

J.P. MONASSIER, L. JACQUEMIN,  
O. ROTH, J.Y. WIEDEMANN  
Service de Cardiologie, Hôpital Emile Muller, MULHOUSE.

## Troponines T et I

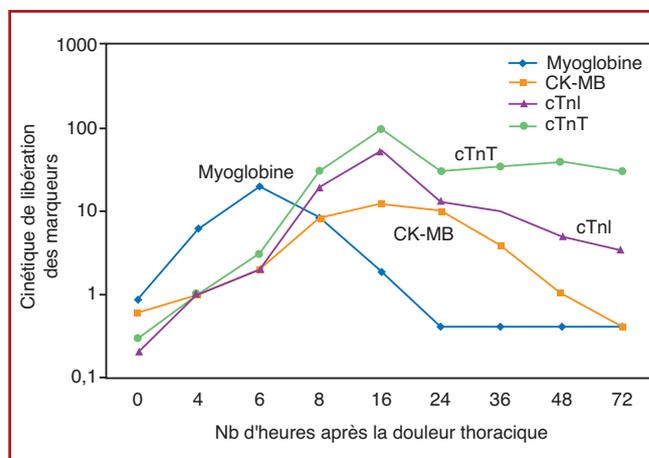
L'ischémie myocardique sévère et/ou prolongée provoque une atteinte de la membrane cellulaire externe qui laisse passer des éléments du contenu cytosolique, enzymatiques ou non, qui sont donc libérés dans la circulation sanguine. Ils peuvent y être dosés et leur élévation témoigne de l'existence et du degré de lésion myocardique. Parmi ceux qui ont été les plus utilisés, on peut citer par ordre chronologique les transaminases (GOT et GPT), la lactico-déshydrogénase (LDH), l'alpha hydroxybutyrate deshydrogénase (HBDH), la créatine phosphokinase (CPK) globale ou massique (CPK-MB), la myoglobine et, plus récemment, les troponines (Tn) T et I.

La CPK (et surtout la CPK-MB) et la myoglobine ont eu leur heure de gloire, mais elles ont été devancées par les troponines (T et I) qui leur sont au moins égales, voire supérieures en termes de sensibilité et de spécificité [1-3] et dont l'élévation prédit de façon plus précise les événements cliniques ultérieurs [3]. Les courbes classiques de libération des 4 principaux marqueurs sont représentées sur la *figure 1*.

Néanmoins, après un traitement thrombolytique, les trois marqueurs sont aussi performants pour prédire la réouverture du vaisseau en établissant le rapport entre la valeur initiale et celle à 60 minutes [5]. Ainsi, un rapport d'élévation à 60 minutes de 4 pour la myoglobine, de 3,3 pour la CPK et de 2 pour la TnI affirment le succès du traitement avec une valeur prédictive positive respectivement de 90, 88 et 87 %.

Il ne sera question ci-dessous que des troponines dont l'utilisation est devenue très prédominante, voire exclusive dans de nombreux centres, dans la mesure où les autres marqueurs apportent moins d'informations.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.



**Fig. 1 :** Cinétique moyenne de libération ne tenant pas compte de la perméabilité ou de l'occlusion du vaisseau épicaudique (d'après [4]).

Le complexe des troponines (TnC, TnT, TnI) est un ensemble d'éléments protéiques constitutifs du sarcomère qui participe à la régulation de la contraction cardiaque. Tous les travaux récents ayant trait aux SCA ont concerné les TnT et TnI. Il s'agit de marqueurs spécifiques de la souffrance myocardique car non exprimés dans le muscle squelettique. Les faux positifs par rapport au diagnostic d'ischémie myocardique aiguë sont le fait d'autres causes d'atteinte cardiaque directe ou indirecte (myocardites, embolies pulmonaires, choc septique, hémorragies méningées par souffrance cardiaque d'origine catécholergique, chimiothérapie notamment anthracycline).

