



HAL
open science

**Facteurs influençant les index de perfusion myocardique
en tomoscintigraphie influence des polluants
atmosphériques : résultats intermédiaires de l'étude
Evaperf pollution**

Océane Bouchot

► **To cite this version:**

Océane Bouchot. Facteurs influençant les index de perfusion myocardique en tomoscintigraphie influence des polluants atmosphériques : résultats intermédiaires de l'étude Evaperf pollution. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03469272

HAL Id: dumas-03469272

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03469272>

Submitted on 7 Dec 2021

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

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

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année 2019

**FACTEURS INFLUENÇANT LES INDEX DE PERFUSION MYOCARDIQUE EN
TOMOSCINTIGRAPHIE**

INFLUENCE DES POLLUANTS ATMOSPHERIQUES

RESULTATS INTERMEDIAIRES DE L'ETUDE EVAPERF POLLUTION

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN
MEDECINE

DIPLÔME D'ETAT

Océane Bouchot

[Données à caractère personnel]

Soutenue publiquement à la faculté de médecine de Grenoble

Le 2 mai 2019

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : Monsieur le Professeur Gérard Vanzetto

Membres : Monsieur le Professeur Gilles Barone-Rochette, directeur de thèse

Monsieur le Professeur Daniel Fagret

Monsieur le Docteur Rémy Slama

Monsieur le Docteur Loic Djaileb

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2018-2019

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et de Pathologie Cytologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CANALL-SCHWEBEL Carole	Réanimation médicale
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIRICA Mireca	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélie	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie digestive et viscérale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémo - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	FERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et Biologie Moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Mathieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE François	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérard	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUÏ Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale

MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

Au président du jury,

Mr le Professeur Gérald Vanzetto,

Merci pour votre bienveillance à nos côtés tout au long de notre internat, merci pour votre grande pédagogie. On ne peut que vouloir s'élever en vous regardant travailler.

Au directeur de thèse,

Mr le Professeur Gilles Barone Rochette,

Merci d'avoir cru en ce projet, de m'avoir aidé à gagner cette bourse qui nous a permis d'entreprendre ce travail audacieux. Merci de m'avoir accordé une grande liberté et de m'avoir fait confiance pour l'aboutissement de ce premier travail. Merci pour les nombreux coups de mains sur la dernière ligne droite.

Aux membres du jury,

Mr le Professeur Daniel Fagret,

Merci de participer à ce jury de thèse. J'espère qu'il sera à la hauteur des projets déjà accomplis en tomoscintigraphie myocardique.

Mr le Docteur Rémy Slama,

Merci d'avoir dès le début de ce travail accepter de faire partie de l'aventure, merci pour votre présence à nos côtés, pour votre grande disponibilité, votre patience, votre exigence, vos cours de stats accélérés et les résultats qui ont suivi, vos tasses de thé et morceaux de chocolat qui égayaient nos réunions.

Mr le Docteur Loic Djaileb,

Merci pour ton enthousiasme, ton volontariat, tes blagues, ton Elmer, merci pour ta disponibilité et ton engagement envers ce projet.

Aux autres membres de l'équipe Evaperf,

Merci au Docteur Laurent Riou, pour son investissement dans ce projet et sans qui aucune donnée d'entropie de perfusion ne serait disponible.

Merci à Olivier Phan Sy, pour voir aidé Loic dans la relecture des images scintigraphiques, je sais que tu as pris ce temps en plus et je te remercie.

Merci à Julie Hildt, sans qui aucune inclusion n'aurait été possible, tu es la pierre angulaire d'Evaperf, merci pour ton énergie et ta motivation à toute épreuve.

Merci à Clémence Charlon, pour l'aide à la coordination de ce projet, le soutien logistique et réglementaire, merci pour ta rigueur qui nous permet de faire de beaux projets de recherche.

Merci à Stephan Gabet, sans qui aucune donnée de pollution ne serait disponible, merci Stéphan de nous avoir rejoints, merci pour ta curiosité envers la cardiologie et ta grande rapidité.

A Arthur, à qui je dédie ce travail.

A notre fille Daphné, qui va être contente de voir un peu plus sa maman.

A notre ½ qui va arriver et qui est déjà un(e) spécialiste en herbe de stata in utero.

A mes parents et mes 4 frères et sœurs qui m'entendent parler de pollution et d'environnement depuis longtemps.

A ma famille.

Aux amis pour la vie, les Parrain (merci JL pour la relecture express !!) et les Ricolleau, les Dequin Herpin (+2), Cha et Ran (+1), Pauline, Roman, Fabinou, Lisa, Quentin D, Cha cha, les 2 Marie, Camille et Joce (+1/2).

Aux copains de l'externat.

Aux copains de l'internat, les cointernes de cardio, Auré (+1/2) et Seb, Adri et Agathe, Katel, Thomas et Manu, Elo et Alex, la grande et extraordinaire Periollette, tata Jojo, Marjo, au super club des Mummy (!!), the best mummies internes of the world : Lauriane (+1) et Anne (+1), à Antoine, Léa et Thomas, à Docq Docq, aux cointernes de Néphro, de Réa, aux totally spies de la cardio annécienne, aux deux Mous, à Mélo et Adrien.

A nos colocataires + 1, Morgane et Loic, Julie et Julien (+2), Mat et Laulau (+1).

A l'équipe de réa d'Annecy, formidable équipe qui m'a énormément apporté.

A l'équipe du Professeur Sylvestre Maréchaux de St Phi et St Vincent, que de belles rencontres, que de mésaventures, mais qu'est-ce qu'on a ri.

Aux belles rencontres d'Annecy, Les Chambon (+2) à qui on refile notre poisse, le soutien inconditionnel des Gay (+1,5), Les Muller (+2) sans qui Daphné serait nue comme un verre, Les Chouquer (+1,5) qui vivent dans le plus beau coin du monde, les Poquet Tonini (+2) avec qui on échange les enfants, les viroses et avec qui on partage les meilleurs diners du dimanche soir, Marine et Bibou, ses photos, son shampoing et son humour qu'on adore.

Au docteur Pierre Vladimir Ennezat, sans qui je ne serais ni aussi passionnée par l'échographie ni aussi éclairée en médecine, merci pour votre présence, votre soutien à nos

côtés, merci de m'avoir permis d'aller à St Phi rencontrer et travailler auprès de Sylvestre, merci pour vos coups de fils, vos coups de gueule. Vous avez façonné mon internat et avez fait de moi sans aucun doute un meilleur médecin.

Au docteur Benoit Berthoud, qui m'a appris l'échographie avec la patience des grands quand j'étais moi-même toute petite, merci pour ta présence à mes côtés toujours positive, merci pour tes conseils et astuces que j'utilise toujours.

Au service de cardio de Grenoble, une grande ovation pour toute l'équipe paramédicale qui m'ont accueilli toute jeune interne, une mention spéciale pour Dr Boignard, Dr Bouvaist, Dr Casset, Dr Dugenet, Dr Jacon, Dr Augier, Dr Saunier avec qui j'ai beaucoup apprécié de travailler.

Au service de cardio d'Annecy, avec qui j'ai un grand plaisir de travailler, que ce soit avec l'équipe paramédicale (promis je quitte la doudoune bleue), l'équipe médicale, les anesthésistes de chirurgie cardiaque, les chirurgiens cardiaques.

Table des matières

Table des matières	9
Abréviations	11
Résumé	12
Abstract	13
1. Introduction	14
A. Pollution atmosphérique	14
I. Pollution toute cause et pollution atmosphérique	14
II. Définition de la pollution atmosphérique	17
III. Sources des polluants	18
IV. Impact sur la morbidité cardiovasculaire	20
a. Mécanismes physiopathologiques	20
b. Athérosclérose accélérée	22
c. Mortalité à court terme	23
d. Mortalité à long terme	23
e. Ischémie myocardique à court et long terme	24
f. Facteurs de risque cardiovasculaires	25
g. Insuffisance cardiaque	26
B. Microcirculation coronaire	26
I. Définition	26
II. Dysfonction de la microcirculation coronaire	27
a. Introduction	27
b. Etiopathogénie de l'atteinte microcirculatoire	28
c. Atteinte microcirculatoire en l'absence de coronaropathie ou de myocardiopathie	29
d. Atteinte microcirculatoire en présence d'une cardiomyopathie	30
e. Atteinte microcirculatoire en présence de lésions épiscopardiques	32
f. Atteinte microcirculatoire par iatrogénie	33
III. Différentes méthodes d'évaluation	33
a. Méthodes invasives	33
b. Méthodes non invasives	36
c. Hétérogénéité perfusionnelle	38
C. Rôle de la pollution atmosphérique sur la microcirculation	42
I. Influence sur la microcirculation périphérique	42
II. Influence sur la microcirculation coronaire	43
2. Matériels et Méthodes	44
A. Population d'étude	44
I. Critères d'inclusion	44

II.	Critères de non inclusion	44
B.	Objectif de l'étude	44
C.	Protocole de l'étude	45
D.	Explorations scintigraphiques	45
I.	Épreuves de stress	46
II.	Radiopharmaceutiques	47
III.	Acquisition des données	47
IV.	Traitement des paramètres scintigraphiques	47
V.	Mesure de l'entropie de perfusion myocardique (MPE)	48
a.	Création de carte topographique	49
b.	Normalisation de la carte topographique	50
c.	Calcul de l'entropie	51
E.	Estimation de l'exposition aux polluants atmosphériques	52
F.	Analyse statistique	54
I.	Calcul du nombre de sujets nécessaires	54
II.	Analyses statistiques	55
a.	Corrélation bivariée des paramètres scintigraphiques	55
b.	Déterminants du SSS, du SRS et de l'entropie de perfusion myocardique au stress	55
c.	Pollution atmosphérique et paramètres scintigraphiques	55
G.	Logiciel utilisé	58
3.	Résultats	59
A.	Diagramme de flux	59
B.	Caractéristiques de la population	60
C.	Corrélation entre les paramètres scintigraphiques	63
D.	Facteurs associés aux paramètres scintigraphiques sans analyse de la pollution particulaire	64
I.	Facteurs associés à des anomalies perfusionnelles au stress	64
II.	Facteurs associés à des anomalies perfusionnelles au repos	66
III.	Facteurs associés à l'entropie de perfusion myocardique au stress	68
E.	Relation entre pollution et paramètres scintigraphiques	70
I.	Analyses univariées	70
II.	Analyses multivariées	73
4.	Discussion	76
5.	Conclusion	84
6.	Conclusion paginée	86
7.	Bibliographie	87
	Serment d'Hippocrate	99

Abréviations

AVC	accidents vasculaires cérébraux
ARA II	antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
CFR	<i>coronarography flow reserve</i> ou réserve coronaire
CHU	centre hospitalier universitaire
CMD	cardiomyopathie dilatée
CMH	cardiomyopathie hypertrophique
CV	cardiovasculaire
ETT	échocardiographie doppler transthoracique
FMT	fréquence maximale théorique (pour l'âge)
IMR	<i>index of microcirculatory resistance</i> ou indice de résistance à la microcirculation
IC 95	intervalle de confiance 95%
IEC	inhibiteur de l'enzyme de conversion
IIT	intervalle intertertile
IRM	imagerie par résonance magnétique
IVA	interventriculaire antérieure
HR	hazard ratio
FFR	<i>fractional flow reserve</i>
HTA	hypertension artérielle
MBF	<i>myocardial blood flow</i>
MPR	<i>myocardial perfusion reserve</i> ou réserve myocardique de perfusion
MPE	<i>myocardial perfusion entropy</i> ou entropie de perfusion myocardique
OMS	organisation mondiale pour la Santé
OR	odds ratio
RR	risque relatif
PM	<i>particulate matter</i> ou particules fines
TEP	tomographie par émission de positon
TIMI	<i>thrombolysis in myocardial infarction</i>
TMP	tomoscintigraphie myocardique monophotonique de perfusion
SCA	syndrome coronarien aigu
SRS	<i>summed rest score</i> (score d'ischémie)
SSS	<i>summed stress score</i> (score de nécrose)

Résumé

Océane Bouchot

FACTEURS INFLUENÇANT LES INDEX DE PERFUSION MYOCARDIQUE EN TOMOSCINTIGRAPHIE INFLUENCE DES POLLUANTS ATMOSPHERIQUES

RESULTATS INTERMEDIAIRES DE L'ETUDE EVAPERF POLLUTION

RESUME:

La pollution de l'air entraîne une sur morbidité cardiovasculaire, s'expliquant en partie par altération endothéliale des troncs épicardiques à la microcirculation coronaire. Notre équipe a développé une technique d'analyse de la perfusion myocardique explorant l'ensemble de l'arbre coronaire en tomoscintigraphie myocardique. L'objectif était de préciser les déterminants des index de perfusion, dont un rôle éventuel des particules fines (PM_{2,5}). Tout patient ambulatoire venu réaliser une scintigraphie myocardique au centre hospitalier universitaire de Grenoble entre 07/2017 et 03/2019 était inclus. La perfusion était caractérisée par les *Summed Stress Score* (SSS), *Summed Rest Stress* (SRS) et l'entropie de perfusion myocardique au stress (*MPE stress*) en aveugle des données cliniques. L'exposition aux PM_{2,5} était estimée via les modèles d'Atmo Aura. Ce travail portait sur les 270 premiers patients. La MPE stress était négativement corrélée avec le SSS ($p < 10^{-4}$) et le SRS ($p < 10^{-4}$). Les facteurs prédictifs d'un SSS accru étaient le diabète ($p = 0,03$), l'infarctus du myocarde ($p < 10^{-4}$). La MPE stress augmentait avec un IMC ≥ 35 kg/m² ($p = 0,04$) et était plus faible chez les femmes ($p < 10^{-4}$), les patients sous IEC/ARA II ($p = 0,03$), ou diabétiques ($p = 0,007$). L'exposition annuelle aux PM_{2,5} était associée à une élévation du SSS ($p = 0,02$) et du SRS ($p = 0,008$) après ajustement mais pas à la MPE ($p = 0,13$) ; ces associations s'atténaient après ajustement sur d'autres facteurs cliniques. La MPE Stress était corrélée négativement au SSS et au SRS. L'analyse au terme de l'étude pourra permettre de confirmer les associations suggérées.

MOTS CLES : PM_{2,5}, tomoscintigraphie de perfusion myocardique, entropie, hétérogénéité perfusionnelle, SSS, SRS, microcirculation coronaire, cohorte

FILIERE : Cardiologie et Maladies vasculaires

Abstract

Océane Bouchot

DETERMINANTS OF MYOCARDIAL PERFUSION INDICES IN TOMOSCINTIGRAPHY INFLUENCE OF AIR POLLUTION

INTERMEDIATE RESULTS OF EVAPERF POLLUTION STUDY

ABSTRACT:

Air pollution leads to cardiovascular morbidity and mortality, in part through alteration of endothelial function from epicardial arteries to coronary microvascular. Our team has developed a finer analysis technique of myocardial perfusion exploring the entire coronary tree by myocardial scintigraphy. The objective was to specify determinants of perfusion indices whose PM_{2.5} fine particles influence. Any outpatient who came to perform myocardial scintigraphy at University Hospital of Grenoble was included from July, 2017 to March, 2019. Perfusion analysis was done by calculating Summed Stress Score (SSS), Summed Rest Stress (SRS) and Myocardial perfusion entropy to stress (MPE stress) in blind clinical data. Exposure to PM_{2.5} was estimated via Atmo Aura sensors. This work focuses on the first 270 patients. The correlation was negative between MPE stress and SSS ($p < 10^{-4}$), SRS ($p < 10^{-4}$). Predictors of elevating SSS were diabetes ($p = 0.03$), myocardial infarction ($p < 10^{-4}$). MPE stress increased with a BMI ≥ 35 kg/m² ($p = 0.04$), and was lower among women ($p < 10^{-4}$), patients under ICE / ARB II ($p = 0.03$), or diabetic patients ($p = 0.007$). Chronic PM_{2.5} exposure was associated with elevation of SSS ($p = 0.02$) and SRS ($p = 0.008$) in the adjusted model but was not associated with MPE ($p = 0,13$). These associations diminished after adjusting with other clinical factors. MPE Stress was negatively correlated with SSS and SRS. The analysis at the end of the study may confirm the suggested associations.

KEY WORDS: PM_{2.5}, myocardial perfusion tomoscintigraphy, entropy, perfusion heterogeneity, SSS, SRS, coronary microvascular, cohort

SPECIALTY: Cardiology and vascular diseases

1. Introduction

A. Pollution atmosphérique

I. Pollution toute cause et pollution atmosphérique

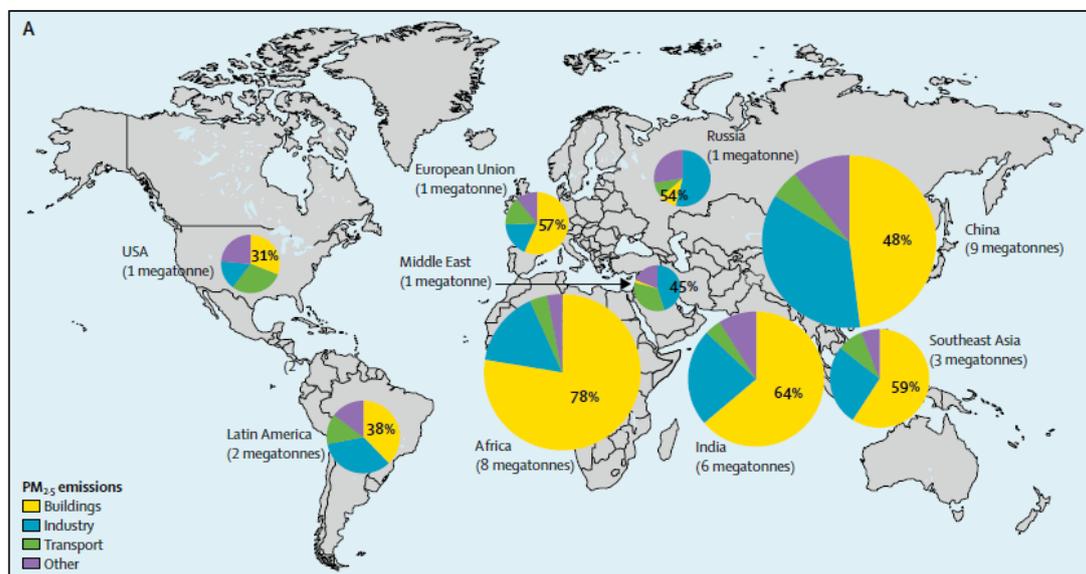
La pollution est l'un des principaux facteurs environnementaux contrôlables et une problématique de santé publique grandissante représentant actuellement l'enjeu environnemental le plus important en terme de morbidité humaine. L'OMS estimait en 2015 que la pollution était responsable d'environ 16% de la mortalité totale mondiale soit 9 millions de morts prématurées (1). Parmi elles, la moitié serait attribuée aux particules fines rattachées à la pollution dite atmosphérique (1). Une méta analyse récente évoque une mortalité mondiale multipliée par deux pour les particules fines avec 8,9 millions de morts prématurées en 2015 (2). En comparaison, la mortalité mondiale annuelle liée au régime sodé excessif est de 4,1 millions, à l'alcool de 2,3 millions, aux accidents de voitures de 1,4 millions.

La pollution est dans la très grande majorité liée aux activités humaines et peut être classée en deux grandes catégories. La première, en régression, est liée à la pauvreté et au mode de vie traditionnel dans les pays à revenus faibles et intermédiaires : pollution de l'eau, conditions sanitaires précaires, activités domestiques polluantes. La seconde, en nette progression, est engendrée par le développement industriel incluant émissions industrielles polluantes, trafic routier, pollutions des sols et de l'eau causés par les métaux lourds et la pétrochimie. Dans les deux cas, la pollution atmosphérique intervient, seules les sources et la composition des polluants changent (pollution de l'air provenant des activités

domestiques *versus* pollution de l'air lié aux émissions industrielles ou au trafic routier par exemple).

Il existe des disparités géographiques importantes en terme de niveau d'exposition. Les continents africain et asiatique sont exposés à un niveau de pollution bien plus important qu'en Europe et sur le continent américain (**Image 1**). Près de 92% des décès attribués à la pollution surviennent dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires. Dans les pays à hauts revenus, les populations les plus touchées sont les minorités les plus pauvres. Ainsi, la pollution est un véritable marqueur de pauvreté.

Image 1 : Répartition et sources des émissions de PM_{2,5} en 2015 – *Image empruntée à Watts et al. (3)*



La pollution de l'air a fortement progressé ces dernières décennies ; à titre d'exemple, on estime que l'exposition mondiale en particule fine $PM_{2,5}$ ¹ a progressé de 11% depuis le début des années 1900 (4). En l'absence d'initiatives mondiales agressives, le nombre de décès du fait de la pollution de l'air est estimé à progresser de plus de 50% d'ici à 2050 (5). Certaines politiques publiques ont pourtant fait la preuve de leur efficacité : en réduisant le niveau de pollution par un contrôle strict des émissions diesel depuis 2003, une réduction de 11% de la mortalité cardiovasculaire (principalement en lien avec une réduction de la mortalité par cardiopathie ischémique) a été observée à Tokyo (6). Depuis 2015, la lutte contre la pollution atmosphérique est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme l'un des enjeux clé. En 2014, l'OMS estimait qu'un individu sur 10 respirait un air de qualité dans le monde (**Figure 1**). Un air de qualité est défini selon l'OMS comme un air composé de divers polluants présents à des concentrations inférieures aux seuils des recommandations internationales : concentration annuelle moyenne $< 20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pour les PM_{10} et $< 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pour les $PM_{2,5}$ par exemple (7). A titre d'exemple, dans plusieurs villes indiennes et chinoises, la concentration annuelle moyenne de $PM_{2,5}$ dépasse les $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

¹ A savoir, seules les particules fines sont pour l'instant recensées dans les bases de données internationales, les polluants autres (oxydes d'azote, ozone, monoxyde de carbone, dioxyde de soufre.....) doivent l'être prochainement.

