

UNIVERSITE PARIS VAL-DE-MARNE  
FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

\*\*\*\*\*

ANNEE 2002

N°

THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE  
DOCTEUR EN MEDECINE  
Discipline : Pathologie Cardiovasculaire

-----

Présentée et soutenue publiquement le 16 octobre 2002

A Paris, hôpital de la Pitié Salpêtrière

-----

Par

HURSON Frédéric

Né le 30 Avril 1972 à Vitry sur Seine

-----

**TITRE : VALEUR DE L'ELEVATION DE LA TROPONINE I  
DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE AIGUE**

**PRESIDENT DE THESE**

Monsieur le Professeur Daniel Thomas

Signature du Président de thèse

**DIRECTEUR DE THESE**

Monsieur le Docteur Richard Isnard

Signature du directeur de thèse

**LE CONSERVATEUR DE LA**

**BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE**

Cachet de la bibliothèque  
universitaire

**A monsieur le Professeur Daniel Thomas** qui m'a fait l'honneur de présider mon travail. Je le remercie de m'avoir permis de le réaliser dans son service.

**A monsieur le Docteur Richard Isnard** qui m'a proposé ce sujet de thèse et guidé tout au long de sa réalisation. Je le remercie chaleureusement pour sa sympathie, sa disponibilité et son aide.

Je tiens à rendre hommage à **mes maîtres** pour leurs enseignements de très haute qualité.

Je remercie tout particulièrement,

Monsieur le Professeur **Daniel Thomas**

Monsieur le Professeur **Michel Komajda**

Monsieur le Professeur **Gilles Montalescot**

Monsieur le Professeur **Jean Claude Cachin**

Monsieur le Professeur **Pascal Guéret**

Monsieur le Professeur **Ariel Cohen**

Une pensée particulière à mes anciens chefs de clinique,

Docteur **Jean Philippe Collet**

Docteur **Elsa Abitbol**

Docteur **Anthony Chauvat**

Docteur **Olivier Belliard**

Docteur **Caroline Bornstain**

Docteur **Fabienne Fieux**

merci pour votre amitié, votre confiance et votre enseignement.

A **Sandrine**, pour sa patience et son soutien.

A **Aurélien** : médecine ou chirurgie ?

A **Manu**, pour sa disponibilité et sa hot line.

A **mes parents** et **mes grands-mères**, je leur témoigne ici toute mon affection.

A mes **beaux parents**, pour leur soutien.

A mes confrères (mais néanmoins amis), **Olivier, Anh et Jean Samuel.**

A « **la bande** » : Sandrine et Eric, Ludovic, Sylvain, Véronique et Sébastien,  
Delphine, Sylvie et Hervé.



# SOMMAIRE

	<b>Page</b>
<b>INTRODUCTION</b>	12
 <b>Chapitre 1</b>  	
<b>ROLES DE LA TROPONINE DANS LA CONTRACTION MUSCULAIRE</b>	
1- <u>Les protéines contractiles</u>	13
2- <u>Rôle et structure biochimique des troponines</u>	16
3- <u>Cinétique des enzymes cardiaques lors de l'ischémie et lors de la nécrose</u>	17
 <b>Chapitre 2</b>  	
<b>VALEURS RECONNUES ET UTILISATIONS ACTUELLES DES TROPONINES</b>	
1 - <u>Troponine et syndromes coronaires aigus (SCA)</u>	19
a- Valeur diagnostique dans l'infarctus	19
b- Valeur pronostic dans l'infarctus	20
c- Valeur diagnostique dans l'angor instable	22
d - Valeur pronostic dans l'angor instable	22
e- Valeur de la troponine, tous syndromes coronaires confondus	24
f- Sensibilité et spécificité des tests de troponine	25
g- Troponine T et sévérité des lésions coronaires	25
h- Comparaison avec les CK-MB	25
i- Troponine I ou troponine T dans les syndromes coronaires aigus ?	26
j- Comparaison des médiateurs de l'inflammation et de la troponine T dans les SCA	27
k- Combinaison de la troponine T et de l'épreuve d'effort dans les SCA	27
l - Mesures itératives de la troponine et monitoring du ST dans les SCA	27
m- Prédiction de la fraction d'éjection selon le taux de troponine après un infarctus	28
2 - <u>Troponine en post angioplastie</u>	28
3 - <u>Troponine en chirurgie cardiaque</u>	28
4 - <u>Troponine en transplantation cardiaque</u>	29
5 - <u>Troponine et traumatismes thoraciques</u>	29
6 - <u>Troponine en période péri opératoire</u>	30
7 - <u>Troponine en réanimation médicale</u>	30
8 - <u>Troponine et insuffisance rénale</u>	30
9 - <u>Troponine et accidents vasculaires cérébraux</u>	31

10 - <u>Troponine dans l'embolie pulmonaire</u>	32
11 - <u>Troponine et cardioversions</u>	33
12- <u>Troponine et myocardites</u>	33
13 - <u>Troponine et traitements cardiotoxiques</u>	34
14 - <u>Troponine et cirrhose hépatique</u>	34
15- <u>Coût et bénéfices économiques apportés par l'utilisation de la troponine</u>	34

### Chapitre 3

## TROPONINE ET INSUFFISANCE CARDIAQUE 35

### Chapitre 4

## MATERIEL ET METHODE

1 - <u>Rationnel</u>	37
2 – <u>But de l'étude</u>	37
3 – <u>Méthode</u>	37
a - Population	37
b- Inclusion	38
c- Paramètres recueillis	38
d- Suivi	39
e- Test de troponine	39
f- Analyses statistiques	40

### Chapitre 5

## RESULTATS

1 - <u>Description de la population</u>	41
a - Population globale	41
b- Etiologies de l'insuffisance cardiaque	42
c- Antécédents	43
d- Facteurs de risques cardiovasculaires	43
e- Fraction d'éjection	43
f- Rythme à l'entrée	44
g- Diagnostic retenu	44
h- Gravité initiale	44
i- Coronarographies durant l'hospitalisation	45
j- Troponine I	45
k- Mode de sortie de l'hôpital	45
l- Evénements	45
m- Décès	46
2 – <u>Incidence de l'élévation de la troponine I</u>	46
3 – <u>Incidence de la troponine I sur le décès</u>	50
a- Dans toute la population	50
b- Dans la population de coronariens	51
c- Dans la population de patients à coronaires saines	51

d- Dans la population de patients au statut coronaire inconnu	52
e- Dans les autres sous groupes	53
4 – <u>Incidence de la troponine I sur la survenue d’une réhospitalisation</u>	53
a- Dans la population globale	53
b- Dans la population de coronariens	54
c- Dans la population de patients à coronaires saines	54
d- Dans la population au statut coronaire inconnu	55
5 – <u>Incidence de la troponine I sur la survenue du critère combiné</u>	55
a- Dans la population globale	55
b- Dans la population de coronariens	56
c- Dans la population de patients à coronaires saines	57
d- Dans la population de patients au statut coronaire inconnu	57
e- Dans les autres sous groupes	58
6 – <u>Tableau récapitulatif des résultats de notre étude</u>	58
7 – <u>L’élévation de la troponine I est il un facteur pronostic indépendant ?</u>	59
8 – <u>Conséquences de la quantité de troponine libérée</u>	59
9 – <u>Taux de troponine chez les coronariens, par rapport aux autres populations</u>	59

## Chapitre 6

### DISCUSSION

1 - <u>Revue bibliographique</u>	60
1 – Etudes portant sur la troponine I	60
a- avec un test ultrasensible	60
b- avec un test standard	62
2- Etudes portant sur la troponine T	63
a- avec un test ultrasensible	63
b- avec un test standard	63
2- <u>Tableau récapitulatif des principales études</u>	64
3 - <u>Mécanismes de l’élévation de la troponine chez les patients insuffisants cardiaques</u>	66
4 - <u>Notre étude</u>	67
a- La population	67
b- Incidence de l’élévation de la troponine I	67
c- Valeur pronostic de l’élévation de la troponine	68

### CONCLUSION 70

### BIBLIOGRAPHIE 72

## INTRODUCTION

La troponine est devenue depuis quelques années un marqueur biologique incontournable en cardiologie. Du fait de sa grande spécificité, la présence de cette protéine contractile dans la circulation témoigne d'une lyse cellulaire cardiaque. Ce marqueur est devenu particulièrement intéressant dans les syndromes coronariens aigus et a abouti à une redéfinition puis à une nouvelle classification de ces syndromes. Sa valeur diagnostique intéressante se double d'une forte valeur pronostic. Cette valeur pronostic a été démontré dans de nombreuses circonstances (dans l'embolie pulmonaire, en chirurgie cardiaque,...).

Néanmoins la présence de troponine n'est pas toujours spécifique d'un problème coronarien et cela abouti parfois à des faux positifs conduisant à des hospitalisations excessives en cardiologie, voire à la réalisation de coronarographies inutiles. La présence d'un taux anormal de troponine ne signifie pas toujours l'existence d'une coronaropathie. De nombreux phénomènes ont été décrits afin d'expliquer cette élévation enzymatique chez les patients non coronariens (remodelage ventriculaire, désordres hémodynamiques...).

Dans l'insuffisance cardiaque, certaines études ont montré que l'on pouvait également détecter cette troponine avec des méthodes ultrasensibles. Nous remarquons dans notre pratique clinique que certains patients présentent une telle élévation enzymatique, mesurée par une méthode standard, au cours d'une insuffisance cardiaque aiguë alors même qu'il n'ont aucune lésion coronaire.

Le but de ce travail est d'apprécier l'incidence de ce phénomène et de montrer s'il s'agit d'un marqueur de gravité.

## Chapitre 1

# ROLES DE LA TROPONINE DANS LA CONTRACTION MUSCULAIRE

Bien que le rôle du cœur ne se limite pas à l'éjection du sang dans la circulation (il possède également un rôle endocrinien), il n'en demeure pas moins que sa fonction essentielle est l'apport de sang aux organes. Ce bref rappel des bases de physiologie cardiaque sera donc centré sur la contraction, d'autant que le sujet de notre travail (troponine et insuffisance cardiaque) est intimement lié aux processus biochimiques et cellulaires de cette contraction musculaire.

## 1 -LES PROTEINES CONTRACTILES

### *Protéines contractiles*

Comme dans le muscle squelettique, l'appareil contractile du myocarde comporte des myofilaments épais et des myofilaments fins dont l'interpénétration détermine la striation transversale des cardiomyocytes. Ces filaments sont assemblés sous forme d'unités contractiles, coalescentes telles de véritables myofibrilles. Chaque cardiomyocyte contient 300 à 700 unités contractiles. Chaque unité comporte de 200 à 1 000 myofilaments épais de myosine autour desquels s'agencent les myofilaments fins d'actine.

La structure des protéines contractiles et le mécanisme biochimique de la contraction sont montrés dans la *figure 1*<sup>1,2</sup>. Schématiquement, en l'absence de protéines régulatrices que sont la troponine et la tropomyosine, l'actine et la myosine sont complètement activées et interagissent, ne nécessitant que la présence de magnésium ( $Mg^{2+}$ ) et d'adénosine triphosphate (ATP) pour commencer leur réaction conduisant à la contraction musculaire. Les protéines régulatrices, troponine et tropomyosine, inhibent la réponse contractile. Lorsque le calcium ( $Ca^{2+}$ ) se lie à la troponine, la réaction entre l'actine et la myosine peut se produire.

Les filaments dits fins sont constitués des molécules d'actine dans lesquelles s'enroulent la tropomyosine, et du complexe de troponine.

Les filaments épais sont ceux de myosine.

*Les myofilaments fins d'actine*, de 5 nm de diamètre et de 1  $\mu m$  de longueur, pénètrent entre les filaments de myosine. Chaque filament fin renferme l'actine (forme globuleuse ou filamentaire), la tropomyosine, et la troponine. Quatre cent molécules d'actine globuleuse forment une chaîne en

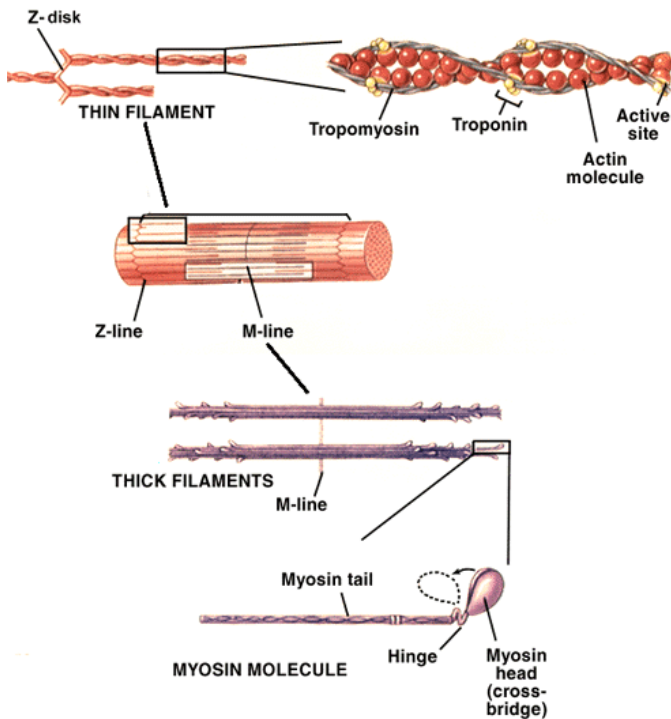
collier de perles représentant l'actine filamenteuse; deux chaînes filamenteuses s'enroulent en double hélice pour former un filament d'actine. La tropomyosine, composée de deux filaments enroulés de 40 nm de long, se moule dans la gorge de la double hélice d'actine. A chaque molécule de tropomyosine, est associée un complexe de troponine; ce dernier contient 3 chaînes de polypeptides:

- la Troponine C qui peut lier deux ions  $\text{Ca}^{2+}$ ,
- la Troponine T qui peut lier la tropomyosine,
- la Troponine I qui peut inhiber la contraction.

*Les filaments épais de myosine*, d'un diamètre de 15 nm et d'une longueur de 1,5  $\mu\text{m}$  sont hérissés d'expansions latérales d'environ 13 nm de longueur, appelées "ponts d'union". Ces ponts correspondent à la partie globulaire (tête) des molécules de myosine. Deux expansions de même niveau, situées systématiquement de part et d'autre du filament, représentent une paire. Chaque paire est séparée de la suivante par un intervalle de 14,3 nm et forme avec elle un angle; cette disposition spatiale décrit ainsi une hélice. La longueur de cette hélice est de 43,1 nm pour un tour, impliquant 6 expansions latérales de myosine respectant entre elles un espace de 14,3 nm.

Dans chaque myofilament épais, s'associent ainsi 350 à 400 molécules de myosine. Chaque molécule de myosine est composée de 2 chaînes polypeptidiques entrelacées en hélice. Son aspect général est semblable à celui d'une crosse de hockey. Les têtes sont orientées vers l'extérieur du myofilament. Au niveau du cou existent deux "zones d'articulation". Grâce à cela, lors de la contraction, l'appendice transversal peut s'accrocher à un filament d'actine et former un pont transversal (le pont d'union).

Il existe plusieurs isoformes de la myosine: deux dans les oreillettes et trois dans les ventricules.



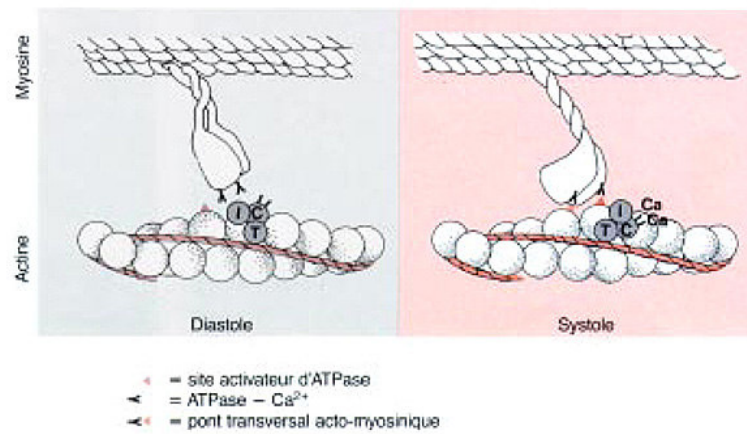
**Figure 1.** Structure de la molécule d'actine constituant les filaments fins (actine, troponines et tropomyosine).

La tropomyosine se situe dans le sillon des deux chaînes d'actine et le complexe de troponine se trouve tous les sept actines globuleuses.

La portion longue de la molécule de myosine (filament épais) tend à être orientée vers le centre du filament, les têtes enzymatiquement actives de la molécule étant orientées latéralement.

### ***Myofilaments et contraction***

Au cours du repos diastolique, le complexe troponine-tropomyosine se lie à l'actine grâce à la troponine I, en empêchant ainsi le contact actine-myosine. Pendant la systole, sous l'effet de la dépolarisation membranaire, se produit un flux calcique vers le cytoplasme, à travers le sarcolemme et le réticulum sarcoplasmique. Les ions  $\text{Ca}^{2+}$  se lient à la troponine C, un changement de position de complexe troponine-tropomyosine se produit. Les sites actifs d'actine ainsi libérés peuvent activer l'ATPase des têtes de myosine. L'hydrolyse de l'ATP libère l'énergie nécessaire pour que les myofilaments d'actine glissent vers le milieu du sarcomère en réalisant un mouvement hélicoïdal en pas de vis entre les myofilaments de myosine. Ainsi, la longueur du sarcomère est réduite d'où la contraction. Au début de la diastole, un mouvement de  $\text{Ca}^{2+}$  en sens inverse restaure la liaison entre la troponine I et l'actine; les ponts transversaux actomyosiniques sont ainsi rompus (**Fig. 2**).



**Figure 2.** Interaction des myofilaments épais et fins:

- lors de la diastole: la troponine I s'interpose entre l'ATPase de la myosine et son activateur situé sur l'actine, l'ensemble est au repos ;
- lors de la systole se produit un changement de position de complexe troponine-tropomyosine dû à l'arrivée du  $Ca^{2+}$ , le contact ATPase/activateur se réalise et l'hydrolyse de l'ATP libère l'énergie nécessaire à la contraction.

La myosine agit comme une ATPase. Elle est inhibée par le  $Mg^{2+}$  mais activée par de petites quantités de  $Ca^{2+}$ . Lorsqu'elle est combinée à l'actine, elle forme le complexe d'actomyosine qui est enzymatiquement encore plus capable de scinder l'ATP et qui est stimulé par le  $Mg^{2+}$  et le  $Ca^{2+}$ . C'est l'enzyme physiologiquement active du développement de la force.

La théorie des filaments glissants élaborée en 1966 est la base ultrastructurale de la loi de Starling (*cf. infra*). Dans cette hypothèse, la tension est générée par les ponts qui se forment entre les filaments épais et fins et la tension développée est d'autant plus forte que la position relative de l'actine par rapport à la myosine est meilleure.

## **2 -ROLE ET STRUCTURE BIOCHIMIQUE DES TROPONINES**

Le complexe de troponine est formé de 3 protéines différentes:

- la troponine C (*calcium-binding protein*)
- la troponine T (*tropomyosin-binding protein*)
- la troponine I (*inhibitory protein*)

Ces protéines régulent l'interaction calcium-dépendante entre l'actine et la myosine dans les muscles striés. Un complexe de troponine se trouve toutes les 7 molécules de filament fin de myosine<sup>3</sup>.

La troponine T est une protéine myofibrillaire, exprimée presque exclusivement dans les cellules myocardiques. Les isoformes des troponines T et I musculaires squelettiques et cardiaques diffèrent



toutes deux par une unique séquence d'acides aminés<sup>4</sup>. Les troponines T et I comportent 3 isoformes distinctes codées par des gènes séparés (il existe une isoforme dans les muscles squelettiques lents, et les muscles rapides et une isoforme cardiaque, plus une forme fœtale pour la troponine T)<sup>5</sup>.

Le ventricule gauche contient 10,8 mg de troponine T par gramme de muscle sec, ce qui représente le double de la troponine I. C'est pourquoi la troponine T est retrouvée en plus grandes quantités dans les souffrances cardiaques<sup>6</sup>. Les poids moléculaires des troponines T et I sont respectivement de 37 000 et 24 000 Da. Le pool cytosolique cardiomyocytaire de troponine T (qui représente la réserve de troponine pour l'assemblage des myofibrilles) correspond à 8 % de la masse de cette enzyme<sup>6</sup>. Le reste de la troponine T (94 %) est lié aux protéines contractiles. Quant à la troponine I, sa fraction libre dans le cytosol n'excède pas 2,8 % à 4,1 %<sup>6</sup>.

### **3 - CINETIQUE DES ENZYMES CARDIAQUES LORS DE L'ISCHEMIE ET LORS DE LA NECROSE**

Chez des individus sains, le taux normal de troponine est indétectable, ce qui en fait un dosage plus sensible que celui des autres enzymes. La différence de stockage de ces enzymes explique pourquoi la troponine T s'élève légèrement plus précocement que la I.

Durant une ischémie réversible, la membrane cellulaire souffre et laisse libérer la troponine cytosolique. Si l'ischémie perdure et devient irréversible, l'acidose et l'activation des enzymes protéolytiques intracellulaires désintègre le contenu cellulaire qui laisse échapper la majeure partie restante de troponine<sup>7,8</sup>. Le relargage de ce pool ne s'effectuera qu'en cas de désintégration des myofilaments en cas de dommage irréversible du myocyte, conséquence de l'acidose intracellulaire sévère et de l'activation d'enzymes protéolytiques; ceci se poursuivant durant toute l'évolution de l'infarctus.

En cas de reperfusion, une réponse biphasique est observée correspondant au lavage du vaisseau lors de la reperfusion, avec un pic précoce de troponine T correspondant au pool cytosolique libéré et à quelques complexes de myofibrilles<sup>7,9</sup>. Au contraire, en cas de non reperfusion, il n'existe qu'un relargage continu de troponine, sans pic initial précoce. Le taux de troponine T décroît avant celui de troponine I<sup>10</sup> (différences de stockage intra cellulaire) mais ces détails restent peu importants et ne justifient pas l'utilisation d'un test plutôt qu'un autre. La troponine T s'élève entre 4 et 6 heures après le début de la douleur thoracique<sup>11</sup>. La demi vie sérique de la troponine T est de 2 heures, mais elle peut être retrouvée jusqu'à 15 jours après un infarctus<sup>9</sup>. L'élévation lors d'un infarctus du myocarde du taux de troponine T est sept fois plus élevé que les CK-MB et reste élevé 5 fois plus longtemps. La troponine I quant à elle suit le même schéma de relargage à la différence près que lors de nécroses peu étendues, la cinétique de la

troponine I peut être monophasique même en cas de reperfusion. Ceci s'explique par le fait qu'elle ne se trouve qu'en très petites quantités dans le cytosol par rapport à la troponine T<sup>6</sup>. Il n'existe par ailleurs que peu de troponine I circulante après un infarctus, cette protéine se fixant très rapidement à la troponine C physiologiquement présente dans le sang. Cette troponine C provient du turn over musculaire physiologique périphérique et est indétectable par les tests couramment employés<sup>6</sup>. La troponine I est détectable dès la 4<sup>ème</sup> heure après l'infarctus, présente un pic entre 14 et 18 heures et reste élevée durant une semaine<sup>12</sup>.

La vitesse de relargage a été étudiée afin de prédire au mieux la reperfusion<sup>13,14</sup> : un relargage de plus de 0,5 ng/ml/h de troponine T, ou plus de 50 UI/h de CK ou plus de 10 UI/h de CK-MB prédirait efficacement la reperfusion. De plus, le taux de troponine T à 3 heures après un infarctus semblerait refléter la taille de la nécrose<sup>14</sup>.

