

Mémoire de Maîtrise en médecine No 4339

# Troponine haute sensibilité : Bilan de la demande d'analyse au CHUV et propositions d'optimisation de la prescription

(High-sensitivity Troponin: Assessment of the prescription in the  
CHUV and suggestions for prescription's optimization)

## **Etudiant**

Becerra Renzo

## **Tuteur**

Boulat Oliver

Service de Chimie Clinique

## **Co-tuteur**

Bardy Daniel

Service de Chimie Clinique

## **Expert**

Marques-Vidal Pedro

Département de médecine

Lausanne, 15.02.2018

# Table des matières

1	Résumé.....	4
2	Introduction.....	6
2.1	Maladies cardiovasculaires.....	6
2.2	Syndrome coronarien aigu (SCA).....	6
2.3	Définition universelle de l'infarctus aigu du myocarde.....	7
2.3.1	Infarctus aigu du myocarde de type 1.....	8
2.3.2	Infarctus aigu du myocarde de type 2.....	8
2.3.3	Infarctus aigu du myocarde de type 3, 4 et 5.....	8
2.4	Biomarqueurs cardiaques .....	8
2.4.1	Évolution des biomarqueurs cardiaques.....	9
2.5	Les troponines : un nouveau biomarqueur.....	9
2.5.1	Troponines : définition générale .....	9
2.5.2	Mécanismes de relargage.....	9
2.5.3	Étiologies d'élévation des valeurs .....	10
2.6	Troponine T hautement sensible (hs TnT).....	10
2.6.1	Évolution.....	10
2.6.2	Améliorations apportées par le test haute sensibilité .....	11
2.6.3	Recommandations.....	12
3	Méthodes .....	14
3.1	Extraction des données .....	14
3.1.1	Base de données.....	14
3.1.2	12 patients extraits de la base de données de MOLIS .....	16
3.2	Analyses sur la base de données.....	16
3.2.1	Rapport entre le nombre d'heures de prélèvement/nombre d'heures de réception ..	16
3.2.2	Intervalle de temps entre l'heure de réception au laboratoire et l'heure de prélèvement .....	16
3.2.3	Intervalle de temps entre 2 mesures consécutives chez un même patient.....	16
3.2.4	Analyse du respect de l'algorithme de prescription de la TnT du CHUV .....	17
3.3	Analyses sur les 12 patients extraits depuis MOLIS .....	17
3.3.1	Intervalle de temps entre l'heure de réception au laboratoire et l'heure de prélèvement .....	17
3.3.2	Intervalle de temps entre l'heure de rendu du résultat et l'heure de réception au laboratoire.....	17
3.4	Outil d'analyse.....	17
4	Résultats.....	18

4.1	Analyses sur la base de données.....	18
4.1.1	Rapport du nombre d'heures de prélèvement sur le nombre d'heures de réception .	18
4.1.2	Intervalle de temps entre l'heure de réception au laboratoire et l'heure de prélèvement de l'échantillon .....	18
4.1.3	Intervalle de temps entre 2 mesures consécutives chez un même patient.....	19
4.1.4	Respect de l'algorithme du CHUV .....	20
4.2	Analyses sur les 12 patients extraits depuis MOLIS .....	21
4.2.1	Intervalle de temps entre l'heure de réception et l'heure de prélèvement .....	21
4.2.2	Intervalle de temps entre l'heure de rendu du résultat et l'heure de réception .....	22
5	Discussion .....	23
6	Remerciements .....	24
7	Bibliographie.....	25
8	Annexes .....	28
8.1	Stratégie d'extraction pour la sélection des patients .....	28

# 1 Résumé

L'optimisation de la prescription des analyses est un objectif pour la qualité des soins et pour le contrôle des coûts de la santé. La troponine haute sensibilité (Tn hs) est un test développé depuis peu qui mesure la quantité de troponine cardiaque T ou I dans le sang de l'ordre du nanogramme/L (ng/L), deux protéines spécifiques lors de lésions du myocarde. Ce test dispose d'une meilleure sensibilité au prix d'une diminution de sa spécificité par rapport à ses prédécesseurs. Il est beaucoup utilisé notamment dans les services d'urgence afin d'écarter ou confirmer un probable syndrome coronarien aigu (SCA). Or, le dilemme est qu'une telle précision (ng/L) mène également à la détection de valeurs de troponine chez de nombreux sujets ayant d'autres pathologies et même chez des sujets asymptomatiques. Au CHUV, la troponine T hautement sensible (hs-TnT) est utilisée depuis janvier 2012. Dans ce contexte, il est intéressant d'effectuer un audit de la prescription de cette analyse au CHUV. Ceci afin d'évaluer la compliance de cette prescription par rapport aux recommandations locales et (inter)nationales.

**Méthodes :** Nous avons identifié et comparé les recommandations locales et (inter)nationales par recherche bibliographique en nous concentrant surtout sur la littérature décrivant le test de la troponine TnT hs (Pubmed, Google Scholar et la Cochrane library). Concernant l'extraction des données, tous les patients hospitalisés entre le 1er janvier 2016 et le 31 décembre 2016 qui ont eu une analyse de TnT hs dans les services de cardiologie, médecine interne, soins intensifs pédiatriques, soins intensifs adulte et urgences du CHUV, et de médecine générale de la polyclinique médicale universitaire ont été inclus. Les données médicales, administratives et biologiques des patients hospitalisés au CHUV sont obtenues via MOLIS (Système informatique du laboratoire) et AXYA (Système informatique de l'hôpital). Un complément d'analyse a été effectué sur 12 dossiers patients (3 cardiologie ; 1 médecine interne ; 5 urgences ; 3 médecine générale ambulatoire).

**Résultats :** Les recommandations de la prescription de TnT hs du CHUV en cas de suspicion de SCA proposent un algorithme basé sur 3 mesures dans un intervalle de 6 heures, qui est différent de celui proposé par les recommandations internationales se basant majoritairement sur 2 mesures s'effectuant soit dans un intervalle de 3 heures de temps soit dans un intervalle de 1 heure. De 4533 prescriptions de TnT, seules 3314 comportaient une heure de prélèvement. Seules 60% des prescriptions effectuées aux urgences comportent l'heure de prélèvement. L'utilisation de l'heure de réception de la demande au laboratoire (automatiquement enregistrée) a été étudiée : Le  $\Delta t$  moyen entre l'heure de réception et l'heure de prélèvement est de 4 heures et 7 minutes. Sur la base de l'analyse de 75 patients, la prescription de TnT hs ne suit l'algorithme proposé par le CHUV lors de suspicion de SCA que dans 16 cas/75. La limite de cette analyse est qu'il manque les données concernant le contexte clinique des mesures successives de TnT.

**Conclusions :** Les données à disposition dans les extractions ne sont pas suffisantes pour évaluer la pertinence de la prescription d'un test de TnT hs. Les informations complémentaires telles que l'anamnèse, l'examen clinique, l'ECG et les antécédents figurant dans les dossiers des patients sont indispensables pour répondre à la question de la bonne compliance aux bonnes recommandations. Afin de pouvoir étudier plus systématiquement la pertinence des mesures successives de troponine dans la prise en charge de patients, une des premières

mesures à mettre en œuvre est la documentation systématique, en particulier de l'heure effective du prélèvement.

## 2 Introduction

### 2.1 *Maladies cardiovasculaires*

Les maladies cardiovasculaires (MCV) représentent la principale cause de mortalité à travers le monde selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). En 2012, 17.5 millions de décès sont attribués aux maladies cardiovasculaires, ce qui représente environ un tiers (31%) de la mortalité totale à travers le monde. Parmi ces décès, il est estimé que 7.4 millions sont dus à une cardiopathie coronarienne (OMS, aide-mémoire 2015) (Townsend, 2016) (Wong, 2014).

En Europe, les maladies cardiovasculaires sont responsables de plus de 4 millions de décès chaque année, ce qui représente 45% de tous les décès confondus. Parmi ceux-ci, les maladies coronarienne et cérébrovasculaire comptent parmi les causes les plus fréquentes de maladies cardiovasculaires, avec respectivement 1.8 millions et 1 million de décès. Le nombre de décès causé par les MCV est plus élevé chez les femmes que chez les hommes, avec respectivement 49% et 40% de décès toutes causes confondues (Townsend, 2016).

En Suisse, les MCV sont la première cause de décès, la cause la plus fréquente de décès à partir de 80 ans, et la troisième cause d'hospitalisation. Depuis une quinzaine d'années, bien que le nombre de décès provoqués par ces maladies ait baissé de 12%, notamment en raison du progrès des traitements pharmacologiques et interventionnels, le nombre d'hospitalisations a connu une recrudescence de 20%, principalement lié au vieillissement de la population et à son augmentation. En 2014, 14'196 personnes ont été victimes d'un infarctus aigu du myocarde. Parmi celles-ci, 2'176 en sont décédées, ce qui représente 15% des personnes victimes d'infarctus aigu du myocarde (OFS, 2016).

### 2.2 *Syndrome coronarien aigu (SCA)*

L'athérosclérose est la cause la plus fréquente de maladie coronarienne. Cette dernière inclut le syndrome coronarien aigu, qui regroupe d'une part l'infarctus aigu du myocarde (IM) équivalent à une nécrose des myocytes et d'autre part l'angine instable traduisant une ischémie des cellules cardiaques, dont le symptôme cardinal est la douleur thoracique (Wong, 2014). Parmi les patients souffrant de SCA, on distingue deux sous-groupes en fonction de l'électrocardiogramme (ECG) (Roffi, 2015) :

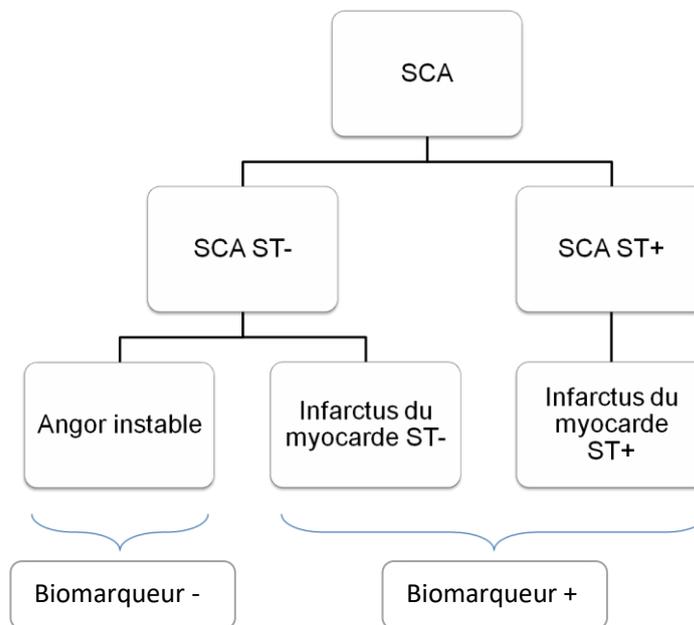
- 1) Les patients avec une douleur thoracique aiguë et un sus-décalage du segment ST persistant (>20 min) à l'ECG.

