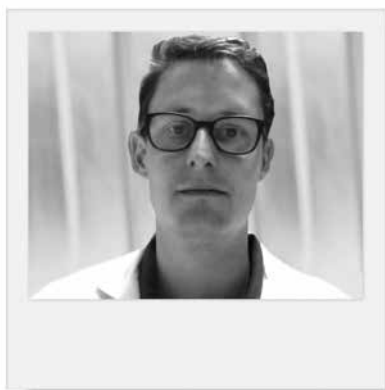


Les troponines non coronaires

RÉSUMÉ : L'élévation de la troponine est le reflet de l'existence d'un dommage myocardique sans pour autant prouver son origine coronarienne. L'infarctus de type 2 est défini comme un infarctus du myocarde secondaire à un déséquilibre entre une demande accrue en oxygène et une offre diminuée. En dehors des SCA, l'élévation de la troponine est fréquente, rencontrée dans de nombreuses pathologies. Il est primordial d'analyser la cinétique de la troponine en fonction du tableau clinique.

L'étude de la variation de la troponine entre l'admission du malade et H+6 semble pertinente pour discriminer les troponines d'origine coronarienne des troponines d'origine non coronarienne. Un delta < à 50 % est le plus souvent à rattacher à une origine non coronarienne (infarctus de type 2).



→ S. HESS

Service de Cardiologie,
Nouvel Hôpital Civil,
STRASBOURG.

L'infarctus du myocarde (IDM) est défini comme une modification dynamique de la troponine (Tn) (au-dessus du 99^e percentile mesuré dans une population de sujets sains). Cependant, l'interprétation du dosage de la Tn pour définir un infarctus de type 1 doit être associée à au moins un des critères suivants :

- symptomatologie clinique;
- modifications significatives du segment ST ou de l'onde T ou l'apparition d'un bloc de branche gauche;

- l'apparition d'ondes Q pathologiques;
- à l'imagerie, preuve d'une nouvelle perte de myocarde viable ou une anomalie de la contractilité régionale;
- identification d'un thrombus intracoronaire [1].

Ainsi, l'élévation de la Tn est extrêmement spécifique de l'existence d'un dommage myocardique sans pour autant prouver son origine coronarienne. Pour l'ESC/ACC [2], il existe ainsi cinq types d'infarctus (**tableau I**). L'infarctus de type 2 est défini comme un infarctus du

Type 1: IDM spontané

L'IDM spontané est dû à une rupture, ulcération, fissuration, érosion ou dissection d'une plaque d'athérome entraînant la formation d'un thrombus intraluminal dans une ou plusieurs coronaires, avec diminution du flux sanguin myocardique ou embolie plaquettaire aboutissant à une nécrose myocytaire. Une maladie coronarienne sous-jacente est habituellement présente.

Type 2: IDM secondaire

La nécrose myocardique est due à un déséquilibre en oxygène entre les apports et les demandes résultant d'une autre condition qu'une maladie coronaire sous-jacente.

Type 3: IDM suivi du décès lorsque les valeurs des biomarqueurs ne sont pas disponibles

Décès d'origine cardiaque précédé de symptôme suggérant une ischémie myocardique avec modifications électriques sans connaissance des dosages des biomarqueurs.

Type 4a: IDM secondaire à une angioplastie.

Type 4b: IDM secondaire à une thrombose de stent.

Type 5: IDM secondaire à un pontage aorto-coronarien.

TABEAU I : Classification universelle de l'infarctus du myocarde.

myocarde secondaire à un déséquilibre entre une demande accrue en oxygène et une offre diminuée. Ainsi, il existe de nombreuses causes de libération de la troponine secondaire à une souffrance myocardique sans cause coronarienne objectivée (**fig. 1**). L'utilisation de la

Tn hypersensible permet de détecter des dommages myocardiques mineurs, rendant son interprétation délicate. De cette façon, distinguer un infarctus de type 2 est difficile mais primordial, afin d'assurer un traitement rapide et adapté (**tableau II**).

