

ANNEE 2020

N°

**FREQUENCE ET VALEUR PRONOSTIQUE DE LA SOUFFRANCE
MYOCARDIQUE DANS LA PNEUMONIE AIGUE DU SUJET AGE.**

THESE

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 21 Octobre 2020

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par BOUHEY Emmanuel

Né le 13 mai 1992

à Dijon

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourrent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2020

N°

**FREQUENCE ET VALEUR PRONOSTIQUE DE LA SOUFFRANCE
MYOCARDIQUE DANS LA PNEUMONIE AIGUE DU SUJET AGE.**

THESE

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 21 Octobre 2020

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par BOUHEY Emmanuel

Né le 13 mai 1992

à Dijon

Année Universitaire 2020-2021
au 1^{er} **Septembre 2020**

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANE	Dermato-vénéréologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	Alain	BRON	Ophtalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophtalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie

M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Alain	BERNARD (surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Pascal	CHAVANET (Surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Maladies infectieuses

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Ségolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	BONIN	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
Mme	Monique	DUMAS	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Claude	GIRARD	(01/01/2019 au 31/08/2022)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/12/2021)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	François	MARTIN	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2020 au 31/08/2023)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	BEAUGRAND	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoît	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Lucie	BERNARD	Anglais
M.	Didier	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président : Professeur RAY Patrick

Membres : Professeur MANCKOUNDIA Patrick

Directeur : Docteur PUTOT Alain

Membres : Docteur TIMSIT Eléonore

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Remerciements

À mon Jury :

Au président du Jury, Professeur Ray Patrick. Merci de l'honneur que vous me faites en président ce Jury, en jugeant mon travail. Bien qu'il ne soit pas facile d'arriver dans une nouvelle structure avec une nouvelle réforme à gérer et une équipe par forcément des plus faciles, je vous remercie de votre présence et du travail que vous continuez à effectuer malgré tout.

À mon directeur de thèse, Alain PUTOT. Merci pour ton encadrement durant cette thèse. On ne peut rêver mieux comme directeur de thèse. Merci pour ta grande présence et ta réactivité, ta grande connaissance du sujet qui a permis de répondre à toutes les questions que j'ai pu me poser, ta connaissance parfaite des rouages du CHU pour la collecte de données, ta maîtrise de la publication et ta détention d'un master de statistique qui réduit considérablement les difficultés rencontrées à ce niveau-là. Merci pour tout Alain, grâce à toi, cette thèse a été beaucoup plus vivable pour moi qu'elle n'aurait pu l'être pour n'importe qui. En bref, je vous le recommande !

Au Professeur Manckoundia, merci d'avoir répondu présent pour être membre de mon jury. Merci de m'avoir accepté à Champmaillot quand j'en avais le plus besoin. Merci pour votre jovialité si peu commune, pour votre disponibilité et pour vos visites de service si riche en enseignement et en commentaires sportif.

À Eléonore TIMSIT, merci d'avoir accepté également d'être dans mon Jury. Je n'ai malheureusement pas eu l'occasion de beaucoup travailler avec toi, en espérant que l'avenir nous permette de remédier à ça.

À ma famille :

À mes parents, Aline et Jean-Philippe. Merci de m'avoir toujours soutenu, d'avoir cru en moi alors que ce n'était pas gagné (surtout quand je me roulais par terre dans les magasins...), d'avoir su faire de moi quelqu'un de bien avec les bons moyens, de m'avoir orienté sans le vouloir vraiment vers la profession médicale. Merci à Maman pour m'avoir montré d'un peu trop prêt la nécessité d'être urgentiste. Merci à Papa qui m'a permis de vouloir être Médecin plutôt que dentiste (tu dis que tu es Docteur mais finalement tu n'es que Dentiste...)

Merci à mon frère, de m'avoir laissé tout faire exactement comme toi toute ma vie (école, collège, lycée, faculté, spécialité médicale...). Merci de m'avoir, non intentionnellement, poussé à travailler plus pour essayer de t'égaliser. Il aura fallu que j'attende le dernier moment pour finalement te doubler sur la ligne. Si tu lis ces lignes, sache que je suis Docteur avant toi !!! (Tu m'appelleras en renfort pour venir signer tes certifs)

À mes grands-parents Roger et Josette, d'être tout le temps fier de moi et de me permettre de venir débarquer chez eux quand bon me semble. À Claude avec qui j'aurais aimé vivre ce moment. À Henri, premier de notre ligné de médecin avec qui j'aurais aimé partager toutes mes études.

Au reste de ma famille, merci à mon oncle Pascal de ne pas m'avoir aidé à bien savoir écrire français (6/20 au bac), merci à ma tante Nicole, de ne pas m'avoir appris l'espagnol (dernier de ma classe au lycée). Merci à mon oncle et ma tante Josiane et Christophe de Besançon, que ne vois pas assez souvent. Merci à mes cousins Pauline et Nicolas de me montrer à quel point on peut être bête quand on est jeune. Et merci à Claire, pour ta gentillesse et l'incroyable courage dont tu fais preuve pour supporter mon frère, je ne sais pas comment tu fais, moi je suis parti de la maison pour ça.

À mes amis : (ça va être long)

À mon ami de très longue date, Arthur, que je connais d'aussi loin que remonte mes souvenirs. Qui n'a pas pu s'empêcher de faire comme moi (médecine). Eternelle rivalité avec toi, de l'école maternelle aux ECN en passant par le Rugby au MRD. Tu as fini par gagner (ortho c'est probablement mieux qu'urgentiste...). Hâte de continuer à délirer avec toi jusqu'à la fin. Si tu pouvais juste arrêter de dire à tout le monde que je suis une pince...

À mes amis du collège et du lycée : Vincent, gros geek parti vivre le rêve américain, j'espère continuer à te voir le plus longtemps possible, au CK ou en vrais. Emilie, qu'est ce qui se passe si la fille lâche le ballon ? Tu as choisi de partir à Strasbourg et j'espère te voir plus souvent à l'avenir. Théo, être spécial voir autiste que j'adore, merci de me faire découvrir des trucs toujours inattendus, incroyables et inédits (le hip hop, le ping-pong seul, les imitations, des nouvelles et des mariages repoussés). Clément, la première fois que je t'ai vu je ne pouvais pas te blairer, je ne suis toujours pas sûr d'avoir changé d'avis. Merci d'avoir eu les mêmes délires que moi, qui m'ont fait passer très vite le lycée, le moyen âge de ma vie, de me permettre d'avoir un pied-à-terre à Paris et de ne pas te vexer quand je ne te réponds pas.

À ceux rencontrés pendant mes études de médecine :

À mon groupe de pote avec qui j'ai traîné une bonne partie de mes études et avec qui je continue d'avoir des souvenirs qui ne partiront jamais : Brenot (obligé de te mettre en premier, j'espère avoir été ton stagiaire préféré), Fabien frisé, Thomas tondu (ce qui n'a plus aucun sens maintenant...), Julien (mon meilleur public), Seb et Clémence B (qui par leur grande générosité m'ont fait récemment cadeau d'un magnifique vélo), Nico (promis, un jour je viendrais acheter des lunettes chez toi, si tu me bats au kart), Flore et Sabine (ma team de rageuse), Jeanne (C'est pas possible d'être aussi mauvaise joueuse), Lise (qui arrivera peut-être un jour à me faire croire en la médecine alternative), Florence (la seule à m'avoir engueulé dans mon chalet...), Clémence R (la plus normale des Psy). À ceux parti loin de Dijon, Thibaud (si tu commences à devenir un wawash, vegan, qui se perce l'oreille, va falloir que tu rentres vite fait à Dijon) Florian (mon asexué préféré) Baptiste (mon danseur préféré), Pierre (je n'ai jamais vu quelqu'un autant aimer les études), Remy (meilleur joueur d'Elixir), Fanny (qui semble mieux nous connaître que quiconque (Nerf)).

Spéciale dédicace à ma team Warzone, qui m'a fait passer le confinement très rapidement : Caleb (Collègue, future colloque, mon pire ennemi, je hais ce type), Béranger (pas vu depuis 2 mois mais c'était bien cool d'être en colloque avec toi, apparemment tu fends des paillasses au CHU) Vincent (tu m'as fait découvrir le rap amateur, des refrains qui resteront dans ma tête à tout jamais), Aurélien (« on n'est pas tout seul », mon ptit Gotaga), Léo (tout se paiera un jour Léo, mes cheveux n'ont rien oublié...) et Guigui (qui doit DL le jeu et go ! Rolandculé)

A mon autre groupe de pote (Les jeux juteux) : Jean (matelot du Mary juteux), Camille (un petit homme scatophile avec déjà 3-4 emprunts à rembourser), Quentin (joueur d'échec avec un corps de

lâche), Olivier (et son pied de chaise), Mathieu (et ses passages fréquents en UNV), Florentine (qui a animé mes soirées en pédiatrie...), Catherine (Gossip girl).

Aux personnes rencontrées au cours de mes études : Marion Charra (best colloc ever, à part le youkoulélé), Paul, Vianney, Coco, Eloise, Clarisse, Pauline, Sylvain, Anaïs, Laura, Briec, Lise, Valentin, Claire, Arnaud, Cyrielle, Laura, Louise, Manon, Sarah, Betty, Camille, Toulla, Momo, Florane, Anaïs, Baptiste, Camille, François. Sylvain, Marion triangle, Amandine, Venus, Sylvain, Mégane, Célia, Carole, Katia, Bertrand etc...

Au groupe des « Carpentier », ma deuxième famille depuis que je suis tout petit. Edouard (expert packram), Aurore, Etienne, Laurence, Bertrand, Charlotte, Thibaut, Bene, Jean-mi, Catherine, Bruno, Nathalie, Maud, Marie-F, Daniel, Anaïs...

À mes co-internes de DES, avec qui j'espère, on va bien se marrer et faire du bon travail : Thomas, Eloise, Manon, Quentin, Fanélie, Florian, Florent, Hugo, Laure, Ciccio, Amel, Lustina, Paul. Les autres DES d'urgences que j'ai eu le plaisir de rencontrer déjà : Ambre, Maria, Juliana, Vincent, Maxime, Jean, Maxence, Bérénice, Hedi, Charlotte, Medhi, Carlotta, Nurdan, Eric. Et les urgentistes que j'ai rencontrés et avec qui j'ai eu plaisir à travailler : Adrien G et P, PA, Samir, Candice, Guillaume, Edward, Claire, Loubna, Julie, Gaspar, Romain, Maxime, Alexis, Jacques, Michel et Nicolas, Adrien D, Jordan, Marie-Line, Alban, Didier, Riadh.