Dans certaines pathologies musculaires (myopathies, régénérations musculaires), ou dans l'insuffisance rénale (puisqu'il peut exister dans ce cas une myopathie urémique), quelques isoformes de troponine T peuvent être ré exprimées dans les muscles squelettiques par réactivation du gène foetal codant pour cette protéine<sup>4</sup>. L'isoforme cardiaque de la troponine I étant très différente de celle retrouvée dans les muscles périphériques, celle ci ne donne pas lieu à de faux positifs lors de sa recherche contrairement à la troponine T dont les isoformes sont très proches.

Les tests de première génération (ELISA) étaient moins spécifiques qu'à l'heure actuelle car ils présentaient des réactions croisées de l'anticorps présent dans les kits avec l'enzyme musculaire squelettique. On pouvait ainsi noter jusqu'à 2% de faux positifs avec les test biochimiques de première génération<sup>11</sup>. Les dosages immunologiques (anticorps monoclonaux) de seconde génération ne présentent actuellement presque plus de réaction croisée.

## Chapitre 2

# VALEURS RECONNUES ET UTILISATIONS ACTUELLES DES TROPONINES

## **1- TROPONINE ET SYNDROMES CORONAIRES AIGUS**

On distingue actuellement les syndromes coronaires aigus (SCA) avec et sans sus-décalage du segment ST de l'électrocardiogramme. Parmi les syndromes coronaires aigus sans sus-décalage du ST on distingue l'angor instable et l'infarctus (IDM) sans onde Q (ou IDM sous-endocardique). L'évaluation du pronostic à court terme est devenue essentielle pour le traitement et la prise en charge des syndromes coronariens aigus parmi une population souvent hétérogène, et ce d'autant plus que les traitements se sont multipliés ces dernières années et qu'ils représentent un coût important nécessitant des indications strictes largement basées sur le pronostic de ces patients.

L'électrocardiogramme (ECG) reste le premier et le plus important test utilisé mais il ne permet de diagnostiquer que les trois quart des patients présentant un infarctus du myocarde (sa sensibilité est de 81%, sa spécificité de 69%, et sa valeur prédictive positive de 72%)<sup>15</sup>. La comparaison entre ECG et test biochimique lors d'études post-mortem a montré la bien meilleure sensibilité et spécificité du test biochimique par rapport à l'ECG<sup>16,17</sup> et à l'examen clinique.

Les premières études montrant la valeur pronostic de la troponine T ont été publiées en 1992 mais les populations étaient peu étendues et la troponine T n'était pas comparée avec d'autres marqueurs pronostics<sup>18,19</sup>. Parmi les indicateurs pronostics qui ont été suggérés (on en recense une cinquantaine dans une méta analyse du docteur Eric J. Eichhorn<sup>20</sup>), les marqueurs biochimiques d'atteinte myocardique, et spécifiquement les troponines ont trouvé récemment un regain d'intérêt. La troponine fait d'ailleurs désormais partie des critères diagnostics internationaux de l'infarctus du myocarde.

### **a- Valeur diagnostique dans l'infarctus**

La valeur seuil de la troponine pour définir l'infarctus dépend du seuil de détection et donc des progrès effectués par les distributeurs des kits de dosage. En général il est d'usage de respecter un ratio de 10 entre les valeurs minimales détectées et le seuil de définition de l'infarctus. Actuellement on définit comme infarctus, toute élévation de troponine supérieure à 0,1 µg/mL. En réalité, la définition de l'infarctus selon le taux de troponine n'est pas si tranchée. Une étude a été

présentée au congrès de l'American Heart Association en novembre 2001 à Anaheim (MC Kontos et coll.). Cette étude portait sur plus de 4000 patients ayant un infarctus du myocarde sans trouble de la repolarisation ventriculaire. Ils ont pu montrer que la détermination de la valeur limite de troponine est particulièrement cruciale pour le diagnostic d'infarctus aigu. Elle peut en effet faire augmenter la proportion des suspicions de nécroses myocardiques de 20 à 150 % par rapport aux méthodes classiques de diagnostic. Ces considérations sont particulièrement importantes en matière de santé publique.

Une des premières études publiées en 1990 cherchant à évaluer l'efficacité diagnostic de la troponine T à dépister les infarctus (versus CK et CK-MB) avait inclus 388 patients ayant présenté une douleur thoracique avec suspicion d'infarctus du myocarde, et 101 avec des dommages musculaires périphériques et suspect d'ischémie myocardique<sup>11</sup>. La troponine T était élevée (plus de 0,5 µg/l) chez les patients avec (3 à 220 µg/l) et sans onde Q (1,2 à 5 µg/l). Elle s'était élevée dès la 3ème heure et ce jusqu'à la 130ème heure du début des symptômes. Chez les 79 patients souffrant réellement d'angor, la troponine était élevée chez 56% d'entre eux et sa présence était corrélée à la modification du segment ST et au nombre de complications intra hospitalières (p<0,005). Sa sensibilité était de 100 % (détecte tous les infarctus), mais sa spécificité n'était que de 78 % pour le diagnostic d'infarctus puisque le test dépistait aussi les angor instables. L'efficacité diagnostique globale était donc de 88 %. Chez les patients victimes d'une lésion musculaire et suspects de lésion myocardique le dosage de troponine s'est avéré le dosage le plus utile avec une efficacité de 94% comparée aux 63% des CK-MB. Les CK-MB connus comme étant relativement spécifiques du myocarde s'élèvent jusqu'à 6,6 fois leur taux normal dans une étude réalisée chez des commandos de la marine royale britannique alors que leur troponine était normale, simplement par traumatismes musculaires périphériques secondaires à leur activité physique intense<sup>21</sup>. Le règne des CK et CK-MB semble aujourd'hui bien dépassé.

### **b- Valeur pronostic dans l'infarctus**

Les études GUSTO, dans le milieu des années 1990 ont fortement contribué à l'évaluation de la troponine comme critère pronostic. Peu d'études par la suite se sont attelées à cette tâche tant la puissance des études GUSTO (notamment grâce à leur important nombre de patients inclus) était forte<sup>22,23</sup>.

Dans une sous étude de **GUSTO I** en 1995<sup>24</sup>, les 5 variables prédisant un risque accru de mortalité étaient : l'âge, la tension artérielle, la fréquence cardiaque, le stade Killip, et la localisation de l'infarctus (un infarctus antérieur étant plus péjoratif qu'un infarctus inférieur). Il avait aussi noté (avec une relation moindre) un accroissement de la mortalité de 1% par heure entre le délai séparant la thrombolyse du début des symptômes.

L'intérêt du dosage de la troponine T dans les infarctus a été évaluée dans **GUSTO II** (*Multicenter Global Utilization of Streptokinase for Occluded Coronary*) sur 865 patients<sup>25</sup>. Les patients étaient regroupés selon leur modification du segment ST (sus décalé pour 531 ou non sus décalé pour 334 patients). Les CK-MB étaient élevés chez 33% des patients et la troponine T (>0,1 ng/ml) l'était chez 36 % de ceux sans sus décalage du ST. L'élévation de la troponine T était très fortement liée à la mortalité à 30 jours (risque relatif de 17,  $p < 0,0001$ ) alors que les CK-MB l'étaient nettement moins ( $p = 0,03$ ) si bien qu'une fois la troponine dosée, l'adjonction du taux de CK n'apportait aucune information supplémentaire. Chez les patients sans élévation du ST à troponine normale, les taux de mort, choc, insuffisance cardiaque congestive (ICC) étaient respectivement de 1, 2 et 7 %, mais ils passaient à 7%, 9% et 16 % dans le groupe avec troponine T positive. Chez les patients avec élévation du ST ayant une troponine T négative les risques de mort, choc, ICC étaient de 5, 3 et 10% respectivement, alors que dans le groupe à troponine T positive ces chiffres passaient à 12, 9 et 15%.

Les données de **GUSTO III** (*Global use of strategies to open occluded coronary arteries*)<sup>26</sup> ont été reprises par quelques auteurs<sup>27</sup>. Ils ont tenté de stratifier le risque des patients thrombolysés présentant une élévation du ST (infarctus) selon leur taux de troponine et d'en prédire une mortalité à 30 jours. Plus de 12 600 patients de l'étude GUSTO III ont été inclus, soit 84 %, puisque un tiers des centres ne disposaient pas d'un test rapide de troponine T. A l'inclusion, 8,9 % des patients présentaient une troponine T élevée, ils étaient significativement plus âgés, avaient plus souvent présenté un infarctus, avaient une tension artérielle plus basse et une fréquence cardiaque plus élevée ainsi qu'une durée de douleur thoracique plus importante que les patients ayant un test négatif. Leur mortalité était significativement plus importante à 30 jours (15,7 % versus 6,2 %,  $p < 0,0001$ ), cette différence apparaissait dès la 24<sup>ème</sup> heure et se poursuivait à 1 an. Il en va de même pour les complications hospitalières (choc cardiogénique, insuffisance cardiaque, asystolie, dissociation électromécanique, saignements) et le recours à des gestes d'angioplastie. Il n'a pas été noté de différence en ce qui concernait le recours à une revascularisation chirurgicale.

Pour apprécier le pronostic d'un patient il semble donc presque aussi important d'analyser son statut enzymatique que son tracé électrocardiographique. La valeur pronostic de la modification de la repolarisation reste importante (inversion de l'onde T moins péjorative qu'un sus décalage du ST lui même moins péjoratif qu'un sous décalage)<sup>28</sup>. Cependant il faut garder à l'esprit que lors de cette étude (GUSTO III) réalisée en 1997 les investigateurs n'avaient à leur disposition qu'un test de première génération sensible à 78 %, aujourd'hui les tests sont bien plus performants rendant certainement la stratification des patients encore plus fiable.

### **c- Valeur diagnostique dans l'angor instable**

Le rôle des tests biochimiques dans le diagnostic différentiel des patients présentant un syndrome coronarien aigu (SCA) est désormais bien établi<sup>18,22,23,29-44</sup>. Depuis les premières publications au début des années 1990, l'élévation de la troponine T a été évaluée chez plus de 4000 patients présentant des SCA<sup>11,18,19</sup> dans une douzaine d'études. Dans ces études, l'élévation de la troponine était retrouvée chez 19 à 64 % des angors instables, soit en moyenne dans un tiers des cas<sup>45</sup> alors que les taux des autres enzymes étaient souvent normaux. L'élévation du risque coronaire associé à l'élévation de la troponine T a été démontrée dès 1991<sup>46</sup>. Dans l'angor instable<sup>8</sup>, la spécificité est de 100%, mais puisque cette enzyme ne s'élève pas dans tous les angors instables (notamment lorsque l'ischémie n'est pas très importante), sa valeur prédictive négative n'est que de 26 %, et sa valeur prédictive positive de 95 %. Les performances des tests de troponine ayant là encore progressé depuis cette étude avec la mise en place des tests de seconde génération<sup>47</sup>, on approche aujourd'hui les 100% de sensibilité et de spécificité.

### **d- Valeur pronostic dans l'angor instable**

La *Scandinavian Multicenter Trial*<sup>19</sup> et l'étude FRISC<sup>48</sup> (*Fragmin for risk in acute ischemic syndromes trial*) ont évalué le pronostic de la troponine T de patients suspects de pathologie coronaire.

Dans l'étude scandinave, 298 patients admis pour douleur thoracique ont été suivis et divisés en 3 groupes : ceux (155 patients) avec un infarctus du myocarde (définition selon des critères de WHO), ceux (127 patients) présentant un syndrome coronarien aigu sans infarctus et ceux (16 patients) vierges de pathologie coronaire. Les taux de mortalité ou d'infarctus du myocarde après 6 mois était de 14,8 % chez les patients admis pour un infarctus du myocarde, 7,1 % chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu et 0 % chez les patients sans pathologie ischémique. Lorsque les patients victimes d'un syndrome coronarien aigu sans nécrose étaient reclassés selon l'élévation de la troponine T, le sous groupe de troponine T positive voyait son taux d'événement passer à 13,6 % sur 6 mois (ce qui était similaire aux 14,8 % des nécroses constituées). A l'inverse, les syndromes coronariens aigus sans mouvement de troponine T avaient un taux d'événement cardiaque de seulement 3,6 %.

Une sous étude de l'étude FRISC<sup>48</sup> (*Fast Revascularisation during Instability in Coronary diseases*) a démontré pour la 1<sup>ère</sup> fois que le risque d'événements cardiaques croissait avec le taux de troponine T chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu<sup>46</sup>. Cette étude a recruté 978 patients en angor instable sélectionnés selon leur taux de troponine T. Après un suivi de 5 mois, leur taux de mortalité croissait de 0,8 à 8,4 % (ainsi que le taux d'événements : de 4,4 à 17,7

%) de façon proportionnelle au taux de troponine T. Le taux d'enzyme discriminait bien mieux les patients à pronostic sombre que le classement conventionnel en angor instable ou infarctus rudimentaire.

L'accroissement progressif du risque pour de futurs événements à travers l'élévation du taux de troponine T peut être expliqué par le fait que le taux de troponine reflète la présence d'un thrombus labile au sein d'une plaque instable<sup>49</sup>, il s'agit certes d'une nécrose mineure mais déterminant un pronostic plus sombre puisque ces patients évolueront plus vers l'infarctus du myocarde ou vers le décès. Chez les patients à troponine négative, ce processus semble moins important et probablement plus sensible à l'action du traitement anticoagulant ou antiagrégant administré ce qui explique leur meilleur pronostic. Chez les patients avec une troponine T élevée, le traitement par daltéparine diminue significativement le risque de mort ou d'infarctus du myocarde par rapport au placebo et doit être maintenu plus longtemps que chez les patients à troponine normale. Les patients à troponine négative peuvent être explorés dans un second temps et quitter l'hôpital rapidement puisqu'ils sont à bas risque d'événement cardiaque.

Dans cette sous étude de FRISC la valeur pronostic de la fraction d'éjection post infarctus du myocarde n'était pas déterminée alors qu'elle est connue pour être un bon critère pronostic. Cependant une étude récente (mais unique) a montré que le taux de troponine T est un indice pronostic supplémentaire pour évaluer la fraction d'éjection<sup>50</sup>.

Ce fort pouvoir pronostic de la troponine a été confirmé depuis par de plus petites études<sup>18,19,30,44</sup> puis par la méta analyse de Wu *et al*<sup>51</sup>.

Troponine I et T semblent équivalentes en ce qui concerne le pronostic comme l'a démontré une autre méta analyse en 1997 sur 2000 patients admis aux urgences pour douleur thoracique<sup>52</sup>, ainsi que d'autres études dont nous reparlerons plus loin.

La sensibilité plus importante de ce test à l'ischémie myocardique est intéressante par rapport aux anciennes molécules utilisées (CK et CK-MB) puisque jusqu'à 11% des patients admis aux urgences aux Etats Unis pour un authentique SCA sont renvoyés par erreur chez eux après un dosage enzymatique (hors troponine) normal<sup>47</sup>.

La stratégie idéale de traitement de ces patients présentant un syndrome coronaire aigu sans infarctus du myocarde avec une troponine élevée est actuellement en train d'être confirmée. D'après plusieurs études récentes (FRISC 2, CAPTURE, PRISM ...), on a pu démontrer que le fait de traiter de façon plus agressive et plus précoce (anti-GpIIbIIIa, angioplastie) les patients à plus mauvais pronostic (à troponine élevée notamment), diminuait très significativement leur morbi-mortalité. L'étude CAPTURE a démontré que l'abciximab diminuait la mortalité et le risque d'infarctus non mortel chez les patients en angor instable à troponine élevée<sup>53</sup>. L'étude PRISM (*Platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management*)<sup>54</sup> a démontré le même résultat

chez les patients présentant un SCA traité par tirofiban ou de manière invasive lorsque le taux de troponine I était élevé.

#### **e- Valeur de la troponine, tous syndromes coronaires confondus**

Récemment une méta analyse<sup>55</sup> a inclus 18 982 patients avec élévation ou non du ST afin de d'harmoniser les données rendues par les nombreuses études précédentes concernant la valeur prédictive d'événements de la troponine T dont les Odds ratio pouvaient aller de 2 à 31. A 30 jours l'Odds Ratio (OR) de mortalité et d'infarctus était de 3,44 (2,94-4,03,  $p < 0,00001$ ) lorsque la troponine était élevée et ce, quelque soit le statut du segment ST. Une élévation de troponine avec élévation du ST donne un OR de 2,86 (2,35-3,47,  $p < 0,0001$ ) à 30 jours, se maintenant à 1 an. En cas de non élévation du ST l'OR est de 4,93 (3,77-6,45,  $p < 0,0001$ ), correspondant à 11,4 % d'événements lorsque la troponine est positive versus 3,3 %. Dans le groupe angor instable, la relation est encore plus forte : OR est de 9,39 (6,46-13,67,  $p < 0,0001$ ) lorsque la troponine est élevée.

#### **f- Sensibilité et spécificité des tests de troponine**

##### **Sensibilité**

Les troponines T et I ont une sensibilité proche de 100% concernant le diagnostic d'infarctus dans une population admise pour suspicion de SCA et sont 100 % spécifiques de dommage cardiaque lorsqu'elles ont évaluées avec un test de seconde génération<sup>47</sup>. Tout les patients ayant une troponine élevée et suspects d'infarctus ont des lésions cardiaques histologiquement évidentes à l'examen histologique post mortem d'après une étude publiée en 2000<sup>56</sup>.

L'efficacité à détecter une ischémie myocardique entre la troponine T et I a été étudiée dans une méta analyse ayant cumulé plus de 2000 patients, il se trouve que ces deux protéines sont tout aussi efficaces l'une que l'autre<sup>57</sup>. Dans l'angor instable, la troponine T a une sensibilité de 57 % et une spécificité de 68 % en ce qui concerne la survenue de décès cardiaques et d'infarctus ultérieurs chez des patients présentant un angor instable. La troponine I, a une sensibilité de 63 % et une spécificité de 71 %<sup>57</sup> ce qui est tout à fait comparable.

La troponine I a une sensibilité de 96,6% et une spécificité de 94,9 % dans la détection des infarctus<sup>5</sup>. Il ne semble donc pas y avoir de différence significative entre la troponine T et I en ce qui concerne leur valeur diagnostique d'infarctus<sup>57</sup>.



## **Spécificité**

Lorsque l'on étudie la troponine T ou I chez les patients victimes d'un traumatisme musculaire périphérique, on observe aucun faux positif avec les techniques récentes<sup>3</sup>. La troponine C quant à elle manque de cardio-spécificité puisqu'elle est exprimée dans les muscles squelettiques lents.

### **g- Troponine T et sévérité des lésions coronaires**

La troponine s'élève de façon proportionnelle à la sévérité des lésions coronaires, ceci a été étudié chez 414 patients admis pour douleur thoracique avec électrocardiogramme normal<sup>58</sup>. Ces patients ont bénéficié d'une coronarographie lorsque leur troponine était élevée (32 patients), chez ces derniers 90 % (27 patients) avaient une pathologie coronaire significative (sténoses >70 %) et parmi eux 63 % présentaient une pathologie pluri tronculaire. Deux patients avaient des lésions intermédiaires. Un patient ne se révélait pas être coronarien mais insuffisant rénal terminal. Sur 377 patients sans élévation enzymatique, 150 ont été coronarographiés après randomisation, 33 avaient des lésions coronaires (13 % de pluri tronculaires). La prévalence et l'étendue de la maladie coronaire étaient significativement plus importantes chez les patients ayant une troponine élevée que chez les patients à troponine normale. Il apparaîtrait d'après cette étude que lorsque la troponine est élevée il existe un risque de 90 % d'avoir des sténoses coronaires supérieures à 70 %. Ces patients auraient aussi significativement plus de lésions pluri tronculaires ou complexes que le groupe à troponine négative.

### **h- Comparaison avec les CK-MB**

#### **Dans les infarctus**

Les CK-MB s'élèvent dans 60% des infarctus du myocarde dès la 4<sup>ème</sup> heure<sup>45</sup>. Les CK-MB peuvent être utilisées pour détecter les dommages myocardiques mineurs en tant que facteur pronostic reconnu, mais de nombreux patients ayant une souffrance myocardique avec des CK-MB normaux ont un pronostic tout de même péjoratif puisqu'il peut exister des souffrances myocardiques sévères non détectées par ce dosage à l'instar d'un dosage de troponine. On estime que 35 % de ces patients seraient « recrutés » si la troponine T était dosée systématiquement<sup>8,11</sup>. La supériorité de la troponine T sur les CK-MB a été d'ailleurs montré dans de nombreuses études<sup>30,44,59</sup>.

### Dans les SCA

Le pouvoir prédictif à 1 an des événements cardiaques chez des patients admis pour douleur thoracique à ECG normal est meilleure avec la troponine T qu'avec les CK-MB et la combinaison des deux n'apporte rien de plus<sup>58</sup>.

#### **i - Troponine I ou troponine T dans les syndromes coronaires aigus ?**

Deux études ont été publiées et visaient à comparer la valeur des deux troponines dans les SCA. La première, une sous étude de GUSTO (GUSTO T substudy<sup>60</sup>) a inclus 784 patients et a étudié la survenue à 30 jours d'un décès ou d'un infarctus non mortel. Une élévation de la troponine T (> 0,1 µg/l) a été observée chez 42 % des patients et chez 36 % avec la troponine I (> 0,4 µg/l). L'élévation de la troponine T, les modifications ECG, et l'élévation de la troponine I étaient tous corrélées à la survenue d'événements mortels à 30 jours. Mais après une analyse statistique complexe la troponine T semblait significativement plus performante que la I.

Enfin, chez les 823 patients de l'étude FRISC (angor de moins de 72h, sous décalage du ST ou inversion de l'onde T)<sup>61</sup>, les événements cardiaques mortels à 150 jours étaient mieux appréciés par la troponine T que par la troponine I (pour un seuil > 0,1 µg/l, le risque relatif avec la troponine T était de 8,1 contre 2,8 avec la troponine I) et séparait mieux les groupes à bas et haut risque<sup>38,47,52</sup>.

Une autre comparaison directe entre les deux troponines a été effectuée dans une sous étude de l'étude TRIM (*Thrombin inhibition in myocardial ischemia*)<sup>38</sup>, les événements recherchés à 30 jours étaient les mêmes. L'élévation de la troponine T ou de la I à la 6<sup>ème</sup> heure de l'inclusion était corrélée à la mortalité et à la survenue d'un infarctus à 30 jours. Après une analyse par régression logistique multivariée utilisant divers seuils de troponines, il est apparu une performance identique de la troponine T par rapport à la troponine I mais avec des seuils différents, respectivement 0,05 µg/l et 1,5 µg/l. Cette étude a permis de confirmer l'équivalence des deux tests mais aussi de mettre l'accent sur la hauteur des seuils choisis par les études qui peuvent avoir des conséquences significatives sur l'interprétation des résultats.

Ces différences modestes entre ces deux enzymes peuvent être expliquées par la persistance plus prolongée de la troponine T et sa meilleure stabilité plasmatique par rapport à la troponine I<sup>47</sup>. On retiendra au final que les valeurs pronostics de ces deux enzymes semblent très proches puisque dans plusieurs méta analyses, les deux troponines (T et I) se sont avérées avoir une valeur prédictive similaire<sup>38,55,62,63</sup>.

