



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

L'inflammation : rôle majeur dans la survenue d'événements cardio-vasculaires en population gériatrique hospitalisée

Présentée et soutenue publiquement le 10 avril 2015 à 14H00
au Pôle Recherche
Par Lucie BONNEL

JURY

Président :

Monsieur le Professeur François PUISIEUX

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Raymond GLANTENET

Monsieur le Docteur Gilles LEMESLE

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Cyril SELLIER

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ADL: Activities of daily living

ATCD: Antécédent

AVC: Accident vasculaire cérébral

CRP : C reactive protein

DIM : Département d'information médicale

ECV : Evénements cardio-vasculaires

FA : Fibrillation auriculaire

GDS : Geriatric depression scale

Hb : Hémoglobine

HTA : Hypertension artérielle

IC_{95%} : Intervalle de confiance à 95%

IDM : Infarctus du myocarde

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IMC : Indice de masse corporelle

MMSe : Mini mental state exam

OR : Odds ratio

PMSI : Programme de médicalisation du système d'information

SCA : Syndrome coronarien aigu

Table des matières

Résumé.....	1
Introduction.....	2
Matériels et méthodes.....	4
I. Type d'étude.....	4
II. La population.....	4
A. Les cas.....	4
B. Les témoins.....	5
C. Recueil de données.....	6
D. Analyse statistique.....	7
Résultats.....	9
I. Caractéristiques démographiques de la population.....	9
II. Evaluation gériatrique standardisée de la population.....	10
III. Organigramme des patients recrutés.....	12
IV. Résultats.....	13
Discussion.....	19
Conclusion.....	23
Références bibliographiques.....	25
Annexes.....	28
Annexe 1: Modèle prenant en compte:la CRP, l'albumine et l'aspirine.....	28
Annexe 2 : Diagramme de Bouchon.....	29

RESUME

Contexte: Les maladies cardio-vasculaires sont la première cause de morbi-mortalité dans le monde. Elles augmentent avec le vieillissement des populations. L'âge chronologique confère un poids important aux événements cardio-vasculaires (ECV). Il masquerait certainement d'autres facteurs plus pertinents liés aux sujets âgés. L'objectif de notre étude est d'analyser les jours précédents l'ECV, afin de déterminer les éléments spécifiques de la population gériatrique qui pourraient être impliqués dans la survenue d'ECV.

Méthode: Etude rétrospective, de type cas-témoins, uni-centrique, réalisée dans deux services de médecine aiguë gériatrique du CHRU de Lille, de juin 2009 à novembre 2013. Tout patient de plus de 75 ans, hospitalisé depuis plus de vingt-quatre heures en gériatrie, présentant un événement cardio-vasculaire durant l'hospitalisation était inclus. Les éléments de l'évaluation gériatrique standardisée étaient étudiés. Une analyse multivariée avec régression logistique a été réalisée sur les principales variables.

Résultats: Trente cas et cent-vingt témoins ont été inclus. L'âge moyen est de 85 ans. Il s'agit de patients polypathologiques avec de nombreux antécédents cardio-vasculaires. Les sujets sont polymédiqués avec en moyenne 7,97 médicaments. L'indice de comorbidité de Charlson est de 6,25. L'inflammation est impliquée dans la survenue d'ECV. On retrouve des résultats statistiquement significatifs pour trois marqueurs de l'inflammation. La CRP a un OR de 1,0049 ($p=0,0556$; IC95% 0,9999-1,01). L'albumine a un OR de 0,887 ($p<0,01$; IC95% 0,8181-0,9617), la préalbumine a un OR de 0,895 ($p<0,05$; IC 95% 0,8206-0,9774). Après régression logistique, aucun de ces éléments ne ressort significativement.

Conclusion: Notre étude confirme le rôle de l'inflammation dans la survenue d'ECV dans une population de sujets âgés fragiles. Cette étude pourrait être complétée par une analyse de cohorte multicentrique.

INTRODUCTION

Les maladies cardio-vasculaires sont la première cause de morbi-mortalité dans le monde. Parmi celles-ci, l'accident vasculaire cérébral (AVC) et l'infarctus du myocarde (IDM) touchent respectivement 130 000 et 120 000 personnes par an en France. Véritable problème de santé publique, ces pathologies cardio-vasculaires augmentent avec l'âge (1). D'ailleurs, l'âge est reconnu comme un facteur de risque dans la survenue d'événements cardio-vasculaires (ECV) (2).

Plusieurs études mettent en évidence l'âge « chronologique » comme facteur de risque majeur alors que les facteurs de fragilité de la population gériatrique ne sont pas ou peu pris en compte, comme le niveau de comorbidité, la dénutrition ou encore l'état pro-inflammatoire (3).

L'âge confère un poids considérable, alors qu'il s'agit très probablement d'un marqueur d'autres situations fréquemment retrouvées dans les populations les plus âgées et les plus fragiles. Il serait intéressant de pouvoir parler d'âge « biologique » ou « physiologique ». Cela permettrait d'intégrer d'autres spécificités de la population gériatrique.

Les ECV ont une composante commune: l'inflammation. Elle aurait un rôle majeur dans les mécanismes physiopathologiques des AVC ainsi que des syndromes coronariens aigus (SCA). Il a été démontré que l'inflammation contribue à la rupture de plaques ainsi qu'au dysfonctionnement endothélial (4)(5)(6).

La maladie athéromateuse est bien décrite dans la littérature, cependant nous ne connaissons que très peu de facteurs impliqués dans la survenue d'ECV.

Notre étude s'est intéressée aux différents éléments spécifiques de la population gériatrique impliqués dans la survenue d'ECV. Notre travail a consisté à établir une « photographie » des jours qui précèdent l'ECV afin de mettre en lumière les facteurs précipitant l'événement.

