



**HAL**  
open science

# Utilisation et interprétation des dosages de troponines cardiaques ultrasensibles dans la vraie vie: ETUDE ACETROPH

Marie Feugas

► **To cite this version:**

Marie Feugas. Utilisation et interprétation des dosages de troponines cardiaques ultrasensibles dans la vraie vie: ETUDE ACETROPH. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02519299

**HAL Id: dumas-02519299**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02519299>**

Submitted on 25 Mar 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE BORDEAUX**  
**U.F.R DES SCIENCES MEDICALES**

**Année 2019**

**Thèse n° 180**

**Thèse pour l'obtention du**  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
**DES MEDECINE GENERALE**

par FEUGAS Marie  
née le 23 Octobre 1988, à Pessac (33)

Présentée et soutenue publiquement le  
23 Octobre 2019

---

**Utilisation et interprétation des dosages de troponines**  
**cardiaques ultrasensibles dans la vraie vie :**

**ETUDE ACETROPH**

---

Président du jury : **Monsieur le Professeur SZTARK François**

Directeur de thèse : **Monsieur le Docteur COURNOT Maxime**

Membres du jury : **Monsieur le Professeur WINER Arnaud**

**Monsieur le Professeur GALINSKI Michel**

**Monsieur le Docteur GIRERD Rémi**

Rapporteur : **Monsieur le Professeur BRAUNBERGER**

# REMERCIEMENTS

**A Monsieur le Professeur SZTARK François** pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse et de juger mon travail, veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude et de mon profond respect.

**A Monsieur le Professeur BRAUNBERGER Eric**, pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail en acceptant d'en être le rapporteur, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de toute ma gratitude.

**A Monsieur le Professeur WINER Arnaud**. Vous me faites l'honneur d'accepter de participer à ce jury et de juger mon travail. Soyez assuré ici de toute ma respectueuse reconnaissance et de mes sincères remerciements.

**A Monsieur le Professeur GALINSKI Michel**, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de vous joindre aux membres de mon jury de thèse pour juger mon travail, veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de toute ma reconnaissance.

**A Monsieur le Docteur GIRERD Rémi**, merci d'avoir aimablement accepté de participer à ce jury ainsi que de juger mon travail. Tu fais partie de ces maîtres de stage qui m'auront énormément appris, épaulé et accompagné au cours de mon internat et notamment lors de mon semestre aux urgences ; tu m'as aidé à faire grandir et façonner le médecin que je suis devenue aujourd'hui. Pour tout cela, trouves ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect. Cela a été un réel plaisir d'évoluer à tes côtés.

**A Monsieur le Docteur COURNOT Maxime**, pour avoir dirigé ce travail avec autant de passion, d'investissement, de patience, de bienveillance et de bonne humeur. Merci pour ta collaboration ainsi que pour ton aide précieuse, ta disponibilité et tes conseils avisés au fur et à mesure de l'avancée de cette thèse. Merci d'avoir été si présent et engagé dans ce travail qui clôture mes années d'études. Enfin, merci de m'avoir également accompagné en tant qu'interne dans le service de cardiologie et de m'avoir tant appris. Cela a été un réel plaisir et une réelle chance d'avancer à tes côtés.

**A Monsieur le Docteur GUERIN-DUBOURG Alexis** pour sa collaboration et son aide précieuse dans la mise à disposition des données relatives aux dosages de troponines cardiaques, trouves ici le témoignage de toute ma gratitude et de mes sincères remerciements.

**A toutes les équipes hospitalières et libérales, médicales, paramédicales ou administratives**, qui m'ont accompagné tout au long de l'internat et ont grandement contribué à rendre inoubliables ces années réunionnaises, ainsi qu'à faire grandir et façonner le médecin que je suis aujourd'hui, tant sur le plan médical que sur le plan humain; un grand merci.

Remerciements particuliers aux secrétaires du service de cardiologie de Gabriel Martin qui m'auront accueilli et supporté durant de longues journées au cours de mon recueil de données, toujours avec sourire et gentillesse.

**A mes parents**, pour votre soutien sans faille, votre amour inconditionnel et votre patience tout au long de ces années.. Merci d'avoir toujours cru et de croire toujours en moi, d'avoir toujours été et d'être toujours à mes côtés, quoi qu'il se passe, dans tous les instants de ma vie. Merci de m'avoir permis de faire ces longues années d'études, merci de m'avoir permis de devenir celle que je suis et enfin merci d'avoir rempli d'amour chaque moment de ma vie.. Vous m'avez offert le meilleur et inculqué les bases essentielles pour avancer dans la vie et le travail sans oublier nos origines et l'importance de la famille. Vous êtes des parents formidables et serez, j'en suis sûre, des grands-parents en or !

**A mes frères**, pour votre amour, pour votre inconditionnel soutien et pour tous ces innombrables et inoubliables moments partagés ensemble. Les chèvres de Corse sont avec moi aujourd'hui et je suis sûre qu'elles le seront encore pour très longtemps, comme j'espère être là pour toutes ces nouvelles aventures qui vous attendent. Merci d'être les petits frères que vous êtes, je vous aime très fort. A Lisounette, pour être la géniale belle-soeur que tu es, pour ta gentillesse, ton sourire, ton naturel, ton soutien, ton style de course et j'en passe et des meilleures ! Que les pastachoutes et les bananées soient encore très nombreuses !

**A ma belle famille** en or, Claire, Pierre, Fanny, Arnaud, Thierrou, Nadia, Noah, Titouan et Amaury pour votre générosité, votre amour, votre soutien et votre accueil à bras ouvert dès les premiers instants, au sein de votre famille unie, aimante et bienveillante. Merci pour tous ces merveilleux moments, saragossiens, réauvilliens, canadiens, dacquois, capbretonnais,... que j'espère encore nombreux et tout aussi beaux !

**A Maminou**, mon modèle de gentillesse, de générosité et d'amour, qui continue et continuera de m'accompagner tout au long de ma vie afin d'essayer de continuer à distribuer autant de bonté, de sourire et de tendresse que tu as pu nous en donner. Cela sera compliqué mais je me suis promise, chaque jour, d'essayer. Tu m'as donné envie de prendre soin des autres, merci d'avoir été cette merveilleuse grand-mère.

**A Papi et Mamie**, pour tous ces beaux souvenirs d'enfance inoubliables et ceux d'après. Merci pour votre éternel soutien, merci d'avoir toujours cru en moi, merci d'avoir été ces formidables grands-parents toujours présents à mes côtés. Je joue le dernier acte de la dernière pièce de théâtre de ces longues années d'étude, j'espère que vous serez fiers de moi.

**A ma famille béarnaise**, merci pour votre éternelle gentillesse, votre générosité, votre simplicité et votre capacité à me voir toujours comme Dr « rosé-doliprane ». J'ai appris à vos côtés le sens du mot famille, vous êtes un pilier et un modèle de cohésion, d'union et de fraternité pour moi ; que les 15 août durent encore longtemps.

A Pierre, qui serait fier de moi, mais qui ne manquerait pas de ressortir une photo avec des antennes pour l'occasion... !

**A ma famille Bordelaise et tous mes petits cousins**, pour avoir rempli mon enfance de tous ces souvenirs joyeux et innombrables. Merci pour votre gentillesse, votre amour et votre éternel soutien. Nos vies ont pris, à tous, des chemins différents mais ces merveilleux moments restent intacts et j'espère que l'avenir nous permettra d'en recréer de tout aussi beaux !

**A l'entrepote**, pour ces longues et belles années d'amitié, de folie, d'amour, de fêtes et de merveilleux moments : Florence, Alexis, Alex, Nath, Camille, Jojo, Ana , Florian, Shamsou, Romain, Vanina, Ben, Lucile, Adil, Arnaud, Yo, Amaury, Floriane, Lucie, Charline, Edouard et dj matmaz. Merci pour cette belle amitié qui perdure malgré les années et la distance ; et merci d'être

rester les mêmes fous, ce qui permet de rendre nos retrouvailles toujours aussi magiques et toujours aussi belles ! Que cela dure encore très longtemps !

Mention particulière à mes acolytes de « travail » qui ont rendu mes années de fac sûrement encore plus belles: Florence, Camille, Ana, Aurélie, Marine, Claire-marie.

Sans oublier Mademoiselle Valérie, la plus fidèle.

**A ma « famille péi »**, pour avoir rendu ces années réunionnaises magiques et si spéciales à mes yeux. Merci pour tous ces beaux et innombrables souvenirs inoubliables et ces nouvelles amitiés si précieuses et indélébiles.

A Auré et guitou, pour votre naturel débordant d'amour et de joie de vivre, votre bienveillance, votre tendresse, votre « humour » et votre soutien sans faille, vous êtes tout simplement parfaits !

A Zaza, Val, Toto, « Bryan » et Lamellou ; mes ploucs adorés ; pour tous les anciens et nouveaux moments de bonheur partagés, toujours remplis de bonne humeur, de sourires, de générosité et de simplicité, à votre image. Merci à vous d'avoir embelli et grandement participé au bonheur de notre retour métropolitain.

A Benou, Anya et leur petit amour d'Ellie, pour tous ces repas-voisins, zumba, sorties volcan sans photo et pour tous les autres merveilleux moments passés ensemble, fidèles à votre bonne humeur, jovialité, accueil et bienveillance légendaires. Merci pour tout Mélaine et Gonzague !

A Caro et Lucho, mes zoréoles bobordeluches préférés, pour votre joie de vivre, votre gentillesse, votre générosité, mais également pour « votre » doux caractère légendaire (surtout dans la défaite squashienne répétitive et permanente) qui auront rythmé toutes ces belles années créoles! Merci pour tous ces superbes moments passés ensemble, sur notre caillou ou ailleurs !

A Thib et Lélé, merci pour votre bonne humeur, votre bienveillance et votre joie de vivre à toute épreuve, merci pour « vos » gateaux, pour ces inoubliables Titis ou hypoglycémies et enfin, merci pour tous ces fabuleux souvenirs réunionnais, qui seront, j'en suis sûre, renouvelés d'ici peu, tout aussi beaux et tout aussi nombreux, qu'ils soient palois ou landais.

A Criquette, Philou, Eliott, Laura, Ludo, Antoine et tous les autres, un grand merci pour ces merveilleuses années. Merci à tous d'avoir été comme une seconde famille pour nous et de l'être toujours malgré la distance et le temps qui passe.

**Aux « vrais » du lycée des Graves** ; Alex, Hugo, Mathieu, Toto, Marine, Alicia, Momo la mitho, Mr Blanche et Dragibus ; merci pour tous ces bons et merveilleux souvenirs prépubères et les autres, et merci d'être encore là aujourd'hui !

Big up vachon spécial pour Alex, pour avoir eu la patience et la bienveillance d'entretenir ces amitiés ; merci d'avoir toujours été et d'être toujours là, tel un voyou, depuis 16ans déjà !

**Aux Bayonnais** : Laura, Jean, Romy et Stella, merci de nous avoir permis de recréer une petite « famille basco-landaise » et d'avoir largement contribué au bonheur de notre nouvelle vie métropolitaine. Vous êtes au top !

Enfin, à **Florent** ; mon pilier, mon âme-sœur, merci d'être présent à chaque instant à mes côtés et ce, depuis presque 10 ans déjà ! Merci pour ta gentillesse, ta joie de vivre, ta tendresse et ta bienveillance qui illuminent mon quotidien. Merci pour ton amour, ton soutien sans faille et ta « patience » légendaire ; merci de toujours croire en moi et merci d'être tout simplement celui que tu es ; sans toi, je ne serai probablement pas la moitié de moi-même. Après toutes ces belles aventures vécues ensemble, j'ai hâte que l'on vive la prochaine tous les deux, « légèrement différente » des autres, et de découvrir le papa formidable que, j'en suis sûre, tu deviendras.

# Liste des abréviations

- ACCF : American College of Cardiology Foundation
- ACFA : Arythmie Cardiaque par Fibrillation Auriculaire
- AEG : Altération de l'état général
- AHA : American Heart Association
- AIT : Accident Ischémique Transitoire
- AVC : Accident Vasculaire Cérébral
- BAV 2 : Bloc Auriculo-Ventriculaire de type 2
- BAV 3 : Bloc Auriculo-Ventriculaire de type 3
- BBG : Bloc de Branche Gauche
- BNP : Brain Natriuretic Peptide
- BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
- bpm : battements par minute
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- CKMB : Creatine Kinase MB isoform
- CRP : C-Réactive Protéine
- cTn : Troponine cardiaque
- cTn HS: Troponine Cardiaque de Haute Sensibilité
- CV : Coefficient de Variation
- ECG : Electrocardiogramme
- ESC : European Society of Cardiology
- ETT : Échocardiographie Trans-Thoracique
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HTP : Hypertension Pulmonaire
- HVG : Hypertrophie Ventriculaire Gauche
- IDM : Infarctus Du Myocarde
- mmHg : millimètre de mercure
- OAP : Œdème Aigu pulmonaire
- OMI : Œdèmes des Membres Inférieurs
- SCA : Syndrome Coronarien Aigu
- SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe
- SIRS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique
- SMUR : Service Mobile d'urgence et de Réanimation
- TAVI : Implantation d'une valve aortique par voie percutanée (Transcatheter Aortic Valve Implantation)
- TIIH : Transport Infirmier Inter-Hospitalier
- TJ : Tachycardie Jonctionnelle
- UHCD : Unité d'Hospitalisation de Courte Durée
- URL : Upper Reference Limit (limite de référence supérieure)
- USIC : Unité de Soins Intensifs de cardiologie
- WHF : World Heart Federation

## Table des matières

Liste des abréviations.....	5
I. PREAMBULE.....	8
A. Définition de l'IDM.....	8
B. Evaluation des biomarqueurs : les troponines cardiaques (cTn).....	12
1. Définition, spécificité, sensibilité :.....	12
2. Définition d'un test de haute sensibilité, 99ème percentile et précision analytique :.....	14
3. Les limites de l'utilisation de la troponine.....	15
a) variations des valeurs en fonction de l'âge et du sexe :.....	15
b) mauvaise standardisation et harmonisation des tests de troponine :.....	16
c) difficultés dans la définition de la population pour établir la valeur du 99ème percentile :.....	16
d) la cinétique de la troponine :.....	17
e) les autres causes d'élévation des troponines :.....	18
f) la sensibilité du dosage de troponine augmente au dépend de la spécificité :.....	20
g) le diagnostic d'infarctus du myocarde reste clinique :.....	21
h) Conséquences sur les dosages de la cTn en médecine ambulatoire.....	23
II. INTRODUCTION.....	25
A. Que faire des élévations de troponine en dehors de l'IDM de type 1 ?.....	25
B. L'importance des circonstances de dosage pour une interprétation rationnelle.....	29
III. MATERIELS ET METHODES.....	32
A. Schéma d'étude :.....	32
B. Méthodes:.....	32
1. Population étudiée.....	32
2. Présentation du centre hospitalier de Gabriel Martin.....	32
3. Dosages de troponine (cTn) et définition des seuils.....	33
4. Données clinico-biologiques.....	34
5. Définitions des données cliniques.....	35
C. Définition des diagnostics d'IDM de type 1 et 2 et du dommage myocardique.....	36
1. IDM de type 1.....	36
2. IDM de type 2 :.....	36
3. Définition du dommage myocardique:.....	37
4. Autres définitions :.....	39
D. Analyse statistique.....	39
E. Aspects éthiques.....	40
IV. RESULTATS.....	41
A. Caractéristiques et présentations cliniques de la population de l'étude.....	42
B. Résultats des dosages de cTn et diagnostic final.....	45
1. Prévalence des IDM.....	45
2. Diagnostics finaux généraux.....	47
3. Caractéristiques par type d'IDM et dommage myocardique.....	51
C. Causes d'élévation de la cTn et facteurs associés.....	57
1. Lieux de dosage de la cTn.....	57
2. Motifs de dosage de la cTn.....	58
3. Valeurs de cTn et âge.....	65
D. Prise en charge, orientation et devenir des patients.....	66
1. Prise en charge cardiologique selon l'élévation ou non de la cTn.....	66
2. Influence de la valeur du dosage de cTn sur la prise en charge.....	67

3.Influence du diagnostic final.....	69
4.Influence du motif de dosage.....	75
V.DISCUSSION.....	76
A.Intérêts de l'étude.....	76
B.Limites et biais de l'étude.....	77
1.Biais d'information.....	77
2.Biais dans l'attribution des diagnostics finaux.....	77
3.Biais de sélection.....	78
4.Durée de l'étude et taille de l'échantillon de patients.....	78
C.Principaux résultats.....	79
1.Prévalence de l'élévation de la cTn et facteurs associés à ces élévations de cTn.....	79
2.Signification de l'élévation des cTn dans la vraie vie.....	81
a)De manière générale.....	81
b)Par type d'IDM.....	82
3.Utilisation du test de cTn dans la vraie vie.....	88
4.Conséquences thérapeutiques d'une élévation de cTn (que faire d'une élévation de cTn en dehors d'un IDM?).....	91
D. Une élévation de cTn n'est cependant pas à négliger (valeur pronostique de la cTn en dehors de l'IDM de type 1).....	95
E. Utilité diagnostique de la cTn dans la vraie vie, en dehors du diagnostic d'IDM de type 1.....	98
VI.CONCLUSION.....	101
BIBLIOGRAPHIE.....	105
RESUME.....	119



# **I. PREAMBULE**

Les maladies cardio-vasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde, on estime à 17,5 millions le nombre de décès imputables aux maladies cardiovasculaires, soit 31% de la mortalité mondiale totale. Parmi ces décès, on estime que 7,4 millions sont dus à une cardiopathie ischémique (chiffres 2015) (1) . Ces personnes souffrant de maladies cardiovasculaires ou exposées à un risque élevé de maladies cardiovasculaires (du fait de la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque) nécessitent une détection précoce et une prise en charge adaptée (1), notamment dans le cadre précis du diagnostic de l'infarctus du myocarde (IDM) pour lequel de délai de prise en charge est directement lié à la mortalité (2,3)

Le diagnostic d'IDM nécessite des signes de nécrose myocardique dans un contexte clinique compatible avec une ischémie myocardique aiguë. Ces critères nécessitent notamment la détection d'une élévation et / ou d'une diminution des biomarqueurs cardiaques les plus sensibles et spécifiques de souffrance myocardique que sont les troponines (cTn).

