



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Variation de l'incidence des arrêts cardiaques en fonction du rythme circadien, rapportée au sexe et corrélée à l'âge ainsi qu'à la survie dans la population française

Présentée et soutenue publiquement le mardi 26 avril 2016 à 18h00
au Pole Formation

Par Wynengsomidé Axel-Loïc Zongo

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Eric WIEL

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Hervé HUBERT

Monsieur le Docteur Jean-Marie RENARD

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Jean-Baptiste MARC

Travail de l'équipe RéAC

Avertissement

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

Liste des abréviations

AC	Arrêt Cardiaque
ACT	Arrêts Cardiaques Totaux
CARES	Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival
CCTIRS	comité consultatif français sur le traitement de l'information dans la recherche en santé
CNIL	Commission nationale française de protection des données
DAE	Défibrillateur Automatisé Externe
DOM	Département d'Outre Mer
IQR	Interquartiles
RC	Rythme Circadien
RN	Rythme nyctéméral
RéAC	Registre électronique des Arrêts Cardiaques
SAMU	Service d'Aide Médicale Urgente
SDIS	Service Départemental d'Incendie et de Secours
SG	Survie à trente jours
SMUR	Service Mobile d'Urgence et Réanimation
TOM	Territoire d'Outre Mer

Table des matières

Résumé	1
Absract	2
Introduction	3
Matériels et méthodes	6
I. Contexte.....	6
II. Définition des données	6
III. Collecte des données	7
IV. Contrôle de la qualité des données	7
V. Les critères	8
VI. Approbation éthique	8
VII. Analyses statistiques	8
Résultats	9
I. Population.....	9
II. Répartition circadienne des arrêts cardiaques (figure 2 et 3).....	10
III. Caractéristiques statistiques de la répartition circadienne des sexes des AC (tableau 1)	12
IV. Répartition circadienne des arrêts cardiaques corrélée à l'âge (figure 4)	13
V. Répartition circadienne des arrêts cardiaques corrélée à la survie à 30 jours (J30) (figure 5).....	15
Discussion	17
I. Répartition circadienne des arrêts cardiaques	17
II. Répartition des arrêts cardiaques liée au sexe.....	19
III. Répartition des arrêts cardiaques corrélée à l'âge	20
IV. Répartition des arrêts cardiaques corrélée à la survie	20
V. Les limites de l'étude	21
Conclusion	22
Références bibliographiques	23

RESUME

Contexte : Avec 50 000 décès par an en France, les arrêts cardiaques (AC) sont un véritable enjeu de santé public. Quelques études décrivent une répartition circadienne en un ou deux pics. Aucune n'a permis de l'affirmer en France. Notre objectif : observer la répartition des AC français selon le rythme nycthéral en lien avec le sexe, et corrélée à l'âge ainsi qu'à la survie.

Méthode : Etude multicentrique, observationnelle et rétrospective s'appuyant sur la base de données du Registre électronique des Arrêts Cardiaques, entre juillet 2011 et février 2016 en France métropolitaine et DOM-TOM. Seuls les AC d'étiologie médicale étaient analysés.

Résultats : 47 389 patients majeurs ont été inclus. 30 213 AC chez des hommes (63,76%). L'âge médian est de 70 ans [57-82], majoritairement en période diurne 7h00-19h59 avec 32 567 AC (68,7%). Trois pics apparaissent : matinal 7h-10h (18,67% des AC), prandial 12h-13h (5,80%) et vespéral 18h-20h (9,66%). L'âge médian varie significativement selon les créneaux horaires ($p < 0,001$). L'âge médian le plus élevé est de 73 ans [60-83], dans les pics matinal et prandial. Un troisième pic d'âge est superposable à la période vespérale (71 ans [59-83]). La survie globale à J30 (SG) se répartit selon deux blocs significativement différents ($p < 0,001$). Un premier : 8h-19h59 avec une SG de 6,9%, un second : 20h-7h59 avec une SG de 4,3%. La SG varie selon les créneaux horaires ($p < 0,001$). Toutefois on ne peut pas affirmer que l'âge et la SG correspondent aux pics d'AC. La proportion homme/femme est significativement différente selon les horaires ($p < 0,001$).

Conclusion : Trois pics sont décrits : matinal, prandial et vespéral ; avec des âges médians plus élevés. Le profil sexe, âge, survie ne suit pas une distribution horaire proportionnelle, et la survie est significativement différentes entre les phases diurne et nocturne.

ABSTRACT

Background: Most studies show that cardiac arrest (CA) follows a circadian rhythm (CR). In France no such study has confirmed this hypothesis yet. A registry of the distribution of cardiac arrest in France according to the circadian rhythm correlated to age and survival was established.

Methods : Multicentre, observational and retrospective study based on the database from Registre électronique des Arrêts Cardiaques (RéAC), between July 2011 and February 2016 in metropolitan France and overseas territories. Only AC of medical aetiology were analyzed.

Results: 47389 patients aged 18 years and older were enrolled. 30213 CA occurred among male subjects (63.76%). The median [IQR] patient age was 70 years [57-82]. CA mostly occurred during daytime between 7.00 and 21.00 with CA 34519 (72.8%). Three peaks appear: a morning peak between 7 am-10am (18.67% CA), a prandial peak from 12h to 13h (5.80%) and a vesper peak between 18h-20h (9.66%). Variation of median age respective of time slots is significant (Kruskal-Wallis test, p-value <0.001). The highest median age was 73 years [60-83]. Occurring in the morning and prandial spikes. A third peak age was correlated on the Vespers period (71 [59-83]). Overall survival at D30 (OS) was broken down into two blocks (p <0.001). The first one between 8:00 and 7:59 p.m. with an SG of 6.9% and the second one between 20:00 and 7:59 with an OS of 4.3%. The distribution of the OS varied in respect to the time period (Chi 2 test, p <0.001). However matching between age/OS variations and CA peaks was inconclusive. The distribution between male and female subjects was significantly different according to the time period (Chi 2 test, p <0.001).

Conclusion: CA in France are distributed according to the CR. OS rates peaked during daytime and fell during night-time. Age and gender seem to play a key role in the OS.

INTRODUCTION

L'arrêt cardiaque (AC) est la cause de 50 000 décès prématurés par an ⁽¹⁾⁽²⁾ en France. Soit environ un arrêt cardiaque toutes les 10 minutes, ce qui correspond à une mortalité dix fois plus importante que celle imputée aux accidents de la route⁽³⁾. C'est un véritable enjeu de santé publique.