Pour étudier cela, nous nous sommes rapprochés au plus près de l'ECV. Nous nous sommes placés dans une population âgée fragile, issue de médecine aiguë gériatrique du CHRU de Lille, de manière à avoir une évaluation gériatrique globale « pré-événementielle ». L'objectif de notre étude est d'analyser les jours précédant l'ECV, afin de déterminer les éléments spécifiques de la population gériatrique, qui pourraient être impliqués dans la survenue d'un AVC ou le SCA.

MATERIELS ET METHODES

I. Type d'étude

Il s'agit d'une étude cas-témoins, rétrospective, uni-centrique. La population est issue des deux services de médecine aiguë gériatrique du CHRU de Lille. L'inclusion s'est déroulée de juin 2009 à novembre 2013.

II. La population

A. Les cas

Les sujets inclus dans le groupe « cas » devaient être hospitalisés depuis plus de 24 heures dans l'un des services de médecine aiguë gériatrique du CHRU de Lille, être âgés d'au moins 75 ans et avoir présenté un ECV (AVC ou SCA) durant leur séjour.

Etaient exclus les patients hospitalisés pour un ECV ou présentant un ECV le jour de l'entrée à l'hôpital, ainsi que ceux pour lesquels il nous était impossible de déterminer si l'événement était survenu avant l'hospitalisation. L'ensemble de ces patients ne pouvait pas bénéficier d'une évaluation gériatrique pré-événementielle.

La première étape a consisté à repérer les patients ayant présenté un ECV durant la période d'inclusion. Celle-ci s'est faite à l'aide de la base de données du Programme de Médicalisation du Système d'Information (PMSI) du CHRU de Lille fournie par le Département d'Information Médicale (DIM). La deuxième étape était de confirmer par les courriers de sortie de chaque patient la présence d'un ECV en cours d'hospitalisation. En cas de doute, les dossiers médicaux étaient utilisés pour déterminer la survenue de l'événement.

Les AVC étaient classés comme « certain » ou « probable » à l'aide du registre Pasteur. Il regroupe des données épidémiologiques afin de produire des indicateurs de surveillance des AVC sur la région lilloise. Il permet le développement d'un programme de recherche sur le pronostic et la prise en charge des AVC en collaboration avec d'autres registres neuro-vasculaires et coronaires. Concernant les SCA, chaque courrier et électrocardiogramme ont été réévalués et validés par un cardiologue du CHRU de Lille.

B. Les témoins

Pour chaque cas, 4 témoins étaient appariés sur l'âge, le sexe et la présence d'une fibrillation auriculaire (FA) anticoagulée afin de limiter l'implication de l'AVC cardio-emboligène. L'appariement avait également lieu en tenant compte de la période d'hospitalisation pour réduire l'effet de la saisonnalité des ECV.

Les sujets inclus dans le groupe « témoins » devaient être âgés d'au moins 75 ans, issus d'un des services de médecine aiguë gériatrique du CHRU de Lille et indemnes de tout ECV au cours de cette hospitalisation. La période d'inclusion était la même que pour les cas.

La période saisonnière est reconnue comme facteur influençant la survenue d'ECV (7). On constate une majoration des ECV en hiver, ce qui est étayé par les hypothèses suivantes :

-La pression artérielle plus élevée en hiver, les températures basses entraînent une vasoconstriction artérielle, diminuant ainsi la sécrétion de sueur, l'augmentation de la concentration en sel est à l'origine d'une tension artérielle élevée, augmentant ainsi le nombre d'ECV,

-La pollution de l'air (certains polluants ont une concentration plus élevée en hiver) à l'origine de l'activation du système rénine-angiotensine responsable d'une élévation des chiffres tensionnels,

-L'indice de masse corporel (IMC) plus élevé en période hivernale, est lié à une alimentation riche en graisse et au manque d'activité. Dans notre étude nos populations cas et témoins étaient similaires ce qui tend à réduire le risque de confusion,

-Le déficit en vitamine D compte-tenu d'un faible ensoleillement, activerait le système rénine-angiotensine à l'origine d'une augmentation de la tension artérielle responsable d'ECV (8).

La période hivernale est une période propice aux infections aiguës (pulmonaires, grippales). Elles engendrent un état pro-inflammatoire véritable élément déclencheur d'ECV. L'étude de Smeeth et al montre que leurs nombres augmentent dans les trois jours qui suivent l'infection (9).

C. Recueil de données

Les données « patients » étudiées ont été extraites à l'aide des éléments du PMSI, des courriers de sortie de médecine aiguë gériatrie et des dossiers médicaux du CHRU de Lille.

Les données démographiques et cliniques de chaque patient ont été recueillies telles que :

- Le sexe,
- L'âge,
- Le motif d'hospitalisation,

- Les antécédents (ATCD) médicaux : IDM, hypertension artérielle (HTA), AVC, diabète, démence, FA, maladie inflammatoire,
- Les traitements médicamenteux : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les anticoagulants (anti-vitamines K et nouveaux anticoagulants oraux circulants), les antiagrégants plaquettaires, les statines, les autres anti-lipémiants,
- Le nombre de médicaments,
- Le score du Mini Mental State exam (MMSe) (10),
- L'index de comorbidité de Charlson (11) (12) (13),
- L'IMC,
- L'autonomie : échelle Activities of daily living (ADL) à l'entrée et à la sortie.

Les données biologiques ont également été recueillies :

- La numération sanguine et les plaquettes,
- La C Reactive Protein (CRP),
- L'état nutritionnel : l'albuminémie et la pré-albuminémie,
- La fonction rénale,
- La 25-OH vitamine D,
- L'hémoglobine glyquée chez les patients diabétiques.

D. Analyse statistique

L'analyse statistique des données a été effectuée par la plateforme d'aide méthodologique du CHRU de Lille.

