence éventuelle ou l'extension de foyers d'infarctus). L'ensemble des séquences (ciné-IRM, imagerie de perfusion, rehaussement tardif) est réalisé en une session d'environ 30 mn.

Plus récemment, une méthode semi-quantitative de mesure du flux coronaire a été développée.

Plusieurs protocoles de stress et de repos ont été élaborés ces dernières années afin de déterminer l'index de réserve de perfusion myocardique (MPRI). Par exemple, au CHU de Bordeaux, après une première série d'image de ciné-IRM, une injection d'adénosine est réalisée suivie d'une séquence de perfusion de stress avec injection du bolus de chélate de gadolinium. Ensuite (5 minutes après la fin de la première injection d'agent de contraste), une séquence de perfusion de repos est réalisée, avec une deuxième injection de chélate de gadolinium.

On réalise ensuite un traitement d'image de stress et de repos, avec une délimitation circonférentielle du sous endocarde et du sous épicarde associée à une segmentation myocardique pour chaque niveau de coupe. A partir de là une courbe de l'évolution de l'intensité du signal en fonction du temps est réalisée pour chaque segment. Cette courbe permet d'extraire différentes constantes, tels que la pente de la courbe, l'aire sous la courbe assimilable au volume sanguin relatif et la largeur à mi-hauteur de la courbe appelée « temps de transit moyen », maximum d'intensité, le délai d'apparition du contraste, le temps à 50% de l'intensité maximale du signal, le temps à 100% de l'intensité maximale du signal («time to peak»). Bien que différents modèles mathématiques ont été proposés, le modèle linéaire s'avère le plus robuste, engendrant moins d'erreurs et de variations.

La pente, a été validée comme un bon paramètre semi-quantitatif, puisqu'il apparaît comme le plus reproductible et performant. La pente ne dépend que de la première partie de

la courbe qui est le reflet de la perfusion, tandis que les autres paramètres dépendent également de la deuxième partie de la courbe (« wash out » ou lavage) qui est artéfactée par la diffusion passive du chélate de gadolinium (figure 18).

A partir du rapport des pentes de stress et de repos, un logiciel de calcul permet de mesurer le MPRI, qui est un reflet indirect de la RC (63). Al Saadi et *al.* ont proposé un seuil de MPRI à 1,5 pour positiver un segment pathologique (63).

Cette approche semi-quantitative est défendue par certaines équipes en raison de son caractère plus objectif, qui permettrait d'améliorer les performances diagnostiques de la technique bien que chronophage et nécessitant un logiciel de post-traitement dédié potentiellement coûteux.

Plus récemment une approche quantitative vraie s'est développée, bien qu'encore expérimentale, elle permettrait une mesure directe des flux coronaires rapportés à la masse myocardique et de mesurer comme en TEP-TDM, les DSM et donc la RFM.

Ces différentes approches de mesure non invasive de la RC en raison de leurs nombreuses limites technologiques, dosimétriques ou en ce qui concerne la TEP cardiaque liées à l'accessibilité des traceurs dédiés, rendent difficiles l'utilisation et le développement en routine de ces méthodes d'imagerie, bien que le bénéfice ait déjà été démontré à plusieurs reprises.

Depuis plusieurs années un véritable progrès de l'imagerie de perfusion cardiaque en TEMP est constitué par l'apparition des détecteurs à semi-conducteurs CZT, qui permettent désormais d'envisager une approche quantitative de la RC (64).

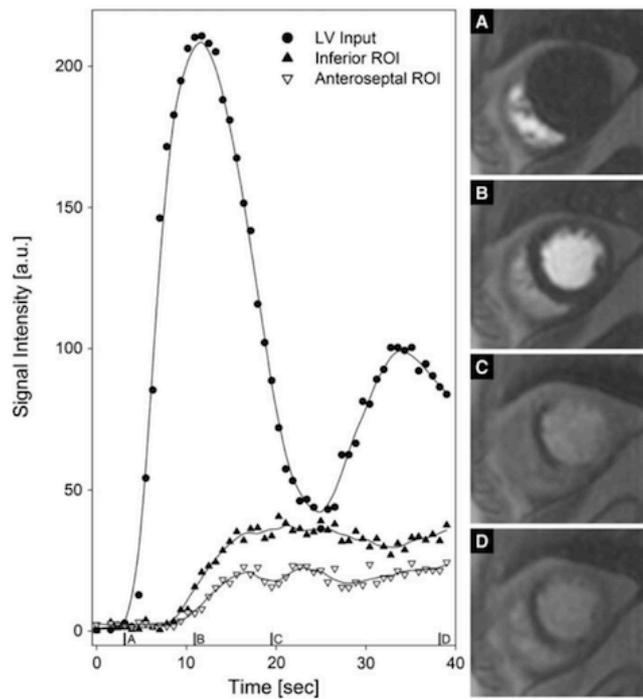


Figure 18 : Exemple de mesure de MPRI en séquence de perfusion permettant de visualiser la courbe d'entrée vasculaire, et les pics de captation en fonction de ROI placées sur le myocarde ventriculaire gauche, d'après Knaapen et al. (69)



POINTS CLES :



- L'IRM et le TDM se développent afin de permettre la mesure des DSM et de la RFM
- L'analyse semi-quantitative est déjà disponible en IRM, mesurant un index : le MPRI
- L'analyse quantitative est en cours de développement

4. L'analyse quantitative de la RFM en scintigraphie cardiaque

4.1 Les caméras semi-conductrices CZT

Il s'agit d'un semi-conducteur opérant à température ambiante. Il transforme directement le photon gamma en une impulsion électrique, sans recours à un photon lumineux intermédiaire et à la technologie complexe des photomultiplicateurs, ce qui permet d'améliorer la résolution spatiale et énergétique.

À titre d'exemple, un photon de 140KeV est converti en 5000 photons lumineux par un cristal de NaI des caméras d'ANGER classiques. L'efficacité de transmission de la lumière est de 50% et l'efficacité photoélectrique de 25%. Sept cents électrons environ vont donc être générés et amplifiés dans le photomultiplicateur. La résolution énergétique, qui est inversement proportionnelle à la racine carrée du nombre d'électrons disponibles, va être médiocre (largeur à mi-hauteur du pic entre 9 et 10%).

Avec le détecteur CZT, le photon de 140 KeV est converti directement en charge électrique, à savoir 33000 électrons, qui sont collectés par les anodes avant d'être amplifiés par des circuits intégrés. La résolution énergétique n'est plus conditionnée par la perte statistique, mais par le bruit du système amplificateur. Ainsi, la résolution énergétique est améliorée d'un facteur 2 (largeur à mi-hauteur égale à 4,5%). Avec les caméras CZT, la résolution spatiale est améliorée d'un facteur 2,4. L'extrême compacité des détecteurs CZT, dix fois moins épais que les détecteurs classiques, autorise également des géométries de détection plus proches du corps (figure 19).

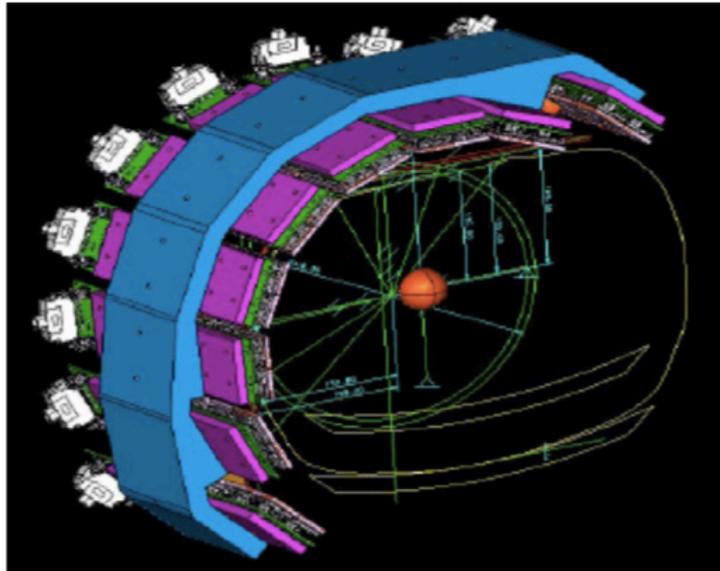


Figure 19 : Géométrie de détection de la caméra GE Discovery NM 530C (DNM) : détection multipinhole et volume reconstruit (70)

L'acquisition est réalisée en mode list et la reconstruction est effectuée par méthode itérative 3D. En définitive, la détection des photons en provenance du myocarde est multipliée par plus de cinq, et la résolution spatiale est de l'ordre de 4,3mm. Les avantages de cette nouvelle technologie sont nombreux :

- amélioration de la sensibilité de détection,
- amélioration de la résolution spatiale,
- amélioration du rapport signal sur bruit et de la résolution en énergie.

Cette technologie permet ainsi une réduction de la durée des examens et de la dosimétrie. À l'instar des caméras conventionnelles, la caméra CZT permet de réaliser la SPM synchronisée à l'ECG (Gated SPECT) et d'évaluer la cinétique globale et régionale ainsi que l'épaississement du myocarde.

D'un point de vue pratique et comparativement aux potentialités de la gamma caméra classique, le gain en sensibilité d'un facteur 5 à 10 permis par les détecteurs CZT se traduit par une réduction des temps d'acquisition d'un facteur équivalent, ou alternativement d'une diminution combinée du temps de pose et de la dose injectée (65,66).

De plus, l'enregistrement des évènements en mode list rend possible l'acquisition et la reconstruction d'images dynamiques sur de courtes durées de l'ordre de quelques secondes. Enfin, l'amélioration sensible des performances spectrométriques permet d'envisager la réalisation d'acquisitions en double-isotope (67).

4.2 La mesure du flux myocardique sur CZT

En scintigraphie de perfusion, on sait que, malgré son excellente sensibilité, l'interprétation qualitative classique en termes de défaut et de réversibilité, est parfois prise en défaut, en particulier chez les patients pluri-tronculaires.

Chez ces derniers, seule la sténose la plus sévère (responsable de l'ischémie d'aval) sera démasquée.

Dans certain cas, une pathologie tri-tronculaire équilibrée qui n'est pas systématiquement repérée par les données fonctionnelles (résultats de l'EE, analyse des données synchronisées à l'ECG, signes scintigraphiques indirects d'hypoperfusion globale telle que la visibilité du ventricule droit) peut être responsable d'un faux négatif.

Il existe, de ce fait, une réelle motivation pour développer une interprétation quantitative de la scintigraphie de perfusion en termes de DSM (en mL/min/g) et/ou de RFM par territoire coronarien (68).

Cette analyse quantitative a fait ses preuves en TEP depuis une dizaine d'années comme nous l'avons détaillé dans les paragraphes précédents (47,50).

Des études récentes ont d'ores et déjà montré la faisabilité de telles mesures quantitatives en TEMP à la fois sur caméra à semi-conducteur et sur gamma-caméra d'Anger (avec des résultats tout à fait convaincants bien que sur de petites cohortes et sans suivi prospectif) (70).

La RFM est définie comme le rapport des DSM à vasodilatation maximale (après stress pharmacologique) et au repos. Elle traduit la capacité de la macro et microcirculation myocardique à assurer une hyperhémie en cas d'accroissement des besoins métaboliques (71). Son altération reflète de manière quantitative le degré d'ischémie myocardique avec un seuil de normalité fixé de manière consensuelle entre 2 et 2,5.

4.3 Premiers résultats

En 2015 Ben Bouallègue et *al.* ont étudié au CHU de Montpellier la RFM sur une série de 23 patients porteurs d'une atteinte coronaire tri-tronculaire (72). Les patients ont été recrutés dans le service de médecine nucléaire où ils étaient adressés pour une imagerie de perfusion de contrôle dans les 6 semaines après une coronarographie, associée à un geste de revascularisation.

Le protocole consistait en deux acquisitions dynamiques de 6 minutes, la première au repos après injection de 5 mCi de ^{99m}Tc-tetrofosmine (185 MBq), et la seconde à 30 minutes après stress pharmacologique au dipyridamole et injection de 15 mCi (555 MBq) de ^{99m}Tc-tetrofosmine.

Les acquisitions étaient démarrées concomitamment à l'injection du traceur de manière à capturer l'entrée vasculaire.

L'analyse quantitative permettait l'obtention d'un index de réserve de flux myocardique (RFM), à la fois global (sur l'ensemble du myocarde) et régional (par territoire coronaire).

Tous les patients ont bénéficié dans les 15 jours après la scintigraphie d'une coronarographie de contrôle, utilisée comme examen de référence, permettant de définir pour chaque vaisseau coronaire son degré de sténose maximale. Un vaisseau était considéré comme obstrué en cas de sténose maximale >50%. Un sous-groupe de 12 patients (26 vaisseaux) a par ailleurs bénéficié de mesures invasives par FFR. Les résultats définitifs indiquent une corrélation significative entre l'index RFM global et le nombre de vaisseaux obstrués.

Au-delà, au niveau régional, il existe un lien très significatif entre les indices RFM régionaux et les constatations angiographiques en termes de degré de sténose maximale et de FFR.

Cette étude met en évidence une corrélation des résultats avec les études précédemment réalisées avec des traceurs TEP : d'une part une altération globale de la RFM était significativement liée au nombre de vaisseaux épicaux sténosés, d'autre part, la RFM régionale était significativement associée à la sévérité anatomique (sténose maximale) et fonctionnelle (FFR) de la coronaropathie par vaisseau.

Les indices de RFM régionaux ont permis une discrimination efficace entre les vaisseaux normaux et pathologiques, d'un point de vue anatomique et fonctionnel (72).

Plus récemment l'étude WATERDAY menée au CHU de Caen, concernant une cohorte de 30 patients coronariens, a permis d'évaluer la faisabilité de la quantification du DSM et de la RFM sur caméra CZT en comparaison à la TEP cardiaque au ^{15}O -eau et à la mesure de la FFR (73).

En plus d'une TEP cardiaque et d'une mesure invasive de la FFR, les patients bénéficiaient d'une mesure non invasive du DSM et de la RFM sur caméra CZT grâce à deux séquences dynamiques en list mode de 6min échantillonnées en 32 frames (21X3sec, 1X9sec, 1X15sec, 1X21sec, 1X27sec et 7X30 secondes), complétées par un stress pharmacologique par régadénoson.

Ces images étaient ensuite traitées sur un logiciel dédié, 4DM[®] développé par INVIA (v2015, INVIA, Ann Arbor, MI, USA).

Les valeurs de RFM mesurées en TEP et sur CZT n'étaient pas différentes, seuls les flux de repos et de stress apparaissaient plus élevés sur les caméras CZT (excepté dans le territoire de la CD).

De plus une RFM < 2,1 sur l'examen CZT et < 2 sur l'examen TEP étaient prédictives d'une FFR < 0,8. A noter que 12 patients présentaient une altération de la RFM sans aucune lésion épicaudique significative. Tous ces patients présentaient un très haut risque cardio-vasculaire, et notamment un diabète évolutif depuis plusieurs années.

Comme nous l'avons vu précédemment une altération de la RFM peut à la fois signifier la présence d'une sténose significative des vaisseaux épicaudiques, mais aussi être le signe d'une dysfonction de la microcirculation coronaire. Or, un patient diabétique est à haut risque de développer une microangiopathie multi-viscérale.

L'altération de la RFM observée chez ces patients diabétiques indemnes de lésions épicaudiques, et à haut risque cardio-vasculaire n'est donc pas à considérer comme un faux positif lors de la scintigraphie, mais à rattacher à une très probable altération de la microcirculation coronaire.

4.4 Analyse et interprétation des images dynamiques

Plusieurs logiciels de traitement ont très récemment été élaborés pour permettre l'étude et la quantification de la réserve coronaire, le plus utilisé étant actuellement 4DM[®] Corridor développé par INVIA (v2015, INVIA, Ann Arbor, MI, USA) permettant un traitement des données dynamiques et de perfusion.

4.4.1 L'application Corridor4DM[®]

Cette application est conçue pour effectuer le traitement, la quantification et l'analyse multidimensionnelle de la biodistribution des radionucléides dans le corps à l'aide d'images planaires et tomographiques. L'application effectue des mesures quantitatives de la fixation d'un traceur au cours du temps, pour aider l'interprétation des images tomographiques d'émission de perfusion myocardique. Cela permet aux professionnels médicaux suffisamment expérimentés d'évaluer plus facilement l'état cardiaque.

Pour cela, les surfaces endocardiques et épocardiques du VG sont estimées de façon algorithmique automatique, à partir d'images du myocarde sommées, et modifiables manuellement. Une surface de paroi médiane est divisée en 460 secteurs, à partir desquels les courbes temps activité du tissu myocardique gauche (CTA) sont extraites.