### ■ TROPONINES AU COURS DES SCA SANS SUS-DECALAGE DE ST (SCA ST-)

Si le premier dosage de troponine est normal, un second est réalisé au cours des 6 heures suivantes. L'élévation de TnI ou

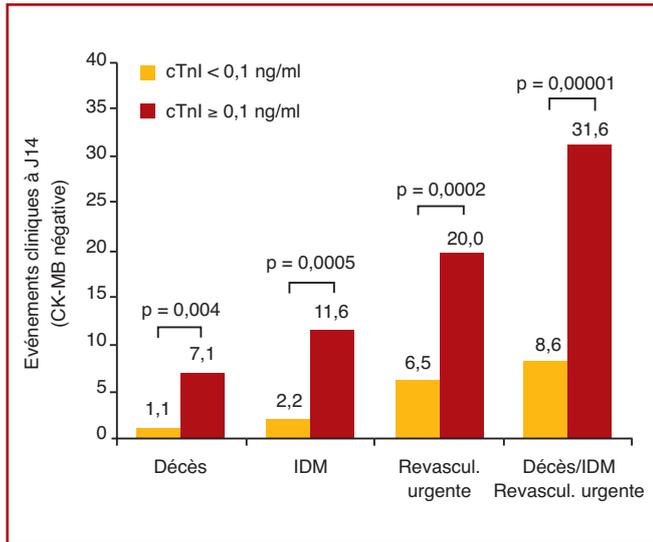


Fig. 2: SCA ST+ : TnI et évolution clinique à J14 (d'après [8]).

TnT définit un sous-groupe à plus haut risque et fait partie des scores TIMI et GRACE [6, 7]. A partir de l'étude TIMI 11B, Morrow montre que le risque de décès à 14 jours est multiplié par 7 si la TnI dépasse 0,1 ng/mL et que les événements cliniques combinés atteignent 32 % vs 8,6 % [8] (fig. 2). Ces chiffres se confirment avec un suivi beaucoup plus long de 5 ans, les courbes de survie ne devenant parallèles qu'après 3 ans [9].

Dans le score TIMI dédié aux SCA ST- [6] (tableau I), l'élévation de Tn a une valeur de 1 comme les autres facteurs de risque et, dans GRACE, elle a une valeur de 15 sur un total maximum de 258 [7]. Le risque d'événements combinés va de 4,7 % à 40,9 % lorsque le score TIMI passe de 0-1 à 6-7 [6].

Paramètre	p multivarié	Risque relatif	Int. conf.
Age ≥ 65 ans	0,001	1,75	1,35-2,25
Sténose coronaire	0,001	1,70	1,30-2,21
3 facteurs de risque coronarien	0,003	1,54	1,16-2,06
Modifications de ST	0,005	1,51	1,13-2,02
Au moins 2 épisodes angineux au cours des 24 heures	0,001	1,53	1,20-1,96
Aspirine au cours des 7 jours précédents	0,006	1,74	1,17-2,59
Marqueurs	0,001	1,56	1,21-1,99

Tableau I : Eléments du score TIMI dédié aux SCA ST- (d'après [6]).

## ■ TROPONINES AU COURS DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE AVEC SUS-DECALAGE DE ST (SCA ST+)

Les points suivants doivent être examinés :

### 1. – Troponine d'admission

Elle est classiquement considérée comme normale car l'artère coupable est occluse. Toutefois, dans un certain nombre de cas, elle est d'emblée élevée. Une élévation importante peut traduire une désobstruction spontanée du vaisseau par phénomène de lavage. Une élévation modérée a fait l'objet de plusieurs travaux et il apparaît qu'une Tn d'emblée modérément augmentée est un marqueur de pronostic défavorable. Matetzky [10], chez 110 patients consécutifs traités par angioplastie primaire, observe une TnI initiale élevée (> 0,4 ng/mL) chez 49,1 % d'entre eux (moyenne : 17 ± 54), chiffre voisin de celui d'autres auteurs [9-11] (tableau II).

Dans cette étude, il n'apparaît pas de différence de délai entre le groupe TnI+ et TnI- (respectivement 212 ± 186 mn vs 179 ± 171 mn ; p = 0,38) [10], alors que d'autres auteurs considèrent au contraire que l'élévation initiale de ce marqueur est liée au délai séparant le début de la douleur et l'admission [9, 11]. Ainsi, Giannitsis [11] observe un délai médian de 5,5 heures en cas de TnT+ contre 3,5 dans le cas contraire (p < 0,001) et le taux de TnT+ augmente régulièrement avec l'allongement du délai (fig. 3).