Pour chaque variable quantitative, les paramètres de position (moyenne, médiane, minimum, maximum, quartiles) et de dispersion (écart type, intervalle de confiance de la moyenne à 95% (IC_{95%})) ont été calculés. Pour chaque variable qualitative, l'effectif, la proportion exprimée en pourcentage et l'intervalle de confiance du pourcentage à 95 % de chaque modalité ont été calculés.

Les caractéristiques à l'inclusion des cas et des témoins étaient comparées en se basant sur les moyennes et l'écart-type pour les variables quantitatives et sur les proportions pour les variables qualitatives.

Pour la construction du modèle, les facteurs impliqués dans la survenue d'ECV étaient conservés dans le modèle d'analyse multivariée s'ils étaient associés à un $p < 0.2$. Au final, un modèle de régression logistique multivariée conditionnelle a été construit afin d'estimer le risque d'ECV en fonction de la CRP, de l'albuminémie et de la préalbuminémie.

RESULTATS

I. Caractéristiques démographiques de la population

Nous avons inclus dans notre étude trente cas pour cent-vingt témoins, tous issus de médecine aiguë gériatrique du CHRU de Lille.

La moyenne d'âge était de 85 +/- 6,24 ans.

Les femmes constituaient la majorité des patients (77%).

Le motif d'hospitalisation a été analysé. Dans la population cas : un patient était hospitalisé pour syndrome infectieux, six patients consultaient pour syndrome inflammatoire et 23 patients étaient hospitalisés pour un autre motif.

Dans la population témoins, parmi les 120 patients, 13 étaient hospitalisés pour syndrome infectieux et 107 pour un autre motif (Tableau 1).

La population étudiée (cas et témoins) présentait de nombreux ATCD cardio-vasculaires : l'hypertension artérielle (64%) suivie par la fibrillation auriculaire (35%), 30% étaient diabétiques, 17% avaient un ATCD d'AVC, 12% avaient déjà fait un infarctus.

Notre étude a porté sur une population (cas et témoins) dont le nombre moyen de médicaments par personne était de 7,97 +/-3,51. Quarante-neuf pour cent prenaient de l'aspirine, 37% étaient sous statine, 29% étaient sous anticoagulant. La

population cas prenait 8,67 +/- 3,79 médicaments contre 7,82 +/-3,44 chez les témoins. La prise d'aspirine était plus importante dans la population cas (61% contre 46% chez les témoins).

La valeur médiane du score de Charlson était de 6,25 +/-1,72. La population cas avait un score de Charlson à 6,28 +/-1,56 tandis que la population témoins avait un score à 6,25 +/-1,76 (Tableau 2).

Au niveau biologique, le bilan d'entrée montrait un taux médian de la CRP à 64,89 mg/l+/-72,13.

La CRP était plus élevée chez les patients cas (86,9 mg/l+/- 69,43 contre 59,48 mg/l +/- 72,03 chez les témoins).

Pour ce qui est de l'état nutritionnel : la médiane de la préalbumine était à 0,15 g/l +/-0,06 et celle de l'albumine était à 31,95 g/l +/-6,22.

Le bilan nutritionnel était en faveur d'une dénutrition plus marquée pour les patients cas (préalbumine à 0,12 g/l +/-0,06 contre 0,16 g/l +/-0,07 chez les témoins et l'albumine à 28,64 g/l +/-6,61 contre 32,67 g/l +/-5,92 chez les témoins) (Tableau 3).

Tableau 1. Motif d'hospitalisation des patients cas et témoins

Motif d'hospitalisation	Population (n=150) Cas (n=30)	Témoins (n=120)
Syndrome infectieux	1	13
Syndrome inflammatoire	6	0
Autre motif	23	107

Tableau 2. Caractéristiques cliniques de la population de l'étude.

	Population (n=150) Cas (n=30)	Témoins (n=120)
Age moyen (année)		
	86,8+/-5,85	85,1+/-6,31
ATCD médicaux		
• Infarctus	6 (21%)	12 (10%)
• HTA	21(72%)	75 (62%)
• AVC	6 (21%)	19 (16%)
• Diabète	12 (41%)	32 (27%)
• Démence	13 (45%)	28 (23%)
• FA	13 (45%)	4 (3%)
Score de Charlson		
	6,28+/-1,56	6,25+/-1,76

Tableau 3. Consommation médicamenteuse et données biologiques à l'entrée

	Population (n=150) Cas (n=30)	Témoins (n=120)
Nombre de médicaments		
	8,67 +/-3,79	7,82 +/-3,44
Type de médicaments		
• IEC	6 (22%)	27 (22%)
• Anticoagulant	7 (26%)	36 (30%)
• Aspirine	17(61%)	55 (46%)
• Anti-agrégant plaquettaire	2 (7%)	20 (17%)
• Statine	9 (33%)	46 (38%)
Biologie d'entrée		
• Hb (g/dl)	11,89 +/-2,18	11,02 +/-2,01
• Leucocytes (/mm ³)	13 810	11 362
• Plaquettes (/mm ³)	268 680	253 652
• CRP (mg/l)	86,9 +/-69	59,48 +/-72
• Albumine (g/l)	28,64 +/-6,7	32,67 +/-5,9
• Préalbumine (g/l)	0,12 +/- 0,06	0,16 +/-0,07

II. Evaluation Gériatrique Standardisée de la population

L'évaluation gériatrique réalisée à l'entrée dans le service du patient comprenait l'état nutritionnel, le bilan cognitif, la dépendance et l'humeur.

Sur le plan nutritionnel, l'IMC médian était de 25,2 kg/m² +/- 6,23. La population cas avait un IMC de 24,02 kg/m² +/-5,05 tandis que la population témoin avait un IMC de 25,42 kg/m² +/-6,43.

Sur le plan cognitif, trente-trois patients sur les cent-cinquante présentaient une démence, soit 22% de l'effectif. Il s'agissait principalement de démence de type Alzheimer (52%). Le MMSe médian était de 20,27/30 +/- 5,98.

