

Michel F. Rossier et Nicolas Donzé¹

Troponine ultrasensible et infarctus aigu du myocarde : Peut-on encore espérer améliorer le diagnostic ?

Le développement du dosage ultrasensible des troponines a fourni aux cliniciens un outil dont les performances analytiques sont bien établies, cependant son emploi dans la pratique clinique doit encore être optimisé. L'importance du timing, de l'interprétation des changements observés, de l'utilisation d'algorithmes adaptés à la population testée, voire de valeurs de références spécifiques pour le sexe et l'âge, est illustrée ici dans le cas du diagnostic de l'infarctus aigu du myocarde.

Par définition, l'infarctus aigu du myocarde (IDM) est la mort cellulaire d'une région du muscle cardiaque à la suite d'une ischémie prolongée. Les critères diagnostiques de l'IDM, revus récemment par une *task force* de différentes Sociétés et Fédérations de Cardiologie [1], comprennent « l'augmentation ou la baisse de la concentration sanguine d'un biomarqueur cardiaque (de préférence une troponine), avec au moins une valeur au-dessus du 99^{ème} percentile de la population de référence », accompagnée d'au moins un des critères suivants : symptômes d'ischémie, changements pathognomiques dans le tracé électrocardiographique, évidences échographiques de lésion cardiaque ou identification angiographique d'un thrombus intracoronarien.

Cette hiérarchie de critères met en évidence non seulement le rôle prédominant attribué aux biomarqueurs cardiaques dans le diagnostic de l'IDM, mais également l'importance de la dynamique pour distinguer l'IDM d'une élévation chronique associée à des maladies structurales comme l'insuffisance cardiaque ou rénale.

Le développement du dosage de la troponine ultrasensible (*cTn hs*), dont l'utilisation est fortement recommandée, répond au besoin de précision (CV <10%) dans les concentrations proches des valeurs limites. Cette précision ac-

crue permet non seulement de réduire la zone d'incertitude autour de la limite de positivité du test, mais surtout, dans un contexte d'urgence, de détecter une variation précoce du marqueur, et ceci avec un degré de confiance suffisant ($p < 0,05$). Pour rappel, ce degré de confiance n'est atteint que lorsque la différence entre les valeurs mesurées est au moins égale à 3 fois le CV de la méthode utilisée, et on comprendra donc aisément le lien existant entre la précision du dosage et sa capacité à détecter précocement de faibles changements de l'analyte.

A la recherche du « mode d'emploi » idéal

Maintenant que l'outil est disponible, quelle est la meilleure façon de l'utiliser ?

L'interprétation des variations de la *cTn hs* après 3h, par exemple, et son évaluation en valeur absolue plutôt qu'en pourcentage de la valeur initiale font l'objet de larges discussions parmi les experts, de même que la possibilité de réduire ce délai à 2h, voire 1h. Une autre question en suspens concerne la nécessité d'adapter les valeurs de référence en fonction de l'âge et du sexe du patient.

Un changement d'au moins 20% après 3h par rapport à une valeur de *cTn* initialement élevée a été recommandé pour pouvoir considérer la présence d'une nécrose aiguë du myocarde [2]. Dans le cas contraire, une confirmation à 6h s'avèrerait nécessaire, selon

Hochsensitive Troponine und akuter Herzinfarkt: Ist eine Verbesserung der Diagnose möglich?

Die Entwicklung der hochsensitiven Troponintests hat den Ärzten ein Analysewerkzeug mit gesicherter Leistungsfähigkeit an die Hand gegeben, dessen Anwendung in der klinischen Praxis indes noch verbesserungsfähig bleibt. Im Folgenden wird die Bedeutung des richtigen Timings, der korrekten Deutung der beobachteten Veränderungen, der Verwendung von für die Testpopulation geeigneten Algorithmen und von je nach Geschlecht und Alter angepassten Referenzwerten bei der Diagnose des akuten Herzinfarkts gezeigt.

les auteurs, pour exclure le diagnostic. Une comparaison récente de la valeur diagnostique du changement de la *cTnT hs* exprimé soit en pourcent, soit en valeur absolue, suggère que le changement en valeur absolue, avec une limite entre 6,9 et 9,2 ng/l, est supérieur, apparemment parce qu'il améliore la spécificité du test [3]. Il est important de réaliser que la valeur limite optimale du changement déterminant ainsi que la valeur prédictive positive du test dépendent fortement de la population sélectionnée.

La capacité du test à exclure rapidement un diagnostic d'IDM est particulièrement pertinente dans un contexte où les services d'urgences sont souvent saturés. Bien que les premières études

La troponine ultrasensible est un outil performant dont le mode d'emploi doit encore être défini.

évaluant l'utilité d'un dosage unique aient déjà démontré la supériorité de la *cTn hs* par rapport à la *cTn* conventionnelle, particulièrement dans les premières heures après le début des symptômes [4], la recommandation de suivre l'évolution du marqueur pour pallier au manque de spécificité du test a conduit les mêmes auteurs à proposer récemment un nouvel algorithme d'inclusion et d'exclusion très prometteur, en répétant l'analyse après une heure seulement [5]. Appliqué à une population de 436 patients souffrant de douleurs thoraciques aiguës (dont 17% d'IDM) cet algorithme a permis de trier $\frac{3}{4}$ des patients en moins de deux heures avec des valeurs prédictives négative et positive respectivement de 100% et 84%. →

¹ Dr Michel F. Rossier, PD et M. Nicolas Donzé, Service de Chimie clinique et Toxicologie, Institut Central (ICHV), Hôpital du Valais, 1951 Sion

Combinaison de la troponine avec d'autres marqueurs de l'IDM

La *cTn hs* surpasse largement la performance des autres marqueurs classiques (Mb, CK-MB, GPBB, H-FABP) mais ceux-ci en combinaison avec la *cTn hs* pourraient-ils apporter une information supplémentaire à l'admission, permettant d'éviter de répéter le dosage? Ceci est particulièrement pertinent pour des marqueurs très précoces et sensibles, même avec une spécificité médiocre, et ceci dans un contexte d'exclusion.