Il reste une cause de décès difficilement acceptable par l'entourage compte tenu de son caractère brutal. Des campagnes de sensibilisation aux premiers gestes sont régulièrement diffusées, afin d'encourager le grand public à se former aux premiers soins et ainsi améliorer les chances de survie qui sont de l'ordre de 5 à 6% à 30 jours dans notre pays^(2,4). Plus de la moitié des patients qui meurent subitement auraient des signes avant-coureurs. Seuls 19% d'entre eux ont appelé les secours. Et pourtant ceux qui ont appelé présenteraient 6 fois plus de chance de survivre comparé à ceux qui ont négligé leurs symptômes (atteignant plus de 30% de survie)^(3,5).

C'est dans ce contexte qu'en 2015 de nouvelles directives du Conseil Européen de Réanimation ont été éditées. Depuis 2007, un plan de lutte contre la mort subite par arrêt cardiaque a été établi par le Ministère de la Santé. Ce dernier a favorisé l'utilisation par la population générale des défibrillateurs automatisés externes (DAE), ainsi que leur développement sur l'ensemble du territoire. L'apparition du pictogramme sur fond vert indiquant l'emplacement d'un DAE en est l'aboutissement concret (décret du 16 août 2010⁽⁶⁾). Dans 66% des cas, un témoin est présent. Ce dernier prodigue les premiers gestes dans 54% des cas⁽⁴⁾. On estime que si un massage cardiaque et/ou une défibrillation sont effectués dans les 3 à 5 minutes, la survie pourrait atteindre 49 à 75%⁽⁷⁾.

La problématique de la sécurité routière peut toutefois soulever un parallélisme avec l'AC. En effet l'observation de pics d'accidents (en période de forte affluence

routière par exemple) ainsi que la connaissance des facteurs de risque associés (vitesse, alcool...) permettent une meilleure prévention et anticipation de la survenue d'évènements dramatiques. Ainsi en découle la mise en application de recommandations et légifère les comportements à risque afin d'obtenir des résultats concrets.

On sait depuis longtemps que notre corps humain suit des variations selon une horloge interne, mais est également influencé par des facteurs extérieurs. Chaque individu possède une programmation propre qui résulte de sa composante génétique, on parle même de « gènes de l'horloge ». Cette horloge est représentée par des entités fonctionnelles et anatomiques. Elles sont localisées au niveau du cerveau primitif, par le complexe hypothalamo-hypophysaire mais aussi au sein même des organes^(8,9). Cette horloge présente des oscillations suivant une période d'environ 24 heures. On parle de rythme circadien ou rythme nyctéméral (RC ou RN).

Ce rythme intervient dans l'homéostasie du corps humain. Par exemple, la pression artérielle varie selon le nyctémère^(10,11,12). Elle est plus élevée le matin et diminue progressivement dans la journée; l'excrétion des agrégats plaquettaires est à son maximum à 6 heures du matin et à son minimum à 9 heures^(13,14).

La progression de ces connaissances chronobiologiques, associées aux connaissances physiopathologiques cardiaques et vasculaires, ont concouru à la recherche de relations entre rythme nyctéméral et survenue d'accidents neuro-cardio-vasculaires^(15,16).

Par exemple, l'analyse des distributions circadiennes des épisodes ischémiques silencieux et de l'infarctus du myocarde révèle une prédominance matinale de ces évènements^(16,17). Ceux ci sont à mettre en parallèle aux variations circadiennes de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, qui reflètent une augmentation de l'activité sympathique. De même la distribution des accidents vasculaires cérébraux suit aussi un RC.

C'est dans les années 1985⁽¹⁸⁾, que la relation entre RC et AC a été mise en évidence au travers de plusieurs études. L'AC se manifeste selon une propension à un pic matinal et une plus faible incidence la nuit ⁽¹⁹⁾.

Ces dix dernières années, l'intérêt s'est porté sur la problématique de la survie. La France a l'un des taux de survie post AC parmi les plus bas d'Europe.

La culture sanitaire et les prises en charge pré hospitalières des AC de nos voisins ne sont pas toutes extrapolables au modèle français. De plus les recommandations concernant la prise en charge de l'AC n'ont cessé d'évoluer depuis les cinquante dernières années. Tous ces éléments contribuent à la modification de l'état de santé des populations, de leur âge et de leur survie.

En France, aucune donnée de la littérature n'a été publiée sur ce sujet, et encore moins sur une population de grande envergure.

Depuis 2011, il existe en France un Registre électronique des Arrêts Cardiaques, RéAC, à l'instar du programme européen, EURECA One (European Registry of Cardiac Arrest One, créé en 2007). RéAC recense l'ensemble des arrêts cardiaques extra hospitaliers en France et pour lesquels une assistance médicale a été demandée. 53 978 arrêts cardiaques ont été recensés depuis sa création. Ce registre repose essentiellement sur le partenariat mis en place avec la majorité des services d'assistance publique du territoire français. Cette collaboration entre les différents SAMU du pays permet de couvrir l'ensemble de la France, y compris les Départements et Territoires d'Outre Mer.

Notre étude a pour objectif d'étudier la variation de l'incidence des arrêts cardiaques en fonction du rythme nycthémeral, rapportée au sexe et corrélée à l'âge ainsi qu'à la survie dans la population française.

MATERIELS ET METHODES

I. Contexte

En France, la prise en charge de l'AC repose essentiellement sur l'alerte par appel téléphonique du centre 15. Le Service d'Aide Médicale Urgente (SAMU) active une chaîne de survie s'appuyant sur une ambulance du Service Départemental d'Incendie et de Secours (SDIS, formés d'une équipe de pompiers professionnels ou volontaires) qui va prodiguer les premiers soins basiques de réanimation. Elle est accompagnée d'un Service Mobile d'Urgence et Réanimation (SMUR) véritable antenne mobile hospitalière opérant sur place. Chaque SMUR comprend un médecin urgentiste, une infirmière et un ambulancier. La décision de tenter ou non une réanimation est sous la responsabilité du médecin pré-hospitalier après évaluation de la situation.

II. Définition des données

Etait défini comme un AC, toute perte de connaissance brutale avec l'absence de signes directs ou indirects de pouls entraînant l'absence de perfusion cérébrale.

La survie à trente jours (SG) correspondait à la persistance d'une activité cardiaque à trente jours.

III. Collecte des données

Nous avons effectué une étude observationnelle, multicentrique et rétrospective sur l'ensemble du territoire français (Métropole, Départements et Territoires d'Outre-Mer).