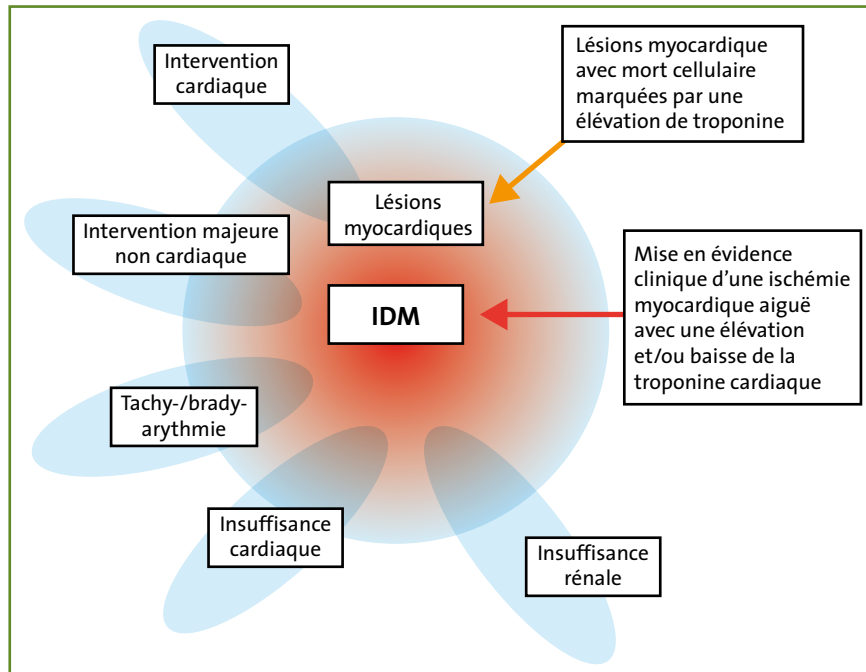


Fig. 1 : Représentation de différentes entités pouvant être associées soit à des lésions myocardiques, soit à l'IDM.

Causes cardiovasculaires	Causes extracardiales
● Contusion myocardique, chirurgie cardiaque, ablation par radiofréquence, mise en place d'un DAI, CEI, CEE ● Insuffisance cardiaque aiguë ● Embolie pulmonaire, hypertension pulmonaire sévère ● Pic hypertensif ● Dissection aortique ● Valvulopathie aortique sévère ● Cardiopathie hypertrophique ● Tachycardies, bradycardies sévères, chimiothérapies ● Myopéricardite ● Endocardite infectieuse ● Syndrome de Tako-Tsubo	● Accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique ● Insuffisance rénale chronique ● Rhabdomyolyse ● Toxiques (médicaments sympathomimétiques, chimiothérapie...) ● Hypotension artérielle/Choc ● Sepsis ● Exercice physique intense

TABLEAU II : Étiologies d'élévation de la troponine non coronariennes.

L'insuffisance cardiaque aiguë

L'élévation de la troponine est un facteur pronostique dans l'insuffisance cardiaque aiguë. En l'absence de SCA, la prévalence d'une élévation de la troponine dans l'insuffisance cardiaque est extrêmement variable, décrite selon les études entre 6 et 33 % des cas.

Le registre ADHERE [3] est composé de 67 924 patients présentant une insuffisance cardiaque aiguë. Il a exploré la relation entre les concentrations de troponine et la survenue d'événements indésirables. Dans ce travail, 4 240 patients (6,2 %) avaient un dosage de la troponine positif. Les caractéristiques cliniques et paracliniques de ces patients étaient marquées par une pression artérielle et une FEVG significativement plus basses que celles retrouvées dans le groupe contrôle. De plus, la mortalité intrahospitalière était significativement augmentée (8,0 vs 2,7 % ; $p < 0,001$) par rapport à ceux présentant une troponine négative. L'*odds ratio* était deux fois plus important (OR 2,55) indépendamment des autres facteurs prédictifs. De plus, dans l'insuffisance cardiaque chronique, l'élévation de la Tn est un facteur pronostique indépendant de mortalité à long terme [4].

Tachycardies

Il est également fréquent d'observer l'élévation de la troponine secondaire à des épisodes prolongés de tachycardies supraventriculaires, chez des sujets sans antécédent notable. Le principal mécanisme physiopathologique résulterait d'un raccourcissement de la diastole entraînant une ischémie sous-endocardique [5]. Dans les études animales, l'étirement myocardique pourrait représenter un autre mécanisme à l'origine de l'élévation de la Tn au cours des épisodes de tachycardies. Cette hypothèse est étayée par la description d'une corrélation entre l'élévation des

REVUES GÉNÉRALES

Explorations

peptides natriurétiques et de la Tn. Dans ce schéma, la libération de la Tn par le cardiomyocyte serait en rapport avec l'activation de molécules mécano-transductrices, faisant le lien entre la matrice extracellulaire et le cytosquelette intracellulaire. Cette élévation de la troponine pourrait également témoigner d'une vulnérabilité particulière à développer des troubles du rythme supraventriculaires. À titre d'illustration, les investigateurs de GISSI-AF ont objectivé qu'une élévation des marqueurs myocardiques (Tn, NT-proBNP ou MR-proANP) au décours d'un épisode de fibrillation atriale (FA) était un facteur prédictif de récurrence de FA [6].