À la team de Maconnais, mon meilleur internat, où je me suis un peu trop amusé : Aurélie, Haroun, Pierre, Sarah, Renaud, Chloé, Astrid, Amelie, Marine, Momo, Victor, Bertille, Marie, Petra, Julie, Steeve, David, Quentin.

Aux personnes rencontrées à Montbard, petite ville sur la voir de TGV Dijon – Paris : Maeva, que je connaissais déjà avant, mais qui a enduré ça avec moi. Dr JOLAK, qui m'a appris l'échographie cardiaque. Et toutes les soignantes rencontrées là-bas !

Aux personnes rencontrées à Champmaillot : Marion (ma découverte de l'année même si j'ai mis 8 ans avant de savoir qui tu étais). L'équipe du D2(>D1) Geoffrey, Félix, Dr VOVELLE, Dr MIHAL. Marie, Noémie, Thomas, Florence.

Aux personnes rencontrées à Auxerre : Chloé (Parisienne de base avec sa clope électronique <3), JC (j'aimerais avoir 1% de sa confiance en lui.) Dr EDE, PATRIGEON. Marie, Pierre (Pogoporn <3), Yannick, Hamza, Yordi(avec l'accent), Valentin.

Aux personnes rencontrées en Pédiatrie : Sylvia, Noe-Lee (les 4F), Clothilde, Laura, Dr DESVIGNES et toutes l'équipe des inf et auxiliaires puér, la meilleure équipe du CHU (Gwenola, Sophie, Gwen, Isabeau, Elisabeth, Anne-Alice, Odille, Sami, Hélène, Christelle...).

Merci à Mme RANKIN, Dr FLORENTIN et Dr PERONDET pour leur aide généreuse dans la réalisation de ma thèse.

Enfin, merci à tous les patients que j'ai pu croiser, de ceux avec qui j'ai rigolé à ceux que j'aimerais ne jamais revoir, vous me faites progresser et devenir meilleur.

TABLE DES MATIERES

Introduction :	12
Résumé (article) :	19
Introduction (article) :	19
Méthodes (article) :	20
Résultats (article) :	21
Discussion (article) :	25
Références (article) :	26
Conclusion :	30
Références :	32

Introduction :

1- La pneumonie aiguë :

La pneumonie aiguë est l'une des pathologies les plus fréquemment rencontrées en médecine d'urgence, avec plus de 500 000 cas par an en France. Elle est majoritairement prise en charge en ambulatoire, mais l'hospitalisation est beaucoup plus fréquente chez les personnes âgées avec un taux d'hospitalisation pouvant atteindre 75%.¹ Dans cette tranche de population, elle représente un véritable problème de santé publique avec une durée prolongée d'hospitalisation et une mortalité pouvant atteindre 30% chez les plus âgés. Ainsi, 90% des décès dus à une pneumonie aiguë surviennent chez les personnes âgées de plus de 75 ans.²

Sur le plan physiopathologique, la pneumonie correspond à une infection au niveau du parenchyme pulmonaire. L'agent causal reste méconnu dans 50% des cas. Le germe le plus fréquemment retrouvé est le Pneumocoque (ou *Streptococcus pneumoniae*) avec une prévalence de 19% à 34%, les virus comptent eux pour près d'un tiers des cas, puis viennent enfin les bactéries intracellulaires et les bacilles gram négatif.³ Cette écologie microbienne est différente chez les personnes âgées chez qui l'on rencontre plus souvent le *Staphylococcus aureus* et les entérobactéries.⁴ Dans la grande majorité des cas cependant, le germe n'est pas documenté.⁵

Le diagnostic de pneumonie aiguë repose sur l'association de plusieurs critères : (1) 2 signes fonctionnels respiratoires ou plus parmi : toux, expectoration, dyspnée, douleur thoracique, un contexte fébrile ($T^{\circ} < 35.6$ ou > 37.8) et des bruits anormaux à l'auscultation ; (2) l'apparition d'un infiltrat radiologique nouveau.⁶ Les signes cliniques sont néanmoins souvent atypiques ou peu spécifiques, ce qui rend le diagnostic plus difficile. C'est surtout chez les personnes âgées que l'on retrouve le plus l'inconstance de ses signes, avec une fréquence beaucoup moins élevée des symptômes respiratoires et non respiratoires.⁷

On différencie dans la littérature les pneumopathies aigües communautaires (PAC), les pneumopathies acquises en institution (NHAP) et celles acquises en hospitalisation (HAP) ⁸. En Europe, l'écologie microbienne des NHAP est proche de celle des PAC.⁹ Celle des HAP est par contre spécifique, avec une plus grande fréquence des pathogènes résistants aux antibiothérapies probabilistes.³

De nombreux facteurs jouent un rôle dans le pronostic de cette maladie, comme les comorbidités, le lieu de vie, le pathogène mis en cause et l'état clinico-biologique initial du patient. L'âge joue également un rôle dans le pronostic de la maladie¹⁰ En effet, si le taux de mortalité reste faible (1%) chez les personnes jeunes en bonne santé traitées en ambulatoire, il augmente rapidement pour atteindre 7% chez les patients hospitalisés et peut monter jusqu'à 40% chez les personnes âgées vivant en institution nécessitant une hospitalisation.¹¹ En population âgée polypathologique, après ajustement sur les comorbidités, l'âge isolément ne semble toutefois plus être un facteur pronostique indépendant significatif.^{12,13}

Afin d'aider le praticien à orienter les patients atteints de pneumonie, plusieurs scores pronostiques ont vu le jour depuis plusieurs années. Leur valeur prédictive a été depuis largement démontrée. Le premier d'entre eux est le score CURB65 ou CRB65, majoritairement utilisé en France, qui prend en compte l'âge du patient et son état de gravité clinico-biologique initial.¹⁴ Le second est le score de Fine ou PSI (Pneumonia Severity index) qui comprend de plus nombreux facteurs à prendre en compte, notamment l'âge, le sexe, le lieu de résidence, les comorbidités et un état clinico-biologique initial plus complet, mais d'usage plus complexe en pratique clinique.¹⁵

La prise en charge initiale est principalement axée autour de l'antibiothérapie, adaptée au germe suspecté. Toutefois, elle connaît des spécificités en population gériatrique, nécessitant notamment le dépistage et la prise en soins précoces des décompensations de comorbidités, enjeux pronostic majeur chez le sujet âgé.

2- Complications cardio-vasculaires

2.1 Définitions :

La quatrième définition universelle de l'infarctus du myocarde, publiée en 2018, apporte des éléments nouveaux dans la dénomination des complications cardiovasculaires au décours de la pneumonie.¹⁶

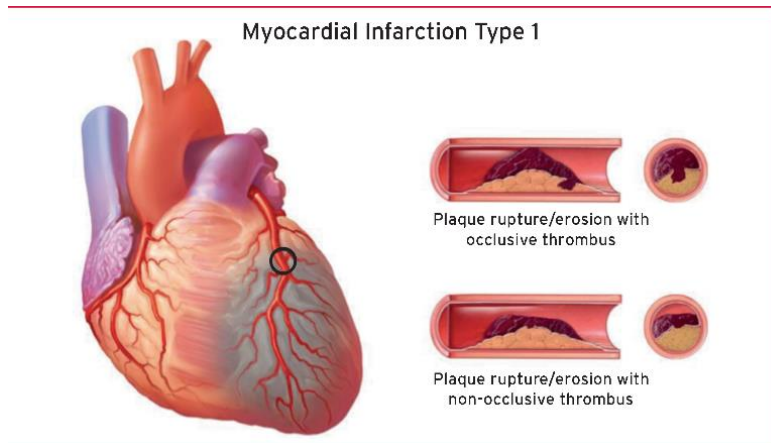
La souffrance myocardique est une définition strictement biologique, correspondant à l'augmentation de la troponine cardiaque au-dessus du 99eme percentile de la limite supérieure de référence.

Cette souffrance peut être soit aigüe (nouvelle élévation ou baisse du taux de troponine cardiaque) ou chronique (élévation stable du taux de troponine cardiaque).

L'infarctus du myocarde correspond quant à lui à une souffrance myocardique associée à au moins un des éléments suivants : Des symptômes d'ischémie myocardique, l'apparition de signes électrocardiographiques d'ischémie myocardique ou des preuves à l'imagerie de lésions d'origine ischémique.

Cette définition permet ensuite de classer les infarctus du myocarde en plusieurs sous types, dont les deux suivants peuvent être une complication des pneumonies :

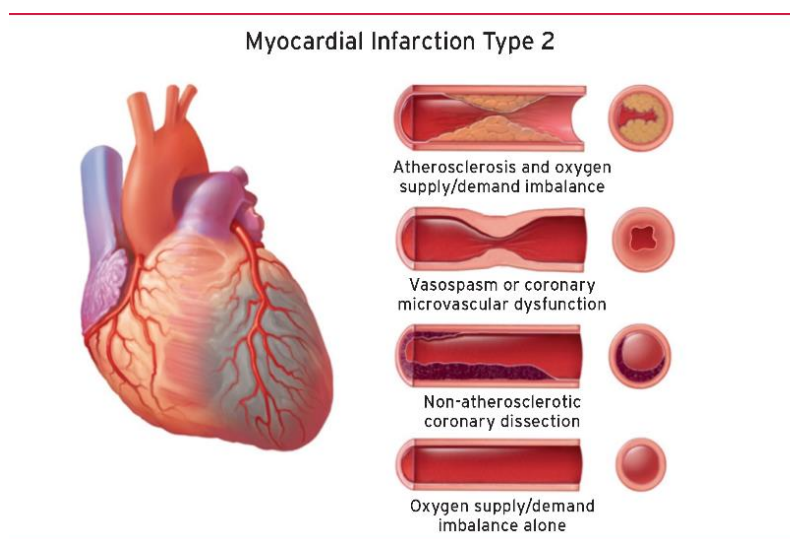
- L'infarctus du myocarde de type 1, secondaire à l'obstruction complète ou non des artères coronaires par un thrombus lié à l'érosion ou à la rupture d'une plaque d'athérosclérose.



Mécanisme de l'infarctus du myocarde de type 1.

