



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Evaluation du Sur risque d'Accident vasculaire cérébral ischémique  
en sortie d'hospitalisation selon les âges : Etude cas-croisés de la  
population générale française entre 2007 et 2013.**

Présentée et soutenue publiquement le 31 Mai 2017 à 16 heures  
Au Pôle Formation

**Par Marlyse Estelle FOYAN NGANMINI**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur François PUISIEUX**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Christophe BERKHOUT**

**Monsieur le Docteur Luc DAUCHET**

**Monsieur le Docteur Cyril SELLIER**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Cyril SELLIER**

---

## **Avertissement**

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

## Liste des abréviations

AVC	Accident Vasculaire Cérébral
ATIH	Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
CIM 10	Classification Internationale des Maladies dixième division
CML	Cellules Musculaires Lisses
DME	Dossier Médicaux Electroniques
FDRCV	Facteurs de Risque Cardio Vasculaire
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
IM	Infarctus du Myocarde
LDL	Low Density Lipoprotein
NO	Monoxyde d'Azote
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
UNV	Unité Neuro Vasculaire
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

## Table des matières

<b>Résumé .....</b>	<b>1</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>2</b>
I. GENERALITES.....	4
A. Description des hospitalisations pour AVC en France .....	4
B. Athérosclérose : Définition et physiopathologie.....	5
1. Rupture de plaque : Genèse et Physiopathologie .....	6
2. Dysfonction Endothéliale.....	8
II. L'ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL .....	10
A. Accident vasculaire cérébral : définition et étiologie .....	10
1. Définition.....	10
2. Etiologie des accidents vasculaires cérébraux ischémiques .....	10
B. Epidémiologie des AVC .....	11
1. Epidémiologie dans la population générale .....	11
2. Epidémiologie des AVC dans la population gériatrique.....	12
C. Facteurs de risque connus : Etude Framingham.....	12
D. Autres facteurs de risque étudiés .....	14
E. Age comme facteur de risque cardio-vasculaire.....	15
III. CONTEXTE .....	16
IV. SPECIFICITES GERIATRIQUES .....	17
A. Définition de la population gériatrique .....	17
B. Principaux syndromes gériatriques et définition .....	17
V. OBJECTIF PRINCIPAL ET OBJECTIFS SECONDAIRES DE L'ETUDE .....	20
<b>Matériels et méthodes.....</b>	<b>21</b>
I. Modélisation et type d'étude .....	21
II. Population et construction de l'étude .....	21
III. Hypothèses de modélisation.....	22
IV. Paramètres définis par l'utilisateur lors de l'analyse cas-croisés .....	23
V. Analyse statistique.....	24
<b>Résultats .....</b>	<b>25</b>
I. Caractéristiques démographiques de la population .....	25
II. Effectifs selon les années pour la population générale.....	26
III. Résultats de l'analyse en Case cross over dans la population générale française .....	27
IV. Analyse en sous-groupe : population de plus de 75 ans .....	29
VI. Récapitulatif des ODDS RATIO selon les tranches d'âge.....	31
<b>Discussion .....</b>	<b>33</b>
I. Rappel de principaux résultats .....	33
II. Comparaison de nos résultats aux données de la littérature .....	35
III. Limites de l'étude .....	39
IV. Force de l'étude.....	40
V. Perspectives .....	40
<b>Conclusion.....</b>	<b>42</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>43</b>

---

<b>Annexes</b> .....	<b>48</b>
Annexe 1 : caractéristiques des patients hospitalisés pour AVC par type et total en France en 2014 (4).....	48
Annexe 4 : Taux régionaux de patients hospitalisés pour AVC en France en 2014. (4) (d'après le bulletin épidémiologique hebdomadaire 2017).....	50

## RESUME

**Contexte** : Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont des pathologies fréquentes et graves. Leur prévalence est en constante augmentation en particulier chez le sujet âgé. Les situations de stress pro-inflammatoire, pro-oxydant sont des situations fréquentes dans la population âgée et présentes dans les maladies cardiovasculaires. L'hospitalisation en soi, peut être définie comme une situation de stress aiguë. L'objectif de ce travail est de mesurer l'importance du risque d'AVC lié à l'hospitalisation et sa durée dans le temps.

**Méthode** : Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective, cas-croisé dont les données ont été extraites de la base de données nationale française du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) de janvier 2007 à Décembre 2013. Tous les AVC ischémiques ont été inclus. L'exposition était l'hospitalisation. La période d'exposition a été divisée en plusieurs intervalles de 30 jours dans la période cas et la période contrôle. L'outil « IT-CARES » a été utilisé. La régression logistique conditionnelle a été utilisée pour évaluer l'association entre l'hospitalisation et le sur risque d'AVC.

**Résultats** : Pour toutes les classes d'âge, le risque d'AVC était très élevé les 30 jours suivants l'hospitalisation : OR 3.82 IC<sub>95%</sub> [3.75 3.9]. Ce risque décroissait au fil du temps. Chez le sujet âgé, les tendances étaient similaires aux tendances générales avec un risque élevé les 30 jours suivants l'hospitalisation : OR3.17 IC<sub>95%</sub> [3.1 3.26]. Cependant ce sur risque lié à l'hospitalisation perdure plus longtemps dans le temps jusqu'à 150 jours en population gériatrique.

**Conclusion** : Le risque d'AVC ischémique est élevé après une hospitalisation notamment les 30 premiers jours suivants l'hospitalisation. Il décroît au fil du temps. Cependant, ce sur risque persiste de façon prolongée chez le sujet âgé fragile.

## INTRODUCTION

La prévalence des accidents vasculaires cérébraux d'origine ischémique est en constante augmentation (1), en particulier chez le sujet âgé puisque les  $\frac{3}{4}$  des AVC touchent des patients de plus de 65 ans (2) (3).

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est un évènement de santé grave en termes de mortalité, et de handicap (physique et cognitif). En France c'est la première cause de mortalité chez les femmes avec 18 343 décès en 2013 (4) et la troisième chez les hommes (4). Première cause de handicap acquis chez l'adulte (3), sa prise en charge représente un coût élevé pour la société (5). Ceci en fait un réel problème de santé publique à l'échelle nationale et mondiale.

Au cours des dernières années, d'importants progrès ont été faits dans la compréhension de la physiopathologie des AVC, permettant d'améliorer son diagnostic et sa prévention. L'un des enjeux essentiels est d'identifier les facteurs de risque favorisant la survenue de la maladie pour mieux la prévenir et la prendre en charge, afin d'en limiter les conséquences irréversibles notamment en termes de handicap. L'une des étiologies les plus fréquentes d'AVC ischémique est l'athérosclérose dont l'évolution est accélérée par les facteurs de risque cardiovasculaires (FDRCV).

L'accumulation des FDRCV chez une même personne va multiplier le risque d'AVC (6). Les équipes scientifiques s'attachent à rechercher de nouveaux facteurs de risque qui pourraient, associés ou non aux autres facteurs déjà connus, favoriser la survenue d'AVC. C'est le cas des travaux récents (7) (8) qui montrent par exemple que l'inflammation semble jouer un rôle dans l'instabilité de la plaque d'athérome. Selon ces études, la présence de signes généraux d'inflammation serait un marqueur de risque important dans la survenue d'accidents ischémiques graves (8). Or chez la personne âgée, l'état inflammatoire est une situation très fréquemment retrouvée notamment au cours des hospitalisations (9).

La prévalence des AVC est plus importante chez les sujets âgés (2).

L'hospitalisation tout motif confondu étant une situation récurrente chez le sujet âgé, il serait légitime de s'interroger sur l'impact de cette dernière dans la survenue d'événements cardio-vasculaires.

Nous commencerons tout d'abord, avant de présenter nos résultats et d'en discuter, par faire un état des lieux du profil des hospitalisations pour AVC en France. Ensuite par décrire la maladie athéromateuse, avec un bref rappel sur sa physiopathologie, la rupture de plaque, mécanisme essentiel de la survenue d'AVC.



## I. GENERALITES

### A. Description des hospitalisations pour AVC en France

Il existe une évolution croissante de la population française marquée par un vieillissement progressif. Ainsi, L'INSEE prévoit d'ici 2035, une forte augmentation de la proportion de personnes âgées de plus 60ans (10). Ainsi selon le rapport de l'INSEE d'ici 2060 une personne sur trois aura plus de 60 ans (10).

Le rapport du bulletin hebdomadaire épidémiologique de mars 2012 montre qu'entre 2002 et 2008, de manière globale, le nombre de personnes hospitalisées pour AVC a augmenté de 10,9% dans la population des moins de 65 ans (10). On note cependant une évolution différenciée en fonction des classes d'âge et du sexe. Notamment une augmentation du taux d'hommes hospitalisés pour AVC entre 25 et 64 ans (+15.7% entre 2002 et 2008 pour les 25-35 ans ; +18.5 entre 35 et 44 ans ; +13.1% entre 45 et 54 ans ; +5.8% entre 55 et 64 ans) et une augmentation du taux de femmes hospitalisées pour AVC de 15 ans à 54 ans. Les tendances étaient inversées après 65 ans avec une réduction du taux des personnes hospitalisées pour AVC (11). Cependant la prévalence des AVC reste très élevé chez les patients de plus de 65 ans. (Annexe 1).

Entre 2010 et 2014, il a été mis en place un plan d'action AVC au niveau national. Ceci à visée préventive mais également dans le but de réduire la mortalité et la morbidité liées aux AVC. Après ce plan d'action, une étude épidémiologique a analysé les taux de patients hospitalisés pour AVC et la prise en charge en unité neurovasculaires (UNV) depuis 2008 (4). On notait 110 438 patients hospitalisés pour AVC en 2014 contre 97 151 en 2008. L'âge moyen des patients hospitalisés pour AVC ischémique est resté stable, autour de 74 ans. De manière générale, le nombre de patients hospitalisés pour AVC a augmenté de 13,7% avec une augmentation marquée pour les AVC ischémiques (+32,8%) (4).

Cette augmentation standardisée du taux de personnes hospitalisées pour AVC peut s'expliquer par le vieillissement de la population. A contrario, la létalité hospitalière standardisée des AVC a diminué de 12,5% entre 2008 et 2014 (4).

## **B. Athérosclérose : Définition et physiopathologie**

Selon l'OMS, l'athérosclérose est « une association de remaniement de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une accumulation focale de lipides, glucides complexes, de sang et de dépôts calcaires, avec remaniement de la média » (12).

L'athérosclérose est responsable de la grande majorité des décès des pays occidentaux. C'est la principale étiologie des affections cardio-vasculaires, pouvant aboutir à un événement clinique aigu par rupture de plaque d'athérome et thrombose (8)(13). Il s'agit d'une pathologie inflammatoire chronique de la paroi artérielle.

Concernant sa physiopathologie : Elle résulte de l'agression initiale de la paroi vasculaire par différents agents tels que les lipoprotéines athérogènes (LDL, petites VLDL), la fumée de tabac (13). Au départ, il y a un passage dans l'espace sous endothélial des lipoprotéines athérogènes qui subissant des modifications oxydatives, sont retenues dans l'intima(13). Elles activent les cellules endothéliales qui expriment les molécules d'adhésion et sécrètent les facteurs chimiotactiques. Ceci entraîne le recrutement des monocytes et lymphocytes T circulants qui migrent dans le sous-endothélium (13). On assiste à une différenciation des monocytes en macrophages qui expriment les récepteurs « scavenger » qui permettent l'internalisation des lipoprotéines oxydées. Ceci aboutit à la formation de cellules spumeuses (13).

La sécrétion des cytokines pro-inflammatoires, de protéases, de substances vaso-actives et de facteurs de croissance, intensifie l'inflammation locale et permet la croissance de la plaque d'athérome (13).

Selon la classification de l'« American Heart Association» les plaques d'athérome présentent six phases d'évolution (14).

- **Type I** : correspond à l'absorption de LDL oxydées par les macrophages sous endothéliaux et à la formation de cellules spumeuses (14).
- **Type II** : stries lipidiques qui correspondent à l'accumulation de cellules spumeuses.
- **Type III** : dépôt de manière diffuse dans l'intima artérielle de cholestérol secondaire à la mort de cellules spumeuses.
- **Type IV** : dépôt de cholestérol sous forme de collections pour former un corps lipidique décrit comme « l'athérome ».
- **Type V** : formation de la chape de protéines fibreuses qui recouvre le corps lipidique ; la plaque formée fait saillie de la paroi artérielle vers la lumière du vaisseau, décrit comme le « fibro-athérome » (14). Cette plaque aura tendance à rester stable tant que la pression exercée par la chape fibreuse protéique dominera la mollesse du corps lipidique en lui permettant de résister aux agressions physiques (hémodynamiques) et chimiques (inflammation) (14).
- **Type VI** : lorsque les lésions du type IV ou V présentent une fissure, un hématome ou un thrombus (14).

## 1. Rupture de plaque : Genèse et Physiopathologie

La rupture de plaque est la conséquence du processus inflammatoire chronique et de l'évolution des lésions d'athérosclérose.

Au cours de l'évolution de la plaque d'athérome, le processus inflammatoire progresse dans la plaque et fragilise la chape fibreuse protéique ; par l'intermédiaire de métalloprotéases libérées par les macrophages et les cellules musculaires lisses s'y trouvant (14). Morphologiquement, il est possible de distinguer deux types de plaque. L'une stable faite d'une chape fibreuse épaisse riche en cellules musculaires lisses (CML) et en matrice extracellulaire avec un noyau lipidique de petite taille. L'autre instable, vulnérable, constituée d'un volumineux noyau nécrotique ou lipidique et d'une fine chape fibreuse bordée de cellules inflammatoires (14) (15)

La rupture de la plaque est liée à trois mécanismes (15).

