

TROPONINES

DEFINITION

Les troponines cardiaques sont des protéines intervenant dans la régulation de la contraction cardiaque. Elles constituent un complexe macromoléculaire avec l'actine et la tropomyosine. Il existe 3 sous unités de troponines : I, T, et C dont les rôles diffèrent.

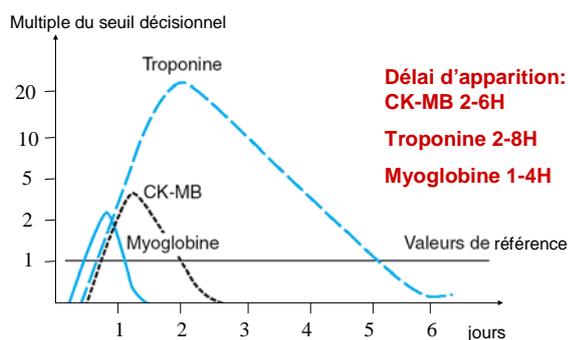
- La troponine T (TnT) : est présente dans le muscle cardiaque et dans les muscles striés. Elle possède 3 isoformes codées par des gènes différents. La TnT se lie à la tropomyosine et à la TnC.

- La troponine I (TnI) : intervient dans le contrôle de la contractilité musculaire. Elle se fixe à la tropomyosine, l'actine, la TnT et la TnC. La TnI possède aussi 3 isoformes possédant des séquences peptidiques spécifiques.

- La troponine C (TnC) : possède des sites de fixation pour le calcium et le magnésium nécessaires à la contraction musculaire. Elle ne possède qu'une seule isoforme commune à tous les muscles striés et n'a pas d'intérêt en cardiologie.

Seules les isoformes cardiaques des troponines I et T ont un intérêt en cardiologie. Ce sont actuellement les marqueurs les plus sensibles et les plus spécifiques des dommages myocardiques et représentent le « gold standard » du diagnostic et du pronostic des syndromes coronariens aigus (SCA).

Cinétique des marqueurs



PHYSIOPATHOLOGIE

Les syndromes coronariens aigus (SCA) constituent un vaste ensemble. La plupart sont abordés à partir de symptômes (douleur thoracique) à la suite desquels est réalisé un électrocardiogramme (ECG) qui permet de

distinguer les patients ayant un sus-décalage du segment ST ou STEMI (*ST-segment Elevation Myocardial Infarction*), qui ne nécessitent pas d'examen biologique, et ceux n'ayant pas de modification du segment ST, pour lesquels la biologie prend tout son sens. Une troponine (Tn) positive définit, chez les patients ST-, l'IDM non STEMI ou NSTEMI, alors qu'une Tn inférieure à la valeur seuil définit l'angor instable. Dans beaucoup d'études, l'IDM regroupe les STEMI et les NSTEMI et les SCA comprennent les IDM et les angors instables.

La définition universelle de l'IDM date de 2007 : « mort cellulaire secondaire à une ischémie prolongée ». Cette définition inclut une variation (hausse puis baisse) de troponine (Tn) avec au moins une valeur > 99^e percentile (en utilisant des troussees fiables dont le CV à la valeur du 99^e percentile est < 10 %), en présence de symptômes évocateurs d'IDM.

En l'absence de nécrose cardiaque, la concentration plasmatique des Tn est très faible, voire nulle. Leur augmentation en cas d'atteinte myocardique en fait de très bons marqueurs, cardiospécifiques. Les troponines sont réparties en deux pools cellulaires, dans l'appareil contractile (92 à 97 %) et dans le cytoplasme (3 à 8 %).

La protéolyse des Tn I et T par des enzymes de type caspase, calpaine-I et métalloprotéase débute dès la phase d'ischémie. La meilleure connaissance de cette libération précoce est à l'origine du développement des dosages de Tn ultrasensible, pour avancer l'efficacité diagnostique de ce marqueur.

Après un infarctus du myocarde (IDM), au moins trois formes de Tn peuvent être retrouvées dans la circulation : des formes libres, des formes binaires, voire ternaires (I-C-T), avec un pic plasmatique autour de 25 h. Les formes circulantes diffèrent selon le délai écoulé depuis le début de la nécrose, formes libres, puis complexées et, au fur et à mesure, des fragments de Tn de plus en plus petits et nombreux.

L'hétérogénéité des formes circulantes de troponine est un défi pour le biologiste, car les dosages devront reconnaître les formes de Tn I ou T libres, mais aussi les complexes binaires ou ternaires de Tn d'origine cytosolique ou intracytoplasmique, et les formes intactes et dégradées, présentes dès la phase d'ischémie.