Myopéricardite

L'élévation de la Tn a été rapportée chez 32 à 49 % des péricardites aiguës secondaires à un processus inflammatoire se développant au niveau de l'épicarde [7]. L'élévation de la Tn est le reflet des lésions myocardiques : ainsi, une péricardite aiguë avec des signes de myocardite (dysfonction myocardique régionale ou globale, ou élévation de la troponine) est appelée myopéricardite. Les patients présentant une myopéricardite sont en général plus jeunes, préférentiellement des hommes, avec des antécédents de syndrome fébrile associés à des symptômes gastro-intestinaux et/ou des myalgies et des signes électriques (suscélagage du segment ST). Ces malades ont plus fréquemment une dégradation de la fonction ventriculaire gauche et des épisodes d'arythmie. En revanche, les épanchements péricardiques sont moins fréquemment observés chez les patients présentant une myopéricardite par rapport aux péricardites isolées.

La physiopathologie des myocardites est mal comprise, et l'élévation de la Tn est extrêmement variable. La myocardite est essentiellement secondaire à une infection virale ou à une réponse auto-immune post-infection. Il existe

également une augmentation de la prévalence du vasospasme coronarien chez les patients présentant une myocardite. L'inflammation myocardique, la persistance de l'infection virale, ou les deux, peuvent être responsables de trouble de la vasomotricité coronarienne et favoriser les vasospasmes coronariens [8]. L'augmentation de la Tn est le reflet de l'atteinte inflammatoire myocardique ; mais contrairement aux syndromes coronariens, l'élévation de la Tn ne semble pas impacter le pronostic. À 12 mois, l'incidence des complications est similaire chez les patients ayant présenté une péricardite ou une myopéricardite [9].

Embolie pulmonaire

L'élévation de la troponine est associée à un plus mauvais pronostic dans l'embolie pulmonaire. Une méta-analyse [10], regroupant 1 985 patients présentant une embolie pulmonaire, objective qu'une élévation de la Tn est associée à une augmentation de la mortalité à court terme. La mortalité est majorée y compris chez les patients hémodynamiquement stables. Ainsi, le dosage de la Tn, tout comme celui du BNP, permet de stratifier le risque lors de la prise en charge de l'embolie pulmonaire. Dans ce contexte, l'élévation de la Tn est probablement multifactorielle. La dilatation du ventricule droit et l'augmentation du stress pariétal secondaire à l'augmentation des résistances pulmonaires sont des causes possibles d'augmentation de la troponine.

Dans une étude prospective menée par Meyer *et al.* [11], en double aveugle, incluant 36 patients présentant une embolie pulmonaire, 63 % des patients avec une dilatation ventriculaire droite en échocardiographie ont un dosage de troponine positif. Néanmoins, dans cette étude, 29 % des patients avec une élévation de la Tn ont un diamètre télé-diastolique du ventricule droit normal. Ainsi, une élévation de la Tn au décours

d'une embolie est fréquemment associée à une dilatation du ventricule droit (p à 0,009). Aussi, d'autres mécanismes que l'élévation du stress pariétal sont à prendre en compte. Dans le contexte de l'EP, il est probable que l'augmentation de la Tn puisse également être secondaire à l'hypoxie, à la tachycardie (diastole courte) à une diminution du débit cardiaque, entraînant une diminution de la perfusion coronarienne ou encore à une embolie paradoxale via un foramen ovale perméable.

Syndrome de Tako-Tsubo

La prévalence de la cardiopathie de stress est évaluée à 0,7 %-2,5 % des patients hospitalisés pour suspicion d'un syndrome coronarien aigu [12]. Typiquement, il s'agit d'une femme, âgée, ayant présenté un stress émotionnel ou physiologique. Les patients présentent une douleur thoracique ou une dyspnée. L'élévation de la troponine est souvent modeste et discordante avec les troubles de la cinétique segmentaire (majoritairement une hyperkinésie basale et une ballonnisation apicale), l'altération de la FEVG objectivée à l'échographie cardiaque et l'importance de l'élévation des marqueurs d'activation neurohormonale (NT-pro BNP, BNP). Une élévation de la Tn T supérieure à 6 ng/mL, ou de la Tn I supérieure à 15 ng/mL rend peu probable le diagnostic de Tako-Tsubo [13].