- L'évolution en taille et en volume du centre nécrotique
- L'inflammation et la dégradation matricielle de la chape fibreuse

- Le défaut de réparation de la chape fibreuse par les cellules musculaires lisses.

Le centre nécrotique est une zone avasculaire, pauvre en cellules, riche en lipides totalement dépourvue de support collagénique (15). Il semble jouer un rôle dans l'induction de la rupture de plaque. L'augmentation de sa taille augmente l'instabilité de la plaque (15). C'est un critère majeur d'instabilité de la plaque. Notamment lorsque cette taille représente plus de 40% du diamètre de la lumière du vaisseau (14).

L'affaiblissement de la chape fibreuse est dû à infiltration de cellules inflammatoires et à la dégradation matricielle. Ce qui entraîne l'instabilité des plaques (15). En effet les cytokines pro-inflammatoires (TNF-alpha, interleukine 1) vont induire l'expression par les cellules de la plaque de métalloprotéases, de collagénases, d'élastases et de stromélysines douées d'activité de dégradation de la matrice extracellulaire (16). Les enzymes protéolytiques peuvent donc fragiliser, ulcérer la structure de la plaque et entraîner sa rupture (16).

L'autre composante de la rupture de plaque est l'absence de réparation de la chape fibreuse. En effet, une diminution de la masse des cellules musculaires lisses est observée dans les plaques instables et semble liée en grande partie à l'apoptose(17).

Plusieurs facteurs sont donc impliqués dans la rupture de plaque. Ils peuvent être classés en :

- **Facteurs extrinsèques** ou **environnementaux** tels qu'une poussée hypertensive ou un effort important.
- **Facteurs intrinsèques** : ils dépendent de la structure de la plaque et représentent la vulnérabilité de celle-ci. La mise en évidence de ces facteurs de vulnérabilité est un enjeu important sur le plan thérapeutique.

En amont de la rupture de plaque, le déséquilibre de production des facteurs vasodilatateurs ou vasoconstricteurs régulant l'homéostasie vasculaire endothéliale va être responsable de dysfonction endothéliale (18). L'évaluation de cette dysfonction endothéliale permet d'apprécier le retentissement des facteurs de risque d'athérosclérose. Elle semble associée à un risque accru d'événements cardio-

vasculaires (18). Toutefois, l'ampleur de l'association n'est pas encore parfaitement établie. La dysfonction endothéliale est une importante caractéristique de la pathogenèse des plaques d'athérome.

## 2. Dysfonction Endothéliale

Le dysfonctionnement endothélial est un événement précoce dans la pathogenèse de l'athérosclérose. L'endothélium tapisse la face interne de tous les vaisseaux de l'organisme (19). Sa structure anatomique est simple et linéaire : une monocouche de cellules cohésives d'origine mésenchymateuse (19). Malgré cette simplicité, métaboliquement c'est un tissu complexe (19). Il a pour rôle de maintenir l'homéostasie vasculaire par multiples interactions entre les cellules de la paroi vasculaire et la lumière du vaisseau (20).

Rappelons les rôles de l'endothélium :

- Fonction de régulation du tonus vasomoteur.
- Fonction anti athérogène, anti adhésive et anti-thrombogène.

Compte tenu de ses propriétés, la barrière mécanique et biologique que constitue l'endothélium joue un rôle entre un facteur de risque donné et son effet vasculaire préjudiciable(20) (18). En effet les facteurs de risque sont associés à une fonction endothéliale altérée du fait de la perte de l'homéostasie endothéliale vasculaire. Des travaux récents ont été menés pour établir le lien entre la sévérité du dysfonctionnement endothélial et le risque cardio-vasculaire (20) (21).

L'endothélium peut subir des modifications fonctionnelles pouvant altérer ses fonctions physiologiques sous l'effet du vieillissement ou des facteurs de risque usuels. Elle pourrait donc servir de facteur de risque indépendant de développement d'évènements cardio-vasculaire. Les causes du dysfonctionnement endothélial sont multiples (15). Une des causes est la présence de dérivés potentiellement toxiques dans l'environnement immédiat de la cellule telle qu'une Dyslipoprotéine (15).

D'autres facteurs peuvent être à l'origine du dysfonctionnement endothélial notamment les FDRCV connus tels que tabac, l'HTA, la dyslipidémie,

l'hyperhomocystéinémie. Des travaux sont menés pour rechercher des facteurs favorisant le dysfonctionnement endothélial (18) (22).

## **II. L'ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL**

### **A. Accident vasculaire cérébral : définition et étiologie**

#### **1. Définition**

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les AVC sont définis comme « le développement rapide de signes cliniques localisés ou globaux de dysfonction cérébrale avec des symptômes durant plus de vingt-quatre heures pouvant conduire à la mort, sans autre cause apparente qu'une origine vasculaire ». D'après l'OMS les AVC résultent de l'interruption de la circulation sanguine dans le cerveau, en rapport avec un éclatement d'un vaisseau sanguin ou avec l'obstruction par un caillot.

Ce terme regroupe les accidents ischémiques cérébraux, les hémorragies intra-cérébrales et les hémorragies méningées.

L'oxygénation cérébrale dépend de deux facteurs : le débit cérébral et la capacité d'extraction de l'oxygène (E02) des cellules du cerveau. Le débit cérébral est régulé grâce aux capacités de vasodilatation et vasoconstriction des artères cérébrales. L'AVC ischémique est causé par une chute localisée du débit cérébral en rapport avec une occlusion artérielle d'origine cardio-embolique ou athéromateuse. La chute du débit entraîne dans un premier temps une oligémie sans ischémie. À ce stade, le volume cérébral sanguin et l'E02 augmentent pour maintenir une oxygénation normale. Si le flux artériel est rétabli, cet état est réversible : c'est la zone de pénombre.

Nous nous intéresserons ici aux accidents vasculaires ischémiques qui représentent 70 à 80% des AVC (23).

#### **2. Etiologie des accidents vasculaires cérébraux ischémiques**

Les causes d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques sont nombreuses et de fréquence variée. On retient l'athérosclérose, les cardiopathies emboligènes, les infarctus dits « lacunaires », la dissection des artères cervico-encéphaliques.

La répartition des causes varie selon les classes d'âge. L'athérosclérose est la principale cause entre 45 et 70 ans (2) alors que les cardiopathies emboligènes sont les étiologies les plus fréquentes chez les sujets âgés malgré l'augmentation avec l'avancée en âge des causes athéromateuses (2).

## **B. Epidémiologie des AVC**

Selon l'OMS, les accidents vasculaires cérébraux constituent la deuxième cause de mortalité dans le monde et la troisième cause de mortalité dans les pays développés(24). C'est un réel problème de santé publique. La population âgée est la plus touchée. En France, on estime une incidence de 113/100 000 en 2006 soit cent trente mille nouveaux cas cette année-là (21). Ils représentent une cause majeure de handicap (21). Dans les années 2000, compte tenu du poids que confère l'AVC au système de santé, des unités neuro vasculaires ont été créées et dédiées à la prise en charge des AVC.

### **1. Epidémiologie dans la population générale**

On estime qu'en moyenne environ cent cinquante mille AVC surviennent en France par an (25) avec cent trente mille séjours hospitaliers imputables aux AVC. (25). Les AVC sont plus fréquents chez les hommes que chez les femmes sauf avant 45 ans et après 85 ans (26). Ces particularités des classes d'âge peuvent potentiellement être expliquées par les décès d'origine cardiaque chez les hommes âgés de moins de 85 ans.

En France, le seul registre de population disponible concernant l'épidémiologie est celui de Dijon (150 000 habitants,) qui étudie depuis 1985 l'épidémiologie des AVC. L'incidence sur la période 2000-2006 était de 113/100000 habitants par an(27).

A l'échelle mondiale, 16 millions de nouveaux cas chaque année sont recensés responsables de 5,7 millions de décès. Il existe un gradient décroissant Nord-Sud et Est-Ouest qui implique probablement à la fois des facteurs génétiques et environnementaux mal identifiés (26)(27). Du fait du vieillissement de la population, on assiste à une augmentation de la prévalence alors que l'incidence est restée stable.



## 2. Epidémiologie des AVC dans la population gériatrique

L'incidence des AVC est fortement liée à l'âge. D'après l'enquête épidémiologique entre 2008 et 2014, l'âge moyen des patients hospitalisés pour AVC ischémique est resté stable autour de 74 ans (4). Pour la même période, l'analyse des évolutions annuelles moyennes par sexe et par classe d'âge a montré une augmentation significative des taux chez les hommes entre 25 et 74 ans et chez les femmes entre 35 et 64 ans. Dans les études des populations récentes, l'incidence des AVC chez les sujets 55 ans ou plus est comprise entre 4,20 et 11,2 pour 1000 par an. Chez les moins de 45 ans elle est de 0,1 à 0,3 pour 1000 par an. Et de 12 à 20 pour 1000 par an chez les sujets âgés de 75 à 84 ans (25).

L'âge moyen de survenue des AVC est de 70 ans chez l'homme et de 75 ans chez la femme. Plus de la moitié des AVC surviennent chez les sujets de 75 ans ou plus (25).

### C. Facteurs de risque connus : Etude Framingham

Un facteur de risque doit remplir plusieurs critères pour être retenu comme tel (23) :

- La force de l'association c'est-à-dire le risque relatif observé entre les sujets exposés et les sujets non exposés.
- La cohérence dans le temps
- L'association graduelle
- Le caractère plausible de l'association
- La réversibilité
- L'indépendance

La prévention de la survenue des AVC représente un problème de santé publique. Cette prévention, qui peut être primaire ou secondaire, ne peut être efficace que par le dépistage des facteurs de risque de la maladie. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés dans les études épidémiologiques dont la célèbre étude de Framingham. Cette étude a joué un rôle important dans l'identification des

facteurs de risque majeurs. Elle a également démontré que le cumul de ces facteurs de risque augmente le risque relatif de morbi-mortalité (6).

Ces derniers peuvent être classés en facteurs modifiables et non modifiables. Même si cette séparation semble quelque peu subjective (27).

Parmi les **facteurs de risque non modifiables** : l'âge, le sexe, les antécédents familiaux ou prédisposition familiale et les antécédents personnels de maladie cardio-vasculaire ont été mis en évidence.

Parmi les **facteurs de risque modifiables** on retrouve :

- L'hypertension artérielle (HTA) :

La relation entre l'HTA et le risque de survenue d'AVC existe dès des valeurs de pression artérielle de 115/75mmHg d'après une méta-analyse réalisée sur des participants de soixante-une cohortes distinctes prospectives (28). Une augmentation de la pression artérielle systolique de 20mmHg ou de la pression artérielle diastolique de 10mmHg est associée à un doublement du risque d'AVC quel que soit l'âge (24),(29). Indépendamment de l'âge et du sexe, l'HTA multiplie le risque d'infarctus cérébraux par quatre (30).

- Le diabète :

L'étude ARIC (étude américaine, Atherosclerosis Risk In Communities) a montré une relation continue entre le taux d'hémoglobine glyquée et le risque d'infarctus cérébral chez le patient diabétique et le non diabétique (31) (32). Le risque d'infarctus cérébral chez le diabétique est ainsi augmenté de 1.5% par an. L'insuffisance cardiaque, la maladie artérielle périphérique sont les premières manifestations les plus courantes de la maladie cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2 (33).

- L'hypercholestérolémie :

Des travaux ont démontré l'impact des thérapeutiques notamment des statines sur le risque cardio-vasculaire. Une méta analyse combinant les résultats des essais combinés confirmait que la baisse de 20% du cholestérol total, de 28% de du LDL cholestérol s'accompagne d'une baisse de 21% de la mortalité totale et de 31% des événements coronariens (26).

- Tabagisme et alcool :

Une méta analyse (26) de trente-sept études a montré que les fumeurs avaient un risque cardio vasculaire multiplié par deux environ(26). Il existe une relation dose effet entre consommation de tabac et risque d'infarctus cérébraux. Cependant cette corrélation n'est pas linéaire puisqu'on observe un risque élevé pour des faibles expositions tabagiques.

Le calcul du risque coronarien selon Framingham (6)(26) prend en compte cinq paramètres : le sexe, l'âge, la valeur de la pression artérielle systolique, le tabagisme (au moins dix cigarettes par jour) et la concentration de cholestérol total. Cependant la TASK FORCE européenne reconnaît que d'autres facteurs peuvent influencer le pronostic, notamment les antécédents familiaux d'hyperlipidémie ou d'accidents vasculaires précoces (avant 50 ans), le diabète (glycémie supérieure à 1,26mg/dl ou supérieur à 7mmol/dl à jeun), le taux bas de HDL cholestérol ou une hypertriglycéridémie (26).