Cette situation reflète en général une occlusion totale aiguë d'une ou plusieurs artères coronaires. Celle-ci, provoquant une ischémie sévère du muscle myocardique dans le territoire concerné, aboutit fréquemment à un infarctus aigu du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI, ST-elevation myocardial infarction) persistant.

- 2) Les patients avec une douleur thoracique aiguë et un sus-décalage non-persistant du segment ST à l'ECG.

Ces modifications de l'EKG incluent une surélévation transitoire (< 20 min) du segment ST, un sous-décalage transitoire ou persistant du segment ST, une inversion ou un aplatissement de l'onde T, et même parfois un tracé ECG normal. Ces changements sont provoqués la plupart du temps par une occlusion partielle d'une ou plusieurs artères coronaires.

C'est parmi la deuxième sous-catégorie de patients qu'on distingue encore deux pathologies en fonction de l'élévation ou non de biomarqueurs sanguins spécifiques du cœur attestant d'une nécrose des myocytes. La première, caractérisée par une élévation des biomarqueurs cardiaques témoignant d'une nécrose myocardique, est l'infarctus aigu du myocarde sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI, Non-ST elevation myocardial infarction). La seconde, sans élévation des biomarqueurs, est l'angine instable témoignant d'une ischémie des cellules myocardiques sans nécrose cellulaire par opposition au NSTEMI (**Figure 1**) (Roffi, 2015), (Thygesen, Alpert, 2012), (Braunwald, 2013).



**Figure 1** : Classification du syndrome coronarien aigu

### 2.3 Définition universelle de l'infarctus aigu du myocarde

L'infarctus aigu du myocarde est unanimement défini à travers le monde comme étant une nécrose des cardiomyocytes dans un contexte clinique en lien avec une ischémie aiguë (Roffi, 2015), (Thygesen, Alpert, 2012).

Dans ce contexte, plusieurs critères sont requis afin de conclure au diagnostic d'IM :

- La détection d'une élévation et/ou diminution des biomarqueurs cardiaques, de préférence la troponine cardiaque (Tn), avec au minimum une des valeurs dépassant

le 99<sup>ème</sup> percentile de la limite supérieure de référence (URL, upper reference limit), et d'au minimum un des critères suivants :

- a) Symptômes d'ischémie
- b) Nouveaux ou présumés nouveaux changements significatifs du segment ST ou de l'onde T, ou un nouveau bloc de branche gauche.
- c) Développement d'ondes Q pathologiques à l'ECG.
- d) Preuve par l'imagerie radiologique d'une perte nouvelle de myocarde viable ou d'une nouvelle anomalie régionale du mouvement de la paroi.
- e) Identification d'un thrombus intra-coronarien à l'angiographie ou à l'autopsie

De plus, en accord avec cette définition, l'IM est universellement classifié en cinq sous-types différents en fonction des divergences physiopathologiques, cliniques et pronostiques de chaque type, et par conséquent pris en charge par différentes stratégies de traitement (Thygesen, Alpert, 2012).

### 2.3.1 Infarctus aigu du myocarde de type 1

Ce type d'IM est caractérisé par une rupture, ulcération, fissure, érosion ou dissection de plaque d'athérosclérose provoquant un thrombus intraluminal dans une ou plusieurs artères coronaires, et résultant en une diminution du flux sanguin ou formant un embol distal pour aboutir finalement à la nécrose cellulaire. Les patients concernés peuvent avoir une maladie coronarienne avancée, cependant, dans certains cas, aucune évidence de sténose ou de maladie coronarienne n'est retrouvée.

### 2.3.2 Infarctus aigu du myocarde de type 2

Le type 2 d'IM est une nécrose des cardiomyocytes liée à un déséquilibre entre l'apport et/ou la demande en oxygène du myocarde, causé par une pathologie autre que la maladie coronarienne. Les étiologies incluent un spasme coronarien, tachy/brady-arythmie, anémie et hypo/hypertension.

### 2.3.3 Infarctus aigu du myocarde de type 3, 4 et 5

La définition universelle d'IM inclut également le type 3 qui est un IM menant à la mort de l'individu avant que les résultats des biomarqueurs cardiaques ne soient disponibles.

Le type 4 quant à lui est un IM causé par une angioplastie coronaire, et le type 5 en lien avec un pontage aorto-coronarien.

## 2.4 Biomarqueurs cardiaques

Les marqueurs biochimiques n'ont pas le même rôle dans la détection de l'infarctus STEMI et NSTEMI. Dans le premier, le diagnostic se pose principalement sur la base de l'ECG 12 dérivations et de la clinique. Les biomarqueurs ont par contre, en ce qui concerne le diagnostic de l'infarctus NSTEMI, un rôle central puisqu'ils permettent de faire la différence avec l'angine instable et ainsi guider la prise en charge. Cependant, il est primordial de préciser que le diagnostic final sera décidé en tenant non-seulement compte du résultat des marqueurs

cardiaques, mais également grâce à l'évaluation clinique et à l'ECG (Christenson, Christenson, 2013), (recommandations CHUV, 2013).

#### 2.4.1 Évolution des biomarqueurs cardiaques

La myoglobine ainsi que la CK-muscle brain fraction (CK-MB, isoenzyme de la créatine kinase) sont augmentées dans le sang lors de lésions du myocarde. Ces biomarqueurs ont été utilisés cliniquement comme marqueurs de lésions ischémiques cardiaque depuis la fin des années 1970. Cependant, depuis les années 1990, ces marqueurs biochimiques ont commencé à perdre de leur crédibilité en faveur des marqueurs à la troponine (Tn) en partie dû à leur spécificité cardiaque relative et au fait qu'ils n'étaient pas équivalents à la troponine. En effet, il apparut une discordance entre les CK-MB et les troponines puisque certains patients avec des résultats de CK-MB négatifs résultaient positifs au test à la recherche des troponines (Christenson, Christenson, 2013). Plusieurs études confirmèrent par la suite que la troponine est plus sensible que la CK-MB, et que des valeurs élevées de Tn indiquent un mauvais pronostic et un risque élevé de mortalité (Christenson, Christenson, 2013), (Heidenreich, 2001), (Ottani, 2000).

### 2.5 *Les troponines : un nouveau biomarqueur*

#### 2.5.1 Troponines : définition générale

Les troponines sont un complexe de protéines qui participe activement à la contraction de nos muscles striés et qui sont composées de 3 sous-unités : Troponine C (TnC), Troponine I (TnI) et Troponine T (TnT). La TnC lie le calcium intracellulaire, permettant la liaison de l'actine et de la myosine, normalement inhibée par le complexe TnT et I. Cette liaison permet la contraction musculaire. Il existe des isoformes spécifiques de TnT et TnI cardiaques (TnTc et TnIc). C'est en raison de leur spécificité et sensibilité élevées que ces dernières ont été désignées comme biomarqueurs de préférence pour les lésions du myocarde, et plus particulièrement pour le SCA (Christenson, Christenson, 2013).

#### 2.5.2 Mécanismes de relargage

La majorité des troponines est liée à l'appareil contractile de la myofibrille sous forme de complexe, cependant il en existe une portion libre dans le cytoplasme du cardiomyocyte. On estime cette fraction libre à hauteur de 6-8% pour la TnTc et 2-8% pour la TnIc. Lors de lésion du myocarde aboutissant à une nécrose cellulaire, la portion libre est libérée dans la circulation sanguine dans un premier temps, suivie de la fraction sous forme de complexe par dégradation protéolytique en raison de la nécrose cellulaire. Cette dernière est le mécanisme le plus fréquent d'élévation des troponines (Apple, 2012), (Christenson, Christenson, 2013), (Agewall, 2011). Néanmoins, d'autres mécanismes de relargage des troponines ont été rapportés dans la littérature, comme par exemple l'apoptose, le turnover normal des myocytes, l'augmentation de la perméabilité membranaire ou encore le relargage de vésicules membranaires (White, 2011), (Apple, 2012), (Giannitsis, 2013), (Christenson, Christenson, 2013).

### 2.5.3 Étiologies d'élévation des valeurs

Hormis le SCA, plusieurs autres causes pathologiques de relargages des troponines non-relées au SCA ont été identifiées. On les distingue en étiologies aiguës ou chroniques d'élévation des troponines non-relées au SCA. Dans la première catégorie, on retrouve la myopéricardite, l'embolie pulmonaire, l'insuffisance cardiaque aiguë, l'insuffisance rénale aiguë, les tachycardies supraventriculaires, la maladie de Tako-tsubo, ou encore le choc septique. Parmi les étiologies chroniques qui provoquent une élévation constante des troponines, s'inscrivent l'angor stable, l'insuffisance cardiaque chronique, le diabète, l'hypertension artérielle pulmonaire et l'insuffisance rénale chronique. Des valeurs élevées de troponines ont également été rapportées cette fois-ci dans la population générale, notamment chez les athlètes, surtout marathoniens, qui fournissaient un effort ardu, ou bien chez les personnes âgées à partir de 65-70 ans (Collinson, 2012). Outre l'âge, d'autres facteurs tels que le sexe, l'indice de masse corporelle ou encore la masse ventriculaire gauche modulent la troponinémie. Parmi toutes ces situations, la cinétique de relargage (augmentation/diminution des troponines) permet de différencier une cause aiguë d'une origine chronique (Agewall, 2011), (Giannitsis, 2013).

