



EN BREF

Identifier les patients à bas risque

Face à une douleur thoracique, comment identifier les patients à bas risque, ceux qui nécessitent ni procédure invasive, ni traitement en urgence ou surveillance immédiate ? Si elle est nécessaire et incontournable, la clinique ne suffit pas à elle seule.

Comme l'a rappelé P. Ray (Hôpital Tenon, Paris), certains signes, en particulier une douleur reproductible à la palpation, indiquent une faible probabilité du diagnostic de SCA, mais ils sont rares et ne permettent pas d'exclure la nécrose dans environ 10 % des cas. Le score GRACE recommandé par l'ESC pour sa valeur pronostique n'est pas validé comme un outil diagnostique. Avec l'angioscanner coronaire, l'imagerie a fait irruption dans l'algorithme diagnostique des patients présentant une douleur thoracique, mais cet examen s'est surtout imposé aux États-Unis où il a été promu par de nombreuses publications. Il permet en effet de raccourcir le temps d'hospitalisation en cas de douleur thoracique, sans passer à côté d'un diagnostic de SCA. Toutefois son coût est élevé, il est irradiant et, surtout, le plus souvent inaccessible en France.

La troponine s'est imposée dans la démarche diagnostique au point de modifier la définition de l'infarctus. L'arrivée des troponines hypersensibles a encore optimisé la démarche diagnostique. Alors que l'élimination d'un infarctus du myocarde nécessitait 2 dosages à 6 heures d'intervalle avec la troponine conventionnelle, les recommandations en vigueur ont diminué ce délai à 3 heures avec les troponines hypersensibles. Avec les algorithmes proposés par différents auteurs, ce délai pourrait encore raccourcir, tout en permettant une stratification du risque plus fine dans cette population hétérogène.

G. LAMBERT,
Paris

ATELIER CONGRÈS URGENCES 2014 URGENCES

Troponine T Hs : éliminer le diagnostic d'IDM en moins de 3 heures ?

C. MEUNE ■ Service de cardiologie, Hôpital Avicenne, Bobigny

Avec les troponines hypersensibles, le diagnostic de syndrome coronaire aigu [SCA] peut, dans tous les cas, être confirmé ou éliminé dans les 3 heures après l'arrivée aux urgences. Peut-on encore réduire ce délai ? Des travaux en cours s'orientent dans ce sens.

Quels délais ? Quels seuils ?

Avant l'arrivée des troponines hypersensibles (Tn Hs), le diagnostic d'infarctus du myocarde (IDM) n'était pas fait avant la 6^e heure. Aujourd'hui les recommandations indiquent comme délai la 3^e heure, ce qui représente un progrès substantiel. Il serait possible de réduire encore ce délai, mais à la condition d'éliminer le diagnostic avec un niveau de certitude suffisant. On notera d'ailleurs que le nombre de patients se présentant aux urgences avec une suspicion de SCA, se situe entre 5 et 10 % de l'ensemble des patients reçus. Toutefois, ces malades à risque requièrent toute l'attention et le temps nécessaire car si le diagnostic est méconnu, on relève 30 % de décès et d'infarctus graves dans le mois suivant le retour à domicile.

Les recommandations de l'ESC⁽¹⁾ préconisent en premier lieu une évaluation du risque global des patients (notamment score GRACE) et un dosage de Tn Hs. En cas de doute, du fait d'une douleur thoracique récente (< 6 h) et une valeur faible de la Tn Hs (< 99^e percentile = 14 ng/L pour TnT Hs), un 2^e dosage doit être réalisé à la 3^e heure (figure 1). Si cet algorithme

est suivi, aucun patient présentant des signes cliniques compatibles avec un SCA ne devrait rester plus de 4 heures aux urgences ; d'autant que la Tn Hs est le seul biomarqueur ayant montré un bénéfice clinique dans la prise en charge des douleurs thoraciques. L'étude de N.L. Mills et al.⁽²⁾ a en effet montré qu'un taux de Tn Hs > 99^e percentile alerte les médecins et suscite une consultation cardiologique, une mobilisation qui permet de diminuer significativement la mortalité.

Peut-on réduire encore ce délai ? Il semble que dans la plupart des situations douteuses, il soit nécessaire de faire deux dosages. Un prélèvement unique à l'admission permet de porter un diagnostic d'IDM dans 94 % des cas, mais les 6 % de cas restants, nécessitent un deuxième dosage, en sachant qu'à H3 tous les SCA ont été identifiés. Plusieurs protocoles ont évalué des algorithmes H0, H1 ou H2.

Les concentrations très basses permettraient dès l'admission d'éliminer le diagnostic⁽³⁻⁵⁾. Par exemple, quel que soit le délai de la douleur au moment de la présentation aux urgences, si le premier dosage est inférieur au 75^e percentile



(5,7 ng/L avec la TnT Hs) alors la valeur prédictive négative (VPN) est de 100 %. Ainsi, le diagnostic peut être immédiatement éliminé chez 30 % des patients qui se présentent aux urgences pour une suspicion de SCA. Un suivi à 2 ans a en effet montré que la mortalité de ces patients est identique à celle d'une population contrôle⁽⁵⁾. D'autres se sont intéressés à des algorithmes plus courts^(6,7). T. Reichlin et son équipe ont montré qu'il est possible d'exclure le diagnostic d'IDM avec une VPN de 100 % et de le confirmer avec une VPP de 80 % entre H0 et H1 (figure 2)⁽⁶⁾.

Il faudra cependant attendre une étude d'envergure pour confirmer la validité de ces stratégies en pratique. Enfin, lors de la discussion, il a été explicité qu'avec de telles stratégies, l'intérêt d'autres biomarqueurs, par exemple la copeptine, étaient remis en question.

Trois catégories de patients

Une élévation de la troponine au-delà du 99^e percentile ne correspond pas forcément à un IDM car le taux de Tn Hs peut être stable à H3. La cinétique entre 2 dosages doit être interprétée en valeur absolue (10 ng/L entre 2 dosages pour la TnT Hs) et non en pourcentage d'élévation^(6,7).

Une nouvelle catégorie de patients qui a une élévation modérée (supérieure au 99^e percentile) et stable entre deux prélèvements amène désormais à prendre en compte **trois catégories de patients** : ceux qu'il faut prendre en charge immédiatement (taux Tn Hs > 99^e percentile à

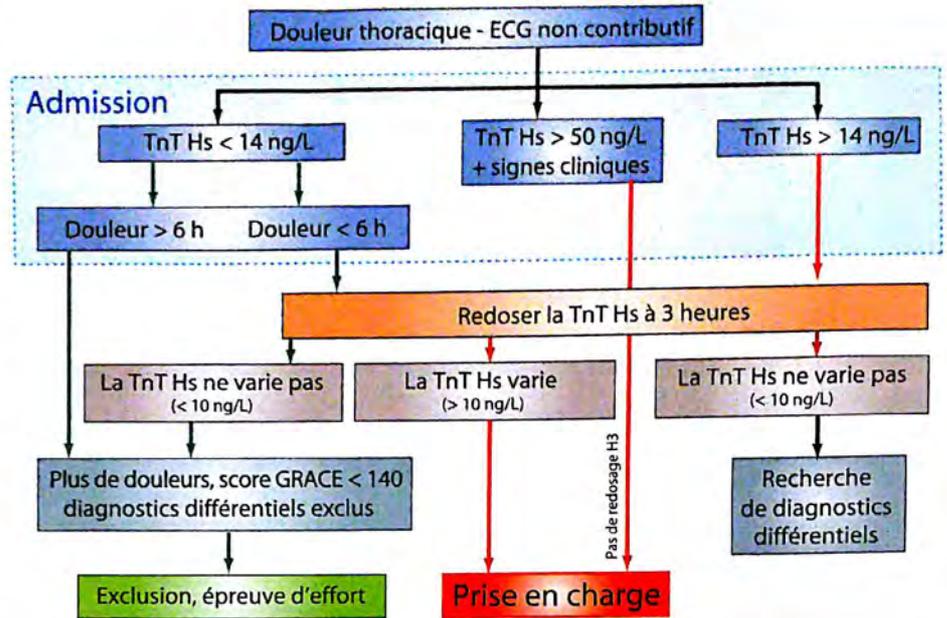


Figure 1. Algorithme diagnostique du SCA non ST+ d'après les recommandations ESC (d'après Hamm et al.⁽¹¹⁾).

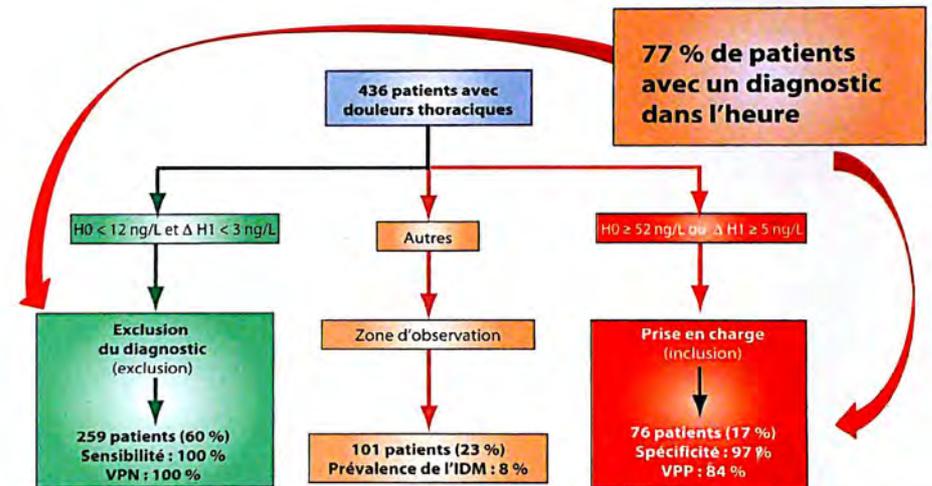


Figure 2. Inclusion/Exclusion sur les variations de TnT Hs à 1 heure (d'après Reichlin et al.⁽⁶⁾).

CARDIOLOGIE PRATIQUE

Édité par AXIS Santé
56, bd de la Mission Marchand, 92400 Courbevoie
Tél. : 01 47 55 31 41 - Fax : 01 47 55 31 32 -
<info@axis-sante.com>

Comité de lecture : M. Azizi, A. Cohen Solal, Y. Cottin,
J.-Y. Le Heuzey, J. Mansourati, R. Roudaut,
P. Sabouret, S. Weber
Comité éditorial : M. Azizi, J.-L. Dubois-Randé,
P. Guéret, J.-Y. Le Heuzey
Directeur scientifique : S. Weber
Rédacteur en chef : J. Chapsal
Directeur de la publication : E. Elgozi

N° commission paritaire :
0219T 81272 - N° ISSN : 0766-3633

Reproduction interdite de tous les articles
sauf accord de la Direction
Imprimerie de Compiègne - 3^e trimestre 2014
Dépôt légal : 27396
© AXIS Santé

l'admission et/ou élévation importante entre deux dosages) ; ceux chez lesquels le diagnostic peut être éliminé (Tn Hs < 99^e percentile et stable dans le temps) ; et enfin ceux qui nécessitent une prise en charge non urgente dans une filière de soin (Tn Hs > 99^e percentile et stable dans le temps), aucune complication grave ne survenant avant 2 mois chez ces derniers⁽⁵⁾. En revanche, dans cette troisième catégorie de malades, la mortalité est quatre fois plus importante à 6 mois ou à

1 an si rien n'a été entrepris pour poser un diagnostic et mettre en place une prise en charge thérapeutique. Ces patients peuvent quitter les urgences, mais ils doivent être vus en consultation de cardiologie au plus tard dans les 15 jours.

Enfin, chez les patients âgés les valeurs à appliquer ne sont pas les mêmes. Au-dessus de 85 ans, le 99^e percentile est à 92 ng/L (il est de 14 ng/L chez les plus jeunes) et le 95^e à 43 ng/L.

L'angor instable : une entité nosologique obsolète ?

S. CHARPENTIER ■ Pôle médecine d'urgence de Toulouse

Avec les troponines hypersensibles, des lésions myocardiques de plus en plus en petites sont détectées, faisant passer des patients autrefois considérés comme des angors instables dans la catégorie des infarctus. Peut-on pour autant se passer du diagnostic d'angor instable ? Le point sur une nosologie évolutive.

Vers une évolution des définitions ?

