

Mémoire de Maitrise en médecine

Influence de la typologie circadienne sur la
survenue et les caractéristiques des infarctus
du myocarde chez des patients hospitalisés
pour un infarctus du myocarde avec sus-
décalage du segment ST (STEMI)

Etudiant

Yoann Aubry

Tuteur

Dr Olivier Muller, MD/PhD
PD-MER, Service de Cardiologie, CHUV

Co-tuteur

Dr Stéphane Fournier, MD
Service de Cardiologie, CHUV

Expert

Prof. John Prior, MD/PhD,
Service de médecine nucléaire et d'imagerie moléculaire,
CHUV

Lausanne, décembre 2016

TABLE DES MATIÈRES

ABSTRACT	2
INTRODUCTION	3
METHODE	5
A. DESIGN ET POPULATION	5
B. CLASSIFICATION SELON L'HEURE DE SURVENUE DES SYMPTÔMES	5
C. TYPOLOGIE CIRCADIENNE SELON HORNE ET ÖSTBERG ET SELON AGARGUN	5
D. PROTOCOLE	6
E. MÉTHODES D'ANALYSES STATISTIQUES	7
RESULTATS	8
A. CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION	8
B. TAILLE DES INFARCTUS ET TYPOLOGIE CIRCADIENNE	9
C. HEURE DE SURVENUE DES SYMPTÔMES ET TYPOLOGIE CIRCADIENNE	10
D. PIC CK ET TYPOLOGIE CIRCADIENNE EN FONCTION DES VARIABILITÉS CIRCADIENNES	11
DISCUSSION ET CONCLUSION	13
BIBLIOGRAPHIE	16

ABSTRACT

Introduction

Récemment, différentes études ont mis en évidence des liens entre les rythmes circadiens et les infarctus du myocarde. En effet, tant la survenue que la gravité de ces derniers fluctuent durant la journée. Cependant, les liens éventuels entre la typologie circadienne des patients et les caractéristiques de leur infarctus demeurent mal connus. L'objectif du présent travail est donc de déterminer l'impact de la typologie circadienne sur la survenue ainsi que sur la taille d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI).

Méthode

Prospectivement, des patients ayant été hospitalisés dans le service de cardiologie du CHUV entre le 07 mars 2013 et le 28 février 2015 pour un STEMI aigu ont rempli le formulaire de Horne & Östberg et Agargun afin de déterminer leur typologie circadienne (« Evening », « Neither » et « Morning »). Chacun de ces 3 groupes a été divisé par 4 en fonction de l'heure de survenue de l'infarctus (00:00-05:59, 06:00-11:59, 12:00-17:59, 18:00-23:59). Le pic de créatine kinase (CK) a été récolté comme marqueur de la taille d'infarctus. Ces différentes analyses ont permis de définir la taille ainsi que la survenue des infarctus du myocarde en fonction de la typologie circadienne de chaque patient.

Résultats

Sur une population de 165 patients, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les différents groupes de typologie circadienne et la taille des infarctus ($p=0.08$ selon Horne et Östberg ; $p=0.76$ selon Agargun). De même, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la typologie circadienne et l'heure de survenue des infarctus (selon Horne et Östberg/Agargun : $p=0.935/0.840$). Enfin, une analyse plus détaillée tenant compte de l'heure de survenue des infarctus au cours de la journée pour chaque groupe de rythme circadien ne montre pas de différence significative concernant la taille de l'infarctus (selon Horne et Östberg/Agargun : « Evening » $p=0.96/0.56$, « Neither » $p=0.92/0.57$, « Morning » $p=0.58/0.92$).

Conclusions

Aux vues des résultats de cette étude, la typologie circadienne ne semble pas influencer la taille ainsi que l'heure de survenue des infarctus.

Mots clés : « infarctus du myocarde », « rythme circadien », « typologie circadienne », « pic CK », « questionnaire Horne et Östberg »

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité et morbidité dans le monde avec 31% de la mortalité mondiale totale. De plus, les conséquences de l'infarctus du myocarde représentent à elles seules plus d'un tiers de ces événements (1). Il paraît donc important d'en comprendre ses spécificités afin de mieux anticiper sa survenue et d'améliorer sa prise en charge. Différents facteurs de risques tels que l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, le diabète et le tabac entrent en cause dans la physiopathologie de l'infarctus du myocarde (2).