Figure 1 : Pourcentage de dépassement des seuils d’alerte en PM_{2,5} dans le monde –
Figure empruntée au rapport OMS sur la pollution, 2016 (7)

Figure 13: Modelled annual median particulate matter concentration compared to the WHO Air Quality Guidelines (AQG)^a



II. Définition de la pollution atmosphérique

La pollution atmosphérique est un mélange complexe et variable dans le temps et dans l’espace, de gaz (oxyde d’azote (NO_x), dioxyde d’azote (NO₂), ozone, monoxyde de carbone (CO), dioxyde de soufre (SO₂)...) et d’aérosols : particules fines en suspension différenciées selon leur taille : < 0,1 µm (PM_{0,1}) ; 0,1-2,5 µm (PM_{2,5}) ; > 2,5 µm (PM₁₀). Du point de vue chimique, les particules fines sont hétérogènes et diffèrent selon leurs compositions et leurs origines. Elles contiennent un mélange de particules liquides et solides, des substances organiques et inorganiques en suspension dans l’air. Les composants majoritaires sont des ions sulfate et nitrate, l’ammoniac, le carbone, des métaux de transition, et de nombreux composés organiques volatiles et semi-volatiles. Les particules fines provenant des sources de combustion carbonées comme le trafic routier ou le chauffage au bois sont composés

de particules de carbone coiffées à leur surface par de nombreuses molécules telles des hydrocarbures aromatiques polycycliques et apparaissent comme les plus néfastes pour la santé humaine.

III. Sources des polluants

La pollution atmosphérique provient de diverses sources, en majorité liée à l'activité humaine (**Image 2**) mais également à des phénomènes climatiques comme les tempêtes de poussière proches des zones désertiques (3).

La quasi-totalité des activités humaines sont polluantes : la production et l'utilisation de l'énergie, le secteur de l'industrie, le trafic routier, l'agriculture, la combustion de matières premières et les activités domestiques (chauffage, éclairage, alimentation). L'industrie du charbon reste à l'heure actuelle la source la plus polluante suivie des autres industries et du secteur du transport (10% des émissions de $PM_{2,5}$).

Dans un milieu urbain comme celui de Grenoble, le trafic routier est la source majeure de polluants (en particulier le parc automobile diesel), émettant des NO_x dont du NO_2 en nombre et des particules fines suivis du chauffage, notamment celui au bois via des appareils anciens et peu performants. En milieu rural, en fonction des saisons, des pics de pollution surviennent lors des épandages agricoles au printemps et du chauffage au bois l'hiver. L'ozone est un polluant secondaire formé par transformation photochimique dans l'atmosphère du dioxygène.

La pollution intérieure est également préoccupante, les polluants sont nombreux : liées aux occupants eux-mêmes, à leurs activités (tabagisme, bricolage,

ménage...), aux matériaux de construction (revêtements de sols, murs, peintures, matériaux d'isolation), ainsi qu'aux équipements du bâtiment (système de production d'eau chaude, de chauffage ou d'air conditionné). Pour autant, une métaanalyse européenne a montré que 60% des affections cardiovasculaires en lien avec l'air intérieur provenaient en réalité de particules fines issues de l'air extérieur et diffusant dans l'air intérieur (8).

Image 2 : Les différentes sources de polluants atmosphériques - *Image empruntée à Watts et al (3)*

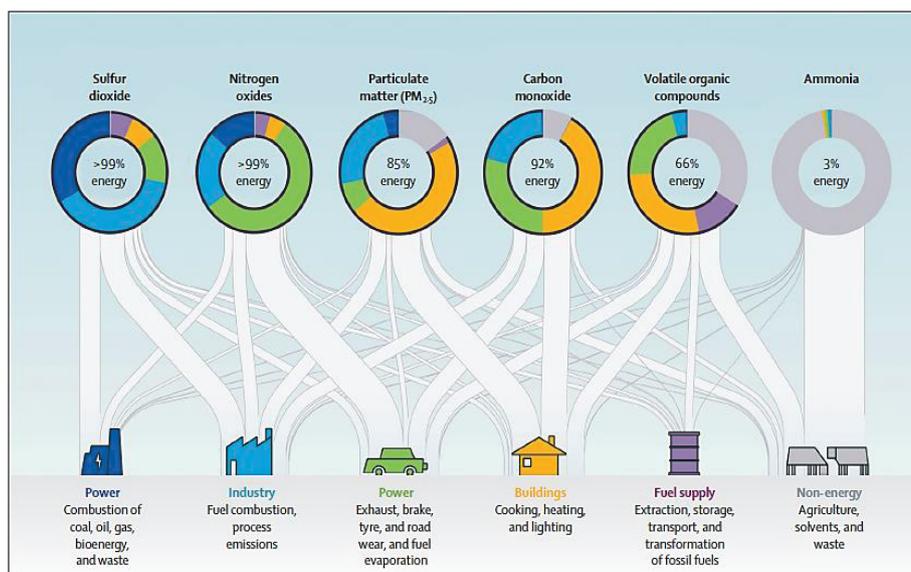


Figure 22: Selected primary air pollutants and their sources globally in 2015
Adapted from the World Energy Outlook Special Report: Energy and Air Pollution,²⁰¹ by permission of OECD and International Energy Agency Publishing.

IV. Impact sur la morbidité cardiovasculaire

a. Mécanismes physiopathologiques

La pollution atmosphérique affecte la santé humaine de façon multiple : exacerbations ou développement d'asthme et de bronchite chronique obstructive, risque de néoplasie pulmonaire et sur morbidité cardiovasculaire. Les enfants de moins de 5 ans et les adultes de plus de 60 ans sont les plus touchés.

D'autres études suggèreraient également un rôle de la pollution atmosphérique dans les troubles neuro-développementaux (autisme, hyperactivité), la réduction des capacités intellectuelles, les affections neuro-dégénératives (démences), les accouchements prématurés et les petits poids de naissance.

Concernant les événements cardiovasculaires, la pollution de l'air a été tenue responsable dans la littérature d'un sur risque d'accidents vasculaires cérébraux (9,10), d'une surmortalité cardiovasculaire à court (11) et long terme (12–21), d'un sur risque d'insuffisance cardiaque (22), de troubles du rythme supra et ventriculaires (23–25), de syndromes coronariens aigus (SCA) (26–31), d'hospitalisations pour une cause cardiaque (32,33), d'une augmentation d'incidence d'hypertension artérielle (34–37), de diabète (38–41), d'obésité (42) et d'une athérosclérose accélérée (43–48).

Parmi les polluants de l'air, les particules fines PM_{2,5} sont les plus étudiées et ont démontré avoir l'impact le plus pathogène sur la morbidité cardiovasculaire.

Cinq mécanismes principaux sont proposés (49) :

- Les particules fines issues des processus de combustion sont capables d'induire du stress oxydatif pulmonaire puis systémique via une activité rédox, entraînant notamment une oxydation des lipoprotéines circulantes (LDLc), altérant la capacité antioxydante des HDLc, et favorisant la production de radicaux libres.
- Le stress oxydatif va notamment réduire la biodisponibilité du NO, régulateur clé de la fonction endothéliale provoquant une altération de la vasodilatation dite endothélium-dépendant, et une tendance à la vasoconstriction. Cette voie a été surtout mise en évidence avec les hydrocarbures aromatiques polycycliques provenant de la combustion pétrolière des véhicules diesel (50–52).
- Les polluants de l'air génèrent également une activité pro inflammatoire par mise en circulation de marqueurs inflammatoires IL1 et 6, facteur tissulaire, facteur V, TNF, CRP, fibrinogène ainsi qu'une augmentation des molécules d'adhésion des globules blancs à l'endothélium, un recrutement des monocytes circulants, une différenciation en macrophages spumeux et une « up » régulation des gènes de l'inflammation (52–54).
- Par ailleurs, les $PM_{0,1}$ et $PM_{2,5}$ possèdent une toxicité directe sur le tissu myocardique. Du fait de leur taille, les PM_{10} se déposent dans l'arbre bronchique et ne progressent pas plus loin, alors que les $PM_{2,5}$ sont susceptibles d'atteindre les alvéoles pulmonaires et les $PM_{0,1}$ de pénétrer directement dans la circulation sanguine et d'atteindre le myocarde.

- Enfin, les particules fines activent le système nerveux autonome au profit du système adrénergique (55).

Ces multiples effets cardiovasculaires peuvent se manifester à court ou long terme. Ils concernent l'ensemble de la population, dont celle en bonne santé, mais semblent être exacerbés chez des patients présentant des pathologies cardiovasculaires ou métaboliques préexistantes ou exposés à certains facteurs de risque (54,56).

b. Athérosclérose accélérée

Le stress oxydatif et la réaction pro-inflammatoire engendrent une activation de l'hémostase primaire, de la coagulation, une inhibition de la fibrinolyse, une dysfonction endothéliale, et *in fine* une athérosclérose accélérée.

L'athérosclérose accélérée coronaire a été initialement mise en évidence chez des lapins, qui, exposés pendant 4 semaines à des niveaux de pollution équivalents à leur présence sur un axe routier fréquenté, présentaient une fois autopsiés, des niveaux d'athérome et de calcifications coronaires importantes (45).

Chez l'homme, dans une large cohorte suivie une décennie, Kaufman *et al.* montrent qu'à long terme ², pour chaque exposition croissante de 5 µg/m³ de PM_{2,5}, le score calcique coronaire progressait de 4,1 Agatston unités par an (43) après

² Les études épidémiologiques qui portent sur la pollution de l'air analysent deux fenêtres différentes d'exposition : les effets à long terme via la variation annuelle moyenne en polluants (exprimé pour les PM_{2,5} en µg/m³) et les effets à court terme via la variation de concentration en polluants sur une courte période.

ajustement. Hoffman *et al.* vont même jusqu'à montrer que le risque d'avoir un score calcique coronaire élevé est d'autant plus important en cas de domiciliation à moins de 200 mètres d'un axe routier fréquenté (+63% de risque d'élever le score calcique coronaire à moins de 50 mètres d'un axe routier majeur) et l'effet est plus marqué en cas d'inactivité professionnelle (ne quittant donc pas ou peu sa zone d'exposition) (47).

c. Mortalité à court terme

Une surmortalité globale, cardiovasculaire et respiratoire au cours de pics de pollution atmosphérique a été mise en évidence dans la littérature (11). Plusieurs séries ont également constaté au cours de pic de pollution une augmentation des troubles du rythme malin (23) chez les patients porteurs de défibrillateur (24) et une augmentation des arrêts cardiaques extra hospitaliers (25).

d. Mortalité à long terme

Dès les années 90, une grande cohorte américaine suivie plus de 15 ans montre qu'une exposition prolongée aux PM_{2,5} était associée à un sur risque de mortalité (21). Le Risque Relatif (RR) pour chaque exposition prolongée croissante de 10 µg/m³ en PM_{2,5} était de 4%, 6%, et 8% de surmortalité toute cause confondue, cardiopulmonaire et suite à une néoplasie pulmonaire, respectivement. Une métaanalyse, publiée 20 ans plus tard, retrouve une augmentation de 11% de la mortalité cardiovasculaire pour chaque augmentation d'exposition de 10 µg/m³ en PM_{2,5} (18) (la mortalité par cardiopathie ischémique étant la plus impactée).

Par ailleurs, vivre de façon prolongée à moins de 50 mètres d'un axe routier majeur augmenterait le risque de mort subite de 38% par rapport à un individu résidant à plus de 500 mètres même après ajustement des facteurs de confondants (57).

e. Ischémie myocardique à court et long terme

La pollution de l'air est responsable de coronaropathies à court terme, au décours de pic de pollution et à long terme, en cas d'exposition prolongée.

Une métaanalyse de Mustafic *et al.* retrouve une association entre pic de pollution et la survenue d'un infarctus du myocarde pour le CO, le NO₂, le SO₂ et les PM_{2,5} (30). Peters *et al.* soulignent le sur risque de survenue d'un SCA après un pic de pollution en PM_{2,5} dès la deuxième heure, avec un effet retardé jusqu'à 24 heures (28). Peters *et al.* précisent même que les individus les plus à risque de présenter un SCA dans l'heure d'un pic de pollution sont ceux au volant de leur voiture, dans les transports en commun, en bicyclette ou en motocycle avec des Odds Ratio (OR) > 2 même après ajustement (27).

Les études ayant recherché une association entre une exposition à long terme à la pollution atmosphérique et une sur mortalité cardiovasculaire, ont retrouvé le plus fréquemment la coronaropathie comme première cause de mortalité (13). Une augmentation de 12 et 13% du risque d'infarctus du myocarde pour chaque exposition chronique croissante de 10 µg/m³ en PM₁₀ et 5 µg/m³ en PM_{2,5} a été récemment démontrée dans une large étude prospective européenne (31).

Une étude chinoise a même montré un sur risque de sous décalage du segment ST transitoire chez des individus coronariens au décours de pics de pollution en PM_{2,5} dans le premier mois suivant une hospitalisation pour un SCA (58).

f. Facteurs de risque cardiovasculaires

Une exposition chronique en polluants de l'air contribue à l'augmentation de la prévalence du diabète, de l'hypertension artérielle, des dyslipidémies, et possiblement du surpoids dans les populations exposées.

Les PM_{2,5} dérèglent la voie de l'insulino-résistance et favorisent la survenue du diabète de type II, même après ajustement sur les comorbidités et la catégorie socio-économique (38).

Par ailleurs, quelques heures à jours après un pic de pollution en PM_{2,5}, on note une augmentation de la pression artérielle chez les individus exposés (59,60). De plus, une exposition chronique aux PM_{2,5} favoriserait la survenue d'hypertension artérielle à long terme même après ajustement (34).

Certaines études suggèreraient même que résider près d'un axe routier fréquenté favoriseraient la survenue d'obésité chez l'enfant (42).

g. Insuffisance cardiaque

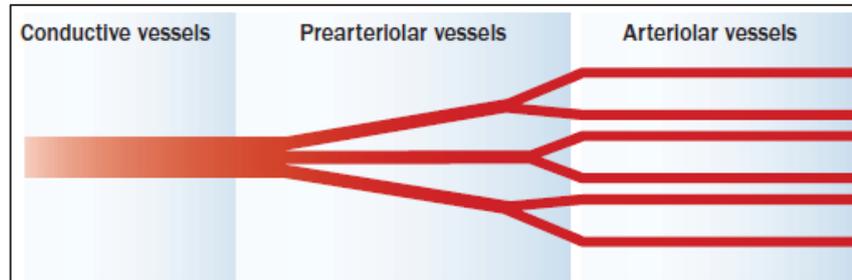
Une méta analyse a constaté qu'une exposition forte en polluants particuliers et gazeux dans les 24 heures d'un pic de pollution était associée à une augmentation du risque d'hospitalisation et de décès par insuffisance cardiaque (22).

B. Microcirculation coronaire

I. Définition

Le réseau artériel coronaire est composé de trois compartiments (**Image 3**) ayant chacun des caractéristiques, des fonctions et des voies de régulations distinctes. Les artères épocardiques dites larges (diamètre de 500 μm à 5 mm) ont une fonction de réservoir (capacitance) et offrent peu de résistance au sang ; les préartérioles (diamètre 100–500 μm) représente le compartiment intermédiaire et se caractérise par une chute de la pression en leur sein. Le compartiment le plus distal contient les artérioles (diamètre <100 μm) et se caractérise par une chute très profonde de la pression sur toute leur longueur. Les préartérioles distales et artérioles de < 300 μm regroupées sous le nom de microcirculation coronaire sont le siège de la régulation métabolique du flux sanguin myocardique (ou Myocardial Blood Flow (MBF) exprimé en mL/min/g). Le tonus vasculaire de ce compartiment est influencé par plusieurs substances telles le peroxyde d'hydrogène ou l'adénosine, produits par le métabolisme myocardique. La fonction spécifique de la microcirculation coronaire est de réguler l'apport sanguin pour le myocarde et la demande en dioxygène.

Image 3 : Trois compartiments composent le réseau artériel coronaire – *Image empruntée à Camici et al. (61)*



II. Dysfonction de la microcirculation coronaire

a. Introduction

L'obstruction des troncs artériels épicaudiques est reconnue comme la cause de l'angine de poitrine depuis plus de deux siècles, et la soudaine occlusion de ces dernières est établie comme la cause de l'infarctus du myocarde depuis plus d'un siècle. Cependant, chez 10 à 30% des patients présentant une douleur angineuse typique, la coronarographie ne retrouve pas d'obstruction des troncs épicaudiques³ (62). Le terme de syndrome X est proposé par Kemp *et al.* dès 1973 pour décrire cette entité clinique (63). Dans les vingt dernières années, le concept de microcirculation coronaire et l'altération de sa structure et/ou de sa fonction dérégulant le contrôle du flux sanguin myocardique a émergé comme un mécanisme supplémentaire de l'ischémie myocardique. On parle alors d'angor microcirculatoire (64).

³ Il faut garder à l'esprit qu'une coronarographie normale en apparence n'exclue pas complètement une pathologie épicaudique. Les nouvelles techniques d'imagerie endo-coronaires (OCT, IVUS) ainsi que l'IRM myocardique permettent maintenant d'identifier des lésions épicaudiques qui passaient inaperçues précédemment.

Les anomalies de la microcirculation coronarienne sont principalement dues à une dysfonction endothéliale avec défaut de vasodilatation et excès de vasoconstriction. Mais d'autres mécanismes ont été récemment décrits : dysfonction des muscles lisses, spasme micro vasculaire, altération du système nerveux autonome, raréfaction vasculaire, compression extravasculaire, infiltration du mur vasculaire et obstruction de la lumière vasculaire (65).

L'atteinte de la microcirculation coronaire a un impact important sur le pronostic cardiovasculaire indépendamment des facteurs de risques classiques cardiovasculaires (66) et son évaluation permet de mieux prédire les évènements futurs (67–70).

b. Etiopathogénie de l'atteinte microcirculatoire

De plus en plus d'évidences scientifiques tendent à identifier un important rôle de la microcirculation dans le syndrome X mais également dans de nombreuses autres pathologies cardiaques. En effet, l'implication physiopathologique de la microcirculation coronaire a été décrite dans l'ensemble des cardiomyopathies (61,71–73).

Camici et Crea (71) ont ainsi élaboré une classification regroupant les grands cadres nosologiques de l'atteinte microcirculatoire (**Image 4**). Comme décrit dans la classification ci-dessous, la dysfonction microcirculatoire est multifactorielle et plusieurs causes peuvent même s'intriquer chez un même patient.

Image 4 : Classification clinique de la dysfonction de la microcirculation coronarienne

– Tableau emprunté à Camici et Crea (71)

Coronary microvascular dysfunction in the absence of obstructive CAD and myocardial diseases	This type represents the functional counterpart of traditional coronary risk factors (smoking, hypertension, hyperlipidemia, and diabetes and insulin-resistant states). It can be identified by noninvasive assessment of coronary flow reserve. This type is at least partly reversible, and coronary flow reserve can also be used as a surrogate end point to assess efficacy of treatments aimed at reducing the burden of risk factors.
Coronary microvascular dysfunction in the presence of myocardial diseases	This type is sustained in most instances by adverse remodeling of intramural coronary arterioles. It can be identified by invasive or noninvasive assessment of coronary flow reserve and may be severe enough to cause myocardial ischemia. It has independent prognostic value. It remains unclear whether medical treatment may reverse some cases. It is found with primary (genetic) cardiomyopathies (e.g., dilated and hypertrophic) and secondary cardiomyopathies (e.g., hypertensive and valvular).
Coronary microvascular dysfunction in the presence of obstructive CAD	This type may occur in the context of either stable CAD or acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation and can be sustained by numerous factors. It is more difficult to identify than the first two types and may be identified through the use of an integrated approach that takes into account the clinical context with the use of a combination of invasive and noninvasive techniques. There is some early evidence that specific interventions might prevent it or limit the resultant ischemia.
Iatrogenic coronary microvascular dysfunction	This type occurs after coronary recanalization and seems to be caused primarily by vasoconstriction or distal embolization. It can be identified with the use of either invasive or noninvasive means on the basis of a reduced coronary flow reserve, which seems to revert spontaneously in the weeks after revascularization. Pharmacologic treatment has been shown to promptly restore coronary flow reserve, and it may also change the clinical outcome. The likelihood of distal embolization can be reduced by the use of appropriate devices during high-risk procedures.

c. Atteinte microcirculatoire en l'absence de coronaropathie ou de myocardiopathie

1. Tabagisme

Le tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 ans est un facteur de risque cardiovasculaire bien établi qui altère aussi bien la circulation coronarienne que périphérique. La dysfonction microcirculatoire induite par le tabagisme prolongé a été démontré chez des fumeurs asymptomatiques au niveau brachial et coronarien quelque soit le statut épicaudique (74).

2. Hypercholestérolémie

Un taux de LDL cholestérol plasmatique élevé même sans athérosclérose coronaire est associé à une dysfonction de la vasodilatation endothélium dépendant dans plusieurs modèles animaux (75–78). La réduction de la réserve coronaire ou *coronary flow reserve* (CFR) a été établie chez des patients ayant une coronarographie normale et présentant une hypercholestérolémie (79).

3. Diabète

Au-delà de l'effet bien connu du diabète sur le développement de l'athérosclérose coronaire, une hyperglycémie persistante chez le patient diabétique de type I ou II provoquerait une atteinte microcirculatoire avec défaut de vasodilatation endothélium et non endothélium dépendant (80) avec en conséquence un excès de vasoconstriction et un sur risque de thrombose.

d. Atteinte microcirculatoire en présence d'une cardiomyopathie

1. Cardiomyopathie hypertrophique (CMH)

Les symptômes et signes cliniques d'ischémie myocardique sont retrouvés dans la CMH même en présence d'une coronarographie normale. De nombreuses études ont mises en évidence une diminution de la réserve coronaire (81) en l'absence de lésion épicaudique en lien avec un remodelage étendu des artérioles intra murales (82). La sévérité de l'atteinte microcirculatoire est par ailleurs un prédicteur indépendant de progression de la maladie et de décès d'origine cardiovasculaire (83).

2. Cardiomyopathie dilatée (CMD)

A l'image de la CMH, une diminution de la réserve coronaire a été retrouvée dans la CMD en l'absence de toute lésion épicaudique (84). La sévérité de l'atteinte microcirculatoire est également un prédictéur indépendant de progression de la maladie et de décès d'origine cardiovasculaire (85).