La myoglobine a suscité de l'intérêt pour sa sensibilité particulière et certaines études ont montré une amélioration diagnostique lorsqu'elle était associée à la *cTn* conventionnelle dans l'évaluation précoce de l'infarctus. Aujourd'hui cependant, l'utilisation de la *cTn hs* a fait perdre tout intérêt à ce marqueur qui ne modifie en rien la performance du test [6].

La CK-MB s'est avérée depuis longtemps inférieure à la troponine, même conventionnelle, et ne devrait plus être utilisée dans ce contexte, bien que sa cinétique d'élimination plus rapide que celle de la *cTn* pourrait s'avérer utile en cas de réinfarction ou après chirurgie cardiaque.

La copeptine fait partie du précurseur de la vasopressine et est rapidement sécrétée avec cette hormone dans des situations d'hypovolémie, d'hypotension ou d'hyperosmolarité. Son augmentation en cas d'IDM n'est donc pas spécifique mais sa réponse rapide en fait un marqueur potentiellement intéressant à combiner à la *cTn*. Des études ont en effet montré que la copeptine améliorait sensiblement la valeur prédictive négative du test chez les patients avec une *cTn* en-dessous du cut-off diagnostique, permettant ainsi d'exclure le diagnostic d'IDM avec confiance [7]. Cependant, bien que l'apport de la copeptine reste significatif en présence de *cTn hs*, il est moindre que la prise en compte du changement de concentration de la *cTn* après 3h, ce dernier critère remplaçant avantageusement l'information apportée par la copeptine.

D'autres marqueurs, spécifiques ou non de la lésion cardiaque (GPBB, H-FABP, CRP) ont également été testés en combinaison avec la *cTn hs* mais ne présentent pas plus d'intérêt diagnostique.

Avantages	Inconvénients
Meilleure définition du 99 ^{ème} percentile de la population de référence, utilisé comme valeur limite	Dosage non standardisé, impliquant des valeurs limites différentes d'une méthode à l'autre
Détection plus précoce des positifs grâce aux changements statistiquement significatifs plus petits	Risque accru d'interférence analytique par l'hémolyse ou des anticorps
Meilleure performance pour exclure rapidement un diagnostic d'IDM (sensibilité et VPN élevées)	Élévation non spécifique en cas de maladie coronarienne, d'insuffisance cardiaque ou rénale, d'hypertrophie ventriculaire ou d'hypertension
Information complémentaire concernant le pronostic cardiaque	Risque plus élevé de faux positifs nécessitant des dosages multiples pour déterminer des changements dynamiques
	Utilisation d'algorithmes spécifiques nécessaire pour interpréter les changements dynamiques

Table 1: Avantages et inconvénients de la *cTn hs* par rapport à la *cTn* conventionnelle dans le diagnostic de l'IDM.

En résumé, les performances actuelles de la *cTn hs* dans le diagnostic de l'IDM sont telles que l'intérêt de lui associer d'autres marqueurs connus, mêmes précoces et sensibles, s'avère très limité et leur utilité n'a pas pu être démontrée à ce jour, cependant certains de ces marqueurs pourraient jouer un rôle non négligeable dans la stratification des risques et le pronostic cardiovasculaire [8].

Limitations des dosages délocalisés de troponines

Le dosage des troponines cardiaques sur des instruments délocalisés (POCT) est de plus en plus présent, particulièrement dans les centres sans laboratoire la nuit ou lorsque le transport de l'échantillon ralentit sensiblement le temps de réponse. Cependant, il faut savoir qu'aucun de ces dosages ne peut actuellement être qualifié d'ultrasensible et que les valeurs de référence limites sont très différentes d'une méthode à l'autre [9]. Il ne faudra donc jamais utiliser une combinaison de résultats obtenus sur différents instruments pour analyser les changements de concentration de ce marqueur. En outre, l'assurance qualité, la robustesse analytique et la compétence des utilisateurs hors laboratoire dont cette analyse doit pouvoir bénéficier en toute situation représentent un défi non négligeable à mettre en balance avec le gain de temps attendu par l'utilisation d'une troponine de proximité.

Conclusion

Dans le cas des troponines cardiaques, l'amélioration de la sensibilité analytique et, indirectement, de la sensibilité diagnostique s'est développée, comme souvent en médecine de laboratoire, au détriment de la spécificité. Ce compromis est évident lorsqu'on compare les avantages et les inconvénients de la *cTn hs* par rapport à l'utilisation de la *cTn* conventionnelle (Table 1). Les nouveaux algorithmes proposés aux cliniciens pour exploiter au mieux cet outil ultrasensible cherchent, entre autres, à pallier à ces défauts, mais ils devront également tenir compte des différents patients auxquels ils s'appliqueront. Leur complexité pourrait même nécessiter à l'avenir une aide à l'interprétation par le laboratoire pour calculer de manière semi-automatique un rapport de vraisemblance associé au résultat.

Correspondance:
Michel.Rossier@hopitalvs.ch

Références

Vous trouverez la liste complète des références en ligne sous: www.sulm.ch/f/pipette → Numéro actuel (n° 5-2014).