L'angiographie initiale ne montre pas de différence de flux (TIMI 2/3 : 38 vs 31 %) [8], mais on observe significativement plus de collatéralité en cas de Tn- [8]. Les patients se présentant avec une Tn+ évoluent plus défavorablement. Pour une valeur supérieure ou égale à un seuil de 0,4 ng/mL, Matetzky [10] et Giannitsis [11] constatent moins de flux TIMI 3 (respectivement 76 % vs 96 % et 75 vs 92 %) après angioplastie. En outre, même chez les patients en flux TIMI 3 postintervention, il existe une tendance (p = 0,08) à une moindre régression du segment ST [10]. Chez des patients thrombolysés, il avait été constaté un taux de désobstruction plus faible dans ce groupe de patients [9], résultat expliqué par un délai plus long sachant que l'efficacité de la thrombo-

%	Tn+	Tn-
Stubbs [9]	45	55
Matetzky [10]	49,1	50,9
Giannitsis [11]	45,7	54,3

Tableau II : SCA ST+ : Incidence de l'élévation initiale de Tn.

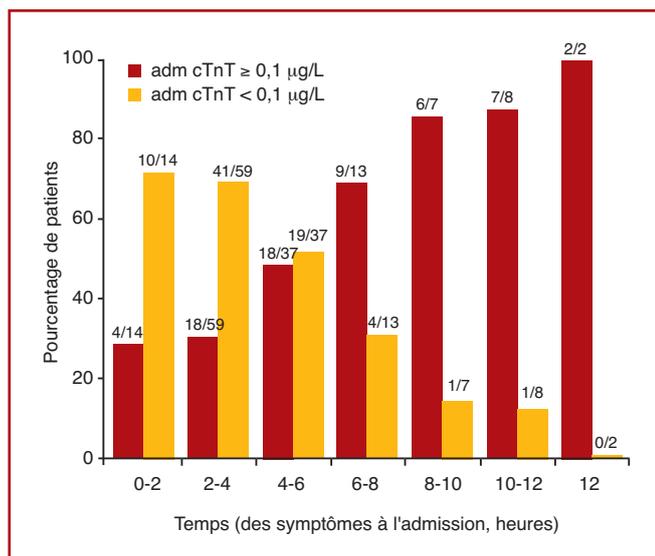


Fig. 3: SCA ST+. Elévation initiale de TnT et délai (d'après [11]).

lyse est dépendante de l'intervalle entre le début de la douleur et celui du traitement.

Les événements cliniques sont plus nombreux (30 % vs 9 % ;  $p = 0,006$ ) [10] et plus graves si Tn est élevée d'emblée. Au-delà d'un an, la mortalité du groupe avec TnI élevée est de 11 % vs 0 %. Les autres événements majeurs pris isolément ou combinés montrent une différence identique (fig. 4 et 5).

Stubbs [9] confirme une survie à long terme significativement plus basse chez les patients thrombolysés ayant une élévation de TnT dès l'admission (fig. 6).

L'explication de la valeur péjorative de ce marqueur pourrait être une ischémie plus sévère, un flux collatéral moindre et un moins bon résultat de la reperfusion [10, 11].

## 2. – Cinétique de libération des troponines (SCA ST+)

La concentration sérique de Tn suit une courbe biphasique avec un premier pic le premier jour résultant de la libération de la molécule stockée dans le cytoplasme et un plateau suivi d'un deuxième pic entre 72 et 96 heures consécutif à la dégradation des protéines de l'appareil contractile. Ce second pic est plus net avec TnT qu'avec TnI [11].

Si l'artère coupable est désobstruée précocement, le premier pic survient plus tôt (parfois dès la sortie du laboratoire de cardiologie interventionnelle), mais le second pic reste identique car il ne dépend pas du phénomène de lavage dû au rétablissement du flux (fig. 7).

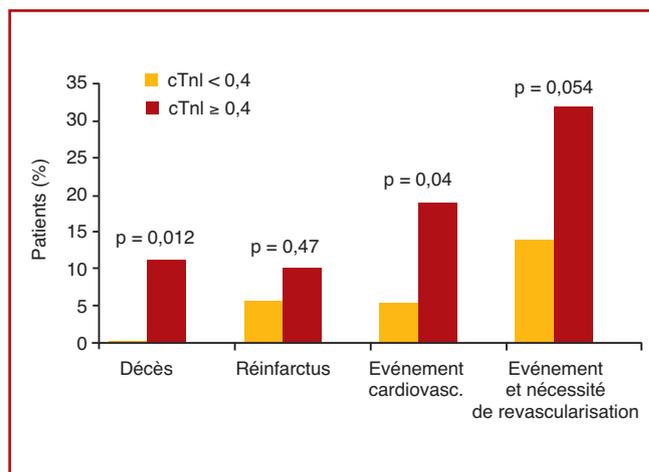


Fig. 4: SCA ST+; angioplastie primaire: événements à 425 ± 50 jours en fonction de l'élévation initiale ou non de TnI (d'après [10]).

