



**HAL**  
open science

# Flux et réserves sanguines myocardiques sur gamma camera CZT : corrélations avec l'état coronarien du patient et avec plusieurs facteurs de risques cardio-vasculaires

Paul Ferenczi

► **To cite this version:**

Paul Ferenczi. Flux et réserves sanguines myocardiques sur gamma camera CZT : corrélations avec l'état coronarien du patient et avec plusieurs facteurs de risques cardio-vasculaires. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03012185

**HAL Id: dumas-03012185**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03012185>**

Submitted on 18 Nov 2020

**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.

Année 2020

N°3174

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

Présentée et soutenue publiquement

Par Paul Ferenczi

Né le 07 avril 1991 à Boulogne-Billancourt

Le 5 octobre 2020

**Flux et réserves sanguines myocardiques sur gamma camera CZT : corrélations avec l'état coronarien du patient et avec plusieurs facteurs de risques cardio-vasculaires.**

Directeur de thèse

Monsieur le Dr Jean-Baptiste Pinaquy

Rapporteur

Monsieur le Pr Pierre Coste

**Jury**

Madame le Pr Laurence Bordenave..... Présidente

Monsieur le Pr Thierry Couffinal..... Juge

Monsieur le Pr Elif Hindié..... Juge

Monsieur le Dr Yann Pucheu..... Juge

Monsieur le Dr Quentin Ceyrat..... 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

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites d'accepter la présidence de mon jury. Aussi permettez-moi de de vous assurer ma profonde reconnaissance pour l'encadrement exceptionnel dont j'ai pu bénéficier tout au long de ma formation de DES que vous avez coordonné.

Vous avez su me guider dans mes choix depuis mon entrée dans la médecine nucléaire bordelaise et orienter ma formation avec bienveillance.

Soyez assurée de ma gratitude et de mon profond respect.

À mon directeur de thèse,

**Monsieur le Docteur Jean-Baptiste PINAQUY,**

Praticien Hospitalier

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

Merci d'avoir dirigé ce travail avec tout ton enthousiasme et ta motivation. J'espère avoir répondu à tes attentes et t'avoir rendu fier. Au-delà de ce travail, merci pour ton encadrement sans commune mesure tout au long de mon internat. Merci pour ta disponibilité. J'ai apprécié chacune des vacances à tes côtés et espère sincèrement recroiser ta route dans ma pratique future.

Sois assuré de ma gratitude, mon amitié et mon profond respect.

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

C'est un honneur de bénéficier de votre expertise de cardiologie pour l'évaluation de ce travail. Je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à notre discipline qui s'épanouit à travers la coordination du travail de nos spécialités.

Soyez assuré de mon profond respect.

**Monsieur le Professeur Elif HINDIE,**

Professeur des Universités, Patricien Hospitalier

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

Je vous remercie pour votre enseignement tout au long des deux semestres passés à vos côtés. Votre bienveillance, votre enthousiasme communicatif et votre profonde connaissance scientifique de notre spécialité ont grandement participé à développer le regard ambitieux que je porte désormais sur notre discipline.

Voyez ici une profonde reconnaissance pour votre enseignement.

**Monsieur le Docteur Yann PUCHEU,**

Praticien Hospitalier

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

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger mon travail. J'admire votre expertise et votre enthousiasme quant à ce domaine de la cardiologie. Aussi, je ne peux qu'espérer que ce travail sera à hauteur de vos attentes justifiées. Je vous remercie de l'attention que vous portez à notre spécialité qui ne pourra que s'améliorer en travaillant de concert avec des médecins comme vous.

Soyez assuré de mon profond respect.

**Monsieur le Docteur Quentin CEYRAT,**

Assistant spécialiste,

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

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury. Merci pour le compagnonnage que tu m'as fourni depuis mon entrée en médecine nucléaire à Bordeaux, où j'ai bien souvent marché sur tes traces, jusqu'à l'encadrement et la soutenance de ce travail sur lequel tu as posé bien plus que le socle. Je te remercie d'avoir si souvent orienté mes choix, et effacé mes doutes.

Sois ici assuré de mon amitié, ma reconnaissance et de mon respect.

À mon rapporteur,

**Monsieur le Professeur Pierre COSTE,**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

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

Vous m'avez fait l'honneur de relire et rapporter ce travail. Je vous remercie de votre disponibilité. Je vous remercie pour les lumières que vous avez pu m'apporter pour améliorer ce travail.

Soyez assuré de mon respect et de ma profonde reconnaissance.

**A mes maîtres**

**Au service d'hématologie de l'hôpital Pellegrin,**

Merci au Pr Milepied, à Marie-Sarah, Krime et Gaëlle de m'avoir accueilli, jeune interne. De m'avoir permis de connaître et d'apprécier votre spécialité. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

**Au service de médecine nucléaire de l'hôpital Pellegrin,**

A la mémoire du Pr Fernandez, mon premier maître, qui a su m'éclairer dans mes périodes de doute, inhérente à un apprentissage débutant. Mes pensées bienveillantes et respectueuses.

Merci à vous Dr de Clermont de m'avoir transmis vos connaissances et appris à travailler avec humilité.

Merci à toi Marie, d'avoir su me transmettre l'exigence et la rigueur que demande notre profession.

Merci à toi Nicolas de m'avoir soutenu dans ces débuts d'internat. De m'avoir tant appris, et fait aimer mon travail.

### **Au service de médecine nucléaire de l'hôpital Haut Lévêque,**

Merci à Eric, pour ta vision et ton humilité. Merci de m'avoir aidé à dissiper les ombres de Saclay 1.

Merci à toi Paul pour ta gentillesse. Merci d'avoir su me transmettre tes connaissances, notamment en endocrinologie et ta rigueur quant à l'élaboration d'un compte-rendu.

Merci à toi Ghoufrane pour ton encadrement et ta bienveillance. Merci pour ton enseignement, notamment d'infectiologie.

Merci à toi Carole, pour ton enseignement et ton implication. Tu m'as transmis la charge de la référence et rétrospectivement je t'en remercie. J'espère sincèrement retravailler avec toi bientôt malgré ton départ.

Merci à Charles et Antoine pour votre enseignement.

### **Au service de Radiologie de l'institut Bergonié,**

Merci à vous Michèle, pour vos enseignements que je ne saurais énumérer. Vous m'avez fait apprécier l'anatomie en coupe. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

Merci à toi Amandine, pour ton enseignement, pour ta gentillesse et ton humilité. L'institut Bergonié a beaucoup de chance d'avoir un médecin de ta dimension.

Merci aux Dr Buy, Palussière et Catena pour m'avoir présenté votre spécialité interventionnelle que j'admire.

### **Au service de médecine nucléaire de l'hôpital de Pau,**

Merci à toi Karine, pour ton enseignement, ton attention, ton investissement et ta générosité. Tu m'as montré comment gérer un service, et comment le faire progresser. Merci de m'offrir la possibilité de continuer à travailler à tes côtés. Sois assurée de mon respect et de ma profonde reconnaissance.

Merci à toi Martin, pour ton enseignement, ta confiance et ta patience. Merci de m'avoir fait me sentir pour la première fois comme un médecin nucléaire accompli.

### **Au service de médecine nucléaire de l'hôpital de Bayonne,**

Merci à toi Benoit, pour ton enseignement, ton altruisme et ta bienveillance. Pour toutes tes lumières allant bien au-delà de la médecine nucléaire. J'ai adoré travailler avec toi.

Merci à toi Claire, pour ton enseignement, ta patience et ta gentillesse. Merci de m'avoir transmis ton goût pour la scintigraphie osseuse et l'examen minutieux du patient.

Merci à toi Jean-Baptiste, pour ton accessibilité et ta joie de vivre contagieuse. Merci de m'avoir tant appris sur l'analyse osseuse scintigraphique et scanographique.

Merci à toi Marine, pour ton enseignement, ton aide et ta gentillesse. Tu m'as convaincu de faire de la médecine nucléaire à Bordeaux, je ne le regrette pas et c'est aussi grâce à toi.

**Au service de médecine nucléaire de l'institut Bergonié,**

Merci à toi Yann, pour ton enseignement, ton dynamisme, et ta lucidité. Merci de m'avoir montré cette autre moitié de la médecine nucléaire qu'est la thérapie.

Merci à toi Anne Laure, pour ton enseignement, ta minutie, ta passion communicative et ton exigence. Tu m'as appris énormément sur tant de domaines.

Merci à toi Aymeric, pour ton enseignement, ta gentillesse et ton naturel. Merci d'avoir traversé avec moi cet étrange semestre pandémique. Bon vent pour ton poste et à bientôt !

**A mes amis**, des bancs de l'école, du collège et du lycée où j'ai construit mon identité. Vous êtes un pilier et je ne saurais vous rendre un hommage suffisant. Ici n'est pas l'endroit.

**A mes amis de la fac**, plus belles années de ma vie. Et notamment à ceux qui rendirent ma première année supportable.

**A mes amis du Dinard**, je suis conscient de la chance que j'ai d'avoir croisé votre route, vous êtes un maillon essentiel de ma vie.

**Mes deux aquitains**, ayant quitté la fac et la capitale à mes côtés pour cette magnifique région. Amis s'il en est. Merci d'être là, maintenant et pour longtemps. A vos deux moitiés, passées de « copines », à amies.

**A mes amis de l'internat**, pour l'immense plaisir que j'ai d'avoir pu vous joindre à ma vie. Nous avons traversé la difficile transition de la mise en responsabilité. Vous serez tous, je le sais, de formidables médecins.

**Mes colocataires d'hier et d'aujourd'hui**, sorte de seconde famille, source intarissable de bonheur. Aujourd'hui tous dans mon cœur.

**A mes co-internes**, devenus souvent amis, de médecine nucléaire et d'ailleurs, auprès desquels j'ai appris, et partagé une tranche de vie.

**Aux amis de Saclay**, avec qui je partage bien plus que la sérénité sur l'avenir de notre discipline.

### **A Albane,**

Merci d'être là pour moi. Merci du bonheur et de l'équilibre que tu m'apportes. Penser à tout ce que nous avons à vivre et à construire ensemble me porte. A tes côtés, je peux traverser le temps.

### **A ma famille,**

A mes parents, pour vos sacrifices, votre soutien indéfectible et votre amour. Merci de m'avoir fourni la plus belle enfance dont quiconque puisse rêver. Merci de m'avoir permis de vous remercier au détour d'une thèse de médecine, pour tout ce que cela aura représenté.

A mes frères, Adrien, merci pour tout ce que tu m'as transmis toute notre enfance. J'espère bientôt te voir réussir tes nombreux projets dont tu me parles et t'épanouir pleinement. Tu le mérites. Emile, te voir devenir l'homme que tu deviens est une grande source de fierté. Continue comme ça, ce chemin semble le bon.

A Claudie, la synthèse est délicate tant tu es liée à moi à travers ces études. Nous avons vécu côte à côte des années souvent merveilleuses, parfois douloureuses. Merci pour ton soutien et ton amour inconditionnel.

A mon grand-père, tu es à l'origine de ma vocation. J'aurais aimé que tu sois là aujourd'hui pour me voir. Tout ce travail est pour toi, car comme tu me l'as ultimement demandé « ne t'arrête pas de travailler ».

# Table des matières

## Partie 1 : Contexte

Introduction.....	
I. Vascularisation myocardique .....	16
A. Physiologique .....	16
1. Anatomie : .....	16
B. Circulation : .....	17
1. Microcirculation myocardique .....	18
2. Autorégulation de la vascularisation myocardique.....	19
C. Pathologique .....	21
1. Définition de l'ischémie :.....	21
2. Régulation de l'effort cardiaque :.....	21
3. Sténose et débit coronaire :.....	21
4. Cinétique ischémique :.....	22
5. Atteinte microcirculatoire :.....	23
D. Risque cardio-vasculaire.....	25
1. Prévention primaire et scores de risque .....	25
2. Prévention secondaire .....	30
3. La réserve de flux myocardique .....	31
E. Microcirculation .....	32
1. Une réalité clinique .....	32
2. Facteurs de risques connus et épidémiologie .....	32
3. Présentation clinique.....	33
4. Critères diagnostiques.....	33
5. Classification.....	34
6. Traitements potentiels.....	34
II. Modalités d'exploration de la réserve coronaire.....	35
A. Scintigraphie.....	35
1. Protocole : .....	35
2. Acquisition.....	36
3. Les radiotraceurs myocardiques .....	37
4. Dosimétrie .....	38
5. Test de stress myocardique.....	39
6. L'évaluation quantitative en scintigraphie.....	42

B.	Autres méthodes d'imageries quantitatives .....	44
1.	Tomographie par émission de positons (TEP) .....	44
2.	Imagerie par résonance magnétique (IRM) .....	48
3.	Echographie cardiaque .....	49
4.	Tomodensitométrie cardiaque (TDM).....	50
5.	Mesure invasive du flux et de la pression myocardique .....	51
C.	Méthodologie de mesure du DSM et de la MFR .....	52
1.	Modalités existantes .....	52
2.	Application Corridor4DM® .....	55
3.	Modulation des flux de repos.....	56
D.	Intérêts et limites de l'évaluation des flux myocardiques. ....	57
1.	Intérêts .....	57
2.	Limites .....	58
III.	Bibliographie.....	59

## **Partie 2 Article : Myocardial blood flows and reserves on solid state camera and correlations with cardiovascular risk factors : an exploratory study.**

1.	Introduction.....	71
2.	Matherial and methods.....	72
A.	Objective .....	72
B.	Patients.....	72
C.	Patients clinical history.....	72
D.	MFR protocol.....	73
E.	Visual analysis.....	73
F.	Statistical analysis.....	74
3.	Results .....	75
4.	Discussion .....	75
A.	Findings .....	76
1.	Flows description.....	76
2.	Risk factors .....	76
B.	Limits .....	77
5.	New knowledge gained .....	77
6.	Conclusion .....	78
7.	Bibliography.....	79

## **Partie 3 : Ouverture**

## Table des illustrations

Figure 1 : La circulation coronaire .....	17
Figure 2 Paroi des vasculaire en 3 couches (4).....	19
Figure 3 Illustration des capacités d'adaptation du débit coronaire circonflexe en fonction des variations des pressions de perfusion selon les variations de besoins en oxygène.....	20
Figure 4 Schéma des déterminants de besoins et d'apports en oxygene d'après Ardehali et al (5)....	20
Figure 5 cascade adaptative du myocarde à la sténose.....	21
Figure 6 Relation entre le débit coronaire et le pourcentage de rétrécissement en diamètre d'une sténose d'après Gould en 1974.....	22
Figure 7 Risque à 10 ans selon les guidelines Européenes. Risque ESC-SCORE, CVD = Cardiovascular disease.....	28
Figure 8 Représentation de la notion de réserve coronaire et de l'adaptation circulatoire en aval des sténoses, d'après Marano et al .....	32
Figure 9 exemple de scintigraphie cardiaque normale .....	36
Figure 10 fonctionnement des caméras d'Anger (gauche) et CZT (droite), d'après Ben Bouallègue (66) .....	37
Figure 11 Hexakis(2-methoxy-2-methylpropylisonitrile) technétium (source FDA) .....	37
Figure 12 Détection du signal en fonction du MBF (nature review cardiology 2020), montrant des performances supérieures et comparables de L'eau lourde radioactive, Le 13N-ammoniaque et du 18F-flurpiridaz comparativement aux autres traceurs .....	45
Figure 13 Illustration de l'analyse du MBF au repos et en stress, viabilité myocardique et volume sanguin en TEP à l'eau lourde (PACIFIC trial) .....	46
Figure 14 à gauche : Etude MR-IMPACT 2 comparant Les performances diagnostiques IRM /SPECT, à droite : Morton et al. 2012 comparant les mesures de MFR entre TEP et IRM, JACC.....	49
Figure 15 Illustration d'un TDM cardiaque montrant une sténose de l'IVA avec un défaut perfusionnel correspondant au cours d'un stress myocardique (adénosine).....	51
Figure 16 Représentation schématique des échanges de radiotracer entre le secteur circulant et les myocytes d'après Ben Bouallègue et al. ....	53
Figure 17 Présentation des résultats d'une analyse de la réserve myocardique, chez une patiente de 65 ans, coronarienne connue, porteuse de lésions tri-tronculaires à la coronarographie, ayant bénéficié d'une pose de stent sur l'IVA et actuellement en surveillance. L'examen montre ici des débits sanguins et une MFR particulièrement abaissée dans les territoires de la Cx et de la CD. ....	55
Figure 18 Diagramme de dispersion de la CFR par rapport au MBFstr d'après Johnson et Gould .....	56
Figure 19 Risques de mort CV dans une stratégie de revascularisation en comparaison au traitement médical basé sur la MFR évaluée en TEP au 82Rb d'après Patel et al (123). Une MFR élevée oriente vers une prise en charge médicale alors qu'une MFR basse oriente vers une prise en charge interventionnelle. ....	58

## Table des tableaux

Tableau 1 Issues des différents scores de risque CV. Vert = Pris en compte, rouge = non pris en compte .....	27
Tableau 2 facteurs de risque des scores de risque cardiovasculaire et coronarien d'après la revue médical suisse. «Coronarien dur» = mort coronarienne et l'infarctus du myocarde non fatal.....	29
Tableau 3 revue non exhaustive des performances pronostiques de la TEP cardiaque. ECVG = évènement cardio vasculaire grave (mort d'origine cardiaque, infarctus non léthal, revascularisation ou hospitalisation pour cause cardiaque). SSS = Summed stress score. CMI = cardiomyopathie ischémique. FEVG = fraction d'éjection du ventricule gauche.....	43
Tableau 4 Valeurs quantitatives des flux et réserves myocardiques en SPECT CZT retrouvées dans la littérature. AC = correction d'atténuation par scanner.....	44
Tableau 5 récapitulatif des seuils de positivité étudié en TEP cardiaque. DSMstr = débit sanguin myocardique de stress. DSMstr = débit sanguin myocardique de stress. Se = sensibilité. Sp = spécificité. DA = diagnostic accuracy = précision diagnostique. AUC = aire sous la courbe .....	48
Table 1 characteristics of the population.....	81
Table 2 Analysis of myocardic flows and reserves between coronary (CAD) and non-coronary (non CAD) patients.....	81
Table 3 Territory based analysis of flows and reserve between ischemic, necrotic and normal scintigraphy. Necrosis attempt (LAD n=15, LCX n=17, RCA, n=36), Ischemia attempt (LAD n=9 LCX n=9, RCA, n=14) .....	82
Table 4 multivariate analysis of the correlation of cardiovascular risk factors with flow and reserve.	82

## Abréviations

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

ATL : Angioplastie transluminale

AUC : Area under curve

AVC : Accident vasculaire cérébral

BAV : Bloc auriculo-ventriculaire

BBG : Bloc de branche gauche

CMI : Cardiopathie ischémique

CD : Artère coronaire droite

CG : Artère coronaire gauche

CTA : l'angiographie coronarienne tomographique

Cx : Artère circonflexe

CZT : Nouvelles gamma caméras à photorécepteurs Cadmium, Zinc, Telluride

DA : Diagnostic accuracy

DSM : Débit sanguin myocardique

DSMrst : Débit sanguin myocardique de repos

DSMstr : Débit sanguin myocardique de stress

ECG : Electro-cardiogramme

FC : Fréquence cardiaque

FDA : Food and drug administration

FDRCV : Facteurs de risques cardio-vasculaires

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche

FFR : Fractional Flow Reserve

HTA : Hypertension artérielle

IDM : Infarctus du myocarde

IMR : index de résistance microcirculatoire

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IV : intra-veineuse

IVA : Interventriculaire antérieure

IVP : Interventriculaire postérieure

MBF : Myocardial Blood Flow

PA : Pression artérielle  
Qc : Débit cardiaque  
RFM : Réserve de flux myocardique  
RPP : Rate Pressure Product.  
RVG : Rétro ventriculaire gauche  
SCA : Syndrome coronarien aigu  
Se : Sensibilité statistique  
Sp : Spécificité statistique  
SPECT : Single photon emission computed tomography  
SRS : Summed rest score  
SSS : Summed stress score  
TDM : Tomodensitométrie  
TEP : Tomographie par émission de positons  
VD : Ventricule droit  
VES : Volume d'éjection systolique  
VG : Ventricule gauche  
VPN : Valeur prédictive négative  
VPP : Valeur prédictive positive

## Résumé

**Contexte** : Devant le développement de l'intérêt de la communauté scientifique et médicale pour l'évaluation quantitative des débits sanguins myocardiques (DSM) dans le cadre de la cardiopathie ischémique (CMI), plusieurs modalités d'imagerie se sont adaptées pour proposer une analyse quantitative vraie de la perfusion myocardique (TEP, IRM, TDM, échographie). Plus récemment, le développement des caméras à semi-conducteurs (CZT), a rendu possible la quantification des DSM et de nombreuses études récentes ont pu affiner et optimiser les protocoles d'acquisition afin de permettre une acquisition reproductible des données quantitatives. Les contours, les indications et les modalités d'interprétations de cette évaluation restent néanmoins flous et sont l'objet de nombreuses études récentes (évaluation d'une atteinte microcirculatoire, indication de revascularisation, dépistage des atteintes pluri-tronculaires entre autres). Cette nouvelle information pourrait également permettre une analyse plus précise des niveaux de risques individuels et affiner la prévention primaire et secondaire des patients à risque de CMI.

**Matériel et méthode** : Il s'agit d'une étude exploratoire rétrospective, monocentrique, menée, au Centre Hospitalier Universitaire de Haut-Lévêque, entre décembre 2018 et juin 2020. Chaque patient bénéficiait d'une acquisition dynamique de repos et après stress pharmacologique afin d'étudier les flux sanguins myocardiques et les réserves de flux myocardiques sur caméra CZT. Chaque patient a bénéficié d'un recueil de ses facteurs de risques cardiovasculaires. Les flux ont été analysés, comparés à l'état coronarien connu du patient et à l'analyse visuelle afin d'établir leur corrélation avec l'état ischémique ou nécrotique dans une analyse par territoire. Les facteurs de risques cardiovasculaires ont été confrontés aux flux et réserves afin d'établir leur corrélation aux flux et réserves.

**Résultats** : 155 patients ont été inclus (80 CMI et 75 non CMI). Des flux myocardiques de stress (MBFstr) et réserves de flux myocardiques (MFR) plus faibles sont observés chez les patients CMI (MBFstr = 1,49 vs 1,95 mL.g<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, p<0,0001 et MFR = 2.12 vs 2.61, p=0,0009). En confrontation à l'analyse visuelle, des MBFstr plus faibles sont observés sur les territoires nécrotiques et ischémiques comparativement aux territoires sains (p<0,0008). Des MFR plus faibles sont observées entre les territoires ischémiques comparativement aux territoires sains (p<0,05) sans différence entre les territoires nécrotiques et sains, ou nécrotiques et ischémiques. La régression logistique montre une augmentation du risque de CMI d'un facteur 3,22 par baisse d'unité de MBFstr (OR=3,22, [1,56;7,14], p =0.002) et une augmentation du risque d'ischémie d'un facteur 10 par unité de diminution de MFR (OR = 10 [1,56;100] p = 0.038). L'analyse des FDRCV montre une corrélation significative des MBFstr, MBFstr, MFR avec le diabète et de la MFR avec l'âge et le sexe masculin.

