

2017-2018

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en Cardiologie et Maladies vasculaires

Circadian variations in the onset of acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI): Impact on survival

Variations circadiennes de survenue des syndromes
coronariens aigus avec sus-décalage du segment ST (SCA-
ST+) : Impact sur la survie

LE ROUX Céleste

Née le 25 Décembre 1989 à Rennes

Sous la direction du Dr BIERE Loïc

Membres du jury

Monsieur le Professeur FURBER Alain (PU-PH)	Président
Monsieur le Docteur BIERE Loïc (MCU-PH)	Directeur
Monsieur le Professeur PRUNIER Fabrice (PU-PH)	Membre
Monsieur le Docteur GRALL Sylvain (PH)	Membre
Madame le Docteur CAMARZANA Audrey (CCA)	Membre

Soutenue publiquement le :
24 Octobre 2018



**FACULTÉ
DE SANTÉ**
UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée, LE ROUX Céleste,
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le **20/09/2018**

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS

Directeur de l'UFR : Pr Nicolas Lerolle

Directeur adjoint de l'UFR et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine :

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUNAUULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine

KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérard	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROHMER Vincent	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
BAGLIN Isabelle	Pharmaco-chimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique et Mycologie	Pharmacie
LEGEAY Samuel	Pharmacologie	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAÏL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPISUR Wojciech	Pneumologie	Médecine

AUTRES ENSEIGNANTS

AUTRET Erwan
BARBEROUSSE Michel
BRUNOIS-DEBU Isabelle
CHIKH Yamina
FISBACH Martine
O'SULLIVAN Kayleigh

Anglais
Informatique
Anglais
Économie-Gestion
Anglais
Anglais

Médecine
Médecine
Pharmacie
Médecine
Médecine
Médecine

PAST

CAVAILLON Pascal
LAFFILHE Jean-Louis
MOAL Frédéric

Pharmacie Industrielle
Officine
Physiologie

Pharmacie
Pharmacie
Pharmacie

ATER

FOUDI Nabil (M)
HARDONNIERE Kévin
WAKIM Jamal (Mme)

Physiologie et communication cellulaire
Pharmacologie - Toxicologie
Biochimie et biomoléculaire

Pharmacie
Pharmacie
Médecine

AHU

BRIS Céline
LEROUX Gaël
BRIOT Thomas
CHAPPE Marion

Biochimie et biologie moléculaires
Toxico
Pharmacie Galénique
Pharmacotechnie

Pharmacie
Pharmacie
Pharmacie
Pharmacie

CONTRACTUEL

VIAULT Guillaume

Chimie

Pharmacie

REMERCIEMENTS

Au président du jury,

Monsieur le Professeur Alain Furber,
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier,
Chef du service de cardiologie, CHU d'Angers

Vous me faites l'honneur aujourd'hui de présider cette thèse,
Pour votre disponibilité et vos enseignements tout au long de ma formation,
Veuillez recevoir l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon respect le plus sincère.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Loïc Bière,
Maître de Conférence des Universités à la faculté de médecine d'Angers,
Département de cardiologie, CHU d'Angers

Tu as accepté de diriger cette thèse.
Je te remercie pour ta présence, ta patience, tes conseils, ta pédagogie, ta
patience, ton humour et... ta patience.
Je ne t'ai pas rendu la tâche facile et ce depuis mon premier jour d'internat mais j'ai eu plaisir
d'apprendre à tes côtés.
Pour m'avoir aidée, soutenue et incitée à donner le meilleur de moi-même,
Sois assuré de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Fabrice Prunier,
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier,
Département de cardiologie, CHU d'Angers

Vous me faites l'honneur de participer au jury de cette thèse.
Pour la qualité de vos enseignements et de vos conseils lors de ma formation, ainsi que votre
bienveillance,
Soyez assuré de mon profond respect et de mes sincères remerciements.

Monsieur le Docteur Sylvain Grall,
Praticien Hospitalier,
Département de cardiologie, CHU d'Angers

Tu me fais l'honneur de participer au jury de cette thèse.
Je te remercie pour ton investissement dans ma formation à venir. Ma motivation n'en est que
plus grande.
Sois assuré de ma vive reconnaissance et de mes sincères remerciements.

REMERCIEMENTS

Madame le Docteur Audrey Camarzana,
Chef de Clinique des Universités-Assistante des hôpitaux,
Département de cardiologie, CHU d'Angers

Tu me fais l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Je te remercie pour m'avoir guidée de nombreuses fois et en particulier lors de notre stage au Mans en tant que « maman » de cardiologie.

Ta pratique quotidienne est un réel exemple et j'espère pouvoir m'en approcher un jour.

Au-delà du monde professionnel, merci de m'avoir écoutée et d'avoir été de si bons conseils lorsque j'en ai eu besoin.

Sois assurée de mon amitié et de mes sincères remerciements.

A tous ceux qui ont contribué à ma formation médicale :

A l'ensemble de l'équipe médicale du service de cardiologie du CHU d'Angers :

Dr Abi-Khalil, Dr Benard, Dr Brault, Dr Delepine, Dr Dupuis, Dr Laporte, Dr Rouleau, Dr Tassin. Merci pour le temps consacré à ma formation et vos conseils au long de ces années.

Un merci tout particulier à Marjorie, Sophie et Vianney qui ont su me (sup)porter ces derniers mois et m'encourager jusqu'au bout. Travailler à vos côtés pour mon dernier stage d'interne a été un vrai plaisir. Ma ponctualité vous aura, à mon avis, traumatisés... Mon rythme circadien n'est clairement pas adapté (surtout à celui de Sophie). Votre bonne humeur et votre dynamisme vont me manquer (sans oublier vos blagues, la quête des sosies et la fashion police).

A un médecin de l'équipe de réanimation médicale :

(et oui je ne peux plus te placer dans la catégorie précédente)

Tin-Hinan, à l'excellent médecin que tu es, pour ta motivation, ton implication avec moi lors de mon séjour aux soins intensifs. Tes remarques sont justes et constructives. Comme tu l'as si bien dit aux réanimateurs du Mans « c'est moi qui l'est faite ! ». Un grand merci pour ton humanité dans la sphère professionnelle et privée.

A l'ensemble des équipes médicales qui m'ont accueillie pendant mes différents stages en dehors de la cardiologie au CHU d'Angers: Je remercie chaleureusement l'équipe de chirurgiens cardiaques du CHU d'Angers, l'équipe de médecins de médecine physique et réadaptation au centre des capucins, l'équipe de médecins angiologues et du sport du CHU d'Angers, l'équipe de cardiologues du CH du Mans ainsi que l'équipe de réanimateurs du CH du Mans.

Je remercie bien sûr toutes les équipes paramédicales rencontrées lors de ces 4 ans d'internat :

Merci à l'équipe du 370 de m'avoir orientée et soutenue pour mes débuts hésitants et par la suite à toutes les équipes de m'avoir accompagnée au fil des stages. Un gros merci à la 350 pour finir mon internat en beauté. Vous êtes une merveilleuse équipe et je vous suis très reconnaissante pour votre compréhension, votre soutien et vos gentilles attentions pour me redonner le sourire dans les moments de stress de ces derniers mois.

Merci aux secrétaires pour leur aide et leur compréhension durant mon internat.

Je remercie particulièrement pour ce travail les différentes personnes ayant participé à l'élaboration du registre RIMA et notamment les attachés de recherche clinique du service de cardiologie.

A toutes les personnes rencontrées lors de mon internat :

A mes co-internes : les plus anciens devenus chefs ou presque, Youna, Romain, Adrien et les plus jeunes Flore, Floriane, Claire, Camille, Ali, Thomas, Camille, Alban, Eloi, Stéphane, Ilyes, pour les parties de baby foot endiablées, pour votre bonne humeur.

Un merci tout particulier à Toinou pour ces derniers mois en cardiologie. Merci d'avoir supporté ma cyclothymie et de m'avoir beaucoup fait rire! Tes jeux de mots sont d'une grande qualité et j'assisterais aux cours du grand professeur que tu deviendras avec plaisir.

Et enfin merci à ma super promo de m'avoir accompagnée sur ces 4 années:

Merci **Gaby** d'avoir tenu le choc de ce premier semestre à mes côtés, tu ne l'avoueras jamais mais tu as bien rigolé. J'attends avec impatience nos futures gardes ensemble ! Félicitations encore une fois à Marie et toi pour ce petit bout bonheur qui te fait passer de si belles nuits.

Merci **Yoyo** pour ton phlegme et ta gentillesse à toutes épreuves. Merci également pour ton écoute et tes bons conseils. Tu empreintes prochainement de beaux horizons et j'espère qu'il y aura une petite place pour moi à la réunion très bientôt !!

A mon **Jeannot**, mon « working couple » ! Merci de m'avoir tellement fait rire pendant nos stages ensemble et de m'avoir aussi vite comprise. Une magnifique rencontre pendant cet internat et une amitié sincère.

A mes paramèd tous spéciaux :

Amélie, Cyril, merci d'avoir été de super acolytes de travail et de soirées. Merci pour votre humour et votre gentillesse !

Sophie, la cardiologie du Mans te regrettera. Tu es une infirmière incroyable et encore félicitations pour ce concours bien mérité. J'espère pouvoir venir te voir bientôt à Tours. Merci d'avoir été une vraie amie...

A la Team capucins : Paulo, Emilie, Bobby, Jeannot (encore !) et Théo...+ Cléo bien sûr, Merci pour tous ces bons moments. J'espère pouvoir continuer à participer aux week-ends à Saint-Jean de Mont ou aux Saumurges avec vous.

A mes co-internes de chirurgie cardiaque : Maturin, Simon et Anna. Un semestre exceptionnel sur le plan des blagues (de très très haut niveau) et de la bonne humeur. Merci à vous.

A mes chers co-internes de réa : Un très bon semestre avec vous tous. Pas merci pour la torture psychologique de ta simple présence pendant 6 mois Fage... Une fine équipe ! Merci Manu de m'avoir beaucoup fait rire et attendrie avec ta jolie famille. Merci ma belle Isa de nous faire partager ta joie à toutes épreuves et ton sourire. Camillou cf la suite ;)

A mes pintades : Quelle merveilleuse rencontre !! Camille, Marie, Camille (oui j'essaie d'espacer les Camilles donc Marie tu es entre les deux), Anna, Chachou, Anna (même chose ma Chachou). Que la cardiologie est belle quand elle permet de créer des liens d'amitiés, n'est ce pas ? (oui pour Anna et Chachou aussi !!)