Les CTA globales et régionales (Cx, CD, IVA) sont moyennées à partir des CTA des différents secteurs. Pour l'analyse du DSM et de la RFM un échantillonnage de l'activité sanguine est utilisé en faisant la moyenne d'une ROI 3D en forme de boîte située dans le pool sanguin de la cavité ventriculaire gauche, dans l'axe court et centrée sur le plan basal le long de l'axe longitudinal. La taille de la ROI est fixée de manière arbitraire de deux pixels de large dans l'axe court et de 30 mm dans l'axe long pour échantillonner les cavités (74). Un modèle de rétention net proposé par Jeffrey Leppo et Yoshida a été utilisé pour calculer le taux de rétention R selon l'équation suivante (75,76) :

$$R = MBF \times E = \frac{\frac{1}{PV \times (t_3 - t_2)} \int_{t_2}^{t_3} P(t) - S_m \times Ca(t) dt}{(CF) \int_0^{t_1} Ca(t) - S_b \times P(t) dt}$$

Dans cette équation, **MBF** est le débit sanguin myocardique, **E** est la fraction d'extraction, **P(t)** est la concentration totale de traceur du myocarde (CTA tissulaire), **Ca (t)** est la concentration artérielle du radiopharmaceutique (CTA sanguin) et **PV** est la valeur du volume partiel. Le facteur de correction pour la densité myocardique **CF** a été fixé à 1, **Sm** est le débordement de l'activité du pool sanguin au myocarde estimé à partir de l'analyse compartimentale et **Sb** est le débordement du myocarde à l'activité du pool sanguin ajusté à 0,0 en supposant que le débordement est négligeable.

La limite d'intégration **t1** désigne la fin de la phase de pool sanguin, tandis que t2 et t3 indiquent des limites d'intégration de l'activité tissulaire moyenne.

Les limites d'intégration sont ajustées au pic du CTA sanguin.

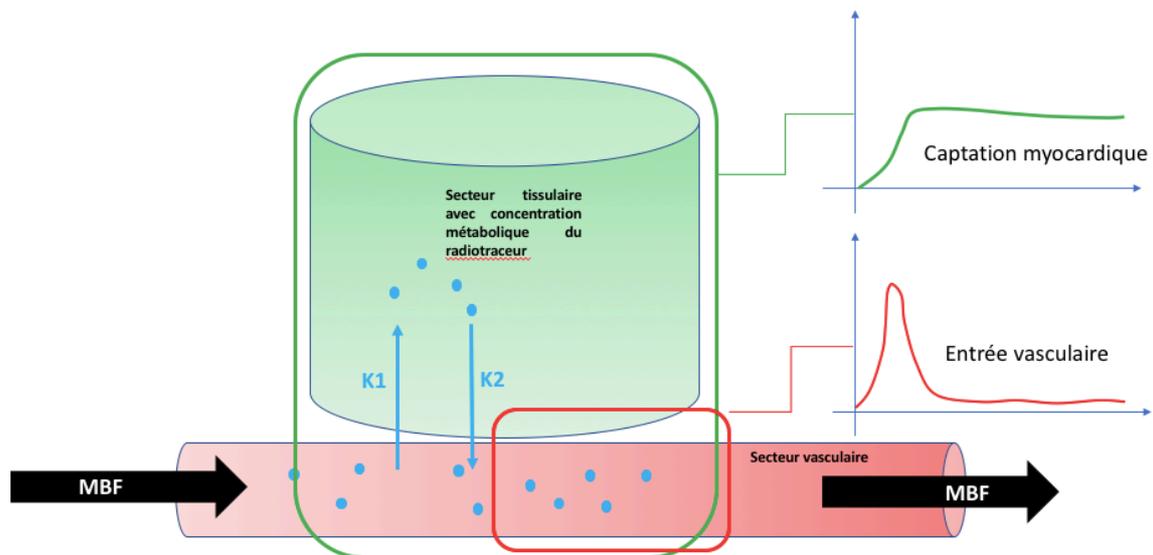


Figure 20 : Représentation compartimentale des échanges entre le compartiment sanguin et le compartiment tissulaire myocardique

4.4.2 Traitement des images

Cette application nécessite une prise en main bien spécifique pour aboutir à la quantification du DSM et de la RFM.

- **La première étape** du processus de reconstruction concerne le reframing de l'acquisition en list-mode. Ainsi les images dynamiques acquises sur un instant t_1 immédiatement après l'injection du bolus du radiopharmaceutique, sont reconstruites en un nombre de phase (de 1 à 6) et chaque phase est découpée en images de n secondes.

Selon les études plusieurs modèles de reconstruction ont été utilisés :

- L'équipe de Caen utilise un modèle de reconstruction sur 6 minutes d'acquisition par l'utilisation de 6 phases: $21 \times 3\text{-sec}$, $1 \times 9\text{-sec}$, $1 \times 15\text{-sec}$, $1 \times 21\text{-sec}$, $1 \times 27\text{-sec}$ and $7 \times 30\text{-sec}$ (73).

- L'équipe de Montpellier, bien que leur étude soit réalisée sur un logiciel « maison » mais d'un fonctionnement très proche, utilise un modèle avec 2 grandes phases sur 6 minutes d'acquisition, une première phase vasculaire, une seconde tissulaire : $30 \times 3\text{-sec}$, $18 \times 15\text{-sec}$ (72).

- D'autres centres, dont les études sont en cours de réalisation, emploient une acquisition de 6min en deux phases : $60 \times 3\text{-sec}$, $6 \times 30\text{-sec}$.

Ces modèles de reconstruction sont fixés de manière arbitraire, il est admis que l'échantillonnage de la première phase (phase du pic vasculaire) doit être fixé en fonction du temps d'administration du bolus du radiotraceur.

- **La seconde étape** proposée par ce software, concerne le CROSSTALK (Ctk). Il s'agit d'une option permettant, dans les protocoles où le patient ne change pas de position entre l'acquisition de repos et l'acquisition de stress, de s'affranchir de l'activité résiduelle du repos (de l'acquisition de stress si celle-ci est réalisée avant celle de repos), pour permettre de déterminer de façon plus précise le DSM de stress et donc la RFM.

○ **la dernière étape** (une fois les images reconstruites) concerne le traitement de l'image pour aboutir aux résultats de la RFM. Celui-ci permet d'obtenir la mesure du DSM de repos, du DSM de stress et de la RFM (avec ou sans Ctk). Il est établi qu'une RFM<2 est fortement corrélée à une lésion épocardique fonctionnellement significative ou bien à une importante altération de la microcirculation coronaire (47,72,73).



POINTS CLES :



- **Innovation technologique majeure en cardiologie avec le développement des CZT**
- **Augmentation de la sensibilité de détection et de la résolution**
- **Permettant désormais le calcul des DSM et de RFM comme en TEP cardiaque**
- **Encore en phase de développement, les résultats sont prometteurs face à la TEP**
- **Pas de protocole encore établi en routine**
- **Plusieurs logiciels de post-traitements disponibles**

DEUXIEME PARTIE :

**Evaluation de la réserve coronaire avec les caméras CZT, faisabilité
et perspectives**

1. Introduction

La scintigraphie myocardique est un examen de référence pour la recherche d'ischémie myocardique notamment chez des patients à haut risque cardio-vasculaire ou bien pour déterminer le retentissement fonctionnel d'une sténose épicaudique.

L'étude COURAGE menée par l'équipe de Shaw en 2008 concernant plus de 10 000 patients suivis pendant deux ans, a montré une corrélation entre le taux de décès d'origine cardiaque et l'étendue de l'ischémie myocardique (77).

En s'appuyant sur les résultats de cette étude, Hachamovitch et *al.* ont démontré que la revascularisation coronaire par angioplastie est le traitement le plus approprié en cas d'ischémie myocardique dont l'étendue est supérieure à 12,5% de surface myocardique. Ce geste permettrait ainsi de réduire significativement l'étendue de l'ischémie d'au moins 5% chez 78% des patients (78).

Il est cependant reconnu que la scintigraphie myocardique est prise à défaut dans certaines situations, en particulier chez le patient porteur d'une coronaropathie tri-tronculaire équilibrée dont l'atteinte ischémique est souvent sous-estimée.

Plus récemment, l'évolution technologique de la scintigraphie cardiaque marquée grâce au développement majeur des caméras cardiaques dédiées dites CZT, et à son accessibilité dans les différentes unités de médecine nucléaire, rend possible une nouvelle approche quantitative du flux sanguin myocardique et de la RFM.

Les premiers résultats de ces études de mesure de la RFM, ont démontré d'une part, que les valeurs quantitatives de DSM n'étaient pas différentes de celles mesurées en TEP, et d'autre part qu'une altération de la RFM était étroitement liée à une altération de la FFR dans le territoire coronaire considéré, ainsi qu'aux nombres de vaisseaux obstrués (73).

Ces études menées dans différents centres divergent sur les protocoles d'évaluation, les méthodes de reconstruction et d'interprétation des DSM de repos, de stress, et de la RFM. De plus, ces protocoles doivent être réalisables en routine clinique.

A noter qu'en raison de la forte activité vasculaire présente aux deux premières minutes de l'enregistrement dynamique, les images scintigraphiques apparaissent largement artéfactées par le bruit de fond intra-vasculaire, en particulier intra-ventriculaire gauche.

C'est dans ce contexte, qu'à l'aide de l'application Corridor4DM[®], il apparaît nécessaire de déterminer un protocole fiable, robuste, permettant de manière rapide et facile de

mesurer la RFM, tout en associant à cette mesure, une analyse visuelle qualitative classique d'une scintigraphie myocardique.

2. Matériel et Méthode

➤ **Type d'étude** : Il s'agit d'une étude prospective monocentrique menée entre février et juin 2018 dans le centre de médecine nucléaire du CHU de Haut Lévêque.

➤ **Objectifs** :

- **L'objectif principal** de cette étude était de montrer la reproductibilité des résultats des mesures de DSM de repos, de stress et de RFM selon 3 protocoles de post-traitement différents de 6 minutes validés, et de les comparer à 2 protocoles d'acquisition plus rapides; respectivement de 4 et 3 minutes pour déterminer leur faisabilité. En plus de l'analyse de la concordance des résultats, il était recherché une différence significative du nombre d'examens rendus positifs selon les 5 tests avec un cut-off de RFM = 2.

- **Les objectifs secondaires** étaient :

1) De comparer après sélection du protocole le plus rapide, fiable, et robuste les FEVG, et l'interprétation qualitative des images d'acquisition dynamique de 6 minutes avec :

- les images en acquisition standard,
- les images dynamiques amputées des deux premières minutes

correspondant au maximum d'activité vasculaire (images précoces).

2) Évaluer l'utilisation en routine d'une fonctionnalité fournie par l'application corridor4DM : le Ctk permettant de s'affranchir de l'activité résiduelle de repos pour la mesure du flux de stress.

➤ **Critères de jugement:**

- Valeur des DSM de repos de stress, des RFM avec ou sans Ctk

- Qualité des images: Une échelle de qualité des images en 5 grades a été utilisée pour comparer les images dynamiques, précoces et standards. Cette échelle avait déjà été utilisée dans une étude précédente lors de laquelle nous avons cherché à comparer la qualité des images chez des patients ayant bénéficié d'un stress pharmacologique par régadénoson dans un bras utilisant un accessoire de pression manuelle « Handgrip » et un bras sans « Handgrip » (31).

- Valeurs de la FEVG : la comparaison des FEVG entre les images standards, les images dynamiques, précoces, et les données échographiques.

Pour cela, un protocole a été pré-établi (figure 21), en s'inspirant des données de la littérature permettant de recueillir les données d'acquisition dynamiques au repos et en post-stress, mais aussi les données scintigraphiques standards 6 minutes après injection du bolus de radiopharmaceutique (au repos et en post-stress).

Les images sont acquises sur une caméra CZT dédiée : Discovery NM 530c; GE Healthcare.

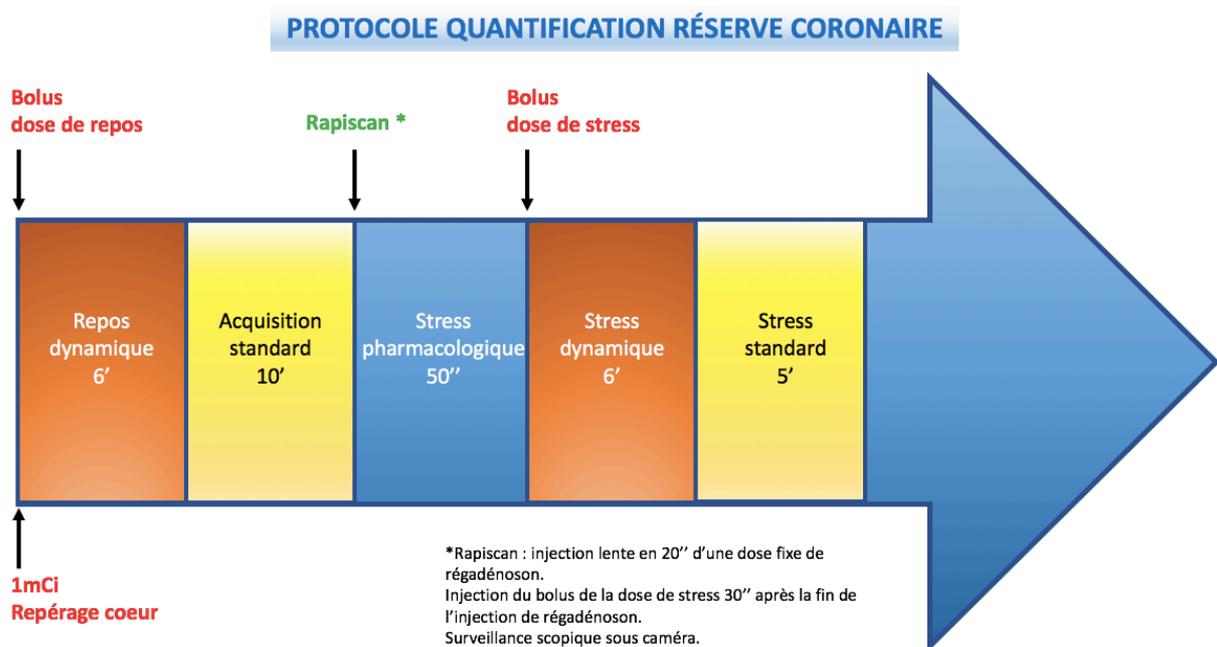


Figure 21 : Protocole d'acquisition pour la mesure de la réserve coronaire

Au cours de ce protocole, le patient restait en position fixe au repos comme en post-stress, afin de pouvoir évaluer la fonctionnalité du Ctk étape disponible sur Corridor4DM[®] permettant de s'affranchir de l'activité de repos, qui n'est utilisable que si le patient est placé strictement dans la même position au repos et à l'effort. Un ECG de repos est systématiquement réalisé avant de débiter l'examen à la recherche d'une contre-indication à la réalisation d'un stress pharmacologique.

- i. Après repérage du cœur par l'injection d'une dose traceuse (1mCi = 37MBq) 20 minutes avant le début de l'examen, le patient est ensuite installé en décubitus ventral et le centrage est réalisé au niveau de la silhouette cardiaque (1min).
- ii. Débute alors l'injection du bolus de repos du radiopharmaceutique, avec une injection rapide proche de 3 secondes.
- iii. L'acquisition dynamique débute quelques secondes avant l'injection du bolus, et celle-ci est enregistrée sur 6 minutes.

iv. Après 6 minutes d'acquisition, débute l'acquisition dite standard, permettant de comparer les données qualitatives et fonctionnelles (FEVG) des deux acquisitions.

v. Une fois ces 6 + 10 minutes d'acquisition de repos effectuée, le stress pharmacologique sous surveillance scopique est réalisé par l'injection de régadénoson sur 20 secondes.

Le patient est donc placé en décubitus ventral, avec une surveillance scopique et tensionnelle 5 minutes après l'injection.

vi. C'est 30 secondes après la fin de cette injection, que le bolus d'effort du radiopharmaceutique est injecté avec un enregistrement dynamique sur 6 minutes puis une acquisition standard de 5 minutes.

Réalisé de cette façon, ce protocole nous permet de comparer les images dynamiques et standards, et d'apporter dès la fin de l'examen une interprétation fiable des images standards au patient avant même l'interprétation quantitative absolue de la RFM.

La surveillance du stress pharmacologique est donnée en annexe 1, le protocole d'injection en annexe 2.

➤ **Traitement des images dynamiques :**

❖ ***Réserve de flux myocardique***

Le post traitement des images dynamiques est effectué à l'aide de Corridor4DM[®], selon 5 protocoles de reconstruction, permettant de mesurer les DSM et la RFM :

- Trois de 6 minutes :
 - test 1 : 21 x 3-sec, 1 x 9-sec, 1 x 15-sec, 1 x 21-sec, 1 x 27-sec et 7 x 30-sec
 - test 2 : 30 X 3-sec, 18 X 15-sec
 - test 3 : 60 x 3-sec, 6 x 30-sec

- Deux de respectivement 4 et 3 minutes :
 - test 4 : 20 x 3-sec, 6 x 30-sec
 - test 5 : 20 x 3-sec, 4 x 30-sec

❖ **Analyse visuelle et fonctionnelle**

L'interprétation visuelle est réalisée à l'aide de l'interface QPS/QGS® (QPS/QGS; Cedars- Sinai Medical Center) qui compare trois types d'images obtenues lors du protocole d'acquisition (figure 22) :

- les **images dynamiques** de 6 minutes
- les images dynamiques moins les deux premières minutes de phase vasculaire seront appelées les **images précoces**
- les **images standards** de 10 et 5 minutes réalisées immédiatement après les acquisitions dynamiques (respectivement repos et post-stress).