**Conclusion** : Cette étude exploratoire permet une meilleure compréhension de la mesure quantitative des flux myocardiques et des réserves myocardiques mesurées par caméra CZT. Elle confirme son utilité pour la distinction des patients CMI et non CMI en analyse globale et par territoire. Elle suggère qu'un faible MBFstr total pourrait être considéré comme un FDR indépendant de CMI et souligne une corrélation inverse du MBFstr total et de la MFR total avec plusieurs facteurs de risques (diabète, âge, sexe masculin). Ceci nécessitera cependant des investigations dédiées.

# Contexte

# I. Vascularisation myocardique

## A. Physiologique

### 1. Anatomie :

La vascularisation myocardique, définie comme l'acheminement du sang oxygéné au myocarde, est assurée par un continuum de vaisseaux de calibres décroissants dans le sens de l'acheminement du sang oxygéné et pouvant être schématiquement divisé en deux systèmes : une vascularisation épicaudique et un système microcirculatoire d'aval (1).

Le système épicaudique, présentant une importante variabilité inter-individuelle, est composé d'artères épicaudiques (dites artères coronaires) de 2 à 4mm de diamètre cheminant à la surface du cœur (Figure 1). On distingue classiquement :

- **Une artère coronaire gauche (CG)** naissant au niveau du sinus de Valsalva antéro-gauche avec une portion initiale commune, le tronc commun (TC) se divisant en **artère interventriculaire antérieure (IVA)** et en **artère circonflexe (Cx)**
  - L'IVA chemine dans le sillon interventriculaire antérieur jusqu'à la pointe du ventricule gauche (VG). Ici, elle peut s'anastomoser avec l'artère interventriculaire postérieure (IVP) de la coronaire droite. Elle donne naissance à plusieurs artères septales antérieures, pénétrant dans le septum interventriculaire et vascularisant les 2/3 supérieurs du septum et à plusieurs artères diagonales restant à la surface du cœur.
  - La Cx dans le sillon auriculo-ventriculaire postérieur, qui donne des artères postéro-latérales, appelées également artères marginales.
  
- **Une artère coronaire droite (CD)**, ayant un trajet hémicirculaire dans le sillon auriculoventriculaire antérieur, et divisée en 3 segments (horizontal, vertical puis à nouveau horizontal), permettant la vascularisation du ventricule droit (VD) et de la partie inférieure du VG. La CD classiquement à sa partie inférieure en :
  - Artère interventriculaire postérieure (IVP)
  - Artère rétro ventriculaire gauche (RVG)

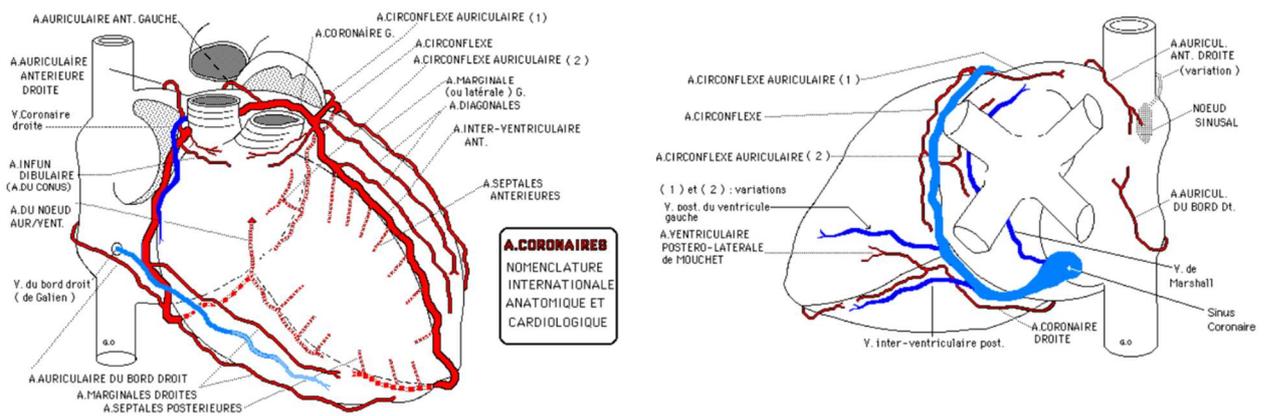


Figure 1 : La circulation coronaire

Il existe une notion de dominance d'un réseau coronaire sur les autres en fonction du système assurant la vascularisation de la paroi diaphragmatique et du septum inférieur du VG (85% droit, 10% gauche, 5% mixte)(2).

La vascularisation du myocarde est également assurée par d'innombrables petits vaisseaux intra-myocardiques, pré-artériolaires (0,1 à 0,5mm) et artériolaires (<0,1mm) dessinant une trame vasculaire sous endocardique appelée microcirculation, correspondant à la deuxième composante du système vasculaire (3).

Alors que la macrocirculation assurée par les artères épocardiques présente un rôle schématique de conductance, le réseau microcirculatoire va lui assurer une fonction de résistance estimée à plus de 90% de la résistance vasculaire myocardique globale (1).

Les artères coronaires présentent une structure pariétale classique en trois couches décrites dans la figure 2

## B. Circulation :

Elle a pour but d'assurer l'adéquation entre la demande métabolique myocardique (oxygène et métabolites) et l'apport vasculaire afin de permettre au cœur d'assurer sa fonction de distribution du débit sanguin à l'ensemble des organes et tissus.

Son autorégulation fine est permise par les capillaires et les artéioles, qui permettent une adaptation rapide aux variations de la demande métabolique. Elle est limitée par deux caractéristiques propres à la circulation coronaire :

- Une extraction d'O<sub>2</sub> quasi maximale à l'état basal et donc sans capacité d'augmentation.

- Un métabolisme aérobie exclusif.

Les paramètres circulatoires importants qui caractérisent la circulation myocardique sont :

- **MvO<sub>2</sub>** : consommation en oxygène du myocarde par unité de temps.  
MvO<sub>2</sub> = Débit coronarien x Différence artérioveineuse du contenu en oxygène (DAVO<sub>2</sub>).  
La DAVO<sub>2</sub> est quasi maximale au repos. Une augmentation de la MvO<sub>2</sub> nécessite donc une adaptation du débit coronarien, notamment en diminuant les résistances artériolaires périphériques
- **FC** : fréquence cardiaque. Soumise à un contrôle intrinsèque de la pression veineuse centrale (dite « précharge ») et extrinsèque par inotropiste (capacité contractile du myocarde) contrôlé par les systèmes nerveux sympathiques et parasympathiques.
- **VES** : volume d'éjection systolique dépendant de la force contractile du myocarde et des forces qui s'y opposent (dite « postcharge »).
- **RPT** : résistance périphérique totale, correspondant au tonus de la paroi vasculaire, lui-même fonction des capacités contractiles et de relaxation du myocyte vasculaire.
- **Qc** (débit cardiaque) = FC x VES
- **PA** (pression artérielle) = Qc x RPT soit PA = FC x VES x RPT

### 1. Microcirculation myocardique

La microcirculation myocardique artériolaire et pré artériolaire présente un rôle d'apport (O<sub>2</sub> et métabolites) et de régulation du flux sanguin en constituant la principale résistance vasculaire.

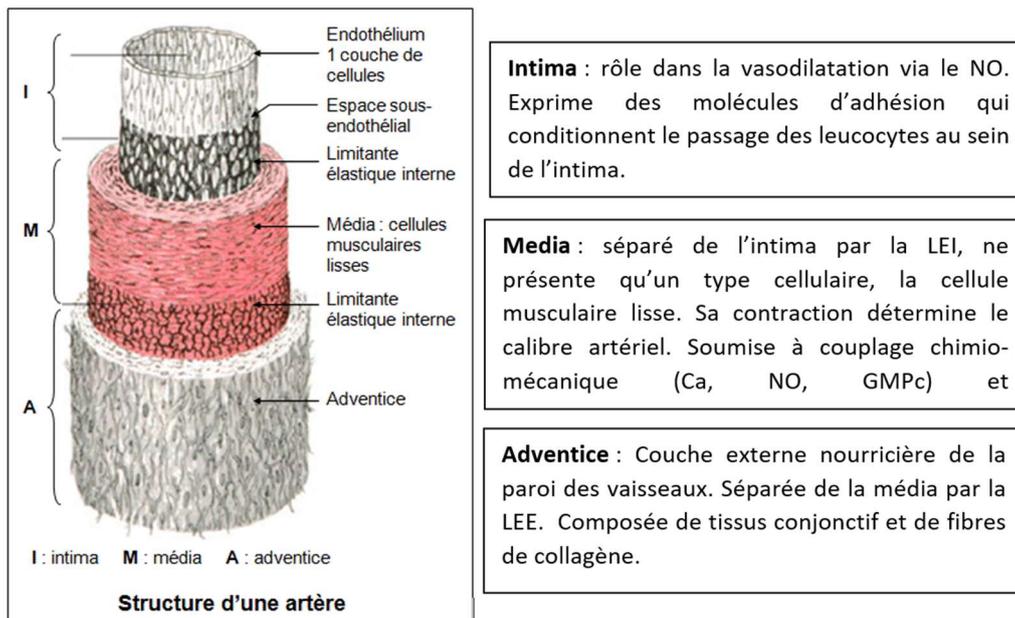


Figure 2 Paroi des vasculaire en 3 couches (4)

## 2. Autorégulation de la vascularisation myocardique

La variation de besoins myocardiques nécessite une adaptation constante des débits coronariens. Ceci est permis par deux systèmes complexes de régulation du tonus vasculaire : un système sous-tendu par les fluctuations et contraintes hémodynamiques appelé « autorégulation hémodynamique » et un système de régulation des besoins de métaboliques myocardiques appelé « autorégulation métabolique » (4), illustrés dans la figure 3.

A titre d'illustration, une baisse de la PA en dessous de la limite inférieure théorique d'autorégulation entrainera une baisse des résistances artérielles jusqu'à un minimum où la pression deviendra alors uniquement dépendante du flux coronaire (les normes physiologiques de repos étant comprises entre 0,7 et 1mL/min/g de myocarde). Ce flux peut théoriquement augmenter d'un facteur 5 lors d'une phase hyperhémique maximale.

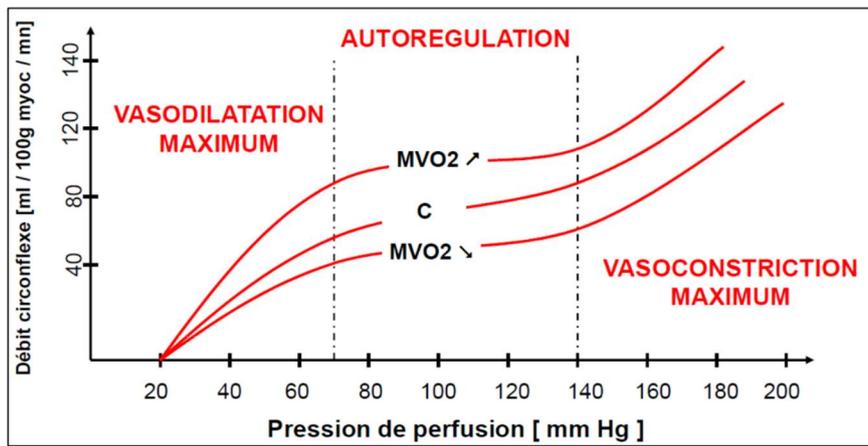


Figure 3 Illustration des capacités d'adaptation du débit coronaire circonflexe en fonction des variations des pressions de perfusion selon les variations de besoins en oxygène.

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

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

La complexité des facteurs influençant les apports et les besoins du myocarde est illustrée dans la figure 4.

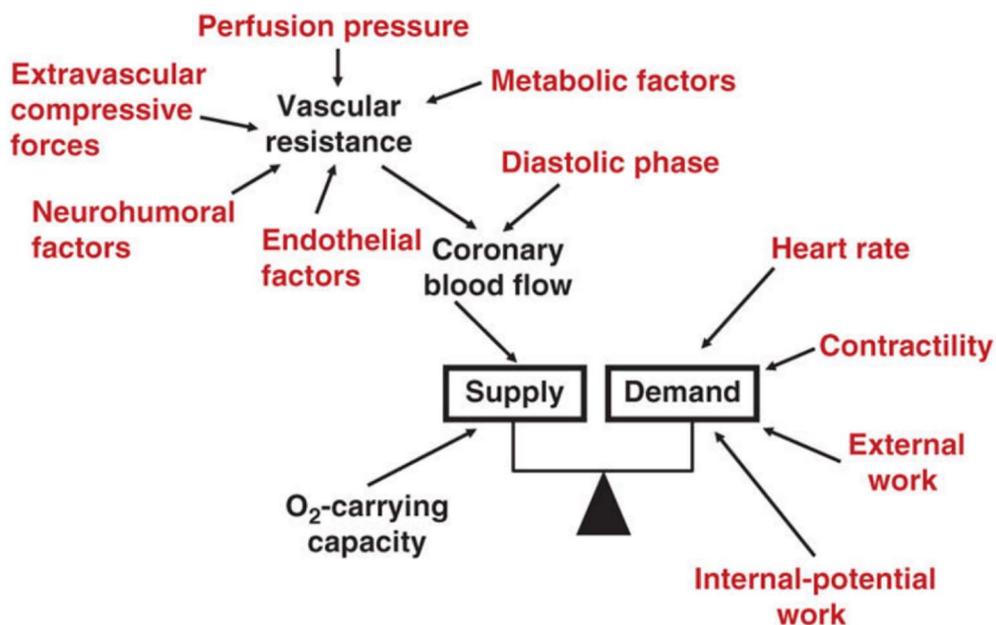


Figure 4 Schéma des déterminants de besoins et d'apports en oxygène d'après Ardehali et al (5).

## C. Pathologique

### 1. Définition de l'ischémie :

L'ischémie est définie comme une souffrance tissulaire en rapport avec une insuffisance d'apport en oxygène, entraînant un déséquilibre entre les besoins cellulaires et les apports en oxygène. Or, il a été vu auparavant que le myocarde présentait une capacité métabolique anaérobie quasi nulle.

L'ischémie aboutit à une nécrose tissulaire irréversible appelée « infarctus ». Plusieurs causes ischémiques coronariennes existent. La principale étant l'artériosclérose que nous étudierons ici. Nous pouvons également citer les causes congénitales, inflammatoires, iatrogènes ainsi que les spasmes coronariens.

### 2. Régulation de l'effort cardiaque :

Une relaxation du système musculaire périphérique entraîne une diminution des RPT entraînant une chute de la pression artérielle selon les équations physiologiques décrites précédemment.  $\Delta PA = Qc \times \Delta RPT$  soit  $\Delta PA = FC \times VES \times \Delta RPT$

Cette baisse de la PA entraîne par baroréflexe sympathique une augmentation de la FC et du VES ( $PA = \nearrow Qc \times \Delta RPT$  soit  $PA = \nearrow FC \times \nearrow VES \times \Delta RPT$ ) de façon à contenir l'augmentation de la pression artérielle.

La FC peut théoriquement augmenter jusqu'à un maximum appelé fréquence maximal théorique (FMT) calculé comme approximativement 220 battements par minute moins l'âge du sujet en années.

### 3. Sténose et débit coronaire :



Figure 5 cascade adaptative du myocarde à la sténose

Ce processus d'adaptation reste viable jusqu'à une amputation d'environ 80% du diamètre coronaire (Figure 6). Au-delà, les capacités d'adaptation sont dépassées et le débit d'aval chute, entraînant rapidement une ischémie myocardique, s'aggravant avec la baisse du calibre artériel.

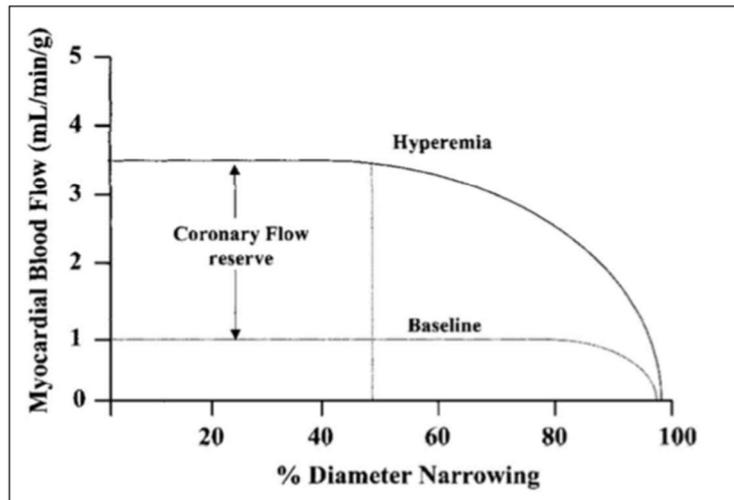


Figure 6 Relation entre le débit coronaire et le pourcentage de rétrécissement en diamètre d'une sténose d'après Gould en 1974

#### 4. Cinétique ischémique :

Le primum movens de l'hypoperfusion tissulaire est l'hypoperfusion tissulaire, avec mise en jeu des phénomènes adaptatifs décrits précédemment.

S'en suivent des altérations métaboliques avec activation du système rénine-angiotensine, augmentant le stress oxydatif et pouvant causer des microlésions endothéliales (6).

Vont ensuite apparaitre des troubles de la contractilité et de la cinétique myocardiques, initialement infra-segmentaires puis segmentaires touchant séquentiellement les fonctions diastoliques puis systoliques si l'ischémie persiste.

Des anomalies électriques peuvent ensuite se manifester avec un risque de trouble du rythme ventriculaire pouvant être responsable d'une mort subite. C'est à ce stade que les techniques de dépistages comme les tests d'effort couplés à l'électrocardiogramme (ECG) peuvent être efficaces.

Enfin ce sont les douleurs thoraciques correspondant à l'infarctus du muscle cardiaque qui seront souvent révélatrices la maladie. Si cet infarctus n'est pas résolu rapidement, une nécrose tissulaire séquellaire va alors s'installer.

## 5. Atteinte microcirculatoire :

On évoque habituellement une atteinte microcirculatoire quand l'atteinte coronarienne ne permet pas d'expliquer une symptomatologie d'atteinte myocardique, ce qui pourrait représenter environ 20% des patients (6). L'implication d'une dysfonction microvasculaire peut également être suspectée quand l'amélioration clinique n'est pas satisfaisante au décours d'une revascularisation, ce qui est observé chez près de 30% des patients dans certaines études (7).

L'atteinte microvasculaire peut correspondre à une dysfonction des cellules musculaires lisses, une raréfaction vasculaire, un remodelage microvasculaire, l'obstruction des petits vaisseaux (par exemple sur micro-embolies d'aval d'une plaque calcifiée coronarienne) ou une dysfonction endothéliale.

L'atteinte microvasculaire est cependant fréquente et peut également être surajoutée à une atteinte vasculaire épigardique.

La détection d'une atteinte microvasculaire permettrait de fournir un diagnostic complet et définitif évitant ainsi la réalisation d'investigations supplémentaires inutiles, coûteuses et avec un risque interventionnel significatif, et d'assurer un traitement médicamenteux adapté.

Les mécanismes impliqués dans les atteintes microcirculatoires, partagent de nombreux facteurs de risques avec les atteintes épigardiques mais, diffèrent en plusieurs points.

- Anomalies structurales : Il n'existe pas d'atteinte athéromateuse pariétale comme dans les vaisseaux épigardiques. Cependant, une importante charge calcifiée épigardique semble participer à l'atteinte microvasculaire d'aval (8). Ces modifications épigardiques pourraient entraîner une obstruction luminale artériolaire sous-jacente puis la raréfaction du réseau artériolaire, souvent dans un contexte d'hypertrophie ventriculaire gauche.
- Anomalies fonctionnelles : Des dysfonctions endothéliales à l'origine d'une augmentation des résistances coronariennes jouent un rôle majeur dans les atteintes microcirculatoires. En effet, en modulant la vasoconstriction et la vasorelaxation des muscles lisses, l'endothélium vasculaire permet une adaptation fine du flux

myocardique à travers la libération ou la fixation de substances vaso-actives (NO) ou vasodilatatrices (acétylcholine notamment). De nombreuses preuves scientifiques montrent aujourd'hui que des anomalies de régulation du tonus artériolaire sont présentes chez la plupart des patients présentant une atteinte microcirculatoire. Parmi elles on trouve des réponses atténuées à la papaverine, l'adénosine ou le dipyridamole chez les patients diabétiques et ceux présentant des syndromes métaboliques (9–11), des dyslipidémies (12,13), de l'hypertension artérielle (14,15), une obésité (16), un tabagisme actif (17), une insuffisance rénale (18) ou une cardiomyopathie (19).

D'autres anomalies fonctionnelles telles des spasmes coronariens ou artériolaires induits par la libération d'acétylcholine ont été décrits chez près de 50% des patients présentant des douleurs thoraciques à coronaires saines (20). La physiopathologie de ces spasmes pourrait être liée à l'athérosclérose et à différentes dysfonction endothéliales (21).

Rôle particulier de l'athérosclérose diffuse non obstructive :

Bien que l'athérosclérose ne touche pas la paroi des vaisseaux composant la trame microvasculaire, elle est retrouvée chez 70 à 80% des patients de manière plus ou moins diffuse (22) et fréquemment au niveau épocardique (23).

L'association d'athérosclérose (non obstructive) avec une atteinte microvasculaire a d'importantes conséquences cliniques. Tout d'abord, on retrouve un gradient de pression significativement supérieur entre l'aorte et la portion distale de l'artère coronaire chez les sujets présentant une atteinte athérosclérotique coronarienne diffuse sans sténose focale comparativement aux sujets nonathérosclérotiques (24). Ces anomalies sont également retrouvées en TEP sur des différences de débits sanguins myocardiques ( $p < 0,001$ ) (25).

Ceci pourrait contribuer à l'apparition d'une ischémie et pourrait expliquer le paradoxe de la relative faible fréquence d'atteinte coronarienne observée chez les patients présentant des symptômes ischémiques sur de grandes séries de coronarographies (26–28) ou de coroscaners (29,30).

La mise en évidence d'une corrélation entre une symptomatologie coronarienne et l'existence d'une atteinte microcirculatoire chez des patients sans obstruction coronarienne retrouvée, ouvrirait la voie à un diagnostic plus précoce et à une meilleure prise en charge (8).

## D. Risque cardio-vasculaire

Comme nous l'avons vu précédemment, l'atteinte coronarienne épicaudique et microcirculatoire est un problème majeur de santé publique faisant l'objet d'une prise en charge préventive primaire, secondaire et tertiaire particulièrement précise.

### 1. Prévention primaire et scores de risque

#### a) *Facteurs de risques.*

La prise en charge préventive primaire vise à ralentir le développement d'athérosclérose, *primum movens* fréquent, quasi constant au cours du développement d'une coronaropathie et/ou d'une dysfonction microcirculatoire. Bien que la mortalité due à cette pathologie ait baissé, on estime que les maladies cardiovasculaires d'origine athérosclérotiques sont responsables d'une perte en Europe de 150 millions d'années de vie en bonne santé en 2020 contre 85 millions en 1990. Elle demeure la première cause de handicap professionnel (31).

Les principaux facteurs de risque cardio-vasculaires clinico-biologiques, très largement étudiés par de nombreuses études basées sur de vastes cohortes, sont bien connus et clairement identifiés. Il s'agit de l'âge (variable selon les études, souvent >80 ans), le sexe masculin, les dyslipidémies et notamment les hypercholestérolémies, le diabète, les syndromes métaboliques et l'obésité, l'hypertension artérielle, le tabac, et les antécédents familiaux (32). D'innombrables autres facteurs de risques, plus rares ou présentant une corrélation moindre, existent et ne seront pas étudiés ici.