Récemment, différentes études ont suggéré que le rythme circadien représente un autre paramètre à prendre en considération lorsque l'on s'intéresse à l'étiologie de la survenue des infarctus (3, 4). En effet, il a été observé que la fréquence de survenue d'un événement cardiaque dépendait fortement de l'heure à laquelle on se trouvait dans la journée et qu'il existait une tolérance circadienne différentielle à l'ischémie en fonction du moment de la journée. Ainsi, les infarctus sont plus fréquents dans la matinée, mais la taille et la mortalité semblent être plus importantes lorsque ceux-ci surviennent vers 23h (5-7). Une possible explication de ces observations pourrait être due au propre rythme circadien de notre machinerie cellulaire (8). En effet, de nombreux gènes ont une expression qui fluctue également selon un rythme circadien, et dont la coordination est assurée par différents gènes tels que le gène « clock » (4). Le rôle central de ce gène a été mis en évidence dans une expérience effectuée chez la souris lorsque la taille des infarctus variait jusqu'à 3,5x selon l'heure à laquelle celui-ci survenait (9). Ces variations de taille disparaissaient dans les modèles « knocked-out » pour ce gène. Cette découverte prouve l'importance des modifications circadiennes sur la cinétique des infarctus du myocarde.

Chaque individu possède une typologie circadienne spécifique définie en fonction du moment de la journée dans lequel il est le plus actif (10, 11). Ainsi, classiquement, deux premiers groupes de personnes sont distingués, à savoir les groupes « Morning » et « Evening ». Un dernier groupe, « Neither », est composé de personnes n'ayant pas répondu aux critères d'inclusion dans les deux autres groupes.

Partant de ces principes, il serait intéressant d'étudier l'influence des différentes typologies circadiennes chez les patients présentant des infarctus du myocarde et d'essayer de comprendre si ces caractéristiques ont une influence sur la taille des infarctus. Dans la présente étude, nous avons investigué dans un premier temps s'il existait un lien entre la

typologie circadienne et la taille des infarctus, puis dans un deuxième temps, entre la typologie circadienne et l'heure à laquelle ces événements surviennent.

MÉTHODE

a. Design et population

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective dans laquelle ont été inclus 188 patients se présentant au CHUV pour un infarctus du myocarde de type STEMI entre la période du 07 mars 2013 et du 28 février 2015. Les critères d'inclusion sont la présence d'un infarctus du myocarde de type STEMI, mais également le fait d'avoir donné son consentement de manière écrite ainsi que la capacité à remplir le questionnaire de typologie circadienne. Ont été exclus de l'étude les patients n'ayant pas complété tous les champs du questionnaire, ceux dont les caractéristiques cliniques ne figuraient pas dans la base de données ainsi que les questionnaires sur lesquels ne figurait pas l'identité du patient.

Dans l'analyse des données de ces patients, trois variables ont été prises en compte, à savoir l'heure de survenue d'un infarctus de type STEMI, la taille de l'infarctus démontrée par la mesure du taux de Créatine Kinase (CK), ainsi que la typologie circadienne définie par le résultat au questionnaire de Horne et Östberg. Afin d'investiguer la relation entre la typologie circadienne et l'heure de survenue des infarctus STEMI, de même qu'avec leur gravité en terme de taille, des classifications en sous-groupes ont été réalisées. Celles-ci sont basées sur l'âge, le sexe des patients, ainsi que la présence de facteurs de risques cardio- vasculaires tels que le tabac, le diabète, l'hypertension artérielle, etc.

b. Classification selon l'heure de survenue des symptômes

L'heure de survenue des symptômes a également été analysée et comparée dans les différents groupes de typologie circadienne. Différentes études s'intéressant à la variabilité circadienne en termes de survenue des infarctus ont déjà été réalisées par le passé (5, 7). Ces recherches ont démontré une incidence plus élevée d'infarctus dans la matinée, mais une mortalité plus importante lorsque ceux-ci surviennent en fin de soirée. Ainsi, la méthode de subdivision circadienne validée durant ces recherches permet une classification en quatre sous-groupes, définis en fonction de l'heure de survenue des symptômes: de 00:00 à 05:59, de 06:00 à 11:59, de 12:00 à 17:59 et enfin de 18:00 à 23:59.

c. Typologie circadienne selon Horne et Östberg et selon Agargun

Afin de définir la typologie circadienne des patients, le formulaire Horne & Östberg, validé une première fois en 1976 par JA. Horne et O. Östberg (10) a été utilisé. Ce questionnaire, reconnu et validé internationalement, comporte 19 questions permettant de définir la

typologie circadienne de chaque patient. Par la suite, il a été repris et validé dans de nombreuses études (12, 13). Cependant, une recherche effectuée en Turquie a utilisé d'autres cut-off pour séquencer les différentes typologies circadiennes (14, 15). Afin d'être le plus complet possible dans cette analyse, l'hypothèse a donc également été testée selon ces nouveaux cut-off. Les limites ont donc été définies comme suit : une première étude utilisant les scores allant de 16 à 52 points au questionnaire de typologie circadienne pour le groupe « Evening », les scores entre 53 et 64 dans le groupe « Neither » et finalement, les scores entre 65 et 86 dans le groupe « Morning ». Dans la seconde étude, les scores au questionnaire de typologie circadienne allant de 16 à 41 ont été définis pour le groupe « Evening », les scores entre 42 et 59 dans le groupe « Neither » et finalement, les scores entre 60 et 86 dans le groupe « Morning ».