## 2.6 Troponine T hautement sensible (hs TnT)

### 2.6.1 Évolution

Depuis l'introduction des troponines comme biomarqueurs cardiaques dans les années 1990, plusieurs tests ou générations de tests ont été développés. Parmi ceux-ci, il y'a un peu moins d'une dizaine d'années, apparurent les analyseurs de troponinémie dits « hautement sensibles », par opposition à la génération de tests précédente que l'on nomme « conventionnelle », « de 4<sup>ème</sup> génération », « sensible » ou encore « contemporaine ». La limitation majeure des troponines contemporaines est qu'elles ne sont souvent pas élevées lors des premières heures de l'infarctus aigu du myocarde. Les niveaux de TnT sont détectables dans la circulation sanguine seulement 3-4h après le début des symptômes, ce qui crée un retard dans la confirmation du diagnostic, qui par la suite provoque un retard dans la prise en charge. Ceci a pour conséquence d'augmenter la morbidité et la mortalité de l'infarctus aigu du myocarde. De plus, ce délai dans la prise en charge provoque également un surpeuplement des urgences et des coûts associés puisque l'exclusion de la maladie s'en retrouve retardée (Twerembold, 2012).

Ainsi, pour différencier les deux dernières générations puisque aucune définition claire n'était établie concernant la désignation d'un test hautement sensible, Apple et al. propose en 2009 une classification basée sur l'imprécision ou coefficient de variation (CV) au 99<sup>ème</sup> percentile et les valeurs normales de troponinémies mesurables au-dessous du 99<sup>ème</sup> percentile (F.Apple, 2009).

Dans cette classification, les tests de mesure de troponine, en se référant pour chaque test sur une population de référence en bonne santé, sont considérés comme non-valide si le CV au 99<sup>ème</sup> percentile > 20%, cliniquement utilisable si le CV est entre 10% et 20%, et correspondant aux recommandations si le CV ≤ 10%. De plus, les tests peuvent être classifiés en 4 niveaux en fonction du pourcentage d'individus, en provenance d'une population en bonne santé, qui ont des valeurs de troponines détectables par le test au-dessous du 99<sup>ème</sup>

percentile. Par exemple, des concentrations de Tn mesurées au-dessous du 99<sup>ème</sup> percentile chez <50% des individus correspondent à un test contemporain (niveau 1), alors que des valeurs détectées chez >50% des personnes désignent un test hautement sensible (niveau 2), chez >75% un test hautement sensible de seconde génération (niveau 3) et >95% un test hautement sensible de troisième génération (niveau 4).

De cette façon, en se basant sur cette répartition, Apple et al. propose qu'un test désigné hautement sensible doit remplir deux critères (Apple, 2009), (Apple, 2012):

- 1) L'imprécision au 99<sup>ème</sup> percentile doit être au maximum de 10%
- 2) Les concentrations de troponine en-dessous du 99<sup>ème</sup> percentile, à des valeurs supérieures de la limite de détection du test, doivent être mesurables au moins chez 50% (idéalement 95%) des individus sains.

Dans ce travail, nous nous concentrerons uniquement sur le test de la troponine T hautement sensible puisque c'est celui qui est actuellement utilisé au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, à Lausanne.

## 2.6.2 Améliorations apportées par le test haute sensibilité

La différence entre les tests contemporains et hautement sensibles réside dans la capacité de ces derniers à détecter des valeurs de troponine inférieures à celles détectées par les générations antérieures, de l'ordre du nanogramme par litre. Pour cela, le test de la troponine T hautement sensible (hs TnT) est en réalité une modification de la 4<sup>ème</sup> génération de TnT. En effet, l'anticorps de détection du hs TnT n'est pas identique à celui utilisé dans la 4<sup>ème</sup> génération. Le hs TnT utilise la portion FAB (fragment antigen binding) de 2 anticorps monoclonaux de souris spécifique pour la TnT cardiaque dirigés contre les épitopes de la région centrale de la TnT cardiaque humaine, avec comme changement la région constante C1 du FAB remplacée par la région C1 d'une IgG humaine, résultant en un anticorps de détection chimérique souris-humain. Ce changement a été effectué dans le but de diminuer les interactions avec d'éventuels anticorps hétérophiles. La portion variable de l'anticorps de détection reste identique à celle de la génération précédente. L'anticorps de capture reste également inchangé par rapport à celui utilisé dans le test contemporain (Giannitsis, 2010). La sensibilité du test a été améliorée en augmentant le volume de l'échantillon (de 15 à 50 µl) et la concentration de ruthénium de l'anticorps de détection, et en optimisant la solution tampon pour diminuer le bruit de fond (Apple, 2012), (Giannitsis, 2010).

La limite du blanc et la limite de détection de la hs-TnT sont respectivement de 3 ng/L et 5 ng/L. Le domaine de mesure est de 3-10'000 ng/L. La limite supérieure de référence (99<sup>ème</sup> percentile) est de 14 ng/L. Et la concentration la plus basse avec un CV ≤ 10% est de 13 ng/L (Giannitsis, 2010).

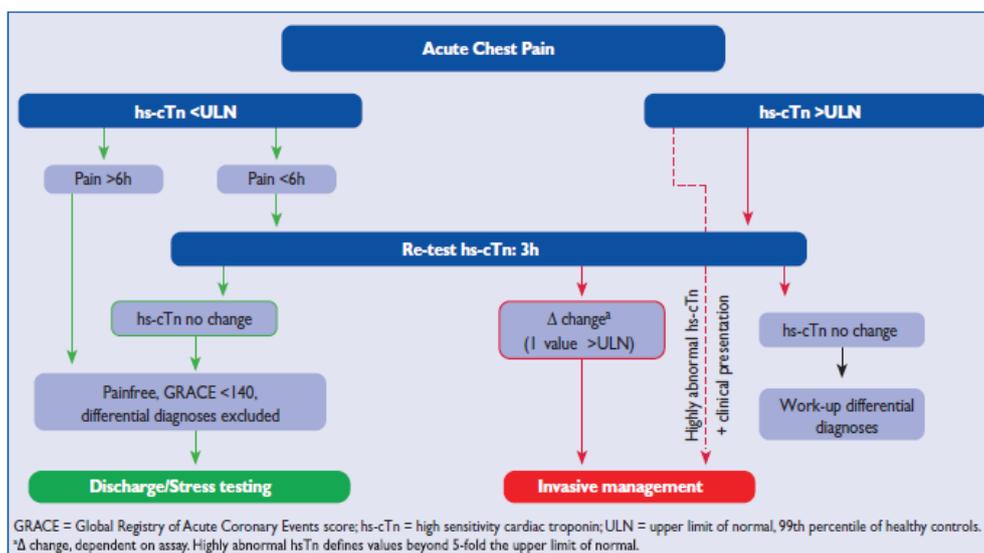
Le test conventionnel et la hs-cTnT démontrent une excellente corrélation pour des valeurs entre 100 à 10'000 ng/L. Par contre, pour des valeurs < 100 ng/L, les deux tests montrent des différences considérables, notamment dues à la précision augmentée du test hs-cTnT dans les

basses concentrations. Par exemple, une valeur de 30 ng/L de TnT mesurée par un test conventionnel correspond à une concentration de 50 ng/L mesurée avec le test hs-cTnT. Malgré l'amélioration de la sensibilité du test, la cardiospécificité est maintenue. De plus, aucune interaction avec les troponines C ou T du muscle squelettique n'a été rapportée. L'analyse du plasma ou du sérum sanguin ont rapporté des données comparables sans interférences. Aucune interactions n'ont été mises en évidence lors de l'utilisation d'un échantillon hémolysé avec des valeurs d'hémoglobine allant jusqu'à 1000 mg/L, bilirubinémie < 428  $\mu\text{mol/L}$ , des concentrations de triglycérides < 1500 mg/dL ou de biotine < 82 nmol/L (Giannitsis, 2010), (recommandation CHUV, 2013).

## 2.6.3 Recommandations

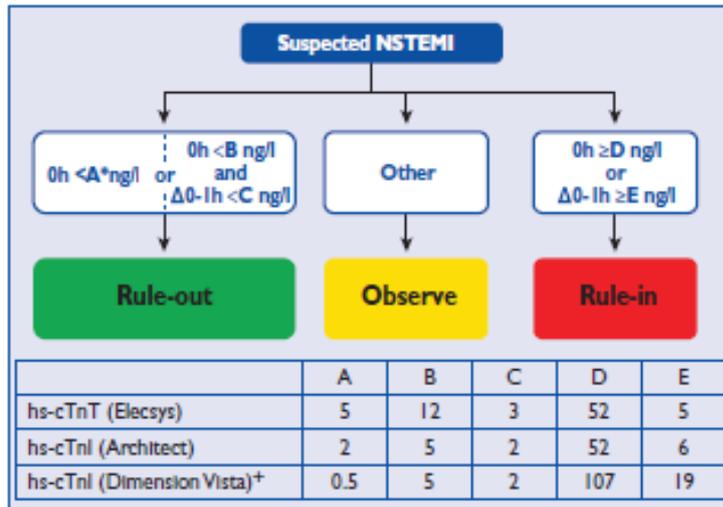
### 2.6.3.1.1 Européennes

Comme mentionné plus haut, le diagnostic de NSTEMI requière une cinétique (augmentation et/ou diminution) des valeurs de troponines. Pour réussir à mettre en évidence ce changement, de nombreux algorithmes d'exclusion du NSTEMI, à travers différentes mesures de la hs-TnT à différents moments, ont été proposés. La Société Européenne de Cardiologie (ESC) en propose 2. Le premier, pour les patients chez qui la symptomatologie a débuté dans un intervalle de 6 heures avant leur admission, repose sur une mesure des troponines T hautement sensible à l'admission (ie. T0 = temps 0) puis 3 heures après (T3) (**Figure 2**).