L'analyse de la qualité des images étaient réalisées par deux Médecins Nucléaires.

Les FEVG obtenues sont comparées à celles mesurées par échographie cardiaque.

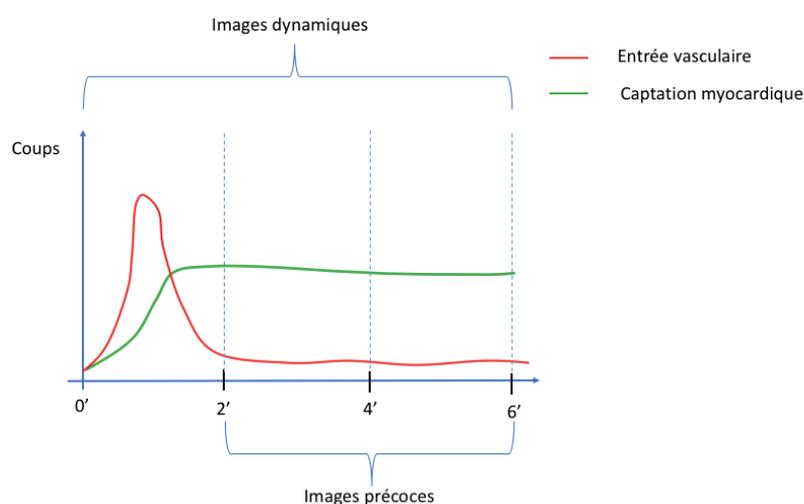


Figure 22 : Représentation des images dynamiques et précoces

➤ **Analyse statistique :**

- les caractéristiques démographiques des patients sont analysées en pourcentage, moyenne et écart-type.
- Les données quantitatives appariées des DSM de repos, de stress, de RFM, et de FEVG sont analysées avec le test non paramétrique de Friedman concernant plus de deux échantillons, et le test de Mann-Whitney pour deux échantillons, en utilisant le logiciel dédié

GraphPad Prism® (GraphPad Software Inc, San Diego, CA). Les mesures de flux et de RFM entre les 5 protocoles de reconstruction, sont comparés avec le test de Friedman.

- L'hypothèse nulle était que la distribution des valeurs de flux de repos, de stress et de RFM était identique en fonction des 5 tests et que les valeurs de FEVG et la qualité des images ne différaient pas en fonction des images interprétées. Cette hypothèse était rejetée pour un risque alpha de 0,05.

➤ **Population de l'étude :**

▪ **Critères d'inclusion** : les patients dont l'indication de scintigraphie myocardique était retenue, ne pouvant pas réaliser un effort physique et dont la réalisation d'un stress pharmacologique était indiquée.

▪ **Critères d'exclusion** : tous les patients présentant des contre-indications à une scintigraphie cardiaque (femme enceinte, allaitement), à l'injection de régadénoson en cas d'hypersensibilité à un principe actif ou un des excipients, ou un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, un dysfonctionnement du nœud sino-auriculaire (excepté les patients porteurs d'un stimulateur cardiaque), un angor instable, une hypotension sévère, une insuffisance cardiaque décompensée, ou une interaction médicamenteuse avec une base xanthique (théine, caféine, chocolat, banane...)

➤ **Recueil des données sociodémographiques et cliniques:**

Les données des patients ont été consultées et recueillies à partir du système informatique hospitalier du CHU de Bordeaux.

Le recueil clinique et sociodémographique était prospectif, après inclusion de chaque patient, et concernait :

- L'âge
- Le sexe
- L'IMC
- Les facteurs de risque cardio-vasculaires
- Les pressions artérielles systoliques et diastoliques
- La fréquence cardiaque initiale
- La fréquence cardiaque maximale
- Les effets secondaires

3. Résultats

3.1 Distribution et caractéristiques des patients :

Au total, 10 patients ont été inclus prospectivement entre février et juin 2018 au centre de médecine nucléaire du CHU de Haut Lévêque.

L'âge moyen des patients était de 68,5 ans, 40% étaient des femmes.

La population d'étude était globalement en surpoids (indice de masse corporel (IMC) moyen à 28,4kg/m²), et les patients présentaient tous au moins un facteur de risque cardiovasculaire (FDRCV); 50% d'entre eux étaient porteur d'une coronaropathie, parmi lesquels un patient avait bénéficié d'un pontage aorto-coronarien (tableau 1).

Les FDRCV les plus représentés étaient l'hypertension artérielle (HTA), l'antécédent de maladie coronarienne, la dyslipidémie, suivis par le tabac, le diabète, l'obésité définie par un IMC>30kg/m², et l'hérédité (figure 23).

Il n'a pas été observé d'effets secondaires graves, et seulement 30% des patients ont présenté des effets secondaires mineurs correspondant à des nausées, céphalées, et oppressions thoraciques.

Les patients ont tous bénéficié du protocole, permettant la mesure de la RFM associée à une scintigraphie myocardique standard, après stress pharmacologique par régadénoson.

Tableau 1 : Données démographiques et caractéristiques cliniques

Variable	Moyenne +/- DS
Age	68 ,5+/- 5,5
Homme	6 (60%)
IMC	28 ,4 +/- 6,8
Facteurs de risque cardiovasculaires	
Dyslipidémie	5 (50%)
HTA	6 (60%)
Tabagisme	4 (40%)
Hérédité	1 (10%)
Diabète	4 (40%)
Obésité	3 (30%)
Antécédents coronariens	5 (50%)
Changements hémodynamiques	
Augmentation fréquence cardiaque	21,3 +/- 11,7
Fréquence cardiaque maximale (bpm)	90,9 +/- 14
PAS maximale	157,7 +/- 16,2
Effets secondaires	
Nausées	1 (10%)
Céphalées	1 (10%)
Gene thoracique	1 (10%)

Données démographiques et cliniques en moyenne +/- déviation standard

IMC = indice de masse corporelle

HTA = hypertension artérielle

PAS = pression artérielle systolique

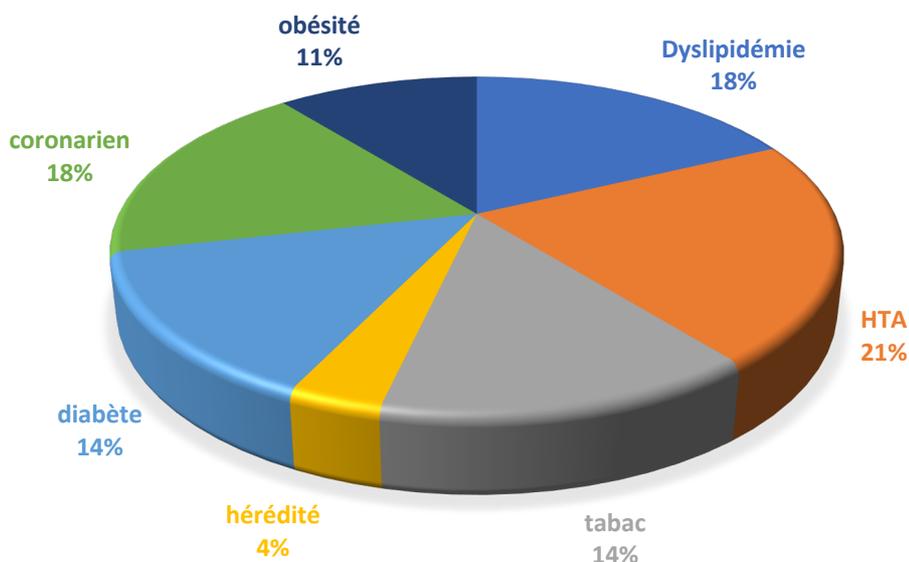


Figure 23 : Facteurs de risque cardiovasculaires

3.2 Analyse quantitative des flux et de la réserve coronaire

Les mesures des DSM myocardiques de repos et de stress ainsi que des RFM ont été comparées de façon globale et régionale sur les trois territoires coronariens, selon les 5 protocoles de reconstructions avec et sans Ctk (figure 24). Le test 5 comprend une valeur aberrante, qui a elle seule peut expliquer les différences observées, mais qui illustre bien les difficultés de reconstruction rencontrées lors du traitement d'image avec seulement 3 minutes d'acquisition. Les valeurs de flux de repos, de stress et de RFM des 10 patients sont données en annexe 3.

Les flux de repos et de stress ne présentaient pas de différence significative en analysant les 5 tests, puis les trois tests de 6 minutes et le test de 4 minutes.

En revanche la RFM différait significativement ($p < 0,001$) avec utilisation ou non du Ctk (tableau 2) dans les deux cas.

L'analyse entre les trois tests de 6 minutes ne montrait pas de différence significative de flux et de RFM sans Ctk, mais la persistance d'une différence significative ($p < 0,05$) avec l'utilisation de l'outil Ctk (tableau 2).

Tableau 2 : Flux de repos, d'effort (en mL.g-1.min-1) et de RFM avec et sans crosstalk (Ctk), moyenne et déviation standard des 5 tests

	Test 1	Test 2	Test 3	P valeur	Test 4	P valeur	Test 5	P valeur
Repos	0,82+/-0,4	0,84+/-0,4	0,77+/-0,3	0,13 NS	0,85+/-0,4	0,06 NS	1,02+/-0,6	0,08 NS
Effort	2,03+/-0,7	2,05+/-0,7	2,06+/-0,7	0,66 NS	1,85+/-0,7	2,6 NS	1,93+/-0,8	4,7 NS
RFM	2,95+/-1,3	2,94+/-1,4	3,04+/-1,3	0,15 NS	2,50+/-1,2	<0,001*	3,23+/-3,4	<0,001*
Effort Ctk	1,51+/-0,5	1,47+/-0,5	1,56+/-0,6	0,6 NS	1,95+/-3,3	0,53 NS	1,46+/-0,6	0,4 NS
RFM Ctk	1,98+/-1	2,08+/-1,2	2,30+/-1,3	0,02*	1,86+/-1,1	0,016*	3,09+/-3,2	0,006*

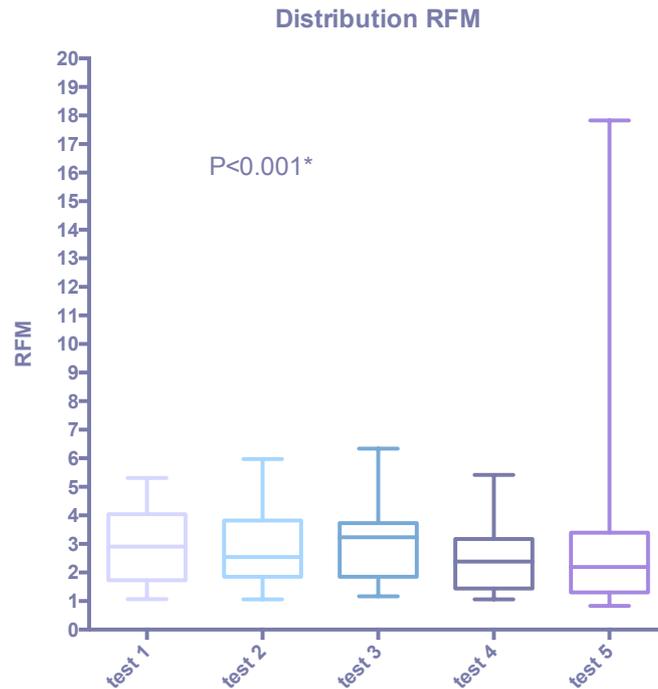


Figure 24 : Analyse de la distribution de la RFM en fonction des 5 tests de reconstruction

De plus, en choisissant un cut-off de normalité de RFM pour une $RFM > 2$, l'interprétation des résultats était significativement différente entre les tests ($p=0,001$), avec une augmentation du nombre de territoire dont la RFM est altérée lorsque la durée de l'enregistrement dynamique diminue (figure 25).

Concernant les trois tests de 6 minutes aucun examen rendu positif par l'un des tests était négativé par un autre.

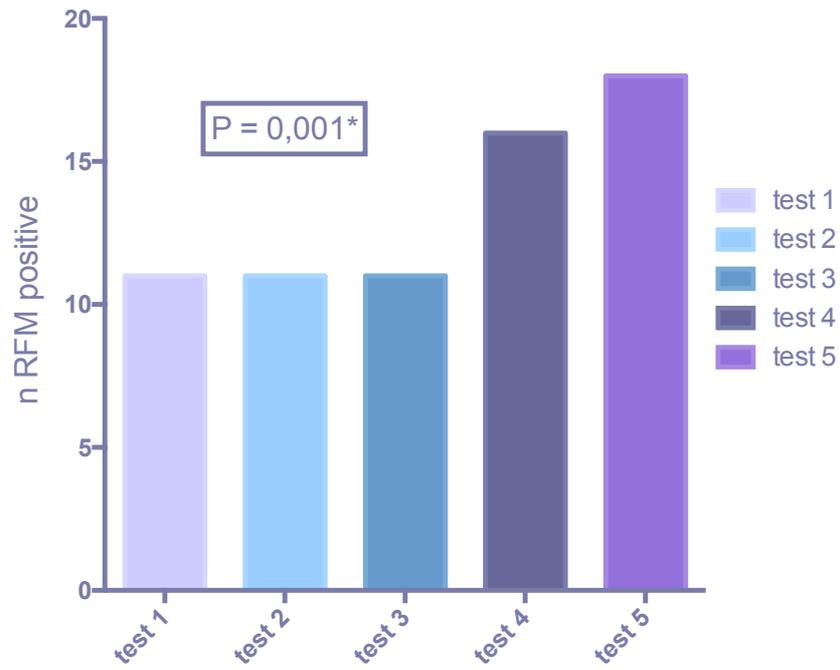


Figure 25 : Diagramme représentant le nombre de territoires altérés en fonction des 5 tests de reconstruction, Cut-off de positivité RFM<2

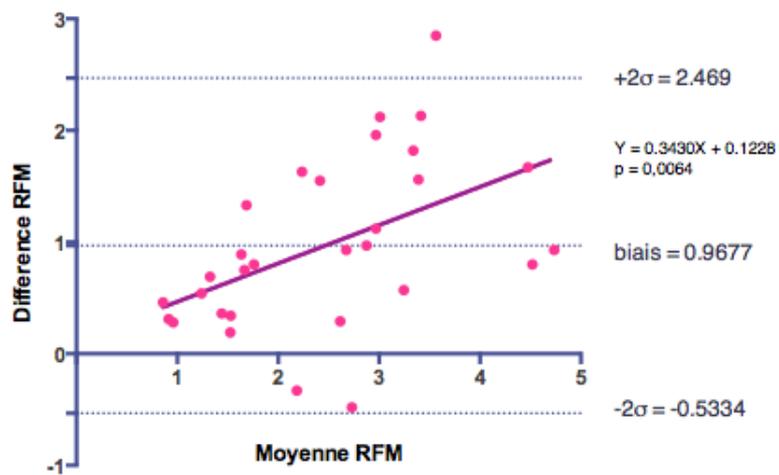


Figure 26 : Distribution des valeurs entre la RFM et la RFM avec CTK selon la méthode de Bland-Altman

Les figures 26 et 27 représentent selon la méthode de Bland-Altman la différence significative de distribution des valeurs de RFM, et de DSM de stress, quantifiées avec le test 1, avec et sans Ctk avec une tendance à une sous-estimation des valeurs lors de l'utilisation du Ctk.

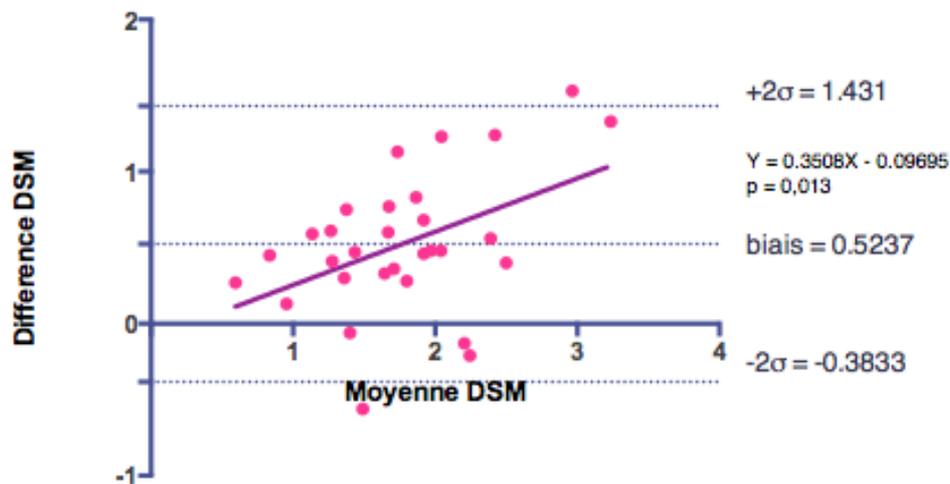


Figure 27 : Distribution des DSM de stress avec et sans crosstalk selon la méthode de Bland-Altman

3.3 Analyse qualitative et fonctionnelle

L'analyse qualitative et fonctionnelle compte tenu des précédents résultats, n'a pas retenu les valeurs mesurées grâce au Ctk en raison des trop grandes variabilités.