d. Protocole

Une fois que le patient a bénéficié d'une revascularisation suite à son infarctus, grâce à une angioplastie primaire, et lorsque la mobilisation a débuté, il a été proposé aux patients de participer à l'étude. Une infirmière de recherche a alors expliqué au patient la totalité du protocole et lui a fourni un formulaire de consentement qu'il a été libre d'accepter ou non. En cas d'acceptation, l'infirmière lui a remis un questionnaire de Horne et Östberg et lui a expliqué la marche à suivre. Chaque patient, qui a accepté de participer à l'étude, a répondu à la totalité des questions. Les questionnaires, une fois remplis, ont été intégrés à une nouvelle base de données comprenant les points pour chacune des 19 questions. Le score final a ensuite été calculé et la typologie circadienne définie, c.-à-d. « Evening », « Neither » et « Morning ». Les numéros d'hospitalisation des patients ont également été inclus dans cette base de données afin de permettre la comparaison ultérieure avec les données cliniques.

Ensuite, une deuxième base de données a permis de répertorier les caractéristiques cliniques relatives à la taille de l'infarctus. Pour cela, différents marqueurs ont été proposés, mais le plus précis est représenté par le pic CK (16-18). Il permet d'avoir une bonne représentation de la taille de la nécrose engendrée par l'ischémie, et donc de la taille de l'infarctus. Le Pic CK de chaque patient a donc été mesuré et incorporé dans cette base de données. L'heure de survenue des infarctus pour chaque patient a également été intégrée à cette nouvelle base de données pour ensuite comparer ces différentes variables. Ces différentes valeurs (pic CK et heure de survenue des infarctus) ont été reprises d'une base de données créée et complétée par

le service de cardiologie du CHUV. Celle-ci recense les caractéristiques cliniques des patients hospitalisés pour un infarctus STEMI au CHUV.

e. Méthodes d'analyses statistiques

L'analyse des scores de Horne et Östberg dans trois groupes de patients montre une distribution normale. Une analyse de variance à un facteur (one-way ANOVA) est utilisée afin de comparer les différents groupes de patients déterminés par leur typologie circadienne. La valeur p est significative lorsque celle-ci se trouve $p < .05$.

Concernant l'analyse des caractéristiques de population, différents tests sont utilisés. Afin de comparer l'âge des patients dans les différents groupes, le test ANOVA est utilisé. Ensuite, pour l'analyse des caractéristiques de population qualitatives (diabète, hypertension artérielle, etc.), les tables de contingence et le test du Chi carré sont employés afin de comparer les différentes proportions.

RÉSULTATS

a. Caractéristiques de la population

Cette étude analyse les caractéristiques de 165 patients, dont 135 hommes et 30 femmes, âgés de 34 à 91 ans. Les moyennes d'âge ainsi que les déviations standards effectuées dans chaque groupe de typologie circadienne sont les suivantes : « Evening » = 55 ans \pm 12 ans ; « Neither » = 62 ans \pm 13 ans ; « Morning » = 68 ans \pm 11 ans. Les tableaux 1, 2 et 3 résument les caractéristiques de notre population dans les différents groupes de typologie circadienne et l'heure à laquelle les patients ont eu un infarctus au cours de la journée. La plupart des paramètres observés sont similaires entre les différents groupes et les populations de patients sont donc le plus souvent comparables. Il existe cependant une différence significative concernant la consommation de tabac entre les différents groupes de typologie circadienne ainsi que ceux concernant l'heure à laquelle est survenu l'infarctus du myocarde. Notons toutefois que les patients « anciens fumeurs » et « non-fumeurs » ont tous été classés comme non-fumeurs, par opposition au groupe de patients « fumeurs ». De plus, l'âge des patients est significativement différent entre les groupes de typologie circadienne Horne & Östberg. En effet, les patients « Evening » sont plus jeunes que les patients « Morning ».