On fait du bruit, on gêne (très rarement) tout le monde, on rigole (beaucoup)... un vrai bonheur. Ce semestre au Mans n'aurait pas eu la même saveur sans vous ! Et puis, merci pour votre immense soutien quand tout s'est écroulé ... cœur cœur love aubergine

A toutes les autres belles rencontres au long de ces 4 années.

A Princesse châton (oui oui je l'ai bien mis) et Amélie : Une très belle rencontre en médecine du sport avec un garçon profondément gentil et sensible (malgré tous les efforts entrepris pour le cacher). A chaque fois de très bons moments passés avec vous, vivement.... Orléans !!

A Anna : Une merveilleuse rencontre en chirurgie. Tu es brillante (même si tu vas dire que non), déterminée (là aussi je sais ce que tu vas dire), drôle (là c'est moi qui ait eu un doute) et tout simplement une véritable amie (si tu pouvais être d'accord cette fois ça m'arrangerait). Et puis surtout, tu n'es pas folle tu sais... Bonsoir...

A Jeannot (oui à nouveau), Marine et mon petit trésor de Raphaël : Je ne vous remercierais jamais assez pour le soutien que vous m'avez apporté dans les moments les plus difficiles. Je vous en serais éternellement reconnaissante (et non je ne pleure pas en écrivant ce mot !!). Vous m'avez fait le plus beau des cadeaux et des honneurs en me demandant d'être la marraine de votre merveille et j'espère pouvoir être présente pour lui comme vous l'avez été pour moi. Marine, tu es une des personnes les plus généreuses que je connaisse et j'ai beaucoup de chance de t'avoir comme amie. Les mois difficiles sont passés, je vais enfin pouvoir profiter de mon temps libre avec toi, Raphaël.

A toutes les personnes rencontrées bien avant :

A Malo et Claire : Malgré la distance et les plannings chargés qui nous séparent, l'amitié est toujours intacte. Bravo Claire de me supporter depuis la maternelle et Malo merci d'être comme un frère pour moi. J'ai hâte de pouvoir vous accueillir sur Angers. Mon vélo est prêt !!

A Maïe : Depuis l'Assomption jusqu'à Angers... Une histoire qui se doit de continuer. Garde toujours ce merveilleux sourire qui te va si bien. La vie est pleine de bonnes et de mauvaises surprises que nous avons appris à traverser. Tu sous-estimes probablement ta force et tes qualités mais sache que tu ne pourras jamais me leurrer. Tout en toi est ravissant !!

A tous les copains d'externat :

Sarah, merci pour tous ces bons moments, pour ton dynamisme et ta motivation inépuisables. Une magnifique rencontre et tellement de bons souvenirs à tes côtés.

Guéna, tu es partie et malgré tout rien ne change. C'est toujours un réel plaisir de partager des moments avec toi et d'écouter tes précieux conseils.

Mon jumeau Démoniaque, je me suis lâchée pour ta thèse...tu sais déjà tout, merci pour cette belle complicité que tu as su créer et qui ne changera pas. Félicitations Doc'

Claire, Paul, Hélène, Sophie, Pierre, Emilie, Nanou, Fabien, Lisa, Mike et bambins !!!
Vous avez tous été une belle équipe pendant cet externat. Merci pour votre bonne humeur et vos délires. A très vite au brunch !

Céline, Banban, David, Marianne, Tiph et Benj, tellement chouette de vous voir à chaque fois les copains. Vous êtes un peu bizarres... voir farfelus mais après tout je le suis aussi. Vivement le prochain escape game... ou tout ce que vous voulez !!

A ma famille :

A ma nouvelle famille, Nathalie, Thierry, Manon, Corentin, Rafaël et Lola, merci de votre accueil si chaleureux et si spontané dans votre belle famille.

A ma deuxième famille, les Benkalfates. Merci pour m'avoir toujours accueillie à bras ouverts...avoir nourri mes 10 estomacs (de choses toujours excellentes), m'avoir soutenue à chaque étape et m'avoir acceptée telle que j'étais.

Lamia, ma deuxième maman, merci pour tout.

Mes trois petits monstres de sœurs adorées...Merci d'avoir rendu toutes ces années si agréables...Vous pouvez être fières des belles femmes (de caractère) que vous êtes devenues aujourd'hui. Un merci tout particulier à toi Naïla...Je t'admire tous les jours un peu plus.

A Zabeth et Théa, Merci ma chère marraine de m'avoir fait découvrir le plus bel endroit du monde. J'ai passé de merveilleux étés à tes côtés. Merci pour toutes tes attentions, ta bienveillance et ton amour. Tu es une marraine et une mère exceptionnelle, Théa peut en témoigner. Pour tout le respect et l'amour que je te porte. Ma jolie Théa, merci pour ta bonne humeur et ton joli sourire. Epanouis toi dans tout ce que tu entreprends, nous ne pouvons que être fiers de toi.

A tante Philo, merci pour ton hospitalité, ta tendresse, ta gentillesse, **Armelle, Domi, Nicole, Richard, Raphaëlle, Leïla, Morgane, Justine, Arthur,** merci pour tous ces merveilleux moments à Houat avec vous.

A Jean-Jacques et Danièle, merci pour toutes vos douces attentions et votre bienveillance depuis toujours.

A Yannick, Sylvie et les trois monstres, Merci pour tous les bons moments passés à vos côtés, votre hospitalité, votre bonne humeur et votre dynamisme. C'est si bon de pouvoir profiter de ces moments en famille. Mes chers cousins, je suis si heureuse que le temps ne sépare par ce lien créé depuis tous petits. Je vous souhaite de réussir dans tout ce que vous entreprenez mais je ne me fais pas trop de soucis. Isa, une nouvelle vie rennaise t'attend bientôt, profites-en et encore félicitations!!

A mes grands-parents :

A papi Jean-Ba et mamie Dominique, je ne vous remercierais jamais assez pour tout ce que vous m'avez apporté depuis toujours. Vos anecdotes de la vie, vos récits de voyages sont inlassablement un plaisir à découvrir. Pour tous les merveilleux moments à regarder la Tour Eiffel scintiller à vos côtés. Comme l'a déjà dit Bastien à sa thèse... merci pour ce conseil inébranlable mamie, « regard bien et prends ton temps ».

A papi Jacques et mamie France, un immense merci pour nous avoir fait partager de si bons moments à Bousse et sur les champs de course. Mes premiers paris étaient guidés par votre passion. Mamie, bien que tu ne sois pas là aujourd'hui, je ne cesse de penser à toi... Il paraît que j'ai hérité de ton caractère et j'en suis fière. Papi, ta gentillesse et ta générosité et l'attention que tu portes aux autres m'impressionneront toujours.

A Pierre et Andrée, nos grands-parents de cœur, j'ai une multitude de souvenirs en tête en pensant à tous nos précieux moments aux Gets. Merci du fond du cœur d'avoir accepté que l'on perturbe votre sérénité et de nous avoir tous les trois acceptés avec tant d'amour. Merci Pierre d'avoir partagé avec nous tes connaissances et ta réflexion qui m'ont toujours impressionnées. Andrée, j'admire ta vitalité à toutes épreuves et tu es un exemple sur la manière d'aborder la vie.

REMERCIEMENTS

A mes deux frères,

Bastien, je ne saurais égaler ta prose mais je peux tout simplement te dire à quel point je t'admire. Tu es un exemple dans tout ce que tu entreprends de part ta gentillesse, ta générosité et ton intelligence. Tu es certes rêveur et clairement tête en l'air, tu n'en restes pas moins un grand frère parfait depuis toujours. C'est un bonheur de te voir t'épanouir auprès d'une si belle personne qu'est Sarah. Vous faites ressortir ce qu'il y a de meilleur chez l'autre... j'ai tellement hâte de voir le fruit de cet amour... Merci du fond du cœur pour votre soutien infaillible... Kouign B, je t'attends avec impatience...

Florian, mon yanyan, tu as été mon partenaire de jeux depuis tous petits et mon confident par la suite. Je suis très fière de voir l'homme brillant que tu es devenu aujourd'hui. Tu t'es aventuré dans un monde bien inconnu pour moi mais j'apprécie toujours quand tu nous vulgarises tes recherches. Le génie de la famille c'est bien lui. Ton excellence dans tous les domaines a toujours été impressionnante mais n'en doute pas tu resteras toujours le petit frère que je me devrais de protéger.

A mes parents,

Pour tout l'amour que vous m'avez toujours porté, pour nous avoir toujours fait passer en premier...

Papa, merci d'être un exemple dans ta pratique de la médecine. La reconnaissance de tes pairs dans ton travail ne peut que le confirmer. Je suis et ait toujours été admirative du père exemplaire, mari aimant, médecin humain que tu es. Merci mon papa de m'avoir toujours soutenue... aidée, conseillée.

Maman, merci pour le temps passé à nous entendre râler contre nos devoirs et merci d'avoir insisté ! Merci d'avoir subi mes nuits blanches de révisions... mes doutes... mes pleurs... Ta force et ton amour m'ont toujours portée... Merci d'avoir toujours cherché à me comprendre, de m'avoir écoutée.

Je ne serais pas là aujourd'hui sans tout votre soutien.

Mes mercis semblent si faibles par rapport à la reconnaissance et à l'admiration que je vous porte.

Je vous aime.

A toi, Théo, pour m'avoir soutenue, et même supportée, sur ces derniers mois... Pour me faire me sentir unique, merci. Pour ton humour et ton grain (tes grains) de folie... Pour le simple fait de me faire rentrer chez nous tous les jours avec le sourire.... Squikure Squikera...