Les données ont été extraites de la base de données française Registre électronique des arrêts cardiaques (RéAC) entre Juillet 2011 et Février 2016. La forme RéAC répond aux exigences des organisations françaises du SAMU, et est structurée selon le style universel Utstein. Tous les SAMU-SMUR participants utilisent cette forme lors de l'intervention. Cette feuille est légalement approuvée et peut être utilisée pour remplacer les actuels formulaires d'enregistrement des SMUR. Les données sont rapportées dans la base de données sécurisée RéAC via le site <http://www.registreac.org>

Si le patient est vivant à l'admission à l'hôpital, une feuille d'enregistrement de suivi doit également être remplie et est entrée dans la base de données.

IV. Contrôle de la qualité des données

Plusieurs contrôles de qualité sont effectués en temps réel lors de la saisie de données pour détecter les erreurs, les incohérences ou les valeurs aberrantes. Des tests sont effectués pour détecter d'autres types d'erreurs qui nécessitent la vérification des SAMU-SMUR participants. Les dossiers choisis au hasard sont évalués par un associé de recherche clinique afin d'identifier d'autres incohérences ou des erreurs qui devraient être incluses dans les tests automatisés (en ligne ou hors-ligne).

V. Les critères

Les critères d'inclusion étaient les AC d'étiologie non traumatique, un âge supérieur ou égal à dix-huit ans. Ont été exclus tous les patients mineurs, les AC dus à des causes traumatiques, les données horaires manquantes, l'absence de données de suivi. 47 389 patients ont été inclus.

Le critère de jugement principal était l'heure de survenue de l'AC. Soit estimée par le médecin spécialiste, soit par l'horodatage par le SAMU du premier appel des secours par la personne donnant l'alerte. Les critères de jugement secondaire étaient le sexe, l'âge et la survie à trente jours.

VI. Approbation éthique

L'étude a été approuvée par le comité consultatif français sur le traitement de l'information dans la recherche en santé (CCTIRS) et par la Commission nationale française de protection des données (CNIL, numéro d'autorisation 910946).

VII. Analyses statistiques

La variable quantitative (âge) est exprimée en médiane [interquartiles (IQR)], les fréquences ont été données pour les variables qualitatives. Un test de Kruskal-Wallis a été fait pour étudier la corrélation entre l'âge et la survenue horaire des AC. Un test de Chi2 pour le ratio sexe et la survie selon la répartition des AC au cours de la journée. La différence a été déclarée significative lorsque la valeur de p était inférieure à 0,05. Les analyses ont été effectuées en utilisant le logiciel IBM SPSS Statistics ® V19.0 et les graphiques réalisés via le logiciel Microsoft Office Excel ®.

RESULTATS

I. Population

Notre étude a porté sur 47 389 patients présentant un arrêt cardiaque non traumatique sur l'ensemble des 221 centres hospitaliers participant au registre RéAC. 53 978 étaient enregistrés dans la base de données. 5 834 concernaient des AC d'étiologie traumatique et 755 comportaient des données manquantes et étaient donc exclus (figure 1).

30 213 patients étaient de sexe masculin (63,76%), soit un sex ratio de 1,8. L'âge médian de notre population était de 70 ans [57-82]. Et son taux de survie global de 6%.

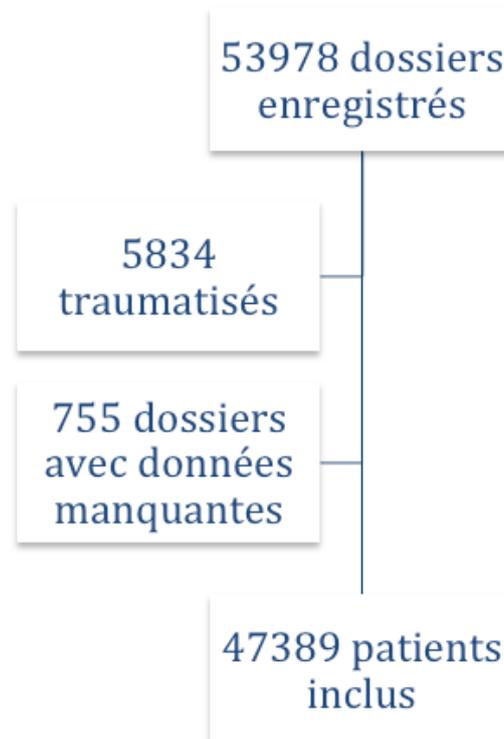


Figure 1 : Flow chart de la population incluse

II. Répartition circadienne des arrêts cardiaques (figure 2 et 3)

Les AC semblent se répartir majoritairement sur une période dite diurne, avec 34 519 AC (72,8%) de 7h00 à 21h00, où l'on distingue 3 moments horaires, apparentés à 3 pics bien distincts :

- ① 7h-10h avec 8 852 évènements enregistrés, soit 18,67% des AC, appelé pic matinal.
- ② 12h-13h avec 2 749 évènements, soit 5,80% des AC, appelé pic prandial.
- ③ 18h-20h avec 4 581 évènements, soit 9,66% des AC, appelé pic vespéral.

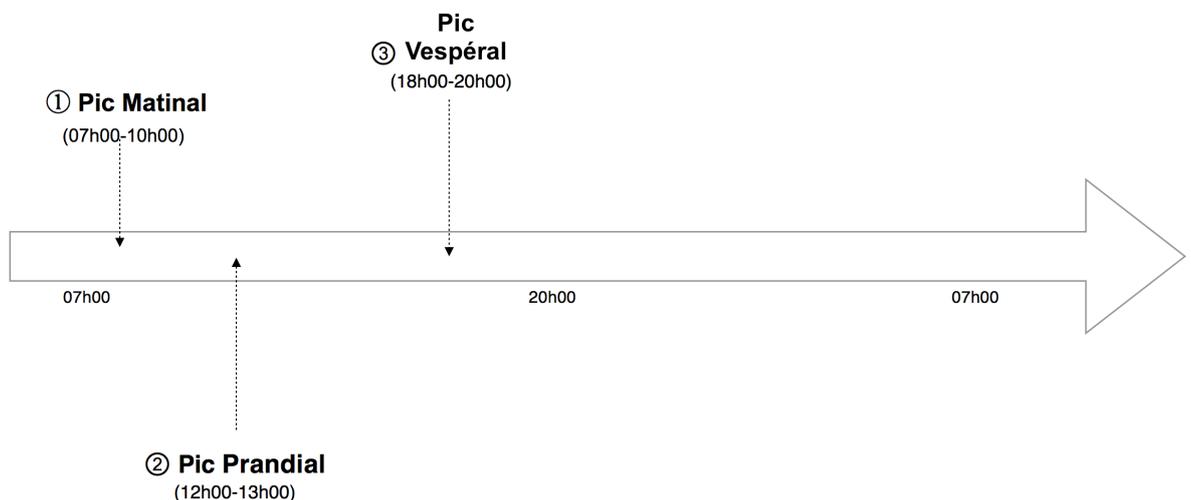


Figure 2 : Répartition des pics d'AC sur 24h

En dehors de ces trois pics, on observe clairement une période creuse, assimilée à la période nocturne de 21h00 à 7h00 avec 12870 AC (27,2%).

