



UNIVERSITÉ LILLE 2 DROIT ET SANTÉ  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2017

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**ÉVÉNEMENTS CARDIO-VASCULAIRES CHEZ LE SUJET AGÉ EN  
SITUATION AIGUË : RECHERCHE DE FACTEURS PRÉCIPITANTS  
ASSOCIÉS AU GRAND ÂGE**

Présentée et soutenue publiquement le Mardi 23 mai 2017 à 18h00

au Pôle Formation

**Par Anne-Sophie VICENTE**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur François PUISIEUX**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Christophe BERKHOUT**

**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.**



# TABLE DES MATIÈRES

<b><u>ABRÉVIATIONS</u></b> .....	<b>p.14</b>
<b><u>RÉSUMÉ</u></b> .....	<b>p.17</b>
<b><u>INTRODUCTION</u></b> .....	<b>p.19</b>
<b><u>GÉNÉRALITÉS</u></b> .....	<b>p.21</b>
<i><u>ANATOMIE ET HISTOLOGIE DES ARTÈRES</u></i> .....	<i>p.21</i>
<i><u>LES MALADIES CARDIO-VASCULAIRES</u></i> .....	<i>p.23</i>
# <i>Épidémiologie</i> :	p.23
# <i>Physiopathologie</i> :	p.23
<i>Athérosclérose</i>	p.23
<i>Rupture de plaque</i>	p.26
<i>Dysfonction endothéliale</i>	p.27
# <i>Définitions de l'AVCi et de l'IdM</i> :	p.30
<i>AVC ischémique</i>	p.30
<i>IdM</i>	p.30
# <i>Facteurs de risque aigu/Facteurs déclenchant/Facteurs précipitant</i>	p.35
<b><u>SUJET ÂGÉ</u></b> .....	<b>p.38</b>
# <i>Le vieillissement</i>	p.38
# <i>La population gériatrique</i> :	p.39
# <i>Le syndrome gériatrique</i> :	p.39
<b><u>OBJECTIFS</u></b> .....	<b>p.41</b>
<b><u>MATÉRIEL &amp; MÉTHODES</u></b> .....	<b>p.42</b>
<i><u>TYPE D'ÉTUDE</u></i> .....	<i>p.42</i>
<i><u>POPULATION</u></i> .....	<i>p.42</i>
# <i>Les cas</i>	p.42
# <i>Les témoins</i>	p.43
<i><u>RECUEIL DE DONNÉES</u></i> .....	<i>p.44</i>
<i><u>ANALYSE STATISTIQUE</u></i> .....	<i>p.46</i>

<b><u>RÉSULTATS</u></b> .....	<b>p.47</b>
<i>SÉLECTION DES CAS D'ECV</i> .....	<i>p.47</i>
<i>CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES</i> .....	<i>p.51</i>
<i>CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES</i> .....	<i>p.52</i>
<i>ANALYSE BIVARIÉE ET ESTIMATION DU RISQUE</i> .....	<i>p.55</i>
<b><u>DISCUSSION</u></b> .....	<b>p.58</b>
<b><u>CONCLUSION</u></b> .....	<b>p.63</b>
<b><u>PERSPECTIVES</u></b> .....	<b>p.65</b>
<b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b> .....	<b>p.67</b>



## **ABRÉVIATIONS**

- ACCF : American College of Cardiology Foundation
- ADL : Activity of Daily Living
- AEG : Altération de l'état générale
- AHA : American Heart Association
- AIT : Accident ischémique transitoire
- AOD : Anticoagulant oral direct
- ATCD : Antécédent
- AVC : Accident vasculaire cérébral
- BBG : Bloc de branche gauche
- CH de Seclin : Centre Hospitalier de Seclin
- CHRU de Lille : Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille
- CRH : Compte-rendu d'hospitalisation
- CRP : Protéine C Réactive
- cTn : Troponine cardiaque
- DFG : Débit de filtration glomérulaire
- DIM : Départements d'Information Médicale
- ECG : Électrocardiogramme
- ECV : Événements cardio-vasculaires
- EGS : Évaluation gériatrique standardisée
- ESC : European Society of Cardiology
- FA : Fibrillation auriculaire
- FdR CV : Facteurs de risque cardio-vasculaire
- HAS : Haute autorité de Santé
- Hb : Hémoglobine

- HbA1c : Hémoglobine glyquée
- HTA : Hypertension artérielle
- IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
- IC<sub>95%</sub> : Intervalle de confiance 95%
- IdM : Infarctus du myocarde
- IMC : Indice de masse corporel
- IRM : Imagerie par résonance magnétique
- méd : médiane
- MDRD : Modification of Diet in Renal Disease
- MMSe : Mini Mental State exam
- NO : Monoxyde d'azote
- na : non analysé
- ns : non significatif
- OR : Odds Ratio
- OMS : Organisation mondiale de la santé
- PMSI : Programme de Médicalisation du Système d'Information
- SCA : Syndrome coronarien aigu
- VS : Versus
- WHF : World Heart Federation



## RÉSUMÉ

**Contexte :** Les maladies cardio-vasculaires sont la principale cause de morbi-mortalité dans le monde notamment chez les personnes âgées. L'athérosclérose et ses complications cardio-vasculaires, tels que le syndrome coronarien aiguë (SCA) et l'accident vasculaire cérébral (AVC), en sont les causes majeures. Le facteur « âge » masquerait certainement d'autres facteurs plus pertinents liés aux sujets âgés. La recherche de facteurs précipitants ces événements cardio-vasculaire (ECV) chez les personnes âgées permettrait de mieux connaître les mécanismes physiopathologiques impliqués.

**Objectif :** Analyser, par l'évaluation gériatrique standardisée, les jours précédant l'ECV au décours d'une hospitalisation en médecine aiguë gériatrique, ceci afin de déterminer les éléments spécifiques de la population gériatrique impliqués dans la survenue d'AVC ou de SCA.

**Matériel et Méthodes :** Etude rétrospective type cas-témoins, bi-centrique, réalisée en médecine aiguë gériatrique au CHRU de Lille et CH de Seclin de 2009 à 2015. Tout patient de plus de 75 ans hospitalisé depuis plus de 24 heures en gériatrie, présentant un événement cardio-vasculaire au décours de l'hospitalisation était inclus et appariés avec 2 témoins chacun. Les éléments de l'évaluation gériatrique standardisée étaient étudiés. Une analyse bivariée a été réalisée sur chacune des variables.

**Résultats :** 1498 dossiers ont été étudiés au total sur la période 2009 et 2015. Après analyse des dossiers médicaux, 71 ECV ont eu lieu durant l'hospitalisation. Au total, 54 cas ont pu être finalement appariés pour analyse bi-variée. Deux éléments sont associés significativement à la survenue d'ECV: l'infection OR = 2.147, IC<sub>95%</sub> [1.024 ; 4.503] ( $p=0,043$ ) et le taux de pré-albumine, OR = 0.169, IC<sub>95%</sub> [0.047 ; 0.606] ( $p=0,006$ ) lorsque sa concentration est entre 0,12 et 0,165 g/L par rapport à  $\leq 0,12$  g/L, et OR = 0.278, IC<sub>95%</sub> [0.097 ; 0.802] ( $p=0,018$ ) entre 0.165 et 0.25 g/L par rapport à  $\leq 0,12$  g/L. Une tendance est notée pour la CRP ( $p=0,08$ ) et l'albumine ( $p=0,30$ ).

**Conclusion :** Notre travail affirme le rôle central de l'inflammation dans la survenue d'ECV en population gériatrique. L'infection est impliquée dans la survenue des ECV et pourrait être un facteur précipitant dans cette population. La pré-albumine serait un marqueur prédictif d'ECV plus sensible que les autres marqueurs d'inflammation/dénutrition dans ces situations.



## **INTRODUCTION**

Les maladies cardio-vasculaires sont la principale cause de décès dans le monde et une source considérable de morbidité. L'athérosclérose et ses complications cardio-vasculaires, tels que l'infarctus du myocarde (IdM) et l'accident vasculaire cérébral (AVC), en sont les causes majeures dans le monde (1). Les principaux facteurs de risque d'athérosclérose (FdR CV) sont bien connus et décrits depuis plusieurs décennies. Ils comprennent l'âge, l'hypertension, le diabète, l'obésité, l'hypercholestérolémie, et le tabagisme et sont, pour ceux modifiables, soumis à de nombreuses campagnes de préventions primaires et secondaires afin de limiter leurs effets néfastes (OMS, maladies cardiovasculaires). Le médecin généraliste est le garant de cette démarche préventive par ses rôles d'éducation auprès du patient, dans le dépistage précoce de facteur de risque et de coordinateur des soins.

Plus récemment, de nombreuses études épidémiologiques ont identifié un risque transitoirement accru d'événements cardio-vasculaires (ECV) pendant ou immédiatement après l'exposition à court terme à certains « facteurs de risque aigus ». Ces facteurs pourraient correspondre physiopathologiquement à des « facteurs précipitants la rupture de plaque d'athérome » ou à des « mécanismes intermédiaires » comme on peut le retrouver dans le syndrome coronarien aigu (SCA) (2). Il paraît donc essentiel dans cette même démarche préventive d'identifier ces potentiels facteurs précipitants l'ECV afin de repérer les situations à risque le plus précocement possible.

L'incidence et la prévalence des événements athéro-thrombotiques augmentent avec l'avancée en âge (3,4). D'ailleurs, l'âge est reconnu comme un facteur de risque indépendant non-modifiable dans la survenue d'ECV, même si cette population est très fréquemment exposée aux autres FdR CV classiques (5). Mais cette augmentation avec l'âge pourrait également s'expliquer en partie par une exposition plus importante à ces facteurs précipitants, la personne âgée, notamment la population gériatrique, étant plus volontiers soumise aux situations de stress (6).

La démarche du gériatre est justement de repérer dans la population âgée, dont le phénotype est le plus souvent très hétérogène, ceux plus à risque. L'évaluation gériatrique standardisée va permettre de repérer la population dite « fragile ». Par une approche globale du patient, différents déterminants associés au vieillissement sont explorés.

L'objectif de ce travail est donc de mettre en évidence à l'aide d'une évaluation gériatrique certains facteurs aigus ou subaigus associés au grand âge et à la survenue d'ECV. La connaissance de ces facteurs précipitants permettrait ultérieurement la mise en place d'un programme de prévention secondaire, en ville et à l'hôpital, dans cette population à risque.

Avant d'exposer le matériel et les méthodes de cette étude, nous ferons un bref rappel sur la maladie athéromateuse, son épidémiologie et sa physiopathologie, ainsi que sur la spécificité de la population gériatrique. Les résultats de l'étude seront ensuite présentés, discuter et les perspectives de ce travail évoquées.

# GÉNÉRALITÉS

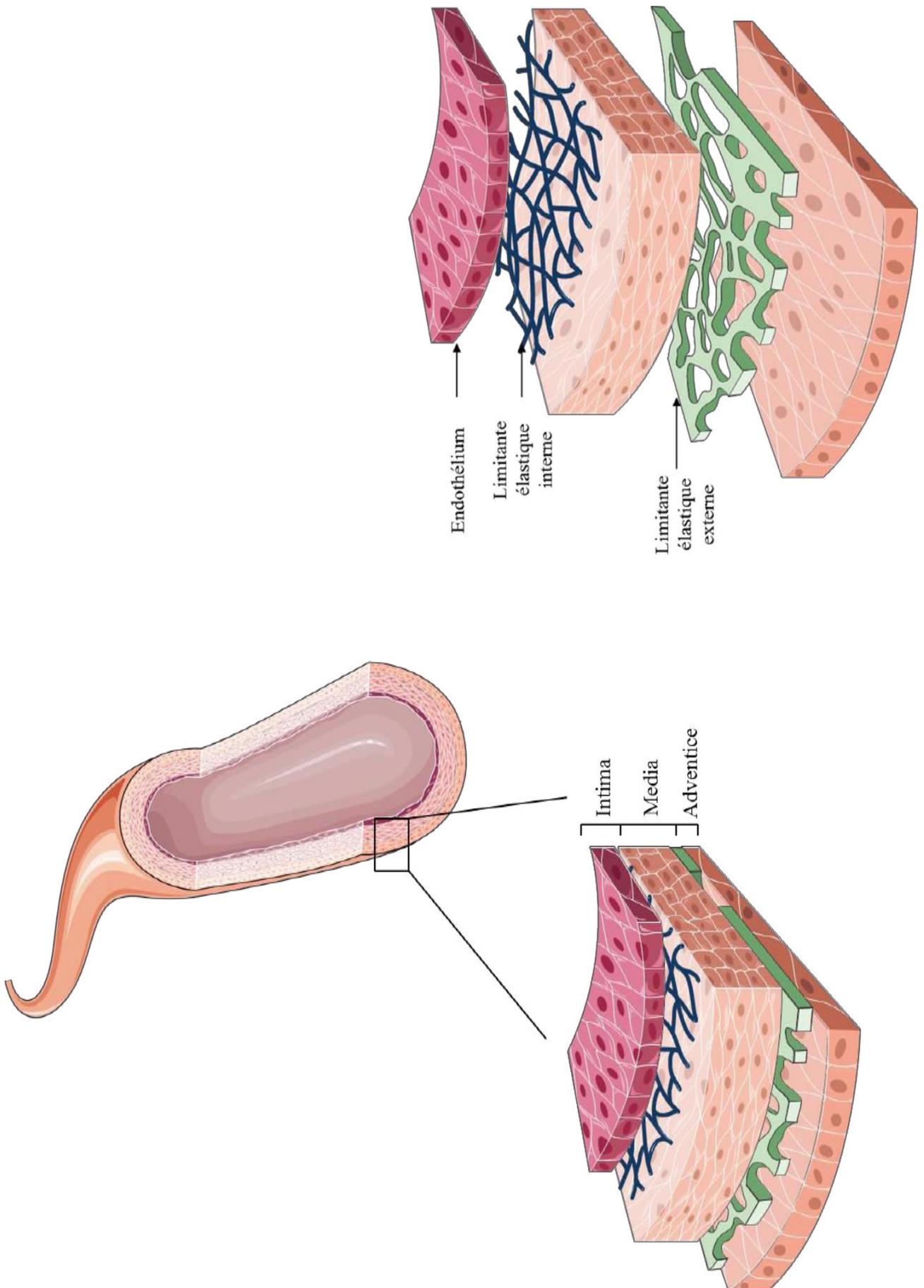
## ANATOMIE ET HISTOLOGIE DES ARTÈRES

Les artères sont des conduits aux structures histologiques complexes dépendantes de leur taille et de leur site anatomique. Elles peuvent être divisées en différentes catégories selon leur diamètre : les artères de gros calibre (comme l'aorte), les artères moyennes et les artérioles. La paroi artérielle est constituée de trois couches distinctes, l'intima, en regard de la lumière du vaisseau, la média et l'adventice, couche la plus externe du vaisseau (Figure 1).