**Figure 2 :** Algorithme d'exclusion et inclusion de NSTEMI sur 0-3h repris tel quel de la ESC

Le 2<sup>ème</sup> algorithme proposé est basé sur des mesures aux temps T0 et T1. Celui-ci a la particularité d'exclure le diagnostic de NSTEMI lors de la première mesure de hs-TnT, mais également en se basant sur les 2 mesures si celle au T1 ne met pas en évidence une augmentation importante de la hs-TnT (**Figure 3**).



**Figure 3** : Algorithme d'exclusion/inclusion de NSTEMI sur 0-1h repris tel quel de la ESC.

\*Valable seulement si les douleurs thoraciques ont débuté >3h.

La valeur prédictive négative (VPN) pour le diagnostic de IM lorsque le test est négatif varie de 98-100%. Au contraire, la valeur prédictive positive pour l'IM lorsque le test est positif est moins bonne, de l'ordre de 75-80%.

Comme expliqué plus haut, le diagnostic d'IM requiert une augmentation et/ou diminution des troponines cardiaques, avec au moins une valeur excédant le 99<sup>ème</sup> percentile. La question sur quel changement des troponines était suffisamment significatif pour exclure/confirmer le diagnostic de NSTEMI se posa. Après que la valeur relative de >20% d'augmentation des troponines par rapport à la valeur de base fut considérée, d'autres études vinrent à démontrer qu'une augmentation de la valeur absolue de Tn, se chiffrant à 7 ng/L, présentait une précision diagnostic supérieure pour le NSTEMI (Reichlin, 2011), (Mueller, 2012), (Chenevier-Gobeaux, 2014).

### 2.6.3.1.2 Locales (i.e CHUV)

Le Centre Hospitalier Universitaire Vaudois a fourni son propre algorithme de mesure de la hs-TnT en cas de suspicion de SCA. Ce dernier préconise des mesures à T0, T2 puis T6 afin d'exclure le NSTEMI. Et à l'opposé, une mesure à T0 supérieure à 28 ng/L est suffisante pour confirmer le diagnostic (**Figure 4**).

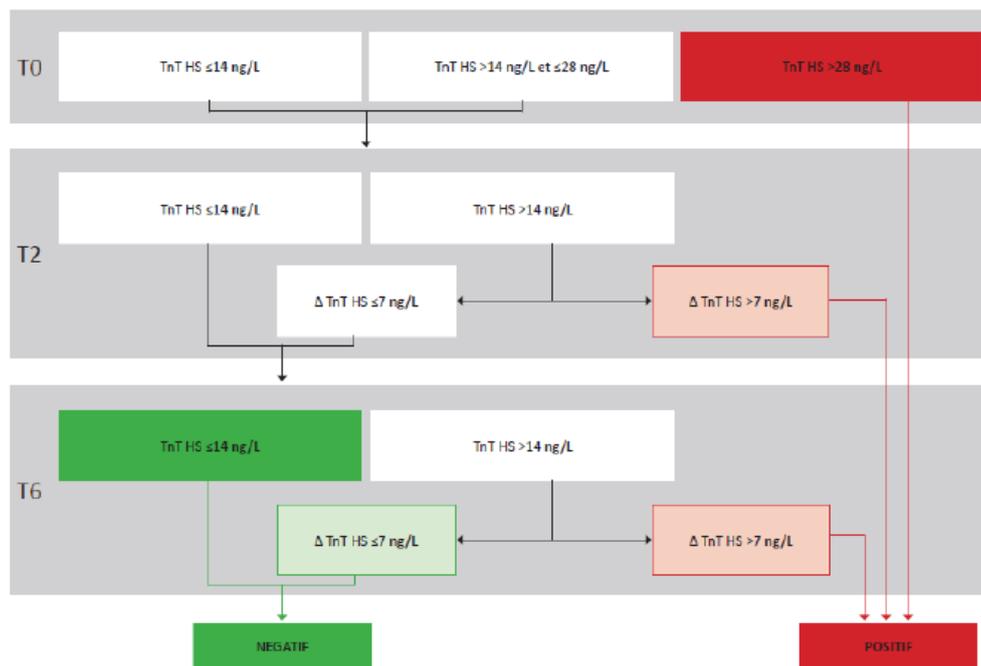


Figure 4 : Algorithme de prescription de hs-TnT en cas de suspicion de SCA

### 3 Méthodes

#### 3.1 Extraction des données

Les données utilisées dans ce travail ont été tirées de 2 sources différentes.

L'instrument qui dose la troponine T hautement sensible au CHUV est le Cobas 8000/e602, Roche Diagnostics.

##### 3.1.1 Base de données

Les données médicales, administratives et biologiques des patients hospitalisés au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) du 01.01.2016 au 31.12.2016 ont été obtenues via MOLIS (Système informatique du laboratoire) et AXYA (Système informatique de l'hôpital). Aucun patient ne fut contacté pour cette étude.

Critères d'inclusion :

- Tous les patients hospitalisés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2016 et le 31 décembre 2016 qui ont eu une analyse de la TnT dans les services du CHUV ont été inclus.
- Les patients ayant signé le consentement général CHUV et dont la trace figure dans les données enregistrées.

Critères d'exclusion :

- Les patients dont le consentement général CHUV n'est pas enregistré.
- Absence des codes diagnostics (CIM 10) enregistrés.

Méthodologie scientifique :

Il s'agit d'une étude rétrospective basée sur la réutilisation de données personnelles liées à la santé avec consentement (art 24 ORH).

Le nombre d'analyses demandées par patient et par durée de séjour de même que l'intervalle entre les demandes ont été étudiées par code diagnostic (CIM 10) principal et secondaire.

L'analyse a été effectuée par service clinique du CHUV.?

Critères de sélection :

En plus des tests MOLIS, les informations sur les codes ICD-10, les points APDRG et la date de décès ont été extraites de AXYA pour les séjours où il y a un test.

Seules les données des patients qui ont donné leur accord explicite au Consentement Général (CG) ont été utilisées (comme indiqué dans l'accord de la CER).

MOLIS : TnT pour les services de cardiologie (CAR), médecine interne (MIA), médecine intensive adulte (SIA), soins intensifs pédiatriques (SIP), urgence (URG) et médecine générale ambulatoire (1CG), ainsi que l'information sur le tabagisme

SOARIAN : Pression artérielle, tabagisme, antécédents familiaux, anamnèse

SEMA : existence d'un ECG (indication de la date).

Décision sur la restitution des données :

Le Professeur Pedro Marques-Vidal a fait l'assemblage des données à partir des données codées pour chaque extraction que Monsieur Pierre Chodanowski a reçu. Le codage des identifiants est fait par Pierre et la table de correspondance est conservée par Pierre. Seule l'information sur le CG est remaniée pour ne conserver que les informations relatives aux patients de ce projet et une simplification sur le rendu en terme « Acceptation/Opposition » est faite.

Pour plus de détails sur la stratégie d'extraction, consulter les annexes 1.

Le résultat obtenu fut un tableau avec 4533 valeurs de TnT (lignes) et 39 colonnes contenant, en plus des informations citées ci-dessus dans les critères de sélection, l'IPP, la date et heure de prélèvement pour chaque événement, l'âge d'entrée au séjour, le numéro de séjour, la date de début de séjour, la date de fin de séjour, le service demandeur, le numéro de bon, la date et heure de prélèvement, la date et heure de réception, la date d'analyse, la valeur CRT, la valeur GFR, le diagnostic principal et 29 colonnes de diagnostics secondaires.

Parmi ces 4533 données, 3314 ont été retenues car elles possédaient une information sur l'heure de prélèvement et sur l'heure de réception de l'échantillon au laboratoire. 1219 données ont été retirées en raison de l'absence d'heure de prélèvement de l'échantillon. Depuis ces 3314 données, 34 valeurs ont été ôtées car elles rapportaient des heures/dates de prélèvement/réception au laboratoire erronées, comme par exemple une heure de réception précédent l'heure de prélèvement. Par la suite, dans l'idée de calculer les intervalles de temps entre 2 valeurs consécutives de TnT chez un même patient, 2138 valeurs équivalentes à des

T0 (i.e première mesure de TnT, une mesure isolée de TnT) parmi les heures de prélèvement ont été retirées, puis 32 valeurs équivalentes à des T0 parmi les heures de réception au laboratoire ont été ôtées. Au final, il reste 1110 valeurs de TnT pour lesquelles les intervalles de temps entre chaque mesure pour un même patient ont été effectuées.

### 3.1.2 12 patients extraits de la base de données de MOLIS

Les informations de 12 patients hospitalisés durant l'année 2017 contenant des valeurs de TnT (n=22) ont été récoltées depuis MOLIS. Outre les données de TnT, d'autres données telles que le service demandeur, le sexe, la date de naissance, le numéro patient, la date et heure de réception, la date et heure de prélèvement, le numéro de demande, le numéro de séjour, le numéro alias et l'heure de rendu des résultats sur le logiciel SOARIAN ont été récoltées.

Puis dans un 2<sup>ème</sup> temps, les informations complémentaires telles que le diagnostic, l'anamnèse, l'examen clinique, les antécédents et l'ECG ont été obtenus depuis les dossiers de patients dans SOARIAN, le logiciel informatique du CHUV, pour une analyse plus approfondie. Cette dernière récolte a bien évidemment été faite après avoir reçu l'aval de la CER.

## 3.2 Analyses sur la base de données

### 3.2.1 Rapport entre le nombre d'heures de prélèvement/nombre d'heures de réception

Tout d'abord, un rapport entre le nombre de données (n=3314) contenant une heure de prélèvement de l'échantillon par rapport aux nombres de données (n=4533) contenant une heure de réception de l'échantillon au laboratoire a été calculé, avec un résultat en pourcentage d'heures de prélèvement de l'échantillon.

### 3.2.2 Intervalle de temps entre l'heure de réception au laboratoire et l'heure de prélèvement

Ensuite, pour les 3314 données, l'intervalle de temps  $\Delta t$  entre l'heure de réception au laboratoire et l'heure de prélèvement de l'échantillon a été calculé pour chaque valeur de TnT (i.e chaque donnée).