Le dosage des formes circulantes est utile au diagnostic précoce d'une nécrose cellulaire car il se positive dans les 2 à 3 heures qui suivent le début de celle-ci.

La libération de TnT est biphasique avec un premier pic, 12 heures après le début de la nécrose et un second vers le 4^e jour suivant la nécrose ; elle se normalise en 10 jours en moyenne. La durée de l'élévation est en relation avec la taille de l'infarctus : si la nécrose est peu étendue, le dosage de la TnT reste positif jusqu'au 7^e jour, alors qu'il peut rester élevé jusqu'à 21 jours après le début de la nécrose dans les formes étendues. Cette constatation en fait un marqueur de diagnostic rétrospectif d'une douleur thoracique. La TnI a une

cinétique très voisine de celle de la TnT, en dehors du fait qu'elle semble monophasique (pic aux alentours de 14 h) et que l'élévation de sa concentration semble plus faible que celle de la TnT.

- Marqueur diagnostique et pronostique des syndromes coronariens aigus. La troponine fait désormais partie des critères de définition de l'infarctus du myocarde (*cf supra*).

- Marqueur pronostique (surtout la Tn dite hypersensible ou ultrasensible) de toute maladie coronarienne, non coronarienne et même non cardiaque : myocardites, myopéricardites, insuffisance cardiaque congestive, contusions cardiaques d'origine traumatique, choc électrique, atteintes cardiaques d'origine toxique (monoxyde de carbone, cocaïne, certains produits anticancéreux cardiotoxiques comme l'antracycline), mais aussi dans le choc septique ou encore dans les hémorragies méningées.

- Certaines équipes l'utilisent dans le suivi de reperfusion d'un IDM.

Les Tnl et TnT ont des valeurs diagnostiques et pronostiques comparables. Le choix du dosage de l'une ou de l'autre est donc surtout organisationnel (analyseur dépendant).

NB : Dans son rapport de juillet 2010, l'HAS précise « La suspicion d'un SCA est une urgence vitale. En médecine ambulatoire, la priorité est d'appeler le Samu centre 15. Il n'y a pas lieu de réaliser un dosage de marqueurs cardiaques. »

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT - CONSERVATION - TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ RENSEIGNEMENTS INDISPENSABLES

Dans le contexte diagnostique d'un IDM, noter l'heure d'apparition de la douleur thoracique et sa durée.

METHODES DE DOSAGE

Différentes trouses de dosage sont disponibles pour la Tnl ou la TnC, mais la standardisation des dosages reste difficile ; des dosages de nouvelles générations sont désormais disponibles, aussi bien pour la Tnl que pour la TnT (Tn hypersensibles).

Les difficultés de standardisation des dosages de Tnl s'expliquent par les différents anticorps (Ac) utilisés dans les trouses, reconnaissant des épitopes différents et reconnaissant de manière différente les formes ayant subi des modifications post-traductionnelles ainsi que les formes complexées ; et les trouses ont des seuils de détection différents. Même si un matériel de référence a

été proposé (SRM2921), les problèmes ne sont pas résolus.

En pratique, l'idéal serait d'avoir un test qui reconnaisse toutes les formes circulantes avec la même capacité. En réalité, la corrélation entre les tests commerciaux est correcte, mais il existe des variations ponctuelles et ces variations diffèrent en fonction du temps écoulé depuis l'épisode initial.

A l'heure actuelle, nous disposons de trouses de dosage hyper- ou ultrasensibles avec des Ac ciblant les mêmes épitopes 20-40 et 41-49 de la Tnl non soumis à phosphorylation, oxydation ou protéolyse, avec un maximum de chances de doser toutes les formes circulantes.

VALEURS ATTENDUES

Chez le sujet sain, les TnT et Tnl sont indétectables.

Recommandations américaines (ACC) et européennes (ESC) concernant les dosages de Tn.

Les résultats de Tn doivent être rendus avec un *turn around time* (TAT = temps entre le prélèvement et le résultat) < 60 minutes, et des valeurs seuils < 99^e percentile d'une population de référence (établi pour au minimum 120 sujets sains) avec un coefficient de variation (CV) < 10 % au 99^e percentile.