- L'intima est composée de cellules endothéliales. Longtemps considéré comme une simple barrière entre la lumière du vaisseau et le reste des tissus, celles-ci participent par la sécrétion de facteurs à l'homéostasie vasculaire. L'intima est séparée de la média par la limitante élastique interne composée de fibre d'élastine.

- La média, couche moyenne de la paroi vasculaire, se compose de collagène, d'élastine et de fibres musculaires lisses permettant la vasoconstriction des artères.

- L'adventice, couche la plus externe de la paroi vasculaire, elle est composée de tissu conjonctif et de fibres élastiques. L'adventice contient les vasa vasorum (vaisseaux capillaires vascularisant la paroi artérielle) ainsi que des fibres nerveuses du système autonome sympathique et parasympathique. Dans les artères de gros calibre, adventice et media sont séparées par la limitante élastique externe, une couche acellulaire élastique.



*Figure 1.* Schéma histologique de la paroi artérielle avec ses 3 couches (Intima, Média, Adventice)

## LES MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

### # *Épidémiologie* :

Les maladies cardio-vasculaires sont la première cause de morbi-mortalité dans le monde. Selon les rapports de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 17,3 millions de personnes sont décédées de maladies cardiovasculaires en 2008 (soit près de 30% de la mortalité mondiale), dont 7,3 millions et 6,2 millions étaient dus respectivement à une maladie coronarienne et à un accident vasculaire cérébral (1). Parmi celles-ci, l'AVC et l'IdM touchent respectivement 130 000 et 120 000 personnes par an en France (7). Au cours des dernières décennies, la mortalité de ces maladies a considérablement diminué dans les pays développés. Mais cette amélioration de la survie a eu pour conséquence l'augmentation de la prévalence des morbidités cardio-vasculaires associées et de leurs coûts, notamment en lien avec l'invalidité chronique et la mise en place de nombreuses thérapeutiques (8–10). À ce jour, Les maladies cardio-vasculaires représentent donc toujours un problème de santé publique majeur, nécessitant des stratégies de prévention efficaces afin de limiter leur poids croissant tant sur le plan médico-social qu'au niveau économique.

L'incidence et la prévalence des maladies athéro-thrombotiques augmentent avec l'avancée en âge (*Recommandation HAS, mai 2009*). D'ailleurs, l'âge est décrit comme un facteur de risque cardio-vasculaire majeur, persistant de façon indépendante lorsque tous les autres facteurs sont contrôlés . La plupart des études épidémiologiques mettent en évidence l'âge comme facteur de risque majeur : il s'agit de l'âge « chronologique ».

### # *Physiopathologie* :

#### Athérosclérose

La plaque d'athérome est une association variable de remaniements de l'intima des artères de grand et moyen calibre, composée d'une accumulation de cellules musculaires lisses et leurs produits de sécrétion (collagène et élastine), de cellules de l'inflammation, et de lipides et débris en intra- et extra-cellulaire. Ces derniers se concentrent dans un noyau nécrotique surmonté d'une chape fibreuse, composée essentiellement de cellules musculaires lisses. La stabilité de la plaque d'athérome dépend de l'épaisseur de la chape fibreuse et du degré d'inflammation (11).

La classification de l'American Heart Association distingue 6 stades lésionnels successifs qui peuvent être schématisés de la manière suivante (Figure 2) (12) :

- **Stade I** : le plus précoce, il est seulement microscopique. Des macrophages spumeux, ayant accumulé des lipides dans le cytoplasme, isolés apparaissent dans la couche sous-endothéliale de l'intima.
- **Stade II** : la première lésion macroscopique. Des macrophages spumeux se groupent en petits amas de la couche sous-endothéliale de l'intima où ils forment les stries lipidiques. Ces lésions allongées jaunâtres planes, parallèles au flux sanguin, sont vues à la bifurcation de l'artère. Elles siègent préférentiellement sur l'aorte thoracique.
- **Stade III** : des lipides extracellulaires s'accumulent en faible quantité à côté des macrophages spumeux.
- **Stade IV** : les lipides extracellulaires sont plus abondants. Ils comportent des fentes de cristaux de cholestérol, sans réaction fibreuse. Ce stade est décrit comme « l'athérome ».
- **Stade V** : la plaque d'athérosclérose, ou d'athérome (plaque fibro-athéromateuse) non compliquée. De taille variable, elle fait saillie dans la lumière du vaisseau. Elle est souvent calcifiée. Sa section montre un centre lipidique, constitué de cellules spumeuses et de fentes de cristaux de cholestérol, entouré d'une gaine fibreuse. Celle-ci est constituée de fibres de collagène enserrant des cellules musculaires lisses. Des lymphocytes T sont aussi observés. L'endothélium recouvrant la plaque est intact. Cette plaque restera stable tant que la chape fibreuse résistera aux agressions physiques (hémodynamiques) et chimiques (inflammation).
- **Stade VI** : l'athérome (stade IV) ou la plaque d'athérosclérose (stade V) se complique :
  - d'ulcération, de fissure, caractérisée par la rupture de l'endothélium
  - d'hémorragie dans la plaque
  - de thrombose.

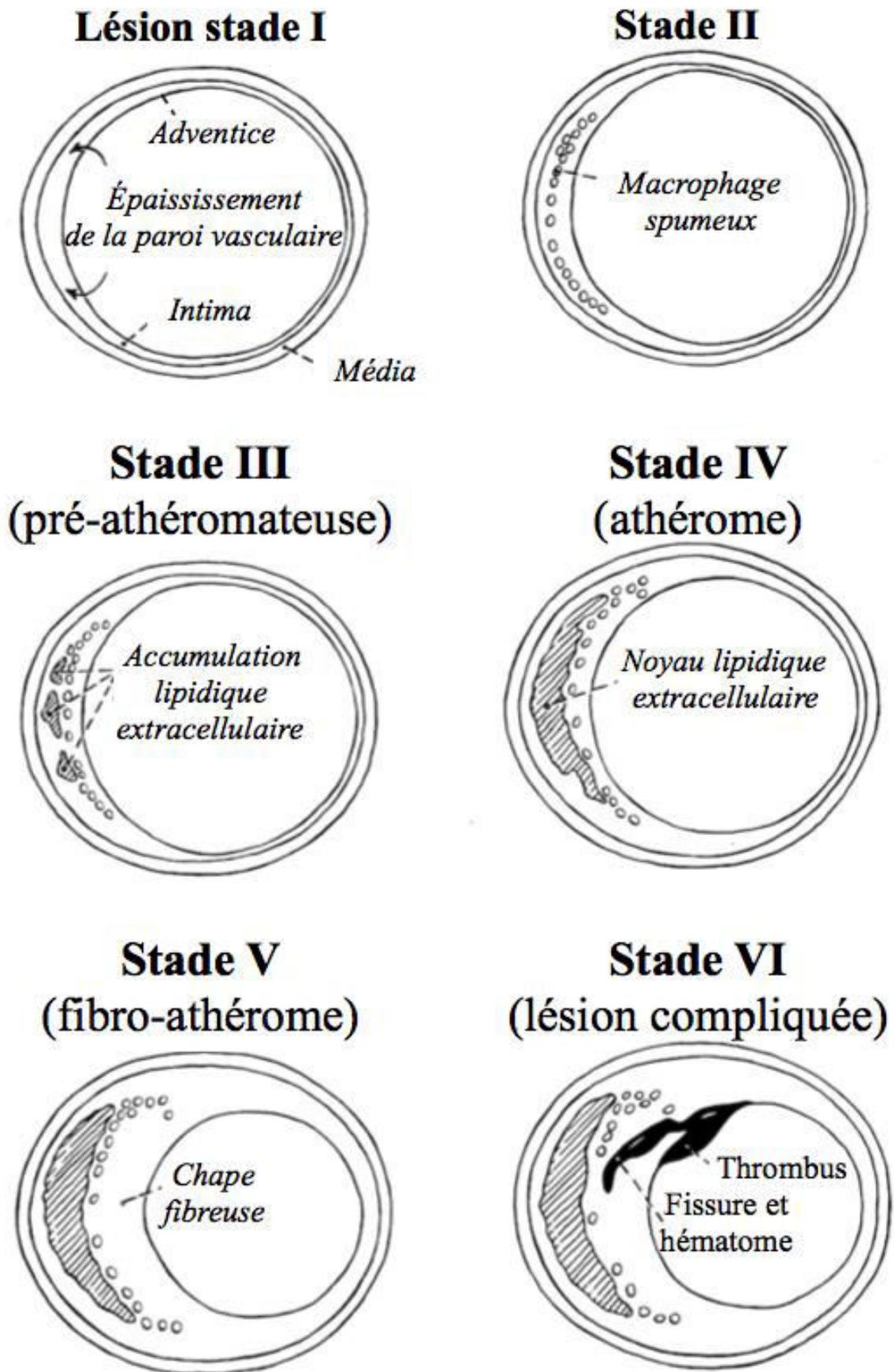


Figure 2. Schéma des lésions histologiques d'athérosclérose selon leur stade (adapté de (12)

Rupture de plaque (13)

La rupture de plaque est la conséquence d'un processus inflammatoire chronique impliqué dans l'évolution des lésions d'athérosclérose. Au cours de son évolution, le processus inflammatoire augmente et fragilise la chape fibreuse protéique par l'intermédiaire de métalloprotéases libérées par les macrophages et les cellules musculaires lisses. Ces enzymes vont digérer les protéines de la chape fibreuse protectrice et les cytokines sécrétées localement vont déclencher l'apoptose des cellules musculaires lisses.

La rupture de la plaque se produit lorsque la chape est la plus mince et la plus infiltrée par les cellules spumeuses macrophagiques. Cependant, une étude récente indique que seulement 5% des plaques vulnérables identifiées (fibro-athéromes à couche mince) sont associées à une rupture de plaque et suggèrent que la morphologie de la plaque n'est pas suffisante pour prédire la rupture de celle-ci.

La rupture de la plaque est donc liée à plusieurs mécanismes :

- L'évolution en taille et en volume du centre nécrotique,
- L'inflammation et la dégradation matricielle de la chape fibreuse, et
- Le défaut de réparation de la chape fibreuse par les cellules musculaires lisses.

La rupture d'une chape mince et la thrombose associée peuvent survenir spontanément, mais dans certains cas, une augmentation temporaire du stress émotionnel ou physique va déclencher l'événement final. Certains facteurs précipitants sont reconnus, notamment l'activité physique et sexuelle, la colère, l'anxiété, le stress au travail, les tremblements de terre, les guerres et attaques terroristes, les changements de température, les infections et la consommation de cocaïne (14).

Les ECV ont une composante commune: l'inflammation (15,16). 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 (13,17,18). L'inflammation systémique et les infections accélèrent l'athérogénèse chez les animaux (19), et les marqueurs de l'inflammation, comme la protéine C-réactive (CRP), prédit le risque d'événements cardio-vasculaires chez l'Homme (20). Il existe une association entre une réponse inflammatoire systémique aiguë et un risque transitoire accru d'événement cardiovasculaire (21–23). Une réaction inflammatoire, même légère, est associée à un dysfonctionnement temporaire mais profond de l'endothélium artériel (18).

Certaines hypothèses mettent en avant l'activation du système nerveux sympathique avec l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, entraînant une rupture de la plaque, ou une augmentation de la coagulabilité et de la réactivité plaquettaire, conduisant à une réponse pro-thrombotique sur les plaques déjà rompues (14,24). Mittleman MA et Mostofsky E suggèrent que même si ces facteurs déclenchant augmentent temporairement le risque relatif d'ECV chez les personnes sensibles, cela n'a que peu de signification pour le risque absolu. En effet, l'exposition à ces phénomènes restent transitoire et souvent relativement peu fréquente (14). Le paradigme chez la personne âgée pourrait être différent puisque celle-ci est reconnue pour être tout particulièrement soumise de manière chronique à un état pro-inflammatoire et exposée de façon fréquente à certains facteurs de risque cités (6).

### Dysfonction endothéliale

L'endothélium a pour rôle de maintenir l'homéostasie vasculaire par de multiples interactions entre les cellules de la paroi vasculaire et la lumière du vaisseau (25). Il va contrôler la fluidité sanguine et la coagulation par la production de facteurs régulant l'activité plaquettaire, la cascade de la coagulation et le système fibrinolytique. Il va également avoir la capacité de réguler le processus inflammatoire (15). Enfin, l'endothélium va jouer un rôle primordial dans le contrôle du tonus vasculaire par production de monoxyde d'azote (NO) (26). Par définition, la dysfonction endothéliale est une altération fonctionnelle et réversible des cellules endothéliales résultant de la diminution de la biodisponibilité en NO. Ainsi, il doit être distingué une dysfonction endothéliale de lésions endothéliales, représentées par une lésion de l'endothélium (27). Au travers de plusieurs études longitudinales, la dysfonction endothéliale représente un indicateur précoce des lésions d'athérosclérose et a une valeur pronostique chez les patients atteints de maladie coronarienne établie et à haut risque cardiovasculaire (28).

Associé à cela, d'autres ont évalué l'impact du vieillissement sur la fonction endothéliale, que ce soit au niveau coronaire ou au niveau de la circulation périphérique. Les résultats de ces études suggèrent que le vieillissement est un facteur indépendant prédisposant à la dégradation progressive de la fonction endothéliale (29,30). Comme l'a décrit Lakatta, le vieillissement vasculaire associe une altération fonctionnelle et structurale de la paroi du système vasculaire (31). Une dysfonction endothéliale apparaît, celle-ci est reconnue comme facteur de risque indépendant d'athérosclérose et d'hypertension artérielle. Cette dysfonction favorise le vasospasme, la thrombose, le passage des macrophages à travers la paroi

vasculaire, la croissance cellulaire et l'inflammation menant à l'athérosclérose et à la rupture de la plaque (32). La dysfonction endothéliale est exacerbée en situation de stress même minime (18). Cette dysfonction pourrait également expliquer l'association entre l'infection, l'inflammation et le risque accru d'un événement cardiovasculaire aigu (33).

La dysfonction endothéliale apparaît donc comme un mécanisme biologique clé par lequel les FdR CV exercent leur propension au développement de l'athérosclérose et à ses conséquences néfastes (25,28,34).

## Facteurs de risque :

Diabète  
Dyslipidémie  
Tabac  
Hypertension  
Vieillessement

Infection/Inflammation  
Sédentarité  
Etat postprandial  
Homocystéine  
Obésité



Facteurs intrinsèques – Facteurs environnementaux et génétiques

### **Dysfonction endothéliale**

Altération du tonus vasculaire

Etat pro-inflammatoire et pro-athérosclérotique

Prolifération cellulaire

Formation et progression d'athérosclérose

Rupture de plaque

Diminution du flux sanguin par le vasospasme et la thrombose

### **Événement Cardio-vasculaire**

## # Définitions de l'AVCi et de l'IdM :

### AVC ischémique

L'accident cérébral ischémique est causé par une chute localisée du débit sanguin cérébral, le plus souvent en rapport avec une occlusion artérielle d'origine athéromateuse ou cardio-embolique.