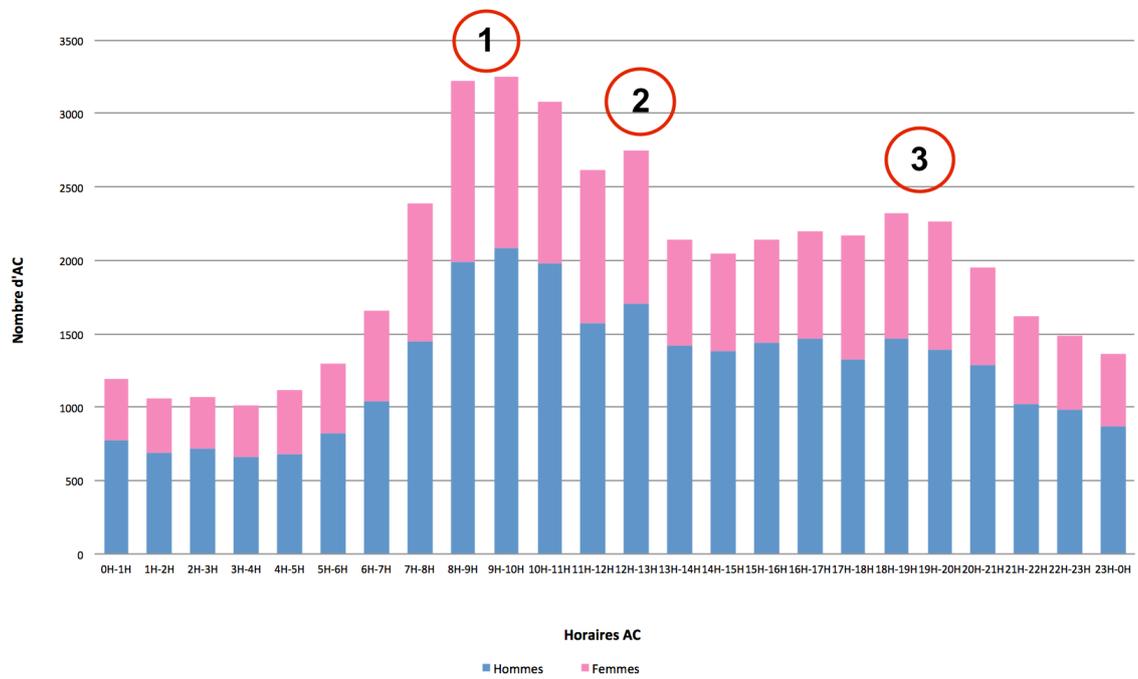


Figure 3 : répartition circadienne des AC

III. Caractéristiques statistiques de la répartition circadienne des sexes des AC (tableau 1)

La proportion homme/femme au cours de la journée selon chaque créneau horaire ne suit pas une répartition similaire, il existe en effet une différence significative dans celle ci (Test Chi2, $p < 0,001$). Les proportions restent exclusivement masculines, avec des pourcentages atteignant parfois près de 68% et restant continuellement au dessus des 60%. Concernant la proportion de femme, il existe néanmoins des chiffres avoisinant les 40%.

Horaire de survenue	Nombre total d'AC	Sexe	
		MASCULIN (%)	FEMININ (%)
00H-1H	1195	771 (64,5%)	424 (35,5%)
01H-02H	1058	693 (65,5%)	365 (34,5%)
02H-03H	1066	721 (67,6%)	345 (32,4%)
03H-04H	1016	665 (65,5%)	351 (34,5%)
04H-05H	1113	683 (61,4%)	430 (38,6%)
05H-06H	1299	825 (63,5%)	474 (36,5%)
06H-07H	1654	1042 (63%)	612 (37%)
07H-08H	2383	1449 (60,8%)	934 (39,2%)
08H-09H	3218	1986 (61,7%)	1232 (38,3%)
09H-10H	3251	2081 (64%)	1170 (36%)
10H-11H	3082	1976 (64,1%)	1106 (35,9%)
11H-12H	2613	1576 (60,3%)	1037 (39,7%)
12H-13H	2749	1702 (61,9%)	1047 (38,1%)
13H-14H	2145	1418 (66,1%)	727 (33,9%)
14H-15H	2042	1387 (67,9%)	655 (32,1%)
15H-16H	2137	1440 (67,4%)	697 (32,6%)
16H-17H	2200	1467 (66,7%)	733 (33,3%)
17H-18H	2166	1323 (61,1%)	843 (38,9%)
18H-19H	2319	1466 (63,2%)	853 (36,8%)
19H-20H	2262	1387 (61,3%)	875 (38,7%)
20H-21H	1952	1288 (66%)	664 (34%)
21H-22H	1617	1020 (63,1%)	597 (36,9%)
22H-23H	1490	979 (65,7%)	511 (34,3%)
23H-00H	1362	868 (63,7%)	494 (36,3%)
	47389	30213 (63,8%)	17176 (36,2%)

Tableau 1 : Proportion des AC selon le sexe

IV. Répartition circadienne des arrêts cardiaques corrélée à l'âge (figure 4)

Trois pics d'âge ont été mis en avant. Ils suivent la répartition horaire des pics d'AC. L'âge médian le plus élevé est de 73 ans. Il est retrouvé pour le pic matinal et le pic prandial. Le troisième s'étend de 18h à 21h et correspond approximativement au pic vespéral (tableau 1).

Globalement, l'âge médian de survenue des AC est plus bas en période nocturne qu'en période diurne. L'âge médian le plus bas est retrouvé pour le creux horaire entre 1h et 3h du matin, avec une valeur estimée à 67 ans.