Sept patients avaient une démence dans la population cas soit 24% de l'effectif. Le MMSe médian était de 18,27/30 +/- 5,41.

Vingt-six patients témoins avaient une démence soit 22% de l'effectif. Le MMSe médian était de 20,56/30 +/-6,04.

Sur le plan de la dépendance, l'ADL médian à l'entrée était de 3,10 /6 +/-2,07 et l'ADL à la sortie était discrètement augmenté à 3,42 /6 +/-2,1.

L'ADL à l'entrée était plus faible chez nos patients cas (ADL entrée des patients cas : 2,11/6+ /- 1,78 contre 3,29/6 +/-2,08 chez les témoins). C'est également le cas à la sortie (ADL des patients cas : 1,62/6 +/- 1,67 contre 3,66/6 +/-2,04 chez les témoins) (Tableau 4)

Sur le plan de l'humeur, seulement deux patients ont bénéficié d'une évaluation gériatrique de la dépression. Le score médian de la Geriatric Depression Scale (GDS) était de 6/30.

Tableau 4. Evaluation gérontologique globale de la population.

	Population (n=150) Cas (n=30)	Témoins (n=120)
Etat nutritionnel		
• IMC (kg/m ²)	24,02+/-5,05	25,42+/-6,43
Etat cognitif		
• Démence	7 (24%)	26 (22%)
• MMSe	18,27+/-5,41	20,56+/-6,04
Etat de dépendance		
• ADL entrée	2,11+/-1,78	3,29+/-2,08
• ADL sortie	1,62+/-1,67	3,66+/-2,04
Comorbidités		
• Score de Charlson	6,28+/-1,56	6,25+/-1,76

III. Organigramme des patients recrutés

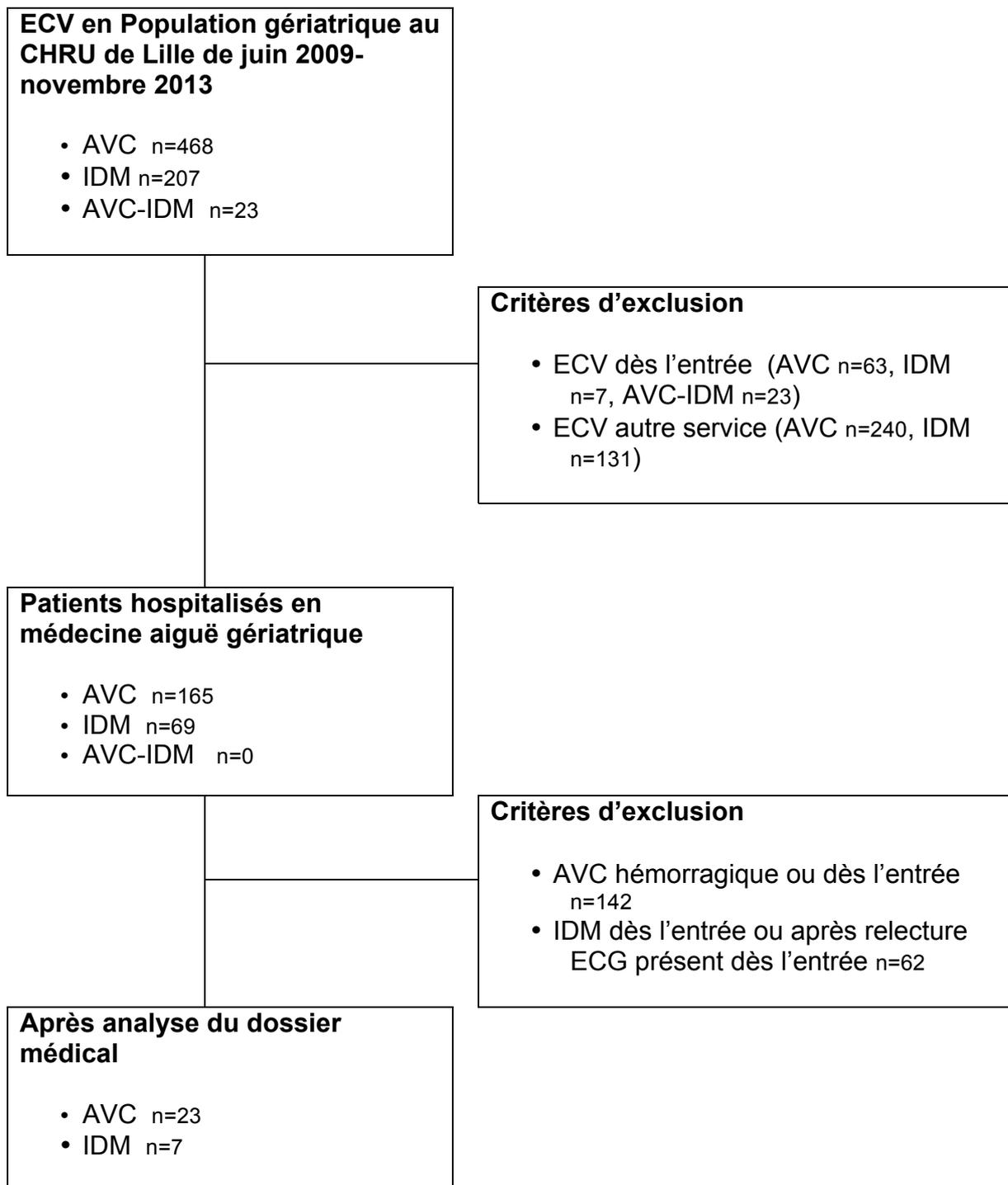


Figure 1 : Diagramme de flux de la population étudiée

IV. Résultats

Une analyse multivariée a été effectuée sur les principales variables.