Les tests de 6 minutes ne montrant pas de différence significative de mesure de flux et de RFM, le test 1 a été choisi en raison de son utilisation récente avec régadénoson dans une étude au CHU de Caen et de sa plus grande rapidité de reconstruction (liée à un échantillonnage progressif) pour comparer la qualité des images dynamiques, précoces et standards ainsi que les FEVG en fonction des données échographiques (73).

La qualité des images (figure 28) n'était pas significativement différente entre les trois groupes d'analyse ($p=0,6$).

En revanche, aucun examen des groupes dynamiques et précoces n'était jugé de faible ou de mauvaise qualité, alors qu'il l'était pour deux d'entre eux dans le groupe standard.

Il y avait également plus d'examens jugés moyens dans le groupe dynamique que dans les groupes standards et précoces (respectivement 9 VS 3 VS 1). Le coefficient kappa inter-observateur était de 0,87.

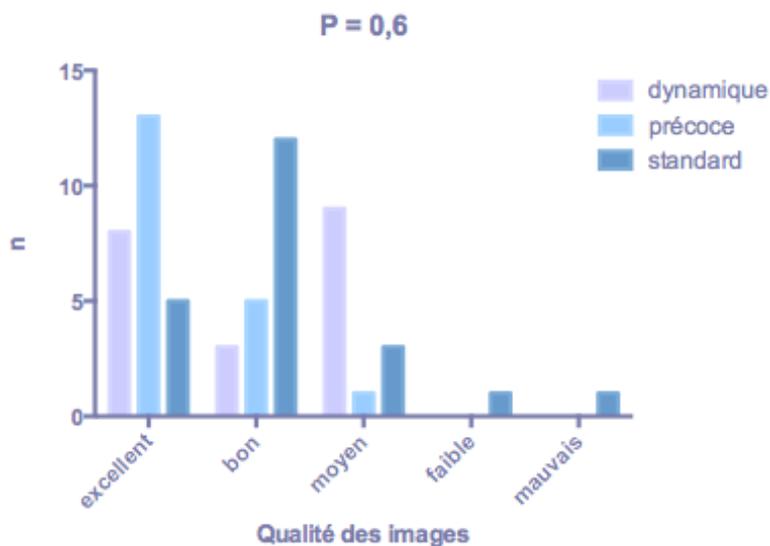


Figure 28 : Diagramme de qualité des images classée sur une échelle de 5

L'analyse des FEVG montre une différence significative ($p < 0,001$) entre les mesures obtenues avec les images dynamiques, précoces, standards et échographiques (figure 29).

L'analyse en comparaison multiple, retrouve une différence significative entre les FEVG dynamiques VS standards et les FEVG dynamiques VS échographiques ($p < 0,05$).

Il n'y avait, cependant, pas de différence significative entre les FEVG précoces, standards et échographiques.

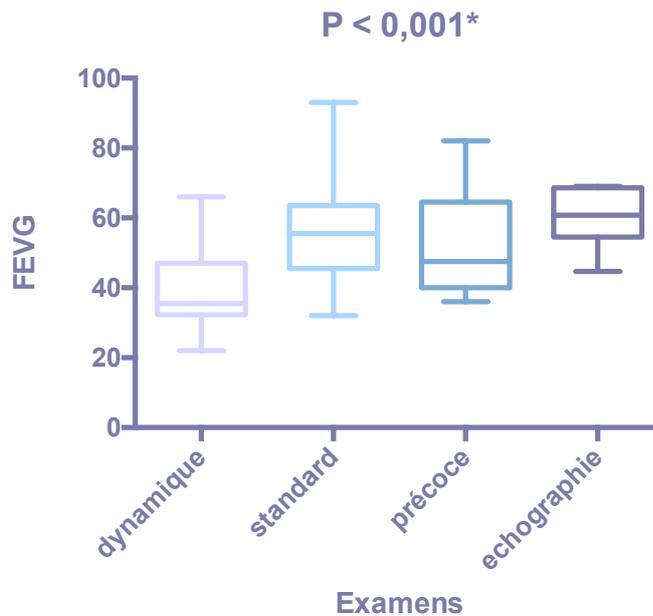


Figure 29 : Box plot des mesures de FEVG

4. Discussion

L'analyse de la quantification absolue de la RFM, accessible depuis de nombreuses années en imagerie TEP, est un outil majeur pour l'étude la macrocirculation épicaudique et de la microcirculation coronaire. Nous avons recruté prospectivement, 10 patients, adressés dans le service de Médecine Nucléaire pour la réalisation d'une scintigraphie cardiaque après stress pharmacologique (contre-indication à une épreuve d'effort) afin d'effectuer une acquisition dynamique après injection d'un bolus de radiotracteur pour l'étude du DSM de repos et de stress (figure 21).

Nous avons vu que cette quantification était désormais possible en scintigraphie cardiaque depuis le développement majeur des caméras CZT, grâce notamment à deux expériences françaises au CHU de Montpellier et au CHU de Caen. Ces deux études ont mis en exergue d'une part, la corrélation entre altération de la RFM et les sévérités anatomiques et fonctionnelles des sténoses épicaudiques, d'autre part, l'absence de différence significative des valeurs obtenues avec celles de la TEP cardiaque (72,73). Malheureusement, ces études étaient menées sur des logiciels de post-traitement différents, avec des modèles de reconstruction et d'échantillonnage temporel variables.

Nous avons voulu, dans un premier temps, valider un protocole de reconstruction fiable et robuste permettant de quantifier les DSM de repos et de stress ainsi que la RFM, en s'appuyant et comparant les protocoles déjà préétablis, de 6 minutes, ainsi que deux nouveaux protocoles d'une durée plus brève (4 et 3 minutes) pour s'assurer de la reproductibilité des mesures et évaluer la durée minimale d'acquisition nécessaire. Ces valeurs étaient également comparées avec celles utilisant un outil de l'application corridor4DM[®] : le Ctk.

A notre connaissance, aucune étude n'a évalué ces différentes méthodes de reconstruction sur un même site.

Dans cette étude, nous montrons l'absence de différence significative des valeurs de RFM entre les trois modèles d'échantillonnage temporel des tests de 6 minutes ; toutefois une différence significative apparaît lorsque la durée des acquisitions diminue respectivement à 4 et 3 minutes ($p < 0,001$). En revanche, une différence significative entre les trois tests de 6 minutes persiste avec l'utilisation du Ctk, avec des valeurs plus basses de DSM de stress et de RFM.

De plus l'interprétation des résultats était significativement différente entre les 5 tests ($p = 0,001$) en utilisant un cut-off de RFM = 2. Les résultats étaient identiques entre les trois tests de 6 minutes, mais plus de patients présentaient une RFM < 2 lorsque la durée de l'acquisition diminuait, à l'origine de résultats finaux contradictoires concernant l'atteinte ou non de la RFM.

Devant l'absence de différence significative des trois tests de 6 minutes, de flux de repos, de stress, de RFM et d'interprétation des résultats, le modèle avec échantillonnage temporel en 6 phases utilisé au CHU de Caen, est celui que nous retenons en raison de sa plus grande rapidité de reconstruction (environ 5 minutes en moyenne) comparativement aux deux autres reconstructions (respectivement 7 et 9 minutes). Cette différence est simplement liée au nombre de frame plus faible pour le test 1 comparativement au test 2 et au test 3 (32 VS 48 VS 66). Cette notion de temps de reconstruction est importante à prendre en compte à l'heure actuelle, en raison de la faible optimisation des logiciels de post-traitement. Elle sera probablement largement diminuée dans les années à venir, mais reste quoiqu'il en soit tout à fait compatible avec une utilisation en routine clinique.

Comparativement à la précédente étude menée au CHU de Caen, nos valeurs de DSM globaux de repos et d'effort apparaissent en moyenne plus basses (respectivement 0,82 VS 1,15 mL.g-1.min-1; et 2,03 VS 3,15 mL.g-1.min-1). En revanche les valeurs de RFM sont très proches (2,95 VS 2,84) (73). Ces différences peuvent s'expliquer par plusieurs raisons : tout d'abord le profil de patients sur de petites cohortes, peut facilement expliquer de grandes différences des valeurs de flux et de réserve obtenues. De plus, le protocole n'était pas strictement identique puisque dans notre cas, le patient restait sous la caméra pour l'examen complet, tandis qu'à Caen le patient était repositionné entre les deux temps de l'examen. D'autre part, les caméras CZT utilisées sont différentes (D-SPECT VS Discovery NM 530c; GE Healthcare) avec leur technologie propre, pouvant être à l'origine de variation de mesure des flux. De plus le nombre de patient était moins important dans notre étude (n=10 VS 109).

En outre, l'absence de différence entre les mesures de RFM obtenues entre les deux études, et donc sur le diagnostic final retenu, est encourageante. Elle démontre des méthodes de mesure de la RFM robustes et fiables.

Nos résultats, en comparaison avec l'étude menée à Montpellier, montrent des valeurs de flux de repos similaires mais des flux d'effort et de RFM plus élevés (respectivement 2,05 VS 1,92 mL.g-1.min-1 et 2,94 VS 1,97) (72). Cette différence peut tout d'abord s'expliquer par des critères d'inclusion différents entre les deux études, dans notre cas il s'agissait de patients coronariens et non coronariens, pour l'étude de Montpellier, le critère d'inclusion principal était l'atteinte tri-tronculaire du réseau épicaudique. De plus, le logiciel de post traitement utilisé n'était pas identique. Dans notre essai, le stress pharmacologique instillé à nos patients était obtenu par un bolus de régadénoson, alors que dans le leur, il s'agissait d'une perfusion lente de dipyridamole. Dans une étude menée par Goudarzi et *al.* aucune différence significative entre les deux protocoles de stress n'a été démontrée quant à la mesure de la RFM avec des TEP au ⁸²Rb. En revanche, une étude plus récente menée par Vasu et *al.* avec quantification de la RFM par IRM, montre des propriétés équivalentes entre adénosine et régadénoson, mais supérieures au dipyridamole (30,79). Le choix du régadénoson est également basé sur la facilité d'utilisation en routine clinique.

Une autre étude menée par Nkoulou et *al.* comparait les valeurs de flux obtenues avec une caméra hybride CZT SPECT/CT (DNM 570c ; GE Healthcare) et celles obtenues grâce à la TEP au ¹³N-ammoniaque. Le protocole dynamique utilisait un enregistrement sur 4 minutes

après stress pharmacologique, et un post traitement grâce au logiciel PMOD[®]. Les DSM de stress et les RFM étaient significativement plus basses que celles obtenues sur la TEP. Nos valeurs de DSM de repos semblent similaires (0,92 VS 0,82 mL.g-1.min-1) tandis que les valeurs de DSM de stress et les RFM sont plus élevées que celles obtenues lors de leur étude (respectivement 2,05 VS 1,11 mL.g-1.min-1 et 2,94 VS 1,32) (80). Les différences observées peuvent s'expliquer par la durée d'acquisition dynamique de 4 minutes puisque dans notre étude nous avons montré que diminuer le temps d'acquisition en dessous de 6 minutes avait tendance à sous-estimer le rapport de RFM, à l'origine d'un plus grand nombre d'exams interprétés comme positifs (RFM<2) (figure 23). D'autre part, la caméra utilisée était différente ainsi que le logiciel de post-traitement.

Dans notre étude, nous avons décidé de réaliser manuellement l'injection du radiotracer (annexe 2), avec pré-injection dans la tubulure de perfusion afin d'optimiser l'arrivée régulière du traceur, et d'éviter une arrivée biphasique (figure 30). Ce protocole est nouveau, puisqu'à notre connaissance, le mode d'injection utilisé avec seringue électrique était principalement utilisé (72,73). Ce choix d'injection, repose sur l'objectif principal de l'étude, à savoir la réalisation en pratique courante de ce protocole avec des moyens efficaces, rapides et facilement reproductibles.

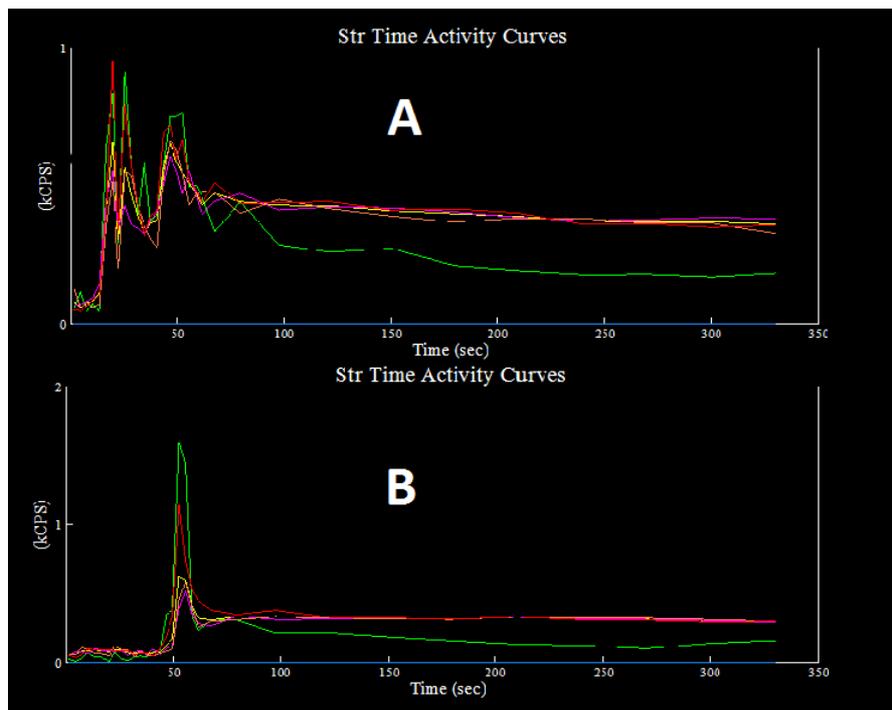


Figure 30 : **A** arrivée biphasique du radiotracteur avec injection manuelle. **B** Pic unique et homogène du radiotracteur, lié à la pré-injection dans la tubulure de perfusion

En ce qui concerne l'interprétation des résultats, bien que tous les patients n'aient pas pu bénéficier d'une coronarographie diagnostique, nous avons pu obtenir les résultats pour certains d'entre eux (figures 31, 32, 33). Les premiers résultats sont très prometteurs, en particulier chez le patient porteur d'une coronaropathie tri-tronculaire équilibrée, ou pour déterminer la répercussion fonctionnelle d'une lésion épocardique découverte sur une coronarographie diagnostique. La figure 31 expose le cas chez ce type de patient, dont la scintigraphie est interprétée comme normale mais avec une altération de la RFM (<2) dans les trois territoires ; la figure 32 expose la situation classique d'une RFM faussement augmentée dans les territoires de nécrose mais avec des DSM de repos et de stress nettement altérés (voir figure 16) ; la figure 33 décrit le cas d'une anomalie de naissance de la CD, avec un aspect d'artéfact inférieur, sans anomalie de la RFM ($\text{RFM} > 2$).