Depuis les années 2000 la définition de l'Infarctus de myocarde (IDM) a été modifiée trois fois, la dernière mise à jour datant de 2012 et la suivante étant en cours de rédaction. Le point commun de toutes ces définitions est d'accorder une place centrale à la troponine, puisque son élévation est une condition nécessaire pour porter le diagnostic d'IDM. Ces différentes définitions ont considérablement accru le nombre de patients chez lesquels le diagnostic est porté car les troponines hypersensibles permettent de détecter des IDM de plus en plus petits. En effet, avant de disposer de ces outils très performants, le diagnostic d'IDM était retenu chez des patients présentant des lésions importantes et les autres étaient étiquetés « angor instable ». Les troponines Hs permettent aujourd'hui de détecter des nécroses myocardiques de plus en plus limitées, et de faire passer des patients considérés auparavant comme des angors instables dans la catégorie des infarctus. La population des patients souffrant

d'IDM ne s'est bien sûr pas modifiée, mais ce sont les définitions qui ont évolué et la sensibilité des troponines qui s'est considérablement améliorée.

On peut se poser la question de savoir si les patients qui présentent de petites lésions myocardiques nécessitent une prise en charge lourde et si leur pronostic justifie une telle stratégie thérapeutique. L'étude de N.L. Mills *et al.*⁽²⁾ répond en partie à cette question.

Le protocole de cet essai s'est déroulé en deux temps : dans un premier temps les médecins ont interprété leur troponine hypersensible comme une troponine conventionnelle, puis dans un second ils l'ont interprétée comme il se doit.

Les résultats ont montré que : les patients ayant une valeur très basse de Tn Hs avaient un pronostic excellent ; ceux qui avaient une concentration très augmentée avaient une mortalité augmentée et nécessitaient une revascularisation en urgence ; enfin, et surtout, les patients qui avaient une augmentation modérée de troponine et considérés à tort comme « non ischémiques »

pendant la première période avaient un pronostic altéré comparé à ceux avec la même élévation mais considérés comme ischémiques pendant la deuxième période, et donc bénéficiant d'une inscription dans la filière de soins ; nous retrouvons ici les trois catégories de patients évoquées précédemment.

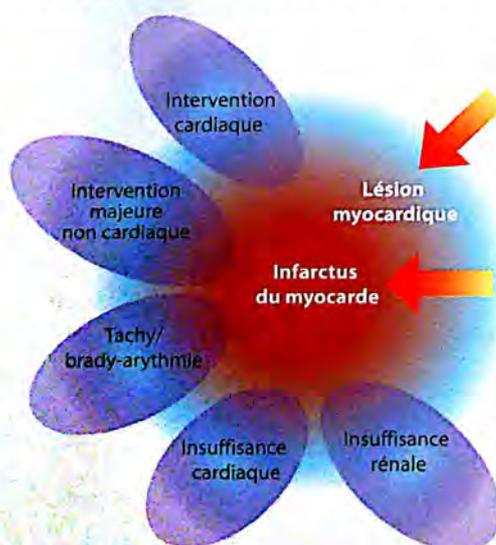
Au sein de la dernière catégorie, qui aurait eu des dosages « normaux » avec une troponine conventionnelle, on peut considérer que certains patients étaient antérieurement qualifiés d'angor instable. Toutefois, chez les sujets ayant de très petites lésions, avec une nécrose myocardique touchant au plus quelques cellules, le pronostic est-il différent de celui de la population générale et peut-on encore vraiment parler d'angor instable ?

Il semble que oui puisque dans une étude récente⁽³⁾, il a été montré que chez des patients ayant des valeurs très faibles de troponine, le fait d'avoir une élévation ou une variation de seulement 2 ng/L a un impact sur le pronostic. Ainsi, même des valeurs en-dessous de la valeur seuil sont le reflet d'un pronostic un peu altéré par rapport à une population contrôlée. Il faudra une analyse plus détaillée des résultats de cette étude pour savoir si une telle variation chez des sujets ayant une troponine < 99^e percentile doit également être prise en compte.

Stratégie thérapeutique face à une élévation modérée de la Tn Hs

Une élévation de la troponine a des conséquences en termes thérapeutiques et, selon l'ESC, ces patients nécessitent une revascularisation dans les 24 heures lorsque le score de GRACE est > 140 (celui-ci prenant en compte l'élévation de la Tn) et qu'il existe au moins un facteur de risque primaire : élévation de la Tn ou modification du segment ST. Chez ces patients, l'ESC recommande également de débiter rapidement une anticoagulation et une double anti-agrégation plaquettaire.

Dans l'étude ACCOAST⁽⁴⁾, qui a inclus des patients ayant un Tn Hs $\geq 1,5$ x le 99^e percentile, la double anti-agrégation débutée dès obtention du résultat du dosage n'a pas amélioré le pronostic par rapport à un traitement initié dans le service de cardiologie, mais a en revanche été à l'origine d'un sur-risque hémorragique.



Traumatisme myocardique avec mort cellulaire révélée par une élévation des troponines

Preuves cliniques d'une ischémie myocardique aiguë avec augmentation du taux de troponine cardiaque

Figure 3. Entités cliniques pouvant entraîner une souffrance ou une nécrose myocardique : ne pas penser qu'au SCA !
(d'après Thygesen *et al.*⁽¹⁰⁾).

& MARQUEURS

DIAGNOSTIC

●●● SUITE DE LA PAGE 3

Deux interprétations de ces résultats sont possibles : une remise en cause de la stratégie d'antiagrégation plaquettaire ou de l'utilisation du taux de Tn Hs pour prendre la décision thérapeutique. En effet, on remarquera que 25 % des patients avaient une coronarographie normale et n'avaient donc pas de SCA.

En conséquence, il faut s'interroger sur la stratégie thérapeutique à mettre en œuvre face à des élévations modérées de Tn Hs dans la mesure où il n'y a pas que des syndromes coronariens qui sont à l'origine d'un IDM. D'ailleurs, la définition de l'IDM n'induit pas nécessairement comme origine une coronaropathie. Il existe de nombreuses autres étiologies regroupées dans la catégorie des infarctus de type 2. Ces IDM correspon-

dent à une inadéquation entre les besoins en oxygène du myocarde et les apports fournis (*figure 3, p 3*). Il peut s'agir par exemple d'un épisode de tachycardie soutenue ou d'une fibrillation auriculaire rapide pendant plusieurs heures sur des coronaires saines. La proportion de ces patients qui se présentent aux urgences avec une douleur thoracique n'est pas négligeable.

Il semble que les élévations de Tn Hs soient plus modérées en cas d'IDM de type 2 *versus* type 1, mais les dosages ne peuvent à eux seuls fournir un diagnostic et il faut prendre en compte le contexte clinique.

Au total les Tn Hs modifient la définition de l'IDM et de l'angor instable et les

efforts de classification seront sans doute encore nécessaires pour homogénéiser les prises en charge. Par ailleurs, il ne faut pas perdre de vue que l'élévation de la Tn n'est pas spécifique du syndrome coronarien aigu, de nombreuses autres causes pouvant être à l'origine d'une nécrose myocardique.

Références

1. Hamm CW *et al.* *Eur Heart J* 2011 ; 32 : 2999-3054.
2. Mills NL *et al.* *JAMA* 2011 ; 305 : 1210-6.
3. Body R *et al.* *JACC* 2011 ; 58 (13) : 1332-9.
4. Bandstein N *et al.* *JACC* 2014 ; 3752-7.
5. Meune C *et al.* *Int J Cardiol* 2013 ; 168 : 3752-7.
6. Reichlin T *et al.* *Arch Intern Med* 2012 ; 172 : 1211.
7. Haaf P *et al.* *Circulation* 2012 ; 126 : 31-40.
8. Meune C *et al.* *Clin Chem* 2012 ; 58 : 916-24.
9. Montalescot G *et al.* *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 999-1010.
10. Thygesen K *et al.* *Eur Heart J* 2012 ; 33 : 2551-67.



INNOVATION
Roche

La troponine T Hypersensible: du laboratoire à la clinique

C. Meune, Bobigny
G. Lambert, Paris

Avec le soutien institutionnel de

Roche

Éditorial

C. Meune 4

La troponine T Hypersensible : du laboratoire à la clinique

- Histoire naturelle des troponines 6
- Dosage de la TnT 8
- TnT Hs et syndrome coronarien aigu 10
- TnT Hs et insuffisance rénale 22
- TnT Hs et patient âgé 24
- TnT Hs et sexe 24
- TnT Hs et cardiopathies chroniques 25

Cas cliniques

- N°1 26
- N°2 28
- N°3 30
- N°4 32

Ce numéro a été coordonné par Gérard Lambert.

Évolution ou révolution ?

Et si le principal avantage offert par l'évolution des dosages de troponines était de remettre en première position l'évaluation clinique ? La question peut paraître provocatrice et certains d'entre vous pourraient penser que mes propos évoluent, voire qu'il s'agit d'une révolution puisque j'ai passé les dernières années à étudier les troponines dites de haute sensibilité (Tn HS) et à vanter leur mérite...

L'utilisation des dosages de Tn a connu un essor considérable au cours des 7-8 dernières années et ils occupent actuellement, n'en déplaise au plus anciens d'entre nous, la première place dans nos algorithmes diagnostique et pronostique chez les patients suspects de syndrome coronarien aigu (SCA). Nous sommes passés de Tn dites « conventionnelles », dont la sensibilité était faible, l'évolution détectable retardée après l'épisode ischémique et qui imposaient un contrôle systématique à H6 – voire H12 – à des Tn HS, dont la très forte sensibilité permet d'éliminer l'IDM dès l'admission ou avant la 3^e heure, et à des algorithmes d'interprétation qui permettent enfin d'exclure (procédé de *rule out*), mais aussi d'affirmer (procédé de *rule in*), le SCA avec une très grande sécurité pour les patients.

Tout ceci n'aurait dû susciter qu'enthousiasme et approbation chez les cliniciens et les biologistes. En fait, on assiste à deux courants de pensée : le premier cherche à améliorer sans cesse les délais de prise en charge des patients et propose de multiplier les marqueurs et de tirer pleinement profit de leur capacité de discrimination, alors que le second tente de résister, en avançant plus lentement et en cherchant à maîtriser les premières étapes avant de passer aux suivantes. Plus surprenant, il persiste des réticences à l'utilisation de ces Tn HS, en dépit de l'amélioration de la mortalité montrée, mais aussi quant à l'utilisation de la valeur seuil. Ainsi, citons les recommandations nord-américaines qui refusent pour l'instant encore d'adopter ces troponines hyper/ultrasensibles, non pas qu'ils critiquent leurs performances, mais ils se sentent mal à l'aise avec l'algorithme

d'interprétation. On peut également s'interroger sur l'utilisation par certains praticiens de valeurs seuils plus élevées que ne l'est le 99^e percentile, alors que la Société Européenne de Cardiologie et les Sociétés Américaines de Cardiologie (AHA et ACC) ont toutes confirmé que le 99^e percentile était la valeur seuil ayant le meilleur rapport sensibilité-spécificité.

Le document « La troponine T hypersensible, du laboratoire à la clinique », est un outil indispensable qui regroupe à la fois les derniers résultats des principales études cliniques, mais aussi un « guide pratique d'utilisation de la TnT HS pour le clinicien ». Il offre en plus l'avantage d'aborder certains cas particuliers (par ex. les patients âgés, insuffisants rénaux, etc.)

A travers ce document, ma première question devrait prendre tout son sens, et sa réponse devenir évidente. Oui, la TnT HS est un indéniable progrès scientifique, et sa bonne utilisation nécessite certes la connaissance de ce biomarqueur, mais aussi (et surtout) une évaluation clinique rigoureuse.

Des preuves, en voici quelques unes : la TnT HS ne peut s'utiliser que dans le bon contexte, le score de GRACE constitue bien une évaluation de la probabilité pré-test et il est omniprésent dans l'algorithme d'interprétation, il n'existe pas une mais plusieurs interprétations possibles en fonction de la concentration initiale obtenue et lors du suivi...

Enfin, je terminerai par une note de méthodologie parfois passée inaperçue : les patients inclus dans les études les plus récentes étaient revus en consultation moins d'une semaine après leur évaluation initiale.

Christophe Meune

Service de cardiologie, Hôpital universitaire Avicenne, Bobigny

La troponine T Hypersensible : du laboratoire à la clinique

En une dizaine d'années, la troponine s'est imposée comme un *gold standard* dans la prise en charge des patients suspects de présenter un syndrome coronaire aigu (SCA). Avec l'arrivée de la troponine T hypersensible (TnT Hs), tout change et rien ne change. Rien ne change parce que la molécule dosée est la même, mais avec une technique à la sensibilité décuplée. Tout change parce que l'interprétation des résultats requiert une nouvelle approche, une réflexion et la remise de la clinique au premier plan.