La CRP, qui constitue un marqueur de l'inflammation, a un Odds ratio (OR) : 1,0049 IC_{95%} (0,9999-1,01), $p: 0,05$.

L'albumine, marqueur de la dénutrition, a un OR: 0,887 IC_{95%} (0,8181-0,9617), $p<0,01$.

La préalbumine a un OR : 0,895 IC_{95%} (0,8206-0,9774) ; $p<0,05$.

L'aspirine a un OR: 1,862 IC_{95%} (0,8097-4,2821) ; $p : 0,14$.

Les traitements par IEC et statine n'ont pas montré de résultats statistiquement significatifs (Tableau 5)

A partir de cette analyse, les variables permettant de répondre à l'objectif principal ont été sélectionnées. Compte-tenu de la taille de la population cas, seules quatre variables ont été sélectionnées : la CRP, l'albumine, la préalbumine et l'aspirine.

Elles ont été intégrées dans le modèle de régression logistique et avaient toutes un $p<0,2$.

Après régression logistique, aucune de ces données n'a de relation statistiquement significative avec les ECV.

La CRP a un OR: 1,0019 pour un IC_{95%} (0,9957-1,0082) ; $p: 0,54$.

L'albumine a un OR: 0,9325 IC_{95%}(0,8359-1,0457) ; $p: 0,22$.

La préalbumine a un OR est de 0,9349 IC_{95%} (0,8337-1,0429) ; $p: 0,23$

L'aspirine, quant à elle a un OR: 1,2444 IC_{95%} (0,47-3,2947) ; $p=0,65$ (Tableau 6).

Tableau 5. Analyse multivariée (seuil de significativité $p < 0,2$)

	OR (IC _{95%})	Seuil de significativité (p)
Inflammation		
• CRP	1,0049 (0,9999-1,01)	0,0556
Dénutrition		
• Préalbumine	0,895 (0,8206-0,9774)	0,0134
• Albumine	0,887 (0,8181-0,9617)	0,0036
Médicaments		
• Aspirine	1,862 (0,8097-4,2821)	0,1434
• Double antiagrégant plaquettaire	0,5714 (0,0703-4,6446)	0,6006
• IEC	1,0518 (0,3947-2,8028)	0,9195
• Statine	0,8351 (0,3278-2,1277)	0,7056

Tableau 6. Analyse multivariée avec régression logistique (seuil de significativité $p < 0,2$)

	OR (IC _{95%})	Seuil de significativité (p)
Inflammation		
• CRP	1,0019 (0,9957-1,0082)	0,5469
Dénutrition		
• Préalbumine	0,9349 (0,8359-1,0457)	0,2389
• Albumine	0,9325 (0,8337-1,0429)	0,2206
Médicament		
• Aspirine	1,2444 (0,47-3,2947)	0,6597

DISCUSSION

L'objectif de ce travail était de déterminer les éléments spécifiques à la population gériatrique impliqués dans la survenue d'ECV.

Pour cela, à partir d'une étude rétrospective d'ECV survenant au décours d'hospitalisations en médecine aiguë gériatrique, les caractéristiques d'entrées dans le service étaient relevées.

Trois éléments issus de la biologie d'entrée semblent être associés aux ECV en population gériatrique hospitalisée: l'albumine, la préalbumine et la CRP.

Dans un second temps, le rôle de chacun de ces trois facteurs a été évalué à partir d'un modèle de régression logistique. Ce modèle n'a cependant pas permis de déterminer lequel de ces facteurs était le plus spécifiquement lié à la survenue d'ECV dans cette population.

Ces trois facteurs sont reconnus comme protéines de l'inflammation. L'inflammation est largement décrite dans la littérature comme jouant un rôle essentiel dans la survenue d'ECV.

Concernant le rôle de la CRP, celui-ci ne se limite pas à faire le diagnostic d'inflammation, comme l'ont décrit pour la première fois en 1930 Tillett et Francis (14). Elle a déjà été suggérée comme marqueur prédictif indépendant d'ECV au long cours dans une population de sujets âgés dits « robustes » (15), et est également décrite comme facteur de morbi-mortalité cardiovasculaire de mauvais pronostic (16) (17) (18).

Notre travail s'est focalisé sur son rôle prédictif d'ECV. Nous n'avons pu confirmer de manière significative le rôle prédictif de la CRP dans cette population gériatrique.

Le manque de puissance de l'étude pourrait expliquer l'absence de significativité mais également le manque de spécificité de la CRP en situation aiguë et l'hétérogénéité de la population étudiée.

Concernant l'albumine et la préalbumine, le lien prédictif avec les ECV semble, d'après nos résultats, plus important que pour la CRP. En effet, notre étude démontre de manière significative que ces deux molécules sont prédictives d'ECV.

De plus, lors de la régression logistique avec un modèle tenant compte de la CRP, de l'albumine et de l'aspirine (Annexe 1), l'albumine était la seule à rester significative, renforçant donc son rôle majeur de marqueur prédictif. Malheureusement, lorsque la préalbumine est introduite dans le modèle, la corrélation n'apparaît plus (tableau 6).

Ce résultat pourrait correspondre soit au rôle direct de l'albumine au niveau vasculaire soit en tant que marqueur indirect d'inflammation.

Plusieurs études épidémiologiques confirment que l'albumine est associée à la survenue d'ECV (19) (20). Le risque relatif de survenue de maladies coronariennes a été estimé à 1,5 IC95%(1,3-1,7) lorsque l'on compare, en population générale, les individus ayant un taux d'albumine bas (tiers inférieur) par rapport aux individus ayant un taux d'albumine élevé (tiers supérieur) (19).

De la même manière, l'étude de cohorte Framingham a démontré que l'hypoalbuminémie (entre 24 et 46 g/l chez l'homme et entre 26 et 44 g/l chez la femme) augmente de façon considérable le risque cardio-vasculaire et que cette association persiste après ajustement sur les facteurs de risque cardio-vasculaire (21).