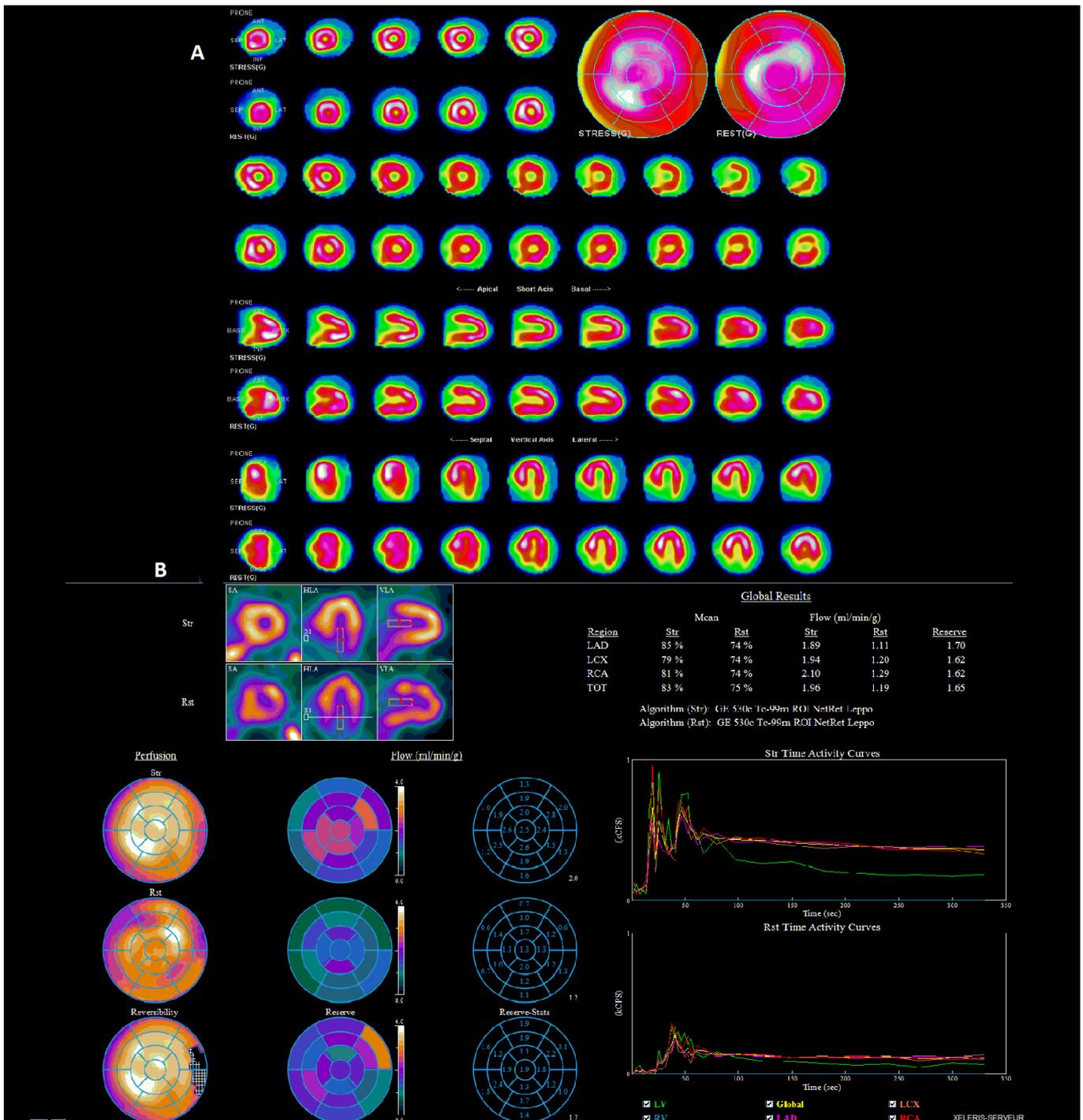


Figure 31 : Cas d'un patient coronarien connu, porteur d'une atteinte tri-tronculaire, adressé pour douleurs thoraciques atypiques évolutives. **A** : scintigraphie cardiaque classique, interprétée comme normale sans hypofixation réversible au repos ou séquelles d'infarctus. **B** : mesure de la réserve coronaire, RFM significativement altérée dans les trois territoires (IVA = 1,7 / Cx = 1,62 / CD = 1,62). Devant la persistance des douleurs le patient bénéficie d'une coronarographie retrouvant une resténose intra-stent de la CD, de la Cx, et la progression des lésions connus sur l'IVA.

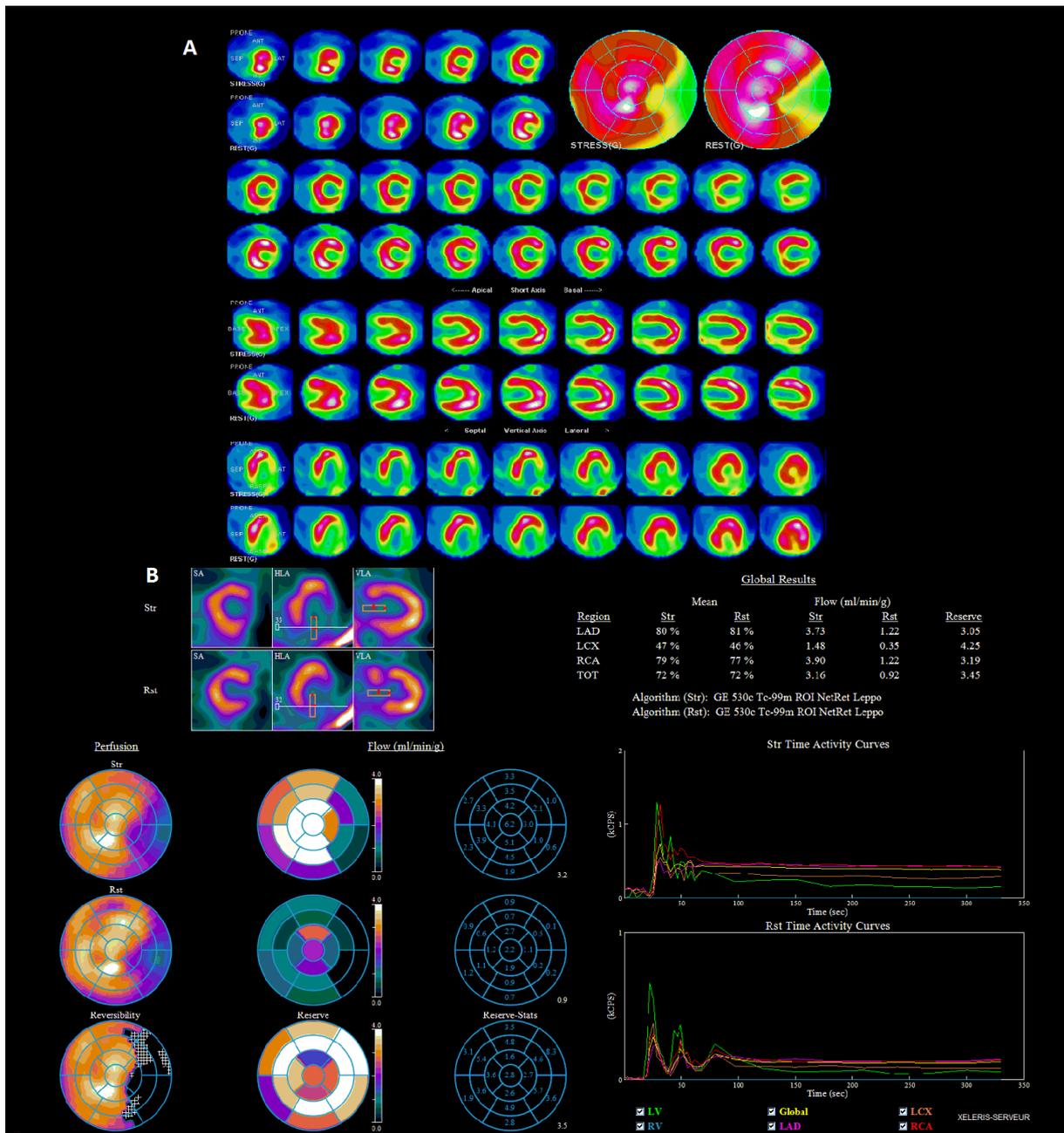


Figure 32 : Cas d'une patiente coronarienne connue, adressée pour douleurs thoraciques persistantes.
A : scintigraphie cardiaque en faveur d'une séquelle d'infarctus latérale (4 segments) sans ischémie.
B : mesure de la réserve coronaire, pas d'altération de la réserve coronaire de l'IVA et de la CD (respectivement 3,05 / 3,19), en revanche RFM faussement augmentée dans le territoire de la Cx (RFM = 4,25) avec des flux de repos et d'effort nettement diminués

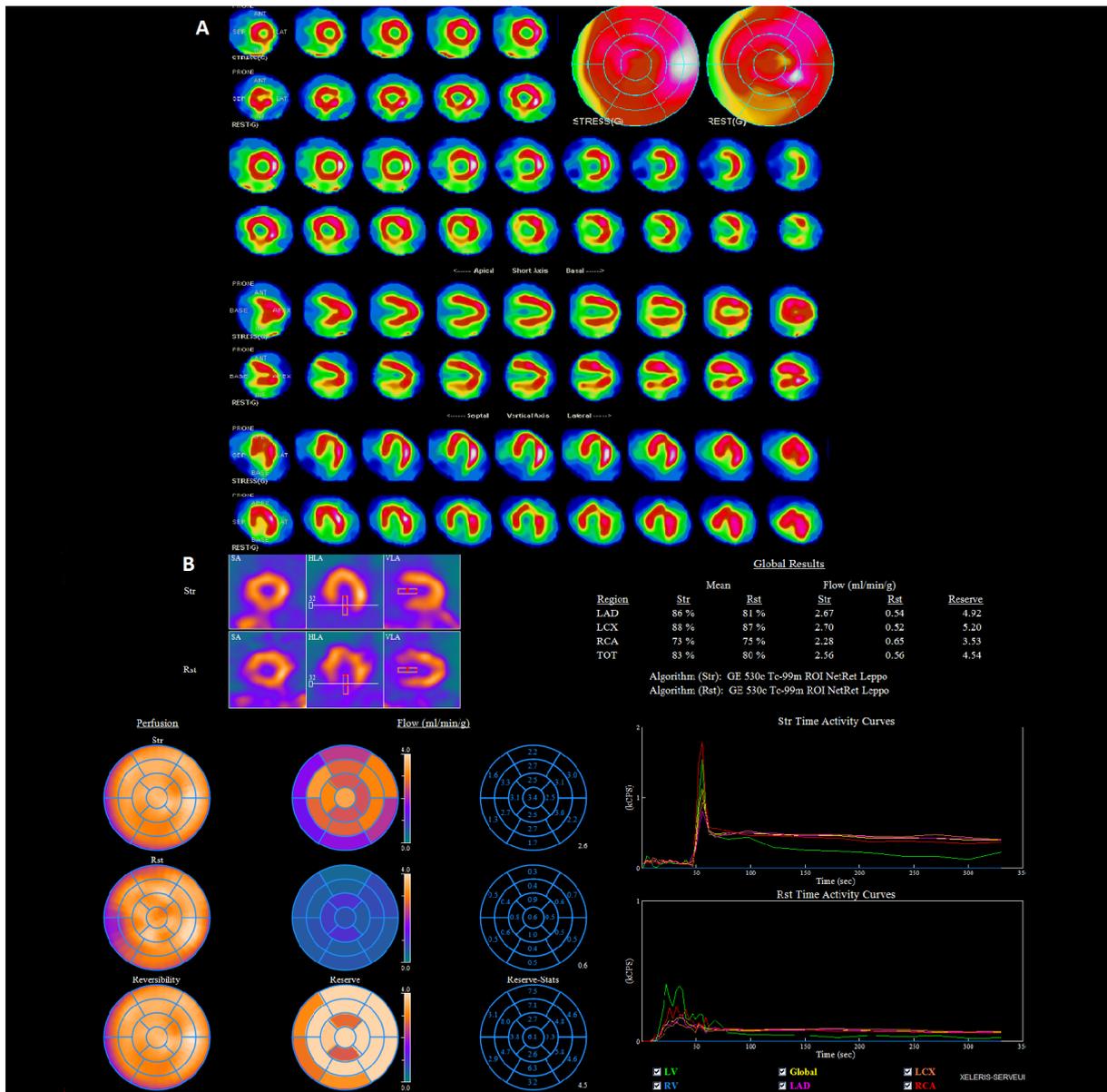


Figure 33 : Cas d'une patiente adressée pour douleurs thoraciques avec découverte d'une anomalie de naissance de la CD. **A** : Scintigraphie standard avec aspect d'artéfact inférieur plus visible au repos. **B** : pas d'altération de la réserve coronaire dans les 3 territoires (IVA = 4,92 / Cx = 5,2 / CD = 3,53).

Comme nous l'avons détaillé, la RFM est donc le reflet de l'adaptation perfusionnelle du myocarde en situation de stress, prenant en compte à la fois la circulation coronaire épiscopordique à proprement parlé, et la microcirculation coronaire qui représente la majeure partie du compartiment vasculaire myocardique. Cette approche quantitative absolue en scintigraphie cardiaque est nouvelle, et de nombreuses applications restent donc à développer. La relation entre RFM et sévérité des sténoses a déjà été validée en TEP et en scintigraphie cardiaque, en particulier Murthy et *al.* qui ont démontré en TEP que la prise en compte de la RFM permettrait de reclasser des patients considérés initialement comme à bas risque de mortalité, en risque intermédiaire voire haut risque (figure 34) (51). La mesure de la RFM chez les patients diabétiques et non diabétiques indemnes de lésions épiscopordiques, avec une imagerie de perfusion myocardique considérée comme normale, a déjà été réalisée (81). Dans cette étude, les DSM de repos, de stress, et les RFM étaient significativement différents entre le groupe diabétique et non diabétique (figure 35). Ces résultats témoigneraient donc, de l'existence d'une dysfonction microcirculatoire précédant l'atteinte épiscopordique notamment chez le patient diabétique, ouvrant de très intéressantes perspectives.

Cette notion est essentielle puisque l'atteinte microcirculatoire peut être d'origine multifactorielle, d'étiologies multiples par exemple chez le patient transplanté cardiaque dans le cas du rejet chronique de greffon, dans les atteintes fibrosantes multi-viscérales comme la sclérodermie, ou dans l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée.

Reste à démontrer en scintigraphie cardiaque dynamique, la facteur pronostique de la RFM chez les patients suspects d'atteintes de la microcirculation myocardique et le rôle que pourrait avoir la RFM dans le suivi thérapeutique de ces patients.

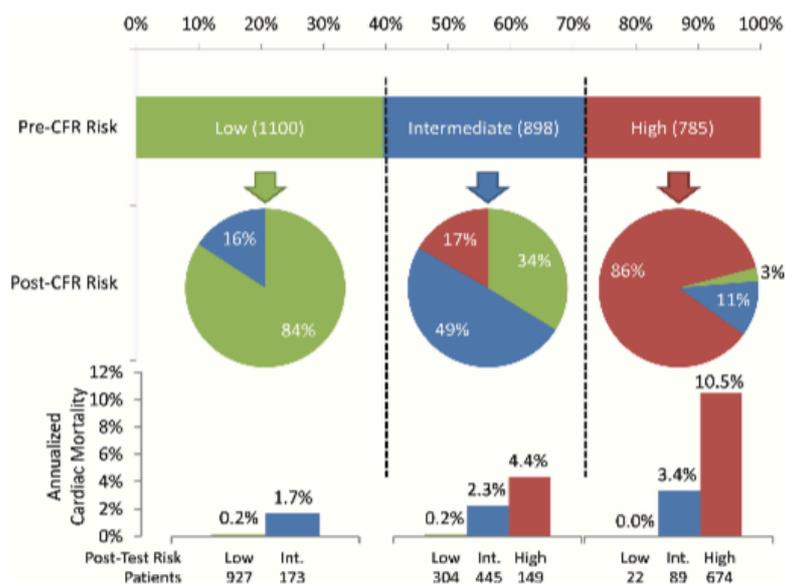


Figure 34 : Classement pré-CFR et post CFR des populations en fonction de trois groupes : bas risque, risque intermédiaire et haut risque, d'après Murthy et al. (55)

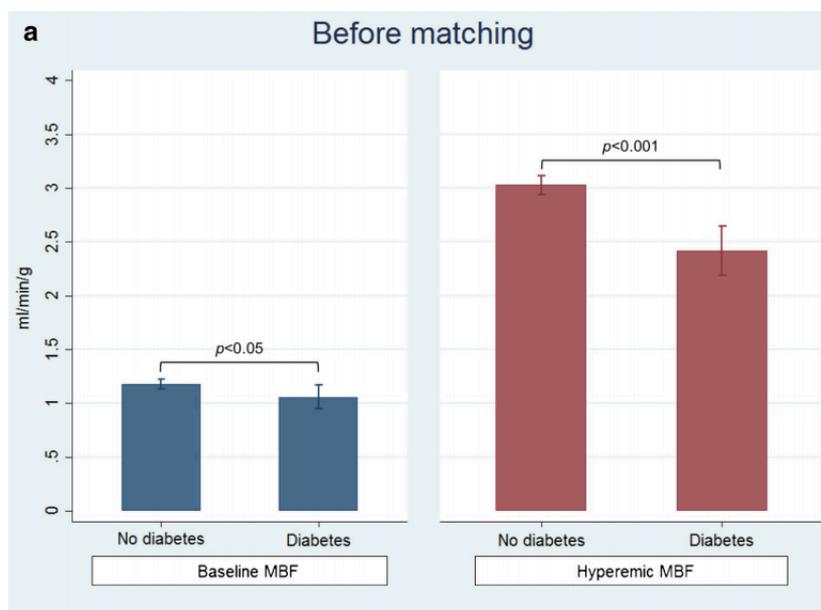


Figure 35 : Différence des DSM de repos et de stress pour un groupe de patients diabétiques VS non diabétiques, d'après Assante et al. (86)

Par ailleurs, cette étude qui s'est attachée à déterminer un protocole utilisable en routine, rend à la fois possible une analyse visuelle classique et une mesure de la RFM. La qualité des images dynamiques, standards et précoces ainsi que la mesure des FEVG ont été comparées à celles obtenues par l'échographie cardiaque. Ces points n'ont, à notre connaissance, jamais été étudiés, et représentent pourtant un élément primordial dans l'interprétation globale. L'échelle en 5 points de qualité des images, n'a pas montré de différence significative entre les images standards, précoces et dynamiques, mais moins d'exams jugés moyens et plus d'excellents dans le groupe précoce que dans le groupe dynamique (figure 36). Ceci s'explique par l'importante activité vasculaire présente dans les premières minutes après l'injection du bolus du radiotracteur, à l'origine d'une chute du rapport signal/bruit de fond vasculaire pour les images dynamiques.