● Histoire naturelle des troponines

Les troponines sont des protéines myofibrillaires non enzymatiques présentes dans le muscle strié squelettique et le myocarde. On en distingue trois sous-unités : T, C et I. Dans la cellule, la TnT est en majeure partie présente dans l'appareil contractile, mais il existe également un pool cytosolique représentant de 8 à 10 % de l'ensemble du pool intracellulaire (*tableau*)⁽¹⁾.

Localisation et concentration intracardiaques des marqueurs biologiques⁽¹⁾

	Cytoplasme	Appareil contractile	Concentration myocardique
TnTc	6-8 %	92-94 %	11 mg/g
TnIc	3-4 %	96-97 %	5 mg/g
CK-MB	100 %	0 %	1 mg/g
Myoglobine	100 %	0 %	24 mg/g

Place des troponines dans la définition de l'IDM

En cas d'ischémie ou de nécrose myocardique, la TnIc et la TnTc sont libérées dans la circulation. Du fait de leur grande spécificité cardiaque, le dosage de ces troponines s'est imposé comme la référence en matière de biomarqueurs de la lyse cellulaire.

Depuis 10 ans, la troponine s'est donc imposée comme le *gold standard* biologique pour la prise en charge des patients suspects de SCA. En 2007, une *Task Force* internationale a précisé que dans toute élévation de TnT d'une valeur supérieure au 99^e percentile d'une population de témoins sains devait être très évocatrice d'un IDM surtout lorsqu'elle décrivait une cinétique compatible avec une souffrance myocardique aiguë⁽²⁾.

Toutefois, cette définition associant des signes cliniques, électriques et biologiques, a été assortie de critères analytiques, l'imprécision ou coefficient de variation (CV) de la mesure au 99^e percentile ne devant pas dépasser 10 % (CV < 10 %).

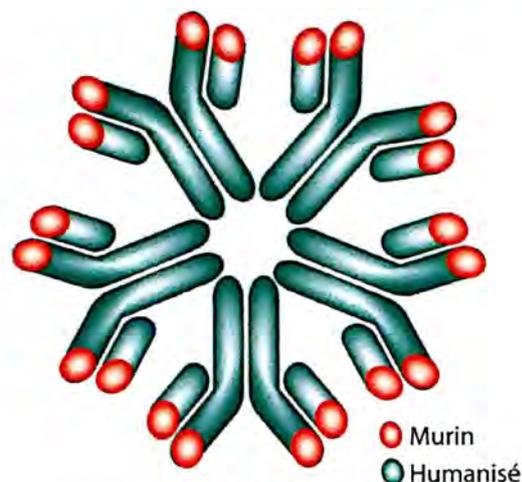
Quelles différences

entre la TnTc (ancienne génération) et la TnT hypersensible ?

Il n'existe pas de différence proprement moléculaire entre la TnTc et la TnT Hs ; ce sont les techniques de dosages qui ont été modifiées. Il faut donc retenir que :

- le dosage de TnT Hs, qu'on devrait appeler dosage hypersensible de troponine T, est toujours un dosage de TnT cardiospécifique ;
- la sensibilité du dosage a été augmentée grâce à une amplification du signal analytique reposant sur une nouvelle technologie ;
- les résultats sont exprimés en nanogrammes par litre (ng/L) et non plus en microgrammes par litre (µg/L) ;
- la valeur seuil passe à 14 ng/L (0,014 µg/L) et correspond au 99^e percentile d'une population en bonne santé (de 18 à 71 ans), conformément aux recommandations avec une bonne précision analytique (CV < 10 %) ;
- la précision du dosage est meilleure dans les valeurs basses et sa reproductibilité est améliorée ;
- les indications du dosage, à visée diagnostique et/ou pronostique, sont inchangées.

L'interprétation des résultats requiert un algorithme plus rapide, H3 (voire moins) au lieu de H6 avec la TnTc.



● **Figure 1** : Anticorps pentamérisés pour le dosage de la TnT Hs.

● Dosage de la TnT

Le dosage des marqueurs cardiaques fait appel à diverses techniques qui nécessitent l'emploi d'anticorps monoclonaux. L'évaluation des concentrations de la TnTc, qui peut être réalisée sur sérum ou sur plasma, est obtenue par électro-chimiluminescence (ECL), une technologie très performante et éprouvée qui repose sur la quantification de la lumière émise par la liaison du TnTc et de l'anticorps.

Cet immunodosage automatisé permet d'obtenir des résultats parfaitement corrélés, avec un temps de rendu (temps analytique de 9 ou 18 minutes seulement) au praticien qui ne doit pas excéder 1 heure. Ces dosages hautement spécifiques exprimés en ng/L utilisent une technologie spécifique basée sur la pentamérisation des Ac de capture (*figure 1*) ramenant la limite de détection à 5 ng/L (0,005 µg/L). Ces nouvelles techniques se sont concrétisées par la mise au point d'une trousse de dosage de « nouvelle génération » qui évalue la même forme moléculaire que les dosages précédents (TnTc de 4^e génération), mais de façon plus sensible et plus précise dans les valeurs basses, de 3 à 50 ng/L. Cette technique est utilisée en routine par de nombreux centres en France depuis sa commercialisation en 2009.

Une optimisation de la sensibilité par un facteur 10

La définition la plus consensuelle de la troponine hypersensible répond à deux paramètres, l'un analytique, qui précise l'amélioration de la sensibilité, et l'autre clinique, qui clarifie le bénéfice clinique. Quels sont les procédés techniques qui ont permis d'améliorer la sensibilité du dosage

de la TnTc par un facteur 10 ? Le perfectionnement du test passe par une optimisation du signal analytique obtenu par plusieurs procédés :

- utilisation de nouveaux anticorps chimériques de souris (le domaine variable Fab murin est conservé et le domaine fixe Fc a été humanisé) ;
- ces anticorps reconnaissent les mêmes épitopes que les précédents, mais ils ont été pentamérisés afin d'obtenir 10 sites de liaison ;
- augmentation du volume sanguin ou plasmatique analysé de 15 à 50 μL ;
- diminution du bruit de fond pour la quantification de la luminescence.

Le gain analytique ainsi obtenu permet de mesurer le 99^e percentile avec une imprécision < 10 %. La valeur du 99^e percentile a été évaluée à 14 ng/L par plusieurs études indépendantes⁽³⁾.

De plus, la TnT Hs peut être quantifiée dans des valeurs inférieures au seuil chez la majorité des sujets, avec une bonne précision, ce qui pourrait laisser présager d'autres applications ou raisonnements en dehors du SCA, comme la stratification du risque chez les patients ciblés⁽³⁾.

Une sensibilité accrue

Cette optimisation de la sensibilité du dosage avec la TnT Hs permet de diagnostiquer la souffrance myocardique plus précocement et d'orienter plus vite les patients se présentant avec une symptomatologie douloureuse compatible avec un SCA, la libération de la TnT débutant dès la 15^e minute après le début de l'ischémie myocardique. Elle devrait également permettre de détecter des micronécroses cardiaques dans un contexte où les signes cliniques et électriques sont peu évocateurs.

Mais alors l'ins. rénale ???

Ce gain de temps et de sensibilité confère également une bien meilleure ré-assurance quand le dosage est négatif (très forte valeur prédictive négative, VPN), permettant dans de nombreux cas un tri d'exclusion rapide aux urgences⁽⁴⁾. **La présence de troponine signe toujours une lyse cardiomyocytaire (ou au moins une ischémie prolongée)**, mais ne préjuge pas de son origine coronarienne. Avec la TnT Hs, le gain en sensibilité se double naturellement d'une perte de spécificité vis-à-vis du SCA, si on ne considère que le seuil de 14 ng/L.

Dans ces conditions, le contexte clinique et la cinétique de variation des concentrations de la TnT Hs entre deux dosages rapprochés (à 1,2 ou 3 h) prennent toute leur valeur pour guider la stratégie thérapeutique et retrouver une spécificité très forte (spécificité = 97 % dans APACE).

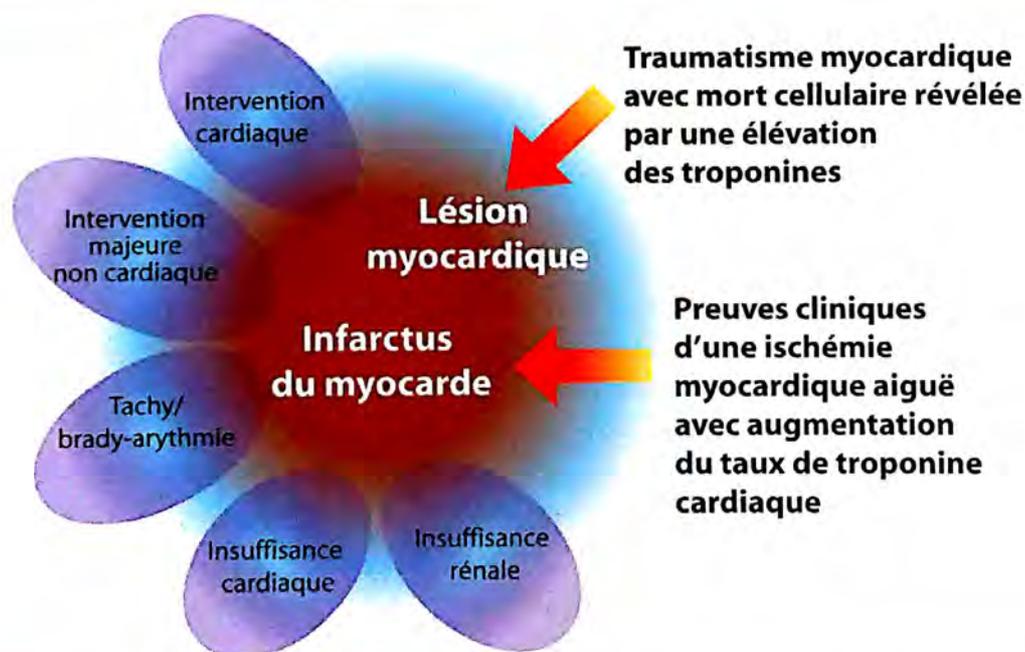
● TnT Hs et syndrome coronarien aigu

En 2007⁽⁵⁾, une *Task Force* internationale a proposé une deuxième définition de l'IDM qui en distinguait 5 types différents, en fonction de leurs mécanismes physiopathologiques et des attitudes thérapeutiques qui en découlent.

Par la suite, l'augmentation de la sensibilité des biomarqueurs myocardiques a permis de détecter de minimes atteintes myocardiques dans des situations cliniques qui n'entraient pas dans cette définition et qui ont conduit à un nouveau consensus international publié en 2012 (*encadré, p. 11*)⁽⁶⁾. Le dosage des marqueurs myocardiques, et en particulier de la troponine, constitue non seulement un élément important de ces diverses définitions, mais l'optimisation de sa sensibilité a imposé une révision de la classification. On remarquera toutefois que malgré ces efforts de classification et d'actualisation des recommandations pour la prise en charge du SCA ST-, les urgentistes ne disposent toujours pas d'un score consensuel permettant d'établir, sur des arguments cliniques et électriques, une évaluation du risque d'IDM, aussi appelée probabilité pré-test, avant la réalisation des examens biologiques chez un patient présentant un tableau évocateur, mais non concluant.

De multiples mécanismes physiopathologiques résumés dans la (*figure 2*) peuvent être

Suite page 13



● **Figure 2** : Les différentes entités cliniques pouvant entraîner une souffrance ou une nécrose myocardique (d'après Thygesen *et al.*)⁽⁶⁾

Les 5 types

d'infarctus du myocarde

Type 1 : IDM spontané

L'IDM spontané est dû à une rupture, une ulcération, une fissuration, une érosion ou une 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 responsable d'une nécrose myocytaire. Une maladie coronaire sous-jacente (obstructive ou non) est le plus souvent retrouvée, mais l'absence de pathologie coronaire est aussi possible.

Type 2 : IDM secondaire à une balance déficitaire en oxygène

La nécrose myocardique résulte d'un déséquilibre entre les apports et la demande en oxygène qui n'est pas lié à une maladie coronaire sous-jacente comme dans le cas d'une dysfonction endothéliale, un spasme, une anémie, une tachycardie, une bradycardie, une arythmie, une insuffisance respiratoire, une hypotension ou une hypertension artérielle avec ou sans hypertrophie ventriculaire gauche.