Les causes d'élévation de la troponine sont multiples, ischémiques ou non ischémiques, le diagnostic différentiel du syndrome coronarien aigu secondaire à une rupture de plaque peut donc être difficile.

Comme tout test diagnostique, le dosage de la troponine ne doit être réalisé que s'il existe une indication clinique. L'interprétation initiale d'une élévation de la troponine repose sur la clinique, l'ECG, son taux et sa cinétique (4)

## **A. Définition de l'IDM**

Plusieurs définitions de l'IDM ont existé par le passé. La définition de l'infarctus aigu du myocarde a évolué pour s'adapter au développement de marqueurs de plus en plus sensibles de la nécrose myocardique ainsi que l'avènement de méthodes d'imagerie permettant une meilleure compréhension des mécanismes pathogènes du syndrome coronarien aigu.

La quatrième définition universelle de l'infarctus du myocarde (2) est un consensus émis par l'ESC, l'ACCF, l'AHA et la WHF.

Cette nouvelle version fournit notamment une classification de l'IDM par étiologie et introduit la notion de « myocardial injury » (« dommage myocardique ») comme une entité à part entière et une condition préalable au diagnostic d'IDM.

Elle précise que le diagnostic d'IDM reste un diagnostic clinique basé sur les symptômes présentés par le patient, les modifications ECG, le dosage de marqueurs biochimiques hautement sensibles ainsi que des informations obtenues à partir de diverses techniques d'imagerie.

Le diagnostic d'infarctus du myocarde nécessite des signes de nécrose myocardique dans un contexte clinique compatible avec une ischémie myocardique aiguë.

Le diagnostic clinique de l'IDM nécessite donc la présence d'un dommage myocardique aigu, défini

par la détection d'une élévation et / ou d'une diminution des biomarqueurs cardiaques (les biomarqueurs recommandés étant les troponines cardiaques) avec au moins une valeur supérieure à la limite supérieure du 99ème percentile, dans un contexte clinique évident d'ischémie myocardique aiguë, c'est à dire, associé au moins à un des critères suivants:

- symptômes cliniques d'ischémie myocardique,
- nouvelles modifications ECG en faveur d'une ischémie myocardique (modifications significatives du segment ST ou de l'onde T ou apparition d'un nouveau BBG par exemple),
- apparition d'ondes Q pathologiques à l'ECG;
- à l'imagerie, preuve d'une nouvelle perte de myocarde viable ou d'une nouvelle anomalie de la contractilité régionale compatible avec une ischémie myocardique;
- Identification d'un thrombus coronaire par angiographie ou autopsie. (2,3,5)

La classification universelle différencie : (*Tableau 1*)

- l'IDM de type 1, dû à la thrombose coronaire intra-luminale par rupture ou érosion d'une plaque d'athérosclérose,
- l'IDM de type 2, en raison d'un déséquilibre entre l'approvisionnement sanguin myocardique et la demande pouvant survenir dans de nombreuses situations médicales et chirurgicales aiguës, sans relation avec la thrombose coronarienne.
- l'IDM de type 3 lié à une mort subite, lorsque les biomarqueurs cardiaques ne sont pas disponibles,
- les IDM de type 4 et 5, liés à la procédure (après une intervention coronarienne percutanée (type 4) ou un pontage aorto-coronarien (type 5))(2,3,5-8).

Le consensus d'experts de la Troisième définition de l'IDM définissait en outre l'existence de signes de nécrose myocardique en l'absence de signes cliniques d'ischémie myocardique en tant que dommage myocardique (« myocardial injury ») (3) .

Ainsi, des signes histologiques de lésion myocardique avec nécrose peuvent être détectés dans des situations cliniques associées à une lésion myocardique non ischémique.

En effet, de petites quantités de lésions myocardiques avec nécrose peuvent être détectées, en l'absence d'ischémie myocardique manifeste ; elles sont associées à une insuffisance cardiaque, une insuffisance rénale, une myocardite, des arythmies, une embolie pulmonaire ou des procédures coronaires percutanées ou chirurgicales sans incident notamment.

Celles-ci ne devraient pas être étiquetées comme IDM ou complication des procédures, mais plutôt comme un dommage myocardique (« myocardial injury »). (2,3)

La Quatrième définition de l'IDM (2) reprend le terme de dommage myocardique, défini par la détection de valeurs élevées de cTn cardiaque avec au moins une valeur supérieure à la limite de référence supérieure du 99ème percentile.

Cette quatrième définition distingue les dommages myocardiques aigus qui nécessitent une élévation et / ou une chute des valeurs de la troponine cardiaque en l'absence d'ischémie myocardique ; des dommages myocardiques chroniques pour lesquelles les concentrations de cTn restent inchangées lors des tests en série.

C'est une distinction importante, car les mécanismes pathologiques sous-jacents dans les lésions myocardiques aiguës et chroniques sont susceptibles de différer. (2,3,5)

**Tableau 1. Définitions universelles du dommage myocardique et de l'infarctus du myocarde, adapté de Thygesen et al. (2)**

<b>Dommage myocardique</b>
Le terme dommage myocardique doit être utilisé lorsqu'il est évident que les valeurs de troponine cardiaque sont élevées, avec au moins une valeur supérieure à la limite de référence supérieure du 99 <sup>e</sup> centile. Le dommage myocardique est aigu si les valeurs de cTn augmentent ou diminuent.
<b>IDM type 1, 2, 3</b>
Le terme infarctus aigu du myocarde (IDM) doit être utilisé en cas de dommage myocardique aigu avec signes cliniques d'ischémie aiguë du myocarde et détection de l'élévation et / ou de la chute des valeurs de cTn avec au moins une valeur supérieure à la limite de référence supérieure du 99 <sup>e</sup> centile et au moins un des critères suivants: <ul style="list-style-type: none"> <li>• symptômes cliniques d'ischémie myocardique,</li> <li>• nouvelles modifications ECG en faveur d'une ischémie myocardique ,</li> <li>• développement d'ondes Q pathologiques,</li> <li>• à l'imagerie, preuve d'une nouvelle perte de myocarde viable ou d'une nouvelle anomalie de la contractilité régionale compatible avec une ischémie myocardique;</li> <li>• Identification d'un thrombus coronaire par angiographie ou autopsie (pas pour les IDM de type 2 ou 3)</li> </ul> <p>La démonstration post mortem d'une athéro-thrombose aiguë dans l'artère alimentant le myocarde infarcté répond aux critères de l'IDM de type 1.</p> <p>La preuve d'un déséquilibre entre l'offre et la demande en oxygène du myocarde, sans lien avec l'athéro-thrombose aiguë, répond aux critères de l'IDM de type 2.</p> <p>Le décès d'origine cardiaque chez les patients présentant des symptômes évoquant une ischémie myocardique et de nouveaux changements ischémiques présumés avant que les valeurs de cTn ne deviennent disponibles ou anormales, répond aux critères de l'IDM de type 3.</p>
<b>IDM type 4 et 5, liés à la procédure</b>
L'IDM associé à une intervention coronarienne percutanée (ICP) est appelé IDM de type 4a. L'IDM lié au pontage coronarien (CABG) est appelé IDM de type 5. Les IDM liés à la procédure coronaire inférieure ou égale à 48 heures après la procédure indexée, sont définis arbitrairement par une élévation des valeurs de cTn supérieures à 5 fois la limite de référence supérieure du 99 <sup>e</sup> centile pour les IDM de type 4a, et supérieures à 10 fois pour les IDM de type 5, chez les patients présentant des valeurs initiales normales. Les patients avec des valeurs de cTn élevées avant la procédure, chez lesquels le niveau de cTn avant la procédure est stable (variation inférieure à 20%) ou en baisse, doivent répondre aux critères d'une augmentation supérieure à 5 ou 10 fois la limite de référence supérieure du 99 <sup>e</sup> centile et manifester un changement par rapport à la valeur initiale de plus de 20%. En addition, avec au moins l'un des éléments suivants: <ul style="list-style-type: none"> <li>• nouvelles modifications ECG en faveur d'une ischémie myocardique (ce critère concerne uniquement l'IDM de type 4a),</li> <li>• développement d'ondes Q pathologiques</li> <li>• une preuve par imagerie d'une perte du myocarde viable présumée être nouvelle et relative à une étiologie ischémique,</li> <li>• des résultats angiographiques compatibles avec une complication durant le déroulement de la procédure telle qu'une dissection coronaire, une occlusion d'une artère épicaudique majeure, une occlusion thrombotique d'une branche latérale, une perturbation de l'écoulement collatéral ou une embolisation distale.</li> </ul> <p>Le développement isolé de nouvelles ondes Q pathologiques répond aux critères de l'IDM de type 4a ou de type 5 avec la procédure de revascularisation si les valeurs de cTn sont élevées et en hausse mais inférieures aux seuils prédéfinis pour PCI et CABG.</p> <p>Les autres types d'IDM de type 4 comprennent : la thrombose de stent (4b) et la resténose (4c) qui répondent aux critères de l'IDM de type 1.</p> <p>La démonstration post mortem d'un thrombus lié à une procédure répond aux critères des IDM de type 4a ou de type 4b, si elle est associée à un stent.</p>
<b>IDM ancien ou silencieux</b>
Un seul des critères suivants correspond au diagnostic d'IDM ancien ou silencieux : <ul style="list-style-type: none"> <li>• ondes Q anormales avec ou sans symptômes, en l'absence de causes non ischémiques.</li> <li>• Preuve par imagerie de la perte de myocarde viable compatible avec une étiologie ischémique.</li> <li>• Résultats anatomo-pathologiques en faveur d'un IDM ancien.</li> </ul>

L'introduction de dosages de troponine cardiaque plus sensibles et des seuils de diagnostic plus bas ont conduit à une révision majeure des lignes directrices introduisant une classification par étiologie pour prendre en compte le fait que le dommage myocardique survient dans un large éventail de présentations cliniques. (*Tableaux 2 et 3*)

**Tableau 2.**  
**Causes de nécrose myocardique stratifiées par étiologie, adapté de *Chapman et al.*(5)**

<b>Ischémie myocardique primaire</b>	<b>Déséquilibre entre l'offre et la demande en oxygène, provoquant une ischémie myocardique</b>	<b>Dommage myocardique non lié à l'ischémie myocardique</b>	<b>Étiologie multifactorielle ou indéterminée</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Rupture de plaque athérosclérotique</li> <li>→ Thrombus coronarien intraluminal</li> <li>→ Microembolisation distale</li> <li>→ Dissection de l'artère coronaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Anémie</li> <li>→ Dissection aortique</li> <li>→ Maladie de la valve aortique</li> <li>→ Tachyarythmies ou bradyarythmies</li> <li>→ Embolie coronarienne ou vascularite</li> <li>→ Dysfonctionnement endothélial coronaire</li> <li>→ Vasospasme coronaire</li> <li>→ Hypertension</li> <li>→ Hypertrophie ventriculaire gauche</li> <li>→ Cardiomyopathie hypertrophique</li> <li>→ Insuffisance respiratoire</li> <li>→ Chocs (cardiogénique, hypovolémique ou septique)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Ablation</li> <li>→ Contusion cardiaque</li> <li>→ Chirurgie cardiaque</li> <li>→ Thérapeutiques cardiotoxiques</li> <li>→ Cardioversion</li> <li>→ Lésion induite par les cytokines</li> <li>→ Myocardite</li> <li>→ Stimulation cardiaque</li> <li>→ Rhabdomyolyse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Insuffisance cardiaque aiguë / chronique</li> <li>→ Brûlures</li> <li>→ Pathologie critique (patients en état critique)</li> <li>→ Pathologies infiltratives (amylose, sarcoïdose)</li> <li>→ Embolie pulmonaire</li> <li>→ Hypertension artérielle pulmonaire aiguë</li> <li>→ Atteinte rénale aiguë</li> <li>→ Maladie rénale chronique</li> <li>→ exercice physique intense</li> <li>→ cardiomyopathie de Takotsubo</li> <li>→ Accident vasculaire cérébral (AVC)</li> <li>→ Hémorragie méningée</li> </ul>

**Tableau 3. Raisons de l'élévation des valeurs de cTn secondaire à une lésion du myocarde (adapté de Thygesen et al.) (2)**

Dommmage myocardique liée à une ischémie aiguë du myocarde
Rupture de la plaque athéromateuse avec thrombose
Dommmage myocardique lié à une ischémie aiguë du myocarde due à un déséquilibre entre l'offre et la demande en oxygène du myocarde
<u>Diminution de la perfusion myocardique, c'est à dire:</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• vasospasme coronaire, dysfonction microvasculaire</li> <li>• embolie coronarien</li> <li>• dissection de l'artère coronaire</li> <li>• bradyarythmies soutenues</li> <li>• hypotension artérielle ou choc</li> <li>• insuffisance respiratoire</li> <li>• anémie sévère</li> </ul>
<u>Augmentation de la demande en oxygène du myocarde, c'est à dire :</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• tachyarythmies soutenues</li> <li>• hypertension artérielle sévère avec ou sans hypertrophie ventriculaire gauche (HVG)</li> </ul>
Autres causes de dommmage myocardique
<u>Etiologies cardiaques :</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• insuffisance cardiaque</li> <li>• myocardite</li> <li>• tous types de cardiomyopathies</li> <li>• syndrome de Tako-Tsubo</li> <li>• revascularisation coronarienne</li> <li>• intervention cardiaque autre que la revascularisation ( TAVI, chirurgie cardiaque, procédure d'ablation, cardioversion)</li> <li>• choc par défibrillation</li> <li>• contusion cardiaque</li> </ul>
<u>Etiologies systémiques :</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• sepsis, pathologie infectieuse</li> <li>• insuffisance rénale chronique</li> <li>• AVC, hémorragie méningée</li> <li>• embolie pulmonaire, HTP</li> <li>• pathologies infiltratives (amylose, sarcoïdose)</li> <li>• chimiothérapies</li> <li>• patients en état critique</li> <li>• exercice physique intense</li> </ul>

## **B. Evaluation des biomarqueurs : les troponines cardiaques (cTn)**

### **1. Définition, spécificité, sensibilité :**

Le muscle cardiaque est similaire au muscle squelettique qui contient des protéines contractiles, mais les muscles cardiaques sont ramifiés et interconnectés, ils ont un contrôle involontaire.

Ces protéines contractiles forment des filaments épais et minces se chevauchant qui glissent les uns contre les autres pour produire une contraction musculaire dans un processus actif nécessitant de grandes quantités d'oxygène qui nécessite un lit capillaire riche. Le filament épais est composé de myosine qui contient de l'activité adénosine triphosphatase (ATPase) et forme des ponts croisés avec de l'actine. Le filament mince se compose de l'actine, de la tropomyosine et du complexe régulateur de troponine qui comprend: la troponine cardiaque C (cTnC) qui lie le calcium (Ca<sup>2+</sup>) pour déclencher la contraction musculaire, la troponine cardiaque I (cTnI) qui inhibe le couplage de l'actine-myosine par l'inhibition de l'activité de l'ATPase, tandis que la troponine cardiaque T (cTnT) se lie à la tropomyosine et stabilise le complexe sur le filament d'actine.

Les troponines sont présentes dans les muscles squelettiques et cardiaques, mais les séquences d'acides aminés sont différentes, ce qui permet une détection différentielle par dosage à base d'anticorps monoclonaux.