Après le score de Framingham (en 1998), un nouveau score d'évaluation du risque cardiovasculaire a vu le jour : le SCORE. Il rassemble des données basées sur douze études d'observation réalisées en Europe au cours des vingt dernières années. Les paramètres sur lesquels repose le calcul du risque cardiovasculaire à 10 ans sont comparables à ceux de l'équation de Framingham. Dans le SCORE, **l'âge est utilisé comme une durée d'exposition au risque plus qu'un facteur de risque** proprement dit (26). Ainsi le risque cardio vasculaire semble être fortement corrélé à l'âge. L'âge chronologique confère un poids important au risque de survenue d'événements cardio-vasculaires, cependant il serait intéressant de considérer les facteurs liés à la population gériatrique.

## D. Autres facteurs de risque étudiés

La plupart des événements cardio-vasculaires sont une conséquence thrombotique de l'évolution d'une lésion d'athérosclérose.

En dehors des facteurs de risque connus, plusieurs autres facteurs ont été identifiés comme responsables de la rupture de plaque :

- L'homocystéine

Il a été observé au cours d'une analyse statistique une augmentation du risque d'AVC chez les individus homozygotes pour l'allèle MTHFRT ayant donc des concentrations d'homocystéine élevée (34).

- Le syndrome métabolique

Il est défini, selon l'OMS, par l'association de facteurs de risque : l'hypertension artérielle, l'hypertriglycéridémie, un taux bas de HDL cholestérol, une obésité androïde et une hyperglycémie. Des études prospectives ont mis en évidence que la présence du syndrome métabolique augmentait significativement le risque d'évènements cardio-vasculaires quel que soit le sexe (35).

- L'inflammation et l'infection comme facteurs de risque impliqués dans la rupture de plaque

Nous avons vu précédemment que les processus inflammatoires jouaient un rôle dans la physiopathologie de la formation de la plaque et dans la rupture de plaque. De nouveaux concepts impliquant l'infection comme facteur de risque sont en émergence (36)(37)(22). Des études statistiques sont menées à cet effet. Nous les présenterons en détail dans la discussion.

## **E. Age comme facteur de risque cardio-vasculaire**

L'âge est un puissant facteur de risque cardio vasculaire. Il a été montré qu'après 55 ans, le risque de survenue d'AVC double après chaque décennie (38).

Le risque de coronaropathie augmenterait avec l'âge comme il est montré dans la cohorte prospective réalisée en Finlande (39). L'implication de l'âge comme facteur de risque cardio vasculaire pourrait en partie être expliquée par le dysfonctionnement endothélial. En effet, le vieillissement s'accompagne d'un état inflammatoire chronique avec modification des capacités d'adaptation au stress (9).

### III. CONTEXTE

La connaissance des facteurs précipitants d'AVC est encore primitive. L'identification des périodes de temps particulières au cours desquelles le risque d'AVC est élevé pourrait s'avérer une stratégie précieuse pour réduire l'incidence de l'AVC. Les équipes scientifiques recherchent au cours des études, des périodes de « vulnérabilité » où le risque ischémique serait élevé.

Dans cet optique, Liam Smeeth et Hiangoré ont mené des études évaluant le risque ischémique cérébral après une exposition aiguë telle qu'une infection (des voies urinaires ou pulmonaires) ou un sepsis (36). Dans ces études, le risque d'évènements cardio-vasculaires (ECV) était plus élevé après la survenue d'une infection des voies respiratoires ou urinaires, avec un risque beaucoup plus élevé les trois jours suivant le diagnostic : OR 4.95 IC<sub>95%</sub> [4.43-5.53] pour l'infarctus du myocarde et OR 3.19 IC<sub>95%</sub> [2.82-3.52] pour l'AVC. Les risques d'ECV diminuaient progressivement jusqu'à 90 jours après l'exposition.

Ces études ne caractérisaient pas le risque de manière spécifique chez les sujets âgés (population principalement touchée)(40) (41). En France aucune étude n'a été menée dans ce sens. Sur la base de la cohorte menée en Grande-Bretagne, nous évaluerons le sur risque d'AVC ischémique dans la population française spécifiquement chez les sujets âgés. Nous posons également la question de la persistance du risque dans le temps.

Nous commencerons par faire le point sur les spécificités gériatriques avec un rappel sur les syndromes gériatriques.

## IV. SPECIFICITES GERIATRIQUES

Attardons-nous sur les spécificités gériatriques. Cette population plus touchée par les AVC. Nous décrivons les syndromes gériatriques qui constituent les principaux motifs d'hospitalisation du sujet âgé.

### A. Définition de la population gériatrique

L'espérance de vie est en constante augmentation dans les pays développés. D'après l'INSEE, le nombre de personnes de 60 ans et plus augmenterait à lui seul de 10.4 millions entre 2007 et 2060(10). On pourrait ainsi s'attendre à un accroissement de la dépendance fonctionnelle. Ceci dû à une augmentation des maladies chroniques et des troubles fonctionnels.

Le vieillissement peut être défini comme l'ensemble des processus moléculaires, histologiques, physiologiques, psychologiques qui accompagnent l'avancée en âge (42). C'est un processus naturel, physiologique, univoque, endogène et multifactoriel. La résultante du vieillissement normal est la diminution des capacités de réserves fonctionnelles de l'organisme, rendant ce dernier **moins apte à s'adapter à une situation de stress**.

Le vieillissement pathologique est un processus aggravant les manifestations physiologiques liées à l'âge, aboutissant à une insuffisance d'organes (42). Selon l'OMS, le vieillissement commence à partir de 65 ans. Une personne est considérée comme âgée à partir de 65 ans et très âgée à partir de 75 ans.

Un des enjeux majeurs de santé publique sera le renforcement des mesures de prévention de la dépendance fonctionnelle.

### B. Principaux syndromes gériatriques et définition

Les syndromes gériatriques sont des situations cliniques dont la fréquence est accrue chez les sujets âgés entraînant souvent une perte d'autonomie(43). Ils ont une origine multiple nécessitant une prise en charge multifactorielle et

pluridisciplinaire. Il s'agit des situations cliniques ne correspondant ni à une maladie distincte, ni à un syndrome médical classique rendant leur diagnostic difficile (44). La prévalence de la plupart des syndromes gériatriques augmente progressivement au-delà de 75 ans.

Les caractéristiques communes des syndromes gériatriques :

- Fréquence accrue chez les sujets âgés, notamment chez les sujets fragiles(43). Rappelons que la fragilité reflète une diminution des capacités physiologiques de réserve altérant les capacités d'adaptation au stress. L'âge physiologique est un facteur déterminant dans la fragilité (43).

- Origine multiple : par l'intervention de plusieurs facteurs prédisposants et précipitants, qui sont des signes de fragilité. Parmi ces facteurs précipitants et de manière non exhaustive, nous avons la polymédication notamment les hypnotiques, l'hypo albuminémie, la perte de poids involontaire, l'augmentation des marqueurs de l'inflammation, anémie (43).

- Entraînant une perte d'autonomie responsable d'une perte fonctionnelle accroissant la morbidité et la mortalité.

- Une prise en charge pluridisciplinaire et multifactorielle. Le but est de prendre en charge le patient dans sa globalité. Pour ce faire, en gériatrie, une évaluation gériatrique standardisée reprenant les différents items cités ci-dessus est réalisée afin de suivre une démarche holistique. Aussi, il existe la grille SEGA (*Short Emergency geriatric assessment*) permettant une évaluation gériatrique simplifiée.

Citons quelques exemples de syndromes gériatriques fréquemment retrouvés à l'hôpital. La liste est non exhaustive :

- Troubles de la marche et chute

La chute de la personne âgée est un point qui suscite beaucoup d'intérêt .On estime qu'un tiers environ des sujets de plus de 65 ans et la moitié des sujets de plus de 85ans font au moins une chute par an (45). C'est un motif d'admission fréquent en court séjour gériatrique.

- Syndrome confusionnel aigu

C'est un trouble fréquent chez le sujet âgé. On a une fréquence de 6 à 56% chez le sujet âgé de plus de 80 ans (45). Les étiologies du syndrome confusionnel sont multiples : l'infection, les troubles neurologiques, métaboliques, iatrogénique. C'est une altération brutale de l'état de conscience.

- La déshydratation

Généralement estimée à 1% des patients hospitalisés de plus de 60 ans (45). En cas de forte chaleur la prévalence augmente aussi. Avec une augmentation de la morbi mortalité. Les autres syndromes gériatriques : la dépression, les troubles cognitifs, les troubles sensoriels, la dénutrition protéino-calorique, l'ostéoporose, dépendance fonctionnelle.

De la même manière, chez la personne âgée, l'AVC pourrait suivre ces caractéristiques des syndromes gériatriques. Avec l'existence de facteurs prédisposants qui sont les FDRCV connus. Et des facteurs précipitants : Stress, Anxiété, Syndrome Infectieux...De même que les syndromes gériatriques, la fréquence des AVC est accrue chez les sujets âgés conduisant à une perte d'autonomie.



## **V. OBJECTIF PRINCIPAL ET OBJECTIFS SECONDAIRES DE L'ETUDE**

L'objectif principal de ce travail est de mesurer l'importance du risque d'AVC ischémique lié à l'hospitalisation. Ensuite d'évaluer la persistance de ce risque dans le temps. Ceci dans le cadre d'une étude cas témoins cas-croisés.

Le sur risque ischémique cérébral en sortie d'hospitalisation a été mesuré en étude de sous-groupe selon les classes d'âges, dans le but de mieux le caractériser en population gériatrique.

## MATERIELS ET METHODES

### I. Modélisation et type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle analytique rétrospective de type case-cross over ou cas croisés. Les données cliniques ont été collectées de manière rétrospective à partir de la base de données nationale française du programme de médicalisation d'information médicale (PMSI) fournie par le Département d'information médicale de janvier 2007 à Décembre 2013 (46).

L'outil «IT-CARES » a été utilisé pour cette analyse. Il s'agit d'un système interactif qui a été développé par le département de Santé Publique de Lille (EA 2694 CHRU LILLE, F-59000 Lille France) pour les analyses en case-cross over ou analyses en cas-croisés des dossiers médicaux électroniques (DME) (46).

### II. Population et construction de l'étude

Un « cas » était défini comme un patient présentant un premier AVC ischémique. Et ayant été hospitalisé dans l'année précédant l'événement. Après avoir inclus le cas, nous avons défini 2 périodes pour l'exposition. Celles-ci répertoriées dans la base de données des dossiers médicaux électroniques. (DME)

- (i) immédiatement avant la survenue de l'AVC ischémique
- (ii) et une période de contrôle un an plus tôt (Figure 1).

Dans ce contexte, nous avons utilisé IT-CARES pour estimer le sur-risque de survenue d'AVC ischémique (premier événement) suite à l'exposition au cours d'une hospitalisation. Nous avons utilisé une période de Wash out d'un an (entre la fin de la période témoin et le début du résultat primaire) pour s'assurer que le risque retournait à la ligne de base. Les procédures médicales sont influencées par les tendances saisonnières. Ainsi, une période d'un an a été tenue en compte afin de

minimiser un facteur de confusion. Après avoir établi les paramètres appropriés pour l'étude, le risque a été automatiquement estimé en utilisant IT-CARES.

La période de référence et la période de contrôle (ou témoin) ont été divisées en douze intervalles trente jours chacun. Une approche par intervalles appariée a été utilisée, comme décrit par Mittleman et al.28 (47).

La régression logistique conditionnelle a été utilisée pour comparer la probabilité d'exposition pendant chaque intervalle de la période de cas avec celle de la période témoin. Un Odds Ratio (OR) et un intervalle de confiance à 95% (IC) ont été calculés pour chaque intervalle. Cet OR reflète le risque d'apparition de l'AVC suite à une hospitalisation par rapport au risque de base.

### **III. Hypothèses de modélisation**

La date d'indexation (le jour du début de la première apparition) a été considérée comme le premier jour du séjour d'hospitalisation pour un AVC. Pour chaque cas, une fenêtre d'observation de 2 ans (à partir de la date d'indexation) a été définie rétrospectivement. Une fois que la date d'indexation du patient avait été déterminée, les périodes de cas et de contrôle ont été testées pour l'exposition. Le « temps jusqu'à l'exposition » a été défini comme la différence entre la date d'indexation et la date d'exposition. Si l'exposition et la première apparition se sont produites au cours du même épisode, le « temps jusqu'à l'événement » a été fixé à 0. (46)

La base de données nationale sur les séjours hospitaliers contient une description structurée de tous séjours dans les hôpitaux publics et privés. Le volet utilisé dans cette étude était celui des « hospitalisations aiguës ». Ce volet contient 171 556 421 séjours hospitaliers entre le 1er Janvier 2007 et le 31 Décembre 2013. Chaque enregistrement de données ou de diagnostic est fait selon la Classification Internationale des maladies 10eme révision (CIM 10). Les procédures médicales ou prises en charge sont enregistrées selon la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM). Bien que la base de données soit pseudo-anonyme, l'identifiant unique a permis de suivre un même patient et de compiler ses différents séjours.

Nous avons pré traité la base de données en sélectionnant un sous-ensemble contenant tous les séjours pour les patients ayant au moins un diagnostic d'AVC ischémique (pour les codes, annexe 3). L'exploitation des données nationales du PMSI a été approuvée par le numéro d'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) : Numéro d'autorisation 1754053.

Les renseignements cliniques et démographiques ont été extraits de la base de données nationale des PMSI des patients hospitalisés qui documentent les diagnostics et les procédures médicales. Ces données :

- l'âge,
- l'épisode,
- le motif d'hospitalisation,
- le diagnostic,
- les procédures ou prises en charge,
- le jour de l'admission,
- la durée du séjour,
- le temps entre deux séjours ou deux admissions,
- l'année de l'épisode.