Type 3 : IDM avec décès sans dosage des biomarqueurs

Décès d'origine cardiaque précédé de symptômes évoquant une ischémie myocardique avec modifications supposées ischémiques à l'ECG ou apparition d'un bloc de branche gauche (BBG). Le décès est survenu avant l'augmentation des biomarqueurs dans le sang ou, plus rarement, avant que le prélèvement n'ait été effectué.

Type 4a : IDM après angioplastie

L'IDM après une intervention coronarienne percutanée est arbitrairement défini par une élévation du taux de troponine > 5 fois la valeur seuil du 99^e percentile chez les patients présentant des valeurs initiales normales ou une élévation du taux de troponine > 20 % si les taux initiaux étaient élevés, stables ou en baisse. La présence de symptômes évocateurs d'une ischémie myocardique, de nouvelles modifications ischémiques à l'ECG, d'images angiographiques évoquant une complication procédurale (diminution de la perméabilité d'un tronc coronaire, *slow-flow* ou *no-flow*, embolisation) ou la preuve d'une nouvelle perte de myocarde viable ou d'une anomalie locale de la contractilité myocardique, est également requise.

Type 4b : IDM sur thrombose de stent

L'IDM associé à une thrombose de stent est diagnostiqué par angiographie ou à l'autopsie, dans un contexte d'ischémie myocardique associée à une élévation et/ou une diminution des taux de troponine, avec au moins un dosage > 99^e percentile.

Type 5 : IDM après pontage coronaire

L'IDM associé à un pontage coronarien est arbitrairement défini par une élévation de la troponine > 10 fois le 99^e percentile chez des patients présentant des dosages normaux avant chirurgie. En plus, l'apparition d'ondes Q pathologiques ou d'un BBG, ou d'une nouvelle occlusion d'une coronaire native ou d'un greffon à l'angiographie, ou la preuve d'une nouvelle perte de myocarde viable ou d'une anomalie locale de la contractilité myocardique, est également requise.

Comment interpréter

les dosages de TnT Hs ?

Il existe plusieurs algorithmes d'interprétation qui ont tous été validés dans des études indépendantes. Il est important de noter que les valeurs citées ci-dessous ne peuvent être appliquées qu'au seul dosage de TnT Hs.

Si les protocoles les plus récents proposent de raccourcir le délai entre 2 mesures à 1 heure, le plus utilisé actuellement propose un délai de 2 à 3 heures.

La concentration de TnT Hs ne doit plus être interprétée de façon binaire, positive ou négative. Il faut désormais considérer des « concentrations détectables » mais < 14 ng/L ($< 99^{\text{e}}$ percentile), des « élévations modérées » (entre 14 et 50 ng/L) ou des « élévations importantes » (> 50 ng/L). Fait nouveau, on ne parle plus non plus d'augmentation relative (pourcentage d'élévation par rapport à la concentration initiale) mais de variation absolue (augmentation de la concentration de xx ng/L par rapport au prélèvement initial^(7,8)).

TnT Hs < 14 ng/L : un dosage < 14 ng/L à l'admission (soit le 99^{e} percentile) a une VPN > 95 %.

- Douleurs thoraciques > 6 heures : exclusion du diagnostic d'IDM (VPN proche de 100 %) ;
- Douleurs thoraciques < 6 heures : redosage à H2 ou H3 pour faire une cinétique.

TnT Hs $< 75^{\text{e}}$ percentile (5 ng/L) : exclusion du diagnostic d'IDM quel que soit le délai avec une VPN $> 99,5$ %⁽⁹⁾.

14 ng/L $<$ TnT Hs $<$ 50 ng/L

Un redosage à H2 ou H3 est recommandé. Pour les redosages à H1, voir chapitre suivant.

Pas ou faible élévation < 10 ng/L à H3 ou < 7 ng/L à H2⁽⁷⁾.

Élimination du diagnostic de SCA. Ces taux traduisent une souffrance myocardique chronique, mais ne signifient pas un IDM. Il peut s'agir d'une maladie coronaire stable ou d'une autre cardiopathie chronique. Pas de prise en charge en urgence, mais une consultation cardiologique dans les 15 jours est recommandée.

Élévation modérée > 10 ng/L à H3 ou > 7 ng/L à H2

Il s'agit d'un événement aigu, le plus souvent un SCA, mais d'autres pathologies peuvent être en cause (OAP, EP, etc.).

Si l'élévation est forte (> 100 %)

Si l'élévation est > 100 % de la valeur de départ, il s'agit d'un IDM. La VPP d'IDM dans ce contexte est proche de 100 % ; seule la myocardite peut donner des cinétiques proches de celle de l'IDM.

TnT Hs > 50 ng/L

En présence d'un tableau clinique évocateur, il s'agit très probablement d'un SCA et l'objectif est la revascularisation. Une cinétique à H1, H2 ou H3 permettra de préciser le diagnostic dans certaines situations particulières (comme chez le patient insuffisant rénal sévère, l'insuffisant cardiaque ou certains patients âgés qui peuvent avoir des taux > 50 ng/L de façon chronique).

Suite de la page 10

la cause d'une élévation de la TnT et à plus forte raison avec une méthode de dosage hypersensible (TnT Hs) s'il s'agit de valeurs faibles.

Dans ce contexte, quand demander et comment interpréter les dosages de TnT Hs en urgence ? La nécessité de préciser les stratégies thérapeutiques face à ces situations où clinique et dosage de la troponine doivent être conjointement pris en compte a participé à la croissance exponentielle du nombre de publications consacrées aux marqueurs cardiaques. L'augmentation de la sensibilité des dosages de troponine a, par ailleurs, mis en lumière toute une série d'affections non coronariennes pour lesquelles les biomarqueurs vont prendre une importance croissante dans les prochaines années en permettant de reconnaître les sujets à haut risque qui requièrent une surveillance rapprochée et une adaptation des traitements.

SCA : un diagnostic plus rapide pour une orientation plus précoce

Cet algorithme est validé pour la troponine T Hs depuis 2011.

Lorsqu'un patient se présente aux urgences avec une histoire clinique et un tableau compatible avec un SCA ST-, mais sans certitude diagnostique, un dosage de la TnT Hs est demandé. Celui-ci prend ici toute sa valeur, car la sensibilité de la TnT Hs est optimale dès les premières heures, même si on ne peut préjuger de la cause de son éventuelle élévation⁽¹⁰⁾.

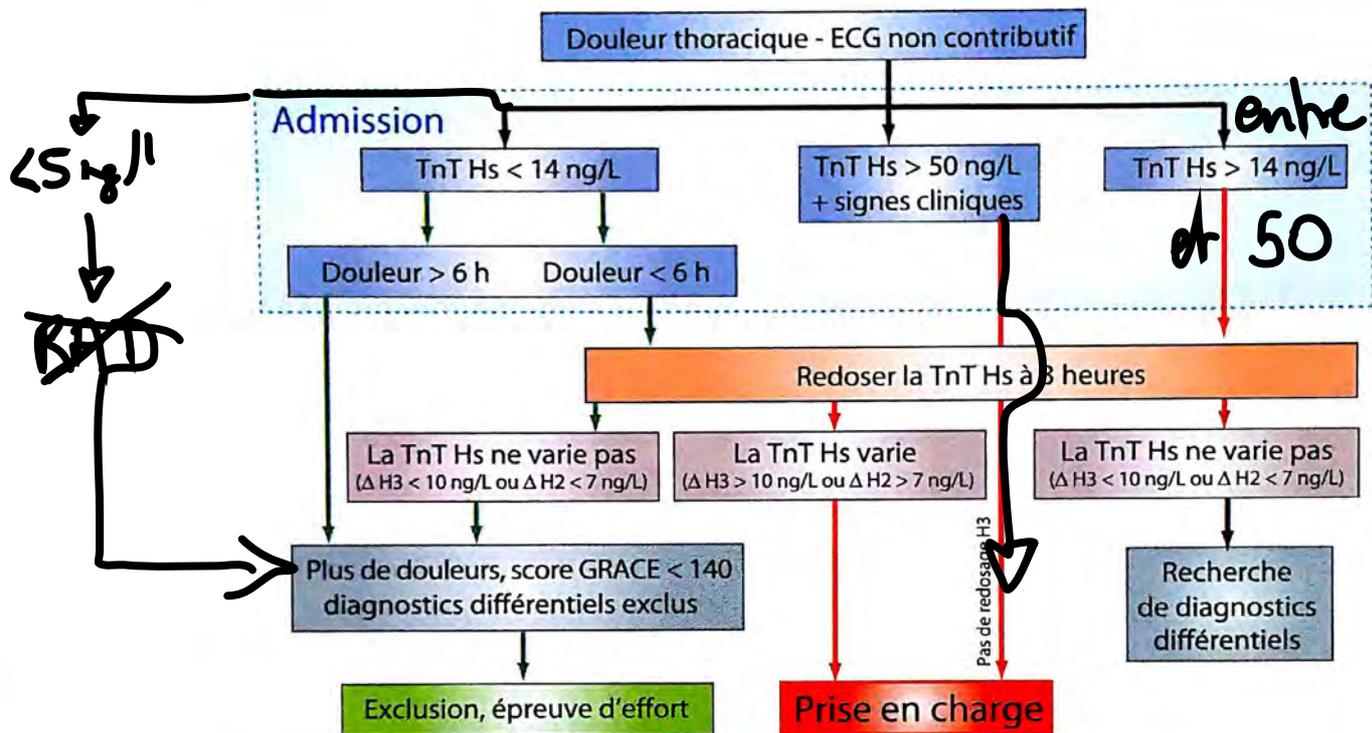
Plusieurs cas de figure se présentent selon la valeur à l'arrivée aux urgences (H0). Un arbre décisionnel avait été défini par la Société Européenne de Cardiologie dans ses recommandations pour la prise en charge d'un patient avec SCA ST- dès 2011 (*figure 3, p. 14*)⁽¹¹⁾. C'est cet algorithme qui est le plus largement utilisé en France depuis l'introduction en 2010 de la troponine T Hypersensible.

Lorsque la douleur a débuté depuis plus de 6 heures et que le taux de TnT Hs à l'arrivée à l'hôpital est < 99^e percentile (< 14 ng/L) ou que le taux est < 5ng/L quel que soit le délai, le diagnostic de SCA peut être exclu, à condition toutefois de s'être assuré que le patient est un sujet à bas risque selon les critères suivants : arrêt de la douleur, score de GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) < 140 et élimination des diagnostics différentiels graves.

Si la douleur évolue depuis moins de 6 heures, le dosage de la TnT Hs est répété à la 2^e ou 3^e heure. En cas d'augmentation suffisante (> 10 ng/L à H3 ou 7 ng/L à H2), le diagnostic de SCA est confirmé et une stratégie de prise en charge invasive avec coronarographie doit être envisagée sauf cas particulier.

Si la valeur de la TnT Hs à l'arrivée est > 14 ng/L, deux situations peuvent se présenter : soit le taux est très élevé (> 50 ng/L) et on s'oriente d'emblée vers une prise en charge invasive ; soit l'élévation est moins franche et un nouveau dosage est demandé à H2 ou H3 pour évaluer la cinétique. Si les valeurs demeurent stables, il est recommandé de rechercher un diagnostic différentiel du SCA. Cet algorithme, qui paraît précis et semble définir une conduite à tenir

n'importe quoi ce schema



● **Figure 3** : Algorithme diagnostique du SCA non ST+ d'après les recommandations ESC (d'après Hamm *et al.* (11)).

pratique, souffre d'une carence majeure : il n'intègre pas la fameuse probabilité pré-test. Les seuils et les variations sont propres à chaque méthode de dosage de troponine et doivent faire l'objet de nombreuses évaluations.