Groupe	Evening (n = 36)	Neither (n = 89)	Morning (n = 40)	p value
Age (a), mean +/- SD	54.94 \pm 11.97	61.6 \pm 13.31	67.6 \pm 10.56	.0001
Sexe masculin	32 (88.9%)	70 (78.7%)	33 (82.5%)	.4021
Diabète	6 (16.7%)	14 (15.7%)	4 (10%)	.6390
HTA	16 (44.4%)	36 (44.4%)	20 (50%)	.5958
Tabac	21 (58.3%)	41 (46%)	7 (17.5%)	.0007
Obésité	7 (19.4%)	16 (18%)	7 (17.5%)	.9736
Dyslipidémie	25 (69.4%)	48 (53.9%)	27 (67.5%)	.1625
OH	16 (44.4%)	30 (33.7%)	15 (37.5%)	.5288

Tableau 1, Caractéristiques des patients selon la typologie circadienne Horne et Östberg

Groupe	Morning (n = 8)	Neither (n = 77)	Evening (n = 80)	p value
Age (a), mean +/- SD	55.25 \pm 12.2	59.83 \pm 14.1	63.9 \pm 11.7	.0524
Sexe masculin	7 (87.5%)	61 (79.2%)	67 (83.8%)	.6965
Diabète	1 (12.5%)	12 (15.6%)	11 (13.8%)	.9350
HTA	2 (25%)	33 (42.9%)	37 (46.3%)	.5039
Tabac	4 (50%)	38 (49.4%)	27 (33.8%)	.1252

BMI	3 (37.5%)	15 (19.5%)	12 (15%)	.2673
Dyslipidémie	6 (75%)	45 (58.4%)	49 (61.3%)	.6508
OH	3 (37.5%)	29 (37.7%)	29 (36.2%)	.9828

Tableau 2, Caractéristiques des patients selon la typologie circadienne Agargun

Gruppe	00:00-05:59 (n = 32)	06:00-11:59 (n = 48)	12:00-17:59 (n = 45)	18:00-23:59 (n = 40)	p value
Age (a), mean +/- SD	57.22 ± 12.23	63.33 ± 12.65	63.38 ± 13.77	61.02 ± 12.97	.6547
Sexe masculin	28 (87.5%)	38 (79.2%)	39 (86.7%)	30 (75%)	.4101
Diabète	4 (12.5%)	8 (16.7%)	7 (15.6%)	5 (12.5%)	.9291
HTA	13 (40.6%)	19 (39.6%)	20 (44.4%)	20 (50%)	.7749
Tabac	14 (43.8%)	17 (35.4%)	11 (24.4%)	27 (67.5%)	.0006
Obésité	8 (25%)	10 (20.8%)	9 (20%)	3 (7.5%)	.2219
Dyslipidémie	19 (59.4%)	24 (50%)	33 (73.3%)	24 (60%)	.1485
OH	13 (40.6%)	18 (37.5%)	17 (37.8%)	13 (32.5%)	.4385

Tableau 3, Caractéristiques cliniques des patients selon l'heure des premiers symptômes

b. Taille des infarctus et typologie circadienne

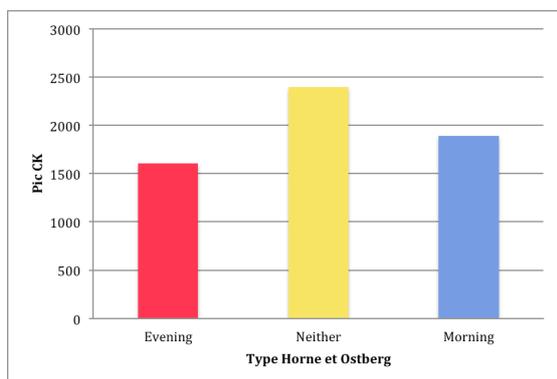


Figure 1, Cut-off à 53-64 points (H&O)

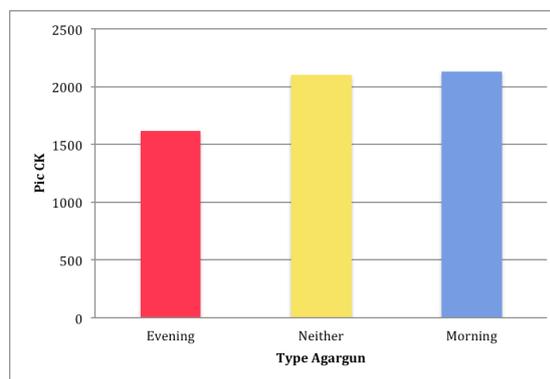


Figure 2, Cut-off à 42-59 points (Agargun)