Les isoformes cardiaques des troponines cardiaques I (cTn I) sont uniquement exprimées dans le muscle cardiaque, aucune augmentation des valeurs de cTnI n'a été rapportée suite à une lésion des tissus non cardiaques. La situation est plus complexe pour les troponines cardiaques T (cTnT). Les données biochimiques indiquent que le muscle squelettique lésé exprime des protéines détectées par le test cTnT, conduisant à certaines situations où des élévations de cTnT pourraient émaner du muscle squelettique non exclusivement cardiaque. (9–12)

Des données récentes suggèrent que la fréquence de telles élévations en l'absence de cardiopathie ischémique pourrait être plus élevée que prévu. (13,14)

L'essentiel des troponines est fixé aux protéines contractiles et le reste est libre dans le cytosol par rapport au CKMB entièrement cytosolique. Environ 5 % À 8 % de la troponine I et T est non liée et libre dans le cytosol (4,15,16)(le pool cytosolique pour cTnT est de 6-8% de sa concentration intracellulaire totale tandis que le pool cytosolique pour cTnI est de 2,8%) (17).

En cas de dégâts myocytaires, le pool cytosolique est libéré en premier, la fraction libre de la troponine est la première à passer dans le plasma, quel que soit le mécanisme de la souffrance cellulaire. La demi-vie de la troponine dans le sang est d'environ deux heures. (4,15,16)

De par leur quasi absolue spécificité cardiaque, les troponines cardiaques (I ou T) sont devenues les marqueurs biochimiques préférés dans le diagnostic de lésion myocardique. La spécificité tissulaire améliorée des troponines par rapport au CKMB et d'autres marqueurs conventionnels est bien établie.

Cette spécificité améliorée est couplée à une sensibilité améliorée des dosages de troponines cardiaques.

Cet avantage a été établi dans de nombreuses études cliniques. (18–27)

L'ensemble de ces études ont cependant démontré la sensibilité et spécificité des élévations de troponines cardiaques (T ou I) uniquement dans le cadre d'un diagnostic de l'IDM et ainsi défini ces biomarqueurs comme le gold standard dans ce diagnostic d'IDM.

Désormais, la troponine cardiaque est le seul biomarqueur recommandé pour la détection de la nécrose myocardique et il fait partie intégrante des critères diagnostiques pour l'IDM.

La détection d'une élévation et / ou d'une baisse des mesures est essentielle au diagnostic d'IDM. (2,3)

Cependant, l'élévation de troponine indique la présence mais non le mécanisme du dommage myocardique. Des augmentations détectables des biomarqueurs des lésions cardiaques sont révélatrices d'une blessure au myocarde, mais ces élévations ne sont pas synonymes d'un mécanisme ischémique.(4,28–31)

Nous le développerons par la suite.

Notre capacité à mesurer avec précision la troponine cardiaque s'est améliorée grâce au développement de tests plus sensibles, avec les tests de haute sensibilité de dernière génération capables de détecter les concentrations de troponine cardiaque dans la majorité des individus en bonne santé. Cela a permis une identification précise de la plage de référence normale et de la limite de référence supérieure du 99<sup>e</sup> percentile.

## **2. Définition d'un test de haute sensibilité, 99<sup>e</sup> percentile et précision analytique :**

Un test qualifié comme sensible ou hypersensible (test de «haute sensibilité») est un test qui démontre une plus grande sensibilité analytique et une plus grande précision que la méthode conventionnelle sur laquelle il est construit. Le mot «sensible» se réfère au dosage, et non au biomarqueur lui-même. (15)

D'un point de vue analytique, la sensibilité analytique est la plus petite concentration d'analyte mesurable au-dessus de la limite de détection. En d'autres termes, la sensibilité d'une méthode est également sa capacité à distinguer de manière précise et sûre deux concentrations différentes.(15)

La précision analytique d'un dosage est une évaluation du degré de dispersion des résultats d'essais en série sur un seul échantillon; il est exprimé en tant que coefficient analytique de variation (CV) de l'essai, où  $CV = \text{écart-type} / \text{moyenne} \times 100$ , exprimé en pourcentage (%).

Dans le sous-champ spécifique de la cTn, et pour les méthodes de dosage classiques, un CV de 10% est la limite analytique adoptée pour le diagnostic d'IDM (15)car une meilleure précision (CV  $\leq 10\%$ ) permet des analyses plus sensibles et facilite la détection des valeurs changeantes.(32,33)

Le seuil est la valeur du 99<sup>e</sup> percentile d'une population de référence. La valeur du 99<sup>e</sup> percentile d'un biomarqueur cardiaque est la valeur au dessous de laquelle sont comprises 99% des dosages d'une population normale.

Ainsi, selon les documents de consensus de l'ESC 2012 et 2018, une concentration accrue de cTn est définie comme une valeur dépassant le 99<sup>e</sup> centile d'une population de référence normale (limite de référence supérieure (URL)). Cette population de référence devrait idéalement être représentative de la population générale. (2,3)

La précision analytique optimale (comme décrite par le CV) au 99<sup>e</sup> centile devrait être définie comme un  $CV \leq 10\%$ . (2,3,34–36) Donc, pour qu'un test soit qualifié de «haute sensibilité», il doit démontrer  $\leq 10\%$  d'imprécision totale à la valeur du 99<sup>e</sup> centile et être capable de quantifier au moins 50% des individus en bonne santé. (34)

Ainsi, les tests à haute sensibilité offrent une sensibilité analytique de 4 fois à 10 fois plus grande que les méthodes conventionnelles.

Mais une sensibilité plus élevée augmente la probabilité d'obtenir des variations faibles entre deux tests, car leurs signaux respectifs seront significativement différents

Les valeurs doivent être présentées sous forme de nanogrammes par litre (ng/L) (2).

Les lignes directrices de l'ESC de 2012 sur la définition de l'IDM préconisent des prélèvements sanguins pour la mesure de cTn, lors du premier contact médical, puis répétés 3-6 h plus tard si l'on utilise un test conventionnel cTn ou plus tôt avec des analyses de troponine cardiaque de haute sensibilité (cTn HS). (2,3,15)

Un échantillonnage au-delà de 6 heures peut être nécessaire si d'autres épisodes ischémiques se produisent ou chez des patients à haut risque. Pour établir le diagnostic d'un IDM aigu, une augmentation et / ou une diminution des valeurs de cTn avec au moins une valeur supérieure à l'URL du 99ème percentile est nécessaire, associée à une probabilité clinique et / ou électrocardiographique élevée d'ischémie myocardique. (2)

### **3. Les limites de l'utilisation de la troponine**

#### **a) variations des valeurs en fonction de l'âge et du sexe :**

Des améliorations de la précision du dosage ont permis d'identifier des différences entre les concentrations de troponine cardiaque chez les hommes et les femmes, le 99e percentile étant deux fois moins élevé chez les femmes que chez les hommes dans le cadre d'une gamme de tests ; ou sensiblement supérieures chez les hommes par rapport aux femmes (5,37–40), bien qu'il existe des exceptions (41)

Ces études ayant identifié une différence de sexe avec l'utilisation de dosages de cTn HS préconisent des valeurs séparées du 99ème percentile basées sur le sexe, quel que soit le test. (37,40)

Plusieurs études ont montré que les performances de la cTn HS diffèrent significativement entre les patients plus âgés et les plus jeunes avec une sensibilité plus élevée chez les personnes âgées que chez les patients plus jeunes, au 99ème percentile. (4,39,41–45)

On peut supposer que le taux remarquable d'augmentation des valeurs de troponine observées chez les personnes âgées est probablement dû à la fréquence plus élevée de maladies cardiovasculaires, de comorbidités extracardiaques pertinentes ou autres facteurs indéterminés qui entraîneraient une lésion myocardique ou membranaire des cellules myocytaires, participant ainsi à l'élévation des dosages de troponine et contribuant aux différents seuils diagnostiques. (4,39,44)

Cependant, à l'heure actuelle, des informations sur l'impact de l'âge sur la prévalence et les raisons de l'augmentation des cTn reste inconnu. On ne sait pourtant pas quel pourrait être l'impact de l'utilisation de limites cTn spécifiques à l'âge ou au sexe pour le diagnostic clinique de l'IDM, mais cette information pourrait s'avérer utile pour la stratification ultérieure des patients à risque élevé ou faible. (40)

Selon certaines études, l'âge est un prédicteur indépendant de la positivité de la cTnI et l'adoption de seuils de cTnI spécifiques à l'âge pourrait même être considérée comme une approche potentiellement utile pour augmenter la spécificité de ce test. (42–44)



**b) mauvaise standardisation et harmonisation des tests de troponine :**

Il est bien reconnu qu'il existe un manque de standardisation et d'harmonisation dans les dosages de cTnI ou entre les tests cTnI et cTnT actuellement utilisés en pratique clinique, dans le monde entier. Cette situation est vraie pour les tests de troponine cardiaque contemporains sensibles et les nouveaux tests de haute sensibilité. (2,12,36,37,40,46–50)

Les efforts de normalisation sont gênés par une combinaison de facteurs, principalement l'hétérogénéité des formes de cTn circulantes que les tests peuvent reconnaître, les modifications post-traductionnelles des isoformes de cTn et les modifications de la réponse immunologique liées aux interférences et aux auto-anticorps.(15,48)

De plus, les résultats ne sont pas directement corrélés entre les différentes techniques de dosage de cTn. En théorie, les tests sont équimolaires, ce qui signifie qu'ils devraient reconnaître de manière identique toutes les formes circulantes. En pratique, cependant, la distribution des formes de cTn circulantes chez un patient donné à un moment donné peut varier, produisant ainsi des réponses différentes dans différents dosages. Par conséquent, les résultats donnés par différents tests ne sont pas directement transposables d'un test à l'autre.(2)

Chaque méthode de dosage a ses propres caractéristiques et ses propres seuils de coupure.(15)

**c) difficultés dans la définition de la population pour établir la valeur du 99ème percentile :**

Comme nous l'avons dit, le terme infarctus d'IDM est défini comme une preuve de nécrose myocardique dans un contexte clinique compatible avec l'ischémie myocardique. L'une des conditions clés qui doivent être satisfaites est la détection d'une augmentation et / ou d'une chute de troponine cardiaque avec au moins une concentration supérieure à la valeur du 99e percentile déterminée à partir d'une population normale de référence. (2,3)

Cependant, il n'existe pas de consensus universel sur la façon de définir une population de référence en fonction de l'âge, du sexe ou du nombre de participants à l'étude nécessaires dans chaque catégorie pour une population de référence totale. (34,37)Le seuil est difficile à établir, car il n'y a pas de consensus établi sur les caractéristiques d'une population «normale». (15,34,51)

La grande majorité des valeurs 99e percentile publiées dans la littérature et dans les notices d'utilisation des fabricants de leurs tests de cTn respectifs sont issus de populations d'études diverses et souvent mal définies.(4,40,45,51–53)

Par exemple, aucun nombre définitif de personnes qui devraient être incluses dans une population de référence n'a été défini sur la base de preuves (37). L'échantillon doit être suffisamment grand et, idéalement, la population de référence doit être caractérisée sur le plan cardio-vasculaire.(15)

Le document de consensus de l'ESC de 2018 informe d'ailleurs les cliniciens qu' il n'y a toujours pas d'avis d'experts ou de consensus sur les critères spécifiques permettant de définir l'URL du 99e percentile, pour tous les tests cTn, y compris les tests cTn HS. (2)

En conclusion, le bon usage des cTn HS repose sur la connaissance : des spécificités du test utilisé dans la pratique clinique ( caractéristiques propres de la méthode utilisée, en particulier de la

précision obtenue au 99e percentile d'une population de référence ; facteurs de variation de la valeur du 99e percentile ; forte individualité des dosages de cTn HS) et des individus de la population étudiée. (15,37)

Les caractéristiques démographiques des sujets inclus dans la population de référence doivent être connues, et les investigations doivent être complétées pour confirmer l'absence de maladie cardiaque. (15)

Pour exemple, pour établir les valeurs du 99ème percentile du dosage de cTn HS utilisé dans notre étude (ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I, ABBOTT, Ireland), des échantillons ont été prélevés dans 3 types de tube (séparateur de sérum, séparateur à l'héparinate de lithium, EDTA K2) chez 1531 individus (764 femmes et 766 hommes) apparemment sains d'une population nord-américaine présentant des taux normaux de BNP, d'HbA1c et de filtration glomérulaire estimée ; 4593 résultats ont donc été utilisés et ont donc permis de définir le 99ème percentile pour cette population, à l'aide de méthodes statistiques dites robustes.

La population étudiée était donc à priori « normale » et l'échantillon de patients à priori assez grand mais l'absence de consensus universel sur les critères spécifiques permettant de définir l'URL du 99ème percentile ne nous permet pas de dire si cette population était assez caractérisée sur le plan cardio-vasculaire ou bien si l'échantillon était suffisamment grand.

#### **d) la cinétique de la troponine :**

La détection d'une élévation et / ou d'une chute des valeurs de cTn, associée à l'évaluation clinique, est essentielle et constitue un composant clé précoce pour établir le diagnostic de dommage myocardique et donc d'IDM. (2,3)

Cependant, le moment de la libération de biomarqueurs dans la circulation dépend du flux sanguin, ce qui entraîne une variabilité significative dans l'interprétation des valeurs de la troponine entre le moment où elle devient positive (supérieure au 99ème percentile de l'URL), le moment où elle atteint sa valeur maximale, et le moment où apparaît une modification de sa cinétique (élévation et/ou chute des valeurs).

La capacité à définir s'il existe une élévation et/ou une chute des valeurs de cTn, nécessaire au diagnostic d' IDM dépendra également du moment. Par exemple, lorsque la valeur de cTn atteint son maximum, il peut être difficile d'observer une évolution. Autre exemple, la pente descendante de la courbe temps-concentration est beaucoup plus lente que la pente ascendante.

De même, la détection d'une élévation et/ou une chute des valeurs de cTn dépend également de la rapidité avec laquelle sont obtenus les dosages après le début d'apparition des symptômes.

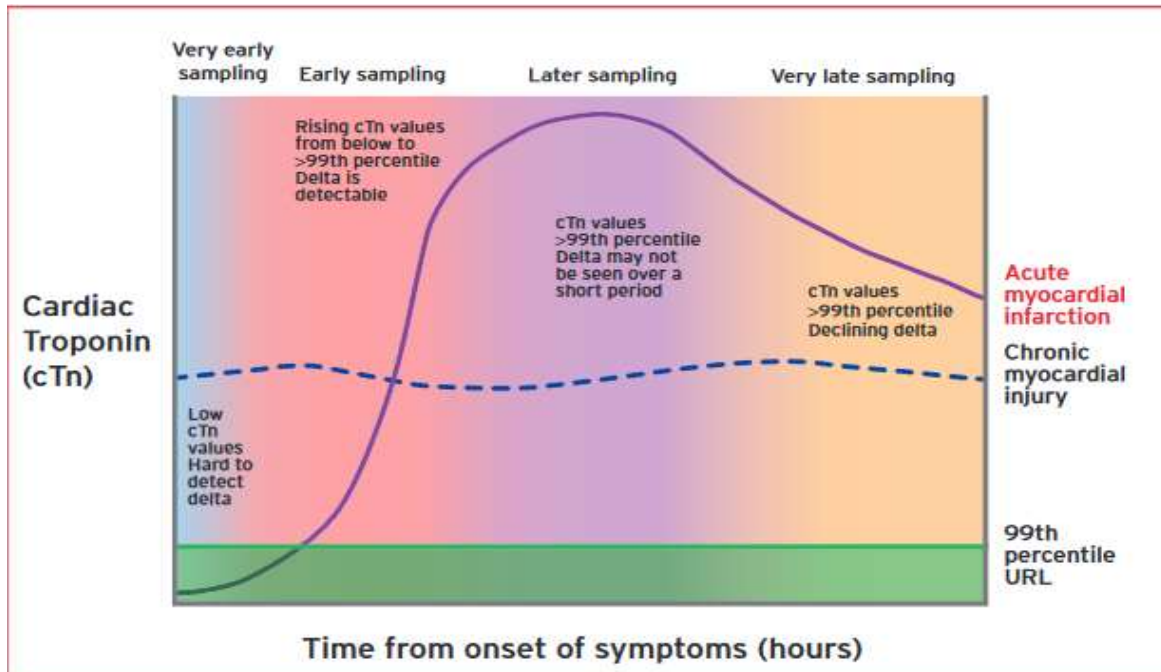
L'ensemble de ces facteurs peut amener à considérer de faibles variations de cTn comme de véritables diagnostics, ce qui peut être problématique.

En outre, de nombreuses comorbidités augmentent les valeurs de cTn et, en particulier, les valeurs de hs-cTn, de sorte que des élévations peuvent être présentes au départ, même chez les personnes souffrant d'un infarctus du myocarde qui se présentent tôt après l'apparition des symptômes.