Abbreviations list

[illegible]

PLAN

PLAN	13
ARTICLE TITLE	16
ABSTRACT	17
INTRODUCTION.....	18
METHOD	19
Study population.....	19
Data collection	19
Primary endpoint	20
Secondary endpoints	20
Statistical analysis	20
Ethics.....	21
RESULTS.....	22
Population characteristics.....	22
Seasonal, daily and daylight saving time variations	22
Time of onset of symptoms	23
In-hospital complications	23
Thirty-day and one-year follow-up.....	23
DISCUSSION	25
LIMITATIONS	28
CONCLUSION.....	28
REFERENCES	29
FIGURES.....	33
Figure 1: Flow-chart	33
Figure 2: Monthly incidence of STEMI	33
Figure 3: Cardiovascular survival depending on time of onset of symptoms	34
TABLES.....	35
Table 1: Baseline characteristics of the population	35
Table 2: Management and medical characteristics of patients on admission	36
Table 3: In-hospital complications	37
Table 4: Survival from univariate analysis considering the 6am-12 interval	37
Table 5: Univariate and multivariate predictive factors of 30-day cardiovascular mortality.....	38
TABLE.....	39
SUPPLEMENTARY TABLES.....	40

Appendix 1: Effect of daylight saving time transition on STEMI onset: Patients' characteristics 40

Appendix 2: Effect of daylight saving time transition on STEMI onset: Adverse events 41

CIRCADIAN VARIATIONS IN ONSET OF ACUTE ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION (STEMI): IMPACT ON SURVIVAL

Céleste Le Roux^{a, b}, Jean Gallet^{a, b}, Sylvain Grall^{a, c}, Audrey Camarzana^{a, b}, Fabrice Prunier^{a, b},
Alain Furber^{a, b}, Loïc Bière^{a, b}

^a Institut Mitovasc, Université d'Angers, CHU d'Angers, France

^b UMR CNRS 6015- INSERM U1083, Angers, France

^c IUNAM, Université d'Angers, Département de médecine physique et
Réadaptation, CHU Angers - Les Capucins, 49933 France

Running title: Prognosis of STEMI with onset between 06AM-12.

Conflict of interest: The authors have no conflict of interest to disclose

Corresponding author: Loïc Bière, MD PhD

Institut Mitovasc, laboratoire cardioprotection, remodelage et thrombose,
Faculté de médecine, rue haute de reculée, 49045 Angers cedex 1 – France

Tel.: +33 241 354 858

Fax: +33 241 354 004

E-mail address: lobiere@chu-angers.fr

Word count: 2501 (without tables and figures)

ABSTRACT

Aims: ST-segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) onset depends on chronobiology, with variations according to seasons and circadian cycle. The impact of the circadian rhythm on STEMI prognosis is still controversial. Therefore, we aimed to study survival of patients with STEMI onset during the peak incidence period of the day, from 06 :00 AM to 12 :00 Noon (6AM-12).

Methods: Between January 2003 and December 2015, 3040 patients presenting with STEMI were prospectively enrolled in the RIMA registry (*Registre des Infarctus en Maine Anjou*). We identified four groups according to STEMI onset. In-hospital, 30-day and 1-year cardiovascular and all-cause mortalities were evaluated.

Results: 892 patients (29.3%) had their onset of symptoms during the 6AM-12 interval, which was the peak incidence period of the day ($p<0.001$). Those patients were mostly men (73%), and were older than the rest of the population (65.3 ± 14.7 vs 63.8 ± 14.5 , $p=0.006$). Considering management, the delay between time of onset of symptoms to first medical call was shorter ($p<0.001$) and systolic blood pressure on admission was 136.8 ± 28.5 mmHg, lower compared to the other patients. In-hospital cardiovascular mortality was higher, 202 (6.6%) versus 72 (8.1%) patients ($p=0.040$). Similar results were found at thirty days, (Hazard Ratio (HR):1.348, 95%CI [1.019–1.783], $p=0.037$), but not after one year of follow-up, (HR: 1.243, 95%CI [0.970-1.593], $p=0.09$). After adjustment for confounding variables, only low systolic blood pressure on admission (HR:0.989, 95%CI [0.979-0.999], $p=0.031$), in-hospital heart failure (HR:3.747, 95%CI [1.851-7.584], $p<0.001$), low Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) (HR:0.951, 95%CI [0.923-0.980], $p=0.001$) and low creatinine clearance (HR:0.980, 95%CI [0.965-0.995], $p=0.008$) remained significant predictive factors of 30-day cardiovascular mortality.

Conclusion: Patients presenting with STEMI at the peak incidence period of the day – the 6AM-12 interval – presented poor early prognosis. Nevertheless, mortality was driven by the same correlates than the rest of the population. There is a need to identify the pathophysiological processes that lead to the 6AM-12 peak incidence and overmortality.

Keywords: circadian cycle, STEMI, prognosis, cardiovascular mortality

INTRODUCTION

ST-segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) is responsible for hospital mortality that varies between 4 and 12% (1) and 1-year mortality up to 10% (2). This mortality is influenced by many factors as age, diabetes mellitus, acute heart failure, renal failure, time delay to treatment, treatment strategies, number of diseased coronary arteries, Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) (3).

STEMI incidence depends on chronobiology, including seasons (4) and shifts to daylight saving time (5). STEMI incidence is also impacted by circadian variation with a peak in the morning, from 6 :00 AM to 12 :00 Noon (6AM-12) (6). Many patho-physiological triggers have already been pointed out such as the increase in sympathetic stimulation at the transition of sleep to wake-up time (7)(8), the increased platelet aggregability (9) and decreased fibrinolysis activity (10) in the morning, that could lead to a different prognosis for these patients. Nevertheless, contradictory results remain, considering the effect of time of onset of symptoms on survival (4)(11)(12)(13)(14).

We aimed to study early and mid-term mortality during the 6AM-12 interval using a recent real-life registry of STEMI patients.

METHOD

Study population

This work is an observational analysis based on the population of the RIMA registry (*Registre des Infarctus en Maine-Anjou*). RIMA prospectively included all consecutive patients presenting a STEMI between January 2003 and December 2015. Inclusion criteria were: patients older than 18 years, and presenting with STEMI. STEMI was defined following current clinical practice guidelines considering: typical chest pain with persistent ST elevation ≥ 0.1 mV in 2 contiguous peripheral leads, or ≥ 0.2 mV in 2 contiguous precordial leads or new left bundle-branch block, as well as elevation of cardiac biomarkers. When the time of STEMI onset was equivocal, patients were not considered for analysis (n=301). So, among the 3341 patients of the RIMA registry, 3040 patients were included in this study (Figure 1).

Data collection

Demographics characteristics, medical history, cardiovascular risk factors, medication, professional activity, biomarkers, clinical and electrocardiographic variables were collected prospectively. Times and dates of onset of symptoms, delays of management (symptoms to first medical call, to first medical care, to first balloon inflation during primary Percutaneous Coronary Intervention (PCI)) were also taken into account. LVEF was determined by the biplane Simpson's method.

Clinical outcomes were collected during follow-up consultations by referring physicians or by phone call by clinical research associates.

Patients were divided into four, six-hour groups, over 24 hours, (0-6AM, 6AM-12, 12-6PM, 6PM-0), according to time of symptom onset. STEMI onset's distributions, within weekdays and months, were evaluated. Considering shifts to daylight saving time, we

identified patients presenting with STEMI the week after transition and those the two weeks before and two weeks after this period of interest. Only shifts to daylight saving time were taken into account according to data of the literature (5).

Primary endpoint

We evaluated cardiovascular (CV) death, during hospitalization, at 30-day and 1-year of follow-up, according to time of symptoms onset.

Secondary endpoints

We evaluated all-cause death, during hospitalization, at 30-day and 1-year of follow-up, according to time of symptoms onset. In-hospital Major Adverse Cardiac Event (MACE) was a composite event associating death from cardiovascular cause, stroke, reinfarction or heart failure. Considering shift to daylight saving time, we evaluated its impact on patients' prognosis about heart failure and cardiovascular death at 30 days and one year of follow-up.

Statistical analysis

All statistical tests were performed using SPSS Version 20.0 software for Windows (SPSS Inc., Chicago. Illinois. USA). Quantitative variables were expressed as median [IQR: interquartile range] or mean $\pm$ standard deviation, and qualitative variables as numbers and percentages. To determine differences in incidence of myocardial infarction among the four 6-hour intervals, χ^2 goodness-of-fit test was performed. Comparisons of quantitative variables were conducted by means of unpaired Student's t-test. Comparisons of qualitative variables were performed using chi-squared test. Cox regression models were used to

analyse survival. Only p values less than 0.05 were considered significant. Only significant univariate correlates were included into the multivariate Cox models.

Ethics

The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the local ethic committee.

RESULTS

Population characteristics

The population was constituted of 74.2% of men, with a mean age of 63.8 ± 14.5 years. Considering cardiovascular risk factors, 1490 patients (49.1%) presented with hypertension, 635 (21%) with diabetes, 1567 (51.9%) with dyslipidaemia and 1180 (38.9%) were smokers. All other population's baseline characteristics are described in Table 1.

Considering management, 2867 patients (94.3%) underwent a coronary angiography and 2528 (84.2%) were treated with primary PCI. Median delay between onset of symptoms to first medical call was 1.5 [0.5-4.5] hours and median time to reperfusion was 5.7 [3.5-14] hours. 1407 patients (46.3%) presented with anterior STEMI and mean LVEF was around 48.3% on admission. STEMI characteristics are described in Table 2.

Seasonal, daily and daylight saving time variations

We found a peak of incidence of STEMI during winter months ($p < 0.001$) (Figure 2), but no difference appeared depending on weekdays ($p = 0.45$). There was no increase in STEMI onset at the spring time shift, with 70 patients for the week after transition and 274 patients within the four control weeks ($p = 0.98$). Considering those patients, there was no difference in terms of cardiovascular or all-cause in-hospital mortality ($p = 0.84$ and $p = 0.70$, respectively). Baseline characteristics and outcomes of this sub-group population are described in Supplementary Tables 1 and 2.

Time of onset of symptoms

The lowest incidence of symptoms onset was observed during the 0-6AM interval with 656 patients (21.6%), (see Table 1). 892 patients (29.3%) had their onset of symptoms in the 6AM-12 interval which was the peak incidence period ($p < 0.001$). 6AM-12 patients were older compared to the 3 other groups ($p = 0.006$), but, had similar rates of cardiovascular risk factors and no differences in prior medication. They presented lower rates of prior angina 37.4% ($p = 0.010$) and less were on professional activity ($p = 0.010$). PCI rates were similar (see Table 2). Delay between time of onset of symptoms and first medical call was shorter, with a median time of 1.2 [0.5-3.0] hours ($p < 0.001$). Systolic and diastolic blood pressures were lower with 136.8 ± 28.5 mmHg ($p = 0.04$), and 81.8 ± 18.6 mmHg, ($p = 0.014$), respectively. Heart rate was also lower with 76.5 ± 21.3 beats per minute ($p = 0.018$).