3. Hypertension artérielle

La présence même d'une hypertension artérielle altère la réserve coronaire même sans hypertrophie ventriculaire gauche et sans lésion épicaudique (86). L'altération de la réserve s'explique notamment par un remodelage des artérides intramurales, par la formation de fibrose interstitielle qui réduit la densité du réseau microcirculatoire, par l'augmentation des forces de compression extravasculaire liée à l'élévation de la pression transmurale systolodiastolique et des troubles de la relaxation ventriculaire (87).

4. Rétrécissement aortique

Une diminution de la réserve coronaire est retrouvée dans le rétrécissement aortique même en cas de coronarographie normale (88). Différentes explications sont proposées : l'élévation de la pression télédiastolique ventriculaire gauche, la baisse de la pression de perfusion coronaire, la présence de fibrose périmyocytique (89).

e. Atteinte microcirculatoire en présence de lésions épocardiques

1. Athérosclérose épocardique

L'atteinte microcirculatoire est un marqueur précoce de la maladie athéromateuse coronaire et persiste voire s'aggrave une fois l'athérosclérose installée (90). La présence d'un athérome épocardique même non sténosant est associé à un déséquilibre vasculaire avec excès de vasoconstriction coronaire et altération de la vasodilatation endothélium-dépendant dans des modèles animaux (91,92) et chez l'homme (90). Chez des patients ayant une atteinte mono tronculaire sténosante en angiographie et sans dysfonction ventriculaire gauche, une réserve coronaire réduite est retrouvée dans les régions indemnes de lésions coronaires (93).

2. Syndrome coronarien aigu (SCA)

Dans le SCA non ST+, l'atteinte microcirculatoire distale à la lésion épocardique coupable joue un rôle important dans la sévérité de l'ischémie myocardique.

Dans le SCA ST+, une atteinte microcirculatoire est présente hors du territoire lésé. Par ailleurs, une fois la lésion coupable revascularisée, l'atteinte microcirculatoire en distalité de cette dernière peut être responsable de l'absence de reperfusion d'une partie du myocarde ischémique (autrement appelé le « *no reflow* phénomène ») (94). Ce phénomène est caractérisé par l'altération du réseau microcirculatoire en distalité de l'occlusion épocardique, devenu non perméable malgré le succès de revascularisation à l'étage épocardique. Le défaut de perméabilité microcirculatoire débute pendant la phase ischémique et se prolonge lors de la revascularisation (95).

f. Atteinte microcirculatoire par iatrogénie

L'atteinte microcirculatoire au décours d'une revascularisation coronaire percutanée est expliquée par deux mécanismes principaux. D'une part, une vasoconstriction coronaire survient lors de la revascularisation d'une lésion épicaudique au niveau de la lésion et en distalité et peut persister jusqu'à sept jours après (96). D'autre part, des embolisations distales surviennent en aval de la lésion traitée provoquant des micro infarctus et aggravant la zone déjà infarctée (97).

Une altération réversible de la microcirculation coronaire est également décrite jusqu'à 6 mois après un pontage aorto-coronarien (98).

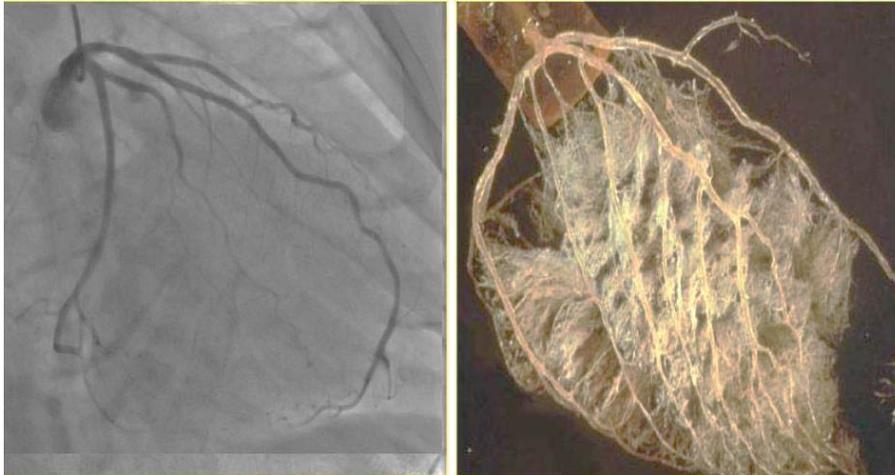
III. Différentes méthodes d'évaluation

Actuellement, aucune technique ne permet la visualisation directe *in vivo* de la microcirculation coronaire chez l'être humain. Plusieurs méthodes diagnostiques tentent de la mettre en évidence par des moyens indirects. Ces dernières utilisent pour la plupart la quantification du flux sanguin à travers la circulation coronaire pour décrire la fonction de la microcirculation coronaire.

a. Méthodes invasives

La coronarographie visualise les seuls troncs épicaudiques ; en effet, la taille des préartérioles et artérioles est en dessous de la résolution des systèmes angiographiques actuels (**Image 5**).

Image 5 : à gauche, le réseau coronaire épigardique vu en coronarographie, à droite, le réseau complet micro et macro circulatoire sur pièce anatomique - *Image empruntée à Pr De Bruyne*



L'évaluation du flux dans les troncs épigardiques donne une première idée de la microcirculation en aval. La classification *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) gradée de 0 (pas de perfusion de l'artère) à 3 (perfusion optimale) décrit le flux dans l'artère coupable dans le cadre du SCA et ainsi la qualité de la revascularisation. Un flux TIMI < 3 autrement appelé *no reflow* angiographique est associé à une obstruction de la microcirculation (99,100). Pour autant, une obstruction microcirculatoire a été retrouvée en IRM cardiaque dans le territoire d'aval de patients ayant des flux TIMI 3 sur l'artère coupable, ainsi le score TIMI a démontré avoir une faible sensibilité pour le diagnostic de l'atteinte microcirculatoire (101).

Dans le cas du SCA, la visualisation du blush myocardique est une autre façon d'évaluer la microcirculation coronaire. Le blush myocardique correspond à l'intensité de la radio-opacification du myocarde après l'injection de produit de contraste dans les troncs épigardiques, ainsi que la disparition rapide de cette dernière. Une opacification

intense du myocarde qui disparaît rapidement est le signe d'une bonne reperfusion myocardique. La cotation du blush de 0 à 3 qualifie la qualité de la perfusion (3 correspondant à une perfusion optimale). A savoir qu'un blush 0 ou 1 a été observé chez presque 50% des patients avec un flux TIMI 3 (102) et correspond à une dysfonction de la microcirculation. Ainsi, un *no reflow* angiographique correspond à un flux TIMI < 3 ou à un flux TIMI 3 mais blush 0 ou 1.

La mesure invasive de la réserve coronaire (ou *coronary flow reserve* (CFR)) correspond à calculer le rapport entre la vitesse maximale du flux coronaire en hyperhémie obtenue par vasodilatation coronaire divisée par la vitesse maximale du flux à l'état basal. La CFR intègre donc la mesure du flux à travers les troncs épicaux jusqu'à la microcirculation coronaire car la vasodilatation coronaire est obtenue majoritairement par les préartérioles et artérioles. Une CFR < 2,5 est considérée comme anormale. En l'absence d'une obstruction des troncs épicaux, une CFR réduite est un marqueur de dysfonction de la microcirculation coronaire. Cependant, obstruction épicaux et altération microcirculatoire coexistent fréquemment et discriminer les effets de l'un et l'autre sur la perfusion myocardique est complexe. Par ailleurs, la CFR a plusieurs limites (technique invasive, dépendante des conditions hémodynamiques, difficulté d'obtention d'un débit sanguin basal fiable, variations selon l'âge et le sexe, reproductibilité faible, difficultés techniques).

L'émergence de guides de thermo dilution permet d'analyser à la fois la FFR, la CFR et un nouvel indice : l'indice de résistance à la microcirculation (IMR) qui évalue uniquement l'atteinte de la microcirculation coronaire (103). Un guide de pression est placé en distalité de la coronaire et sert de capteur de température distal. Ce même guide sert également de capteur de température dans sa portion proximale et va

permettre d'obtenir par thermodilution le temps de transit moyen d'un bolus de sérum salin à température ambiante injecté dans la coronaire en hyperhémie maximale par adénosine. L'IMR est le résultat de la pression coronaire distale multipliée par le temps de transit moyen. Un IMR > 23 signe une dysfonction microcirculatoire chez l'animal (104) et chez l'humain (105), un IMR > 40 est fortement pronostic après une angioplastie primaire en terme de survenue de décès et réhospitalisations pour insuffisance cardiaque chez l'homme (106). L'IMR ne dépend pas des conditions hémodynamiques contrairement à la CFR. Malgré tout, en cas de sténoses épicaudiques multiples, l'IMR va augmenter du fait du développement de collatérales qui affecte la pression distale et le temps de transit moyen, la formule doit donc être ajustée (107). Ainsi, l'utilisation de l'IMR permet l'analyse de la microcirculation coronarienne indépendamment d'une atteinte épicaudique ou des conditions hémodynamiques ; mais son caractère invasif limite son utilisation aux patients ayant une maladie avancée, et s'oppose à des tests répétés au cours du suivi.

b. Méthodes non invasives

En ce sens, de nombreuses méthodes non invasives ont été développées afin de permettre en pratique courante l'évaluation de la microcirculation coronarienne sans avoir recours à l'invasif. Ces techniques utilisent en majorité l'évaluation de la réserve coronaire qui consiste à comparer le flux en hyperhémie maximale à celui présent à l'état basal. Il est maintenant bien établi que l'hyperhémie dépend majoritairement de la microcirculation en l'absence de lésions épicaudiques.

L'échocardiographie doppler trans thoracique (ETT) peut estimer la réserve coronaire en mesurant la vitesse maximale ou moyenne diastolique du flux en

hyperhémie *via* des vasodilatateurs et en la rapportant à la vitesse basale. Celle-ci est mesurée uniquement sur la portion distale de l'IVA accessible en ETT et cette méthode a de grandes variabilités intra et inter observateur. Quelques études ont également montré l'intérêt de l'ETT de contraste pour étudier la perfusion myocardique via une perfusion de microbulles (108).

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) cardiaque permet de se faire une idée indirecte de l'atteinte microcirculatoire par la mesure du flux sanguin myocardique. La visualisation d'une obstruction microvasculaire est possible à la phase aiguë d'un SCA. Au long cours, l'atteinte microcirculatoire est évaluée par la réserve myocardique de perfusion (MPR). Bien que l'examen soit non irradiant et de haute résolution spatiale, il s'agit d'une technique nécessitant une expertise médicale, une compliance du patient et une disponibilité des machines empêchant pour l'instant son développement dans de larges cohortes (109).

L'utilisation du coroscaner dans la recherche de sténoses épigardiques a tenté plusieurs équipes de combiner évaluation anatomique et physiologique de la microcirculation par scanner cardiaque. Un essai de scanner de perfusion basée sur la détection du premier passage de produit de contraste a été conduit chez l'animal (110) puis dans une petite étude chez l'homme (111) et a montré, en comparant avec l'IRM, un diagnostic assez juste de l'altération microcirculatoire. Malgré cela, il s'agit d'un examen très irradiant, nécessitant une fréquence cardiaque stable basse, une injection importante de produit de contraste et posant des problèmes techniques (artefacts, détecteur de taille limité..) limitant son usage en pratique.

La Tomographie par émission de positon (TEP) est une technique bien validée pour explorer les sténoses épicaudiques mais permet également l'exploration microcirculatoire de manière indirecte par la mesure des flux de perfusion myocardique afin de calculer la réserve myocardique de perfusion (MPR) (112–115). Pour autant, la TEP nécessite l'utilisation d'isotopes de courte demi-vie produits par un cyclotron ; de nouveaux traceurs tels que le Rubidium 82, non encore disponible en France, permettent de se passer de cyclotron mais son accessibilité reste difficile en cardiologie (116).

Grâce au développement de nouvelles caméras en tomoscintigraphie myocardique (TMP) permettant une meilleure résolution temporelle et de sensibilité, il est maintenant possible de mesurer le MBF et la MPR (117) en TMP mais il manque de grande cohorte pour le valider.

c. Hétérogénéité perfusionnelle

1. Introduction

Une autre façon potentielle d'évaluer la microcirculation coronaire, de façon non invasive, que par le calcul de la réserve coronaire est d'étudier directement la perfusion myocardique et, notamment, l'hétérogénéité de la perfusion. L'atteinte microcirculatoire n'est pas confinée au territoire d'un seul tronç épicaudique mais est souvent diffuse. Elle concerne l'ensemble du réseau coronaire à des niveaux de sévérité différents contrairement aux anomalies perfusionnelles systématisées à un territoire dans le cas des obstructions des troncs épicaudiques.

2. En TEP

Dès 1994, LK. Gould et N. Johnson ont émis l'hypothèse qu'une hétérogénéité globale de la répartition du traceur au repos et donc de la perfusion du myocarde observée visuellement en imagerie nucléaire TEP pourrait être une manifestation d'une dysfonction endothéliale globale et un témoin d'une atteinte microcirculatoire (118). A l'origine de cette hypothèse, une étude pilote sur 12 patients met en évidence des modifications à court terme et réversibles d'anomalies perfusionnelles (118). Les auteurs rapportent une amélioration, en terme de taille et de sévérité, d'anomalies de perfusion myocardique mesurées en TEP-dipyridamole après un régime hypolipémiant de 90 jours (franche baisse du LDLc plasmatique) puis une réversibilité avec une ré-aggravation des anomalies perfusionnelles à l'arrêt de ce régime intensif. Ainsi, en 90 jours, les modifications retrouvées ne pouvaient être expliquées par une seule régression d'éventuelle sténose épicaudique ; ce délai apparaissant trop court et la réversibilité aussi rapide peu probable. Emerge alors l'idée que cette hétérogénéité perfusionnelle pourrait témoigner d'une atteinte d'aval : la microcirculation coronaire.

Le choix du dipyridamole est pertinent car n'interfère pas dans les résultats ; il provoque une vasodilatation coronaire indépendante de l'endothélium (médiée par le relargage d'adénosine qui agit directement sur les cellules musculaires des parois artériolaires) contrairement au régime hypolipémiant qui agit sur les voies de signalisation endothélium dépendant dans les modèles animaux (119).

La même équipe confirme ces résultats en 2005 chez 1034 patients constatant qu'une distribution hétérogène dite « patchy » du traceur myocardique au repos qui s'améliore après dipyridamole prédit des déficits perfusionnels au stress. Cette

distribution hétérogène est objectivée par le calcul d'un index d'homogénéité via une analyse d'homogénéité Markovienne (120).

3. En TMP

La recherche d'ischémie en TMP est bien connue depuis plusieurs décennies. Dès 1996, Hachamovitch *et al.* décrivent l'analyse de la fixation du myocarde au stress et au repos par le calcul de deux scores (121). La fixation du myocarde est cotée de manière semi-quantitative en utilisant un modèle de 17 segments du ventricule gauche et une échelle de 5 points (0 = normal, 1 = équivoque, 2 = modéré, 3 = réduction sévère de l'absorption des radio-isotopes, et 4 = absence de fixation du traceur détectable). Les scores globaux au stress (SSS : summed stress score) et au repos (SRS : summed rest score) sont calculés en additionnant les scores des 17 segments dans les images de stress et de repos.

En complément de la recherche d'ischémie, la TMP pour l'évaluation de la microcirculation coronaire *via* l'hétérogénéité de perfusion, est prometteur car cet examen est disponible en pratique clinique usuelle.

Plusieurs études rapportent des divergences entre des TMP de stress anormales (défects perfusionnels au stress) et des patients présentant une coronarographie normale (122). Plusieurs causes sont identifiées : spasme coronaire (123), pont myocardique, bloc de branche (124), cardiomyopathie (125), superposition de structure extra cardiaque (126). Dans la majorité des cas pourtant, la cause reste inconnue. Une des hypothèses dans ce cas précis est une atteinte de la microcirculation coronaire.

Deux équipes ont montré chez des patients présentant des défauts perfusionnels en TMP de stress et sans lésion épicaudique à la coronarographie, une réduction de la réserve coronaire mesurée de manière invasive après injection d'un vasodilatateur endothélium dépendant (127,128).

Mais des anomalies perfusionnelles survenant au repos (« redistribution reverse », apparaissant 4 heures après le stress) chez des patients ayant une coronarographie normale sont également décrites (122,129). Dans ce cas, la distribution de ces anomalies perfusionnelles de repos ne sont pas systématisées à un territoire épicaudique. Ainsi commence à émerger le principe d'inhomogénéité perfusionnelle.

L'équipe INSERM U1039 Radiopharmaceutiques Biocliniques en collaboration avec le laboratoire GIPSA-lab (Grenoble Images Parole Signal Automatique) spécialisé dans l'analyse du signal, a développé une nouvelle méthode permettant de mesurer l'atteinte de la microcirculation en TMP. Cette méthode évalue l'hétérogénéité de répartition du traceur autrement dit de la perfusion myocardique *via* le calcul d'un index nommé entropie de perfusion myocardique (MPE) (brevet d'application, France n° 1750066 du 4 janvier 2017). Cet index est calculé au stress et au repos inspiré de la méthode de LK. Gould et N. Johnson. Les étapes permettant l'obtention de ce nouvel index sont décrites ultérieurement dans le chapitre Matériels et Méthodes.

La faisabilité de la méthode et sa comparaison à la méthode de thermodilution renseignant l'atteinte microcirculatoire de manière invasive sont les objectifs d'une autre étude en cours de notre équipe (étude Evacory, NCT 01995955) chez des patients avec suspicion ou maladie coronaire connue.

L'apport additif pronostique sur la survenue d'événements cardiovasculaires de la MPE a été montré dans une population diabétique à très haut risque (étude Evadiab, NCT 02316054), ainsi que dans une population à faible risque, avec une TMP normale (étude Promhete, NCT 02576704) (130).

C. Rôle de la pollution atmosphérique sur la microcirculation

I. Influence sur la microcirculation périphérique

Une étude récente auprès de volontaires sains a suggéré un impact à court terme de l'exposition au trafic routier sur la microcirculation rétinienne (131). De façon complémentaire, une méta analyse a constaté un impact à long terme d'une exposition prolongée aux PM_{2,5} sur la microcirculation rétinienne (132).

La vascularisation brachiale analysée par ultrasons permet d'étudier la circulation périphérique sur un autre site. Une étude contrôlée a montré en cas d'exposition à court terme d'un air composé de particules fines concentrées et d'ozone une vasoconstriction brachiale réactionnelle. Cependant, l'analyse de l'hyperhémie brachiale est mal corrélée aux méthodes non invasives étudiant la microcirculation coronarienne (133).

Ainsi, l'altération de la microcirculation périphérique par la pollution atmosphérique a été suggérée mais n'est pas démontrée. De plus, la relation entre microcirculations périphérique et coronaire est pour l'instant difficile à analyser.

II. Influence sur la microcirculation coronaire

La pollution atmosphérique est responsable d'une sur morbidité cardiovasculaire mais les mécanismes en jeu sont encore mal connus. Par le biais de l'altération de la fonction endothéliale, du stress oxydatif, de la toxicité directe des polluants et du dérèglement du système nerveux autonome, l'une des hypothèses expliquant la sur morbidité cardiovasculaire est l'atteinte de la microcirculation coronaire.

A notre connaissance, l'impact des polluants atmosphériques sur la microcirculation coronaire, difficile à caractériser, n'a jamais été étudié chez l'homme.

Si nos hypothèses se révèlent correctes, à savoir que la pollution de l'air altère la microcirculation coronarienne et que l'entropie de perfusion myocardique reflète la fonction microcirculatoire, alors la pollution de l'air altèrera la perfusion en la rendant plus hétérogène.

2. Matériels et Méthodes

A. Population d'étude

I. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion ont été les suivants : patient(e) de plus de 18 ans, ambulatoire, adressé(e) au laboratoire de cardiologie nucléaire du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Grenoble pour évaluation diagnostique ou pronostique d'une coronaropathie présumée ou connue par tomoscintigraphie myocardique. L'information a été donnée et le consentement recueilli par l'attaché de recherche clinique en consultation après la scintigraphie myocardique.

II. Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion ont été les suivants : patient(e) ne résidant pas dans la région Rhône-Alpes, patient hospitalisé, patiente enceinte, parturiente, ou allaitante, patient(e) sous tutelle, patients atteints d'une comorbidité engageant le pronostic vital à 6 mois, bloc de branche gauche rendant impossible l'analyse de l'hétérogénéité de fixation du traceur.

B. Objectif de l'étude

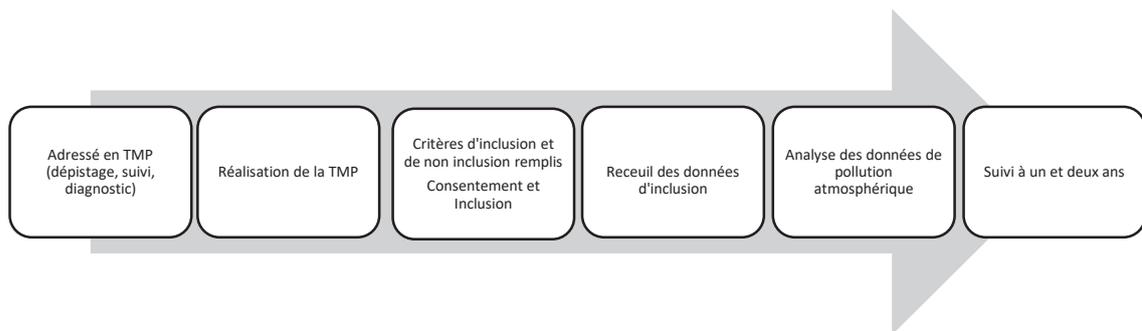
L'objectif de ce travail, analyse intermédiaire de l'étude Evaperf Pollution, a été de préciser les déterminants des index de perfusion : SSS, SRS et entropie de

perfusion myocardique au stress, dont l'influence des PM_{2,5}, dans une population de patients venus réaliser une tomoscintigraphie myocardique de perfusion pour la suspicion ou le suivi d'une maladie coronaire.

