

REVUES GÉNÉRALES

Biomarqueurs

Troponine ultrasensible : où s'arrêter ?

RÉSUMÉ : Le développement de nouvelles technologies permet le dosage de quantités infimes de troponine (Tn). Sur le plan clinique, le dosage de la Tn ultrasensible pourrait permettre d'identifier plus aisément les patients présentant un SCA et de les orienter plus précocement vers une filière de cardiologie ou de cardiologie interventionnelle.

Conséquence d'une spécificité réduite, en l'absence de réflexion clinique préalable, le prix à payer pourrait être l'engorgement de ces filières par des patients présentant des dommages myocardiques, non ischémiques, secondaires à d'autres pathologies.

Associées à la présence de nombreux facteurs de risque cardiovasculaires, à l'altération de la fonction rénale ou à l'existence d'un syndrome inflammatoire, ces élévations minimales de la Tn sont à long terme associées à un pronostic cardiovasculaire défavorable.



→ O. MOREL

Pôle d'Activité Médico-Chirurgicale
Cardiovasculaire,
Nouvel Hôpital Civil,
STRASBOURG.

L'utilisation de la troponine (Tn) comme biomarqueur de référence permettant le diagnostic de syndrome coronarien aigu (SCA) fait partie de notre pratique clinique courante depuis le début des années 2000. Pour l'ESC/ACC, la mise en évidence d'une élévation dynamique "*rise and fall*" de la Tn (> valeur du 99^e percentile mesurée dans une population de sujets sains, pour des tests possédant une précision satisfaisante [coefficient de variance < 10 %]), est un élément central de la définition universelle de l'infarctus du myocarde [1, 2].

Néanmoins, l'interprétation du dosage de la Tn doit s'intégrer dans un scénario clinique compatible avec le diagnostic de SCA. En effet, si l'élévation de la Tn est extrêmement spécifique de l'existence de dommage myocardique, elle ne témoigne pas pour autant de façon automatique d'une étiologie ischémique.

Aussi, si l'élévation de la Tn chez un patient présentant une arythmie

supraventriculaire rapide, un sepsis, une urgence hypertensive, une insuffisance cardiaque congestive, une embolie pulmonaire... traduit bien l'existence de dommages myocardiques, possiblement associés à un pronostic défavorable (type 2 ou infarctus du myocarde secondaire), elle ne signifie pas pour autant que le patient présente un SCA ou qu'il faille entreprendre un traitement de SCA. Au contraire, chez un patient présentant un contexte clinique compatible avec un SCA, une élévation de la Tn au-delà du 99^e percentile permet d'établir un diagnostic de nécrose myocardique ischémique (type 1 ou infarctus du myocarde spontané) et de mettre en route la stratégie thérapeutique la plus adaptée.

Dosage de la troponine ultrasensible

Jusqu'à peu, la plupart des tests utilisés était incapable de détecter de façon fiable et reproductible des valeurs faibles de Tn (< 0,04 ng/mL). Plusieurs avancées technologiques récentes

REVUES GÉNÉRALES

Biomarqueurs

(diminution du bruit de fond par détection de fluorescence photonique, utilisation de nanoparticules permettant d'augmenter la surface d'interaction entre l'anticorps et l'antigène, augmentation des seuils de détections des Ac marquées...) ont permis de diminuer d'un facteur 10 à 50 les seuils de détection. Les tests les plus performants sont ainsi capables de détecter la Tn dans le sérum de sujets sains avec une valeur du 99^e percentile de 0,010 ng/mL et une limite de détection de 0,0005 ng/mL [3].

Intérêt clinique du dosage de la troponine ultrasensible

Idéalement, le dosage de la troponine ultrasensible devrait permettre :

- de dépister de façon sensible et précoce aux urgences les patients présentant un infarctus du myocarde,
- d'éviter chez les patients à Tn initialement négative la réalisation d'un deuxième dosage,
- de mettre en œuvre plus rapidement la stratégie thérapeutique adaptée chez les patients présentant un SCA authentique.