Les évènements vasculaires cérébraux correspondent à plusieurs entités distinctes :

- un infarctus cérébral correspond à un déficit neurologique focal d'installation brutale durant plus de 24 heures pour lequel la neuro-imagerie (scanner ou IRM) exclut toute autre cause potentielle et notamment une hémorragie cérébrale ;
- un AIT est un déficit neurologique focal transitoire d'installation brutale, d'origine ischémique, c'est-à-dire pour lequel la neuro-imagerie exclut une autre cause aux troubles neurologiques ;
- l'AVC est de mécanisme indéterminé si aucune imagerie cérébrale n'est réalisée.

Les AVC ischémiques représentent 89 % de tous les AVC. Les trois principales causes d'infarctus cérébral sont l'athérosclérose des artères cervicales, intracrâniennes ou de l'aorte ; les embolies d'origine cardiaque ; les maladies des petites artères cérébrales, responsables des infarctus lacunaires (*Recommandation HAS, Février 2015*).

### IdM (35)

L'IdM se définit par la mise en évidence d'une nécrose du myocarde dans un contexte clinique compatible avec une ischémie myocardique aiguë. Par conséquent, la combinaison de symptômes cliniques, de bio-marqueurs cardiaques et de changements à l'électrocardiogramme (ECG) marquant une ischémie myocardique est essentiel au diagnostic. Dans ces conditions, n'importe quel des critères suivants répond au diagnostic d'IdM :

- Augmentation et/ou baisse de bio-marqueurs cardiaques, de préférence la troponine cardiaque (cTn), avec une valeur au moins supérieure au 99e percentile de la limite de référence et avec au moins un des éléments suivant :
  - (i) des symptômes d'ischémies,
  - (ii) nouvelles modifications (ou supposés nouvelles) du segment ST - onde T ou apparition d'un bloc de branche gauche (BBG),
  - (iii) des ondes Q de nécrose pathologiques sur l'ECG,

(iv) des signes d'une nouvelle perte de la viable myocardique ou d'une nouvelle anomalie de la cinétique segmentaire à l'imagerie,

(v) mise en évidence d'un thrombus intra-coronaire par angiographie ou autopsie.

- Décès d'origine cardiaque avec symptômes et modifications ECG suggérant une ischémie myocardique, mais le décès survient avant l'obtention de biomarqueurs cardiaques ou avant que leurs valeurs ne soient augmentées.

- L'IdM survenant après une intervention coronarienne percutanée est définie arbitrairement par une élévation des valeurs de cTn ( $> 5 \times 99^e$  percentile de la valeur limite de référence) chez les patients dont les valeurs de référence sont normales ( $\leq 99^e$  percentile de la valeur limite de référence) ou une augmentation de cTn  $> 20\%$  si les valeurs de référence sont élevées et sont stables ou diminuant. Avec obligatoirement soit,

(i) des symptômes suggérant une ischémie myocardique,

(ii) de nouvelles modifications à l'ECG ou

(iii) des observations angiographiques compatibles avec une complication de l'intervention ou

(iv) des signes d'une nouvelle perte de la viable myocardique ou d'une nouvelle anomalie de la cinétique segmentaire à l'imagerie.

- Thrombose de l'endoprothèse associée à l'IdM, détectée par angiographie coronarienne ou à l'autopsie dans le cadre d'une ischémie myocardique et avec une augmentation et/ou une baisse des valeurs des bio-marqueurs cardiaques avec une valeur au moins supérieure au 99<sup>e</sup> percentile de la limite de référence.

- L'IdM liée au pontage aorto-coronarien est arbitrairement définie par l'élévation des valeurs des bio-marqueurs cardiaques ( $> 10 \times 99^e$  percentile de la valeur limite de référence) chez les patients dont les valeurs de cTn de base sont normales ( $\leq 99^e$  percentile de la valeur limite de référence). Avec soit,

(i) de nouvelles ondes Q de nécrose pathologiques ou apparition d'un bloc de branche gauche sur l'ECG,

(ii) découverte à l'angiographie de nouvelles occlusions sur les coronaires natives ou sur les greffons, ou

(iii) de nouveaux signes de perte de la viable myocardique ou d'une nouvelle anomalie de la cinétique segmentaire à l'imagerie.

Cette définition de 2012 est issue de la « Third Universal Definition of Myocardial Infarction » rédigé conjointement par les sociétés savantes Américaine (AHA : American Heart Association ; ACCF : American College of Cardiology Foundation), Européenne (ESC : European Society of Cardiology) et Mondiale (WHF : World Heart Federation) (36). Elle fait actuellement référence.

Il reste tout de même à préciser que ce diagnostic est difficile. En effet, de petites souffrances myocardiques avec nécrose peuvent être détectées par l'usage de bio-marqueurs. Ces souffrances peuvent être associées à une *insuffisance cardiaque*, une *insuffisance rénale*, une *myocardite*, des *arythmies*, une *embolie pulmonaire* ou des *interventions percutanées* ou *chirurgicales coronaires* sans incident. Ces symptômes ne doivent pas être étiquetés comme un IdM ou une complication des interventions, mais plutôt comme une souffrance myocardique (36). Mais il reste certain que la complexité de certaines situations cliniques rendent difficile le diagnostic d'IdM par rapport à celui de souffrance myocardique.

### **Manifestations ECG de l'IdM à la phase aiguë :**

#### ***- Elévation du segment ST :***

Nouveau sus-décalage du segment ST au point J dans deux dérivations contiguës avec les seuils suivants:  $\geq 0,1$  mV dans toutes les dérivations sauf V2-V3 où les seuils seront :  $\geq 0,2$  mV chez les hommes  $\geq 40$  ans;  $\geq 0,25$  mV chez les hommes  $<40$  ans ou  $\geq 0,15$  mV chez les femmes.

#### ***- sous décalage ST et modifications de l'onde T :***

Nouveau sous-décalage du segment ST horizontal ou descendant  $\geq 0,05$  mV dans 2 dérivations contiguës; et/ou inversion de l'onde T  $\geq 0,1$  mV dans 2 dérivations contiguës avec onde R ample ou rapport R/S  $> 1$

### **Classification clinique des IdM (Figure 3) :**

#### ***- Type 1 : IdM spontané***

L'IdM spontané est dû à une rupture, ulcération, fissuration, érosion ou dissection d'une plaque d'athérome entraînant la formation d'un thrombus intraluminal dans une ou plusieurs coronaires avec diminution du flux sanguin myocardique ou embolie plaquettaire aboutissant ainsi à une nécrose des myocytes. Une maladie coronarienne sous-jacente (obstructive ou

non) est habituellement présente. L'absence de toute maladie coronarienne sous-jacente est aussi possible.

- **Type 2 : IdM secondaire à un déséquilibre d'oxygénation du coeur**

La nécrose myocardique est due à un déséquilibre en oxygène entre les apports et les demandes résultant d'une condition autre qu'une maladie coronaire sous-jacente (ex : dysfonction endothéliale, spasme, embolie coronaire, anémie, tachycardie, bradycardie, arythmie, insuffisance respiratoire, hypotension, et hypertension avec ou sans hypertrophie ventriculaire gauche).

- **Type 3 : IdM suivi de décès lorsque les valeurs des bio-marqueurs ne sont pas disponibles**

Décès d'origine cardiaque précédé de symptômes suggérant une ischémie myocardique avec modifications ischémiques à l'ECG (nouvelles ou présumées nouvelles) ou nouveau BBG, mais décès survenant avant le prélèvement sanguin, ou avant l'augmentation des bio-marqueurs dans le sang.

- **Type 4a : IdM associé à une angioplastie**

L'IdM associé à une intervention coronaire percutanée est arbitrairement défini par une élévation des cTn (> 5 fois) chez les patients présentant des valeurs initiales normales ou une élévation des valeurs de la cTn > 20% si les valeurs initiales sont élevées et stables ou en diminution. En plus, il est requis la présence :

(i) de symptômes évocateurs d'une ischémie myocardique ou

(ii) de nouvelles modifications ischémiques à l'ECG ou

(iii) des observations angiographiques compatibles avec une complication procédurale

ou

(iv) la preuve d'une nouvelle perte de myocarde viable ou d'une nouvelle anomalie de la contractilité régionale myocardique à l'imagerie

- **Type 4b : IdM associé avec une thrombose de stent**

L'IdM associé à une thrombose de stent est défini par la documentation angiographique ou autopsique de la thrombose, dans un contexte d'ischémie myocardique associé à une élévation et/ou diminution des bio-marqueurs cardiaques, avec au moins une valeur au-dessus du 99ème percentile.

- **Type 5 : IdM associé à un pontage coronaire**

L'IdM associé au pontage aorto-coronarien est arbitrairement défini par une élévation de la cTn (>10 fois) chez les patients présentant des valeurs initiales normales. En plus, il est requis la présence :

- (i) de nouvelles ondes Q pathologiques ou un nouveau BBG, ou
- (ii) d'une nouvelle occlusion d'une coronaire native ou d'un greffon documentée angiographiquement ou
- (iii) d'une nouvelle perte de myocarde viable ou d'une nouvelle anomalie de la contractilité régionale à l'imagerie.

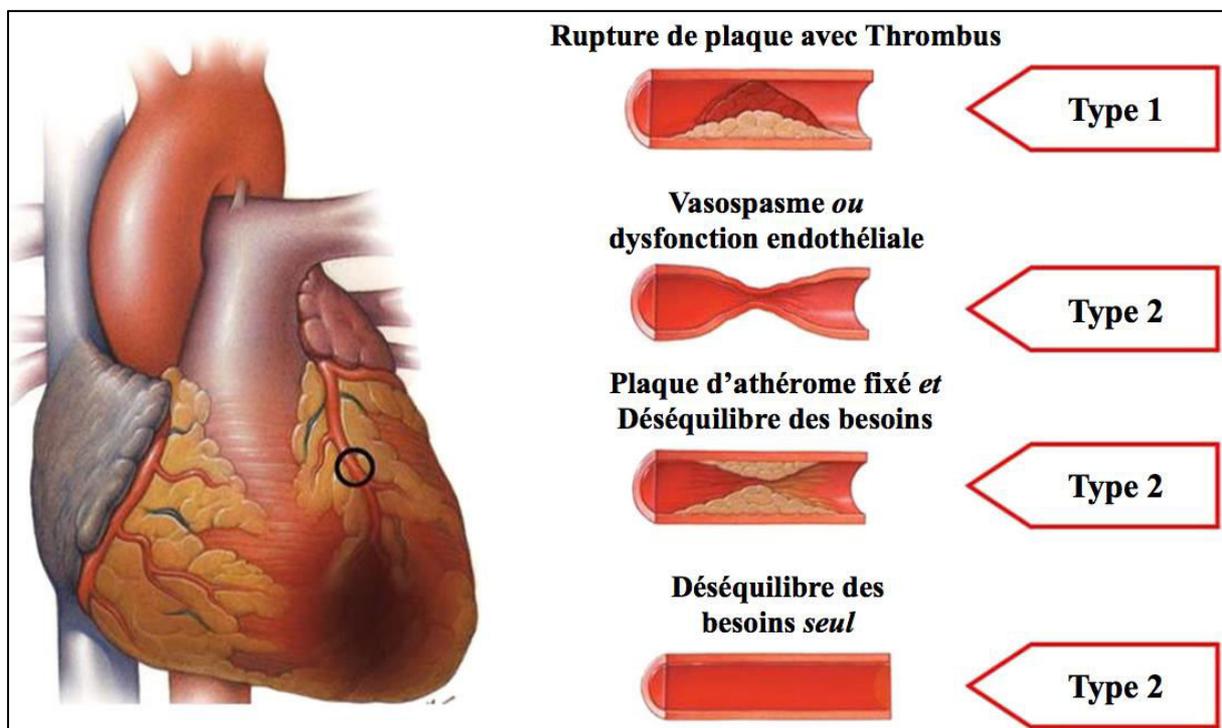


Figure 3. Différenciation entre infarctus du myocarde (IdM) de types 1 et 2 selon l'état des artères coronaires (traduit de l'anglais à partir de Thygesen et al., Eur Heart J, 2012).

La maladie athéromateuse est bien décrite dans la littérature, cependant nous ne connaissons que très mal les facteurs impliqués dans la survenue des ECV.

# Facteurs de risque aigu/Facteurs déclenchants/Facteurs précipitants :

### **L'infection**

Plusieurs études ont démontrées qu'il pourrait y avoir une augmentation transitoire du risque d'infarctus du myocarde après une infection (37,38) associé à cela une augmentation du nombre de leucocytes peut annoncer un risque accru d'AVC à court terme (39).

A partir de l'analyse en cas-croisés de la population générale anglaise, L. Smeeth et al. (40) ont étudié le risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral après infections et vaccinations courantes. L'étude était réalisée sur la base de données de pratique de médecine générale du Royaume-Uni, contenant les dossiers médicaux informatisés de plus de 5 millions de patients. Les risques de survenues des deux événements étaient sensiblement plus élevés après une infection systémique des voies respiratoires surtout pendant les trois premiers jours - pour l'IDM, OR : 4.95, IC<sub>95%</sub> (4.43-5.53); pour l'AVC, OR : 3.19, IC<sub>95%</sub> (2.81-3.62). Le sur-risque persistait et diminuait progressivement au cours des semaines suivantes jusqu'à 90 jours après l'infection. Le même phénomène était retrouvé après une infection des voies urinaires contrairement aux vaccinations.

Deux autres études réalisées sur la même base de données par la même équipe en 2012 et en 2014, ont analysées l'implication des infections grippales sur le risque d'IdM et des infections à VZV sur le risque d'AVC (41,42). Le risque d'IdM étaient significativement augmentés les 3 premiers jours après une infection respiratoire aiguë (OR : 4.19, IC<sub>95%</sub> [3.18-5.53]) avec un effet prolongé dans le temps. L'effet était plus élevé chez les personnes âgées de plus de 80 ans ( $p = 0,23$ ) (Tableau 1).

La grippe et d'autres infections respiratoires aiguës peuvent agir comme un déclencheur de l'IdM. Cet effet parait plus forte pour la grippe que pour d'autres infections.

L'étude sur les infections à VZV démontrait une corrélation avec la survenue d'AVC après ajustement sur l'âge, la saison et les autres FdR CV, à partir d'un âge  $\geq$  à 60 ans.