### 3.2.3 Intervalle de temps entre 2 mesures consécutives chez un même patient

Parmi les 1110 données, les intervalles de temps  $\Delta t$  entre 2 heures de prélèvement consécutives ( $\Delta t$  de prélèvement) ont été calculées chez un même patient. La même procédure a été effectuée entre 2 heures de réception consécutive ( $\Delta t$  de réception) chez un même patient. Finalement, ces calculs ont été effectués pour soustraire le  $\Delta t$  de prélèvement au  $\Delta t$  de réception dans le but d'obtenir la différence de temps  $\Delta T$  (Tableau 1).

Service	Heure de prélèvement [hh:mm]	Heure de réception [hh:mm]	Valeur TNT [ng/L]	$\Delta t$ heure de prélèvement (x) [hh:mm]	$\Delta t$ heure de réception (y) [hh:mm]	$\Delta T$ (y-x) [hh:mm]
CAR	16:30	16:45	1986	T0	T0	
CAR	17:00	17:42	2468	00:30	00:57	00:27

Tableau 1 : Exemple de la méthode utilisée pour calculer le  $\Delta T$

### 3.2.4 Analyse du respect de l'algorithme de prescription de la TnT du CHUV

75 patients, parmi les 4 services (URG n=18, CAR n=19, MIA n=18, SIA n=19) rapportant le plus de prescriptions de TnT hs, ont été sélectionnés au hasard depuis la base de données pour vérifier le respect de l'algorithme de prescription de la TnT hs du CHUV en cas de suspicion de SCA. Au début, 80 patients avaient été sélectionnés (20 patients par service), cependant en raison de codes diagnostics CIM 10 manquants, 5 données (2 pour les URG, 1 pour la CAR, 2 pour la MIA, 1 pour les SIA) ont dû être retirées. Par la suite, à partir des heures de réception des échantillons au laboratoire, pour chaque patient, les intervalles de temps (T0 = temps zéro = 1<sup>er</sup> prélèvement, T2 = prélèvement 2h après le T0 et T6 = à 6h après) entre chaque mesure de TnT pour un même patient ont été calculés. Ensuite, ils ont été comparés à l'algorithme proposé par le CHUV décrit dans l'introduction.

Nous sommes partis du principe que parmi tous ces patients, la prescription de TnT hs a été ordonnée en raison d'une suspicion de SCA. Il est par conséquent important de préciser que le diagnostic CIM 10 de SCA (I20 pour angine de poitrine, I21 pour infarctus aigu du myocarde, I22 pour infarctus du myocarde à répétition, I23 pour certaines complications récentes d'un infarctus du myocarde et finalement I24 pour autres cardiopathies ischémiques aiguës) ne faisait pas partie des critères d'inclusion. C'est-à-dire que ces patients pouvaient avoir un diagnostic final autre que celui de SCA mais en raison de la présence d'une mesure de TnT hs ils ont été inclus.

L'algorithme était considéré comme non-respecté si l'intervalle de temps entre chaque mesure n'était pas respecté, si 1 ou 2 mesures avaient été effectuées pour exclure le diagnostic de SCA, ou bien encore si des mesures supplémentaires avaient été effectuées lorsqu'une valeur de TnT est > 28 ng/L.

## 3.3 Analyses sur les 12 patients extraits depuis MOLIS

### 3.3.1 Intervalle de temps entre l'heure de réception au laboratoire et l'heure de prélèvement

Cet intervalle de temps  $\Delta t$  entre l'heure de réception au laboratoire et l'heure de prélèvement de l'échantillon a été calculé pour chaque valeur de TnT, c'est-à-dire 19 données parmi un total de 22, car 3 données (i.e valeur de TnT) ne disposaient pas d'heure de prélèvement.

### 3.3.2 Intervalle de temps entre l'heure de rendu du résultat et l'heure de réception au laboratoire

En addition, la différence de temps  $\Delta t$  (turnaround time = TAT) entre l'heure de réception de l'échantillon au laboratoire et l'heure de rendu des résultats sur le système informatique a également été calculé. Pour cette analyse-ci, nous disposons pour toutes les données des heures de réception ainsi que des heures de rendu du résultat, c'est pourquoi l'analyse a pu être menée sur les 22 données.

## 3.4 Outil d'analyse

Les différentes analyses utilisées et les différents graphiques présentés dans ce travail ont été générés avec le logiciel Excel version 2016.

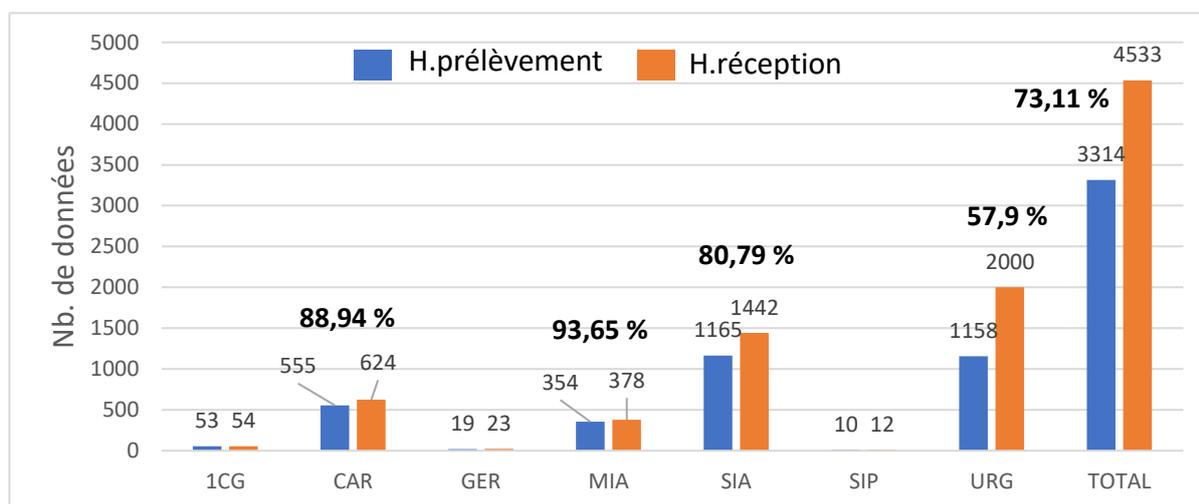
## 4 Résultats

### 4.1 Analyses sur la base de données

#### 4.1.1 Rapport du nombre d'heures de prélèvement sur le nombre d'heures de réception

Parmi les 4533 données avec une valeur de TnT, la totalité possède une heure de réception au laboratoire, mais seulement 3314 rapportent une heure de prélèvement. En effectuant un rapport de 3314/4533, nous constatons que 73,11% des valeurs de TnT ont une heure de prélèvement qui est relevée.

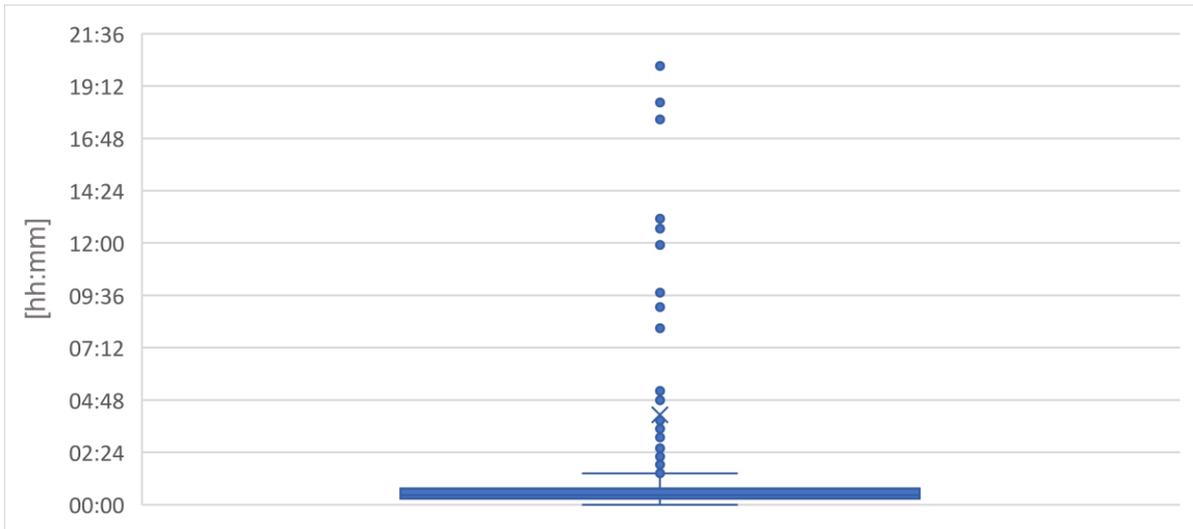
Dans un deuxième temps, en séparant ce rapport par services, nous constatons que celui-ci s'élève à 88,94%, 93,65%, 80,79% et 57,9% pour les services de cardiologie (CAR), médecine interne (MIA), soins intensifs adulte (SIA) et urgences (URG) respectivement. Le service des urgences ayant le moins bon résultat (**graphique 1**). En raison du nombre de données restreint pour les services de médecine générale ambulatoire (1CG), gériatrie (GER) et soins intensifs pédiatriques (SIP), ces dernières n'ont pas été prises en compte.