#### b) *Scores de risque.*

Les scores de risque cardiovasculaires correspondent à l'assemblage de plusieurs FDRCV, chacun correspondant à une valeur spécifique pondérée par son effet sur le développement de maladies cardio-vasculaires. La somme de ces valeurs peut être exprimée sous forme de points et traduit l'importance du risque. Des équations plus ou moins complexes où interviennent ces mêmes FDRCV, avec des valeurs qui seront fonction de leur positivité ou négativité, peuvent également être utilisées afin de fournir un score correspondant souvent à la probabilité de survenue d'un événement cardio vasculaire à 2, 5 ou 10 ans (33).

Les composantes d'un score sont choisies à partir du suivi d'une cohorte de sujets chez lesquels sont intégrés une série d'éléments, à commencer par les FDRCV, mais également d'autres données cliniques ou biologiques susceptibles d'être impliquées dans la genèse des maladies CV. La corrélation du risque CV avec chacune de ces données est ensuite le fruit d'une analyse statistique univariée. Les paramètres choisis sont donc suffisamment associés au développement de maladies CV. Ils vont être ensuite être réanalysés par analyse multivariée afin de conforter leur indépendance les uns vis-à-vis des autres. C'est lors du passage de l'analyse univariée à l'analyse multivariée que le nombre d'élément retenu dans le score est drastiquement diminué (généralement d'un facteur 2 à 3). C'est à partir de cette étape appelée « dérivation », qu'aboutit à la formulation du score (34).

Aussi, la qualité d'un score dépend :

- Du type de population choisie (échantillon de taille suffisante, et représentatif).
- De sa capacité à être généralisable d'une population à une autre.
- De la durée écoulée entre la collecte de données pour établir le score et son utilisation.
- De la durée de suivi de la population.
- De sa validation interne (nouvelle validation sur échantillonnage de la cohorte) et externe (sur une population différente de la cohorte mère).

Les propriétés techniques d'un score sont :

- Sa discrimination, c'est à dire sa sensibilité et sa spécificité (et donc de sa courbe ROC).
- Sa calibration, mesure statistique de la proximité du risque prédit par rapport au risque observé dans une population.

La question du choix de l'issue (outcome) est également primordiale. Si tous les scores mesurent la mortalité cardiovasculaire d'origine coronarienne, certains peuvent y adjoindre une mesure de la mortalité cardiovasculaire d'origine non coronarienne ainsi que la morbidité cardio vasculaire (Tableau 1).

Issues	Framingham (1991 – 1998)	Framingham 2001 PROCAM (35,36)	Framingham 2008 (37)	ESC-SCORE (31)	Reynolds B (38)	QRISK2 (39)
Mortalité cardiovasculaire						
Coronarienne						
Non coronarienne						
Morbidité cardiovasculaire						
Infarctus non léthal						
Insuffisance coronarienne						
Angor						
AVC/AIT						
Maladie vasculaire périphérique						
Insuffisance cardiaque						
Revascularisation coronarienne						
Hospitalisation pour une maladie coronarienne ou cérébro-vasculaire						

Tableau 1 Issues des différents scores de risque cardiovasculaire. Vert = Pris en compte, rouge = non pris en compte, AVC = Accident vasculaire Cérébrale, AIT = Accident Ischémique Transitoire

De nombreux modèles et scores sont validés et utilisés pour caractériser et quantifier le risque cardiovasculaire individuel. Parmi les plus répandus on trouve notamment :

- Le risque à 10 ans selon SCORE, développé à travers une méta-analyse de la Société Européenne de Cardiologie et recommandé par les guidelines de 2012 (Figure 7)(40).
- Les différents scores de risque à 10 ans basés sur des analyses statistiques de la cohorte de Framingham, cohorte américaine initialement recrutée aux Etats Unis entre 1948 et 1952 (5209 participants), puis relancée en 1971 (5124 participants), actualisée en 2002 (4095 participants), 2011 (506 participants) et 2013. Cette cohorte présente l'avantage d'offrir un recul temporel et un suivi sur une durée exceptionnelle,

y compris pour les standards les plus récents (41,42). Parmi de nombreux scores établis à partir des résultats de cette cohorte, on retiendra le score de Framingham 2008 parfois appelé « score de d’Agostino », basé sur un algorithme complexe (37), correspondant à une mise à jour du score de Framingham de 2001 et proposant un score purement clinique et un score incluant les mesures de cholestérol total et de cholestérol HDL. Des recalibrations pour l’adapter aux populations européennes et françaises (43,44) ont été plusieurs fois apportées. Il ne s’agit alors pas de modifier les poids respectifs des FDRCV mais de prendre en compte leur fréquence différentielle en fonction des pays (45–48).

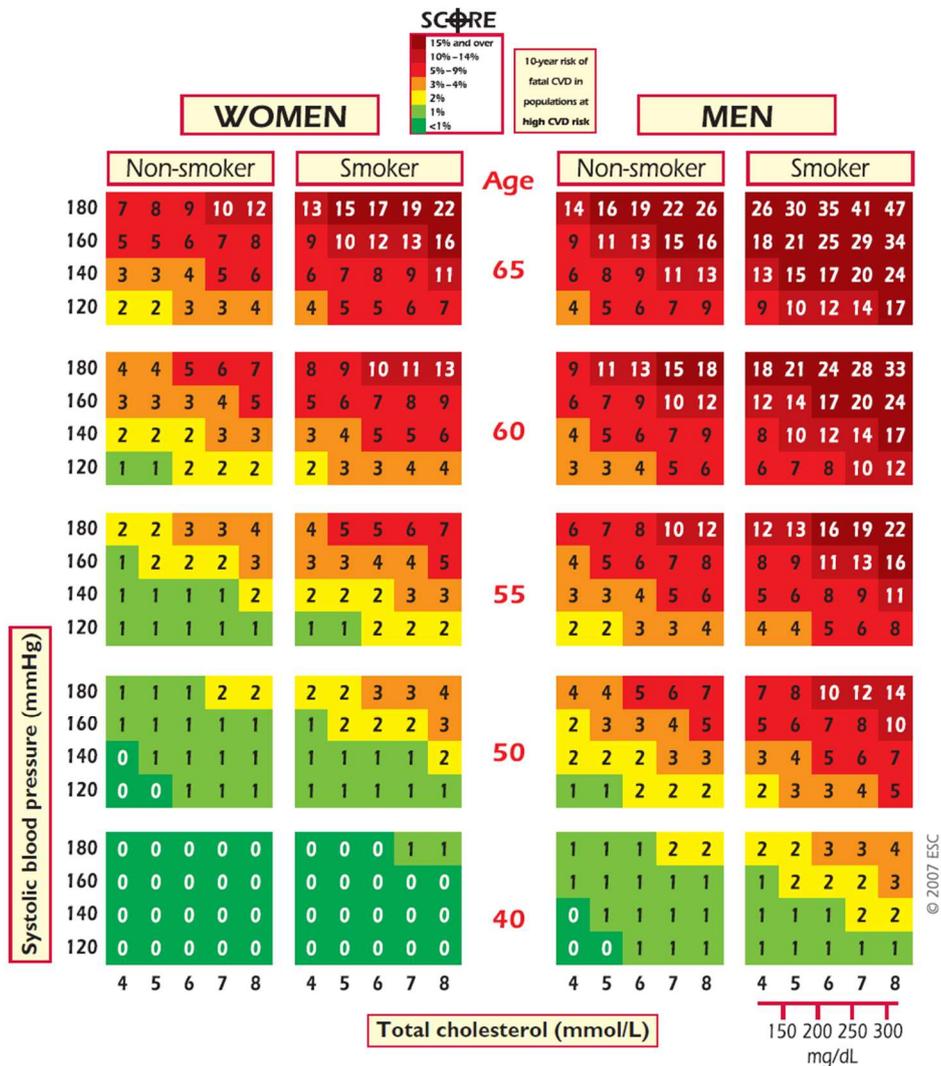


Figure 7 Risque à 10 ans selon les guidelines Européennes. Risque ESC-SCORE, CVD = Cardiovascular disease

Les choix des facteurs de risque cardiovasculaires inclus dans ces scores de risque peuvent également grandement varier. L'âge, le sexe, la TA systolique et le tabagisme sont des facteurs de risque sûrs et sont systématiquement représentés.

Le diabète cependant est parfois exclu de ces scores (notamment du score ESC-SCORE) en raison d'un risque intrinsèque de vasculopathie très élevé, justifiant alors à lui seul selon certaines sociétés savantes une prise en charge préventive primaire/secondaire de la coronaropathie (31) (Tableau 2).

Tous, demandent un dosage lipidique pouvant varier selon les scores (mesure du cholestérol total, du LDL, du HDL, du rapport CT/HDL, des triglycérides) (Tableau 2).

	Framingham 1991	Framingham 1998	Framingham 2001	PROCAM 2007	ESC-SCORE 2003	Framingham 2008	Reynolds 2007	ASSIGN 2007	QRISK2 2008
Type de risque CV	Coronarien global		Coronarien dur		Mortalité cardio-vasculaire	Cardiovasculaire			
Age	•	•	•	•	•	•	•	•	•
TA systolique	•	•	•	•	•	•	•	•	•
TA systolique traitée						•			
Hypertrophie du VG	•								
Cholestérol total		•	•		•		•		
HDL-cholestérol		•	•	•		•	•	•	•
LDL-cholestérol				•					
Rapport cholestérol total/HDL	•								
Triglycérides				•					
Cigarette	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Diabète	•	•	•	•		•	Femmes	•	•
Histoire familiale d'IM				•				•	•
CRP (haute sensibilité)							•		
IMC						•	•		
Précarité socioéconomique								•	•

Tableau 2 facteurs de risque des scores de risque cardiovasculaire et coronarien d'après la revue médical suisse. « Coronarien dur » = mort coronarienne et l'infarctus du myocarde non fatal. TA = Tension artérielle, VG = Ventricule gauche, IM = infarctus du myocarde, IMC = Indice de masse corporelle.

Aucun de ces scores ne fait donc l'unanimité des différentes recommandations et ne semble s'imposer parmi l'ensemble des études les utilisant. Différents critères peuvent rentrer en compte dans le choix d'un score, qu'il dispose de peu de facteurs de risque, facilitant son utilisation (ESC-SCORE avec 5 critères dont seulement 1 biologique contre QRISK 2 présentant 15 critères (39)), ou bien uniquement des données cliniques facilitant son utilisation en pratique clinique quotidienne (Framingham 2008 (37)).

Il ne semble pas apparaître clairement de corrélation entre la complexité d'un score et sa qualité, évaluée selon son pouvoir de discrimination (aire sous la courbe ROC) (33,49). La pertinence des issues considérées reste sujet à débat. La mesure de la mortalité seule (ESC-SCORE), bien que précise, ne transmet pas autant d'informations que l'ensemble des événements cardiovasculaires mortels et non mortels (Framingham 2008 par exemple).

## 2. Prévention secondaire

De nouvelles recommandations ont été émises par la Société Européenne de Cardiologie en 2019 (50). Ces dernières réaffirment le recours à des modalités d'imagerie fonctionnelles non invasives ou l'angiographie coronarienne tomographique (CTA) comme test de dépistage d'une maladie coronarienne en cas de symptômes cliniques (recommandations de grade I). Elles insistent sur la nécessité d'un recours à une modalité d'imagerie fonctionnelle en cas de CTA douteux ou infra diagnostique.

Les modalités d'imagerie fonctionnelles, décrites et détaillées dans la suite du document, doivent être choisies selon la probabilité clinique, les caractéristiques du patient, ses préférences ainsi que des disponibilités et expertises locales.

Il s'agit de l'ensemble des méthodes diagnostiques permettant une mise en stress myocardique (test d'effort ou pharmacologique), à savoir la scintigraphie cardiaque (SPECT), la tomographie par émission de positons (TEP), l'échographie de stress, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec test de stress.

Dans le cadre d'une suspicion d'atteinte microcirculatoire comme décrite ci-dessous, les recommandations européennes préconisent l'évaluation par cathétérisme de la réserve coronaire et/ou des résistances microcirculatoires chez les patients avec symptômes persistants mais coronarographie préservée et fractional flow reserve (FFR) normale (recommandations de classe IIa basée sur un niveau de preuves B). Le recours à des méthodologies non invasives (seules l'échographie, la TEP et l'IRM sont validées dans ces recommandations) peut également être considéré (recommandations de classe IIb basée sur un niveau de preuves B).

### 3. La réserve de flux myocardique

La réserve de flux myocardique, parfois appelée à tort « réserve coronaire », est une notion ancienne, définie dans les années 1970 (51), correspondant au rapport entre le débit sanguin myocardique maximal (obtenu après un effort physique ou chimique) et le débit myocardique basal. Un individu sain peut augmenter son débit basal d'un facteur 4 à 5, voire davantage chez le sportif d'endurance (51).

On parle de MBF (myocardial blood flow, mesuré en ml/g/min) traduit en français par DSM (débit sanguin myocardique) pour référer à la mesure ou l'estimation des débits sanguins myocardiques de stress (MBFstr) et de repos (MBFrst). Aussi, la réserve de flux myocardique ou MFR, parfois appelée CFR (Coronary Flow reserve) correspond au rapport des MBFstr et

$$MBFrst : \quad MFR = \frac{MBFstr}{MBFrst}$$

Ce rapport présente un intérêt grandissant dans la communauté scientifique car en évaluant la totalité de la vascularisation myocardique, il permet d'inclure dans l'évaluation d'une atteinte vasculaire myocardique la part coronarienne épicaudique et l'atteinte microvasculaire sous-jacente. Il constitue ainsi un reflet plus complet de la coronaropathie.

Nous rappelons qu'il existe une corrélation inverse entre la capacité d'adaptation du débit et le degré de sténose coronaire (53). En effet, à l'effort, c'est la vasodilatation artériolaire qui constitue le principal mécanisme d'adaptation à l'augmentation des besoins myocardiques en oxygène. Or chez les sujets présentant une sténose importante (>75 ou >80%), la vasodilatation artériolaire d'aval est déjà maximale au repos, ne permettant pas une adaptation au stress (Figure 8).

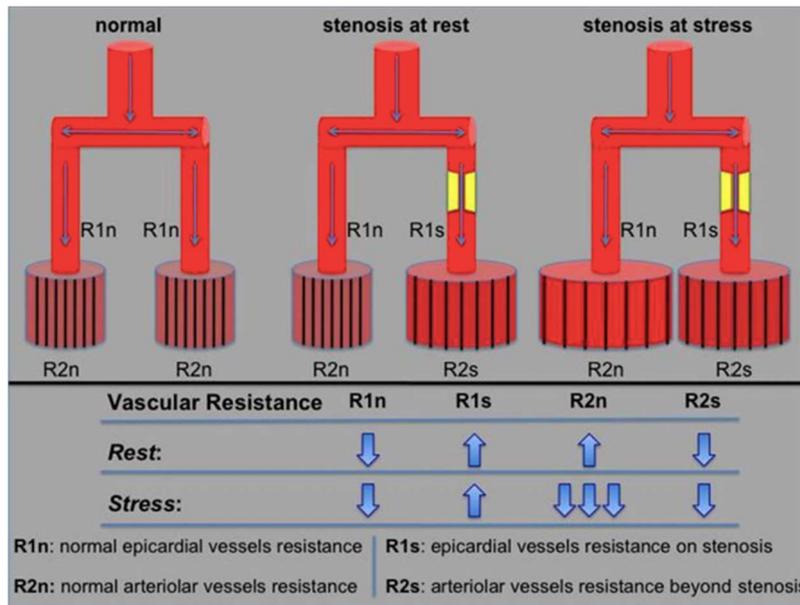


Figure 8 Représentation de la notion de réserve coronaire et de l'adaptation circulatoire en aval des sténoses, d'après Marano et al

## E. Microcirculation

### 1. Une réalité clinique

Comme vu précédemment, les pré-artérioles et les artérioles sont responsables de la majorité des résistances à l'écoulement. Leur implication dans la régulation et la distribution du flux myocardique se fait en réponse aux variations de pression et en fonction de la demande en oxygène, permettant de maintenir un débit constant selon les variations de pression. Aussi, la dysfonction microcirculatoire va freiner les capacités d'augmentation du débit sanguin myocardique en réponse à une hausse des besoins en oxygène.

### 2. Facteurs de risques connus et épidémiologie

Globalement, les facteurs de risque d'atteinte microvasculaire sont similaires à ceux de la maladie coronaire. On retrouve les facteurs suivants :

- **L'âge**, par un mécanisme d'augmentation de la différentielle de pression artérielle associée à un remodelage artériel, une augmentation de la rigidité artérielle et un épaissement de la média (54).
- **L'hypertension artérielle (HTA)**, responsable d'un remodelage des petites artères associée à une augmentation des résistances vasculaires et une raréfaction de la trame microvasculaire (55,56).

- **Le diabète**, dont les complications microvasculaires sont multiples et connues. Parfois intriquées avec d'autres facteurs de risques d'atteinte microcirculatoire (comme dans le cas de l'insuffisance rénale). Par ailleurs, l'hyperglycémie pourrait altérer les capacités de vasodilatation des vaisseaux coronaires (9).
- **Le sexe**, avec contrairement à l'athérosclérose coronarienne épicaudique une nette prédominance féminine en terme de prévalence et de morbidité (57). A noter que dans le cadre de l'ischémie stable, nombre de coronarographie sans lésion significative retrouvée est 4 fois supérieur chez les femmes (40%) que chez les hommes (10%) (58).

### 3. Présentation clinique

Des critères cliniques de suspicion ont été définis par le COVADIS (Coronary Vasomotor Disorder International Study Group) (59).

La présentation d'une dysfonction microcirculatoire myocardique correspond souvent à des symptômes d'angor typiques dans 30 à 60% des cas symptomatiques (60). Des manifestations plus atypiques existent également (dyspnée, fatigabilité à l'effort, insuffisance cardiaque notamment). Cependant, il est établi que l'évolution naturelle de la dysfonction microcirculatoire comprend une longue phase de plateau asymptomatique.

Notons enfin une moindre nitro-sensibilité de l'atteinte microcirculatoire qu'épicardique en raison d'un effet vasodilatateur essentiellement épicaudique.

### 4. Critères diagnostiques

Selon les critères de suspicion définis par le COVADIS, un angor d'origine microvasculaire doit être suspecté devant :

- Des symptômes cliniques d'angor d'effort/repos ou un équivalent d'angor (blockpnée ou dyspnée).
- Une absence de lésion coronaire significative (obstruction <50% ou FFR>0,80) en coronarographie ou au coroscanner.
- Une ischémie myocardique documentée par des modification ECG per-critiques et/ou un test d'ischémie positif cliniquement, électriquement ou en imagerie.
- Une dysfonction microvasculaire traduite par
  - o Une altération de la MFR.

- Un spasme microvasculaire à l'acétylcholine (reproduction des symptômes et modification ECG sans spasme épiqueardique)
- Une augmentation des résistances microvasculaires (indice de résistance microcirculatoire (IMR) > 25)
- Un *slow-flow* coronaire (TIMI Frame Count > 25/30).

## 5. Classification

La dysfonction microvasculaire peut être :

1. **Sans maladie coronaire obstructive ni autre pathologie myocardique** (cela pourrait correspondre à la 1<sup>ère</sup> étape de la maladie coronaire liée aux facteurs de risques cardiovasculaire) (61–63).
2. **Associée à une pathologie myocardique** liée à une hypertrophie, une fibrose interstitielle, un remodelage artériolaire et/ou une raréfaction capillaire.  
En effet, ces phénomènes sont liés à la myocardiopathie en elle-même mais également aux facteurs de risque cardiovasculaires qu'ils partagent avec l'atteinte microvasculaire.  
L'atteinte des petits vaisseaux s'ajoute dans ce cas à une augmentation de la MvO<sub>2</sub> liée à l'hypertrophie myocardique.
3. **Associée à une maladie coronaire obstructive** stable ou syndrome coronarien aigu (SCA). Elle est alors en partie responsable de la symptomatologie angineuse, y compris persistante après angioplastie d'une sténose épiqueardique.  
A noter que dans le cas de l'infarctus du myocarde, l'atteinte microvasculaire liée à l'embolisation distale, à la vasoconstriction et à l'inflammation peut être responsable d'un phénomène de *no-reflow* qui empêchera une revascularisation efficace de la zone ischémiée et ainsi constituer un des principaux facteurs de mauvais pronostic post infarctus (64).
4. **Consécutives à des procédures interventionnelles** et liée à de l'embolisation distale et/ou une réaction vasospastique microvasculaire. Bien que pouvant durer plusieurs semaines, cette situation est généralement réversible.

## 6. Traitements potentiels

**Prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires** : Comme vu précédemment, il existe une relation étroite entre plusieurs facteurs de risques cardiovasculaires et une

dysfonction microcirculatoire, justifiant une prise en charge plus agressive de ces derniers. Il est prouvé qu'un contrôle étroit des facteurs de risques est associé à une amélioration de la fonction microcirculatoire (16,65).

**Traitements antiagrégant plaquettaire** : Dans le cadre de la prise en charge de l'athérosclérose, fortement associée à une dysfonction microcirculatoire (31).

**Traitement vasodilatateur et anti-ischémique** : Selon les recommandations européennes, bêtabloquants ainsi que les dérivés nitrés doivent être utilisés en 1<sup>ère</sup> intention. En cas de composante vasospastique importante, les inhibiteurs calciques peuvent être utilisés en remplacement des bêtabloquants. Ils peuvent également leur être associés en cas de contrôle insuffisant. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion pourraient avoir un effet sur la dysfonction microcirculatoire en bloquant l'activité vasoconstrictrice importante de l'angiotensine II (31).

## II. Modalités d'exploration de la réserve coronaire.

### A. Scintigraphie

#### 1. Protocole :

L'objectif de la scintigraphie myocardique est de détecter des troubles perfusionnels à l'état basal puis après un stress myocardique maximal.

Pour ce faire, une injection d'agent technitié (marqué au Technétium 99m) sera réalisée au repos et après un stress physique ou pharmacologique (protocoles repos-stress, stress-repos sur une demi-journée ou deux jours).

Traditionnellement, un effort physique est préféré à un stress pharmacologique, habituellement réservé en cas de contre-indication.

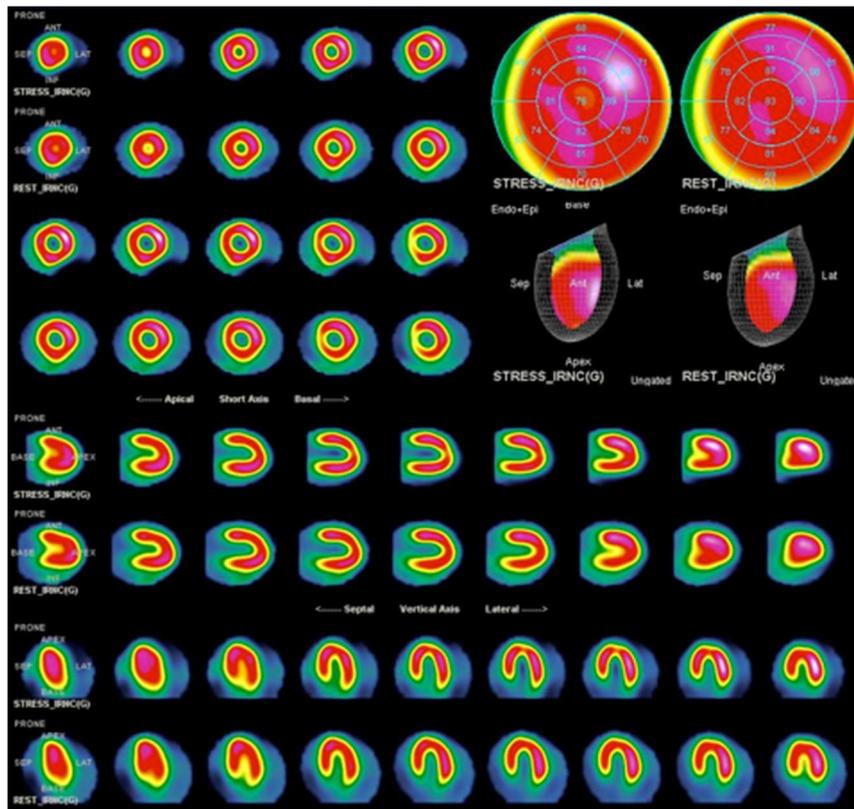


Figure 9 exemple de scintigraphie cardiaque normale

## 2. Acquisition

Deux types de caméras permettent ces acquisitions.