**Table 2. Age- and Season-Adjusted Incidence Ratios for Acute Myocardial Infarction (AMI) Occurring After Acute Respiratory Infection (ARI) Overall and by Sex, Age, Infarction Type, and History of Vascular Disease**

Model	Adjusted Incidence Ratio (95% Confidence Interval), by Period of Infection Risk in Days <sup>a</sup>						Baseline (n = 3441)
	1-3 (n = 52)	P <sup>b</sup>	4-7 (n = 44)	8-14 (n = 48)	15-28 (n = 80)	29-91 (n = 262)	
Overall	4.19 (3.18-5.53)		2.69 (1.99-3.63)	1.66 (1.24-2.23)	1.41 (1.12-1.77)	1.05 (.92-1.21)	1.00
Sex							
Men	4.32 (3.02-6.19)	.82	2.01 (1.28-3.16)	1.28 (.83-1.97)	1.39 (1.03-1.89)	0.99 (.82-1.19)	1.00
Women	4.05 (2.62-6.27)		3.66 (2.45-5.46)	2.22 (1.50-3.29)	1.44 (1.01-2.06)	1.16 (.94-1.43)	1.00
Age, y							
<60 y	1.46 (.47-4.55)		1.46 (.54-3.91)	1.88 (.97-3.65)	1.50 (.88-2.56)	0.84 (.59-1.21)	1.00
60-69 y	3.93 (2.15-7.18)	.13 <sup>c</sup>	1.89 (.89-4.00)	1.09 (.51-2.30)	0.96 (.54-1.71)	1.03 (.77-1.38)	1.00
70-79 y	4.14 (2.47-6.95)	.1 <sup>c</sup>	3.55 (2.18-5.78)	2.31 (1.45-3.66)	1.81 (1.23-2.65)	0.96 (.73-1.26)	1.00
≥80 y	5.94 (3.90-9.04)	.023 <sup>c</sup>	3.18 (1.93-5.25)	1.40 (.79-2.48)	1.35 (.88-2.07)	1.31 (1.04-1.66)	1.00
Infarction type							
STEMI	4.66 (3.04-7.15)	.53	1.76 (.97-3.21)	1.77 (1.12-2.80)	1.13 (.74-1.71)	0.98 (.78-1.23)	1.00
NSTEMI	3.89 (2.71-5.60)		3.25 (2.30-4.60)	1.60 (1.10-2.33)	1.58 (1.20-2.09)	1.10 (.93-1.31)	1.00
History of vascular disease							
No	4.32 (3.10-6.02)	.73	3.00 (2.12-4.25)	1.68 (1.18-2.39)	1.37 (1.03-1.82)	0.99 (.83-1.17)	1.00
Yes	3.89 (2.35-6.42)		2.03 (1.11-3.69)	1.62 (.97-2.72)	1.49 (1.00-2.21)	1.19 (.95-1.51)	1.00

Data are for 8204 ARIs.

Abbreviations: NSTEMI, non-ST-elevation myocardial infarction; STEMI, ST-elevation myocardial infarction.

<sup>a</sup> n values denote the no. of AMI events.

<sup>b</sup> By the Cochran Q test for heterogeneity between the 2 strata, unless otherwise indicated, during days 1-3.

<sup>c</sup> Compared with <60 y.

*Tableau 1.* Évaluation du risque d'IdM suite à l'exposition d'une infection respiratoire (issue de la publication de Warren-Gash, J Infect Dis., 2012). Un âge supérieur à 80 ans accentue le risque d'IdM suite à une infection respiratoire aiguë.

### Deuil et Anxiété

Il a été décrit à plusieurs reprises une augmentation marquée du risque cardio-vasculaire le mois suivant le deuil d'une personne importante, ce qui semble être le résultat de réactions physiologiques indésirables associées au chagrin (43-45). Une meilleure compréhension des facteurs psychosociaux associés aux événements cardio-vasculaires aigus peut offrir des possibilités de prévention et des soins cliniques améliorés. L'impact serait plus élevé chez les individus présentant un risque cardiovasculaire élevé.

Il existe également des preuves constantes selon lesquelles la dépression et l'anxiété augmentent le risque cardio-vasculaire et peuvent également déclencher des ECV. (46,47), ont signalé, respectivement, que le choc affectif était associé dans les 24 heures à un risque transitoire plus élevé d'IdM de 2,7 fois IC<sub>95%</sub> (1.1-6.6), que le Risque Relatif d'un SCA après une humeur dépressive aiguë était de 2,5 fois IC<sub>95%</sub> (1.05-6.56) plus élevé par rapport à la même période 24 heures plus tôt et que le RR était plus élevé chez les patients qui ont déclaré une humeur sévèrement déprimée (RR 5,08; IC<sub>95%</sub> 1,07-47,0) (46,47).

Récemment, les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la survenue des ECV suite à un stress émotionnel ont été décrits (48). L'activité amygdalaire cérébrale est impliquée conduisant à une augmentation de l'activité de la moelle osseuse et à une inflammation artérielle.

En explorant, la physiopathologie de la maladie athéromateuse, l'inflammation apparaît jouer un rôle essentiel que ce soit en tant que facteur prédisposant à la formation de la plaque d'athérome (inflammation chronique) ou en tant que facteur précipitant ces maladies cardiovasculaires, AVC ou SCA, que ce soit dans la rupture d'une plaque d'athérome, de la formation d'un thrombus ou d'un vasospasme (inflammation aiguë).

## SUJET ÂGÉ

Dans la littérature, les seuils retenus pour définir les populations de personnes âgées varient selon les auteurs et les époques. L'espérance de vie s'accroît, le niveau de revenu, les comportements de consommation et l'état de santé des jeunes retraités rendent moins pertinent le seuil de 65 ans initialement utilisé, demandant une distinction entre les « personnes âgées » (ou les « aînés ») désignant les plus de 75 ans, et le « grand âge » désignant les plus de 85 ans.

Au 1er janvier 2013, 17,5 % de la population française avait plus de 65 ans, dont 9% plus de 75 ans, soit 5 914 344 habitants (source Insee, 2013). Ce chiffre est amené à augmenter dans les prochaines années. À l'horizon 2060, un tiers de la population âgée aura plus de 60 ans, et le nombre de personnes de 75 ans ou plus passerait à 11,9 millions ; celui des 85 ans et plus à 5,4 millions. Le vieillissement de la population française est donc un enjeu de société impliquant tous les acteurs de la santé.

### *# Vieillesse :*

Le vieillissement peut être défini comme l'ensemble des processus moléculaires, histologiques, physiologiques, psychologiques qui accompagnent l'avancée en âge. C'est un processus naturel, physiologique univoque, endogène et multifactoriel. La résultante du vieillissement normal est la diminution des capacités de réserve fonctionnelles de l'organisme rendant ce dernier moins apte à s'adapter à une situation de stress.

Mais l'âge est systématiquement utilisé comme FdR CV non-modifiable des pluparts travaux de recherche. Ce facteur « âge » a un poids considérable, alors qu'il s'agit très probablement d'un marqueur d'autres situations fréquemment retrouvées chez les sujets les plus âgées et les plus fragiles. Les facteurs de fragilité de la population gériatrique ne sont pas ou peu pris en compte dans ces études, comme le niveau de comorbidité, la dénutrition ou encore l'état pro-inflammatoire (6,49).

Il serait intéressant de pouvoir parler d'âge « biologique » ou « physiologique ». Cela permettrait d'intégrer d'autres spécificités de la population gériatrique.

### # La population gériatrique :

Concernant les « personnes âgées », c'est autour de l'âge de 75 ans que la santé se dégrade durablement et que des vulnérabilités plus ou moins importantes apparaissent. La vie sociale est parfois moins intense, et des processus de retrait commencent à s'observer. Un « sous-groupe » mérite toutefois d'être distingué : les personnes âgées de 75 à 85 ans qui, malgré la dégradation de leur état de santé, restent autonomes (désignés dans le langage courant sous le vocable de « troisième âge »). Au-delà de 85 ans (« grand âge »), le risque de perte d'autonomie pour les activités de la vie quotidienne s'accroît très fortement. Le terme de polyopathie est variablement défini et non consensuel. La définition la plus acceptée est « la cooccurrence de plusieurs maladies chroniques (au moins 2) chez le même individu sur la même période » (50,51).

Le terme polyopathie est souvent confondu avec celui de comorbidité, alors que la comorbidité est un concept issu d'une approche centrée sur la maladie.

La polyopathie est un concept issu d'une approche plus généraliste et centrée sur le patient (52).

### # Le syndrome gériatrique (53) :

Les gériatres ont épousé le terme de « syndrome gériatrique », afin de mettre en évidence les caractéristiques uniques des conditions de santé communes chez la personne âgée.

Les syndromes gériatriques font références à des manifestations apparaissant lorsque les effets cumulés de déficiences de plusieurs organes ou systèmes rendent une personne âgée vulnérable à certaines situations. Ainsi, l'usage gériatrique du terme « syndrome » met l'accent sur la causalité multiple d'une manifestation unique.

Une caractéristique déterminante des syndromes gériatriques est le fait que des facteurs de risque multiples contribuent à leur étiologie (53).

Quatre critères essentiels caractérisent ce syndrome, sa *fréquence* plus importante dans la population âgée ; résultant de *facteurs de risques multiples* – facteurs prédisposants (chroniques), incluant les effets du vieillissement et précipitants (aigus ou intermittents) – ;

*ses conséquences* avec un risque fréquent de *perte d'indépendance* ; et la nécessité d'une *prise en charge multifactorielle* (54) (Belmin, *Gériatrie pour le praticien*, Masson 2009).

Le concept de syndrome gériatrique a justement permis de faciliter le développement de stratégies d'interventions multifactorielles.

Nous pourrions illustrer nos propos en nous appuyant sur le *diagramme de Bouchon* (55). Ce modèle symbolise le concept de fragilité en gériatrie. L'accumulation du vieillissement physiologique (n°1), d'un vieillissement accéléré chez les patients présentant des FdRcv à l'origine de pathologies chroniques (Facteurs prédisposants) (n°2) et enfin des facteurs de décompensation que sont : l'inflammation, la dénutrition (facteurs précipitants) (n°3) caractérisent la perte de « réserve fonctionnelle » chez la personne âgée.

## **OBJECTIFS**

La maladie athéromateuse est bien décrite dans la littérature, cependant nous ne connaissons que très mal les facteurs impliqués dans la survenue d'ECV. L'incidence de ces ECV est la plus haute chez les personnes âgées. Il paraît très probable que la population âgée fragile soit la population la plus à risque, car soumise à des situations de « stress chronique ». L'étude des éléments spécifiques associés à cette population permettrait de mieux connaître les facteurs précipitants la survenue des ECV.

Notre étude s'est donc intéressée à observer différents éléments spécifiques de la population gériatrique potentiellement impliqués dans la survenue d'ECV. Pour étudier cela, nous nous sommes donc rapprochés au plus près de l'ECV. L'« évaluation gériatrique standardisée » (EGS) en début d'hospitalisation en service de médecine aiguë gériatrique a permis d'établir une « photographie » des jours précédant l'ECV afin de mettre en lumière les facteurs précipitants l'événement.

L'objectif de notre étude a été d'analyser les jours précédant l'ECV au décours d'une hospitalisation en médecine aiguë gériatrique, afin de déterminer les éléments spécifiques de la population gériatrique impliqués dans la survenue d'AVC ou de SCA.

## **MATÉRIEL & MÉTHODES**

### TYPE D'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude cas-témoins, rétrospective, bicentrique réalisée dans les services de médecine aiguë gériatrique du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille (CHRU de Lille : Hôpital Roger Salengro et Hôpital Cardiologique) et du Centre Hospitalier de Seclin (CH Seclin). L'inclusion s'est déroulée de juin 2009 à mai 2015.

### POPULATIONS

#### *# 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, Hôpital Roger Salengro, Hôpital Cardiologique ou du CH Seclin ; Être âgés d'au moins 75 ans ; Avoir présenté un ECV (AVC ischémique ou SCA) durant leur séjour.

Étaient exclus les patients hospitalisés pour un ECV ou présentant un ECV le jour de l'entrée en service de gériatrie, ces patients ne pouvant bénéficier d'une évaluation gériatrique pré-événementielle ou l'impossibilité de déterminer si l'événement était survenu avant l'hospitalisation.

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) fournie par les Départements d'Information Médicale (DIM) du CHRU de Lille et du CH Seclin. La deuxième étape était de confirmer, par l'intermédiaire des compte-rendus d'hospitalisation (CRH) de chaque patient, la présence d'un ECV au cours du séjour. En cas de doute sur la survenue de l'ECV ou de la date de ce dernier, les dossiers médicaux étaient utilisés pour déterminer l'exactitude de la survenue de l'événement.

Les AVC étaient classés comme « certain » ou « probable » à l'aide du registre Pasteur pour les données Lilloises.

Ce registre 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 la survenue de SCA, chaque compte-rendu, données de l'anamnèse du dossier médical, biologiques (taux de cTn) et électrocardiographiques (ECG) ont été réévalués et validés par un médecin spécialiste cardiologue au CHRU de Lille et au CH de Seclin.

#### *# Les témoins*

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

Pour chaque cas, 2 témoins étaient appariés sur l'âge, le sexe, la présence d'une fibrillation auriculaire 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.

La saisonnalité est reconnue comme facteur influençant la survenue d'ECV (56). On constate une majoration des ECV en hiver. Plusieurs hypothèses viennent étayer cela. :

- 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'IMC plus élevé en période hivernale dû fait d'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 25-OH 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 (56).

- La période hivernale est également 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 3 jours qui suivent l'infection (40).

### RECUEIL DE DONNÉES

Les données « patient » étudiées ont été extraites à l'aide des éléments du PMSI, des courriers de sortie de gériatrie et des dossiers médicaux du CHRU de Lille et CH de Seclin. Les éléments caractéristiques de l'EGS étaient relevés.

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

- Le sexe,
- L'âge, en années.
- Le motif d'hospitalisation,
- Les antécédents médicaux (IdM, hypertension artérielle, AVC, diabète, démence, fibrillation auriculaire (FA), maladie inflammatoire),
- Les traitements médicamenteux à visée cardio-vasculaire (inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), les anticoagulants, les antiagrégants plaquettaires, les statines, les autres anti-lipémiants, les nouveaux anticoagulants),
- Le nombre de médicaments,
- Le score du Mini Mental State exam (MMSe) (57), version consensuelle du GRECO, sur 30 points (58). Cet examen évalue l'état cognitif de chaque patient en explorant les troubles de l'orientation spatiale et temporelle, les capacités d'apprentissage, attentionnelle, le calcul, la mémoire, le langage et les praxies.

- L'index de comorbidités Charlson modifié (59,60),
- L'indice de masse corporel (IMC), en  $\text{kg/m}^2$ , calculé par la formule :

$$\text{IMC (kg/m}^2\text{)} = \text{Poids (kg)} / \text{Taille (m)}^2.$$

Chez le sujet âgé, une dénutrition protéino-énergétique est suspectée pour une valeur inférieure à  $21 \text{ kg/m}^2$ . On parle de surpoids pour un IMC entre 25 et  $30 \text{ kg/m}^2$  et d'obésité pour des IMC supérieur ou égal à  $30 \text{ kg/m}^2$ .

- L'autonomie : échelle ADL (Activity of Daily Living) à l'entrée et à la sortie (61), sur 6 points. Cette échelle évalue l'état de dépendance de chaque patient en mesurant la capacité à réaliser les activités de la vie quotidienne telles que la toilette, l'habillage, la continence, la capacité à aller aux toilettes, la locomotion et la prise des repas.