Hormis le fait que l'albumine et la préalbumine soient intimement liées à l'inflammation et donc confirment le rôle central de l'inflammation dans les ECV (22), nos résultats nous poussent à nous interroger sur les mécanismes impliqués. Plusieurs hypothèses ont déjà été proposées pour expliquer le risque associé à l'hypoalbuminémie depuis les années 90 (23) (24) (25).

Dans notre étude, l'albumine semble être un marqueur plus spécifique que la CRP, contrairement à la majorité des études épidémiologiques jusque-là réalisées. Ceci peut s'expliquer par le fait que l'albumine représente, par sa demi-vie, un marqueur chronique d'inflammation. Mais le rôle direct de l'albumine sur la paroi vasculaire et notamment par son pouvoir osmotique et antioxydant (26), peut être également discuté. En effet, l'albumine est impliquée dans la survenue de dysfonction endothéliale ; événement physiopathologique retrouvé dans les ECV (5) (27).

En pratique clinique, l'albumine et la préalbumine sont reconnues comme marqueurs d'inflammation mais également en tant que marqueurs de dénutrition.

La dénutrition protéino-énergétique a déjà été mise en évidence comme facteur de risque d'ECV chez les insuffisants rénaux au stade terminal (28) (29).

L'état nutritionnel du sujet âgé est reconnu comme étant un élément essentiel de prise en charge. La dénutrition représenterait 30 à 70 % de la population âgée hospitalisée (30) (31) (32). Elle a pour conséquence une grande morbi-mortalité (33).

S'agissant d'une étude rétrospective, notre travail n'a pu explorer l'état nutritionnel de la population par manque de données. En supposant un rôle central de l'hypoalbuminémie dans la survenue d'ECV, la dénutrition protéino-énergétique pourrait être une voie à explorer dans la population gériatrique.

Notre travail s'est concentré également sur les traitements dits « cardio-protecteurs », comme l'aspirine, les IEC ou les statines. Nous n'avons pas pu confirmer leurs effets bénéfiques dans cette population. Malgré tout, une tendance statistique se dégage de la prise d'aspirine. Les propriétés anti-inflammatoires de l'aspirine sont mises en avant pour expliquer leur action dans la réduction du risque d'ECV (34). L'aspirine réduirait de 44% le risque de faire un premier infarctus du myocarde (35). L'aspirine avait des effets bénéfiques chez les hommes en bonne santé qui avait une CRP élevée, son effet diminuait significativement quand la CRP était basse (36) .

La « tendance cardio-protectrice » du traitement par aspirine, mise en évidence dans notre étude conforte donc l'implication de l'état inflammatoire dans la survenue des ECV.

Notre étude possède cependant des limites principalement en lien avec la taille de l'effectif. De plus, cette population âgée est hétérogène, introduisant de probables biais de classement et facteurs de confusion. L'absence de significativité de certains facteurs est probablement liée à un manque de puissance de l'étude.

Il est néanmoins à noter que les populations « cas » et « témoins » étudiées étaient comparables sur le plan des comorbidités et de la polymédication. Les facteurs de risque cardio-vasculaires étaient plus nombreux dans nos patients cas. Ce résultat ne remet pas en cause l'interprétation de notre principal résultat, puisque notre travail avait pour objectif d'étudier les facteurs précipitants et non d'explorer les facteurs prédisposant aux ECV.

A notre connaissance, aucune étude en population gériatrique hospitalisée n'avait été réalisée afin d'explorer les facteurs précipitant la survenue d'ECV. Afin de déterminer au mieux les éléments spécifiques de cette population, nous avons analysé exclusivement les ECV survenant au cours de l'hospitalisation en gériatrie.

Le relevé des données démographiques, cliniques et biologiques à l'entrée d'hospitalisation a permis de décrire les caractéristiques de cette population les jours précédents l'ECV. Cette population de sujets âgés est très particulière : elle est polyopathologique avec de nombreuses comorbidités, dépendante et polymédiquée. Ces caractéristiques de la population gériatrique rendent l'exploration de facteurs précipitant difficile.

La mise en évidence de l'hypoalbuminémie comme facteur associé aux ECV à partir d'un effectif aussi faible et hétérogène démontre le rôle majeur de cette molécule et l'intérêt d'intensifier les études dans cette population.

CONCLUSION

Notre travail affirme donc le rôle central de l'inflammation dans la survenue d'ECV en population gériatrique.

En situation aiguë, l'albumine semble être un marqueur prédictif d'ECV plus sensible que les autres.

Plusieurs hypothèses pourraient être explorées en plus du rôle de l'inflammation, notamment le rôle de l'albumine dans l'homéostasie humaine.

De façon générale, une démarche prospective et holistique de la pathologie cardio-vasculaire chez la personne âgée devrait être mise en œuvre afin de déterminer au mieux « l'état fonctionnel » vasculaire et ainsi dépister au mieux la population dite « fragile ».

L'inflammation à elle seule, ne peut prédire la survenue d'ECV chez la personne âgée. Certaines études s'accordent à dire qu'il faut y associer d'autres éléments (37). La population âgée fragile, hospitalisée ne possède probablement pas de réserves fonctionnelles suffisantes pour faire face à un épisode aigu.

La connaissance de ces facteurs permettrait de considérer le poids de l'âge (38). Ces facteurs de risques cardio-vasculaires pourraient être influencés par des facteurs précipitants (versus facteurs prédisposants) comme l'albumine, la CRP et la pré-albumine. La population âgée étant très hétérogène, il est probable que « l'âge chronologique » soit en réalité un mauvais marqueur de risque de survenue d'ECV. L'âge masquerait certainement d'autres facteurs plus pertinents qui permettraient d'apprécier ce risque.