- Les caméras classiques dites « d'Anger » permettant une acquisition de plusieurs projections planes à 180° en rotation autour d'un patient placé en décubitus dorsal ou ventral. L'acquisition dure habituellement entre 10 et 15 minutes pour les activités usuellement injectées (2 à 3 MBq/kg au repos, 8 à 9 MBq à l'effort) de  $^{99m}\text{Tc}$ -tétrafosmine.
- Les caméras à semi-conducteurs « CZT » (Cadmium-Zinc-Telluride) présentant la particularité d'une conversion directe du photon incident en impulsion électronique (Figure 10). Ces dernières, grâce à l'implantation de cristaux de plus petites tailles (environ 10 fois plus petits) permettent une meilleure résolution spatiale (x2 – x3) et une meilleure résolution en énergie (x2) permettant une meilleure sensibilité de détection, une diminution des doses injectées et des temps d'acquisition (66).

Les modalités de reconstruction sont similaires et permettent de transmettre la distribution myocardique du radiotracteur sur des coupes jointives dans tous les axes du cœur.

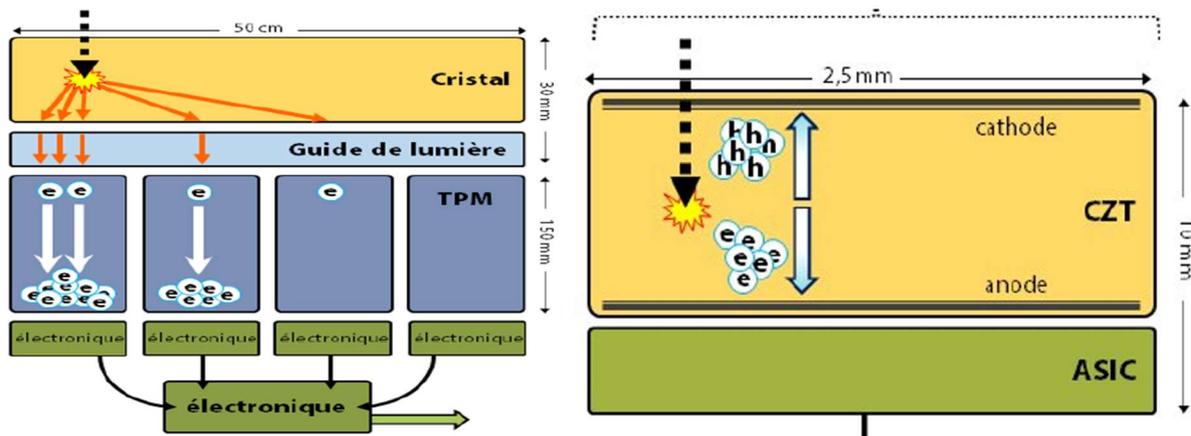


Figure 10 fonctionnement des caméras d'Anger (gauche) et CZT (droite), d'après Ben Bouallègue (66)

### 3. Les radiotraceurs myocardiques

Deux molécules sont quasi exclusivement utilisées depuis les années 1990, il s'agit du sestamibi (MIBI®) et de la tétréfostmine (Myoview®). Elles possèdent une excellente biodisponibilité et une très faible redistribution (<20%). Elles permettent une étude de la viabilité cellulaire par leur capacité de diffusion passive à travers la membrane cellulaire et leur fixation mitochondriale.

#### Tétréfostmine :

Une fois complexée au  $^{99m}\text{Tc}$ , un complexe cationique radio-isotopique, la  $^{99m}\text{Tc}$ -tétréfostmine est créé (Figure 11)

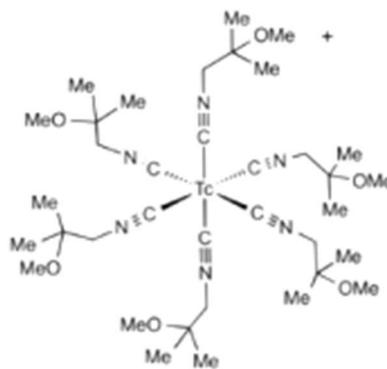


Figure 11 Hexakis(2-methoxy-2-methylpropylisonitrile) technétium (source FDA)

Il sera capté par le myocyte, par diffusion membranaire indépendamment de la pompe Na-K-ATPase. Sa distribution reflète ainsi le débit épicaire et microvasculaire permettant la détection de sténose coronaire jusqu'à une altération microcirculatoire distale sur

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

### **Sestamibi :**

Molécule lipophile traversant elle aussi passivement la membrane cellulaire selon un gradient électrique de potentiel transmembranaire, puis, selon les mêmes modalités, la membrane mitochondriale.

La fraction d'extraction myocardique est de 65% au premier passage (corrélation au débit sanguin myocardique). 95% du MIBI intracellulaire est intra-mitochondrial et près de 91% du MIBI est capté par le myocyte (10x plus que dans les autres cellules).

Les deux traceurs présentent une élimination hépatobiliaire dominante, à l'origine d'une fixation importante des voies biliaires intra et extra-hépatiques et pouvant générer des artefacts de reconstruction à l'origine de difficultés d'interprétation. Une part d'élimination urinaire est également présente.

## 4. Dosimétrie

Comme toute procédure d'imagerie fonctionnelle ou anatomique, une vigilance particulière est accordée à la réduction au maximum possible de la dosimétrie en permettant toutefois de conserver des capacités diagnostiques satisfaisantes.

On estime la dose efficace reçue lors d'une scintigraphie myocardique de protocole repos-effort en un jour à environ 5-6mSv (67) sur une caméra CZT. A titre de comparaison, la dose efficace reçue lors :

- D'un CoroTDM, est de 5- 12mSv (68)
- D'une coronarographie diagnostique, est de 4-8mSv (médiane 5,4) et 10-12mSV si une angioplastie trans-luminale (ATL) est réalisée (69)
- D'un scanner TAP, est autour de 40mSv selon les modalités
- D'une irradiation naturelle, est de 2,5mSV en France, pouvant atteindre 50mSv à 200mSv par an selon les régions du monde.

La scintigraphie cardiaque peut donc être retenue comme un des examens les moins irradiants avec des doses reçues inférieures au CTA et à la coronarographie diagnostique, et ce grâce à des progrès technologiques permis par les caméras à semi-conducteurs.

## 5. Test de stress myocardique

Nous différencierons ici les tests de stress physiologiques (épreuve d'effort) et pharmacologiques qui sont nécessaires à la réalisation d'une étude de la réserve coronaire.

### **Epreuve d'effort mécanique :**

Méthode physiologique pour obtenir le flux myocardique maximal, elle est la seule à présenter un intérêt diagnostique intrinsèque indépendant de la scintigraphie et fonctionne de manière conjointe à cette dernière permettant souvent de renforcer l'orientation vers un diagnostic.

D'après les recommandations de l'Association Européenne de Médecine Nucléaire (EANM), l'injection du radiotracer doit être réalisée lorsque l'hyperémie myocardique est maximale, estimée à l'atteinte de 85% de la FMT ou pour un seuil d'effort supérieur à 6 METs (70)

L'effort doit ensuite être poursuivi entre 1 et 2 minutes afin de permettre une métabolisation maximale du radiotracer (sans nécessité de maintenir un effort aussi intense que pendant l'épreuve).

Si le patient ne parvient pas à atteindre ces objectifs, l'épreuve est dite « sous maximale », diminuant grandement les performances diagnostiques de la scintigraphie (71).

Les deux seules contre-indications spécifiques (en dehors des contre-indications techniques) de l'épreuve d'effort mécanique reconnues par la Société Française de Cardiologie (SFC) sont un bloc de branche gauche (BBG) et/ou un stimulateur cardiaque (risque d'asynergie de contraction du ventricule gauche potentiellement générateur de d'hétérogénéité de perfusion septales et apicales).

Les contre-indications usuelles non mécaniques à la réalisation d'une épreuve d'effort sont notamment l'antécédent de SCA récent, l'embolie pulmonaire récente, la myocardite, l'endocardite, la péricardite, les arythmies symptomatiques, et les cardiopathies hypertrophiques ou obstructives.

### **Epreuve de stress pharmacologique :**

Un stress pharmacologique peut être proposé en cas d'épreuve d'effort impossible (AOMI, AVC, problèmes musculosquelettiques ou autre incapacité du patient) ou incomplète (<85% de la FMT).

Trois agents principaux peuvent être utilisés à ces fins, le dipyridamole, le Régadénoson ou l'adénosine (plus rarement utilisée).

Le dipyridamole (Persantine®) est le plus utilisé. Puissant vasodilatateur, il inhibe la captation d'adénosine par les globules rouges augmentant ainsi la concentration plasmatique d'adénosine endogène.

Il existe cependant un risque de vol coronarien (détournement du flux sanguin myocardique d'un réseau sténosé à un réseau intact) dans environ 10% des cas (72). Ces phénomènes sont le plus souvent réversibles après injection d'antidote (aminophylline).

La prise préalable de café, thé, chocolat, banane et cola dans les 12 heures précédant l'injection du dipyridamole inhibe ses effets vasodilatateurs en raison de la présence de bases xanthiques et est donc à proscrire.

Son rôle de re-captation de l'adénosine endogène est également à risque bronchoconstricteur, pouvant occasionner des risques graves en cas d'asthme non contrôlé. Par ailleurs, son action directe sur le nœud sinusal peut quant à elle engendrer de graves troubles conductifs, justifiant la contre-indication absolue de son utilisation en cas de bloc auriculoventriculaire de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> degrés (BAV2 et BAV3), QT long, hypertension artérielle pulmonaire sévère ou AVC récent. Il conserve les contre-indications communes à tous les tests de provocation :

- IDM récent
- Angor instable
- Sténose serrée du tronc commun (non pontée)
- Arythmie grave non contrôlée
- Insuffisance cardiaque non contrôlée.

L'adénosine, molécule naturelle organique, a un rôle de régulation du flux sanguin par vasodilatation en se fixant sur des récepteurs membranaires A1 et A2 dits « puriniques » entraînant la relaxation des fibres musculaires lisses.

Sa demi-vie de 10 secondes la rend plus difficilement manipulable en raison de la nécessité d'une injection continue à la seringue électrique mais présente l'avantage d'un contrôle rapide des effets indésirables rares mais parfois graves dès l'arrêt de l'injection (bronchospasme, hypotension artérielle sévère, bloc auriculo-ventriculaire, bradycardie, sous-décalage du segment ST, arythmies ventriculaires). Les effets indésirables mineurs, plus fréquents, sont liés à l'effet vasodilatateur de la molécule (bouffées congestives avec sensation de chaleur, de gêne thoracique différente de l'angor habituel éventuel, de dyspnée, de céphalée). Aucun cas de surdosage n'a été rapporté aux doses employées. L'adénosine présente les mêmes contre-indications que le dipyridamole.

Le Régadénoson est un agoniste sélectif des récepteurs A<sub>2A</sub> de l'adénosine. Il présente l'avantage de ne pas induire de bronchospasme. Il est à utiliser en priorité en cas de BBG, en présence de pacemaker, de stimulateur cardiaque ou en cas d'impossibilité d'effort maximal (recommandation de l'EANM). Il présente l'avantage d'avoir moins d'effets secondaires indésirables que l'adénosine ou le dipyridamole (moins de douleurs thoraciques, et de flush avec cependant d'avantage de céphalées) (73). Tout comme le dipyridamole, son antidote est l'aminophylline.

La prise préalable de café, thé, chocolat, banane et cola dans les 12 heures précédant l'injection du dipyridamole inhibe ses effets vasodilatateurs en raison de la présence de bases xanthiques et est donc à proscrire (identique au dipyridamole).

Il nécessite une injection IV directe à dose unique avec association possible et conseillée à un effort physique. Son effet court (2 à 4 minutes) et ses effets secondaires moins fréquents que le dipyridamole en font un candidat idéal dans l'étude de la perfusion myocardique, notamment lorsque l'effort physique maximal est impossible.

Les principales contre-indications sont le bloc auriculo-ventriculaire de haut degré, l'hypotension sévère, l'angor instable, ainsi que l'insuffisance cardiaque décompensée. L'épilepsie est une contre-indication relative qui doit être recherchée à l'interrogatoire. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en particulier chez le patient âgé, l'insuffisant rénal ou hépatique.

Il n'existe pas de différence sur les performances vasodilatatrices entre le Régadénoson et l'adénosine, qui semblent toutefois supérieures aux performances de la

persantine ( $p=0,03$ ), dans une étude de 2013 évaluant les MBFstr mesurés en IRM chez des patients volontaires en bonne santé ( $n = 15$ ) (74).

## 6. L'évaluation quantitative en scintigraphie

La scintigraphie joue un rôle important dans l'imagerie cardiovasculaire depuis plusieurs années. Elle permettant une mesure du pourcentage de myocarde ventriculaire gauche ischémié ou nécrotique, tout en apportant des mesures fonctionnelles et volumiques bien établies dans les démarches diagnostiques d'ischémie myocardique (31). Plusieurs données montrent également l'intérêt de la scintigraphie myocardique dans la décision thérapeutique, grâce à son rôle prédictif sur le bénéfice d'une éventuelle revascularisation (75). Cependant, aucune étude à ce jour n'a comparé une stratégie thérapeutique basée sur la SPECT contre une stratégie basée sur une autre modalité diagnostique. Comme nous l'avons vu précédemment, l'arrivée des nouvelles caméras à semi-conducteurs a grandement amélioré la sensibilité (84%) et la spécificité (69%) des scintigraphie quant à la détection de lésion ischémiques ou nécrotiques (76), permettant l'évaluation dynamique des traceurs de perfusion. Ceci ouvre la porte à une analyse compartimentale permettant l'étude quantitative absolue de flux myocardiques, et par extension de la réserve coronaire. Des modèles animaux basés sur une analyse par microsphères (gold standard) (77) et humains en comparaison de la TEP (78) ont montré la faisabilité et la reproductibilité de ces méthodes.

L'étude quantitative perfusionnelle en TEP a montré une importante plu value pronostique (61,63,79–82) (Tableau 3). Les performances comparables de la scintigraphie et de la TEP laissent donc espérer une transposition de ces apports pronostiques.

Etude	Sujets (n)	Population	Durée de suivi (années)	Critère	Radiotracteur	Variables d'ajustement	Hazard ratio
Herzog et al. (61)	256	Suspicion d'ischémie myocardique	5.4	ECVG	<sup>13</sup> N-ammonia	Age, diabète, tabac	1.6 (MFR < 2.0 vs. ≥ 2.0)
Tio et al.(79)	344	Ischémie myocardique avérée	7.1	Décès d'origine cardiaque	<sup>13</sup> N-ammonia	Age, sexe	4.1 (par 0.5 MFR)
Slart et al. (80)	119	Stratégie de revascularisation basée sur la TEP	7.3	Décès d'origine cardiaque	<sup>13</sup> N-ammonia	Age, sexe	23.6 (MFR < 1.34 vs. > 1.67); 8.3 (MFR 1.34–1.67 vs. > 1.67)
Murthy et al. (81)	2783	Tout patient adressé pour TEP cardiaque	1.4	Décès d'origine cardiaque	<sup>82</sup> Rb	Très nombreux FDRCV	5.6 (MFR < 1.5 vs. > 2.0); 3.4 (MFR 1.5–2.0 vs. > 2.0)
Fukushima et al.(83)	224	Tout patient adressé pour TEP cardiaque	1.0	ECVG	<sup>82</sup> Rb	Age, SSS	2.9 (MFR < 2.11 vs. ≥ 2.11)
Ziadi et al.(63)	677	Tout patient adressé pour TEP cardiaque	1.1	ECVG	<sup>82</sup> Rb	Antécédents CMI, FEVG de stress	3.3 (MFR < 2.0 vs. > 2.0)
Farhad et al.(82)	318	Suspicion ischémie myocardique	1.7	ECVG	<sup>82</sup> Rb	SSS	0.41 par mL/min/g de MBFstr

Tableau 3 revue non exhaustive des performances pronostiques de la TEP cardiaque. ECVG = évènement cardio vasculaire grave (mort d'origine cardiaque, infarctus non léthal, revascularisation ou hospitalisation pour cause cardiaque). SSS = Summed stress score. CMI = cardiomyopathie ischémique. FEVG = fraction d'éjection du ventricule gauche

Le problème du seuil retenu en scintigraphie pour la classification en épreuve pathologique est récurrent et peu renseigné dans la littérature. Les valeurs observées en scintigraphie et rapportées dans différentes études varient de comparables (78,84) à significativement inférieures à celles observées en TEP (85).

Récemment, Acampa et al. (86) ont comparé les performances de la quantification scintigraphique (caméra D-SPECT, développée par Spectrum Dynamics) avec celles d'une TEP au <sup>82</sup>Rb (86). Leur équipe a mis en évidence une bonne corrélation des MBF et MFR (Pearson ~ 0,5, n = 25) avec des performances comparables de la TEP et de la SPECT (AUC respectives à 0,84 et 0,83). Ils rapportent également un cut-off régional de MFR à 2,1 en TEP et en SPECT CZT (Se = 0,92 en SPECT et Se = 1 en TEP pour le diagnostic de coronaropathie). Les auteurs de l'étude mettent également en évidence une différence notable de mesures de MBFstr avec des valeurs supérieures en SPECT malgré une extraction moindre du sestamibi que du <sup>82</sup>Rb. Ces résultats sont cependant concordants avec les études de Agostini et al. (sur caméra D-

SPECT, Spectrum Dynamics) et Giubini et *al.* (sur caméra GE Discovery NM 530C) (84,87) qui retrouvaient de manière paradoxale, des valeurs de MBFstr et MFR plus élevées en SPECT.

Auteur	Référence	Technique	Sujets (n)	Population	MBFstr	MBFstr	MFR
Agostini et al. 2018 (87)	PET	D-SPECT vs 15O-H2O PET	30	CMI stable	<b>1.15</b> ± 0,31	<b>3,18</b> ± 0,95	<b>2.88</b> ± 0,81
Miyagawa et al. 2017 (88)	Coro	DNM 530c	30	CMI stable	<b>1.02</b> ± 0,22	<b>2.66</b> ± 0.92	<b>2.64</b> ± 0,69
			20	Non CMI			<b>1.63</b> ± 0.41
			19	CMI monotronculaire			<b>1.46</b> ± 0.30
			15	CMI bitronculaire			<b>1.33</b> ± 0.21
			15	CMI tritronculaire			<b>1.18</b> ± 0.17
Nkoulou et al 2016 (85)	PET	DNM 570c Vs <sup>13</sup> N-ammonia	28	CMI	<b>0.89</b> [0.77-1.00]	<b>1.11</b> [0.33-0.54]	<b>1.32</b> [1.32-1.52]
Fang et al. 2017 (89)	MRI	DNM 530c	30	CMI et non CMI		<b>1.71</b> ± 0.52	
Zavadowski et al. 2019 (90)	FFR		23	CMI	<b>0.36</b> [0.33-0.54]	<b>0.67</b> [0.55-0.81]	<b>1.80</b> [1.35-2.24]
Baïlly et al. 2020 (91)	CZT SPECT sans AC	DNM 530c AC	104	CMI et non CMI 12 antécédents de CMI (12%)	<b>0.42</b> ± 0.12	<b>0.94</b> ± 0.39	<b>2.33</b> ± 0.89
		DNM 530c no AC			<b>0.63</b> ± 0.26	<b>1.43</b> ± 0.53	<b>2.43</b> ± 0.87

Tableau 4 Valeurs quantitatives des flux et réserves myocardiques en SPECT CZT retrouvées dans la littérature. AC = correction d'atténuation par scanner.

## B. Autres méthodes d'imageries quantitatives

### 1. Tomographie par émission de positons (TEP)

#### a) Modalités.

La TEP est une technique quantitative par essence, qui permet de mesurer la concentration de radioactivité *in vivo*. La TEP cardiaque est un test hautement validé chez les patients présentant une maladie coronarienne multivasculaire.

Actuellement, 4 traceurs TEP peuvent être utilisés pour évaluer la MBF (92),

- Le  $^{82}\text{Rb}$ , analogue potassique, produit par générateur de strontium qui a une durée de vie d'environ 8 semaines. Il ne possède pas d'AMM en France.
- Le  $^{13}\text{N}$ -ammoniaque, métabolite myocardique, produit par cyclotron possède une demi-vie courte (environ 9 minutes), nécessitant la présence d'un cyclotron sur site. Avec le  $^{82}\text{Rb}$ , ce sont les deux seuls radiotraceurs validés par la Food and Drug Administration (FDA) américaine pour l'étude myocardique en TEP (93).
- L'eau lourde radioactive ( $^{15}\text{O}$ - $\text{H}_2$ ) est considérée comme le « gold standard » pour la quantification de la perfusion en raison de son extraction proche de 100%, permettant une quantification du signal directement proportionnelle à la concentration du radiotraceur dans les myocytes et grâce à des modèles cinétiques bien établis. Utilisée surtout en recherche, elle est produite par cyclotron et nécessite une production sur site en raison de sa demi-vie courte (122 secondes).
- Le  $^{18}\text{F}$ -flurpiridaz, ligand du système mitochondrial est le traceur fluoré le plus prometteur, encore en développement (phase III) (94). Il présenterait l'avantage d'une demi-vie plus longue permettant une utilisation par les centres TEP ne possédant pas de cyclotrons sur site.

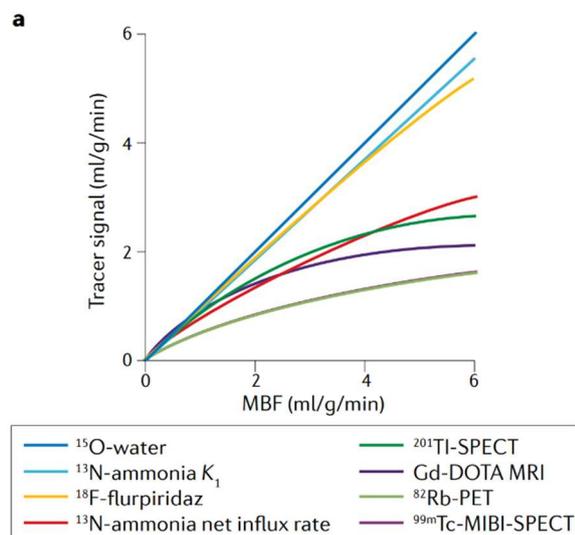


Figure 12 Détection du signal en fonction du MBF (nature review cardiology 2020), montrant des performances supérieures et comparables de L'eau lourde radioactive, Le  $^{13}\text{N}$ -ammoniaque et du  $^{18}\text{F}$ -flurpiridaz comparativement aux autres traceurs

La TEP est de plus en plus utilisée dans le monde pour la quantification myocardique et présenterait selon une analyse combinée basée principalement sur des études utilisant du  $^{82}\text{Rb}$  et du  $^{13}\text{N}$ -ammoniaque une sensibilité (Se) de 91%, une spécificité (Sp) de 86%, une valeur prédictive positive (VPP) de 81% et une valeur prédictive négative (VPN) de 93% pour la

détection ischémique (95). Cependant, la quasi-totalité de ces études ont comparé la TEP avec l'angiographie coronaire ou la mesure interventionnelle de pression coronarienne.