Les données biologiques ont également été recueillies à l'entrée de chaque patient hospitalisé:

- Le taux d'hémoglobine (Hb) en g/dL, le nombre de leucocytes et de plaquettes par  $\text{mm}^3$ .
- La Protéine C Réactive (CRP), en mg/L. la CRP est un marqueur de l'état inflammatoire du patient.
- L'état nutritionnel : l'albuminémie et la pré-albuminémie, en g/L. L'albumine et son précurseur sont reconnus comme les principaux marqueurs de l'état nutritionnel du patient. L'albumine est la protéine la plus présente dans la circulation sanguine.
- La créatininémie, en mg/L et le débit de filtration glomérulaire (DFG) selon l'équation MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) (62), en  $\text{mL/min/1,73m}^2$ .
- La 25-OH vitamine D, en ng/L.
- L'hémoglobine glyquée (HbA1c) chez les patients diabétiques, en %. Elle permet de déterminer l'équilibre glycémique sur 3 mois. Elle constitue le paramètre de référence dans la surveillance des patients diabétiques.

### 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%) 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 a été calculé.

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.

Concernant l'analyse bi-variée, les variables quantitatives sont catégorisées par quartiles. Un  $p$  global pour la variable en classe est donné, s'il est significatif ( $p < 0,05$ ), on peut interpréter la valeur pour les différents quartiles.

# **RÉSULTATS**

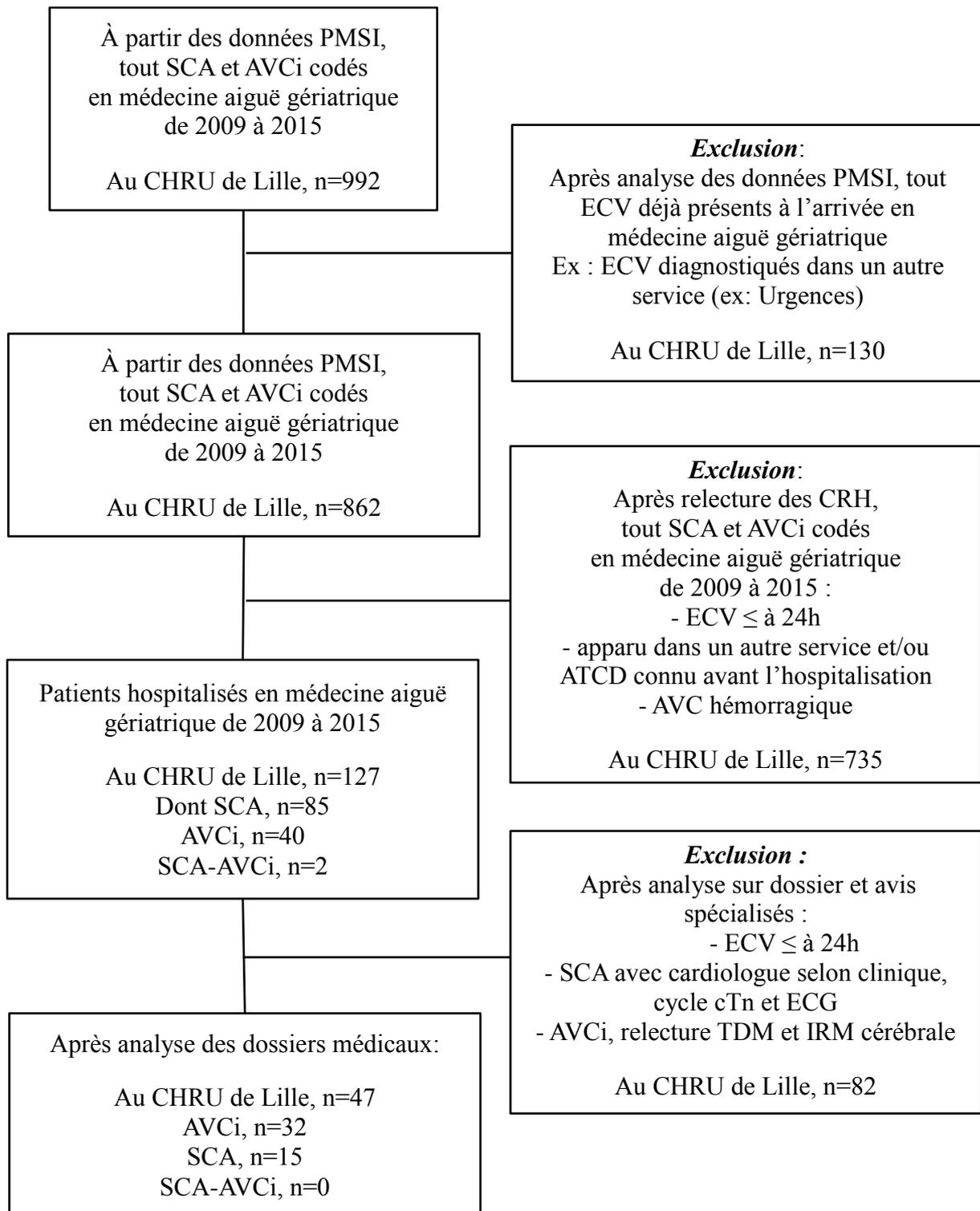
## **SÉLECTION DES CAS D'ECV**

À partir de l'extraction des données PMSI des patients hospitalisés entre 2009 et 2015 en médecine aiguë gériatrique, 506 et 992 dossiers ont été recueillis avec le codage SCA ou AVCi, respectivement au CH de Seclin au CHRU de Lille, soit 1498 cas au total. Une première étape d'exclusion a été réalisée au CHRU de Lille, consistant en l'exclusion des codages PMSI déjà présents à l'arrivée dans le service de court séjour gériatrique, c'est-à-dire déjà codé dans un service précédent lors du même séjour hospitalier. Cent trente patients ont ainsi été exclus.

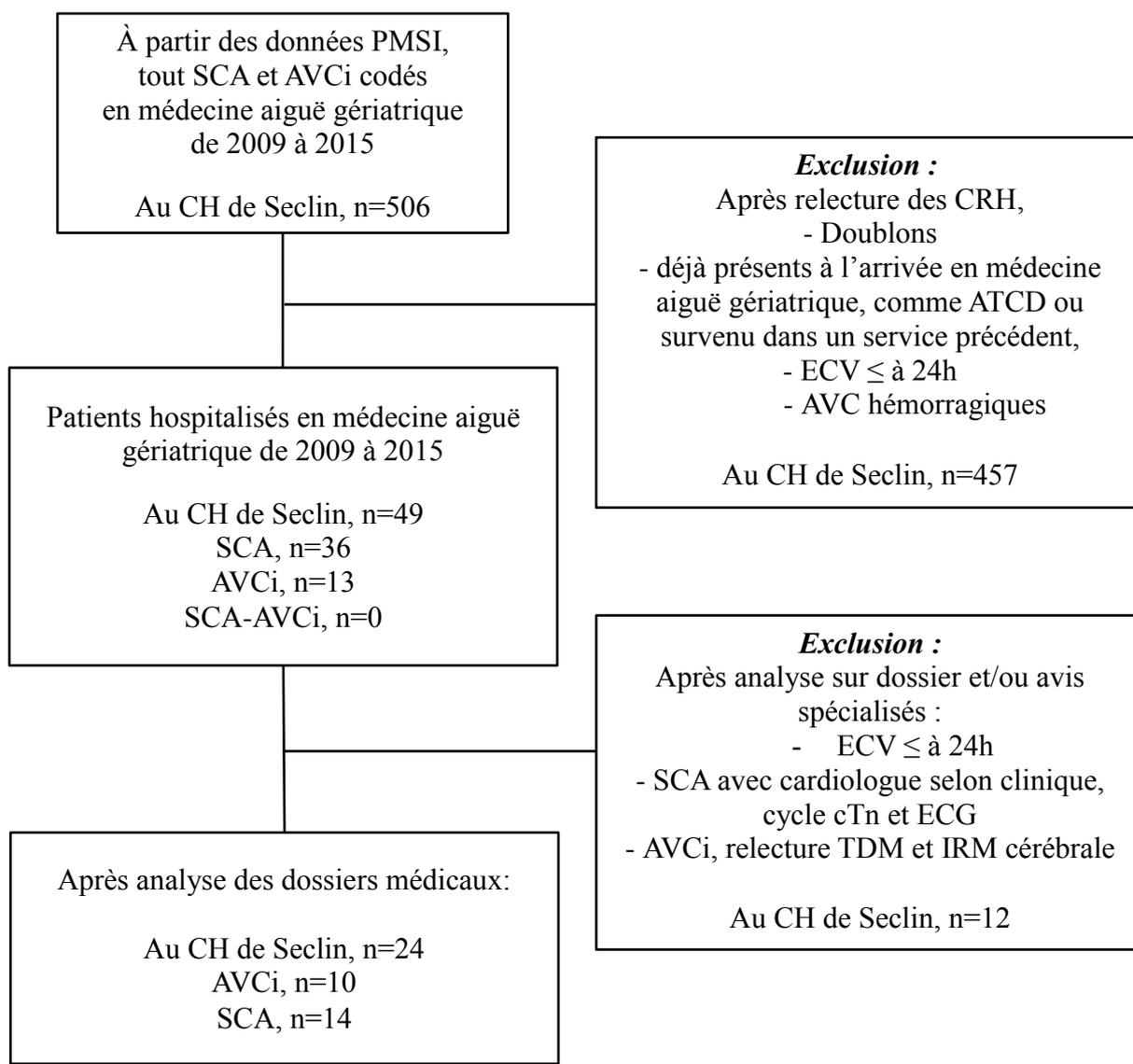
Puis, après lecture des CRH des services de médecine aiguë gériatrique du CH de Seclin et CHRU de Lille, nous avons exclu - les patients recensés à plusieurs reprises, ceux pour lesquels les diagnostics étaient déjà présents lors du passage dans les services de médecine aiguë gériatrique, en tant qu'antécédents ou survenus dans un service antérieur au service de médecine gériatrique aiguë, ceux ayant présentés un ECV inférieur ou égal à 24h après le début de l'hospitalisation, ceux ayant fait un AVC hémorragique et non ischémique -. Ont été exclus 457 patients au CH de Seclin et 735 patients au CHRU de Lille, soit 1192 exclusions sur les deux sites.

Ainsi 176 patients étaient inclus, 127 au CHRU de Lille et 49 au CH de Seclin, dont 121 SCA, 53 AVC ischémiques, et deux cas ayant présentés simultanément un AVCi et un SCA. Les dossiers médicaux, les scanners ou IRM cérébrales, bilan biologique avec les cycles de troponines et les ECG, avec appui d'un avis spécialisé cardiologique, nous permettaient d'exclure 82 cas du CHRU de Lille et 12 patients du CH de Seclin.

Finalement, après analyse des dossiers médicaux, 71 ECV ont été retenus, dont 47 au CHRU de Lille et 24 au CH de Seclin. Au total, au décours de l'hospitalisation en médecine aiguë gériatrique de 2009 à 2015, 29 patients ont présentés un SCA, 15 au CHRU de Lille et 14 au CH de Seclin, et 42 patients un AVCi, 32 au CHRU de Lille et 10 au CH de Seclin.



**Figure 1.** Diagramme de flux des ECV survenant au décours d'une hospitalisation en médecine aiguë gériatrique au CHRU de Lille entre 2009 et 2015.



**Figure 2.** Diagramme de flux des ECV survenant au décours d'une hospitalisation en médecine aiguë gériatrique au CH de Seclin entre 2009 et 2015.

Sur soixante et onze cas, seul 54 ont pu être appariés pour 1 cas sur 2 témoins, selon leur âge, sexe, période d'hospitalisation et la présence ou non d'une FA. Dix-sept cas n'ont pu être appariés, aucun témoin ne correspondant.

<b>Événements Cardio-Vasculaires</b>	<b>AVC (n)</b>	32
	<b>SCA (n)</b>	22

**Tableau 1.** Nombres des événements cardio-vasculaires classés en Accident Vasculaire Cérébrale ischémique (AVCi) ou en Syndrome Coronarien aiguë (SCA).

## CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES (Tableau 2)

Dans cette étude, 54 cas ont donc été inclus, appariés avec 108 témoins, tous issus de services de médecine aigue gériatrique du CHRU de Lille (31 cas pour 62 témoins) et du CH de Seclin (23 cas pour 46 témoins).

Comme attendu selon les caractéristiques d'appariement des cas et témoins, la moyenne d'âge des deux populations était de  $86,6 \pm 6$  ans. Ces deux populations sont également comparables en terme de proportion hommes/femmes, 14 hommes dans les cas pour 28 témoins. Il est à noter que les femmes constituent la majorité des patients ( $n=40$  cas). La proportion de FA était effectivement identique avec 19 cas pour 38 témoins.

La population gériatrique est par définition une population âgée, polypathologique, polymédiquée et le plus souvent dépendante. Ces éléments sont retrouvés dans les deux populations, sans différence significative mise en évidence. Nous retrouvons donc :

- Deux populations avec de nombreuses comorbidités misent en évidence par un score de Charlson à 7, IQ [6 ; 8] pour les cas et 7, IQ [6 ; 9] pour les témoins. Elles sont toutes les deux polyvasculaire avec de nombreux antécédents d'HTA ( $n=37/77$ ), de diabète ( $n=15/22$ ), d'AVC ( $n=14/21$ ), de SCA ( $n=12/19$ ). Il semble exister une tendance plus marquée chez les cas pour le diabète ( $p=0,302$ ), et les antécédents d'AVC ( $p=0,249$ ), non trouvé pour l'HTA et les antécédents de SCA.

A l'inverse, l'antécédent de maladie inflammatoire reste marginal ( $n=2/3$ ) dans ce travail.

- Deux populations polymédiquées. La médiane du nombre de traitement de la population cas était de 8, IQ [6 ; 10] médicaments et pour la population témoins de 7, IQ [5 ; 9] médicaments. Il existait une différence significative dans la prescription d'Aspirine ( $p=0,037$ ), 29 cas contre 42 témoins. Cette différence n'existe plus lorsque l'ensemble des prescriptions d'antiagrégants est pris en compte, 4 cas et 13 témoins sous Clopidogrel, 1 cas et 6 témoins pour la double antiagrégation. La prescription des Statines est également significativement différente entre les deux populations, 21 cas et 41 témoins ( $p=0,035$ ). Il n'y avait pas de différence significative dans les prescriptions d'IEC/ARA2 et anticoagulants, respectivement, 13 cas pour 27 témoins, 12 cas pour 23 témoins.

- Deux populations avec des troubles cognitifs modérés avec une médiane du MMSe pour la population cas était de 18, IQ [15,25 ; 23,5] et de 19, IQ [16,75 ; 23] pour la population témoins.

- Il s'agit également de populations dépendantes avec un ADL d'entrée médian à 3/6 pour les deux populations.

Concernant les autres éléments de l'EGS, l'IMC médian était comparable dans les deux populations à 24, IQ [20 ; 27] et 24,5, IQ [21,65 ; 27,7] pour la population témoin.

### CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES (Tableau 3)

Au niveau biologique, il existe une différence significative, entre la population cas et la population témoins, pour la préalbumine ( $p=0,017$ ) et l'hémoglobine ( $p=0,029$ ).