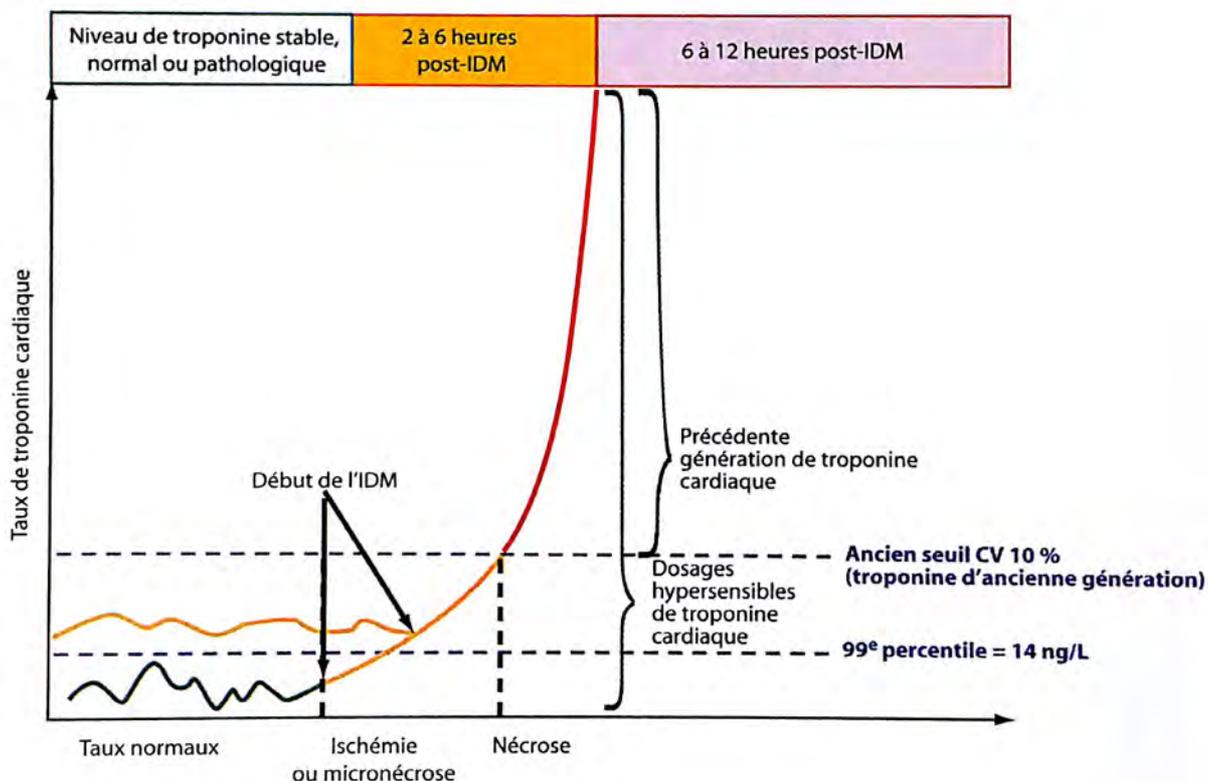
Un des avantages de la TnT Hs réside probablement dans le très grand nombre de publications la concernant, permettant ainsi de précisément transposer cet algorithme dans son utilisation en routine.

■ Importance du taux à l'admission (H0)

T. Reichlin et son équipe⁽¹²⁾ ont mené une étude multicentrique chez 718 patients âgés en moyenne de 72 ans et se présentant aux urgences avec un tableau clinique évoquant un SCA, mais sans certitude diagnostique. Un IDM a été diagnostiqué chez 17 % des sujets étudiés, un angor instable dans 16 % des cas, les autres causes étant cardiaques non coronariennes (13 %), extracardiaques (46 %) ou encore d'origine inconnue (8 %). **Chez tous les patients qui se sont présentés dans les 3 heures suivant le début des symptômes et chez lesquels un IDM a été diagnostiqué, les taux de TnT Hs étaient très élevés à l'arrivée.**

La précision des dosages de troponines hypersensibles a toujours été meilleure que celle des troponines d'ancienne génération et le bénéfice diagnostique a été particulièrement marqué chez les patients se présentant précocement après le début des symptômes (figure 4)⁽¹³⁾.

En termes de performances diagnostiques, l'aire sous la courbe obtenue avec les troponines hypersensibles est supérieure à celle obtenue avec les troponines d'ancienne génération, y compris lors de dosages répétés/décalés à la 6^e heure. L'objectif de tout service d'urgence ou de cardiologie étant de prendre en charge adéquatement et le plus rapidement possible les patients ayant une souffrance myocardique évolutive, sans réaliser des coronarographies injustifiées chez les patients ne le nécessitant pas, la première question est de savoir si un seul dosage à l'arrivée à l'hôpital permet d'inclure (*rule in*) ou d'exclure (*rule out*) le diagnostic de syndrome coronarien aigu lorsque la clinique est évocatrice, mais que les données de l'ECG ne sont pas concluantes.



● **Figure 4** : Les progrès depuis 10 ans sont en constante évolution (d'après Hochholzer *et al.* ⁽¹³⁾).

■ Peut-on exclure le diagnostic d'IDM d'emblée ?

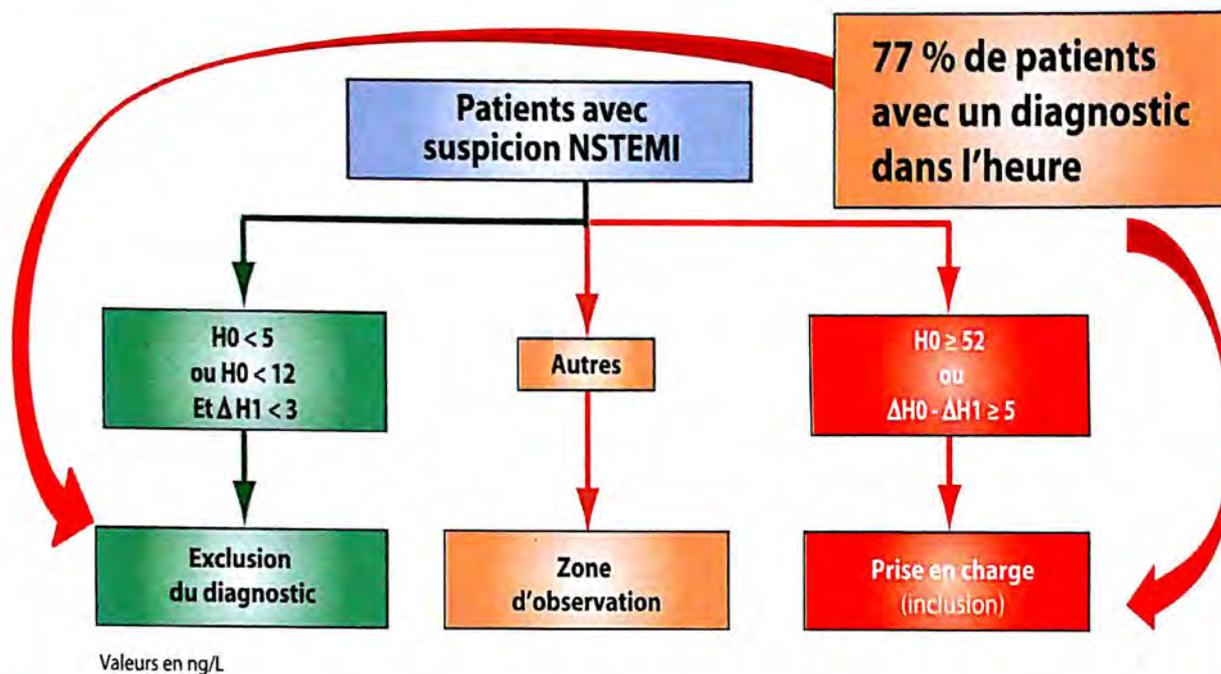
Des concentrations très basses de TnT Hs permettent d'éliminer le diagnostic d'IDM dès l'admission. Dans son algorithme décisionnel, l'ESC intègre cet élément en précisant que le diagnostic peut être rejeté lorsque la TnT Hs à l'arrivée est < 99^e percentile, à la condition toutefois que la douleur ait cessé, que le score de GRACE soit < 140 et que les diagnostics différentiels graves aient été écartés⁽⁶⁾. D'autres auteurs ont précisé cette notion de *rule out* très précoce^(9,14). Ils ont montré que quel que soit le délai de la douleur au moment de la présentation aux urgences, un taux de TnT Hs < 75^e percentile (5,7 ng/L) permet d'éliminer le diagnostic d'IDM avec une valeur prédictive négative (VPN) de 100 %. Une TnT indétectable par des tests de nouvelle génération à l'arrivée aux urgences permet donc d'exclure le diagnostic d'IDM. Malheureusement, les patients avec TnT Hs < 5 ng/L ne représentent qu'environ 30 % de ceux qui se présentent aux urgences avec une douleur thoracique et un diagnostic incertain.

Selon P. Haaf *et al.*, même lorsque le dosage initial est < 12 ng/L, il est préférable de le renouveler 1 heure plus tard^(15,16). Le diagnostic de SCA peut être exclu avec une sensibilité de 100 % lorsque la variation des taux entre H0 et H1 est < 3 ng/L. Ce schéma avec réalisation de deux dosages est de loin le plus fréquent car dans la majorité des cas, c'est la cinétique des valeurs de troponine sur des prélèvements réalisés à une ou plusieurs heures d'intervalle qui permet d'exclure le diagnostic de SCA ou de le confirmer. Ce protocole avec deux dosages à 1 heure d'intervalle permet d'exclure 62 % des patients.

■ Un diagnostic par la cinétique

Dans toutes les études, plus le taux initial de TnT Hs est élevé, plus la probabilité d'IDM est importante. Il n'existe cependant pas de valeur seuil qui puisse permettre d'affirmer le diagnostic sur un seul dosage. Toutefois, lorsque le taux initial de TnT Hs > 50 ng/L, une valeur qui correspond au seuil de la TnT d'ancienne génération, on se retrouve dans la situation où le dosage de troponine revenait « positif » avec ces dosages moins sensibles. À ce seuil de 50 ng/L, la valeur prédictive positive (VPP) d'IDM est > 80 % sur un seul dosage à l'admission.

En complément de l'algorithme avec variation à H3 de 2011, selon T. Reichlin *et al.*, une augmentation de la TnT Hs > 5 ng/L à H1 permet de poser le diagnostic d'IDM avec une spécificité de 97 %⁽¹⁶⁾. Ces critères d'inclusion associés aux critères d'exclusion précédemment décrits, permettent de classer 77 % des patients dans l'heure suivant



● **Figure 5** : Inclusion/Exclusion sur les variations de TnT Hs à 1 heure (d'après Reichlin *et al.*⁽¹⁶⁾, Roffi *et al.*⁽¹⁷⁾)

leur arrivée à l'hôpital (*figure 5*). Cet algorithme raccourcit le délai de diagnostic à 1 heure pour la majorité des patients en prenant en compte des variations de concentrations de TnT Hs en valeur absolues et non en pourcentages.

Ce nouvel algorithme ultrarapide est maintenant proposé en complément de H2 ou H3 avec des valeurs bien définies dans les recommandations de l'ESC 2015.