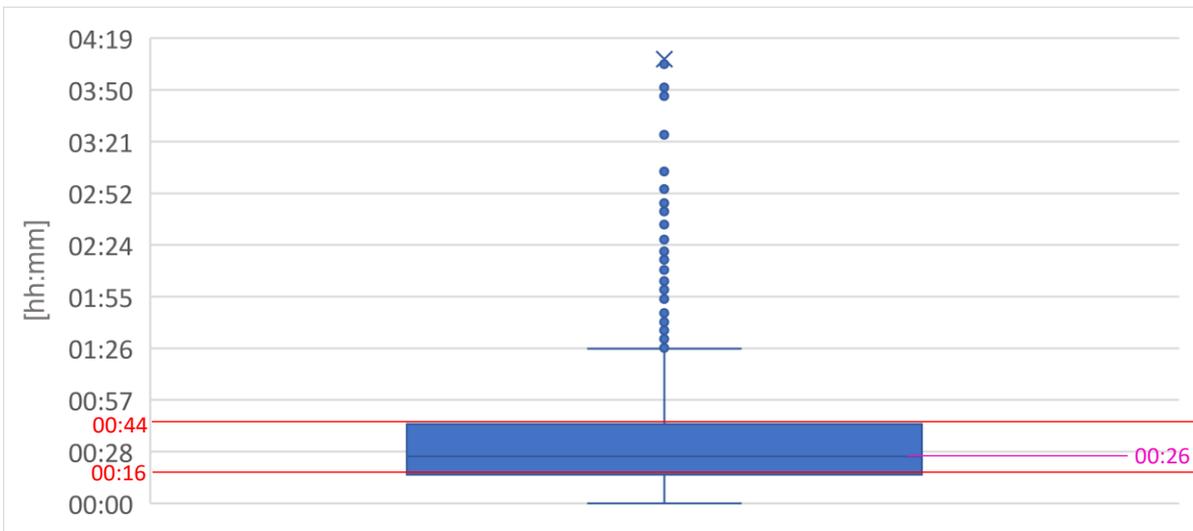
**Graphique 1** : heures de prélèvement/heures de réception relevées par service

#### 4.1.2 Intervalle de temps entre l'heure de réception au laboratoire et l'heure de prélèvement de l'échantillon

Parmi les 3314 données analysées, une première analyse de la différence de temps ( $\Delta t$ ) entre l'heure de réception au laboratoire et l'heure de prélèvement des échantillons de sang pour l'analyse de la troponinémie est résumée dans les graphiques n°2 et 3. Sur le premier, on observe une distribution étendue des valeurs, avec une valeur extrême de 20 heures et 7 minutes. Sur le graphique 3, on constate que 75% des  $\Delta t$  entre l'heure de réception et l'heure de prélèvement sont < 44 minutes, avec une médiane se situant à 26 minutes.



**Graphique 2 :** Différence de temps ( $\Delta t = \text{delta } t$ ) entre l'heure de réception de l'échantillon au laboratoire et l'heure de prélèvement de l'échantillon, avec en ordonnée le temps écoulé (heures : minutes)

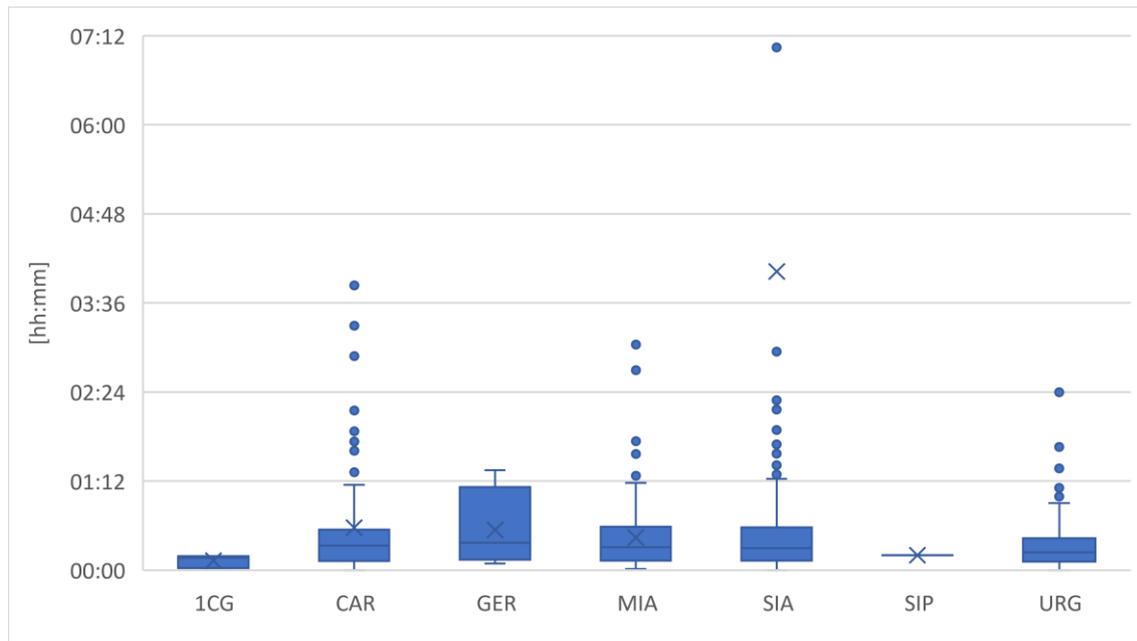


**Graphique 3 :** Zoom du graphique 2

#### 4.1.3 Intervalle de temps entre 2 mesures consécutives chez un même patient

Ensuite, parmi les 1110 données (i.e mesures de TnT hs) chez des patients ayant une suspicion de SCA, les différents intervalles de temps  $\Delta T$  répartis par service sont résumés dans le graphique 4. On constate que pour le service de cardiologie ( $n=189$ ), 75% des  $\Delta T$  sont inférieurs à 32 minutes. En ce qui concerne le service de médecine interne ( $n=140$ ), 75% des données ne dépassent pas les 35 minutes. Pour le service des soins intensifs adultes ( $n=402$ ), le 75% des données se situe à 34 minutes. Et enfin, 75% des  $\Delta T$  du service des urgences ( $n=371$ ) sont inférieurs à 25 minutes. Les médianes pour chaque service mentionné ci-dessus sont respectivement 19, 18, 17 et 14 minutes.

Les  $\Delta T$  du service de médecine générale ambulatoire ( $n=3$ ), ceux du service de gériatrie ( $n=4$ ) et du service des soins intensifs pédiatriques ( $n=1$ ) n'ont pas été exploités en raison du nombre restreint de données.



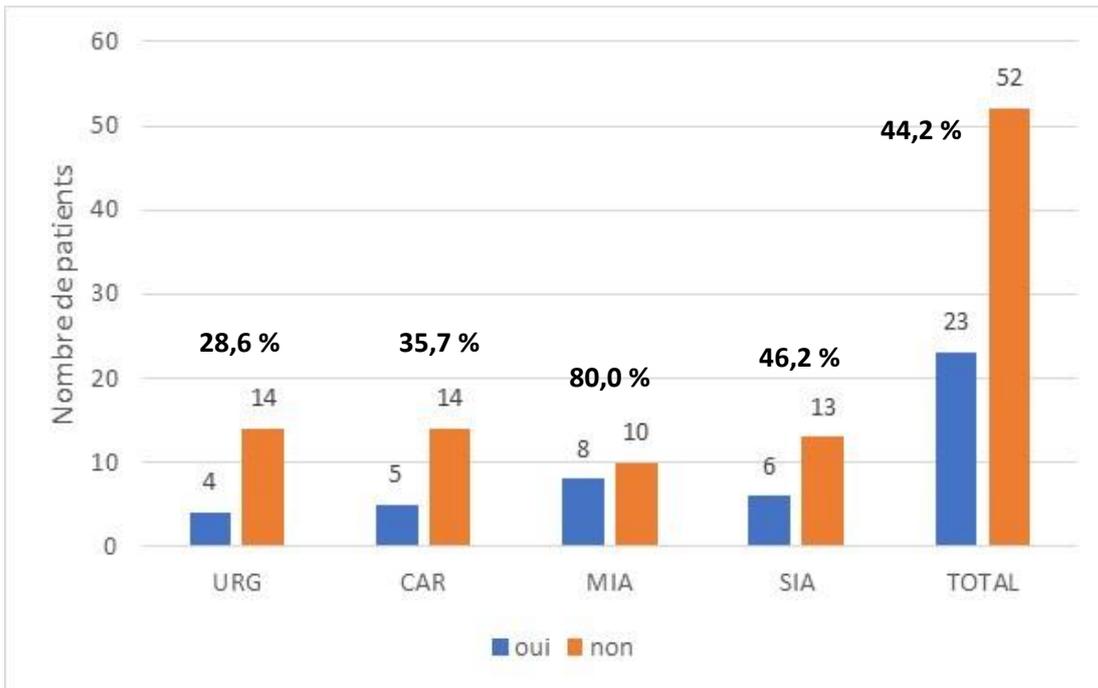
**Graphique 4** : Répartition des intervalles de temps  $\Delta T$  ( $\Delta t$  h.réception -  $\Delta t$  h.prélèvement) par service. 1CG (n=3). CAR (n=189). GER (n=4). MIA (n=140). SIA (n=402). SIP (n=1). URG (n=371).

#### 4.1.4 Respect de l'algorithme du CHUV

L'analyse concernant le respect de l'algorithme du CHUV a été effectuée avec 75 patients sélectionnés depuis la base de données selon les critères décrits dans la méthode (chapitre 3.2.4). Elle consistait à étudier si l'algorithme du CHUV concernant la prescription d'analyse de la hs-TnT était respecté (**graphique 5**). Sur cette analyse, on remarque que, selon les données recueillies, plus de 2/3 des patients pour qui une demande de prescription de TnT hs (52/75) a été demandée ne respectent pas l'algorithme de mesure des TnT hs lors de suspicion de SCA.

On constate également que le service ayant le meilleur résultat est celui de MIA avec 8/18 patients chez qui la prescription de TnT respecte l'algorithme. À l'opposé on observe le service des URG avec seulement 4/18 patients chez qui la prescription de TnT respecte l'algorithme du CHUV. Avec des résultats intermédiaires, on remarque les services de CAR et de SIA ayant respectivement 5/19 et 6/19 patients chez qui l'analyse de TnT hs respecte l'algorithme du CHUV.

Il est important de préciser qu'une des limites de ces données est le fait qu'il n'y pas de sélection de patients selon le code diagnostique et qu'il s'agit d'une supposition qui est faite à priori du fait de la distribution des delta t.