La valeur médiane de la préalbumine chez les cas est de 0,13 g/L, IQ [0.10 ; 0.20] contre 0,17 g/L, IQ [0.13 ; 0.20] chez les témoins. Concernant l'Hb, Les valeurs médianes sont de 12,45 g/L, IQ [10,48 ; 13,92] versus 11,4 g/L, IQ [10,3 ; 12,88], respectivement pour les cas et témoins.

Il n'y a pas de différence significative pour l'albumine mais une tendance est notée, 32 g/L, IQ [26.00 ; 35.92] chez les cas versus 35 g/L, IQ [29.00 ; 38.00] chez les témoins ( $p=0,253$ ). D'ailleurs, l'analyse de sous-groupe faites sur les données du CHRU de Lille uniquement, l'albumine ressort comme significative, tout comme la préalbumine (résultats non présentés). Nous retrouvons également une franche tendance pour la CRP ( $p=0,08$ ). Dans la population cas, la valeur médiane de la CRP est de 45,35 mg/L, IQ [12.12 ; 111.60], contre 25,00 mg/L, IQ [7.00 ; 47.50] dans la population témoins.

Il n'y a pas de différence significative également pour la clairance de la créatinine selon MDRD ( $p=0,378$ ), les deux populations présentant une insuffisance rénale modérée (méd, IQ = 56,5 [40.00 ; 80.50] VS 56,0 [44.00 ; 75.00] mL/min/1.73m<sup>2</sup>, cas VS témoins, respectivement), la 25-OH vitamine D (*ns*), avec une carence modérée (méd, IQ = 17,00 [8.75 ; 28.00] VS 18,00 [10.00 ; 29.00] ng/L). Le taux de plaquettes est de 249000 /mm<sup>3</sup>, IQ [189000 ; 297500] pour les cas VS 269000 /mm<sup>3</sup>, IQ [217000 ; 334000] pour les témoins ( $p=0,150$ ). Le taux de leucocytes n'a pas été analysé, ni le taux d'HbA1c, ce dernier n'ayant été pu être relevée que chez les patients diabétiques dans cette étude rétrospective.

Caractéristiques démographiques		CAS (n=54)		TEMOINS (n=108)		p
			IC <sub>95%</sub> [inf ; sup]		IC <sub>95%</sub> [inf ; sup]	
Hôpitaux	CHRU (n)/ CHSeclin (n)	31/23	-	62/46	-	-
Sexe	Homme (n)	14	-	28	-	-
Âge (années)		86,65	[85,04 ; 88,26]	86,6	[85,47 ; 87,73]	-
ATCD (n,%)	HTA	37	68.52% [54.45 ; 80.48]	77	71.3% [61.8 ; 79.59]	0,716
	Démence	27	50% [36.08 ; 63.92]	47	43.52% [34 ; 53.4]	na
	FA	19	35.19% [22.68 ; 49.38]	38	35.19% [26.24 ; 44.96]	-
	Diabète	15	27.78% [16.46 ; 41.64]	22	20.37% [13.23 ; 29.2]	0,304
	AVC	14	25.93% [14.96 ; 39.65]	21	19.44% [12.46 ; 28.17]	0,249
	IdM	12	22.22% [12.04 ; 35.6]	19	17.59% [10.94 ; 26.1]	0,644
	Maladie infl.	3	5.56% [1.16 ; 15.39]	2	1.85% [0.23 ; 6.53]	na
Traite- ment (n,%)	Aspirine	29	54.72% [40.45 ; 68.44]	42	38.89% [29.66 ; 48.75]	<b>0,037</b>
	Statine	21	39.62% [26.45 ; 54]	41	37.96% [28.8 ; 47.81]	<b>0,035</b>
	IEC/ARA2	13	24.53% [13.76 ; 38.28]	27	25% [17.17 ; 34.25]	0,119
	AVK	12	22.64% [12.28 ; 36.21]	23	21.3% [14 ; 30.22]	-
	Autre antiagrégant	4	7.55% [2.09 ; 18.21]	13	12.04% [6.57 ; 19.7]	na
	Double antiagrégant	1	1.89% [0.05 ; 10.07]	6	5.56% [2.07 ; 11.7]	na
	Autres anti-lipémiants	1	1.89% [0.05 ; 10.07]	3	2.78% [0.58 ; 7.9]	na
	AOD	1	1.89% [0.05 ; 10.07]	0	0% [0 ; 3.36]	na
Nb de médicaments (n)		8	[6 ; 10]	7	[5 ; 9]	ns
MMSe (/30)		18	[15,25 ; 23,5]	19	[16,75 ; 23]	ns
Charlson modifié		7	[6 ; 8]	7	[6 ; 9]	ns
IMC (kg/m <sup>2</sup> )		24	[20 ; 27]	24,2	[21,65 ; 27,7]	0,604
(n,%)	Dénutris	7	28% [12.07 ; 49.39]	16	22.54% [13.46 ; 34]	-
	Normal	7	28% [12.07 ; 49.39]	24	33.8% [23 ; 46.01]	0,626
	Surpoids	8	32% [14.95 ; 53.5]	21	29.58% [19.33 ; 41.59]	0,522
	Obésité	3	12% [2.55 ; 31.22]	10	14.08% [6.97 ; 24.38]	0,621
ADL d'entrée (/6)		3	[2.45 ; 3.59]	3	[2.92 ; 3.69]	ns
Motifs d'hospit. (n,%)	Infection <sup>#</sup>	17	31.48% [19.52 ; 45.55]	18	16.67% [10.19 ; 25.06]	<b>0,043</b>
	Autres	16	29.63% [17.98 ; 43.61]	33	30.56% [22.05 ; 40.16]	na
	Chute	9	16.67% [7.92 ; 29.29]	21	19.44% [12.46 ; 28.17]	na
	Confusion	8	14.81% [6.62 ; 27.12]	16	14.81% [8.71 ; 22.94]	na
	AEG	2	3.7% [0.45 ; 12.75]	10	9.26% [4.53 ; 16.37]	na
	Insuffisance cardiaque	1	1.85% [0.05 ; 9.89]	2	1.85% [0.23 ; 6.53]	na

**Tableau 2.** Caractéristiques démographiques des populations hospitalisées de médecine aiguë gériatrique (<sup>#</sup> Infection versus Autres motifs).

<i>Données Biologiques</i>	CAS (n=54)		TÉMOINS (n=108)		<i>p</i>
	<i>Médiane</i>	[Q1-Q3]	<i>Médiane</i>	[Q1-Q3]	
<b>Hémoglobine (g/dL)</b>	12.45	[10,48 ; 13,92]	11.4	[10,3 ; 12,88]	<i>0,029</i>
<b>Leucocytes (/mm<sup>3</sup>)</b>	8950	[6938 ; 14020]	7930	[6480 ; 11390]	<i>na</i>
<b>Plaquettes (/mm<sup>3</sup>)</b>	249000	[189000 ; 297500]	269000	[217000 ; 334000]	<i>0,158</i>
<b>CRP (mg/L)</b>	45.35	[12.12 ; 111.60]	25.00	[7.00 ; 47.50]	<b><i>0,08</i></b>
<b>Préalbumine (g/L)</b>	0.13	[0.10 ; 0.20]	0.17	[0.13 ; 0.20]	<b><i>0,017</i></b>
<b>Albumine (g/L)</b>	32.00	[26.00 ; 35.92]	35.00	[29.00 ; 38.00]	<i>0,253</i>
<b>Créatinine (mg/L)</b>	10.00	[7.00 ; 14.00]	10.00	[7.75 ; 13.00]	-
<b>DFG en MDRD (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	56.50	[40.00 ; 80.50]	56.00	[44.00 ; 75.00]	<i>0,378</i>
<b>25-OH Vitamine D (ng/L)</b>	17.00	[8.75 ; 28.00]	18.00	[10.00 ; 29.00]	<i>ns</i>

**Tableau 3.** Données biologiques des populations hospitalisées de médecine aiguë gériatrique entre 2009 et 2013 exprimées en médiane et interquartiles (seuil de significativité,  $p < 0,05$ ).

#### ANALYSE BIVARIÉE ET ESTIMATION DU RISQUE (Tableau 4)

L'analyse bivariée des motifs d'hospitalisation a permis de mettre en évidence, de manière significative, un risque accru de survenue d'ECV au décours de l'hospitalisation, estimé à plus de 2 fois plus grand, lorsque le patient est hospitalisé pour une infection que pour tout autre motif d'hospitalisation, OR = 2.147, IC<sub>95%</sub> [1.024 ; 4.503] ( $p=0,043$ ).

L'évaluation de la balance bénéfique/risque des thérapeutiques à visée cardio-vasculaire met en évidence que l'Aspirine et les Statines donnerait un sur-risque de plus de 2 fois la normale avec un OR=2.131, IC<sub>95%</sub> [1.047 ; 4.359] pour l'Aspirine et un OR=2.246, IC<sub>95%</sub> [1.061 ; 4.758] pour les Statines.

Pour les données quantitatives significativement différentes entre cas et témoins, une analyse en sous groupe était réalisé en évaluant les OR par quartiles des valeurs obtenues. De manière arbitraire, le premier quartile servait de valeur de référence estimée au risque 1.

Concernant la pré-albumine, le risque d'ECV est presque 6 fois moins important lorsque sa concentration est entre 0,12 et 0,165 g/L par rapport aux concentrations inférieures ou égales à 0,12 g/L, OR = 0.169, IC<sub>95%</sub> [0.047 ; 0.606] ( $p=0,006$ ). Le risque est 3,6 fois moins important pour des concentrations de pré-albumine entre 0.165 et 0.25 g/L par rapport au quartile de référence, OR = 0.278, IC<sub>95%</sub> [0.097 ; 0.802] ( $p=0,018$ ). Enfin, lorsque la concentration de pré-albumine est supérieure à 0,20 g/L, le risque d'ECV diminue de 2,4 fois par rapport à la concentration de 0,12 g/L, OR = 0.415, IC<sub>95%</sub> [0.159 ; 1.085] ( $p=0,073$ ). La diminution du facteur protecteur laisse suspecter un effet en « plateau » de cette protéine.

Concernant le taux d'hémoglobine significative en global ( $p=0,029$ ), l'analyse en sous groupe par quartile n'a pas révélé de différence significative.

Enfin, malgré l'absence de significativité de la CRP en global mais une tendance forte ( $p=0,08$ ), une analyse en sous groupe a été réalisée encore une fois par quartile de concentration avec pour valeur de référence (risque = 1) une CRP inférieure à 7,7 mg/L, correspondant au 1<sup>er</sup> quartile. Il n'est pas mis en évidence de différence significative pour des concentrations inférieures ou égale à 58,5 mg/L. Par contre, même si ce résultat ne peut être interprété en l'état, nous pouvons noter que le risque d'ECV semble multiplié par 2,9 pour des

taux de CRP supérieurs à 58,5 mg/L par rapport au risque basal, OR = 2.948, IC<sub>95%</sub> [1.106 ; 7.859] ( $p=0,031$ ).

<i>Variable</i>	<b>N événements</b>	<b>OR</b>	<b>IC<sub>95%</sub> [inf ; sup]</b>	<b><i>p</i></b>
<i>- Profil nutritionnel et inflammatoire -</i>				
<b>Albumine (g/L)</b>	158	-	-	<i>0.253</i>
Q1 ≤ 29	44	1	-	-
29 < Q2 ≤ 33.3	35	1.128	[0.454 ; 2.808]	0.795
33.3 < Q3 ≤ 37	40	0.536	[0.189 ; 1.519]	0.241
Q4 > 37	39	0.466	[0.17 ; 1.283]	0.14
<b>Pré-albumine (g/L)</b>	156	-	-	<b><i>0.017</i></b>
Q1 ≤ 0.12	48	1	-	-
0.12 < Q2 ≤ 0.165	30	0.169	[0.047 ; 0.606]	<i>0.006</i>
0.165 < Q3 ≤ 0.2	42	0.278	[0.097 ; 0.802]	<i>0.018</i>
Q4 > 0.2	36	0.415	[0.159 ; 1.085]	<i>0.073</i>
<b>CRP (mg/L)</b>	162	-	-	<i>0.08</i>
Q1 ≤ 7.7	41	1	-	-
7.7 < Q2 ≤ 25.6	41	1.588	[0.557 ; 4.522]	0.387
25.6 < Q3 ≤ 58.5	39	1.035	[0.363 ; 2.954]	0.949
Q4 > 58.5	41	2.948	[1.106 ; 7.859]	<i>0.031</i>
<b>IMC</b>	96	-	-	0.604
<i>- Motif d'hospitalisation -</i>				
<b>Infection</b>	35	2.147	[1.024 ; 4.503]	<b><i>0.043</i></b>
<i>- Antécédents -</i>				
<b>IdM</b>	33	1.236	[0.504 ; 3.031]	0.644
<b>AVC</b>	33	1.538	[0.74 ; 3.194]	0.249
<b>HTA</b>	114	0.877	[0.433 ; 1.777]	0.716
<b>Diabète</b>	37	1.477	[0.702 ; 3.108]	0.304
<i>- Traitements -</i>				
<b>IEC/ARA2</b>	54	0.554	[0.263 ; 1.163]	0.119
<b>Aspirine</b>	71	2.136	[1.047 ; 4.359]	<b><i>0.037</i></b>
<b>Statines</b>	48	2.246	[1.061 ; 4.758]	<b><i>0.035</i></b>

**Tableau 4.** Analyse en sous groupe des variables nutritionnelles et inflammatoires et estimation du risque (OR) des variables par quartiles. Seules les variables significatives ( $p < 0,05$ ) en global pour la classe peuvent être interprété en sous groupe par quartiles (en OR et IC<sub>95%</sub>).

## DISCUSSION

L'AVC et le SCA sont les deux principales complications de la maladie athéromateuse et premières causes de morbi-mortalité dans le monde. Ces maladies touchent préférentiellement les personnes âgées. D'ailleurs, l'« âge chronologique » est reconnu depuis plusieurs décennies comme FdR CV. Mais, plus récemment, de manière générale dans les prises en charge médicales le facteur « âge » est remis en question. N'existerait-il pas des caractéristiques plus spécifiques à cette population pouvant expliquer ces phénomènes (plus connus sous le terme syndromes gériatriques) ?

L'objectif de ce travail était donc de déterminer l'implication d'éléments spécifiques à la population gériatrique dans la survenue précoce d'ECV, et ainsi mettre en évidence des facteurs précipitants ces événements. Pour cela, à partir d'une étude rétrospective d'ECV survenus entre 2009 et 2015 au décours d'hospitalisations en médecine aiguë gériatrique dans les centres hospitaliers de Lille et de Seclin, les caractéristiques d'entrées de l'EGS dans les services étaient relevées. Cette étude fait suite à un premier travail de thèse réalisé au CHRU de Lille entre 2009 et 2013 qui laissait suspecter un rôle majeur de l'hypoalbuminémie dans la survenue des ECV chez la personne âgé (*Bonnel, 2015*). Ici, deux éléments, issus du motif d'hospitalisation et de la biologie d'entrée, sont associés significativement aux ECV dans ce travail : l'infection et le taux de pré-albumine sérique.