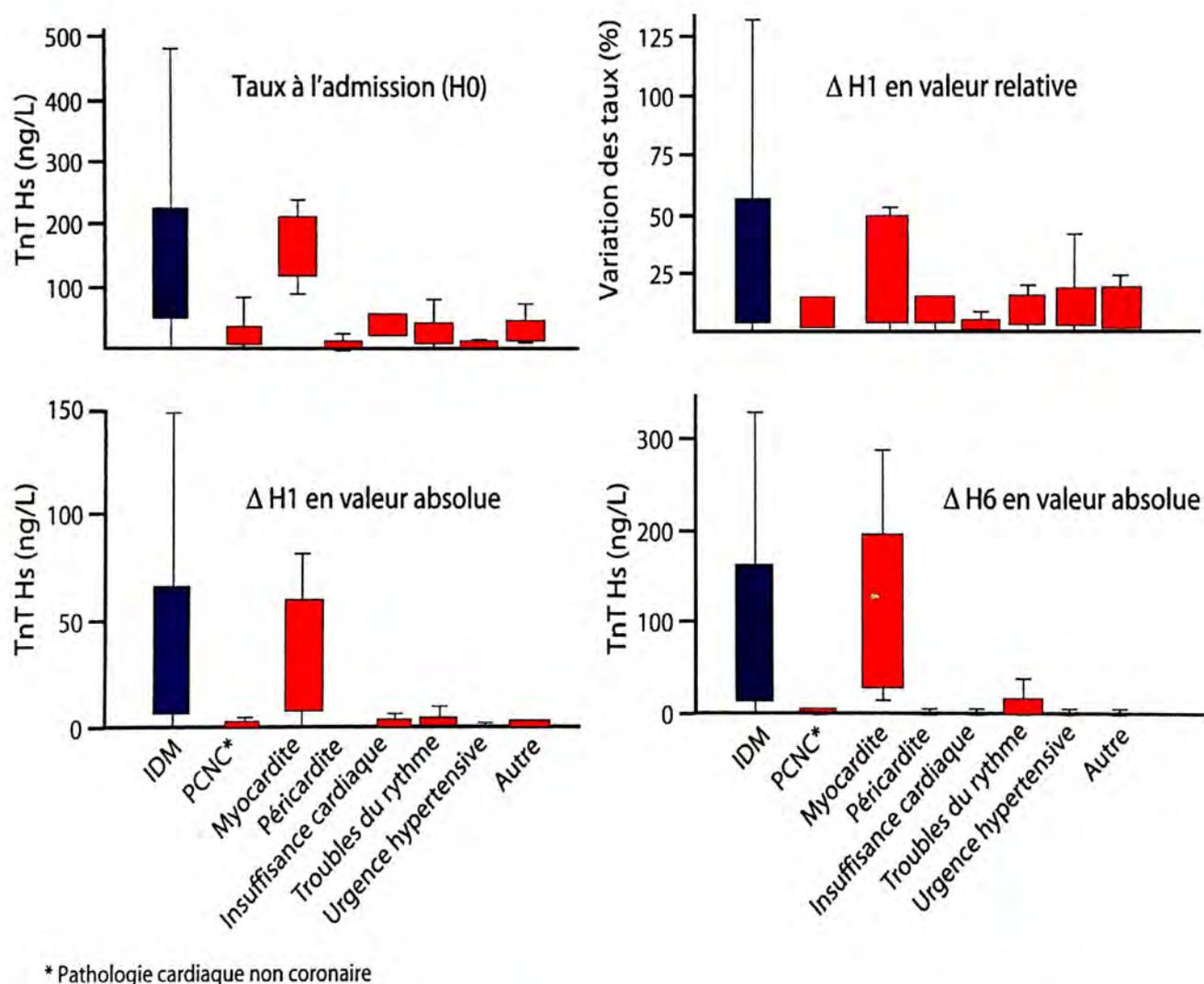
■ **Une variation exprimée en valeur absolue ou en valeur relative ?**

L'un des critères clés pour porter le diagnostic d'IDM en cas de douleur thoracique sans sus-décalage de ST, est donc l'ampleur de la variation des taux de TnT Hs entre l'arrivée aux urgences et le nouveau dosage 1 à 3 heures plus tard. Les premières études qui ont exploré cette question conseillaient de prendre en compte des variations relatives exprimées en pourcentages du taux initial de TnT Hs.

Depuis 2009, plusieurs auteurs ont montré que des variations exprimées en valeur absolue avaient un plus grand pouvoir de discrimination. Ainsi, dans l'étude de P. Haaf *et al.*⁽¹⁵⁾, l'analyse de la courbe ROC montre que les variations de TnT Hs à la 2^e heure ont

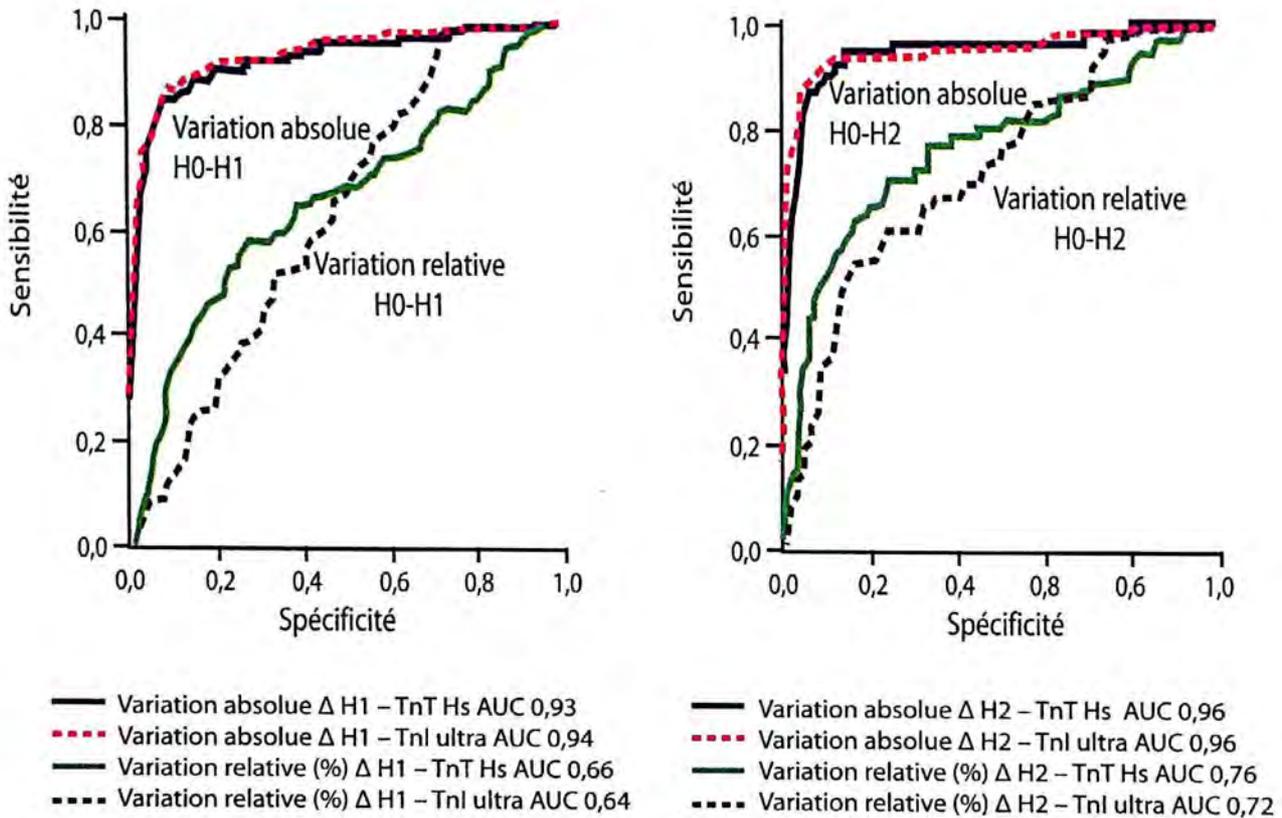
une VPP et une VPN supérieures à celles exprimées en valeur relative (figure 6), ainsi que dans l'étude de T.Reichlin (figure 7)⁽⁷⁾. Les auteurs proposaient comme seuil une TnT Hs > 14 ou à 28 ng/L (les 2 étaient évaluées) à H0 et une variation à 1 heure > 5 ng/L pour inclure le patient dans une stratégie thérapeutique invasive.

Dans une étude également publiée en 2011⁽⁷⁾, T.Reichlin *et al.* ont considéré les taux de TnT Hs de 836 patients qui s'étaient présentés aux urgences pour une douleur thoracique et qui avaient bénéficié de dosages de TnT Hs à H0, H1 et H2. Dans tous les cas, les



● **Figure 6** : Variation absolue et relative des taux de TnT Hs entre H0 et H1 comparée à H0 et H6 (d'après Haaf *et al.*⁽¹⁵⁾).

836 patients (STEMI exclus) ; 108 IDM ; 120 AI, 118 causes cardiaques ; 417 non cardiaque, 73 inconnue



● **Figure 7** : La variation en valeur absolue est plus pertinente sur des temps très courts (d'après Reichlin *et al.* (7)).

variations de TnT Hs exprimées en valeur absolue avaient une contribution diagnostique significativement supérieure aux variations exprimées en valeur relative, comme le montre l'analyse des aires sous la courbe (figure 7). Une variation entre H0 et H2 > 7 ng/L justifiait une stratégie thérapeutique invasive. Parmi les différents algorithmes actuellement proposés pour inclure ou exclure précocement le diagnostic d'IDM, il reste à déterminer lequel permet d'améliorer le pouvoir de discrimination et la rapidité d'orientation.

TRAPID-AMI :

une validation du diagnostic en 1 heure

TRAPID-AMI est une étude prospective multicentrique à laquelle ont participé 9 pays différents sur trois continents. Elle a inclus 1 282 patients ayant une douleur thoracique depuis moins de 6 heures, dont 16,6 % présentaient un IDM confirmé par un comité d'experts indépendants. Les critères retenus pour éliminer le diagnostic d'IDM était une TnT HS < 12 ng/mL à H0 et une élévation < 3 ng/mL à H1. En revanche si le dosage était ≥ 52 ng/mL à H0 ou que l'augmentation était ≥ 5 ng/mL entre H0 et H1, alors le diagnostic de SCA était porté.

Dans ce travail, la VPN était de 99,1 % (IC 95 % : 98,2-99,7 %) et une sensibilité de 96,7 % (IC 95 % : 93,4-98,7 %). Pour le diagnostic positif, la VPP était de 77,2 % (IC 95 % : 70,4-83 %) et la spécificité de 96,1 % (IC 95% : 94,7-97,2 %). La plupart des patients (77,8 % d'entre eux) entraient dans l'un ou l'autre de ces groupes et ont pu ainsi bénéficier d'un diagnostic en une heure.

D'après Mueller C *et al.* *Ann Emerg Med* 2016 ;
publication avancée en ligne le 8 janvier.

entre 14 et 30

■ Comment interpréter les taux faiblement élevés et stables de TnT Hs ?

On le voit à travers ces algorithmes d'exclusion ou d'inclusion du diagnostic d'IDM, le dosage de la troponine n'est plus le test dont le résultat négatif ou positif pouvait être interprété de façon binaire, en termes de tout ou rien. L'analyse des taux de TnT Hs doit se placer dans un contexte clinique et une dynamique temporelle. L'accroissement de la sensibilité des dosages permet de gagner un temps précieux pour les patients nécessitant une stratégie thérapeutique invasive et contribue à réduire les délais d'attente aux urgences, mais la perte de spécificité vis-à-vis de l'IDM ne doit pas être vue uniquement comme un désavantage. Elle a révélé un ensemble de situations cliniques dans lesquelles une élévation modérée et stable de TnT Hs représente toujours un marqueur pronostique péjoratif à moyen ou à long terme.

Pour mieux caractériser les patients se présentant avec une douleur thoracique et des élévations modérées mais stables de TnT Hs (entre 14 et 30 ng/L chez 95 % des patients), C. Meune *et al.* ont étudié 643 patients de la base de données APACE qui étaient sortis de l'hôpital après une procédure diagnostique adaptée et négative⁽¹⁸⁾. La TnT Hs à H0 était < 14 ng/L chez 82 % (n = 529) d'entre eux à l'arrivée. Pour 95 % de ceux qui avaient une TnT Hs > 14 ng/L, le taux ne dépassait pas 30 ng/L. Le suivi a été obtenu chez 99,4 % des patients à 30 jours, 96,9 % à 90 jours et 82,4 % à 360 jours.

Le principal enseignement de ce travail est que l'élévation modérée et stable de la TnT Hs est toujours un marqueur pronostique péjoratif à moyen ou à long terme, tant en termes de mortalité que d'IDM, par rapport à des sujets sains appariés pour l'âge et ayant une TnT Hs < 14 ng/L.

À 1 an, le risque de décès ou d'IDM était en effet plus de quatre fois supérieur à la population ayant une TnT Hs < 14 ng/L. En revanche, à 30 jours un seul décès « attendu » (85 ans avec démence vasculaire, en fibrillation auriculaire, en soins palliatifs) avait été enregistré et aucun IDM n'avait été rapporté, ce qui signifie qu'il est justifié de laisser sortir ces patients de l'hôpital et de les revoir en consultation.

Chez la plupart d'entre eux, la douleur thoracique n'est pas d'origine coronaire (péricardite, trouble du rythme, poussée hypertensive, insuffisance cardiaque, etc.), mais il faut cependant se méfier d'une coronaropathie ignorée et approfondir les investigations au moindre doute (épreuve d'effort, échocardiographie, coronarographie).

On peut tirer un autre enseignement de cette étude qui confirme les travaux précédemment cités :

Aucun des patients inclus dans cet essai ne présentait un IDM, même si le risque était augmenté à moyen et long terme. En d'autres termes, un taux de TnT Hs < 14 ng/L à l'arrivée aux urgences permet d'éliminer d'emblée le diagnostic d'IDM avec une forte probabilité. La stabilité du résultat à 1, 2 ou 3 heures permet d'exclure le diagnostic avec certitude.