La comparaison d'images réalisées précocement après injection du radiopharmaceutique, contre des images réalisées tardivement a déjà été effectuée, avec des résultats discordants entre différentes études. Une première étude portant sur un groupe de 30 patients, démontrait une différence significative entre des séries d'images de repos réalisées précocement après injection du radiotracteur (de 0-4 / 4-8 / et 4-12 minutes après injection) par rapport à des images standards réalisées 60 minutes après (temps d'acquisition de 4 minutes). Les images précoces étaient jugées ininterprétables en raison d'une importante activité vasculaire ou digestive comparativement aux autres images réalisées plus tardivement (82).

Une étude plus récente d'une série de 70 patients, comparait la qualité des images de repos et après stress physique ou pharmacologique par dipyridamole selon une échelle visuelle en 4 points. Les images étaient réalisées soit précocement après injection (5 minutes pour le repos et le stress physique, 3 minutes 30 secondes pour le stress pharmacologique) soit plus tardivement comme le recommande la société américaine de cardiologie nucléaire (ASNC). Il n'était pas observé de différence significative entre les images précoces et retardées pour les trois groupes, en particulier, il n'y avait pas plus d'activité extra-cardiaque pour les images précoces comparativement aux images tardives de repos et de post-stress (83% VS 87%) (83). Ces études utilisaient à la fois, comme radiopharmaceutique, le MIBI[®] et le Myoview[®].

Dans notre étude, les FEVG étaient significativement différentes, entre les mesures échographiques et les trois types d'images ($p < 0,001$). En particulier, les FEVG dynamiques

semblaient significativement différentes comparativement aux FEVG des images standards, précoces et des mesures échographiques. Ceci s'explique par un meilleur contourage automatique de la silhouette cardiaque dès lors que les deux premières minutes de l'examen, correspondant au maximum d'activité vasculaire, n'étaient plus incluses dans l'analyse. A notre connaissance, il s'agit de la première étude qui confronte les FEVG d'images à différents temps d'acquisition, aux données échographiques.

Cette étude a donc confirmé la reproductibilité de la quantification absolue des DSM à condition de respecter une acquisition dynamique d'au moins 6 minutes, tout en conservant une qualité d'image suffisante pour l'interprétation visuelle et quantitative des FEVG, grâce à un protocole simple et très rapide (durée totale d'environ 13 minutes).

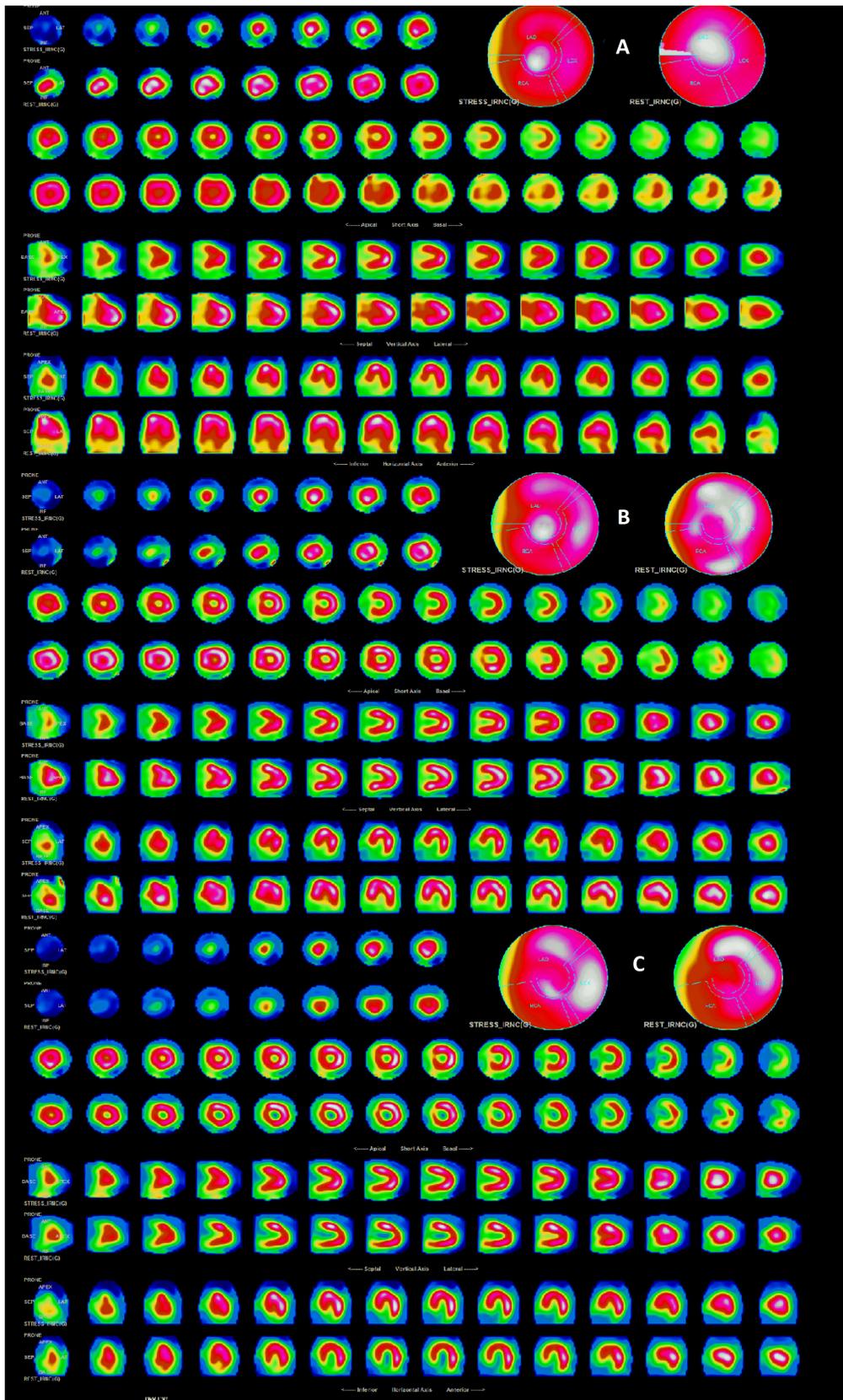


Figure 36 : Exemple d'images standards, précoces et dynamiques. **A** : image dynamique artéfactée par l'activité vasculaire (bruit de fond) jugée d'interprétation moyenne. **B et C** : respectivement images précoces et standards, avec un bon rapport signal sur bruit, images jugées excellentes.

Limites :

Notre étude présente cependant plusieurs limites. Tout d'abord il s'agit d'une étude monocentrique portant sur un faible effectif de 10 patients. Compte tenu du nombre limité de patients, en particulier concernant l'analyse de la qualité des images et des FEVG, les résultats obtenus doivent être considérés avec prudence et laisser une confirmation de cette tendance avec un plus large effectif.

De plus l'injection du bolus de radiotracer, était réalisée manuellement (annexe 2), une fois pré-injectée dans la tubulure de la perfusion. Ce protocole d'injection est nouveau, puisque qu'à notre connaissance, le mode d'injection utilisé avec seringue électrique était principalement utilisé, et peut être source d'un plus grand nombre de variation (72,73). Cependant ce choix est assumé et repose sur l'objectif principal de cette étude, à savoir la réalisation en pratique courante de ce protocole avec des moyens efficaces, rapides et facilement reproductibles.

D'autre part, un autre biais concerne le recrutement des patients. Ces derniers étaient recrutés pour cette étude uniquement s'il étaient destinés à un stress pharmacologique (impossibilité de pouvoir effectuer un effort physique, bloc de branche gauche, pacemaker). Ce choix reposait sur les recommandations européennes de 2013, selon lesquelles, le stress pharmacologique ne doit être réalisé que si l'effort physique est impossible (84).

5. Conclusion

L'analyse quantitative des DSM de repos et de stress et de la RFM se développent depuis plusieurs années en imagerie TEP, et leur valeur diagnostique tant que pronostique mériterait leur implémentation en routine.

Reflets de la circulation coronaire, et de la microcirculation myocardique, ces paramètres ouvrent la voie vers une analyse nouvelle de vascularisation myocardique, complémentaire de l'imagerie cardiaque de perfusion, de manière non invasive.

En raison de nombreux facteurs limitants (disponibilité, cyclotron, période des radioéléments, coût...) l'imagerie de perfusion en TEP ne s'est pas imposée face aux autres modalités d'imagerie. C'est dans ce contexte, qu'avec le développement des caméras à semi-conducteurs (CZT), l'approche quantitative absolue est désormais possible en scintigraphie conventionnelle.

Nous avons déterminé, dans notre étude, un protocole fiable et reproductible en un jour, permettant en 13 minutes et avec une seule mobilisation du patient, de réaliser une imagerie de repos, de stress et la mesure des DSM. Celui-ci permet une analyse fiable des DSM et de la RFM tout en conservant une analyse qualitative visuelle et fonctionnelle, grâce aux propriétés du list-mode, en supprimant de l'analyse les deux premières minutes d'acquisition correspondant au maximum de l'activité vasculaire. Le temps de post-traitement reste acceptable (une dizaine de minute en moyenne).

Ce protocole pourra donc être utilisé à l'avenir, pour des cohortes de patients porteurs d'une pathologie coronarienne ou dans le cadre de dépistage, ou afin d'évaluer la microcirculation dans un but diagnostique, pronostique et thérapeutique.

1. Garot P, Garot J, Morice M-C. Microcirculation coronaire. EMC - Cardiol. janv 2011;6(3):1-3.
2. Pries AR, Badimon L, Bugiardini R, Camici PG, Dorobantu M, Duncker DJ, Escaned J, Koller A, Piek JJ and de Wit C. Coronary vascular regulation, remodelling, and collateralization: mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Europ Heart J*. 2015;36:3134-46.
3. 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*. déc 2010;33(12):E60-64.
4. Dautzat M, Aya G, Bertinchant JP, Gris JC, Lefrant JY, Le Tourneau T et al. Manuel de Physiologie Cardio-Vasculaire Intégrée. Paris : Sauramps Medical, 2007.
5. Garot P, Teiger E, Dupouy P, Aptecar E, Hittinger L, Dubois-Randé JL. Coronary microcirculation and cardiovascular pathology. *Drugs*. 1999;58 Spec No 1:23-31.
6. Coujard R, Poirier J, Racadot J. Précis d'histologie humaine. Paris : Masson, 1980.
7. Levick R. Introduction to Cardiovascular Physiology. London : Arnold, 2003.
8. Collège de Médecine Vasculaire et de Chirurgie Vasculaire. Référentiel de Médecine Vasculaire et de Chirurgie Vasculaire. Paris : Presses universitaires François Rabelais, 2015.
9. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007 ;115(10) :1285–95.
10. Canty JM, Jr. Coronary pressure-function and steady-state pressure-flow relations during autoregulation in the unanesthetized dog. *Circulation research*. 1988;63:821-36.
11. Klocke FJ. Coronary blood flow in man. *Prog Cardiovascul Dis*. 1976;19:117-66.
12. Croisille P. [Ischemic heart disease (myocardial perfusion and viability): techniques and results]. *J Radiol*. oct 2004;85(10 Pt 2):1819-20.
13. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction, Jaffe AS, Apple FS, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 27 nov 2007;116(22):2634-53.
14. Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol*. 9 mars 1987;59(7):23C-30C.
15. Fearon WF, Kobayashi Y. Invasive Assessment of the Coronary Microvasculature: The Index of Microcirculatory Resistance. *Circ Cardiovasc Interv*. 1 déc 2017;10(12):e005361.

16. Pries AR, Reglin B. Coronary microcirculatory pathophysiology: can we afford it to remain a black box? *Eur Heart J*. 14 févr 2017;38(7):478-88.
17. Panza JA. Myocardial ischemia and the pains of the heart. *N Engl J Med*. 20 juin 2002;346(25):1934-5.
18. Arnold SV, Jang J-S, Tang F, Graham G, Cohen DJ, Spertus JA. Prediction of residual angina after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J - Qual Care Clin Outcomes*. 1 juill 2015;1(1):23-30.
19. Ong P, Athanasiadis A, Sechtem U. Pharmacotherapy for coronary microvascular dysfunction. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. janv 2015;1(1):65-71.
20. Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *J Am Coll Cardiol*. févr 1990;15(2):459-74.
21. Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, Wijns W, Baudhuin T, Camici PG. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med*. 23 juin 1994;330(25):1782-8.
22. 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*. janv 1974;33(1):87-94.
23. Gould KL, Westcott RJ, Albro PC, Hamilton GW. Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. II. Clinical methodology and feasibility. *Am J Cardiol*. févr 1978;41(2):279-87.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.

28. Hendel RC, Jamil T, Glover DK. Pharmacologic stress testing: new methods and new agents. *J Nucl Cardiol* 2003 ;10(2) :197–204.
29. 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.
30. Vasu S, Bandettini WP, Hsu L-Y, Kellman P, Leung S, Mancini C, et al. Regadenoson and adenosine are equivalent vasodilators and are superior than dipyridamole- a study of first pass quantitative perfusion cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 24 sept 2013;15:85.
31. Ceyrat Q, Mesguich C, Janvier L, Douard H, Bordenave L, Pinaquy J. The impact of combination of regadenoson and isometric exercise on image quality of myocardial perfusion scintigraphy. *J Nucl Cardiol*. 1 juin 2017;24(3):993-7.
32. Acampa W, Buechel RR, Gimelli A. Low dose in nuclear cardiology: state of the art in the era of new cadmium–zinc–telluride cameras. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 1 juin 2016;17(6):591-5.
33. Stocker TJ, Deseive S, Leipsic J, Hadamitzky M, Chen MY, Rubinshtein R, et al. Reduction in radiation exposure in cardiovascular computed tomography imaging: results from the Prospective Multicenter Registry on Radiation Dose Estimates of Cardiac CT Angiography IN Daily Practice in 2017 (PROTECTION VI). *Eur Heart J*. 25 2018;
34. Mowatt G, Cook JA, Hillis GS, Walker S, Fraser C, Jia X, et al. 64-Slice computed tomography angiography in the diagnosis and assessment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Heart*. 1 nov 2008;94(11):1386-93.
35. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek J, Koolen JJ, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med*. 27 juin 1996;334(26):1703-8.
36. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 15 janv 2009;360(3):213-24.
37. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, Barbato E, Tonino PAL, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 13 sept

2012;367(11):991-1001.

38. Sen S, Escaned J, Malik IS, Mikhail GW, Foale R a, Mila R, et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1392–402.
39. Escaned J, Echavarría-Pinto M, Garcia-Garcia HM, van de Hoef TP, de Vries T, Kaul P, et al. Prospective Assessment of the Diagnostic Accuracy of Instantaneous Wave-Free Ratio to Assess Coronary Stenosis Relevance: Results of ADVISE II International, Multicenter Study (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation II). *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:824–33. doi:10.1016/j.jcin.2015.01.029.
40. Yang HM, Khush K, Luikart H, Okada K, Lim HS, Kobayashi Y, Honda Y, Yeung AC, Valentine H and Fearon WF. Invasive Assessment of Coronary Physiology Predicts Late Mortality After Heart Transplantation. *Circulation*. 2016;133:1945-50.
41. Deshayes E, Collinot J-A, Dunet V, Allenbach G, Mitsakis P, Muller O, et al. L'analyse quantitative en TEP cardiaque. *Médecine Nucl*. 1 mai 2013;37(5):181-6.
42. Dunet V, Prior J-O. Évaluation de la perfusion myocardique par TEP-TDM. *Médecine Nucl*, 20 avril 2011;35(5):336-343
43. Yoshinaga K, Klein R, Tamaki N. Generator-produced rubidium-82 positron emission tomography myocardial perfusion imaging—From basic aspects to clinical applications. *J Cardiol*. 1 mars 2010;55(2):163-73.
44. Jaarsma C, Leiner T, Bekkers SC, Crijns HJ, Wildberger JE, Nagel E, et al. Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 8 mai 2012;59(19):1719-28.
45. Hajjiri MM, Leavitt MB, Zheng H, Spooner AE, Fischman AJ, Gewirtz H. Comparison of positron emission tomography measurement of adenosine-stimulated absolute myocardial blood flow versus relative myocardial tracer content for physiological assessment of coronary artery stenosis severity and location. *JACC Cardiovasc Imaging*. juin 2009;2(6):751-8.
46. Parkash R, deKemp RA, Ruddy TD, Kitsikis A, Hart R, Beauschene L, et al. Potential utility of rubidium 82 pet quantification in patients with 3-vessel coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*. 1 juill 2004;11(4):440-9.