L'infection conduit à un sur-risque d'ECV de manière significatif ( $p=0,043$ ), avec un risque multiplié par deux de faire un ECV par rapport à une hospitalisation pour un autre motif. L'infection a déjà été décrite comme facteur précipitant la survenue d'ECV que ce soit en population hospitalière ou de ville. Certains types d'infections semble plus à risque, notamment les infections pulmonaires et les infections grippales (37–42). Notre étude confirme l'infection comme jouant un rôle majeur dans la survenue précoce d'un ECV et notamment dans une population âgée polypathologique, sans pouvoir préciser le type d'infection les plus pourvoyeuse d'événement par manque de puissance.

Concernant les données biologiques, les patients présentant des taux de pré-albumine les plus bas à l'entrée de l'hospitalisation en service de gériatrie sont plus à risque de faire un SCA ou

un AVCi au décours de cette hospitalisation. Le risque d'ECV peut être jusqu'à 6 fois plus élevé lorsque la pré-albumine d'entrée est inférieure à 0,12 g/l. Il est à noter un effet plateau pour les concentrations les plus fortes.

De plus, Il existe une tendance pour l'albumine et la CRP. Nous retrouvons une tendance protectrice pour l'albumine lorsque celle-ci est supérieure à 37 g/L ( $p=0,14$ ). Le manque de puissance de notre étude pourrait expliquer l'absence de significativité. Cette remarque s'appuie également sur le fait que l'analyse en sous-groupe des données du CHRU de Lille uniquement met en évidence de manière significative ( $p=0,002$ ) un lien entre l'hypoalbuminémie et la survenue d'ECV (résultats non présentés).

La CRP tend également à être un marqueur précipitant vers un ECV. L'étude en sous-groupe montre une significativité pour des valeurs supérieures à 58,5 mg/l. Cette inflammation est largement décrite dans la littérature comme jouant un rôle essentiel dans la survenue d'ECV.

Concernant le profil biologique nutritionnel et inflammatoire, l'analyse de la littérature permet d'appuyer nos résultats. La plupart des études explorant les bénéfices de la pré-albumine et l'état nutritionnel en général ont été réalisées chez les insuffisants rénaux et dialysés. Ces études mettaient en avant le couple CRP – pré-albumine comme marqueur de mauvais pronostics vital chez ces patients (63). La dénutrition protéino-énergétique a déjà été mise en évidence comme facteur de risque d'ECV chez les insuffisants rénaux au stade terminal (64,65) et comme facteur de risque d'IdM, sans pouvoir expliquer les mécanismes impliqués entre pré-albumine et maladie athéromateuse (66,67).

En 2016, une étude reprenant ces observations et réalisée chez le patient gériatrique hospitalisé a mis en évidence que la CRP et la pré-albumine étaient des facteurs pronostics de mortalité à court terme (68). Dans cette étude, le rôle plus important de la CRP par rapport à la pré-albumine comme valeur prédictive de mortalité toutes causes confondues, était tout de même précisé. Dans notre étude, à l'inverse, la pré-albumine est significativement corrélée aux ECV, contrairement à la CRP, laissant suspecter un rôle plus important pour les maladies cardio-vasculaires.

Il est depuis longtemps reconnu que les patients âgés hospitalisés dénutris présentent un risque de morbi-mortalité accru, notamment infectieuse et cardiovasculaire (69). En pratique clinique, l'albumine et la pré-albumine sont utilisées comme marqueurs de dénutrition, mais également en tant que marqueurs d'inflammation. La pré-albumine est utilisée pour évaluer l'état nutritionnel récent puisqu'elle a une demi-vie courte et un taux de synthèse rapide (70). Il a été démontré que les dosages sériques de la pré-albumine améliorent le dépistage de la

dénutrition des patients hospitalisés, en identifiant les personnes à risque plus tôt et mieux que par la mesure de l'albumine (70,71). Ces éléments pourraient expliquer le fait que la pré-albumine soit retrouvée significative dans notre travail. Ils pourraient également être des arguments pour soulever le rôle de la malnutrition dans les ECV.

Concernant l'albumine, plusieurs études épidémiologiques confirment que cette protéine est associée à la survenue d'ECV (72,73). Le risque relatif de survenue de maladies coronariennes est multiplié par 1,5 lorsque l'on compare, en population générale, les individus ayant un taux d'albumine le plus bas par rapport aux individus ayant un taux d'albumine élevé (72). 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 cette association persistait après ajustement sur les FdR CV (74). Sur le plan physiopathologique, l'albumine est la molécule la plus présente dans le plasma. Décrite dans la littérature, elle présente plusieurs propriétés - osmotique, transporteur, anti-oxydant, protecteur endothéliale, anti-inflammatoire et antiagrégant plaquettaires - (75-77). Associé à cela, il a été montré que l'albumine modulait les interactions entre les neutrophiles et les cellules endothéliales, participants à la réponse inflammatoire (76). Une autre étude de la même équipe décrit également l'albumine avec des effets anti-thrombotiques indirectement par sa capacité à fixer et à inhiber la dégradation du NO (75,76,78). Ces résultats pourraient confirmer un rôle direct de l'albumine au niveau vasculaire mais aussi en tant que marqueur indirect d'inflammation.

Enfin, il a également été décrit, en 2006, par Schalk *et al.* que ce sont les variations d'albumine qui conduisent à un sur-risque de survenue d'ECV, et qu'il n'y a pas de corrélation avec un taux d'albumine chronique bas (79). Ceci pourrait s'expliquer par un mécanisme physiopathologique adaptatif de l'endothélium en situation chronique, et que dans les situations aiguës instables ce mécanisme n'existerait plus. Cette constatation pourrait expliquer le fait que la pré-albumine, de demi-vie courte, soit un marqueur plus sensible de la survenue d'ECV que l'albumine dans ce travail.

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 (80). Elle a déjà été suggérée comme marqueur prédictif indépendant d'ECV au long cours dans une population de sujet âgé dit « robuste » (81), et est également décrite comme facteur de morbi-mortalité cardiovasculaire de mauvais pronostic (82-85). Notre travail s'est focalisé sur son rôle

prédictif à court terme 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 mais également le manque de spécificité de la CRP en situation aiguë pourrait expliquer l'absence de significativité. Cette protéine de l'inflammation décrit des situations très diverses ; infections virales ou bactériennes, le site infecté - urinaire, pulmonaire ou autres -, une maladie inflammatoire systémique ou une problématique oncologique.

Notre travail s'est concentré également sur les traitements dits « cardio-protecteur », comme l'aspirine, les IEC ou les statines. Nous n'avons pas pu confirmer leurs effets bénéfiques dans cette population. Contre toute attente, l'aspirine et les statines semble induire un sur-risque d'ECV. Ce risque serait multiplié par deux. Il pourrait s'agir de facteur de confusion. La population cas décrite dans l'étude présente plus de FdR CV. Il est à noter également que la population témoins sont plus souvent sous un autre type d'anti-agrégant plaquettaire (clopidogrel) voir sous double anti-agrégation ce qui rendrait non significatif cette constatation. Il paraît nécessaire de rappeler que l'aspirine réduit de plus de 40% le risque de faire un premier IdM (86) et que l'aspirine a démontré des effets bénéfiques chez les hommes en bonne santé à CRP élevée (87).

Notre étude possède cependant des limites. Elles sont principalement en lien avec la taille de l'effectif. De plus, cette population âgée est hétérogène, introduisant de probable biais de classement et facteurs de confusion. L'absence de significativité de certains facteurs est probablement en lien avec le manque de puissance. Il est néanmoins à noter que les populations « cas » et « témoins » étudiées étaient comparables sur le plan des comorbidités, de la polymédication, et FdR CV. S'agissant d'une étude rétrospective, notre travail n'a pu explorer l'ensemble des éléments permettant l'évaluation nutritionnelle de la population (mesures anthropométriques, perte de poids sur 3 et 6 mois, évaluation des prises alimentaires). L'IMC lui a pu être recueilli chez moins de la moitié des cas (25/54) et chez 71 témoins. L'analyse bivariée n'a donc pas pu mettre en évidence de rôle de l'IMC dans la survenue des ECV. En supposant un rôle central de l'hypo-albuminémie et pré-albuminémie dans la survenue d'ECV, l'état nutritionnel reste une voie à explorer dans la population gériatrique.

À notre connaissance, aucune étude en population gériatrique hospitalisée n'avait été réalisée afin d'explorer les facteurs précipitants la survenue d'ECV notamment en lien avec des caractéristiques spécifiques de la population gériatrique. Afin de déterminer aux 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 sujet âgée est très particulière. Elle est polypathologique avec de nombreuses comorbidités, dépendante et polymédiquée, caractéristique de la population gériatrique, rendant l'exploration de facteurs précipitants difficile. La mise en évidence du rôle de la pré-albumine 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 sur les comorbidités associées dans cette population âgée.

## **CONCLUSION**

Notre travail affirme le rôle central de l'inflammation dans la survenue d'ECV en population gériatrique. L'infection est impliquée dans la survenue des ECV et pourrait être un facteur précipitant important dans cette population. Plusieurs études confirment cette hypothèse que ce soit en population hospitalière ou de ville.

En situation aiguë, la pré-albumine serait un marqueur prédictif d'ECV plus sensible que les autres. Nous n'avons pu affirmer si l'inflammation était plus néfaste que la dénutrition à la survenue d'ECV ou inversement. L'un ou l'autre ne peuvent s'affirmer à eux seuls comme facteur précipitant principal.

Hormis le fait que l'albumine et la pré-albumine soient intimement liées à l'inflammation et donc confirmant le rôle central de l'inflammation dans les ECV (88), nos résultats nous interrogent sur les mécanismes impliqués. Plusieurs hypothèses ont déjà été proposées pour expliquer le risque associé à l'hypoalbuminémie depuis les années 90 (89–91). Dans notre étude, la pré-albumine semble être un marqueur plus spécifique que la CRP et l'albumine, contrairement à la majorité des études épidémiologiques jusque là réalisées. Mais le rôle direct de l'albumine sur la paroi vasculaire et notamment par son pouvoir osmotique et antioxydant (92) peut être également discuté. En effet, l'albumine est impliquée dans la survenue de dysfonction endothéliale, événement physiopathologique retrouvé dans les ECV (18,36). L'état nutritionnel du sujet âgé est reconnu pour être un élément essentiel de prise en charge. La dénutrition représenterait 30 à 70 % de la population âgée hospitalisée (93–95) et a pour conséquence une grande morbi-mortalité (96).

La fragilité chez les personnes âgées est un syndrome correspondant à une vulnérabilité à des facteurs de stress. Les outils de diagnostic ont été développés, mais aucun ne peut intégrer en même temps le large éventail de facteurs impliqués chez la personne âgée et la simplicité demandée par la pratique clinique. Une définition commune internationale est nécessaire pour développer le dépistage et réduire la morbi-mortalité chez les personnes âgées (51,97).

De façon générale, une démarche prospective et holistique de la pathologie cardiovasculaire 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 (98). Ces patients ne possèdent probablement pas de réserves fonctionnelles suffisantes pour faire face à un épisode aigu.

La connaissance de ces facteurs permettraient de considérer le poids de l'âge (4). Ces facteurs de risques cardio-vasculaires pourraient être influencés par des facteurs précipitants (VS 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, comme cela est généralement observé dans les situations pathologiques diverses. L'âge masquerait certainement d'autres facteurs plus pertinents qui permettrait d'apprécier ce risque.

## **PERSPECTIVES**

En premier lieu, une nouvelle analyse de notre population incluant les 71 patients-cas et en les appariant à plus de 2 témoins pourraient augmenter la puissance de l'étude. Cela permettrait de mettre en évidence d'autres facteurs précipitant l'ECV de manière significative, tels que l'albumine et la CRP et de poursuivre l'analyse par une régression logistique afin d'éliminer les facteurs confondants.

Ensuite, par la mise en place d'une étude prospective, d'autres éléments pourraient être étudiés. Il pourrait être intéressant de définir les différents types d'infections, de préciser l'exploration de l'état nutritionnel, d'étudier les profils glycémiques et d'HbA1c chez tous les patients. Plusieurs hypothèses pourraient être exploré en plus du rôle de l'inflammation, notamment le rôle de l'albumine dans l'homéostasie humaine.

La pré-albumine et CRP étant difficilement dissociables il pourrait être intéressant de réaliser un test couplant pré-albumine et CRP afin de définir un niveau de risque. Des outils de diagnostiques pourraient en ressortir afin de prévenir la survenue d'ECV et d'en limiter les hospitalisations.

Par ailleurs, au niveau thérapeutique, avec une albumine définie comme facteur de risque, la prévention de la dénutrition et le traitement précoce de celle-ci pourrait être envisagé afin de réduire ce sur-risque.



## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010 Feb 23;121(7):948–54.
2. Nieminen MS, Mattila K, Valtonen V. Infection and inflammation as risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1993 Dec;14 Suppl K:12–6.
3. Bejot Y, Rouaud O, Gentil A, Caillier M, Manckoundia P, Pfitzenmeyer P, et al. [Stroke in elderly: what have we learned from stroke epidemiology in younger people]. *Rev Neurol (Paris)*. 2008 Oct;164(10):809–14.
4. Kannel WB, Gordan T. Evaluation of cardiovascular risk in the elderly: the Framingham study. *Bull N Y Acad Med*. 1978 Jun;54(6):573–91.
5. 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 Off J Int Stroke Soc*. 2012 Jul;7(5):386–97.
6. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 Jun;69 Suppl 1:S4–9.
7. Recommandation HAS, Février 2015 AVC - Recherche Google [Internet].
8. Fuster V. An ounce of prevention. *Nat Rev Cardiol*. 2009 Sep;6(9):553–4.
9. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Mar 1;123(8):933–44.
10. Nabel EG, Braunwald E. A Tale of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2012 Jan 5;366(1):54–63.
11. Wang JC, Bennett M. Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. *Circ Res*. 2012 Jul 6;111(2):245–59.
12. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995 Sep;15(9):1512–31.
13. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014 Jun 6;114(12):1852–66.
14. Mittleman MA, Mostofsky E. Physical, psychological and chemical triggers of acute cardiovascular events: preventive strategies. *Circulation*. 2011 Jul 19;124(3):346–54.

15. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002 Mar 5;105(9):1135–43.
16. Maseri A. Inflammation, atherosclerosis, and ischemic events -- exploring the hidden side of the moon. *N Engl J Med*. 1997 Apr 3;336(14):1014–6.
17. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J*. 2013 Mar;34(10):719–28.
18. Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK, Mullen MJ, Bhagat K, Taylor M, et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation*. 2000 Aug 29;102(9):994–9.
19. Alber DG, Powell KL, Vallance P, Goodwin DA, Grahame-Clarke C. Herpesvirus infection accelerates atherosclerosis in the apolipoprotein E-deficient mouse. *Circulation*. 2000 Aug 15;102(7):779–85.
20. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004 Apr 1;350(14):1387–97.
21. Meier CR, Jick SS, Derby LE, Vasilakis C, Jick H. Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. *Lancet Lond Engl*. 1998 May 16;351(9114):1467–71.
22. Quartin AA, Schein RM, Kett DH, Peduzzi PN. Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. Department of Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Studies Group. *JAMA*. 1997 Apr 2;277(13):1058–63.
23. Valtonen V, Kuikka A, Syrjänen J. Thrombo-embolic complications in bacteraemic infections. *Eur Heart J*. 1993 Dec;14 Suppl K:20–3.
24. Martin JF, Kristensen SD, Mathur A, Grove EL, Choudry FA. The causal role of megakaryocyte–platelet hyperactivity in acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(11):658–70.
25. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Oct 1;42(7):1149–60.
26. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med*. 1993 Dec 30;329(27):2002–12.
27. Virdis A, Ghiadoni L, Giannarelli C, Taddei S. Endothelial dysfunction and vascular disease in later life. *Maturitas*. 2010 Sep;67(1):20–4.
28. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation*. 2005 Jan 25;111(3):363–8.
29. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, et al. Effects of age on endothelium-dependent vasodilation of resistance coronary artery by acetylcholine in humans. *Circulation*. 1993 Jul;88(1):77–81.

30. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Bernini G, Magagna A, et al. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension*. 2001 Aug;38(2):274–9.
31. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a “set up” for vascular disease. *Circulation*. 2003 Jan 7;107(1):139–46.
32. Kwak BR, Bäck M, Bochaton-Piallat M-L, Caligiuri G, Daemen MJAP, Davies PF, et al. Biomechanical factors in atherosclerosis: mechanisms and clinical implications. *Eur Heart J*. 2014 Nov 14;35(43):3013–20, 3020a – 3020d.
33. Vallance P, Collier J, Bhagat K. Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? *Lancet Lond Engl*. 1997 May 10;349(9062):1391–2.
34. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation*. 2012 Aug 7;126(6):753–67.
35. White HD, Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS. Clinical implications of the Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Heart Br Card Soc*. 2014 Mar;100(5):424–32.
36. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(20):2551–67.
37. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Mäkelä PH, et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet Lond Engl*. 1988 Oct 29;2(8618):983–6.
38. Syrjänen J, Valtonen VV, Iivanainen M, Kaste M, Huttunen JK. Preceding infection as an important risk factor for ischaemic brain infarction in young and middle aged patients. *Br Med J Clin Res Ed*. 1988 Apr 23;296(6630):1156–60.
39. Grau AJ, Boddy AW, Dukovic DA, Buggle F, Lichy C, Brandt T, et al. Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. *Stroke*. 2004 May;35(5):1147–52.
40. 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*. 2004 Dec 16;351(25):2611–8.
41. Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2009 Oct;9(10):601–10.
42. Warren-Gash C, Hayward AC, Hemingway H, Denaxas S, Thomas SL, Timmis AD, et al. Influenza infection and risk of acute myocardial infarction in England and Wales: a CALIBER self-controlled case series study. *J Infect Dis*. 2012 Dec 1;206(11):1652–9.

43. Carey IM, Shah SM, DeWilde S, Harris T, Victor CR, Cook DG. Increased risk of acute cardiovascular events after partner bereavement: a matched cohort study. *JAMA Intern Med.* 2014 Apr;174(4):598–605.
44. Lambiase MJ, Kubzansky LD, Thurston RC. Prospective study of anxiety and incident stroke. *Stroke.* 2014 Feb;45(2):438–43.
45. Mostofsky E, Maclure M, Sherwood JB, Tofler GH, Muller JE, Mittleman MA. Risk of acute myocardial infarction after the death of a significant person in one's life: the Determinants of Myocardial Infarction Onset Study. *Circulation.* 2012 Jan 24;125(3):491–6.
46. Gullette EC, Blumenthal JA, Babyak M, Jiang W, Waugh RA, Frid DJ, et al. Effects of mental stress on myocardial ischemia during daily life. *JAMA.* 1997 May 21;277(19):1521–6.
47. Steptoe A, Strike PC, Perkins-Porras L, McEwan JR, Whitehead DL. Acute depressed mood as a trigger of acute coronary syndromes. *Biol Psychiatry.* 2006 Oct 15;60(8):837–42.
48. Tawakol A, Ishai A, Takx RA, Figueroa AL, Ali A, Kaiser Y, et al. Relation between resting amygdalar activity and cardiovascular events: a longitudinal and cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2017 Feb 25;389(10071):834–45.
49. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000 Jun;908:244–54.
50. Fortin M, Bravo G, Hudon C, Lapointe L, Almirall J, Dubois M-F, et al. Relationship between multimorbidity and health-related quality of life of patients in primary care. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 2006 Feb;15(1):83–91.
51. Fortin M, Stewart M, Poitras M-E, Almirall J, Maddocks H. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: toward a more uniform methodology. *Ann Fam Med.* 2012 Apr;10(2):142–51.
52. Boyd CM, Fortin M. Future of Multimorbidity Research: how Should Understanding of Multimorbidity Inform Health System Design? *Public Health Reviews.* 2010.
53. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc.* 2007 May;55(5):780–91.
54. Belmin, *Gériatrie pour le praticien*, Masson 2009.
55. Bouchon J-P. Particularités diagnostiques et grands principes thérapeutiques en gériatrie. *EMC - Médecine.* 2004 Dec;1(6):513–9.
56. 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 Br Card Soc.* 2014 Oct;100(19):1517–23.

57. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975 Nov;12(3):189–98.
58. Derouesne C, Poitreneau J, Hugonot L, Kalafat M, Dubois B, Laurent B. [Mini-Mental State Examination:a useful method for the evaluation of the cognitive status of patients by the clinician. Consensual French version]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 1999 Jun 12;28(21):1141–8.
59. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994 Nov;47(11):1245–51.
60. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83.
61. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. STUDIES OF ILLNESS IN THE AGED. THE INDEX OF ADL: A STANDARDIZED MEASURE OF BIOLOGICAL AND PSYCHOSOCIAL FUNCTION. *JAMA.* 1963 Sep 21;185:914–9.
62. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999 Mar 16;130(6):461–70.
63. Xie Q, Zhou Y, Xu Z, Yang Y, Kuang D, You H, et al. The ratio of CRP to prealbumin levels predict mortality in patients with hospital-acquired acute kidney injury. *BMC Nephrol.* 2011 Jun 29;12:30.
64. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol JASN.* 1996 May;7(5):728–36.
65. 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 Off J Natl Kidney Found.* 2003 Jul;42(1):44–52.
66. Terrier N, Senécal L, Dupuy A-M, Jaussent I, Delcourt C, Leray H, et al. Association between novel indices of malnutrition-inflammation complex syndrome and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Hemodial Int Int Symp Home Hemodial.* 2005 Apr;9(2):159–68.
67. Zhang B, Gao C, Hou Q, Yin J, Xie L, Pu S, et al. Different independent susceptibility markers for first-ever cerebral infarction and myocardial infarction in young patients. *J Neurol.* 2012 Jul;259(7):1420–5.
68. Nouvenne A, Ticinesi A, Lauretani F, Maggio M, Lippi G, Prati B, et al. The Prognostic Value of High-sensitivity C-reactive Protein and Prealbumin for Short-term Mortality in Acutely Hospitalized Multimorbid Elderly Patients: A Prospective Cohort Study. *J Nutr Health Aging.* 2016 Apr;20(4):462–8.

69. Sullivan DH, Bopp MM, Roberson PK. Protein-energy undernutrition and life-threatening complications among the hospitalized elderly. *J Gen Intern Med.* 2002 Dec;17(12):923–32.
70. Devoto G, Gallo F, Marchello C, Racchi O, Garbarini R, Bonassi S, et al. Prealbumin serum concentrations as a useful tool in the assessment of malnutrition in hospitalized patients. *Clin Chem.* 2006 Dec;52(12):2281–5.
71. Robinson MK, Trujillo EB, Mogensen KM, Rounds J, McManus K, Jacobs DO. Improving nutritional screening of hospitalized patients: the role of prealbumin. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2003 Dec;27(6):389–95; quiz 439.
72. 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.* 1998 May 13;279(18):1477–82.
73. Gillum RF, Ingram DD, Makuc DM. Relation between serum albumin concentration and stroke incidence and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol.* 1994 Nov 15;140(10):876–88.
74. Djoussé L, Rothman KJ, Cupples LA, Levy D, Ellison RC. Serum albumin and risk of myocardial infarction and all-cause mortality in the Framingham Offspring Study. *Circulation.* 2002 Dec 3;106(23):2919–24.
75. Evans TW. Review article: albumin as a drug--biological effects of albumin unrelated to oncotic pressure. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002 Dec;16 Suppl 5:6–11.
76. Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatol Baltim Md.* 2005 Jun;41(6):1211–9.
77. Wong F. Drug insight: the role of albumin in the management of chronic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2007 Jan;4(1):43–51.
78. Oettl K, Stadlbauer V, Petter F, Greilberger J, Putz-Bankuti C, Hallström S, et al. Oxidative damage of albumin in advanced liver disease. *Biochim Biophys Acta.* 2008 Aug;1782(7-8):469–73.
79. Schalk BWM, Visser M, Bremmer MA, Penninx BWJH, Bouter LM, Deeg DJH. Change of serum albumin and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Am J Epidemiol.* 2006 Nov 15;164(10):969–77.
80. Tillett WS, Francis T. SEROLOGICAL REACTIONS IN PNEUMONIA WITH A NON-PROTEIN SOMATIC FRACTION OF PNEUMOCOCCUS. *J Exp Med.* 1930 Sep 30;52(4):561–71.
81. Cesari M, Penninx BWJH, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation.* 2003 Nov 11;108(19):2317–22.
82. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, Asakura Y, Akaiishi 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.* 1997 Aug 5;96(3):778–84.

83. Elkind MSV, Luna JM, McClure LA, Zhang Y, Coffey CS, Roldan A, et al. C-reactive protein as a prognostic marker after lacunar stroke: levels of inflammatory markers in the treatment of stroke study. *Stroke*. 2014 Mar;45(3):707–16.
84. 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: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Mar 19;41(6):916–24.
85. 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. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*. *N Engl J Med*. 2000 Oct 19;343(16):1139–47.
86. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med*. 1989 Jul 20;321(3):129–35.
87. 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*. 1997 Apr 3;336(14):973–9.
88. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005 Apr 21;352(16):1685–95.
89. 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*. 1993 Apr;91(4):1582–9.
90. Lang JD, Figueroa M, Chumley P, Aslan M, Hurt J, Tarpey MM, et al. Albumin and hydroxyethyl starch modulate oxidative inflammatory injury to vascular endothelium. *Anesthesiology*. 2004 Jan;100(1):51–8.
91. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med*. 2013 Dec;65:244–53.
92. Fanali G, di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P. Human serum albumin: from bench to bedside. *Mol Aspects Med*. 2012 Jun;33(3):209–90.
93. 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 Edinb Scotl*. 2012 Feb;31(1):41–7.
94. Imoberdorf R, Meier R, Krebs P, Hangartner PJ, Hess B, Stäubli M, et al. Prevalence of undernutrition on admission to Swiss hospitals. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2010 Feb;29(1):38–41.
95. Pirlich M, Schütz T, Norman K, Gastell S, Lübke HJ, Bischoff SC, et al. The German hospital malnutrition study. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2006 Aug;25(4):563–72.
96. Agarwal E, Miller M, Yaxley A, Isenring E. Malnutrition in the elderly: a narrative review. *Maturitas*. 2013 Dec;76(4):296–302.

97. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA*. 2005 Aug 10;294(6):716–24.
98. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*. 2000 Feb;148(2):209–14.

**AUTEUR : Nom : VICENTE**

**Prénom : ANNE SOPHIE**

**Date de Soutenance :** Mardi 23 mai 2017 à 18h00

**Titre de la Thèse : ÉVÉNEMENTS CARDIO-VASCULAIRES CHEZ LE SUJET AGÉ EN SITUATION AIGUË: RECHERCHE DE FACTEURS PRÉCIPITANTS LIÉS AU GRAND ÂGE**

**Thèse - Médecine - Lille 2017**

**Cadre de classement :** THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**DES + spécialité :** MÉDECINE GÉNÉRALE

**Mots-clés :** Sujet âgé, AVC, syndrome coronarien aiguë, inflammation, dénutrition

**Résumé :** *Les maladies cardio-vasculaires sont la principale cause de morbi-mortalité dans le monde notamment chez les personnes âgées. L'athérosclérose et ses complications cardio-vasculaires, tels que le syndrome coronarien aiguë (SCA) et l'accident vasculaire cérébral (AVC), en sont les causes majeures. Le facteur « âge » masquerait certainement d'autres facteurs plus pertinents liés aux sujets âgés. La recherche de facteurs précipitants ces événements cardio-vasculaire (ECV) chez les personnes âgées permettrait de mieux connaître les mécanismes physiopathologiques impliqués.*

**Objectif :** *Analyser, par l'évaluation gériatrique standardisée, les jours précédant un ECV au décours d'une hospitalisation en gériatrie, ceci afin de déterminer les éléments spécifiques de la population gériatrique impliqués dans la survenue d'AVC ou de SCA.*

**Matériel et Méthodes :** *Etude rétrospective type cas-témoins, bicentrique, réalisée en médecine aiguë gériatrique au CHRU de Lille et CH de Seclin de 2009 à 2015. Tout patient de plus de 75 ans hospitalisé depuis plus de 24 heures en gériatrie, présentant un événement cardio-vasculaire au décours de l'hospitalisation était inclus et appariés avec 2 témoins chacun. Les éléments de l'évaluation gériatrique standardisée étaient étudiés. Une analyse bivariée a été réalisée sur chacune des variables.*

**Résultats :** *1498 dossiers ont été étudiés au total sur la période 2009 et 2015. Après analyse des dossiers médicaux, 71 ECV ont eu lieu durant l'hospitalisation. Au total, 54 cas ont pu être finalement appariés pour analyse bivariée. Deux éléments sont associés significativement à la survenue d'ECV: l'infection OR = 2.147, IC<sub>95%</sub> [1.024 ; 4.503] (p=0,043) et la préalbumine, OR = 0.169, IC<sub>95%</sub> [0.047 ; 0.606] (p=0,006) lorsque sa concentration est entre 0,12 et 0,165 g/L par rapport à ≤ 0,12 g/L, et OR = 0.278, IC<sub>95%</sub> [0.097 ; 0.802] (p=0,018) entre 0.165 et 0.25 g/L par rapport à ≤ 0,12 g/L. Une tendance est notée pour la CRP (p=0,08) et l'albumine (p=0,30).*

**Conclusion :** *Notre travail affirme le rôle central de l'inflammation dans la survenue d'ECV en population gériatrique. L'infection est impliquée dans la survenue des ECV et pourrait être un facteur précipitant dans cette population. La pré-albumine serait un marqueur prédictif d'ECV plus sensible que les autres marqueurs d'inflammation/dénutrition dans ces situations.*

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur François PUISIEUX

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur Christophe BERKHOUT  
Monsieur le Docteur Gilles LEMESLE

**Directeur de Thèse :**

Monsieur le Docteur Cyril SELLIER