Les faibles concentrations de TnT Hs et leur stabilité entre deux dosages plaident en faveur d'une élévation chronique qui signe un risque à moyen ou à long termes. Des études de cohorte très diverses ont en effet établi la relation entre les concentrations basales de TnT Hs et la survenue, à moyen ou à long termes, de décès, d'événements cardiaques et vasculaires.

L'étude écossaise de A.I. Mills *et al.*⁽¹⁹⁾ a montré que l'exploitation de ces résultats intermédiaires sur la troponine permet d'améliorer le pronostic de ces patients en adaptant leur prise en charge en conséquence. Quelle que soit la cause de l'élévation, un taux chroniquement augmenté de TnT Hs est toujours un marqueur de souffrance myocardique qui doit alerter le praticien. Par exemple, dans l'insuffisance cardiaque aiguë avec œdème pulmonaire, une élévation de la TnT, qui est constatée chez 55 % des patients, constitue un critère de mauvais pronostic⁽²⁰⁾. En pratique, il est conseillé de revoir ces patients en consultation dans les 15 jours suivant le passage aux urgences.

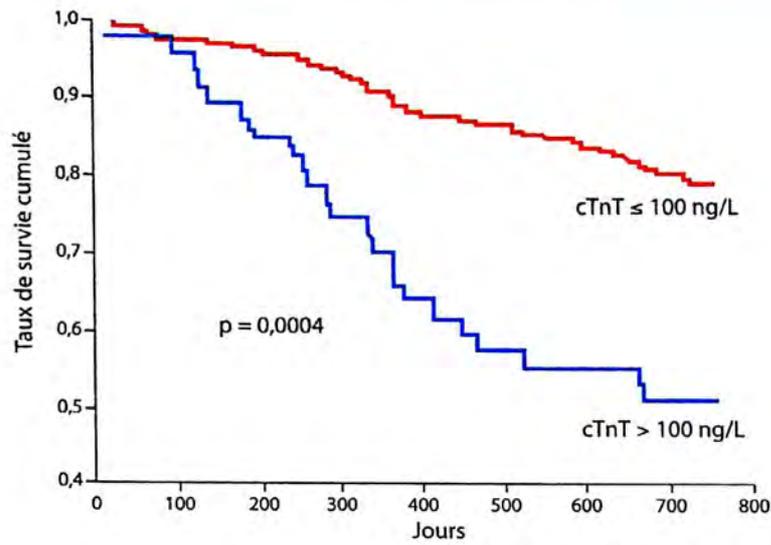
● TnT Hs et insuffisance rénale

La valeur pronostique des dosages de troponine s'applique également à d'autres pathologies ayant un retentissement cardiaque. Plusieurs études ont montré qu'un taux élevé de TnT chez les patients insuffisants rénaux, dialysés ou non, est associé à une mortalité plus élevée. Une métaanalyse qui a pris en compte 17 études ayant regroupé 2 557 patients insuffisants rénaux a conclu qu'une TnT > 100 ng/L est associée à un risque relatif de mortalité de 2,64 (figure 8)⁽²¹⁾.

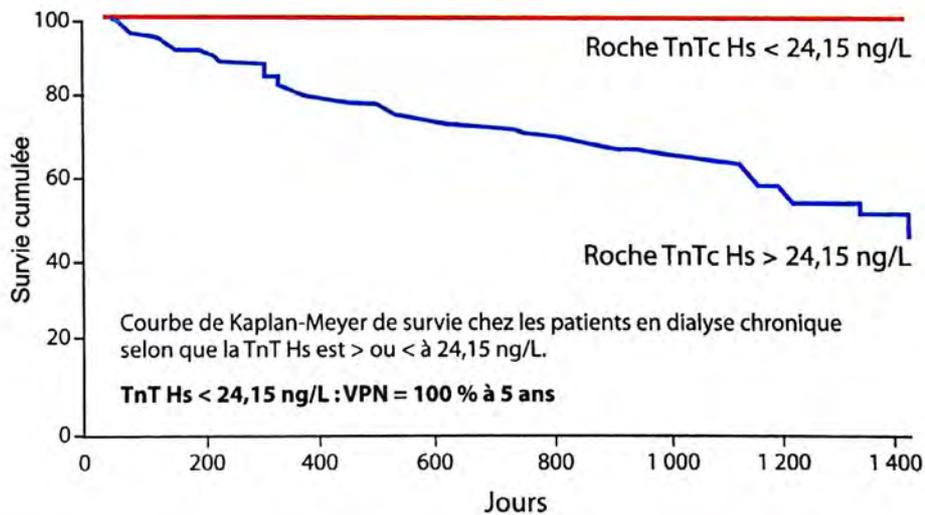
Une élévation de la TnT traduit donc une souffrance myocardique et n'est pas un faux positif. Cette élévation constitue, chez des patients déjà à haut risque, un facteur de mauvais pronostic. Il en est de même pour la TnT Hs comme cela a été montré par l'étude de D. McGill *et al.* qui a été conduite chez des patients en dialyse chronique⁽²²⁾.

Plusieurs marqueurs ont été comparés : albumine, CRP, BNP, NT-proBNP, Tnl et TnT Hs. Avec un recul de 5 ans, le biomarqueur le plus sensible pour l'évaluation du risque de décès toutes causes confondues était la TnT Hs. Celle-ci a été dosable chez l'ensemble des patients suivis, avec un seuil signant le risque de décès à 24,15 ng/L. En dessous de cette concentration, la valeur prédictive négative pour le risque de décès à 5 ans était de 100 % (figure 9).

La cohorte CRIC a inclus des patients insuffisants rénaux chroniques, sans insuffisance cardiaque, ni maladie coronarienne connue, qui ont tous eu une échographie cardiaque à l'inclusion ainsi qu'un dosage de TnT Hs qui était > 3 ng/L chez 84 % d'entre eux avec une moyenne à 13 ng/L⁽²³⁾. Le quartile de ceux ayant les concentrations les plus hautes (> 23 ng/L) avait un risque deux fois plus élevé d'hypertrophie ventriculaire gauche.



● **Figure 8** : Patients insuffisants rénaux chroniques : seuil pronostique à 100 ng/L (d'après Kahn *et al.* ⁽²¹⁾).



● **Figure 9** : Valeur pronostique de la TnT Hs chez les insuffisants rénaux dialysés (d'après McGill *et al.* ⁽²²⁾).

● TnT Hs et patient âgé

La prise en charge des patients âgés est plus difficile car les éléments habituellement utilisés perdent de leur valeur : l'analyse des facteurs de risque est impossible chez ces sujets car ils sont présents (HTA notamment) dans plus de 85 % des cas, plus de 50 % d'entre eux ont une maladie coronarienne connue et plus de 25 % présentent une modification de l'ECG à l'état basal.

Par ailleurs, le recours aux procédures de cardiologie interventionnelle est plus à risque chez les patients âgés avec des complications 9 fois plus fréquentes chez les plus de 85 ans que chez les patients plus jeunes. Il est donc important de disposer d'algorithmes pertinents dans cette population. À ce jour, seule l'utilisation du 99^e percentile est recommandée quel que soit l'âge et offre une excellente sensibilité (98 % selon M. Reiter *et al.*), mais une spécificité réduite (moins de 50 % dans cette population). Il est important de noter que la population âgée était définie par un âge > 70 ans. Même si les algorithmes avec cinétique de troponine permettent d'améliorer la spécificité vis-à-vis du SCA, il est fréquemment proposé d'adapter le seuil à la hausse dans cette population, afin de retrouver dès le premier dosage une meilleure spécificité.

Ainsi, toujours selon M. Reiter *et al.*, un seuil proche de 50 ng/L (54 ng/L exactement) permet d'avoir une spécificité de 96 % avec une sensibilité légèrement abaissée à 79 %. La VPN est alors de 93 %. Dans une étude plus récente, s'intéressant à des patients encore plus âgés, S. Menacer *et al.* ont mesuré la concentration de TnT HS chez plus de 400 patients consultant aux urgences de chirurgie après un « traumatisme non grave ». Le 99^e de cette population était retrouvé à 95 ng/L.

En attendant des résultats et un consensus précis, la répétition du dosage est probablement encore plus pertinente chez le patient âgé, car elle permet de faire la distinction entre une élévation peu ou moyennement importante et stable, liée à une affection chronique non décompensée et une cinétique rapidement ascendante qui permet de diagnostiquer un infarctus survenant ou non sur une affection chronique préexistante.

● TnT Hs et sexe

Les valeurs du 99^e percentile diffèrent légèrement chez l'homme et la femme⁽³⁾. Néanmoins, il ressort d'une étude menée chez plus de 1000 patients que l'adaptation des valeurs seuils de TnT HS au sexe n'apporte pas de bénéfice⁽²⁴⁾

● TnT Hs et cardiopathies chroniques

Les élévations chroniques de TnT Hs signant un risque d'événements à moyen ou à long termes, le dosage de ce biomarqueur peut-il être un marqueur de risque en cas de cardiopathie chronique ? Dans la cohorte de patients coronariens stables de l'étude HOPE⁽²⁵⁾, le seuil le plus discriminant d'une évolution défavorable (décès cardiovasculaire, AVC, IDM) à moyen terme était de 8 ng/L, près de 40 % plus faible que ne l'est le 99^e percentile (qui est à 14ng/L). Entre 8 et 31 ng/L la probabilité d'événement s'accroissait lentement, puis elle augmentait nettement au-dessus de 31 ng/L.

Une cohorte similaire, celle de l'étude PEACE, a montré que les taux de TnT Hs sont associés à un risque croissant de décès, mais aussi d'insuffisance cardiaque⁽²⁶⁾. Ces résultats recourent ceux obtenus chez des patients ayant une myocardiopathie hypertrophique, un rétrécissement aortique ou une insuffisance cardiaque stabilisée^(27,28).

Enfin, même dans une population de 11 000 patients sans pathologies particulières suivis pendant 10 ans, l'étude ARIC a mis en évidence une relation étroite entre les concentrations basales de TnT Hs et le risque de décès, en particulier d'origine cardiaque⁽²⁹⁾.



● Histoire clinique

Mme C. est adressée aux urgences par son médecin traitant pour une douleur thoracique. Cette patiente de 79 ans est suivie par ce dernier pour une HTA qui évolue depuis 25 ans. Sa tension artérielle n'a jamais été très bien équilibrée avec des chiffres de 160-170 mmHg pour la systolique et 80-90 mmHg pour la diastolique. Elle a été hospitalisée 10 jours auparavant, selon son propre témoignage, pour une « crise d'essoufflement associée à une forte poussée de tension ». Son traitement a été majoré mais elle n'a pas encore pris les 4 médicaments contre la tension car elle souhaitait avoir l'aval de son médecin. Ce matin à son réveil, elle a ressenti une violente douleur thoracique qu'elle décrit avec difficulté comme intense et bloquant la respiration. Après 3/4 heure de douleur, elle a appelé son médecin qui est venu immédiatement. Il lui a administré 2 bouffées de trinitrine sublinguale qui ont considérablement diminué la douleur. À l'examen, 2 heures après le début de la douleur, le pouls est à 90/min, la PA de 180/95 mmHg et la douleur a disparu. L'examen clinique est sans particularité.

Bilan biologique

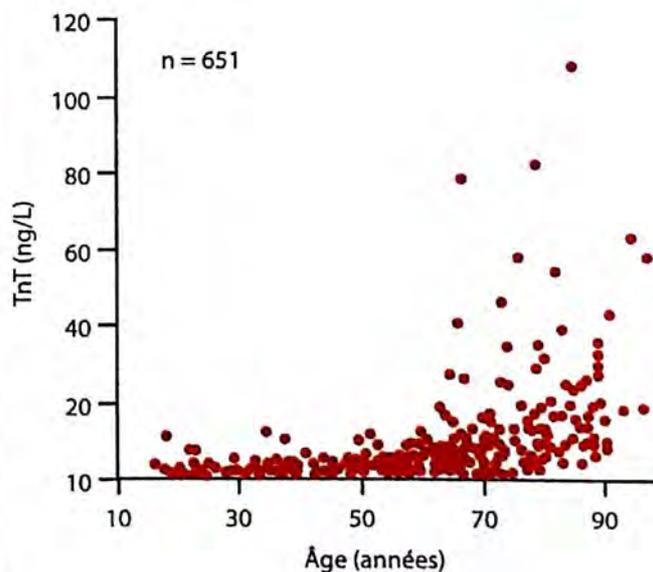
• CRP : 10 mg/dL	N < 5 mg/dL
• Créatininémie : 1,1 mg/dL	N < 0,9 mg/dL
• Ionogramme normal	
• DFG* : 55 mL/min/1,73 m²	N > 90 mL/min/1,73 m ²
• D-dimères : 12,2 mg/dL	N < 0,5 mg/dL
• NT-proBNP : 450 ng/L	< 125 ng/L, exclusion d'insuffisance cardiaque chronique ; < 300 ng/L, exclusion d'IC aiguë, quel que soit l'âge.
• Hb : 120 g/L	N de 120-160 g/L
• TnT Hs : 55 ng/L	

*DFG = Débit de filtration glomérulaire

Dosage TnT Hs

La concentration de TnT Hs de cette patiente est élevée (le 99^e percentile est à 14 ng/L) même s'il est plus fréquent de voir chez les patients âgés des taux de TnT Hs > 14 ng/L (figure 1).