Aussi, pour la détection d'une sténose épicaudique la TEP serait aussi précise que le coroscanner et l'IRM de perfusion (96,97). Cependant, en ajoutant une mesure quantitative de MBF et MFR, la TEP présente les meilleures performances actuelles diagnostic de maladie coronarienne (98–100)

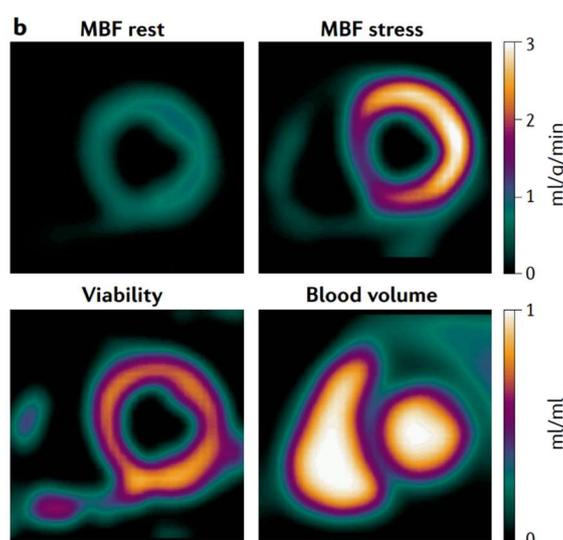


Figure 13 Illustration de l'analyse du MBF au repos et en stress, viabilité myocardique et volume sanguin en TEP à l'eau lourde (PACIFIC trial)

#### b) Quantification des flux.

Plusieurs études ont essayé de définir le seuil optimal de MBF ou de MFR pour la détection de lésions épicaudiques. La définition d'un tel seuil dépend tout d'abord des techniques et modalités d'acquisitions TEP (machine et traceur notamment) et de la définition d'une lésion épicaudique significative (101–103). En 2009 Hajjiri et *al.* (99) ont étudié les performances de mesure du MBFstr et de la MFR en TEP au  $^{13}\text{N}$ -ammoniaque pour la détection de sténoses  $\geq 70\%$  chez des patients avec suspicion ou coronaropathie connue, mettant en évidence un seuil optimal de MBF à  $\leq 1.85$  mL/g/min et de MFR à  $\leq 2.0$ .

Plus récemment, en 2012, Fietcher et *al.* (100) ont réaffirmé en TEP au  $^{13}\text{N}$ -ammoniaque un seuil de MFR  $\leq 2.0$  pour la détection de lésion coronaires épicaudiques  $\geq 50\%$  (Se = 0.96, Sp = 0,8, diagnostic accuracy (DA) = 0,89, AUC = 0,92).

Sur d'autres études en TEP au  $^{15}\text{O-H}_2$ , une étude de Nesterov et *al.* (104) a retenu un seuil de MBFstr de  $<2.5 \text{ mL/g/min}$  a été retenu pour la détection de lésions épocardiques sténosantes  $\geq 50\%$ .

Une étude de Kajander et *al.* (98) portant sur 104 patients présentant un risque pré-test modéré (30 à 70%) de coronaropathie a réaffirmé un seuil de  $<2.5 \text{ mL/g/min}$  (Se = 0.95, Sp = 0,91, DA = 0,92), montrant une concordance avec l'étude de Fietcher et *al.* (100) réalisée en TEP au  $^{13}\text{N}$ -ammoniaque.

Une étude récente de Danad et *al.* (105), portant sur une cohorte de 330 patients, présentant une sténose modérée à la coronarographie et ayant bénéficié d'une mesure de la FFR au cours du geste, a mis en évidence un seuil optimal de MBF  $<2.30 \text{ mL/g/min}$  et de MFR  $<2,5$  avec une AUC = 85% pour la détection d'hypoperfusion. Celle-ci était définie comme une altération de la FFR à la coronarographie. L'étude montrait des performances supérieures de la mesure de la MBFstr par rapport à la mesure de la MFR à la fois dans l'analyse par patient et par vaisseau avec seulement 13% de lésions définies en FFR ratées en analyse de la MBFstr. De plus, l'utilisation de ce seuil fournissait une excellente VPN (90% en analyse par patient et 95% en analyse par vaisseau). La force de l'analyse de Danad et *al.*, repose sur l'utilisation de la FFR en référence. Cependant, des discordances sont à noter entre la mesure invasive de la FFR et la mesure de la MFR, et ces dernières pourraient être attribuables à des atteintes pluri tronculaires et/ou une dysfonction microvasculaire, atténuant la valeur de la MFR avec FFR normale (106).

Etude	Sujets (n)	Population	Critère de positivité	Radiotracteur	Seuils	Validité intrinsèque
Hajjiri et al. (99)	27 patients	Coronaropathie connue ou suspecte	Sténose >70% à la coronarographie	<sup>13</sup> N-ammoniaque	DSMstr < 1,85 mL/g/mn	Se = 0,81, Sp = 0,85, DA = 0,84, AUC = 0,900
					MFR < 2	Se = 0,62, Sp = 0,85, DA = 0,79, AUC = 0,856
Fletcher et al. (100)	73 patients	Coronaropathie suspecte	Sténose >50% à la coronarographie	<sup>13</sup> N-ammoniaque	MFR < 2	Se = 0,96, Sp = 0,80, DA = 0,89
Lee et al. (107)	130 patients	Coronaropathie connue	FFR ≤ 0,75	<sup>13</sup> N-ammoniaque	DSMstr < 1,84 mL/g/min	Se = 0,76, Sp = 0,80, DA = 0,77, AUC = 0,840
					MFR < 2	Se = 0,75, Sp = 0,72, DA = 0,72, AUC = 0,777
			FFR ≤ 0,80	<sup>13</sup> N-ammoniaque	DSMstr < 1,99 mL/g/min	Se = 0,78, Sp = 0,73, DA = 0,74, AUC = 0,806
					MFR < 2.12	Se = 0,70, Sp = 0,66, DA = 0,67, AUC = 0,730
Nesterov et al. (104)	48 patients	Coronaropathie suspecte	Sténose >50% à la coronarographie	<sup>15</sup> O-H2	DSMstr < 2,5 mL/g/min	DA = 0,90
Kajander et al. (98)	104 patients	Coronaropathie suspecte	FFR altérée à la coronarographie (seuil non connu)	<sup>15</sup> O-H2	DSMstr < 2,5 mL/g/min	Se = 0,95, Sp = 0,91, DA = 0,92
Danad et al. (105)	330 patients	Coronaropathie connue ou suspecte	Sténose > 90% à la coronarographie et/ou FFR < 0,8	<sup>15</sup> O-H2	DSMstr < 2,3 mL/g/min	Se = 0,89, Sp = 0,84, DA = 0,86
					MFR < 2.5	Se = 0,86, Sp = 0,72, DA = 0,78

Tableau 5 récapitulatif des seuils de positivité étudié en TEP cardiaque. DSMstr = débit sanguin myocardique de stress. Se = sensibilité. Sp = spécificité. DA = diagnostic accuracy = précision diagnostique. AUC = aire sous la courbe

## 2. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Depuis son introduction dans le diagnostic de la cardiopathie, l'IRM a évolué en une modalité clinique présentant des performances diagnostiques supérieures à la SPECT avec une excellente sensibilité, malgré une spécificité inférieure quant à la détection d'ischémie myocardique (étude MR-IMPACT II de 2013 sur l'évaluation qualitative) (108).

La plupart des protocoles diagnostiques sont basés sur une acquisition dynamique de l'arrivée d'un produit de contraste à base de gadolinium. Un des grands avantages de l'IRM est de permettre une analyse myocardique complète sans avoir recours à une irradiation ionisante.

Cette modalité diagnostique permet une étude quantitative de la perfusion et de l'ischémie avec toutefois une forte variabilité des mesures en raison des variations de séquences et du manque de standardisation entre les méthodes d'acquisition (109).

La comparaison des performances de mesure de la MFR avec la TEP montre une forte corrélation des valeurs entre les deux modalités d'imagerie (110). A ce jour aucune étude ne compare vraiment les performances de mesures de MFR de l'IRM et de la SPECT.

Une vaste revue de littérature publiée en 2020 dans *Nature's review Cardiology* recommande une utilisation de l'IRM chez les jeunes patients présentant des pathologies complexes nécessitant une évaluation de fonctionnelle, perfusionnelle et de la fibrose (111).

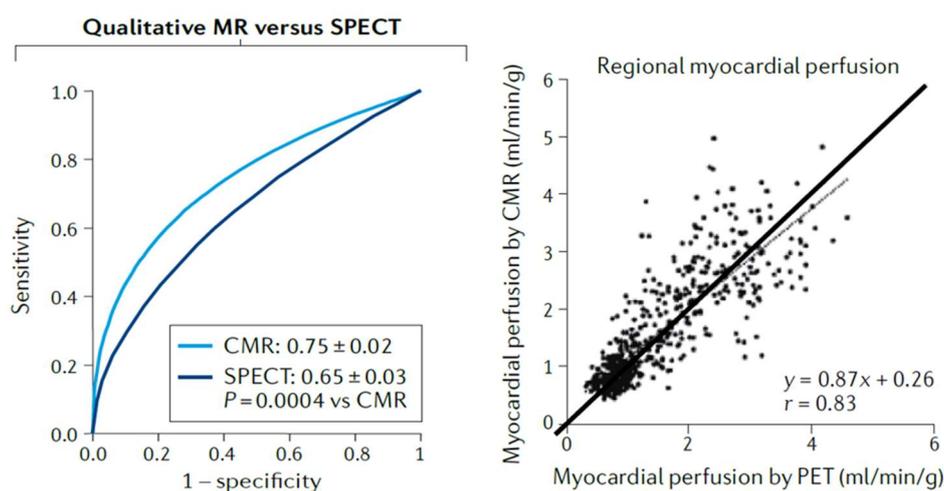


Figure 14 à gauche : Etude MR-IMPACT 2 comparant Les performances diagnostiques IRM /SPECT, à droite : Morton et al. 2012 comparant les mesures de MFR entre TEP et IRM, JACC

### 3. Echographie cardiaque

L'échographie cardiaque, à l'instar de l'IRM cardiaque, est une modalité d'examen non irradiante présentant en plus l'avantage de pouvoir être réalisée au lit du malade, notamment dans les situations d'urgence (syndrome coronarien aigu) ou pour l'évaluation de pontages vasculaires.

Pour ce faire, on injecte des microbulles de gaz contenu dans des membranes lipidiques ou d'albumine, assurant leur maintien dans le compartiment vasculaire, et permettant ainsi une estimation des volumes et des débits au stress et au repos.

Cette méthode, bien que facilement accessible, présente de nombreux points faibles comme une forte variabilité inter-observateur, une analyse souvent limitée par du bruit échographique ou des artefacts (pacemaker, sondes, cathéters), ainsi qu'une longue durée d'examen.

#### 4. Tomodensitométrie cardiaque (TDM)

Le scanner cardiaque est désormais préconisé par les recommandations européennes en association avec une imagerie fonctionnelle chez les patients présentant un risque faible à intermédiaire de coronaropathie (grade B). Cependant, la TDM présente des capacités limitées en termes de prédiction ischémique (112).

Les méthodologies d'acquisition nécessaires à la mesure d'une sténose ou de la calcification coronarienne diffèrent de celles nécessaires à l'évaluation ischémique myocardique. Leur combinaison en un seul examen est toutefois possible et pourrait apporter une plus-value importante à l'évaluation du risque cardiovasculaire. Ceci nécessite encore cependant une évaluation plus poussée (peu d'essais bien menés disponibles).

Une méta-analyse de plus de 50 articles a cependant démontré une plus grande sensibilité (0.85 vs 0.72) mais une plus faible spécificité (0,81 vs 0.90) de l'analyse fonctionnelle dynamique comparativement à l'analyse statique classique (113).

Notons enfin que plusieurs constructeurs réfléchissent à l'implémentation de scanner aux nouvelles machines SPECT CZT cardiaques, permettant peut-être dans un futur proche de combiner les avantages des deux méthodes.

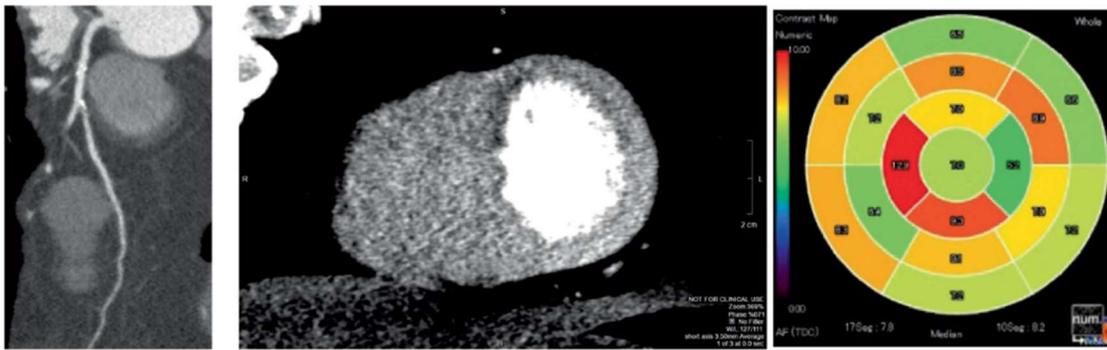


Figure 15 Illustration d'un TDM cardiaque montrant une sténose de l'IVA avec un défaut perfusionnel correspondant au cours d'un stress myocardique (adénosine).

## 5. Mesure invasive du flux et de la pression myocardique

La méthode la plus fréquemment utilisée est la mesure invasive de la fractionnel flow reserve (FFR) correspondant au ratio de la pression moyenne coronaire distale et de la pression aortique moyenne au cours d'une épreuve de stress induit pharmacologiquement. Ceci permet de quantifier la perte de flux maximal lié à une sténose coronaire. Cette mesure permet de réduire le recours à l'angioplastie au cours de la coronarographie comparativement à une analyse visuelle seule (114).

L'étude FAME portant sur 1005 patients, publiée dans *Lancet* en 2015 et comparant une stratégie de revascularisation guidée par la mesure de FFR à une stratégie visuelle classique, a montré une équivalence du nombre d'évènements cardiovasculaires graves à 1 an et 5 ans (28% vs 31%,  $p = 0,31$ ) ainsi qu'une nette diminution du nombre de stent posés par patient dans le groupe test (2,7 en moyenne contre 1,9,  $p < 0,0001$ ) (115).

Cette pratique est cependant peu répandue malgré diverses recommandations qui prônent une diffusion de ces méthodes au cours de l'angiographie (116). Ceci peut-être sous-tendu par des contraintes économiques et temporelles (procédure longue).

Cependant, comme décrit précédemment, cette méthode détermine le gradient de pression entre l'amont et l'aval d'une lésion mais contrairement aux mesures de MFR, ne permet pas de quantifier une ischémie et ne permet pas de prendre en compte le lit vasculaire d'aval d'une vascularisation épicaire.

Une méthode permet cependant de prendre en compte les résistances microcirculatoires, il s'agit de la mesure de l'indice de résistance microcirculatoire (IMR). La mesure de l'IMR est un examen complexe, pouvant être réalisé au cours d'une

coronarographie, et consistant à injecter une solution saline et à température ambiante au repos et en hyperhémie (souvent obtenue par l'injection d'adénosine), puis de mesurer les temps de transit moyen territoire par territoire (117).

L'IMR permet de mesurer uniquement la microcirculation (sans les vaisseaux épicardiques). Il est 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.

A titre d'information, une valeur d'IMR>40 mesurée au moment d'une angioplastie coronaire à la phase aigüe d'un infarctus, est un facteur indépendant d'insuffisance cardiaque et de mortalité d'origine cardiaque (118).

## C. Méthodologie de mesure du DSM et de la MFR

### 1. Modalités existantes

Il n'existe pour le moment aucun consensus quant aux modalités de l'évaluation quantitative et semi-quantitative de la fonction circulatoire en scintigraphie. De plus en plus de centres en France proposent en routine clinique une évaluation dynamique des paramètres circulatoires avec souvent des modalités propres.

Trois protocoles se distinguent toutefois avec de nombreuses similarités et quelques différences dont plusieurs sont inhérentes au matériel d'acquisition.

En France, deux constructeurs proposent chacun une caméra à semiconducteurs CZT dédiée à l'évaluation cardiologique : le groupe américain GE Healthcare proposant la NM/CT 870 CZT dite « de troisième génération » et le groupe israélien Spectrum Dynamics Medical proposant la D-SPECT.

Trois protocoles que nous décrivons ici ont été publiés et validés en France: le protocole développé par le service de médecine nucléaire du CHU de Montpellier publié en 2015 par Ben Boualègue et al. (66), le protocole développé par le service de médecine nucléaire du CHU de Caen publié en 2018 dans (étude WATERDAY (87)) et le protocole développé par le service de médecine nucléaire du CHU de Bordeaux, publié en 2020 par Ceyrat et al (119).

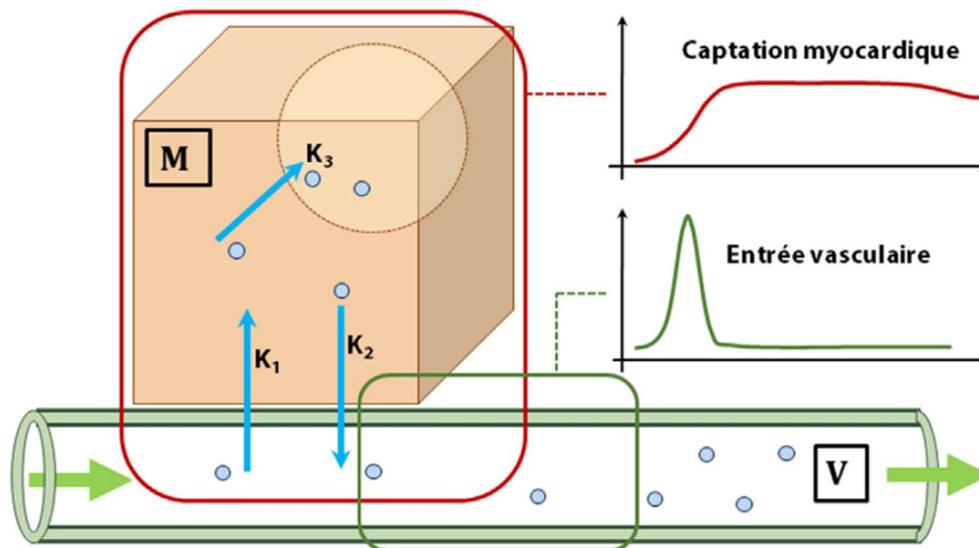


Figure 16 Représentation schématique des échanges de radiotracer entre le secteur circulant et les myocytes d'après Ben Bouallègue et al.

### **Protocole du CHU de Montpellier (66) :**

Après injection de 37MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmine pour le repérage anatomique et le centrage du cœur du patient sous la caméra (Alcyone DNM570), sont réalisées 2 acquisitions dynamiques de 6 minutes, d'abord au repos, immédiatement après injection de 185 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmine puis à 30 minutes d'un stress pharmacologique au dipyridamole (0,56mg/kg sur 4 minutes) après injection de 555 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmine.

Les acquisitions sont démarrées simultanément à l'injection du traceur afin d'enregistrer le pic d'entrée vasculaire.

La reconstruction des données d'acquisition est réalisée sur un logiciel spécifique, créé et configuré par et pour le centre, basé sur le lister de reconstruction de la console GE et d'un fonctionnement très proche de logiciel 4DM<sup>®</sup> (v2015, INVIA, Ann Arbor, MI, USA). Il utilise un modèle avec 2 grandes phases sur 6 minutes d'acquisition, une première phase vasculaire, une seconde tissulaire : 30 X 3-secondes, 18 X 15-secondes.

### **Protocole du CHU de Caen (87):**

Sont réalisées 2 acquisitions dynamiques de 6 minutes en mode liste, échantillonnées en 32 séquences (21X3sec, 1X9sec, 1X15sec, 1X21sec, 1X27sec et 7X30 secondes), complétées par un stress pharmacologique par régadénoson.

Initialement, une dose fixe de 37 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmine est utilisé pour le repérage anatomique et le centrage du cœur du patient sous la caméra.

Puis, au repos, une activité de d'environ 3 MBq/kg de  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmine dans 30mL de sérum physiologique isotonique est injectée à la seringue électrique (débit d'environ 1 à 2 cc/s).

Pour l'acquisition de stress, 400 $\mu\text{g}$  de Régadénoson sont administré en bolus suivi de 9 MBq/kg.

Les images obtenues sont ensuite traitées par le logiciel 4DM<sup>®</sup> (v2015, INVIA, Ann Arbor, MI, USA).

### **Protocole du CHU de Bordeaux :**

Injection d'une dose traceuse de 37MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmine utilisé pour le repérage anatomique et le centrage du cœur du patient sous la caméra (Discovery NM-530 C/GE). Puis, 10 minutes après l'injection du radiotraceur, installation du patient sous la caméra en décubitus ventral.

Introduction du bolus de 3MBq/kg dans un raccord tubulaire de 30cm puis rinçage de la seringue avec 0,3mL de NaCl dans le raccord, sans injection au patient. Début de l'acquisition sur 6 minutes, puis ouverture du robinet de perfusion en débit maximum, 10 secondes après le début de l'acquisition, afin de maximiser « l'effet bolus ».

A la fin de l'acquisition de repos, injection du Régadénoson (400 $\mu\text{g}$ ) sur environ 20 secondes, suivi de l'injection du bolus effort de 8MBq/kg dans la tubulure selon le mode opératoire précédent, lancement de l'acquisition sur 6 minutes et ouverture du robinet de perfusion en débit maximum 10 secondes après le début de l'acquisition afin de maximiser « l'effet bolus ».

Les images obtenues sont ensuite traitées par le logiciel 4DM<sup>®</sup> (v2015, INVIA, Ann Arbor, MI) selon le protocole défini dans l'étude WATERDAY (87).

## 2. Application Corridor4DM®

Il s'agit de l'application la plus utilisée pour l'analyse et la quantification de la bio-distribution des médicaments radiopharmaceutiques dans le champ de l'étude myocardique.

Le logiciel utilise pour cela une estimation mathématique de sous-ensembles de la surface du ventricule gauche à partir de sommes temporelles d'images myocardiques planaires. Cette étape est ajustable manuellement. Une surface de paroi médiane est divisée en 460 secteurs, à partir desquels sont calculées les courbes temps activité (CTA) du VG.

Ainsi, les courbes CTA totales et régionales de chaque territoire épicardique sont calculés par une régression linéaire moyenne de chaque secteur. Enfin, pour l'analyse des débits, un échantillonnage de référence l'activité sanguine est réalisé en faisant la moyenne des CTA d'une région d'intérêt 3D (deux pixels de large dans l'axe court et de 30 mm dans l'axe long) au sein du ventricule gauche, arbitrairement fixée dans l'axe court et centrée sur le plan basal le long de l'axe longitudinal.