### **j- Comparaison des médiateurs de l'inflammation et de la troponine T dans les SCA**

L'IL-6 (interleukine 6) s'élève dans 61% des angor instables et 21% des angor stables, c'est un prédictateur d'événements à court terme<sup>64</sup>. C'est un médiateur déterminant de la sécrétion de CRP (protéine C réactive) par le foie. La CRP est un facteur de morbi-mortalité à long terme chez des patients en angor instable, même chez des patients asymptomatiques mais à haut risque d'événements cardiovasculaires<sup>65,66</sup>. Vingt pour cent des patients de la sous étude TIMI 11A<sup>67</sup> en angor instable ont une CRP élevée alors que leur troponine est normale. Cependant, il n'a pas été retrouvé de corrélation entre le taux d'IL-6 et l'élévation de la troponine T dans une étude faite sur 76 patients<sup>68</sup>. Une corrélation est retrouvée entre les concentrations de MCP-1 (molécule chémoattractante endothéliale d'agrégation plaquettaire), le taux d'interféron  $\gamma$  (sécrété par les lymphocytes T impliqués dans l'athérosclérose) et la troponine dans cette population d'angor instables. Ceci pourrait refléter la présence de thrombi distaux, de micro infarctus ou de dommages cardiaques en partie réversibles traduisant un phénomène thrombotique expliquant notamment l'efficacité de l'anti-GP2b/IIIa dans les SCA. La valeur pronostic des ces deux médiateurs est encore indéterminée.

### **k- Combinaison de la troponine T et de l'épreuve d'effort dans les syndromes coronaires**

Il a été démontré que l'on pouvait prédire la survenue d'infarctus du myocarde ou de mort cardiaque en couplant le taux maximal de troponine T durant les 24 premières heures d'une hospitalisation pour SCA et les résultats d'une épreuve d'effort. Ainsi, en cas de troponine T inférieure à 0,06  $\mu\text{g/l}$  (limite du test dans l'étude) et d'une épreuve d'effort négative il n'y a que 1% d'événements à 5 mois, alors que ce taux passe à 20 % lorsque l'épreuve d'effort est positive avec une troponine supérieure à 0,2  $\mu\text{g/l}$ . En cas de résultats intermédiaires le taux d'événements est de 7 % dans cette étude ayant inclus 388 patients consultant pour une douleur thoracique survenue dans les 72 heures<sup>69</sup>.

### **l- Mesures itératives de troponine et monitoring du ST dans les SCA**

Une étude danoise a été réalisée chez 215 patients ayant bénéficié d'un monitoring du segment ST et de dosages itératifs de troponine durant les 24 premières heures de leur hospitalisation pour angor instable ou infarctus non Q<sup>70</sup>. Il a été retrouvé que l'analyse du ST était plus puissante que le dosage de troponine pour prédire un décès ou un infarctus non fatal dans les 7 jours ( $p < 0,0041$ ). L'électrocardiogramme détectant des épisodes d'ischémie n'étant pas à l'origine d'une augmentation de troponine.

### **m- Prédiction de la fraction d'éjection selon le taux de troponine après un infarctus**

Une étude a retrouvé une forte corrélation chez 50 patients, entre le taux de troponine T et la fraction d'éjection après un infarctus<sup>71</sup> avec une sensibilité de prédiction de 100% et une spécificité de 92% pour une fraction d'éjection (FE) inférieure à 40% si ce taux était supérieur à 2,8 µg/l, 12 à 48 h après la nécrose. Il ne nous semble cependant pas observer de tels résultats dans notre pratique courante.

## **2-TROPONINE EN POST ANGIOPLASTIE**

La troponine I est connue pour être accompagnée d'un risque accru de complications à 30 jours après une procédure d'angioplastie<sup>72</sup>. Après une angioplastie coronaire, il a été montré que 20 % des patients présentent une élévation des CK-MB, ce qui est associé à un accroissement des risques de mort, IDM, ou revascularisations répétées<sup>73</sup>. Les deux études SYMPHONY (*Sirafiban versus aspirin to yield maximum protection from ischemic heart events post-acute coronary syndromes*) ont inclus 15904 patients, une sous étude en a été tirée afin d'évaluer la valeur pronostic de la troponine I après angioplastie<sup>74</sup>. Chez 481 patients présentant un syndrome coronaire aigu et dilatés on a noté 48 % d'élévation de troponine en post procédure (et 29 % d'élévation de CK-MB). Après exclusion des patients ayant une troponine positive avant le geste, il restait tout de même 26 % d'élévation de cette enzyme (> 1,5 ng/ml en post procédure). L'élévation de la troponine I était associée significativement à un risque de mort ou d'infarctus (10,6 versus 4,2 %) à 90 jours. L'élévation de ce marqueur semble être liée à l'ischémie créée lors de l'occlusion artérielle pendant le gonflage du ballon, à l'embolisation distale et à l'occlusion de petites branches coronaires. Elle est proportionnelle à la durée d'inflation<sup>75</sup> et est plus élevée lors des stentings<sup>74,76</sup>. Mais ces données sont à prendre avec mesure car les patients « stentés » sont aussi des patients à haut risque (lésions complexes, dissections coronaires nécessitant la pose de stents...). Les GpIIb/IIIa ont montré une réduction d'élévation des CK-MB en post angioplastie ainsi que la réduction de la mortalité et des infarctus<sup>53,74</sup>.

## **3 – TROPONINE EN CHIRURGIE CARDIAQUE**

Le « stunning » (atteinte myocardique se manifestant comme un défaut de contractilité transitoire) et les infarctus du myocarde sont les deux complications les plus fréquentes lors d'une chirurgie cardiaque. Ce sont les plus importantes causes de morbi-mortalité hospitalière<sup>77</sup>. Quarante neuf pour cent des patients ayant présenté un infarctus per-opératoire ont eu un nouvel événement cardiaque dans les 2 ans. Sur 100 patients opérés ayant eu un monitoring de la troponine en post opératoire (71 pontages coronaires et 29 remplacements valvulaires aortiques), suivis sur 30 jours,

il a été montré qu'un taux de troponine anormal était fortement corrélé à la survenue d'événements cardiaques, de nouvelles ondes Q, d'anomalies de la cinétique segmentaire, de survenue d'arythmie, d'intubation prolongée et de ré-interventions<sup>78</sup>. Sous un taux de 40 ng/ml, aucun événement n'a été observé (sensibilité de 100%), tandis qu'avec un taux supérieur à 60 ng/ml, tous les patients, sauf 4, ont présenté un événement postopératoire (spécificité de 98 %). La sensibilité et la spécificité des CK-MB sont respectivement de 5% et 9% moins performantes que celles de la troponine I.

Une étude similaire a été réalisée chez des enfants opérés d'une cardiopathie congénitale, les résultats sont tout à fait comparables<sup>79</sup>.

#### **4- TROPONINE EN TRANSPLANTATION CARDIAQUE**

Une étude récente réalisée en 2001 ayant inclus 126 patients<sup>80</sup> a montré qu'une troponine circulante avant explantation supérieure à 1,6 µg/l pouvait prédire une défaillance précoce du greffon avec une spécificité de 94%, (Odds ratio de 42,7) alors que les valeurs des CK, CK-MB et myoglobine ne rendaient aucune significativité statistique. En post greffe, après 45 mois de suivi, le taux de troponine reste élevé de longues semaines chez la moitié des patients greffés<sup>81</sup>. Les patients conservant un taux détectable de troponine ont significativement plus de risque de développer une maladie coronaire du greffon (OR de 4,3, intervalle de confiance (IC) : 1,8-10,1, p<0,001) ou une dysfonction systolique du greffon (OR de 3,4, IC : 1,9-9,3, p< 0,001).

#### **5- TROPONINE ET TRAUMATISMES THORACIQUES**

L'échographie transoesophagienne (ETO) est jusqu'ici le meilleur outil diagnostique pour dépister des contusions myocardiques faisant suite à un traumatisme thoracique. Un dosage pathologique (plus de 0,4 ng/ml) est retrouvé chez la moitié des patients admis pour traumatisme thoracique alors que des anomalies ETO ne sont objectivées que lorsque la troponine atteint environ 1 ng/ml. Le dosage de troponine permet donc de dépister les microlésions myocardiques non détectées par cet examen d'imagerie étant donné la très forte spécificité de ce marqueur<sup>82</sup>. Une seconde étude a montré qu'en couplant ECG et troponine I on pouvait efficacement trier les patients à risques après un traumatisme thoracique (excellente valeur prédictive négative de ces deux examens conjugués)<sup>83</sup>.

## **6 – TROPONINE EN PERIODE PERI OPERATOIRE**

Le dosage de la troponine se révèle aussi très intéressant lors de la surveillance péri opératoire des actes de chirurgie extra cardiaque notamment dans ce contexte où l'élévation des CK est induite par le geste chirurgical et ne permettait pas jusqu'ici de discriminer les atteintes myocardiques des traumatismes musculaires périphériques. Une élévation de la troponine en chirurgie générale a une valeur pronostic démontrée par une étude réalisée sur 772 patients. Une élévation péri opératoire de la troponine T a multiplié par 5,4 le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire dans les 6 mois et un nombre plus important postopératoire d'épisodes d'insuffisance cardiaque ou de troubles du rythme<sup>84</sup>.

## **7- TROPONINE EN REANIMATION MEDICALE**

Les atteintes myocardiques sont sous évaluées en réanimation médicale. Quinze pour cent des patients hospitalisés en réanimation ont une élévation de la troponine I lorsque le test est réalisé systématiquement sans point d'appel clinique<sup>85</sup>. Dans ce cas on retrouve chez 37 % de ces patients des anomalies cardiaques objectives (anomalies électrocardiographiques, bas débit, infarctus...). La mortalité des patients à troponine élevée est significativement plus importante (42 % versus 15 %), et leur durée d'hospitalisation et de ventilation plus prolongées.

Par ailleurs, la troponine semble utile pour dépister une dysfonction ventriculaire gauche lors des sepsis<sup>86</sup>. Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer cette élévation de troponine : lésions réversibles du sarcolème, multiples foyers de micro nécrose, apoptose. Il existe en effet plusieurs facteurs susceptibles de favoriser la survenue de lésions myocardiques au cours du choc septique : effet direct des toxines bactériennes, cytokines circulantes, radicaux libres, anomalies de la microcirculation, utilisation de drogues vasopressives. On pourrait également évoquer la simple élévation des pressions de remplissage du ventricule gauche au cours des remplissages massifs.

## **8- TROPONINE ET INSUFFISANCE RENALE**

La valeur d'une troponine élevée chez un patient dialysé pose des problèmes au quotidien, elle est en effet élevée chez 30% des insuffisants rénaux terminaux dialysés<sup>87</sup>. On a longtemps remis sa valeur en cause et cherché une explication à cette élévation enzymatique. Les techniques de dosage de première génération ont été incriminées, elles se seraient laissées abuser par une réaction croisée avec la troponine T du muscle squelettique par manque de spécificité<sup>4,88</sup>. Puis on a évoqué une surexpression de cette troponine dans le muscle périphérique due à l'insuffisance rénale et à la myopathie urémique associée<sup>88-91</sup>. Il en va de même en ce qui concerne les CK-MB<sup>92</sup>.

Les tests de seconde génération donnant des résultats bien plus fiables (bien qu'il persiste de rares faux positifs avec la troponine T moins spécifique que la troponine I<sup>93</sup>) on connaît désormais mieux la signification de ces élévations enzymatiques chez les insuffisants rénaux.

Une importante étude a été publiée en mars 2000, chez 102 patients dialysés suivis durant 2 ans ou bien jusqu'à leur premier événement cardiaque. La présence d'une troponine T élevée serait un facteur prédictif puissant de mortalité indépendamment de la présence ou non d'une cardiopathie sous-jacente (sensibilité de 83% lorsqu'elle est supérieure à 0,10 ng/ml, sensibilité de 100% à 2 ans si elle est indétectable). Et ceci, plus que l'homocystéine<sup>87</sup> (acide aminé issu du métabolisme de la méthionine et facteur prédictif de pathologie cardiovasculaire chez les insuffisants rénaux) qui est élevée chez 80 à 100 % des patients en insuffisance rénale terminale (dialysés). Le risque de mortalité est 7 fois plus important lorsque la troponine est élevée alors qu'il n'est que de 2 fois avec l'homocystéine. Le test utilisé était un test de seconde génération dosant en toute fiabilité la troponine T chez les patients dialysés<sup>90</sup>.

Une dernière étude a été publiée en 2001, elle a inclus 97 patients hémodialysés chroniques et a confirmé le fait qu'un taux élevé de troponine T pouvait prédire la survenue de décès ou d'événements cardiovasculaires<sup>94</sup>.

La troponine I<sup>4</sup> semble plus spécifique d'atteinte cardiaque que la troponine T chez les insuffisants rénaux car elle n'est jamais exprimée dans les muscles périphériques et ne figure donc pas dans les muscles squelettiques lors des régénérations musculaires et des myopathies induites par l'insuffisance rénale<sup>95-101</sup>. La troponine I est donc habituellement absente chez les insuffisants rénaux indemnes de cardiopathie<sup>102</sup>. Les deux marqueurs traduisent néanmoins la même évolution pronostic malgré les quelques faux positifs de la troponine T dans quelques études<sup>70</sup>. La troponine I est donc élue comme étant plus performante que la T en tant que marqueur pronostic chez les hémodialysés asymptomatiques<sup>103</sup>.

D'une façon pratique, on conseille de pratiquer le dosage de troponine avant les séances de dialyse car il a été rapporté que certains types de membranes augmenteraient faussement le taux de troponine T et minoreraient celui de troponine I<sup>104</sup>. De plus, la dialyse par elle-même peut provoquer une élévation de la troponine du fait de la survenue d'un collapsus ou de variations hémodynamiques brutales.

## **9 - TROPONINE ET ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX**

L'élévation des CK-MB est connue de longue date dans les accidents vasculaires cérébraux (AVC) mais ceci ne signifie pas pour autant qu'il existe une ischémie myocardique concomitante, cette enzyme étant peu spécifique du myocarde. Cependant une quantité significative de patients

(jusqu'à 30%) présente une ischémie myocardique lors d'un accident vasculaire cérébral<sup>105</sup>. Cette ischémie fait suite à une stimulation sympathique qui peut être très importante lors des accidents vasculaires cérébraux et est objectivée par des modifications électrocardiographiques et des élévations de la troponine I<sup>106</sup>. Ces stimulations sympathiques sont souvent médiées par une atteinte thalamique associée générant une décharge de catécholamines donc une tachycardie, un éventuel spasme coronaire ou une vasoconstriction, néfastes pour le myocarde. Une autre étude a démontré la valeur prédictive d'événement de la troponine T, chez 181 patients ayant présenté un accident vasculaire cérébral récent. Cette enzyme était retrouvée chez 17 % de ces patients. La troponine T, l'âge et l'altération de la conscience ont été identifiés comme étant des facteurs prédictifs d'événements en analyse multivariée.

## **10- TROPONINE DANS L'EMBOLIE PULMONAIRE**

Dans une étude ayant inclus 36 patients souffrant d'embolie pulmonaire aiguë<sup>107</sup>, 14 (39%) avaient une troponine I élevée. Soixante deux pour cent des patients présentant une dilatation ventriculaire droite avaient un test positif. La présence d'un taux élevé de troponine I était significativement associée à une dilatation ventriculaire droite ( $p < 0,009$ ), à la présence d'une fibrillation auriculaire ( $p = 0,009$ ), à la présence d'une onde S en DI et VL ( $p = 0,003$ ), au nombre de segments pulmonaires atteints ( $p = 0,00002$ ), mais pas à la présence d'un bloc de branche droit ni à une déviation axiale droite. Les taux de CK-MB ou de D-dimères n'ont pas de pouvoir prédictif concernant la dilatation ventriculaire droite.

Récemment une étude sur 56 patients a démontré qu'une troponine T positive ( $> 0,1 \mu\text{g/l}$ ) est présente chez 32 % des patients en cas d'embolie massive ou modérée (mais pas en cas d'embolie minime). La mort hospitalière (risque relatif de 29), les chocs cardiogéniques (risque relatif de 11,4), les arrêts cardio-circulatoires, le recours aux inotropes et à la ventilation invasive étaient significativement liés à l'élévation de la troponine. Après ajustement sur les variables cliniques et thérapeutiques, l'élévation de la troponine T a été le seul marqueur prédictif indépendant de mortalité à 30 jours<sup>108</sup>.

On ne sait pas actuellement si les patients ayant un taux de troponine élevé bénéficieraient plus d'un schéma thérapeutique agressif (thrombolyse...), comme en bénéficient les coronariens à troponine élevée.



## **11- TROPONINE ET CARDIOVERSIONS**

La cardioversion est utilisée couramment depuis les années 1960<sup>109</sup>. On s'est longtemps posé la question de la conséquence sur le myocarde d'une telle pratique. L'élévation des CK après un choc électrique avait en effet, fait postuler que l'énergie délivrée était dommageable pour le myocarde. La quantité de CK relarguées est proportionnelle à la quantité d'énergie délivrée et au nombre de chocs<sup>110-115</sup>. Il en va de même pour les CK-MB<sup>110-112,114,116,117</sup>. Des études réalisées chez le chien puis chez l'homme, notamment scintigraphiques, avaient montré des défauts diffus<sup>112,116-118</sup> interprétés à l'époque comme des séquelles imputables à cette technique.

Les CK<sup>110-112,116,119</sup>, CK-MB<sup>110,112,116,117,119</sup> et la myoglobine<sup>110,119</sup> sont relargués après une cardioversion d'une fibrillation auriculaire<sup>120</sup>, mais cela ne signifie pas nécessairement une atteinte cardiaque. Ces enzymes se trouvent dans les muscles squelettiques mais dans des quantités différentes : il y a jusqu'à 30% de CK-MB dans le myocarde alors que l'on ne retrouve que 0 à 8% de CK-MB dans le muscle squelettique, cependant la répartition des CK-MB est très variable selon le muscle concerné, on trouve ainsi jusqu'à 30 % de CK-MB dans les muscles dorsaux. Dans la plus importante étude réalisée en 2000 sur 70 patients<sup>115</sup>, l'énergie cumulée délivrée par la cardioversion était de 50 à 1280 Joules, et le nombre de chocs délivrés de 1 à 4 par patient. Chez tous les patients il n'a été noté qu'une unique (1,4 % de la population) et infime élévation de la troponine T après une cardioversion chez un insuffisant rénal qui présentait en fait des taux spontanément élevés de troponine<sup>115</sup>. Dans d'autres études aucune élévation de troponine T n'a été objectivée<sup>120,121</sup>. Cependant en ce qui concerne la troponine I, deux études<sup>111,122</sup> ont noté une élévation très modeste de cette dernière après cardioversion, le nombre de ces patients était en fait surestimé car le seuil de positivité avait été placé trop bas dans l'une d'elle. Cependant on note toujours quelques rares patients à troponine I élevée si bien que l'on ne peut pas à l'heure actuelle totalement éliminer un minime dommage cardiaque dû à ces cardioversions. Les CK et CK-MB enregistrés sont en tous cas tous issus de lésions musculaires périphériques. Quant aux défauts retrouvés lors des examens scintigraphiques ils ne correspondent qu'à des artefacts dus aux lésions des muscles de la paroi thoracique et probablement quasiment jamais à un dommage cardiaque<sup>109</sup>.

## **12- TROPONINE ET MYOCARDITES**

La présence de troponine T dans le sérum des patients traduit la présence de lésions myocytaires. Ces dommages cellulaires cardiaques peuvent être présents même sans signe histologique de myocardite<sup>123</sup>. L'analyse immuno-histologique montrant une infiltration lymphocytaire est souvent (mais pas constamment) présente, alors que la présence d'une élévation

de troponine est très fortement prédictive de myocardite. Elle est plus performante que les CK pour diagnostiquer une myocardite<sup>124</sup>.

### **13 – TROPONINE ET TRAITEMENTS CARDIOTOXIQUES**

L'élévation de la troponine lors des chimiothérapies cardiotoxiques<sup>125</sup> témoigne de la nécrose myocytaire et peut précéder l'apparition de l'insuffisance cardiaque<sup>126</sup>. Une étude a montré que l'on a pu observer chez 20% des patients traités par anthracyclines une élévation de la troponine T<sup>127</sup>. Cinq mois plus tard la fraction d'éjection de ces patients était significativement plus basse que celle des patients à troponine normale (moins 10% de FE versus 2%)<sup>125</sup>. Des données similaires ont été rapportées avec la troponine I<sup>126,128</sup>.

### **14 – TROPONINE ET CIRRHOSE HEPATIQUE**

Chez les patients porteurs d'une cirrhose hépatique quelqu'en soit la cause, une élévation de la troponine a été rapportée. Indépendamment d'une toxicité myocardique alcool-induite, les patients chez lesquels des taux de troponine I circulante ont été détecté avaient une masse ventriculaire gauche et un volume d'éjection indexé abaissés, par comparaison aux patients sans élévation de la troponine. Ces perturbations biologiques pourraient témoigner d'une mauvaise tolérance myocardique à l'hyper débit engendré par la cirrhose<sup>129</sup>.

### **15- COUT ET BENEFICES ECONOMIQUES APPORTES PAR L'UTILISATION DE LA TROPONINE**

Des économies de santé ont été dégagées depuis l'utilisation de la troponine comme marqueur de risque et argument pour stratifier de coûteuses stratégies thérapeutiques. La qualité diagnostique et pronostic de ces tests a permis d'éviter beaucoup d'hospitalisations et d'orienter un nombre important de patients vers une gestion ambulatoire de leur pathologie notamment dans les suspicions de coronaropathie. Cependant, aucune étude française n'a été publiée à notre connaissance dans ce domaine, contrairement aux Etats-Unis<sup>130</sup>.

## Chapitre 3

# TROPONINE ET INSUFFISANCE CARDIAQUE

L'insuffisance cardiaque congestive est une pathologie fréquente dont la prévalence croît régulièrement<sup>131-134</sup>. Entre 1979 et 1995, le nombre de décès liés à cette pathologie a cru de 116 % aux Etats Unis<sup>20</sup>. Ceci est vraisemblablement la conséquence des morts précoces évitées lors des infarctus dont la prise en charge initiale et le suivi ont fait d'énormes progrès depuis. Les IEC, les bêtabloquants, les défibrillateurs... ont prolongé la durée de vie de beaucoup de patients. Cependant le pronostic demeure toujours réservé malgré ces progrès thérapeutiques et la meilleure prise en charge globale<sup>135</sup>. La mortalité annuelle est importante et varie de 5 à 50 % en fonction du stade de la pathologie<sup>136</sup>.

Quelque soit l'étiologie de la cardiopathie préexistante, l'insuffisance cardiaque consiste en une inadéquation entre ce que l'organisme devrait recevoir comme volume sanguin et ce que le ventricule gauche peut fournir. Il existe le plus souvent une dilatation des cavités cardiaques et une élévation des pressions de remplissage. Sur le plan histologique, la perte des cardiomyocytes fonctionnels est un événement fondamental qui conditionne la dégradation structurale du myocarde et la progression de la maladie<sup>137</sup>. Cependant des mécanismes compensateurs (mais néfastes à moyen et long terme) entrent en jeu afin de maintenir une perfusion suffisante des organes périphériques: le mécanisme de Frank-Starling, le développement d'une hypertrophie myocardique, l'activation neurohormonale notamment du système sympathique et du système rénine/angiotensine<sup>138</sup>. Ces systèmes participent à la dégradation de l'architecture du myocarde en conjonction avec d'autres facteurs (stress oxydatif, cytokines, contrainte pariétale) qui véhiculent des signaux apoptotiques<sup>139,140</sup>. Ce remodelage ventriculaire est autoentretenu par les facteurs mis en jeu en réponse à la dysfonction ventriculaire. Les traitements entrepris corrigent les phénomènes hémodynamiques mais ne renversent pas la tendance vers la lente dégradation de ces cardiopathies<sup>141</sup>.