● **Figure 1** : Concentration de TnT Hs en fonction de l'âge (d'après Hammarsten et al.⁽³⁰⁾).



Cette élévation peut :

- signifier un authentique IDM (NSTEMI) ;
- être le reflet d'une cardiopathie hypertensive évoluée avec insuffisance cardiaque ;
- être aggravée par l'insuffisance rénale.

Néanmoins, cette augmentation est importante et est donc évocatrice d'une affection cardiologique aiguë (un NSTEMI dans le contexte). Dans ce contexte, une conclusion est difficile à porter sur un seul dosage à 55 ng/L. Un redosage à H2 ou H3 pour évaluer l'élévation ou non du taux est indispensable. Cette observation souligne aussi la précocité d'élévation de la TnT Hs au cours de l'IDM, qui permet, d'après certaines études, le diagnostic d'IDM avec un seul dosage à l'admission⁽¹¹⁾. Un contrôle de TnT Hs effectué à la 3^e heure montre une concentration de 90 ng/L.

Diagnostic

Cette franche élévation entre les 2 dosages permet de confirmer le **diagnostic de NSTEMI**^(5,31). Une cinétique ascendante ($\Delta > 10$ ng/L en valeur absolue entre 2 prélèvements distants de 3 h ou $\Delta > 7$ ng/L à H2) est en faveur d'un IDM.

● Histoire clinique

Un patient de 69 ans est adressé aux urgences après avoir présenté plusieurs épisodes de gêne thoracique. Il décrit avec difficultés cette gêne comme localisée au côté gauche et associée à une sensation d'oppression, l'ensemble ayant débuté 8 heures plus tôt. Les symptômes sont intermittents, durent 30 à 40 minutes et sont entrecoupés par de brèves périodes de rémission. Dans ses antécédents, on note une hypertension artérielle mal contrôlée, une hypercholestérolémie et un tabagisme actif à 30 paquets-années. Il existe également une artériopathie oblitérante des membres inférieurs stade IIa avec un périmètre de marche à 270 m. L'interrogatoire révèle une dyspnée d'effort apparue depuis plusieurs mois.

Bilan biologique

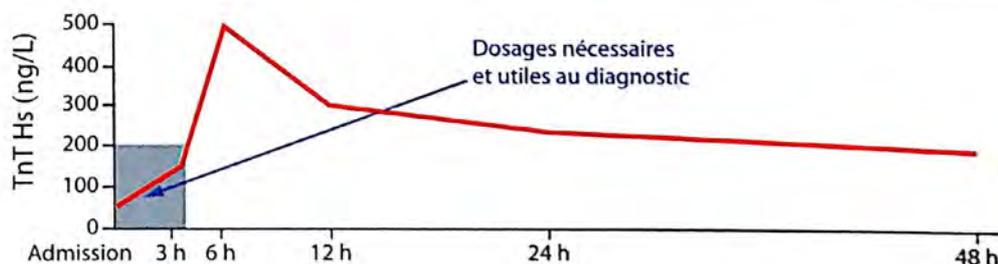
• CRP : 9 mg/dL	N < 5 mg/dL
• DFG* : 55 mL/min/1,73 m²	N > 90 mL/min/1,73 m ²
• D-dimères : 1,3 mg/dL	N < 0,5 mg/dL
• NT-proBNP : 450 ng/L	< 125 ng/L, exclusion d'insuffisance cardiaque chronique ; < 300 ng/L, exclusion d'IC aiguë, quel que soit l'âge.

* DFG = Débit de filtration glomérulaire

Dosage TnT Hs

Un dosage de TnT Hs est demandé dès l'admission et s'avère être élevé (55 ng/L). La concentration de TnT Hs, reconstruite à la 3^e heure est de 150 ng/L. Tant l'élévation initiale que la cinétique sont caractéristiques d'un IDM (*figure*).

pourquoi avoir dosé T2 alors?



Cinétique

L'interprétation de l'ECG est primordiale dans cette observation. Le diagnostic de SCA semble évident devant le terrain (FDR et athérosclérose connue), la symptomatologie et les anomalies de l'ECG.

Aucun dosage biologique n'est nécessaire pour affirmer le diagnostic. Le dosage de TnT Hs prélevé à l'admission est élevé à 55 ng/l, ce qui confirme (si besoin était) le diagnostic d'IDM. Les dosages H3, H6 et suivant ne sont pas utiles dans ce cas mais illustrent bien la notion de cinétique de troponine T dans l'IDM. Avec un dosage d'emblée > 50 ng/L, la VPP est de l'ordre de 80 à 100 %, car à ce seuil le test a une bonne spécificité vis-à-vis du SCA, sur un seul dosage.

Diagnostic

IDM postérieur NSTEMI avec :

- une ischémie myocardique évoquée sur la présentation clinique et les modifications électriques ;
- une élévation de la TnT Hs > 14 ng/L ;
- une cinétique caractéristique de l'élévation des concentrations de la TnT Hs avec une valeur prédictive positive de 100 % (doublement) ;
- une confirmation du diagnostic à la coronarographie montrant une occlusion subtotale de la circonflexe avec opacification complète, mais retardée, du lit d'aval (classification TIMI 2, sténose incomplète).

● Histoire clinique

Un homme de 64 ans est adressé aux urgences pour une dyspnée s'aggravant depuis 3 semaines, déclenchée le plus souvent par l'effort, même minime. On note à l'interrogatoire une cardiomyopathie dilatée diagnostiquée depuis 3 ans et une prise de poids de 3 kg au cours de la dernière semaine.

● Examen clinique

L'auscultation cardiaque met en évidence un bruit de galop. L'auscultation pulmonaire révèle des râles bilatéraux aux bases. Il existe une turgescence jugulaire et de discrets œdèmes des chevilles.

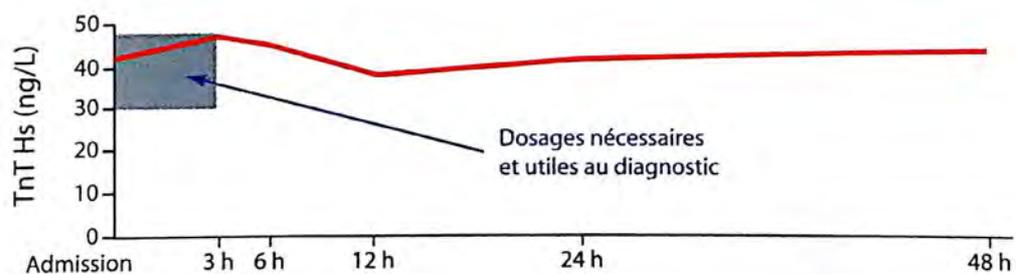
Bilan biologique

• CRP : 4 mg/dL	N < 5 mg/dL
• Créatininémie : 1,2 mg/dL	N < 0,9 mg/dL
• DFG* : 55 mL/min/1,73 m²	N > 90 mL/min/1,73 m ²
• NT-proBNP : 1 375 ng/L	< 125 ng/L, exclusion d'insuffisance cardiaque chronique ; < 300 ng/L, exclusion d'IC aiguë, quel que soit l'âge.

* DFG = Débit de filtration glomérulaire

Dosage TnT Hs

Un dosage de la TnT Hs est demandé pour éliminer une ischémie myocardique. À l'admission, le résultat est de 42 ng/L, puis une valeur augmentée à 48 ng/L à la 3^e heure. Cette cinétique doit être considérée comme plate (delta relatif = 14 %, soit < 30 %) et n'est donc pas évocatrice d'une ischémie myocardique aiguë. Un nouveau dosage à la 6^e heure retrouverait la stabilité de la concentration de TnT Hs et n'a pas d'intérêt. L'élévation de la TnT HS retrouvée sur les différents prélèvements est le reflet de sa cardiopathie et ne préjuge en rien d'une origine ischémique.



Insuffisance cardiaque globale décompensée :

un tableau clinique évocateur d'une décompensation aiguë d'une insuffisance cardiaque chronique confirmé par les taux très élevés de NT-proBNP dès l'admission ;

- une TnT Hs discrètement augmentée mais une cinétique peu ascendante avec une élévation < 30 % de la valeur de départ (mauvais pronostic) ;
- l'échocardiographie retrouve une dilatation VG nette avec altération sévère de la FEVG (25 %) ;

l'IRM cardiaque (*figure*) montre une dilatation de l'ensemble des cavités avec une FEVG = 24 %. Une coronarographie effectuée dans la foulée retrouve des artères coronaires sans sténose significative et le diagnostic final est celui d'une cardiomyopathie dilatée.



● Histoire clinique

Un homme de 67 ans est adressé aux urgences pour une dyspnée et des douleurs thoraciques évoluant depuis 3 jours. Il s'agit d'un patient toujours actif, phlétorique, il pèse 90 kg et mesure 175 cm, est ancien fumeur et traité pour une HTA bien contrôlée par une monothérapie.

Il consulte début décembre, alors que l'épidémie de grippe n'a pas encore débuté.

● Examen clinique

À l'examen, il existe des signes de détresse respiratoire, des crépitations en base droite, un épanchement pleural gauche, une turgescence et un reflux hépato-jugulaire.

La douleur thoracique est intermittente, décrite comme médiosternale et volontiers prolongée.

L'ECG retrouve des anomalies de repolarisation en territoire antérieur.

La radiographie thoracique met en évidence un foyer basal droit, une pleurésie bilatérale prédominant à gauche.

Bilan biologique

• CRP : 120 mg/dL	N < 5 mg/dL
• Créatininémie : 1,2 mg/dL	N < 0,9 mg/dL
• DFG* : 55 mL/min/1,73 m²	N > 90 mL/min/1,73 m ²
• NT-proBNP : 3 975 ng/L	< 125 ng/L, exclusion d'insuffisance cardiaque chronique ; < 300 ng/L, exclusion d'IC aiguë, quel que soit l'âge.

*DFG = Débit de filtration glomérulaire

Dosage TnT Hs

Un dosage de la TnT Hs est demandé pour éliminer une ischémie myocardique probablement. À l'admission, le résultat est de 78 ng/L, puis une valeur augmentée à 170 ng/L à la 6^e heure, puis 860 ng/L à la 24^e heure.

Évolution

L'état respiratoire est initialement préoccupant et le patient est hospitalisé en soins continus. Un diagnostic de grippe A est porté, et l'évolution lentement favorable sur le plan respiratoire permettant la sortie du patient au 14^e jour. Il n'a pas représenté de douleur thoracique lors de l'hospitalisation. Une échocardiographie réalisée juste avant la sortie montre une minime hypokinésie antéro-apicale, la FEVG globale restant conservée.

Concernant les douleurs thoraciques avec élévation de la TnT HS, le diagnostic évoqué a été celui de myocardite et une ordonnance pour réalisation d'une IRM cardiaque en externe lui a été remise.

Suspecter une myocardite est tout à fait possible. Parmi les différents diagnostics différentiels d'un SCA, seule la myocardite à des caractéristiques identiques à celui d'un SCA, à savoir concentration élevée dès l'admission et élévation supplémentaire lors de nouveaux dosages⁽¹⁵⁾.

Néanmoins, l'intégration des données cliniques aurait forcément conduit à évoquer un diagnostic d'IDM ST- ; le terrain, la douleur, l'ECG, la prévalence de la maladie coronaire par rapport à celle de la myocardite...

La coronarographie aurait d'ailleurs permis de mettre en évidence une occlusion d'allure ancienne de l'IVA moyenne et une sténose de la coronaire droite moyenne, qui auraient pu toutes deux être traitées par angioplastie avec mise en place de deux stents actifs.