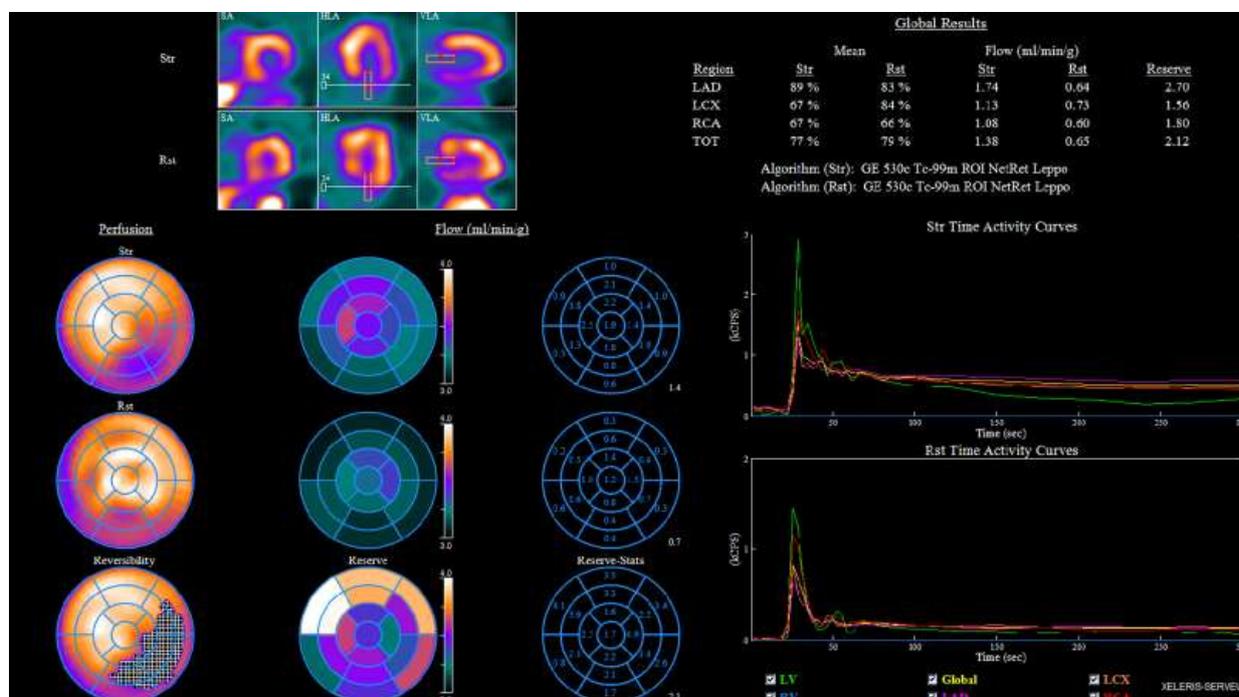


Figure 17 Présentation des résultats d'une analyse de la réserve myocardique, chez une patiente de 65 ans, coronarienne connue, porteuse de lésions tri-tronculaires à la coronarographie, ayant bénéficié d'une pose de stent sur l'IVA et actuellement en surveillance. L'examen montre ici des débits sanguins et une MFR particulièrement abaissée dans les territoires de la Cx et de la CD.

### 3. Modulation des flux de repos

Un faible débit de repos peut être dû à la prise préalable de traitement bêtabloquant (l'examen est dit « maquillé »). Cependant, l'effet est souvent observé également au stress et peut se traduire par une MFR adéquate ou normale en l'absence d'ischémie.

Un débit élevé de repos peut cependant être dû à une pression artérielle et/ou une fréquence cardiaque élevée et peut être couplé avec un débit réduit au stress. Ceci a pour conséquence une MFR abaissée et peut ainsi parfois faussement orienter vers une ischémie.

D'après Johnson et Gould (101) sur plusieurs études, le MBF<sub>rst</sub> moyen était de  $0.70 \pm 0.20$  cc/min/g [0,33 – 1,82]. Sa corrélation avec le produit Pression/fréquence cardiaque défini comme Rate Pressure Product (RPP) = Heart Rate (HR) \* Systolic Blood Pressure (SBP) était  $r=0,63$  suggérant une implication de 40% de la RPP dans le chiffre de MBF<sub>rst</sub>. Dans leur étude, la division du MBF<sub>rst</sub> par le RPP de repos  $\times 10^4$  fournit un MBF<sub>rst</sub> ajusté qui conjugué à un MBF<sub>str</sub> corrigé selon les mêmes règles ( $r=0,50$ , implication de 27%) permet la distinction de 7 groupes de risques définis dans le graphique ci-dessous (Figure 18).

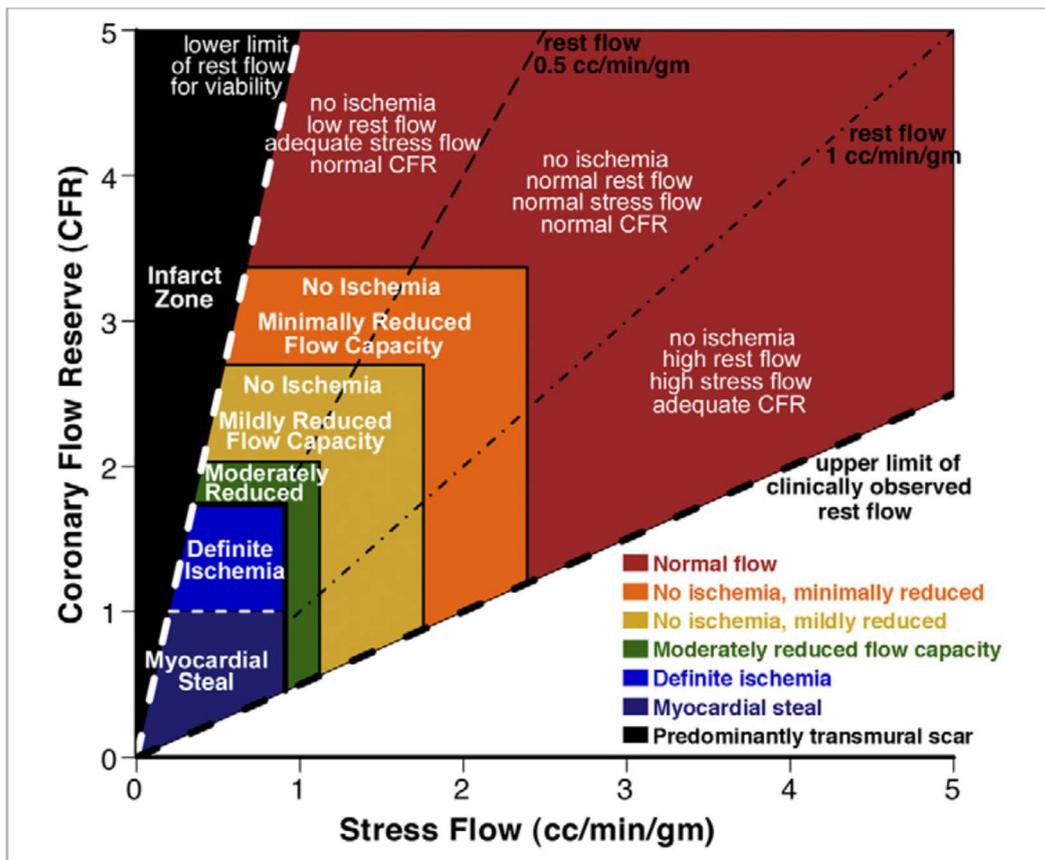


Figure 18 Diagramme de dispersion de la CFR par rapport au MBF<sub>str</sub> d'après Johnson et Gould

## D. Intérêts et limites de l'évaluation des flux myocardiques.

### 1. Intérêts

L'intérêt de l'évaluation des flux et réserves myocardiques en addition d'une évaluation « classique » de perfusion repose sur deux aspects principaux : l'atteinte multi-tronculaire et le caractère pronostic.

#### a) *Atteinte multi-tronculaire*

Elle permet une meilleure détection des faux négatifs en lien avec une pathologie multi-tronculaire, et notamment tritronculaire (atteinte homogène circonflexe, coronaire droite et interventriculaire antérieure). Chez ces patients, la distribution du traceur peut paraître homogène en raison d'un nivellement inférieur de l'échelle visuelle d'analyse. La capacité à démontrer l'absence d'augmentation ou une augmentation insuffisante de la MBF après vasodilatation coronarienne permettrait de s'affranchir de cette limite (121).

#### b) *Rôle pronostic*

Rôle le plus prometteur de cette technique. Il semble aujourd'hui qu'une baisse des flux et/ou réserves myocardiques mesurés permet une reclassification du risque cardiovasculaire chez des patients avec suspicion de coronaropathie ou coronaropathie prouvée. En 2011, l'étude de Murthy et *al.*(81), a montré une capacité de classification du risque plus importante que les facteurs de risques cardio-vasculaires classiques (indépendamment ou à travers des scores de risques (Framingham en l'occurrence)), que la FEVG, ou même de la présence et l'étendue d'une plage ischémique ou nécrotique. Ceci en raison de sa capacité à intégrer la participation épigardique aussi bien que microcirculatoire.

Une application de cette stratification du risque a ensuite été mise en place dans une seconde étude de Murthy et *al.*, en 2012 (122) portant sur une large cohorte (n = 2783) où a été observée une mortalité comparable entre les patients diabétiques, non coronaropathes avec MFR basse (<1,6) et les patients coronaropathes. De même, les patients diabétiques avec MFR conservée (>1,6) ont présenté une mortalité comparable à celle des non diabétiques.

Une récente étude publiée par Patel et *al.* (123) portant sur 12 594 patients a montré une capacité nette de la MFR pour identifier les patients pouvant bénéficier d'une

revascularisation précoce en comparaison au traitement médical (Figure 19). Ceci pourrait à l'avenir être utilisé pour guider la revascularisation

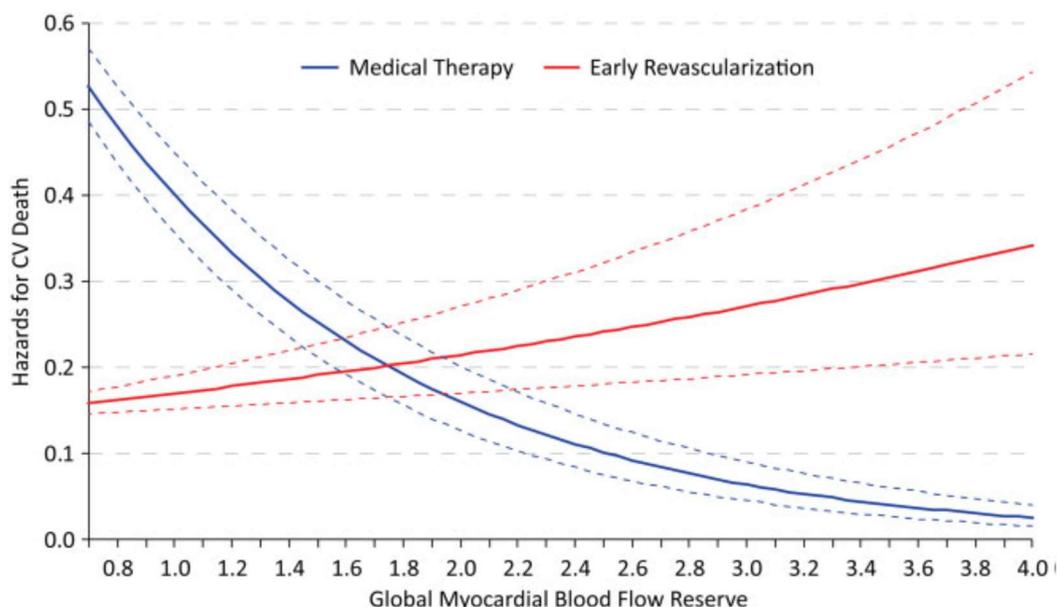


Figure 19 Risques de mort CV dans une stratégie de revascularisation en comparaison au traitement médical basé sur la MFR évaluée en TEP au  $^{82}\text{Rb}$  d'après Patel et al (123). Une MFR élevée oriente vers une prise en charge médicale alors qu'une MFR basse oriente vers une prise en charge interventionnelle.

## 2. Limites

Malgré l'intérêt croissant au sujet des mesures de MBF et MFR en pratique courante, leur utilisation est toujours limitée. En effet, les capacités d'installation, d'utilisation, d'accès et de remboursement de ces traceurs TEP sont très variables en fonction des pays. Le problème de l'accessibilité, des autorisations et du prix pourrait trouver une réponse partielle dans le développement récent de méthodes robustes et reproductibles de mesure des flux grâce aux « nouvelles » caméra à semi-conducteurs permettant le recours à des traceurs SPECT techniciés, moins onéreux et plus accessibles.

Néanmoins, la réalisation de telles acquisitions se limite aujourd'hui (en TEP et en SPECT) à des protocoles de stress pharmacologiques devant l'impossibilité d'acquisition dynamique à l'effort. De ce fait, les avantages et la valeur ajoutée de la quantification du flux myocardique pourraient être contrebalancée par la perte d'information et de performances diagnostiques liées au stress physiologique de l'épreuve d'effort.

### III. Bibliographie

1. Dauzat M. Manuel de physiologie cardio-vasculaire intégrée. Montpellier: Sauramps médical; 2002. 197 p.
2. 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: Prevalence of coronary artery anomalies in 12,457 adult patients. *Clin Cardiol.* déc 2010;33(12):E60-4.
3. Garot P, Garot J, Morice M-C. Microcirculation coronaire. *EMC - Cardiol.* janv 2011;6(3):1-3.
4. 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.
5. Ardehali A, Ports TA. Myocardial oxygen supply and demand. *Chest.* sept 1990;98(3):699-705.
6. Panza JA. Myocardial Ischemia and the Pains of the Heart. *N Engl J Med.* 20 juin 2002;346(25):1934-5.
7. 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.* juill 2015;1(1):23-30.
8. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options. *J Am Coll Cardiol.* nov 2018;72(21):2625-41.
9. Di Carli MF, Janisse J, Ager J, Grunberger G. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol.* avr 2003;41(8):1387-93.
10. Yokoyama I, Momomura S, Ohtake T, Yonekura K, Nishikawa J, Sasaki Y, et al. Reduced Myocardial Flow Reserve in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol.* nov 1997;30(6):1472-7.
11. Di Carli MF, Charytan D, McMahon GT, Ganz P, Dorbala S, Schelbert HR. Coronary Circulatory Function in Patients with the Metabolic Syndrome. *J Nucl Med.* 1 sept 2011;52(9):1369-77.
12. Pitkänen O-P, Raitakari OT, Niinikoski H, Nuutila P, Iida H, Voipio-Pulkki L-M, et al. Coronary Flow Reserve Is Impaired in Young Men With Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* déc 1996;28(7):1705-11.
13. Dayanikli F, Grambow D, Muzik O, Mosca L, Rubenfire M, Schwaiger M. Early detection of abnormal coronary flow reserve in asymptomatic men at high risk for coronary artery disease using positron emission tomography. *Circulation.* août 1994;90(2):808-17.
14. Hamasaki S, Al Suwaidi J, Higano ST, Miyauchi K, Holmes DR, Lerman A. Attenuated coronary flow reserve and vascular remodeling in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* mai 2000;35(6):1654-60.
15. Laine H, Raitakari OT, Niinikoski H, Pitkänen O-P, Iida H, Viikari J, et al. Early impairment of coronary flow reserve in young men with borderline hypertension. *J Am Coll Cardiol.* juill 1998;32(1):147-53.
16. Quercioli A, Pataky Z, Montecucco F, Carballo S, Thomas A, Staub C, et al. Coronary Vasomotor Control in Obesity and Morbid Obesity. *JACC Cardiovasc Imaging.* août 2012;5(8):805-15.

17. Campisi R, Czernin J, Schöder H, Sayre JW, Marengo FD, Phelps ME, et al. Effects of Long-term Smoking on Myocardial Blood Flow, Coronary Vasomotion, and Vasodilator Capacity. *Circulation*. 14 juill 1998;98(2):119-25.
18. Charytan DM, Skali H, Shah NR, Veeranna V, Cheezum MK, Taqueti VR, et al. Coronary flow reserve is predictive of the risk of cardiovascular death regardless of chronic kidney disease stage. *Kidney Int*. févr 2018;93(2):501-9.
19. Majmudar MD, Murthy VL, Shah RV, Kolli S, Mousavi N, Foster CR, et al. Quantification of coronary flow reserve in patients with ischaemic and non-ischaemic cardiomyopathy and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging*. août 2015;16(8):900-9.
20. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. High Prevalence of a Pathological Response to Acetylcholine Testing in Patients With Stable Angina Pectoris and Unobstructed Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol*. févr 2012;59(7):655-62.
21. Shimokawa H. 2014 Williams Harvey Lecture: importance of coronary vasomotion abnormalities—from bench to bedside. *Eur Heart J*. 1 déc 2014;35(45):3180-93.
22. Khuddus MA, Pepine CJ, Handberg EM, Bairey Merz CN, Sopko G, Bavry AA, et al. An Intravascular Ultrasound Analysis in Women Experiencing Chest Pain in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Substudy from the National Heart, Lung and Blood Institute-Sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE): INTRAVASCULAR ULTRASOUND IN WOMEN WITH CHEST PAIN. *J Intervent Cardiol*. déc 2010;23(6):511-9.
23. Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, Foster CR, Gaber M, Hainer J, et al. Effects of Sex on Coronary Microvascular Dysfunction and Cardiac Outcomes. *Circulation*. 17 juin 2014;129(24):2518-27.
24. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NHJ, Bartunek J, Bech J-W, Heyndrickx GR, et al. Abnormal Epicardial Coronary Resistance in Patients With Diffuse Atherosclerosis but “Normal” Coronary Angiography. *Circulation*. 13 nov 2001;104(20):2401-6.
25. Gould KL, Nakagawa Y, Nakagawa K, Sdringola S, Hess MJ, Haynie M, et al. Frequency and Clinical Implications of Fluid Dynamically Significant Diffuse Coronary Artery Disease Manifest as Graded, Longitudinal, Base-to-Apex Myocardial Perfusion Abnormalities by Noninvasive Positron Emission Tomography. *Circulation*. 25 avr 2000;101(16):1931-9.
26. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2 mars 2012;33(6):734-44.
27. Maddox TM, Stanislawski MA, Grunwald GK, Bradley SM, Ho PM, Tsai TT, et al. Nonobstructive Coronary Artery Disease and Risk of Myocardial Infarction. *JAMA*. 5 nov 2014;312(17):1754.
28. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. Low Diagnostic Yield of Elective Coronary Angiography. *N Engl J Med*. 11 mars 2010;362(10):886-95.
29. Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, Picard MH, Truong QA, Patel MR, et al. Prognostic Value of Noninvasive Cardiovascular Testing in Patients With Stable Chest Pain: Insights From the PROMISE Trial (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation*. 13 juin 2017;135(24):2320-32.

30. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *The Lancet*. juin 2015;385(9985):2383-91.
31. 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*. 7 oct 2013;34(38):2949-3003.
32. Graversen P, Abildstrøm SZ, Jespersen L, Borglykke A, Prescott E. Cardiovascular risk prediction: Can Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) be improved by adding simple risk markers? Results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur J Prev Cardiol*. sept 2016;23(14):1546-56.
33. Matheny M, McPheeters ML, Glasser A, Mercaldo N, Weaver RB, Jerome RN, et al. Systematic Review of Cardiovascular Disease Risk Assessment Tools [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 [cité 8 mai 2020]. (U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56166/>
34. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 12 mai 1998;97(18):1837-47.
35. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation*. 22 janv 2002;105(3):310-5.
36. Assmann G, Schulte H, Cullen P, Seedorf U. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Eur J Clin Invest*. déc 2007;37(12):925-32.
37. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 12 févr 2008;117(6):743-53.
38. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*. 25 nov 2008;118(22):2243-51, 4p following 2251.
39. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 28 juin 2008;336(7659):1475-82.
40. Authors/Task Force Members:, Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) \* Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 1 juill 2012;33(13):1635-701.
41. Dawber TR, Kannel WB, Revotskie N, Kagan A. The epidemiology of coronary heart disease--the Framingham enquiry. *Proc R Soc Med*. avr 1962;55:265-71.
42. Framingham Heart Study [Internet]. [cité 24 avr 2020]. Disponible sur: <https://framinghamheartstudy.org/fhs-bibliography/fhs-bibliography-1960s/>

43. Laurier D, Nguyen PC, Cazelles B, Segond P. Estimation of CHD risk in a French working population using a modified Framingham model. The PCV-METRA Group. *J Clin Epidemiol*. déc 1994;47(12):1353-64.
44. Vergnaud A-C, Bertrais S, Galan P, Hercberg S, Czernichow S. Ten-year risk prediction in French men using the Framingham coronary score: results from the national SU.VI.MAX cohort. *Prev Med*. juill 2008;47(1):61-5.
45. Hobbs FDR, Jukema JW, Da Silva PM, McCormack T, Catapano AL. Barriers to cardiovascular disease risk scoring and primary prevention in Europe. *QJM Mon J Assoc Physicians*. oct 2010;103(10):727-39.
46. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P, CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 11 juill 2001;286(2):180-7.
47. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health*. août 2003;57(8):634-8.
48. Empana JP, Ducimetière P, Arveiler D, Ferrières J, Evans A, Ruidavets JB, et al. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study. *Eur Heart J*. nov 2003;24(21):1903-11.
49. Cooper A, O'Flynn N. Risk assessment and lipid modification for primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of NICE guidance. *BMJ*. 31 mai 2008;336(7655):1246-8.
50. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 14 janv 2020;41(3):407-77.
51. Knoebel SB, Mchenry PL, Phillips JF, Pauletto FJ. Coronary Collateral Circulation and Myocardial Blood Flow Reserve. *Circulation*. juill 1972;46(1):84-94.
52. 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.
53. 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.
54. Moreau P. Structure and reactivity of small arteries in aging. *Cardiovasc Res*. 1998;37(1):247-53.
55. d'Uscio LV, Barton M, Shaw S, Moreau P, Lüscher TF. Structure and Function of Small Arteries in Salt-Induced Hypertension: Effects of Chronic Endothelin-Subtype-A–Receptor Blockade. *Hypertension*. oct 1997;30(4):905-11.
56. Rizzoni D, Palombo C, Porteri E, Muiesan ML, Kozàková M, La Canna G, et al. Relationships between coronary flow vasodilator capacity and small artery remodelling in hypertensive patients. *J Hypertens*. mars 2003;21(3):625-31.
57. Dean J, Cruz SD, Mehta PK, Merz CNB. Coronary microvascular dysfunction: sex-specific risk, diagnosis, and therapy. *Nat Rev Cardiol*. juill 2015;12(7):406-14.