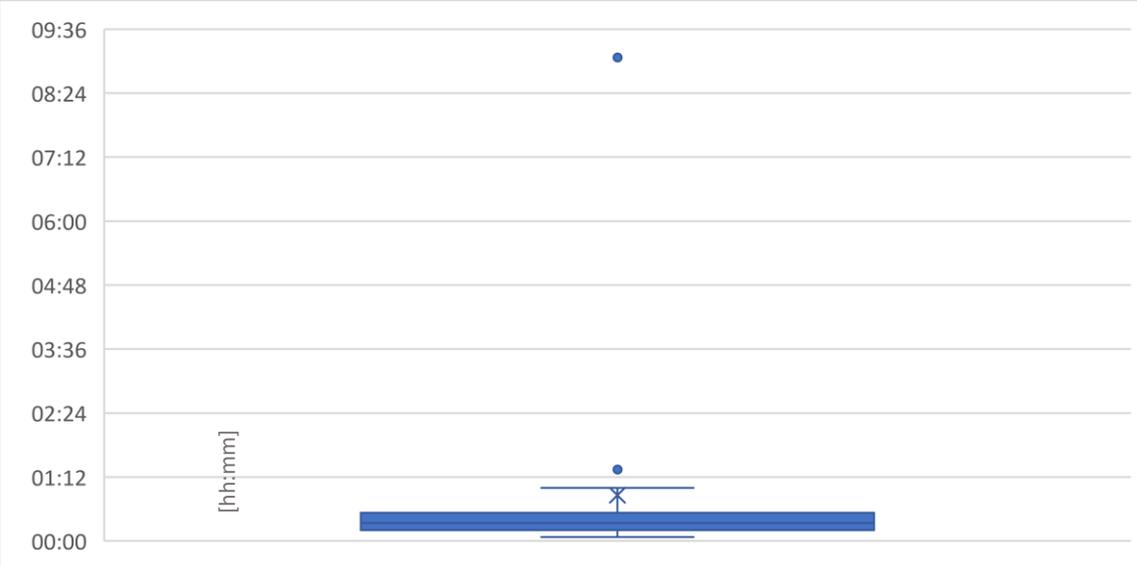


**Graphique 5** : Répartition du nombre de patients (n=75) avec suspicion de SCA chez qui la prescription de TnT hs respecte (oui) ou pas (non) l’algorithme du CHUV, avec les rapports du nombre de « oui »/ « non » exprimés en pourcentage pour chaque service, selon les données recueillies.

## 4.2 Analyses sur les 12 patients extraits depuis MOLIS

### 4.2.1 Intervalle de temps entre l’heure de réception et l’heure de prélèvement

Finalement, 12 patients ont été sélectionnés directement depuis la base de données MOLIS, pour un total de 19  $\Delta t$  entre l’heure de réception au laboratoire et l’heure de prélèvement de l’échantillon de sang à analyser (**graphique 7**). On observe sur cette représentation que 75% des  $\Delta t$  sont inférieurs à 31 minutes. La médiane se situant à 20 minutes. La valeur minimale étant de 4 minutes et la maximale de 59 minutes. Et une moyenne équivalente à 50 minutes. Il est à préciser que le point extrême, rendant ininterprétable l’information principale du graphique, est en réalité un ajout à la demande d’analyse initiale.

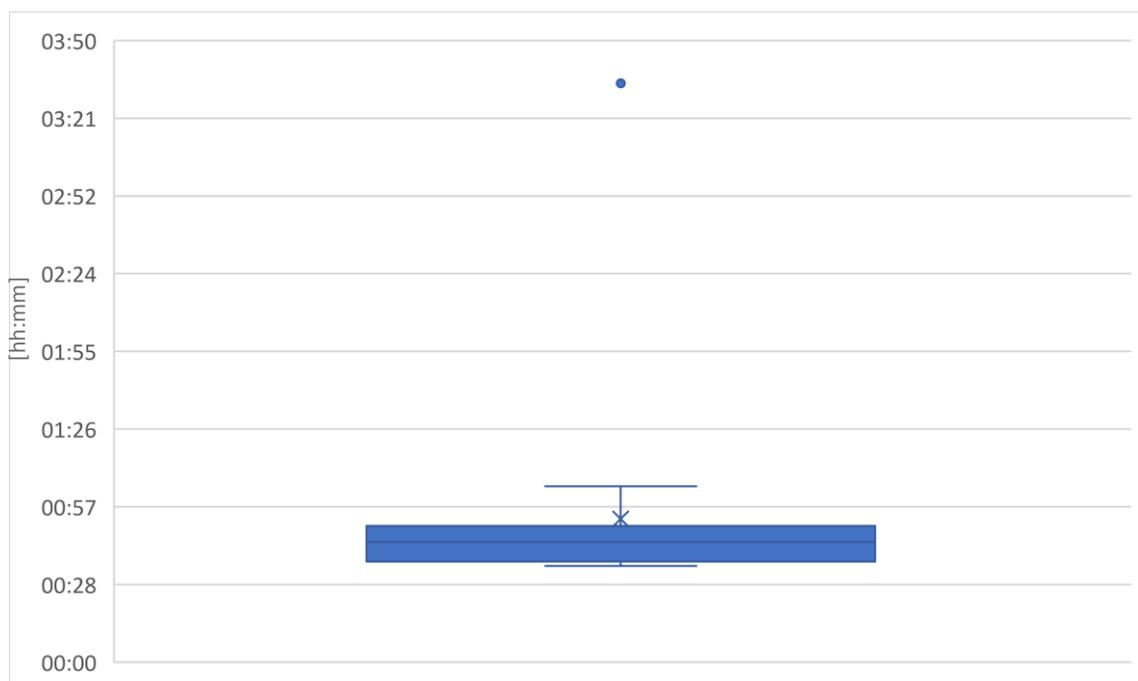


**Graphique 7** :  $\Delta t$  entre l'heure de réception et l'heure de prélèvement de l'échantillon parmi 12 patients ayant eu au total 19 mesures (n=19) de TnT hs, dans les services de CAR, MIA, URG et 1CG.

#### 4.2.2 Intervalle de temps entre l'heure de rendu du résultat et l'heure de réception

Une analyse supplémentaire a été effectuée en ce qui concerne les 12 patients. L'intervalle de temps  $\Delta t$  entre l'heure de communication du résultat sur le système informatique de l'hôpital et l'heure de réception de l'échantillon au laboratoire a été calculé (**graphique 8**).

On peut apercevoir que 75% des  $\Delta t$  sont inférieurs à 50 minutes. La médiane se situe à 44 minutes. Les valeurs minimale et maximale étant respectivement de 35 minutes et de 1 heure et 5 minutes. La moyenne des  $\Delta t$  se situant à 53 minutes, avec un outlier à 3 heures et 34 minutes qui est un ajout à la demande d'analyse initiale.



**Graphique 8** :  $\Delta t$  entre l'heure de communication des résultats sur le système informatique et l'heure de réception au laboratoire parmi 12 patients ayant eu au total 22 mesures (n=22) de TnT hs dans les services de CAR, MIA, URG et 1CG.

À titre de comparaison, se trouvent ci-dessous les intervalles de temps  $\Delta t$  entre l'heure de rendu du résultat et l'heure de réception au laboratoire du CHUV, également nommés TAT pour turnaround times (**Figure 5**).

<b><u>TAT Marketing</u></b>				
Pas d'amélioration des TAT* en 2017 par rapport à 2016				
*De l'introduction de l'analyse dans MOLIS (lecture du formulaire) à la validation technique du résultat				
Paramètre	TAT 2017 (minutes)	TAT 2016 (minutes)	TAT 2015 (minutes)	TAT 2014 (minutes)
Troponine	p50 : 47	p50 : 48	p50 : 47	p50 : 48
	<u>p80 : 59</u>	p80 : 58	p80 : 56	p80 : 59
	p95 : 79	p95 : 78	p95 : 70	p95 : 84

**Tableau 2** : TAT des 4 dernières années concernant la troponine

## 5 Discussion

Le but de ce travail est de faire un audit de la prescription de la demande d'analyse de la troponine hautement sensible au CHUV.

En voulant évaluer la pertinence de la prescription du test de TnT hs, nous avons remarqué qu'il est indispensable d'aller dans les dossiers des patients pour effectuer une analyse rigoureuse de la problématique par rapport aux données actuellement extraites. En effet, afin de correctement évaluer si la prescription d'un test est justifiée ou non, des données telles que l'anamnèse, l'examen clinique, l'ECG et mêmes les antécédents du patient sont nécessaires pour répondre à la question de la bonne compliance aux bonnes recommandations.

Concernant les résultats obtenus, il est primordial de relever que seules 73% des heures de prélèvement par rapport aux heures de réception sont rapportées. Seules 60% des prescriptions effectuées aux urgences comportent l'heure de prélèvement. En raison de l'absence de ces renseignements, nous nous trouvons dans l'impossibilité de conclure valablement sur la compliance de la prescription de TnT hs par rapport aux recommandations.

En ce qui concerne les points à améliorer, une des premières mesures à prendre devrait être d'enregistrer précisément toutes les données. Deuxièmement, il serait important d'enregistrer l'heure exacte du prélèvement, et non pas aux 15 minutes près comme il est le cas actuellement sur les formulaires du CHUV.

Il est d'autant plus important d'avoir des données fiables si l'on veut observer correctement l'effet de changement que pourrait avoir l'introduction d'un nouvel algorithme basé sur 1 heure comme proposé par Reichlin et al. (2012), ou bien encore comme le propose la Société de Cardiologie Européenne (2015).

Il existe une barrière supplémentaire découlant des résultats de ce travail qui s'oppose à l'établissement d'un algorithme sur 1h. En effet, étant donné que le cheminement de l'échantillon depuis le prélèvement jusqu'au rendu du résultat sur le système informatique dure à lui seul en moyenne 1 heure et 44 minutes, il sera compliqué de respecter un algorithme basé sur 1 heure.

En outre, il est important de mentionner qu'une des limitations majeures rencontrée dans ce travail était les codes diagnostiques CIM 10, puisqu'en raison de l'absence d'un code spécifique pour le SCA, nous avons dû sélectionner les codes diagnostiques qui d'après nous étaient associés au SCA.

Ensuite, il est à noter que les recommandations du CHUV diffèrent des recommandations internationales concernant l'algorithme de prescription de la TnT hs lors de suspicion de SCA. En effet, alors que le CHUV prône un algorithme se basant sur 3 mesures dont la première au temps zéro, puis 2h et 6h plus tard pour exclure le SCA, on retrouve dans la littérature des algorithmes se basant sur 2 mesures dont une première à l'arrivée du patient puis une deuxième 3h plus tard ou bien même parfois seulement 1h après la première mesure.