In-hospital outcomes

624 patients (20%) suffered from acute heart failure during hospitalization. MACE occurred in 1256 patients (41.3%). There was no statistical difference in the 6AM-12 group compared to the others in regard to in-hospital outcomes. 210 patients (6.9%) of the whole population, and 75 patients (8.4%) of 6AM-12 group, died from any causes during hospitalization ($p = 0.034$). In-hospital CV mortality was also different ($p = 0.040$), with 202 patients (6.6%) versus 72 patients (8.1%) respectively (Table 3).

Thirty-day and one-year follow-up

6AM-12 patients presented higher in-hospital and 30-day all-cause and CV mortality, but similar rates at one-year (HR:1.245, 95%CI [0.990-1.566], $p = 0.06$) and (HR:1.243, 95%CI [0.970-1.593], $p = 0.09$) respectively. Conversely, CV mortality was similar between

day 30 and one-year of follow-up (HR:0.935, CI95% [0.543-1.610], $p=0.81$). Figure 3 shows survival curves. After multiple adjustments for main baseline characteristics, STEMI characteristics and management, biological results on admission, the 6AM-12 time interval of onset of symptoms did not remain a predictive factor of cardiovascular death at 30 days of follow-up (HR:1.218, 95%CI [0.672-2.205], $p=0.52$). Significance was lost as soon as adjustment to age was performed. None of pre-infarction medical therapies were found to predict 30-day cardiovascular mortality after adjustment. 30-day CV mortality correlates included in-hospital heart failure (HR:3.747, 95%CI [1.851-7.584], $p<0.001$) and low LVEF (HR:0.951, 95%CI [0.923-0.980], $p=0.001$) (see table 5). We found no interactions for the effect of time interval on mortality with LVEF, heart failure, older age (> 65 years old) and shorter time to reperfusion (< 6 hours).

DISCUSSION

Patients presenting with STEMI at the peak incidence period of the day, 6AM-12, presented higher 30-day cardiovascular mortality. After multivariate adjustment, only haemodynamic on admission, LVEF, heart failure and creatinine clearance remained predictive factors. One-year mortality was not different between the four time intervals of onset of symptoms.

We found a significant higher incidence of STEMI onset in the morning, with 29.3% of patients during the 6AM-12 interval (12)(15). A peak incidence of around 32% of the population was described in the same period of time by a meta-analysis (16). We also had a peak of incidence of STEMI during winter months. Investigators of previous studies highlighted the adverse effect of transitions to and from daylight saving time with myocardial infarction incidence by the disruption of the human circadian system, which may be associated with sleep deprivation, particularly in the spring transition (5). Nevertheless, whether time shift effect on CV outcomes is still debated (17). We did not find any increase in STEMI onset after daylight saving time transition, considering the spring shift, but a small number of patients limits interpretation.

In 1990, Deedwania *et al.* (7) described an increase in heart rate and systolic blood pressure before silent ischemic events suggesting that the increase in myocardial oxygen demand plays an important role in the onset of ischemic events. Marchant *et al.* (8) found similar results in patients presenting with angina undergoing holter monitoring. It is already known that period of sleep to wake-up time transition leads to a stimulation of the

sympathetic system and therefore, in an increase in heart rate, systolic blood pressure, arterial wall stress and coronary vasoconstriction. In these mechanisms, myocardial oxygen demand is more important and accompanied by atheromatous plaque vulnerability leading to a predisposing situation towards STEMI onset. Modification of sympathetic activity in the morning is likely to explain why, in many studies, diabetic patients (18), a group in whom autonomic dysfunction is common, or those on beta-blockers (19) are not concerned with the peak incidence of STEMI in the morning. In our study, 6AM-12 patients were older and presented lower rates of preinfarction angina. Both conditions may have modulated sympathetic activity.

Circadian variations of the coagulation system raise some other hypothesis (9). Indeed, platelet aggregability increases in the morning, while fibrinolytic activity decreases, resulting in a predisposing pattern for thrombi formation and persistence. Correspondingly, patients who received aspirin prior to STEMI onset didn't show any morning peak incidence (20). For those reasons, efficiency of medical or interventional therapies might also be attenuated at this period of the day (21)(22), resulting in a different prognosis or myocardial infarction size for those patients.

The main question still unanswered concerns the real prognosis of patients with STEMI onset at the peak period of the day. Populations already studied in the literature are on average very specific with only patients undergoing PCI or with an ischemic time of less than 6 hours. The RIMA registry has the benefit to be exhaustive recording all patients presenting with STEMI regardless of the management strategies employed. Besides, only a few patients were missing follow-up. In this study, in-hospital and 30-day mortalities for the 6AM-12 group were higher, but we didn't find statistical differences at one-year of follow-up.

Examining these patients' data, mortality was found to be similar during hospitalization and at thirty days, mainly because most of the patients who died after thirty days were never discharged from hospital. Recent studies have demonstrated that no peak in early or long-term mortality could be observed in this subset of the population (11) (13). Accordingly, multiple adjustments have revealed usual marker of myocardial infarction severity but not 6AM-12 interval to be related to outcomes (see Table 5). Surprisingly, these confounders were not overrepresented among 6AM-12 patients. One remaining lead might be the identification of the specific markers that relate to overmortality in the 6AM-12 patients has failed.

The reasons why these patients present a crude higher mortality rate that lost significance after adjustments remain uncertain. Variations in pre- or in-hospital cares between on/off-working hours of the day could explain prognosis differences. In our study, 6AM-12 patients had lower delay between time of onset of symptoms and first medical call. It has been described that during off-hours, slower door to balloon time was found to be compensated by faster symptoms to admission time (23), and, as it is the case in this study, there were no differences considering treatment strategy by primary PCI. Another interesting explanation could relate to the phenomenon of ischemia/reperfusion tolerance within hours of the day. In a murine model, Durgan et al. (24) found a time-of-day dependence for ischemia/reperfusion tolerance, with a poorest tolerance at the sleep-to-wake transition. Infarct size was 3.5 times greater if induced at this time of the day. Moreover, it is already established that remote ischemic conditioning might decrease infarct size. In our study, CK peak was not influenced by sleep-to-wake transition. But, patients of the 6AM-12 group had a lower rate of previous angina meaning that they might have been more sensitive to a first

ischemic event at this weakness period of the day considering ischemia/reperfusion tolerance.

LIMITATIONS

Some limitations are inherent to any observational and retrospective study: all patients of the RIMA registry with known time of onset of symptoms were included, sometimes leading to long ischemic time. The timing of STEMI onset was also subjective. Finally, exact waking-up times in our population of patients were not fully collected leading to a certain uncertainty as the sleep to wake-up time transition was found to be an important factor.

CONCLUSION

6AM-12 was a risk marker for 30-day cardiovascular mortality. Further studies are needed to identify its specific correlates and confounders, as it might be useful to tailor individual management.

REFERENCES

1. Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, Kaifoszova Z, Kala P, Di Mario C, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur Heart J*. 1 août 2014;35(29):1957-70.
2. Pedersen F, Butrymovich V, Kelbæk H, Wachtell K, Helqvist S, Kastrup J, et al. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol*. 18 nov 2014;64(20):2101-8.
3. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 7 janv 2018;39(2):119-77.
4. Nagarajan V, Fonarow GC, Ju C, Pencina M, Laskey WK, Maddox TM, et al. Seasonal and circadian variations of acute myocardial infarction: Findings from the Get With The Guidelines–Coronary Artery Disease (GWTG-CAD) program. *Am Heart J*. juill 2017;189:85-93.
5. Manfredini R, Fabbian F, De Giorgi A, Zucchi B, Cappadona R, Signani F, et al. Daylight saving time and myocardial infarction: should we be worried? A review of the evidence. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. févr 2018;22(3):750-5.
6. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 21 nov 1985;313(21):1315-22.
7. Deedwania PC, Nelson JR. Pathophysiology of silent myocardial ischemia during daily life. Hemodynamic evaluation by simultaneous electrocardiographic and blood pressure monitoring. *Circulation*. oct 1990;82(4):1296-304.
8. Marchant B, Stevenson R, Vaishnav S, Wilkinson P, Ranjadayalan K, Timmis AD.

Influence of the autonomic nervous system on circadian patterns of myocardial ischaemia: comparison of stable angina with the early postinfarction period. *Br Heart J.* avr 1994;71(4):329-33.

9. Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI, Czeisler CA, Rutherford JD, Willich SN, et al. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med.* 11 juin 1987;316(24):1514-8.

10. Rosing DR, Brakman P, Redwood DR, Goldstein RE, Beiser GD, Astrup T, et al. Blood Fibrinolytic Activity in Man: Diurnal Variation and the Response to Varying Intensities of Exercise. *Circ Res.* 1 août 1970;27(2):171-84.

11. Kim HO, Kim JM, Woo JS, Park C beom, Cho J man, Lee SU, et al. Circadian Distribution of Acute Myocardial Infarction in Different Age Groups. *Am J Cardiol.* juin 2018;121(11):1279-84.

12. 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. Lazzeri C, éditeur. *PLOS ONE.* 11 mars 2015;10(3):e0119157.

13. Seneviratna A, Lim GH, Devi A, Carvalho LP, Chua T, Koh T-H, et al. Circadian Dependence of Infarct Size and Acute Heart Failure in ST Elevation Myocardial Infarction. Pizzi C, éditeur. *PLOS ONE.* 3 juin 2015;10(6):e0128526.

14. Henriques JP., Haasdijk AP, Zijlstra F. Outcome of primary angioplasty for acute myocardial infarction during routine duty hours versus during off-hours. *J Am Coll Cardiol.* juin 2003;41(12):2138-42.

15. Suarez-Barrientos A, Lopez-Romero P, Vivas D, Castro-Ferreira F, Nunez-Gil I, Franco E, et al. Circadian variations of infarct size in acute myocardial infarction. *Heart.* 15 juin 2011;97(12):970-6.

16. Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE, Muller JE, Mittleman MA. Meta-analysis of the

morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am J Cardiol*. 1 juin 1997;79(11):1512-6.

17. Kirchberger I, Wolf K, Heier M, Kuch B, von Scheidt W, Peters A, et al. Are daylight saving time transitions associated with changes in myocardial infarction incidence? Results from the German MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry. *BMC Public Health*. 14 août 2015;15:778.