Il existe une relation statistiquement significative dans la variation de l'âge médian selon les créneaux horaires (Test Kruskal-Wallis, p-value <0,001).

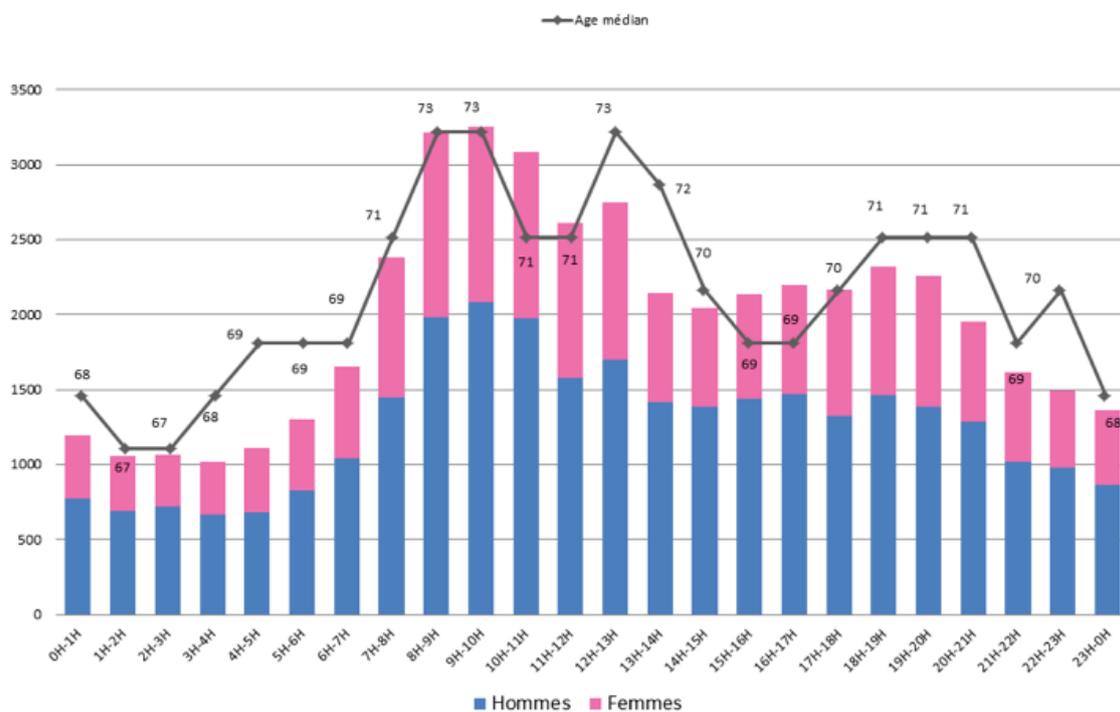


Figure 4 : Répartition circadienne des arrêts cardiaques corrélée à l'âge

Horaire de survenue	Nombre total d'AC	Âge médian [Q1;Q3]
00H-1H	1 195	68 [56;80]
01H-02H	1 058	67 [55;80]
02H-03H	1 066	67 [55;80]
03H-04H	1 016	68 [55;80]
04H-05H	1 113	69 [56;81]
05H-06H	1 299	69 [57;82]
06H-07H	1 654	69 [56;81]
07H-08H	2 383	71 [58;82]
08H-09H	3 218	73 [60;83]
09H-10H	3 251	73 [60;83]
10H-11H	3 082	71 [58;82]
11H-12H	2 613	71 [58;82]
12H-13H	2 749	73 [58;83]
13H-14H	2 145	72 [58;83]
14H-15H	2 042	70 [57;81]
15H-16H	2 137	69 [57;81]
16H-17H	2 200	69 [56;82]
17H-18H	2 166	70 [57;82]
18H-19H	2 319	71 [58;82]
19H-20H	2 262	71 [59;83]
20H-21H	1 952	71 [58;83]
21H-22H	1 617	69 [56;82]
22H-23H	1 490	70 [55;82]
23H-00H	1 362	68 [55;81]
	47 389	70 [57;82]

Tableau 2 : Age médian des AC selon les créneaux horaires

V. Répartition circadienne des arrêts cardiaques corrélée à la survie à 30 jours (J30) (figure 5)

La survie globale à J30 (SG) est la plus élevée pour les AC survenus entre 13h-14h00 (2 145 AC, soit 4,52% des ACT). Elle est au plus bas entre 6h00-7h00 (1 654 AC, soit 3,49% des ACT) (tableau 3).

La SG se répartit selon 2 blocs :

- un premier entre 8h00 et 20h00. La SG est de 6,9% (la valeur la plus élevée atteint 8,5% pour la tranche horaire 13h-14h)
- le second bloc se situe entre 20h00 et 8h00. La SG est de 4,3% (la valeur de survie y est au minimum pour la tranche horaire 6h-7h00 avec 2,8%).
- la SG présente une différence significative entre ces deux blocs ($p < 0,001$)

Grâce à un test de Chi2 nous pouvons affirmer que la répartition de la survie selon les créneaux horaires diffère des horaires ($p < 0,001$).



Figure 5 : Répartition circadienne des arrêts cardiaques corrélée à la survie à J30

Horaire de survenue	Nombre total d'AC	Survie à J30 (%)
00H-01H	1195	4,5
01H-02H	1058	4,4
02H-03H	1066	4,5
03H-04H	1016	2,9
04H-05H	1113	3,1
05H-06H	1299	2,8
06H-07H	1654	2,6
07H-08H	2383	3,9
08H-09H	3218	4,8
09H-10H	3251	6,2
10H-11H	3082	7,3
11H-12H	2613	6,8
12H-13H	2749	8
13H-14H	2145	8,5
14H-15H	2042	7,3
15H-16H	2137	7,2
16H-17H	2200	7,6
17H-18H	2166	8,1
18H-19H	2319	6,5
19H-20H	2262	5,8
20H-21H	1952	5,6
21H-22H	1617	6,3
22H-23H	1490	5
23H-00H	1362	5,4
	47389	6

Tableau 3 : Survie à J30 des AC selon les créneaux horaires

DISCUSSION

Pour la première fois en France, une étude s'intéresse à la répartition des AC selon le rythme nyctéméral. Elle porte sur une très large population, à savoir plus de 45 000 patients, grâce à son caractère multicentrique de grande envergure. Plusieurs messages en ressortent :

- Trois pics de survenus de l'AC sont observés : le matin, en début de soirée et un troisième non décrit jusqu'à maintenant survenant en période prandiale.
- Une relation entre l'âge et l'heure de survenue de l'AC
- Une survie plus basse lorsque l'AC survient la nuit
- La part du genre sexuel dans la répartition horaire

I. Répartition circadienne des arrêts cardiaques

La majorité des études observent une distribution circadienne de l'AC⁽²⁰⁾. Cette répartition est retrouvée dans la population française.