Concernant les  $\Delta t$  entre le prélèvement de l'échantillon et sa réception au laboratoire (graphique 2 et 3), une telle dispersion des résultats peut s'expliquer par le fait que les formulaires de demandes de prescriptions soient cochés à l'avance et non au moment de la prise de l'échantillon. De plus, une des limitations s'appliquant à ces données est le fait que toutes les mesures ne sont pas effectuées chez des patients avec un SCA.

Cependant, 2 échantillonnages de la prescription du test au CHUV ayant des résultats comparables (75% des  $\Delta t$  entre la réception et le prélèvement ( $n=3314$ ) étant  $<44$  minutes et  $<31$  minutes concernant les 12 patients) nous démontre que nos 2 populations sont certainement représentatives de toutes les prescriptions de TnT hs du CHUV.

Finalement, en ce qui concerne les TAT calculés pour les 12 patients, le fait qu'ils soient comparables à ceux calculés par le CHUV en 2017 renforce leur validité.

## 6 Remerciements

Je voudrais exprimer, avant tout, ma gratitude à Monsieur le Docteur Oliver Boulat, directeur du service de chimie clinique du CHUV, qui a eu l'amabilité de diriger ce mémoire et qui a pris le temps de répondre à mes questions.

Je remercie également Monsieur Pierre Chodanowski, pour avoir extrait les données sans lesquelles ce travail n'aurait pu être réalisé.

Et je remercie finalement Monsieur le Professeur Pedro Marques-Vidal, d'avoir accepté d'expertiser mon travail.

## 7 Bibliographie

1. Organisation mondiale de la santé : Statistiques sanitaires mondiales 2015. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/>
2. Nick Townsend, Lauren Wilson, Prachi Bhatnagar, Kremlin Wickramasinghe,, Mike Rayner, and Melanie Nichols. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. 2016.
3. Wong ND. Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nature Reviews Cardiology*. 25 mars 2014;11(5):276-89.
4. Office Fédéral de la Santé Publique (OFS) : Statistiques de santé 2016.
5. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*.
6. Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons, and co. Third universal definition of myocardial infarction. 2012;
7. Eugene Braunwald and David A. Morrow. Unstable Angina : Is It Time for a Requiem? 2013;
8. Christenson E, Christenson RH. Characteristics of cardiac troponin measurements: *Coronary Artery Disease*. déc 2013;24(8):698-704.
9. Recommendations du CHUV, 2013: Guide pratique du nouveau test hautement sensible du dosage de la troponine T au CHUV.
10. Heidenreich PA, Alloggiamento T, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA, Melsop K. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1 août 2001;38(2):478-85.
11. Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, Ferrini D, Pozzati A, Di Pasquale G, et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *American Heart Journal*. 1 déc 2000;140(6):917-27.
12. Apple FS, Collinson PO, for the IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. Analytical Characteristics of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays. *Clinical Chemistry*. 1 janv 2012;58(1):54-61.
13. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *European Heart Journal*. 2 févr 2011;32(4):404-11.

14. White H.D. Pathobiology of Troponin Elevations. *Journal of the American College of Cardiology*. Vol.57, No.24, 2011.
15. Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin level elevations not related to acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol*. nov 2013;10(11):623-34.
16. Twerenbold R, Jaffe A, Reichlin T, Reiter M, Mueller C. High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges? *European Heart Journal*. 1 mars 2012;33(5):579-86.
17. Apple FS. A New Season for Cardiac Troponin Assays: It's Time to Keep a Scorecard. *Clinical Chemistry*. 1 juill 2009;55(7):1303-6.
18. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical Validation of a High-Sensitivity Cardiac Troponin T Assay. *Clinical Chemistry*. 1 févr 2010;56(2):254-61.
19. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, et al. Utility of Absolute and Relative Changes in Cardiac Troponin Concentrations in the Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2011 Jul 12;124(2):136-45.
20. ACCF 2012 Expert Consensus Document on Practical Clinical Considerations in the Interpretation of Troponin Elevations- *ClinicalKey*.
21. Mueller M, Biener M, et al. Absolute and Relative Kinetic Changes of High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Acute Coronary Syndrome and in Patients with Increased Troponin in the Absence of Acute Coronary Syndrome. *Clinical Chemistry*. 2012 Jan;58(1):209-18.
22. Collinson P. O, Ming Heung Y, Gaze D, et al. Influence of Population Selection on the 99th Percentile Reference Value for Cardiac Troponin Assays. *Clinical Chemistry*. 2012 Jan;58(1):219-25.
23. Westermann D, Neumann JT, Sørensen NA, Blankenberg S. High-sensitivity assays for troponin in patients with cardiac disease. *Nat Rev Cardiol*. 6 avril 2017
24. Gualandro DM, Puelacher C, Mueller C. High-sensitivity cardiac troponin in acute conditions: Current Opinion in Critical Care. *oct 2014;20(5):472-7*.
25. Mair J. High-sensitivity cardiac troponins in everyday clinical practice. *World Journal of Cardiology*. 2014;6(4):175.
26. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *European Heart Journal*. 2012 Sep;33(18):2252-7
27. Katus H, Searle J, Giannitsis E. How to Use High-Sensitivity Cardiac Troponins in Acute Cardiac Care? *Conference Papers in Medicine*. 2013;2013:1-4.

28. Saenger AK, Beyrau R, Braun S, Cooray R, Dolci A, Freidank H, et al. Multicenter analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay. *Clinica Chimica Acta*. 11 avr 2011;412(9):748-54.
29. Mark R. Thomas, Gregory Y.H. Lip. *Novel Risk Markers and Risk Assessments for Cardiovascular Disease*. 2017;
30. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, Twerenbold R, Reiter M, Zellweger C, et al. One-Hour Rule-out and Rule-in of Acute Myocardial Infarction Using High-Sensitivity Cardiac Troponin T. *Archives of Internal Medicine*. 10 sept 2012;172(16):1211.
31. Chenevier-Gobeaux C, et al. High-sensitivity cardiac troponin assays: Answers to frequently asked questions. *Archives of Cardiovascular Disease*. 2015 Feb;108(2):132-149.
32. Wu AHB, Christenson RH, Greene DN, Jaffe AS, Kavsak PA, Ordonez-Llanos J, Apple FS. Clinical Laboratory Practice Recommendations for the Use of Cardiac Troponin in Acute Coronary Syndrome: Expert Opinion from the Academy of the American Association for Clinical Chemistry and the Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem*. 2018 Apr;64(4):645-655

## 8 Annexes

### 8.1 Stratégie d'extraction pour la sélection des patients

La stratégie d'extraction pour la sélection des patients se fera comme suit:

1. Identification de tous les patients et séjours pour chaque sous-projet ayant les tests respectifs effectués en 2016 et dans les services spécifiés (MOLIS). A noter que les informations sur le poids, la taille, la température corporelle, le tabagisme se trouvent aussi en partie dans MOLIS.
2. A partir de cette liste (1), sélectionner tous les patients qui ont accepté le Consentement Général (CG) (SAPPHIRE).
3. A partir de cette liste (1), obtenir les infos du dossier patient pour chaque sous-projets (SOARIAN).
4. A partir de cette liste (1) pour le sous-projet D, obtenir les infos sur la présence d'ECG (SEMA)
5. A partir de cette liste (1), obtenir la liste des diagnostics et comorbidités (AXYA - Diag)
6. A partir de cette liste (1), obtenir les infos des mouvements des patients (AXYA - Mvt)
7. A partir de cette liste (1), obtenir les infos des points APDRG des patients (AXYA - DRG)
8. Sélectionner les séjours pour chaque extractions pour lesquels un des tests principaux est présent et aussi les patients qui ont accepté le CG.
9. Codification des données pour les différentes extractions

#### Etape 1 :

Les extraits initiaux de MOLIS déterminent tous les patients avec un test BNP, HBA1C, CRP ou TNT (fichiers 20170508\_ITRC-256\_MOLIS.xlsx, 20170509\_ITRC-257\_MOLIS.xlsx, 20170509\_ITRC-258\_MOLIS.xlsx, 20170509\_ITRC-259\_MOLIS.xlsx).

#### Etape 2

L'extrait initial de SAPPHIRE détermine tous les patients avec une valeur du CG dans la BIL (fichier 20170411\_ITRC-260\_SAPPHIRE\_v2.xlsx).

#### Etape 3

Les extraits initiaux de SOARIAN déterminent tous les informations requises pour chaque sous-projet présentes dans le dossier patient (fichiers 20170509\_ITRC-263\_SOARIAN\_A.xlsx, 20170509\_ITRC-264\_SOARIAN\_B.xlsx, 20170509\_ITRC-265\_SOARIAN\_C.xlsx, 20170509\_ITRC-266\_SOARIAN\_D.xlsx).

#### Etape 4

L'extrait initial de SEMA liste les séjours et les dates des ECG pour le sous-projet D (fichier 20170509\_ITRC-267\_SEMA.xlsx). Le fichier contient 21'907 lignes pour 5'154 patients.

#### Etape 5

L'extrait initial de AXYA diagnostic liste les codes diagnostics et de procédures attribués pour les patients sélectionnés à l'étape 1 (fichier 20170515\_ITRC-270\_AXYA-Diag\_v2.xlsx). Le fichier contient 188'833 lignes pour 11'086 patients.

#### Etape 6

L'extrait initial de AXYA mouvement liste les mouvements pour les séjours sélectionnés à l'étape 1 (fichier 20170515\_ITRC-269\_AXYA-Mvt\_v2.xlsx). Le fichier contient 65'600 lignes pour 17'772 patients.

#### Etape 7

L'extrait initial de AXYA DRG liste les points APDRG, position LA et date de position LA pour les séjours sélectionnés à l'étape 1 (fichier 20170515\_ITRC-270\_partie2\_v2.txt). Le fichier contient 2'685'494 lignes.

#### Etape 8

Sélection des données pour chacun des fichiers ci-dessus en ne gardant que les patients ayant accepté le CG comme indiqué à l'étape 2 et que les séjours pour lesquels le test principal est présent.

#### Etape 9

Codage des données pour chacun des fichiers de l'étape 8. La clé de codage est la possession de VDE.