#### **IV. Paramètres définis par l'utilisateur lors de l'analyse cas-croisés**

a) Critères d'inclusion des cas : Tous les patients âgés de 15 ans et plus hospitalisés en France pour un premier épisode d'AVC au cours d'une période d'inclusion de 7 ans allant du 1er Janvier 2007 au 31 Décembre 2013. La date d'indexation devait être à l'intérieur de la période d'étude (à l'exception des deux premières années 2007 et 2008, afin d'avoir un recul d'au moins 2 ans nécessaire à l'étude).

b) Critères d'exclusion : Tout patient ayant un antécédent d'AVC.

c) Critères d'exposition : Toute hospitalisation d'un patient pour toutes autres causes qu'un AVC en France incluse dans la base de données PMSI entre le 1er Janvier 2007 et le 31 Décembre 2013.

## V. Analyse statistique

La régression logistique conditionnelle a été utilisée pour comparer la probabilité d'exposition pendant chaque intervalle de la période cas avec celle de la période témoin. Un Odd Ratio et un intervalle de confiance à 95% (IC) ont été calculés pour chaque intervalle de temps. Cet OR reflète le sur-risque de survenue d'un AVC ischémique à courte distance d'une hospitalisation (inférieure à 1an) par rapport au risque basal de survenue d'AVC.

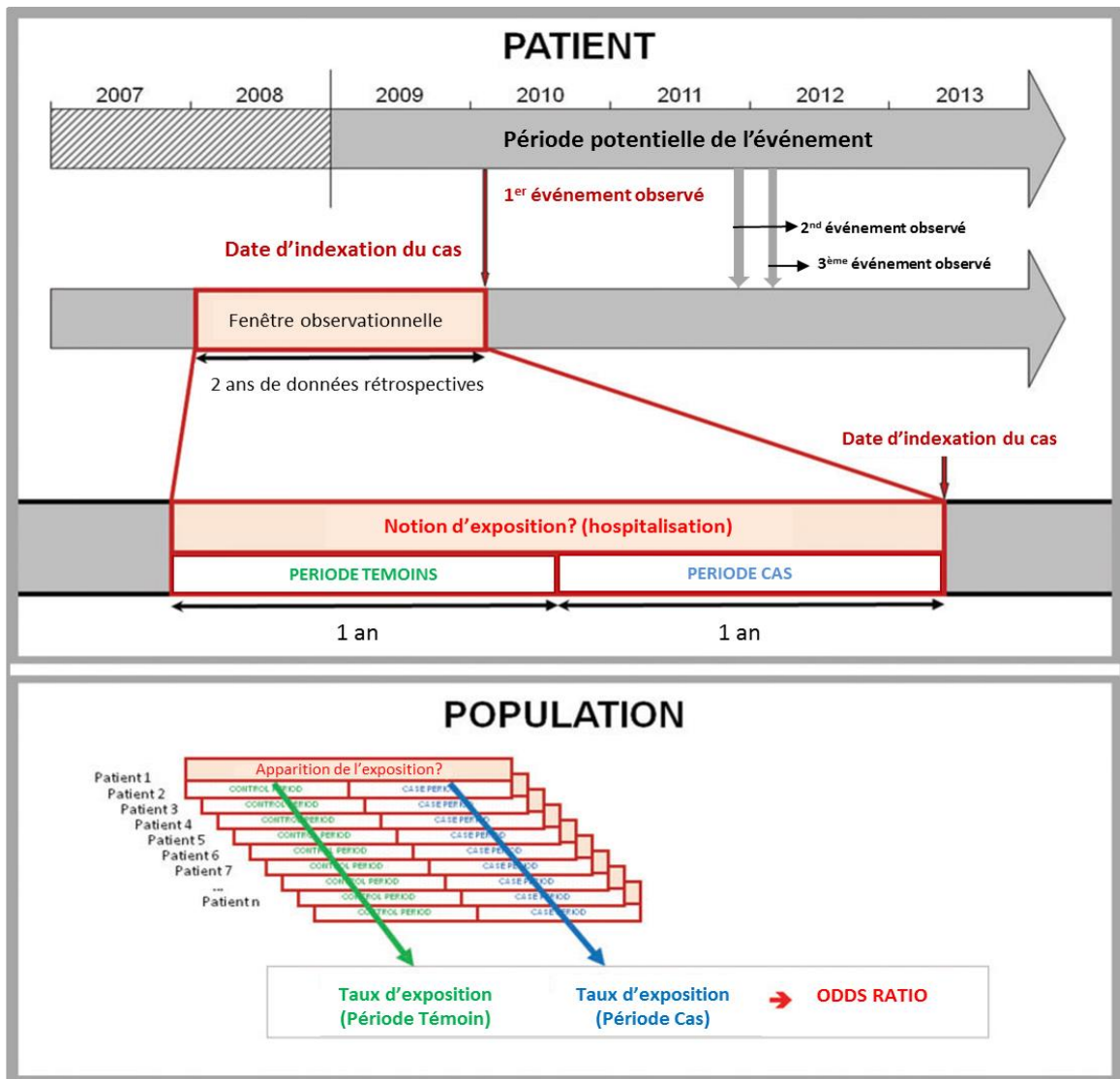


Figure 1: Modèle d'analyse en Case-cross over : IT-CARES (46)

- 1) Le premier évènement devait être compris entre 2009 et 2013
- 2) Période d'observation définie à partir de la date d'indexation (2ans rétrospectifs)
- 3) L'exposition est recherchée pendant les périodes cas et contrôle.

## RESULTATS

### I. Caractéristiques démographiques de la population

Du 1er Janvier 2009 au 31 Décembre 2013, trois cent quatre-vingt-dix mille deux cent quarante-deux patients ont été inclus (390 242 patients). Nous avons retiré ceux inclus les deux premières années pour pouvoir avoir une période d'observation de deux ans incluse dans la période de l'étude). Les patients étaient âgés de 15ans et plus.

Rappelons la fréquence de survenue d'AVC :

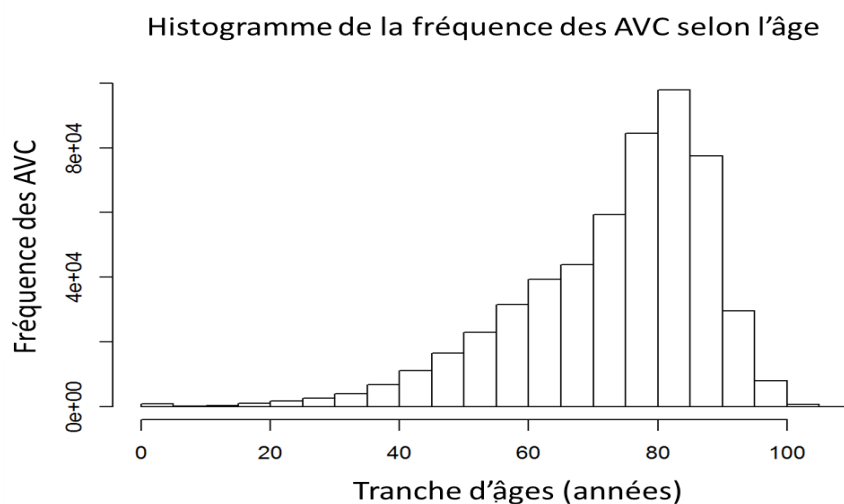
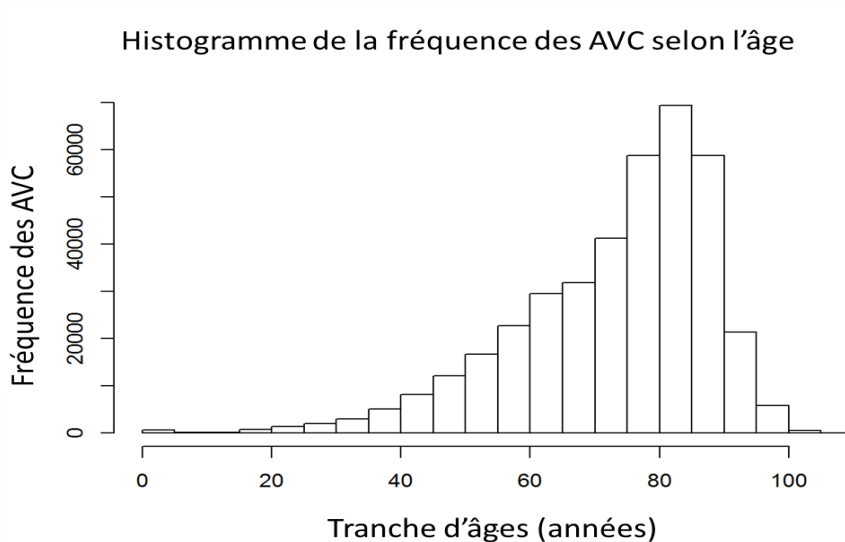


Figure 2: Fréquence de survenue d'AVC selon les tranches d'âge (en milliers de patients hospitalisés)



**Figure 3: Histogramme rappelant la fréquence de survenue des AVC selon les tranches d'âge**

La prévalence des AVC est fortement liée à l'âge. Elle est faible en dessous de 45 ans. On constate une augmentation avec l'âge. Plus de la moitié des AVC surviennent chez les sujets à partir de 75 ans : la prévalence des AVC est de 40/1000 au-delà de 75 ans.

## **II. Effectifs selon les années pour la population générale**

Le tableau 1 récapitule le nombre de patients inclus chaque année. Autrement dit, le nombre de personnes ayant présenté un AVC ischémique. La date d'indexation devait être comprise entre 2009 et décembre 2013. Ceci pour avoir une période d'observation rétrospective de 2ans incluse dans la durée de notre étude. De 2009 à 2013 le nombre de patients inclus était de 390 242 patients.

ANNEE	EFFECTIF
2009	76 221
2010	76 488
2011	76 205
2012	78 881
2013	82 447

Tableau 1 : Nombre de patients inclus par année population générale

### III. Résultats de l'analyse en Case cross over dans la population générale française

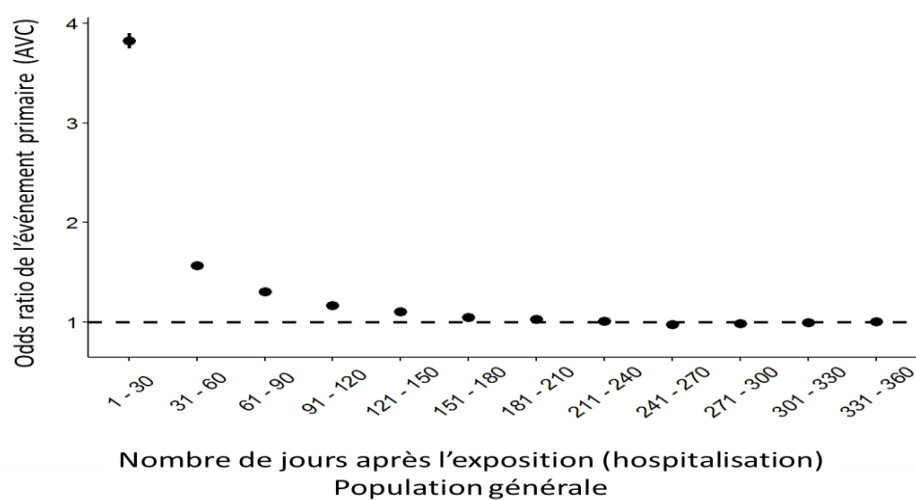


Figure 4 : Présentation graphique du risque de survenue d'AVC ischémique de la population générale française après exposition à une hospitalisation (estimation de l'OR divisée en 12 intervalles de 30 jours successifs)



**Population générale : Tableau 2**

Périodes (Jours)	Nombre de cas ou de patients dans la période de référence	Nombre de cas ou de patients dans la période contrôle	Odds-ratio	IC95_inf	IC95_sup
Non exposés	102960	144534	Référence		
1-30 jours	47 255 patients	12 886 patients	3.82	3.75	3.9
31-60 jours	17 001	11422	1.57	1.53	1.61
61-90 jours	12 635	10 225	1.3	1.27	1.34
91-120 jours	10 631	9 633	1.16	1.13	1.2
121-150 jours	9 228	8 806	1.1	1.07	1.14
151-180 jours	8 125	8 194	1.05	1.01	1.08
181-210 jours	7 625	7 826	1.03	0.99	1.06
211-240 jours	7 095	7 389	1.01	0.98	1.04
241-270 jours	6 644	7 169	0.98	0.94	1.01
271-300 jours	6 241	6 681	0.99	0.95	1.02
301-330 jours	5 949	6 311	1	0.96	1.03
331-360 jours	5 747	6 060	1.01	0.97	1.04

**Tableau 2 : Tableau récapitulatif des OR avec Intervalles de confiance dans la période cas et contrôle (divisée en 12 intervalles de 30 jours successifs) et nombre de patients observés sur les 2 périodes dans la population générale française.**

Nous avons observé 47255 cas au cours de la période témoin (nombre de patients ayant eu un premier AVC et ayant été hospitalisés 1 à 30 jours précédents l'événement) (Tableau 2) et 12886 expositions (nombre de patients qui un an avant le premier AVC ont été hospitalisés) dans le même intervalle pendant la période contrôle. Le risque de survenue d'AVC ischémique était significativement élevé les 30 premiers jours après une hospitalisation : OR 3.82 IC<sub>95%</sub> [3.75 3.9]. Le risque est également significativement élevé dans le second intervalle de 30 jours : OR 1.57 IC<sub>95%</sub> [1.53 1.69]. Au fil du temps, ce sur risque lié à l'hospitalisation décroît pour progressivement se rapprocher du risque basal (OR à 1 risque basal).