En 2013, une étude américaine a évalué les variations temporelles de l'incidence des arrêts cardiaques et de la survie à la sortie de l'hôpital entre 2005 et 2010⁽²¹⁾. Les données étaient issues du Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival (CARES), 18 588 patients avaient été inclus. Deux pics similaires à ceux retrouvés dans notre étude ont été décrits. Le premier entre 8h et 11h du matin, le second, moins prononcé, entre 17h et 19h.

Une étude singapourienne⁽²²⁾ observationnelle et prospective (entre 2001 et 2004) a voulu savoir s'il était possible de transposer ces résultats occidentaux à une population asiatique. Deux pics en sont ressortis : 8h00-10h00 du matin pour les arrêts d'origine cardiaque, et 19h00-20h00 pour les arrêts cardiaques d'étiologie

différente. Certains pays ou régions n'en retrouvent qu'un seul sur les deux ⁽²³⁾, ou a *contrario* observent une distribution homogène des AC⁽²⁴⁾.

Plus proche de nous, en Belgique⁽²⁵⁾, une étude datant de plus de 20 ans retrouvait les mêmes variations entre période diurne et nocturne.

Une étude suédoise⁽²⁶⁾ présente aussi des résultats similaires avec 2 pics. Elle ne prenait en compte que les AC de cause cardiaque. Cependant un pic supplémentaire était retrouvé à 13h pour les AC survenant au domicile. L'explication fournit en partie par les auteurs reposait sur le fait que les Suédois rentraient manger au domicile.

Dans notre étude nous retrouvons également ce pic prandial, de manière plus différenciée, qui n'est pas observé dans la plupart des données littéraires. Il s'agit de l'heure du repas pour la plupart de la population française. Deux explications demanderaient des explorations et investigations plus poussées : la digestion modifie la distribution de la masse sanguine dans le corps. Ce phénomène pourrait intervenir comme facteur précipitant. Mais aussi de manière non négligeable les arrêts par asphyxie qui surviendraient lors d'épisodes de fausse route.

Un biais de classification⁽²¹⁾ est possible concernant les AC recensés le matin. La datation de l'AC peut être beaucoup moins précise comme suggéré par Bagai dans leur étude de 2013. En effet, ces patients pour lesquels les secours sont déclenchés, ont peut être été victimes d'un AC durant la nuit, qui correspond à la période de sommeil pour la plupart de la population. Ceci peut expliquer en partie le pic matinal. Pour tenter de minimiser au maximum cela, nous n'avons pas inclus dans notre étude les patients étiquetés d'état de mort avancé (cadavre).

De plus, Willich SN confirme une augmentation de l'incidence des morts subites cardiaques au cours des 3 premières heures après le réveil avec un risque relatif de 2,6 (95% intervalle de confiance [1,6;4,2])⁽²⁷⁾ par rapport aux autres périodes de la journée. Ils considéraient que des mécanismes endogènes pouvaient être impliqués.

Une étude portant sur des données d'autopsie, démontre que 90% des patients décédés par mort subite d'origine cardiaque ont eu une rupture de plaques

d'athérome au niveau des artères coronaires⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾. Cela suggère que la majorité des morts subites sont secondaires à une ischémie myocardique aiguë et des arythmies liées.

Le troisième pic qui est retrouvé en début de soirée pourrait concerné un profil particulier de patient. Arntz a analysé les enregistrements des défibrillateurs automatiques externes⁽³¹⁾ utilisés par le personnel médical d'urgence pendant les tentatives de réanimation hors de l'hôpital afin d'étudier la variation circadienne de l'arrêt cardiaque. 703 patients ont été analysés. Un pic matinal est visible entre 06h00 et 12h00. En outre, un pic secondaire a pu être identifié entre 15h00 et 19h00. En divisant la cohorte en deux groupes, la limite étant de 65 ans, le deuxième pic est bien plus important pour le groupe 65 ans et moins. Ce même groupe qui a priori garde une activité professionnelle. Cette hypothèse est retrouvée dans une étude grecque⁽²³⁾ où le pic est décalé à 20h00-00h00 pour les moins de 45 ans et qui pourrait être expliqué par les habitudes des travailleurs grecques qui font une longue pause déjeuner mais qui terminent plus tard leur journée de travail. Ce pic était dénommé pic « after work » dans leur étude.

II. Répartition des arrêts cardiaques liée au sexe

Notre étude a su prouver que le type de sexe ne suivait pas une répartition régulière selon les heures de survenue des AC. Même si le sexe masculin reste dominant dans sa répartition proportionnelle des AC, la part féminine est de moins en moins négligeable. Comme en témoigne les messages de santé public actuellement entendus sur la part grimpeuse des AC dans la population féminine.

Depuis 2012, la Fédération Française de Cardiologie met l'accent sur la prévention des pathologies cardio-vasculaires chez les femmes et c'est ainsi qu'en 2013 s'est ouvert le premier parcours « cœur, artères et femmes » au sein du service de cardiologie du Professeur Claire Mounier-Véhier au CHRU de Lille.

III. Répartition des arrêts cardiaques corrélée à l'âge

L'âge médian retrouvé dans notre étude est de 70 ans. Le profil des patients selon leur âge varie en fonction de l'heure de survenue de l'AC. Les 3 pics diurnes ont un profil de sujets plus âgés que la médiane générale de l'étude, à savoir 73 ans pour les pics matinal et prandial, 71 ans pour le pic vespéral. Toutefois nous ne pouvons pas affirmer que ces variations horaires de l'âge concordent avec les variations quantitatives des AC selon l'heure. Il ne s'agit là que d'une étude observationnelle. Mais nous pouvons affirmer significativement que l'âge ne suit également pas une distribution homogène en fonction des heures de survenues des AC.

Concernant le profil plus âgé de nos pics, un point intéressant reste à éclaircir. En effet l'amélioration de la qualité et de l'espérance de vie, ainsi que l'institutionnalisation des personnes âgées peut nous laisser croire en une meilleure prévention des facteurs de risque à l'origine des AC comparée aux sujets âgés isolés. On peut penser qu'un sujet âgé vivant dans une structure médicalisée aura un meilleur suivi de son état de santé.