Ces dix dernières années, plus de 50 variables ont montré leur intérêt pronostic chez les insuffisants cardiaques de toutes origine<sup>20</sup>. Certaines sont des facteurs protecteurs comme les IEC, les bêtabloquants, la spironolactone, les défibrillateurs et la transplantation cardiaque<sup>142,143</sup>. Il existe a contrario une douzaine de facteurs prédictifs importants de mortalité (norépinéphrine, peptide natriurétique B (BNP), fraction d'éjection, VO<sub>2</sub>...). Les facteurs pronostics jugés plus secondaires, sont nombreux, on notera parmi ceux-ci: la présence d'un diabète, de troubles du rythme

ventriculaires complexes, le profil mitral restrictif, l'ANP (peptide natriurétique A), la réduction de la variabilité sinusale et la troponine.

La pratique quotidienne nous confronte souvent à des patients présentant une insuffisance cardiaque décompensée chez lesquels il on note une élévation de troponine I ou T. Chez certains patients on ne retrouve pourtant pas d'ischémie myocardique pouvant expliquer ce phénomène. La troponine semble s'élever notamment chez les patients dépourvus de lésion coronaire. Les modifications architecturales et cellulaires que nous venons d'évoquer peuvent expliquer la libération du pool cytosolique de troponine T et I observées lors des décompensations cardiaques.

Il n'a pas été retrouvé dans la littérature, d'étude évaluant l'incidence de l'élévation de la troponine I dans une population de patients hospitalisés pour une décompensation cardiaque aiguë non ischémique. La valeur pronostic de cette élévation enzymatique n'a pas non plus été étudiée à moyen terme.

Nous avons tenté de déterminer l'incidence et le pronostic de cette élévation enzymatique en menant une étude incluant plus de 150 patients insuffisants cardiaques présentant une décompensation aiguë.

## Chapitre 4

# MATERIEL ET METHODE

### 1 – RATIONNEL

Des études récentes ont démontré que la troponine I pouvait s'élever chez des patients insuffisants cardiaques. Cette élévation enzymatique est observée notamment chez des patients indemnes de coronaropathie et donc d'ischémie myocardique. Ces études ont pour la plupart été réalisées avec des tests ultrasensibles non utilisés dans la pratique quotidienne puisque ces tests ne sont pas commercialisés. Nous avons remarqué une élévation de troponine mesurée par un test standard chez des patients non ischémiques hospitalisés pour une poussée d'insuffisance cardiaque aiguë. Ceci peut parfois conduire à des diagnostics erronés d'ischémie myocardique et donc à la pratique intempestive de coronarographies inutiles. Nous avons donc mené un travail qui a pour but d'évaluer l'incidence de l'élévation de la troponine I ainsi que son éventuelle signification pronostic dans une population de patients hospitalisés pour une insuffisance cardiaque aiguë.

### 2 – BUT DE L'ETUDE

Nous avons étudié la fréquence de l'élévation de la troponine I chez des patients hospitalisés pour une insuffisance cardiaque aiguë, en soins intensifs de cardiologie. Nous avons tenté ensuite d'en déterminer la valeur pronostic.

### 3 - METHODE

#### a –Population

Nous avons inclus rétrospectivement des patients présentant une décompensation cardiaque aiguë hospitalisés en unité de soins intensifs de cardiologie (USIC), dans le service de cardiologie du professeur Daniel Thomas, dans le groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière, à Paris.

Les patients ont été recrutés de deux façons :

- nous avons inclus rétrospectivement tous les patients consécutifs entrés et sortis de soins intensifs entre le 14 Janvier 2000 et le 10 Octobre 2001 dont le diagnostic de sortie était une décompensation cardiaque. Ces patients ont formé notre population initiale de 95 patients.

- afin d'étendre notre population nous avons inclus rétrospectivement du 12 Octobre 2001 au 30 Avril 2002, les patients faisant partie d'une étude prospective réalisée dans le même service. Cette étude recrutait des patients ayant des caractéristiques identiques à ceux de notre travail et recueillait sensiblement les mêmes données.

Certaines données ne sont disponibles que pour notre population initiale, dans ce cas, ces données sont signalées par un astérisque (\*).

### **b- Inclusion**

Ont été inclus : toutes les insuffisances cardiaques aiguës, quelque soit le mode de présentation de la décompensation, quelque soit la gravité, ou la cardiopathie sous jacente.

Au total, 173 patients ont été recrutés.

N'ont pas été inclus : les patients se présentant comme un syndrome coronaire aigu compliqué d'insuffisance cardiaque et les patients admis pour une dyspnée d'origine extra cardiaque.

Ont été exclus après leur recrutement :

- les patients pour lesquels le dosage de troponine faisait défaut. Treize patients ont été exclus sur ces critères.

- les patients perdus de vue : 7 patients étaient concernés, dont 2 n'avaient pas bénéficié de dosage de troponine.

On compte donc au total, 18 patients exclus de l'étude.

Les 155 patients restant forment notre population globale. La durée totale d'inclusion de notre étude a été de 28 mois. Les patients ont tous été contactés en juillet 2002. La durée du suivi a été de 60 jours à 30 mois selon la date d'inclusion des patients.

### **c- Paramètres recueillis**

#### Recueil des données

Quatre vingt deux pour cent des dossiers ont été retrouvés. Lorsque le dossier manquait nous avons utilisé les données nécessaires contenues dans les comptes rendus d'hospitalisation.

#### Définition des diagnostics de sortie

Les diagnostics retenus (oedèmes aigus pulmonaires cardiogéniques (OAP), insuffisance cardiaque à prédominance droite ou globale) sont issus des conclusions des comptes rendus de sortie rédigés par le cardiologue qui a eu en charge le patient. Néanmoins, nous avons vérifié pour chaque compte-rendu que des signes de congestion (oedèmes des membres inférieurs, turgescence

jugulaire...) et/ou d'œdème alvéolaire à la radiographie pulmonaire étaient présents. Aucun patient n'a été exclu secondairement devant l'absence de ces critères.

#### Définition des cardiopathies

- Sont identifiés comme porteur d'une cardiopathie ischémique les patients ayant des antécédents d'angioplastie coronaire (ATL), de pontage aorto coronaire (PAC) ou d'infarctus (IDM).
- Les patients porteurs d'une cardiomyopathie dilatée primitive sont des patients ayant un ventricule gauche dilaté (plus de 55 mm de diamètre télédiastolique), indemnes de valvulopathie et chez lesquels une coronarographie s'est avérée normale au cours d'un bilan étiologique réalisé auparavant.
- Les patients porteurs d'une cardiopathie valvulaire sont des sujets ayant une fuite mitrale ou aortique grade III ou plus, un rétrécissement mitral serré (moins de 1,5 cm<sup>2</sup>) ou un rétrécissement aortique serré (moins de 0,75 cm<sup>2</sup>). Ces patients peuvent aussi avoir été opérés et être porteurs d'une valve prothétique de fonctionnement normal ou non.
- Les patients souffrant de cardiopathie hypertensive sont des sujets ayant un antécédent d'hypertension artérielle (HTA) et un cœur globalement et modérément hypertrophié sans cardiopathie ischémique ou valvulaire associée.
- Les patients ayant une cardiomyopathie hypertrophique ont des antécédents d'évidente cardiopathie hypertrophique, sans notion d'HTA avec des hypertrophies asymétriques importantes (6,4 %).
- Enfin, dans le groupe des cardiopathies dites diverses, ont retrouvés: un lupus, une tétralogie de Fallot et une amylose cardiaque.

#### **d - Suivi**

Nous avons contacté par téléphone les cardiologues ou les médecins traitants des patients en juillet 2002. En cas de non réponse ou d'absence de coordonnées valides des médecins, les patients ont été contactés. La moyenne du suivi a été de 270 ± 271 jours, la médiane de 130 jours.

#### **e- Test de troponine**

Le test de troponine I utilisé est un test de seconde génération dont le seuil de positivité est de 0,2 µg/l (0,2 ng/ml). L'automate utilisé était celui du laboratoire de biochimie du complexe hospitalier de la Pitié Salpêtrière (modèle Opus du laboratoire Dade Behring). Cet automate utilise une technique immunoenzymofluorométrique (anticorps monoclonal).

**f- Analyses statistiques**

Les résultats sont reportés en moyenne  $\pm$  déviation standard.

Les comparaisons de moyennes entre les groupes ont été réalisées par un test de t de Student pour les variables quantitatives, par un test de Chi 2 pour les variables qualitatives.

Les analyses de survies ont été réalisées grâce à des courbes de Kaplan Meyer, validées par un test F de Cox.

Une valeur de  $p < 0,05$  indique une significativité statistique.

Le logiciel de statistique utilisé était Statistica de la société Stat soft, version 6.



## Chapitre 5

# RESULTATS

### 1 - DESCRIPTION DE LA POPULATION

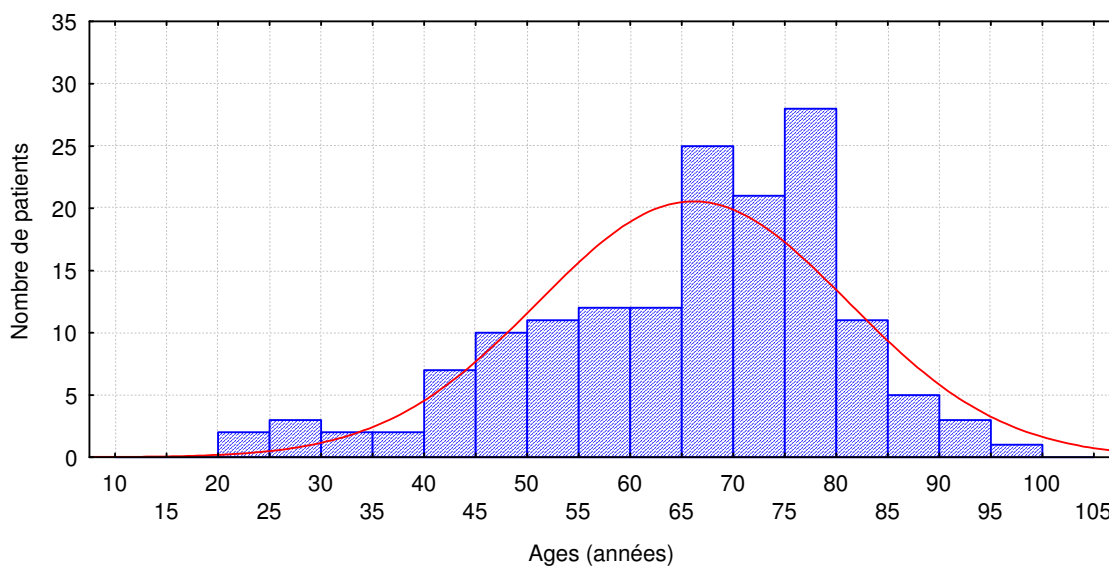
#### a- Population globale

Notre population compte 155 patients, dont 106 hommes et 49 femmes (sex. ratio de 2,16).

La moyenne d'âge était de  $66 \pm 15$  ans (de 22 à 96 ans, âge médian de 70 ans).

Les hommes étaient âgés de  $64 \pm 15$  ans (médiane de 68 ans).

Les femmes de  $71 \pm 13$  ans (médiane de 73 ans).



**Figure 3.** Répartition des âges dans la population.

La durée totale du suivi est de 1 à 906 jours (30 mois) selon la date d'inclusion du patient. Le suivi moyen est de  $269 \pm 271$  jours soit environ 9 mois (médiane de 130 jours). Soixante quinze pour cent des patients ont bénéficié d'un suivi allant jusqu'à 475 jours.

La durée d'hospitalisation en unité de soins intensifs de cardiologie (USIC) était de  $8 \pm 7$  jours, soit de 1 à 41 jours (médiane de 7 jours).

### **b- Etiologies de l'insuffisance cardiaque**

**Cardiopathies ischémiques** : 82 patients (52,9 %).

**Cardiomyopathies dilatées idiopathiques** : 29 patients (18,7 %).

**Cardiopathies valvulaires** : 16 patients (10,30 %).

**Cardiopathies hypertensives** : 15 patients (9,7 %).

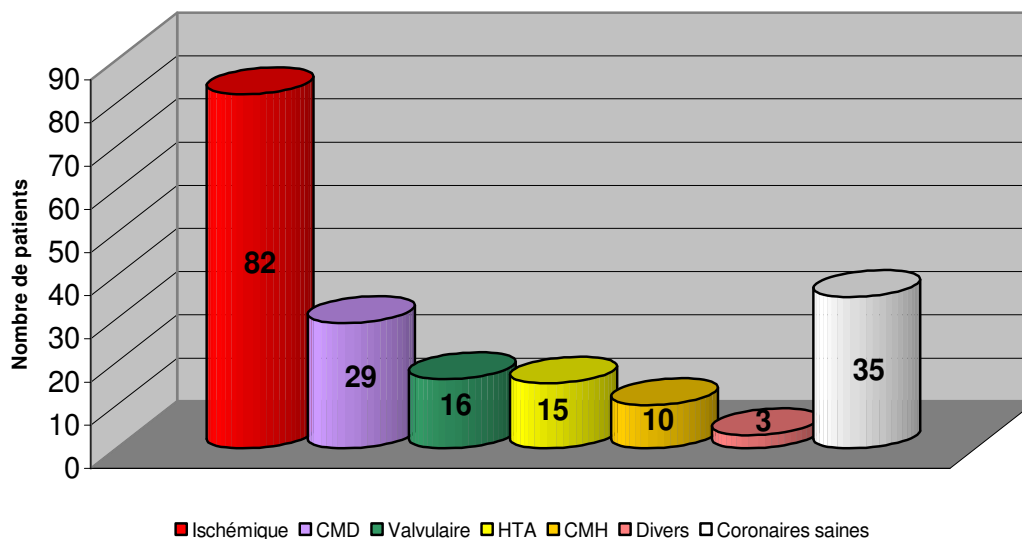
**Cardiomyopathies hypertrophiques** : 10 patients (6,4 %).

**Cardiopathies diverses** : 3 patients (2 %) : un lupus, une tétralogie de Fallot et une amylose.

Parmi les patients ne souffrant pas d'une cardiopathie ischémique, 35 (soit 22,5 %) étaient connus pour avoir des **coronaires saines**, dont:

- 29 patients porteurs d'une cardiomyopathie dilatée à coronaires saines (CMD)
- 2 patients porteurs d'une cardiopathie hypertensive
- 3 patients porteurs d'une cardiomyopathie hypertrophique
- 1 patient porteur d'une cardiopathie valvulaire

On compte 38 patients (24,5 %) ayant un **statut coronaire inconnu** (patients dénommés « non coronariens connus »), ce sont des patients exempt de cardiopathie ischémique connue et qui n'ont pas d'antécédent de coronarographie normale.



**Figure 4.** Répartition des cardiopathies dans la population (en nombre de patients).

### **c- Antécédents**

L'astérisque suivant certains items signifie que les données ne sont disponibles que pour les 95 patients de notre population initiale. Les pourcentages figurés sont font référence à cette population.

**Antécédent d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque** : 71 patients (46 %).

**Antécédent de valvulopathie**: 16 patients sur 155 (10,3 %).

**Antécédent coronaire \***: 42 patients (44,2 %).

**Antécédents d'infarctus \***: 31 patients (32,6 %), dont 11 ont eu un infarctus, 10 un antécédent d'angioplastie, 6 ont été pontés. Quatre patients ont été à la fois dilatés et pontés.

**Antécédent vasculaire périphérique\***: 32 patients, 26 présentaient une artérite oblitérante des membres inférieurs symptomatique et 12 patients avaient eu un accident vasculaire cérébral transitoire ou constitué.

### **d- Facteurs de risque cardiovasculaires\***

**Diabétiques** : 29 patients (diabète de type 1 ou 2), soit 30,5 % de la population initiale.

**Tabac** : 35 patients ont des antécédents de tabagisme (36,8%).

**Dyslipidémies** : 35 patients (36,8%).

**Obésité** : Aucun patient n'était obèse.

**Hypertension** : 46 patients hypertendus (48,4%).

**Hérédité cardiovasculaire** : 8 patients (8,4%), cet item nous semble sous estimé car souvent peu renseigné dans les observations médicales et les comptes rendus d'hospitalisation.

**Insuffisance rénale (Clairance < 30 ml/min)** : 20 patients (21%).

Chez 18 patients (18,9%) aucune donnée concernant les facteurs de risques cardiovasculaires n'étaient disponibles.

On note en moyenne 1,8 facteurs de risque par patient.

### **e- Fraction d'éjection**

Quatre vingt dix patients (soit 58% de notre population globale) avaient une fraction d'éjection (FE) inférieure à 40% (évaluée dans la grande majorité des cas par une échocardiographie, parfois par une angiographie ventriculaire gauche ou une fraction d'éjection isotopique):

**Tableau 1.** Répartition des patients en fonction de leur fraction d'éjection et de leur cardiopathie.

<b>Cardiopathies</b>	<b>FE &lt; 40 % (% de chaque population)</b>	<b>FE &gt; 40 % (% de chaque population)</b>
<b>Coronariens</b>	49 (59 %)	33 (41%)
<b>CMD</b>	27 (93 %)	2 (7 %)
<b>Valvulaires</b>	6 (37 %)	10 (63 %)
<b>HTA</b>	4 (27 %)	11 (73%)
<b>CMH</b>	2 (20 %)	8 (80 %)
<b>Divers</b>	2 (66 %)	1 (34 %)
<b>Non coronariens connus</b>	12 (32 %)	26 (68 %)
<b>Coronaires saines</b>	29 (82 %)	6 (18 %)

#### **f- Rythme à l'entrée**

Cent quatre patients étaient en rythme sinusal lors de leur admission, 50 étaient en arythmie (fibrillation ou flutter auriculaire) et 1 en bloc auriculo ventriculaire du 3<sup>ème</sup> degré.

Dix patients ont été hospitalisés pour une décompensation secondaire à une arythmie auriculaire (5 patients porteurs d'une cardiopathie hypertensive, 2 d'une cardiopathie hypertrophique ou dilatée, et un patient porteur d'une cardiopathie ischémique).

#### **g- Diagnostic retenu**

- 87 patients (56%) ont été admis pour un œdème pulmonaire
- 56 patients (36%) ont été admis pour une insuffisance cardiaque globale
- 12 patients (8%) ont été admis pour une insuffisance cardiaque droite

#### **h- Gravité initiale**

Dix neuf patients, soit 12% de la population totale avaient des signes de gravité ou de choc : marbrures, hypotension, choc cardiogénique, signes de lutte respiratoire. Parmi ceux ci, 11 (58 %) ont été ventilés avant d'être transférés en réanimation polyvalente. Douze (63%) de ces patients sont décédés dans la période hospitalière ou lors du suivi.

Trente six patients ont nécessité un recours à des drogues inotropes (dont la majorité présentait un critère de gravité), 21 de ceux-ci sont décédés (58%).

### **i- Coronarographies durant l'hospitalisation\***

Il y a eu 27 coronarographies pendant l'hospitalisation dans notre population initiale, dont 5 normales. Quinze patients ont bénéficié d'une angioplastie (sur 27 sites), un patient a bénéficié d'un triple pontage et 6 patients coronariens se sont révélés non revascularisables.

Parmi les 5 patients ayant une coronarographie normale, 2 avaient une troponine élevée (respectivement 1,68 et 0,33 µg/l).

Dans la population au statut coronaire inconnu, il n'a été réalisé aucune coronarographie, 79 % de cette population avait un taux normal de troponine.

Parmi les 23 coronarographies anormales, 18 patients avaient une troponine élevée (de 0,22 à 9,5).

### **j- Troponine I**

Soixante et un patients (40%) avaient un taux anormal de troponine, avec un taux de  $1,98 \pm 2,5$  µg/l par patient en moyenne (de 0,20 µg/l à 9,5 µg/l).

### **k- Mode de sortie de l'hôpital\***

- 8 patients ont été transférés dans une unité de réanimation médicale (patients ventilés)
- 6 ont été transférés en chirurgie cardiaque (2 assistances circulatoires, 3 chirurgies valvulaires et une dissection aortique avec fuite aortique grade 4)
- 18 ont été transférés dans un autre service de soins non aigus
- 1 patient a été transféré en soins intensifs de cardiologie d'un autre service parisien
- 56 patients sont sortis directement à leur domicile
- 8 patients de notre population initiale sont décédés durant leur première hospitalisation

### **l- Evénements**

#### **Nombres de patients ayant présenté un événement**

Quatre vingt treize patients ont eu un événement.

#### **Nombre total d'événements (ou critère combiné)**

Sont inclus dans cette catégorie, les décès dans la période hospitalière, les réhospitalisations, les événements coronaires et les décès survenus après la sortie y compris ceux survenus au cours d'une réhospitalisation.

Ila a été observé 143 événements chez 93 patients (60% de la population). L'événement survient en moyenne à  $102 \pm 144$  jours (de 1 à 650 jours, médiane à 40 jours) de l'inclusion. On compte

alors 0,9 événement par patient sur la population totale. Dans la population ayant eu un événement, on compte 1,5 événement par patient.

### **Nombre de greffés**

Six patients ont été greffés lors du suivi. Il y a eu deux assistances circulatoires, dont une chez un patient qui a été greffé au décours.

**Événements coronaires\*** (angor, infarctus, pontages coronaires):

- **infarctus**: 2 patients.
- **hospitalisations pour angor**: 8 patients.
- **patients ayant eu une angioplastie**: 3 patients.
- **patients pontés**: 1 patient.

**Nombre de réhospitalisations en cardiologie\***: 78 réhospitalisations survenant chez 59 patients.

**Nombre de patients réhospitalisés pour insuffisance cardiaque \***: 47 patients (sur 95 patients) représentant 59 réhospitalisations. On compte donc 1,3 réhospitalisation pour insuffisance cardiaque par patient. Cet épisode survient en moyenne vers  $118 \pm 149$  jours (de 1 à 650 jours), la durée d'hospitalisation de cet épisode d'insuffisance cardiaque était en moyenne de  $10,5 \pm 9$  jours (de 2 à 52 jours).

**Réhospitalisations pour cause extra cardiaque, dans un service non cardiologique\***: 10 patients sont concernés. Ces hospitalisations ont duré en moyenne 6 jours.

### **m- Décès**

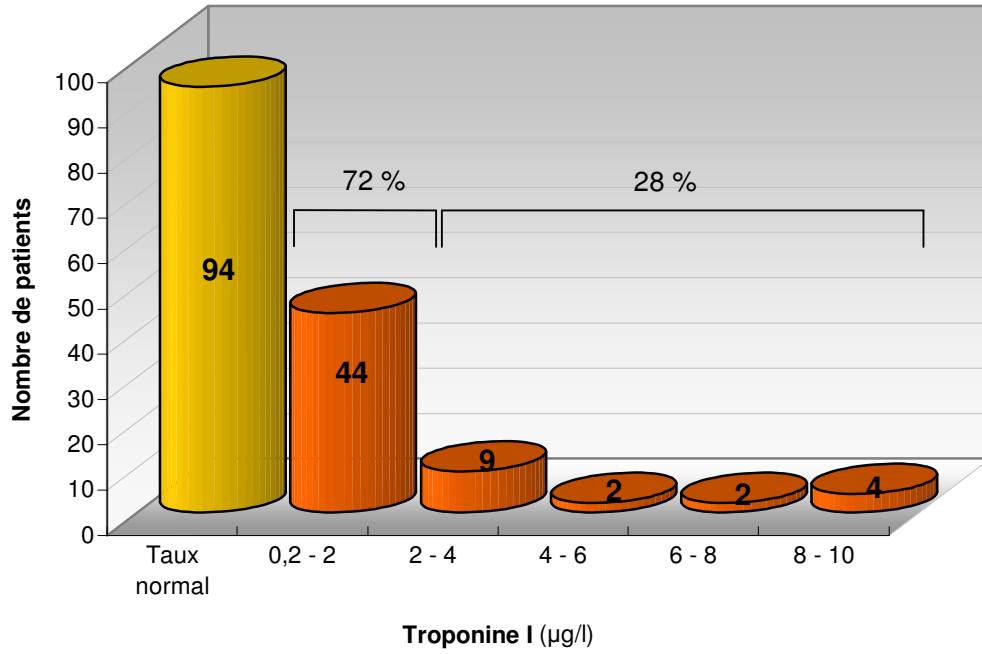
Quarante neuf patients sont décédés (31,6%), en moyenne à  $118 \pm 167$  jours (de 1 à 606 jours, médiane à 27 jours), 15 décès ont eu lieu lors de la première hospitalisation qui a permis l'inclusion des patients.