47. Ziadi MC, deKemp RA, Williams K, Guo A, Renaud JM, Chow BJW, et al. Does quantification of myocardial flow reserve using rubidium-82 positron emission tomography facilitate detection of multivessel coronary artery disease? *J Nucl Cardiol.* 1 août 2012;19(4):670-80.
48. Herzog BA, Husmann L, Valenta I, Gaemperli O, Siegrist PT, Tay FM, et al. Long-term prognostic value of ¹³N-ammonia myocardial perfusion positron emission tomography added value of coronary flow reserve. *J Am Coll Cardiol.* 7 juill 2009;54(2):150-6.
49. Tio RA, Dabeshlim A, Siebelink H-MJ, Sutter J de, Hillege HL, Zeebregts CJ, et al. Comparison Between the Prognostic Value of Left Ventricular Function and Myocardial Perfusion Reserve in Patients with Ischemic Heart Disease. *J Nucl Med.* 2 janv 2009;50(2):214-9.
50. Fukushima K, Javadi MS, Higuchi T, Lautamäki R, Merrill J, Nekolla SG, et al. Prediction of Short-Term Cardiovascular Events Using Quantification of Global Myocardial Flow Reserve in Patients Referred for Clinical ⁸²Rb PET Perfusion Imaging. *J Nucl Med.* 1 mai 2011;52(5):726-32.
51. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, Gaber M, Carli GD, et al. Improved Cardiac Risk Assessment With Noninvasive Measures of Coronary Flow ReserveClinical Perspective. *Circulation.* 15 nov 2011;124(20):2215-24.
52. Ziadi MC, Dekemp RA, Williams KA, Guo A, Chow BJW, Renaud JM, et al. Impaired myocardial flow reserve on rubidium-82 positron emission tomography imaging predicts adverse outcomes in patients assessed for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 9 août 2011;58(7):740-8.
53. Di Carli MF, Murthy VL. Cardiac PET/CT for the evaluation of known or suspected coronary artery disease. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* oct 2011;31(5):1239-54.
54. Carli MFD, Dorbala S, Meserve J, Fakhri GE, Sitek A, Moore SC. Clinical Myocardial Perfusion PET/CT. *J Nucl Med.* 5 janv 2007;48(5):783-93.
55. Maddahi J, Czernin J, Lazewatsky J, Huang S-C, Dahlbom M, Schelbert H, et al. Phase I, First-in-Human Study of BMS747158, a Novel ¹⁸F-Labeled Tracer for Myocardial Perfusion PET: Dosimetry, Biodistribution, Safety, and Imaging Characteristics After a Single Injection at Rest. *J Nucl Med.* 1 sept 2011;52(9):1490-8.
56. Berman DS, Maddahi J, Tamarappoo BK, Czernin J, Taillefer R, Udelson JE, et al. Phase II safety and clinical comparison with single-photon emission computed tomography

- myocardial perfusion imaging for detection of coronary artery disease: flurpiridaz F 18 positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol.* 29 janv 2013;61(4):469-77.
57. Johnson NP, Gould KL. Integrating noninvasive absolute flow, coronary flow reserve, and ischemic thresholds into a comprehensive map of physiological severity. *JACC Cardiovasc Imaging.* avr 2012;5(4):430-40.
58. Deshayes E, V M, J.A C, O M, J.O P. Myocardial flow reserve by Rb-82 cardiac PET improves the selection of patients eligible for invasive coronary angiography. In 2012.
59. Marwick TH, Cho I, ó Hartaigh B, Min JK. Finding the Gatekeeper to the Cardiac Catheterization Laboratory: Coronary CT Angiography or Stress Testing? *J Am Coll Cardiol.* 30 juin 2015;65(25):2747-56.
60. Gueret P, Deux J-F. Les nouveautés en scanner coronaire : données cliniques et progrès technologiques. *Arch Mal Coeur Vaiss - Prat.* 1 oct 2016;2016(251):2-9.
61. Min JK, Taylor CA, Achenbach S, Koo BK, Leipsic J, Nørgaard BL, et al. Noninvasive Fractional Flow Reserve Derived From Coronary CT Angiography: Clinical Data and Scientific Principles. *JACC Cardiovasc Imaging.* 1 oct 2015;8(10):1209-22.
62. Nagel E, Klein C, Paetsch I, Hettwer S, Schnackenburg B, Wegscheider K, et al. Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease. *Circulation.* 2003 juill 29;108(4):432-7.
63. Al-Saadi N, Nagel E, Gross M, Bornstedt A, Schnackenburg B, Klein C, et al. Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance. *Circulation.* 2000 mars 28;101(12):1379-83.
64. Slomka PJ, Patton JA, Berman DS, Germano G. Advances in technical aspects of myocardial perfusion SPECT imaging. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol.* avr 2009;16(2):255-76.
65. Takahashi Y, Miyagawa M, Nishiyama Y, Ishimura H, Mochizuki T. Performance of a semiconductor SPECT system: comparison with a conventional Anger-type SPECT instrument. *Ann Nucl Med.* 1 janv 2013;27(1):11-6.
66. Duvall WL, Croft LB, Ginsberg ES, Einstein AJ, Guma KA, George T, et al. Reduced isotope dose and imaging time with a high-efficiency CZT SPECT camera. *J Nucl Cardiol.* 1 oct 2011;18(5):847-57.
67. Songy B, Lussato D, Guernou M, Queneau M, Geronazzo R. Comparison of myocardial perfusion imaging using thallium-201 between a new cadmium-zinc-telluride cardiac camera

and a conventional SPECT camera. *Clin Nucl Med.* sept 2011;36(9):776-80.

68. Garcia EV. Are SPECT measurements of myocardial blood flow and flow reserve ready for clinical use? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 1 déc 2014;41(12):2291-3.

69. Hsu B, Chen F-C, Wu T-C, Huang W-S, Hou P-N, Chen C-C, et al. Quantitation of myocardial blood flow and myocardial flow reserve with 99mTc-sestamibi dynamic SPECT/CT to enhance detection of coronary artery disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 1 déc 2014;41(12):2294-306.

70. Ben-Haim S, Murthy VL, Breault C, Allie R, Sitek A, Roth N, et al. Quantification of Myocardial Perfusion Reserve Using Dynamic SPECT Imaging in Humans: A Feasibility Study. *J Nucl Med.* 1 juin 2013;54(6):873-9.

71. Schelbert HR. Anatomy and physiology of coronary blood flow. *J Nucl Cardiol.* août 2010;17(4):545-54.

72. Ben Bouallègue F, Roubille F, Lattuca B, Cung TT, Macia J-C, Gervasoni R, et al. SPECT Myocardial Perfusion Reserve in Patients with Multivessel Coronary Disease: Correlation with Angiographic Findings and Invasive Fractional Flow Reserve Measurements. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* nov 2015;56(11):1712-7.

73. Agostini D, Roule V, Nganoa C, Roth N, Baavour R, Parienti J-J, et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic 99mTc-sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with 15O-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 1 mars 2018;

74. Lortie M, Beanlands RSB, Yoshinaga K, Klein R, Dasilva JN, DeKemp RA. Quantification of myocardial blood flow with 82Rb dynamic PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* nov 2007;34(11):1765-74.

75. Leppo JA, Meerdink DJ. Comparison of the myocardial uptake of a technetium-labeled isonitrile analogue and thallium. *Circ Res.* sept 1989;65(3):632-9.

76. Yoshida K, Mullani N, Gould KL. Coronary flow and flow reserve by PET simplified for clinical applications using rubidium-82 or nitrogen-13-ammonia. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* oct 1996;37(10):1701-12.

77. 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.

78. 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.
79. Goudarzi B, Fukushima K, Bravo P, Merrill J, Bengel FM. Comparison of the myocardial blood flow response to regadenoson and dipyridamole: a quantitative analysis in patients referred for clinical ⁸²Rb myocardial perfusion PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. oct 2011;38(10):1908-16.
80. Nkoulou R, Fuchs TA, Pazhenkottil AP, Kuest SM, Ghadri JR, Stehli J, et al. Absolute Myocardial Blood Flow and Flow Reserve Assessed by Gated SPECT with Cadmium–Zinc–Telluride Detectors Using ^{99m}Tc-Tetrofosmin: Head-to-Head Comparison with ¹³N-Ammonia PET. *J Nucl Med*. 12 janv 2016;57(12):1887-92.
81. Assante R, Acampa W, Zampella E, Arumugam P, Nappi C, Gaudieri V, et al. Coronary atherosclerotic burden vs. coronary vascular function in diabetic and nondiabetic patients with normal myocardial perfusion: a propensity score analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juill 2017;44(7):1129-35.
82. Askew JW, Miller TD, Ruter RL, Jordan LG, Hodge DO, Gibbons RJ, et al. Early image acquisition using a solid-state cardiac camera for fast myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*. 1 oct 2011;18(5):840.
83. Meyer C, Weinmann P. Validation of early image acquisitions following Tc-99 m sestamibi injection using a semiconductors camera of cadmium-zinc-telluride. *J Nucl Cardiol*. 1 août 2017;24(4):1149-56.
84. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, 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*. oct 2013;34(38):2949-3003.

Annexe 1 : Surveillance Rapiscan : Protocole RFM

Surveillance hémodynamique

Temps / paramètres	0 (avant injection)	1'	3'	5'
Pression artérielle mmHg				
Fréquence cardiaque (bpm)				

Dose aminophylline :

- Effets secondaires (entourer) :
- ESV
- ESA
- Nausée
- Vomissements
- DT
- Céphalées
- Bouffées de chaleur
- Vertiges
- Autres :

Annexe 2 : Protocole d'injection

	Entité d'application : 3516 HL MED. NUCLEAIRE IN-VIVO DIAGNOSTIC Emetteur : Pôle d'Imagerie Médicale - 3516 HL MED. NUCLEAIRE IN-VIVO DIAGNOSTIC - Processus P2d	IN_RAD_18_1922 Ind : 01
	INSTRUCTION	Page : 1/7
EXPLORATION ISOTOPIQUE DANS LE CADRE DE L'EVALUATION QUANTITATIVE DE LA RESERVE CORONAIRE		

INDICATIONS

Cette exploration est réalisée dans le cadre de l'étude de la réserve coronaire au cours de l'injection de REGADENOSON (RAPISCAN).

PREPARATION DU RADIOPHARMACEUTIQUE

- 1) **Dose traceuse :** 37 MBq de Tétrofosmine-^{99m}Tc (Myoview®)
- 2) **Bolus de repos :** 2,5MBq/kg de Tétrofosmine-^{99m}Tc (Myoview®)
- 3) **Bolus d'effort :** 8 MBq/kg Tétrofosmine-^{99m}Tc (Myoview®)

PREPARATION DU PATIENT

- **Vérification des contre-indications** éventuelles
- **Informations à donner au patient** sur les précautions nécessaires en lien avec la radioprotection
- **Pose de la voie veineuse :**
 - Pose d'un cathéter veineux avec un robinet 3 voies directement abouché au cathéter. NB : Robinet 3 voies doté d'un bouchon percutable
 - Préparation d'une perfusion de Na Cl à 0,9% + raccord **de 30 cm** doté d'un robinet 3 voies doté d'un bouchon percutable



Date d'application : 01/02/2018

TABLEAU D'APPROBATION					
	POUR LE GROUPE D'ELABORATION	VALIDATION (fonction qualité)	AVIS EXPERT (facultatif)	APPROBATION (responsable d'activité)	
Nom :	ARINO E. / ROSSIGNOL J. MANIPULATRICES RADIO	LAPEYRE VINCENT	PINAQUY JEAN-BAPTISTE	BORDENAVE LAURENCE	ROUBY CATHERINE
Fonction :	CEYRAT QUENTIN INTERNE	ASSISTANT QUALITE	PRATICIEN HOSPITALIER	PU PH	CADRE DE SANTE
Signature :	DOCUMENT VALIDE NUMERIQUEMENT				

SEULE LA VERSION ELECTRONIQUE FAIT FOI, ASSUREZ VOUS DE LA BONNE VERSION EN VIGUEUR

	Entité d'application : 3516 HL MED. NUCLEAIRE IN-VIVO DIAGNOSTIC Emetteur : Pôle d'Imagerie Médicale - 3516 HL MED. NUCLEAIRE IN-VIVO DIAGNOSTIC - Processus P2d	IN_RAD_18_1922 Ind : 01
	INSTRUCTION	Page : 2/7

EXPLORATION ISOTOPIQUE DANS LE CADRE DE L'ÉVALUATION QUANTITATIVE DE LA RESERVE CORONAIRE

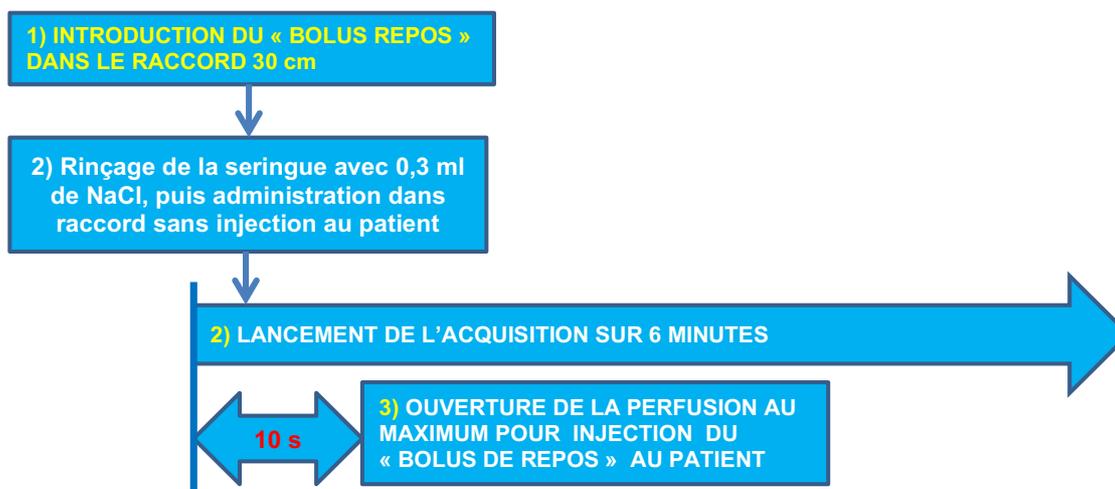
- **Préalables aux injections :**
 - Allonger le patient sur le brancard de la salle de surveillance de l'unité de scintigraphie cardiaque et réaliser un ECG de repos de référence, avant de débiter l'examen + scope

ETAPE 1 : INJECTION DU RADIOPHARMACEUTIQUE A DOSE TRACEUSE

- Injecter une dose traceuse de **37 MBq** de Tétrofosmine-^{99m}Tc (Myoview®)
- **10 minutes après l'injection**, installer le patient en décubitus ventral sous la caméra (Discovery NM-530 C/GE)
- **Vérifier le centrage du cœur** en lançant une acquisition

ETAPE 2 : « BOLUS DE REPOS » ET ACQUISITION DES IMAGES DE REPOS

1) Principe général



SEULE LA VERSION ELECTRONIQUE FAIT FOI, ASSUREZ VOUS DE LA BONNE VERSION EN VIGUEUR

	Entité d'application : 3516 HL MED. NUCLEAIRE IN-VIVO DIAGNOSTIC Emetteur : Pôle d'Imagerie Médicale - 3516 HL MED. NUCLEAIRE IN-VIVO DIAGNOSTIC - Processus P2d	IN_RAD_18_1922 Ind : 01
	INSTRUCTION	Page : 3/7
EXPLORATION ISOTOPIQUE DANS LE CADRE DE L'ÉVALUATION QUANTITATIVE DE LA RESERVE CORONAIRE		

2) Mode opératoire

- Se raccorder au bouchon percutable avec la seringue de 1mL contenant le « Bolus Repos » :



- Injecter la dose dans la tubulure **sans l'injecter au patient !**
- Rincer la seringue avec **0.3 mL** de NaCl (rincage avec le flex de NaCl) :



SEULE LA VERSION ELECTRONIQUE FAIT FOI, ASSUREZ VOUS DE LA BONNE VERSION EN VIGUEUR

	Entité d'application : 3516 HL MED. NUCLEAIRE IN-VIVO DIAGNOSTIC Emetteur : Pôle d'Imagerie Médicale - 3516 HL MED. NUCLEAIRE IN-VIVO DIAGNOSTIC - Processus P2d	IN_RAD_18_1922 Ind : 01
	INSTRUCTION	Page : 4/7
EXPLORATION ISOTOPIQUE DANS LE CADRE DE L'ÉVALUATION QUANTITATIVE DE LA RESERVE CORONAIRE		

- **Pousser cette quantité de NaCl (0,3mL) dans la tubulure, en tournant le robinet et en faisant attention de ne pas l'injecter au patient !**



- ⊖ **Retirer la seringue et aiguille** : le radiopharmaceutique est **donc pré-injecté dans la tubulure**.
- ⊖ **Garder le robinet fermé coté perfusion**
- **Lancer l'acquisition dynamique** d'une durée de **6 minutes**
- **10 secondes après le lancement de l'acquisition, ouvrir le robinet et la perfusion au maximum, pour injection du radiopharmaceutique au patient.**

ETAPE 3 : Stress pharmaceutique par injection de REGADENOSON (RAPISCAN)

- Compléments de la surveillance du patient par saturomètre et tension artérielle avec présence du médecin cardiologue et de l'IDE des épreuves d'effort.
- Injection du bolus de **REGADENOSON (400µg)**, sur le robinet branché au cathéter, sur **20 secondes** par l'IDE des épreuves d'effort.