	Pic CK selon Horne & Östberg	Pic CK selon Agargun
Evening (mean ± SD)	1605+/-1241	1616+/-1128
Neither	2397+/-2088	2099+/-1806
Morning	1892+/-1710	2128+/-1966
p-value	0.08	0.76

Tableau 4, Pic CK selon Horne et Östberg (1976) et Agargun (2007)

Les deux premières figures comparent graphiquement la typologie circadienne des patients, à savoir « Evening », « Neither », « Morning », avec la taille des infarctus de ceux-ci. Nous ne tenons pas compte, dans un premier temps, de la variabilité circadienne de la taille des infarctus. La traduction de ces valeurs en chiffre est reprise dans le tableau n°4. Il y est constaté une valeur $p = .08$ lorsqu'on utilise les cut-off de Horne et Östberg (1976) et de $p = .76$ avec les normes d'Agargun (2007). En conclusion, nous n'observons pas de différence significative entre les différents groupes de patients.

c. Heure de survenue des symptômes et typologie circadienne

Horne & Östberg (1976)					
	00 :00-06 :00	06 :00-12 :00	12 :00-18 :00	18 :00-24 :00	Khi carré
Evening	9 (25%)	9 (25%)	8 (22%)	10 (28%)	.935
Neither	16 (18%)	26 (29%)	26 (29%)	21 (24%)	
Morning	7 (17.5%)	13 (32.5%)	11 (27.5%)	9 (22.5%)	
Agargun (2007)					
	00 :00-06 :00	06 :00-12 :00	12 :00-18 :00	18 :00-24 :00	Khi carré
Evening	1 (12.5%)	2 (25%)	3 (37.5%)	2 (25%)	.840
Neither	18 (23%)	19 (25%)	21 (27%)	19 (25%)	
Morning	13 (16%)	27 (34%)	21 (26%)	19 (24%)	

Tableau 5, Heure de survenue des symptômes selon typologie circadienne Horne et Östberg (1976) et Agargun (2007)

Le tableau 5 met en évidence l'incidence des infarctus en fonction de l'heure de survenue des symptômes, et cela pour chacune des typologies circadiennes. L'analyse a également été effectuée selon les cut-off de typologie circadienne Horne et Östberg dans un premier temps, puis Agargun (cf page 9). Celle-ci démontre un test du Khi carré à .935 et .840 respectivement. Il n'y a donc pas de différence significative dans l'heure de survenue des symptômes, en fonction de la typologie circadienne.

d. Pic CK et typologie circadienne en fonction des variabilités circadiennes

Dans un 2^e temps, la possible variabilité circadienne de la taille de l'infarctus en fonction de la typologie circadienne a été prise en compte dans l'analyse.

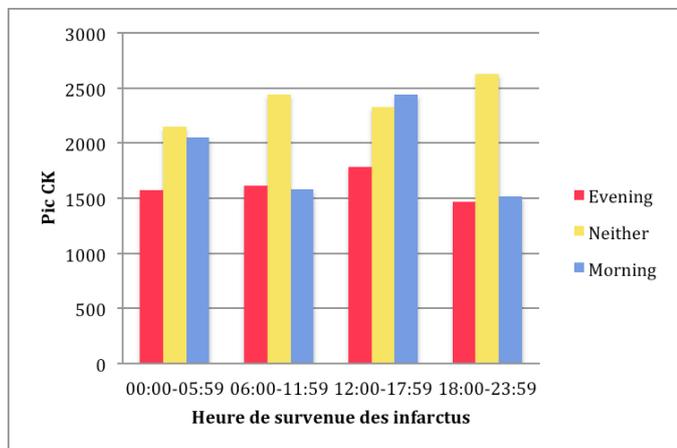


Figure 3, Analyse selon Horne et Östberg (1976)

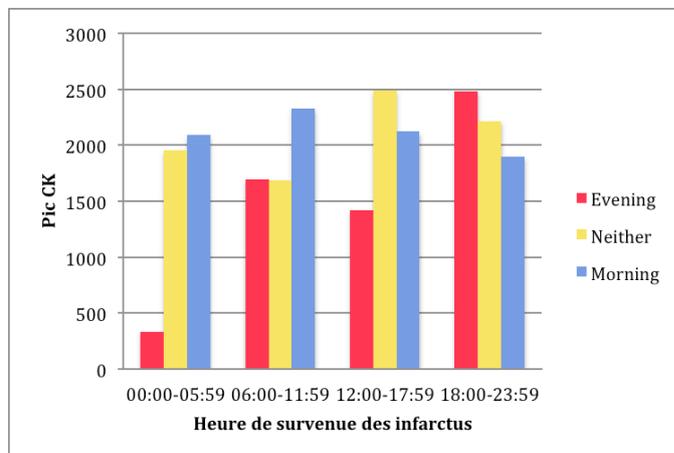


Figure 4, Analyse selon Agargun (2007)