Des valeurs élevées de cTn peuvent également être détectées pendant plusieurs jours après un événement aigu.

Le document de consensus d'expert de l'ESC de 2018 illustre la cinétique de la cTn en distinguant les événements aigus des événements chroniques en fonction des variations de valeurs de cTn ou

de l'utilisation d'un delta. (*figure 1*) (2)



**Figure 1 :** Illustration de la cinétique cardiaque de la cTn précoce chez les patients après une lésion myocardique aiguë (ou dommage myocardique), y compris un infarctus aigu du myocarde (adapté de *Thygesen et al.*) (2)

e) les autres causes d'élévation des troponines :

Comme nous l'avons vu précédemment, l'essentiel des troponines est fixé aux protéines contractiles. Environ 5 % à 8 % de la troponine I et T est non liée et libre dans le cytosol. La fraction libre de la troponine est la première à passer dans le plasma, quel que soit le mécanisme de la souffrance cellulaire. Une rapide augmentation et diminution de la troponine dans les 24 heures correspond en partie à une libération de la troponine libre et à des lésions cellulaires potentiellement réversibles plus qu'à une nécrose cellulaire bien qu'il ne soit jamais possible d'éliminer des nécroses très limitées. (4,5,54,55)

Différents mécanismes peuvent donc conduire à une élévation de la troponine (4,5,9,56). Ils sont mal connus et leur part respective est impossible à évaluer, car il n'est pas cliniquement possible de distinguer quel mécanisme entraîne l'élévation de la troponine (57):

- la nécrose cellulaire avant tout (ischémique, inflammatoire, infiltrative, traumatique, toxique) ;
- l'apoptose avec préservation de l'intégrité membranaire dans l'insuffisance cardiaque terminale ;
- le renouvellement normal des myocytes est une des explications de la présence de cTn Hs chez le sujet sain ;
- la dégradation des protéines contractiles sans mort cellulaire, possible au cours d'épisodes transitoires d'ischémie de 15 minutes ;
- l'augmentation transitoire de la perméabilité membranaire lors d'une ischémie myocardique brève ou de l'étirement des cellules. C'est un des mécanismes de l'élévation de la troponine dans l'embolie pulmonaire lorsqu'il existe une dilatation aiguë des cavités droites
- la formation de bulles membranaires à l'occasion d'une anoxie, observée dans des cultures de

myocytes cardiaques mais pas chez l'homme ;

- le sepsis, au cours duquel le rôle des protéines de choc thermique, du facteur de nécrose tumoral (TNF) a été évoqué. L'accumulation de produits toxiques pourrait jouer un rôle dans l'insuffisance rénale ;

- le seuil qui définit la valeur supérieure de la normale est le 99e percentile d'une population en bonne santé. Ce choix du 99e percentile résulte d'un consensus de sociétés savantes internationales de cardiologie et de biochimie et conduit à un taux acceptable de faux-positifs égal à 1 %. On peut dire que la première cause d'élévation de la troponine en dehors des syndromes coronariens aigus (SCA) est la définition statistique de la normalité chez le sujet sain.

Les troponines cardiaques T et I sont spécifiques du myocarde et leur élévation témoigne d'une souffrance cellulaire dont les causes sont cependant multiples.(4)

Outre l'élévation de la troponine secondaire à la thrombose coronarienne par une plaque d'athérosclérose (IDM de type 1); les troponines cardiaques peuvent être élevées dans un certain nombre de conditions; des niveaux élevés de troponine ne sont pas synonymes de maladie coronarienne et n'indiquent pas nécessairement la présence d'un syndrome coronarien aigu thrombotique (SCA) (55,58)

Des élévations de troponine peuvent ainsi être observés à la suite d'une discordance entre l'apport et la consommation d'oxygène du myocarde provoquant une ischémie myocardique (IDM de type 2), mais également dans des situations de lésions myocardiques non liées à l'ischémie myocardique (myocardial injury) telles qu'un dommage myocardique direct ou d'autres causes multifactorielles. (5,9,29,30,44,55,58–64) (**Tableaux 2 et 3**)

Plusieurs études montrent également que des taux de cTn peuvent être détectables chez les patients présentant des pathologies structurelles cardiaques chroniques, à distinguer des lésions myocardiques aiguës. (65–68)

En effet, l'élévation de la troponine, bien que spécifique de la lésion myocardique, n'est pas spécifique d'un mécanisme ischémique (30)

De plus, les élévations de troponine, même minimales, sont souvent considérées comme une nécrose myocardique sans tenir compte d'autres causes potentielles, non ischémiques, de lésions cardiaques. (64)

Ainsi, des taux élevés de troponine sont fréquemment observés dans plusieurs présentations de patients sans SCA (30,55,58)et l'apparition de valeurs élevées de troponine cardiaque dans des situations cardiaques et non cardiaques autres que l'infarctus du myocarde de type 1 est désormais bien établie (59,69–88) comme le résume le tableau ci dessous : (**Tableau 4**)

**Tableau 4 : Les élévations de la cTn en-dehors de l'IDM de type 1 (adapté de Nallet et al.) (4)**

---

Troubles du rythme et de la conduction
Insuffisance cardiaque
Urgence hypertensive
Malades de réanimation (choc, brûlures, sepsis, hypoxie, anémie)
Myocardites/myopéricardites
Cardiomyopathie de Takotsubo
Maladie structurale du cœur (rétrécissement aortique, cardiomyopathie dilatée, hypertrophique ou infiltrative)
Dissection aortique
Embolie pulmonaire et autres hypertensions pulmonaires
Insuffisance rénale et maladies cardiaques associées
Spasme coronaire
Évènement neurologique aigu (AVC ischémique ou hémorragique)
Contusion myocardique et procédures cardiaques invasives
Toxiques (chimiothérapies anticancéreuses, venin de serpent)
Sports extrêmes
Rhabdomyolyse
Hypo- ou hyperthyroïdie

---

**f) la sensibilité du dosage de troponine augmente au dépend de la spécificité :**

On a donc vu que les élévations de troponine ne sont pas toujours synonymes d'un mécanisme de lésion ischémique, et les augmentations n'imposent pas nécessairement un diagnostic d'IDM. De telles élévations sont fréquentes dans de nombreux autres états pathologiques et n'indiquent pas nécessairement la présence de SCA, ce qui diminue la spécificité du test dans le diagnostic de l'ischémie vraie. (12,14,29,64,85,87)

Il est essentiel de différencier la spécificité tissulaire de la troponine pour la lésion cardiomyocytaire et la spécificité clinique de l'IDM (dont le mécanisme spécifique de la lésion est l'ischémie) (89,90). En d'autres termes, la spécificité tissulaire de la troponine cardiaque ne doit pas être confondue avec la spécificité du mécanisme de la lésion. (33)

Parmi les patients présentant des tableaux cliniques suspects de SCA, les tests de haute sensibilité améliorent la sensibilité diagnostique, particulièrement tôt après la présentation, mais réduisent la spécificité. (39,43,91–93)

Lorsqu'ils sont utilisés chez des patients présentant une suspicion clinique élevée de SCA (probabilité pré-test de SCA élevée), le résultat net est une meilleure précision. Cependant, si on l'applique aux individus avec une probabilité pré-test plus faible de SCA, mais avec des facteurs associés entraînant des niveaux plus élevés de troponine (l'âge, le sexe masculin, les autres causes d'élévation de la troponine, ...), les résultats des dosages de troponine ont une spécificité plus faible, et les diagnostics faussement positifs de SCA seront plus fréquents.(39,45)

La présence de résultats positifs chez les patients chez qui le test était inapproprié en premier lieu peut créer plusieurs problèmes dont une réduction de la spécificité. (94)

Avec ces dosages de haute sensibilité, le diagnostic de SCA restera spécifique, mais sa fréquence augmentera. En outre, il est probable que la proportion d'élévations dues à la cardiopathie ischémique diminuera, car d'autres causes plus occultes de lésions cardiaques seront révélées comme étant plus fréquentes que précédemment. (95,96)

Nous pouvons donc conclure que la précision diagnostique des tests cTn HS peut être considérablement améliorée lorsqu'ils sont utilisés chez les patients ayant une forte suspicion clinique d'IDM. (62) Néanmoins, ces méthodes affichent une spécificité plus faible et un taux accru

de diagnostics faussement positifs d'IDM, en particulier chez les sujets présentant une faible probabilité d'IDM, avec un âge plus avancé, une fréquence cardiaque élevée ou des modifications de l'ECG par exemple. (44)

Si une sensibilité accrue n'influe pas sur la spécificité du diagnostic de l'IDM de type 1, alors ces tests amélioreront les résultats pour le patient grâce à un meilleur ciblage des thérapies pour la coronaropathie. Cependant, si une sensibilité accrue conduit à une faible spécificité, les patients peuvent être mal diagnostiqués et recevoir des thérapeutiques cardiaques inappropriées avec des résultats potentiellement préjudiciables.(5,97)

**g) le diagnostic d'infarctus du myocarde reste clinique :**

L'élévation de la troponine, bien que spécifique de la lésion myocardique, n'est pas spécifique d'un mécanisme ischémique et doit donc être interprétée dans le contexte clinique dans lequel elle est mesurée. Chez les patients présentant une suspicion clinique élevée de SCA, l'élévation de la troponine fournit une puissante information de stratification des risques et peut être utilisée pour guider la prise de décision thérapeutique. (30) (« rule in, rule out »)

La mesure en laboratoire est donc requise pour le diagnostic d'IDM mais n'est cependant pas le seul arbitre. (55)

Car, dans le même temps, il existe une ambiguïté et une incertitude quant à l'interprétation de la cTn par les cliniciens lorsque des taux élevés sont rencontrés chez des patients sans symptômes ischémiques typiques. (30)

C'est en partie pour cela que le dosage des marqueurs de nécrose myocardique n'est pas indiqué dans la prise en charge de la suspicion de SCA en médecine ambulatoire, celle-ci reposant principalement sur un appel au SAMU – centre 15. La seule exception est le cas où un patient asymptomatique consulte pour une douleur thoracique survenue plus de 72 heures auparavant, qu'on suspecte avoir été un SCA sans complication et lorsque l'ECG réalisé n'est pas contributif. Dans ce cas et uniquement dans ce cas, le bilan réalisé peut inclure le dosage sanguin d'une troponine (cTnI ou cTnT). (98)

C'est donc un problème d'interprétation clinique du résultat de la troponine, l'évaluation clinique détaillée demeurant obligatoire pour différencier l'IDM des autres causes potentielles de lésion myocardique pouvant entraîner une élévation de la troponine. (86,99)

La mesure de la cTn fournit un test de diagnostic valable pour l'IDM lorsqu'il est utilisé avec d'autres informations cliniques, l'évaluation clinique du patient reste essentielle.

Même à «l'ère de la troponine», le diagnostic d'IDM demeure clinique, le laboratoire est un assistant et non un remplaçant pour la prise de décision clinique éclairée. (4,25,48,100)

Comme pour tous les aspects de la médecine, un large diagnostic différentiel doit être envisagé (61), donc l'utilisation de dosages de cTn dans le cadre d'un «dépistage biochimique» chez les patients présentant des affections autres que le syndrome coronarien aigu doit être déconseillée.(55)

Les lignes directrices actuelles recommandent un traitement plus intensif pour les patients suspects de SCA qui présentent également des taux de cTn accrus.

Par conséquent, l'utilisation aveugle des tests de cTn HS sans intégration du raisonnement clinique peut créer plusieurs problèmes chez les patients chez qui le test était inapproprié en premier lieu et chez qui l'on retrouve des résultats positifs de troponine : réalisation d'autres tests, interventions ou

traitements inutiles (possibilité de diagnostic erroné de SCA avec administration d'un traitement inapproprié par exemple), entraînant souvent une mauvaise qualité des soins aux patients et une augmentation des dépenses pour le patient et l'hôpital. (30,44,86,94,101,102)

L'impact de telles fausses élévations de la troponine sans jugement clinique peut avoir des implications physiques importantes (par exemple, apparition de syndrome dépressif chez les patients avec un infarctus du myocarde diagnostiqué), sociales et économiques (par exemple, répercussion sur une assurances de prêt suite à ce diagnostic). (64)

Inversement, en supposant que les symptômes sont correctement pris en compte, une ischémie aiguë devrait entraîner une modification de la cTn HS. Cependant, il peut y avoir des patients chez lesquels il est difficile de déterminer le moment où les symptômes apparaissent. Ainsi, malgré une gêne thoracique typique, ces patients peuvent avoir des valeurs de hs-cTn non élevées, ce qui représente une perte de chance en matière de thérapeutique et de prise en charge si le patient présente effectivement un SCA.(2)

Si, de l'avis du clinicien, la détection d'une cTn élevée ne modifie pas la prise en charge, il peut être recommandé de ne pas établir de taux de cTn, car cela peut entraîner une confusion et un traitement inapproprié. (30)

De plus, une valeur de cTn supérieure au 99<sup>e</sup> percentile URL, avec ou sans changement dynamique de valeurs, ou en l'absence de signes cliniques évidents d'ischémie devraient inciter à rechercher d'autres diagnostics associés à une lésion myocardique comme résumés **tableau 3**.

Un essai contrôlé randomisé publié en 2018 dans le Lancet (97) a cherché à déterminer si l'introduction d'une hs-cTnI avec un seuil de diagnostic du 99<sup>ème</sup> centile spécifique au sexe réduisait le diagnostic d'IDM ou le décès cardiovasculaire survenant dans un délai d'un an chez les patients soupçonnés de SCA qui auraient auparavant été classés comme n'ayant pas subi de dommage myocardique et ont été reclassés après l'utilisation du test de sensibilité élevée.

L'essai montrait que l'utilisation de ce test à haute sensibilité permettait de reclasser 1771 des 10 360 patients (17 %) comme présentant un IDM de type 1 (un tiers de ces patients) ou une souffrance myocardique alors qu'ils n'avaient pas été identifiés par le dosage classique.

Cependant, la mise en œuvre de ce test n'améliorait pas les résultats cliniques (c'est à dire le taux de décès par mort cardiovasculaire dans l'année suivante), malgré l'identification et le reclassement précis du groupe de patients les plus susceptibles d'en bénéficier (patients présentant un IDM de type 1).

Cette constatation soulève la question de ce qu'est l'approche optimale pour diagnostiquer un infarctus du myocarde : les décisions cliniques doivent-elles être fondées sur un seuil statistique dérivé d'une population de référence ou sur une approche qui reconnaît le continuum de la maladie et optimise la précision du diagnostic?

Ainsi, un test de laboratoire par lui-même établit rarement, voire jamais, un diagnostic clinique. Une collecte soigneuse d'autres informations cliniques telles que l'anamnèse, les observations physiques et les études diagnostiques associées (par exemple, ECG ou imagerie) est presque toujours requise en association avec des tests de laboratoire tels que la troponine sanguine afin d'établir un diagnostic clinique rationnel et reproductible.(103)

Les dosages de cTn prêtent-ils à confusion ? Pas vraiment, sauf si l'on arrête de penser cliniquement.

La cardiospécificité et la sensibilité de la mesure de la troponine cardiaque s'est avérée être une arme à deux tranchants pour le laboratoire et le clinicien (100)

## **h) Conséquences sur les dosages de la cTn en médecine ambulatoire**

Dans la pratique de la médecine générale, d'après les recommandations de 2010 de l'HAS (98), le dosage de la cTn n'a pas sa place en ville, à la seule exception près du patient redevenu asymptomatique lors de la consultation pour une douleur thoracique survenue plus de 72h auparavant, suspectée d'être un SCA sans complication, avec un ECG (s'il a été réalisé) non contributif. Le dosage de troponine en ambulatoire est alors autorisé, mais doit être réalisé au plus vite, et un résultat positif doit être suivi d'une hospitalisation.

Cependant, comme nous l'avons dit précédemment, le dosage de la cTn et l'interprétation de son résultat doivent s'intégrer dans un raisonnement clinique, nécessitant une parfaite connaissance du contexte clinique dans lequel le dosage de la cTn a été demandé, une évaluation clinique rigoureuse, la réalisation d'un ECG si possible, ainsi qu'une connaissance de son patient dans sa globalité.

Ainsi, plusieurs études ont posé la question de l'adéquation des recommandations de l'HAS à la pratique de la médecine générale, notamment en milieu rural, les indications décrites dans les recommandations semblant trop limitées en pratique.

Si l'on considère de façon stricte les recommandations de l'HAS, chaque patient ayant été suspecté de SCA puisqu'ayant bénéficié d'un dosage de cTn en ville, devrait être hospitalisé, par transport médicalisé, ce qui correspondrait un nombre très important d'hospitalisation ou de sortie SMUR ; non négligeables en terme de coût de santé et d'organisation du système de soins.