C. Protocole de l'étude

Il s'agissait d'une étude de cohorte monocentrique, observationnelle, et prospective. Tout patient ambulatoire consultant au CHU de Grenoble pour la réalisation d'une scintigraphie myocardique a été proposé à l'inclusion. La **Figure 2** résume le parcours patient.

Figure 2 : Parcours patient de l'étude Evaperf pollution



D. Explorations scintigraphiques

La tomoscintigraphie myocardique de perfusion a été réalisée et analysée selon la méthodologie habituelle en vigueur au laboratoire de cardiologie nucléaire du CHU de Grenoble, en accord avec les recommandations de la Société Française de Cardiologie (134,135).

I. Épreuves de stress

L'épreuve d'effort sur bicyclette ergométrique a été réalisée selon les conditions physiques du patient jusqu'à l'obtention d'une fréquence cardiaque $> 85\%$ de la fréquence maximale théorique pour l'âge (FMT) ou jusqu'à l'apparition de critère(s) clinique(s) motivant l'arrêt. Cet examen a été réalisé sous contrôle continu de l'ECG 12 dérivations et, contrôle intermittent de la pression artérielle pendant et après l'effort. En cas d'inaptitude à l'effort, l'épreuve de stress a été pharmacologique au dipyridamole sous contrôle continu de l'ECG et, contrôle intermittent de la pression artérielle. Une injection unique d'aminophylline a permis ensuite d'antagoniser l'action du dipyridamole pour acquérir les images de repos immédiatement après l'acquisition des images de stress. En cas de contre-indication à l'injection de dipyridamole (bronchopneumopathie chronique obstructive, asthme, accident vasculaire cérébral de moins de 3 mois), une épreuve de stress pharmacologique à la dobutamine a été réalisée.

Dans l'étude préalable réalisée au sein de l'unité 1039-Radiopharmaceutiques Biocliniques (136), il n'a pas été constaté de différence d'hétérogénéité perfusionnelle selon le test de provocation utilisé. C'est la raison pour laquelle les différentes techniques ont été retenues pour la présente étude. Afin de confirmer sur une plus large population les résultats de l'étude préliminaire, les données obtenues avec chaque technique ont été comparées.

II. Radiopharmaceutiques

Le protocole double isotope ultra-rapide a permis la réalisation de l'examen complet en moins d'une demi-heure. L'injection de thallium a été réalisée à l'acmé du stress ; l'acquisition des images de stress a débuté 10 minutes après. A la fin de l'acquisition des images de stress, le Technétium 99m-Sestamibi a été immédiatement injecté et les images de repos ont été obtenues en 5 minutes.

III. Acquisition des données

Les images scintigraphiques de stress et de repos ont été réalisées chez le patient en décubitus dorsal, le décubitus ventral a été réalisé au stress selon les possibilités du patient, *via* une caméra CZT Discovery NM 530c (GE Healthcare, Haifa, Israel) (caméra à 19 détecteurs semi-conducteurs Cadmium-Zinc-Telluride). Les images de repos ont été réalisées en fonction des images au stress à la discrétion du praticien. Au stress et au repos, l'acquisition des images a été synchronisée si possible à l'ECG puis les images ont été traitées et filtrées.

IV. Traitement des paramètres scintigraphiques

Les images de scintigraphie ont été interprétées au repos et au stress. La fixation du myocarde a été cotée de manière semi-quantitative en utilisant un modèle de 17 segments du ventricule gauche puis les scores globaux d'ischémie - au stress (Summed Stress Score : SSS) et de nécrose - au repos (Summed Rest Score : SRS) ont été calculés. Cette notation visuelle a été réalisée en aveugle des antécédents du patient. La qualité des images, la cinétique au stress et au repos ont été également

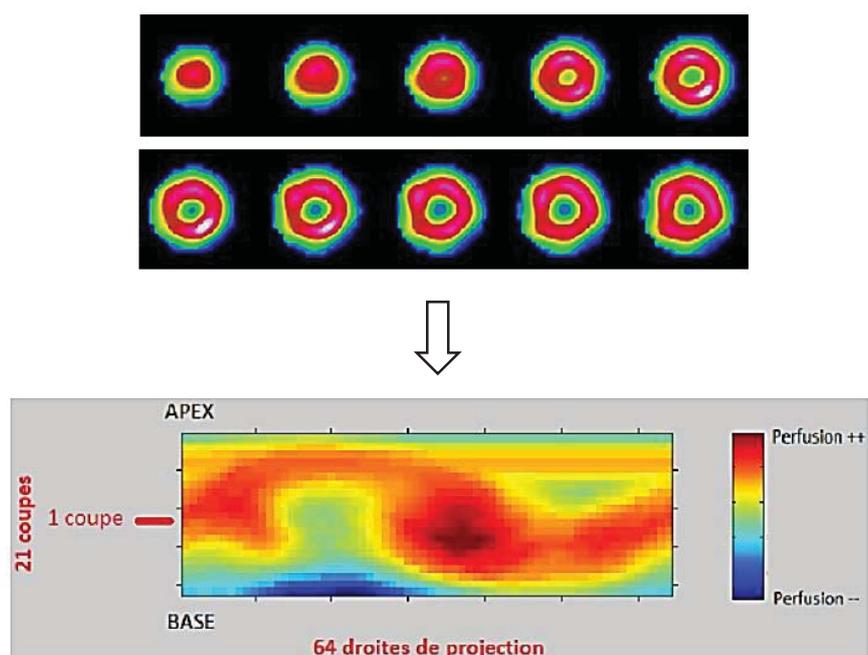
cotées de manière semi-quantitative par une échelle numérique. L'analyse des images synchronisées à l'ECG a permis de mesurer les volumes ventriculaires gauches au stress et au repos en télédiastole et télésystole ainsi que la fraction d'éjection ventriculaire gauche au stress et au repos de façon fiable si la synchronisation était de qualité (< 20 % de cycles rejetés).

V. Mesure de l'entropie de perfusion myocardique (MPE)

La mesure de la MPE a été réalisée sur les images de stress et de repos selon la méthode semi automatisée mise au point par l'équipe INSERM 1039. L'ensemble des étapes suivantes a permis d'aboutir à la création de cartes topographiques nécessaires au calcul de l'entropie (**Image 6**).

Image 6 : Obtention de cartes topographiques à partir de coupes petit-axe en TMP

Image empruntée à la thèse de Médecine de L. Djaileb (130)



a. Création de carte topographique

1. Détermination du volume myocardique d'intérêt :

Les images utilisées provenaient des coupes « petit-axe » réalisées habituellement au cours de la scintigraphie myocardique. Celles-ci ont été extraites de la console d'acquisition puis traitées via le logiciel de l'équipe développé sous MATLAB (Mathworks, Natick, MA, USA). Pour chaque patient présentant plusieurs incidences (procubitus et décubitus), la valeur d'entropie la plus basse a été retenue.

La méthode automatique utilisée, qui a donné les meilleures concordances avec les cartes topographiques de Gould et Johnson, a consisté en la détermination de la coupe qui possédait la plus grande surface de cœur. Les coupes situées entre la coupe qui possédait la plus grande surface et les deux coupes les plus basales et plus apicales ont été conservées en fonction de l'intensité des pixels.

2. Détermination du centre du ventricule gauche et réalignement des images :

Cette étape a consisté en la détermination du centre du ventricule gauche sur chaque coupe puis au réalignement de toutes les coupes petit-axe en fonction du centre.

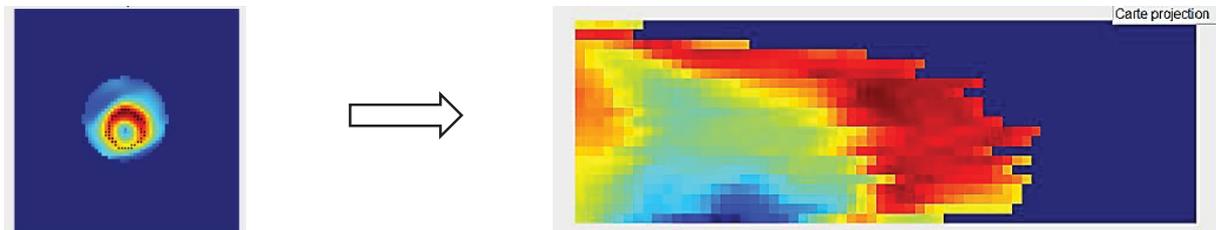
3. Projection cylindrique :

La carte topographique de projections était une représentation en deux dimensions du cœur, obtenue à partir des coupes « petit-axe » déterminées précédemment où chaque ligne correspondait à une coupe. Sur chaque coupe, au

maximum 64 droites d'interpolation ont été tracées à partir du centre du ventricule gauche de façon à balayer de manière régulière les 360 degrés. Pour les coupes de rayons faibles, notamment proche de l'apex, il n'y avait pas autant de pixels sur le myocarde, l'analyse se limitait au point existant passant par les coupes (donc moins de 64 points par coupe) et la carte topographique n'était plus rectangulaire (**Image 7**).

Pour passer à la carte topographique, l'information contenue dans chaque droite d'interpolation a été résumée par la valeur maximale de l'ensemble des pixels radiaux sur cette droite.

Image 7 : Obtention de la carte topographique à partir des droites d'interpolations pour les coupes de rayons faibles



b. Normalisation de la carte topographique

Les cartes topographiques obtenues contenaient l'ensemble des différentes valeurs d'activité contenues dans l'image initiale. Afin de rendre les cartes topographiques comparables d'un patient à l'autre (en termes de valeur d'intensité) plusieurs étapes de normalisation ont été effectuées.

Cela a restreint l'analyse de l'hétérogénéité de la perfusion myocardique à des valeurs d'activité comprises entre 50 et 85% de l'activité maximale de la carte topographique. En plus de rendre l'analyse comparable entre les patients, ces étapes de normalisation ont recalibré les zones à très faibles niveaux d'activité et celles composées de pixels très actifs (d'origine artéfactuelle) aux valeurs d'activité comprises entre 50 et 85%. Ainsi, l'analyse du signal a conduit à l'évaluation des faibles variations d'intensités témoin d'une répartition plus ou moins hétérogène de la perfusion myocardique. Au final, le but a été l'obtention d'une analyse fiable (une trop grande variation d'intensité de signaux ne permettant pas l'obtention d'un index fiable).

Ces différentes valeurs d'intensité ont été ensuite ramenées à 35 niveaux de valeur d'intensité (de couleur). Une fois cette normalisation effectuée, l'entropie a été calculée sur la carte topographique amputée des quatre coupes apicales (artéfact d'atténuation) et des deux coupes basales (effet de volume partiel).

c. Calcul de l'entropie

L'Entropie de Shannon, proposée par Claude Shannon, a été définie par la fonction mathématique suivante :

$$- \sum_{k=0}^{M-1} p_k \log_2(p_k)$$

M : le nombre de valeur d'intensité dans une image
pK : la probabilité de présence d'un pixel d'une certaine intensité

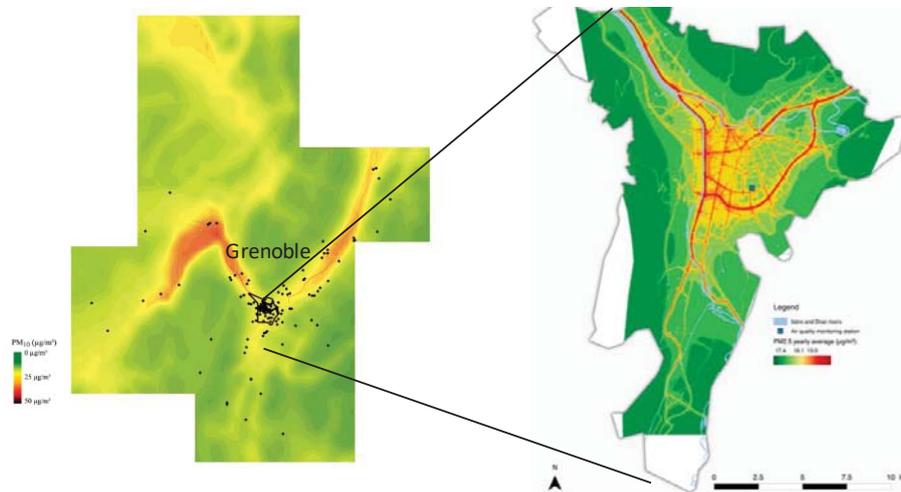
L'entropie caractérisait le désordre dans l'image, plus elle était élevée plus l'image était hétérogène et inversement, plus elle était faible plus l'image était homogène.

E. Estimation de l'exposition aux polluants atmosphériques

L'exposition aux polluants atmosphériques (particules fines, gaz) a été estimée à partir du modèle de dispersion SIRANE mis en œuvre et validé par Atmo Aura, l'association régionale agréée pour la surveillance de la qualité de l'air, ainsi qu'à partir des données des stations de surveillance de la qualité de l'air.

Le modèle SIRANE prend en compte les émissions de polluants ($PM_{2.5}$, PM_{10} et NO_2) par l'ensemble des sources pertinentes (trafic, chauffage, industrie...), les paramètres météorologiques, et considère les réactions chimiques atmosphériques (137,138). Le modèle couvre l'ensemble de la région. La résolution spatiale descend jusqu'à une dizaine de mètres dans le centre de Grenoble (**Figure 3**).

Figure 3 : Cartographie des niveaux de particules fines (PM₁₀ et PM_{2,5} autour et dans le centre de Grenoble (moyennes annuelles, modèle SIRANE ; Atmo Aura)



Les niveaux de pollution ont été estimés à l'adresse du domicile du patient pour cette analyse intermédiaire dans une unique fenêtre à long terme à partir des données du modèle SIRANE et uniquement pour les PM_{2,5} (139). Les patients ayant récemment emménagé dans leurs domiciles (en 2016, 2017 ou 2018) ont été exclus de l'analyse de pollution pour obtenir une estimation de l'exposition chronique individuelle sur une période minimale des trois dernières années. L'étude a été réalisée en collaboration avec l'équipe d'épidémiologie environnementale de l'*Institut for Advanced Biosciences* (IAB), un centre de recherche mixte de l'Inserm, du CNRS et de l'Université Grenoble-Alpes.

F. Analyse statistique

I. Calcul du nombre de sujets nécessaires

S'agissant d'une étude pilote, aucune donnée n'était disponible dans la littérature quant à la prévalence de l'atteinte de la microcirculation coronaire évaluée en TMP (par mesure de la MPE) dans une population réalisant l'examen pour la suspicion ou le suivi d'une maladie coronaire.

Pour l'analyse des effets des polluants atmosphériques sur la MPE, nous avons fait l'hypothèse d'une MPE de 4,0 (écart-type de 0,5 ; similaire à celui constaté dans la population d'études précédentes de notre équipe). Chez le tertile des sujets les moins exposés à la pollution atmosphérique, une étude comparant ce groupe au tertile des sujets les plus exposés à la pollution, nécessiterait ainsi un total de 1500 sujets pour mettre en évidence un écart de 0,1 pour la MPE avec une puissance de 90%. Pour la même puissance, l'effectif total nécessaire serait d'environ 550 sujets pour mettre en évidence un écart de 0,2 entre le tertile le plus exposé et le tertile le moins exposé à la pollution, ce qui est inférieur à l'effectif total de l'étude (1600 : nombres de sujets nécessaires).

II. Analyses statistiques

a. *Corrélation bivariée des paramètres scintigraphiques*

Nous avons utilisé le coefficient de corrélation de Pearson pour l'analyse des corrélations bi-variées.

b. *Déterminants du SSS, du SRS et de l'entropie de perfusion myocardique au stress*

Ont été étudiés comme déterminants du SSS, du SRS et de la MPE stress : l'âge, le sexe, l'index de masse corporelle (IMC), le tabagisme actif, la présence d'une HTA, d'un diabète, d'une insuffisance rénale chronique, la FEVG, le traitement médicamenteux et l'antécédent d'IDM. Ici, l'objectif a été de prédire la variabilité de ces paramètres scintigraphiques (modèle prédictif) plutôt que de construire un modèle étiologique (« causal »). Nous n'avons donc pas cherché à exclure de ce modèle des facteurs qui pourraient être vus comme des conséquences des anomalies mises en évidence par l'examen scintigraphique.

c. *Pollution atmosphérique et paramètres scintigraphiques*

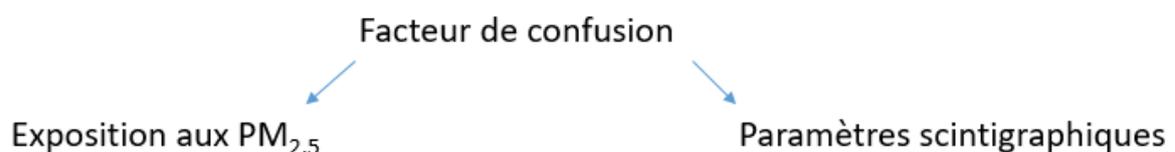
L'analyse de l'effet potentiel des PM_{2,5} sur la MPE, le SSS et le SRS a été faite par régression linéaire. Les modèles ont été construits dans une finalité qui, cette fois, n'était pas prédictive mais qui visait à apporter des éléments concernant l'effet possible des polluants sur les paramètres scintigraphiques (modèle étiologique), et qui

requerraient donc d'ajuster sur des facteurs de confusion ou intermédiaires potentiels de cette relation. Nous avons donc défini 3 modèles différents :

- le modèle 1 brut ou univarié (M1), ignorant tout facteur de confusion potentiel
- le modèle 2 (M2) : premier modèle ajusté « strict », restreint aux facteurs de confusion potentiels et n'incluant pas les facteurs susceptibles d'être des facteurs intermédiaires. Nous avons défini les facteurs de confusion selon Rothman *et al.* comme ceux susceptibles d'influencer à la fois l'exposition à la pollution et les paramètres scintigraphiques, mais qui ne sont pas susceptibles d'être une conséquence ni de l'exposition ni des paramètres scintigraphiques (**Figure 4**) (140). Les facteurs de confusion considérés ont été les suivants : le sexe, l'âge, le tabagisme actif, l'index de masse corporelle, l'insuffisance rénale chronique, la catégorie socio-économique. Les variables quantitatives ont été codées avec des variables muettes en plusieurs catégories pour éviter de faire des hypothèses *a priori* concernant la forme de leur relation avec les paramètres scintigraphiques.

Figure 4 : Critères caractéristiques d'un facteur de confusion définis selon Rothman *et al.* (140). Un facteur de confusion est un facteur susceptible d'influencer simultanément l'exposition et le paramètre biologique d'intérêt.

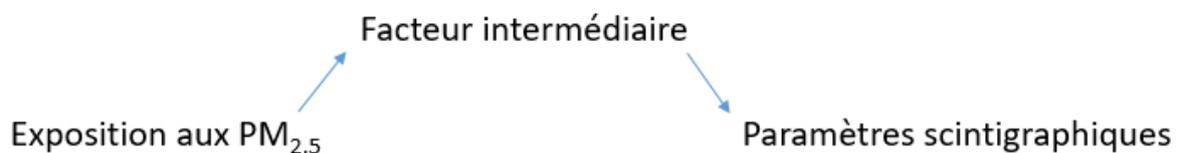
Exemple : la catégorie socio-économique influence potentiellement l'exposition aux PM_{2,5} et les paramètres scintigraphiques.



- le modèle 3 (M3) : modèle dit « complet » ajusté sur les facteurs de confusion du modèle 2 et aussi sur des facteurs susceptibles d'être des facteurs intermédiaires ou des conséquences des anomalies cardiaques liées aux paramètres scintigraphiques. Nous avons défini comme facteurs intermédiaires ceux pouvant médier l'effet de la pollution sur les paramètres scintigraphiques (susceptibles d'être influencés par l'exposition à la pollution atmosphérique) (**Figure 5**). Ont été considérés comme faisant partie de ce groupe les facteurs suivants : le diabète, l'hypertension artérielle, la FEVG, l'antécédent d'infarctus du myocarde, le traitement par bêta bloquant, anti aldostérone, inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, statines.

Figure 5 : Critères caractéristiques d'un facteur intermédiaire définis selon Rothman (140)

Exemple : l'infarctus du myocarde est susceptible d'être influencé par l'exposition aux $PM_{2,5}$ et influence les paramètres scintigraphiques. A ce titre, il ne s'agit pas d'un facteur de confusion mais potentiellement d'un facteur intermédiaire. Dans ce cas, ajuster sur ce facteur n'est pas nécessaire et au contraire est susceptible de biaiser l'association entre l'exposition aux particules fines et les paramètres scintigraphiques.



Pour l'ensemble de l'étude statistique, une valeur de $p < 0,05$ a été retenue comme seuil de significativité. Les effectifs des tableaux pouvaient varier selon le nombre de sujets avec des données manquantes. En effet, les patients dont certaines données manquaient, ont été exclus de l'analyse de fait.