A l'inverse, en l'absence de réflexion préalable sur le contexte clinique, le risque lié au dosage non contrôlé de la Tn ultrasensible est d'engorger les filières de cardiologie ou de cardiologie interventionnelle avec des patients présentant des dommages myocardiques secondaires, non imputables à des SCA.

Apport du dosage de la troponine ultrasensible dans le diagnostic d'infarctus du myocarde

Aux urgences, par rapport aux méthodes standard, l'abaissement du seuil de Tn au 99^e percentile de la valeur mesurée chez les volontaires sains (0,03 ng/mL) pourrait permettre

d'améliorer la sensibilité du diagnostic d'infarctus du myocarde de 13 % au prix d'une réduction de 9 % de la spécificité. Dans cette étude, l'élévation de la Tn ultrasensible était aussi précoce que celle de la myoglobine [4]. Dans le travail de Kavsak *et al.* (n = 448), l'abaissement du seuil de Tn de 0,1 ng/mL à 0,04 ng/mL permet l'identification supplémentaire de 65 patients (15 %). Un nouvel abaissement du seuil à 0,02 ng/mL permet d'identifier 96 nouveaux patients présentant une élévation minimale de la Tn [5].

Impact du dosage de la troponine ultrasensible sur la précocité du diagnostic de SCA

L'impact du dosage de la Tn ultrasensible sur la rapidité du diagnostic de SCA a également été étudiée. Dans l'étude de Melanson, 103 patients, évalués selon une méthode standard (seuil de détection 0,1 ng/mL), présentent des taux normaux de Tn et une élévation secondaire de la Tn. Chez les mêmes patients, l'utilisation d'une méthode ultrasensible (seuil de détection 0,04 ng/mL) permet la détection sur le premier prélèvement de valeurs anormales dans 61 % des cas [6]. Pour ces auteurs, le gain de temps nécessaire à l'établissement du diagnostic de SCA serait de 30 minutes avec la méthode ultrasensible. Néanmoins, dans ce travail, la méthode ultrasensible utilisée ne paraît pas suffisamment sensible pour éviter la réalisation d'un deuxième prélèvement.

Impact de l'abaissement du seuil de la troponine dans la stratification du risque et la prise en charge thérapeutique des SCA

Plusieurs analyses *post hoc* d'études importantes menées chez des patients présentant des SCA (FRISC II,

TACTICS TIMI 18) ont pu établir que l'abaissement du seuil de Tn permettrait de mieux identifier les patients les plus à risque de présenter une récurrence d'événements cardiovasculaires majeurs au cours du suivi. L'utilisation de méthodes ultrasensibles pourrait également permettre d'identifier au mieux les patients nécessitant une prise en charge invasive [7, 8].

Valeur pronostique des élévations minimales de troponine

Dans le travail de Kavsak, le risque relatif de survenue d'un événement cardiovasculaire au cours du suivi (décès, infarctus du myocarde et insuffisance cardiaque à 8 ans) est de 3,6 pour un seuil de Tn à 0,1 ng/mL, de 2,4 pour un seuil de 0,04 ng/mL et de 1,7 pour un seuil de 0,02 ng/mL [5]. S'il existe bien une diminution progressive du risque relatif des seuils les plus élevés vers les seuils plus bas de Tn, une élévation même minimale de la Tn est associée à un pronostic cardiovasculaire défavorable. Ces données ont également été retrouvées dans des études plus larges [8], y compris chez le sujet de plus de 70 ans supposé indemne de coronaropathie [9]. Sur le fond, la description récente d'élévations minimales de la Tn chez le sujet sain ou chez le sujet présentant une coronaropathie "stable" pourrait être lourde de conséquences cliniques, les éléments discriminants entre coronaropathie "stable" ou "instable" devenant de plus en plus ténus.