IV. Répartition des arrêts cardiaques corrélée à la survie

La SG en France reste parmi les plus basses d'Europe, elle est de 6% sur l'ensemble de la journée. Le manque de formation de la population aux premiers gestes peut expliquer cette différence par rapport aux autres pays.

La SG suit un rythme biphasique avec deux blocs, l'un diurne et l'autre nocturne. La survie de ce dernier y est nettement inférieure 4,3% versus 6,9%. Toutefois nous ne pouvons pas conclure à l'existence d'un lien avec les pics des AC observés, mais plutôt observer une différence sur ces 2 périodes des 24 heures.

L'alerte peut être probablement donnée plus tardivement la nuit, et les manœuvres réanimatrices débutées également plus tard. De plus, on peut imaginer que les AC survenant dans cette période de sommeil, sont pour la plupart situés au domicile. Ce qui réduit les chances d'utilisation d'un DAE.

Le délai d'arriver des secours pourrait aussi jouer un rôle. Un creux a été décrit vers 05h00 du matin chez les pompiers dans une étude française parue en 2014 ⁽³²⁾. Ces délais varient aussi selon la localisation, proche ou non d'un centre hospitalier ou toute autre structure de soins.

V. Les limites de l'étude

Il faut tout de même prendre en considération certains aspects de notre étude. Il s'agit d'une étude observationnelle et rétrospective. La datation de l'AC peut dans certains cas être erronée car laissée à l'appréciation de l'urgentiste sur place. En l'absence de témoin l'heure d'appel du centre 15 a été utilisée (comme recommandé par les critères d'Utstein). Des biais de classement peuvent ainsi être générés. Nous n'avons pas tenu compte du lieu de survenue de l'AC.

Néanmoins, cette étude possède une puissance non négligeable ainsi qu'une grande représentativité, de part son nombre d'inclusions très important, mais aussi par la discipline et la rigueur de tenue et de recueil des données au sein du groupe RéAC.

CONCLUSION

Cette première étude portant sur la population française, incluant un nombre conséquent de patients sur un vaste territoire a permis de confirmer la variation circadienne de la survenue des arrêts cardiaques en France. L'âge et le sexe sont des facteurs qui varient selon l'horaire de manifestation de l'AC. La survie était plus faible lorsque l'AC se produisait la nuit.

Il pourrait être intéressant de réaliser un « profilage » de l'ensemble des 3 pics. Ainsi nous pourrions établir une « carte d'identité » des patients victimes d'AC. Notion également à explorer, le pic prandial, en effet ce dernier n'est jamais décrit dans la distribution des AC en fonction des horaires. Introduire des paramètres épidémiologiques dans les dispositifs de surveillance physique (télé alarme, applications chronobiologiques), biologique, sociale, pourrait permettre d'améliorer la prise en charge des AC et leur gestion via le centre 15, voire même de les prévenir (vers une médecine prédictive ?).

De plus nous pourrions affiner les horaires de survenue des AC. Cette donnée est très importante afin d'évaluer le no-flow (critère majeur de survie) et élément déterminant dans la mise en route d'une réanimation cardio-pulmonaire spécialisée.

Enfin il s'agirait d'améliorer l'adhésion des traitements des patients à risque et de leur proposer des chronothérapies plus adaptées.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. 1 vie = 3 gestes Fédération Française de Cardiologie [Internet]. Available from: <http://www.fedecardio.org/1vie3gestes/le-constat> [cited 2016 Apr 17]
2. Hubert H, Tazarourte K, Wiel E, Zitouni D, Vilhelm C, Escutnaire J, et al. Rationale, methodology, implementation, and first results of the French out-of-hospital cardiac arrest registry. *Prehospital Emerg Care Off J Natl Assoc EMS Physicians Natl Assoc State EMS Dir.* 2014 Dec;18(4):511–9.
3. Arrêt cardiaque – Ne négligez pas les signes d’alerte! [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2016 [cited 2016 Apr 17]. Available from: <http://presse.inserm.fr/arret-cardiaque-ne-negligez-pas-les-signes-dalerte/21999/>
4. Les statistiques publiques RéAC | RéAC [Internet]. [cited 2016 Apr 14]. Available from: http://registreac.org/?page_id=2822
5. Marijon E, Uy-Evanado A, Dumas F, Karam N, Reinier K, Teodorescu C, et al. Warning Symptoms Are Associated With Survival From Sudden Cardiac Arrest. *Warning Symptoms and Sudden Cardiac Arrest. Ann Intern Med.* 2016 Jan 5;164(1):23–9.
6. Arrêté du 16 août 2010 fixant les modalités de signalisation des défibrillateurs cardiaques automatisés externes dans les lieux publics [Internet]. Available from: ELI: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2010/8/16/SASP1021169A/jo/texte>
7. Valenzuela TD, Roe DJ, Nichol G, Clark LL, Spaite DW, Hardman RG. Outcomes of rapid defibrillation by security officers after cardiac arrest in casinos. *N Engl J Med.* 2000 Oct 26;343(17):1206–9.
8. Maemura K, Monte SM de la, Chin MT, Layne MD, Hsieh C-M, Yet S-F, et al. CLIF, a Novel Cycle-like Factor, Regulates the Circadian Oscillation of Plasminogen Activator Inhibitor-1 Gene Expression. *J Biol Chem.* 2000 Nov 24;275(47):36847–51.
9. Leibetseder V, Humpeler S, Svoboda M, Schmid D, Thalhammer T, Zuckermann A, et al. Clock genes display rhythmic expression in human hearts. *Chronobiol Int.* 2009 May;26(4):621–36.
10. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet Lond Engl.* 1978 Apr 15;1(8068):795–7.
11. Hermida RC, Ayala DE, Portaluppi F. Circadian variation of blood pressure: The basis for the chronotherapy of hypertension. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007 Aug 31;59(9–10):904–22.
12. Amar J, Chamontin B, Vernier I, Lenfant V, Conte J, Salvador M. Arterial blood pressure changes, circadian rhythm and arterial elasticity in hemodialysed patients. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1994 Jul;87(7):921–4.