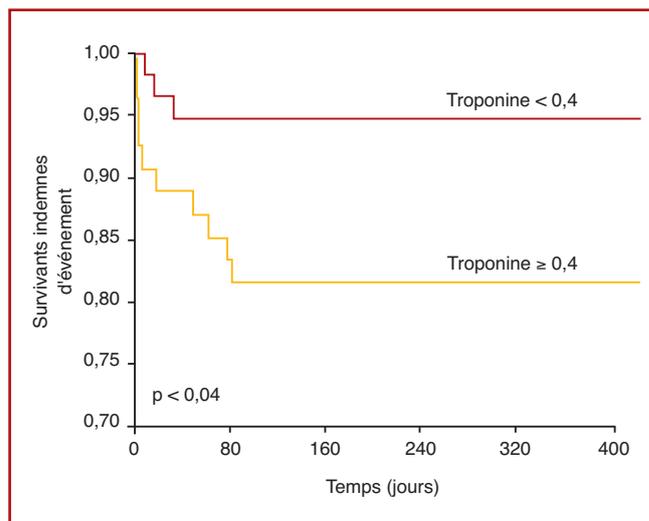


Fig. 5: SCA ST+; angioplastie primaire: survie sans événement à 425 ± 50 jours (d'après [10]).

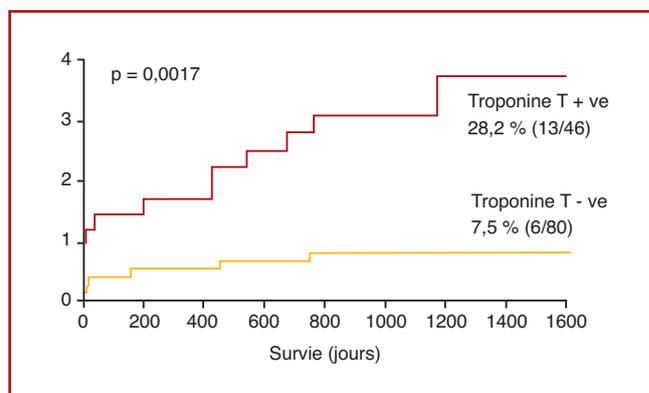


Fig. 6: Evolution à 5 ans après thrombolyse en fonction de l'élévation initiale de TnT (d'après [9]).

- Troponine+ et pronostic des SCA ST-.
- Elevation initiale de Tn et pronostic des SCA ST+.
- Une mesure de Tn à date fixe permet de mesurer la taille de l'infarctus et de prédire la fraction d'éjection "finale".