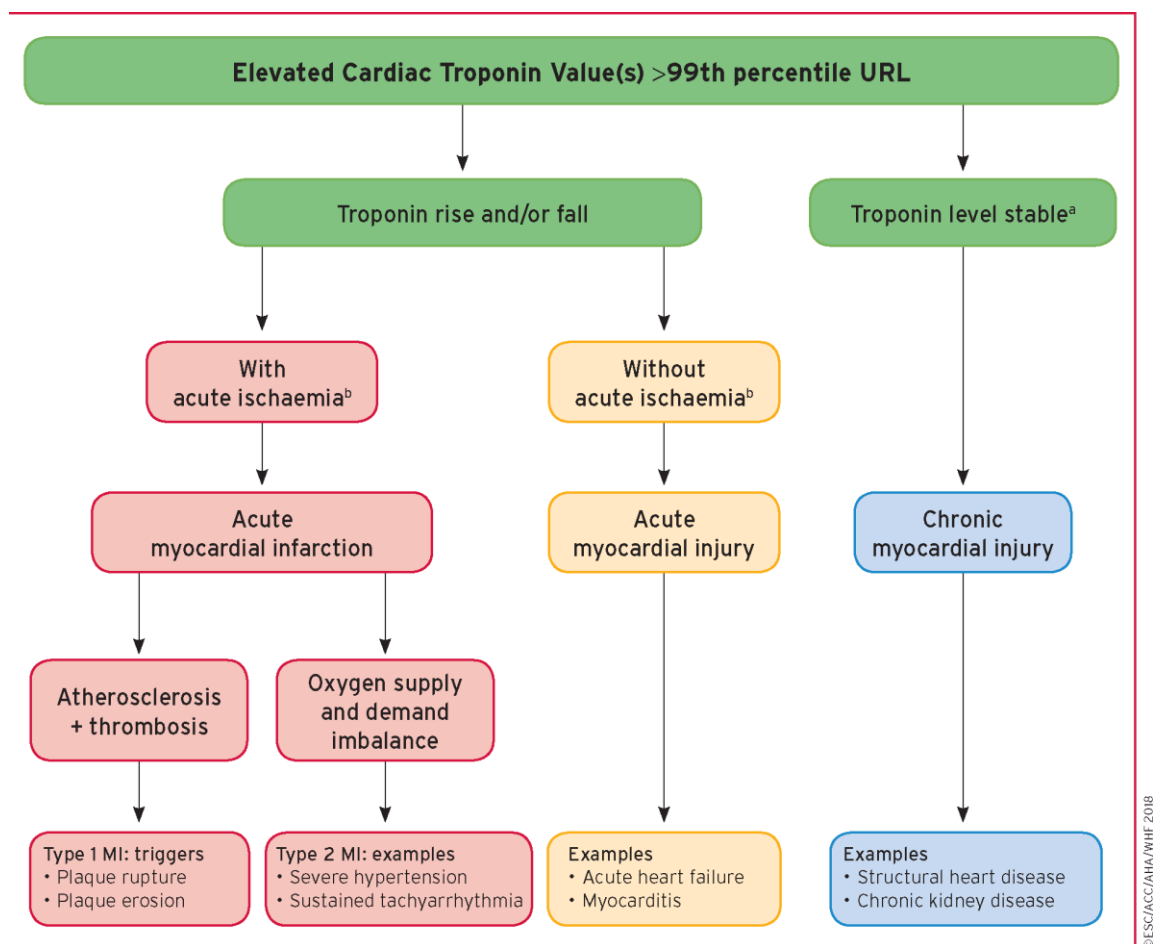
D'après « Thygesen, K. *et al.* Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J. Am. Coll. Cardiol.* 72, 2231–2264 (2018).”

- L'infarctus du myocarde de type 2, lié à une ischémie myocardique également mais dont l'origine est un déséquilibre entre l'apport en oxygène et la demande au niveau du myocarde, secondaire à une pathologie ou un état de stress. Les étiologies sont nombreuses (hypotension, choc, anémie sévère, insuffisance respiratoire, brady-arythmie sévère, tachycardie soutenue etc...) mais les infections respiratoires ont été récemment montré comme fréquemment pourvoyeuses d'IDM de type 2.¹⁷



Mécanismes physiopathologiques de l'infarctus du myocarde de type 2.

D'après « Thygesen, K. *et al.* Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J. Am. Coll. Cardiol.* 72, 2231–2264 (2018).”



Modèle d'interprétation de l'infarctus du myocarde.

D'après « Thygesen, K. *et al.* Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J. Am. Coll. Cardiol.* 72, 2231–2264 (2018).”

2.2 Événements cardio-vasculaires et mortalité :

Malgré un traitement adapté, les complications à l'issue d'une pneumonie sont fréquentes et associées à une mortalité élevée, en particulier chez les personnes âgées.¹⁸ Cette augmentation de la morbi-mortalité est principalement liée aux décompensations de comorbidités, connues ou non connues, en particulier cardiovasculaire. En effet, le risque d'événements cardio-vasculaires au décours d'un sepsis est fréquent^{19–21} et particulièrement en cas de pneumonies. Les infections respiratoires sont à l'origine d'un état prothrombotique qui fait le lit des pathologies obstructives, qu'elles soient artérielles (IDM, AVC)²² ou veineuse (TVP, EP).²³ Enfin, l'augmentation de la demande myocardique en oxygène au cours des pneumonies, liée notamment au sepsis, entre fréquemment en inadéquation avec l'apport en oxygène, réduit au cours de cette pathologie hypoxémiante, à l'origine d'infarctus du myocarde de type 2.²⁰ Cette

entité est dans la pratique générale sous-diagnostiquée, et sa prise en charge ne fait l'objet d'aucun consensus²⁴ alors qu'elle est responsable d'une morbi-mortalité au moins aussi importante que l'IDM de type 1.²⁰

Une méta-analyse récente rapportait un taux de complications cardiovasculaires au décours d'une pneumonie aigue aux alentours de 14 %.²⁵ Toutefois, ces événements se sont avérés beaucoup plus fréquents en population âgée avec de nombreuses comorbidités.²⁶

2.3 Prévention des complications cardiovasculaires :

Devant la sévérité des pneumonies aiguës et la fréquence élevée des complications cardiovasculaires chez les plus âgés, la gestion de cette pathologie nécessite une approche préventive et thérapeutique spécifique, notamment aux urgences.

Il existe de plus en plus de preuves montrant l'intérêt de la mise en place de thérapeutiques de prévention qui pourraient diminuer la morbi-mortalité des patients les plus à risque de développer un événement cardio-vasculaire après une pneumonie aigue.²⁷⁻³⁰ Ces récents résultats sont toutefois à mettre en balance avec les potentiels effets iatrogènes de ces traitements, dont le principal est hémorragique.

Ainsi, un outil pronostique permettant une stratification du risque de mortalité, et l'identification précise des patients les plus susceptibles d'encourir un événement cardio-vasculaire après une pneumonie semble nécessaire.

2.4 Troponine cardiaque et souffrance myocardique :

Plusieurs biomarqueurs cardiovasculaires ont été étudiés à visée pronostique au décours de la pneumonie.³¹⁻³³ Parmi eux la troponine cardiaque, protéine retrouvée exclusivement dans les

tissus musculaires du cœur, et un marqueur spécifique de souffrance myocardique. Cette entité est associée à une mortalité importante.^{34,35}

Jusqu'alors, la valeur pronostique de la troponine n'a été que peu évaluée dans la pneumonie aiguë. Dans de récents travaux, elle a été montrée comme prédictive d'évènements cardiovasculaires, et également être un facteur de risque de mortalité.^{31,36} Et bien que les personnes âgées soient considérées comme des patients à haut risque de contracter une pneumonie aiguë, et encore plus à risque de développer des complications cardiovasculaires dans les suites, aucune étude n'a spécifiquement évalué la fréquence et la valeur pronostique de la souffrance myocardique après une pneumonie dans cette population.

Nous avons choisi d'étudier un groupe de personnes âgées de plus de 75 ans et hospitalisées pour pneumonie aiguë, en émettant l'hypothèse que l'élévation de la troponine I au diagnostic pourrait être un facteur de risque indépendant de mauvais pronostic à court et à long terme.

Troponin elevation in Older Patients with Acute Pneumonia: Frequency and Prognostic Value

Alain Putot ^{1,2,*}, Emmanuel Bouhey ³, Jennifer Tetu ⁴, Jeremy Barben ¹, Eleonore Timsit ³, Sophie Putot ¹, Patrick Ray ³ and Patrick Manckoundia ¹

¹ Geriatrics Internal Medicine Department, Centre Hospitalier Universitaire Dijon Bourgogne, France.

patrick.manckoundia@chu-dijon.fr (A.P.)

² Physiopathologie et Epidémiologie Cérébro-Cardiovasculaires (PEC2), EA 7460, Université Bourgogne Franche Comté, France. alain.putot@chu-dijon.fr (A.P.)

³ Emergency Department, Centre Hospitalier Universitaire Dijon Bourgogne, France. patrick.ray@chu-dijon.fr (P.R.)

⁴ Microbiology Department, Centre Hospitalier Universitaire Dijon Bourgogne, France. jennifer.tetu@chu-dijon.fr (J.T.)

* Correspondence: alain.putot@chu-dijon.fr (A.P.)

Received: date; Accepted: date; Published: date

Abstract: Cardiovascular (CV) events are particularly frequent after acute pneumonia (AP) in the elderly. We aimed to assess whether cardiac troponin I, a specific biomarker of myocardial injury, independently predicts CV events and death after AP in older inpatients. Among 214 consecutive patients with AP aged ≥ 75 years admitted to a university hospital, 171 with a cardiac troponin I sample in the 72 hours following diagnosis of AP were included and 71 (42%) were found to have myocardial injury (troponin > 0.1 ng/ml). Patients with and without myocardial injury were similar in terms of age, gender and comorbidities, but those with myocardial injury had more severe clinical presentation (median [interquartile range] Pneumonia Severity Index: 60 [40 - 95] versus 45 [30 - 70], $p = 0.003$). Myocardial injury was strongly associated with in-hospital myocardial infarction (25% vs 0%, $p < 0.001$), CV mortality (11 vs 1%, $p = 0.003$) and all-cause mortality (34 vs 13%, $p = 0.002$). After adjustment for confounders, myocardial injury remained a strong predictive factor of in-hospital mortality (odds ratio [95% confidence interval]: 3.32 [1.42 - 7.73], $p = 0.005$) but not one-year mortality (1.61 [0.77-3.35], $p = 0.2$). Cardiac troponin I elevation, a specific biomarker of myocardial injury, was found in nearly half of an unselected cohort of older inpatients with AP and was associated with a threefold risk of in-hospital death.

Keywords: Aged; Mortality; Myocardial Infarction; Myocardial Injury; Pneumonia; Troponin.