Horne & Östberg (1976)					
	00 :00-06 :00	06 :00-12 :00	12 :00-18 :00	18 :00-24 :00	p value
Evening (mean ± SD)	1572+/-1427	1617+/-1144	1784+/-1646	1465+/-883	0.96
Neither	2148+/-1416	2439+/-2490	2325+/-1802	2628+/-2421	0.92
Morning	2050+/-1039	1578+/-2405	2440+/-1027	1519+/-1751	0.58
Agargun (2007)					
	00 :00-06 :00	06 :00-12 :00	12 :00-18 :00	18 :00-24 :00	p value
Evening (mean ± SD)	333+/-0	1694+/-1304	1417+/-1180	2481+/-1074	0.56
Neither	1953+/-1422	1688+/-1111	2491+/-1875	2217+/-2560	0.57
Morning	2090+/-1208	2325+/-2883	2122+/-1257	1896+/-1552	0.92

Tableau 6, Pic CK selon typologie circadienne et heure de survenue des infarctus

Selon les cut-off d'Horne et Östberg, la figure n°3 démontre une certaine constance dans la taille des infarctus chez les patients des groupes « Evening » et « Neither ». Seul le groupe « Morning » semble montrer un pic CK plus important dans certaines plages horaires de la journée. Des analyses de type ANOVA ont été réalisées pour chacun de ces trois groupes de patients. Les résultats montrent une similarité dans la taille des infarctus au cours de la journée pour les typologies « Evening » et « Neither » avec des valeurs $p = .96$ et $p = .92$, respectivement. Le groupe « Morning » quant à lui, obtient une valeur $p = .58$.

Si nous effectuons la même observation en utilisant les cut-off d'Agargun (figure 4), nous constatons également une certaine constance dans les résultats des pics CK au cours de la journée. Notons toutefois un biais significatif dans le groupe « Evening » de 00 :00 à 06 :00 car ce groupe ne compte qu'un seul patient. Nous retrouvons ces mêmes constatations lorsque nous effectuons un test d'ANOVA. En effet, les valeurs $p = .56$ pour l'analyse du groupe « Evening », $p = .57$ pour le groupe « Neither » et $p = .92$ pour le groupe « Morning », démontrent une similarité dans la taille des infarctus au cours de la journée pour chacune des typologies circadiennes.

En conclusion, nous observons donc également une absence de différence de taille des infarctus entre les différents groupes de typologies circadiennes lorsque l'on s'intéresse à l'heure de survenue des infarctus au cours de la journée. Et cela en utilisant les deux types de cut-off décrits précédemment.

DISCUSSION ET CONCLUSION

Cette étude comptabilisant la participation de 165 patients est la première de cette envergure à avoir investigué l'impact des trois groupes de typologie circadienne (M, E, N) sur la taille des infarctus, et cela en fonction de l'heure de leur survenue. Les résultats de cette étude démontrent que la typologie circadienne n'influence pas la taille des infarctus au cours de la journée et cela en prenant les cut-off de typologie circadienne décrits par Horne et Östberg (10,11) ainsi que ceux introduits par Agargun (15). Il a donc été démontré que l'heure de survenue des infarctus ne semble pas être influencée par la typologie circadienne. Concernant la taille des infarctus, nous observons un trend à la limite du significatif (0.08) semblant indiquer que le groupe « Neither » tend à faire des infarctus de plus grande taille.

Une étude pilote menée par Selvi et al. (14) montrait une influence de la typologie circadienne sur la survenue des infarctus au cours de la journée. Cette recherche comptait 103 participants présentant les mêmes caractéristiques que ceux de la présente étude, à savoir des patients ayant fait un infarctus et ayant rempli le questionnaire de typologie circadienne d'Agargun. Ses résultats ont démontré un nombre plus important d'infarctus entre 06:00 et 12:00 pour le groupe « Morning » et entre 12:00 et 18:00 pour le groupe « Evening ». Ceux-ci s'expliqueraient par la modification circadienne des processus physiologiques et physiopathologiques du corps humain (tension artérielle, sécrétion de cortisol ou de mélatonine) qui serait différente en fonction de la typologie circadienne du patient. Ces modifications ne surviendraient donc pas au même moment si une personne était de typologie circadienne « Evening » ou « Morning ». Cependant, contrairement à l'étude décrite dans ce travail, la taille des infarctus déterminée grâce au pic CK ainsi que le groupe « Neither » n'étaient pas pris en compte, ce qui constitue un biais important puisque ce groupe représente 54% des patients de notre étude (47% en utilisant les cut-off selon Agargun). En effet, ces questionnaires ont été testés et validés en utilisant trois groupes de typologie circadienne, la validité du questionnaire sur deux groupes n'est pas vérifiée. Enfin, l'hypothèse a été testée selon plusieurs questionnaires de typologie circadienne et donc selon plusieurs cut-off, ce qui renforce la puissance de notre analyse. L'étude menée par Selvi et al. ne prend, quant à elle, que les cut-off décrits par Agargun. La présente étude apporte donc une vision sur la taille des infarctus selon les trois groupes de typologie circadienne décrits initialement par Horne et Östberg (10, 11), puis par Agargun (15). Elle nous permet donc d'affirmer qu'un collectif plus grand de patient et la prise en compte du groupe « Neither » dans l'analyse ne permet