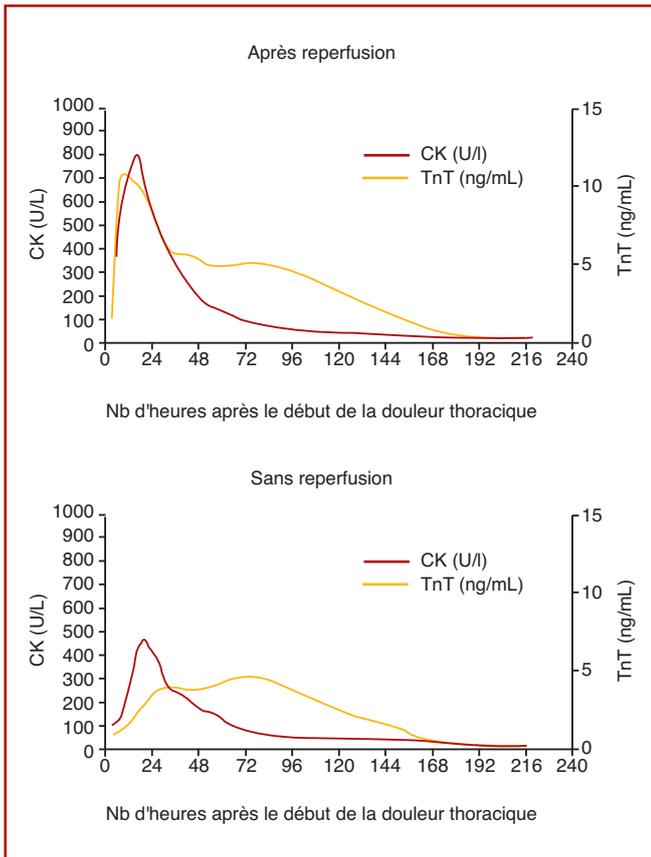


Fig. 7 : Cinétique de libération de TnT comparée à celle de CPK (d'après [12]).

Le plateau est toutefois inconstant après angioplastie directe [12] et on peut observer après un pic précoce de TnI une décroissance régulière pendant les jours suivants. Si le pic de Tn est observé dès l'admission, en cas de désobstruction spontanée du vaisseau responsable, le plateau et l'éventuel second pic ne seront pas influencés.

### 3. – Troponines et taille de l'infarctus

La durée plus prolongée de libération des Tn a conduit plusieurs auteurs à tenter de mesurer la taille de l'infarctus et la masse myocardique nécrosée à partir d'un dosage effectué après le premier pic. Les références en termes de taille d'in-

farctus ont été soit la mesure de la fraction d'éjection globale du ventricule gauche, l'aire sous la courbe de HBDH (utilisée dès les premières études de thrombolyse et considérée comme la référence enzymatique de la taille de la nécrose), la masse myocardique nécrosée mesurée en IRM ou encore l'étendue du défaut de fixation isotopique [13-16].

Rao, le premier [13], a montré qu'une valeur de TnT supérieure ou égale à  $2,48 \mu\text{g/L}$  entre 12 et 48 heures prédisait une fraction d'éjection inférieure à 40 % avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 92,9 %, mais à condition d'exclure les patients en insuffisance rénale (créatinine sérique  $> 220 \mu\text{mol/L}$ ). La valeur limite permettant de prédire une FEVG inférieure à 40 % à 3 mois est de  $2,98 \mu\text{g/L}$  (TnT) pour Panteghini [14] (sensibilité = 86,7 % ; spécificité = 81,4 %).

Les valeurs de TnI qui prédisent le mieux une FEVG isotopique à un mois inférieure à 40 % sont respectivement, en fonction de la date du prélèvement, de 150, 140, 130, 100, 77, 33 et 20 ng/mL à 3, 6, 9, 12, 24, 48 et 72 heures après une angioplastie directe (spécificité entre 92 et 98 %) [15]. Ce travail, issu de notre groupe, montre de façon très intéressante que le délai importe peu mais que les prélèvements de référence doivent être effectués à des moments identiques chez tous les patients. Licka [12] met en évidence une corrélation étroite entre le niveau de TnT à H72 et le nombre de segments non fixants en scintigraphie au thallium effectuée entre 6 et 8 jours après la phase aiguë, corrélation retrouvée par d'autres auteurs [16, 17] qui utilisent comme référence la taille de la zone infarctée en IRM réalisée entre J2 et J5.

Néanmoins, pour qu'un dosage unique de TnI ou TnT puisse être utilisable en pratique dans le but de mesurer la taille de l'infarctus, il faudrait que chaque centre procède à son étalonnage et établisse sa courbe de corrélation. Il semble séduisant de considérer comme critère de jugement la fraction d'éjection à distance de la phase aiguë (J30) pour permettre au processus de sidération de se résorber (bien que la sidération puisse ne disparaître que progressivement au cours des 6 premiers mois dans près de la moitié des cas) [18].

### ■ CONCLUSION

Les marqueurs de cytolysse myocardique les plus utilisés sont aujourd'hui les troponines. Leur utilisation ne se limite plus à une réponse en "positif" ou "négatif", mais doit permettre de

tenir compte de l'élévation initiale ou non et de leur cinétique au cours des 4 premiers jours.