L'étude montre que le risque de survenue d'AVC n'est pas significatif à partir du 150ème jour OR 1.05 IC<sub>95%</sub> [1.03 1.08] (figure 2).

#### IV. Analyse en sous-groupe : population de plus de 75 ans

Secondairement le sur risque d'apparition d'AVC ischémique après hospitalisation a été évalué pour différentes classes d'âge. Nous nous attarderons sur la classe d'âge de 75 ans et plus. (Population la plus touchée)

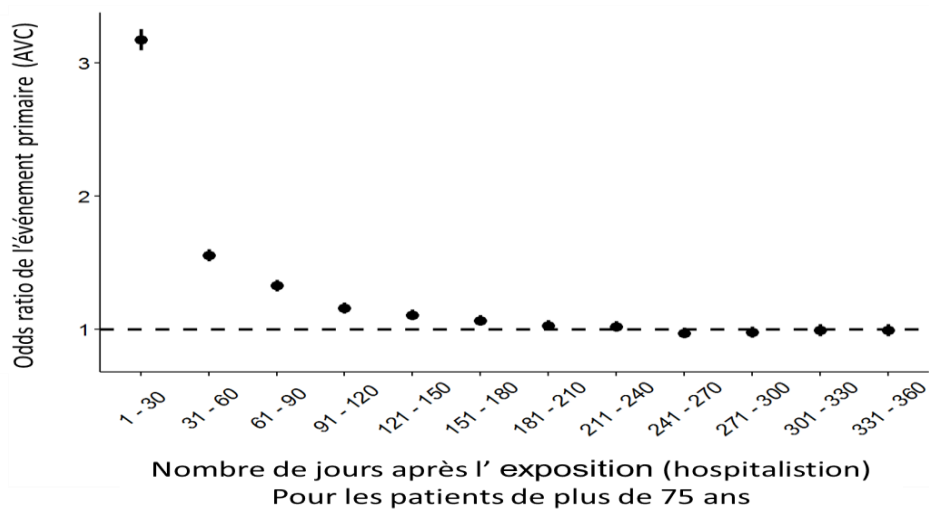


Figure 5 : Présentation graphique de des Odds Ratio du risque de survenue d'AVC ischémique après exposition chez les patients âgés de 75 ans et plus

Périodes	Nombre d'exposition pendant la période cas	Nombre d'exposition pendant le période contrôle	Odds ratio	IC 95% Inferieur	IC 95% Supérieur
Non exposés	66 497	88397	REFERENCE		
1-30 jours	25 235	8 285	3.17	3.1	3.26
31-60 jours	10 925	7 371	1.55	1.51	1.6
61-90 jours	8 268	6 551	1.33	1.28	1.37
91-120 jours	6 911	6 271	1.16	1.12	1.2
121-150	6 037	5 718	1.11	1.07	1.15
151-180	5 344	5 264	1.06	1.02	1.11
181-210	4 945	5 049	1.03	0.99	1.07
211-240	4 673	4 805	1.02	0.98	1.06
241-270	4 298	4 646	0.97	0.93	1.01
271-300	4 037	4 339	0.98	0.93	1.02
301-330	3 798	4 030	0.99	0.95	1.04
331-360	3 690	3 932	0.99	0.95	1.04

**Tableau 3 : Tableau récapitulatif des OR avec Intervalles de confiance dans la période cas et contrôle (divisée en 12 intervalles de 30jours successifs) et nombre de patients observes sur les 2 périodes de la population âgée de plus de 75 ans.**

Pour cette tranche d'âge, l'effectif total de 2009 à 2013 était de 224403 patients. On a observé 25 235 cas dans le premier intervalle (de 1 à 30 jours précédant l'événement). Le risque lié à l'hospitalisation est significativement élevé dans le premier intervalle OR 3.17 IC<sub>95%</sub> [3.1 3.26]. Le risque est également significativement élevé dans le second intervalle de 30 jours (du 31eme au 60eme jour) : OR1.55 IC<sub>95%</sub> [1.5 1.6]. Chez les sujets de plus de 75 ans, le sur risque persiste jusqu'au 180ème jour. OR1.11 IC<sub>95%</sub> [1.07 1.15].

Dans cette classe d'âge, le sur risque dure plus longtemps que pour les autres classes d'âge.

## VI. Récapitulatif des ODDS RATIO selon les tranches d'âge

	15-44 ANS	45-54 ANS	55-64 ANS	65-74 ANS	75 ANS ET PLUS
PERIODE	ODDS RATIO OR IC95% ref (inf –sup)				
1-30	8.04 [7.22 8.96]	6.1 [5.59 6.65]	5 [4.71 5.31]	4.06 [3.88 4.26]	3.17 [3.1 3.26]
31-60	1.63 [1.4 1.88]	1.6 [1.43 1.79]	1.64 [1.52 1.77]	1.56 (1.47 1.65)	1.55 [1.51 1.6]
61-90	1.29 [1.1 1.5]	1.21 [1.07 1.37]	1.25 [.15 1.36]	1.27 (1.19 1.35)	1.33 [1.28 1.37]
91-120	1.32 [1.11 1.55]	1.31 [1.15 1.49]	1.18 [1.08 1.29]	1.11 [1.04 1.18]	1.16 [1.12 1.2]
121-150	1.28 [1.07 1.52]	1.02 [0.89 1.17]	1.05 [0.95 1.15]	1.12 [1.04 1.2]	1.11 [1.07 1.15]
151-180	1.03 [0.86 1.23]	1.15 [0.99 1.32]	0.99 (0.9 1.09)	0.98 [0.91 1.05]	1.06 [1.02 1.11]
181-210	1.03 [0.85 1.23]	1.22 [1.05 1.42]	0.96 (0.87 1.07)	1.01 [0.94 1.09]	1.03 [0.99 1.07]
211-240	1.07 [0.88 1.3]	1.05 [0.9 1.23]	0.95 (0.86 1.06)	0.99 [0.91 1.07]	1.02 [0.98 1.06]
241-270	1.12 [0.93 1.35]	0.93 [0.8 1.09]	1 [0.9 1.12]	0.97 [0.89 1.05]	0.97 [0.93 1.01]
271-300	1.01 [0.82 1.23]	0.84 [0.72 0.99]	1.11 [0.99 1.24]	0.98 [0.9 1.07]	0.98 [0.93 1.02]
301-330	0.94 [0.77 1.14]	1.03 [0.87 1.21]	0.97 [0.87 1.09]	1.03 [0.95 1.12]	0.99 [0.95 1.04]
331-360	1.11 [0.89 1.37]	0.99 [0.84 1.17]	1.05 [0.93 1.17]	1.02 [0.93 1.11]	0.99 [0.95 1.04]

**Tableau 4 : Tableau récapitulatif des Odds Ratio du risque de survenue d'AVC ischémique selon les tranches d'âge après exposition (divisée en intervalles successifs de 30 jours).**

Le sur risque est beaucoup plus élevé les 30 jours suivants l'hospitalisation chez les patients plus jeunes. Pour la tranche d'âge de 15 à 44 ans, le sur risque est très élevé 30 jours après l'hospitalisation : OR 8.04 IC<sub>95%</sub> [7.22 8.96]. Pour les patients âgés de 45 à 55 ans, ce sur risque est également très élevé les 30 jours suivants l'hospitalisation : OR 6.1 IC<sub>95%</sub> [5.59 6.65]. Pour les patients d'âge moyen (55 à 65 ans), le sur risque est aussi élevé les 30 jours suivants l'hospitalisation (OR 5 IC<sub>95%</sub> [4.71 5.31]) mais moins élevé que pour les sujets plus jeunes.

À partir de 65 ans, ce sur risque est élevé les 30 jours suivants l'hospitalisation (OR IC 95% 4.06 [3.88 4.26]), cependant il reste moins élevé que pour les classes d'âge inférieur. La prévalence étant plus élevée chez les sujets âgés, le retentissement est plus important.

Chez les patients de plus de 75 ans, le sur risque persiste plus longtemps dans le temps (30 à 60 jours de plus que dans les autres classes d'âge).

## DISCUSSION

### I. Rappel de principaux résultats

L'objectif de notre travail était d'évaluer le sur risque de survenue d'AVC ischémique en sortie d'hospitalisation selon les tranches d'âge et notamment chez les patients de plus de 75 ans, puisqu'elle représente la population la plus à risque (Prévalence de 40/1000 au delà de 75ans). Pour cela, nous avons mené une étude rétrospective en case-cross over ou cas-croisés sur la population générale française à partir de la base des données du PMSI. Une régression logistique conditionnelle a été utilisée pour évaluer ce sur risque.

Il ressort de notre étude que le sur risque de survenue d'AVC par rapport au risque basal est significatif après une hospitalisation pour toutes les tranches d'âge. Ce risque est très significatif les 30 jours suivants l'hospitalisation pour toutes les classes d'âge. La prévalence des AVC chez le sujet âgé étant plus importante, cet Odd ratio élevé a un retentissement majeur dans cette population. Ce sur risque décroît progressivement au fil du temps pour toutes les âges. La persistance du sur risque s'étend jusqu'à 150 jours après l'hospitalisation. Au-delà, ce risque devient non significatif.

Chez les sujets âgés (âge > 75 ans), la persistance de ce sur risque est plus longue que dans les classes d'âge plus jeunes. Ceci peut être dû aux spécificités que confère l'âge et à la fragilité qui en découle. L'âge à lui seul est considéré comme un FDRCV indépendant des autres FDRCV connus. Le vieillissement en soi favorise le développement de l'athérosclérose et augmente la morbidité et la mortalité de l'AVC et de l'infarctus du myocarde.

Cette persistance du risque plus longtemps chez le sujet âgé, pourrait être également liée aux motifs d'hospitalisation du sujet âgé qui génèrent une situation

de stress. Compte tenu du vieillissement les capacités d'adaptation sont difficiles perdurant ainsi dans le temps.

L'inflammation étant décrite dans la littérature comme jouant un rôle essentiel dans la survenue d'évènements cardio-vasculaires. Elle intervient à tous les stades de la pathogenèse de l'athérosclérose (8). Il est également décrit que le vieillissement s'accompagne d'un état inflammatoire d'intensité variable responsable de la mortalité et de la morbidité chez les sujets âgés (9). L'athérogenèse et l'instabilité de la plaque d'athérome sont le résultat d'une synergie entre l'inflammation et le stress oxydant (une des théories évoquées dans le mécanisme du vieillissement) (48).

Rappelons que le stress oxydant est un déséquilibre entre les systèmes oxydants et les capacités anti-oxydatives d'une cellule, d'un organisme, entraînant une accumulation d'espèces réactives à l'oxygène. Chez le sujet âgé, il existe une situation de stress oxydant chronique qui, combinée à l'inflammation, interviennent dans la formation de l'athérosclérose et dans la dysfonction endothéliale. La dysfonction endothéliale coronaire ou périphérique est retrouvée à tous les stades chez les patients porteurs de lésions d'athérosclérose. Elle est reconnue également comme facteur de survenue d'évènements vasculaires (49)(50)(51). Nous y reviendrons plus loin dans la discussion.

## II. Comparaison de nos résultats aux données de la littérature

Il existe dans la littérature des résultats en population générale, similaires aux nôtres. Ces études, évaluaient le risque d'AVC après une hospitalisation pour infection ou sepsis ou encore le risque d'AVC après une exposition à un facteur de stress de la vie courante. Les constatations étaient similaires à celles retrouvées dans notre étude. C'est-à-dire une association graduelle et temporelle de telle sorte que le risque d'AVC était plus élevé les jours suivants l'hospitalisation pour infection ou sepsis et élevé les jours suivants l'exposition à un facteur de stress (40).

- Nous citerons **la cohorte menée sur 4 sites américains. Celle-ci évaluait le risque d'AVC ischémique après une hospitalisation pour infection en utilisant une analyse en case cross-over sur 669 patients (40).**

Les périodes observées dans cette étude étaient 90, 30, et 14 jours avant la survenue de l'AVC. La période contrôle était 1 à 2 ans plus tôt. Le risque ischémique était très élevé les 14 jours suivants l'hospitalisation : OR 8 IC<sub>95%</sub> [1,7 77,3]. Le risque était également élevé les 30 jours suivants l'hospitalisation : OR,7.3 IC<sub>95%</sub> [1,9 40,9]). Et persistait jusque 90 jours après l'hospitalisation (40)(41). Dans notre étude la persistance du risque dure plus longtemps dans le temps. Aussi dans cette étude l'étude du risque n'a pas été réalisée par tranche d'âges.