donc pas de mettre en évidence une différence statistiquement significative entre les différentes typologies circadiennes et la survenue des infarctus au cours de la journée.

Ensuite, une autre étude menée par Fournier et al. (5) s'est intéressée aux variations de la taille des infarctus au cours de la journée. Cette étude menée sur 353 patients permettait d'affirmer qu'il existait une différence significative dans la taille des infarctus en fonction de l'heure de leur survenue au cours de la journée. En effet, cette étude a mis en évidence que la taille des infarctus était, de manière statistiquement significative, plus élevée lorsque ceux-ci survenaient entre 00 :00 et 06 :00. Cependant, cette étude ne tenait pas compte de l'influence de la typologie circadienne sur la taille des infarctus au cours de la journée. Il semblait donc important d'investiguer ce point afin de préciser l'origine de ces résultats. En outre, cette étude a pris en compte la totalité des patients ayant présenté un infarctus de type STEMI, contrairement à la présente étude au cours de laquelle ont uniquement été inclus les patients ayant répondu au questionnaire de typologie circadienne dans son intégralité.

Enfin, une dernière étude menée par Suarez-Barientos (7) s'intéressait à l'incidence des infarctus au cours de la journée, de même qu'à la taille de ceux-ci. En effet, cette étude a pu démontrer une incidence ainsi qu'une taille plus élevée des infarctus durant les premières heures du matin. Afin de préciser ces différents résultats, la typologie circadienne a été incluse dans l'analyse. Cela a permis d'exclure un éventuel impact de la typologie circadienne sur l'incidence et la taille des infarctus au cours de la journée.

Une des limitations de notre étude concerne la sélection des patients dans la mesure où chaque patient s'est vu remettre un questionnaire lorsque son état physique et physiologique le permettait. Les patients n'étant pas capables de remplir le questionnaire ont été exclus de l'étude. De plus, seul un pourcentage restreint des patients STEMI a reçu le questionnaire pour différentes autres raisons que leurs capacités à le remplir, notamment la disponibilité du personnel soignant sur une station de soins aigus. Deuxièmement, cette étude comporte une cohorte limitée à 165 patients. Les résultats pouvant être également influencés par la taille de notre cohorte, une nouvelle étude portant sur une cohorte plus importante de patients serait plus représentative de la situation réelle. Cette étude présente également un biais d'information, dans la mesure où l'information au patient peut avoir influencé les réponses au questionnaire.

En conclusion, différentes possibilités sont possibles pour continuer l'analyse de cette thématique. En effet, certaines tendances ressortaient dans l'analyse avec un groupe « Neither » qui semblait présenter des infarctus plus grands que les deux autres groupes de

typologie circadienne ($p=0.08$). Aussi, la puissance nécessaire pour démontrer des résultats significatifs n'était peut-être pas présente et une augmentation de la cohorte de patients permettrait éventuellement de confirmer cette tendance. Si cette tendance se confirmait, une des pistes pouvant expliquer ce phénomène est la présence de polymorphismes localisés sur différents gènes régulant la typologie circadienne, dont le gène clock. Une étude menée par Katzenberg (19) démontre la présence de polymorphisme génétique sur ce gène en fonction des différentes typologies circadiennes. Partant de ces principes, il serait intéressant de pouvoir déterminer si une délétion du gène clock ou d'autres polymorphismes associés au rythme circadien auraient un impact sur la taille et la survenue des infarctus. Une autre étude menée par Durgan et al. (20) s'est intéressé à ce phénomène sur un modèle animal. Celle-ci démontre qu'une délétion du gène clock chez la souris abolissait la variabilité circadienne de la taille des infarctus au cours de la journée. Il existerait donc un lien entre ces polymorphismes et la taille ainsi que la survenue des infarctus. Ces différents phénomènes n'ont pour l'instant pas été investigués chez l'humain et tout parallèle demeure à l'heure actuelle incertain, mais cette hypothèse génétique mériterait toutefois d'être investiguée plus en profondeur.

