

Troponine hyper sensible et syndromes coronariens aigus non ST plus



O. NALLET



X. MARCAGGI

O. NALLET (Le Raincy-Montfermeil), X. MARCAGGI (Vichy),
S. ANDRIEU (Avignon), B. JOUVE (Aix en Provence),
M. YASSINE (Metz-Thionville)

Les douleurs thoraciques sont le 1er motif d'appel au SAMU, le 2ème motif de consultation dans un service d'Urgences. 6 % des syndromes coronariens aigus (SCA) ne sont pas diagnostiqués et renvoyés à domicile avec une mortalité 2 à 3 fois supérieure à celle des patients hospitalisés.

Les progrès technologiques ont permis de développer un dosage très performant de la troponine qui remplace progressivement les techniques conventionnelles (1). La troponine hypersensible (TnHs) facilite la prise en charge des douleurs thoraciques et réduit le temps de passage dans les services d'Urgences. Elle permet un diagnostic plus précis et plus précoce des SCA. A l'inverse, si elle est mal prescrite sans analyse clinique préalable, son interprétation peut être difficile et conduire à des prises en charge inappropriées.

Les objectifs de la prise en charge des douleurs thoraciques

- Porter le diagnostic de SCA (« rule in ») avec un niveau de certitude suffisant pour débiter un traitement approprié. Ces traitements en l'absence de SCA entraînent un surrisque hémorragique.
- Exclure un SCA (« rule out ») avec un faible risque d'erreurs.
- Sans oublier les autres causes de douleurs thoraciques.

La troponine est le biomarqueur de référence des infarctus de type 1 par rupture de plaque. Les dernières recommandations européennes 2015 sur les SCA sans sus-décalage de ST (NSTEMI) proposent des algorithmes de prise en charge très courts avec la troponine hypersensible (TnHs)(2). Ces algorithmes ne doivent pas faire oublier les fondamentaux avec une analyse clinique préalable, un ECG fait dans les 10 minutes après la présentation du patient aux Urgences, un rendu de troponine en 1 h, un temps de passage aux urgences pour les SCA ST+ inférieur à 30 minutes.

Rappels sur la troponine

Le complexe troponine est composé de 3 sous-unités – troponine C, troponine I, troponine T- qui sont situées sur le filament fin (actine) de l'appareil

contractile des muscles striés squelettiques et cardiaque. Ces protéines interviennent dans la régulation de la contraction musculaire. Les isoformes cardiaques des troponines I et T (cTn I, cTn T) sont uniquement exprimées dans le muscle cardiaque. On devrait parler de dosage hyper sensible de la troponine plutôt que de troponine hyper sensible. La sensibilité est augmentée par la création de nouveaux anticorps monoclonaux pentamérisés et l'électrochimiluminescence permet une amplification et une quantification de la lumière émise par la liaison antigènes-anticorps. La sensibilité est multipliée par 10 et le bruit de fond est diminué.

Un test pour la troponine est qualifié d'hyper-sensible, par rapport aux techniques « conventionnelles », s'il permet un dosage quantitatif chez plus de 50% des sujets sains et si au 99ème percentile d'une population normale son coefficient de variation est < 10%.

L'adjectif « hypersensible » correspond à la sensibilité analytique du test, c'est à dire sa capacité à distinguer de très faibles différences de concentration de troponine. Ceci n'a rien à voir à la sensibilité clinique du test. Les TnHs ont une grande sensibilité clinique (probabilité d'avoir une troponine élevée chez les patients qui ont un SCA). Elles sont hautement spécifiques d'une souffrance des cardiomyocytes mais elles ne sont pas spécifiques des infarctus de type 1. La TnHs a une plus grande valeur prédictive négative que la troponine conventionnelle. Comme tout test diagnostique, la valeur prédictive positive augmente avec l'incidence de la maladie dans la population testée. C'est souligner l'importance de l'analyse clinique et ECG préalable (probabilité prétest).