## **2 – INCIDENCE DE L'ELEVATION DE LA TROPONINE I**

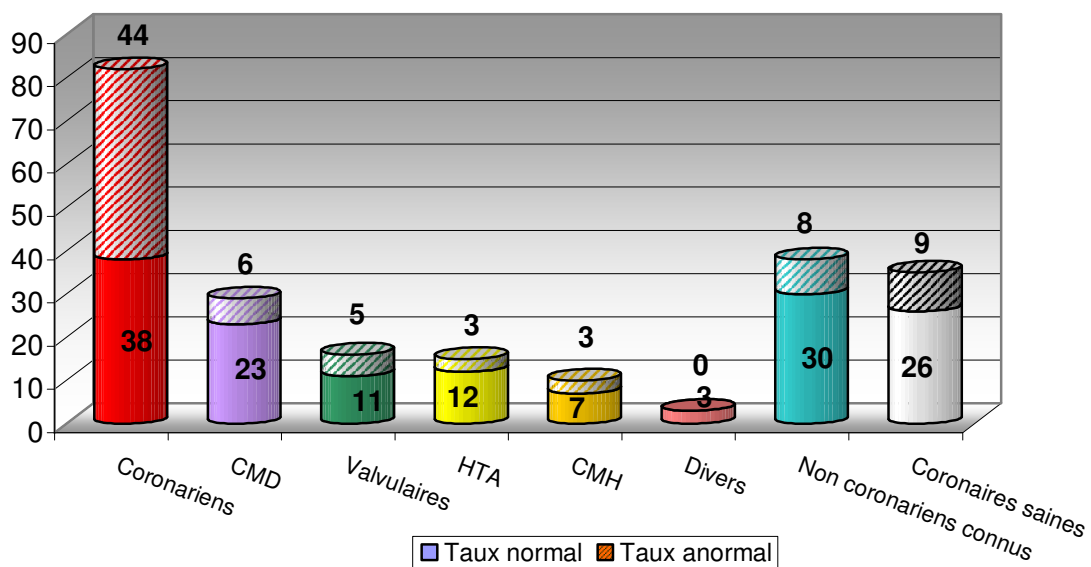
Soixante et un patients (40% de la population) avaient un taux anormal de troponine, avec un taux de  $1,98 \pm 2,5$  µg/l par patient en moyenne (de 0,20 µg/l à 9,5 µg/l).

La majorité des patients (44 patients, soit 72 % des patients à troponine élevée) avait un taux faible entre 0,2 et 2 µg/l.

La cinétique enzymatique de la troponine n'a pas été étudiée, nous ne reportons ici que le taux du pic de troponine I (*Fig. 5*).



**Figure 5.** Répartition du taux de troponine dans la population (en nombre de patients).  
Pourcentage de patients ayant un taux faible et un taux élevée de troponine parmi les patients ayant un test positif.

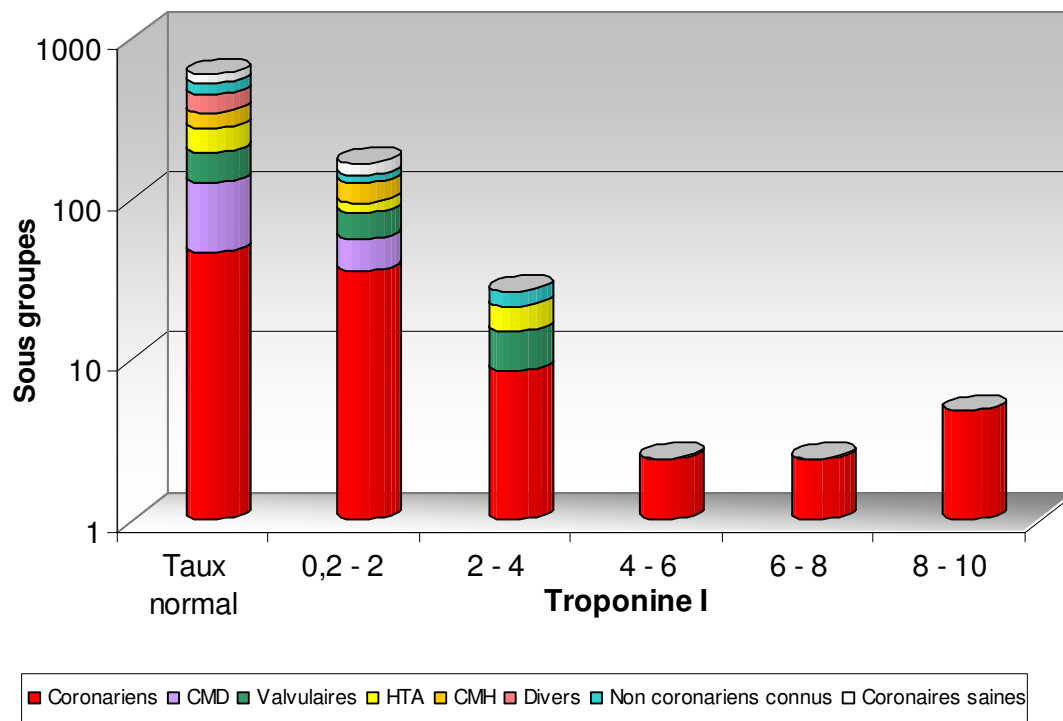


**Figure 6.** Nombre de patients ayant une troponine normale (zones uniformes) ou anormale (zones hachurées) en fonction de leur cardiopathie.

**Tableau 2.** Nombre et pourcentage de patients ayant une troponine élevée (classement par cardiopathie).

Pathologie	Nombre de patients (%)
<b>Coronariens</b> (sur 82 pts)	44 (53,6 %)
<b>Cardiopathies dilatées</b> (sur 29 pts)	6 (20,7 %)
<b>Valvulaires</b> (sur 16 pts)	5 (31 %)
<b>HTA</b> (sur 15 pts)	3 (18 %)
<b>CMH</b> (sur 10 pts)	3 (30 %)
<b>Divers</b> (sur 3 pts)	0
<b>Non coronariens connus</b> (sur 38 pts)	8 (21 %)
<b>Coronaires saines</b> (sur 35 pts)	9 (25,7)





*Figure 7. Valeurs du taux de troponine selon les cardiopathies (le nombre de patients est représenté sur une échelle logarithmique).*

*Tableau 3. Taux moyens de troponine (classement par cardiopathie).*

Pathologie	Taux moyen de TnI (parmi les patients à troponine élevée)
<b>Coronariens</b> (sur 82 pts)	2,42 ± 2,8 µg/l (0,2 - 9,5 µg/l)
<b>Cardiopathies dilatées</b> (sur 29 pts)	0,59 ± 0,55 µg/l (0,2 - 1,68 µg/l)
<b>Valvulaires</b> (sur 16 pts)	1,2 ± 1,52 µg/l (0,2 - 3,8 µg/l)
<b>HTA</b> (sur 15 pts)	1,21 ± 1,43 µg/l (0,3 - 2,86 µg/l)
<b>CMH</b> (sur 10 pts)	0,34 ± 0,19 µg/l (0,23 - 0,56 µg/l)
<b>Divers</b> (sur 3 pts)	-
<b>Non coronariens connus</b> (sur 38 pts)	1,16 ± 1,41 (0,2 - 3,8 µg/l)
<b>Coronaires saines</b> (sur 35 pts)	0,54 ± 0,45 µg/l (0,2 - 1,68 µg/l)

### **3- INCIDENCE DE LA TROPONINE I SUR LE DECES**

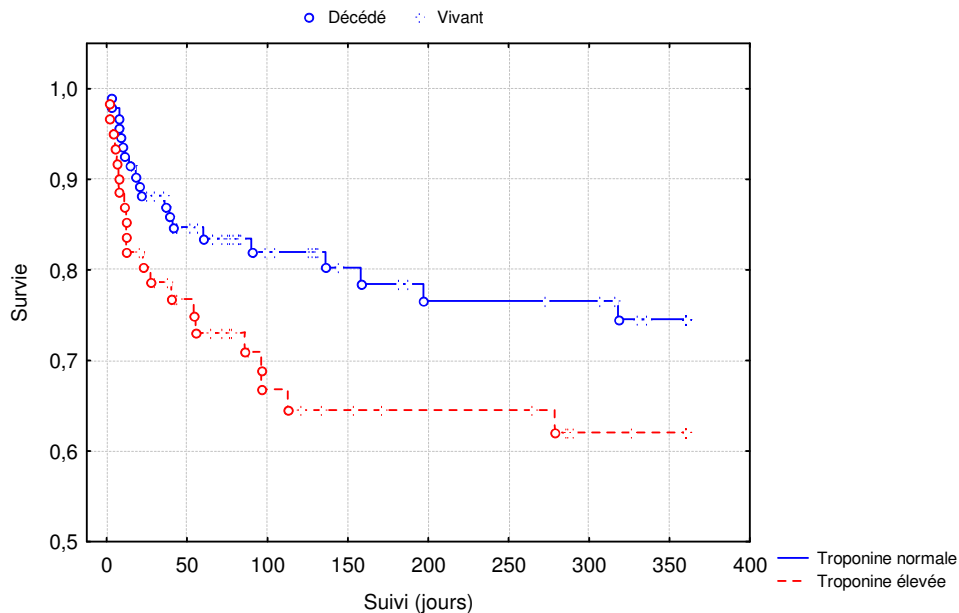
Nous avons choisi d'évaluer la survie, la survenue d'une réhospitalisation et le critère combiné (décès et/ou réhospitalisation) à 1 an. La moyenne du suivi a été de 270 jours, 75 % des patients ont bénéficié d'un suivi allant jusqu'à 475 jours. Il nous a semblé plus intéressant d'évaluer ces critères dans la période où la majorité de la population avait été suivie, c'est-à-dire à 1 an.

Nous avons tiré trois sous groupes parmi notre population : les patients coronariens, les patients ayant des coronaires saines et les patients au statut coronaire non connu.

#### **a- Dans toute la population**

Quarante neuf patients sont décédés (31,6 % de la population), 43 % de ceux-ci (21 patients) avaient un taux de troponine anormal, contre 37 % (40 patients) parmi les 106 survivants.

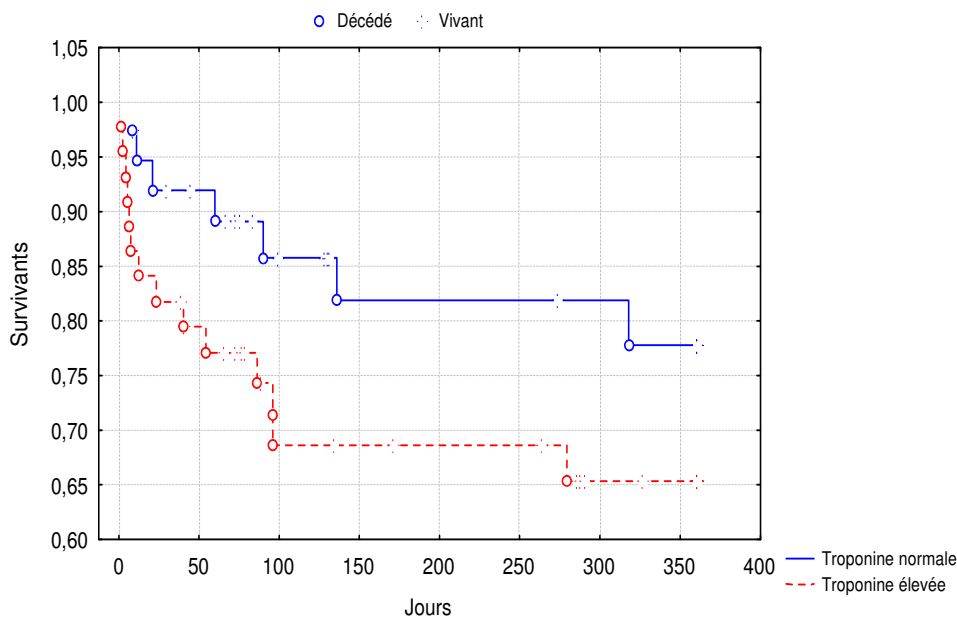
Après une étude statistique d'analyse de survie de type Kaplan Meyer, nous avons pu déterminer que la différence de mortalité était significative à 1 an avec un  $p=0,032$  (test F de Cox), signifiant que le groupe de patients à troponine élevée avait plus d'événements mortels que le groupe de patients à troponine normale.



**Figure 8.** Courbe de survie de la population globale selon le statut de troponine, à 1 an.

### **b- Dans la population de coronariens**

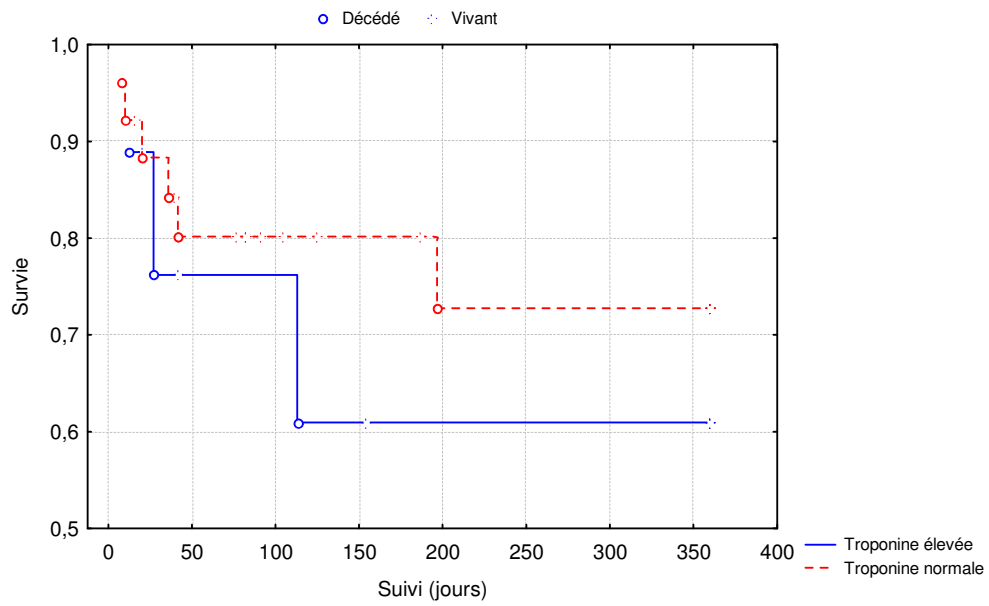
Nous retrouvons des données similaires dans le sous groupe des 82 patients coronariens. L'analyse statistique révèle une différence tout juste non significative ( $p=0,06$ ) à 1 an. Le pronostic vital des patients coronariens semble cependant être moins bon dans le groupe à troponine élevée.



**Figure 9.** Courbe de survie des patients coronariens selon leur statut de troponine, à 1 an.

### **c- Dans la population de patients à coronaires saines**

Dans ce sous groupe comportant un nombre moins important de patients (35 uniquement) il a été difficile de retrouver une différence significative à 1 an ( $p=0,25$ ). Cependant, les courbes de survie divergent nettement si bien que l'on ne peut exclure une corrélation entre la mortalité et le taux de troponine dans ce sous groupe.

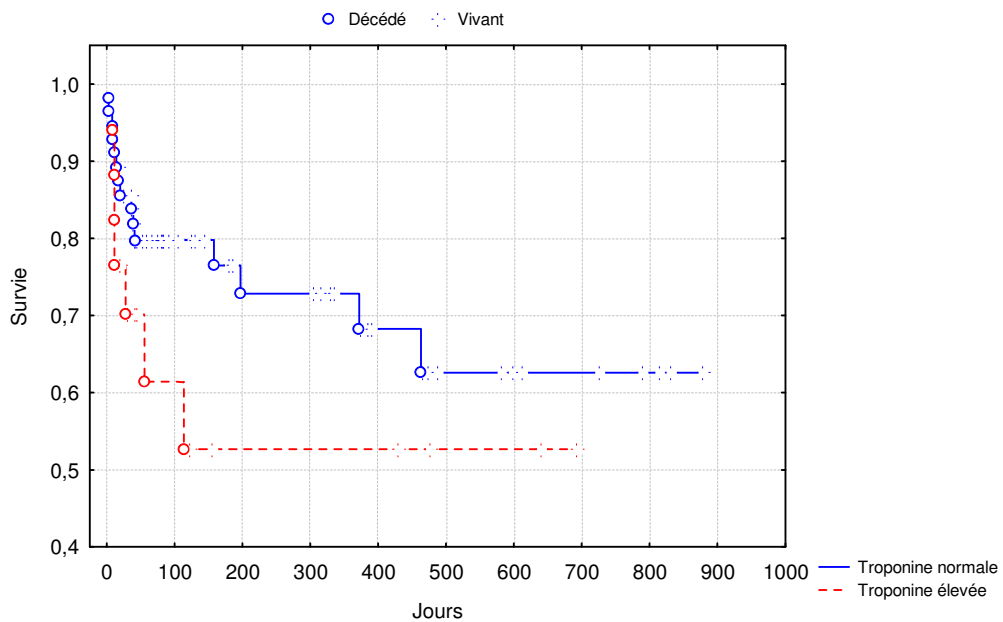


**Figure 10.** Courbe de survie des patients à coronaires saines selon leur statut de troponine, à 1 an.

#### **d- Dans la population de patients au statut coronaire inconnu**

Nous définissons comme patient non coronarien, un patient ayant une coronarographie normale ou un patient qui ne se sait pas porteur d'une cardiopathie ischémique.

A 1 an, il n'y a pas de différence significative, en ce qui concerne la survie, entre les patients à troponine élevée et ceux à troponine normale ( $p=0,091$ ).



**Figure 11.** Survie à 1 an des patients non coronariens connus selon leur statut de troponine.

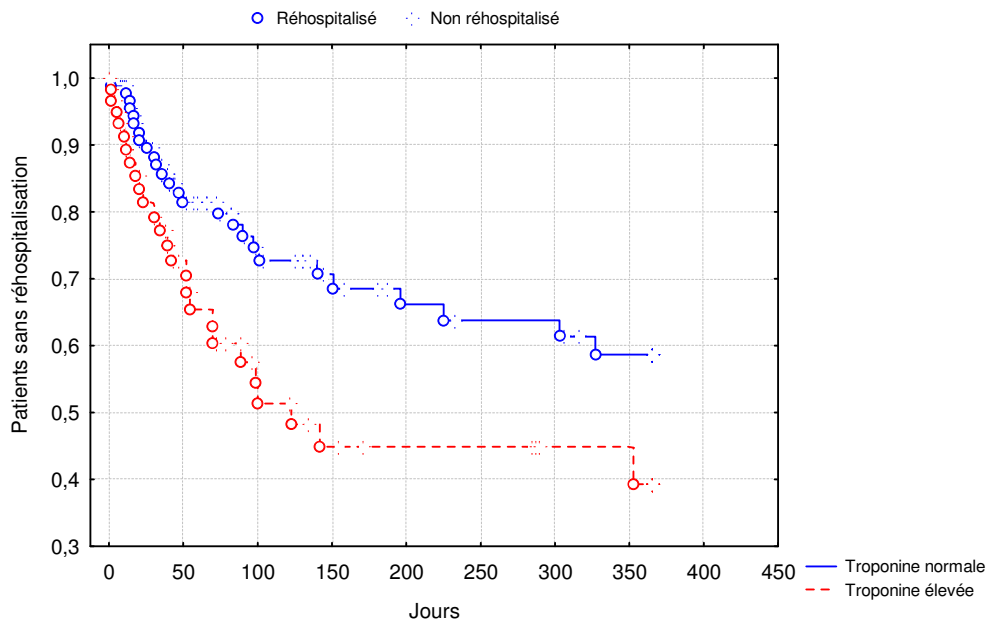
### e -Dans les autres sous groupes

La quantité de patients et d'événements mortels ne sont pas suffisants pour pouvoir tirer des conclusions quelconques dans les sous groupes des patients valvulaires, des cardiopathies hypertensives, hypertrophiques ou dilatées.

## 4- INCIDENCE DE LA TROPONINE I SUR LA SURVENUE D'UNE REHOSPITALISATION

### a – Dans la population totale

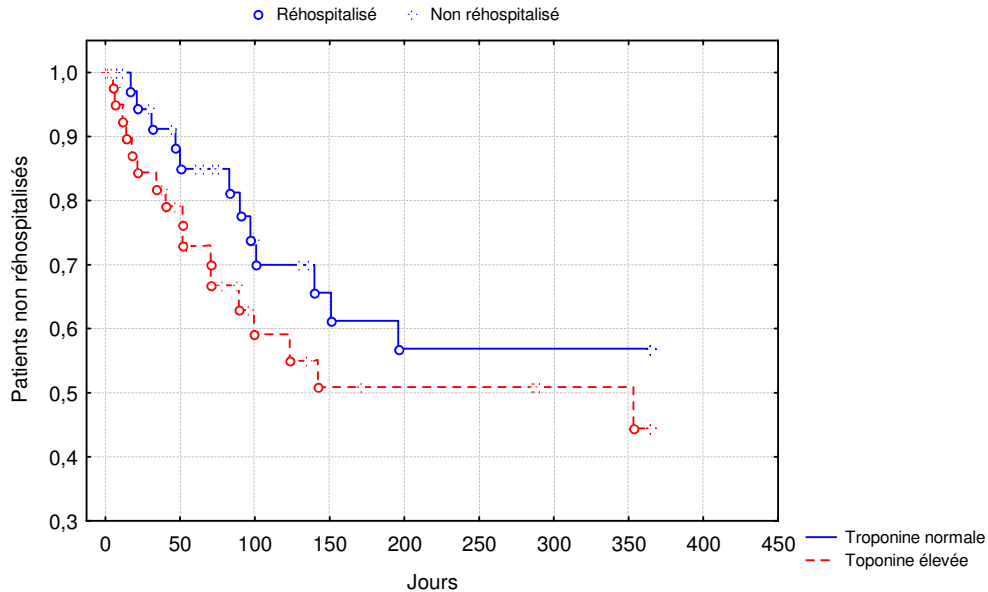
On compte 59 patients réhospitalisés. Sur notre population totale à 1 an, l'analyse statistique nous montre qu'il y a une différence significative ( $p=0,03$ ) concernant la survenue d'une réhospitalisation selon le taux de troponine. Les patients ayant une troponine anormale sont donc plus vite réhospitalisés que ceux ayant une troponine normale.