Alors que dans certaines situations cliniques particulières, basées sur la clinique, le contexte et la connaissance du patient ; le dosage de cTn pourrait avoir sa place en pratique, en médecine ambulatoire. Par exemple: le patient très âgé ou en mauvais état général ne relevant pas d'un traitement agressif et n'étant plus algique au moment de l'examen, le patient ayant une lésion coronaire connue et bilantée, récusé pour l'angioplastie et pour la chirurgie, n'étant plus algique au moment de l'examen, le patient refusant catégoriquement l'hospitalisation, la douleur atypique évoluant depuis plus de 24 heures avec un ECG non modifié et une absence de douleur au moment de l'examen ou encore les délais de consultations ayant dépassé le temps de la prise en charge en urgence.

Par ailleurs, le délai de trois jours nécessaire pour la réalisation du dosage de cTn en ville selon les recommandations HAS peut parfois paraître trop long en pratique ; notamment dans le cas de douleur subaiguës datant de plus de 24 heures qui ne justifient pas une orientation systématique vers un service d'accueil des urgences mais pour lesquelles un support biologique tel que le dosage de la cTn est tout de même nécessaire pour orienter la prise en charge, notamment en l'absence d'ECG.

De plus, si la prise en charge d'une douleur thoracique faisant évoquer une forte probabilité de SCA ne souffre d'aucune discussion quand à une stratégie décisionnelle hospitalière urgente, quand est -il face à une situation où la clinique est plus atypique?

En effet, de nombreuses prescriptions de dosages de cTn en médecine générale sont motivées par un tableau clinique sans douleur thoracique, chez des patients âgés, pour lesquels une symptomatologie atypique peut parfois exister dans l'IDM; essentiellement à but d'exclusion diagnostic. En effet, le maintien à domicile des sujets âgés isolés, notamment en milieu rural, étant un enjeu capital, une hospitalisation inutile peut être évitée.

Très peu de dosages de cTn sont finalement demandées dans le cadre d'une suspicion clinique forte de SCA, ceux-ci étant le plus souvent des demandes devant des douleurs atypiques, après une longue évolution de la douleur ou dans un contexte d'âge avancé ou de mauvais état général sans possibilité de geste en urgence au décours.

Un certain nombre de praticiens se réfèrent davantage à leur expérience clinique, en se basant sur la



connaissance fine de leur patients.

Enfin, l'ECG est un des éléments incontournables de la démarche diagnostique face à une douleur thoracique. Une des raisons principales de la diversité des pratiques en médecine ambulatoire, vis-à-vis des recommandations, concerne, à mon sens, les pratiques très différentes d'un médecin généraliste à l'autre, en matière d'ECG. Beaucoup de médecins ne sont pas pourvus d'appareil à ECG dans leur cabinet (et encore moins d'ECG portatif dans leur véhicule pour les visites à domicile), par manque de pratique ou bien par simple fait de la proximité des laboratoires de ville, de leurs confrères cardiologues ou bien du centre hospitalier ; ce qui peut parfois expliquer la demande de dosage de cTn inappropriée en ville, en inadéquation avec les recommandations de l'HAS. (104)

## **II. INTRODUCTION**

### **A. Que faire des élévations de troponine en dehors de l'IDM de type 1 ?**

La définition de l'infarctus aigu du myocarde a évolué pour s'adapter à des marqueurs de plus en plus sensibles de la nécrose myocardique et des méthodes d'imagerie qui permettent une meilleure compréhension des mécanismes pathogènes du SCA. Ainsi, la définition universelle de l'infarctus du myocarde propose de classer les patients ayant un infarctus du myocarde en fonction de l'étiologie.(2,3,5,6)

La classification différencie l'IDM de type 1 dû à la thrombose d'une plaque athérosclérotique et l'IDM de type 2 en raison d'un déséquilibre de l'approvisionnement en sang du myocarde et de la demande qui peut survenir dans de nombreuses situations médicales et chirurgicales aiguës. Le consensus d'experts définit en outre les signes de nécrose myocardique en l'absence de signes cliniques d'ischémie myocardique comme dommage myocardique. (2,3,6)

Cependant, cette classification n'a pas été largement adoptée en pratique clinique, et la fréquence et les implications des sous-types d'infarctus aigu du myocarde sont très mal connues.

Nous reconnaissons maintenant tout un spectre de lésions myocardiques aiguës et chroniques dues à diverses causes cardiaques et non cardiaques dans la pratique clinique.

Bien que cette classification soit utilisée dans des essais cliniques récents pour affiner les résultats cliniques, l'IDM de type 2 et le dommage myocardique sont difficiles à distinguer ou à diagnostiquer définitivement, car il existe un chevauchement considérable entre ces deux entités cliniques, et la fréquence dans la pratique clinique et les implications de ces diagnostics sont incertaines.(5,6,96,105–111)

En effet, le développement de critères stricts pour le diagnostic de l'IDM de type 2 est compliqué par la nature multifactorielle de l'ischémie par déséquilibre entre l'offre et la demande du myocarde, les patients pouvant présenter un grand nombre de facteurs conduisant à une augmentation de la demande ou à une diminution de l'approvisionnement, qui, en outre, peuvent ou non apparaître dans le cadre de conditions préexistantes distinctes telles que la coronaropathie limitant le débit. (106)

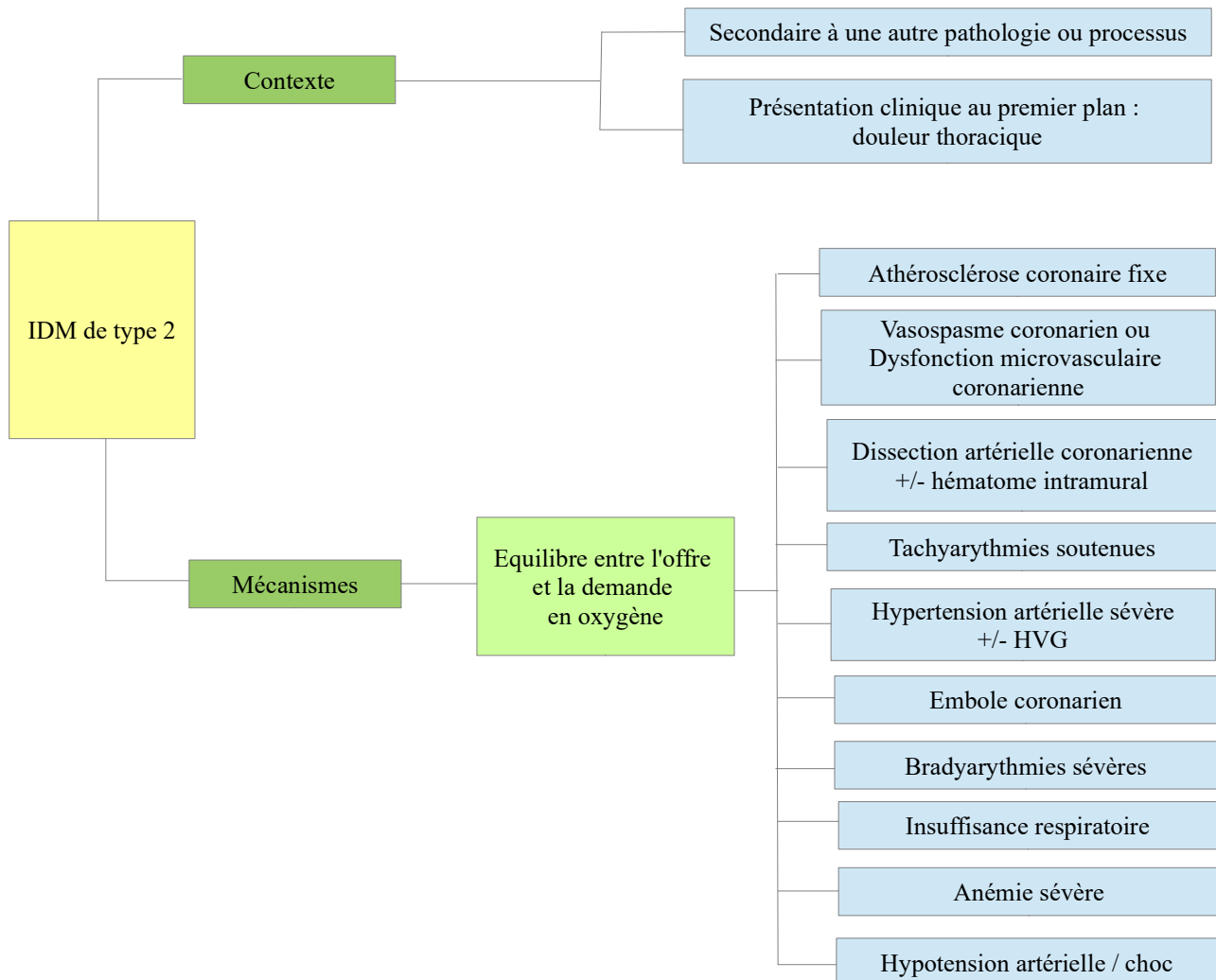
Les seuils ischémiques pouvant varier considérablement chez les patients en fonction notamment de l'ampleur du facteur de stress, de la présence de comorbidités non cardiaques, d'anomalies structurelles cardiaques ou encore d'une éventuelle coronaropathie sous-jacente.

Ainsi, malgré une définition proposée de l'IDM de type 2 par le consensus de la définition universelle, il n'existe aucune définition validée reproductible pour établir un diagnostic cohérent, il n'y a pas de consensus clair quant à la définition exacte de l'IDM de type 2, la définition actuelle est vague, conduisant à la subjectivité dans le diagnostic. (106,107)

L'interprétation des augmentations de cTn dans les conditions dans lesquelles l'offre / la demande est envisagée peut donc être difficile,

D'ailleurs, la plupart des études ayant étudié l'infarctus de myocarde de type 2 ne présente pas d'homogénéité entre elles, en ce qui concerne les critères objectifs de définition de ce sous-type d'infarctus. (7,31,106,108,109,112–114)

La Quatrième définition de l'IDM reconnaît ce manque d'homogénéité entre les différentes études et propose de prendre en compte à la fois le contexte et les mécanismes de l'IDM de type 2 dans l'établissement du diagnostic (**Figure 2**)



**Figure 2 : Diagnostic de l'IDM de type 2 en tenant compte du contexte clinique et des mécanismes physiopathologiques attribuables à l'ischémie myocardique aiguë (adapté de Thygesen et al.)(2)**

Le but principal étant de prendre en compte toutes les informations disponibles afin de distinguer l'IDM de type 1 du type 2, de ne pas passer à côté d'un diagnostic d'IDM de type 1, ce qui aurait des conséquences en matière de thérapeutique et de prise en charge pour le patient, puisque seul l'IDM de type 1 fait l'objet de recommandations thérapeutiques de classe I.

Cependant, il est difficile, voire impossible, de distinguer type 1 et type 2 sans avoir recours à la coronarographie. L'IDM de type 2 est une des explications de l'IDM à coronaires angiographiquement saines mais pour les patients de bénéficiant pas de coronarographie, il est impossible de trancher. Or, en pratique clinique, l'angiographie n'est pas toujours cliniquement indiquée ou requise afin d'établir le diagnostic d'IDM de type 2.

De plus, selon les lignes directrices actuelles, il est difficile de différencier les patients ayant un IDM de type 2 et un dommage myocardique aigu.

En effet, on a vu qu'un dommage myocardique aigu peut survenir dans diverses maladies cardiaques et non cardiaques aussi bien en raison d'une inadéquation entre l'offre et la demande myocardique d'oxygène, qu'en raison d'une lésion directe par exemple. Dans certains cas, la maladie peut être associée à un état proinflammatoire et prothrombotique avec une lésion myocardique due à l'embolisation des agrégats plaquettaires et du thrombus d'une plaque vulnérable silencieuse. De plus, un dommage myocardique peut survenir en raison d'un déséquilibre entre l'offre et la demande myocardique d'oxygène en présence d'une maladie coronarienne stable, importante mais non reconnue du point de vue pronostique. Il n'est donc pas approprié de considérer les épisodes de dommage myocardique aigu en simple spectateur comme si ce phénomène n'avait pas de conséquence clinique. (5)

Des problèmes de diagnostic supplémentaires impliqués dans le diagnostic correct de l'IDM surviennent lorsque le patient gravement malade a des antécédents compatibles avec une maladie coronarienne antérieure ou d'importants facteurs de risque de l'athérosclérose. Un tel patient a-t-il eu un dommage myocardique ou un IDM de type 2?

Il est souvent très difficile de répondre à cette question sans douter de la véracité du diagnostic éventuel. (105)

Une orientation améliorée est urgemment nécessaire à cet égard en raison des divergences de vues et de l'incertitude actuelle quant à la classification cardiologique des patients présentant des pathologies coexistantes (notamment une septicémie, une infection, une insuffisance cardiaque congestive et une insuffisance rénale chronique) en dommage myocardique ou IDM de type 2, en particulier si le patient présente des signes d'ischémie myocardique. **(108)**

La quatrième définition de l'IDM (2) propose un modèle conceptuel pour faciliter la distinction clinique entre les lésions ischémiques aiguës du myocarde avec ou sans événement athérothrombotique aigu (IDM de type 1 ou de type 2) par rapport aux lésions myocardiques sans ischémie aiguë mais malgré cela, il faut reconnaître qu'un IDM de type 2 et un dommage myocardique peuvent coexister et certaines entités pathologiques peuvent se situer dans l'une et l'autre entité. C'est le cas notamment de l'insuffisance cardiaque aiguë, des procédures chirurgicales extra-cardiaques, de l'insuffisance rénale, de l'ACFA, du syndrome de Takotsubo. qui peuvent tous se produire dans le contexte d'une ischémie myocardique aiguë. (2)

Les résultats pour les deux groupes de patients sont cependant pauvres et le document de consensus ne fournit donc toujours pas de critères spécifiques clairs et précis sur la façon de différencier ces entités dans la pratique clinique. (2,5,6)

À l'heure actuelle, il n'y a pas non plus d'orientation ou de consensus sur l'investigation, la prise en charge ou la stratégie de traitement cardiaque optimale pour les patients atteints d'un IDM de type 2 ou d'un dommage myocardique. Le groupe de travail mondial reconnaît la nécessité de fournir des critères diagnostiques et des directives plus clairs.(5,115,116)

L'élévation du taux plasmatique de troponine cardiaque avec une cinétique d'augmentation ou de diminution est un critère central de la définition universelle de l'infarctus du myocarde (2,3)

La capacité à déterminer rapidement la présence d'une ischémie myocardique est cruciale pour les patients présentant des douleurs thoraciques ou d'autres signes et symptômes évocateurs d'un syndrome coronarien aigu (SCA). La troponine cardiaque est devenue le « gold standard » parmi les marqueurs biochimiques utilisés à la fois pour le diagnostic et le pronostic de tels patients (117). Le dosage des troponines conventionnelles et de haute sensibilité a été développé pour améliorer le diagnostic et la stratification du risque des douleurs thoraciques et des SCA sans sus-décalage de

ST. (2–5,118)

Or, l'introduction de dosages de troponine cardiaque à haute sensibilité et de seuils diagnostiques inférieurs dans la pratique clinique entraîne vraisemblablement une augmentation du nombre de patients atteints d'un IDM de type 2 ou d'un dommage myocardique par rapport à un IDM de type 1 (6,7,41,97,119–121) et peut mener à l'incertitude diagnostique avec le risque de surtraitement chez des patients qui ne présentent pas de SCA.(86,117,122,123)

Ces propos sont cependant à nuancer par le fait que plusieurs études ont montré des fréquences variables d'IDM de type 2 ; allant de 1,6% à 29,6% du nombre total d'IDM (6,7,31,112,124–127), avec réalisation d'une coronarographie pendant l'hospitalisation chez 25 à 50% des patients présentant un IDM de type 2 (7,31,112,128,129) contre 75 à 100% chez ceux présentant un IDM de type 1.(31,112,126,129)

Ces deux entités que sont l'IDM de type 2 et le dommage myocardique, bien que peu étudiées dans les études, sont liées à un pronostic péjoratif à court, moyen et long terme (taux plus élevés de mortalité toutes causes confondues et d'événements cardiaques indésirables à distance). (6,59,111,114,130)

Pourtant, les données sur la façon dont les patients atteints d'IDM de type 2 ou présentant un dommage myocardique sont traités dans la pratique clinique sont rares, et les lignes directrices thérapeutiques fondées sur des données probantes font défaut. (108,109,124) Alors que la classification en IDM de type 1 nous guide sur la conduite à tenir en terme de thérapeutiques médicamenteuses et de revascularisation, la classification en IDM de type 2 ou dommage myocardique n'engendre aucun schéma bien établi, aucune preuve d'essai randomisé n'existe encore pour guider le traitement chez ces patients. (6,87,97,105,106,127,130)

Ainsi, plusieurs études, hormis celles de Javed et al (31) et d'Al-Maskari et al. (86), ont montré qu'en général, les patients atteints d'un IDM de type 2 se voient prescrire moins de médicaments antiplaquettaires et préventifs secondaires que les patients atteints d'un IDM de type 1. (6,7,108,109,124,129)

Même chez les patients avec une coronaropathie significative, les patients avec un IDM de type 2 ont des taux plus faibles de traitement avec l'aspirine et les statines par rapport aux patients avec un IDM de type 1. (124)

Enfin, plusieurs études ont observé des taux de mortalité à 1 an plus élevés chez les patients ayant un infarctus du myocarde de type 2 par rapport à l'infarctus du myocarde de type 1. (6,109,126)

D'autres études ont démontré que les patients présentant un dommage myocardique présentent un risque élevé en terme de risque cardiovasculaire ainsi que des taux de mortalité comparables à ceux de l'IDM de type 2.(6,111,114,127)

D'autant plus que dans beaucoup d'essais cliniques concernant la prise en charge de l'IDM, une partie importante et variable des patients inclus présentaient probablement un IDM de type 2, ce qui peut influencer les résultats de ces essais thérapeutiques à la phase aiguë, voire même engendrer des résultats négatifs.