58. Davis KB, Chaitman B, Ryan T, Bittner V, Kennedy JW. Comparison of 15-year survival for men and women after initial medical or surgical treatment for coronary artery disease: A CASS registry study. *J Am Coll Cardiol.* avr 1995;25(5):1000-9.
59. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol.* janv 2018;250:16-20.
60. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prevalence of Coronary Microvascular Dysfunction Among Patients With Chest Pain and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv.* sept 2015;8(11):1445-53.
61. Herzog BA, Husmann L, Valenta I, Gaemperli O, Siegrist PT, Tay FM, et al. Long-Term Prognostic Value of <sup>13</sup>N-Ammonia Myocardial Perfusion Positron Emission Tomography. *J Am Coll Cardiol.* juill 2009;54(2):150-6.
62. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, Gaber M, Dorbala S, et al. Coronary Vascular Dysfunction and Prognosis in Patients With Chronic Kidney Disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* oct 2012;5(10):1025-34.
63. 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.* août 2011;58(7):740-8.
64. Montecucco F, Carbone F, Schindler TH. Pathophysiology of ST-segment elevation myocardial infarction: novel mechanisms and treatments. *Eur Heart J.* 21 avr 2016;37(16):1268-83.
65. Guethlin M, Kasel AM, Coppentrath K, Ziegler S, Delius W, Schwaiger M. Delayed Response of Myocardial Flow Reserve to Lipid-Lowering Therapy With Fluvastatin. *Circulation.* 2 févr 1999;99(4):475-81.
66. Ben Bouallègue F, D'estanque E, Mariano-Goulart D. Actualités en cardiologie isotopique : applications des nouvelles caméras CZT. *Médecine Nucl.* oct 2015;39(5):435-43.
67. 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.* juin 2016;17(6):591-5.
68. 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.* 1 nov 2018;39(41):3715-23.
69. 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.* 31 juill 2008;94(11):1386-93.
70. Manrique A, Marie, P Y, Maunoury, Ch, Acar, Ph, Agostini D. SFC/SFBMN guidelines update for nuclear cardiology procedures: stress testing in adults and children; Mise à jour des recommandations concernant la pratique des épreuves de provocation d'ischémie en cardiologie nucléaire chez l'adulte et chez l'enfant. Vol. 26, *Medecine Nucleaire. Imagerie Fonctionnelle et Metabolique.* 2002.

71. 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.* nov 1989;14(6):1477-86.
72. Ranhosky A, Kempthorne-Rawson J. The safety of intravenous dipyridamole thallium myocardial perfusion imaging. Intravenous Dipyridamole Thallium Imaging Study Group. *Circulation.* avr 1990;81(4):1205-9.
73. Iskandrian A, Bateman T, Belardinelli L, Blackburn B, Cerqueira M, Hendel R, et al. Adenosine versus regadenoson comparative evaluation in myocardial perfusion imaging: Results of the ADVANCE phase 3 multicenter international trial. *J Nucl Cardiol.* sept 2007;14(5):645-58.
74. 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.
75. Hachamovitch R, Berman DS. The use of nuclear cardiology in clinical decision making. *Semin Nucl Med.* janv 2005;35(1):62-72.
76. Nudi F, Iskandrian AE, Schillaci O, Peruzzi M, Frati G, Biondi-Zoccai G. Diagnostic Accuracy of Myocardial Perfusion Imaging With CZT Technology: Systemic Review and Meta-Analysis of Comparison With Invasive Coronary Angiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(7):787-94.
77. Wells RG, Timmins R, Klein R, Lockwood J, Marvin B, deKemp RA, et al. Dynamic SPECT measurement of absolute myocardial blood flow in a porcine model. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* oct 2014;55(10):1685-91.
78. Wells RG, Marvin B, Poirier M, Renaud J, deKemp RA, Ruddy TD. Optimization of SPECT Measurement of Myocardial Blood Flow with Corrections for Attenuation, Motion, and Blood Binding Compared with PET. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2017;58(12):2013-9.
79. 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.
80. Slart RHJA, Zeebregts CJ, Hillege HL, Sutter J de, Dierckx RAJO, Veldhuisen DJ van, et al. Myocardial Perfusion Reserve After a PET-Driven Revascularization Procedure: A Strong Prognostic Factor. *J Nucl Med.* 1 juin 2011;52(6):873-9.
81. Murthy Venkatesh L., Naya Masanao, Foster Courtney R., Hainer Jon, Gaber Mariya, Di Carli Gilda, et al. Improved Cardiac Risk Assessment With Noninvasive Measures of Coronary Flow Reserve. *Circulation.* 15 nov 2011;124(20):2215-24.
82. Farhad H, Murthy VL. Pharmacologic manipulation of coronary vascular physiology for the evaluation of coronary artery disease. *Pharmacol Ther.* 1 nov 2013;140(2):121-32.
83. 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 <sup>82</sup>Rb PET Perfusion Imaging. *J Nucl Med.* 1 mai 2011;52(5):726-32.
84. Giubbini R, Bertoli M, Durmo R, Bonacina M, Peli A, Faggiano I, et al. Comparison between <sup>13</sup>NH<sub>3</sub>-PET and <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmin-CZT SPECT in the evaluation of absolute myocardial blood flow and flow reserve. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol.* 14 nov 2019;

85. 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 <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmin: Head-to-Head Comparison with <sup>13</sup>N-Ammonia PET. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. déc 2016;57(12):1887-92.
86. Acampa W, Zampella E, Assante R, Genova A, De Simini G, Mannarino T, et al. Quantification of myocardial perfusion reserve by CZT-SPECT: A head to head comparison with <sup>82</sup>Rubidium PET imaging. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. 7 mai 2020;
87. Agostini D, Roule V, Nganoa C, Roth N, Baavour R, Parienti J-J, et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic <sup>99m</sup>Tc-sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with <sup>15</sup>O-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juill 2018;45(7):1079-90.
88. Miyagawa M, Nishiyama Y, Uetani T, Ogimoto A, Ikeda S, Ishimura H, et al. Estimation of myocardial flow reserve utilizing an ultrafast cardiac SPECT: Comparison with coronary angiography, fractional flow reserve, and the SYNTAX score. *Int J Cardiol*. 1 juin 2017;244.
89. Fang Y-HD, Liu Y-C, Ho K-C, Kuo F-C, Yang C-F, Yen T-C, et al. Single-scan rest/stress imaging with <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi and cadmium zinc telluride-based SPECT for hyperemic flow quantification: A feasibility study evaluated with cardiac magnetic resonance imaging. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183402.
90. Zavadovsky KV, Mochula AV, Boshchenko AA, Vrublevsky AV, Baev AE, Krylov AL, et al. Absolute myocardial blood flows derived by dynamic CZT scan vs invasive fractional flow reserve: Correlation and accuracy. *J Nucl Cardiol [Internet]*. 7 mars 2019 [cité 30 juin 2020]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01678-z>
91. Bailly M, Thibault F, Courtehoux M, Metrard G, Ribeiro MJ. Impact of attenuation correction for CZT-SPECT measurement of myocardial blood flow. *J Nucl Cardiol [Internet]*. 20 févr 2020 [cité 17 mai 2020]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s12350-020-02075-7>
92. Yu M, Nekolla SG, Schwaiger M, Robinson SP. The Next Generation of Cardiac Positron Emission Tomography Imaging Agents: Discovery of Flurpiridaz F-18 for Detection of Coronary Disease. *Semin Nucl Med*. juill 2011;41(4):305-13.
93. Carvajal-Juarez I, Monroy-Gonzalez A, Espinola-Zavaleta N, Meave-Gonzalez A, Alexanderson-Rosas E. PET/CT with <sup>13</sup>N-ammonia: Characteristics and Utility in Coronary Artery Disease. *Ann Nucl Cardiol*. 2019;5(1):63-8.
94. Moody JB, Poitrasson-Rivière A, Hagio T, Buckley C, Weinberg RL, Corbett JR, et al. Added value of myocardial blood flow using <sup>18</sup>F-flurpiridaz PET to diagnose coronary artery disease: The flurpiridaz 301 trial. *J Nucl Cardiol [Internet]*. 30 janv 2020 [cité 5 avr 2020]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s12350-020-02034-2>
95. 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. *J Am Coll Cardiol*. mai 2012;59(19):1719-28.
96. Danad I, Szymonifka J, Twisk JWR, Norgaard BL, Zarins CK, Knaapen P, et al. Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing coronary artery disease when directly compared with fractional flow reserve as a reference standard: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2 mai 2016;ehw095.

97. Takx RAP, Blomberg BA, Aidi HE, Habets J, de Jong PA, Nagel E, et al. Diagnostic Accuracy of Stress Myocardial Perfusion Imaging Compared to Invasive Coronary Angiography With Fractional Flow Reserve Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. janv 2015 [cité 5 avr 2020];8(1). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.114.002666>
98. Kajander SA, Joutsiniemi E, Saraste M, Pietilä M, Ukkonen H, Saraste A, et al. Clinical Value of Absolute Quantification of Myocardial Perfusion With <sup>15</sup>O-Water in Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. nov 2011;4(6):678-84.
99. 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.
100. Fiechter M, Ghadri JR, Gebhard C, Fuchs TA, Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, et al. Diagnostic Value of <sup>13</sup>N-Ammonia Myocardial Perfusion PET: Added Value of Myocardial Flow Reserve. *J Nucl Med*. 1 août 2012;53(8):1230-4.
101. 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.
102. Valenta I, Dilsizian V, Quercioli A, Ruddy TD, Schindler TH. Quantitative PET/CT measures of myocardial flow reserve and atherosclerosis for cardiac risk assessment and predicting adverse patient outcomes. *Curr Cardiol Rep*. mars 2013;15(3):344.
103. Schindler TH, Schelbert HR, Quercioli A, Dilsizian V. Cardiac PET imaging for the detection and monitoring of coronary artery disease and microvascular health. *JACC Cardiovasc Imaging*. juin 2010;3(6):623-40.
104. Nesterov SV, Han C, Mäki M, Kajander S, Naum AG, Helenius H, et al. Myocardial perfusion quantitation with <sup>15</sup>O-labelled water PET: high reproducibility of the new cardiac analysis software (Carimas). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. oct 2009;36(10):1594-602.
105. Danad I, Uusitalo V, Kero T, Saraste A, Raijmakers PG, Lammertsma AA, et al. Quantitative assessment of myocardial perfusion in the detection of significant coronary artery disease: cutoff values and diagnostic accuracy of quantitative [(15)O]H<sub>2</sub>O PET imaging. *J Am Coll Cardiol*. 7 oct 2014;64(14):1464-75.
106. Is Discordance of Coronary Flow Reserve and Fractional Flow Reserve Due to Methodology or Clinically Relevant Coronary Pathophysiology? *JACC Cardiovasc Imaging*. 1 févr 2012;5(2):193-202.
107. Lee JM, Kim CH, Koo B-K, Hwang D, Park J, Zhang J, et al. Integrated Myocardial Perfusion Imaging Diagnostics Improve Detection of Functionally Significant Coronary Artery Stenosis by <sup>13</sup>N-ammonia Positron Emission Tomography. *Circ Cardiovasc Imaging*. sept 2016;9(9).
108. Schwitter J, Wacker CM, Wilke N, Al-Saadi N, Sauer E, Huettle K, et al. MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial. *Eur Heart J*. 7 mars 2013;34(10):775-81.

109. Hsu L-Y, Jacobs M, Benovoy M, Ta AD, Conn HM, Winkler S, et al. Diagnostic Performance of Fully Automated Pixel-Wise Quantitative Myocardial Perfusion Imaging by Cardiovascular Magnetic Resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*. mai 2018;11(5):697-707.
110. Morton G, Chiribiri A, Ishida M, Hussain ST, Schuster A, Indermuehle A, et al. Quantification of Absolute Myocardial Perfusion in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. oct 2012;60(16):1546-55.
111. Dewey M, Siebes M, Kachelrieß M, Kofoed KF, Maurovich-Horvat P, Nikolaou K, et al. Clinical quantitative cardiac imaging for the assessment of myocardial ischaemia. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 24 févr 2020; Disponible sur: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0341-8>
112. Gaemperli O, Schepis T, Valenta I, Koepfli P, Husmann L, Scheffel H, et al. Functionally Relevant Coronary Artery Disease: Comparison of 64-Section CT Angiography with Myocardial Perfusion SPECT. *Radiology*. août 2008;248(2):414-23.
113. Celeng C, Leiner T, Maurovich-Horvat P, Merkely B, de Jong P, Dankbaar JW, et al. Anatomical and Functional Computed Tomography for Diagnosing Hemodynamically Significant Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. juill 2019;12(7):1316-25.
114. van de Hoef TP, Meuwissen M, Escaned J, Davies JE, Siebes M, Spaan JAE, et al. Fractional flow reserve as a surrogate for inducible myocardial ischaemia. *Nat Rev Cardiol*. août 2013;10(8):439-52.
115. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PAL, Barbato E, Baumbach A, Engstrøm T, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *The Lancet*. nov 2015;386(10006):1853-60.
116. Götzberg M, Cook CM, Sen S, Nijjer S, Escaned J, Davies JE. The Evolving Future of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol*. sept 2017;70(11):1379-402.
117. Fearon WF, Kobayashi Y. Invasive Assessment of the Coronary Microvasculature: The Index of Microcirculatory Resistance. *Circ Cardiovasc Interv* [Internet]. déc 2017 [cité 18 avr 2020];10(12). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005361>
118. Yang H-M, Khush K, Luikart H, Okada K, Lim H-S, Kobayashi Y, et al. Invasive Assessment of Coronary Physiology Predicts Late Mortality After Heart Transplantation. *Circulation*. 17 mai 2016;133(20):1945-50.
119. Ceyrat Q, Bordenave L, Couffignal T, Douard H, Debordeaux F, Pinaquy JB. Évaluation quantitative de la réserve coronaire avec les caméras CZT, faisabilité et perspectives. *Médecine Nucl*. 1 mars 2019;43(2):185.
120. 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.
121. Murthy VL, Bateman TM, Beanlands RS, Berman DS, Borges-Neto S, Chareonthaitawee P, et al. Clinical Quantification of Myocardial Blood Flow Using PET: Joint Position Paper of the SNMMI Cardiovascular Council and the ASNC. *J Nucl Med*. 2 janv 2018;59(2):273-93.

122. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Gaber M, Hainer J, Klein J, et al. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation*. 9 oct 2012;126(15):1858-68.
123. Patel KK, Spertus JA, Chan PS, Sperry BW, Al Badarin F, Kennedy KF, et al. Myocardial blood flow reserve assessed by positron emission tomography myocardial perfusion imaging identifies patients with a survival benefit from early revascularization. *Eur Heart J*. 1 févr 2020;41(6):759-68.
124. 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.
125. Gould KL, Johnson NP, Bateman TM, Beanlands RS, Bengel FM, Bober R, et al. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease. Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. *J Am Coll Cardiol*. 29 oct 2013;62(18):1639-53.
126. Dvorak RA, Brown RKJ, Corbett JR. Interpretation of SPECT/CT Myocardial Perfusion Images: Common Artifacts and Quality Control Techniques. *RadioGraphics*. 1 nov 2011;31(7):2041-57.
127. Tamam M, Mulazimoglu M, Edis N, Ozpacaci T. The Value of Attenuation Correction in Hybrid Cardiac SPECT/CT on Inferior Wall According to Body Mass Index. *World J Nucl Med*. avr 2016;15(1):18-23.
128. Storto G, Pellegrino T, Sorrentino AR, Luongo L, Petretta M, Cuocolo A. Estimation of coronary flow reserve by sestamibi imaging in type 2 diabetic patients with normal coronary arteries. *J Nucl Cardiol*. 1 mars 2007;14(2):194-9.
129. Pj N, Re B, H O, Md W, Jd R. Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus [Internet]. Vol. 91, *Circulation*. *Circulation*; 1995 [cité 8 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7828287/>
130. Jc L, Se D. Coronary dynamics and myocardial metabolism in the diabetic newborn lamb [Internet]. Vol. 237, *The American journal of physiology*. *Am J Physiol*; 1979 [cité 8 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/464102/>
131. Se D, Jc L, Em W. Coronary dilator actions of adenosine and CO2 in experimental diabetes [Internet]. Vol. 243, *The American journal of physiology*. *Am J Physiol*; 1982 [cité 8 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6810707/>

# Article

Myocardial blood flows and reserves on solid state camera : correlations with coronary state and cardiovascular risk factors.

## **Abstract**

*Objectives.* Study designed to test association between stress-induced myocardial blood flow (sMBF), resting MBF (rMBF), and MBF reserve (MFR) and coronary artery disease (CAD) in a population of CAD and non-coronary patients. Secondary objectives were to confront visual analysis and dynamic analysis and to explore potential association between MBF and several cardiovascular risk factors

*Methods.* A total of 155 patients who underwent dynamic myocardial perfusion imaging on a CZT camera were included. sMBF, rMBF, and MFR were evaluated, and cardiovascular risk was assessed.

*Results.* Significantly lower sMBF and MFR were observed in CAD patients in global analyses. Logistic regression analysis showed that the risk of CAD is increased by a factor 3.22 for a unit decrease in sMBF (OR=3.22, [1.56;7.14], p=0.002) and the risk of ischemia or necrosis is increased by a factor 10 for a unit decrease in MFR (OR=10 [1.56;100] p=0.038). A significant correlation between total sMBF, rMBF, MFR, and diabetes, age and sex was found.

*Conclusion.* sMBF and MFR as assessed on CZT gamma-cameras can be used to determine the coronary state. Low total sMBF might be an independent risk factor of coronaropathy. An inverse correlation was suggested between total sMBF and MFR with diabetes, age, sex.

## **Abbreviations:**

CAD: coronary artery disease  
CTA: coronary tomography angiography  
LAD: left anterior descending artery  
LCX: left circumflex artery  
MFR; myocardial flow reserve  
MPI: myocardial perfusion imaging  
PET: positron emission tomography  
RCA: right coronary artery  
rMBF: rest myocardial blood flow  
sMBF: stress myocardial blood flow  
SPECT: single photon emission computed tomography  
SRS: summed rest score  
SSS: summed stress score

## 1. Introduction

A semi-quantitative evaluation of regional myocardial perfusion is the standard practice in nuclear cardiology. This type of evaluation has proven to be a reproducible and accurate method to detect flow-limiting stenosis and has been a recommended practice since the 2019 European guidelines reaffirmed the use of noninvasive functional imaging modalities or coronary tomography angiography (CTA) as a screening test for coronary artery disease (CAD) in patients with clinical symptoms (grade I). These guidelines recommend the use of functional imaging in cases of doubtful or infradiagnostic CTA (1).

However, there is growing interest in the scientific community to quantitatively evaluate myocardial blood flow (MBF) in cases of suspected or proven coronary CAD. Until recently, this was possible only through invasive coronary angiography, but many imaging modalities, such as positron emission tomography/computed tomography (PET/CT), magnetic resonance imaging, CT, and echography, have adapted noninvasive measurements. According to a major pool analysis (2), PET myocardial analyses (using  $^{82}\text{Rb}$  and  $^{13}\text{N}$ -ammonia) have a sensitivity of 91%, specificity of 86%, positive predictive value of 81%, and negative predictive value of 93% for detecting ischemia (3).

The recent development of solid-state dedicated cardiac single photon emission computed tomography (SPECT) camera allowed stress-induced MBF (sMBF), resting MBF (rMBF), and myocardial flow reserve (MFR), defined as the ratio of sMBF and rMBF, to be quantified. Many studies have refined modalities and improved the performance of this nuclear imaging modality resulting in a robust and reproducible method for quantitative analyses (4–6).

However, the interpretation of quantitative results in this modality is complex and may be subject to variation due to several factors, such as clinical context, modality, and the characteristics of the acquisition (camera, image reconstruction procedure), blood pressure, heart rate of the patient at the time of acquisition (7), and other cardiovascular risk factors that may also be involved with an underlying microvascular myocardial injury.

In this exploratory study, we analyzed several dynamic acquisition results among a population of patients referred to the Haut Lévêque Hospital (CHU de Bordeaux) who underwent dynamic myocardial perfusion imaging (MPI) to build a usable dataset of MBF and myocardial blood reserve in a large population of coronary and non-coronary patients and to test the correlation between several cardiovascular risk factors using a solid-state dedicated cardiac camera.

## 2. Materials and methods

### A. Objectives

This exploratory study aimed at testing association between sMBF, rMBF and MFR and CAD in a large population of coronary and non-coronary patients using a solid-state dedicated cardiac camera. Secondary objectives were to confront visual analysis and quantitative analysis and to explore potential association between sMBF, rMBF, MFR and several cardiovascular risk factors

### B. Patients

We conducted a retrospective analysis with objective to include 150 patients to test 75 patients with known CAD assessed with at least one positive angioplasty and 75 without CAD and with negative scintigraphy as a control group. We randomly screened them among all patients referred to the CHU of Bordeaux (Haut Lévêque Hospital) from December 2018 to June 2020 for a dynamic MPI with an evaluation of MBF and MFR.

The inclusion criteria were patients with an indication of myocardial scintigraphy who underwent dynamic acquisition and evaluation of MBF and MFR; complete medical history available at the time of analysis (including the presence or absence of high blood pressure, the blood pressure value, history of tobacco use, dyslipidemia with known values of cholesterol [total, triglycerides, HDL, and LDL], diabetes [type 1 and 2], and known CAD). Exclusion criteria were incomplete medical history, unrealized or incomplete quantitative flow analyses of a patient without known CAD, and positive scintigraphy (as defined in the visual analyses section below).

The presence of CAD was defined as a myocardial infarction history, or coronary angioplasty.

### C. Patients clinical history

Basic clinical data were collected for each patient using the computerized patient records at CHU de Bordeaux. Patients without a clinical history available at the moment of the examination were excluded. The data collected were history of CAD, defined as a positive transluminal coronary angioplasty, existence or absence of treated high blood pressure, blood pressure value based on ambulatory pressure measurement, repeated measurements (average) or Holter measurements, history of tobacco use (negative if complete cessation for more than

20 years), the existence of diabetes (type 1 and 2), and last known cholesterol values (total, triglycerides, HDL, and LDL).

#### D. MFR protocol

As described by Ceyrat *et al.* (8), patients were imaged using a solid-state dedicated cardiac camera (Discovery NM530c; GE Healthcare, Chicago, IL, USA). All patients underwent a 1-day gated rest–stress protocol. Initially, a tracer dose of 37 MBq <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin was injected at rest as a pre-scan to locate the heart and ensure correct positioning. Concomitant with the intravenous bolus administration of the remaining <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin dose of 2.5 MBq/kg, list-mode acquisition was started for 6 min. Upon completion of the resting state image acquisition, pharmacologic hyperemia was induced using regadenoson with a bolus injected over 20 s but without mobilizing the patient. At the peak of vasodilation (30 s after injection), the second dose of 8 MBq/kg <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin was injected, and 6 min of list-mode data were collected at the time of the injection.

During this protocol, the patient remained in a fixed position at rest and in the post-stress state, to enable evaluation of the crosstalk function available in Corridor4DM software (v. 2015, INVIA, Ann Arbor, MI, USA), which cannot be used if the patient is not in the same position during the rest and stress stages.

For MFR quantification, list-mode dynamic data were reformatted and reconstructed using Corridor4DM software into a 6 min reconstruction model ( $21 \times 3$  s,  $1 \times 9$  s,  $1 \times 15$  s,  $1 \times 21$  s,  $1 \times 27$  s, and  $7 \times 30$  s [32 frames]) as described in the WATERDAY study (5). MBF was measured in mL.g<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> for each territory: right coronary artery (RCA), left anterior descending (LAD) and left circumflex (LCX)

#### E. Visual analysis

We used a standardized segmentation of 17 myocardial regions and calculated the summed stress score (SSS) and summed rest score (SRS) as recommended by the guidelines (9). The analysis was performed by two expert nuclear medicine physicians. They were each blinded to the interpretation of the other. Any discordance was resolved by consensus.

Scintigraphy was classified into three groups: negative scintigraphy (SSS and SRS < 3), ischemic scintigraphy (SSS-SRS  $\geq$  2), and necrotic scintigraphy (SRS  $\geq$  2).

## F. Statistical analysis

For the patient-based analysis, a comparison of the means of the myocardial flows between the 2 groups, coronarians and non coronarians was performed using a t-test, as the variables had a normal distribution.