- Les résultats étaient similaires une étude récente de janvier 2017 menée sur **les patients hospitalisés de l'Etat de Californie évaluant le risque ischémique d'AVC après une hospitalisation pour sepsis. Le nombre de patients inclus étaient 37 377 (52).**

L'exposition était l'hospitalisation pour sepsis sur les périodes de 180, 90, 30, 15 jours avant l'AVC. Les mêmes intervalles étaient utilisés pour observation dans la période contrôle 1 à 2 ans auparavant. Le risque ischémique était très élevé les jours suivants l'hospitalisation pour infection. Les 15 jours suivants le sepsis, le risque



d'AVC ischémique était très élevé (OR 28,36 IC<sub>95%</sub> [20,02 40,10]), le risque d'AVC hémorragique était également élevé (OR 12,10 IC<sub>95%</sub> [7,54 19,42]). Le risque ischémique d'AVC restait élevé 181 à 365 jours après la septicémie (52). Dans cette étude le risque d'AVC ischémique augmentait chez les plus jeunes (52).

De même Liam Smeeth dans ses travaux fait le parallèle entre l'infection et la survenue d'évènements vasculaires. Plusieurs travaux ont été menés à ce sujet.

- **Evaluation du risque d'infarctus du myocarde et d'AVC après une infection aigue urinaire ou pulmonaire et après une vaccination antigrippale, anti-pneumocoque et antitétanique (36).**

Cette étude menée au Royaume-Uni en population générale entre 1987 et 2001 mettait en évidence qu'il n'y avait pas d'augmentation du risque d'infarctus et d'AVC dans la période suivant la vaccination antigrippale, anti-pneumocoque et antitétanique. Par contre, le risque d'évènements cardio-vasculaires (ECV) était plus élevé après la survenue d'une infection des voies respiratoires ou urinaires, avec un risque beaucoup plus élevé les trois jours suivant le diagnostic : OR 4.95 IC<sub>95%</sub> [4.43-5.53] pour l'infarctus du myocarde et OR 3.19 IC<sub>95%</sub> [2.82-3.52] pour l'AVC. Les risques d'ECV diminuaient progressivement jusqu'à 90 jours après l'exposition.

- Des travaux similaires ont été réalisés aux Etats unis évaluant **l'augmentation du risque de survenue d'infarctus du myocarde et d'AVC après une infection zostérienne chez les sujets de plus de 65 ans vaccinés et non vaccinés contre le Zona entre le 1er janvier 2006 et le 31 décembre 2011 (53).**

Les constatations étaient similaires que dans l'étude précédente, avec une augmentation du taux d'ECV dans la première semaine après l'infection zostérienne. L'augmentation du risque d'AVC ischémique était de 2.5fois après une infection zostérienne : OR 2.37 IC<sub>95%</sub> [2.17-2.49] et de 1.7 fois pour l'IM : OR 1.68 IC<sub>95%</sub> [1.47-1.92]. Avec une progressive décroissance les semaines suivantes.

- Selon le même modèle, **une analyse en case-cross over plus récente commentée par Warren-Gash publiée en février 2017 a été menée**

**pour évaluer le risque d'infarctus du myocarde après une infection respiratoire aigüe avec ou sans utilisation d'AINS (54).**

L'insuffisance respiratoire aigüe sans utilisation d'AINS est associée à un risque accru d'IM de 2.7 : OR 2.60 IC<sub>95%</sub> [2.29 3.06]. Ce risque étant moins élevé que lors de l'utilisation des AINS. Il existait dans cette étude un risque accru d'IM avec un risque 2 à 5 fois plus élevé dans les 7 jours suivants une infection respiratoire aigüe.

- **Une autre étude évaluait le risque d'AVC ischémique après une infection à *Chlamydia pneumoniae* (55).**

L'objectif était d'évaluer l'association entre la présence d'anticorps IgA et IgG contre *Chlamydia pneumoniae* et le risque d'AVC ischémique chez un patient ayant une maladie vasculaire préexistante. Dans cette étude, il a été mis en évidence que le risque ischémique augmentait parallèlement à l'augmentation du taux d'anticorps, mais l'association n'était pas significative (55).

- Dans la même logique, des travaux se sont attardés sur **l'évaluation du risque ischémique après des évènements de stress de la vie courante tels que le deuil**. Au cours de la période d'observation de une à quatre semaines précédant l'AVC, les patients étaient exposés à plus d'un évènement de stress de la vie: OR 2.96 IC<sub>95%</sub> [2,19 4] (56).

Selon le même modèle, IT-CARES a été utilisé pour évaluer le risque d'évènements thromboemboliques veineux (ETEVE) après un accouchement et également le risque de saignement après une prothèse totale de hanche. Le risque, dans les deux cas, était significativement élevé après l'exposition toute classe d'âge confondue (46).

Au total, les constats de notre étude sont similaires et comparables aux résultats des études précédentes, avec une augmentation importante du risque d'AVC ischémique après une hospitalisation ou une infection aigue. Hormis le fait que l'infection soit fortement liée à l'inflammation, on s'interrogerait sur les mécanismes impliqués.

Au cours de l'infection par exemple on assiste à la biosynthèse des cytokines pro-inflammatoires et pro-thrombotiques augmentant l'accumulation de macrophages dans les lésions athérosclérotiques (57)(58). Les infections graves sont associées à une hypercoagulabilité et à une activation plaquettaire qui contribue à l'ischémie tissulaire et à la nécrose des organes (59). De même les infections sous septiques augmentent l'agrégation plaquettaire (40).

Un mécanisme hémodynamique peut être également une base à ce risque accru. En effet, l'élévation de la tension artérielle, relative à l'hospitalisation ou associée au stress généré par l'hospitalisation ou encore la vasculopathie induite par des facteurs précipitants (tels que l'infection), pourrait conduire à un risque accru d'évènements cérébraux vasculaires.

Les situations arrivant au décours de l'hospitalisation, telles que la déshydratation (secondaire à la fièvre ou aux pertes insensibles de l'organisme) et l'alitement, (dans les hospitalisations prolongées) peuvent augmenter le risque ischémique sans toutefois expliquer sa persistance dans le temps.

On constate dans notre étude que le sur risque d'AVC dure plus longtemps chez le sujet âgé que chez les autres classes d'âge. Une des hypothèses pour expliquer ce phénomène est qu'au cours du vieillissement il existe une altération des capacités physiologiques des cellules potentiellement liée à un changement des fonctions immunitaires liées à l'âge (9). Cette altération peut également être liée au fait que les sujets âgés soient exposés en permanence au cours des syndromes gériatriques à de multiples formes de stress rendant difficiles les capacités d'adaptation. Cet état pourrait finalement conduire à une situation de stress oxydatif chronique et d'inflammation aiguë altérant ainsi de manière significative la fonction endothéliale (60). Avec pour conséquence une situation pro-thrombotique avec activation des mécanismes de rupture de plaque d'athérome.

Tous ces résultats confirment les hypothèses selon lesquelles l'AVC n'est pas simplement un évènement stochastique mais est associé à des facteurs précipitants tels l'infection, et autres stress. L'hospitalisation en soi dans notre étude correspond à un ensemble de situations aiguës assimilé à un facteur précipitant.

### III. Limites de l'étude

Notre analyse peut présenter un biais de confusion dû au fait que le vieillissement en lui-même participe déjà au risque d'AVC et que l'hospitalisation augmente avec l'âge. Pour limiter ce biais de confusion, la période contrôle définie était 2 ans avant l'AVC.

Une autre limite de notre étude est le fait que les données recueillies sont issues des données des PMSI et non des données de ville. La classification erronée des expositions est possible. Les limites sont étroitement liées à la conception d'un système qui intègre de manière spécifique des aspects comme le coût par exemple. Pour pallier à ce biais, au début de notre étude, nous avons effectué une recherche bibliographique sur le meilleur codage PMSI des AVC. Le but était d'évaluer la validité des algorithmes d'identification des AVC (61). Nous avons retenu la classification Internationale de Maladies 10eme division (CIM 10) à usage PMSI qui est une version actualisée intégrant les mises à jour de l'OMS et l'intégralité des mises à jour réalisées par l'ATIH(62). La confusion résiduelle est souvent liée à l'utilisation des données.

Bien que fiable dans ce cas test, d'autres analyses doivent être effectuées afin d'optimiser le suivi en ambulatoire. Car la méconnaissance des facteurs précipitants survenant en ambulatoire peut entraîner une sur estimation du risque.

## IV. Force de l'étude

Une des forces de notre étude est le fait que les données concernent la population nationale française. L'utilisation des données administratives des PMSI est avantageuse dans la mesure où elle fournit une taille d'échantillon très importante. De plus, l'organisation en sous-groupes de patients présentant des caractéristiques particulières permet l'évaluation d'un risque médical spécifique donné.

Le type de méthodologie (analyse en case cross over) a permis d'éliminer nombre de facteurs de confusion et ainsi de limiter les biais.

## V. Perspectives

Dans notre étude nous avons des données nouvelles sur la persistance du risque ischémique lie à l'hospitalisation.

Chez les sujets âgés, une façon de limiter ce sur risque serait la prévention en amont des syndromes gériatriques. Le dépistage des syndromes gériatriques par la réalisation d'une évaluation gériatrique standardisée est nécessaire hors contexte d'urgence. Il serait également opportun de repérer les patients dits fragiles afin de mettre en place une prise en charge globale adaptée et diminuer le nombre de situations de stress pouvant faire décompenser une situation précaire. Cette démarche active et préventive doit se faire conjointement entre les médecins hospitaliers et les médecins de ville.

L'identification des périodes de sur risque d'AVC peut avoir des implications thérapeutiques. Les périodes, par exemple pendant ou peu après l'hospitalisation, peuvent constituer des périodes de « prévention » au cours desquelles une évaluation du risque cardiovasculaire pourrait être effectuée, avec une mise en route des stratégies thérapeutiques standard préventives, telles que les antiagrégants

plaquettaires et les statines ou encore l'adaptation thérapeutique chez les patients ayant déjà ces traitements. Ceci nécessiterait des essais cliniques adaptés.

Il serait intéressant d'effectuer des analyses secondaires pour évaluer le profil des patients potentiellement le plus à risque lors de l'hospitalisation.

Concernant l'infection, les lignes directrices pour le vaccin contre la grippe concernent des patients de plus de 50 ans et des patients ayant un risque accru de complications respiratoires. Car des études suggèrent que la prévention de la grippe chez les patients à haut risque peut prévenir non seulement la grippe mais aussi l'AVC (63) (64).

## CONCLUSION

Notre étude met en exergue l'existence et la persistance du sur risque d'AVC en sortie d'hospitalisation par l'analyse cas-croisés. Nous avons des données nouvelles sur le risque d'AVC très élevé en sortie d'hospitalisation chez les sujets âgés et chez sujets des autres classes d'âge. Nous avons également des données nouvelles sur le sur risque qui perdure plus longtemps chez les sujets âgés. Nos observations donnent un aperçu des facteurs qui peuvent déterminer le moment de l'apparition d'un évènement vasculaire chez les personnes ayant des lésions d'athérosclérose stables pendant des années.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Sarti C, Stegmayr B, Tolonen H, Mähönen M, Tuomilehto J, Asplund K, et al. Are Changes in Mortality From Stroke Caused by Changes in Stroke Event Rates or Case Fatality? Results From the WHO MONICA Project. *Stroke*. 1 août 2003;34(8):1833-40.
2. JACQUIN A, HERVIEU-BEGUE M, DAUBAIL B, OSSEBY G-V, ROUAUD O, GIROUD M, et al. Épidémiologie des accidents vasculaires cérébraux du sujet age : « The silver tsunami » : accident vasculaire cérébral du sujet âgé. *Rev Prat*. 2012;62(9):1221-4.
3. El-Saed A, Kuller LH, Newman AB, Lopez O, Costantino J, McTigue K, et al. Geographic Variations in Stroke Incidence and Mortality Among Older Populations in Four US Communities. *Stroke*. 1 août 2006;37(8):1975-9.
4. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 30 avr 2017]. Disponible sur: [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/5/2017\\_5\\_1.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/5/2017_5_1.html)
5. de Pouvourville G. Coût de la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France. *Arch Cardiovasc Dis Suppl*. févr 2016;8(2):161-8.
6. Scheen A. Comment j'explore...le risque cardio-vasculaire absolu a 10 ans: de Framingham 1998 a SCORE 2003. *Rev Médicale Liège* [Internet]. 2004 [cité 27 sept 2015];59(7-8). Disponible sur: <http://orbi.ulg.ac.be/handle/2268/10256>
7. Emsley HC, Hopkins SJ. Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts. *Lancet Neurol*. avr 2008;7(4):341-53.
8. Salisbury D, Bronas U. Inflammation and Immune System Contribution to the Etiology of Atherosclerosis: Mechanisms and Methods of Assessment. *Nurs Res*. 2014;63(5):375-85.
9. Franceschi C, Campisi J. Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential Contribution to Age-Associated Diseases. *J Gerontol Ser A*. 1 juin 2014;69(Suppl\_1):S4-9.
10. Projections de population à l'horizon 2060 | Insee [Internet]. [cité 30 avr 2017]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1281151>
11. Personnes hospitalisées pour accident vasculaire cérébral en France : tendances 2002-2008 / Version française / BEH n°10-11/2012 / 2012 / Archives / BEH - Bulletin épidémiologique hebdomadaire / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 30 avr 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2012/BEH-n-10-11-2012/Version->