INTERPRETATION

■ Diagnostic et pronostic des syndromes coronariens aigus (SCA)

Le diagnostic de SCA est avant tout clinique. Un SCA est une rupture de plaque athéromateuse, avec une thrombose qui va obstruer la lumière de l'artère coronaire et dont la traduction clinique est avant tout la douleur. Si l'ischémie se prolonge au-delà de 20 min, il peut y avoir des dommages myocardiques irréversibles (nécrose), avec libération des Tn. Parmi les SCA, on distingue les thromboses occlusives d'un tronc épicaudique, caractérisées par une ischémie aiguë prolongée, une douleur thoracique intense et une modification du segment ST à l'ECG. Ces situations ne posent pas de problème diagnostique (les dosages de Tn ne sont pas indispensables) et sont une urgence thérapeutique. Le second grand cadre est la rupture de plaque avec thrombus non occlusif (pas de décalage du segment ST = ST-) : la nécrose est inconstante et la clinique est hétérogène ; la Tn est particulièrement utile dans ces situations.

Dans un contexte clinique ischémique, une augmentation de Tn signe une nécrose myocardique et pose, au seuil du 99^e percentile, le diagnostic de SCA.

Au plan pronostique, la Tn est corrélée à la gravité angiographique et clinique (plus de thrombus coronaire et plus de sténose significative ; plus de décès et plus d'IDM à long terme si la Tn est positive).

Enfin, au plan thérapeutique, de multiples données dans la littérature montrent que, dans un contexte de SCA, la Tn, lorsqu'elle est positive, permet d'identifier un sous-groupe de patients qui vont particulièrement bénéficier d'un traitement par anti-GP IIb/IIIa. Ainsi, les recommandations internationales sont de traiter par ces molécules les patients ayant un SCA ST-, Tn+.

Attention toutefois, **une Tn négative n'exclut pas formellement un SCA** : en effet, un thrombus ne s'accompagne pas obligatoirement d'une nécrose myocardique et il faut faire le dosage au bon moment (une ischémie entraîne de réels dommages au bout de 20 min environ). De plus, des travaux ont montré qu'en cas de Tn négative, il y avait tout de même 8 % d'événements cardiovasculaires à 6 mois et 15 % à 1 an.

Ainsi, si la probabilité pré-test de SCA est forte et la Tn négative, il convient de réaliser d'autres tests, notamment une épreuve d'effort, avant de libérer le patient (limite le risque de mort subite).

A l'inverse, **une Tn positive n'est pas synonyme de SCA** : en effet, il existe d'autres circonstances au cours desquelles la Tn s'élève, indépendantes de l'ischémie/nécrose : ce sont l'insuffisance cardiaque, l'hypertrophie ventriculaire gauche, une insuffisance rénale chronique, un diabète, un sepsis, voire même des circonstances hémorragiques cérébrales ou digestives (attention à ne pas prescrire trop vite d'antithrombotiques !).

■ **Récemment, de nouveaux dosages de Troponine dits ultrasensibles ou hypersensibles (hs) ont été développés**

Ils permettent une détection plus précoce de la Tn, dès la 2^{ème} heure après le début de la douleur, car ils détecteraient le pool cytosolique représentant 3 à 8 % de la Tn dans les cardiomyocytes.

Les études réalisées montrent que la Tn hs permet un diagnostic plus précoce : la Tn « conventionnelle » est habituellement dosée au moment de l'admission (T0) et à T6h ; avec la Tn hs, les mêmes résultats sont obtenus à T0 et T3h, en termes d'événements cliniques. Ainsi, en cas de Tn hs négative, un patient peut être libéré plus tôt des Urgences. Et la Tn hs est positive plus souvent, ce qui permet de mieux identifier les patients ayant un pronostic évolutif plus sévère.

Il est à noter qu'avec les dosages de Tn hs, nous observons une influence de l'âge et du sexe sur les valeurs : le 99^e percentile est plus élevé chez les patients âgés de plus de 60 ans (ce qui reflète probablement la physiologie c'est-à-dire une « dégradation » cardiaque avec l'âge) et, à tranche d'âge comparable, la Tn est plus élevée chez l'homme que chez la femme.

■ **Autres atteintes cardiovasculaires et autres pathologies**

L'élévation de la troponine permet de révéler une souffrance myocardique et semble associée au

pronostic des patients dans la plupart des situations cliniques de nécrose cardiaque sans contexte ischémique : insuffisance cardiaque, myocardites, myopéricardites, cardiotoxicité liée à la prise de médicaments anticancéreux, contusions cardiaques d'origine traumatique... De même, chez les patients atteints de fibrillation atriale, une sous étude récente de RE-LY a montré que l'élévation des concentrations plasmatiques de la Tn I (et du NT-proBNP) était fréquente et significativement associée à une augmentation de l'incidence des AVC et de la mortalité cardiovasculaire à long terme, ceci indépendamment des autres paramètres, notamment cliniques.