18. Rana JS, Mukamal KJ, Morgan JP, Muller JE, Mittleman MA. Circadian Variation in the Onset of Myocardial Infarction: Effect of Duration of Diabetes. *Diabetes*. 1 juin 2003;52(6):1464-8.

19. Willich SN, Linderer T, Wegscheider K, Leizorovicz A, Alamercury I, Schroder R. Increased morning incidence of myocardial infarction in the ISAM Study: absence with prior beta-adrenergic blockade. ISAM Study Group. *Circulation*. 1 oct 1989;80(4):853-8.

20. Sayer JW, Wilkinson P, Ranjadayalan K, Ray S, Marchant B, Timmis AD. Attenuation or absence of circadian and seasonal rhythms of acute myocardial infarction. *Heart*. 1 avr 1997;77(4):325-9.

21. Reisin LH, Pancheva N, Berman M, Khalameizer V, Jafary J, Yosefy C, et al. Circadian Variation of the Efficacy of Thrombolytic Therapy in Acute Myocardial Infarction—Isn't the Time Ripe for Cardiovascular Chronotherapy? *Angiology*. mai 2004;55(3):257-63.

22. Valero MCB, Leiza JRG, Encarnación DB, Montesinos JVB, Ortiz AF, Barrientos AS. Variabilidad circadiana de la efectividad de la técnica de reperfusión y del pronóstico del infarto de miocardio con elevación del ST tratado mediante angioplastia primaria. 28 oct 2016;6.

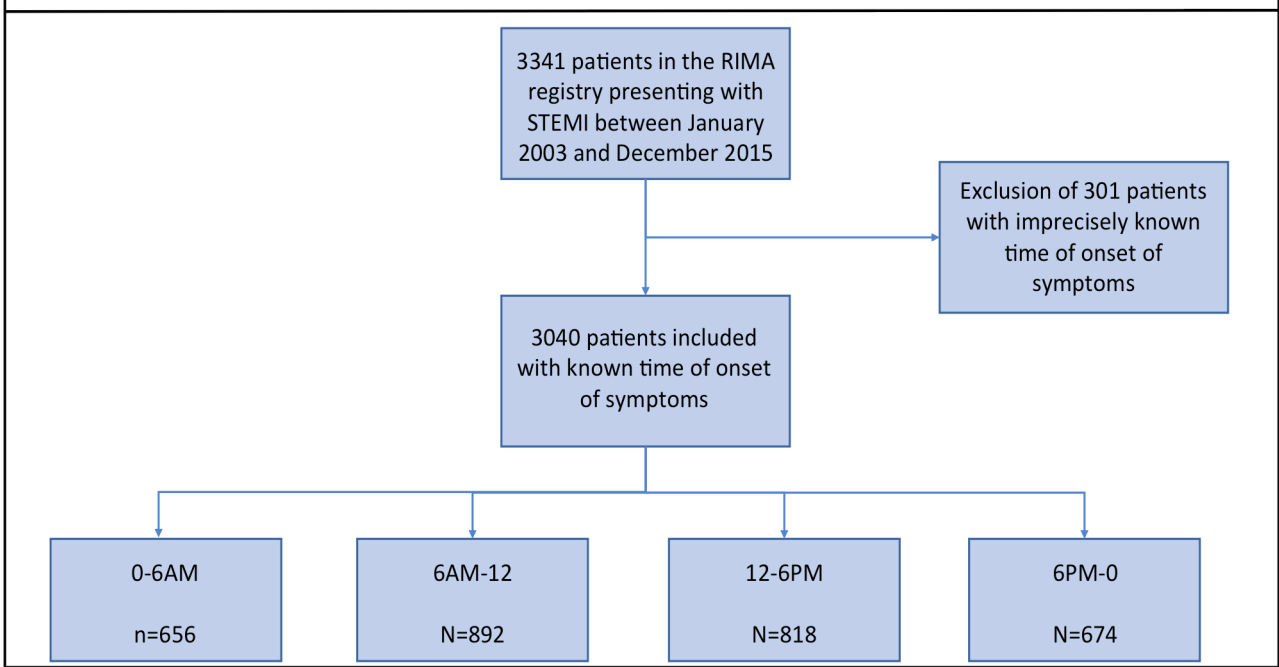
23. Breuckmann F, Hochadel M, Voigtländer T, Haude M, Schmitt C, Münzel T, et al. On versus off-hour care of patients with acute coronary syndrome and persistent ST-segment elevation in certified German chest pain units. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. févr

2017;6(1):3-9.

24. 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: Mediation by the Cardiomyocyte Circadian Clock. *Circ Res.* 19 févr 2010;106(3):546-50.

FIGURES

Figure 1: Flow-chart.



RIMA: Registre des Infarctus en Maine Anjou, STEMI: ST-segment Elevation Myocardial Infarction. Patients are divided into four 6-hour groups according to the time of onset of STEMI symptoms.

Figure 2: Monthly incidence of STEMI.

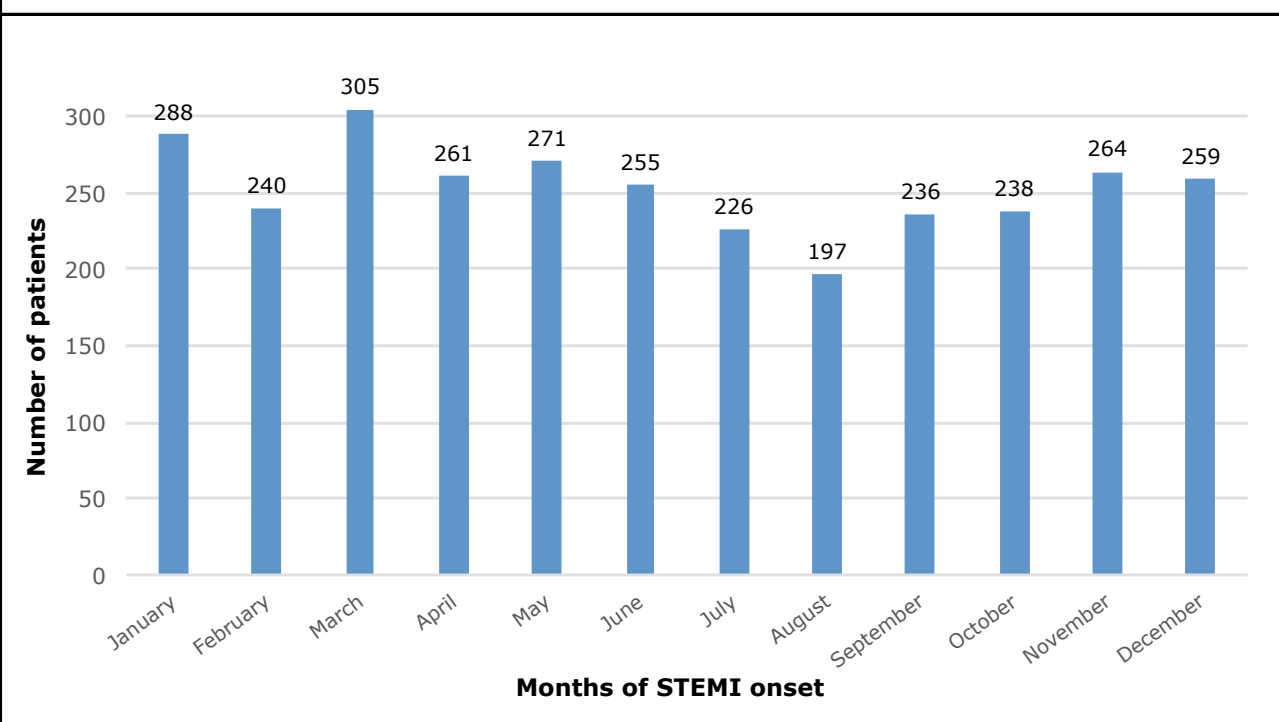
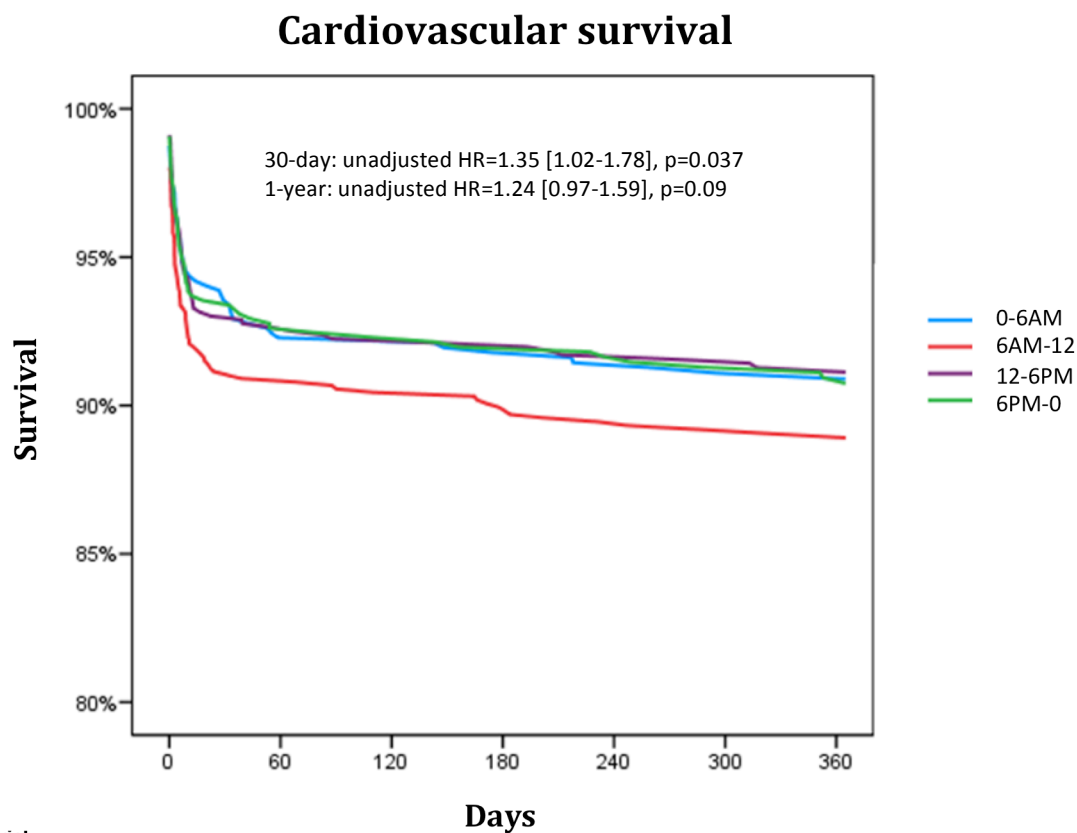