G. Logiciel utilisé

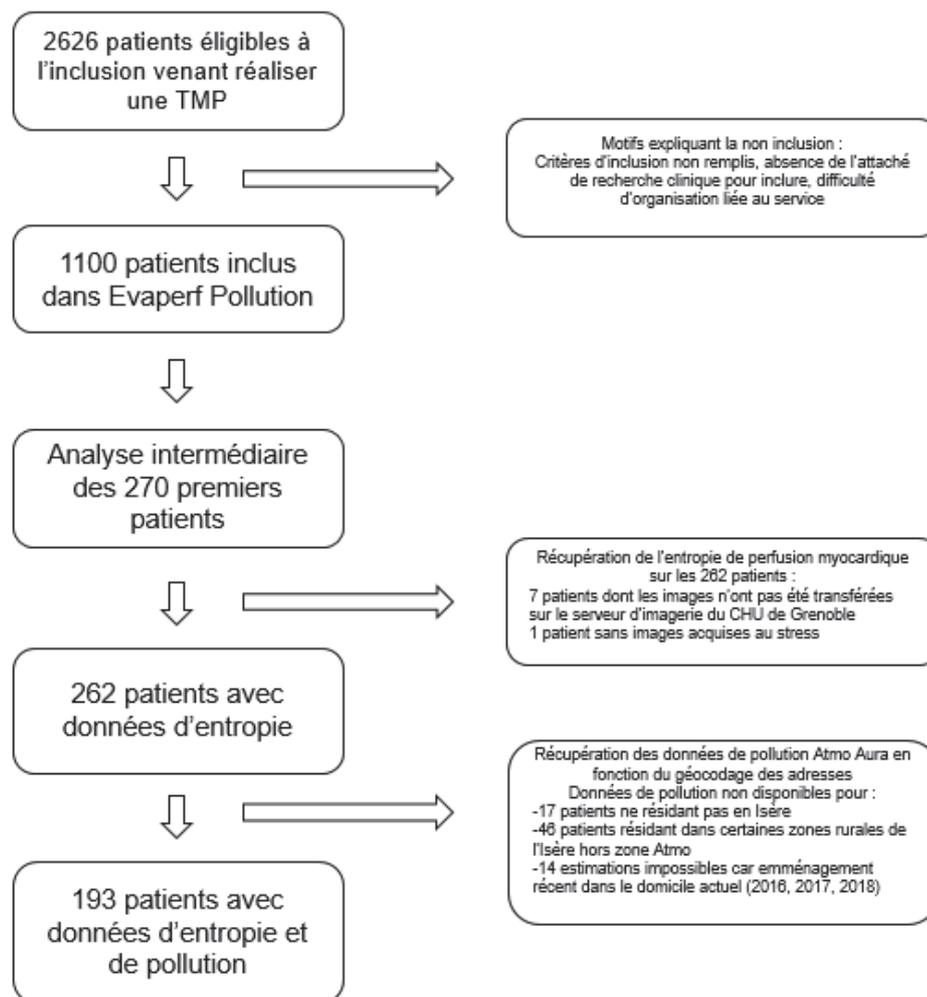
Les analyses ont été réalisées à la Clinique Universitaire de Cardiologie du CHU de Grenoble ainsi que dans l'équipe d'épidémiologie environnementale de l'IAB (*Institut for Advanced Biosciences*, Inserm-CNRS-Univ. Grenoble Alpes) avec le logiciel STATA® 14.1 (Stata Corporation, College Station, USA).

3. Résultats

A. Diagramme de flux

Du 12 juillet 2017 au 1^{er} mars 2019, 1100 patients ont été inclus dans l'étude Evaperf pollution. L'analyse intermédiaire portait sur les 270 premiers patients selon le diagramme de flux suivant (**Figure 6**).

Figure 6 : Diagramme de flux de l'étude Evaperf Pollution (restriction aux 270 premiers patients)



B. Caractéristiques de la population

Le **tableau 1** résume les caractéristiques générales de la population d'étude (270 patients) ainsi que la répartition de la population avec des données de pollution (193 patients) en fonction des niveaux de PM_{2,5}.

Parmi les 270 patients, 66% étaient des hommes et 34% des femmes ; leur âge moyen était 67,5 ans. Avant l'examen scintigraphique, 145 (54%) patients avaient déjà présenté au moins un événement cardiovasculaire (angor, infarctus, artériopathie périphérique, AVC, pontage aorto-coronarien). La valeur moyenne du SSS était de 3,22 (5^{ème}-95^{ème} percentile : 0-16), celle du SRS était de 1,83 (5^{ème}-95^{ème} percentile : 0-14), celle de l'entropie de perfusion myocardique au stress était de 4,35 (5^{ème}-95^{ème} percentile : 3,63-4,83), et celle de l'entropie de perfusion myocardique au repos étaient de 4,07 (5^{ème}-95^{ème} percentile : 3,20-4,75). Le niveau moyen des PM_{2,5} à l'adresse du domicile dans l'année précédant l'examen était de 13,8 µg/m³ (5^{ème}-50^{ème}-95^{ème} percentile : 9,8-14,3-16,6) ; 94% des sujets avaient une exposition dépassant la valeur cible de 10 µg/m³ recommandée par l'OMS.

Plusieurs facteurs ont été associés dans cette analyse non ajustée aux niveaux de pollution particulaire : les indications de scintigraphie différaient selon le niveau d'exposition, les patients plus exposés avaient plus fréquemment comme antécédent un infarctus du myocarde, une angioplastie coronaire ou un pontage aorto-coronarien. Le SRS chez les patients plus exposés était également plus élevé (**Tableau 1**).

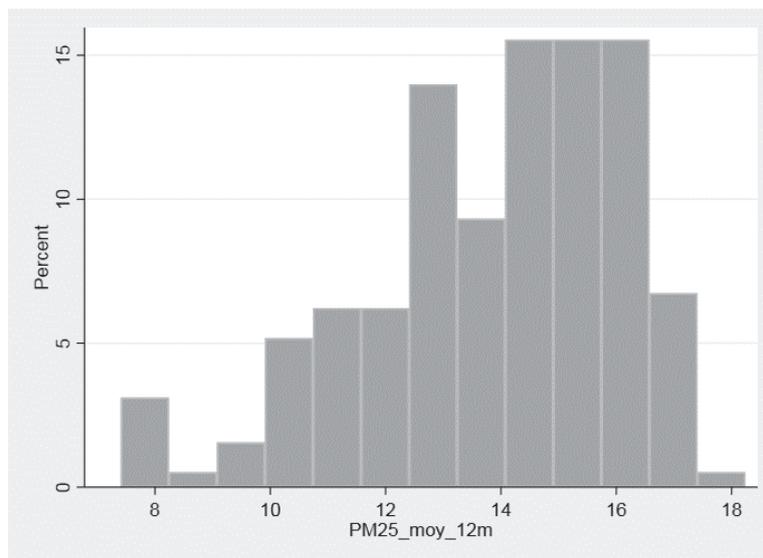
Tableau 1 : Caractéristiques de la population (270 patients de l'étude Evaperf pollution, dont 193 avec des données de pollution)

Caractéristiques	n (%) ou moyenne	Exposition aux PM _{2,5}		p ^a
		< médiane	≥ médiane	
<i>Données démographiques et sociologiques</i>				
Femmes	91 (33,7%)	37 (38,5%)	31 (32,0%)	0,34
Hommes	179 (66,3%)	59 (61,5%)	66 (68,0%)	
Age, années (moy, 5-50-95 ^{ème} percentiles)	67,5 (46,4-68,8-84,3)	67,4 (47,5-68,0-84,3)	67,9 (46,2-69,6-82,6)	0,76
IMC (kg/m ²)				0,63
IMC < 20	16 (5,9%)	9 (9,5%)	5 (5,2%)	
IMC 20-24.9	70 (26.2%)	22 (23,2%)	27 (28,1%)	
IMC 25-29.9	93 (34.83%)	31 (32,6%)	36 (37,5%)	
IMC ≥ 30	88 (32.9%)	33 (34,7%)	28 (29,2%)	
<i>Catégorie socio-économique</i>				
Premier cycle	158 (63%)	60 (66,7%)	51 (55,4%)	0,10
Baccalauréat	34 (13,5%)	8 (8,9%)	18 (19,6%)	
Enseignement supérieur	59 (23,5%)	22 (24,4%)	23 (25%)	
<i>Indication de la scintigraphie myocardique</i>				
Symptomatologie angineuse typique	9 (3.3%)	3 (3,1%)	5 (5,1%)	0,02
Symptomatologie angineuse atypique	56 (20.7%)	13 (13,6%)	28 (28,9%)	
Recherche d'une ischémie silencieuse	205 (75.9%)	80 (83,3%)	64 (66%)	
<i>Facteurs de risque cardiovasculaire</i>				
Tabagisme actif ou sévère ≤ 3 ans	53 (19.6%)	16 (16,7%)	19 (19,6%)	0,60
Dyslipidémie	163 (60%)	55 (57,9%)	61 (62,9%)	0,48
Hypertension artérielle	181 (67%)	64 (66,7%)	62 (63,9%)	0,69
Diabète	115 (43.4%)	39 (40,6%)	47 (48,4%)	0,27
Diabète avec au moins une complication microvasculaire	23 (20.1%)	9 (9,4%)	7 (7,2%)	0,59
Hérédité familiale	40 (14.9%)	11 (11,7%)	12 (12,4%)	0,89
Fréquence cardiaque de repos (bpm)	75	76	75	0,64
PAS de repos (mm Hg)	130	128	130	0,48
PAD de repos (mm Hg)	76	74	77	0,11
<i>Comorbidités</i>				
Insuffisance rénale chronique	45 (16,7%)	16 (16,7%)	20 (20,6%)	0,48
Patients dialysés	11 (4,07%)	6 (6,2%)	2 (2%)	0,14
<i>FEVG</i>				
FEVG < 40%	82 (30.6%)	28 (29,5%)	23 (24%)	0,38
FEVG 40-49%	15 (5.6%)	4 (4,2%)	8 (8,2%)	
FEVG ≥ 50%	173 (63.8)	63 (66,3%)	65 (67,8%)	
<i>Antécédent(s) cardiovasculaire(s)</i>				
Accident vasculaire cérébraux	21 (7,8%)	5 (5,2%)	10 (10,3%)	0,19
Infarctus du myocarde	53 (19.6%)	9 (9,4%)	27 (27,9%)	0,001
Angioplastie coronaire	63 (23.3%)	14 (14,6%)	32 (33%)	0,003
Pontage aorto-coronarien	29 (10.7%)	7 (7,3%)	16 (16,5%)	0,04
Artériopathie périphérique	53 (19.7%)	15 (15,8%)	25 (25,8%)	0,09
<i>Epreuve de stress réalisée</i>				
Effort	131 (48.5%)	49 (51,0%)	46 (47,5%)	0,21
Dipyridamole	100 (37%)	33 (34,4%)	40 (41,2%)	
Dobutamine	11 (4%)	8 (8,3%)	10 (10,3%)	
Mixte	28 (10.3%)	6 (6,3%)	1 (1%)	
<i>Résultat de l'épreuve de stress</i>				
Positif	17 (6.3%)	5 (5,3%)	9 (9,4%)	0,15
Négatif	225 (84.2%)	79 (84,0%)	83 (86,5%)	
Non interprétable	25 (9.3%)	10 (10,7%)	4 (4,1%)	
<i>Paramètres scintigraphiques</i>				
Pourcentage d'ischémie au stress (moy, 5-50-95 ^è percentiles)	2.9 (0-0-15)	3,0 (0-0-15)	3,5 (0-0-18)	0,55
Pourcentage de nécrose (moy, 5-50-95 ^è percentiles)	2.1 (0-0-20)	1,4 (0-0-12)	3,0 (0-0-20)	0,14

Entropie de perfusion myocardique au stress (moy, 5-50-95 ^è percentiles)	4,35 (3,63-4,45-4,83)	4,41 (3,82-4,47-4,87)	4,30 (3,26-4,42-4,80)	0,07
Entropie de perfusion myocardique au repos (moy, 5-50-95 ^è percentiles)	4,07 (3,20-4,19-4,75)	4,06 (3,19-4,19-4,75)	4,04 (3,20-4,14-4,73)	0,79
SSS (moy, 5-50-95 ^è percentiles)	3,22 (0-0-16)	2,9 (0-0-12)	4,0 (0-0-17)	0,20
SRS (moy, 5-50-95 ^è percentiles)	1,83 (0-0-14)	1,1 (0-0-8)	2,6 (0-0-16)	0,04
<i>Exposition sur l'année précédant l'examen</i>				
PM _{2,5} (µg/m ³) (moy, 5-50-95 ^è percentiles)	13,8 (9,8-14,3-16,6)	12,0 (8,0-12,6-14,2)	15,6 (14,4-15,6-17,0)	<10 ⁻⁴
Moy : moyenne, IMC : indice de masse corporelle, FEVG : fraction éjection ventriculaire gauche, PAS : Pression artérielle systolique, PAD : Pression artérielle diastolique, SSS : summed stress score, SRS : summed rest score				
a Les p-valeurs correspondent à un test du χ^2 ou de Fisher (variables catégorielles) ou à un test de Student (variables quantitatives).				

La **Figure 7** décrit la répartition de l'exposition individuelle en PM_{2,5} à l'adresse du domicile (air extérieur) dans les 12 mois précédant le recrutement, estimée à partir du modèle de dispersion atmosphérique SIRANE (source : Atmo Auvergne-Rhône-Alpes).

Figure 7 : Distribution de l'exposition aux PM_{2,5} (µg/m³) dans la population



PM25_moy_12m : Exposition annuelle aux particules fines PM_{2,5} (µg/m³)

C. Corrélation entre les paramètres scintigraphiques

Le **Tableau 2** résume la corrélation entre le SSS, le SRS et l'entropie de perfusion myocardique au stress et au repos. L'entropie de perfusion myocardique au stress était corrélée négativement de façon significative au SSS ($\beta = -0,26$, $p < 10^{-4}$) et au SRS ($\beta = -0,35$, $p < 10^{-4}$). Il n'y avait pas de corrélation significative entre l'entropie de perfusion myocardique au repos et le SSS et le SRS.

Tableau 2 : Corrélation (ρ) entre les paramètres scintigraphiques. n compris entre 253 et 262 patients sans données manquantes.

	Entropie de perfusion myocardique au stress	Entropie de perfusion myocardique au repos	SRS	SSS
Entropie de perfusion myocardique au stress	$\rho = 1$			
Entropie de perfusion myocardique au repos	$\rho = 0,24$ $p < 10^{-4}$	$\rho = 1$		
SRS	$\rho = -0,35$ $p < 10^{-4}$	$\rho = -0,11$ $p = 0,09$	$\rho = 1$	
SSS	$\rho = -0,26$ $p < 10^{-4}$	$\rho = 0,01$ $p = 0,86$	$\rho = 0,92$ $p < 10^{-4}$	$\rho = 1$

D. Facteurs associés aux paramètres scintigraphiques sans analyse de la pollution particulaire

I. Facteurs associés à des anomalies perfusionnelles au stress

Les principaux facteurs associés à des anomalies perfusionnelles au stress (SSS) sont résumés dans le **Tableau 3**.

Les principaux facteurs associés à une élévation significative du SSS étaient : le diabète ($\beta = 1,57$, $p = 0,03$), l'infarctus du myocarde ($\beta = 6,26$, $p < 10^{-4}$), une FEVG entre 40 et 49% ($\beta = 7,14$, $p < 10^{-4}$), le traitement par anti aldostérone ($\beta = 4,97$, $p < 10^{-4}$). Aucun facteur n'était associé à une baisse significative du SSS.

Quand, dans une analyse de sensibilité, nous avons ajusté les anomalies perfusionnelles sur l'entropie de perfusion myocardique au repos et au stress, l'entropie de perfusion myocardique au stress était prédictive d'anomalies perfusionnelles ($\beta = -3,57$, $p < 10^{-4}$) contrairement à l'entropie de perfusion myocardique au repos ($\beta = 0,98$, $p = 0,10$).

Tableau 3 : Facteurs associés à des anomalies perfusionnelles au stress (SSS).

Modèle de régression linéaire ajusté sur l'ensemble des variables. 251 patients sans données manquantes.

Caractéristiques	SSS (n = 251)			
	Effectif	β^a	IC 95%	p
Sexe				
Homme	168	0 (réf)		
Femme	83	-1,15	-2,53 ; 0,23	0,10
Age ^b	251	0,06	-0,6 ; 0,7	0,86
IMC				0,86 ^c
< 20 kg/m ²	16	0 (réf)		
20-24,9 kg/m ²	65	-0,86	-3,69 ; 1,97	0,55
25-29,9 kg/m ²	87	-1,23	-4,07 ; 1,60	0,39
30-34,9 kg/m ²	47	-1,53	-4,49 ; 1,43	0,31
≥ 35 kg/m ²	36	-1,50	-4,71 ; 1,72	0,36
Tabac actuel				
Non	218	0 (réf)		
Oui	33	0,34	-1,63 ; 2,30	0,74
Hypertension artérielle				
Non	86	0 (réf)		
Oui	165	-0,13	-1,75 ; 1,49	0,87
Diabète				
Non	143	0 (réf)		
Oui	108	1,57	0,19 ; 2,95	0,03
Insuffisance rénale chronique				
Non	211	0 (réf)		
Oui	40	0,50	-1,30 ; 2,30	0,59
FEVG				< 10 ⁻⁴ ^c
< 40%	80	0 (réf)		
40-49%	15	7,14	4,00 ; 9,96	< 10 ⁻⁴
≥ 50%	156	-0,87	-2,36 ; 0,35	0,21
Infarctus du myocarde				
Non	201	0 (réf)		
Oui	50	6,26	4,45 ; 8,08	< 10 ⁻⁴
Traitement par bêta bloquant				
Non	145	0 (réf)		
Oui	106	-0,04	-1,53 ; 1,46	0,96
Traitement par statine				
Non	115	0 (réf)		
Oui	136	0,11	-1,29 ; 1,51	0,89
Traitement par IEC ou ARA II				
Non	127	0 (réf)		
Oui	124	0,77	-0,69 ; 2,24	0,29
Traitement par Anti aldostérone				
Non	234	0 (réf)		
Oui	17	4,97	2,43 ; 7,51	< 10 ⁻⁴
<i>IC : intervalle de confiance, IMC : index de masse corporelle, FEVG : fraction éjection ventriculaire gauche, SSS : summed stress score, IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion, ARA II : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, réf : référence</i>				
Variabilité expliquée : R ² = 43%				

<p>^a Le paramètre bêta indique la variation moyenne ajustée du SSS dans la catégorie indiquée</p> <p>^b Pour une augmentation de 10 ans</p> <p>^c p du test d'hétérogénéité entre catégories</p>

II. Facteurs associés à des anomalies perfusionnelles au repos

Les principaux facteurs associés à des anomalies perfusionnelles au repos (SRS) sont résumés dans le **Tableau 4**.

Les principaux facteurs associés à une élévation significative du SRS dans cette première analyse étaient : le diabète ($\beta = 1,52$, $p = 0,01$), l'infarctus du myocarde ($\beta = 5,81$, $p < 10^{-4}$), une FEVG entre 40 et 49% ($\beta = 2,95$, $p = 0,03$), le traitement par anti aldostérone ($\beta = 5,56$, $p < 10^{-4}$). Aucun facteur n'était associé à une baisse significative du SSS.

Quand, dans une analyse de sensibilité, nous avons ajusté les anomalies perfusionnelles de repos sur l'entropie de perfusion myocardique au stress et au repos, l'entropie de perfusion myocardique au stress était également prédictive d'anomalies perfusionnelles ($\beta = -3,81$, $p < 10^{-4}$), contrairement à l'entropie de perfusion myocardique au repos ($\beta = 0,22$, $p = 0,66$).

Tableau 4 : Facteurs associés à des anomalies perfusionnelles au repos (SRS).
Modèle de régression linéaire ajusté sur l'ensemble des variables. 246 patients sans données manquantes.

Caractéristiques	SRS (n = 246)			
	Effectif	β^a	IC 95%	p
Sexe				
Homme	163	0 (réf)		
Femme	83	-1,02	-2,19 ; 0,15	0,09
Age ^b	246	-0,11	-0,66 ; 0,44	0,70
IMC				0,27 ^c
< 20 kg/m ²	16	0 (réf)		
20-24,9 kg/m ²	63	-0,37	-2,76 ; 2,03	0,76
25-29,9 kg/m ²	86	-1,36	-3,77 ; 1,03	0,26
30-34,9 kg/m ²	47	-1,52	-4,03 ; 0,98	0,23
≥ 35 kg/m ²	34	-2,35	-5,10 ; 0,40	0,09
Tabac actuel				
Non	216	0 (réf)		
Oui	30	-0,94	-2,67 ; 0,78	0,28
Hypertension artérielle				
Non	85	0 (réf)		
Oui	161	-0,98	-2,36 ; 0,40	0,16
Diabète				
Non	139	0 (réf)		
Oui	107	1,52	0,34 ; 2,70	0,01
Insuffisance rénale chronique				
Non	206	0 (réf)		
Oui	40	0,57	-0,96 ; 2,10	0,46
FEVG				0,002 ^c
< 40%	79	0 (réf)		
40-49%	14	2,95	0,34 ; 5,56	0,03
≥ 50%	153	-1,12	-2,29 ; 0,05	0,06
Infarctus du myocarde				
Non	198	0 (réf)		
Oui	48	5,81	4,26 ; 7,36	< 10 ⁻⁴
Traitement par bêta bloquant				
Non	142	0 (réf)		
Oui	104	-0,26	-1,54 ; 1,02	0,67
Traitement par statine				
Non	114	0 (réf)		
Oui	132	-0,18	-1,37 ; 1,01	0,77
Traitement par IEC ou ARA II				
Non	124	0 (réf)		
Oui	122	1,23	-0,04 ; 2,49	0,06
Traitement par Anti aldostérone				
Non	229	0 (réf)		
Oui	17	5,56	-0,37 ; 0,01	< 10 ⁻⁴
<i>IC : intervalle de confiance, SRS : summed rest score, IMC : index de masse corporelle, FEVG : Fraction éjection ventriculaire gauche, IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion, ARA II : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, réf : référence</i>				
Variabilité expliquée : R ² = 42%				
^a Le paramètre bêta indique la variation moyenne ajustée du SRS dans la catégorie indiquée				
^b Pour une augmentation de 10 ans				
^c p du test d'hétérogénéité entre catégories				

III. Facteurs associés à l'entropie de perfusion myocardique au stress

Le **Tableau 5** résume les principaux facteurs associés à l'entropie de perfusion myocardique au stress.

Les principaux facteurs associés à une élévation significative de l'entropie de perfusion myocardique au stress dans cette première analyse étaient : un IMC ≥ 35 kg/m² ($\beta = 0,25$, $p = 0,04$), une FEVG $\geq 50\%$ ($\beta = 0,11$, $p = 0,02$). Ceux réduisant l'index de façon significative étaient : le sexe féminin ($\beta = -0,21$, $p < 10^{-4}$), le traitement par IEC ou ARA II ($\beta = -0,12$, $p = 0,03$) et le diabète ($\beta = -0,15$, $p = 0,007$).

Tableau 5 : Facteurs associés à l'entropie de perfusion myocardique au stress. Modèle de régression linéaire ajusté sur l'ensemble des variables. 250 patients sans données manquantes.