1. Introduction

Acute pneumonia (AP) is a major medical issue in the elderly population. It is the second leading cause of hospitalization behind heart failure [1] and a leading cause of death. The mortality rate is estimated at up to 30% in the very old. Age and comorbidities greatly increase the risk of death: in Europe, approximately 90% of deaths due to pneumonia occur in people aged > 65 years [2]. Up to 75% of AP in older patients requires hospitalization [3]. Though the choice of appropriate antibiotic therapy is a key issue in the acute phase of AP, the long-term prognosis in the elderly population mainly depends on comorbidity-related decompensation [4]. Excess risk of mortality is highest in the first week after AP but persists for several months [5], mainly as a result of cardiovascular (CV) events [6–8]. The prothrombotic effects of AP pathogens have been demonstrated in several experimental studies [9–12], but acute mismatch between myocardial oxygen supply and demand due to hypoxemia and sepsis also frequently lead to type 2 myocardial infarction [13]. In a meta-analysis of observational studies, CV complications were found in 14% of AP patients [14]. However, CV risk is highly influenced by age and comorbidities [15].

Among the keys to establishing preventive strategies and optimizing medical management are the stratification of mortality risk and identification of patients most susceptible to CV complications in the short and long-term after AP.

A large proportion of AP inpatients have elevated levels of cardiac troponin, indicating that AP is often complicated by myocardial injury, a phenomenon which may be predictive of poor outcome [16]. However, the prognostic value of troponin elevation after AP has not been fully evaluated so far [16–18]. Even though older patients are particularly at high risk of AP and of post-AP CV events [19], no study has specifically evaluated the frequency and prognostic value of myocardial injury after AP in this population. In this unselected cohort of patients aged ≥ 75 years hospitalized for AP, we hypothesized that myocardial injury would be an independent factor of worse prognosis in the short and long term.

2. Methods

2.1. Study design and population

The clinical records of all patients aged 75 and older who were admitted for AP through the emergency department of the Dijon University Hospital between January 1 and June 30, 2013, were retrospectively reviewed. Eligible participants were identified through the diagnostic coding system in the French medical information database. For AP, we used the following criteria, as defined by the current American guidelines [20]: (1) two or more of the following signs: new cough, sputum production, dyspnea, pleuritic pain, abnormal temperature ($<35.6^{\circ}\text{C}$ or $>37.8^{\circ}\text{C}$), altered breathing sounds on auscultation; and (2) a new infiltrate on chest imaging. Patients with ventilator-associated pneumonia were not included.

Inclusion was limited to patients for whom a cardiac troponin I dosage (Dimension Vista luminescent oxygen channeling (LOCI™) troponin I assay, Siemens) was performed in the 72 hours following AP diagnosis. Patients with a diagnosis of myocardial infarction during the hospitalization prior to AP diagnosis were not included.

This observational study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and National standards. The Ethics Committee of our institution approved this study.

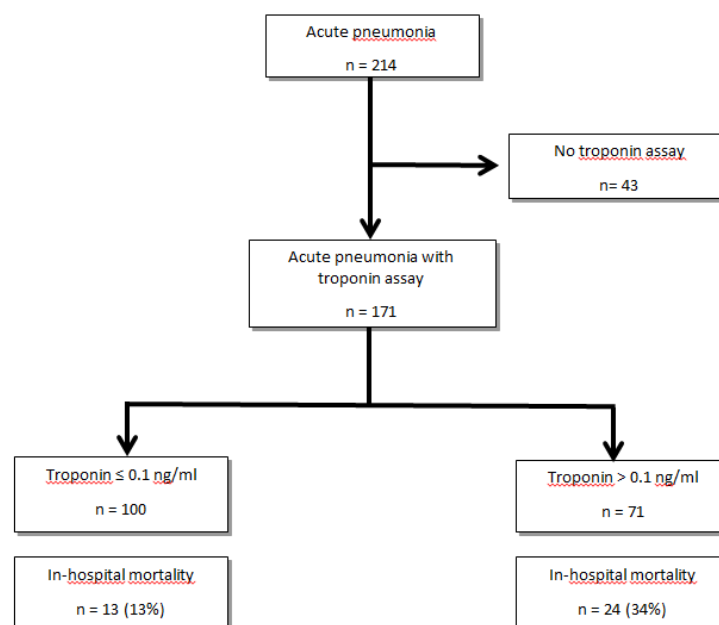


Figure 1: Flow chart

2.2. Definitions

AP was considered community-acquired pneumonia (CAP) or healthcare-associated pneumonia (NHAP) if the first clinical signs appeared at home or at a nursing home. Pneumonia was considered

late-onset hospital-acquired pneumonia (HAP) if the first clinical signs appeared at least 5 days after admission [21].

Myocardial infarction and myocardial injury was defined by the 4th universal definition of myocardial infarction [22]. A cardiac troponin value above the 99th percentile of the upper reference limit (i.e. cardiac troponin I > 0.10 ng/dL) determined myocardial injury.

CV mortality was defined as a fatal myocardial infarction, fatal stroke, fatal pulmonary embolism, death due to cardiogenic shock or ventricular rhythm disorders, or sudden unexpected death.

Sepsis and septic shock were defined according to the criteria of the Third International Consensus for Sepsis and Septic Shock [23]. We used qSOFA to diagnose sepsis (2 out of 3 of the following criteria: respiratory rate $\geq$ 22/min, altered mental status, and systolic blood pressure $\leq$ 100mm Hg) and septic shock was defined as the association of 3 criteria (hypotension, elevated lactate level, and a sustained need for vasopressor therapy). Acute respiratory distress syndrome (ARDS) was defined using the Berlin definition [24]. Bleeding was defined using criteria from the Bleeding Academic Research Consortium (BARC) [25].

2.3. Recorded Data

For each subject, we recorded demographic, clinical, and laboratory data including age, gender, place of residence, World Health Organization performance status score [26], CV risk factors, underlying diseases including CV history (coronary artery disease, stroke, congestive heart failure, atrial fibrillation), Charlson comorbidity index (CCI) [27], Pneumonia Severity Index (PSI) [28], CURB-65 score [29], clinical presentation at admission, in-hospital outcomes including septic, respiratory, CV and other complications, hospital death and death at one year. Uremia, creatininemia, albuminemia, C-reactive protein, procalcitonin, plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP), hemoglobin levels, and white blood cells count were taken at admission or, failing that, within 72 hours. Microbiological documentation obtained by blood cultures or respiratory samples was also recorded, as described elsewhere [30].

2.4. Data Analysis

We compared patients with myocardial injury (i.e. at least one troponin I dosage > 0.10 ng/dL in the 72 hours following AP diagnosis) with patients with troponin I $\leq$ 0.10 ng/dL. Continuous variables were expressed as medians and interquartile ranges, and categorical variables as numbers and percentages. Continuous variables were compared using the Mann-Whitney U test, and categorical variables were compared using the chi-square test and Fisher test when appropriate. Factors associated with in-hospital and one-year mortality were evaluated in multivariate analysis. Logistic regression analysis was performed to assess the association of troponin elevation on mortality after adjustment on pre-specified prognostic factors (age, CCI, Performance status, PSI, CURB65). Patients with missing data were excluded from the analyses. Statistical analyses were performed using SPSS 21.0 software (IBM Corp, Armonk, NY). All statistical tests were 2-tailed. Statistical significance was defined as $P < 0.05$.

3. Results

3.1. Characteristics at admission

Of the 171 inpatients (median age: 86) included, 71 (42%) presented myocardial injury in the 72 hours following AP. Patient characteristics at admission are presented in table 1. These patients were similar with those without myocardial injury in terms of age and site of acquisition. They had similar risk factors, performance status and comorbidities, including frequent underlying CV disease in both groups (coronary artery disease: 34% in the myocardial injury group vs 23% in the other group, $p = 0.12$), but the myocardial injury group had a more severe clinical presentation, as highlighted by AP prognostic scores (median [interquartile range] Pneumonia Severity Index: 60 [40 - 95] versus 45 [30 - 70], $p = 0.003$; CURB65 > 2 : 68 vs 51%, $p = 0.03$). Clinical presentation in the myocardial injury group

included higher heart and respiratory rates, but temperature did not significantly differ in the two groups.

Table 1: Characteristics at admission of older inpatients with acute pneumonia (n(%) or median [interquartile range])

	Troponin ≤ 0.1 ng/ml n = 100	Troponin > 0.1 ng/ml n = 71	p
Age (years)	86 [81- 90]	85 [91- 90]	0.7
Men	36 (36)	36 (51)	0.05
Community acquired pneumonia	59 (59)	43 (61)	0.6
Nursing-Home acquired pneumonia	31 (31)	18 (25)	
Hospital acquired pneumonia	10 (10)	10 (14)	
Charlson Comorbidity index	2 [2-4]	3 [2-5]	0.3
Perfomance status > 2	68 (68)	45 (64)	0.8
Pneumonia Severity Index	45 [30 - 70]	60 [40 - 95]	0.003
CURB65 >2	51 (51)	48 (68)	0.03
Cardiovascular risk factors			
Active smoking	9 (9)	6 (8)	0.9
High blood pressure	77 (77)	52 (73)	0.6
Dyslipidemia	23 (23)	19 (27)	0.6
Diabetes	24 (24)	18 (25)	0.8
Underlying disease			
Stroke	13 (13)	10 (14)	0.8
Coronary artery disease	23 (23)	24 (34)	0.1
Atrial fibrillation / flutter	36 (36)	27 (38)	0.8
Congestive Heart failure	16 (16)	6 (9)	0.2
Chronic respiratory disease	32 (32)	12 (16)	0.03
Chronic kidney disease	12 (12)	7 (10)	0.7
Thromboembolism	8 (8)	8 (11)	0.5
Cognitive disorders	30 (30)	18 (25)	0.5
Hematologic malignancy	15 (15)	6 (8)	0.2
Neoplasia	18 (18)	16 (22)	0.5
Clinical presentation			
Heart rate (bpm)	86.5 [71 - 102]	98.5 [78- 110]	0.02
SBP (mmHg)	133 [110 - 165]	135 [104 -161]	0.6
DBP (mmHg)	66.5 [57 - 81]	63 [58 - 82]	0.7
Temperature (°C)	37.4 [36.5 - 38.3]	37.8 [36.9 - 38.7]	0.2
O ₂ Saturation (%)	92 [88 - 95]	91 [80 - 95]	0.3

Confusion	47 (47)	31 (44)	0.4
Dyspnea	71 (71)	52 (74)	0.6
Respiratory rate > 30/min	26 (26)	35 (49)	0.003

DBP: Diastolic blood pressure, SBP: systolic blood pressure

Biological data at admission are presented in table 2. Inflammatory parameters tended to be higher in patients with myocardial injury, except for C reactive protein, which was similar in both groups. Renal function was also significantly more altered in patients with myocardial injury (creatinine rate: 127 [96 - 178] vs 93 [73 - 121] $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.001$).