Accident vasculaire cérébral (AVC)

L'élévation de la troponine a été rapportée dans les accidents vasculaires cérébraux ischémiques, hémorragiques et les hémorragies sous-arachnoïdiennes [14]. Une méta-analyse incluant 2 901 patients objective une élévation de la troponine chez 18 % des patients présentant un AVC [15]. La prévalence en fonction des études varie de 0 à 35 % en fonction des

POINTS FORTS

- ➞ L'élévation de la troponine est extrêmement spécifique de l'existence d'un dommage myocardique sans pour autant prouver son origine coronarienne.
- ➞ Il existe de nombreuses causes de libération de la troponine secondaire à une souffrance myocardique sans cause coronarienne objectivée.
- ➞ L'élévation de la troponine est un facteur pronostique dans les pathologies cardiaques et extracardiaques.
- ➞ Le dosage isolé de la troponine ne permet pas de discriminer une élévation de la troponine d'origine coronarienne ou d'origine non coronarienne.
- ➞ L'étude de la variation de la troponine permettrait de discriminer davantage l'origine coronarienne de la troponine.

critères d'exclusion et des valeurs diagnostiques du dosage de la Tn.

Les patients présentant un AVC ont une mortalité plus élevée dans le cas d'une élévation concomitante de la troponine. De même, le taux d'élévation de la Tn semble être en relation avec la sévérité de l'AVC. La mortalité est augmentée essentiellement par une majoration des événements cardiovasculaires, notamment la maladie coronaire. Les dommages myocardiques après un AVC peuvent être liés à une majoration des catécholamines circulantes secondaire à une élévation brutale des pressions intracrâniennes (activation sympathique, libération de calcium intracellulaire, dommage myocardique réversible) à l'origine du développement d'une cardiopathie catécholaminergique d'intensité variable. Le pronostic neurologique est péjoratif lors d'une élévation de la Tn [16]. La Tn apparaît comme un facteur de risque indépendant de mortalité [15].

Insuffisance rénale

Les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, ou en hémodialyse, ont souvent une élévation de la Tn en dehors de tout syndrome coronarien aigu [17].

Une étude objective, chez des patients insuffisants rénaux sévères asymptomatiques, une Tn HS positive dans 100 % des cas [18]. Les hypothèses sont multiples : une ischémie myocardique silencieuse, en particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique ou hypertrophique, une dysfonction ventriculaire gauche, une élévation des pressions de remplissage gauche, une atteinte de la microcirculation (essentiellement chez le patient diabétique), une hyperuricémie, une dysfonction endothéliale, une hypovolémie prolongée en rapport avec les séances d'hémodialyse, ou des anomalies du catabolisme de la Tn liée à l'insuffisance rénale. Les concentrations de Tn peuvent varier en fonction des membranes de dialyse utilisées. Une élévation isolée de la Tn est un facteur de mauvais pronostic. Le diagnostic de SCA est de surcroît difficile dans ce contexte, d'autant plus que la prévalence de la maladie coronaire est élevée chez ces patients (environ 70 %).

Intérêt de l'étude du delta de variation de la Tn

Le dosage isolé de la Tn ne permet pas de discriminer une élévation de la troponine d'origine coronarienne ou d'ori-

gine non coronarienne. Ainsi, un travail mené à Strasbourg par le Dr O. Hop a évalué l'intérêt de l'étude de la variation de la troponine à partir d'un registre monocentrique rétrospectif de 275 patients, admis en USIC pour des symptômes évocateurs d'ischémies myocardiques et ayant bénéficié d'au moins deux dosages de Tn ultrasensibles. Les patients sont classés en quatre groupes d'étiologies différents :
 – étiologie cardiaque coronaire et angor instable ;
 – étiologie cardiaque non coronaire ;
 – étiologie non cardiaque documentée ;
 – étiologie indéterminée.