Caractéristiques	Entropie de perfusion myocardique au stress (n = 250)			
	Effectif	β^a	IC 95%	p
Sexe				
Homme	167	0 (réf)		
Femme	83	-0,21	-0,31 ; -0,10	<10 ⁻⁴
Age ^b	250	0,01	-0,03 ; 0,06	0,54
IMC				0,01 ^c
< 20 kg/m ²	16	0 (réf)		
20-24,9 kg/m ²	65	-0,05	-0,27 ; 0,16	0,61
25-29,9 kg/m ²	86	0,03	-0,21 ; 0,21	0,98
30-34,9 kg/m ²	47	0,07	-0,15 ; 0,29	0,55
≥ 35 kg/m ²	36	0,25	0,01 ; 0,50	0,04
Tabac actuel				
Non	217	0 (réf)		
Oui	33	0,08	-0,07 ; 0,22	0,31
Hypertension artérielle				
Non	86	0 (réf)		
Oui	164	0,08	-0,04 ; 0,20	0,21
Diabète				
Non	142	0 (réf)		
Oui	108	-0,15	-0,27 ; -0,04	0,007
Diabète avec au moins une complication microvasculaire				
Non	227	0 (réf)		
Oui	23	0,13	-0,06 ; 0,30	0,17
Insuffisance rénale chronique				
Non	210	0 (réf)		
Oui	40	0,10	-0,03 ; 0,24	0,14
FEVG				0,05 ^c
< 40%	80	0 (réf)		
40-49%	15	-0,02	-0,25 ; 0,20	0,87
≥ 50%	155	0,11	0,02 ; 0,22	0,02
Infarctus du myocarde				
Non	201	0 (réf)		
Oui	49	-0,07	-0,21 ; 0,06	0,29
Traitement par bêta bloquant				
Non	145	0 (réf)		
Oui	105	-0,04	-0,15 ; 0,07	0,48
Traitement par statine				
Non	115	0 (réf)		
Oui	135	0,07	-0,03 ; 0,18	0,16
Traitement par IEC ou ARA II				
Non	127	0 (réf)		
Oui	123	-0,12	-0,23 ; -0,01	0,03
Traitement par Anti aldostérone				
Non	233	0 (réf)		
Oui	17	-0,18	-0,37 ; 0,01	0,07

IC : intervalle de confiance, IMC : index de masse corporelle, FEVG : fraction éjection ventriculaire gauche, SSS : summed stress score, IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion, ARA II : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, réf : référence

Variabilité expliquée : $R^2 = 20\%$

^a Le paramètre bêta indique la variation moyenne ajustée de l'entropie de perfusion myocardique au stress dans la catégorie indiquée

^b Pour une augmentation de 10 ans

^c p du test d'hétérogénéité entre catégories

E. Relation entre pollution et paramètres scintigraphiques

I. Analyses univariées

Le **Tableau 6** résume l'effet estimé de l'exposition individuelle aux $PM_{2,5}$ sur le SSS, le SRS et l'entropie de perfusion myocardique au stress (Modèle 1 : M1).

Sans ajustement, chaque augmentation de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ du niveau de particules fines $PM_{2,5}$ était associée à une augmentation de la valeur moyenne du SSS ($\beta = 0,49$, $p = 0,02$), du SRS ($\beta = 0,48$, $p = 0,004$) mais pas à une augmentation de la valeur moyenne de l'entropie de perfusion myocardique au stress ($\beta = -0,01$, $p = 0,35$) (**Tableau 6**).

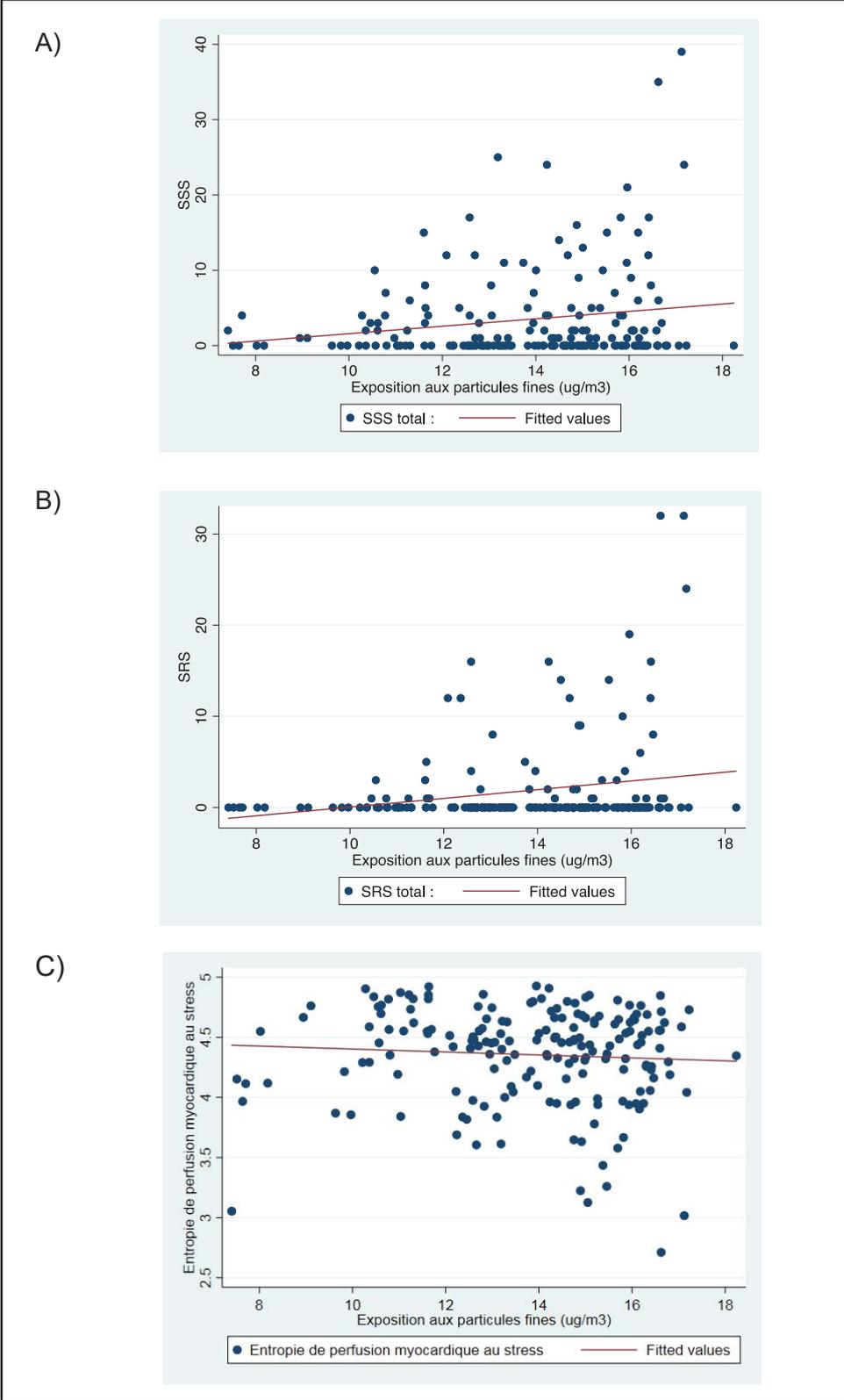
Tableau 6 : Effet estimé de l'exposition individuelle aux PM_{2,5} sur le SSS, le SRS et l'entropie de perfusion myocardique au stress. Modèle M1 (régression linéaire non ajustée). n compris entre 180 et 185 patients sans données manquantes.

Modèle	Variations brutes des paramètres scintigraphiques		
	β	IC 95%	p
SSS PM _{2,5} ^a	0,49	0,09 ; 0,89	0,02
SRS PM _{2,5} ^a	0,48	0,15 ; 0,80	0,004
MPE stress PM _{2,5} ^a	-0,01	-0,04 ; 0,01	0,35
<p><i>IC : intervalle de confiance, SSS : summed stress score, SRS : summed rest score, MPE stress : entropie de perfusion myocardique au stress</i></p> <p>^a Le paramètre β est donné pour chaque augmentation de 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de l'exposition annuelle aux PM_{2,5}</p> <p>Variabilité expliquée par le modèle : R² = 3% pour le SSS, R² = 4% pour le SRS, R² = 0,5% pour la MPE stress.</p>			

La **Figure 8** décrit l'association brute entre niveaux de particules fines et A) le SSS, B) le SRS, et C) l'entropie de perfusion myocardique au stress.

Figure 8 : Association brute entre niveaux de particules fines et A) le SSS, B) le SRS, C) l'entropie de perfusion myocardique au stress.

Les droites correspondent aux valeurs prédites par le modèle de régression linéaire brut M1.



II. Analyses multivariées

Le **Tableau 7** résume la variation moyenne des paramètres scintigraphiques avec l'exposition chronique individuelle aux $PM_{2,5}$, avec et sans ajustements sur les facteurs de confusion potentiels, et après ajustement sur les facteurs intermédiaires potentiels.

Le modèle univarié (M1) déjà donné dans le **Tableau 6** indiquait des associations brutes entre $PM_{2,5}$ et SSS, SRS, Entropie de perfusion myocardique. Le modèle 2 (M2), modèle ajusté sur les facteurs de confusion potentiels mais pas sur les facteurs susceptibles d'être une conséquence de l'exposition, était toujours en faveur d'une augmentation de la valeur moyenne du SSS en fonction des niveaux de particules fines. Cette variation, pour chaque augmentation de $1 \mu g/m^3$ des niveaux de particules fines restait proche de celle observée sans ajustement ($\beta = 0,51$, $p = 0,02$). Quand, dans une analyse de sensibilité, nous avons exclus les deux sujets dont le SSS dépassait 30, l'association était atténuée ($\beta = 0,29$, $p = 0,10$). Enfin, quand nous avons aussi ajusté sur les facteurs pouvant être des facteurs intermédiaires (Modèle 3 : M3), il n'y avait plus d'élément en faveur d'un lien entre pollution atmosphérique et SSS ($\beta = -0,04$, $p = 0,81$).

De manière similaire pour le SRS, le modèle 2 ajusté sur les seuls facteurs de confusion restait proche du modèle non ajusté M1 ($\beta = 0,47$, $p = 0,008$). Quand, dans une analyse de sensibilité, nous avons exclus les trois sujets dont le SRS dépassait 20, l'association était atténuée ($\beta = 0,19$, $p = 0,15$). Enfin, quand nous avons aussi ajusté sur les facteurs intermédiaires : Modèle 3 (M3), aucun lien entre pollution et SRS n'a été retrouvé ($\beta = 0,01$, $p = 1$).

Concernant l'entropie de perfusion myocardique au stress, aucun des 3 modèles M1, M2 et M3, n'était en faveur d'une association avec les niveaux de pollution particulaire. Quand, dans une analyse de sensibilité, nous avons exclus les 6 sujets dans le Modèle 2 dont l'entropie de perfusion myocardique au stress était inférieure à 3,5 : il n'y avait toujours pas d'association retrouvée ($\beta = -0,13$, $p = 0,24$).

Pour caractériser de façon plus précise l'association entre pollution particulaire et paramètres scintigraphiques, le **Tableau 7** indique également la variation moyenne des paramètres scintigraphiques avec l'exposition chronique individuelle aux $PM_{2,5}$ catégorisée en tertiles d'exposition. 3 niveaux d'exposition croissants ont été ainsi décrits : intervalle intertertile 1 (IIT 1), intervalle intertertile 2 et intervalle intertertile 3. Lorsque les $PM_{2,5}$ étaient considérés en tertiles, le modèle 1 et 2 étaient en faveur d'une augmentation de la valeur moyenne du SSS et du SRS plus le niveau d'exposition aux $PM_{2,5}$ augmentait (Modèle 2 pour les patients les plus exposés : ($\beta = 2,44$, $p = 0,04$) pour le SSS et ($\beta = 1,99$, $p = 0,04$) pour le SRS). A l'inverse, le modèle 2 était en faveur d'une diminution de l'entropie de perfusion myocardique au stress chez les patients les plus exposés ($\beta = -0,15$, $p = 0,04$). Le modèle 3 (M3) ne retrouvait toujours pas de lien entre pollution et SSS, SRS, entropie de perfusion myocardique au stress même une fois la pollution catégorisée en tertile.

Tableau 7 : Variation moyenne des paramètres scintigraphiques avec l'exposition chronique individuelle aux PM_{2,5}, avec et sans ajustements sur les facteurs de confusion potentiels, et après ajustement sur les facteurs intermédiaires. n compris entre 166 et 185 patients sans données manquantes.

	Modèle univarié (M1)		Modèle ajusté (M2) ^a		Modèle « complet » (M3) ^b	
	β et IC 95%	p	β et IC 95%	p	β et IC 95%	p
SSS						
PM _{2,5} ^c	0,49 [0,09 ; 0,89]	0,02	0,51 [0,10 ; 0,93]	0,02	-0,04 [-0,41 ; 0,32]	0,81
PM _{2,5} ^d						
IIT 1	0 (réf)		0 (réf)		0 (réf)	
IIT 2	0,86 [-1,34 ; 3,07]	0,44	1,01 [-1,39 ; 3,41]	0,41	0,14 [-1,83 ; 2,12]	0,89
IIT 3	2,42 [0,22 ; 4,63]	0,03	2,44 [0,14 ; 4,74]	0,04	-0,25 [-2,21 ; 1,70]	0,80
SRS						
PM _{2,5} ^c	0,48 [0,15 ; 0,80]	0,004	0,47 [0,12 ; 0,82]	0,008	0,01 [-0,31 ; 0,31]	1
PM _{2,5} ^d						
IIT 1	0 (réf)		0 (réf)		0 (réf)	
IIT 2	0,22 [-1,61 ; 2,04]	0,82	0,53 [-1,50 ; 2,57]	0,61	0,05 [-1,64 ; 1,74]	0,96
IIT 3	2,02 [0,21 ; 3,83]	0,03	1,99 [0,06 ; 3,91]	0,04	-0,20 [-1,85 ; 1,44]	0,81
MPE stress						
PM _{2,5} ^c	-0,01 [-0,04 ; 0,01]	0,35	-0,02 [-0,04 ; 0,006]	0,13	-0,01 [-0,04 ; 0,02]	0,62
PM _{2,5} ^d						
IIT 1	0 (réf)		0 (réf)		0 (réf)	
IIT 2	-0,05 [-0,20 ; 0,09]	0,45	-0,09 [-0,24 ; 0,06]	0,24	-0,08 [-0,23 ; 0,07]	0,30
IIT 3	-0,12 [-0,26 ; 0,02]	0,10	-0,15 [-0,29 ; -0,01]	0,04	-0,09 [-0,24 ; 0,06]	0,23

IC : intervalle de confiance, SSS : summed stress score, SRS : summed rest score, MPE stress : entropie de perfusion myocardique au stress

^a Le modèle M2 était ajusté sur le sexe, l'âge, le tabagisme actif, l'index de masse corporelle, l'insuffisance rénale chronique, la catégorie socio-économique.

^b Le modèle M3 était ajusté sur les facteurs présents dans M1 ainsi que sur le diabète, l'hypertension artérielle, la FEVG, l'antécédent d'infarctus du myocarde, le traitement par bêta bloquant, anti aldostérone, inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, statines.

^c Le paramètre β est donné pour chaque augmentation de 1 µg/m³ de l'exposition annuelle aux PM_{2,5}.

^d Variation moyenne des paramètres scintigraphiques avec l'exposition chronique individuelle aux PM_{2,5} catégorisée en tertiles d'exposition (Intervalle intertertile (IIT) 1, 2 et 3)

Variabilité expliquée du modèle 2 avec la variable PM_{2,5} en continu (en µg/m³) : R² = 11% pour le SSS, R² = 11% pour le SRS, R² = 13% pour la MPE stress.

Variabilité expliquée du modèle 2 avec la variable PM_{2,5} catégorisée en tertiles : R² = 10% pour le SSS, R² = 9% pour le SRS, R² = 15% pour la MPE stress.

4. Discussion

- Comparaison avec la littérature :

A notre connaissance, aucune étude n'a cherché à évaluer chez des patients exposés à la pollution particulaire, la recherche d'ischémie myocardique via un examen non invasif. Dans cette analyse auprès de 270 patients, nous avons observé un lien entre une exposition chronique aux particules fines $PM_{2,5}$ et des anomalies perfusionnelles en scintigraphie (notamment l'ischémie et la nécrose) sans et après ajustement sur certaines caractéristiques individuelles tels que la catégorie socio-économique et l'IMC. Cependant après ajustement sur les principaux facteurs de risque cardiovasculaires et antécédents d'événements cardiovasculaires tels que l'hypertension artérielle, le diabète ou l'antécédent d'infarctus, il n'y avait plus d'association nette entre les niveaux de particules fines et les scores d'ischémie, nécrose. Il n'est pas aisé d'interpréter avec certitude ces résultats. Ces facteurs de risque cardiovasculaires, ainsi que les antécédents d'événements cardiovasculaires peuvent être influencés par l'exposition aux polluants atmosphériques (dont les niveaux ont peu varié d'une année sur l'autre chez les sujets n'ayant pas déménagé et donc possiblement proche du niveau avant l'événement). En conséquence, ils peuvent être vus comme des facteurs intermédiaires dans la relation entre exposition aux particules fines et paramètres scintigraphiques. Dans cette situation, il ne faut pas ajuster sur ces facteurs et ce sont les résultats du modèle M2 qui doivent être considérés comme pertinents du point de vue de la caractérisation des liens entre particules fines et paramètres scintigraphiques. Bien qu'il n'y ait pas d'étude caractérisant ces liens, la littérature souligne le rôle néfaste des $PM_{2,5}$ sur le risque d'infarctus du myocarde et de mortalité par coronaropathie (31), ce qui est en faveur d'un effet sur le réseau coronaire épicaudique. De nombreuses preuves scientifiques

considèrent ainsi la pollution atmosphérique comme un véritable facteur de risque cardiovasculaire à part entière. En fonction du niveau d'exposition à la pollution et des facteurs de risques associés qui diffèrent selon les régions géographiques et les populations, la pollution pourrait se révéler être le facteur prédominant ou un facteur associé voir un *trigger* d'ischémie myocardique (13,14,21).

Notre index, l'entropie de perfusion myocardique, analysant la microcirculation est, quant à lui, non associé à l'exposition aux PM_{2,5}. A notre connaissance, aucune étude n'a cherché à évaluer chez des patients exposés à la pollution particulaire, l'atteinte de la microcirculation coronarienne *via* un examen non invasif ou invasif. Chez l'animal, deux études toxicologiques ont suggéré une atteinte microcirculatoire sur le réseau mésentérique et coronarien chez des rats exposés à un mélange de particules fines provenant d'activités minières avec un sur risque pour les PM_{0.1} (141,142). Une seule étude suggère chez l'homme, une baisse des performances à l'effort chez des volontaires sains exposés à un air comprenant du monoxyde carbone à des concentrations usuelles urbaines et pratiquant une tomoscintigraphie d'effort, bien qu'aucune modification électrique ou d'anomalie de perfusion myocardique n'a été relevées (143). Ainsi, sous réserve d'un défaut de puissance, l'impact de l'exposition aux PM_{2,5} sur l'atteinte microcirculatoire paraît moins fort que sur les troncs épicaudiques.

Aucun élément comparatif n'est disponible dans la littérature quant à l'étude des déterminants de l'entropie de perfusion myocardique au stress comme au repos. Nous avons montré que l'IMC ≥ 35 kg/m² était associé à une élévation de l'entropie de perfusion myocardique au stress. Il est maintenant bien établi que l'obésité favorise une atteinte microcirculatoire coronarienne (144). Le diabète abaissait l'entropie dans

cette analyse alors que les patients pré et diabétiques ont une atteinte microcirculatoire coronarienne et périphérique bien établies (80,145). Ceci peut s'expliquer d'une part, comme il a été montré dans un travail précédent de notre équipe, sur un modèle animal, chez certaines souris diabétiques, l'atteinte de la microcirculation pouvait être très diffuse et sévère rendant le signal plus homogène (146). D'autre part, les diabétiques de notre étude étaient majoritairement ischémiques (corrélation nette négative entre score d'ischémie et entropie de perfusion). Le syndrome X est plus fréquemment décrit chez les femmes, avec comme explication, une possible atteinte microcirculatoire plus fréquente (147). Pourtant, dans ce travail, les femmes étaient moins hétérogènes.

Alors que les travaux de Johnson et Gould avaient montré que, plus la perfusion au repos était hétérogène, et plus les anomalies perfusionnelles au stress était importante, nous retrouvons une corrélation négative nette entre l'entropie de perfusion myocardique au stress (index d'hétérogénéité) et les scores d'ischémie et nécrose (120). Nous expliquons partiellement ces résultats par des étapes de normalisation permettant ensuite le calcul de l'index. En effet, l'entropie de perfusion myocardique, calculée dans notre travail, ne reflète pas la stricte réalité en terme d'analyse du signal car les différentes étapes de normalisation nécessitent de recalibrer les signaux inférieurs à 50% et supérieurs à 85% dans une fenêtre de 50 à 85%. C'est le cas des segments ischémiques au stress (SSS élevé) ou nécrosées au repos (SRS élevé) (signaux faibles). Cela permet à l'index d'étudier préférentiellement une hétérogénéité généralisée de perfusion lié à une atteinte microcirculatoire mais ne renseigne pas sur une potentielle ischémie ou nécrose qui traduirait une atteinte épiscopardique. Au final, ces étapes ont tendance à abaisser l'index en cas de myocarde très ischémiques ou nécrosées et donc rendre la perfusion plus homogène. Une FEVG

≥ 50% a été associée à une élévation de l'entropie au stress par rapport à une FEVG moindre dans ce travail. Ceci était ainsi potentiellement expliquée par le fait que les patients avec une FEVG basse étaient en majorité coronariens, l'entropie était donc plus basse du fait des étapes de normalisation précédemment décrites.