Une élévation initiale au cours des SCA ST+ est un marqueur de plus mauvais pronostic. Le taux d'élévation est prédictif de la taille finale de l'infarctus à condition de définir un délai précis et de disposer d'un étalonnage propre à chaque centre ainsi que d'un critère de référence (FE à 6 mois par exemple). ■

## Bibliographie

1. COLLINSON PO, STUBBS PJ, KESSLER AC for the Multicenter Evaluation of Routine Immunoassay of Troponin T study (MERIT). Multicenter evaluation of the diagnostic value of cardiac troponin T, CK-MB mass, and myoglobin for assessing patients with suspected acute coronary syndromes in routine clinical practice. *Heart*, 2003 ; 89 : 280-6.
2. FESMIRE FM, CHRISTENSON RH, FODY EP, FEINTUCH TA. Delta creatine kinase-MB outperforms myoglobin at two hours during the emergency department identification and exclusion of troponin positive non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Emerg Med*, 2004 ; 44 : 12-9.
3. DE FILIPPI CR, TOCCHI M, PARMAR RJ *et al.* Cardiac Troponin T in chest pain unit patients without ischemic electrocardiographic changes : angiographic correlates and long-term clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*, 2000 ; 35 : 1827-34.
4. MORROW DA, CANNON CP, JESSE RL *et al.* National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines : clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation*, 2007 ; 115 : e356-e375.
5. TANASIEVIC MJ, CANNON CP, ANTMAN EM *et al.* Myoglobin, creatine-kinase-MB, and cardiac troponin-I 60 minute ratios predict infarct-related artery patency after thrombolysis for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 1999 ; 34 : 739-47.
6. ANTMANN EM, COHEN M, BERNINK PJLM *et al.* The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation myocardial MI. *JAMA*, 2000 ; 284 : 223-9.
7. GRANGER CB, GOLDBERG RJ, DABBOUS OH *et al.* for the Global Registry of Acute Coronary Events investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*, 2003 ; 163 : 2345-53.
8. MORROW DA, ANTMAN EM, TANASIEVIC M *et al.* Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina : a TIMI-11 B substudy. *J Am Coll Cardiol*, 2000 ; 36 : 1812-7.
9. STUBBS P, COLLINSON P, MOSELEY D, GREENWOOD T. Prognostic significance of admission Troponin T concentration in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 1996 ; 94 : 1291-7.
10. MATETZKY S, SHARIR T, DOMINGO M *et al.* Elevated Troponin I level on admission is associated with adverse outcome of primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation*, 2000 ; 102 : 1611-6.
11. GIANNITSIS E, MULLER-BARDORFF M, LEHRKE S *et al.* Admission Troponin T level predicts clinical outcomes, TIMI flow, and myocardial tissue perfusion after primary percutaneous intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation*, 2001 ; 104 : 630-5.
12. LICKA M, ZIMMERMANN R, ZEHELEIN J, DENGLER TJ, KATUS HA, KUBLER W. Troponin T concentrations 72 hours after myocardial infarction as a serological estimate of infarct size. *Heart*, 2002 ; 87 : 520-4.
13. RAO ACR, COLLINSON PO, CANEPA-ANSON R, JOSEPH SP. Troponin T measurement after myocardial infarction can identify left ventricular ejection of less than 40 %. *Heart*, 1998 ; 80 : 223-5.
14. PANTEGHINI M, CUCCIA C, BONETTI G, GIUBBINI R, PAGANI R, BNINI E. Single-point cardiac Troponin T at coronary care unit discharge after myocardial infarction correlates with infarct size and ejection fraction. *Clin Chem*, 2002 ; 49 : 1432-6.
15. OHLMANN P, MONASSIER JP, MICHOTÉY MO *et al.* Troponin I concentrations following primary percutaneous coronary intervention predict large infarct size and left ventricular dysfunction in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 2003 ; 168 : 181-9.
16. STEEN H, GIANNITSIS E, FUTTERER S, MERTEN C, JUENGER C, KATUS HA. Cardiac troponin T at 96 hours after acute myocardial infarction correlates with infarct size and cardiac function. *J Am Coll Cardiol*, 2006 ; 48 : 2192.
17. YOUNGER JF, PLEIN S, BARTH J, RIDGWAY JP, BALL SG, GREENWOOD JP. Troponin-I concentration 72 heures after myocardial infarction correlates with infarct size and presence of microvascular obstruction. *Heart*, 2007 ; 93 : 1547-51.
18. OTTERTVANGER JP, VAN'T HOF AWJ, RIEFFERS S *et al.* Long-term recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2001 ; 22 : 785-90.