Figure 3: Cardiovascular survival curve.



no. at risk

Total	2935	2526	2159
0-6AM	638	547	448
6AM-12	859	732	640
12-6PM	788	688	589
6PM-0	650	559	482

TABLES

Table 1: Baseline characteristics of the population

	Time of onset of symptoms (hours)				Total	p ^b
	0-6AM	6AM-12	12-6PM	6PM-0		
Number of patients (% of total)	656 (21.6%)	892 (29.3%)	818 (26.9%)	674 (22.2%)	3040 (100%)	
Demographics:						
Male, n (%)	475 (72.4%)	652 (73%)	644 (78.7%)	485 (71.9%)	2256 (74.2%)	0.37
Age, (years) ^a	63.7±15.2	65.3±14.7	63±14.7	64.8±14.1	63.8±14.5	0.006
Weight, (kg) ^a	75.8±15	75.2±14.9	76±14.7	76.4±15.3	76.2±15	0.13
Height, (cm) ^a	168±8.5	168±8.8	169.1±8.8	168.1±8.8	168.6±8.8	0.22
BMI (kg/m2) ^a	26.8±4.5	26.5±4.4	26.5±4.1	27±4.7	26.7±4.4	0.31
Waist circumference, (cm) ^a	99.2±13.5	99.8±12.3	99.6±12.5	101.4±14.9	100.5±13.7	0.64
Professional activity, n (%)	133 (38.2%)	149 (30.9%)	166 (41.5%)	110 (32.5%)	558 (35.5%)	0.010
Cardiovascular risk factors:						
Hypertension, n (%)	329 (50.3%)	438 (49.2%)	386 (47.2%)	337 (50%)	1490 (49.1%)	0.95
Diabetes mellitus, n (%)	136 (20.8%)	180 (20.3%)	171 (21%)	148 (22%)	635 (21%)	0.56
Dyslipidaemia, n (%)	339 (52.2%)	458 (51.7%)	436 (53.6%)	334 (49.7%)	1567 (51.9%)	0.90
Current smoking, n (%)	260 (39.8%)	325 (36.6%)	339 (41.6%)	256 (38%)	1180 (38.9%)	0.09
Menopause, n (%)	39 (76.4%)	62 (92.5%)	45 (84.9%)	44 (80%)	190 (84%)	0.024
Age of menopause, (years) ^a	50.3±13.6	51±5	48.1±6.8	49.9±4.3	48.8±5.9	0.43
Past medical history:						
Angina, n (%)	302 (46.1%)	334 (37.4%)	323 (39.5%)	288 (42.7%)	1247 (41%)	0.010
Myocardial infarction, n (%)	63 (9.6%)	80 (8.9%)	59 (7.2%)	55 (8.1%)	257 (8.4%)	0.51
Bypass, n (%)	15 (2.2%)	20 (2.2%)	8 (0.9%)	15 (2.2%)	58 (1.9%)	0.39
PCI, n (%)	56 (8.5%)	60 (6.7%)	44 (5.3%)	50 (7.4%)	210 (6.9%)	0.80
Sleep apnoea syndrome, n (%)	13 (2.7%)	15 (2.2%)	12 (1.8%)	13 (2.4%)	53 (2.2%)	0.88
Stroke/TIA, n (%)	25 (3.8%)	39 (4.3%)	39 (4.7%)	27 (4%)	130 (4.2%)	0.87
PAD, n (%)	25 (3.8%)	43 (4.8%)	48 (5.8%)	29 (4.3%)	145 (4.7%)	0.93
CKD, n (%)	17 (2.5%)	31 (3.4%)	29 (3.5%)	19 (2.8%)	96 (3.1%)	0.53
Pre-hospital medication:						
ACE inhibitors/ AIIRA, n (%)	168 (25.6%)	255 (28.6%)	199 (24.3%)	183 (27.2%)	805 (26.5%)	0.09
Antiplatelet drug, n (%)	114 (17.4%)	179 (20.1%)	148 (18.1%)	144 (21.4%)	585 (19.3%)	0.45
Anticoagulant therapy, n (%)	25 (3.8%)	34 (3.8%)	27 (3.3%)	21 (3.1%)	107 (3.5%)	0.58
Beta-blocker, n (%)	133 (20.3%)	182 (20.4%)	150 (18.3%)	137 (20.4%)	602 (19.8%)	0.59
Calcium antagonist, n (%)	75 (11.4%)	120 (13.4%)	84 (10.2%)	97 (14.4%)	376 (12.4%)	0.24
Statin, n (%)	129 (19.7%)	205 (23%)	182 (22.2%)	139 (20.7%)	655 (21.6%)	0.21

^a Quantitative variables expressed with mean ± standard deviation (SD)

^b p obtained from the comparison of group 2 interval's results with the 3 other groups

BMI : Body Mass Index, PCI: Percutaneous Coronary Intervention, TIA : Transient Ischemic Attack, PAD : Peripheral Arterial Disease, CKD : Chronic Kidney Disease, ACE inhibitor : Angiotensin Converting Enzyme inhibitor, AIIRA: Angiotensin II Receptor Antagonist

Table 2: Management and medical characteristics of patients on admission						
	Time of onset of symptoms (hours)				Total	p ^c
	0-6AM	6AM-12	12-6PM	6PM-0		
Number of patients (% of total)	656 (21.6%)	892 (29.3%)	818 (26.9%)	674 (22.2%)	3040 (100%)	
Management:						
Thrombolysis, n (%)	78 (11.8%)	121 (13.5%)	121 (14.7%)	84 (12.4%)	404 (13.2%)	0.77
Coronary angiography, n (%)	614 (93.5%)	843 (94.6%)	779 (95.2%)	631 (93.6%)	2867 (94.3%)	0.68
PCI, n (%)	524 (80.9%)	758 (85.9%)	697 (86.3%)	549 (82.8%)	2528 (84.2%)	0.11
Complete revascularisation, n (%)	289 (51.7%)	422 (53.4%)	399 (54.1%)	318 (54.5%)	1428 (53.5%)	0.94
Symptoms to first call time, (hours) ^b	2.5 [0.8-7.4]	1.2 [0.5-3.0]	1.1 [0.4-2.9]	1.5 [0.5-8.0]	1.5 [0.5-4.5]	<0.001
Time to reperfusion, (hours) ^b	7.8 [4.3-16]	5.0 [3.4-9.7]	5.2 [3.4-17]	6.9 [3.5-18]	5.7 [3.5-14]	0.30
ICU hospitalisation (days) ^b	5.0 [3.0-7.0]	5.0 [3.0-7.0]	5.0 [3.0-7.0]	5.0 [3.0-7.0]	5.0 [3.0-7.0]	0.66
Total hospitalisation, (days) ^b	6.0 [4.0-9.0]	6.0 [4.0-9.0]	6.0 [4.0-9.0]	6.0 [4.0-9.0]	6.0 [4.0-9.0]	0.99
STEMI characteristics:						
Anterior STEMI, n (%)	317 (48.3%)	437 (48.9%)	361 (44.2%)	292 (43.3%)	1407 (46.3%)	0.06
Peak of troponin, (µg/l) ^a	84.6±139.6	100.1±235.8	88±187.1	84.7±133.1	86.5±164.7	0.25
Peak of CK, (IU/l) ^a	2161±2212	2127±2565	2068±3808	2133±2231	2097±3192	0.93
LVEF, (%) ^a	46.7±10.7	47.3±10.7	48.5±10.8	48.1±10.3	48.3±10.6	0.22
Haemodynamic on admission:						
Systolic BP, (mmHg) ^a	138.3±29.5	136.8±28.5	137.2±28.3	142.5±31.5	139.6±29.9	0.040
Diastolic BP, (mmHg) ^a	83.7±19.4	81.8±18.6	82.6±18.4	84.8±19	83.6±18.7	0.014
Heart rate, (bpm) ^a	77.8±21.5	76.5±21.3	78.2±23.1	79.7±20.2	78.9±21.8	0.018
Biological results on admission:						
Creatinine, (µmol/l) ^a	89±34.4	91.8±75.3	92.2±40.8	90.1±44.1	91.3±42.3	0.58
Creatinine clearance, (ml/min) ^a	86.7±39.4	84.8±38.5	85.2±36	85±35.6	85.1±35.8	0.60
Glycemia, (mmol/l) ^a	8.5±4.8	9.2±7.1	9±9.3	9.1±6.4	9.1±8.1	0.33
Platelets, (giga/l) ^a	247±74	245±66	254±107	239±67	248±93	0.52
Hemoglobin, (g/dl) ^a	13.3±1.9	14±2	14.1±1.8	14.6±1.3	14.3±1.7	0.92
HbA1c, (%) ^a	6±0.9	6±1	6.1±1	6.1±1.2	6.1±1.1	0.83
CRP, (mg/l) ^a	43.7±70	37.5±86.3	36.1±74.2	35.3±62.2	35.7±69	0.85
BNP, (pg/ml) ^a	2741±7437	2564±10533	2579±7417	2254±6224	2420±6856	0.94
Fibrinogen, (g/l) ^a	3.9±1.8	4±1.1	3.5±1.6	3.7±1.8	3.6±1.7	0.17
Total cholesterol, (g/l) ^a	1.9±0.6	1.9±0.6	2±0.5	1.9±0.5	1.9±0.5	0.62
LDL cholesterol, (g/l) ^a	1.2±0.5	1.2±0.4	1.2±0.4	1.2±0.4	1.2±0.4	0.85
HDL cholesterol, (g/l) ^a	0.4±0.1	0.4±0.1	0.5±2.1	0.4±0.1	0.5±1.6	0.68
Triglycerides, (g/l) ^a	1.4±1.5	1.3±0.8	1.5±1	1.4±0.9	1.4±1	0.002
Discharge medications:						
ACE inhibitors/ AIIRA, n (%)	560 (90.9%)	756 (92.6%)	706 (92.4%)	589 (92.7%)	2611 (92.2%)	0.60
Antiplatelet drug, n (%)	606 (98.3%)	802 (98.2%)	759 (99.3%)	618 (97.3%)	2785 (98.3%)	0.81
Beta-blocker, n (%)	572 (92.8%)	765 (93.7%)	713 (93.3%)	610 (96%)	2660 (93.9%)	0.77
Calcium antagonist, n (%)	25 (4%)	48 (5.8%)	19 (2.4%)	32 (5%)	124 (4.3%)	0.012
Statin, n (%)	577 (93.6%)	777 (95.2%)	737 (96.4%)	605 (95.2%)	2696 (95.2%)	0.99