- francaise/Personnes-hospitalisees-pour-accident-vasculaire-cerebral-en-France-tendances-2002-2008
12. OMS | Accident vasculaire cérébral (AVC) [Internet]. WHO. [cité 27 juin 2016]. Disponible sur: [http://www.who.int/topics/cerebrovascular\\_accident/fr/](http://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/fr/)
  13. Paul J-L, Baudin B. Physiopathologie de l'athérosclérose et marqueurs précoces. *Rev Francoph Lab.* février 2009;2009(409):41-50.
  14. Duriez P. Mécanismes de formation de la plaque d'athérome. *Rev Médecine Interne.* juin 2004;25, Supplement 1:S3-6.
  15. Bonnet J. L'athérosclérose. *médecine/sciences.* 2001;17(5):559.
  16. Mason DP, Kenagy RD, Hasenstab D, Bowen-Pope DF, Seifert RA, Coats S, et al. Matrix Metalloproteinase-9 Overexpression Enhances Vascular Smooth Muscle Cell Migration and Alters Remodeling in the Injured Rat Carotid Artery. *Circ Res.* 3 déc 1999;85(12):1179-85.
  17. Kockx M. Apoptosis in atherosclerosis: beneficial or detrimental? *Cardiovasc Res.* févr 2000;45(3):736-46.
  18. Kim K-Y, Kwon T-G, Hyun D-W, Kim J-D, Lee J-H, Bae J-H. Endothelial Dysfunction is Associated with Future Stroke in Patients Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention. *Korean Circ J.* 2007;37(10):497.
  19. Favero G, Paganelli C, Buffoli B, Rodella LF, Rezzani R. Endothelium and Its Alterations in Cardiovascular Diseases: Life Style Intervention. *BioMed Res Int.* 2014;2014:1-28.
  20. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* oct 2003;42(7):1149-60.
  21. Csiszar A, Wang M, Lakatta EG, Ungvari Z. Inflammation and endothelial dysfunction during aging: role of NF- $\kappa$ B. *J Appl Physiol.* 1 oct 2008;105(4):1333-41.
  22. Drouet L, Bal Dit Sollier C. Fibrinogène et risque d'accident cardio-vasculaire: L'exemple des molécules à la fois marqueurs et facteurs de risque. *J Mal Vasc.* 2002;27(3):143-56.
  23. Bonita R, Solomon N, Broad JB. Prevalence of Stroke and Stroke-Related Disability: Estimates From the Auckland Stroke Studies. *Stroke.* 1 oct 1997;28(10):1898-902.
  24. Sarti C, Rastenyte D, Cepaitis Z, Tuomilehto J. International Trends in Mortality From Stroke, 1968 to 1994. *Stroke.* 1 juill 2000;31(7):1588-601.
  25. La prise en charge précoce des accidents vasculaires cérébraux - Sénat [Internet]. [cité 30 avr 2017]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/notice-rapport/2006/r06-475-notice.html>
  26. Béjot Y, Touzé E, Jacquin A, Giroud M, Mas J-L. Épidémiologie des accidents

- vasculaires cérébraux. *médecine/sciences*. août 2009;25(8-9):727-32.
27. Béjot Y, Osseby GV, Aboa-éboulé C, Durier J, Lorgis L, Cottin Y, et al. Dijon's vanishing lead with regard to low incidence of stroke. *Eur J Neurol*. mars 2009;16(3):324-9.
  28. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet Lond Engl*. 14 déc 2002;360(9349):1903-13.
  29. Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol*. févr 2007;6(2):182-7.
  30. Sacco RL, Wolf PA, Gorelick PB. Risk factors and their management for stroke prevention: outlook for 1999 and beyond. *Neurology*. 1999;53(7 Suppl 4):S15-24.
  31. Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. *Diabetologia*. sept 1995;38(9):1061-8.
  32. Selvin E, Coresh J, Shahar E, Zhang L, Steffes M, Sharrett AR. Glycaemia (haemoglobin A1c) and incident ischaemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Lancet Neurol*. déc 2005;4(12):821-6.
  33. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*. févr 2015;3(2):105-13.
  34. Casas JP, Bautista LE, Smeeth L, Sharma P, Hingorani AD. Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from mendelian randomisation. *Lancet Lond Engl*. 15 janv 2005;365(9455):224-32.
  35. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-Reactive Protein, the Metabolic Syndrome, and Risk of Incident Cardiovascular Events An 8-Year Follow-Up of 14 719 Initially Healthy American Women. *Circulation*. 28 janv 2003;107(3):391-7.
  36. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of Myocardial Infarction and Stroke after Acute Infection or Vaccination. *N Engl J Med*. 16 déc 2004;351(25):2611-8.
  37. Minassian C, Thomas SL, Smeeth L, Douglas I, Brauer R, Langan SM. Acute Cardiovascular Events after Herpes Zoster: A Self-Controlled Case Series Analysis in Vaccinated and Unvaccinated Older Residents of the United States. *PLoS Med*. déc 2015;12(12):e1001919.
  38. Rothwell P, Coull A, Silver L, Fairhead J, Giles M, Lovelock C, et al. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *The Lancet*. 25 nov 2005;366(9499):1773-83.

39. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, Age, Cardiovascular Risk Factors, and Coronary Heart Disease A Prospective Follow-Up Study of 14 786 Middle-Aged Men and Women in Finland. *Circulation*. 9 mars 1999;99(9):1165-72.
40. Elkind MSV, Carty CL, O'Meara ES, Lumley T, Lefkowitz D, Kronmal RA, et al. Hospitalization for infection and risk of acute ischemic stroke: the Cardiovascular Health Study. *Stroke*. juill 2011;42(7):1851-6.
41. Cowan LT, Alonso A, Pankow JS, Folsom AR, Rosamond WD, Gottesman RF, et al. Hospitalized Infection as a Trigger for Acute Ischemic Stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. juin 2016;47(6):1612-7.
42. Lutzler P, Khoualene M, Bekov K, Lapalus N, Carlier V, Hutzler P. Les mécanismes du vieillissement\*. *Phytothérapie*. avr 2005;3(2):53-6.
43. John Libbey Eurotext - Journal de Pharmacie Clinique - Le pharmacien clinicien face aux syndromes gériatriques [Internet]. [cité 12 mai 2016]. Disponible sur: [http://www.jle.com/fr/revues/jpc/e-docs/le\\_pharmacien\\_clinicien\\_face\\_aux\\_syndromes\\_geriatriques\\_301439/article.html](http://www.jle.com/fr/revues/jpc/e-docs/le_pharmacien_clinicien_face_aux_syndromes_geriatriques_301439/article.html)
44. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric Syndromes: Clinical, Research, and Policy Implications of a Core Geriatric Concept. *J Am Geriatr Soc*. mai 2007;55(5):780-91.
45. Campbell AJ, Reinken J, Allan BC, Martinez GS. Falls in Old Age: A Study of Frequency and Related Clinical Factors. *Age Ageing*. 1 janv 1981;10(4):264-70.
46. Caron A, Chazard E, Muller J, Perichon R, Ferret L, Koutkias V, et al. IT-CARES: an interactive tool for case-crossover analyses of electronic medical records for patient safety. *J Am Med Inform Assoc*. 19 sept 2016;ocw132.
47. Navidi W. Bidirectional Case-Crossover Designs for Exposures with Time Trends. *Biometrics*. 1998;54(2):596-605.
48. Congy F, Bonnefont-Rousselot D, Dever S, Delattre J, Emerit J. Etude du stress oxydant chez le sujet âgé. *Presse Médicale*. 1995;24(24):1115-8.
49. Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol*. 15 nov 2004;561(Pt 1):1-25.
50. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation*. 10 juill 2001;104(2):191-6.
51. Versari D, Daghini E, Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension. *Br J Pharmacol*. juin 2009;157(4):527-36.
52. Boehme AK, Ranawat P, Luna J, Kamel H, Elkind MSV. Risk of Acute Stroke After Hospitalization for Sepsis: A Case-Crossover Study. *Stroke*. mars

- 2017;48(3):574-80.
53. Marra F, Ruckenstein J, Richardson K. A meta-analysis of stroke risk following herpes zoster infection. *BMC Infect Dis.* 7 mars 2017;17(1):198.
  54. Wen Y-C, Hsiao F-Y, Chan KA, Lin Z-F, Shen L-J, Fang C-C. Acute Respiratory Infection and Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Risk of Acute Myocardial Infarction: A Nationwide Case-Crossover Study. *J Infect Dis.* 15 févr 2017;215(4):503-9.
  55. Tanne D, Haim M, Boyko V, Goldbourt U, Reshef T, Adler Y, et al. Prospective study of Chlamydia pneumoniae IgG and IgA seropositivity and risk of incident ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2003;16(2):166-70.
  56. Guiraud V, Touzé E, Rouillon F, Godefroy O, Mas J-L. Stressful life events as triggers of ischemic stroke: a case-crossover study. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* juill 2013;8(5):300-7.
  57. Ross R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. *N Engl J Med.* 14 janv 1999;340(2):115-26.
  58. Hansson GK, Robertson A-KL, Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol.* 2006;1:297-329.
  59. Zeerleder S, Hack CE, Wuillemin WA. Disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Chest.* oct 2005;128(4):2864-75.
  60. Targonski PV, Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Lerman A. Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events. *Circulation.* 10 juin 2003;107(22):2805-9.
  61. Andrade SE, Harrold LR, Tjia J, Cutrona SL, Saczynski JS, Dodd KS, et al. A systematic review of validated methods for identifying cerebrovascular accident or transient ischemic attack using administrative data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* janv 2012;21 Suppl 1:100-28.
  62. CIM-10 FR 2016 à usage PMSI | Publication ATIH [Internet]. [cité 6 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.atih.sante.fr/cim-10-fr-2016-usage-pmsi>
  63. Grau AJ, Fischer B, Barth C, Ling P, Lichy C, Bugge F. Influenza Vaccination Is Associated With a Reduced Risk of Stroke. *Stroke.* 1 juill 2005;36(7):1501-6.
  64. Davis MM, Taubert K, Benin AL, Brown DW, Mensah GA, Baddour LM, et al. Influenza Vaccination as Secondary Prevention for Cardiovascular Disease. *Circulation.* 3 oct 2006;114(14):1549-53.

# ANNEXES

## Annexe 1 : caractéristiques des patients hospitalisés pour AVC par type et total en France en 2014 (4)

Tableau 2

Caractéristiques des patients hospitalisés pour accident vasculaire cérébral (AVC), par type et total, ou pour accident ischémique transitoire (AIT) en France en 2014