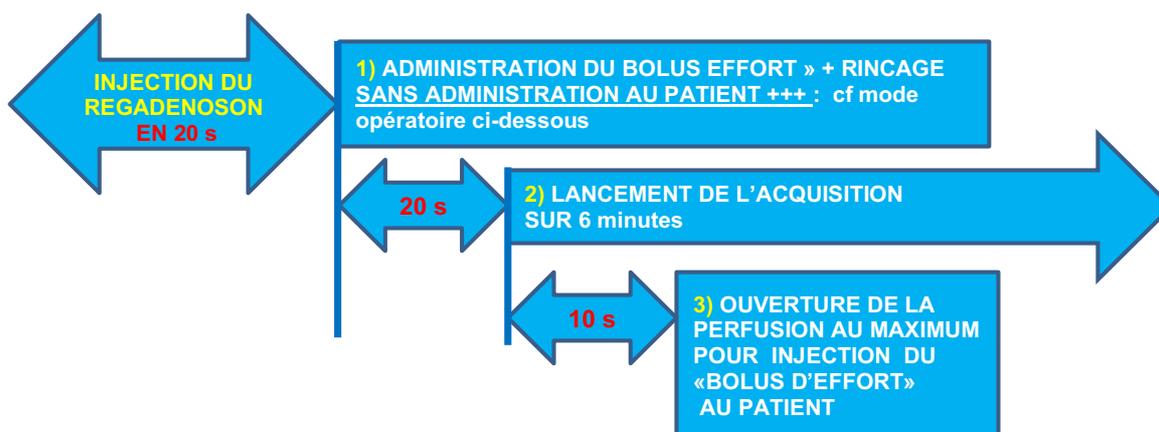
SEULE LA VERSION ELECTRONIQUE FAIT FOI, ASSUREZ VOUS DE LA BONNE VERSION EN VIGUEUR

	Entité d'application : 3516 HL MED. NUCLEAIRE IN-VIVO DIAGNOSTIC Emetteur : Pôle d'Imagerie Médicale - 3516 HL MED. NUCLEAIRE IN-VIVO DIAGNOSTIC - Processus P2d	IN_RAD_18_1922 Ind : 01
	INSTRUCTION	Page : 5/7

EXPLORATION ISOTOPIQUE DANS LE CADRE DE L'ÉVALUATION QUANTITATIVE DE LA RESERVE CORONAIRE

ETAPE 4 : Injection du « Bolus d'effort » et Acquisitions d'effort

1) Principe général

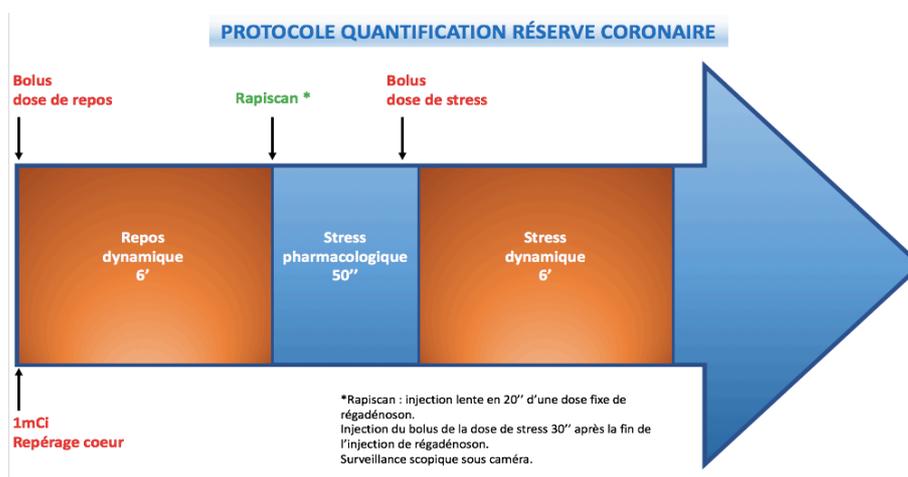


2) Mode opératoire

- Après les 20 secondes d'injection de REGADENOSON (400µg) :
 - Introduire la dose d'effort de 8 MBq/kg dans la tubulure
 - Remplir la seringue avec 0.3 mL de NaCl et pousser cette quantité de Na Cl dans la tubulure, **en tournant le robinet et en faisant attention de ne pas l'injecter au patient !**
 - Retirer la seringue et aiguille : le radiopharmaceutique est donc pré-injecté dans la tubulure.
 - Garder le robinet fermé coté perfusion
 - **20 secondes après la fin d'injection du Régadénoson** , lancer l'acquisition dynamique pour une durée de 6 minutes
 - **10 secondes après le lancement de l'acquisition**, ouvrir le robinet et la perfusion au maximum, pour injection du radiopharmaceutique au patient.

SEULE LA VERSION ELECTRONIQUE FAIT FOI, ASSUREZ VOUS DE LA BONNE VERSION EN VIGUEUR

 CHU Hôpitaux de Bordeaux	Entité d'application : 3516 HL MED. NUCLEAIRE IN-VIVO DIAGNOSTIC Emetteur : Pôle d'Imagerie Médicale - 3516 HL MED. NUCLEAIRE IN-VIVO DIAGNOSTIC - Processus P2d	IN_RAD_18_1922 Ind : 01
	INSTRUCTION	Page : 6/7
EXPLORATION ISOTOPIQUE DANS LE CADRE DE L'ÉVALUATION QUANTITATIVE DE LA RÉSERVE CORONAIRE		



ACQUISITION DES IMAGES POUR LES 3 ACQUISITIONS

- Sélectionner le patient dans la **worklist**
- Choisir le protocole dans « **USER** » → « **MYOVIEW** » → « **MYOVIEW EFFORT REPOS G VENTRAL** »

NB : Si les acquisitions sont faites en dorsal, choisir la série « **repos gated dorsal** » et « **effort gated dorsal** ». Faire « **apply** » puis faire « **set** » à la télécommande. La caméra se positionne pour l'acquisition dorsale. Les paramètres d'acquisition sont les mêmes que pour l'acquisition ventrale

- **Acquisitions pour Dose traceuse et Bolus de repos:**
 - Choisir série « **repos ventral gated** » (position de référence à privilégier au maximum), faire « **apply** » puis faire « **set** » à la télécommande. La caméra se positionne pour l'acquisition ventrale.
 - Temps d'acquisition pour le **Repérage cardiaque (dose traceuse)** : **fonction de la qualité du repérage**
 - Temps d'acquisition pour le **Bolus de repos** : **6 minutes**
- **Acquisitions Bolus d'effort :**
 - Choisir série « **effort ventral gated** » et faire « **apply** », faire « **set** » à la télécommande.
 - Temps d'acquisition **Bolus d'effort** : **6 minutes**

ARCHIVAGE DES IMAGES

- Transfert automatique des séries d'images sur la Xéleris Cardio et sur Dxserver06

SEULE LA VERSION ELECTRONIQUE FAIT FOI, ASSUREZ VOUS DE LA BONNE VERSION EN VIGUEUR

	Entité d'application : 3516 HL MED. NUCLEAIRE IN-VIVO DIAGNOSTIC	IN_RAD_18_1922 Ind : 01
	Emetteur : Pôle d'Imagerie Médicale - 3516 HL MED. NUCLEAIRE IN-VIVO DIAGNOSTIC - Processus P2d	Page : 7/7
INSTRUCTION		
EXPLORATION ISOTOPIQUE DANS LE CADRE DE L'ÉVALUATION QUANTITATIVE DE LA RESERVE CORONAIRE		

COTATION

- **MN 212**: Scinti myocardique Repos /Effort avec ECG

TRACABILITE

Le questionnaire avant l'épreuve d'effort et l'injection de produit radiopharmaceutique, le protocole pour la réalisation de l'examen, l'administration du MRP et l'information orale donnée au patient portant sur la radioprotection sont tracés sur le document d'enregistrement [EN RAD 17 3219](#) « Fiche de traçabilité : Scintigraphie myocardique ».

Ce document est numérisé sur XPLORE.

SEULE LA VERSION ELECTRONIQUE FAIT FOI, ASSUREZ VOUS DE LA BONNE VERSION EN VIGUEUR

Annexe 3 : Valeurs absolues des DSM et RFM des 10 patients

Territoire repos	Test 1	Test 2	Test 3	Test 4	Test 5
*IVA	1,11	1,21	1,04	1,12	1,93
	0,44	0,43	0,66	0,52	1,34
	1,22	1,44	1,12	1,15	1,34
	0,77	0,84	0,95	0,91	1,05
	0,97	0,57	0,53	0,94	0,83
	0,54	0,50	0,55	0,41	0,29
	1,52	1,56	1,33	1,50	1,36
	0,86	1,04	0,83	0,92	0,67
	0,35	0,44	0,39	0,51	0,41
	0,51	0,51	0,51	0,58	0,53
	0,83+/-0,4	0,85+/-0,4	0,79+/-0,3	0,93+/-0,4	0,98+/-0,5
*Cx	1,20	1,30	1,08	1,18	2,05
	0,36	0,33	0,45	0,50	1,60
	0,35	0,29	0,30	0,35	0,10
	0,65	0,75	0,80	0,74	0,80
	0,66	0,66	0,58	0,68	1,21
	0,52	0,49	0,55	0,45	0,30
	2,13	2,12	1,83	2,08	1,44
	1,06	1,15	0,83	1,05	1,31
	0,46	0,50	0,45	0,58	0,48
	0,86	0,83	0,85	0,91	0,81
	0,83+/-0,5	0,84+/-0,6	0,77+/-0,4	0,88+/-0,6	1,01+/-0,6
*CD	1,29	1,43	1,12	1,25	1,97
	0,50	0,51	0,65	0,76	2,54
	1,22	1,23	1,04	0,76	1,09
	0,98	1,15	1,08	0,93	0,75
	0,99	0,72	0,70	1,46	1,57
	0,65	0,50	0,51	0,52	0,52
	0,93	0,98	0,85	0,99	0,74
	0,72	0,84	0,72	0,73	0,80
	0,34	0,39	0,33	0,46	0,35
	0,48	0,46	0,47	0,46	0,39
	0,81+/-0,3	0,82+/-0,4	0,75+/-0,3	0,93+/-0,3	1,07+/-0,7
*Total	1,19	1,30	1,07	1,17	1,97
	0,43	0,43	0,60	0,57	1,73
	0,92	0,97	0,80	0,93	0,72
	0,79	0,90	0,94	0,93	0,89
	0,89	0,63	0,59	1,02	1,12
	0,56	0,50	0,54	0,45	0,35
	1,48	1,52	1,30	1,46	1,18
	0,87	1,01	0,80	0,89	0,85
	0,37	0,44	0,39	0,51	0,41
	0,58	0,56	0,57	0,62	0,54
	0,81+/-0,3	0,83+/-0,4	0,76+/-0,3	0,93+/-0,3	0,98+/-0,5

Flux de repos fonction des 5 modèles de reconstruction, moyenne +/- déviation standard

Territoire effort	Test 1	Test 2	Test 3	Test 4	Test 5
*IVA	1,89	2,07	1,20	1,62	2,28
	1,57	1,52	1,53	1,28	1,45
	3,73	2,93	3,63	3,34	4,04
	3,04	3,21	3,07	2,66	2,71
	1,97	1,89	2,02	1,28	1,43
	2,67	2,70	2,33	2,15	2,34
	1,67	1,76	1,71	1,69	1,62
	2,14	2,62	2,96	2,51	1,97
	1,75	1,31	1,41	1,52	2,04
	1,06	1,11	1,08	1,04	1,09
	2,15+/-0,8	2,11+/-0,7	2,09+/-0,9	2,1+/-0,7	2,1+/-0,8
*Cx	1,94	2,22	1,80	1,55	2,23
	1,51	1,40	1,42	1,24	1,33
	1,48	1,25	1,48	1,33	1,71
	2,66	2,81	2,90	2,38	2,43
	2,21	2,01	1,94	1,60	1,22
	2,70	2,95	2,88	2,45	2,41
	2,28	2,25	2,32	2,20	2,19
	2,14	2,51	2,71	2,41	1,76
	2,06	2,00	2,03	1,75	2,05
	1,43	1,52	1,47	1,46	1,41
	2,04+/-0,5	2,09+/-0,6	2,1+/-0,6	1,9+/-0,5	1,9+/-0,5
*CD	1,29	1,43	1,12	1,25	1,97
	0,50	0,51	0,65	0,76	2,54
	1,22	1,23	1,04	0,76	1,09
	0,98	1,15	1,08	0,93	0,75
	0,99	0,72	0,70	1,46	1,57
	0,65	0,50	0,51	0,52	0,52
	0,93	0,98	0,85	0,99	0,74
	0,72	0,84	0,72	0,73	0,80
	0,34	0,39	0,33	0,46	0,35
	0,48	0,46	0,47	0,46	0,39
	1,90+/-0,9	1,94+/-0,7	1,99+/-0,8	1,91+/-0,8	1,82+/-0,9
*Total	1,19	1,30	1,07	1,17	1,97
	0,43	0,43	0,60	0,57	1,73
	0,92	0,97	0,80	0,93	0,72
	0,79	0,90	0,94	0,93	0,89
	0,89	0,63	0,59	1,02	1,12
	0,56	0,50	0,54	0,45	0,35
	1,48	1,52	1,30	1,46	1,18
	0,87	1,01	0,80	0,89	0,85
	0,37	0,44	0,39	0,51	0,41
	0,58	0,56	0,57	0,62	0,54
	2,06+/-0,6	2,05+/-0,6	2,05+/-0,7	1,97+/-0,6	1,95+/-0,7

Flux d'effort fonction des 5 modèles de reconstruction, moyenne +/- déviation standard

Territoire RFM	Test 1	Test 2	Test 3	Test 4	Test 5
*IVA	1,70	1,71	1,49	1,44	1,18
	3,53	3,51	2,32	2,48	1,08
	3,05	2,03	3,25	2,89	3,02
	3,95	3,84	3,22	2,93	2,58
	2,04	3,32	3,78	1,34	1,71
	4,92	5,39	4,28	5,24	8,06
	1,10	1,12	1,29	1,12	1,19
	2,49	2,51	3,56	2,73	2,93
	4,99	3,09	3,62	2,98	4,95
	2,08	2,18	2,12	1,79	2,06
	2,99+/-1,3	2,87+/-1,2	2,89+/-1	2,52+/-1,3	2,88+/-2,2
*Cx	1,62	1,71	1,72	1,31	1,09
	4,17	4,22	3,17	2,49	0,83
	4,25	4,29	4,90	3,76	17,83
	4,07	3,75	3,62	3,20	3,03
	3,36	3,04	3,31	2,23	1,00
	5,20	5,97	5,28	5,42	8,03
	1,07	1,06	1,27	1,06	1,52
	2,02	2,18	3,27	2,29	1,35
	4,48	4,10	4,52	3,02	4,28
	1,67	1,83	1,75	1,59	1,74
	3,2+/-1,5	3,22+/-1,5	3,28+/-1,4	2,7+/-1,4	4,07+/-5,3
*CD	1,62	1,69	1,86	1,49	2,43
	2,76	2,56	2,06	1,40	2,54
	3,19	2,45	3,46	3,50	3,43
	2,35	2,03	2,20	2,08	2,95
	2,16	2,50	2,79	1,12	1,10
	3,53	5,05	4,65	4,22	3,29
	1,09	1,06	1,17	1,09	1,26
	3,14	2,52	3,31	3,01	2,21
	5,31	5,74	6,34	4,36	6,55
	1,51	1,61	1,55	1,54	1,53
	2,67+/-1,2	2,72+/-1,5	2,94+/-1,6	2,24+/-1,2	2,73+/-1,6
*Total	1,65	1,70	1,51	1,42	1,17
	3,44	3,36	2,43	2,10	1,73
	3,45	2,58	3,77	3,37	4,59
	3,44	3,19	2,99	3,11	2,79
	2,35	2,99	3,35	1,44	1,30
	4,54	5,44	4,64	4,98	6,29
	1,09	1,09	1,26	1,10	1,31
	2,51	2,43	3,42	2,68	2,18
	4,94	4,04	4,56	3,35	5,17
	1,81	1,93	1,85	1,67	1,84
	2,92+/-1,3	2,88+/-1,3	2,98+/-1,2	2,53+/-1,3	2,84+/-1,8

RFM fonction des 5 modèles de reconstruction, moyenne +/- déviation standard

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, 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 et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.