AP microbiology was documented in only a minority of patients (table 2). Gram negative bacteria, *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* were the most frequent pathogen, without a significant difference in frequency in the two groups.

Table 2: Biological and microbiological data at admission of older inpatients with acute pneumonia (n(%) or median [interquartile range])

	Troponin ≤ 0.1 ng/ml n = 100	Troponin > 0.1 ng/ml n = 71	p
Biology			
White blood cells ($10^3/\text{mm}^3$)	9.75 [6.57 - 19.95]	10.75 [7.77 - 15.15]	0.1
Neutrophils ($10^3/\text{mm}^3$)	7.45 [4.67 - 11.59]	8.89 [6.41 - 12.95]	0.04
Monocytes ($10^3/\text{mm}^3$)	0.81 [0.57 - 1.14]	0.7 [0.53 - 1.09]	0.2
Lymphocytes ($10^3/\text{mm}^3$)	1.04 [0.64 - 1.49]	0.78 [0.49 - 1.18]	0.01
Haemoglobin (g/dl)	12.2 [10.8 - 13.4]	12.3 [10.9 - 13.4]	0.8
Nt pro Brain Natriuretic Peptide (pg/mL)	2117 [899 - 5379]	8066 [4234 - 16137]	< 0.001
Urea (mmol/L)	8.8 [6.12 - 13.3]	10.9 [7.9 - 19]	0.008
Creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	93 [73.5 - 121.2]	127 [96 - 178]	< 0.001
Albumin (g/L)	27 [24 - 30]	25 [22 - 29]	0.04
C reactive protein (mg/L)	256 [150 - 646]	222 [140 - 440]	0.3
Procalcitonin (ng/L)	0.52 [0.13 - 1.19]	1.35 [0.34 - 5.58]	0.003
Microbiology			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9 (9)	5 (7)	0.6
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (5)	6 (8)	0.4
Gram negative bacteria	23 (23)	13 (18)	0.5
Other bacteria	2 (2)	1 (1)	1
Influenza virus	1 (1)	1 (1)	1
Other viruses	3 (3)	3 (4)	0.7

3.2. Outcomes

Troponin elevation was strongly associated with worse in-hospital prognosis, including all-cause mortality (33.8 vs 13%, $p = 0.002$) (table 3). CV events such as myocardial infarction (25% vs 0%, $p < 0.001$), cardiogenic shock (14 vs 3%, $p = 0.007$) and CV mortality (11.3 vs 1%, $p = 0.003$) were significantly more frequent during hospitalization in patients with troponin elevation. However,

troponin elevation did not predict hospital incidence of acute heart failure after AP (65 vs 55%, $p = 0.2$). Deaths from respiratory causes and sepsis-related deaths were more frequent in patients with troponin elevation, as was admission to intensive care (30 vs 13%, $p = 0.01$).

Table 3: In hospital outcomes after acute pneumonia in older inpatients (n(%) or median [interquartile range]).

	Troponin ≤ 0.1 ng/ml n = 100	Troponin > 0.1 ng/ml n = 71	p
Sepsis			
Sepsis	16 (16)	13 (18)	0.7
Septic shock	8 (8)	16 (22)	0.007
Sepsis-related death	3 (3)	11 (15)	0.003
Respiratory events			
Pleural effusion	20 (20)	16 (22)	0.7
ARDS	5 (5)	8 (11)	0.1
Non-invasive ventilation	12 (12)	21 (30)	0.004
Endotracheal intubation	8 (8)	15 (22)	0.01
Respiratory death	8 (8)	13 (18)	0.04
Cardiovascular events			
Acute heart failure	55 (55)	46 (65)	0.2
Cardiogenic shock	3 (3)	10 (14)	0.007
Myocardial infarction	0	25 (35)	< 0.001
New atrial fibrillation	11 (11)	4 (6)	0.3
Cardiac Arrest	0	6 (8)	0.003
Stroke	7 (7)	2 (3)	0.3
Pulmonary embolism	6 (6)	2 (3)	0.3
Deep vein thrombosis	6 (6)	5 (7)	0.8
Acute peripheral ischemia	0 (0)	2 (3)	0.2
Cardiovascular death	1 (1)	8 (11)	0.003
Other events			
Acute kidney failure	40 (40)	42 (66)	0.001
Anaemia	38 (38)	28 (39)	0.8
Bleeding*	9 (9)	14 (20)	0.04
Blood transfusion	13 (13)	11 (15)	0.6
Length of hospital stay	14 [9 - 26]	16 [8 - 24]	0.9
Intensive care requirement	13 (13)	21 (30)	0.01
Palliative care requirement	11(11)	14 (20)	0.1
Hospital death	13 (13)	24 (34)	0.002

ARDS: acute respiratory distress syndrome; *Bleeding Academic Research Consortium (BARC) definition > 1

In multivariate analysis (table 4), after adjustment on other prognostic factors, troponin elevation remained a strong predictive factor of in-hospital mortality (odds ratio [95% confidence interval]: 3.32 [1.42 – 7.73], $p = 0.005$), but not at one-year (1.61 [0.77-3.35], $p = 0.2$). Unlike, age, CCI and performance status, PSI was independently associated with both in hospital and one-year mortality after AP.

Table 4: Multivariate analysis of factors associated with in-hospital and one year mortality after acute pneumonia in older inpatients (n(%) or median [interquartile range]).

	In-hospital Mortality		One year Mortality	
	n = 37		n = 85	
	Odds Ratio [95% CI]	P	Odds Ratio [95% CI]	P
Charlson Comorbidity index	1.02 [0.83 – 1.25]	0.9	1.03 [0.86 – 1.24]	0.7
Age (<i>year</i>)	0.98 [0.91 – 1.05]	0.6	1.05 [0.99 – 1.11]	0.1
Troponin Ic (<i>ng/ml</i>)	3.32 [1.42 – 7.73]	0.005	1.61 [0.77 – 3.35]	0.2
Performance Status	1.47 [0.85 – 2.52]	0.2	2.45 [1.50 – 4.02]	< 0.001
Pneumonia Severity Index	1.02 [1.01 – 1.04]	0.003	1.03 [1.01 – 1.05]	< 0.001

CI : Confidence Interval

4. Discussion

In this unselected population of older comorbid inpatients with AP, cardiac troponin elevation was frequent and strongly associated with short-term mortality. The prevalence of myocardial injury, defined by an elevated troponin rate, was evaluated at 42% in our series, which is similar to previous reports in younger patients with CAP [11,16]. Vestjens et al., in a hospital population of CAP (mean age 56 years), reported elevated cardiac troponin T in 45% of patients, while Cangemi et al, in a somewhat older population (mean age 70 years), found an even higher prevalence of myocardial injury (52%). These two studies, like ours, found that troponin elevation was strongly correlated with PSI. These results are consistent with other studies as well, highlighting that the risk of myocardial infarction after AP is closely linked to PSI [31].

Few studies have assessed whether troponin elevation at AP diagnosis could predict CV events. In older populations at a higher risk of CV events [32], there is a need for an easy-to-use predictive tool for the prevention of CV events. Indeed, there is growing evidence that preventive CV therapies could improve outcome after AP [33–37]. However, in this frail comorbid population, an individualized assessment of post-AP CV risk is needed to limit the iatrogenic effects of drugs used for CV prevention, including bleeding complications.

We observed a high incidence of in-hospital CV complications in patients presenting an elevated troponin rate at the diagnosis of AP, including myocardial infarction in a third of patients. Interestingly, none of the 100 patients with negative troponin at admission developed myocardial infarction during hospitalization. These results suggest that cardiac troponin assay has an excellent negative predictive value for post-AP myocardial infarction. To our knowledge, only one recent study has evaluated the predictive value of cardiac troponin for subsequent CV events after AP [38]. Menendez et al. reported that cardiac troponin was the most predictive biomarker for 30-day incidence of CV events: elevated cardiac troponin T was associated with a nearly 3 fold risk of early CV events [38].

Cardiac troponin rates have been associated with short-term mortality in several series, while its long-term prognostic value is more debatable [39]. Other CV biomarkers, including NT-proBNP, could have superior prognostic value in the long term [17], especially when coupled with other biomarkers [40] or prognostic indexes [41].

While other reports found that *streptococcus pneumonia* was associated with a higher risk of CV complications after AP [8], we found no association between myocardial injury and any specific pathogen. This could be explained in part by a low rate of microbiological documentation and the relatively small sample size of this study.

This study has some limitations. First, 20% of patients were not tested for troponin in the 72h following AP diagnosis and were thus excluded. The incidence of myocardial injury may therefore have been overestimated. However, previous series found similar results [11,16]. Second, our series was based on conventional troponin I dosage, leading to a possible underestimation of myocardial injury, compared with other studies using high-sensitivity cardiac troponin T [11,16,42]. Third, the timing of troponin sampling at inclusion was not standardized, and there were potential differences between samples taken at admission or within 72 hours. Fourth, acute and chronic myocardial injury were not dissociated in this study, although CV outcomes differ between these two entities [43]. Finally, we cannot exclude that in some cases AP may have been a complication rather than a cause of myocardial injury. Indeed, in congestive heart failure, pulmonary alveolar flooding may lead to a doubled risk of AP, as highlighted in observational studies [44]. However, this pathophysiological consideration does not affect the prognostic value of troponin in AP.

In this older hospitalized population with AP, myocardial injury was identified in nearly half of patients. Troponin elevation at AP diagnosis was a strong predictor of in-hospital CV events and was independently associated with in-hospital mortality. If these results are confirmed, troponin sampling at AP diagnosis could help physicians to perform individualized CV risk evaluations and focus CV preventive strategies in this frail comorbid population. Further research is needed to evaluate the benefit of such strategies.

Author Contributions: Conceptualization, A.P. methodology, A.P.; software, J.B.; validation, P.R., P.M. and S.P.; formal analysis, A.P.; investigation, E.B., J.T., J.B., S.P., E.T.; resources, E.B.; data curation, J.T.; writing—original draft preparation, A.P., M.B.; writing—review and editing, A.P., P.M., P.R.; visualization, E.T.; supervision, A.P.; project administration, P.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding

Acknowledgments: The authors thank Suzanne Rankin for the English language review of the manuscript.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Russo, C.A.; Elixhauser, A. Hospitalizations in the Elderly Population, 2003: Statistical Brief #6. In *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs*; Agency for Healthcare Research and Quality (US): Rockville (MD), 2006.
2. Janssens, J.-P.; Krause, K.-H. Pneumonia in the very old. *The Lancet infectious diseases* **2004**, *4*, 112–124.
3. EVAN-65 Study Group; Ochoa-Gondar, O.; Vila-Córcoles, A.; de Diego, C.; Arija, V.; Maxenchs, M.; Grive, M.; Martin, E.; Pinyol, J.L. The burden of community-acquired pneumonia in the elderly: the Spanish EVAN-65 Study. *BMC Public Health* **2008**, *8*, 222, doi:10.1186/1471-2458-8-222.
4. Mortensen, E.M.; Coley, C.M.; Singer, D.E.; Marrie, T.J.; Obrosky, D.S.; Kapoor, W.N.; Fine, M.J. Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. *Arch. Intern. Med.* **2002**, *162*, 1059–1064.
5. Bordon, J.; Wiemken, T.; Peyrani, P.; Paz, M.L.; Gnoni, M.; Cabral, P.; Venero, M. del C.; Ramirez, J.; CAPO Study Group Decrease in long-term survival for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Chest* **2010**, *138*, 279–283, doi:10.1378/chest.09-2702.
6. Musher, D.M.; Abers, M.S.; Corrales-Medina, V.F. Acute Infection and Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med.* **2019**, *380*, 171–176, doi:10.1056/NEJMra1808137.
7. Perry, T.W.; Pugh, M.J.V.; Waterer, G.W.; Nakashima, B.; Orihuela, C.J.; Copeland, L.A.; Restrepo, M.I.; Anzueto, A.; Mortensen, E.M. Incidence of Cardiovascular Events After Hospital Admission for Pneumonia. *The American Journal of Medicine* **2011**, *124*, 244–251, doi:10.1016/j.amjmed.2010.11.014.

8. Restrepo, M.I.; Reyes, L.F. Pneumonia as a cardiovascular disease. *Respirology* **2018**, *23*, 250–259, doi:10.1111/resp.13233.
9. Keane, C.; Tilley, D.; Cunningham, A.; Smolenski, A.; Kadioglu, A.; Cox, D.; Jenkinson, H.F.; Kerrigan, S.W. Invasive *Streptococcus pneumoniae* trigger platelet activation via Toll-like receptor 2. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* **2010**, *8*, 2757–2765, doi:10.1111/j.1538-7836.2010.04093.x.
10. Anderson, R.; Nel, J.; Feldman, C. Multifaceted Role of Pneumolysin in the Pathogenesis of Myocardial Injury in Community-Acquired Pneumonia. *IJMS* **2018**, *19*, 1147, doi:10.3390/ijms19041147.
11. Cangemi, R.; Casciaro, M.; Rossi, E.; Calvieri, C.; Bucci, T.; Calabrese, C.M.; Taliani, G.; Falcone, M.; Palange, P.; Bertazzoni, G.; et al. Platelet Activation Is Associated With Myocardial Infarction in Patients With Pneumonia. *Journal of the American College of Cardiology* **2014**, *64*, 1917–1925, doi:10.1016/j.jacc.2014.07.985.
12. Cangemi, R.; Della Valle, P.; Calvieri, C.; Taliani, G.; Ferroni, P.; Falcone, M.; Carnevale, R.; Bartimoccia, S.; D'Angelo, A.; Violi, F.; et al. Low-grade endotoxemia and clotting activation in the early phase of pneumonia. *Respirology* **2016**, *21*, 1465–1471, doi:10.1111/resp.12854.
13. Putot, A.; Chague, F.; Manckoundia, P.; Cottin, Y.; Zeller, M. Post-Infectious Myocardial Infarction: New Insights for Improved Screening. *J Clin Med* **2019**, *8*, doi:10.3390/jcm8060827.
14. Tralhão, A.; Póvoa, P. Cardiovascular Events After Community-Acquired Pneumonia: A Global Perspective with Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Med* **2020**, *9*, doi:10.3390/jcm9020414.
15. Corrales-Medina, V.F.; Taljaard, M.; Fine, M.J.; Dwivedi, G.; Perry, J.J.; Musher, D.M.; Chirinos, J.A. Risk stratification for cardiac complications in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Mayo Clin. Proc.* **2014**, *89*, 60–68, doi:10.1016/j.mayocp.2013.09.015.
16. Vestjens, S.M.T.; Spoorenberg, S.M.C.; Rijkers, G.T.; Grutters, J.C.; Ten Berg, J.M.; Noordzij, P.G.; Van de Garde, E.M.W.; Bos, W.J.W.; Ovidius Study Group High-sensitivity cardiac troponin T predicts mortality after hospitalization for community-acquired pneumonia. *Respirology* **2017**, *22*, 1000–1006, doi:10.1111/resp.12996.
17. Chang, C.L.; Mills, G.D.; Karalus, N.C.; Jennings, L.C.; Laing, R.; Murdoch, D.R.; Chambers, S.T.; Vettise, D.; Tuffery, C.M.; Hancox, R.J. Biomarkers of Cardiac Dysfunction and Mortality from Community-Acquired Pneumonia in Adults. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e62612, doi:10.1371/journal.pone.0062612.
18. Neri, M.; Riezzo, I.; Pomara, C.; Schiavone, S.; Turillazzi, E. Oxidative-Nitrosative Stress and Myocardial Dysfunctions in Sepsis: Evidence from the Literature and Postmortem Observations. *Mediators of Inflammation* **2016**, *2016*, 1–12, doi:10.1155/2016/3423450.
19. Corrales-Medina, V.F.; Alvarez, K.N.; Weissfeld, L.A.; Angus, D.C.; Chirinos, J.A.; Chang, C.-C.H.; Newman, A.; Loehr, L.; Folsom, A.R.; Elkind, M.S.; et al. Association Between Hospitalization for Pneumonia and Subsequent Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA* **2015**, *313*, 264–274, doi:10.1001/jama.2014.18229.
20. Mandell, L.A.; Wunderink, R.G.; Anzueto, A.; Bartlett, J.G.; Campbell, G.D.; Dean, N.C.; Dowell, S.F.; File, T.M.; Musher, D.M.; Niederman, M.S.; et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clinical Infectious Diseases* **2007**, *44*, S27–S72, doi:10.1086/511159.
21. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1996**, *153*, 1711–1725, doi:10.1164/ajrccm.153.5.8630626.
22. Thygesen, K.; Alpert, J.S.; Jaffe, A.S.; Chaitman, B.R.; Bax, J.J.; Morrow, D.A.; White, H.D.; ESC Scientific Document Group Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur. Heart J.* **2018**, doi:10.1093/eurheartj/ehy462.
23. Singer, M.; Deutschman, C.S.; Seymour, C.W.; Shankar-Hari, M.; Annane, D.; Bauer, M.; Bellomo, R.; Bernard, G.R.; Chiche, J.-D.; Cooper-Smith, C.M.; et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* **2016**, *315*, 801–810, doi:10.1001/jama.2016.0287.
24. ARDS Definition Task Force; Ranieri, V.M.; Rubenfeld, G.D.; Thompson, B.T.; Ferguson, N.D.; Caldwell, E.; Fan, E.; Camporota, L.; Slutsky, A.S. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* **2012**, *307*, 2526–2533, doi:10.1001/jama.2012.5669.
25. Mehran, R.; Rao, S.V.; Bhatt, D.L.; Gibson, C.M.; Caixeta, A.; Eikelboom, J.; Kaul, S.; Wiviott, S.D.; Menon, V.; Nikolsky, E.; et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* **2011**, *123*, 2736–2747, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.
26. Oken, M.M.; Creech, R.H.; Tormey, D.C.; Horton, J.; Davis, T.E.; McFadden, E.T.; Carbone, P.P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* **1982**, *5*, 649–655.

27. Charlson, M.E.; Pompei, P.; Ales, K.L.; MacKenzie, C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* **1987**, *40*, 373–383.
28. Fine, M.J.; Auble, T.E.; Yealy, D.M.; Hanusa, B.H.; Weissfeld, L.A.; Singer, D.E.; Coley, C.M.; Marrie, T.J.; Kapoor, W.N. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *New England Journal of Medicine* **1997**, *336*, 243–250.
29. Lim, W.S.; van der Eerden, M.M.; Laing, R.; Boersma, W.G.; Karalus, N.; Town, G.I.; Lewis, S.A.; Macfarlane, J.T. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* **2003**, *58*, 377–382.
30. Putot, A.; Tetu, J.; Perrin, S.; Bailly, H.; Piroth, L.; Besancenot, J.-F.; Bonnotte, B.; Chavanet, P.; d'Athis, P.; Charles, P.-E.; et al. Impact of microbiological samples in the hospital management of community-acquired, nursing home-acquired and hospital-acquired pneumonia in older patients. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* **2016**, doi:10.1007/s10096-015-2565-9.
31. Ramirez, J.; Aliberti, S.; Mirsaeidi, M.; Peyrani, P.; Filardo, G.; Amir, A.; Moffett, B.; Gordon, J.; Blasi, F.; Bordon, J. Acute myocardial infarction in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* **2008**, *47*, 182–187, doi:10.1086/589246.
32. Cangemi, R.; Calvieri, C.; Falcone, M.; Bucci, T.; Bertazzoni, G.; Scarpellini, M.G.; Barillà, F.; Taliani, G.; Violi, F.; SIXTUS Study Group Relation of Cardiac Complications in the Early Phase of Community-Acquired Pneumonia to Long-Term Mortality and Cardiovascular Events. *Am. J. Cardiol.* **2015**, *116*, 647–651, doi:10.1016/j.amjcard.2015.05.028.
33. Falcone, M.; Russo, A.; Cangemi, R.; Farcomeni, A.; Calvieri, C.; Barillà, F.; Scarpellini, M.G.; Bertazzoni, G.; Palange, P.; Taliani, G.; et al. Lower Mortality Rate in Elderly Patients With Community-Onset Pneumonia on Treatment With Aspirin. *J Am Heart Assoc* **2015**, *4*, doi:10.1161/JAHA.114.001595.
34. Falcone, M.; Russo, A.; Shindo, Y.; Farcomeni, A.; Pieralli, F.; Cangemi, R.; Liu, J.; Xia, J.; Okumura, J.; Sano, M.; et al. A Hypothesis-Generating Study of the Combination of Aspirin plus Macrolides in Patients with Severe Community-Acquired Pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* **2018**, *63*, e01556-18, doi:10.1128/AAC.01556-18.
35. Oz, F.; Gul, S.; Kaya, M.G.; Yazici, M.; Bulut, I.; Elitok, A.; Ersin, G.; Abakay, O.; Akkoyun, C.D.; Oncul, A.; et al. Does aspirin use prevent acute coronary syndrome in patients with pneumonia: multicenter prospective randomized trial. *Coron. Artery Dis.* **2013**, *24*, 231–237, doi:10.1097/MCA.0b013e32835d7610.
36. Wu, A.; Good, C.; Downs, J.R.; Fine, M.J.; Pugh, M.J.V.; Anzueto, A.; Mortensen, E.M. The Association of Cardioprotective Medications with Pneumonia-Related Outcomes. *PLoS One* **2014**, *9*, doi:10.1371/journal.pone.0085797.
37. Chopra, V.; Rogers, M.A.M.; Buist, M.; Govindan, S.; Lindenauer, P.K.; Saint, S.; Flanders, S.A. Is statin use associated with reduced mortality after pneumonia? A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Med.* **2012**, *125*, 1111–1123, doi:10.1016/j.amjmed.2012.04.011.
38. Menéndez, R.; Méndez, R.; Aldás, I.; Reyes, S.; Gonzalez-Jimenez, P.; España, P.P.; Almirall, J.; Alonso, R.; Suescun, M.; Martinez-Dolz, L.; et al. Community-Acquired Pneumonia Patients at Risk for Early and Long-term Cardiovascular Events Are Identified by Cardiac Biomarkers. *Chest* **2019**, *156*, 1080–1091, doi:10.1016/j.chest.2019.06.040.
39. Méndez, R.; Aldás, I.; Menéndez, R. Biomarkers in Community-Acquired Pneumonia (Cardiac and Non-Cardiac). *J Clin Med* **2020**, *9*, doi:10.3390/jcm9020549.
40. Putot, A.; Tetu, J.; Perrin, S.; Bailly, H.; Piroth, L.; Besancenot, J.-F.; Bonnotte, B.; Chavanet, P.; Charles, P.-E.; Sordet-Guépet, H.; et al. A New Prognosis Score to Predict Mortality After Acute Pneumonia in Very Elderly Patients. *Journal of the American Medical Directors Association* **2016**, *17*, 1123–1128, doi:10.1016/j.jamda.2016.07.018.
41. Alan, M.; Grolimund, E.; Kutz, A.; Christ-Crain, M.; Thomann, R.; Falconnier, C.; Hoess, C.; Henzen, C.; Zimmerli, W.; Mueller, B.; et al. Clinical risk scores and blood biomarkers as predictors of long-term outcome in patients with community-acquired pneumonia: a 6-year prospective follow-up study. *J. Intern. Med.* **2015**, *278*, 174–184, doi:10.1111/joim.12341.
42. Mumma, B.E.; Casey, S.D.; Dang, R.K.; Polen, M.K.; Kaur, J.C.; Rodrigo, J.; Tancredi, D.J.; Narverud, R.A.; Amsterdam, E.A.; Tran, N. Diagnostic Reclassification by a High-Sensitivity Cardiac Troponin Assay. *Ann Emerg Med* **2020**, doi:10.1016/j.annemergmed.2020.06.047.
43. Bardají, A.; Bonet, G.; Carrasquer, A.; González-del Hoyo, M.; Vázquez-Nuñez, K.; Ali, S.; Boqué, C.; Cedié, G. Clinical Features and Prognosis of Patients with Acute and Chronic Myocardial Injury Admitted to the Emergency Department. *The American Journal of Medicine* **2019**, *132*, 614–621, doi:10.1016/j.amjmed.2018.11.037.

44. Torres, A.; Blasi, F.; Dartois, N.; Akova, M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax* **2015**, *70*, 984–989, doi:10.1136/thoraxjnl-2015-206780.

THESE SOUTENUE PAR Mr BOUHEY Emmanuel

Conclusions :

La pneumonie aiguë est l'une des pathologies infectieuses les plus fréquentes en médecine d'Urgence. Elle est fréquemment suivie de complications cardio-vasculaires chez le sujet âgé. Cette étude rétrospective est la première à étudier la fréquence et la valeur pronostique de l'élévation de la troponine I en population âgée hospitalisée pour pneumonie aiguë.

Elle a permis de montrer les éléments principaux suivants :

D'une part, la souffrance myocardique (définie par l'élévation de la troponine I au-dessus du 99ème percentile) est une entité très fréquente, affectant 42% des 171 patients de cette étude.

D'autre part, l'incidence des événements cardio-vasculaires intra-hospitaliers chez ces patients âgés hospitalisés pour pneumonie aiguë est très élevée. Une décompensation cardiaque aiguë est ainsi retrouvée au cours de l'hospitalisation chez 59% des patients, un infarctus du myocarde chez 15%, un choc cardiogénique chez 10% et l'apparition d'une nouvelle fibrillation auriculaire chez 10%.

La troponine I présente dans cette étude une forte valeur prédictive de survenue intra hospitalière d'événements cardio-vasculaires majeurs. 35% des patients avec une souffrance myocardique ont présenté un infarctus du myocarde contre 0% dans l'autre groupe ($p < 0.001$) et 14% du groupe troponine positive ont développé un choc cardiogénique contre 3% dans le groupe troponine négative ($p = 0.007$).

Enfin, en analyse multivariée, la troponine s'avère être un facteur prédictif indépendant de mortalité intra hospitalière (Odds Ratio [Intervalle de confiance à 95%]: 3.3 [1.4 – 7.7], $p = 0.005$), Elle ne conserve toutefois pas cette valeur prédictive pour la mortalité à 1 an (Odds Ratio [Intervalle de confiance à 95%]: 1.6 [0.8 – 3.3], $p = 0.2$).

Nos résultats sont en accord avec d'autres travaux similaires, même si jusqu'à présent, aucun ne s'était intéressé spécifiquement à une population très âgée, pourtant particulièrement à risque d'événements cardio-vasculaires.

D'autres études complémentaires sont nécessaires pour confirmer l'intérêt de la troponine I comme biomarqueur pronostique dans la pneumonie aigue du sujet âgé. Combinée à d'autres biomarqueurs ou éléments cliniques, elle pourrait être une composante d'un outil pronostique spécifique, capable de prédire le risque encouru de complications cardio-vasculaires post pneumonie. Cet outil permettrait de cibler des thérapeutiques préventives adaptées, dès la prise en charge aux urgences, afin d'améliorer la survie de ces patients très fragiles et de limiter la survenue d'effets iatrogènes, particulièrement fréquents en population gériatrique.

Le Président du jury,

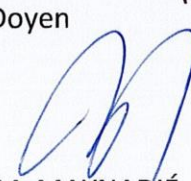
Pr. P. Ray



Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 29 Septembre 2020

Le Doyen



Pr. M. MAYNADIÉ

Références :

1. Hospitalizations in the Elderly Population, 2003 - Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs - NCBI Bookshelf.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63501/>.
2. Janssens, J.-P. & Krause, K.-H. Pneumonia in the very old. *Lancet Infect Dis* **4**, 112–124 (2004).
3. Cilloniz, C., Martin-Loeches, I., Garcia-Vidal, C., San Jose, A. & Torres, A. Microbial Etiology of Pneumonia: Epidemiology, Diagnosis and Resistance Patterns. *Int J Mol Sci* **17**, (2016).
4. Putot, A. *et al.* Impact of microbiological samples in the hospital management of community-acquired, nursing home-acquired and hospital-acquired pneumonia in older patients. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* (2016)
doi:10.1007/s10096-015-2565-9.
5. Simonetti, A. F., Viasus, D., Garcia-Vidal, C. & Carratalà, J. Management of community-acquired pneumonia in older adults. *Ther Adv Infect Dis* **2**, 3–16 (2014).
6. Mandell, L. A. *et al.* Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis* **44**, S27–S72 (2007).
7. Jp, M. *et al.* Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Archives of internal medicine* vol. 157
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9224224/> (1997).
8. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **153**, 1711–1725 (1996).

9. Mylotte, J. M. Nursing Home-Associated Pneumonia, Part II: Etiology and Treatment. *J Am Med Dir Assoc* **21**, 315–321 (2020).
10. Welte, T. Risk factors and severity scores in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: prediction of severity and mortality. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **31**, 33–47 (2012).
11. CMIT. *E.Pilly 2020, Maladies Infectieuses et Tropicales 27ème édition.* (2019).
12. Ma, H. M., Tang, W. H. & Woo, J. Predictors of in-hospital mortality of older patients admitted for community-acquired pneumonia. *Age Ageing* **40**, 736–741 (2011).
13. Putot, A. *et al.* A New Prognosis Score to Predict Mortality After Acute Pneumonia in Very Elderly Patients. *J Am Med Dir Assoc* **17**, 1123–1128 (2016).
14. Lim, W. S. *et al.* Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* **58**, 377–382 (2003).
15. Fine, M. J. *et al.* A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med.* **336**, 243–250 (1997).
16. Thygesen, K. *et al.* Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur. Heart J.* (2018) doi:10.1093/eurheartj/ehy462.
17. Putot, A., Chague, F., Manckoundia, P., Cottin, Y. & Zeller, M. Post-Infectious Myocardial Infarction: New Insights for Improved Screening. *J Clin Med* **8**, (2019).
18. Mortensen, E. M. *et al.* Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. *Arch. Intern. Med.* **162**, 1059–1064 (2002).
19. Neri, M., Riezzo, I., Pomara, C., Schiavone, S. & Turillazzi, E. Oxidative-Nitrosative Stress and Myocardial Dysfunctions in Sepsis: Evidence from the Literature and Postmortem Observations. *Mediators Inflamm.* **2016**, 3423450 (2016).
20. Putot, A., Chague, F., Manckoundia, P., Cottin, Y. & Zeller, M. Post-Infectious Myocardial Infarction: New Insights for Improved Screening. *J Clin Med* **8**, (2019).

21. Habimana, R. *et al.* Sepsis-induced cardiac dysfunction: a review of pathophysiology. *Acute Crit Care* **35**, 57–66 (2020).
22. Cangemi, R. *et al.* Platelet activation is associated with myocardial infarction in patients with pneumonia. *J. Am. Coll. Cardiol.* **64**, 1917–1925 (2014).
23. Violi, F., Cangemi, R. & Calvieri, C. Pneumonia, thrombosis and vascular disease. *J. Thromb. Haemost.* **12**, 1391–1400 (2014).
24. Baron, T. *et al.* Type 2 myocardial infarction in clinical practice. *Heart* **101**, 101–106 (2015).
25. Tralhão, A. & Póvoa, P. Cardiovascular Events After Community-Acquired Pneumonia: A Global Perspective with Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Med* **9**, (2020).
26. Viasus, D. *et al.* Risk stratification and prognosis of acute cardiac events in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *J. Infect.* **66**, 27–33 (2013).
27. Falcone, M. *et al.* Lower mortality rate in elderly patients with community-onset pneumonia on treatment with aspirin. *J Am Heart Assoc* **4**, e001595 (2015).
28. Falcone, M. *et al.* A Hypothesis-Generating Study of the Combination of Aspirin plus Macrolides in Patients with Severe Community-Acquired Pneumonia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **63**, (2019).
29. Oz, F. *et al.* Does aspirin use prevent acute coronary syndrome in patients with pneumonia: multicenter prospective randomized trial. *Coron. Artery Dis.* **24**, 231–237 (2013).
30. Wu, A. *et al.* The association of cardioprotective medications with pneumonia-related outcomes. *PLoS ONE* **9**, e85797 (2014).
31. Menéndez, R. *et al.* Community-Acquired Pneumonia Patients at Risk for Early and Long-term Cardiovascular Events Are Identified by Cardiac Biomarkers. *Chest* **156**, 1080–1091 (2019).

32. Chang, C. L. *et al.* Biomarkers of cardiac dysfunction and mortality from community-acquired pneumonia in adults. *PLoS ONE* **8**, e62612 (2013).
33. Krüger, S. *et al.* Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia: Results from the German Competence Network, CAPNETZ. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **182**, 1426–1434 (2010).
34. Frencken, J. F. *et al.* Myocardial Injury in Critically Ill Patients with Community-acquired Pneumonia. A Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc* **16**, 606–612 (2019).
35. Smilowitz, N. R. *et al.* Treatment and outcomes of type 2 myocardial infarction and myocardial injury compared with type 1 myocardial infarction. *Coron. Artery Dis.* **29**, 46–52 (2018).
36. Vestjens, S. M. T. *et al.* High-sensitivity cardiac troponin T predicts mortality after hospitalization for community-acquired pneumonia. *Respirology* **22**, 1000–1006 (2017).
37. Russo, C. A. & Elixhauser, A. Hospitalizations in the Elderly Population, 2003: Statistical Brief #6. in *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs* (Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2006).
38. Janssens, J.-P. & Krause, K.-H. Pneumonia in the very old. *The Lancet infectious diseases* **4**, 112–124 (2004).
39. EVAN-65 Study Group *et al.* The burden of community-acquired pneumonia in the elderly: the Spanish EVAN-65 Study. *BMC Public Health* **8**, 222 (2008).
40. Bordon, J. *et al.* Decrease in long-term survival for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Chest* **138**, 279–283 (2010).
41. Musher, D. M., Abers, M. S. & Corrales-Medina, V. F. Acute Infection and Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med.* **380**, 171–176 (2019).
42. Perry, T. W. *et al.* Incidence of Cardiovascular Events After Hospital Admission for Pneumonia. *The American Journal of Medicine* **124**, 244–251 (2011).

43. Keane, C. *et al.* Invasive *Streptococcus pneumoniae* trigger platelet activation via Toll-like receptor 2. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* **8**, 2757–2765 (2010).
44. Anderson, R., Nel, J. & Feldman, C. Multifaceted Role of Pneumolysin in the Pathogenesis of Myocardial Injury in Community-Acquired Pneumonia. *IJMS* **19**, 1147 (2018).
45. Cangemi, R. *et al.* Platelet Activation Is Associated With Myocardial Infarction in Patients With Pneumonia. *Journal of the American College of Cardiology* **64**, 1917–1925 (2014).
46. Tralhão, A. & Póvoa, P. Cardiovascular Events After Community-Acquired Pneumonia: A Global Perspective with Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Med* **9**, (2020).
47. Corrales-Medina, V. F. *et al.* Risk stratification for cardiac complications in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Mayo Clin. Proc.* **89**, 60–68 (2014).
48. Vestjens, S. M. T. *et al.* High-sensitivity cardiac troponin T predicts mortality after hospitalization for community-acquired pneumonia. *Respirology* **22**, 1000–1006 (2017).
49. Chang, C. L. *et al.* Biomarkers of Cardiac Dysfunction and Mortality from Community-Acquired Pneumonia in Adults. *PLoS ONE* **8**, e62612 (2013).
50. Neri, M., Riezzo, I., Pomara, C., Schiavone, S. & Turillazzi, E. Oxidative-Nitrosative Stress and Myocardial Dysfunctions in Sepsis: Evidence from the Literature and Postmortem Observations. *Mediators of Inflammation* **2016**, 1–12 (2016).
51. Corrales-Medina, V. F. *et al.* Association Between Hospitalization for Pneumonia and Subsequent Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA* **313**, 264–274 (2015).
52. Mandell, L. A. *et al.* Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clinical Infectious Diseases* **44**, S27–S72 (2007).

53. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **153**, 1711–1725 (1996).
54. Singer, M. *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* **315**, 801–810 (2016).
55. ARDS Definition Task Force *et al.* Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* **307**, 2526–2533 (2012).
56. Mehran, R. *et al.* Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* **123**, 2736–2747 (2011).
57. Oken, M. M. *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* **5**, 649–655 (1982).
58. Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L. & MacKenzie, C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* **40**, 373–383 (1987).
59. Fine, M. J. *et al.* A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *New England Journal of Medicine* **336**, 243–250 (1997).
60. Lim, W. S. *et al.* Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* **58**, 377–382 (2003).
61. Ramirez, J. *et al.* Acute myocardial infarction in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* **47**, 182–187 (2008).
62. Cangemi, R. *et al.* Relation of Cardiac Complications in the Early Phase of Community-Acquired Pneumonia to Long-Term Mortality and Cardiovascular Events. *Am. J. Cardiol.* **116**, 647–651 (2015).

63. Falcone, M. *et al.* Lower Mortality Rate in Elderly Patients With Community-Onset Pneumonia on Treatment With Aspirin. *J Am Heart Assoc* **4**, (2015).
64. Falcone, M. *et al.* A Hypothesis-Generating Study of the Combination of Aspirin plus Macrolides in Patients with Severe Community-Acquired Pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* **63**, e01556-18 (2018).
65. Oz, F. *et al.* Does aspirin use prevent acute coronary syndrome in patients with pneumonia: multicenter prospective randomized trial. *Coron. Artery Dis.* **24**, 231–237 (2013).
66. Wu, A. *et al.* The Association of Cardioprotective Medications with Pneumonia-Related Outcomes. *PLoS One* **9**, (2014).
67. Chopra, V. *et al.* Is statin use associated with reduced mortality after pneumonia? A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Med.* **125**, 1111–1123 (2012).
68. Menéndez, R. *et al.* Community-Acquired Pneumonia Patients at Risk for Early and Long-term Cardiovascular Events Are Identified by Cardiac Biomarkers. *Chest* **156**, 1080–1091 (2019).
69. Méndez, R., Aldás, I. & Menéndez, R. Biomarkers in Community-Acquired Pneumonia (Cardiac and Non-Cardiac). *J Clin Med* **9**, (2020).
70. Putot, A. *et al.* A New Prognosis Score to Predict Mortality After Acute Pneumonia in Very Elderly Patients. *Journal of the American Medical Directors Association* **17**, 1123–1128 (2016).
71. Alan, M. *et al.* Clinical risk scores and blood biomarkers as predictors of long-term outcome in patients with community-acquired pneumonia: a 6-year prospective follow-up study. *J. Intern. Med.* **278**, 174–184 (2015).
72. Restrepo, M. I. & Reyes, L. F. Pneumonia as a cardiovascular disease. *Respirology* **23**, 250–259 (2018).

73. Mumma, B. E. *et al.* Diagnostic Reclassification by a High-Sensitivity Cardiac Troponin Assay. *Ann Emerg Med* (2020) doi:10.1016/j.annemergmed.2020.06.047.
74. Bardají, A. *et al.* Clinical Features and Prognosis of Patients with Acute and Chronic Myocardial Injury Admitted to the Emergency Department. *The American Journal of Medicine* **132**, 614–621 (2019).
75. Torres, A., Blasi, F., Dartois, N. & Akova, M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax* **70**, 984–989 (2015).

TITRE DE LA THESE :

La souffrance myocardique chez le sujet âgée atteint de pneumonie aigue. Quelle fréquence et quelle valeur pronostique ?

AUTEUR : Bouhey Emmanuel

RESUME :

Introduction : Les événements cardiovasculaires sont fréquents et de mauvais pronostic après une pneumonie aigue, particulièrement en population âgée. Notre objectif est d'évaluer si la troponine cardiaque, marqueur spécifique de souffrance myocardique, permet de prédire de manière indépendante les événements cardiovasculaires et la mortalité des personnes âgées hospitalisés pour pneumonie aigue.

Méthode : Il s'agit d'une étude observationnelle, de cohorte rétrospective et mono-centrique au CHU de Dijon. Parmi 214 patients âgées de plus de 75 ans hospitalisés pour pneumonie aigue, 171 avec un dosage de troponine cardiaque dans les 72 premières heures ont été inclus. Les patients avec une souffrance myocardique (Troponine I > 0.1mg/ml) ont été comparé à ceux n'en ayant pas.

Résultats : Dés 171 patients hospitalisés, 71 (42%) ont présenté une souffrance myocardique au diagnostic de pneumonie aigue. Ces patients étaient similaires à ceux sans souffrance myocardique en termes d'âge, de genre et de comorbidités mais présentait un tableau clinique initial plus sévère (Médiane [Interquartiles] Score de Fine : 60 [40 – 95] vs 45 [30 -70], $p = 0.003$). La souffrance myocardique présentait une forte association avec la survenu intra-hospitalière d'infarctus du myocarde (25% vs 0%, $p < 0.001$), avec la mortalité d'origine cardio-vasculaire (11% vs 1%, $p = 0.003$) et aussi avec la mortalité toute causes confondus (34% vs 13%, $p = 0.002$). Après ajustement sur les autres facteurs pronostics, la souffrance myocardique demeurait un facteur prédictif puissant de mortalité intra-hospitalière (Odds Ratio [95% Intervalle de Confiance] : 3.32 [1.42 – 7.73], $p = 0.005$), mais pas de mortalité à 1 an (1.61 [0.77 – 3.35], $p = 0.2$).

Conclusion : L'élévation de la troponine cardiaque, marqueur spécifique de la souffrance myocardique, était présente chez près de la moitié d'une cohorte de patients âgée non sélectionnés hospitalisés pour pneumonie aigue. Elle présentait une forte valeur prédictive d'événements cardiovasculaires et de mortalité à court terme.

MOTS-CLES : Troponine, Personnes âgées, Pneumonie, souffrance myocardique, Mortalité, Événements cardio-vasculaire