Ce qui montre bien toute l'ambiguïté de ce processus d'IDM de type 2 et de dommage myocardique, et le risque inhérent de sous diagnostiquer ces entités, notamment en terme de recherche de coronaropathie pour l'IDM de type 2, entraînant une perte de chance en matière de thérapeutique adaptée, ce qui peut représenter une occasion manquée d'améliorer les résultats chez ces patients. (6,85,108)

Chez les patients avec une probabilité intermédiaire ou élevée, l'imagerie pour identifier ceux qui ont une maladie coronarienne doit être envisagée. Si ces examens confirment la présence d'une

coronaropathie sans signe de rupture de la plaque, le diagnostic d'infarctus du myocarde de type 2 serait approprié et une prévention secondaire devrait être envisagée.(5,108)

Bien qu'en l'absence de coronaropathie, le bénéfice des stratégies de réduction du risque cardiovasculaire (traitement par antiagrégation plaquettaire, statine, bêta-bloquant ou encore inhibiteur de l'enzyme de conversion) avec l'IDM de type 2 reste incertain. (105,106,108)

## **B. L'importance des circonstances de dosage pour une interprétation rationnelle**

Toutes les troponines augmentées sont à « traiter ». Mais traiter ne signifie pas nécessairement appliquer sans discrimination à tous ces patients les recommandations de l'ESC pour les SCA sans sus-décalages persistants du segment ST.(96)

D'autant plus que, la pratique quotidienne montre que la troponine n'est pas toujours dosée de façon appropriée dans la vraie vie.

Une « troponine positive » est probablement devenu le premier motif d'avis cardiologique, en particulier aux urgences. Il existe différents scénarios d'interprétation selon la présence d'une douleur thoracique, l'élévation aiguë ou chronique de la troponine.

Au centre du raisonnement se trouvent le patient et son histoire clinique, le taux et la cinétique de la troponine (augmentation/diminution ou élévation chronique) et la présence d'un diagnostic alternatif à celui de SCA pour expliquer la troponine positive. À partir de ces éléments, on doit estimer la probabilité pré-test de SCA. La valeur prédictive d'un test dépend de la prévalence de la maladie dans une population et dans le cas de la troponine, de la prévalence d'infarctus. (**Tableau 5**)

**Tableau 5 : Estimation semi-quantitative de la valeur prédictive positive (VPP) et négative (VPN) de la troponine selon le scénario clinique (4)**

Douleur angineuse typique	Ischémie ECG ou troubles de la cinétique en échographie	Facteurs de risque ou antécédents cardiovasculaire	Probabilité pré-test de SCA	Troponine	Valeur prédictive d'infarctus type 1	Information pronostique
Oui	Oui	Oui	Forte (> 80 %)	Positive Négative	VPP élevée VPN élevée	Oui Oui
Non	Non	Non	Faible (< 10 %)	Positive Négative	VPP faible VPN élevée	Oui Oui

Une troponine positive n'a pas la même valeur prédictive positive d'infarctus chez un patient à bas risque cardiovasculaire que chez un coronarien connu. (4)

L'élévation de la troponine doit être considérée comme un outil de diagnostic utile ayant une excellente valeur prédictive négative, mais elle n'est pas le seul arbitre dans le diagnostic de l'infarctus du myocarde et doit être combinée à l'évaluation clinique du patient notamment. (93,107)  
Le clinicien doit donc faire preuve de bon sens clinique, évaluer la probabilité clinique de SCA, s'aider d'examen complémentaires simples comme l'échographie, évaluer le rapport risque-

bénéfice d'un traitement antithrombotique et décider si une prise en charge spécialisée est justifiée. (4)

Un test à la troponine ne devrait être pratiqué que si l'on soupçonne fortement un SCA (comme lorsque le patient présente une douleur thoracique typique ou des modifications de l'ECG), un résultat positif pouvant être trompeur. (86,87,131)

Et dans la situation où la probabilité d'infarctus est faible ou intermédiaire (c'est à dire dans la situation où le patient ne se plaint pas de douleur thoracique mais présente une troponine positive), deux attitudes opposées sont à éviter. La première est d'avoir une vision trop cardiologique du problème, ce qui conduit à des hospitalisations inadaptées en USIC, à des explorations invasives et à des traitements antithrombotiques qui peuvent être inutiles et dangereux, une anxiété du patient. La seconde attitude est de négliger ce résultat car une élévation a toujours une signification pronostique et certains SCA ont une présentation très atypique. (2-4,84,93,122,132)

D'autant plus qu'avec la mise en œuvre de tests de haute sensibilité dans les diagnostics de routine, les cliniciens seront plus fréquemment confrontés à des patients présentant une élévation du cTn difficile à expliquer. Le terme troponinémie est parfois utilisé pour décrire ce scénario. (84,133,134) Cependant, la valeur pronostique péjorative des élévations de cTn, retrouvée dans de très nombreuses études(2,4,5,31,39,55,59,84,87,111,121,135-137) indique que ce terme est trompeur, car il pourrait inciter les cliniciens à banaliser l'élévation de la cTn.

Malgré les recommandations suggérant que l'évaluation de la cTn ne doit être effectuée que si cliniquement indiqué pour un IDM suspecté, de nombreuses mesures de cTn sont obtenues en pratique clinique dans une grande variété de situations cliniques, dont beaucoup ont une probabilité pré-test d'infarctus du myocarde très faible. Ceci peut s'expliquer par la «peur» de passer à côté du diagnostic d'un infarctus du myocarde présentant des symptômes atypiques, puisque plus de 25% des patients atteints de SCA se plaignent d'un symptôme autre qu'une douleur thoracique, comme une douleur abdominale ou une dyspnée. Les responsabilités sérieuses liées au défaut de diagnostic et de traitement des SCA peuvent inciter les médecins à obtenir des cTn dans plusieurs situations «atypiques» avec une faible probabilité de pré-test pour les SCA. (93,106)

Si le diagnostic d'IDM découle d'une triade, examen clinique-ECG-biologie, c'est au clinicien de pondérer l'impact des différents éléments de cette triade pour élaborer son diagnostic et proposer une thérapeutique adaptée.

Sans remettre en question les recommandations des diverses sociétés savantes sur les conditions à respecter pour la réalisation des dosages biologiques devant une suspicion d'atteinte coronaire, il faut insister sur le caractère impératif de l'interprétation du résultat de ces dosages en parfaite connaissance du contexte clinique.(138)

Le dosage de la troponine n'est qu'un outil utile lorsqu'il est commandé de manière appropriée. Le défi majeur de la prescription correcte des troponines dans la pratique clinique est similaire à celui de la commande d'un test de D-dimères, car une demande inappropriée peut conduire à une mauvaise interprétation des résultats. L'utilisation aveugle et non sélective des tests cardiaques de cTn chez des patients sans suspicion clinique de maladie cardiovasculaire, sans suspicion clinique d'IDM et sans intégration du raisonnement clinique, entraîne non seulement des tests inutiles ainsi que des difficultés d'interprétation des résultats de cTn élevés pour le clinicien, mais n'entraîne finalement pas de changement dans la prise en charge. (55,101,139,140)

Les progrès permanents dans la sensibilité des dosages, s'ils permettent une détection et une prise en charge toujours plus précoce des SCA, augmentent aussi la fréquence des élévations du taux de cTn observées dans de nombreuses pathologies autres (non coronariennes ou non cardiaques). Ceci pose des questions concernant la valeur diagnostique du dosage de cTn dans ces contextes ainsi que la prise en charge spécifique qui en découle.

En effet, la proportion de ces élévations en dehors du contexte de l'urgence coronaire et le rôle qu'elles jouent dans la prise en charge du patient sont mal connus car la quasi-totalité des études ne concernent que des séries de patients suspects de SCA.

Jusqu'à présent, la plupart des études ont analysé la spécificité et la sensibilité du dosage de la troponine, en partant de patients présentant une douleur thoracique et en analysant le résultat du dosage de la troponine afin de déterminer la méthode de dosage adéquate, le seuil-référence ou encore la performance du biomarqueur pour parvenir au diagnostic final d'IDM, surtout de type 1. Seules quelques études ont réalisé une démarche sans a priori en partant d'une série de dosages consécutifs de troponine revenues positives, sans appliquer de filtre sur l'indication qui a conduit à les effectuer. Ces rares études ont visé à :

- évaluer l'impact de l'abaissement du seuil diagnostique d'une nouvelle troponine sur l'incidence, la prise en charge et les résultats cliniques dans l'IDM de type 2 et le dommage myocardique (6)
- identifier le pourcentage de patients avec une découverte de cTn positive qui remplissent les critères de l'IDM et de classer le type d'IDM sur la base de la définition universelle (31)
- définir le pronostic à long-terme et la stratification du risque cardio-vasculaire chez les patients classés en IDM de type 2 et dommage myocardique (130)
- déterminer la proportion d'élévations initiales de cTn associées à un IDM de type 1 par rapport à d'autres diagnostics cardiovasculaires et non cardiovasculaires dans un service d'urgence (85)
- déterminer si l'utilisation de la cTn dans la pratique clinique de routine d'un hôpital Londonien était conforme aux recommandations (94)
- élucider la fréquence et les caractéristiques de l'IDM de type 2. (7)

Nous avons émis l'hypothèse que l'intérêt diagnostique de la troponine (comme de tout test) dépend complètement des conditions dans lesquelles elle a été utilisée (probabilité pré-test). Nous faisons l'hypothèse que les motifs réels de dosages de la troponine dans la « vraie vie » sont mal connus et que l'intérêt diagnostique du dosage de la troponine et son impact sur la prise en charge sont susceptibles de différer dans les conditions réelles d'utilisation du test.

Plus précisément, nous pensons que bon nombre de dosages de troponine sont commandés dans des conditions de probabilité pré-test de SCA faibles voire intermédiaires, ce qui pose un problème d'interprétation des résultats pour le clinicien car nous pensons que le taux de résultats pouvant être considéré comme "faux-positifs" (en terme de pathologie coronaire aiguë nécessitant une revascularisation) peut être élevé. Nous pensons également que, dans la pratique courante, si le dosage de troponine est effectué hors d'une stricte suspicion d'IDM, et que le résultat s'avère positif, ce dernier n'entraînera pas ou peu de modification dans la prise en charge du patient. Nous obtiendrions donc une valeur prédictive positive faible, un intérêt diagnostique faible; alors même que la troponine est reconnue comme étant le marqueur le plus spécifique et le plus sensible dans le diagnostic de l'infarctus du myocarde.

**Les objectifs de notre étude** étaient de décrire les conditions et motifs de prescription d'un dosage de troponine dans la pratique quotidienne d'un hôpital, d'en analyser les résultats, leur valeur diagnostique et l'impact qu'ils ont eu sur la prise en charge du patient, notamment chez les patients ne présentant pas d'IDM, et notamment d'IDM de type 1 ; qui fait déjà l'objet de nombreuses recommandations thérapeutiques de classe I. Ce qui nous intéresse particulièrement sont les résultats revenus élevés, concernant les patients présentant un IDM de type 2 ou un dommage myocardique (diagnostics autres que les IDM de type 1, 3, 4 ou 5, pour lesquels il existe déjà un très grand nombre d'études).



# **III. MATERIELS ET METHODES**

## **A. Schéma d'étude :**

Il s'agissait d'une étude observationnelle de cohorte, rétrospective.

Nous avons inclus dans ce registre tous les patients consécutifs ayant bénéficié d'au moins un dosage de troponine au Centre Hospitalier Gabriel Martin (CHGM), durant une période de 30 jours.

## **B. Méthodes:**

### **1. Population étudiée**

Nous avons inclus dans ce registre, tous les patients consécutifs ayant bénéficié d'au moins un dosage de troponine au CHGM, quel qu'en soit le motif, quelle qu'en soit la valeur et quel que soit le service demandeur.

Les inclusions ont eu lieu du 01 au 15 Avril 2015 (inclusion de 294 patients) et du 01 au 16 octobre 2015 (inclusion de 214 autres patients). 508 patients ont été inclus au total.

Parmi eux, 503 patients étaient des adultes majeurs, seuls 5 patients étaient des adolescents (deux étaient âgés de 15 ans et trois étaient âgés de 16 ans).

Le choix d'inclure une série de patients au printemps et une autre en hiver, était délibéré, afin d'éviter d'éventuelles variations saisonnières dans l'incidence des SCA ou autres pathologies.

Il n'existait pas de critère d'exclusion.

### **2. Présentation du centre hospitalier de Gabriel Martin**

Le CHGM est situé à Saint-Paul, à la Réunion. Il rayonne sur la région Ouest de l'Île de la Réunion, de Saint-Leu à la Possession, et couvre ainsi un quart de la population totale de l'île, soit plus de 215 000 habitants.

Le CHGM est un établissement public de santé et présente plusieurs pôles d'activité médico-chirurgicales :

→ un pôle femme/mère/enfant regroupant les services médicaux suivants :

- Gynécologie (gynécologie obstétrique, gynécologie, consultations externes, orthogénie)
- Pédiatrie (néonatalogie, grands enfants, nourrissons, unité kangourou, maison des adolescents)

→ un pôle médecine regroupant les services médicaux suivants :

- Addictologie
- Médecine à orientation cardiologie
- Médecine à orientation diabétologie - endocrinologie
- Médecine à orientation gastro-entérologie
- Médecine à orientation pneumologie
- Court-séjour gériatrique
- Equipe mobile de gériatrie
- Hôpital de jour de médecine
- Lutte contre la douleur et soins palliatifs
- Ehpad

→ un pôle C.U.B.A regroupant les services médicaux suivants :

- Anesthésie
- Bloc opératoire
- Chirurgie digestive et endocrinienne
- Chirurgie orthopédique
- Chirurgie ambulatoire polyvalente
- Urgences (adultes et pédiatriques) - SMUR - UHTCD - TIIH
- Centre de Lutte Anti-Tuberculose et Lèpre
- Consultations externes
- Soins intensifs

Le CHGM ne comporte pas de service de cardiologie interventionnelle ni de service d'USIC. Les transferts de patient relevant d'une prise en charge dans ces services se font vers le CHU Felix Guyon, situé à Saint-Denis de la Réunion.

### **3. Dosages de troponine (cTn) et définition des seuils**

Les données relatives au dosage de la troponine nous ont été fournies par Dr GUERIN-DUBOURG, directeur du laboratoire du CHGM : service demandeur, date et heure du ou des prélèvements, valeur numérique du ou des dosages, nom et date de naissance du patient.

Les concentrations plasmatiques de troponine cardiaque ont été mesurées à l'aide d'un dosage de troisième génération de troponine I cardiaque, dit « hypersensible » (Alinity i STAT High Sensitive Troponin-I, Abbott laboratories, Ireland), analysés sur l'analyseur Alinity i System.

Cette analyse a une limite de détection de 1,6 ng/L ; la concentration minimale pour laquelle le coefficient de variation est inférieur à 10 % dans les conditions de laboratoire locales est de 5,1 ng/L. La limite de référence supérieure du 99ème percentile est de 15,6 ng/L pour les femmes (intervalle de confiance à 90% : [13,8-17,5] ng/L) et de 34,2 ng/L pour les hommes (intervalle de confiance à 90% : [28,6-39,2] ng/L).

Dans notre étude, une valeur de cTn supérieure au 99ème percentile, c'est à dire à 15,6 ng/L pour les

femmes et 34,2 ng/L pour les hommes, était défini comme « dosage de cTn élevé » ou « cTn élevée ». Inversement, une valeur de cTn inférieure au 99ème percentile a été défini comme « dosage de cTn normal » ou « cTn normale ».