Comparativement aux dosages conventionnels de la troponine, les dosages de haute sensibilité (2) :

- Ont une plus forte valeur prédictive négative pour l'infarctus du myocarde.
- Diminuent la période aveugle pendant laquelle il n'est pas possible de détecter un infarctus du myocarde.
- Conduisent à une augmentation absolue de 4 % et relative de 20 % de la détection de l'infarctus du

myocarde de type I et diminuent corrélativement le diagnostic d'angor instable. Avec l'utilisation des troponines hyper sensibles, le pourcentage d'angor instable est passé de 40 % environ à moins de 20 % en 2013. E.BRAUNWALD évoquait son requiem en 2013 (3).

- Sont associés à une multiplication par 2 de la détection de l'infarctus du myocarde de type II
- Les taux de TnHs doivent être interprétés comme des marqueurs quantitatifs du dommage des cardiomyocytes (plus les taux sont élevés, plus la probabilité d'infarctus augmente).
- La valeur prédictive positive est supérieure à 90 % pour l'infarctus du myocarde de type I pour une valeur supérieure à 5 fois le 99ème percentile. Elle est seulement de 50 à 60 % pour une élévation au-dessus de 3 fois la valeur supérieure de la normale et peut correspondre à de nombreuses situations cliniques.
- Il est habituel de détecter des taux de TnHs au-dessus du 99ème percentile chez des sujets sains. Le choix du 99ème percentile comme valeur supérieure de la normale signifie que l'on accepte 1% de faux positifs chez les non malades. Bien sûr il s'agit de valeurs basses.
- Une élévation ou une diminution des taux de troponines cardiaques peut différencier un dommage myocardique aigu ou chronique.
- Une cinétique et des taux voisins de ceux d'un SCA peuvent s'observer dans les myocardites(4) et le Takostubo(5).

Les différents tests disponibles proposés par les industriels ne sont pas identiques. Les valeurs seuils n'ont pas été déterminées dans des populations identiques de sujets « sains ». Il n'est donc pas possible de comparer pour un même malade des valeurs de tests différents ce qui arrive régulièrement quand un premier dosage a été fait dans un autre laboratoire.

La troponine dans les recommandations européennes 2015 sur les NSTEMI

La troponine est au centre des arbres décisionnels devant une douleur thoracique aiguë(2). C'est une variable essentielle de la stratification du risque des patients qui ont un NSTEMI. Les patients qui ont une troponine élevée et une cinétique (augmentation ou diminution) en faveur d'un infarctus sont d'emblée à haut risque ce qui justifie une stratégie invasive dans les 24 premières heures. L'utilisation de la TnHs permet de raccourcir les délais de prise en charge et par conséquent le temps de passage aux urgences. Deux arbres décisionnels sont proposés avec la TnHs (recommandation IB) :

- Dans tous les cas les patients à très haut risque (douleur persistante ou récidivantes, instabilité hémodynamique ou rythmique, sus décalage transitoire de ST, complications mécaniques de l'infarctus) sont pris en charge comme des STEMI et on n'attend pas les résultats de la troponine pour mettre en route une stratégie invasive urgente.

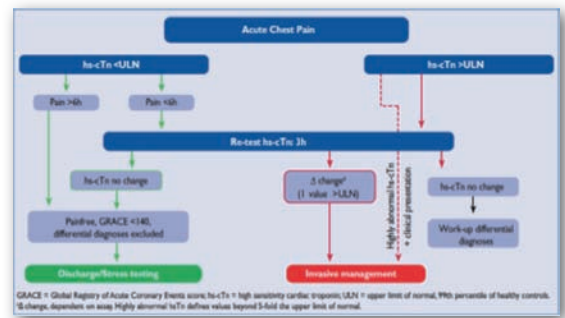


Figure 1 : algorithme d'exclusion H0-H3 des NSTEMI avec la troponine hypersensible selon les recommandations européennes 2015(2)