Jusqu'à présent, une seule équipe a tenté de mettre en évidence l'atteinte de la microcirculation coronaire par TMP autrement que par la mesure de la réserve coronaire mais bien directement par l'étude de la perfusion myocardique (148). L'hypothèse de cette équipe allemande était que la distribution hétérogène du traceur au repos dans le myocarde reflétait une atteinte microcirculatoire. 37 patients présentant de l'angor et sans lésion épicaudique à la coronarographie ont été inclus (148). Les auteurs ont constaté, en invasif, une réduction de la vitesse du flux sanguin dans les coronaires au repos chez les patients présentant une hétérogénéité perfusionnelle de repos. Cette réduction du flux pourrait s'expliquer par des phénomènes de ralentissement des flux coronaires en cas d'atteinte microcirculatoire précédemment décrits dans la littérature (149). Probablement que nos travaux sur l'index permettront de mieux caractériser son comportement dans différents sous-groupes comme l'étude Evacory (NCT 01995955) qui étudie aussi les corrélations entre les mesures non invasives et invasives de l'atteinte microcirculatoire coronaire.

- **Perspectives de travail :**

Plusieurs projets sont en cours d'élaboration afin d'optimiser l'analyse du signal de perfusion myocardique.

L'entropie de perfusion myocardique est donnée pour l'ensemble du myocarde. Il n'était techniquement pas possible de calculer l'index pour chacun des 17 segments myocardiques au début de l'étude. La segmentation du myocarde est maintenant réalisable et l'index peut être calculé dans les différents territoires des troncs épicaux. Cela permettrait d'analyser plus régionalement l'atteinte microcirculatoire dans un prochain travail. D'une part, cela permettrait d'analyser plus finement les segments indemnes de lésions épicaux (avec le risque actuel de sous-estimer l'index en cas d'une partie importante du myocarde ischémique ou nécrosé). D'autre part, il serait intéressant d'arriver à mettre en évidence une hétérogénéité de perfusion dans les territoires portant une lésion épicaux car atteinte macro et microcirculatoire coexistent. Pour cela, il faudrait d'une part connaître l'anatomie coronaire de tous les patients (ce qui n'est pas le cas pour notre étude) et d'autre part, réussir à mieux caractériser la perfusion dans les territoires ischémiques au stress ou nécrosés au repos.

Les images de tomoscintigraphie myocardique utilisées par le logiciel pour le calcul de l'entropie de perfusion myocardique ont toutes été sélectionnées par le même médecin. Une automatisation de ce processus, sera à réfléchir pour diffuser l'outil à d'autres équipes et le rendre accessible à un plus grand nombre de patients. Il faudra également attendre la fin du suivi de l'étude Evaperf Pollution pour obtenir des données pronostiques de l'index en terme de morbidité cardiovasculaire. En

effet, seuls les index simples d'utilisation, reproductibles et reliés à des évènements cardiovasculaires majeurs ont un avenir dans le domaine cardiologique. Au-delà de la création d'un nouvel index, l'avenir de l'imagerie cardiologique tend probablement vers une médecine personnalisée et guidée par les techniques d'imagerie.

Identifier une atteinte microcirculatoire coronarienne permet de mieux cibler les patients à risque d'évènements cardiovasculaires que ce soit à un stade précoce de la maladie coronaire (même en l'absence d'atteinte macrocirculatoire) ou dans les cardiomyopathies. Certaines thérapeutiques (150) (statine, inhibiteur de l'enzyme de conversion, bêtabloquants (151,152), anti aldostérone (153)) pourraient par ailleurs réduire la sévérité de l'atteinte microcirculatoire chez ces patients. La prise d'IEC ou d'ARA II a été associée à une entropie de perfusion myocardique au stress plus basse dans ce travail. Pour autant, nous manquons de données quant à l'amélioration du pronostic en cas de traitement précoce de ces patients à risque élevé d'évènements.

- **Limites :**

Ce travail est l'analyse intermédiaire de l'étude Evaperf Pollution, étudiant les 270 premiers patients (nombre de sujets nécessaires : 1600, nombre de sujet inclus au 01/03/2019 : 1100). Au sein des 270 premiers patients, du fait d'une absence de certaines données de pollution et d'entropie, le nombre final de patients a été réduit à 193 patients. Les résultats devront donc être confirmés lors de l'analyse définitive (défaut de puissance).

La principale limite des études épidémiologiques sur la pollution de l'air concerne la mesure de l'exposition individuelle. Dans le cadre d'Evaperf Pollution,

l'exposition de l'individu est estimée en fonction de l'adresse de domiciliation, et extrapolée *via* les concentrations mesurées par les stations de mesure plus ou moins éloignées du domicile (les stations de mesure étant réparties de façon non homogène sur l'ensemble de la région Rhône Alpes Auvergne). Une erreur de mesure des niveaux d'exposition est possible car les niveaux dans l'air intérieur, qui diffèrent de ceux dans l'air extérieur ne sont pas pris en compte (154). Pour estimer au mieux l'exposition individuelle à la pollution particulaire, des capteurs de pollution portés par chaque individu est le moyen le plus efficace d'obtenir des données de pollution les plus personnalisées. Il a également été relevé dans la littérature (47,57) l'importance de préciser le statut professionnel actif ou inactif (chômage, retraite, invalidité) des patients exposés. En effet, dans le cas d'une zone de domiciliation très exposée aux polluants de l'air, le sujet inactif sera plus fréquemment à son domicile et donc plus exposé que le sujet actif qui se rend quotidiennement sur son lieu de travail. De même, l'adresse du lieu de travail doit être prise en compte dans l'analyse de l'exposition. Dans le cadre de cette étude, le statut actif ou inactif ainsi que les adresses de résidence principale et professionnelles étaient systématiquement renseignés à l'inclusion. Cependant, nous avons été confrontés à la complexité des patients effectuant des emplois avec déplacements multiples (chauffeur, commerciaux..); dans ce cas l'adresse professionnelle n'était pas fiable en terme d'exposition. Une analyse détaillée de la profession et des déplacements n'a pas pu être réalisée dans ce premier travail. Nous n'avons donc pas pris en compte l'adresse professionnelle pour ce motif.

Contrairement à Gould *et al.* qui ont étudié l'index d'homogénéité sur des volontaires sains et ont fixé comme seuil pathologique – 2 déviations standards par rapport aux valeurs des sujets sains, il n'a pas été réalisé d'analyse de l'entropie de perfusion myocardique sur des volontaires sains, nous n'avons donc pas de valeurs

dites « normales » pour fixer un seuil d'hétérogénéité (120). Théoriquement, une image totalement homogène, soit pour une image composée d'une seule valeur de pixel, l'entropie de perfusion serait de 0. A l'inverse, l'image théoriquement la plus hétérogène possible, soit pour une image où les 35 valeurs sont exprimées avec une probabilité équivalente, l'entropie serait de 5.12. Le seuil de la MPE $> 4,06$ est le seuil pronostique d'événements cardiovasculaires dans la population à faible risque de l'étude Promhété (130). Nous ne disposons pas pour l'instant de seuil d'entropie de perfusion myocardique dans une population à haut risque qui serait pronostique d'événements cardiovasculaires. Le seuil d'entropie moyen au stress dans notre travail était de 4,35 dans une population hétérogène venant réaliser une scintigraphie myocardique pour des motifs distincts. Le seuil dit hétérogène est donc moindre, mais non connu pour l'instant. Un prochain travail sera de définir ce seuil.

5. Conclusion

La microcirculation coronaire est très impliquée dans la pathologie cardiovasculaire *via* de multiples cadres nosologiques et son atteinte fortement pronostique en terme de morbidité cardiovasculaire. La mettre en évidence est complexe. L'entropie de perfusion myocardique est un nouvel outil développé par notre équipe qui évalue l'hétérogénéité de perfusion en tomoscintigraphie de perfusion myocardique et reflète dans notre hypothèse l'atteinte microcirculatoire coronarienne.

La pollution atmosphérique est désormais reconnue comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant à prendre en compte dans le développement et la progression des maladies cardiovasculaires. Le rôle pathogène de la pollution atmosphérique sur la microcirculation coronarienne est fortement suspecté même si tous les mécanismes impliqués ne sont pas connus à ce jour. La pollution de l'air est le principal facteur environnemental contrôlable pour l'homme. Améliorer la qualité de l'air au niveau mondial nécessite plus largement une réflexion sur un changement de nos modes de vies (gestion de l'énergie, du transport, de la consommation, modifications des activités domestiques, réduction des inégalités de développement à l'échelle mondiale).

L'étude Evaperf pollution a pour objectif principal de préciser les facteurs influençant les index de perfusion (ischémie, nécrose, entropie de perfusion myocardique), dont les polluants atmosphériques. Ce travail est une analyse intermédiaire et porte sur les 270 premiers patients. L'entropie de perfusion myocardique au stress est corrélée négativement aux scores d'ischémie et de nécrose. L'exposition accrue en pollution particulaire PM_{2,5} est associée à une

élévation des scores d'ischémie et de nécrose dans le modèle non ajusté mais n'est pas associée à une élévation de l'entropie de perfusion myocardique. Il faudra confirmer ces résultats au terme de l'étude Evaperf pollution.

Au-delà d'une prise en charge standardisée des facteurs de risques cardiovasculaires classiques, intégrer l'exposition aux polluants de nos patients témoigne d'une prise en charge nouvelle, globale et individualisée du patient en cardiologie.

6. Conclusion paginée

THÈSE SOUTENUE PAR : Océane BOUCHOT

TITRE :

FACTEURS INFLUENÇANT LES INDEX DE PERFUSION MYOCARDIQUE EN
TOMOSCINTIGRAPHIE - INFLUENCE DES POLLUANTS ATMOSPHERIQUES
RESULTATS INTERMEDIAIRES DE L'ETUDE EVAPERF POLLUTION

CONCLUSION :

La microcirculation coronaire est très impliquée dans la pathologie cardiovasculaire via de multiples cadres nosologiques et son atteinte fortement pronostique en terme de morbidité cardiovasculaire. La mettre en évidence est complexe. L'entropie de perfusion myocardique est un nouvel outil développé par notre équipe qui évalue l'hétérogénéité de perfusion en tomoscintigraphie de perfusion myocardique et reflète dans notre hypothèse l'atteinte microcirculatoire coronarienne.

La pollution atmosphérique est désormais reconnue comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant à prendre en compte dans le développement et la progression des maladies cardiovasculaires. Le rôle pathogène de la pollution atmosphérique sur la microcirculation coronarienne est fortement suspecté même si tous les mécanismes impliqués ne sont pas connus à ce jour. La pollution de l'air est le principal facteur environnemental contrôlable pour l'homme. Améliorer la qualité de l'air au niveau mondial nécessite plus largement une réflexion sur un changement de nos modes de vies (gestion de l'énergie, du transport, de la consommation, modifications des activités domestiques, réduction des inégalités de développement à l'échelle mondiale).

L'étude Evaperf pollution a pour objectif principal de préciser les facteurs influençant les index de perfusion (ischémie, nécrose, entropie de perfusion myocardique), dont les polluants atmosphériques. Ce travail est une analyse intermédiaire et porte sur les 270 premiers patients. L'entropie de perfusion myocardique au stress est corrélée négativement aux scores d'ischémie et de nécrose. L'exposition accrue en pollution particulaire $PM_{2.5}$ est associée à une élévation des scores d'ischémie et de nécrose dans le modèle non ajusté mais n'est pas associée à une élévation de l'entropie de perfusion myocardique. Il faudra confirmer ces résultats au terme de l'étude Evaperf pollution.

Au-delà d'une prise en charge standardisée des facteurs de risques cardiovasculaires classiques, intégrer l'exposition aux polluants de nos patients témoigne d'une prise en charge nouvelle, globale et individualisée du patient en cardiologie.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 10/04/19

LE DOYEN


Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE


Pr. Gérald Vanzetto

7. Bibliographie

1. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Lond Engl.* 8 oct 2016;388(10053):1659-724.
2. Burnett R, Chen H, Szyszkowicz M, Fann N, Hubbell B, Pope CA, et al. Global estimates of mortality associated with long-term exposure to outdoor fine particulate matter. *Proc Natl Acad Sci.* 18 sept 2018;115(38):9592-7.
3. Watts N, Amann M, Ayeb-Karlsson S, Belesova K, Bouley T, Boykoff M, et al. The Lancet Countdown on health and climate change: from 25 years of inaction to a global transformation for public health. *The Lancet.* févr 2018;391(10120):581-630.
4. Washington, DC: Institute for Health, Metrics and Global Burden of Disease,. Institute for Health Metrics and Global Burden of Disease. State of global air—2017: a special report on global exposure to air pollution and its disease burden [Internet]. 2017 [cité 19 sept 2018]. Disponible sur: https://www.stateofglobalair.org/sites/default/files/SOGA2017_report.pdf
5. Lelieveld J, Evans JS, Fnais M, Giannadaki D, Pozzer A. The contribution of outdoor air pollution sources to premature mortality on a global scale. *Nature.* 17 sept 2015;525(7569):367-71.
6. Yorifuji T, Kashima S, Doi H. Fine-particulate Air Pollution from Diesel Emission Control and Mortality Rates in Tokyo: A Quasi-experimental Study. *Epidemiol Camb Mass.* 2016;27(6):769-78.
7. WHO | Ambient air pollution: A global assessment of exposure and burden of disease [Internet]. WHO. [cité 15 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/phe/publications/air-pollution-global-assessment/en/>
8. Asikainen A, Carrer P, Kephelopoulos S, Fernandes E de O, Wargocki P, Hänninen O. Reducing burden of disease from residential indoor air exposures in Europe (HEALTHVENT project). *Environ Health [Internet].* 8 mars 2016 [cité 30 déc 2018];15(Suppl 1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4895703/>
9. Stafoggia M, Cesaroni G, Peters A, Andersen ZJ, Badaloni C, Beelen R, et al. Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of cerebrovascular events: results from 11 European cohorts within the ESCAPE project. *Environ Health Perspect.* sept 2014;122(9):919-25.
10. Wellenius GA, Burger MR, Coull BA, Schwartz J, Suh HH, Koutrakis P, et al. Ambient air pollution and the risk of acute ischemic stroke. *Arch Intern Med.* 13 févr 2012;172(3):229-34.
11. Chen R, Kan H, Chen B, Huang W, Bai Z, Song G, et al. Association of Particulate Air Pollution With Daily Mortality: The China Air Pollution and Health Effects Study. *Am J Epidemiol.* 1 juin 2012;175(11):1173-81.
12. Beelen R, Stafoggia M, Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Xun WW, Katsouyanni K, et al. Long-term exposure to air pollution and cardiovascular mortality: an analysis of 22 European cohorts. *Epidemiol Camb Mass.* mai 2014;25(3):368-78.

13. Pope CA. Cardiovascular Mortality and Long-Term Exposure to Particulate Air Pollution: Epidemiological Evidence of General Pathophysiological Pathways of Disease. *Circulation*. 15 déc 2003;109(1):71-7.
14. Pope CA, Turner MC, Burnett RT, Jerrett M, Gapstur SM, Diver WR, et al. Relationships between fine particulate air pollution, cardiometabolic disorders, and cardiovascular mortality. *Circ Res*. 2 janv 2015;116(1):108-15.
15. Carey IM, Atkinson RW, Kent AJ, van Staa T, Cook DG, Anderson HR. Mortality Associations with Long-Term Exposure to Outdoor Air Pollution in a National English Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. juin 2013;187(11):1226-33.
16. Chen H, Goldberg MS, Burnett RT, Jerrett M, Wheeler AJ, Villeneuve PJ. Long-term exposure to traffic-related air pollution and cardiovascular mortality. *Epidemiol Camb Mass*. janv 2013;24(1):35-43.
17. Zhang L, Chen X, Xue X, Sun M, Han B, Li C, et al. Long-term exposure to high particulate matter pollution and cardiovascular mortality: a 12-year cohort study in four cities in northern China. *Environ Int*. janv 2014;62:41-7.
18. Hoek G, Krishnan RM, Beelen R, Peters A, Ostro B, Brunekreef B, et al. Long-term air pollution exposure and cardio-respiratory mortality: a review. *Environ Health*. 2013;12(1):1.
19. Dockery DW, Pope CA, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, et al. An Association between Air Pollution and Mortality in Six U.S. Cities. *N Engl J Med*. 9 déc 1993;329(24):1753-9.
20. Samet JM, Dominici F, Currier FC, Coursac I, Zeger SL. Fine particulate air pollution and mortality in 20 US cities, 1987–1994. *N Engl J Med*. 2000;343(24):1742–1749.
21. Pope CA, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA*. 6 mars 2002;287(9):1132-41.
22. Shah ASV, Langrish JP, Nair H, McAllister DA, Hunter AL, Donaldson K, et al. Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 21 sept 2013;382(9897):1039-48.
23. Link MS, Dockery DW. Air pollution and the triggering of cardiac arrhythmias: *Curr Opin Cardiol*. janv 2010;25(1):16-22.
24. Ljungman PL, Wilker EH, Rice MB, Schwartz J, Gold DR, Koutrakis P, et al. Short-Term Exposure to Air Pollution and Digital Vascular Function. *Am J Epidemiol*. 1 sept 2014;180(5):482-9.
25. Raza A, Bellander T, Bero-Bedada G, Dahlquist M, Hollenberg J, Jonsson M, et al. Short-term effects of air pollution on out-of-hospital cardiac arrest in Stockholm. *Eur Heart J*. avr 2014;35(13):861-8.
26. Wang X, Kindzierski W, Kaul P. Air Pollution and Acute Myocardial Infarction Hospital Admission in Alberta, Canada: A Three-Step Procedure Case-Crossover Study. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132769.

27. Peters A, Von Klot S, Heier M, Trentinaglia I, Hörmann A, Wichmann HE, et al. Exposure to traffic and the onset of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1721–1730.
28. Peters A, Dockery DW, Muller JE, Mittleman MA. Increased particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction. *Circulation*. 2001;103(23):2810–2815.
29. Pope CA, Muhlestein JB, May HT, Renlund DG, Anderson JL, Horne BD. Ischemic Heart Disease Events Triggered by Short-Term Exposure to Fine Particulate Air Pollution. *Circulation*. 5 déc 2006;114(23):2443-8.
30. Mustafić H, Jabre P, Caussin C, Murad MH, Escolano S, Tafflet M, et al. Main air pollutants and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2012;307(7):713–721.
31. Cesaroni G, Forastiere F, Stafoggia M, Andersen ZJ, Badaloni C, Beelen R, et al. Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE Project. *BMJ*. 21 janv 2014;348:f7412.
32. Su C, Breitner S, Schneider A, Liu L, Franck U, Peters A, et al. Short-term effects of fine particulate air pollution on cardiovascular hospital emergency room visits: a time-series study in Beijing, China. *Int Arch Occup Environ Health*. mai 2016;89(4):641-57.
33. Weichenthal S, Lavigne E, Evans G, Pollitt K, Burnett RT. Ambient PM_{2.5} and risk of emergency room visits for myocardial infarction: impact of regional PM_{2.5} oxidative potential: a case-crossover study. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 24 mars 2016;15:46.
34. Chen H, Burnett RT, Kwong JC, Villeneuve PJ, Goldberg MS, Brook RD, et al. Spatial association between ambient fine particulate matter and incident hypertension. *Circulation*. 4 févr 2014;129(5):562-9.
35. Chan SH, Van Hee VC, Bergen S, Szpiro AA, DeRoo LA, London SJ, et al. Long-Term Air Pollution Exposure and Blood Pressure in the Sister Study. *Environ Health Perspect*. oct 2015;123(10):951-8.
36. Kingsley SL, Eliot MN, Whitsel EA, Wang Y, Coull BA, Hou L, et al. RESIDENTIAL PROXIMITY TO MAJOR ROADWAYS AND INCIDENT HYPERTENSION IN POST-MENOPAUSAL WOMEN. *Environ Res*. oct 2015;142:522-8.
37. Cosselman KE, Krishnan RM, Oron AP, Jansen K, Peretz A, Sullivan JH, et al. Blood pressure response to controlled diesel exhaust exposure in human subjects. *Hypertension*. 2012;59(5):943–948.
38. Chen H, Burnett RT, Kwong JC, Villeneuve PJ, Goldberg MS, Brook RD, et al. Risk of Incident Diabetes in Relation to Long-term Exposure to Fine Particulate Matter in Ontario, Canada. *Environ Health Perspect*. 26 avr 2013;121(7):804-10.
39. Pearson JF, Bachireddy C, Shyamprasad S, Goldfine AB, Brownstein JS. Association between fine particulate matter and diabetes prevalence in the U.S. *Diabetes Care*. oct 2010;33(10):2196-201.
40. Janghorbani M, Momeni F, Mansourian M. Systematic review and metaanalysis of air pollution exposure and risk of diabetes. *Eur J Epidemiol*. avr 2014;29(4):231-42.

41. Krämer U, Herder C, Sugiri D, Strassburger K, Schikowski T, Ranft U, et al. Traffic-Related Air Pollution and Incident Type 2 Diabetes: Results from the SALIA Cohort Study. *Environ Health Perspect*. sept 2010;118(9):1273-9.
42. Jerrett M, McConnell R, Wolch J, Chang R, Lam C, Dunton G, et al. Traffic-related air pollution and obesity formation in children: a longitudinal, multilevel analysis. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 9 juin 2014;13:49.
43. Kaufman JD, Adar SD, Barr RG, Budoff M, Burke GL, Curl CL, et al. Association between air pollution and coronary artery calcification within six metropolitan areas in the USA (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution): a longitudinal cohort study. *Lancet Lond Engl*. 13 août 2016;388(10045):696-704.
44. Kaufman JD, Adar SD, Allen RW, Barr RG, Budoff MJ, Burke GL, et al. Prospective study of particulate air pollution exposures, subclinical atherosclerosis, and clinical cardiovascular disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution (MESA Air). *Am J Epidemiol*. 1 nov 2012;176(9):825-37.
45. Suwa T, Hogg JC, Quinlan KB, Ohgami A, Vincent R, van Eeden SF. Particulate air pollution induces progression of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(6):935–942.
46. Brook RD, Rajagopalan S. Particulate matter air pollution and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. sept 2010;12(5):291-300.
47. Hoffmann B, Moebus S, Mohlenkamp S, Stang A, Lehmann N, Dragano N, et al. Residential Exposure to Traffic Is Associated With Coronary Atherosclerosis. *Circulation*. 9 juill 2007;116(5):489-96.
48. Benziger CP, Roth GA, Moran AE. The Global Burden of Disease Study and the Preventable Burden of NCD. *Glob Heart*. 2016;11(4):393-7.
49. Franklin BA, Brook R, Arden Pope C. Air Pollution and Cardiovascular Disease. *Curr Probl Cardiol*. mai 2015;40(5):207-38.
50. Barath S, Mills NL, Lundbäck M, Törnqvist H, Lucking AJ, Langrish JP, et al. Impaired vascular function after exposure to diesel exhaust generated at urban transient running conditions. *Part Fibre Toxicol*. 23 juill 2010;7:19.
51. Törnqvist H, Mills NL, Gonzalez M, Miller MR, Robinson SD, Megson IL, et al. Persistent endothelial dysfunction in humans after diesel exhaust inhalation. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 août 2007;176(4):395-400.
52. Mills NL, Törnqvist H, Robinson SD, Gonzalez M, Darnley K, MacNee W, et al. Diesel exhaust inhalation causes vascular dysfunction and impaired endogenous fibrinolysis. *Circulation*. 20 déc 2005;112(25):3930-6.
53. Rich DQ, Kipen HM, Huang W, Wang G, Wang Y, Zhu P, et al. Association between changes in air pollution levels during the Beijing Olympics and biomarkers of inflammation and thrombosis in healthy young adults. *JAMA*. 16 mai 2012;307(19):2068-78.
54. Peters A. Ambient particulate matter and the risk for cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. avr 2011;53(5):327-33.

55. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 1 juin 2010;121(21):2331-78.
56. WHO Regional Office for Europe. Review of evidence on health aspects of air pollution – REVIHAAP Project: Technical Report [Internet]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2013 [cité 4 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK361805/>
57. Hart JE, Chiuve SE, Laden F, Albert CM. Roadway proximity and risk of sudden cardiac death in women. *Circulation*. 21 oct 2014;130(17):1474-82.
58. Chuang KJ, Coull BA, Zanobetti A, Suh H, Schwartz J, Stone PH, et al. Particulate Air Pollution as a Risk Factor for ST-Segment Depression in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 23 sept 2008;118(13):1314-20.
59. Dvonch JT, Kannan S, Schulz AJ, Keeler GJ, Mentz G, House J, et al. Acute effects of ambient particulate matter on blood pressure: differential effects across urban communities. *Hypertens Dallas Tex* 1979. mai 2009;53(5):853-9.
60. Auchincloss AH, Diez Roux AV, Dvonch JT, Brown PL, Barr RG, Daviglius ML, et al. Associations between recent exposure to ambient fine particulate matter and blood pressure in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Environ Health Perspect*. avr 2008;116(4):486-91.
61. Camici PG, d'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol*. 14 oct 2014;12(1):48-62.
62. Kemp HG, Kronmal RA, Vlietstra RE, Frye RL. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: A CASS registry study. *J Am Coll Cardiol*. mars 1986;7(3):479-83.
63. Kemp HG, Vokonas PS, Cohn PF, Gorlin R. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of a six year experience. *Am J Med*. juin 1973;54(6):735-42.
64. Cannon RO, Epstein SE. « Microvascular angina » as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol*. 1 juin 1988;61(15):1338-43.
65. Pries AR, Reglin B. Coronary microcirculatory pathophysiology: can we afford it to remain a black box? *Eur Heart J*. 2 févr 2016;ehv760.
66. Clarkson P, Celermajer DS, Powe AJ, Donald AE, Henry RM, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilatation is impaired in young healthy subjects with a family history of premature coronary disease. *Circulation*. 18 nov 1997;96(10):3378-83.
67. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*. 7 mars 2000;101(9):948-54.
68. Halcox JPJ, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation*. 6 août 2002;106(6):653-8.

69. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation*. 1 juin 2004;109(21):2518-23.
70. Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 25 avr 2000;101(16):1899-906.
71. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*. 2007;356(8):830–840.
72. Herrmann J, Kaski JC, Lerman A. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality. *Eur Heart J*. 2 nov 2012;33(22):2771-83.
73. Tschöpe C, Van Linthout S. New insights in (inter)cellular mechanisms by heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*. déc 2014;11(4):436-44.
74. Zeiher AM, Schächinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation*. 1 sept 1995;92(5):1094-100.
75. Cohen RA, Zitnay KM, Haudenschild CC, Cunningham LD. Loss of selective endothelial cell vasoactive functions caused by hypercholesterolemia in pig coronary arteries. *Circ Res*. nov 1988;63(5):903-10.
76. Tomita T, Ezaki M, Miwa M, Nakamura K, Inoue Y. Rapid and reversible inhibition by low density lipoprotein of the endothelium-dependent relaxation to hemostatic substances in porcine coronary arteries. Heat and acid labile factors in low density lipoprotein mediate the inhibition. *Circ Res*. janv 1990;66(1):18-27.
77. Takahashi M, Yui Y, Yasumoto H, Aoyama T, Morishita H, Hattori R, et al. Lipoproteins are inhibitors of endothelium-dependent relaxation of rabbit aorta. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 1 janv 1990;258(1):H1-8.
78. Andrews HE, Bruckdorfer KR, Dunn RC, Jacobs M. Low-density lipoproteins inhibit endothelium-dependent relaxation in rabbit aorta. *Nature*. mai 1987;327(6119):237-9.
79. 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.
80. Di Carli MF, Janisse J, Grunberger G, Ager J. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 16 avr 2003;41(8):1387-93.
81. Camici P, Chiriatti G, Lorenzoni R, Bellina RC, Gistri R, Italiani G, et al. Coronary vasodilation is impaired in both hypertrophied and nonhypertrophied myocardium of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a study with nitrogen-13 ammonia and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 15 mars 1991;17(4):879-86.
82. Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, Roberts WC. Intramural (« small vessel ») coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. sept 1986;8(3):545-57.

83. Cecchi F, Olivotto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 11 sept 2003;349(11):1027-35.
84. Canetti M, Akhter MW, Lerman A, Karaalp IS, Zell JA, Singh H, et al. Evaluation of myocardial blood flow reserve in patients with chronic congestive heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 15 nov 2003;92(10):1246-9.
85. Neglia D, Michelassi C, Trivieri MG, Sambuceti G, Giorgetti A, Pratali L, et al. Prognostic role of myocardial blood flow impairment in idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation.* 15 janv 2002;105(2):186-93.
86. Brush JE, Cannon RO, Schenke WH, Bonow RO, Leon MB, Maron BJ, et al. Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med.* 17 nov 1988;319(20):1302-7.
87. Opherk D, Mall G, Zebe H, Schwarz F, Weihe E, Manthey J, et al. Reduction of coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with arterial hypertension and normal coronary arteries. *Circulation.* janv 1984;69(1):1-7.
88. Choudhury L, Rosen SD, Patel D, Nihoyannopoulos P, Camici PG. Coronary vasodilator reserve in primary and secondary left ventricular hypertrophy. A study with positron emission tomography. *Eur Heart J.* janv 1997;18(1):108-16.
89. Schwartzkopf B, Frenzel H, Dieckerhoff J, Betz P, Flasshove M, Schulte HD, et al. Morphometric investigation of human myocardium in arterial hypertension and valvular aortic stenosis. *Eur Heart J.* sept 1992;13 Suppl D:17-23.
90. Zeiher AM, Drexler H, Wollschläger H, Just H. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation.* nov 1991;84(5):1984-92.
91. Chilian WM, Dellsperger KC, Layne SM, Eastham CL, Armstrong MA, Marcus ML, et al. Effects of atherosclerosis on the coronary microcirculation. *Am J Physiol.* févr 1990;258(2 Pt 2):H529-539.
92. Sellke FW, Armstrong ML, Harrison DG. Endothelium-dependent vascular relaxation is abnormal in the coronary microcirculation of atherosclerotic primates. *Circulation.* mai 1990;81(5):1586-93.
93. Sambuceti G, Parodi O, Marzullo P, Giorgetti A, Fusani L, Puccini G, et al. Regional myocardial blood flow in stable angina pectoris associated with isolated significant narrowing of either the left anterior descending or left circumflex coronary artery. *Am J Cardiol.* 1 nov 1993;72(14):990-4.
94. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "No-Reflow" Phenomenon after Temporary Coronary Occlusion in the Dog. *J Clin Invest.* 1 déc 1974;54(6):1496-508.
95. Kloner RA, Rude RE, Carlson N, Maroko PR, DeBoer LW, Braunwald E. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? *Circulation.* nov 1980;62(5):945-52.
96. Uren NG, Crake T, Lefroy DC, De Silva R, Davies GJ, Maseri A. Delayed recovery of coronary resistive vessel function after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* mars 1993;21(3):612-21.

97. Prati F, Pawłowski T, Gil R, Labellarte A, Gziut A, Caradonna E, et al. Stenting of Culprit Lesions in Unstable Angina Leads to a Marked Reduction in Plaque Burden: A Major Role of Plaque Embolization?: A Serial Intravascular Ultrasound Study. *Circulation*. 13 mai 2003;107(18):2320-5.
98. Spyrou N, Khan MA, Rosen SD, Foale R, Davies DW, Sogliani F, et al. Persistent but reversible coronary microvascular dysfunction after bypass grafting. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. déc 2000;279(6):H2634-40.
99. Bekkers SCAM, Yazdani SK, Virmani R, Waltenberger J. Microvascular obstruction: underlying pathophysiology and clinical diagnosis. *J Am Coll Cardiol*. 20 avr 2010;55(16):1649-60.
100. White SK, Hausenloy DJ, Moon JC. Imaging the Myocardial Microcirculation Post-Myocardial Infarction. *Curr Heart Fail Rep*. déc 2012;9(4):282-92.
101. Nijveldt R, Beek AM, Hirsch A, Stoel MG, Hofman MBM, Umans VAWM, et al. Functional recovery after acute myocardial infarction: comparison between angiography, electrocardiography, and cardiovascular magnetic resonance measures of microvascular injury. *J Am Coll Cardiol*. 15 juill 2008;52(3):181-9.
102. van 't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation*. 16 juin 1998;97(23):2302-6.
103. Pijls NHJ, De Bruyne B, Smith L, Aarnoudse W, Barbato E, Bartunek J, et al. Coronary thermodilution to assess flow reserve: validation in humans. *Circulation*. 28 mai 2002;105(21):2482-6.
104. Fearon WF, Balsam LB, Farouque HMO, Caffarelli AD, Robbins RC, Fitzgerald PJ, et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation. *Circulation*. 1 juill 2003;107(25):3129-32.
105. Lee JM, Layland J, Jung J-H, Lee H-J, Echavarría-Pinto M, Watkins S, et al. Integrated Physiologic Assessment of Ischemic Heart Disease in Real-World Practice Using Index of Microcirculatory Resistance and Fractional Flow Reserve: Insights From the International Index of Microcirculatory Resistance Registry. *Circ Cardiovasc Interv* [Internet]. nov 2015 [cité 21 oct 2018];8(11). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002857>
106. Fearon WF, Low AF, Yong AS, McGeoch R, Berry C, Shah MG, et al. Prognostic value of the Index of Microcirculatory Resistance measured after primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 18 juin 2013;127(24):2436-41.
107. Aarnoudse W, Fearon WF, Manoharan G, Geven M, van de Vosse F, Rutten M, et al. Epicardial stenosis severity does not affect minimal microcirculatory resistance. *Circulation*. 12 oct 2004;110(15):2137-42.
108. Porter TR, Xie F. Myocardial perfusion imaging with contrast ultrasound. *JACC Cardiovasc Imaging*. févr 2010;3(2):176-87.
109. Lee DC, Johnson NP. Quantification of absolute myocardial blood flow by magnetic resonance perfusion imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. juin 2009;2(6):761-70.

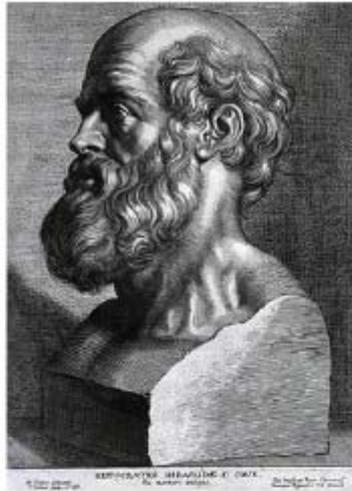
110. George RT, Jerosch-Herold M, Silva C, Kitagawa K, Bluemke DA, Lima JAC, et al. Quantification of myocardial perfusion using dynamic 64-detector computed tomography. *Invest Radiol.* déc 2007;42(12):815-22.
111. Bamberg F, Marcus RP, Becker A, Hildebrandt K, Bauner K, Schwarz F, et al. Dynamic myocardial CT perfusion imaging for evaluation of myocardial ischemia as determined by MR imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* mars 2014;7(3):267-77.
112. Gould KL, Goldstein RA, Mullani NA, Kirkeeide RL, Wong WH, Tewson TJ, et al. Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation. VIII. Clinical feasibility of positron cardiac imaging without a cyclotron using generator-produced rubidium-82. *J Am Coll Cardiol.* avr 1986;7(4):775-89.
113. Gould KL. Positron emission tomography and interventional cardiology. *Am J Cardiol.* 26 oct 1990;66(14):F51-8.
114. Demer LL, Gould KL, Goldstein RA, Kirkeeide RL, Mullani NA, Smalling RW, et al. Assessment of coronary artery disease severity by positron emission tomography. Comparison with quantitative arteriography in 193 patients. *Circulation.* avr 1989;79(4):825-35.
115. Gould KL. PET Perfusion Imaging and Nuclear Cardiology. *J Nucl Med.* 4 janv 1991;32(4):579-606.
116. 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.
117. 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 Off Publ Soc Nucl Med.* juin 2013;54(6):873-9.
118. Gould KL, Martucci JP, Goldberg DI, Hess MJ, Edens RP, Latifi R, et al. Short-term cholesterol lowering decreases size and severity of perfusion abnormalities by positron emission tomography after dipyridamole in patients with coronary artery disease. A potential noninvasive marker of healing coronary endothelium. *Circulation.* avr 1994;89(4):1530-8.
119. Harrison DG, Armstrong ML, Freiman PC, Heistad DD. Restoration of endothelium-dependent relaxation by dietary treatment of atherosclerosis. *J Clin Invest.* déc 1987;80(6):1808-11.
120. Johnson NP, Gould KL. Clinical evaluation of a new concept: resting myocardial perfusion heterogeneity quantified by markovian analysis of PET identifies coronary microvascular dysfunction and early atherosclerosis in 1,034 subjects. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* sept 2005;46(9):1427-37.
121. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation.* 1 mars 1996;93(5):905-14.

122. Meller J, Goldsmith SJ, Rudin A, Pichard AD, Gorlin R, Teichholz LE, et al. Spectrum of exercise thallium-201 myocardial perfusion imaging in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *Am J Cardiol.* avr 1979;43(4):717-23.
123. Fuller CM, Raizner AE, Chahine RA, Nahormek P, Ishimori T, Verani M, et al. Exercise-induced coronary arterial spasm: angiographic demonstration, documentation of ischemia by myocardial scintigraphy and results of pharmacologic intervention. *Am J Cardiol.* sept 1980;46(3):500-6.
124. Hirzel HO, Senn M, Nuesch K, Buettner C, Pfeiffer A, Hess OM, et al. Thallium-201 scintigraphy in complete left bundle branch block. *Am J Cardiol.* 1 mars 1984;53(6):764-9.
125. von Dohlen TW, Prisant LM, Frank MJ. Significance of positive or negative thallium-201 scintigraphy in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1 sept 1989;64(8):498-503.
126. Dunn RF, Wolff L, Wagner S, Botvinick EH. The inconsistent pattern of thallium defects: a clue to the false positive perfusion scintigram. *Am J Cardiol.* août 1981;48(2):224-32.
127. Zeiher AM, Krause T, Schächinger V, Minners J, Moser E. Impaired endothelium-dependent vasodilation of coronary resistance vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation.* 1 mai 1995;91(9):2345-52.
128. Legrand V, Hodgson JM, Bates ER, Aueron FM, Mancini GB, Smith JS, et al. Abnormal coronary flow reserve and abnormal radionuclide exercise test results in patients with normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol.* déc 1985;6(6):1245-53.
129. Fragasso G, Rossetti E, Dosio F, Gianolli L, Pizzetti G, Cattaneo N, et al. High prevalence of the thallium-201 reverse redistribution phenomenon in patients with syndrome X. *Eur Heart J.* oct 1996;17(10):1482-7.
130. Djaileb L. Impact pronostic de l'hétérogénéité de la perfusion myocardique chez les patients avec scintigraphie myocardique normale : résultats intermédiaires de l'étude Promhété - Thèse de Médecine du CHU de Grenoble.
131. Louwies T, Panis LI, Kicinski M, De Boever P, Nawrot TS. Retinal microvascular responses to short-term changes in particulate air pollution in healthy adults. *Environ Health Perspect.* sept 2013;121(9):1011-6.
132. Adar SD, Klein R, Klein BEK, Szpiro AA, Cotch MF, Wong TY, et al. Air Pollution and the Microvasculature: A Cross-Sectional Assessment of In Vivo Retinal Images in the Population-Based Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *PLoS Med* [Internet]. 30 nov 2010 [cité 7 janv 2018];7(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2994677/>
133. Bøttcher M, Madsen MM, Refsgaard J, Buus NH, Dørup I, Nielsen TT, et al. Peripheral flow response to transient arterial forearm occlusion does not reflect myocardial perfusion reserve. *Circulation.* 27 févr 2001;103(8):1109-14.
134. Manrique A, Marie PY, Nuclear Cardiology MRI Group. [Recommendations for the performance and interpretation of myocardial perfusion tomoscintigraphy]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* juin 2003;96(6):695-711.

135. Furber A, Berdagué P, Cadiou C, David N, Faraggi M, Fourquet N, et al. [Recommendations of the French Society of Cardiology concerning the practice of ischemia provocation tests in adult nuclear cardiology]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* nov 2000;93(11):1309-32.
136. Martin A. Détection et quantification de l'hétérogénéité spatiale de perfusion myocardique par analyse Markovienne de la tomoscintigraphie monophotonique au 201Thallium - Etude clinique preuve de concept à partir de 125 patients. Thèse de Médecine, faculté de médecine de Grenoble. 2011.
137. Soulhac L, Salizzoni P, Cierco F-X, Perkins R. The model SIRANE for atmospheric urban pollutant dispersion; part I, presentation of the model. *Atmos Environ.* déc 2011;45(39):7379-95.
138. Soulhac L, Salizzoni P, Mejean P, Didier D, Rios I. The model SIRANE for atmospheric urban pollutant dispersion; PART II, validation of the model on a real case study. *Atmos Environ.* 1 mars 2012;49:320-37.
139. Slama R, Morgenstern V, Cyrus J, Zutavern A, Herbarth O, Wichmann H-E, et al. Traffic-Related Atmospheric Pollutants Levels during Pregnancy and Offspring's Term Birth Weight: A Study Relying on a Land-Use Regression Exposure Model. *Environ Health Perspect.* sept 2007;115(9):1283-92.
140. Rothman, Kenneth J. *Modern epidemiology* [Internet]. 1986 [cité 12 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101315741>
141. Knuckles TL, Stapleton PA, Minarchick VC, Esch L, Mccawley M, Hendryx M, et al. Air Pollution Particulate Matter Collected from an Appalachian Mountaintop Mining Site Induces Microvascular Dysfunction. *Microcirc N Y N* 1994. févr 2013;20(2):158-69.
142. LeBlanc-AJ; Hu-Y; Muller-Delp-J; Chen-BT; Frazer-D; Castranova-V; Nurkiewicz-TR. 25th Conference of the European Society for Microcirculation. Budapest, Hungary, August 26–29, 2008. *J Vasc Res.* 2008;45(2):1-200.
143. Adir Y, Merdler A, Ben Haim S, Front A, Harduf R, Bitterman H. Effects of exposure to low concentrations of carbon monoxide on exercise performance and myocardial perfusion in young healthy men. *Occup Environ Med.* août 1999;56(8):535-8.
144. Sorop O, Olver TD, van de Wouw J, Heinonen I, van Duin RW, Duncker DJ, et al. The microcirculation: a key player in obesity-associated cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* juill 2017;113(9):1035-45.
145. Sörensen BM, Houben AJHM, Berendschot TTJM, Schouten JSAG, Kroon AA, van der Kallen CJH, et al. Prediabetes and Type 2 Diabetes Are Associated With Generalized Microvascular Dysfunction: The Maastricht Study. *Circulation.* nov 2016;134(18):1339-52.
146. Pons G. Quantification non invasive de l'hétérogénéité de la perfusion du myocarde par analyse markovienne en imagerie nucléaire SPECT. :169.
147. 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.

148. Wieneke H, Zander C, Eising EG, Haude M, Bockisch A, Erbel R. Non-invasive characterization of cardiac microvascular disease by nuclear medicine using single-photon emission tomography. *Herz. nov* 1999;24(7):515-21.
149. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, Barilla F, Avella A, Martinotti A, et al. Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn. avr* 1996;37(4):375-81.
150. Marinescu MA, Löffler AI, Ouellette M, Smith L, Kramer CM, Bourque J. Coronary Microvascular Dysfunction and Microvascular Angina: A Systematic Review of Therapies. *JACC Cardiovasc Imaging. févr* 2015;8(2):210-20.
151. Galderisi M, D'Errico A. Beta-blockers and coronary flow reserve: the importance of a vasodilatory action. *Drugs. 2008;68(5):579-90.*
152. Skolidis EI, Hamilos MI, Chlouverakis G, Kochiadakis GE, Parthenakis FI, Vardas PE. Acute effect of esmolol intravenously on coronary microcirculation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol. 15 oct* 2007;100(8):1299-302.
153. Garg R, Rao AD, Baimas-George M, Hurwitz S, Foster C, Shah RV, et al. Mineralocorticoid Receptor Blockade Improves Coronary Microvascular Function in Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes. janv* 2015;64(1):236-42.
154. Ouidir M, Giorgis-Allemand Lise, Cracowski C, Pontet S, Pin I, Lepeule, et al. Estimation of exposure to atmospheric pollutants during pregnancy integrating space-time activity and indoor air levels: does it make a difference? *Environ Int. nov* 2015;84:161-73.

Serment d'Hippocrate



SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

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

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

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