#### **4. Données clinico-biologiques**

Le recueil des données clinico-biologiques manquantes a été recueilli, retrospectivement au cours de l'année 2016, à partir des dossiers médicaux informatisés des patients, sur le logiciel du CHGM, CROSSWAY:

Il portait sur :

- les données relatives aux caractéristiques du patient : âge, sexe, antécédents (coronaropathie, antécédent de revascularisation, diabète, BPCO, ACFA, geste chirurgical dans les 10 jours précédant le dosage de troponine).
- le reste des données relatives au dosage de la troponine : motif de dosage de la troponine si cela était précisé dans le dossier médical, à savoir : douleur thoracique, typique de l'ischémie myocardique ou atypique, ECG considéré comme anormal par le praticien ayant prescrit le dosage de troponine, malaise, dyspnée, pneumopathie, poussée hypertensive, palpitations, douleur abdominale, troponine positive en ville, arrêt cardio-respiratoire, état de choc, chirurgie extra-cardiaque (bilans pré et post op), « suspicion de pathologie neurologique », confusion, chute, suspicion d'insuffisance cardiaque, AEG (asthénie) et « autres ».
- le diagnostic final retenu à la fin de prise en charge du patient : pathologie coronarienne, dissection aortique, embolie pulmonaire, myo/péricardite, pneumopathie, syndrome ulcéreux, tachyarythmie, bradyarythmie, hypertension artérielle, hypotension artérielle, état de choc, insuffisance respiratoire, anémie, insuffisance cardiaque, cardiopathie, thérapeutiques cardio-toxiques, électrisation, insuffisance rénale, « pathologie neurologique aiguë », pathologie infectieuse, chirurgie extra-cardiaque, pathologies digestives non infectieuses, douleur thoracique pariétale / aspécifique, malaise vagal, troubles psychiatriques, néoplasie, décompensation diabétique (qui regroupait les diagnostics suivants : acidocétose, déséquilibre diabétique, hypo/hyperglycémies), troubles ioniques / déséquilibre de l'INR, pathologies ORL, troubles neurologiques aspécifiques, « autres ».
- les données relatives à l'état clinico-biologique du patient : présence ou non de signes cliniques d'insuffisance cardiaque, d'une « insuffisance rénale modérée ou sévère », de signes de choc ou encore de « symptômes neurologiques » dans un intervalle de 12 heures précédant l'heure de dosage de la troponine, température du patient (en °C), fréquence cardiaque (en bpm), valeur du BNP (en ng/L), de la CRP (en mg/L) ainsi que de la clairance de la créatinine (en mL/min), au moment du dosage de la cTn.
- la lecture de l'ECG réalisé dans le service demandeur du dosage de troponine, si celui-ci était disponible, réinterprété rétrospectivement par Dr COURNOT, praticien hospitalier de cardiologie et chef de service de cardiologie du CHGM.  
Nous avons recherché les signes ECG évocateurs d'ischémie myocardique, la présence de troubles du rythme ventriculaires et/ou supraventriculaires, de troubles de la conduction

autres que le BBG ainsi que la présence d'une HVG.

- les données relatives à la prise en charge et au devenir du patient : réalisation d'examens complémentaires type ETT, prise d'un avis médical auprès d'un cardiologue de l'hôpital ou bien d'un cardiologue interventionnel, mise en place d'une conduite à tenir spécifique de la pathologie sous-jacente, consultation cardiologique prévue à distance, traitement administré au patient (anti-agrégation plaquettaire et/ou anti coagulation orale), orientation finale du patient (hospitalisation dans un service de l'hôpital Gabriel Martin, ou en UHCD au CHGM, transfert vers un service de cardiologie interventionnelle, retour à domicile ou décès pendant le séjour, toutes causes confondues). Le fait qu'aucun avis cardiologique n'ait été pris ainsi qu'aucun traitement cardiologique n'aient été mis en place était également pris en compte dans le recueil de données.

## 5. Définitions des données cliniques

- La « douleur thoracique typique de l'ischémie myocardique » a été défini d'après les recommandations de 2015 de l'ESC (132) ainsi qu'un article de 2005(141); c'est à dire comme « une douleur thoracique caractérisée par une sensation rétrosternale de pression ou de lourdeur («angine») irradiant vers le bras gauche (moins fréquemment vers les deux bras ou le bras droit), le cou ou la mâchoire, et pouvant être intermittente ou persistante, spontanée ou provoquée par l'activité, non influencée par la respiration ou les changements dans la position du corps. »  
A noter que nous avons défini que les «symptômes cliniques pouvant être considérés comme des équivalents ischémiques » regroupaient les motifs de dosages de cTn suivants : dyspnée, anomalies retrouvées par le prescripteur à l'ECG, malaise, palpitations, asthénie, cTn élevée en ville, suspicion d'insuffisance cardiaque. (2)
- La « douleur thoracique atypique » signifiait la présence d'une douleur thoracique ne réunissant pas les critères de la « douleur thoracique typique » définie ci-dessus, y compris la douleur épigastrique.
- Les signes ECG évocateurs d'ischémie myocardique étaient définis comme l'apparition d'une onde Q, d'un BBG, d'une inversion de l'onde T (supérieure ou égale à 1 mm dans au moins deux dérivations contiguës avec onde R proéminente ou ratio R/S supérieur à 1), ainsi que d'une dépression ou d'une surélévation du segment ST (respectivement, supérieure ou égale à 0,5 mm et supérieure ou égale à 1 mm dans au moins deux dérivations contiguës). (2,3,132)
- L'insuffisance rénale était définie par une clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min, selon la formule de Cockcroft-Gault : clairance de la créatinine (DFG) (en mL/min) =  $((140 - \text{âge (ans)}) \times \text{poids (kgs)} \times K) / \text{créatinémie } (\mu\text{mol/L})$ .  
L'insuffisance rénale modérée était définie par une clairance comprise entre 30 et 60 mL/min et l'insuffisance rénale sévère par une clairance inférieure à 30mL/min. (142,143)
- Les « symptômes neurologiques» reportés dans les données relatives à l'état clinico-biologique du patient, ont été défini sur la base de données de la littérature (144,145) comme : l'apparition brutale d'un déficit moteur (uni ou bilatéral de la face, du bras ou de la

jambe), d'un trouble sensitif (hypoesthésie, et/ou paresthésies), d'une aphasie ou dysphasie, trouble visuel mono ou binoculaire, de céphalées sévères inhabituelles sans cause apparente, d'un trouble de la marche ou de l'équilibre, d'un manque de coordination.

- La « suspicion de pathologie neurologique » regroupait les motifs de dosage suivants : suspicion d'AVC/AIT, épilepsie, vertiges, céphalées, paralysie faciale ou « troubles neurologiques » sans précision dans le dossier.
- Le diagnostic final de « pathologie neurologique aiguë » regroupait les diagnostics finaux suivants : AIT/AVC, hémorragie méningée, hématome sous dural ou épilepsie
- La catégorie de motif de dosage « autres » regroupait les motifs de dosage suivants : tremblements, troubles ioniques, acidose lactique, douleurs des membres inférieurs, paresthésies du membre supérieur gauche, surdosage en avk, hyperthermie.
- Le diagnostic final « autres » regroupait les diagnostics finaux, retenus à la fin de la prise en charge, suivants : fractures, chutes, iatrogénie sur dyphantoïne, ivresse aiguë, crampes, fausse route aux liquides, contrôle cTn négatif, problème social et AEG.

## **C. Définition des diagnostics d'IDM de type 1 et 2 et du dommage myocardique.**

### **1. IDM de type 1**

Les patients ont été classés comme ayant un infarctus du myocarde de type 1 lorsque la nécrose myocardique est survenue dans le contexte d'une présentation isolée d'une suspicion de syndrome coronarien aigu avec symptômes cliniques d'ischémie myocardique et / ou signes d'ischémie myocardique sur l'électrocardiogramme, associée à une élévation et / ou une baisse des valeurs de cTn avec au moins une valeur supérieure à l'URL du 99ème percentile.(2,3)

Le diagnostic final « pathologie coronarienne » était alors retenu.

Dans notre étude, tous les patients pour lesquels le diagnostic final était « pathologie coronarienne » ont été classés comme « patients présentant un IDM de type 1 ».

### **2. IDM de type 2 :**

L'IDM de type 2 était défini par une élévation de la troponine supérieure au 99ème percentile dans un contexte clinique d'ischémie myocardique entraînant une lésion myocardique avec nécrose, lorsqu'une affection autre que la coronaropathie contribue à un déséquilibre entre l'apport et / ou la demande en oxygène du myocarde. (2–5,7)

Dans notre étude, sur la base de données de la littérature, ont donc été considérés comme infarctus de type 2 : les patients présentant une élévation de la troponine comme décrite ci-dessus, dans un

contexte clinique et / ou électrocardiographique d'ischémie myocardique, associés à l'un des facteurs de déséquilibre suivants:

- tachyarythmies ventriculaires ou supra-ventriculaires.

Dans notre étude, ont été considérées comme « tachyarythmies » les patients présentant une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 150 bpm associée à un des troubles du rythme suivant : ACFA, flutter auriculaire, tachycardie jonctionnelle ou tachycardie ventriculaire.

- bradyarythmies, définies par une fréquence cardiaque inférieure à 40 bpm, associée à un BAV 2 ou un BAV 3.

- dissection aortique.

- hypotension artérielle, définie par une pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg.

Dans notre étude, les valeurs absolues des tensions artérielles n'ont pas été rapportées dans notre recueil de données mais le diagnostic final d' « hypotension artérielle » n'était retenu si et seulement si cette condition était remplie.

- chocs cardiogénique, hypovolémique ou septique, définis sur la base de données de la littérature (146–149) : hypotension artérielle avec pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg, associée à des signes d'hypoperfusion tissulaire et/ou de dysfonctionnement d'organe. Dans le cadre du choc septique, l'hypotension artérielle induite par le sepsis est réfractaire à un remplissage volémique adéquat.

- insuffisance respiratoire.

Nous avons considéré comme étant en « insuffisance respiratoire » les patients présentant les diagnostics finaux suivants : exacerbation de BPCO, exacerbation d'asthme, SDRA, hypoxie.

- anémie sévère définie par un taux d'hémoglobine inférieure à 80g/l pour les femmes et inférieure à 90g/l pour les hommes.

Les valeurs absolues du taux d'hémoglobine n'ont pas été rapportées dans notre recueil de données mais le diagnostic final « anémie » n'était recueilli si et seulement si ces conditions étaient remplies.

- hypertension artérielle définie par une pression artérielle systolique supérieure à 160 mmHg, avec ou sans signe ECG ou échographique d'HVG.

Du fait de l'absence de service de cardiologie interventionnelle au sein du CHGM, les étiologies : vasospasme coronarien, dysfonction endothéliale coronaire ainsi qu'embol coronarien ; bien qu'étant des facteurs de déséquilibre entre l'apport et/ou la demande en oxygène du myocarde, donc de potentielles étiologies de l'IDM de type 2 ; n'ont pu être intégrés dans nos résultats.

### **3. Définition du dommage myocardique:**

Le dommage myocardique était défini comme une preuve de nécrose myocardique en l'absence de signes cliniques et/ou électrocardiographiques d'ischémie myocardique. Il pouvait être aigu, comme en témoigne une élévation dynamique nouvellement détectée et / ou une chute des valeurs de la troponine cardiaque au-dessus de l'URL du 99ème percentile , ou chronique lorsque l'augmentation

de la valeur de la troponine cardiaque est persistante et ne varie pas lors des tests en série.  
(2,3,5,6,108)

Dans notre étude, ont été considérés comme présentant un « dommage myocardique », les patients ne présentant ni un IDM type 1, ni un IDM type 2 mais présentant une élévation de la troponine supérieure au 99ème percentile de l'URL associée à une des étiologies-circonstances cliniques suivantes : (2-5,108,111)

> **étiologies cardiaques :**

- insuffisance cardiaque aigüe ou chronique

S'il était écrit dans le dossier que le patient était en insuffisance cardiaque, nous avons reporté cette information dans le recueil de données.

Si tel n'était pas le cas, nous avons défini l'insuffisance cardiaque clinique d'après les recommandations de l'ESC datant de 2016, relatives à l'insuffisance cardiaque (146) : présence d'une dyspnée et/ou d'une orthopnée et/ou d'OMI prenant le godet, associés, à des degrés divers, à la présence de signes cliniques d'OAP, d'un reflux hépato-jugulaire, d'une turgescence jugulaire et/ou à la nécessité d'un traitement par dérivés nitrés.

- drogues ou thérapeutiques cardio-toxiques

- électrisation

- tous types de cardiomyopathies

- syndrome de Tako-Tsubo

- myocardite / péricardite

- cardioversion

Du fait de l'absence de service de cardiologie interventionnelle au sein du CHGM, les étiologies : procédure de revascularisation coronaire cardiaque, procédure cardiaque autre que revascularisation (TAVI, chirurgie cardiaque, procédure d'ablation) ; bien qu'étant reconnues comme étant des causes potentielles de dommage myocardique ; n'ont pu être intégrés dans nos résultats.

> **étiologies systémiques:**

- embolie pulmonaire ou HTP.

Nous avons défini l'HTP sur la base de données de la littérature (150) : existence d'une dyspnée non expliquée, d'épisodes de syncope ou bien de signes clinique d'insuffisance cardiaque droite ; associés à des signes d'HTP à l'ETT.

- insuffisance rénale aiguë ou chronique, définie plus haut.

Dans notre étude, le caractère aigu de l'insuffisance rénale était reporté dans le recueil de données si cela était notifié dans le dossier.

- pathologies infiltratives : sarcoïdose, amylose

- exercice physique intense
- pathologie neurologique aiguë, définie plus haut.
- patients en état critique ; pathologies infectieuses, sepsis et sepsis sévère.

Nous avons défini les « sepsis » et « sepsis sévère » d'après les lignes directrices de la « Society of Critical Care Medicine » et de la « European Society of Intensive Care Medicine » notamment, datant de 2013. (149)

Dans notre étude, le sepsis est donc défini par un SIRS (fièvre supérieure à 38,3° ou inférieure à 36°, et/ou tachycardie supérieure à 90 battements par minute, et /ou valeur des leucocytes supérieure à 12000/mm<sup>3</sup> ou inférieure à 4000/mm<sup>3</sup>) associé à des signes cliniques ou biologiques d'infection suspectés ou avérés.

Le sepsis sévère est défini par la présence d'un sepsis associé à une défaillance d'organe, non réfractaire au remplissage volémique.

> **étiologies multifactorielles et/ou indéterminées :**

- chirurgie extra-cardiaque.
- tous les autres diagnostics finaux pour lesquels il existait une élévation de la troponine supérieure au 99ème percentile de l'URL et qui n'étaient ni un IDM de type 1, ni un IDM de type 2, ont été considérés comme « étiologies multifactorielles et/ou indéterminées » du dommage myocardique, et classés en : pathologies digestives non infectieuses, douleur thoracique pariétale ou aspécifique, néoplasie, décompensation diabétique (acidocétose, déséquilibre glycémique), troubles neurologiques aspécifiques (troubles psychiatriques, malaise vagal, paresthésies), troubles ioniques ou de l'INR, pathologies ORL, autres (chutes, ivresse aiguë, problème social, AEG, fausse route aux liquides).

#### **4. Autres définitions :**

L'IDM de type 3 était défini comme une mort subite d'origine cardiaque, dans un contexte clinique évident d'ischémie myocardique aiguë, associée à des modifications ECG présumées récentes en faveur d'une ischémie myocardique, lorsque les biomarqueurs cardiaques ne sont pas disponibles.