^a Quantitative variables expressed with mean ± standard deviation (SD)

^b Quantitative variables expressed with median, interquartile range [IQR]

^c p obtained from the comparison of group 2 interval's results with the 3 other groups

PCI: Percutaneous Coronary Intervention, ICU: Intensive Care Unit, STEMI: ST-segment Elevation Myocardial Infarction, CK: Creatine Kinase, LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction, BP: Blood Pressure, CRP: C Reactive Protein, BNP: B-type Natriuretic Peptide, LDL: Low Density Lipoprotein, HDL: High Density Lipoprotein, ACE inhibitor : Angiotensin Converting Enzyme inhibitor, AIIRA: Angiotensin II Receptor Antagonist

Table 3: In-hospital complications						
	Time of onset of symptoms (hours)				Total	p^a
	0-6AM	6AM-12	12-6PM	6PM-0		
Number of patients (% of total)	656 (21.6%)	892 (29.3%)	818 (26.9%)	674 (22.2%)	3040 (100%)	
HF, n (%)	157 (24%)	193 (21.6%)	140 (17.1%)	134 (19.9%)	624 (20.5%)	0.33
VT, n (%)	24 (3.6%)	54 (6%)	36 (4.4%)	43 (6.3%)	157 (5.1%)	0.15
Stroke/TIA, n (%)	12 (1.8%)	13 (1.4%)	12 (1.4%)	13 (1.9%)	50 (1.6%)	0.60
Digestive haemorrhage, n (%)	6 (1.2%)	15 (2.1%)	12 (1.8%)	8 (1.5%)	41 (1.7%)	0.32
Haematoma at puncture site, n (%)	37 (5.6%)	56 (6.2%)	44 (5.3%)	33 (4.9%)	170 (5.5%)	0.29
Transfusion, n (%)	27 (4.1%)	41 (4.5%)	30 (3.6%)	33 (4.8%)	131 (4.3%)	0.62
MACE, n (%)	280 (42.6%)	374 (41.9%)	321 (39.2%)	281 (41.6%)	1256 (41.3%)	0.67
All-cause death, n (%)	41 (6.2%)	75 (8.4%)	54 (6.6%)	40 (5.9%)	210 (6.9%)	0.034
Cardiovascular death, n (%)	37 (5.6%)	72 (8.1%)	53 (6.4%)	40 (5.9%)	202 (6.6%)	0.040

^a p obtained from the comparison of group 2 interval's results with the 3 other groups

HF: Heart Failure, VT: Ventricular Tachycardia, TIA: Transient Ischemic Attack, MACE: Major Adverse Cardiac Events

Table 4: Survival from univariate analysis considering the 6AM-12 interval.							
	Time of onset of symptoms (hours)				Total	Univariate HR (95%CI)	p^a
	0-6AM	6AM-12	12-6PM	6PM-0			
Number of patients (% of total)	656 (21.6%)	892 (29.3%)	818 (26.9%)	674 (22.2%)	3040 (100%)		
Thirty-day mortality :							
All-cause death, n (%)	48 (7.5%)	85 (9.8%)	63 (8.0%)	47 (7.3%)	243 (8.2%)	1.317 (1.012-1.714)	0.041
Cardiovascular death, n (%)	41 (6.4%)	76 (8.8%)	55 (7.0%)	42 (6.5%)	214 (7.3%)	1.348 (1.019-1.783)	0.037
Mortality between day thirty and one year :							
All-cause death, n (%)	20 (3.5%)	25 (3.1%)	16 (2.2%)	22 (3.7%)	83 (3.1%)	1.042 (0.652-1.665)	0.86
Cardiovascular death, n (%)	16 (2.7%)	18 (2.3%)	14 (1.9%)	17 (2.8%)	65 (2.4%)	0.935 (0.543-1.610)	0.81
One-year mortality :							
All-cause death, n (%)	68 (10.7%)	110 (12.8%)	79 (10.0%)	69 (10.6%)	326 (11.1%)	1.245 (0.990-1.566)	0.06
Cardiovascular death, n (%)	57 (8.9%)	94 (10.9%)	69 (8.8%)	59 (9.1%)	279 (9.5%)	1.243 (0.970-1.593)	0.09

^a p obtained from the comparison of group 2 interval's results with the 3 other groups in univariate COX analysis.

Table 5: Univariate and multivariate predictive factors of 30-day cardiovascular mortality.				
	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95%CI)	p-value	HR (95%CI)	p-value
Time of onset of symptoms:				
6AM-12 interval	1.348 (1.019-1.783)	0.037	1.218 (0.672-2.205)	0.52
Baseline characteristics:				
Male	0.450 (0.354-0.571)	<0.001	0.986 (0.526-1.848)	0.97
Age (years)	1.067(1.056-1.077)	<0.001	1.012 (0.982-1.042)	0.45
Professional activity	0.263 (0.153-0.451)	<0.001	-	-
BMI (kg/m2)	0.950 (0.923-0.979)	0.001	1.006 (0.938-1.079)	0.86
Cardiovascular risk factors:				
Hypertension	2.189 (1.690-2.835)	<0.001	0.799 (0.411-1.554)	0.51
Diabetes	1.221 (0.926-1.611)	0.16	-	-
Dyslipidaemia	0.545 (0.424-0.701)	<0.001	0.747 (0.402-1.389)	0.36
Current smoking	0.340 (0.246-0.468)	<0.001	1.346 (0.608-2.978)	0.46
Past medical history:				
Myocardial infarction	1.678 (1.176-2.392)	0.004	1.715 (0.845-3.480)	0.14
PCI	1.103 (0.692-1.758)	0.68	-	-
Apnoea syndrome	1.421 (0.630-3.204)	0.397	-	-
Stroke/TIA	2.157 (1.407-3.308)	<0.001	-	-
Peripheral artery disease	1.869 (1.219-2.865)	0.004	-	-
Chronic kidney disease	2.331 (1.462-3.716)	<0.001	-	-
Management:				
Systolic blood pressure (mmHg)	0.978 (0.974-0.982)	<0.001	0.989 (0.979-0.999)	0.031
Heart rate (bpm)	1.014 (1.009-1.018)	<0.001	-	-
Anterior infarction	1.380 (1.085-1.754)	0.009	0.803 (0.413-1.564)	0.52
Thrombolysis	0.503 (0.316-0.802)	0.004	-	-
PCI	0.563 (0.441-0.719)	<0.001	1.028 (0.572-1.846)	0.93
Angiography	0.171 (0.132-0.223)	<0.001	-	-
Complete revascularisation	0.322 (0.234-0.443)	<0.001	-	-
HF	6.556 (5.110-8.412)	<0.001	3.747 (1.851-7.584)	<0.001
LEVF (%)	0.919 (0.909-0.929)	<0.001	0.951 (0.923-0.980)	0.001
ICU hospitalisation (days)	0.671 (0.633-0.712)	<0.001	-	-
Total hospitalisation (days)	0.801 (0.764-0.840)	<0.001	-	-
Biological results:				
Creatinine clearance (ml/min)	0.965 (0.960-0.970)	<0.001	0.980 (0.965-0.995)	0.008
Peak of CK (IU/l)	1.000 (1.000-1.000)	0.024	1.000 (1.000-1.000)	0.42
Peak of CRP (mg/l)	1.002 (1.001-1.002)	<0.001	-	-
HbA1c (%)	1.136 (1.008-1.281)	0.037	-	-
Total cholesterol (g/l)	0.645 (0.464-0.895)	0.009	-	-
LDL cholesterol (g/l)	0.515 (0.346-0.765)	0.001	-	-
HDL cholesterol (g/l)	1.008 (0.902-1.127)	0.89	-	-
Triglycerides (g/l)	0.692 (0.540-0.887)	0.004	-	-
Pre-hospital medication:				
ACE inhibitors/ AIIRA	1.764 (1.380-2.256)	<0.001	-	-
Antiplatelet drug	2.074 (1.607-2.677)	<0.001	-	-
Anticoagulant therapy	2.600 (1.696-3.988)	<0.001	-	-
Beta-blocker	1.593 (1.220-2.080)	0.001	-	-
Calcium antagonist	1.606 (1.181-2.184)	0.003	-	-
Statin	1.346 (1.028-1.764)	0.031	-	-

HR : Hazard Ratio, BMI : Body Mass Index, TIA : Transient Ischemic Attack, PCI : Percutaneous Coronary Intervention, HF : Heart Failure, LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction, ICU: Intensive Care Unit, CK: Creatine Kinase, CRP: C Reactive Protein, LDL: Low Density Lipoprotein, HDL: High Density Lipoprotein, ACE inhibitor : Angiotensin Converting Enzyme inhibitor, AIIRA: Angiotensin II Receptor Antagonist

TABLE

ABBREVIATIONS LIST	12
ABSTRACT	17
INTRODUCTION.....	18
METHODS	19
Study population	19
Data collection.....	19
Primary endpoint.....	20
Secondary endpoints	20
Statistical analysis.....	20
Ethics	21
RESULTS.....	22
Population characteristics	22
Seasonal, daily and daylight saving time variations.....	22
Time of onset of symptoms.....	23
In-hospital complications	23
Thirty-day and one-year follow-up	23
DISCUSSION	25
LIMITATIONS	28
CONCLUSION.....	28
REFERENCES	29
FIGURES.....	33
Figure 1: Flow-chart	33
Figure 2: Monthly incidence of STEMI	33
Figure 3: Cardiovascular survival depending on time of onset of symptoms	34
TABLES.....	35
Table 1: Baseline characteristics of the population.....	35
Table 2: Management and medical characteristics of patients on admission.....	36
Table 3: In-hospital complications.....	37
Table 4: Survival from univariate analysis considering the 6am-12 interval	37
Table 5: Univariate and multivariate predictive factors of 30-day cardiovascular mortality	38
TABLE.....	39
SUPPLEMENTARY TABLES.....	40
Appendix 1: Effect of daylight saving time transition on STEMI onset: Patients' characteristics	40
Appendix 2: Effect of daylight saving time transition on STEMI onset: Adverse events.....	41