BIBLIOGRAPHIE

1. OMS | Maladies cardiovasculaires [Internet]. WHO. [cited 2016 Sep 14].
Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/>
2. Bitton A, Gaziano T. The Framingham Heart Study's Impact on Global Risk Assessment. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;53(1):68–78.
3. Fournier S, Taffé P, Radovanovic D, Von Elm E, Morawiec B, Stauffer J-C, et al. Myocardial Infarct Size and Mortality Depend on the Time of Day—A Large Multicenter Study. *PLoS One* [Internet]. 2015 Mar 11 [cited 2016 May 23];10(3).
Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4356554/>
4. Durgan DJ, Young ME. The Cardiomyocyte Circadian Clock: Emerging Roles in Health and Disease. *Circ Res*. 2010 Mar 5;106(4):647–58.
5. Fournier S, Eeckhout E, Mangiacapra F, Trana C, Lauriers N, Beggah AT, et al. Circadian variations of ischemic burden among patients with myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *American Heart Journal*. 2012 février;163(2):208–13.
6. Ammirati E, Cristell N, Cianflone D, Vermi A-C, Marenzi G, Metrio MD, et al. Questing for Circadian Dependence in ST-Segment–Elevation Acute Myocardial Infarction A Multicentric and Multiethnic Study. *Circ Res*. 2013 May 10;112(10):e110–4.
7. Suárez-Barrientos A, López-Romero P, Vivas D, Castro-Ferreira F, Núñez-Gil I, Franco E, et al. Circadian variations of infarct size in acute myocardial infarction. *Heart*. 2011 Jun 15;97(12):970–6.
8. Ciarleglio CM, Ryckman K, Servick SV, Hida A, Robbins S, Wells N, et al. Genetic Differences in Human Circadian Clock Genes Among Worldwide Populations. *J Biol Rhythms*. 2008 Aug;23(4):330–40.

9. Reiter R, Swingen C, Moore L, Henry TD, Traverse JH. Circadian Dependence of Infarct Size and Left-Ventricular Function Following ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circ Res.* 2012 Jan 6;110(1):105–10.
10. Horne JA, Östberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol.* 1976;4(2):97–110.
11. Horne JA, Östberg O. Individual differences in human circadian rhythms. *Biological Psychology.* 1977 Sep;5(3):179–90.
12. Chelminski I, Ferraro FR, Petros T, Plaud JJ. Horne and Östberg questionnaire: A score distribution in a large sample of young adults. *Personality and Individual Differences.* 1997 Oct;23(4):647–52.
13. Adan A, Almirall H. Horne & Östberg morningness-eveningness questionnaire: A reduced scale. *Personality and Individual Differences.* 1991 Jan 1;12(3):241–53.
14. Selvi Y, Smolensky MH, Boysan M, Aydin A, Besiroglu L, Atli A, et al. Role of Patient Chronotype on Circadian Pattern of Myocardial Infarction: A Pilot Study. *Chronobiology International.* 2011 mai;28(4):371–7.
15. Agargun MY, Cilli AS, Boysan M, Selvi Y, Gulec M, Kara H. Turkish Version of Morningness- Eveningness Questionnaire (MEQ). *ResearchGate.* 2007 Jan 1;9(1):16–23.
16. Chia S, Senatore F, Raffel OC, Lee H, Wackers FJT, Jang I-K. Utility of cardiac biomarkers in predicting infarct size, left ventricular function, and clinical outcome after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2008; 1:415–423.
17. Graham MM, Faris PD, Ghali WA, Galbraith PD, Norris CM, Badry JT, Mitchell LB, Curtis MJ, Knudtson ML. Validation of three myocardial jeopardy scores in a

- population-based cardiac catheterization cohort. *Am Heart J.* 2001; 142:254–261.
[PubMed: 11479464]
18. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Global Heart.* 2012 décembre;7(4):275–95.
19. Katzenberg D, Young T, Finn L, Lin L, King DP, Takahashi JS, et al. A CLOCK polymorphism associated with human diurnal preference. *Sleep.* 1998 Sep 15;21(6):569–76.
20. Durgan DJ, Pulinilkunnil T, Villegas-Montoya C, Garvey ME, Frangogiannis NG, Michael LH, et al. Short Communication: Ischemia/Reperfusion Tolerance Is Time-of-Day–Dependent. *Circulation Research.* 2010 Feb 19;106(3):546–50.