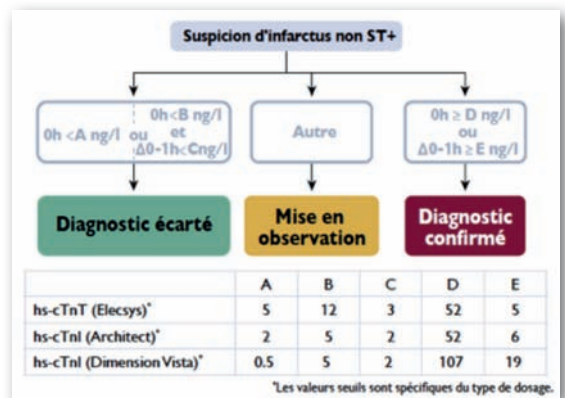


Figure 2 : Algorithme H0-H1 avec la TnHs chez les patients se présentant aux Urgences avec une suspicion de NSTEMI selon les recommandations européennes 2015(2). Le diagnostic de NSTEMI peut être écarté si le taux H0 est très bas ou n'augmente pas de façon significative à H1. Le diagnostic est probable si le taux est élevé au premier prélèvement ou l'augmentation significative à H1. Figure à partir de la version française du toolkit urgences cardiovasculaires (<http://www.sfcadio.fr/urgences-et-soins-cardiaques-intensifs>)

- Le protocole H0-H3 (Figure 1) est identique à celui des recommandations 2011. Il prend en compte l'heure du début de la douleur, la valeur de la troponine H0, ses variations à H3, le score GRACE. Quand la troponine est inférieure au 99ème percentile, le patient asymptotique, le score GRACE <140 et les autres causes de douleur thoracique écartées, une prise en charge ambulatoire est possible.

- Le protocole H0-H1 est une des nouveautés des recommandations 2015 (Figure 2). Il n'est valable qu'avec les TnHs pour lesquelles cette stratégie a été validée dans la littérature et seulement 3 tests sont cités. Il faut donc bien se renseigner avant de l'appliquer dans son centre et les valeurs seuils sont dépendantes du test utilisé. La valeur prédictive négative de cet arbre décisionnel est presque parfaite (98 à 100%). La valeur prédictive positive pour le diagnostic d'infarctus de type 1 est de 75 à 80%. Dans les services d'Urgences, il permet une prise en charge plus rapide des patients qui sont orientés vers les structures les plus adaptées ou peuvent sortir et poursuivre les examens en externe si besoin. L'écueil de l'algorithme H0-H1 pour de nombreux centres est probablement le rendu de troponine en moins d'une heure pour décider d'un 2ème prélèvement à H1. L'alternative pourrait être d'utiliser un algorithme H0-H2(6).

La parole aux groupes de réflexion

GROUPE USIC

ATTENTION !!! Pour les patients qui se présentent dans un délai inférieur à une heure après le début de la douleur, la troponine doit être redosée à H3. Lorsque la suspicion clinique est forte, il faut refaire un dosage plus tardivement car 1 % des patients ont une augmentation tardive. En cas de récurrence de douleur, on refait un prélèvement. Ces algorithmes restent valides en cas de maladie rénale chronique mais avec des valeurs seuils un peu plus élevées.