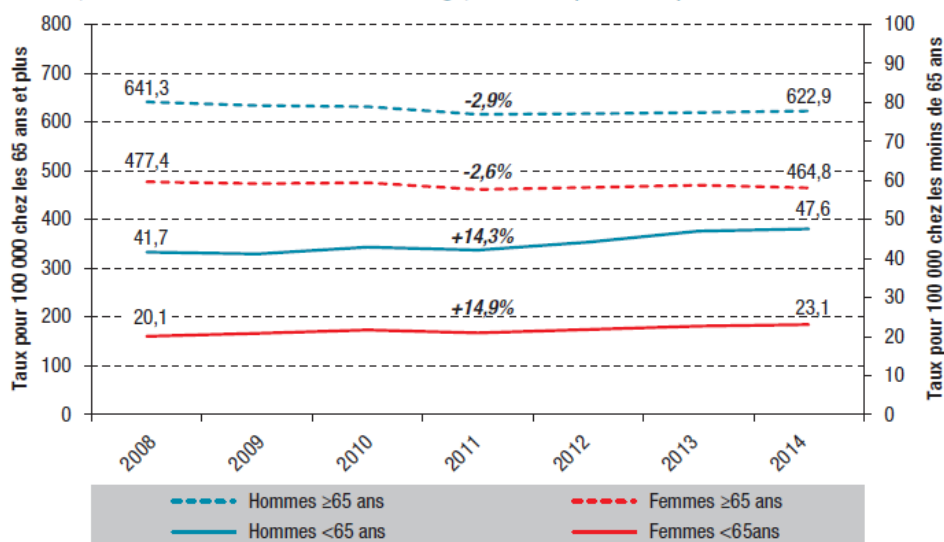
	AVC ischémiques			AVC hémorragiques			AVC non précisés			Total AVC			AIT		
	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total
<b>Nombre de patients hospitalisés, N (%)</b>	39 978 (50,8)	38 655 (49,2)	78 633	14 087 (51,2)	13 439 (48,8)	27 526	1 879 (43,9)	2 400 (56,1)	4 279	55 944 (50,7)	54 494 (49,3)	110 438	15 402 (47,2)	17 230 (52,8)	32 632
<b>Classe d'âge en années, N (%)</b>															
[0-14]	51 (0,1)	30 (0,1)	81 (0,1)	134 (1,0)	82 (0,6)	216 (0,8)	24 (1,3)	11 (0,5)	35 (0,8)	209 (0,4)	123 (0,2)	332 (0,3)	24 (0,2)	13 (0,1)	37 (0,1)
[15-24]	113 (0,3)	151 (0,4)	264 (0,3)	166 (1,2)	106 (0,8)	272 (1,0)	6 (0,3)	8 (0,3)	14 (0,3)	285 (0,5)	265 (0,5)	550 (0,5)	92 (0,6)	104 (0,6)	196 (0,6)
[25-34]	385 (1,0)	370 (1,0)	755 (1,0)	296 (2,1)	246 (1,8)	542 (2,0)	10 (0,5)	23 (1,0)	33 (0,8)	691 (1,2)	630 (1,2)	1 330 (1,2)	278 (1,8)	395 (2,3)	673 (2,1)
[35-44]	1 200 (3,0)	906 (2,3)	2 106 (2,7)	638 (4,5)	593 (4,4)	1 231 (4,5)	38 (2,0)	55 (2,3)	93 (2,2)	1 876 (3,4)	1 554 (2,9)	3 430 (3,1)	818 (5,3)	721 (4,2)	1 539 (4,7)
[45-54]	3 438 (8,6)	1 788 (4,6)	5 226 (6,6)	1 437 (10,2)	1 173 (8,8)	2 610 (9,5)	121 (6,4)	89 (3,7)	210 (4,9)	4 996 (8,9)	3 050 (5,6)	8 046 (7,3)	1 648 (10,7)	1 248 (7,2)	2 896 (8,9)
[55-64]	7 064 (17,7)	2 882 (7,5)	9 946 (12,6)	2 248 (16,0)	1 523 (11,3)	3 771 (13,7)	286 (15,2)	138 (5,7)	424 (9,9)	9 598 (17,2)	4 543 (8,3)	14 141 (12,8)	2 658 (17,3)	1 755 (10,2)	4 413 (13,5)
[65-74]	9 463 (23,6)	5 439 (14,0)	14 902 (19,0)	2 912 (20,6)	1 839 (13,7)	4 751 (17,2)	350 (18,7)	257 (10,7)	607 (14,2)	12 725 (22,7)	7 535 (13,8)	20 260 (18,3)	3 288 (21,3)	2 632 (15,3)	5 920 (18,1)
[75-84]	11 314 (28,3)	11 946 (30,9)	23 260 (29,6)	3 894 (27,6)	3 935 (29,3)	7 829 (28,4)	557 (29,6)	677 (28,2)	1 234 (28,8)	15 765 (28,2)	16 558 (30,4)	32 323 (29,3)	4 135 (26,8)	5 055 (29,3)	9 190 (28,2)
85 ans et plus	6 950 (17,4)	15 143 (39,2)	22 093 (28,1)	2 362 (16,8)	3 942 (29,3)	6 304 (22,9)	487 (25,9)	1 142 (47,6)	1 629 (38,1)	9 799 (17,5)	20 227 (37,1)	30 026 (27,2)	2 461 (16,0)	5 307 (30,8)	7 768 (23,8)
<b>Âge en années, moyenne (écart type)</b>	70,9 (14,1)	77,8 (14,3)	74,3 (14,6)	68,6 (17,1)	72,8 (17,3)	70,7 (17,3)	73,1 (15,8)	79,7 (15,0)	76,8 (15,7)	70,4 (15,0)	76,7 (15,3)	73,5 (15,5)	68,9 (15,6)	73,8 (16,4)	71,5 (16,2)
<b>Durée de séjour en jours, moyenne (écart type)</b>	11,0 (11,1)	12,0 (11,1)	11,5 (11,1)	13,7 (19,2)	13,6 (17,8)	13,6 (18,5)	9,6 (12,4)	9,0 (9,4)	9,2 (10,9)	11,6 (13,7)	12,2 (13,1)	11,9 (13,4)	5,2 (4,8)	5,7 (5,0)	5,5 (4,9)
<b>Comorbidités associées*, N (%)</b>															
Atteinte neurologique motrice ou aphasie	20 190 (50,5)	21 144 (54,7)	41 334 (52,6)	5 204 (36,9)	4 832 (35,0)	10 036 (36,5)	455 (24,2)	626 (26,1)	1 081 (25,3)	25 849 (46,2)	26 602 (48,8)	52 451 (47,5)	3 004 (19,5)	3 601 (20,9)	6 605 (20,2)
Atteinte neurologique motrice	17 034 (42,6)	17 627 (45,6)	34 661 (44,1)	4 617 (32,8)	4 263 (31,7)	8 880 (32,3)	362 (19,3)	508 (21,2)	870 (20,3)	22 013 (39,4)	22 398 (41,1)	44 411 (40,2)	1 818 (11,8)	1 868 (10,8)	3 686 (11,3)
Aphasie	7 766 (19,4)	9 205 (23,8)	16 971 (21,6)	1 932 (13,7)	1 826 (13,6)	3 758 (13,7)	164 (8,7)	234 (9,8)	398 (9,3)	9 862 (17,6)	11 265 (20,7)	21 127 (19,1)	1 472 (9,6)	2 096 (12,2)	3 568 (10,9)
<b>Létalité hospitalière brute, N (%)</b>	2 954 (7,4)	4 171 (10,8)	7 125 (9,1)	3 785 (26,9)	4 163 (31,0)	7 948 (28,9)	258 (13,7)	413 (17,2)	671 (15,7)	6 997 (12,5)	8 747 (16,1)	15 744 (14,3)	79 (0,5)	96 (0,6)	175 (0,5)
<b>Létalité hospitalière standardisée** sur l'âge, (%)</b>	8,9	9,2	9,1	28,0	29,6	28,9	16,0	15,5	15,7	14,0	14,6	14,3	0,6	0,5	0,5
<b>Taux brut de patients hospitalisés (pour 100 000)</b>															
Tous âges	125,0	113,6	119,1	44,1	39,5	41,7	5,9	7,1	6,5	174,9	160,2	167,3	48,2	50,6	49,4
<65 ans	45,6	22,6	34,0	18,3	13,7	16,0	1,8	1,2	1,5	65,7	37,5	51,6	20,5	15,6	18,1
≥65 ans	543,4	469,6	500,9	179,7	140,3	157,0	27,3	30,0	28,8	750,4	639,9	686,8	193,7	187,6	190,2
<b>Taux standardisés*** de patients hospitalisés (pour 100 000)</b>															
Tous âges	137,6	91,8	112,8	48,4	33,5	39,9	6,7	5,5	6,1	192,7	130,8	158,8	52,7	42,5	47,2
<65 ans	45,8	21,9	33,5	18,4	13,4	15,8	1,8	1,2	1,5	66,0	36,4	50,8	20,7	15,2	17,9
≥65 ans	592,1	437,6	505,3	196,9	133,0	159,0	30,8	27,2	28,9	819,8	597,9	693,1	211,3	177,5	192,2

\* Certains patients présentaient plusieurs comorbidités. \*\* Taux standardisés sur l'âge des patients hospitalisés pour AVC en 2014. \*\*\* Taux standardisés sur l'âge de la population française de 2010. Source : PMSI, base nationale 2014 (Akih). Champ : France entière (hors Mayotte), tous âges.

**Annexe 2 : Evolution des taux standardisés de patients hospitalisés pour AVC ischémique ou non précisé entre 2008 et 2014 en fonction du sexe et de la classe d'âge en France (2008 -2014) (4)** (d'après le Bulletin Hebdomadaire Epidémiologique 2017)

Figure 3

Évolution des taux standardisés\* de patients hospitalisés pour accident vasculaire cérébral ischémique ou non précisé entre 2008 et 2014, en fonction du sexe et de la classe d'âge, en France (2008-2014)



\* Taux standardisés sur l'âge de la population française de 2010.

Source : PMSI, base nationale 2014 (Atih). Champ : France entière (hors Mayotte), tous âges.

### Annexe 3 : Evolution du nombre d'AVC par type (code CIM10), en France entre 2008 et 2014 (4) (d'après le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 2017)

Tableau 4

Évolution du nombre d'accidents vasculaires cérébraux, par type (code CIM-10), en France entre 2008 et 2014

Code	Libellé	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
I60	Hémorragie sous-arachnoïdienne	5 101	5 148	5 436	5 296	5 369	5 380	5 539
I61	Hémorragie intracérébrale	15 207	15 364	15 912	15 984	17 135	17 432	17 576
I62	Autres hémorragies intracrâniennes non traumatiques	4 154	4 351	4 483	4 380	4 273	4 359	4 411
I63	Infarctus cérébral	59 011	62 079	65 852	67 149	71 257	75 667	78 380
G46	Syndromes vasculaires cérébraux au cours de maladies cérébrovasculaires*	1 293	1 248	963	730	649	278	253
I64	Accident vasculaire cérébral, non précisé	12 385	10 541	9 335	7 818	6 587	5 399	4 279
	<b>Total</b>	<b>97 151</b>	<b>98 731</b>	<b>101 981</b>	<b>101 357</b>	<b>105 270</b>	<b>108 515</b>	<b>110 438</b>

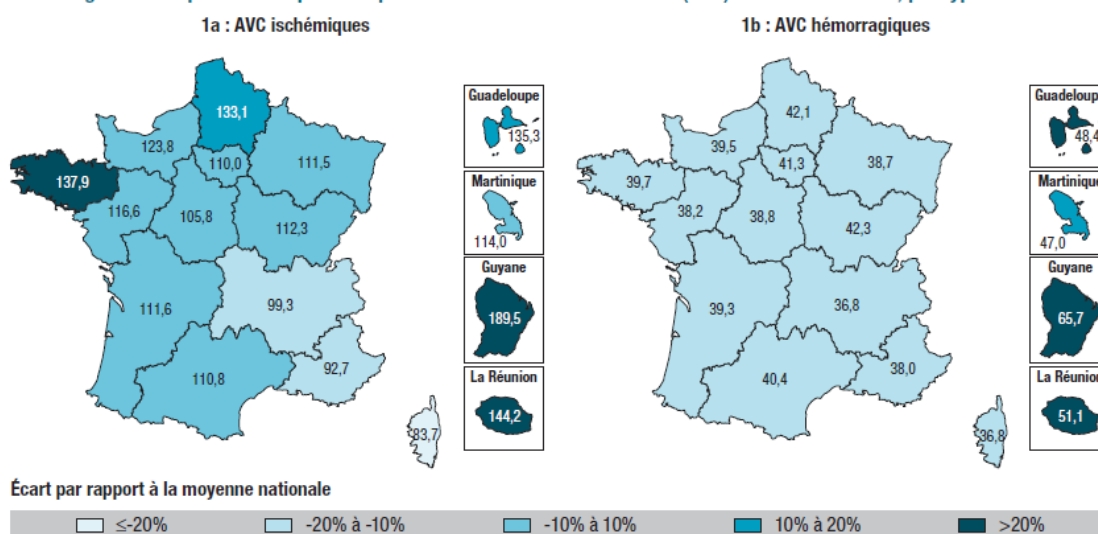
\* Avec un diagnostic associé ou relié en I60 à I64.

Source : PMSI, base nationale 2014 (Atih). Champ : France entière (hors Mayotte), tous âges.

### Annexe 4 : Taux régionaux de patients hospitalisés pour AVC en France en 2014. (4) (d'après le bulletin épidémiologique hebdomadaire 2017)

Figure 1

Taux\* régionaux de patients hospitalisés pour accident vasculaire cérébral (AVC) en France en 2014, par type d'AVC



\* Taux standardisés pour 100 000 habitants (standardisation sur l'âge de la population française de 2010).

Source : PMSI, base nationale 2014 (Atih). Champ : France entière (hors Mayotte), tous âges.

**AUTEUR : Nom : FOYAN NGANMINI**

**Prénom : Marlyse Estelle**

**Date de Soutenance : 31 Mai 2017**

**Titre de la Thèse : Evaluation du Sur risque d'Accident vasculaire cérébral ischémique en sortie d'hospitalisation selon les âges : Etude cas-croisés de la population générale française entre 2007 et 2013.**

**Thèse - Médecine - Lille 2017**

**Cadre de classement : Médecine générale**

**DES + spécialité : Médecine générale**

**Mots-clés : Accident vasculaire cérébral ischémique, Hospitalisation, Sur risque, case cross over, sujet âgé**

**Contexte :** Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont des pathologies fréquentes et graves. Leur prévalence est en constante augmentation en particulier chez le sujet âgé. Les situations de stress pro-inflammatoire, pro-oxydant sont des situations fréquentes dans la population âgée et présentes dans les maladies cardio-vasculaires. L'hospitalisation en soi, peut être définie comme une situation de stress aiguë. L'objectif de ce travail est de mesurer l'importance du risque d'AVC lié à l'hospitalisation et sa durée dans le temps.

**Méthode :** Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective, cas-croisés dont les données ont été extraites de la base de données nationale française du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) de janvier 2007 à Décembre 2013. Tous les AVC ischémiques ont été inclus. L'exposition était l'hospitalisation. La période d'exposition a été divisée en plusieurs intervalles de 30 jours dans la période cas et la période contrôle. L'outil « IT-CARES » a été utilisé. La régression logistique conditionnelle a été utilisée pour évaluer l'association entre l'hospitalisation et le sur risque d'AVC.

**Résultats :** Pour toutes les classes d'âge, le risque d'AVC était très élevé les 30 jours suivants l'hospitalisation : OR 3.82 IC95% [3.75 3.9]. Ce risque décroissait au fil du temps. Chez le sujet âgé, les tendances étaient similaires avec un risque élevé les 30 jours suivants l'hospitalisation : OR 3.17 IC95% [3.1 3.26]. Cependant ce sur risque lié à l'hospitalisation perdure plus longtemps dans le temps jusqu'à 150 jours en population gériatrique.

**Conclusion :** Le risque d'AVC ischémique est élevé après une hospitalisation notamment les 30 premiers jours suivants l'hospitalisation. Il décroît au fil du temps. Il a été montré dans notre étude que ce sur risque persiste de façon prolongée chez le sujet âgé.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur François PUISIEUX**

**Asseseurs : Monsieur le Professeur Christophe BERKHOUT, Monsieur le Docteur Luc DAUCHET**

**Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Cyril SELLIER**