L'analyse par courbe ROC montre que deltaTncH6-H0 a une valeur diagnostique significative pour la prédiction d'un syndrome coronarien aigu par rapport aux autres groupes (AUC = 0,68 ; p = 0,001 ; n = 124) et par rapport à une étiologie cardiaque non coronarienne (groupe 2) (AUC = 0,64 ; p = 0,023 ; n = 95). Les seuils optimaux de deltaTncH6-H0 absolus pour la prédiction d'un syndrome coronarien aigu vs les trois autres groupes est de 0,02 µg/L (sensibilité 67 %, spécificité 76 %) et vs le groupe 2 de 0,04 µg/L (sensibilité 61 %, spécificité 80 %). Ainsi, le seuil diagnostique du deltaTnc I US, mesuré entre l'admission et H6 pour identifier une pathologie coronarienne au sein d'une population de patients cardiaques, est plus élevé qu'en l'absence de pathologie cardiaque. En pratique, une élévation de la troponine inférieure à 50 % de la valeur seuil est le plus souvent à rattacher à une origine non coronarienne (infarctus de type 2).

Conclusion

En dehors des SCA, l'élévation de la troponine est fréquente, rencontrée dans de nombreuses pathologies. Il est primordial d'analyser la cinétique de la troponine en fonction du tableau clinique. L'étude de la variation de la troponine

REVUES GÉNÉRALES

Explorations

entre l'admission du malade et H+6 semble pertinente pour discriminer les troponines d'origine coronarienne des troponines d'origine non coronarienne. Un delta < à 50 % est le plus souvent à rattacher à une origine non coronarienne (infarctus de type 2).

Bibliographie

1. AGEWALL S, GIANNITIS E, JERNBERG T *et al.* Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J*, 2011;32:404-411.
2. THYGESEN K, ALPERT JS, WHITE HD, Joint ESCAAHAWHFTFFRoMI. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2007;28:2525-2538.
3. PEACOCK WFT, DE MARCO T, FONAROW GC *et al.* Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med*, 2008;358:2117-2126.
4. TSUTAMOTO T, KAWAHARA C, NISHIYAMA K *et al.* Prognostic role of highly sensitive cardiac troponin I in patients with systolic heart failure. *Am Heart J*, 2010;159:63-67.
5. JEREMIAS A, GIBSON CM. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med*, 2005;142:786-791.
6. LATINI R, MASSON S, PIRELLI S *et al.* Circulating cardiovascular biomarkers in recurrent atrial fibrillation: data from the GISSI-atrial fibrillation trial. *J Intern Med*, 2011;269:160-171.
7. BRANDT RR, FILZMAIER K, HANRATH P. Circulating cardiac troponin I in acute pericarditis. *Am J Cardiol*, 2001;87:1326-1328.
8. YILMAZ A, MAHRHOLDT H, ATHANASIADIS A *et al.* Coronary vasospasm as the underlying cause for chest pain in patients with PVB19 myocarditis. *Heart*, 2008;94:1456-1463.
9. IMAZIO M, CECCHI E, DEMICHELIS B *et al.* Myopericarditis versus viral or idiopathic acute pericarditis. *Heart*, 2008;94:498-501.
10. BECATTINI C, VEDOVATI MC, AGNELLI G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*, 2007;116:427-433.
11. MEYER T, BINDER L, HRUSKA N *et al.* Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2000;36:1632-1636.
12. PILGRIM TM, WYSS TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: A systematic review. *Int J Cardiology*, 2008;124:283-292.
13. SHARKEY SW, LESSER JR, MENON M *et al.* Spectrum and significance of electrocardiographic patterns, troponin levels, and thrombolysis in myocardial infarction frame count in patients with stress (takotsubo) cardiomyopathy and comparison to those in patients with ST-elevation anterior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2008;101:1723-1728.
14. SANDHU R, ARONOW WS, RAJDEV A *et al.* Relation of cardiac troponin I levels with in-hospital mortality in patients with ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, and subarachnoid hemorrhage. *Am J Cardiol*, 2008;102:632-634.
15. KERR G, RAY G, WU O *et al.* Elevated troponin after stroke: a systematic review. *Cerebrovascular Diseases*, 2009;28:220-226.
16. AY H, KOROSHETZ WJ, BENNER T *et al.* Neuroanatomic correlates of stroke-related myocardial injury. *Neurology*, 2006;66:1325-1329.
17. KHAN NA, HEMMELGARN BR, TONELLI M *et al.* Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end-stage renal disease: a meta-analysis. *Circulation*, 2005;112:3088-3096.
18. JACOBS LH, VAN DE KERKHOF J, MINGELS AM *et al.* Haemodialysis patients longitudinally assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and cardiac troponin I assays. *Ann Clin Biochem*, 2009;46:283-290.

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