13. Undar L, Türkay C, Korkmaz L. Circadian variation in circulating platelet aggregates. *Ann Med*. 1989 Dec;21(6):429–33.
14. Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI, Czeisler CA, Rutherford JD, Willich SN, et al. Concurrent Morning Increase in Platelet Aggregability and the Risk of Myocardial Infarction and Sudden Cardiac Death. *N Engl J Med*. 1987 Jun 11;316(24):1514–8.
15. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke J Cereb Circ*. 1998 May;29(5):992–6.
16. Portaluppi F. The circadian organization of the cardiovascular system in health and disease. *Indian J Exp Biol*. 2014 May;52(5):395–8.
17. Kiowski W, Osswald S. Circadian variation of ischemic cardiac events. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993;21 Suppl 2:S45–48.
18. Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, Tofler GH, Aylmer G, Klangos I, et al. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation*. 1987 Jan;75(1):131–8.
19. Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE, Muller JE, Mittleman MA. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am J Cardiol*. 1997 Jun 1;79(11):1512–6.
20. Mahmoud KD, de Smet BJGL, Zijlstra F, Rihal CS, Holmes DR. Sudden cardiac death: epidemiology, circadian variation, and triggers. *Curr Probl Cardiol*. 2011 Feb;36(2):56–80.
21. Bagai A, McNally BF, Al-Khatib SM, Myers JB, Kim S, Karlsson L, et al. Temporal Differences in Out-of-Hospital Cardiac Arrest Incidence and Survival. *Circulation*. 2013 Dec 17;128(24):2595–602.
22. Lateef F, Ong MEH, Alfred T, Leong BSH, Ong VYK, Tiah L, et al. Circadian rhythm in cardiac arrest: the Singapore experience. *Singapore Med J*. 2008 Sep;49(9):719–23.
23. Savopoulos C, Ziakas A, Hatzitolios A, Delivoria C, Kounanis A, Mylonas S, et al. Circadian rhythm in sudden cardiac death: a retrospective study of 2,665 cases. *Angiology*. 2006 Apr;57(2):197–204.
24. Ben Ahmed H, Allouche M, Zoghalmi B, Shimi M, Razghallah R, Gloulou F, et al. [Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden cardiac death in northern Tunisia]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2014 Apr;43(4 Pt 1):e39–45.
25. Martens PR, Calle P, Van den Poel B, Lewi P. Further prospective evidence of a circadian variation in the frequency of call for sudden cardiac death. *Belgian Cardiopulmonary Cerebral Resuscitation Study Group. Intensive Care Med*. 1995 Jan;21(1):45–9.
26. Herlitz J, Eek M, Holmberg M, Holmberg S. Diurnal, weekly and seasonal rhythm of out of hospital cardiac arrest in Sweden. *Resuscitation*. 2002 Aug;54(2):133–8.

27. Willich SN, Goldberg RJ, Maclure M, Perriello L, Muller JE. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. *Am J Cardiol.* 1992 Jul 1;70(1):65–8.
28. Chen L, Yang G. Recent advances in circadian rhythms in cardiovascular system. *Front Pharmacol.* 2015;6:71.
29. Willich SN, Maclure M, Mittleman M, Arntz HR, Muller JE. Sudden cardiac death. Support for a role of triggering in causation. *Circulation.* 1993 May 1;87(5):1442–50.
30. Brooks SC, Schmicker RH, Rea TD, Aufderheide TP, Davis DP, Morrison LJ, et al. Out-of-hospital cardiac arrest frequency and survival: evidence for temporal variability. *Resuscitation.* 2010 Feb;81(2):175–81.
31. Arntz HR, Willich SN, Schreiber C, Brüggemann T, Stern R, Schultheiss HP. Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death. Population-based analysis of 24,061 consecutive cases. *Eur Heart J.* 2000 Feb;21(4):315–20.
32. Touitou Y, Reinberg A, Smolensky MH, Riedel M, Mauvieux B, Brousse E, et al. Twenty-four-hour pattern in French firemen of lag time response to out-of-hospital cardiac arrest and work-related injury. *Indian J Exp Biol.* 2014 May;52(5):420–4.

AUTEUR : Nom : Zongo

Prénom : Wynengsomdé

Date de Soutenance : Mardi 26 avril 2016

Titre de la Thèse : Variation de l'incidence des arrêts cardiaques en fonction du rythme nycthéral, rapportée au sexe et corrélée à l'âge ainsi qu'à la survie dans la population française

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : Médecine Générale

DES + spécialité : Médecine Générale + DESC Médecine d'Urgence

Mots-clés : Arrêt cardiaque, rythme circadien, rythme nycthéral, survie

Résumé

Contexte : Avec 50 000 décès par an en France, les arrêts cardiaques (AC) sont un véritable enjeu de santé public. Quelques études décrivent une répartition circadienne en un ou deux pics. Aucune n'a permis de l'affirmer en France. Notre objectif : observer la répartition des AC français selon le rythme nycthéral en lien avec le sexe, et corrélée à l'âge ainsi qu'à la survie.

Méthode : Etude multicentrique, observationnelle et rétrospective s'appuyant sur la base de données du Registre électronique des Arrêts Cardiaques, entre juillet 2011 et février 2016 en France métropolitaine et DOM-TOM. Seuls les AC d'étiologie médicale étaient analysés.

Résultats : 47 389 patients majeurs ont été inclus. 30 213 AC chez des hommes (63,76%). L'âge médian est de 70 ans [57-82], majoritairement en période diurne 7h00-19h59 avec 32 567 AC (68,7%). Trois pics apparaissent : matinal 7h-10h (18,67% des AC), prandial 12h-13h (5,80%) et vespéral 18h-20h (9,66%). L'âge médian varie significativement selon les créneaux horaires ($p < 0,001$). L'âge médian le plus élevé est de 73 ans [60-83], dans les pics matinal et prandial. Un troisième pic d'âge est superposable à la période vespérale (71 ans [59-83]). La survie globale à J30 (SG) se répartit selon deux blocs significativement différents ($p < 0,001$). Un premier : 8h-19h59 avec une SG de 6,9%, un second : 20h-7h59 avec une SG de 4,3%. La SG varie selon les créneaux horaires ($p < 0,001$). Toutefois on ne peut pas affirmer que l'âge et la SG correspondent aux pics d'AC. La proportion homme/femme est significativement différente selon les horaires ($p < 0,001$).

Conclusion : Trois pics sont décrits : matinal, prandial et vespéral ; avec des âges médians plus élevés. Le profil sexe, âge, survie ne suit pas une distribution horaire proportionnelle, et la survie est significativement différentes entre les phases diurne et nocturne.

Composition du Jury :

Président : Professeur Eric WIEL

Asseseurs : Professeur Hervé HUBERT, Docteur Jean-Marie RENARD, Docteur Jean-Baptiste MARC