*Figure 12. Réhospitalisations survenant à 1 an dans la population globale selon le statut de troponine.*

### **b- Dans la population de coronariens**

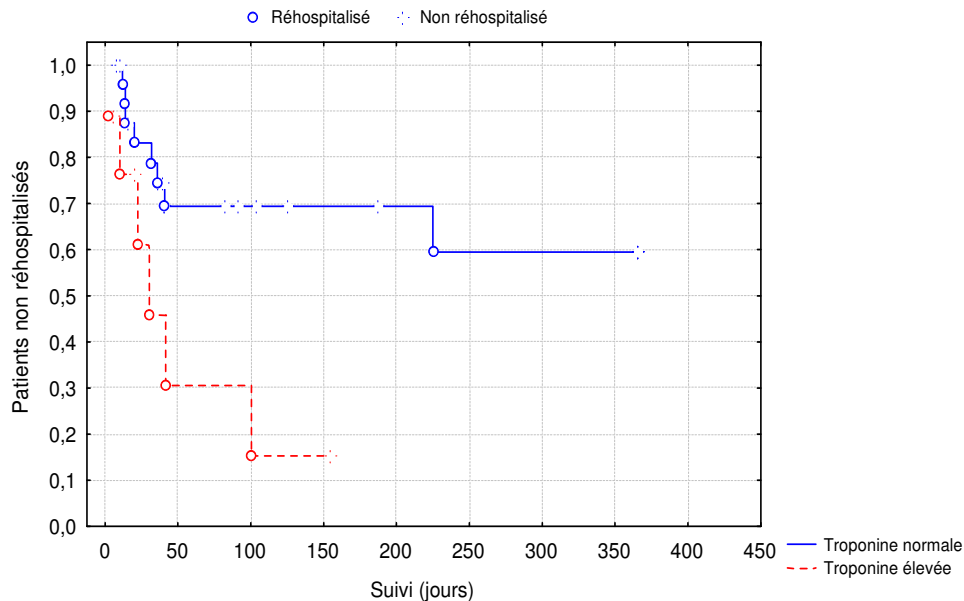
Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes ( $p = 0,20$ ).



**Figure 13.** Réhospitalisations survenant à 1 an chez les patients coronariens, selon le statut de troponine.

### **c- Dans la population de patients à coronaires saines**

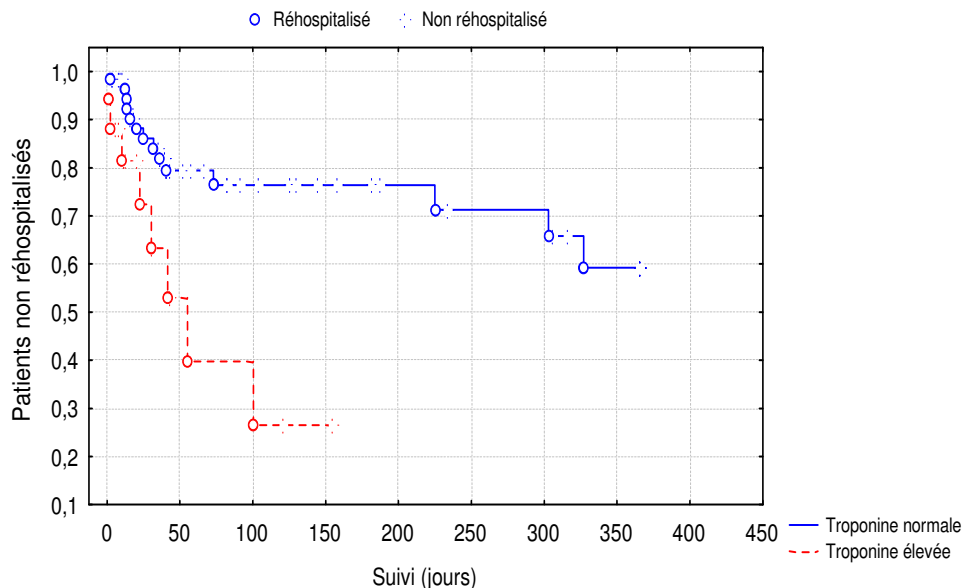
Il est retrouvé une différence significative dans cette population de patients à coronaires saines. Les patients insuffisants cardiaques à coronaires saines ayant une troponine élevée sont donc plus précocement réhospitalisés ( $p = 0,03$ ) à 1 an.



**Figure 14.** Réhospitalisations survenant à 1 an chez les patients à coronaires saines selon le statut de troponine.

#### **d- Dans la population au statut coronaire inconnu**

Les patients sans statut coronaire pathologique à troponine élevée sont significativement plus vite réhospitalisés à 1 an que ceux ayant une troponine normale ( $p=0,04$ ).



*Figure 15. Réhospitalisations sur 1 an de suivi chez les patients non coronariens connus selon le statut de troponine.*

### **5- INCIDENCE DE LA TROPONINE I SUR LA SURVENUE DU CRITERE COMBINE**

Sont considérés comme un événement (critère combiné) : une réhospitalisation quelqu'en soit la cause (nouvelle décompensation cardiaque, infarctus, angor, angioplastie, pontage aorto coronaire,...) et/ou un décès.

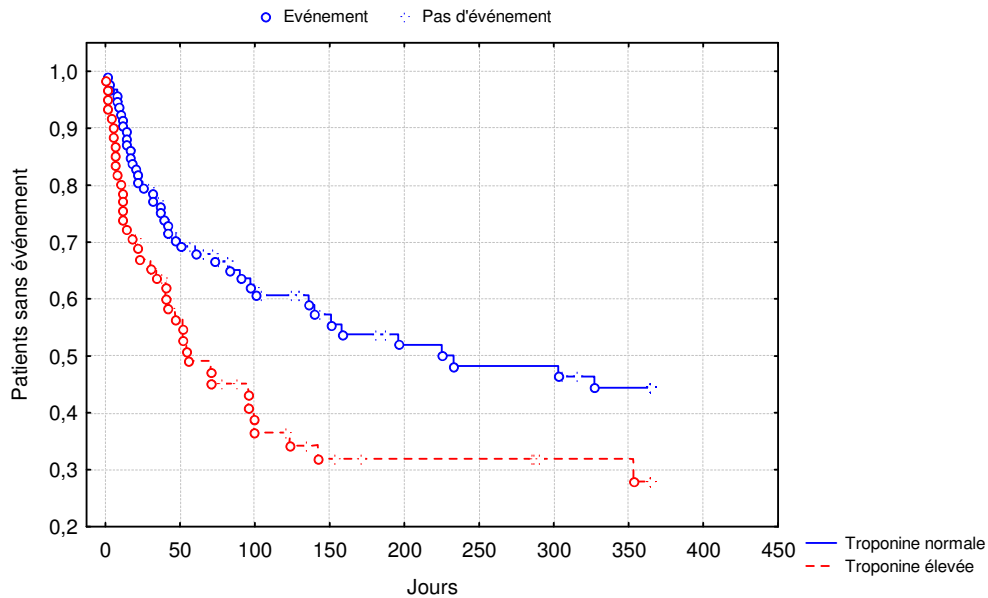
#### **a- Dans la population globale**

Sur les 92 premiers événements (il y en a eu 143 au total), on a noté 41 patients à troponine élevée (44,5%), alors qu'il n'y en avait que 20 (31 %) dans le groupe sans événement de 63 patients.

L'événement (ou critère combiné) survient en moyenne au  $164^{\text{ème}} \pm 215$  jours. La médiane est de 66 jours. Soixante quinze pour cent des patients ont eu un tel événement dans les 225 premiers jours.

Après une étude statistique de type analyse de survie de Kaplan Meyer, la différence se trouve être très significative à 1 an ( $p= 0,0063$ ). Ainsi le groupe de patient à troponine anormale a

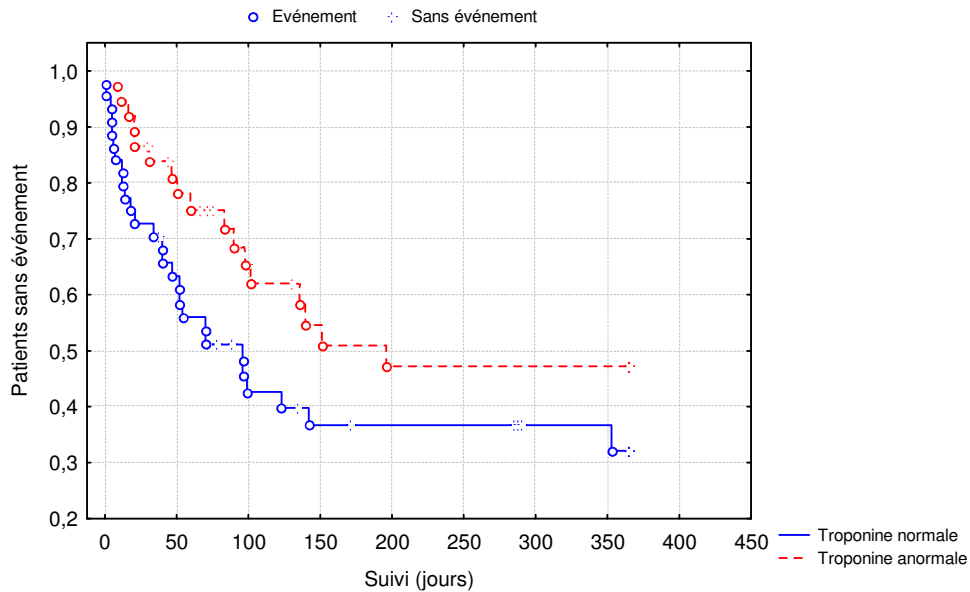
très significativement plus de probabilité d'avoir un événement que le groupe de patients à troponine normale.



**Figure 16.** Survenue du critère combiné à 1 an dans la population globale selon le statut de troponine.

### **b- Dans la population de coronariens**

Les patients coronariens du groupe à troponine élevée font significativement plus d'événements, à 1 an ( $p= 0,042$ ).

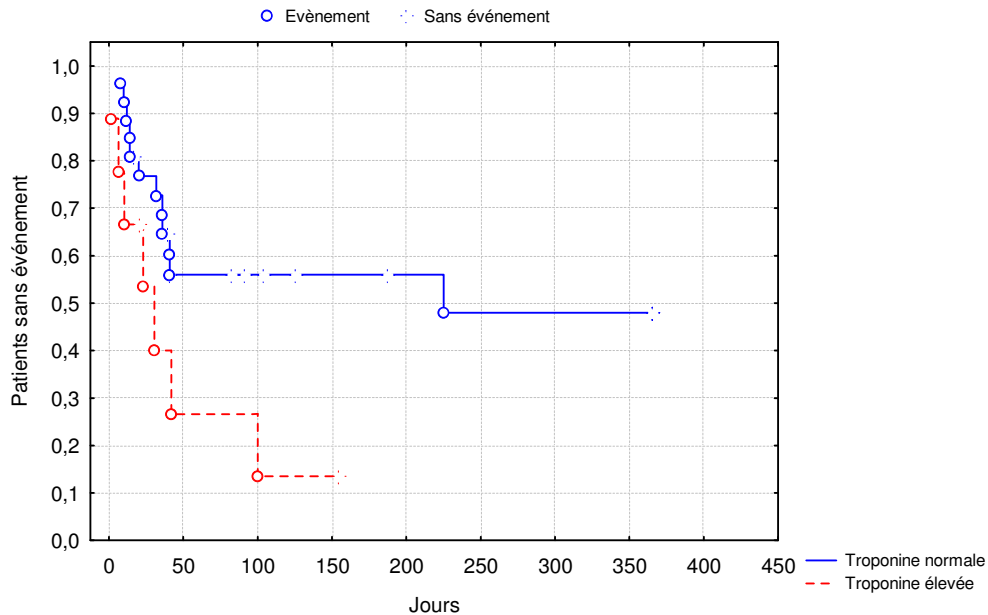


**Figure 17.** Survenue du critère combiné à 1 an chez les patients coronariens selon le statut de troponine.



### c- Dans la population de patients à coronaires saines

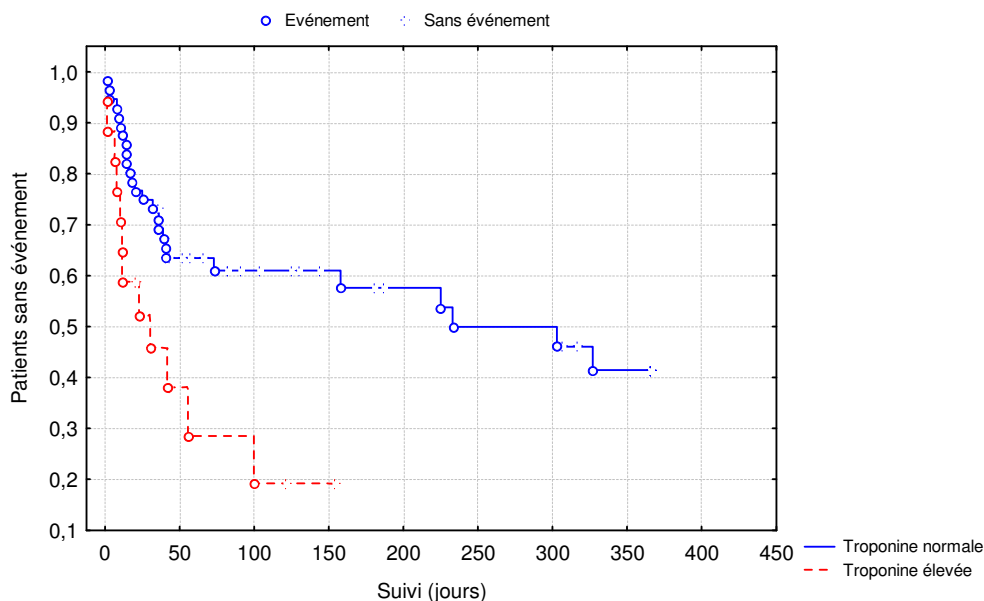
Malgré le peu de patients présents dans ce sous groupe (35 patients), on retrouve une différence significative ( $p=0,047$ ) sur la survenue d'événements à 1 an avec la survenue plus précoce d'événements dans le groupe à troponine I élevée.



**Figure 18.** Survenue du critère combiné à 1 an chez les patients à coronaires saines selon le statut de troponine.

### d- Dans la population de patients au statut coronaire inconnu

Une différence significative existe entre les deux groupes étudiés à 1 an dans cette population de patients sans anomalie coronaire connue ( $p= 0,023$ ).



**Figure 19.** Survenue du critère combiné à 1 an chez les patients non coronariens connus selon le statut de troponine.

#### **e -Dans les autres sous groupes**

La quantité de patients et d'événements ne sont pas suffisants pour pouvoir tirer des conclusions quelconques dans les sous groupes de patients valvulaires, de cardiopathies hypertensives ou hypertrophiques.

## **6 – TABLEAU RECAPITULATIF DES RESULTATS DE NOTRE ETUDE**

Nous reproduisons ici une synthèse des résultats précédents concernant le pronostic des patients à troponine élevée.

**Tableau 4.** Tableau reprenant les résultats des courbes de survie réalisées dans notre étude. (\*:p<0,05).

	<b>Décès</b>	<b>Hospitalisations</b>	<b>Critère combiné</b>
<b>Population totale</b>	0,032*	0,03*	0,0063*
<b>Cardiopathies ischémiques</b>	0,06	0,20	0,032*
<b>Patients à coronaires saines</b>	0,31	0,03*	0,047*
<b>Patients non coronariens connus</b>	0,091	0,04*	0,023*

## **7- L'ELEVATION DE LA TROPONINE I EST IL UN FACTEUR PRONOSTIC INDEPENDANT ?**

Nous représentons ici les tests statistiques concernant les décès et la survenue d'un événement (critère combiné) à 1 an, dans la population totale. Les statistiques sont obtenues par un test de régression de Cox.

*Tableau 5.* Analyses uni et multivariées (\* :  $p < 0,05$ ).

	Analyses univariées		Analyses multivariées	
	Critère combiné	Décès	Critère combiné	Décès
<b>Inotropes</b>	0,0018*	0,00002*	0,01*	0,00036*
<b>Critère de gravité</b>	0,04*	0,004*	0,7	0,88
<b>Troponine I</b>	<b>0,012*</b>	<b>0,08</b>	<b>0,03*</b>	<b>0,19</b>
<b>Age</b>	0,10	0,92	-	-
<b>Sexe</b>	0,14	0,16	-	-
<b>FE&lt;40%</b>	0,57	0,55	-	-

La troponine n'est donc pas le facteur le plus significatif, en analyse univariée, de mortalité ni même de survenue d'un événement.

En analyse multivariée, la troponine reste un facteur indépendant de survenue d'un critère combiné en association avec le traitement par inotropes, par contre sur le critère décès, seul le fait de recevoir un traitement inotrope est un facteur déterminant.

## **8 - CONSEQUENCES DE LA QUANTITE DE TROPONINE LIBEREE**

Nous n'avons pas retrouvé de lien statistiquement significatif entre la quantité de troponine libérée et la mortalité, les réhospitalisations ni même sur la survenue du critère combiné.

## **9 - TAUX DE TROPONINE CHEZ LES CORONARIENS, PAR RAPPORT AUX AUTRES POPULATIONS**

Les coronariens augmentent plus significativement leur troponine que les autres patients. Chez les patients coronariens le pic de troponine I est en moyenne de 2,47  $\mu\text{g/l}$  alors qu'il n'est que de 0,83  $\mu\text{g/l}$  chez les autres patients. Après analyse statistique la différence est significative avec  $p=0,023$ .

## Chapitre 6

# DISCUSSION

La valeur pronostic du niveau de troponine chez les patients en insuffisance cardiaque suscite depuis peu un intérêt croissant. Quelques études ont montré que ce marqueur semblait corrélé à la dégradation de la fraction d'éjection et à un mauvais pronostic à court terme...

### **1 – REVUE BIBLIOGRAPHIQUE**

La présence simultanée de cardiomyocytes morts et de myofibrilles cardiaques circulantes dans les insuffisances cardiaques avancées a attiré l'intérêt de quelques auteurs dès 1995<sup>144-146</sup>. L'écueil principal concernant l'interprétation de ces études est l'utilisation de deux types de tests biochimiques de troponine comportant des spécificités bien différentes. En effet le seuil de détection des différents tests vont de 0,2 ng/ml (soit 0,2 µg/l ou 200 pg/ml) à 0,003 ng/ml. C'est le premier type de test (test standard) qui est utilisé en routine dans la plupart des laboratoires hospitaliers et notamment sur le groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière à Paris où notre étude a été réalisée.

#### **1 – Etudes portant sur la troponine I**

##### **a- Avec un test ultrasensible**

La première corrélation entre la présence de troponine I ultrasensible circulante, la fraction d'éjection et le degré d'insuffisance cardiaque a été mise en évidence en 1996 par E. Missov (la valeur seuil du test utilisé était de 0,003 ng/ml). Dans cet abstract la population étudiée n'était pas détaillée (les types de cardiopathies, notamment ischémiques, étaient inconnus)<sup>147</sup>.

Ces données ont été confirmées un an plus tard en 1997 par le même auteur dans une population d'insuffisants cardiaques ischémiques et de cardiopathies dilatées idiopathiques<sup>148</sup> (avec une FE très basse puisque en moyenne de 21%). L'auteur avait utilisé le même test ultrasensible que précédemment. Cent quinze patients ont été inclus : 35 insuffisants cardiaques en classe III ou IV de la NYHA, tous stables, 55 sujets contrôles et 25 sujets hospitalisés présentant d'autres pathologies, notamment hématologiques, exempts de pathologie cardiaque.

- Les sujets insuffisants cardiaques avaient un taux de troponine I ultra sensible deux fois supérieur aux sujets contrôles ( $72 \pm 15$  pg/ml versus  $25 \pm 3$  pg/ml,  $p < 0,01$ ).

- Tous les patients (même les sujets contrôles) dépassaient le seuil de positivité de ce test.
- Les patients atteints de cardiopathie dilatée idiopathique ou de cardiopathie ischémique avaient des taux semblables.

- Avec un dosage plus traditionnel de troponine (seuil de 0,1 ng/ml, deux fois plus sensible que celui utilisé dans notre étude) uniquement un patient insuffisant cardiaque avait un taux positif. La moyenne de troponine I était identique chez les insuffisants cardiaques par rapport aux sujets contrôles avec le test standard. Le fait que les sujets contrôles aient un taux élevé de troponine ultra sensible n'était pas clairement expliqué par l'auteur qui évoquait un mauvais rapport signal/bruit dû à la trop grande sensibilité du test utilisé, conséquence de la détection de la troponine physiologiquement circulante (turn over des cardiomyocytes et apoptose physiologique).

Une étude française<sup>149</sup> (D. Logeart) a inclus 71 patients indemnes de coronaropathie (d'après une coronarographie datant de moins de 12 mois) et souffrant d'insuffisance cardiaque aiguë (hospitalisés en soins intensifs), ou d'insuffisance cardiaque chronique (hospitalisés en hôpital de jour). Neuf sujets témoins, sains, et 15 sujets hospitalisés pour dyspnée d'origine pulmonaire et indemnes de cardiopathie ont été inclus dans le groupe contrôle. Le test de troponine I de haute sensibilité ( $I_{us}$ ) avait un seuil de positivité de 0,026 ng/ml (il détectait la troponine dès 0,002 ng/ml), un second test moins sensible avait lui, un seuil de 0,1 ng/ml. Tous les patients avaient par ailleurs bénéficié d'un dosage de BNP et d'une échocardiographie. Trente cinq patients étaient en insuffisance cardiaque stable (6 en classe III et 24 en classe II). Trente six présentaient une décompensation aiguë (28 œdèmes pulmonaires, dont 2 patients décédés, 4 ventilés mécaniquement et 9 ayant nécessité un traitement inotrope). Les cardiopathies étaient dilatées et idiopathiques chez 46 patients, hypertensives pour 20 patients et valvulaires chez 5 patients. Trente quatre pour cent des sujets avaient une FE supérieure à 45% (moyenne de 38%). Chez les patients malades le taux moyen de troponine  $I_{us}$  était de 0,032 ng/ml, et chez les sains de 0,004 ng/ml, aucun sujet sain ne dépassait 0,026 ng/ml. Dix neuf patients avaient une troponine positive ( $> 0,026$  ng/ml), 17 étaient hospitalisés pour insuffisance cardiaque aiguë et 2 étaient ambulatoires en classe IV. Avec la technique moins sensible, aucun des sujets contrôles n'avaient de test positif et 2 patients insuffisants cardiaques avaient un test positif ( $> 0,1$  ng/ml). Chez ces 17 patients, 12 étaient en oedème pulmonaire, sous inotropes ou ventilés. Le taux d'oxygène chez ces patients était comparable aux sujets contrôles du service de pneumologie ( $PO_2$  à 56 vs 54 mmHg). Il n'existait pas de corrélation entre le taux de troponine I et la fraction d'éjection, mais une relation était retrouvée avec l'indice géométrique épaisseur/rayon, le caractère restrictif du flux mitral, et le niveau de BNP marqueur de la tension pariétale :  $845 \pm 209$  ng/l chez les sujets à troponine élevée vs  $251 \pm 50$  ng/l chez les sujets à troponine normale ( $p=0,02$ ,  $r=0,34$ ). Dans cette étude, contrairement à celle de E. Missov, aucun sujet sain n'avait de taux de troponine élevée (mais le

seuil de détection de Missov était plus bas). Les auteurs ont aussi démontré que la troponine se normalisait avec le taux de BNP et le flux transmitral, témoignant là aussi de la baisse des pressions de remplissage.

b – Avec un test standard

La Vecchia a mené une étude en 1997<sup>145</sup>, dans laquelle la troponine I était indétectable (< 0,3 ng/ml) chez 25 sujets contrôles, alors que chez 26 patients en insuffisance cardiaque (hospitalisés ou traités en externe), 6 d'entre eux avaient un test positif, dont 5 venaient de présenter une insuffisance cardiaque sévère. La FE de ces 6 insuffisants cardiaques était toujours inférieure à 20% et aucun n'avait de maladie coronaire (documentation coronarographique). Les deux patients décédés d'insuffisance cardiaque réfractaire parmi ceux ci n'ont jamais normalisé leur taux de troponine durant leur traitement, alors que les patients ayant été stabilisés puis guéris de cette poussée avaient normalisé leur taux de troponine. Les 20 patients admis pour insuffisance cardiaque qui avaient des taux de troponine normaux, sont tous restés stables sans décompensation avec un stade NYHA stable (moyenne du NYHA de 2,5, FE moyenne à 27%), aucun patient n'est décédé dans ce groupe. Cette étude a pu aussi démontrer que l'élévation de troponine ne pouvait être rattachée à une pathologie coronaire ou à une myocardite car tous les patients à troponine élevée avaient des coronaires saines, et chez un tiers d'entre eux il avait été réalisé une biopsie myocardique qui avait éliminé toute myocardite.