Les élévations de la troponine en dehors de l'infarctus de type 1 (Tableau)

La troponine peut augmenter dans des situations très variées avec des mécanismes physiopathologiques parfois multiples et encore mal connus(7). La proportion des élévations de troponine en dehors des SCA est variable selon les séries et dépend beaucoup de la population étudiée. Les résultats rapportés par Alcaei et coll reflètent la réalité quotidienne quand la troponine est dosée en dehors d'un service de cardiologie avec 53% de SCA, 41% de patients sans SCA et 6% de causes indéterminées (8). Les cardiologues sont régulièrement sollicités pour interpréter une troponine élevée dans des situations cliniques qui n'évoquent pas un SCA. La prise en charge de ces patients peut être difficile et conduire à des attitudes opposées sources d'erreurs. Une vision trop cardiologique du problème conduit à des prescriptions, des examens et des hospitalisations en cardiologie inutiles et source de iatrogénie. A l'inverse, il ne faut pas négliger une troponine élevée car la présentation des SCA peut être atypique et la troponine a toujours une valeur pronostique péjorative(8). Il faut donc trouver un juste équilibre et s'aider du bon sens clinique, de quelques examens complémentaires simples comme l'échocardiographie pour prendre les meilleures décisions. L'IRM cardiaque a sa place chez des malades sélectionnés(9). L'étude CRIMINAL en cours organisée par le CNCH évalue l'IRM dans les douleurs thoraciques avec une troponine élevée et des coronaires normales.

Conclusion

La troponine hyper sensible est un examen très performant pour le diagnostic et l'exclusion des syndromes coronariens aigus. Les résultats doivent être interprétés en fonction de la clinique, de l'ECG et du test utilisé. Une collaboration est nécessaire entre les Cardiologues, les Biologistes, les Urgentistes et les Biochimistes. En dehors du diagnostic des SCA, la troponine peut être utilisée dans un but pronostique mais seulement dans des situations bien définies comme l'embolie pulmonaire. Le dosage systématique de la troponine sans réflexion

Élévations aiguës	Élévations chroniques
Arythmies Spasme et embolie coronaire Embolie pulmonaire Urgence hypertensive Insuffisance cardiaque aiguë Choc, sepsis, brûlures Hypoxie Myocardite, Takotsubo Accidents vasculaires cérébraux Toxiques et iatrogènes Marathon Rhabdomyolyse	Insuffisance cardiaque chronique Maladie rénale chronique Dysthyroïdie Maladies infiltratives du myocarde

Tableau : Etiologies des augmentations de la troponine en dehors de l'infarctus de type 1

clinique préalable est à éviter. Les filières de prise en charge des douleurs thoraciques doivent être claires et bien définies.

Références

- Chenevier-Gobeaux C, Bonnefoy-Cudraz E, Charpentier S, Dehoux M, Lefevre G, Meune C, et al. High-sensitivity cardiac troponin assays: answers to frequently asked questions. Archives of cardiovascular diseases. 2015;108(2):132-49.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, 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. 2016;37(3):267-315.
- Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a reequiem? Circulation. 2013;127(24):2452-7.
- Sagar S, Liu PP, Cooper LT, Jr. Myocarditis. Lancet. 2012;379(9817):738-47.
- Yayehd K, N'Da N W, Belle L, Bataille V, Hanssen M, Leddet P, et al. Management of Takotsubo cardiomyopathy in non-academic hospitals in France: The Observational French SyndromEs of TakoTsubo (OFSETT) study. Archives of cardiovascular diseases. 2016;109(1): 4-12.
- Cullen L, Mueller C, Parsonage WA, Wildi K, Greenslade JH, Twerenbold R, et al. Validation of high-sensitivity troponin I in a 2-hour diagnostic strategy to assess 30-day outcomes in emergency department patients with possible acute coronary syndrome. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(14):1242-9.
- Newby LK, Jesse RL, Babb JD, Christenson RH, De Fer TM, Diamond GA, et al. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. Journal of the American College of Cardiology. 2012;60(23):2427-63.
- Alcalai R, Planer D, Culhaoglu A, Osman A, Pollak A, Lotan C. Acute coronary syndrome vs nonspecific troponin elevation: clinical predictors and survival analysis. Archives of internal medicine. 2007;167(3):276-81.
- Baccouche H, Mahrholdt H, Meinhardt G, Merher R, Voehringer M, Hill S, et al. Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease. European heart journal. 2009;30(23):2869-79.