To compare the myocardial flows means between the 3 groups: normal, ischemic and necrotic, an ANOVA test was performed. A post hoc test, Tukey test, was done to have the differences of means between the 3 groups taken 2 by 2. When the conditions of validity of the ANOVA were not met, a Kruskal-Wallis test and a pairwise Wilcoxon test as a post hoc test with a Benjamini-Hochberg correction was used to compare the means of the groups 2 by 2.

For the territory analysis a t test was performed to compare the means of the myocardial flows and reserves between the different territories. A Bonferroni correction was applied to correct the multiple tests, that is why we considered an alpha risk =  $0.05 / 3 = 0.017$ .

For the multivariate analysis, a multiple linear regression was done to predict rMBF, sMBF and CFR based on the identified risk factors.

A multiple logistic regression was performed to identify association between CAD patients and the risk factors.

The covariables selected for the multivariate models were analyzed with a principal component analysis (PCA) to identify covariates correlations.

## 3. Results

Among 793 patients who underwent myocardial scintigraphy during the defined period, we randomly screened 393 patients until we found 80 patients with known CAD and 75 patients without CAD and negative scintigraphy who matched the inclusion criteria. Any record of an angioplasty was found in control group. The patient characteristics are summarized in Table 1. In total, 112 patients had negative scintigraphy, 20 an ischemic lesion in at least one territory, and 45 patients had a necrotic lesion in at least one territory. In the territory-based analyses, 68 necrotic lesions were found (LAD n = 15, LCX n = 17, RCA n = 36), and 32 ischemic lesions were found (LAD n = 9, LCX n = 9, RCA n = 14).

We observed a significantly lower mean sMBF in coronary patients ( $1.49 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) vs. non-coronary patients ( $1.95 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) with a mean difference of  $+0.49 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  (0.29; 0.65;  $p < 0.0001$ ). The obtained the same results for MFR (2.12 vs. 2.61,  $+0.49$  [0.20;

0.78],  $p = 0.0009$ ). However, no difference was found between coronary and non-coronary patients for rMBF (0.74 and 0.82, respectively;  $p = 0.12$ ). In territory-based analyses, significant differences in sMBF and MFR were observed in all three territories between coronary and non-coronary patients. All results are summarized in Table 2

Rest and stress flows were significantly lower in the RCA territory ( $p < 0.0001$  compared to Cx and LAD). MFR was similar. A significantly lower rMBF was observed for necrotic patients than patients with normal scintigraphy in visual analyses. Significantly lower sMBFs were observed for ischemic and necrotic patients compared to patients with normal scintigraphy in visual analyses. A significantly lower MFR was observed for ischemic patients than normal patients. No significant differences in MFR were observed between necrotic and normal territories. The results are summarized in Table 3.

Different total rMBF and total sMBF values were observed between patients with normal scintigraphy in visual analyses and in ischemic and necrotic patients (see Table 4). No differences in rMBF or sMBF were observed between ischemic and necrotic patients. No significant differences in the total MFR were observed between patients with normal scintigraphy and ischemic and necrotic patients. All results are listed in Table 4.

Logistic regression revealed that the risk for CAD increased by a factor 3.22 for a unit decrease in sMBF (OR = 3.22, [1.56; 7.14],  $p = 0.002$ ), while total MFR did not affect the risk (OR = 1.56,  $p = 0.076$ ). We also tested the correlation between flow and reserve and ischemic and necrotic state and only total sMBF was correlated as an independent risk factor (OR = 10 [1.56; 100]  $p = 0.038$ ).

Multiple linear regression revealed a significant correlation between diabetes and total stress ( $-0.22$ ;  $p = 0.05$ ) and resting ( $-0.12$ ;  $p = 0.024$ ) flows. No correlation was found between diabetes and MFR. Total rest flows were correlated with total cholesterol (0.133;  $p = 0.05$ ) and triglyceridemia ( $-0.09$ ;  $p = 0.04$ ). Significant correlations were also found between MFR and age ( $-0.019$ ;  $p = 0.009$ ) and male sex (0.34;  $p = 0.038$ ). The results are shown in Table 4.

#### 4. Discussion

Our study is, to our knowledge, the first to analyze MBF values in a large population of coronary and non-coronary patients and study the impact of cardiovascular risks factors on MBF values recorded on SPECT-CZT.

## G. Findings

### 1. Flows description

Although we found a correlation between MBF and presumed coronary status based on SSS and SRS, this correlation was imperfect, assuming that those measurements may provide different information than visual analyses. This is consistent with the nature of quantitative MBF measurements, which beyond visualizing epicardial coronary damage, include a microcirculatory aspect (corresponding to nearly 90% of the coronary tree). Microcirculatory dysfunction is usually suspected when coronary damage does not explain myocardial symptomatology (approximately 20% of patients [10]), or when clinical improvement is not satisfactory after revascularization (which has been observed in nearly 30% of patients [11]).

As expected, sMBF and MFR were significantly different between CAD and non-CAD patients; rMBF did not differ. The increase in CAD risk with a decrease in sMBF identified in multivariate analyses (with no correlations with MFR or rMBF) was probably due to the low rMBF in necrotic patients that could lead to normal MFR as suggested previously (7)

Moreover, significantly lower MFR values were observed for ischemic patients than normal patients, while no significant differences were observed in the MFR values between necrotic and normal territories. Only the sMBF values were lower for ischemic patients than normal patients, while the rMBF values were comparable. However, both values were lower in necrotic patients than normal patients resulting in a comparable MFR. This could provide additional information in a doubtful situation to support the decision between ischemic dysfunction and necrotic dysfunction.

The MBF values analyzed in this study did not significantly differ from values analyzed in various studies using the same CZT camera (12–14) and we observed a tendency to underestimate the MBF value, particularly under high-flow conditions, thus also affecting the MFR values compared to the TEP values (15–18).

Significantly lower flows were observed in inferior territory, which is consistent with several studies and may have been caused by inferior attenuation (13,19). MFR does not seem to be affected. This was expected given that MFR is a ratio of two values, probably equally affected by attenuation.

We refer to visual analyses for the flow description as the gold standard because of the retrospective methodology of this study. No study has evaluated the usefulness of coronary-catheterization during scintigraphy with a normal visual outcome but altered MBF and/or MFR.

## 2. Risk factors

Multivariate analyses revealed significantly lower MFR values among older patients due to slightly lower sMBF and slightly higher rMBF. Moreover, the male population had a significantly higher MFR than the female population.

An interesting observation was that significantly lower sMBF and rMBF with normal MFR were found among diabetic patients. This partially agrees with a previous study (20) that reported lower sMBF but normal rMBF and thus lower MFR. This could be related to microvascular myocardial disease. Indeed, the existence of a microcirculation abnormality has long been suggested in human diabetic patients (21) and has been already reported in various animal experimental studies (22,23) and is a major lead to be explored in future studies.

### H. Limitations

One of the limitations of this analysis is that it was impossible to compare our observations to a gold standard, such as PET myocardial analyses, coronary angiography, or long-term monitoring because of the retrospective nature of the study. Other limitations are that this study was monocentric and retrospective.

We could not provide comprehensive data for epicardial atherosclerosis burden given that many raw data were missing, especially for the patients who had angioplasty in other cardiologic centers than the cardiologic hospital Haut Leveque.

It also would have been interesting to give a second interpretation at all angioplasty available. It should be corrected in further prospective research.

Unfortunately, any record of an angioplasty was found in control group. It is mostly because those patients had normal scintigraphy and thus, did not benefit from a further invasive examination. Yet, we know that some of those patients may had a high, homogeneous global atherosclerotic burden, that can be responsible of higher epicardial resistance altering myocardial flows. Even without any focal and treatable stenosis.

Nevertheless, this descriptive study identified ideas for future studies. This could be a milestone for future prospective studies that assess the impact of cardiovascular risk factors, which may have a strong connection to underlying microvascular involvement and could lead to better management of CAD patients.

## 5. New knowledge gained

sMBF and MFR assessed using a cardiac CZT camera were inversely correlated with the coronary states of patients. sMBF was used to identify an ischemic or necrotic dysfunction

in a specific territory. Low MFR was used to differentiate ischemic lesions from necrotic ones. An inverse correlation was observed between total sMBF and diabetes. Inverse correlations were observed between total MFR and age and male sex.

## 6. Conclusion

This exploratory study provides a better understanding of quantitative assessment of myocardial blood flows and reserves using CZT gamma-cameras. It confirmed the utility of this measurement to differentiate coronary and non-coronary patients in global analyses and by territory. The results suggest that low total stress MBF might be an independent risk factor of coronaropathy and highlights an inverse correlation between total myocardial flow and flow reserve and several risk factors (diabetes, age, and male sex) that will require further investigation.

## 7. Bibliography

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 14 janv 2020;41(3):407-77.
2. Dewey M, Siebes M, Kachelrieß M, Kofoed KF, Maurovich-Horvat P, Nikolaou K, et al. Clinical quantitative cardiac imaging for the assessment of myocardial ischaemia. *Nature Reviews Cardiology* [Internet]. 24 févr 2020; Disponible sur: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0341-8>
3. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. mai 2012;59(19):1719-28.
4. Ben Bouallègue F, D'estanque E, Mariano-Goulart D. Actualités en cardiologie isotopique : applications des nouvelles caméras CZT. *Médecine Nucléaire*. oct 2015;39(5):435-43.
5. 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*. juill 2018;45(7):1079-90.
6. 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.
7. Gould KL, Johnson NP, Bateman TM, Beanlands RS, Bengel FM, Bober R, et al. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease. Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. *J Am Coll Cardiol*. 29 oct 2013;62(18):1639-53.
8. Ceyrat Q, Bordenave L, Couffinhal T, Douard H, Debordeaux F, Pinaquy JB. Évaluation quantitative de la réserve coronaire avec les caméras CZT, faisabilité et perspectives. *Médecine Nucléaire*. 1 mars 2019;43(2):185.
9. Dvorak RA, Brown RKJ, Corbett JR. Interpretation of SPECT/CT Myocardial Perfusion Images: Common Artifacts and Quality Control Techniques. *RadioGraphics*. 1 nov 2011;31(7):2041-57.
10. Panza JA. Myocardial Ischemia and the Pains of the Heart. *N Engl J Med*. 20 juin 2002;346(25):1934-5.
11. 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*. juill 2015;1(1):23-30.
12. 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 99mTc-Tetrofosmin: Head-to-Head Comparison with 13N-Ammonia PET. *J Nucl Med*. déc 2016;57(12):1887-92.

13. Bailly M, Thibault F, Courtehoux M, Metrard G, Ribeiro MJ. Impact of attenuation correction for CZT-SPECT measurement of myocardial blood flow. *J Nucl Cardiol* [Internet]. 20 févr 2020 [cité 17 mai 2020]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s12350-020-02075-7>
14. Giubbini R, Bertoli M, Durmo R, Bonacina M, Peli A, Faggiano I, et al. Comparison between N13NH3-PET and 99mTc-Tetrofosmin-CZT SPECT in the evaluation of absolute myocardial blood flow and flow reserve. *J Nucl Cardiol*. 14 nov 2019;
15. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. juill 2009;54(2):150-6.
16. 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.
17. Slart RHJA, Zeebregts CJ, Hillege HL, Sutter J de, Dierckx RAJO, Veldhuisen DJ van, et al. Myocardial Perfusion Reserve After a PET-Driven Revascularization Procedure: A Strong Prognostic Factor. *J Nucl Med*. 1 juin 2011;52(6):873-9.
18. Murthy Venkatesh L., Naya Masanao, Foster Courtney R., Hainer Jon, Gaber Mariya, Di Carli Gilda, et al. Improved Cardiac Risk Assessment With Noninvasive Measures of Coronary Flow Reserve. *Circulation*. 15 nov 2011;124(20):2215-24.
19. Tamam M, Mulazimoglu M, Edis N, Ozpacaci T. The Value of Attenuation Correction in Hybrid Cardiac SPECT/CT on Inferior Wall According to Body Mass Index. *World J Nucl Med*. avr 2016;15(1):18-23.
20. Storto G, Pellegrino T, Sorrentino AR, Luongo L, Petretta M, Cuocolo A. Estimation of coronary flow reserve by sestamibi imaging in type 2 diabetic patients with normal coronary arteries. *J Nucl Cardiol*. 1 mars 2007;14(2):194-9.
21. Pj N, Re B, H O, Md W, Jd R. Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus [Internet]. Vol. 91, *Circulation*. *Circulation*; 1995 [cité 8 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7828287/>
22. Jc L, Se D. Coronary dynamics and myocardial metabolism in the diabetic newborn lamb [Internet]. Vol. 237, *The American journal of physiology*. *Am J Physiol*; 1979 [cité 8 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/464102/>
23. Se D, Jc L, Em W. Coronary dilator actions of adenosine and CO2 in experimental diabetes [Internet]. Vol. 243, *The American journal of physiology*. *Am J Physiol*; 1982 [cité 8 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6810707/>

*Table 1 Characteristics of the population*

	CAD (n=80)		NON-CAD (n=75)		p-value
	Mean		Mean		
Age	65		67		0.2327
Blood pressure	132		132		0.9847
Total cholesterol	1.91		1.75		<b>0.0464</b>
Triglyceridemia	1.36		1.32		0.6573
LDL	1.13		1.03		0.0822
HDL	0.49		0.46		0.2767
	n	Proportion	n	Proportion	
Sex					0.2771
-Female	30	19%	21	14%	
-Male	50	32%	54	35%	
Tobacco use					0.6169
-No	49	32%	42	27%	
-Yes	31	20%	33	21%	
Diabetes					0.1900
-No	53	34%	41	26%	
-Yes	27	17%	34	22%	

*Table 2 Analyses of myocardial flow and reserve between coronary (CAD) and non-coronary (non-CAD) patients*

	Non-CAD	CAD	p-value
	Mean	Mean	
<b>Total MBF</b>			
Total rMBF	0.82	0.74	0.1246
Total sMBF	1.95	1.48	<0.0001
Total MFR	2.60	2.11	0.0009
<b>Territory rMBF</b>			
LAD	0.86	0.82	0.39
LCX	0.89	0.78	0.05
RCA	0.72	0.64	0.08
<b>Territory sMBF</b>			
LAD	2.07	1.63	<0.0001
LCX	2.07	1.55	<0.0001
RCA	1.69	1.26	<0.0001
<b>Territory MFR</b>			
LAD	2.68	2.11	0.002
LCX	2.64	2.17	0.006
RCA	2.52	2.08	0.0006

*Table 3 Territory-based analyses of flows and reserve between ischemic, necrotic, and normal scintigraphy. Repartition of necrosis dysfunction: LAD n=15, LCX n=17, RCA, n=36. Repartition of ischemic dysfunction LAD n=9 LCX n=9, RCA, n=14.*

Territory	LAD			LCX			RCA		
	diff	95% CI	adj p-value	diff	95% CI	adj p-value	diff	95% CI	adj p-value
<b>rMBF</b>									
Ischemic–Normal	-0.18	[-0.46; -0.08]	0.23	-0.22	[-0.53; 0.08]	0.01	-0.17	[-0.36; 0.02]	0.09
Necrotic–Normal	-0.39	[-0.62; -0.16]	0.0003	-0.34	[-0.60; -0.07]	0.01	-0.18	[-0.32; -0.04]	0.007
Necrotic–Ischemic	-0.21	[-0.55; 0.14]	0.34	-0.11	[-0.51; 0.28]	0.19	-0.01	[-0.23; 0.20]	0.98
<b>sMBF</b>									
Ischemic–Normal	-0.83	[-1.36; -0.31]	0.0008	-0.86	[-1.36; -0.37]	0.0002	-0.74	[-1.08; -0.40]	p < 0.0001
Necrotic–Normal	-0.99	[-1.45; -0.53]	p < 0.0001	-0.78	[-1.22; -0.34]	p < 0.0001	-0.55	[-0.81; -0.29]	p < 0.0001
Necrotic–Ischemic	-0.15	[-0.83; 0.52]	0.63	0.08	[-0.57; 0.72]	0.96	0.19	[-0.21; 0.58]	0.14
<b>MFR</b>									
Ischemic–Normal	-0.73	[-1.67; 0.19]	0.05	-0.89	[-1.77; -0.01]	0.04	-0.71	[-1.23; -0.19]	0.002
Necrotic–Normal	-0.46	[-1.28; -0.36]	0.2	-0.11	[-0.88; 0.66]	0.94	-0.25	[-0.64; 0.14]	0.14
Necrotic–Ischemic	0.27	[-0.92; 1.47]	0.42	0.78	[-0.35; 1.92]	0.23	0.45	[-0.15; 1.06]	0.12

*Table 4 Multivariate analyses of the correlation between cardiovascular risk factors and flow and reserve.*

Variable	rMBF		sMBF		MFR	
	Coefficient	p-value	Coefficient	p-value	Coefficient	p-value
Age	0.003	0.23	-0.008	0.085	-0.019	0.009
Male	-0.07	0.19	0.053	0.62	0.344	0.038
HBP	0.003	0.96	-0.023	0.84	0.038	0.82
Tobacco	-0.016	0.75	-0.0033	0.97	0.005	0.97
Diabetes	-0.12	0.024	-0.215	0.05	-0.094	0.57
CT	0.133	0.05	0.23	0.1	-0.07	0.73
TG	-0.09	0.04	-0.157	0.09	-0.07	0.59
HDL	-0.006	0.97	-0.193	0.63	-0.35	0.56

# Ouverture

Cette étude exploratoire permet une meilleure compréhension des nouvelles méthodes de mesure quantitative des débits sanguins myocardiques (DSM) et des réserves évaluées sur caméra cardiologiques CZT. Elle confirme tout d'abord l'utilité des mesures quantitatives pour la distinction des patients coronariens et non coronariens en analyse globale et par territoire. Elle suggère également qu'un faible MBFstr total pourrait être considéré comme un facteur de risque indépendant de coronaropathie et souligne une corrélation inverse du MBFstr total et de la MFR total avec plusieurs facteurs de risques (diabète, âge, sexe masculin). D'autres études ciblées de méthodologie prospective seront néanmoins nécessaires à la validation des corrélations décrites sur notre travail et permettront d'affiner nos seuils d'analyse selon le contexte clinique et notamment le risque cardiovasculaire prétest. Par ailleurs, un intérêt de notre étude résidait dans l'évaluation de la validité externe de notre méthodologie d'acquisition. Aussi, il est rassurant de noter que les valeurs de flux de stress, de repos et les réserves sont cohérentes avec celle trouvées sur des études menées sur cameras similaires.

Au-delà de nos résultats, les futurs contours de l'utilisation en pratique courante de l'évaluation des DSM et des réserves restent flous. Tout d'abord, elle permet un gain de performance bien établi pour la détection des atteintes tritrunculaires faussement négatives en analyse qualitative de la scintigraphie myocardique quelle que soit l'indication. Mais c'est sa capacité d'intégration d'une dimension microvasculaire aux atteintes coronariennes épicaudiques qui semble la plus prometteuse. L'évaluation quantitative des DSM pourrait ainsi permettre une reclassification du risque cardiovasculaire chez des patients avec suspicion de coronaropathie ou coronaropathie prouvée. En association avec les critères du COVADIS de 2018 précédemment décrits, et en accord avec nos résultats sur la corrélation de plusieurs FDRCV avec les valeurs de flux, une étude ciblée sur les atteintes microvasculaires en scintigraphie pourrait aider à constituer une base de réflexion pour la délimitation des indications dans le cadre des atteintes microvasculaires. Enfin, notons qu'il existe un intérêt croissant quant aux capacités de la MFR à évaluer les bénéfices d'une revascularisation précoce en comparaison au traitement médical. Ceci pourrait à l'avenir être utilisé pour guider la revascularisation en prédisant sa capacité à améliorer la MFR.

Cette étude exploratoire va donc permettre de poser les bases de nombreux travaux prospectifs dans le champ très large de l'analyse des flux vasculaires myocardiques sur un plan épicaudique ou microcirculatoire.

# 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.

## **Flux et réserves sanguines myocardiques sur gamma camera CZT : corrélations avec l'état coronarien du patient et avec plusieurs facteurs de risques cardio-vasculaires.**

**Contexte.** Devant l'intérêt de la communauté scientifique et médicale pour l'évaluation quantitative des débits sanguins myocardiques (DSM) dans le cadre de la cardiopathie ischémique (CMI), plusieurs modalités d'imagerie dont la scintigraphie se sont adaptées pour proposer une analyse quantitative des DSM. L'objectif de l'étude était de tester l'association entre DSM de repos (rDSM), de stress (sDSM) et la réserve de flux sanguin myocardique (RFM) avec la CMI dans une population de patients coronariens et non coronariens. Les objectifs secondaires sont de confronter l'analyse visuelle à l'analyse quantitative des DSM et de tester une association potentielle entre différents facteurs de risques cardiovasculaires et les valeurs quantitatives obtenues. **Matériel et méthodes.** Analyse de 155 patients ayant bénéficié d'une évaluation quantitative des DSM et RFM sur caméra CZT ainsi que d'une évaluation des facteurs de risques cardiovasculaires. **Résultats.** Des sDSM et RFM significativement plus bas ont été mesurés chez les patients coronariens en analyse globale. La régression logistique a montré que le risque de CMI augmente d'un facteur 3.22 par unité de baisse du sDSM (OR=3.22, [1.56;7.14], p=0.002) et une augmentation du risque d'ischémie ou de nécrose d'un facteur 10 par unité de baisse de la RFM (OR=10 [1.56;100] p=0.038). Une corrélation négative significative a été mise en évidence entre les sDSM, rDSM, RFM et le diabète. **Conclusion.** Les sDMS et RMF évalués sur gamma-camera CZT peuvent être utilisés pour évaluer l'état coronarien d'un patient. Un sDSM bas pourrait être considéré comme un facteur de risque indépendant de coronaropathie. Une corrélation inverse est suggérée entre les rDSM, sDMS, et le diabète. Une corrélation inverse est suggérée entre la RFM et l'âge, ou le sexe.

## **Myocardial blood flows and reserves on solid state camera: correlations with coronary state and cardiovascular risk factors.**

**Context.** There is a growing interest of the scientific and medical community in regard of quantitative evaluation of myocardial blood flow (MBF) in coronary artery disease (CAD). Several imaging techniques, with scintigraphy among them, have adapted to provide a quantitative MBF measurement. This is a study designed to test association between stress-induced MBF (sMBF), resting MBF (rMBF), MBF reserve (MFR) and CAD in a population of CAD and non-coronary patients. Secondary objectives were to confront visual analysis and dynamic analysis and to explore potential association between MBF and several cardiovascular risk factors **Methods.** A total of 155 patients who underwent dynamic myocardial perfusion imaging on a CZT camera were included. sMBF, rMBF, and MFR were evaluated, and cardiovascular risk was assessed. **Results.** Significantly lower sMBF and MFR were observed in CAD patients in global analyses. Logistic regression analysis showed that the risk of CAD is increased by a factor 3.22 for a unit decrease in sMBF (OR=3.22, [1.56;7.14], p=0.002) and the risk of ischemia or necrosis is increased by a factor 10 for a unit decrease in MFR (OR=10 [1.56;100] p=0.038). A significant correlation between total sMBF, rMBF, MFR, and diabetes, age and sex was found. **Conclusion.** sMBF and MFR as assessed on CZT gamma-cameras can be used to determine the coronary state. Low total sMBF might be an independent risk factor of coronaropathy. An inverse correlation was suggested between total rMBF and sMBF with diabetes and between MFR and age or sex.

**Key words:** coronary artery disease, solid state camera, myocardial blood flow, myocardial flow reserve, cardiovascular risk factors.

**Fields:** Cardiology, nuclear medicine, nuclear cardiology.