Dans le travail de Zethelius, chez des patients de plus de 70 ans, asymptomatiques, indemnes d'antécédents cardiovasculaires, le risque relatif de survenue d'un décès ou d'un premier événement coronarien à 10,4 ans est de 2,1 pour des valeurs de Tn > 0,04 ng/mL, et de 1,5 pour le seuil le plus bas (Tn > 0,021 ng/mL) (p < 0,05) [9]. Chez

les patients présentant un angor stable et une fonction systolique ventriculaire gauche préservée inclus dans l'étude PEACE (*Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme inhibition*) ($n = 3679$), la mesure des concentrations de Tn T ultrasensible a été réalisée (Cobas e 411, Roche Diagnostics) [10]. L'impact d'une élévation minimale de la Tn sur la survenue d'événements cardiovasculaires a été examiné au terme d'un suivi de 5,2 ans. Des valeurs de Tn T supérieures aux valeurs limites de détection ($0,001 \mu\text{g/L}$) sont retrouvées chez 97,7 % des sujets. Pour 11,1 % d'entre eux ($n = 407$), les valeurs sont supérieures aux valeurs du 99^e percentile mesurées chez des sujets sains ($0,0133 \mu\text{g/L}$). La cohorte a ensuite été subdivisée en quatre sous-groupes en fonction des taux de Tn T ultrasensible.

Dans ce travail, des taux plus élevés de Tn T ont été observés chez les hommes, chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, un syndrome inflammatoire, une altération modérée de la fonction rénale, une élévation du BNP. De même, une prescription moindre d'aspirine ou de statines est observée chez les patients présentant les élévations les plus marquées de Tn. Après ajustement pour les autres paramètres prédictifs d'événements (âge, sexe, CRPus, tabagisme actif, NT-proBNP), un risque accru de décès et d'insuffisance cardiaque est observé chez les patients présentant les élévations les plus importantes de Tn (quartiles 3 et 4/quartile 1) (fig. 1).

Curieusement, aucun impact d'une élévation minimale de la Tn sur un risque accru d'infarctus du myocarde n'a pu être établi dans cette étude. Au total, cette étude a permis d'établir que des taux très faibles de Tn T étaient détectables chez la quasi-totalité des patients présentant un angor stable. Associé à de nombreux facteurs de

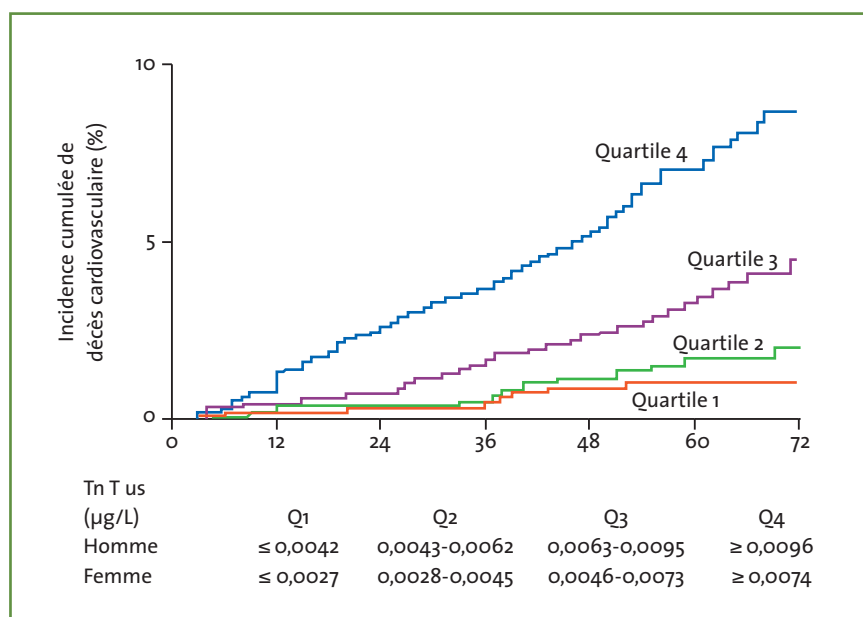


FIG. 1: Incidence des décès d'origine cardiovasculaire chez des patients coronariens stables présentant des élévations minimales de Tn T. Une surmortalité cardiovasculaire est observée au terme d'un suivi de 5,2 ans chez les patients des quartiles 3 (Tn T comprise entre $0,0063$ et $0,0095 \mu\text{g/L}$) et 4 (Tn T $> 0,0096 \mu\text{g/L}$) par rapport aux patients du quartile 1 (Tn T $< 0,0042 \mu\text{g/L}$). D'après [10].

risque cardiovasculaires, cette élévation minimale de la Tn permet d'individualiser un sous-groupe de patients à risque cardiovasculaire accru. Au niveau physiopathologique, cette élévation minimale de la Tn pourrait être la conséquence de multiples épisodes spontanément résolutifs d'ischémie myocardique, de micro-infarctissements, de processus inflammatoires, d'apoptose des cardiomyocytes, d'une altération de la fonction rénale ou encore d'une majoration de la tension pariétale myocardique [10].