Par ailleurs, l'augmentation des Tn a permis de mettre en évidence une nouvelle pathologie provoquée par un stress intense (décès d'un proche, sévices...), le syndrome de Takotsubo ou myocardiopathie de stress : lorsque le cœur se contracte, une petite partie est sidérée, correspondant à une réaction, au niveau du myocarde, induite par le système nerveux végétatif et entraînant des lésions. Cette myocardiopathie de stress peut revêtir divers aspects cliniques.

Au cours des myopéricardites, les Tn sont fréquemment détectées, chez 35 à 75 % des patients hospitalisés, à des concentrations modérément élevées, avec un pic à la 48^e heure d'hospitalisation (à la différence des SCA). Il s'agit d'une évacuation lente de Tn dans le secteur interstitiel et non d'un relargage direct dans la circulation. Cette libération lente correspond à un stress (stress aigu, mais aussi maladie chronique de type HTA, diabète... ou traitement de type chimiothérapie) sur un cœur « normal », qui fragilise les cellules. Une partie de ces cellules peut alors être détruite, libérant de la Tn, détectée par les dosages de Tn hs.

Ainsi les syndromes coronariens aigus sont-ils une cause parmi d'autres, d'augmentation des Tn (cf tableau ci-dessous : fréquence d'augmentation des troponines dans la circulation dans diverses situations cliniques).

biomnis – biomnis

Augmentation des troponines

Myocardite et péricardite	50 – 70 %
Dissection aiguë de l'aorte	25 %
« Hyper-exercices »	8 – 75 %
Insuffisance cardiaque	29 – 89 %
Greffé cardiaque	50 %
Insuffisance rénale	4 – 32 %
Accidents vasculaires cérébraux	17 – 65 %
Sepsis graves	25 – 85 %
Chirurgie cardiaque	100 %
Embolie pulmonaire	32 – 47 %
Contusions myocardiques	17 – 42 %
Ablations par radiofréquence	50 – 100 %
Chimiothérapies anticancéreuses	8 – 32 %

Cathétérismes interventionnels	25 – 37 %
Angioplastie coronaire	13 – 31 %
Chirurgie non cardiaque	5 – 70 %
Nouveau-né de mère hypertendue	5 – 78 %

En 2012, concernant la Tn hypersensible :

La Tn hs est plus sensible pour détecter les IDM, mais moins spécifique ; elle est détectable dans la plupart des affections cardiaques. Elle est toujours associée à un mauvais pronostic, dans les maladies coronaires, non coronaires, et même non cardiaques.

C'est la répétition des mesures (H0 et H3) qui va permettre de distinguer une pathologie coronaire (augmentation significative des valeurs > 30 %) d'une pathologie non coronaire (pas d'augmentation ou augmentation non significative). Cette cinétique devrait permettre d'éviter environ 40 % de coronarographies dont l'indication n'est justifiée qu'en cas d'IDM, de syndrome de Tako-Tsubo ou de myocardites (situations dans lesquelles la valeur de Tn hs est élevée à l'admission et varie de manière importante entre H0 et H3).

POUR EN SAVOIR PLUS

- Lefèvre G., *Les troponines*, Cahier de formation n° 27. Bioforma, Paris; 2002 : 159-175.
- Lefèvre G., *Marqueurs biologiques de souffrance cardiaque*, Biotribune 2004; 10:30-32.
- Dr Philip I., Dr Dehoux M., *Les troponines cardiaques : intérêt en cardiologie et en anesthésie réanimation*, Biologiste infos ; avril 2006.
- Bugugnani M.J., *Troponines*, Encycl Med Biol. Elsevier, Paris; 2003.
- Delaval K. *Dossier « Exploration des maladies cardiaques » - Haute sensibilité : l'avenir des troponines*. Biologiste Infos, février 2011 :p34-35.
- Utilisation des marqueurs cardiaques dans la maladie coronarienne et l'insuffisance cardiaque chez l'adulte en médecine ambulatoire. Rapport de la HAS, février 2010.
- Les marqueurs cardiaques dans la maladie coronarienne et l'insuffisance cardiaque en médecine ambulatoire. Rapport de la HAS, juillet 2010.
- Hijazi Z. et al, *Cardiac Biomarkers Are Associated With an Increased Risk of Stroke and Death in Patients With Atrial Fibrillation: A Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Substudy*. Circulation. 2012; 125:1605-1616.
- Meune C., Reichlin T, Irfan A., et al. *How safe is the outpatient management of patients with acute chest pain and mildly increased cardiac troponin concentrations?* Clin Chem 2012:916-924.