Notre étude peut être illustrée par le diagramme de Bouchon (39) (figure Annexe 1). Ce modèle symbolise le concept de fragilité en gériatrie. Il représente le vieillissement physiologique (n°1), puis un vieillissement accéléré chez les patients présentant des facteurs de risque cardio-vasculaires à l'origine de pathologies chroniques (facteurs prédisposants) (n°2) et enfin des facteurs de décompensation que sont : l'inflammation et la dénutrition (facteurs précipitants) (n°3).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce (alerte, phase préhospitalière, phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse) [Internet]. HAS; 2009 mai. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/avc_prise_en_charge_precoce_-_recommandations.pdf
2. Ankolekar S, Rewell S, Howells DW, Bath PMW. The influence of stroke risk factors and comorbidities on assessment of stroke therapies in humans and animals. *Int J Stroke*. 1 juill 2012;7(5):386-97.
3. Franceschi C, Campisi J. Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential Contribution to Age-Associated Diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 6 janv 2014;69(Suppl 1):S4-9.
4. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of Plaque Formation and Rupture. *Circ Res*. 6 juin 2014;114(12):1852-66.
5. Ad H, J C, Rk K, Mj M, K B, M T, et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation*. août 2000;102(9):994-9.
6. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J*. 2 mars 2013;34(10):719-28.
7. Benamer H, Boudjelal S, Chachoua K, Akoudad H. Physiopathologie et étiopathogénie de l'infarctus du myocarde. *EMC - Cardiol*. janv 2011;6(3):1-14.
8. Marti-Soler H, Gubelmann C, Aeschbacher S, Alves L, Bobak M, Bongard V, et al. Seasonality of cardiovascular risk factors: an analysis including over 230 000 participants in 15 countries. *Heart*. 10 janv 2014;100(19):1517-23.
9. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of Myocardial Infarction and Stroke after Acute Infection or Vaccination. *N Engl J Med*. 16 déc 2004;351(25):2611-8.
10. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. « Mini-mental state ». *J Psychiatr Res*. nov 1975;12(3):189-98.
11. Charlson ME, Sax FL, Mackenzie CR, Braham RL, Fields SD, Douglas RG. Morbidity during hospitalization: Can we predict it? *J Chronic Dis*. janv 1987;40(7):705-12.

12. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* nov 1994;47(11):1245-51.
13. Frenkel WJ, Jongerius EJ, Mandjes-van Uiterter MJ, van Munster BC, de Rooij SE. Validation of the Charlson Comorbidity Index in Acutely Hospitalized Elderly Adults: A Prospective Cohort Study. *J Am Geriatr Soc.* févr 2014;62(2):342-6.
14. Ws T, T F. SEROLOGICAL REACTIONS IN PNEUMONIA WITH A NON-PROTEIN SOMATIC FRACTION OF PNEUMOCOCCUS. *J Exp Med.* sept 1930;52(4):561-71.
15. Cesari M. Inflammatory Markers and Onset of Cardiovascular Events: Results From the Health ABC Study. *Circulation.* 3 nov 2003;108(19):2317-22.
16. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, Asakura Y, Akaishi M, Mitamura H, et al. C-Reactive Protein as a Predictor of Infarct Expansion and Cardiac Rupture After a First Q-Wave Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 5 août 1997;96(3):778-84.
17. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2000;343(16):1139-47.
18. James SK, Armstrong P, Barnathan E, Califf R, Lindahl B, Siegbahn A, et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* mars 2003;41(6):916-24.
19. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, c-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: Meta-analyses of prospective studies. *JAMA.* 13 mai 1998;279(18):1477-82.
20. Rf G, Dd I, Dm M. Relation between serum albumin concentration and stroke incidence and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol.* nov 1994;140(10):876-88.
21. Djousse L. Serum Albumin and Risk of Myocardial Infarction and All-Cause Mortality in the Framingham Offspring Study. *Circulation.* 3 déc 2002;106(23):2919-24.
22. Hansson GK. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis. *J Thromb Haemost.* juill 2009;7:328-31.
23. Soeters P, Von Meyenfeldt M, Meijerink WHJ, Fredrix EHM, Wouters EM, Schols AWJ, et al. Serum albumin and mortality. *The Lancet.* 10 févr 1990;335(8685):348-51.
24. Keaney JF, Simon DI, Stamler JS, Jaraki O, Scharfstein J, Vita JA, et al. NO forms an adduct with serum albumin that has endothelium-derived relaxing factor-like properties. *J Clin Invest.* 1 avr 1993;91(4):1582-9.
25. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: The central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med.* déc 2013;65:244-53.

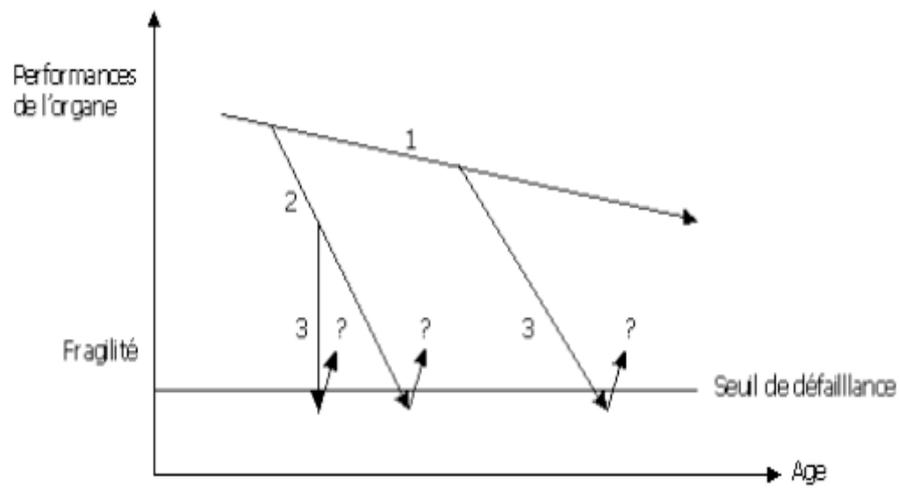
26. Fanali G, di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P. Human serum albumin: From bench to bedside. *Mol Aspects Med.* juin 2012;33(3):209-90.
27. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR. ESC/ACCF/AHA/WHF Expert Consensus Document. *Circulation.* 2012;126:2020-35.
28. Rn F, Ps P, Jd H, Gm K, Dc M, Pe B. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol JASN.* mai 1996;7(5):728-36.
29. Menon V, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Marcovina SM, et al. Relationship between C-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* juill 2003;42(1):44-52.
30. Agarwal E, Ferguson M, Banks M, Bauer J, Capra S, Isenring E. Nutritional status and dietary intake of acute care patients: Results from the Nutrition Care Day Survey 2010. *Clin Nutr.* févr 2012;31(1):41-7.
31. Imoberdorf R, Meier R, Krebs P, Hangartner PJ, Hess B, Stäubli M, et al. Prevalence of undernutrition on admission to Swiss hospitals. *Clin Nutr.* févr 2010;29(1):38-41.
32. Pirlich M, Schütz T, Norman K, Gastell S, Lübke HJ, Bischoff SC, et al. The German hospital malnutrition study. *Clin Nutr.* août 2006;25(4):563-72.
33. Agarwal E, Miller M, Yaxley A, Isenring E. Malnutrition in the elderly: A narrative review. *Maturitas.* déc 2013;76(4):296-302.
34. J V. The evolution of non-steroidal anti-inflammatory drugs and their mechanisms of action. *Drugs.* déc 1986;33 Suppl 1:18-27.
35. Final Report on the Aspirin Component of the Ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med.* 20 juill 1989;321(3):129-35.
36. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, Aspirin, and the Risk of Cardiovascular Disease in Apparently Healthy Men. *N Engl J Med.* 3 avr 1997;336(14):973-9.
37. Strandberg TE, Tilvis RS. C-Reactive Protein, Cardiovascular Risk Factors, and Mortality in a Prospective Study in the Elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 4 janv 2000;20(4):1057-60.
38. Kannel WB, Gordan T. Evaluation of cardiovascular risk in the elderly: the Framingham study. *Bull N Y Acad Med.* juin 1978;54(6):573-91.
39. Bouchon J-P. Particularités diagnostiques et grands principes thérapeutiques en gériatrie. *EMC - Médecine.* déc 2004;1(6):513-9.

ANNEXES

Annexe 1 : Modèle prenant en compte : la CRP, l'albumine et l'aspirine

Analyse multivariée avec régression logistique (seuil de significativité $p < 0,2$).

	OR (IC _{95%})	Seuil de significativité (p)
Inflammation		
CRP	1,002 (0,9962-1,0079)	0,4972
Dénutrition		
Albumine	0,9008 (0,827-0,9812)	0,0166
Médicament		
Aspirine	1,4164 (0,5537-3,6231)	0,4675

Annexe 2 : Diagramme de Bouchon

AUTEUR : Nom : BONNEL

Prénom : Lucie

Date de Soutenance : 10 avril 2015

Titre de la Thèse : L'inflammation : rôle majeur dans la survenue d'événements cardio-vasculaires en population gériatrique hospitalisée.

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement : Médecine Générale

DES + spécialité : Diplôme d'Etudes Spécialisées Médecine Générale

Mots-clés : inflammation, dénutrition, événement cardio-vasculaire, sujet âgé.

Contexte : Les maladies cardio-vasculaires sont la première cause de morbi-mortalité dans le monde. Elles augmentent avec le vieillissement des populations. L'âge chronologique confère un poids important aux événements cardio-vasculaires (ECV). Il masquerait certainement d'autres facteurs plus pertinents liés aux sujets âgés. L'objectif de notre étude est d'analyser les jours précédents l'ECV, afin de déterminer les éléments spécifiques de la population gériatrique qui pourraient être impliqués dans la survenue d'ECV.

Méthode : Etude rétrospective, de type cas-témoins, uni-centrique, réalisée dans deux services de médecine aiguë gériatrique du CHRU de Lille, de juin 2009 à novembre 2013. Tout patient de plus de 75 ans, hospitalisé depuis plus de vingt-quatre heures en gériatrie, présentant un événement cardio-vasculaire durant l'hospitalisation était inclus. Les éléments de l'évaluation gériatrique standardisée étaient étudiés. Une analyse multivariée avec régression logistique a été réalisée sur les principales variables.

Résultats : Trente cas et cent-vingt témoins ont été inclus. L'âge moyen est de 85 ans. Il s'agit de patients polypathologiques avec de nombreux antécédents cardio-vasculaires. Les sujets sont polymédiqués avec en moyenne 7,97 médicaments. L'indice de comorbidité de Charlson est de 6,25. L'inflammation est impliquée dans la survenue d'ECV. On retrouve des résultats statistiquement significatifs pour trois marqueurs de l'inflammation. La CRP a un OR de 1,0049 ($p=0,0556$; IC95% 0,9999-1,01). L'albumine a un OR de 0,887 ($p<0,01$; IC95% 0,8181-0,9617), la préalbumine a un OR de 0,895 ($p<0,05$; IC 95% 0,8206-0,9774). Après régression logistique, aucun de ces éléments ne ressort significativement.

Conclusion : Notre étude confirme le rôle de l'inflammation dans la survenue d'ECV dans une population de sujets âgés fragiles. Cette étude pourrait être complétée par une analyse de cohorte, multicentrique .

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur François PUISIEUX

Asseseurs : Monsieur le professeur Raymond GLANTENET

Monsieur le Docteur Gilles LEMESLE

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Cyril SELLIER