Confirmation par le même auteur, trois ans plus tard<sup>150</sup>, avec ce même test (seuil de 0,3 ng/ml). Trente cinq patients présentant une insuffisance cardiaque sévère mais stable (classes III et IV de la NYHA) ont été séparés en deux groupes selon leur taux de troponine (détectable ou non). Vingt neuf pour cent avaient un taux positif (0.7 +/- 0.3 ng/ml), une FE significativement plus altérée et des pressions pulmonaires plus hautes que ceux avec un test négatif. La présence d'une cardiopathie ischémique ne semblait pas influencer sur le taux de troponine. Cette fois encore, les patients les plus graves et avec le plus mauvais pronostic, ont gardé un taux de troponine élevé, et les patients à meilleur pronostic ont normalisé leur taux. L'auteur avait démontré dans cette étude que le taux de troponine I prévenait la mortalité à 3 mois.

## **2- études portant sur la troponine T**

### **a- Avec un test ultrasensible**

Deux études ont démontré (à la fois chez des insuffisants cardiaques ischémiques et des CMD)<sup>151,152</sup>, une corrélation entre le taux de troponine T (test ayant un seuil de détection de 0,05 ng/ml) et la survenue d'événements, permettant de distinguer les patients à haut et bas risque. On notait 66 % d'événements à un an lorsque le taux de troponine T était positif, versus 15% dans cette population de 58 patients incluant toutes sortes de cardiopathies au stade d'insuffisance cardiaque (valvulaires, ischémiques, dilatés idiopathiques, rythmiques, congénitales). Le taux de troponine était significativement corrélé à l'amélioration clinique. L'analyse multivariée (Cox) a montré une relation entre la survenue d'événements et le niveau de BNP, le stade NYHA et le taux de troponine.

### **b- Avec un test standard**

Il existe 3 types de populations dans cette étude réalisée chez 60 patients porteurs d'une CMD idiopathique (coronarographies et biopsies endomyocardiques normales)<sup>153</sup>:

- les patients qui gardent des taux négatifs (< 0,02 ng/ml) de troponine durant leur suivi
- les patients qui avaient des taux élevés de troponine à l'inclusion et qui ont normalisé leur taux durant le suivi (groupe 2)
- les patients qui avaient des taux élevés de troponine à l'inclusion mais qui ont gardé un taux élevé durant le suivi (groupe 3)

Les symptomatologies congestives étaient croissantes dans ces trois groupes. La présence d'un œdème alvéolaire radiologique était respectivement de 0%, 0% et 59% au moment de l'inclusion. Le recours aux inotropes était significativement plus important dans le groupe 3. Dans ce groupe on a observé plus de progression de la dilatation ventriculaire gauche et de baisse de la fraction d'éjection que dans les deux autres. La survenue d'événements dans le groupe 3 était significativement plus importante que dans les deux autres groupes.

En 1999, E. Missov a démontré, avec un seuil de test à 0,1 ng/ml, une relation croissante entre le taux de troponine T et la classe fonctionnelle NYHA des patients, et une relation inverse avec la fraction d'éjection (population mixte de cardiopathies ischémiques, et de cardiomyopathies dilatées idiopathiques (CMD))<sup>151</sup>.

## **2 – TABLEAU RECAPITULATIF DES PRINCIPALES ETUDES**

Le tableau suivant résume les différentes études réalisées, les types de populations incluses, le type de troponine étudié et le seuil des tests utilisés, ainsi que les principaux résultats de ces publications

**Tableau 6.** Tableau récapitulatif des principales études publiées ayant étudié la valeur de la troponine dans l'insuffisance cardiaque.

Principales études évaluant la signification de l'élévation de la troponine chez les patients insuffisants cardiaques						
Auteur	Année	Population	Troponine	Seuil	Résultat	
Missov E, <sup>147</sup>	1996 (abstract)	Non détaillée	I	0,003 ng/ml	- Relation entre FE et taux de troponine I	
Missov E, <sup>148</sup>	1997	- 35 patients stades III ou IV stables (cardiopathies ischémiques et dilatées) - Statut coronaire souvent inconnu - 55 patients contrôles (donneurs sanguins) - 25 patients hospitalisés en hématologie sans pathologie cardiaque connue (ECG, échocardiographie)	I	0,003 ng/ml	- Taux plus élevé chez les insuffisants cardiaques - Même les sujets sains ont un taux détectable - Pas de différence entre les cardiopathies ischémiques et les patients non coronariens Valeur pronostic non étudiée	
Missov E, <sup>148</sup>	Même étude	Même population	I	0,1 ng/ml	- Pas de différence du taux de troponine entre les patients insuffisants cardiaques et les sujets contrôles - Valeur pronostic non étudiée	
Logeart D, <sup>149</sup>	2001	- 35 insuffisants cardiaques chroniques à coronaires saines - 36 patients en insuffisance cardiaque aiguë - 9 sujets sains - 15 patients ayant une dyspnée aiguë d'origine pulmonaire	I	0,02 ng/ml	- Troponine normale chez les non cardiaques - La troponine augmente avec les pressions de remplissage - Le taux de troponine est corrélé au taux de BNP - Le taux de troponine est indépendant du taux d'O <sub>2</sub> - Valeur pronostic non étudiée	
La Vecchia L, <sup>145</sup>	1997	- 26 patients insuffisants cardiaques stables à coronaires saines - 25 sujets contrôles	I	0,3 ng/ml	- Parallélisme entre le pronostic du patient et la cinétique du taux de troponine durant l'hospitalisation - Taux normal chez les sujets contrôles - Taux de troponine corrélé à la FE et à la classe fonctionnelle	



						<p>NYHA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pronostic non étudié après la sortie du patient</li> <li>- Le groupe à troponine élevée à des pressions pulmonaires plus élevées et une FE plus basse que le groupe à troponine normale</li> <li>- Pas plus de troponine chez les coronariens</li> <li>- Parallélisme entre le pronostic du patient et la cinétique du taux de troponine durant l'hospitalisation</li> <li>- La troponine est un indicateur pronostic de mortalité à 3 mois</li> </ul>
La Vecchia L, <sup>150</sup>	2000	-35 patients insuffisants cardiaques stables à coronaires saines répartis suivant leur taux de troponine	I	0,3 ng/ml		<ul style="list-style-type: none"> <li>-15% des IC avaient une troponine élevée (5 patients), ces derniers avaient une FE plus basse que les patients à troponine normale</li> <li>- Pas de différence de taux de troponine entre les patients coronariens et les cardiopathies dilatées</li> <li>- Valeur pronostic non étudiée</li> </ul>
Missov E., <sup>151</sup>	1999	- 33 insuffisants cardiaques (IC) stables (55% de coronariens et 45 % de cardiopathies dilatées à coronaires saines)	T	0,1 ng/ml		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux élevée chez 51 % des sujets insuffisants cardiaques et 4 % des sains</li> <li>- Taux proportionnel au BNP</li> <li>- Troponine T associée à un haut risque d'événement (66 % vs 15 % à un an, p&lt;0,004)</li> <li>- Le taux décroît sous traitement</li> </ul>
Setsuba K, <sup>152</sup>	1999	- 58 insuffisants cardiaques chroniques (de toutes causes) et 169 volontaires sains, tous stables sur le plan congestif	T	0,02 ng/ml		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Parallélisme entre le pronostic du patient et la cinétique du taux de troponine durant l'hospitalisation ou le suivi</li> <li>- Aucun patient en stade IV de la NYHA</li> <li>- Suivi de 15 mois</li> <li>- Mortalité accrue à 40 mois lorsque la troponine est élevée</li> </ul>
Sato Y, <sup>153</sup>	2001	- 60 patients avec une cardiopathie dilatée à coronaires saines, classe I, II ou III de la NYHA, stables	T	0,2 ng/ml		

### **3 - MECANISMES DE L'ELEVATION DE LA TROPONINE CHEZ LES PATIENTS INSUFFISANTS CARDIAQUES**

Les mécanismes évoqués de l'élévation de la troponine dans l'insuffisance cardiaque sont multiples et complexes. Aucune étude de grande échelle n'a encore été publiée afin d'étayer clairement les hypothèses déjà soulevées par différents auteurs.

La forte contrainte pariétale présente lors des décompensations pourrait altérer la réserve coronaire et provoquer une ischémie du sous endocarde et aboutir à la libération de troponine<sup>149</sup>.

Le remodelage ventriculaire (turn over accéléré, nécrose, apoptose des myocytes, bouleversements de l'intersticium et raréfaction des capillaires) est certainement une des causes de cette élévation enzymatique<sup>154</sup>.

D'autres mécanismes tels qu'une excessive activation de facteurs neurohormonaux vasoconstricteurs<sup>155-157</sup> ou une activation de certaines cytokines<sup>158</sup> pourraient fortement contribuer à ces dommages myocardiques.

D'autres auteurs ont émis l'hypothèse d'une surexpression de l'isoforme de la troponine I dans les insuffisances cardiaques. Mais en 1993 cette hypothèse a finalement été infirmée<sup>145</sup>.

Des causes toxiques peuvent également être à l'origine d'une élévation de troponine, ainsi l'intoxication oenologique élève les taux de troponine puisque l'alcool est directement toxique pour les cardiomyocytes et provoque par ce biais des dysfonctions ventriculaires.

La cinétique de la troponine dans certaines insuffisances cardiaques est expliquée par plusieurs théories. La troponine relarguée proviendrait du cytosol des cardiomyocytes suite à des lésions membranaires minimales consécutives aux variations hémodynamiques et au stress pariétal. Après restauration d'une bonne hémodynamique par les différents traitements à notre disposition, cette membrane pourrait alors se reformer. Ceci expliquerait pourquoi les patients qui vont être stabilisés par le traitement médical, normalisent leur taux sériques de troponine. A l'inverse et comme il a été montré dans les cardiopathies ischémiques, une élévation prolongée de troponine peut être consécutive à une atteinte plus profonde des cellules cardiaques avec une altération des myofibrilles (représentant le plus gros pool de troponine intracellulaire) provoquant des lésions irréversibles pouvant contribuer à la dégradation souvent inéluctable du patient. Cette hypothèse pourrait expliquer pourquoi les patients à mauvais pronostic ne semblent jamais normaliser leur taux de troponine<sup>5</sup>.

Par ailleurs des études citées ont démontré l'existence d'un taux de troponine circulant chez les patients sains, un travail serait intéressant sur ce point afin de définir dans quelles limites physiologiques on peut retrouver cette enzyme dans une telle population.

## **4 - NOTRE ETUDE**

### **a - La population**

Notre étude se distingue des autres études précédemment publiées. Tout d'abord, notre travail a été réalisé sur une population originale d'insuffisants cardiaques décompensés. Effectivement, la totalité des études publiées ont été réalisées chez des patients en insuffisance cardiaque chronique et stable. Toutes ces études avaient inclu un relativement faible nombre de sujets et avaient rarement étudié le pronostic extra hospitalier des patients. Nous avons inclu un nombre important de patients (155) et effectué un suivi moyen d'un an, ce qui à notre connaissance n'avait jamais été réalisé.

Notre population est une population à haut risque d'événements. Nous avons recruté des patients hospitalisés en soins intensifs de cardiologie simplement parce que c'est dans ce contexte que nous sommes le plus souvent confrontés à l'élévation de la troponine lors des décompensations cardiaques. Les patients admis pour des décompensations plus modérées n'ont donc pas été inclus. Ce type de population avait déjà été étudié précédemment.

### **b- Incidence de l'élévation de la troponine I**

Nous avons tout d'abord étudié l'incidence de l'élévation de la troponine I au cours de décompensations cardiaques aiguës ne se présentant pas comme une complication d'un syndrome coronaire. Ainsi, aucun de nos patients n'avait de modification ischémique de son tracé électrocardiographique ni de symptomatologie angineuse. Nous avons retrouvé 40 % de patients ayant une troponine anormale. Presque les trois quarts de ceux-ci avaient une troponine peu élevée (entre 0,2 ng/ml et 2 ng/ml). Cette élévation enzymatique était présente chez en moyenne un tiers des patients de chaque population (coronariens, cardiopathies valvulaires, cardiopathies à coronaires saines...). Insistons sur le fait qu'un nombre significatif (25%) de patients à coronaires saines avaient un chiffre anormal de troponine, dont le taux était toujours faible. Cette modeste élévation de troponine ne peut donc pas être reliée à une ischémie coronaire sous jacente.

Nos données semblent confirmer ce que l'on observe quotidiennement, à savoir qu'il existe un nombre important de patients à coronaires saines présentant une élévation de troponine à la phase aiguë de leur décompensation. La proportion de patients ayant une troponine élevée (un tiers) est concordante avec les études déjà publiées. Nous observons cependant une différence entre les taux des patients coronariens par rapport aux autres sujets ce qui n'avait étonnamment pas été retrouvé dans trois études<sup>148,150,151</sup>. Nos patients coronariens avaient un taux de troponine significativement plus élevé que les autres patients. On peut avancer deux hypothèses afin d'expliquer ce phénomène. Un taux faible pourrait être en relation directe avec des lésions myocytaires provoquées par les conditions hémodynamiques défavorables de l'insuffisance cardiaque (forte contrainte pariétale, perturbations neurohormonales aiguës avec vasoconstriction adrénergique,...) ceci étant valable quelque soit la cardiopathie des patients. Alors que pour des taux plus élevés ce serait une ischémie

d'origine coronaire qui deviendrait prépondérante, les patients développant alors un véritable syndrome coronaire aigu. Ceci d'autant plus que les conditions hémodynamiques défavorables citées ci-dessus peuvent décompenser une souffrance coronaire latente chez des coronariens auparavant stables. Nous pourrions aussi faire un parallèle avec ce qui a été décrit en réanimation médicale lors des sepsis : cette forte élévation enzymatique pourrait être secondaire à ces conditions hémodynamiques défavorables qui pourraient provoquer une souffrance myocardique globale chez des patients coronariens ayant une pathologie micro-circulatoire souvent évoluée. Les études précédentes n'ayant quasiment jamais inclus de patients instables, ceci pourrait aussi expliquer pourquoi nos sujets coronariens ont des taux enzymatiques aussi élevés.

Le fait que la majorité des patients à troponine élevée aient un taux proche du seuil de détection nous fait émettre l'hypothèse qu'il existe certainement beaucoup de patients ayant un taux élevé d'enzyme non détecté par la technique standard de dosage. Ceci devrait nous inciter à utiliser des tests plus sensibles, à la manière des études précédemment publiées. Nous pourrions alors dépister beaucoup plus de ces faux négatifs. Par ailleurs, ces mêmes études nous ont montré que les faux positifs sont aussi un réel problème. Avec un test trop sensible, on fini par ne plus discriminer les patients sains des patients malades car la population normale présente des taux physiologiquement détectables de troponine lorsque l'on utilise des tests ultrasensibles. Il serait intéressant de mener un travail sur ce phénomène et de définir quel seuil de troponine ultrasensible doit être considéré comme pathologique. D'autant que ce phénomène peut orienter à tort le clinicien vers une cardiopathie ischémique chez des patients au statut coronaire inconnu et induire la réalisation d'examens invasifs inutiles, coûteux et non dénués de complications.

### **c- Valeur pronostic de l'élévation de la troponine**

Le deuxième but de notre étude était d'évaluer la valeur pronostic de la troponine dans cette population d'insuffisants cardiaques décompensés.

Nous avons démontré que ce phénomène était corrélé à la survenue plus précoce de mortalité et d'événements à 1 an et ce, quelque soit le type de la cardiopathie des patients. Nous avons surtout pu démontrer que ce pronostic défavorable est valable aussi bien chez des patients coronariens que chez des patients à coronaires saines ou au statut coronaire inconnu. Les données recueillies dans cette dernière population sont proches de celles de la population à coronaires saines. Ces analogies pourraient être expliquées par le fait que dans cette population, une majeure partie des patients sont certainement indemnes de coronaropathie.

Il avait déjà été démontré que la troponine était liée à un pronostic vital péjoratif à 1 an chez les insuffisants cardiaques, mais l'unique étude concernée avait été réalisée dans une population de patients en insuffisance cardiaque stable<sup>153</sup>. Notre étude est donc à notre connaissance la première à avoir démontré ce fait dans une telle population et avec un tel échantillon de patients.

En résumé, nous montrons qu'une élévation de troponine n'est pas rare au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë et qu'elle concerne 25 % des patients ayant des coronaires saines. Néanmoins cette élévation est modeste et ne dépasse pas 1,68 ng/ml chez ces patients. Par ailleurs nous montrons que cette augmentation est un facteur de gravité indépendant sur la survenue d'événements ultérieurs au même titre que l'utilisation d'un traitement inotrope.

Ces résultats peuvent avoir des implications pratiques : une élévation modérée de la troponine ne doit pas faire suspecter une origine ischémique chez un patient dont le statut coronaire n'est pas connu. Il est sans doute nécessaire de s'entourer d'autres tests. Enfin, chez le patient ischémique connu, une faible élévation de la troponine ne doit pas toujours faire suspecter que la cause de la décompensation est une poussée ischémique. Ceci permettra sans doute d'éviter un certain nombre de coronarographies inutiles.

Par ailleurs, l'intérêt pronostic de la troponine devra être confronté à celui du BNP dont on connaît à l'heure actuelle le grand intérêt pronostic. Dans l'avenir, l'utilisation de tests ultrasensibles de détection de la troponine méritera également d'être évalué.

# CONCLUSION

La troponine est devenue un marqueur biologique désormais incontournable en cardiologie. Cette molécule témoigne toujours d'une souffrance cellulaire cardiaque. Elle est déjà largement utilisée au cours des syndromes coronaires aigus. Mais il a été montré récemment qu'elle pouvait s'élever dans des circonstances où il n'existe aucune ischémie d'origine coronaire.

Nous observons fréquemment que certains patients insuffisants cardiaques décompensés présentent une élévation de la troponine en dehors de tout contexte ischémique. De nombreuses hypothèses ont été émises afin d'expliquer ce fait. Néanmoins peu d'études ont étudié cette élévation enzymatique dans une population d'insuffisants cardiaques. L'incidence même de ce phénomène est mal connue.

Nous avons donc mené un travail qui avait pour but d'évaluer l'incidence de l'élévation de la troponine I ainsi que son éventuelle signification pronostic dans une population de patients hospitalisés pour une insuffisance cardiaque aiguë. Notre étude a porté sur 155 patients présentant une insuffisance cardiaque aiguë, hospitalisés en unité de soins intensifs de cardiologie. Nous avons utilisé un test standard (seuil de 0,2 ng/ml) contrairement à la plupart des études publiées sur ce sujet qui utilisaient des tests ultrasensibles. Notre population comprenait des patients porteurs de toutes sortes de cardiopathies, y compris ischémiques ou à coronaires saines.

Nous avons montré que 40% des patients et surtout un quart des patients ayant des coronaires saines, présentent une augmentation anormale de la troponine I au cours d'un épisode de décompensation cardiaque. Nous montrons que l'élévation de cette enzyme est un facteur de gravité indépendant concernant la survenue d'évènements ultérieurs au même titre que la fait d'avoir recours à un traitement inotrope. Lorsque que la troponine I est élevée, le pronostic vital est plus péjoratif, les patients sont plus vite réhospitalisés et ont plus d'évènements à 1 an que la population à troponine normale. Ce pronostic défavorable est valable aussi bien chez les patients coronariens que chez les patients à coronaires saines ou au statut coronaire inconnu. Il est intéressant de noter que la plupart de ces patients avaient un faible taux de troponine qu'ils appartiennent au groupe des patients coronariens ou non. Ceci nous fait évoquer le fait que cette élévation enzymatique ne doit pas être la conséquence d'une ischémie coronaire.

Ces résultats ont des implications pratiques : une élévation modérée de la troponine ne doit pas toujours faire suspecter une origine ischémique chez un patient dont le statut coronaire n'est pas connu. Chez le patient ischémique connu, une faible élévation de la troponine ne signifie pas obligatoirement que la cause de la décompensation est une poussée ischémique. Ces considérations pourraient permettre d'éviter de nombreux examens coûteux et invasifs.

On peut envisager que l'arrivée de tests plus sensibles dans l'avenir permettra de mieux préciser l'existence d'une population à risque chez des patients présentant une poussée d'insuffisance cardiaque. Une prise en charge thérapeutique plus agressive de ces patients pourrait peut être améliorer leur pronostic. Il serait intéressant de confronter la troponine avec d'autres marqueurs biologiques comme le BNP qui semble avoir une cinétique parallèle lors des décompensations cardiaques.

La détection des troponines T et I dans le sérum des patients insuffisants cardiaques est d'une faisabilité aisée et apporte la preuve que des modifications morphologiques du myocarde peuvent être documentées par un test biologique. L'évaluation du « statut enzymatique » de ces patients va créer une nouvelle approche pronostic et thérapeutique, à l'instar du taux de BNP ou d'autres marqueurs biologiques en cours de développement ...

## BIBLIOGRAPHIE

1. Braunwald E, Sonnenblick EH, Ross JJR. Contraction of the normal heart. *Dans : Braunwald E ed. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia : WB Saunders, . 1980:1-413.*
2. Swynghedauw B. Developmental and functional adaptation of contractile proteins in cardiac and skeletal muscles. *Physiol Rev.* 1986;66:710-771.
3. Hartmann F, Kampmann M, Frey N. Biochemical markers in the diagnosis of coronary artery disease. *Eur Heart J.* 1998;19:N2-N7.
4. Apple FS, Ricchiuti V, E. M. Voss. Expression of cardiac troponin T isoforms in skeletal muscle of renal disease patients will no cause false-positive serum results by the second generation cardiac troponin T assay. *Eur Heart J.* 1998;19:N30-N33.
5. Del Carlo CH, O'Connor CM. Cardiac troponins in congestive heart failure. *Am Heart J.* 1999;138:646-653.
6. Wu AHB. Biochemical differences between cTnT an cTnI and their significance for diagnosis of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 1998;19:N25-N29.
7. Katus Hugo A, Remppis A. Intracellular compartmentation of troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and non-reperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1991;67:1360-7.
8. Rottbauer W, Greten T, et al. Troponin T: a diagnostic marker for myocardial infarction and minor cardiac cell damage. *Eur Heart J.* 1996;17:3-8.
9. Katus Hugo A, Remppis A, Diederich KW, et al. Serum concentration changes of cardiac troponin T in patients with reperfused and non-reperfused acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1991;67:1360-7.
10. Tucker JF, Collins RA. Early diagnostic efficiency of cardiac troponin I and troponin T for acute myocardial infarction. *Acad Emerg Med.* 1997;4:13-21.
11. Katus Hugo A, Andrew Remppis. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation.* 1991;83:902-912.
12. Wong SS. Strategic utilization of cardiac markers for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Ann Clin Lab Sci.* 1996;26:301-312.
13. Walter S, Carlson J. Enzymatic markers of reperfusion in acute myocardial infarction. With data from the ISAM study. *Herz.* 1999;Oct 24:430-9.
14. Remppis A, Scheffold T. Assessment of reperfusion of the infarct zone after acute myocardial infarction by serial cardiac troponin Tmeasurements in serum. *Br Heart J.* 1994;71:242-8.
15. Rude R, Poole W, Muller J. Electrocardiographic and clinical criteria for recognition of acute myocardial infarction based on analysis of 3697 patients. *Am J Cardiol.* 1983;52:936-42.
16. McQueen M, Holder D. Assessment of the accuracy of serial electrocardiography in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1983;105:258-61.
17. Zarling EJ, Sexton H, Milnor P. Failure to diagnose acute myocardial infarction. *J Am Med Assoc.* 1983;250:1177-81.



18. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med.* 1992;327:146-50.
19. Ravkilde J, Horder M, Gerhardt W, et al. Diagnostic performance and prognostic value of serum troponin T in suspected acute myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest.* 1993;53:677-85.
20. Eichhorn EJ M. Prognosis determination in heart failure. *Am J Med.* 2001;110 (7A):14S-36S.
21. Collinson PO, Chandler HA. Cardiac troponin T and CK-MB concentration in the differential diagnosis of elevated creatine kinase following arduous physical training. *Ann Clin Biochem.* 1995;32:17 de 4.
22. Stubbs P, Collinson PO, Moseley D, et al. Prognostic significance of admission troponin T concentrations in patients with myocardial infarction. *Circulation.* 1996;94:1291-7.
23. Newby L, Christenson R, Ohman E, et al. Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 1998;98:1853-9.
24. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD for the GUSTO-I investigators. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction: results from an international trial of 44,021 patients. *Circulation.* 1995;91:1659-68.
25. Ohman EM, Armstrong P, Califf RM et al and the GUSTO-IIa Investigators. Risk stratification in acute ischemic syndromes using serum troponin T. *J Am Coll Cardiol.* 1995;148A.
26. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO-III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1997;337:1118-23.
27. Ohman EM, Armstrong P, White AD, et al. Risk stratification with a point-of-care cardiac troponin T test in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1999;84:1281-86.
28. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafri A, Cavallini C, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA.* 1999;281:707-13.
29. Lindhal B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease: the FRISC study group. *Circulation.* 1996;93:1651-7.
30. Ravkilde J, Nissen H, Horder M, et al. Independent prognostic value of serum creatine kinase isoenzyme MB mass, cardiac troponin T and myosin light chain levels in suspected acute myocardial infarction: analysis of 28 month of follow-up in 196 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:574-81.
31. Antman E, Tanasijevic M, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1996;335:1342-9.
32. Benamer H, Steg P, Benessiano L, et al. Comparison of the prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1998;82:845-50.
33. Bertichant JP, Laperche T, Polge A, et al. Prognostic significance of early raised cardiac troponin I in unstable angina: contribution to the identification of a high-risk subgroup. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1998;90:1615-22.
34. Brscic E, Chiappino I, Bergerone S, et al. Prognostic implications of detection of troponin I in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1998;82:971-3.
35. Burlina A, Zaninotto M, Secchiero S, et al. Troponin T as a marker of ischemic myocardial injury. *Clin Chem.* 1994;40:113-21.

36. Cin V, Gok H, Kaptanoglu B. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *Int J Cardiol.* 1996;53:237-44.
37. Galvani M, Ottani F, Ferrini D, et al. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. *Circulation.* 1997;95:2053-59.
38. Luscher M, Thygesen K, Ravkilde J, et al. Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease: TRIM study group: Thrombin Inhibition in Myocardial ischemia. *Circulation.* 1997;96:2578-85.
39. Ohman EM, Armstrong P, Christenson R, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia: GUSTO-IIa investigators. *N Engl J Med.* 1996;335.
40. Pettitjohn TL, Doyle T, Spiekerman AM, et al. Usefulness of positive troponin-T and negative creatine kinase levels in identifying high-risk patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1997;80:10-1.
41. Rebuffi AG, Quaranta G, Liuzzo G, et al. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1998;2:715-9.
42. Seino Y, Tomita Y, Takano T, et al. Early identification of cardiac events with serum troponin T in patients with unstable angina [letter]. *Lancet.* 1993;342:1236-7.
43. Stubbs P, Collinson PO, Moseley D, et al. Prospective study of the role of cardiac troponin T in patients admitted with unstable angina. *B Med J.* 1996;313:262-4.
44. Wu A, Abbas S, Green S, et al. Prognostic value of cardiac troponin T in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1995;76:970-2.
45. Kohrer K, Lang HRM, Ecker M. Experience with cardiac troponin T in difficult cases. *Eur Heart J.* 1998;19:N38-N41.
46. Lindhal B, Venge P, Wallentin L. The FRISC experience with troponin T, use as decision tool and comparison with other prognostic markers. *Eur Heart J.* 1998;19:N51-N58.
47. Collinson PO. Troponin T or troponin I or CK-MB (or none?). *Eur Heart J.* 1998;19:N16-N24.
48. Lindhal B, Toss H, Venge P, Wallentin L. Troponin T is an independent prognostic marker for subsequent cardiac events in patients with unstable coronary artery disease. *Circulation.* 1995;92:I-663A.
49. Jurlander B, Molani MA, Balu D, Ellis AK. Serum troponin T levels predicts coronary angiographic findings in patients with unstable angina (Abstract). *Circulation.* 1995;92:I-679.
50. Mohler ER III, Ryan T, Segar DS, et al. Clinical utility of troponin T levels and echocardiography in the emergency department. *Am Heart J.* 1998;135:253-60.
51. Wu AH, Lane PL. Metaanalysis in clinical chemistry: validation of cardiac troponin T as a marker for ischemic heart disease. *Clin Chem.* 1995;41:26 de 7.
52. Hamm CW, Goldmann BU, C H, et al. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med.* 1997;337:1648-53.
53. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med.* 1999;340:1623-9.

54. Heeschen C, Hamm C, Goldman B, et al. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. *Lancet*. 1999;354:757-62.
55. Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, Ferrini D, et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2000;140:917-27.
56. Ooi DS, Isolato PA, Veinot JP. Correlation of antemortem serum creatine kinase, creatine kinase-MB, troponin I, and troponin T with cardiac pathology. *Clin Chem*. 2000;46:338-44.
57. Olatidoye AG, Wu AHB, Feng YJ, Waters D. Prognostic role of troponin T versus I in unstable angina for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. *Am J Cardiol*. 1998;81:1405-11.
58. de Filippi CR, Tocchi M, Parmar RJ, et al. Cardiac troponin T in chest pain unit patients without ischemic electrocardiographic changes: angiographic correlates and long-term clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1827-34.
59. de Winter, Koster RW, Schotveld JH, et al. Prognostic value of troponin T, myoglobin, and CK-MB mass in patients presenting with chest pain without acute myocardial infarction. *Heart*. 1996;75:235-9.
60. Christenson RH, Duh SH, Newby LK, et al. Cardiac troponin T and cardiac troponin I: relative values in short-term risk stratification of patients with acute coronary syndromes. GUSTO II-a investigators. *Clin Chem*. 1998;44:494-501.
61. Lindhal B, Venge P, Wallentin L. Comparison of troponin T and troponin I for prediction of mortality in unstable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1997;18:123.
62. Ottani F, Galvani M, Ferrini D, et al. Concurrent elevation of cross-linked fibrin degradation products identify high-risk of coronary events in patients with acute coronary syndromes and elevated troponin I [Abstract]. *Circulation*. 1997;96:I-332.
63. Ottani F, Galvani M, Ferrini D, et al. Direct comparison of early elevations of cardiac troponin T and I in patients with clinical unstable angina. *Am Heart J*. 1999;137:284-91.
64. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation*. 1996;94:874-7.
65. Ridker PM, Cushman M, Stamfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336:973-9.
66. Havertake F, Thompson SG, Pyke S, et al, for the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectus Study Group. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet*. 1997;349:462-6.
67. Morrow DA, Rifai N, Antmann EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1460-5.
68. Mazzone A, De Servi S, Mazzucchelli I, Ottini E, et al. Increased concentrations of inflammatory mediators in unstable angina: correlation with serum troponin T. *Heart*. 2001;85:571-575.
69. Lindhal B, Andren B, Ohlsson J, Wallentin L, et al. Risk stratification in unstable coronary artery disease. Additive value of troponin T determination and pre-discharge exercise tests. *Eur Heart J*. 1997;18:762-770.
70. Palacol Roppolo L, Fitzgerald R, Dillow J, Ziegler T, et al. A comparison of troponin T and troponin I as predictors of cardiac events in patients undergoing chronic dialysis at a Veteran's Hospital: A pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:448-54.

71. Rao ACR, Collinson PO, Canepa-Anson R, Joseph SP, et al. Troponin T measurement after myocardial infarction can identify left ventricular ejection fraction of less than 40%. *Heart*. 1998;80:28 de 4.
72. Ricchiuti V, Shear WS, Henry TD, Paulsen PR, Miller EA, Apple FS. Monitoring plasma cardiac troponin I for the detection of myocardial injury after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Chim Acta*. 2000;302:161-70.
73. Califf RM, Abdel meguid AE, Kuntz RE, et al. Myonecrosis after revascularization procedures. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:241-51.
74. Cantor WJ, Newby LK, Christenson RH, et al. Prognostic significance of elevated troponin I after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1738-44.
75. Bertinchant JP, Polge A, Ledermann B, et al. Relation of minor cardiac troponin elevation to late cardiac events after uncomplicated elective successful percutaneous transluminal coronary angioplasty for angina pectosis. *Am J Cardiol*. 1999;84:51-7.
76. La Vecchia L, Bedogni F, Finocchi G, et al. Troponin T, troponin I and creatine kinase-MB mass after elective coronary stenting. *Coron Artery Dis*. 1996;7:535-40.
77. Guiteras Val P, Pelletier LC, Galinanes Hernandez M, et al. Diagnosis criteria and prognosis of perioperative myocardial infarction following coronary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983;86:878-86.
78. Greenson N, Macoviak J, Krishnaswamy P, et al. Usefulness of cardiac troponin I inpatients undergoing open heart surgery. *Am Heart J*. 2001;141:447-55.
79. Immer FF, Stocker F, Seiler AM, et al. Troponin-I for prediction of early postoperative course after pediatric cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1719-23.
80. Potapov EV, Ivanitskaia EA, Loebe M, et al. Value of cardiac troponin I and T for selection of heart donors and as predictors of early graft failure. *Transplantation*. 2001;71:1394-400.
81. Labarrere CA, Nelson DR, Cox CJ, Pitts D, Kirlin P, et al. Cardiac-specific troponin I levels and risk of coronary artery disease and graft failure following heart transplantation. *JAMA*. 2000;284:457-64.
82. Mori F, Zuppiroli A, Ognibene A, et al. Cardiac contusion in blunt chest trauma: a combined study of transoesophageal echocardiography and cardiac troponin I determination. *Ital Heart J*. 2001:222-7.
83. Salim A, Velmahos GC, Jindal A, Chan L, et al. Clinically significant blunt cardiac trauma: role of serum troponin levels combined with electrocardiographic findings. *J Trauma*. 2001;50:237-43.
84. Lopez- Rimenez F, Goldman I, Sacks DB, et al. Prognostic value of cardiac troponin T after noncardiac surgery: 6 -month follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:1241-5.
85. Guest TM, Ramanathan AV, Tuteur PG, et al. Myocardial injury in critically ill patients: a frequently unrecognized complication. *JAMA*. 1995;273:1945-49.
86. Fernandes CJ, Akamine N, Knobel E. Cardiac troponin: a new serum marker of myocardial injury sepsis. *Intensive Care Med*. 1999;Oct 25:1165-8.
87. Dierkes J, Domrose U, Westphal S, et al. Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end stage renal disease. *Circulation*. 2000;102:1964-1969.

88. McLaurin Mary D, Apple Fred S, Voss Ellen M, et al. Cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle. *Clin Chem.* 1997;43:976-982.
89. Haller C, Hehelein J, Remppis A, et al. Cardiac troponin T in patients with end-stage renal disease: absence of expression in truncal skeletal muscle. *Clin Chem.* 1998;44:930-38.
90. Ricchiuti V, Voss EM, Ney A, et al. Cardiac troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will no cause false positive result by the second generation cardiac troponin T assay by Boehringer Mannheim. *Clin Chem.* 1998;44:1919-24.
91. Diesel W, Emms M, Knight B, Noakes TD, et al. Morphologic features of the myopathy associated with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1993;22:677-84.
92. Jaffe AS, Ritter C, Meltzer V, et al. Unmasking artifactual increases in creatine kinase isoenzyme in patients with renal failure. *J Lab Clin Med.* 1984;104:193-202.
93. Bodor GS, Porterfield D, Voss EM, et al. Cardiac troponin I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. *Clin Chem.* 1995;61:1710-5.
94. Ooi DS, Zimmerman D, Graham J, Wells GA. Cardiac troponin T predicts long-term outcomes in hemodialysis patients. *Clin Chem.* 2001;47:412-7.
95. Bhayana V, Gougoulas T, Cohoe S, et al. Discordance between results for serum troponin T and troponin I in renal disease. *Clin Chem.* 1995;41:312-7.
96. Frankel WL, Herold DA, Ziegler TW, et al. Cardiac troponin T is elevated in asymptomatic patients with chronic renal failure. *Am J Clin Pathol.* 1996;106:118-23.
97. Hafner G, Thome-Kromer B, Schaube J, et al. Cardiac troponins in serum in chronic renal failure (letter). *Clin Chem.* 1994;40.
98. Haller C, Stefanovich A, Katus HA. Are cardiac troponins reliable serodiagnostic markers of cardiac ischemia in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11:941-4.
99. Li D, Keffer J, Corry K, Vazquez M, et al. Nonspecific elevation of troponin T levels in patients with chronic renal failure. *Clin Biochem.* 1995;28:474-7.
100. Apple FS, Sharkey SW, Hoefft P, et al. Prognostic value of serum cardiac troponin I and T in chronic dialysis patients: a 1-year outcomes analysis. *Am J Kidney Dis.* 1997;29:18 de 13.
101. Wu AHB, Feng YJ, Contois JH, et al. Comparaison of myoglobin, creatine kinase-MB, and cardiac troponin I for diagnosis of acute myocardial infarction. *Ann Clin Lab Sci.* 1996;26:291-300.
102. Adams JE, Bodor GS, Davila-Roman VG, et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation.* 1993;88:101-6.
103. Stoffel MP, Pollok M, Baldamus CA. Troponin I is a better prognostic parameter of cardiovascular events in asymptomatic patients on heamodialysis than troponin T. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;Aug 15:1259-60.
104. Wayand D, Baum H, Schatzle G, Scharf J, Neumeier D. Cardiac troponin T and I in end stage renal failure. *Clin Chem.* 2000;46:1345-50.
105. Dixit S, Castle M, Velu RP, Swisher L, et al. Cardiac involvement in patients with acute neurologic disease. *Arch Intern Med.* 2000;160:3153-8.

106. James P, Ellis CJ, Whitlock RML, et al. Relation between troponin T concentration and mortality in patients presenting with an acute stroke: observational study. *Br Med J*. 2000;320:1502-4.
107. Meyer T, Binder L, Hruska N, et al. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1632-36.
108. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation*. 2000;102:211-7.
109. Morrow DA, Antman EM. Cardiac marker elevation after cardioversion: sorting out chicken and egg. *Eur Heart J*. 2000;21:171-73.
110. Bonnefoy E, Chevalier P, Kirkorian G, et al. Cardiac troponin I does not increase after cardioversion. *Chest*. 1997;111:15-18.
111. Allan JJ, Feld RD, Russel AA, et al. Cardiac troponin I levels are normal or minimally elevated after transthoracic cardioversion. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1052-6.
112. Jakobsson J, Odmansson I, Nordlander R. Enzyme release after elective cardioversion. *Eur Heart J*. 1990;11:749-52.
113. Doherty PW, McLaughlin PR, et al. Cardiac damage produced by direct current counter shock applied to the heart. *Am J Cardiol*. 1979;43:225-32.
114. Grubb NR, Cuthbert D, Cawood P, Flapan AD, et al. Effect of DC shock on serum levels of total creatine kinase, MB-creatine kinase mass and troponin T. *Resuscitation*. 1998;36:193-9.
115. Lund M, French JK, Johnson RN. Serum troponins T and I after elective cardioversion. *Eur Heart J*. 2000;21:245-52.
116. Ehsani A, Ewy GA, Sobel BE. Effects of electrical counter shock on serum creatine phosphokinase (CPK) isoenzyme activity. *Am J Cardiol*. 1976;37:12-18.
117. Metcalfe MJ, Smith F, Jennings K, et al. Does cardioversion of atrial fibrillation result in myocardial damage ? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296:1364.
118. Pugh BR, Buja LM, Parkey RW, et al. Cardioversion and 'false positive' technetium-99m stannous pyrophosphate myocardial scintigrams. *Circulation*. 1976;54:399-403.
119. Georges J-L, Spentchian M, Caubel C, et al. Time course of troponin I, myoglobin, and cardiac enzyme release after electrical cardioversion. *Am J Cardiol*. 1996;78:825-7.
120. Greaves K, Crake T. Cardiac troponin T does not increase after electrical cardioversion for atrial fibrillation or atrial flutter. *Heart*. 1998;80:226-228.
121. Neumayr G, Schratzberger P, Friedrich G, et al. Effect of electrical cardioversion on myocardial cells in patients in intensive care. *Br Med J*. 1998;316:1207.
122. Rao ACR, Naeem N, John C, Collinson PO, et al. Direct current cardioversion does not cause cardiac damage: evidence from cardiac troponin T estimation. *Heart*. 1998;80:229-30.
123. Lauer B, Niederau C, Kühl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, Schultheiss HP. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1354-9.
124. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation*. 1997;Jan 95:163-8.

125. Missov E, Calzolari C, Day JM, et al. Cardiac troponin I in patients with hematologic malignancies. *Coron Artery Dis.* 1997;(8-9):537-41.
126. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:517-22.
127. Auner HW, Tinchon C, et al. Troponins in prediction of cardiotoxic effects (correspondence). *Lancet.* 2001;357:808.
128. Sparano JA, Wolff AC, Brown D. Troponins for predicting cardiotoxicity from cancer therapy. *Lancet.* 2000;356:1947-48.
129. Pateron D, Beyne P, Laperche T, et al. Elevated circulating cardiac troponin I in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 1999;29:640-3.
130. Collinson PO. Cost economics of new cardiac markers - CK-MB and cardiac troponins. In: Kashi CJ, Holt D, eds. *Myocardial damage: early detection by novel biochemical markers. The Netherlands: Kluwer Academic Publishers B.V.* 1998.
131. Missov E. Le complexe des troponines: une nouvelle approche biochimique de l'insuffisance cardiaque. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1998;91:31-33.
132. Sutton GC. Epidemiologic aspects of heart failure. *Am Heart J.* 1990;120:1538-40.
133. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J.* 1991;121:951-7.
134. Funk M, Krumholz HM. Epidemiologic and economic impact of advanced heart failure. *J Cardiovasc Nurs.* 1996;10:1-10.
135. Rector TS, Cohn JN. Prognosis in congestive heart failure. *Annu Rev Med.* 1994;45:341-50.
136. Ho KL, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham heart study subjects. *Circulation.* 1993;88:107-15.
137. Beltrami CA, Finato N, Rocco M, et al. Structural basis of end stage failure in ischemic cardiomyopathy in humans. *Circulation.* 1994;89:151-63.
138. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In : Braunwald E, editor. *Heart Disease, 5th edition.* 1997:394-420.
139. Bing OH. Hypothesis: apoptosis may be a mechanism for the transition to heart failure with chronic pressure overload. *J Moll Cell Cardiol.* 1994;26:943-8.
140. Katz AM. Cell death in the failing heart: role of an unnatural growth response to overload. *Clin Cardiol.* 1995;18:36-44.
141. Colucci WS. Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure. *Am J Cardiol.* 1997;80:15L-25L.
142. Francis GS. Determinants of prognosis in patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 1994;13:S113-6.
143. Hobbs RE, Czerka B. Congestive heart failure. Current and future strategies to decrease mortality. *Postgrad Med.* 1994;96:167-72.
144. Missov E, Calzolari C. Elevated cardiac troponin I in some patients with severe congestive heart failure [Abstract]. *J Moll Cell Cardiol.* 1995;27:A-405.

145. La Vecchia L, Mezzena G, Ometto R. Detectable serum troponin I in patients with heart failure of nonmyocardial ischemic origin. *Am J Cardiol.* 1997;80:88-90.
146. Kollef MH, Ladenson JH, Eisenberg PR. Clinically recognized cardiac dysfunction: an independent determinant of mortality among critically ill patients. Is there a role of serial measurement of cardiac troponin I? *Chest.* 1997;111:1340-7.
147. Missov E, Calzolari C, Pau B. High circulating levels of cardiac troponin I in human congestive heart failure [Abstract]. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:338A.
148. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation.* 1997;96:2953-2958.
149. Logeart D, Beyne P, Cusson C, et al. Evidence cardiac myolysis in severe nonischemic heart failure and the potential role of increased wall strain. *Am Heart J.* 2001;141:247-53.
150. La Vecchia L, Mezzena G, Zanolla L. Cardiac troponin I as diagnostic and prognostic marker in severe heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2000;19:644-52.
151. Missov E, Mair J. A novel biochemical approach to congestive heart failure: cardiac troponin T. *Am Heart J.* 1999;138:95-99.
152. Setsuta K, Seino Y, Takahashi N, et al. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 1999;84:608-611.
153. Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, et al. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation.* 2001;103:369-74.
154. Morgan HE, Chua BH, Russo L. Protein synthesis and degradation. In : Fozzard HA et al (eds.). *The heart and cardiovascular system.* New York: Raven Press. 1992:1505-24.
155. Tan LB, Jalil JE, Pick R, et al. Cardiac myocytes necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res.* 1991;69:1185-85.
156. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:248-54.
157. Mann DL, Kent RL, Parsons B, et al. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation.* 1992;85:780-90.
158. Feldman AM, Combes A, Wagner D, et al. The role of tumor necrosis factor in the physiopathology of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:537-44.



# RESUME

**ANNEE** : 2002

**NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR** : Monsieur Frédéric HURSON

**DIRECTEUR DE THESE** : Monsieur le Docteur Richard ISNARD

**TITRE DE LA THESE** : VALEUR DE L'ELEVATION DE LA TROPONINE I DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE AIGUË

**RESUME** : Nous sommes confrontés dans la pratique clinique quotidienne à des patients hospitalisés pour une décompensation cardiaque aiguë, qui n'ont aucune ischémie myocardique évidente et présentant néanmoins une élévation de troponine. La fréquence de ce phénomène et sa signification sont inconnues. Peu d'études ont été publiées sur le sujet. La plupart d'entre elles utilisaient un test ultrasensible de troponine, non disponible en pratique courante.

Notre travail a eu pour but d'évaluer l'incidence et la valeur pronostic de l'élévation de la troponine I chez des patients insuffisants cardiaques hospitalisés pour une décompensation cardiaque aiguë. Nous avons recruté rétrospectivement 155 patients suivis durant 1 an. Ces patients présentaient divers types de cardiopathies, notamment ischémiques ou à coronaires saines.

Quarante pour cent d'entre eux avaient un taux de troponine anormal à l'entrée, 72% de ceux-ci avaient un faible taux de troponine (entre 0,2 et 2 µg/l). Les coronariens avaient des taux de troponine significativement plus élevés que les autres populations de patients. Un quart des insuffisants cardiaques à coronaires saines avaient eux aussi une élévation de troponine.

Nous avons démontré que ce phénomène était corrélé à la survenue plus précoce de mortalité et d'événements à 1 an et ce, quel que soit le type de la cardiopathie sous-jacente. Nous avons surtout démontré que ce pronostic défavorable est valable aussi bien chez des patients coronariens que chez des patients à coronaires saines ou au statut coronaire inconnu. De plus, cette élévation enzymatique s'avère être un facteur indépendant de survenue d'événements ultérieurs.

Ces résultats impliquent qu'une élévation modérée de la troponine ne doit pas toujours faire suspecter une origine coronarienne. Ces considérations pourraient permettre d'éviter des examens coûteux et invasifs.

**MOTS-CLES** : Troponine I, Insuffisance cardiaque, Pronostic

**ADRESSE DE L'U.F.R.** : 8, rue du Général SARRAIL 94010 CRETEIL CEDEX