SUPPLEMENTARY TABLES

Appendix 1: Effect of daylight saving time transition on STEMI onset: Patients' characteristics.			
	Spring transition		p
	Study group n= 70	Control group, n= 274	
Demographics:			
Male, n (%)	61 (87.1%)	199 (72.6%)	0.012
Age, (years) ^a	62.3 ± 14.6	63.9 ± 14.9	0.44
Weight, (kg) ^a	80.6 ± 14.4	76.5 ± 16.3	0.06
Height, (cm) ^a	170 ± 8.1	169 ± 9.2	0.31
BMI (kg/m ²) ^a	27.9 ± 4.4	26.8 ± 4.8	0.08
Waist circumference, (cm) ^a	103 ± 13.8	101 ± 12.7	0.35
Professional activity, n (%)	14 (35.9%)	49 (36.3%)	0.56
Cardiovascular risk factors:			
Hypertension, n (%)	29 (41.4%)	135 (49.3%)	0.28
Diabetes mellitus, n (%)	11 (15.7%)	66 (24.2%)	0.15
Dyslipidaemia, n (%)	25 (36.2%)	153 (56%)	0.004
Current smoking, n (%)	27 (38.6%)	108 (39.6%)	0.50
Menopause, n (%)	1 (33.3%)	23 (82.1%)	0.12
Past medical history:			
Angina, n (%)	30 (42.9%)	111 (40.5%)	0.79
Myocardial infarction, n (%)	4 (5.7%)	31 (11.3%)	0.19
Sleep apnoea syndrome, n (%)	1 (1.9%)	4 (1.8%)	0.67
Stroke/TIA, n (%)	2 (2.9%)	9 (3.3%)	0.61
PAD, n (%)	2 (2.9%)	21 (7.7%)	0.19
CKD, n (%)	3 (4.3%)	9 (3.3%)	0.72
Management:			
Systolic blood pressure (mmHg) ^a	140 ± 29	135 ± 27	0.19
Diastolic blood pressure (mmHg) ^a	82 ± 18	81 ± 18	0.44
Heart rate (bpm) ^a	73 ± 19	77 ± 20	0.17
Anterior infarction	30 (42.9%)	116 (42.3%)	0.52
PCI	36 (52.2%)	147 (54.4%)	0.79
Biological results:			
Creatinine (μmol/l) ^a	82.7 ± 25.1	95.0 ± 113.9	0.38
Creatinine clearance (ml/min) ^a	102 ± 47	87 ± 38	0.007
Peak of CK (IU/l) ^a	2248 ± 2187	2035 ± 2179	0.47
HbA1c (%) ^a	6.01 ± 1.39	6.14 ± 1.12	0.46
Total cholesterol (g/l) ^a	1.91 ± 0.45	1.95 ± 0.51	0.52
LDL cholesterol (g/l) ^a	1.17 ± 0.39	1.20 ± 0.42	0.58
HDL cholesterol (g/l) ^a	0.43 ± 0.13	0.48 ± 0.20	0.09
Triglycerides (g/l) ^a	1.81 ± 3.62	1.45 ± 0.93	0.18

Study group: Patients presenting with STEMI the week after daylight saving time transition, Control group: Patients presenting with STEMI the two weeks after and the two weeks before the week of transition

^a Quantitative variables expressed with mean ± standard deviation (SD)

STEMI : ST-segment Elevation Myocardial Infarction, BMI: Body Mass Index, TIA: Transient Ischemic Attack, PAD : Peripheral Arterial Disease, CKD : Chronic Kidney Disease, PCI: Percutaneous Coronary Intervention, CK: Creatine Kinase, LDL: Low Density Lipoprotein, HDL: High Density Lipoprotein

Appendix 2: Effect of daylight saving time transition on STEMI onset: Adverse events.			
	Spring transition		p
	Study group n= 70	Control group, n= 274	
30-days outcomes:			
HF, n (%)	2 (2.9%)	2 (0.8%)	0.20
Cardiovascular death, n (%)	6 (8.7%)	28 (10.8%)	0.82
Outcomes between 30 days and one year of follow-up:			
HF, n (%)	6 (9.8%)	16 (7.0%)	0.42
Cardiovascular death, n (%)	2 (3.2%)	6 (2.6%)	0.68
One-year outcomes:			
HF, n (%)	8 (11.6%)	18 (7.1%)	0.22
All-cause death, n (%)	8 (11.6%)	36 (13.8%)	0.70
Cardiovascular death, n (%)	8 (11.6%)	34 (13.1%)	0.84

Study group: Patients presenting with STEMI the week after daylight saving time transition, Control group: Patients presenting with STEMI the two weeks after and the two weeks before the week of transition.

STEMI : ST-segment Elevation Myocardial Infarction, HF : Heart Failure

Variations circadiennes de survenue des syndromes coronariens aigus avec sus-décalage du segment ST (SCA-ST+) : Impact sur la survie

RÉSUMÉ

Introduction: La survenue des syndromes coronariens aigus avec sus-décalage du segment ST (SCA-ST+) dépend de paramètres chronobiologiques tels que les saisons ou le cycle circadien. L'impact du rythme circadien sur le pronostic de ces patients est controversé. Ainsi, nous avons étudié la survie des patients présentant un SCA-ST+ lors du pic d'incidence journalier, entre 6h et 12h (6AM-12).

Méthodes : Entre Janvier 2003 et Décembre 2015, 3040 patients présentant un SCA-ST+ dont l'heure de début des symptômes était connu, ont été prospectivement inclus dans la base de données RIMA (Registre des Infarctus en Maine Anjou). 4 groupes de 6h ont été définis selon l'heure de leurs symptômes. Ensuite, la mortalité cardio-vasculaire hospitalière, à 30 jours et 1 an était étudiée.

Résultats: 892 patients ont présenté un SCA-ST+ débutant entre 6h et 12h, correspondant au pic d'incidence journalier ($p < 0.001$). Ces patients étaient majoritairement des hommes (73%), et étaient plus âgés que le reste de la population (65.3 ± 14.7 vs 63.8 ± 14.5 , $p = 0.006$). Le délai entre le début des symptômes et le premier appel était plus court ($p < 0.001$) et la pression artérielle systolique était inférieure, 136.8 ± 28.5 mmHg, à l'admission. La mortalité cardio-vasculaire hospitalière était plus importante avec 202 (6.6%) versus 72 patients (8.1%) ($p = 0.040$). Des résultats similaires étaient retrouvés à 30 jours, (Hazard Ratio (HR): 1.348, IC95% [1.019-1.783], $p = 0.037$) mais sans différence à un an de suivi, (HR: 1.243, IC95% [0.970-1.593], $p = 0.09$). En analyse multivariée, seules une pression artérielle systolique basse à l'admission, (HR: 0.989, IC95% [0.979-0.999], $p = 0.031$), la survenue d'insuffisance cardiaque lors de l'hospitalisation, (HR: 3.747, IC95% [1.851-7.584], $p < 0.001$), une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) basse, (HR: 0.951, IC95% [0.923-0.980], $p = 0.001$), et une clairance de la créatinine abaissée, (HR: 0.980, IC95% [0.965-0.995], $p = 0.008$), restaient prédictives de la mortalité cardio-vasculaire à 30 jours.

Conclusion : Les patients présentant un SCA-ST+ lors de la période d'incidence maximale journalière, 6AM-12, semblent avoir un pronostic précoce différent. Néanmoins, la mortalité était influencée par les mêmes facteurs que la population générale. Il est donc nécessaire d'investiguer les phénomènes physiopathologiques conduisant au pic d'incidence matinal et à une surmortalité.

Mots-clés : Cycle circadien, SCA-ST+, Pronostic, Mortalité cardio-vasculaire

Circadian variations in the onset of acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI): Impact on survival

ABSTRACT

Aims: ST-segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) onset depends on chronobiology, with variations according to seasons and circadian cycle. The impact of the circadian rhythm on STEMI prognosis is still controversial. Therefore, we aimed to study survival of patients with STEMI onset during the peak incidence period of the day, from 06 :00 AM to 12 :00 Noon (6AM-12).

Methods: Between January 2003 and December 2015, 3040 patients presenting with STEMI and with known time of onset of symptoms were prospectively enrolled in the RIMA registry (*Registre des Infarctus en Maine Anjou*). We identified four groups according to STEMI onset. In-hospital, 30-day and 1-year cardiovascular or all-cause mortalities were evaluated.

Results: 892 patients (29.3%) had their onset of symptoms in the 6AM-12 interval, which was the peak incidence period of the day ($p < 0.001$). Those patients were mostly men (73%), and were older than the rest of the population (65.3 ± 14.7 vs 63.8 ± 14.5 , $p = 0.006$). Considering management, the delay between time of onset of symptoms to first medical call was shorter ($p < 0.001$) and systolic blood pressure was 136.8 ± 28.5 mmHg, lower, on admission. In-hospital cardiovascular mortality was higher, 202 (6.6%) versus 72 (8.1%) patients ($p = 0.040$). Similar results were found at thirty days, (Hazard Ratio (HR): 1.348, 95%CI [1.019-1.783], $p = 0.037$), but not after one year of follow-up, (HR: 1.243, 95%CI [0.970-1.593], $p = 0.09$). After adjustment for confounding variables, only low systolic blood pressure on admission (HR: 0.989, 95%CI [0.979-0.999], $p = 0.031$), in-hospital heart failure (HR: 3.747, 95%CI [1.851-7.584], $p < 0.001$), low Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) (HR: 0.951, 95%CI [0.923-0.980], $p = 0.001$) and low creatinine clearance (HR: 0.980, 95%CI [0.965-0.995], $p = 0.008$) remained significant predictive factors of 30-day cardiovascular mortality.

Conclusion: Patients presenting with STEMI at the peak incidence period of the day – the 6AM-12 interval – might have a different early prognosis. Nevertheless, mortality was driven by the same correlates than the rest of the population. There is a need to identify the patho-physiological processes that lead to the 6AM-12 peak incidence and overmortality.

Keywords : Circadian cycle, STEMI, Prognosis, Cardiovascular mortality



FACULTÉ
DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS