

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
*Année : 2019*

**THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Valeur prédictive de la variation de la troponine hypersensible dans  
la prédiction des complications cardiovasculaires majeures après  
implantation endovasculaire transfémorale de bioprothèse valvulaire  
aortique**

Présentée et soutenue publiquement le 5 Novembre 2019 à 18 heures  
Au Pôle Formation

**par Nicolas Rytter**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Francis JUTHIER  
Monsieur le Docteur Emmanuel ROBIN**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Mouhamed MOUSSA**

---

## **Avertissement**

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



## TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX.....</b>	<b>6</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>7</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>9</b>
<b>MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>12</b>
PRESENTATION DE L'ETUDE.....	12
PATIENTS .....	12
<i>Critères d'inclusion.....</i>	<i>12</i>
<i>Critères d'exclusion.....</i>	<i>12</i>
COLLECTION DES DONNEES.....	13
<i>Modalité de recueil des données : .....</i>	<i>13</i>
<i>Nature des données colligées :.....</i>	<i>14</i>
OBJECTIF PRINCIPAL DE L'ETUDE .....	15
OBJECTIFS SECONDAIRES DE L'ETUDE.....	15
CRITERE DE JUGEMENT DE L'ETUDE .....	15
PRISE EN CHARGE ANESTHESIQUE .....	15
PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE.....	16
DOSAGE DE LA TROPONINE T HYPERSENSIBLE .....	17
ANALYSE STATISTIQUE :.....	17
<b>RESULTATS.....</b>	<b>19</b>
DESCRIPTION DE LA POPULATION DE L'ETUDE .....	19
RESULTATS DE L'ANALYSE BIVARIEE.....	23
RESULTAT DE L'ANALYSE MULTIVARIEE.....	26
PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DU DELTA TNT-Hs ET DU RATIO TNT-Hs. ....	28
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>31</b>
RESULTATS PRINCIPAUX. ....	31
EVALUATION DE LA PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DE DIFFERENTS SEUILS DE TNT-Hs..	34
<i>Test diagnostique ou test de dépistage ? .....</i>	<i>35</i>
FORCES DE L'ETUDE. ....	36
LIMITES ET BIAIS.....	37
PERSPECTIVES DE L'ETUDE. ....	37

<b>CONCLUSION .....</b>	<b>38</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>39</b>

## LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

<b><u>FIGURE 1</u> : DIAGRAMME DE FLUX DES PATIENTS.....</b>	<b>20</b>
<b><u>FIGURE 2</u> : DIAGRAMMES DE TUKEY DECRIVANT LA COMPARAISON DES VALEURS DE TROPONINES EN FONCTION DE LA PRESENCE D'UN MACE.....</b>	<b>24</b>
<b><u>FIGURE 3</u> : COURBE ROC DE LA PERFORMANCE PRONOSTIQUE DU DELTA TNT-Hs A PREDIRE L'APPARITION D'UN MACE. ....</b>	<b>28</b>
<b><u>FIGURE 4</u> : COURBE ROC DE LA PERFORMANCE PRONOSTIQUE DU DELTA TNT-Hs A PREDIRE L'APPARITION D'UN MACE. ....</b>	<b>29</b>
<b><u>TABLEAU I</u> : CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES DE LA POPULATION. ....</b>	<b>21</b>
<b><u>TABLEAU II</u> : ANALYSE BIVARIEE DES CARACTERISTIQUES PREOPERATOIRES DES PATIENTS, STRATIFIEE PAR L'APPARITION DE MACE.....</b>	<b>25</b>
<b><u>TABLEAU III</u> : ANALYSE BIVARIEE DES CARACTERISTIQUES PER- ET POSTOPERATOIRES DES PATIENTS, STRATIFIEE PAR L'APPARITION DE MACE.....</b>	<b>26</b>
<b><u>TABLEAU IV</u> : ANALYSE MULTIVARIEE DES FACTEURS ASSOCIES A L'APPARITION DE MACE INCLUANT LE DELTA TNT-Hs COMME COVARIABLE.....</b>	<b>27</b>
<b><u>TABLEAU V</u> : ANALYSE MULTIVARIEE DES FACTEURS ASSOCIES A L'APPARITION DE MACE INCLUANT LE RATIO TNT-Hs COMME COVARIABLE. ....</b>	<b>27</b>
<b><u>TABLEAU VI</u> : CARACTERISTIQUES STATISTIQUES DU MEILLEUR SEUIL DE DELTA TNT-Hs, 35 NG/L.....</b>	<b>30</b>
<b><u>TABLEAU VII</u> : CARACTERISTIQUES STATISTIQUES DU MEILLEUR SEUIL DE RATIO TNT-Hs, 70%.....</b>	<b>30</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CPP	Comité de protection des personnes
MINS	Myocardial Injury after Non-cardiac Surgery
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TnT-Hs	Troponine T hypersensible
MACE	Major Adverse Cardiac Events
RVA	Rétrécissement valvulaire aortique
IMC	Œdème aigu pulmonaire
IMC	Indice de masse corporelle
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
ACFA	Arythmie complète par fibrillation auriculaire
AVC	Accident vasculaire cérébral
SAOS	Syndrome d'apnées obstructives du sommeil
PAPs	Pression artérielle pulmonaire systolique
PAS	Pression artérielle systolique
PAS	Pression artérielle diastolique
PAM	Pression artérielle moyenne
RAO	Rétrécissement aortique
ROC	Receiver operating characteristic

## RESUME

**Contexte :** Le rétrécissement valvulaire aortique serré (RAO) est une pathologie d'une particulière gravité dont l'incidence est en constante augmentation. Son traitement par remplacement endovasculaire de la valve aortique (TAVI) connaît une expansion majeure avec un élargissement récent aux patients à risque intermédiaire. Cette procédure reste cependant potentiellement associée à la survenue de complications cardiovasculaires majeures (MACE). La prédiction de la survenue de ces complications pourrait permettre d'en améliorer le pronostic. Les données existantes sur l'intérêt du pic postopératoire de troponine hypersensible (TnT-Hs) dans cette démarche sont conflictuelles. L'objectif de cette étude était de comparer les apports respectifs du pic postopératoire TnT-Hs et de ses variations en intégrant sa valeur préopératoire dans la prédiction de la survenue des MACE.

**Méthode :** Étude observationnelle rétrospective menée au CHRU de Lille entre 2013 et 2016 concernant les patients bénéficiant d'un remplacement valvulaire aortique programmé par TAVI. Le critère de jugement principal était la survenue de MACE, critère composite englobant les accidents vasculaires cérébraux, syndrome coronarien aigu et décès, survenant entre les 3<sup>e</sup> et 30<sup>e</sup> jours (J) postopératoires. L'analyse univariée comparait l'association entre MACE et les caractéristiques pré- et postopératoires des 48 premières heures dont les variables d'intérêt pic de TnT-Hs entre J0 et J2, le delta TnT-Hs et le ratio TnT-Hs (respectivement différence et rapport entre les valeurs préopératoires et celle à J2 de TnT-Hs). Une analyse multivariée basée sur une régression logistique était réalisée et répétée pour chacune des variables d'intérêt. Une valeur de  $p < 0,05$  était statistiquement significative.

**Résultats :** 573 patients furent analysés, dont 41 ont présenté un MACE. L'ensemble des variables de TnT-Hs étaient associées au MACE en univariée. Après analyse multivariée, le Pic TnT-Hs n'était pas associé au MACE. Le delta TnT-Hs et le ratio TnT-Hs étaient indépendamment associés à l'apparition de MACE, avec respectivement un Odd Ratio (OR) de 1,001 IC95% [1,000 ; 1,002],  $p = 0,005$ ; et un OR de 1,001 IC95% [1,000 ; 1,007],  $p = 0,039$ . Les performances diagnostiques d'après un tracé receiver operating characteristic (ROC) retrouvaient des aires sous la courbe respectives de 0,64 IC95% [0,54 ; 0,73] pour le delta TnT-Hs, et de 0,61 IC95% [0,53 ; 0,70] pour le ratio TnT-Hs. Les seuils correspondant à un indice de Youden maximal étaient de 35 ng/L pour delta TnT-Hs, et de 70% de ratio TnT-Hs.

**Conclusion :** Les variables de TnT-Hs intégrant les valeurs préopératoires sont les seules indépendamment associées au MACE avec cependant une performance diagnostique limitée.



## INTRODUCTION

Le rétrécissement valvulaire aortique (RVA) dégénératif est une pathologie fréquente dans la population générale, dont la prévalence est estimée à environ 5%. La prévalence du RVA serré correspondant à une réduction de la surface valvulaire en dessous de  $0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  de surface corporelle est estimée à 3 %, la moitié de ces patients sont asymptomatiques (1).

L'évolution de cette pathologie est peu parlante pendant cette période asymptomatique avec un risque de mort subite inférieur à 1%, mais la morbi-mortalité augmente très rapidement avec l'apparition des symptômes. On assiste à un tournant évolutif avec une espérance de vie moyenne de l'ordre de 3 à 4 ans après celle de l'angor ou des syncopes et de 2 ans après l'apparition des premiers signes d'insuffisance cardiaque gauche (2–4).

Le traitement de référence de cette pathologie reste le remplacement valvulaire chirurgical, chirurgie en augmentation constante (4). Mais cette chirurgie reste pourvoyeuse de nombreuses complications avec une mortalité globale d'environ 2 à 3% et ne se justifie que lorsque le risque de décès spontané est supérieur à cette mortalité périopératoire. Dans une frange de la population des patients ayant un RVA dégénératif, l'agrégation des facteurs comorbides et l'état général des patients accentuent l'écart entre la mortalité spontanée et la mortalité opératoire, qui devient alors inacceptable.

Le remplacement valvulaire par insertion endovasculaire de la valve aortique ou TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation) a été développé initialement pour faire face à cet écueil dans cette population considérée comme inopérable et donc exclue

de la chirurgie conventionnelle. Cette stratégie a été plébiscitée ces dix dernières années depuis les résultats de l'étude PARTNER de Martin B. Leon et al., qui a prouvé une réduction importante de mortalité à un an chez les patients considérés inopérables, passant de 50,7% à 30,7% au prix d'une majoration acceptable du risque d'accident vasculaire cérébral et de complications vasculaires (5).

Par la suite, Craig R. Smith et ses collaborateurs ont pu démontrer une non infériorité de la TAVI chez les patients à haut risque chirurgical avec une mortalité à 30 jours et un an ne présentant pas de différences significatives (6).

Aujourd'hui, la TAVI est une technique occupant une place centrale dans la prise en charge des patients victimes d'un rétrécissement aortique (7)(8).

La TAVI est évidemment pourvoyeuse de complications, principalement conductives, hémorragiques, vasculaires et infectieuses. De par la nature même de la technique, une augmentation de la troponinémie traduisant l'agression myocardique peropératoire est quasiment systématique dans les suites postopératoires.

Dans l'étude VISION qui concerne une large cohorte de patients opérés d'une chirurgie non cardiaque, les auteurs ont démontré une forte association entre l'augmentation de la Troponine T Hypersensible (TnT-Hs) et la mortalité à 30 jours, avec un risque relatif à 3,87 IC95% [2,96 ; 5,08]. Cette association est sous tendue par l'apparition de MINS (myocardial injury after non cardiac surgery), des lésions myocardiques ne répondant pas à la définition de l'infarctus du myocarde mais impactant la mortalité à court ou long terme (9).

Ce concept de MINS pourrait exister dans le cadre d'une chirurgie cardiaque sans cardiectomie telle que la TAVI. Sa définition devrait donc reposer sur la valeur de la troponine postopératoire avec un seuil restant à identifier. Or, Il n'existe actuellement que peu de données à propos de la valeur pronostique réelle de l'élévation de la troponinémie après une TAVI, et les études menées par les équipes s'étant intéressées au sujet ont des résultats disparates sur le risque de complications en eu égard à des approches méthodologiques différentes, des tailles d'échantillons variables et probablement à cause des performances analytiques de la troponine utilisée (9–13).

L'introduction de la troponine T hypersensible (TnT-Hs) améliore les performances analytiques par rapport aux anciennes générations de troponine, apportant ainsi une meilleure précision et sensibilité dans la détection de l'ischémie myocardique. Ce biomarqueur pourrait donc améliorer la prédiction de la survenue de complications cardiovasculaires majeures (MACE) après une TAVI. Des interrogations demeurent cependant sur la meilleure façon d'utiliser ce nouveau biomarqueur en routine clinique. En particulier la valeur basale de la TnT-Hs devrait-elle être prise en considération dans son utilisation ? Le pic de TnT-Hs doit-il avoir la préférence des cliniciens tel qu'utilisé par l'étude de référence VISION et dans une étude spécifique chez les patients opérés d'une TAVI (14)?

L'objectif de cette étude est d'évaluer la valeur prédictive des variations TnT-Hs entre la valeur pré opératoire et celle à J2, et celle du pic de TnT-Hs entre l'intervention et J2 postopératoire d'une TAVI.

## **MATERIELS ET METHODES**

### **Présentation de l'étude.**

Cette étude observationnelle, rétrospective et monocentrique a été réalisée au sein des services d'anesthésie-réanimation et de chirurgie cardio vasculaire de l'Institut Cœur Poumon, CHRU de Lille, entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2013 et le 31 Décembre 2016 et a concerné les patients bénéficiant d'un remplacement valvulaire aortique par TAVI, par voie transfémorale.

S'agissant d'une étude rétrospective ne relevant pas d'une analyse par le Comité de Protection des Personnes, le consentement écrit et signé des participants n'était pas requis, modalités confirmées par le Comité d'Éthique de la Recherche en Anesthésie-Réanimation (CERAR).

### **Patients**

#### **Critères d'inclusion**

Nous avons inclus les patients bénéficiant d'un remplacement valvulaire aortique par TAVI par voie transfémorale sous anesthésie générale, répondant à la cotation PMSI (logiciel CORA<sup>®</sup>, Maincare Solutions, CANEJAN<sup>®</sup>) DBLF001 et ayant lieu en présence d'un Anesthésiste-Réanimateur. Les patients inclus devaient bénéficier de dosages de TnT-Hs répétés, au minimum quotidien durant ces premières 48 heures.

#### **Critères d'exclusion**

- TAVI en urgence, par voie transapicale ou carotidienne.
- Absence de prélèvement de TnT-Hs préopératoire et à J2 postopératoire.

- La procédure devait s'être déroulée sans complications médicales ou chirurgicales per procédurales suivantes : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, tamponnade, rupture d'anneau, hématome rétropéritonéal, arrêt cardiaque non récupéré, chirurgie cardiaque de sauvetage, décès.
- Les patients devaient être asymptomatiques de ces mêmes complications dans les 48 heures postopératoires immédiates.
- TAVI sous anesthésie locale exclusive.
- Échec de la procédure ou fuite postopératoire supérieure à un grade 2.

## **Collection des données**

### **Modalité de recueil des données :**

Le recueil de données a été réalisé avec la collaboration de l'équipe de la maison régionale de recherche clinique du CHRU de Lille grâce à un entrepôt de données développé depuis 2010. Cet entrepôt collige les données des dossiers informatisés d'anesthésie (DIANE<sup>®</sup>, BOW médical<sup>®</sup>, Amiens, France), les données administratives telles que la durée de séjour, les diagnostics et les actes CCAM, sont issues du logiciel Cora-PMSI<sup>®</sup> (McKesson<sup>®</sup>, San Francisco, USA). Les données biologiques obtenues par requête spécifique proviennent du logiciel MOLIS<sup>®</sup>. Les données d'anesthésie concernées couvrent la consultation d'anesthésie, la période peropératoire et la période postopératoire jusqu'à la salle de surveillance post-interventionnelle. Ces données recueillies sont organisées, nettoyées, consolidées et optimisées afin d'en permettre une extraction simplifiée. Notre entrepôt de données est déclaré à la CNIL avec la référence N°DEC20140415-1148.

## **Nature des données colligées :**

Les données anthropométriques et anamnestiques ainsi que les données peropératoires décrivant la procédure de TAVI et les données postopératoires ont été colligées.

Les données anthropométriques et anamnestiques comprenaient l'âge, le poids, la taille, le score ASA, les antécédents médico-chirurgicaux en particulier cardiaques, la présence de symptômes de RVA, les données échographiques préopératoires, les scores pronostiques Euroscore 2 et STS, la TnT-Hs et la créatininémie préopératoire.

Les données peropératoires comprenaient les hypnotiques, les opioïdes et les curares administrés et leurs doses, la durée d'anesthésie, le recours à des catécholamines, le type et le volume de fluides administrés, le recours à une transfusion de produits sanguins, les données du monitoring de l'anesthésie (fréquence cardiaque, pression artérielle invasive et non invasive, saturation).

Les variables décrivant la procédure chirurgicale étaient la durée de chirurgie, le type d'abord, le type de valve ainsi que son diamètre, les complications peropératoires éventuelles, la présence d'une fuite aortique en fin d'intervention.

Nous avons recueilli à la période postopératoire les variables cliniques, les données biologiques pertinentes (Hémoglobine, compte plaquettaire, TnT-Hs, créatininémie) et les données pronostiques permettant de diagnostiquer un MACE (décès, infarctus du myocarde, AVC).

## **Objectif principal de l'étude**

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la valeur prédictive du delta TnT-Hs défini par la différence entre la valeur préopératoire de TnT-Hs et sa valeur à J2 postopératoire.

## **Objectifs secondaires de l'étude**

L'analyse des performances des variables alternatives au delta TnT-Hs dans la prédiction du MACE :

- Pic TnT-Hs, valeur de TnT-Hs la plus élevée durant les deux premiers jours postopératoires.
- Ratio TnT-Hs, correspondant au rapport entre TnT-Hs J2/ TnT-Hs J0.

Déterminer le ou les seuil(s) de troponinémie hypersensible permettant d'identifier un groupe de patients à risque accru de MACE.

## **Critère de jugement de l'étude**

Le critère de jugement principal était un critère composite appelé MACE (major adverse cardiac events) correspondant aux complications cardiovasculaires majeures et comportant la survenue d'un accident vasculaire cérébral postopératoire, d'un infarctus du myocarde ou du décès durant le séjour hospitalier postopératoire.

## **Prise en charge anesthésique**

La conduite de l'induction et de l'entretien de l'anesthésie était laissée au choix du médecin anesthésiste.

Chaque patient bénéficiait de la pose de deux voies veineuses périphériques ou d'une voie veineuse centrale. La pression artérielle était monitorée de façon invasive durant la procédure soit par la pose d'un cathéter artériel radial, soit par

l'intermédiaire du désilet fémoral utilisé par l'opérateur. Dans ce dernier cas un relais était pris par une mesure non invasive à la fin de la procédure.

L'intubation était réalisée à l'aide d'une sonde oro-trachéale standard de 7 à 8,5 mm de diamètre interne et la ventilation assurée par une machine Aysis<sup>®</sup> (General Electric Healthcare<sup>®</sup>) ou Zeus Infinity<sup>®</sup> (Dräger Medical<sup>®</sup>).

En postopératoire le patient était transféré en Unité de Soins Continus, en Unité de Soins Intensifs Cardiologiques ou en réanimation cardio vasculaire en fonction de la gravité de son état clinique.

## **Prise en charge chirurgicale**

Toutes les procédures étaient réalisées par une équipe médico-chirurgicale expérimentée.

Les patients bénéficiaient le plus souvent de la pose d'une valve auto expansive de type Core Valve<sup>®</sup>, CoreValve Evolut R<sup>®</sup> (Medtronic<sup>®</sup>), ou d'une valve type Sapien<sup>®</sup> (Edwards Life Science<sup>®</sup>) à déploiement par ballon. Le choix de la valve était laissé à l'appréciation du binôme chirurgien-cardiologue.

L'abord était réalisé par voie artérielle transfémorale. Une sonde de stimulation ventriculaire était également posée, servant d'une part à la réalisation d'un pacing rapide (de 120 à 180 battements par minute) lors de l'expansion de la bioprothèse, et d'autre part à la prise de relais en cas de troubles conductifs de haut degré post procéduraux lorsque ceux-ci préexistaient, apparaissaient ou étaient hautement susceptibles de survenir.

La fermeture vasculaire était réalisée par suture directe ou par dispositif de fermeture artérielle intravasculaire de type Proglide<sup>®</sup>.



## **Dosage de la troponine T Hypersensible**

Le dosage de la TnT-Hs était réalisé au laboratoire par immuno-électro-luminescence. Un premier dosage était réalisé au retour de bloc opératoire, puis au minimum quotidiennement. Des dosages de TnT-Hs pouvaient être réalisés plus fréquemment à la demande du médecin en charge du patient.

## **Analyse statistique :**

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel R<sup>®</sup> version 3.5.0. et SPSS<sup>®</sup> version 22 (IBM<sup>®</sup>) à la plateforme d'aide méthodologique de la maison régionale de recherche clinique du CHRU de LILLE sous la responsabilité du Pr DUHAMEL.

Les variables qualitatives sont présentées par leurs effectifs et leurs pourcentages respectifs. Les variables quantitatives sont présentées par leur moyenne et leur écart-type, ou avec les médianes et leurs intervalles interquartiles selon qu'ils soient de distribution gaussienne et non-gaussienne, respectivement.

La comparaison des variables en bivariée a été réalisée par un test du Chi-2 ou un test de Fisher pour les variables qualitatives. Pour les variables continues non répétées, la comparaison était réalisée par un test T de Student en cas de distribution gaussienne et par un test de Mann Whitney en cas de distribution non-gaussienne.

Afin d'ajuster aux facteurs confondant, une analyse multivariée basée sur une régression logistique était réalisée. Les variables ayant un p inférieur à 0,2 ont été incluses dans le modèle initial puis affinées en cas d'existence d'une multicolinéarité. La recherche d'une multicolinéarité était réalisée par le calcul de Variance Inflation factor avec un seuil décisionnel de 0,5. La log linéarité des variables a également été

recherchée. Une sélection des variables pas à pas rétrograde était réalisée. La calibration du modèle était étudiée par le test de Hosmer-Lemeshow et sa performance par le calcul du c-statistic.

L'analyse multivariée a été répétée pour chacune des variables d'intérêt ayant une valeur de  $p > 0,20$  en analyse bivariée (delta TnT-Hs et ratio TnT-Hs et non pour Pic TnT-Hs). Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée statistiquement significative.

# RESULTATS

## Description de la population de l'étude

Du 1<sup>er</sup> Janvier 2013 au 31 Décembre 2016, 878 patients ont bénéficié d'un TAVI par voie transfémorale dans notre centre.

Sur ces patients, 305 furent exclus du fait de données manquantes, principalement par l'usage de troponine de génération antérieure ou l'omission de dosages répétés de TnT-Hs, nous laissant une population analysée de 573 personnes, comme indiqué dans le diagramme de flux de l'étude présenté en **figure 1**.

Dans notre cohorte, 543 (98%) patients étaient symptomatiques de leur rétrécissement aortique, dont 58 (11%) qui ont présenté au moins deux épisodes d'œdème aigu pulmonaire (OAP) dans l'année précédente.

Concernant leurs antécédents de revascularisation coronaire, 61 (11%) patients ont bénéficié d'un pontage coronarien, et 177 (32%) d'une angioplastie coronaire. Seulement 2 (1%) patients avaient déjà subi une TAVI et 78 (14%) patients étaient porteurs d'un Pace Maker.

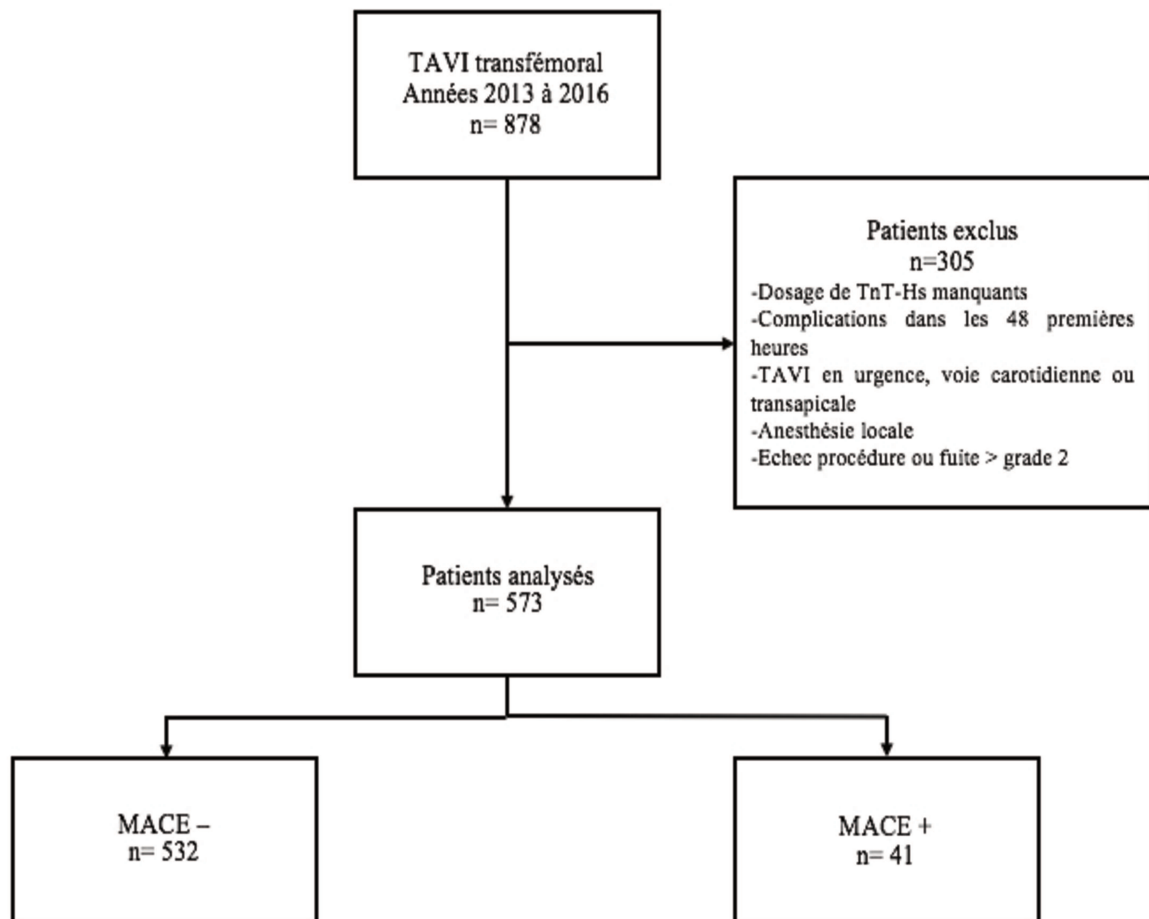
Pour ce qui est des caractéristiques principales échocardiographiques pré opératoires de notre effectif, le gradient aortique moyen était de  $45 \pm 15$  mmHg, la surface valvulaire aortique de  $0,72 \pm 0,22$  cm<sup>2</sup>. La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) était de  $56 \pm 13$  %, la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) de  $45 \pm 15$  mmHg.

L'Euroscore 2 ainsi que le score STS étaient respectivement de  $4,7 \pm 4,2$  % et  $5,6 \pm 4,6$  %, correspondant à un risque moyen équivalent à 2,62 à 3,65% de mortalité hospitalière attendue.

Les caractéristiques principales de notre effectif sont résumées dans le **tableau**

I.

**Figure 1:** Diagramme de flux des patients



**Tableau I :** caractéristiques épidémiologiques de la population.

<b>Variabiles</b>	<b>Effectif total n= 573</b>
<b>Age, (années)</b>	81,2 ± 7,4
<b>Classe d'âge</b>	
[43 ; 80]	210 (37)
[80 ; 85]	191 (33)
[85 ; 95]	172 (30)
<b>Sexe féminin, n (%)</b>	296 (52)
<b>IMC, (kg / m<sup>2</sup>)</b>	27 ± 6
<b>ASA</b>	
1-2	9 (2)
3-4	564 (98)
<b>HTA, n (%)</b>	296 (52)
<b>Insuffisance cardiaque, n (%)</b>	143 (25)
<b>Cardiopathie ischémique, n (%)</b>	151 (26)
<b>Athérosclérose, n (%)</b>	54 (9)
<b>Pacemaker, n (%)</b>	78 (14)
<b>Troubles du rythme SV, n (%)</b>	109 (24)
<b>Infarctus &lt; 90 jours, n (%)</b>	4 (1)
<b>ACFA, n (%)</b>	256 (45)
<b>Antécédent AIT / AVC, n (%)</b>	81 (15)
<b>Diamètre de la valve, (mm)</b>	26 ± 2
<b>Surface valvulaire, (cm<sup>2</sup>)</b>	0,7 ± 0,2
<b>FEVG, (%)</b>	56 ± 13
<b>Asthme, n (%)</b>	13 (2)
<b>Insuffisance respiratoire, n (%)</b>	160 (28)
<b>SAOS, n (%)</b>	39 (7)
<b>Diabète, n (%)</b>	233 (41)
<b>Score STS, (%)</b>	5,6 ± 4,6
<b>Euroscore 2, (%)</b>	4,7 ± 4,2

**ASA** : American society of Anesthesiologists ; **IMC** : indice de masse corporelle ; **ACFA** : arythmie complète par fibrillation auriculaire, **AVC** : accident vasculaire cérébral ; **BAV** : Bloc atrio ventriculaire ; **STS** : Society of thoracic surgeons ; **SAOS** : syndrome d'apnée obstructif du sommeil ; **HTA** : hypertension.

Les variables qualitatives sont exprimées en effectifs (pourcentage) sur un effectif total de 573 patients, et les variables quantitatives en moyenne (écart type) selon la distribution des variables.

Sur le plan chirurgical, la procédure a été réalisée sous anesthésie générale pour 516 (90%) patients. La durée de chirurgie moyenne était de  $105 \pm 118$  minutes.

Le diamètre moyen de la valve implantée était de 26,3 mm, avec une fuite aortique de grade 2 retrouvée chez uniquement 3 (1%) patients en fin de procédure.

En peropératoire, les patients ont fait preuve d'une stabilité hémodynamique correcte, avec une pression artérielle systolique (PAS) moyenne de  $110 \pm 14$  mmHg, une pression artérielle moyenne (PAM) moyenne de  $70 \pm 10$  mmHg et une pression artérielle diastolique (PAD) moyenne de  $50 \pm 9$  mmHg.

Pour maintenir cette stabilité hémodynamique, nous avons recouru chez la majorité de nos patients à l'association d'un remplissage vasculaire et l'utilisation d'éphédrine et de néosynéphrine. Il a cependant été nécessaire d'utiliser de la dobutamine et de la noradrénaline chez respectivement 27 (5%) et 90 (16%) patients.

En postopératoire, 424 (74%) patients ont bénéficié d'une surveillance en soins intensifs. La durée de séjour moyenne chez ces patients était de  $2 \pm 4$  jours, la durée d'hospitalisation complète était de  $13 \pm 11$  jours.

Concernant les données échographiques cardiaques postopératoires, les patients présentaient une nette diminution de leur gradient aortique passant à  $10 \pm 6$  mmHg pour une surface aortique s'agrandissant en moyenne à  $1,7 \pm 0,5$  cm<sup>2</sup>. Les autres caractéristiques échographiques relevées restaient similaires à celles en préopératoire.

Les complications postopératoires classiques des procédures TAVI ont été relevées, avec l'apparition de troubles conductifs chez 104 (24%) patients, une infection post opératoire chez 102 (24%) patients de notre effectif, l'apparition d'une

insuffisance rénale chez 89 (21%) des patients avec un recours à l'hémodialyse chez 11 (13%) patients de cette population.

Une complication hémorragique a été rencontrée par 50 (12%) patients, avec pour conséquence un choc hémorragique chez 3 (1%) patients. Trois cent cinquante-six (66%) patients n'ont eu besoin d'aucune transfusion de culot globulaire.

Quarante et un (7%) patients ont présenté une complication s'intégrant dans la définition des MACE : 18 (3%) patients furent victimes d'un AVC, 4 (1%) patients ont présenté un syndrome coronarien aigu avec décalage sus ST (SCA ST+), et le nombre de patients décédés était de 25 (4%) dans notre effectif.

## Résultats de l'analyse bivariée

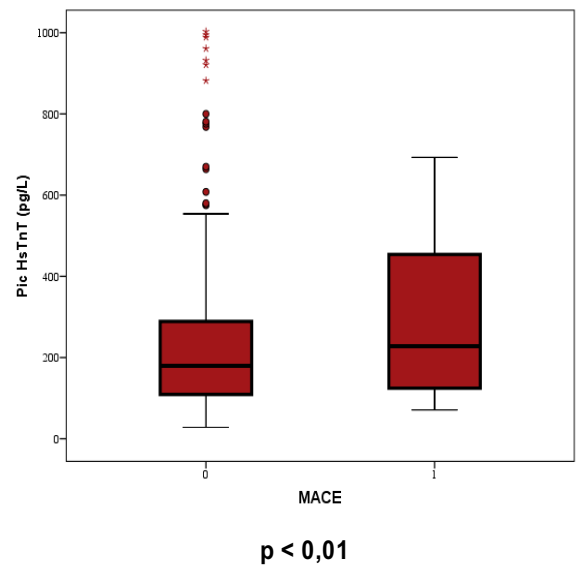
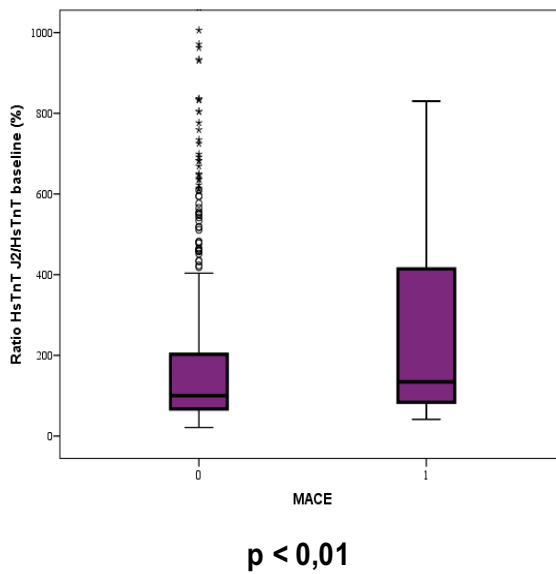
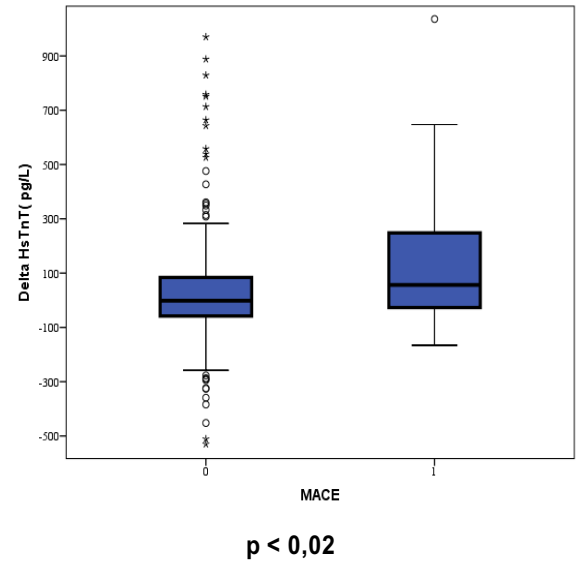
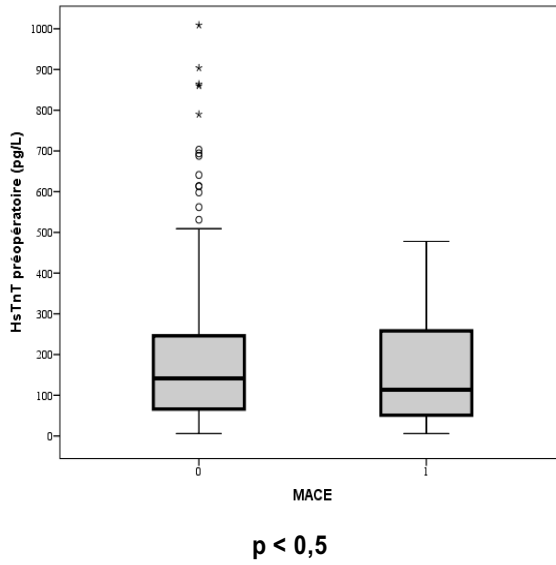
Une analyse bivariée stratifiée sur les MACE a été réalisée afin de mettre en évidence les caractéristiques à prendre en compte comme variables d'ajustement.

L'analyse bivariée des différentes variables de TnT-Hs étudiées retrouve une différence significative de delta TnT-Hs, de ratio TnT-Hs et du Pic TnT-Hs en fonction des modalités de MACE. Ces résultats sont décrits par les boxplots en **figure 2**.

Les seules autres différences significatives entre les deux groupes concernaient l'âge ainsi que la durée de chirurgie et ont donc été intégrées dans l'analyse multivariée au même titre que les variables ayant une valeur de  $p < 0,2$ .

Le détail de cette analyse bivariée stratifiée sur les MACE est disponible dans le **tableau II** et le **tableau III**.

**Figure 2 : Diagrammes de Tukey décrivant la comparaison des valeurs de troponines en fonction de la présence d'un MACE.**





**Tableau II : Analyse bivariée des caractéristiques préopératoires des patients, stratifiée par l'apparition de MACE.**

Variables	MACE – n= 532	MACE + n = 41	p
Age, (années)	81,1 ± 7,5	82,5 ± 5,7	0,250
Classe d'âge			
[43 ; 80]	201 (38)	9 (22)	0,014
[80 ; 85]	169 (32)	22 (54)	
[85 ; 95]	162 (30)	10 (24)	
Sexe féminin, n (%)	274 (51)	22 (54)	0,917
IMC, (kg / m <sup>2</sup> )	27 ± 6	26 ± 6	0,125
ASA			0,278
1-2	3 ± 1	3 ± 1	
3-4	524 (98)	40 (98)	1
HTA, n (%)	273 (51)	23 (56)	0,669
Insuffisance cardiaque, n (%)	129 (24)	14 (34)	0,221
Cardiopathie ischémique, n (%)	141 (26)	10 (24)	0,911
Athérosclérose, n (%)	48 (9)	6 (15)	0,364
Pacemaker, n (%)	77 (15)	1 (2)	0,052
Troubles du rythme SV, n (%)	104 (24)	5 (15)	0,281
Infarctus < 90 jours, n (%)	4 (1)	0	1
ACFA, n (%)	241 (45)	15 (37)	0,353
Antécédent AIT / AVC, n (%)	74 (14)	7 (17)	0,758
Diamètre de la valve, (mm)	26 ± 2	26 ± 2	0,268
Surface valvulaire, (cm <sup>2</sup> )	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,344
FEVG, (%)	56 ± 13	59 ± 11	0,170
Asthme, n (%)	12 (2)	1 (2)	1
Insuffisance respiratoire, n (%)	149 (28)	11 (27)	1
SAOS, n (%)	38 (7)	1 (2)	0,406
Diabète, n (%)	219 (41)	14 (34)	0,474
Score STS, (%)	5,6 ± 4,6	5,9 ± 4,4	0,689
Euroscore 2, (%)	13,3 ± 9,7	11,9 ± 8,7	0,369

**MACE** : Major adverse cardiac events ; **IMC** : Index de masse corporelle ; **ASA** : American society of anesthesiologists ; **HTA** : hypertension artérielle ; **SV** : supra-ventriculaire ; **ACFA** : arythmie complète par fibrillation auriculaire ; **AIT** : accident ischémique transitoire ; **AVC** : accident vasculaire cérébral ; **FEVG** : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; **SAOS** : syndrome d'apnée obstructif du sommeil ; **STS** : society of thoracic surgeons.

**Tableau III : Analyse bivariée des caractéristiques per- et postopératoires des patients, stratifiée par l'apparition de MACE.**

Variables	Effectif total n= 573	MACE – n= 532	MACE + n = 41	p
<b>Durée de chirurgie, (min)</b>	<b>104 ± 118</b>	<b>101 ± 103</b>	<b>150 ± 235</b>	<b>0,015</b>
<b>Anesthésie générale, n (%)</b>	516 (90)	480 (90)	36 (89)	0,791
<b>Type de valve implantée, n (%)</b>				
<b>Corevalve</b>	187 (33)	167 (31)	20 (49)	
<b>Edwards Sapien</b>	86 (15)	78 (15)	8 (19)	
<b>Sapien 3</b>	204 (36)	196 (37)	8 (19)	0,118
<b>Sapien XT</b>	4 (1)	4 (1)	0	
<b>Lotus Boston Scientific</b>	14 (2)	14 (3)	0	
<b>Corevalve Evolut R</b>	78 (13)	73 (13)	5 (13)	
<b>Créatininémie J1, (mg/L)</b>	11,8 ± 9	11,8 ± 9,2	11,6 ± 6	0,877
<b>Créatininémie J2, (mg/L)</b>	12,4 ± 7,8	12,3 ± 8	13,2 ± 8,2	0,518

**MACE** : Major adverse cardiac events ; **min** : minutes ; **J** : jour

## Résultat de l'analyse multivariée.

Après analyse multivariée, le delta TnT-Hs et le ratio TnT-Hs étaient indépendamment associés à l'apparition de MACE, avec un Odd Ratio (OR) de 1,001 IC95% [1,000 ; 1,001] et de 1,001 IC 95% (1,000-1,007) respectivement. Les autres facteurs indépendamment associés au MACE étaient la durée de chirurgie et l'âge des patients, Le Pic TnT-Hs J0 à J2 n'était pas indépendamment associé au MACE.

Les caractéristiques de l'analyse multivariée sont détaillées dans le **tableau IV**, ainsi que dans le **tableau V**.

**Tableau IV : Analyse multivariée des facteurs associés à l'apparition de MACE incluant le delta TnT-Hs comme covariable.**

<b>Variabiles</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Age (ans)</b>			
75 – 80*(référence)			
80 – 85	3,009	1,323 ; 7,535	<b>0,012</b>
85 – 95	1,465	0,54 ; 4,064	<b>0,451</b>
<b>Delta TnT-Hs (pg/L)</b>	1,001	1,000 ; 1,002	<b>0,005</b>
<b>Durée de chirurgie (par min)</b>	1,006	1,001 ; 1,011	<b>0,0383</b>

\*classe d'âge de référence ; **OR** : Odd Ratio ; **IC** : intervalle de confiance, Delta TnT-Hs correspond à la différence entre les valeurs de TnT-Hs de J2 et préopératoire.

**Tableau V : Analyse multivariée des facteurs associés à l'apparition de MACE incluant le ratio TnT-Hs comme covariable.**

<b>Variabiles</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Age (ans)</b>			
75 – 80*(référence)			
80 – 85	3,009	1,323 ; 7,535	<b>0,012</b>
85 – 95	1,465	0,54 ; 4,064	<b>0,451</b>
<b>Ratio TnT-Hs (par %)</b>	1,001	1,000 ; 1,007	<b>0,039</b>
<b>Durée de chirurgie (par min)</b>	1,007	1,002 ; 1,011	<b>0,007</b>

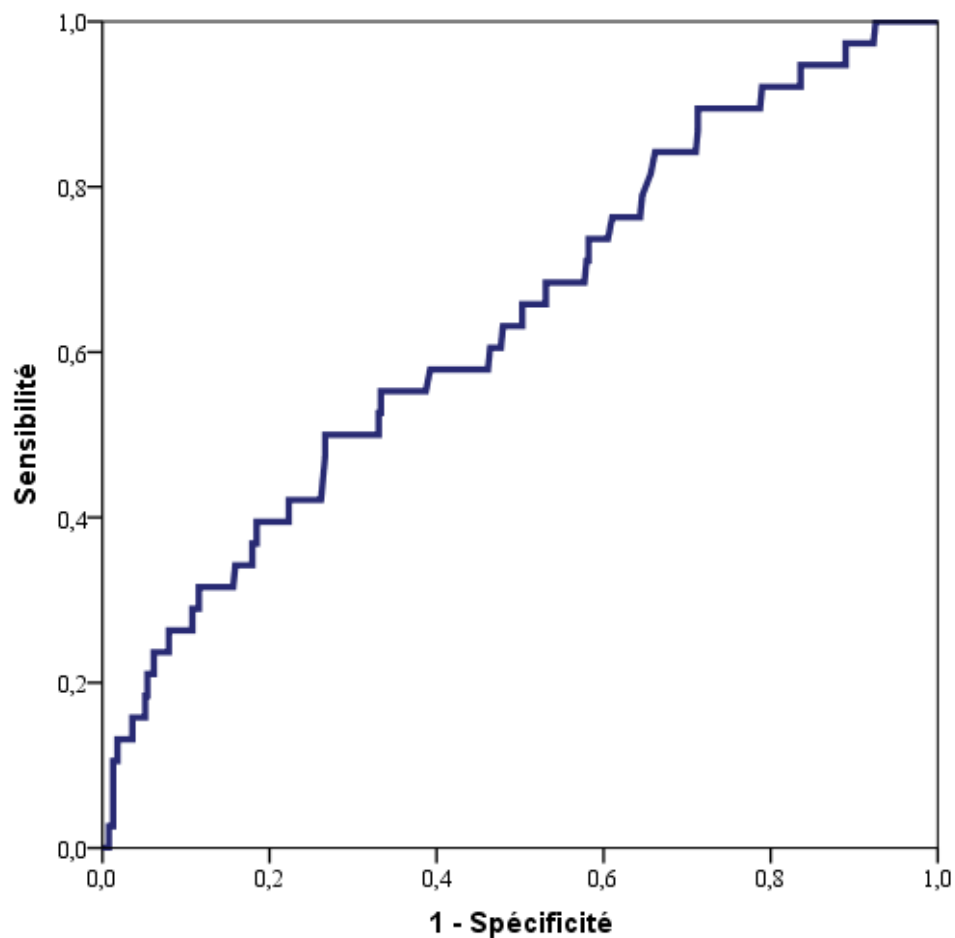
\*classe d'âge de référence ; **OR** : Odd Ratio ; **IC** : intervalle de confiance, Ratio TnT-Hs correspondant au ratio de TnT-Hs J2 / TnT-Hs J0.

## Performance diagnostique du delta TnT-Hs et du ratio TnT-Hs.

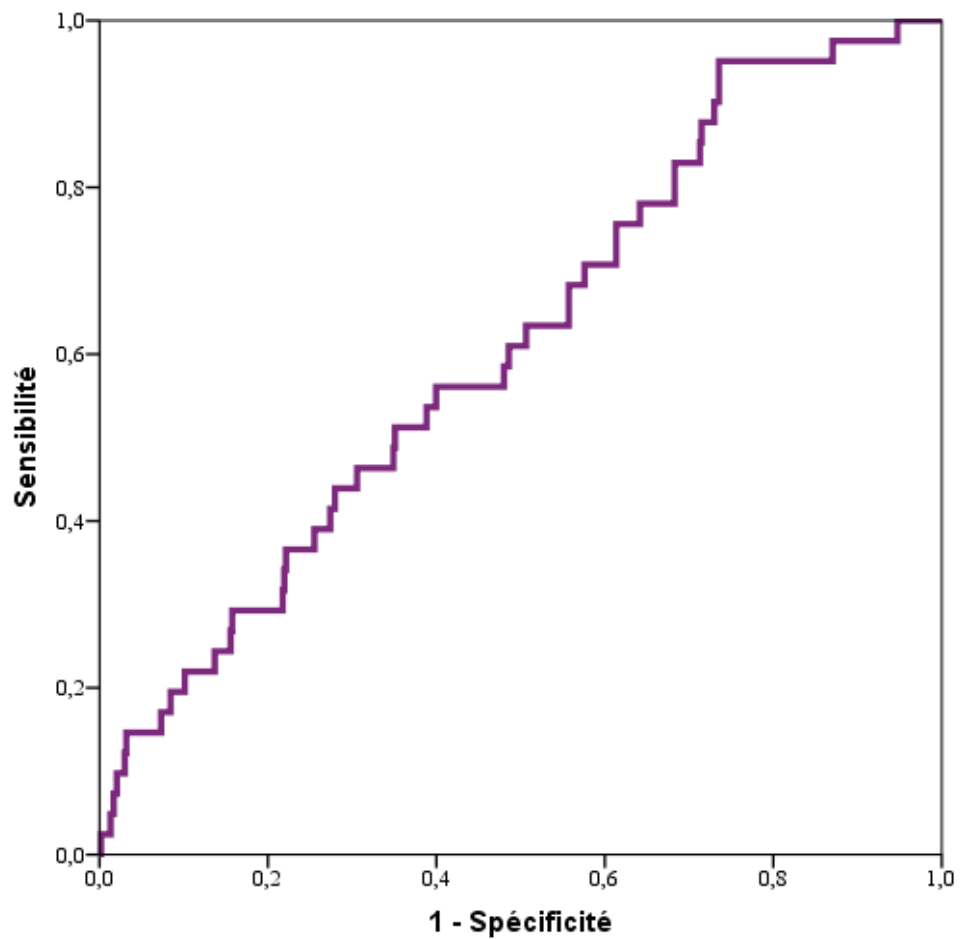
Concernant la performance du delta TnT-Hs à prédire l'apparition de MACE, nous retrouvons une aire sous la courbe ROC (AUROC) statistiquement significative à 0,64 IC95% [0,54 ; 0,73],  $p=0.005$ , plus élevée que celle du ratio TnT-Hs à 0,61 IC95% [0,53 ; 0,70],  $p=0,017$ .

La courbe ROC du delta TnT-Hs est représentée en **figure 3**, celle du ratio TnT-Hs en **figure 4**.

**Figure 3 :** Courbe ROC de la performance pronostique du delta TnT-Hs à prédire l'apparition d'un MACE.



**Figure 4 :** Courbe ROC de la performance pronostique du delta TnT-Hs à prédire l'apparition d'un MACE.



Nous avons ensuite cherché à déterminer quel était le meilleur seuil de delta TnT-Hs et de ratio TnT-Hs d'après la maximisation de l'indice de Youden. Ainsi, les delta TnT-Hs de 35 ng/L et le ratio TnT-Hs de 70 % étaient retenus. Les performances post-tests de ces seuils sont visibles dans le **tableau VI et VII**.

**Tableau VI : Caractéristiques statistiques du meilleur seuil de delta TnT-Hs, 35 ng/L.**

Seuil	Se	Sp	VPP	VPN	RVP	RVN	Youden
<b>Meilleur seuil delta TnT-Hs 35 ng/L</b>	<b>0,78</b>	<b>0,323</b>	<b>0,082</b>	<b>0,95</b>	<b>1,15</b>	<b>0,687</b>	<b>0,123</b>

**Se** : Sensibilité ; **Sp** : spécificité ; **VPP** : Valeur prédictive positive ; **VPN** : valeur prédictive négative, **RVP** : Rapport de vraisemblance positif ; **RVN** : rapport de vraisemblance négatif.

**Tableau VII : Caractéristiques statistiques du meilleur seuil de ratio TnT-Hs, 70%.**

Ratio	Se	Sp	VPP	VPN	RVP	RVN	Youden
<b>Meilleur Ratio TnT-Hs 70%</b>	<b>0,951</b>	<b>0,265</b>	<b>0,091</b>	<b>0,986</b>	<b>1,294</b>	<b>0,185</b>	<b>0,216</b>

**Se** : Sensibilité ; **Sp** : spécificité ; **VPP** : Valeur prédictive positive ; **VPN** : valeur prédictive négative, **RVP** : Rapport de vraisemblance positif ; **RVN** : rapport de vraisemblance négatif.

## DISCUSSION

### Résultats principaux.

Dans cette étude analysant les performances de 3 modalités d'utilisation de la TnT-Hs utilisées dans la littérature (delta TnT-Hs, ratio TnT-Hs et pic TnT-Hs), nous avons observé que seules les variations de TnT-Hs par rapport à la valeur préopératoire (delta et ratio TnT-Hs) étaient indépendamment associées au MACE. Les autres variables associées au pronostic dans notre cohorte étaient l'âge des patients et la durée de chirurgie.

L'association entre durée de chirurgie et MACE est concordante avec les données de la littérature, les équipes de Ze Yie Yong puis de Sinning ayant également montré que cette variable était un facteur de risque d'atteinte myocardique, avec pour conséquence une augmentation de la mortalité à 30 jours dans l'étude de Ze Yie Yong, non retrouvée cependant chez Sinning (11,15).

L'âge des patients apparaît comme associé au risque de MACE dans notre étude. Il est également mis en cause comme facteur de risque faible d'AVC dans l'étude de Jochheim et ses collaborateurs en 2017, avec un hazard ratio à 1.05 IC95% [1.01 ; 1.09], de même que chez Tchetché et ses collaborateurs en 2014. (16,17)

Cependant cette association n'est pas retrouvée dans de nombreuses études portant sur les facteurs de risque de mortalité après une TAVI, notamment chez Tamburino et al. en 2011, Giordana et al. ainsi que Zahn et al. en 2014, puis Levi et ses collaborateurs en 2017 (18–21).

L'association entre élévation de la troponine postopératoire et mortalité est reconnue dans la littérature non seulement après une chirurgie non cardiaque mais également après une chirurgie cardiaque conventionnelle ou percutanée.

Ainsi dans l'étude VISION publiée en 2012, Devereaux et ses collaborateurs ont montré dans une large cohorte de 15 133 patients opérés d'une chirurgie non cardiaque une augmentation du risque relatif de mortalité à 10,48 IC95% [6,25 ; 16,62], et un taux de mortalité à 30 jours de 16,9% chez les patients présentant un pic de troponine supérieur à 30 ng/L (22). Dans ce travail la valeur basale de troponine n'était pas prise en compte. Ces résultats sont d'ailleurs confirmés par l'étude VISION 2 utilisant une troponine de dernière génération là encore sans prise en compte de la valeur basale (23).

Chez les patients opérés d'une chirurgie cardiaque conventionnelle ou non, l'existence d'une agression myocardique préalable à la chirurgie augmente la probabilité de l'élévation basale de la troponine. Ce faisant l'utilisation d'un pic de troponine isolé peut être pris à défaut.

Ainsi dans la population de chirurgie cardiaque conventionnelle, Mauermann et ses collaborateurs concluaient en 2017 qu'une élévation de Troponine T (TnT) supérieure à 10% entre le premier et le deuxième jour postopératoire était un facteur de risque de mortalité à un an, mais seulement quand elle s'élevait déjà à J1 postopératoire (24). Cela reflète l'importance de ne pas se baser uniquement sur un pic isolé.

Plus spécifiquement chez les patients opérés d'une TAVI, Rodès - Cabau et ses collaborateurs ont montré dès 2011 l'association entre élévation de la troponine c (TnC) et la mortalité à 9 – 10 mois des patients opérés d'une TAVI, et retrouvait une



augmentation du Hazard Ratio de 1,14 pour chaque augmentation de troponine de 0,1 µg/L (IC95% [1,02 ; 1,28], p= 0,028) (25).

Le rôle pronostique du pic de TnT-Hs péri-opératoire est néanmoins mis en doute par les résultats de Köhler et al. En 2016 ces auteurs avaient procédé à un dosage de la TnT-Hs à J -1, J2 et J7 postopératoire, et avaient montré que seule la valeur basale de TnT-Hs était associée à une augmentation de la mortalité (14). Cette association avait déjà été explorée par Frank en 2013, mais sans être comparée à des dosages biologiques postopératoires (12). L'inclusion de patients ayant des voies d'abord transapicales aurait pu biaiser ces résultats.

En 2014, Chorianopoulos et ses collaborateurs montraient, sur une cohorte de patients similaire à la nôtre avec uniquement des procédures TAVI par voie transfémorale, que la TnT-Hs préopératoire et le pic de TnT-Hs postopératoire étaient tous les deux associés à une augmentation de la mortalité, mais uniquement à long terme. Néanmoins, un pic tardif de TnT-Hs, après le J3 postopératoire, était aussi significativement associé à une hausse de la mortalité à 30 jours, avec un Hazard Ratio de 4,74 IC95% [1,3 ; 17,4], p= 0,0233 (13).

Bien que notre critère de jugement soit différent, nos résultats apportent ainsi un éclairage complémentaire et nouveau entre l'association des variables définies d'après la TnT-Hs et le pronostic. Le choix de notre critère de jugement est guidé par le taux de mortalité limité au regard de la taille de la cohorte et par l'intérêt d'englober des complications impactant la morbidité en plus de la mortalité.

## **Evaluation de la performance diagnostique de différents seuils de TnT-Hs.**

Les performances prédictives significatives de la TnT-Hs observées dans notre étude sont modestes quel que soit la variable retenue, delta TnT-Hs ou ratio TnT-Hs. Les AUROC bien que significatives restent inférieures à 0,7, l'indice de Youden maximal et les valeurs prédictives négatives et positives inhérents aux seuils retenus restent peu satisfaisants.

Nous avons ensuite calculé les rapports de vraisemblance positifs (RVP) et négatifs (RVN) des différents seuils sélectionnés. Le rapport de vraisemblance est un test statistique ne dépendant pas de la prévalence de la maladie.

Le RVP de notre meilleur delta TnT-Hs est de 1,15, signifiant qu'un patient présentant une augmentation de la TnT-Hs supérieure à 35 ng/L a 1,15 fois plus de chances de présenter un MACE qu'un patient restant en dessous du seuil. Il est à 1,294 pour notre meilleur ratio TnT-Hs. Il est admis qu'un bon test diagnostique possède un RVP supérieur à 10, et que l'apport diagnostique reste très faible pour un RVP compris entre 1 et 2.

Le RVN de notre meilleur delta TnT-Hs est de 0,687, correspondant concrètement à environ 30% de chance que le patient ne présente pas de MACE si son delta TnT-Hs reste en dessous de ce seuil. Il faut également noter qu'un test possédant un RVN compris entre 0,5 et 1 a également un apport diagnostique considéré comme faible. De ce côté, le ratio TnT-Hs semble être légèrement plus efficace avec un RVN à 0,185.

Le delta TnT-Hs de 35 ng/L offre néanmoins une excellente valeur prédictive négative (VPN) de 0,95 de même que notre ratio d'augmentation de 70% de la TnT-Hs avec une VPN de 0,986. Ainsi, un delta TnT-Hs inférieur à 35 ng/L ou une augmentation de la TnT-Hs inférieure à 70% de sa valeur basale permettent donc d'affirmer avec une faible possibilité d'erreur qu'un patient ne présentera pas de MACE en cours d'hospitalisation, ce qui permettrait d'optimiser les filières de surveillance postopératoire. Malheureusement, si le delta TnT-Hs dépasse ce seuil, il est difficile d'affirmer qu'un patient nécessite une surveillance prolongée ou accrue afin de diagnostiquer rapidement un MACE dans les suites opératoires.

Cette performance limitée de la TnT-Hs et cette difficulté à déterminer un seuil prédictif d'une complication postopératoire dans la population TAVI ne sont pas nouvelles. Liebetau et ses collaborateurs avaient cherché à améliorer le diagnostic de SCA après TAVI en utilisant la TnT-Hs. Dans une cohorte de 515 patients ayant bénéficié d'une TAVI par voies transapicale et transfémorale, il ressort de cette étude une vraie difficulté à identifier un seuil de TnT-Hs permettant le diagnostic de SCA. En effet, chez les patients ayant eu une approche transfémorale, la définition du Valve Academic Research Consortium (VARC – 2) consistant en un pic de TnT supérieur à 15 fois la limite de référence supérieure suspectait un SCA chez 86,9% des patients. Un autre seuil spécifique a été déterminé à 285 ng/L, réduisant le nombre de patients suspects de SCA à 9,5%, permettant une approche plus rationnelle des investigations complémentaires (10,26).

### **Test diagnostique ou test de dépistage ?**

Il semble alors au vu de nos résultats qu'un seuil de delta ou un ratio de TnT-Hs ne constituent pas en eux-mêmes un test diagnostique suffisant pour prolonger la

surveillance d'un patient en soins intensifs ou engager des explorations supplémentaires.

Néanmoins, il pourrait sembler intéressant de se servir de ce delta TnT-Hs à titre de test de dépistage dans notre population de patient.

Le but d'un test de dépistage est, en cas de négativité, d'éliminer rapidement une maladie sous-jacente chez un patient d'apparence saine, et de renforcer les tests diagnostiques et la surveillance chez les patients présentant un test positif.

L'utilisation d'un delta semble plus pratique et plus simple d'utilisation dans une pratique clinique quotidienne, et dans cet esprit un test basé sur un seuil d'augmentation de la TnT-Hs entre le préopératoire et J2 après une TAVI nous apporte un élément de réflexion précoce afin de déterminer quels patients sont les plus à risque de présenter un MACE.

Notre seuil de delta TnT-Hs de 35 ng/L, bénéficiant d'une bonne sensibilité et d'une excellente valeur prédictive négative, semble donc adapté à une utilisation en tant que test de dépistage de l'apparition de MACE en post opératoire d'une TAVI.

## **Forces de l'étude.**

Avec 573 patients inclus, cette étude est à notre connaissance la plus importante concernant la valeur prédictive de la TnT-Hs en péri-opératoire d'une TAVI.

Notre recueil de données est également particulièrement exhaustif car colligeant des informations apportées par l'équipe chirurgicale au sein de FRANCE TAVI, la base de données nationale, et par les différents systèmes informatiques du CHRU de Lille : DIANE, CIRUS et CORA. Les variables recueillies manuellement, et donc source d'erreurs, sont peu nombreuses.

## **Limites et biais.**

Cette étude étant rétrospective, il existe un biais de sélection et de confusion ainsi qu'une perte de données avec 305 patients n'ayant pas pu être inclus. Ces données manquantes concernaient principalement des dosages de TnT-Hs inexistant du fait de l'utilisation d'une autre génération de troponine, d'une mesure préopératoire absente et plus rarement l'absence de mesures dans les 48 premières heures postopératoires. L'étude étant centrée sur la troponine nous avons, après discussion avec l'équipe de méthodologie, exclu la réalisation d'imputation des valeurs manquantes de TnT-Hs.

Par ailleurs la tendance globale est à l'abandon de l'anesthésie générale et la préférence de l'anesthésie locale avec ou sans sédation. Il est important de préciser qu'à ce jour aucune étude randomisée contrôlée n'a démontré la supériorité d'une stratégie par rapport à l'autre. Les études observationnelles disponibles semblent contradictoires (27–29).

Cette étude manque de puissance pour analyser de façon isolée la mortalité comme critère de jugement principal, liée au faible nombre d'occurrences de cette complication, et limitant sa comparabilité avec certaines données de la littérature. Enfin le caractère monocentrique en limite la validité externe.

## **Perspectives de l'étude.**

Chez ces patients fragiles, âgés et de plus en plus nombreux, il est essentiel aujourd'hui de dépister précocement les patients les plus à risques de rencontrer une complication afin de leur offrir un meilleur pronostic, et de rationaliser au mieux les investigations complémentaires, les lits d'aval et le coût lié à la morbidité des MACE.

Éventuellement, il serait intéressant de construire une étude prospective de plus grande ampleur pour asseoir nos observations.

## CONCLUSION

La mesure et l'utilisation d'un delta de TnT-Hs préopératoire – J2 postopératoire semble donc être un outil intéressant dans la surveillance des patients ayant bénéficiés de la pose d'une TAVI, car indépendamment associée à la survenue de MACE.

La littérature préexistante manque malheureusement de données permettant d'établir avec précision un seuil de TnT-Hs satisfaisant pour dépister rapidement les complications à type de MACE après une TAVI. Nous avons réussi à mettre en évidence qu'une augmentation supérieure à 35 ng/L de la TnT-Hs entre le préopératoire et le J2 postopératoire semblait être le meilleur seuil, non pas pour établir un diagnostic de certitude, mais à visée de dépistage dans cette population.

L'adjonction de l'utilisation de ce seuil à la clinique peut donc permettre au clinicien d'identifier à 48h postopératoire les patients les plus à risques de se compliquer, chez qui des explorations complémentaires et une surveillance rapprochée accrue sont nécessaires.

Il resterait intéressant de mener cette étude à plus grande échelle, afin d'affiner le pouvoir diagnostique réel du delta TnT-Hs préopératoire – J2 postopératoire.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la prise en charge des valvulopathies acquises et des dysfonctions de prothèse valvulaire. Arch Mal Cœur Vaisseaux 2005 , 98 ; suppl : 5 – 61
2. Chizner MA, Pearle DL, deLeon AC. The natural history of aortic stenosis in adults. Am Heart J. 1 avr 1980;99(4):419-24.
3. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. J Am Coll Cardiol. 1 avr 1990;15(5):1012-7.
4. Bonow RO, Greenland P. Population-Wide Trends in Aortic Stenosis Incidence and Outcomes. Circulation. 17 mars 2015;131(11):969-71.
5. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. N Engl J Med. 21 oct 2010;363(17):1597-607.
6. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. N Engl J Med. 2011;364(23):2187-2198.
7. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. N Engl J Med. 28 avr 2016;374(17):1609-20.
8. Banovic MD, Nikolic SD. Treatment Strategies in Symptomatic Intermediate, Low-Risk, and Asymptomatic Patients With Severe Aortic Stenosis. Curr Probl Cardiol. août 2018;43(8):335-54.
9. Paradis J-M, Maniar HS, Lasala JM, Kodali S, Williams M, Lindman BR, et al. Clinical and Functional Outcomes Associated With Myocardial Injury After Transfemoral and Transapical Transcatheter Aortic Valve Replacement. JACC Cardiovasc Interv. sept 2015;8(11):1468-79.
10. Liebetau C, Kim WK, Meyer A, Arsalan M, Gaede L, Blumenstein JM, et al. Identification of Periprocedural Myocardial Infarction Using a High-Sensitivity Troponin I Assay in Patients Who Underwent Transcatheter Aortic Valve Implantation. Am J Cardiol. oct 2017;120(7):1180-6.
11. Yong ZY, Wiegerinck EMA, Dijk KB, Koch KT, Vis MM, Bouma BJ, et al. Predic-

tors and Prognostic Value of Myocardial Injury During Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circ Cardiovasc Interv.* 1 juin 2012;5(3):415-23.

12. Frank D, Stark S, Lutz M, Weissbrodt A, Freitag-Wolf S, Petzina R, et al. Preprocedural high-sensitive troponin predicts survival after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Int J Cardiol.* 5 nov 2013;169(3):e38-9.

13. Chorianopoulos E, Krumsdorf U, Geis N, Pleger ST, Giannitsis E, Katus HA, et al. Preserved prognostic value of preinterventional troponin T levels despite successful TAVI in patients with severe aortic stenosis. *Clin Res Cardiol.* janv 2014;103(1):65-72.

14. Köhler WM, Freitag-Wolf S, Lambers M, Lutz M, Niemann PM, Petzina R, et al. Preprocedural but not periprocedural high-sensitive Troponin T levels predict outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Cardiovasc Ther.* 2016;34(6):385-96.

15. Sinning J-M, Hammerstingl C, Schueler R, Neugebauer A, Keul S, Ghanem A, et al. The prognostic value of acute and chronic troponin elevation after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* 20 avr 2016;11(13):1522-9.

16. Jochheim D, Zadrozny M, Ricard I, Sadry TM, Theiss H, Baquet M, et al. Predictors of cerebrovascular events at mid-term after transcatheter aortic valve implantation - Results from EVERY-TAVI registry. *Int J Cardiol.* 1 oct 2017;244:106-11.

17. Tchetche D, Farah B, Misuraca L, Pierri A, Vahdat O, Lereun C, et al. Cerebrovascular Events Post-Transcatheter Aortic Valve Replacement in a Large Cohort of Patients: A FRANCE-2 Registry Substudy. *JACC Cardiovasc Interv.* 1 oct 2014;7(10):1138-45.

18. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Ettori F, Santoro G, et al. Incidence and Predictors of Early and Late Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation in 663 Patients With Severe Aortic Stenosis. *Circulation.* 25 janv 2011;123(3):299-308.

19. Zahn R, Gerckens U, Linke A, Sievert H, Kahlert P, Hambrecht R, et al. Predictors of One-Year Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation for Severe Symptomatic Aortic Stenosis. *Am J Cardiol.* juill 2013;112(2):272-9.

20. Giordana F, D'Ascenzo F, Nijhoff F, Moretti C, D'Amico M, Biondi Zoccai G, et al. Meta-Analysis of Predictors of All-Cause Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* nov 2014;114(9):1447-55.



21. Levi A, Codner P, Masalha A, Gargiulo G, Praz F, Hayashida K, et al. Predictors of 1-Year Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With and Without Advanced Chronic Kidney Disease. *Am J Cardiol.* 1 déc 2017;120(11):2025-30.
22. Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators, Devereaux PJ, Chan MTV, Alonso-Coello P, Walsh M, Berwanger O, et al. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA.* 6 juin 2012;307(21):2295-304.
23. Devereaux PJ, Biccard BM, Sigamani A, Xavier D, Chan MTV, Srinathan SK, et al. Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA.* 25 avr 2017;317(16):1642-51.
24. Mauermann E, Bolliger D, Fassel J, Grapow M, Seeberger EE, Seeberger MD, et al. Association of Troponin Trends and Cardiac Morbidity and Mortality After On-Pump Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg.* oct 2017;104(4):1289-97.
25. Rodés-Cabau J, Gutiérrez M, Bagur R, De Larocheillère R, Doyle D, Côté M, et al. Incidence, Predictive Factors, and Prognostic Value of Myocardial Injury Following Uncomplicated Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Am Coll Cardiol.* 17 mai 2011;57(20):1988-99.
26. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: The Valve Academic Research Consortium-2 consensus document\*. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1 janv 2013;145(1):6-23.
27. Dall'Ara G, Eltchaninoff H, Moat N, Laroche C, Goicolea J, Ussia GP, et al. Local and general anaesthesia do not influence outcome of transfemoral aortic valve implantation. *Int J Cardiol.* 15 déc 2014;177(2):448-54.
28. Maas EHA, Pieters BMA, Van de Velde M, Rex S. General or Local Anesthesia for TAVI? A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *Curr Pharm Des.* 2016;22(13):1868-78.
29. Ehret C, Rossaint R, Foldenauer AC, Stoppe C, Stevanovic A, Dohms K, et al. Is local anaesthesia a favourable approach for transcatheter aortic valve implantation? A systematic review and meta-analysis comparing local and general anaesthesia. *BMJ Open.* 25 sept 2017;7(9):e016321.

**AUTEUR :** RYTTER

**Prénom :** Nicolas

**Date de Soutenance :** 5 Novembre 2019

**Titre de la Thèse :** Valeur prédictive de la variation de la troponine hypersensible dans la prédiction des complications cardiovasculaires majeures après implantation endovasculaire transfémorale de bioprothèse valvulaire aortique

**Thèse - Médecine - Lille 2019**

**Cadre de classement :** Anesthésie

**DES + spécialité :** Anesthésie - Réanimation

**Mots-clés :** Troponine hypersensible, TAVI, MACE, anesthésie

**Résumé :**

**Contexte :** Le rétrécissement valvulaire aortique serré (RAO) est une pathologie d'une particulière gravité dont l'incidence est en constante augmentation. Son traitement par remplacement endovasculaire de la valve aortique (TAVI) connaît une expansion majeure avec un élargissement récent aux patients à risque intermédiaire. Cette procédure reste cependant potentiellement associée à la survenue de complications cardiovasculaires majeures (MACE). La prédiction de la survenue de ces complications pourrait permettre d'en améliorer le pronostic. Les données existantes sur l'intérêt du pic postopératoire de troponine hypersensible (TnT-Hs) dans cette démarche sont conflictuelles. L'objectif de cette étude était de comparer les apports respectifs du pic postopératoire TnT-Hs et de ses variations en intégrant sa valeur préopératoire dans la prédiction de la survenue des MACE.

**Méthode :** Étude observationnelle rétrospective menée au CHRU de Lille entre 2013 et 2016 concernant les patients bénéficiant d'un remplacement valvulaire aortique programmé par TAVI. Le critère de jugement principal était la survenue de MACE, critère composite englobant les accidents vasculaires cérébraux, syndrome coronarien aigu et décès, survenant entre les 3<sup>e</sup> et 30<sup>e</sup> jours (J) postopératoires. L'analyse univariée comparait l'association entre MACE et les caractéristiques pré- et postopératoires des 48 premières heures dont les variables d'intérêt pic de TnT-Hs entre J0 et J2, le delta TnT-Hs et le ratio TnT-Hs (respectivement différence et rapport entre les valeurs préopératoires et celle à J2 de TnT-Hs). Une analyse multivariée basée sur une régression logistique était réalisée et répétée pour chacune des variables d'intérêt. Une valeur de  $p < 0,05$  était statistiquement significative.

**Résultats :** 573 patients furent analysés, dont 41 ont présenté un MACE. L'ensemble des variables de TnT-Hs étaient associées au MACE en univariée. Après analyse multivariée, le Pic TnT-Hs n'était pas associé au MACE. Le delta TnT-Hs et le ratio TnT-Hs étaient indépendamment associés à l'apparition de MACE, avec respectivement un Odd Ratio (OR) de 1,001 IC95% [1,000 ; 1,002],  $p = 0,005$ ; et un OR de 1,001 IC95% [1,000 ; 1,007],  $p = 0,039$ . Les performances diagnostiques d'après un tracé receiver operating characteristic (ROC) retrouvaient des aires sous la courbe respectives de 0,64 IC95% [0,54 ; 0,73] pour le delta TnT-Hs, et de 0,61 IC95% [0,53 ; 0,70] pour le ratio TnT-Hs. Les seuils correspondant à un indice de Youden maximal étaient de 35 ng/L pour delta TnT-Hs, et de 70% de ratio TnT-Hs.

**Conclusion :** Les variables de TnT-Hs intégrant les valeurs préopératoires sont les seules indépendamment associées au MACE avec cependant une performance diagnostique limitée.

**Composition du Jury :**

**Président :** M. le Professeur Gilles LEBUFFE

**Assesseurs :** M. le Professeur Francis JUTHIER ; M. le Docteur Emmanuel ROBIN ; M. le Docteur Mouhamed MOUSSA