Conclusion

L'enjeu du développement du dosage de la Tn ultrasensible est de permettre d'identifier plus aisément les patients présentant un SCA et de les orienter plus précocement vers une filière de cardiologie ou de cardiologie interventionnelle. En l'absence de réflexion clinique préalable, le prix à payer pourrait être l'engorgement de

ces filières par des patients présentant des dommages myocardiques, non ischémiques, secondaires à d'autres pathologies.

Au niveau physiopathologique, la détection de concentrations minimales de Tn chez le sujet présumé sain ou chez le patient présentant un angor stable pourrait être la conséquence de multiples facteurs incluant des micro-infarctissements, des phénomènes inflammatoires, l'apoptose de cardiomyocytes ou l'altération des conditions de charge. Sur le plan nosologique, ce concept remet largement en cause les définitions actuelles des syndromes coronariens aigus.

Bibliographie

- 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: e356-75.

REVUES GÉNÉRALES

Biomarqueurs

POINTS FORTS

- ➞ Le développement de nouvelles technologies permet le dosage de quantités infimes de troponine, y compris chez le sujet supposé sain.
- ➞ Ces tests pourraient conduire à un diagnostic plus précoce de SCA et à une mise en route plus rapide de la stratégie thérapeutique adaptée.
- ➞ *A contrario*, le risque inhérent à l'utilisation non réfléchie de ces marqueurs serait de conduire à une "troponite", véritable "embolisation" des filières de cardiologie par des patients présentant des dommages myocardiques secondaires, non ischémiques.
- ➞ Néanmoins, cette élévation même minime de la troponine, associée à de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire, est prédictive à long terme d'un risque accru d'événements.
- ➞ Sur le plan nosologique, la détection de quantités minimales de Tn chez le patient présentant un angor stable invite à redéfinir les frontières ténues séparant coronaropathie stable et instable.

2. ALPERT JS, THYGESEN K, ANTMAN E *et al.* Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36: 959-969.
3. WU AH, JAFFE AS. The clinical need for high-sensitivity cardiac troponin assays for acute

coronary syndromes and the role for serial testing. *Am Heart J*, 2008; 155: 208-214.

4. AMODIO G, ANTONELLI G, VARRASO L *et al.* Clinical impact of the troponin 99th percentile cut-off and clinical utility of myoglobin measurement in the early management of chest pain patients admitted to the Emergency Cardiology Department. *Coron Artery Dis*, 2007; 18: 181-186.

5. KAVSAK PA, NEWMAN AM, LUSTIG V *et al.* Long-term health outcomes associated with detectable troponin I concentrations. *Clin Chem*, 2007; 53: 220-227.
6. MELANSON SE, MORROW DA, JAROLIM P. Earlier detection of myocardial injury in a preliminary evaluation using a new troponin I assay with improved sensitivity. *Am J Clin Pathol*, 2007; 128: 282-286.
7. VENGE P, LAGERQVIST B, DIDERHOLM E *et al.* Clinical performance of three cardiac troponin assays in patients with unstable coronary artery disease (a FRISC II sub-study). *Am J Cardiol*, 2002; 89: 1035-1041.
8. MORROW DA, CANNON CP, RIFAI N *et al.* Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA*, 2001; 286: 2405-2412.
9. ZETHELIUS B, JOHNSTON N, VENGE P. Troponin I as a predictor of coronary heart disease and mortality in 70-year-old men: a community-based cohort study. *Circulation*, 2006; 113: 1071-1078.
10. OMLAND T, DE LEMOS JA, SABATINE MS *et al.* A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2009; 361: 2538-2547.

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