Les IDM de type 4 et 5 étaient définis comme liés à la procédure (après une intervention coronarienne percutanée (type 4) ou un pontage aorto-coronarien (type 5)). (2,3)

## **D. Analyse statistique**

Les moyennes sont données avec leur écart-type. Pour les variables continues n'obéissant pas à une distribution normale, la médiane et les intervalles inter-quartiles ont été utilisés comme estimateurs de position et de dispersion. Les comparaisons de pourcentages ont été réalisées en utilisant le test exact de Fisher ou le test du Chi<sup>2</sup> de Pearson. Pour les comparaisons de deux variables continues, le test de Student ou l'analyse de variance ont été utilisés. En cas de non respect des conditions d'utilisation de l'ANOVA (en particulier distribution non-normale ou variances non homogènes),



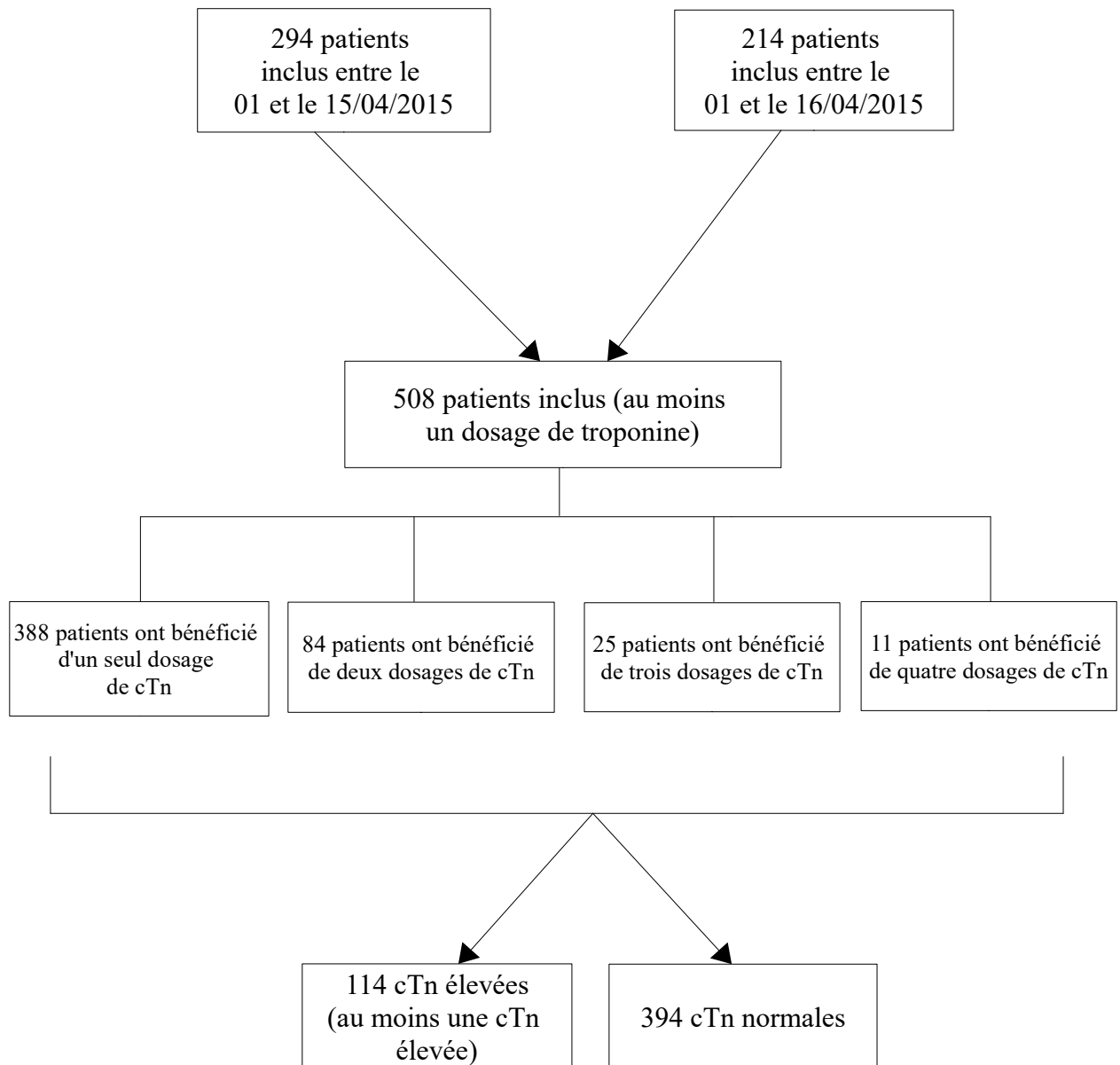
nous avons utilisé le test non paramétrique de Mann et Whitney. Pour les variables catégorielles à trois classes, les moyennes ont été comparées globalement par analyse de variance (puis 2 à 2 par le test de Scheffé) ou par le test de Kruskal et Wallis. Le choix des seuils a été effectué par la méthode des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic). Le choix a été orienté selon le meilleur compromis sensibilité/spécificité. Le risque de première espèce est fixé à 5%. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Stata 13.0™ (Tex, USA).

## **E. Aspects éthiques**

Les informations de ce registre monocentrique font l'objet d'un engagement de conformité à la Cnil (MR n°3 – recherches dans le domaine de la santé sans recueil du consentement, numéro de déclaration 2167663 v 0).

## IV. RESULTATS

Le flow-chart des patients est présenté à la figure 3.



**Figure 3. Distribution de la population de l'étude**

Pendant les deux périodes d'étude, 508 patients ont bénéficié d'au moins un dosage de cTn et ont donc été inclus dans l'étude: 294 patients entre le 1er et le 15 Avril 2015 et 214 autres patients entre le 1er et le 16 Octobre 2015.

Parmi ces 508 patients, en utilisant le test Alinity i STAT High Sensitive Troponin-I ; 114 (22,4%) avaient au moins un résultat de cTn élevé (supérieur au 99ème percentile), 394 (77,6%) obtenaient un résultat qui revenait normal (inférieur au 99ème percentile), que le patient ait bénéficié d'un seul, de deux, de trois ou de quatre dosages.

## **A. Caractéristiques et présentations cliniques de la population de l'étude**

Les caractéristiques de base de la population générale de l'étude, chez laquelle au moins un dosage de cTn était réalisé et dont le résultat revenait élevé ou normal, sont résumées dans le **tableau 6**.

Dans la population générale de notre étude, l'âge moyen était de 62 ans, la population chez laquelle les dosages de cTn revenaient élevés était plus âgée (72 ans) alors que la population chez laquelle les dosages de cTn étaient normaux était plus jeune (60 ans) ( $p < 0,05$ ).

Il y avait 263 hommes et 245 femmes, les femmes présentaient plus de résultat élevé de cTn que les hommes (62% vs 37%,  $p < 0,05$ ).

Les patients présentant un dosage de cTn élevé avaient relativement plus de comorbidités (diabète, BPCO, chirurgie dans les 10 jours précédant le dosage de cTn, ACFA) par rapport à l'ensemble des patients présentant un dosage de cTn normal ainsi que par rapport à l'ensemble de la population générale de l'étude.

Ils avaient, pour 21% d'entre eux, un antécédent de coronaropathie (dont 12% avec geste de revascularisation) ; contre 11,9% dans le reste de la population de l'étude ( $p = 0,07$  pour les deux) (dont 6,8% avec geste de revascularisation ;  $p = 0,06$  pour les deux).

Sur le plan clinico-biologique, la proportion de patients présentant une insuffisance cardiaque clinique ainsi qu'une insuffisance rénale (modérée ou sévère) était plus importante dans le groupe de patient présentant une cTn élevée que dans le reste de la population. ( $p < 0,05$ )

Les patients du groupe avec une élévation de la cTn étaient plus tachycardes.

Chez la grande majorité des patients, quelque soit le résultat du dosage de la cTn, on retrouvait de manière significative des valeurs élevées de BNP ( $> 400\text{ng/L}$ ), avec une valeur moyenne de BNP tout de même significativement plus importante chez les patients avec une cTn élevée.

La médiane de la cTn était de  $1019\text{ ng/L}$  [IQR 113-1926] lorsque la cTn était élevée, contre  $6,5\text{ ng/L}$  [IQR 5,8-7] lorsque la cTn était normale, le délai médian de dosage de la cTn par rapport à l'heure d'arrivée du patient dans le service demandeur était similaire, que le résultat soit normal ou élevé.

Seul un petit nombre de patients a bénéficié d'un deuxième test de cTn (16,5%) et cette proportion était encore plus faible chez ceux avec un résultat initial normal (11,17%) mais tout de même plus importante lorsque le résultat de cTn était élevé au premier dosage (40 dosages parmi les 102 dosages de cTn élevés au premier dosage, soit 39,2%). La majorité des patients n'ont bénéficié que d'un seul dosage de cTn, notamment les patients présentant un dosage de cTn normal.

La majorité des dosages de cTn ont été prélevés dans l'heure suivant l'arrivée du patient dans le service demandeur, mais une très faible proportion de second dosage a été demandé dans les 3 heures suivant le premier dosage, notamment lorsque le premier revenait normal.

A la lecture de l'ECG, nous observons de manière significative, un plus grand nombre de signes ECG d'ischémie myocardique chez les patients avec un dosage de cTn élevé par rapport aux ECG réalisés dans le reste de la population.

Cependant, chez 13% des patients avec une cTn élevée, nous ne retrouvons pas d'ECG à interpréter. (**Tableau 6**)

**Tableau 6. Caractéristiques de la population selon l'existence d'au moins un dosage de cTn élevé lors du parcours.**

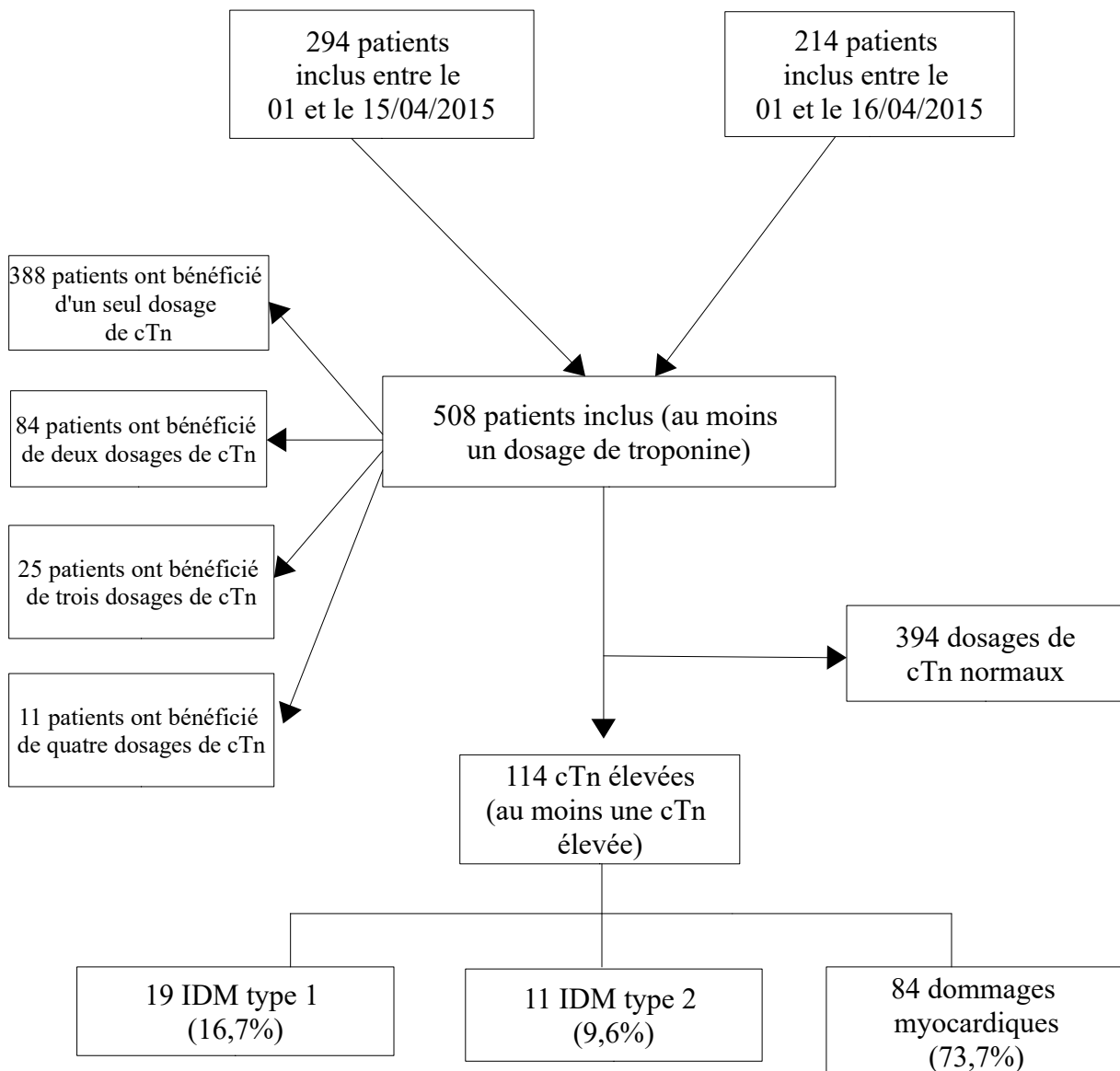
	<b><u>Tous dosages de cTn normaux (n=394)</u></b>	<b><u>Au moins un dosage de cTn élevé (n=114)</u></b>	<b><u>Dosages de cTn, tous résultats confondus (n=508)</u></b>	<b>p</b>
Âge (années)	60 +/- 17	72 +/- 15	62 +/- 18	<0,05
Hommes, n(%)	220 (55,8)	43 (37,7)	263 (51,8)	<0,05
Femmes, n(%)	174 (44,2)	71 (62,3)	245 (48,2)	<0,05
Enfants, n(%)	5 (1,3)	0	5 (1)	0,2
Période du 01 au 15/04/2015	225 (57,1)	69 (60,5)	294 (57,9)	0,7
Période du 01 au 16/10/2015	169 (42,9)	45 (39,5)	214 (42,1)	0,7
<b><u>Comorbidités:</u></b>				
Antécédent de maladie coronaire, n(%)	47 (11,9)	25 (21,9)	72 (14,2)	0,07
Antécédent de revascularisation, n(%)	27 (6,8)	14 (12,3)	41 (8)	0,06
Diabète, n(%)	117 (29,7)	55 (48,2)	172 (33,9)	<0,05
BPCO, n(%)	25 (6,35)	18 (15,8)	43 (8,5)	<0,05
Geste chirurgical dans les 10 jours précédents, n(%)	1 (0,2)	3 (2,6)	4(0,8)	<0,05
Antécédent d'ACFA, n(%)	37 (9,4)	21 (18,4)	58 (11,4)	<0,05
<b><u>Dosage de la cTn:</u></b>				
Patients ayant bénéficié d'un seul dosage de cTn, n(%)	345 (87,6)	43 (37,7)	388 (76,3)	<0,001
De deux dosages de cTn, n(%)	44 (11,17)	40 (35,1)	84 (16,5)	<0,001
De trois dosages de cTn, n(%)	4 (1)	21 (18,4)	25 (4,9)	<0,001
De quatre dosages de cTn, n(%)	1 (0,2)	10 (8,8)	11 (2,2)	<0,001
Délai < 60 min entre premier contact médical et premier dosage de cTn, n(%)	321 (81,5)	97 (85,1)	418 (82,3)	0,4
Délai dosage cTn (minutes)	39 [26-55]	35 [28-46]	39 [28-52]	0,09
Premier dosage positif, n(%)	0	102 (89,5)	102 (20)	/

Contrôle cTn dans les 3h si premier dosage normal (n=406) ou élevé (n=102), n(%)	17/406 (4,2)	8/102 (7,8)	25/508 (4,9)	0,1
Valeur cTn (ng/L)	6,5 [5,8-7]	1019 [113-1926]	234 [29-438]	<0,05
<b><u>Caractéristiques cliniques:</u></b>				
Température (°C)	36,5 [36,3-36,7]	36,6 [36,5-36,7]	36,5 [36,4-36,7]	0,5
Fièvre > 38,5°C	21 (5,3)	6 (5,3)	27 (5,3)	0,4
Fréquence cardiaque (bpm)	81 [79-83]	90 [85-96]	83 [81-85]	<0,05
Etat de choc, n(%)	5 (1,3)	4 (3,5)	9 (1,8)	0,13
Insuffisance cardiaque clinique, n(%)	14 (3,5)	35 (30,7)	49 (9,6)	<0,05
Symptômes neurologiques, n(%)	91 (23,1)	27 (23,7)	118 (23,2)	0,8
<b><u>Caractéristiques biologiques:</u></b>				
CRP (mg/L)	24 [17,8-30,3]	40,7 [28,3-53]	27,8 [22,2-33,4]	<0,05
CRP > 10 mg/L, n(%)	143 (36,3)	61 (53,5)	204 (40,2)	<0,05
BNP (ng/L)	261 [140-383]	1037 [672-1402]	683 [466-900]	<0,05
BNP > 100 ng/L, n(%)	368 (93,4)	107 (93,9)	475 (93,5)	0,7
BNP > 400 ng/L, n(%)	356 (90,4)	92 (80,7)	448 (88,2)	<0,05
Clairance créatinine (mL/min)	76,8 [74-79,6]	52,6 [42,5-57,7]	71,4 [68,8-74]	<0,05
Insuffisance rénale modérée : < 60 mL/min, n(%)	97 (24,6)	68 (59,6)	165 (32,5)	<0,05
Insuffisance rénale sévère : < 30 mL/min, n(%)	30 (7,6)	27 (23,7)	57 (11,2)	<0,05
<b><u>Données ECG:</u></b>				
ECG vus, n(%)	350 (88,8)	99 (86,8)	449 (88,4)	/
Surélévation du segment ST, n(%)	5/350 (1,4)	6/99 (6)	11/449 (2,4)	<0,05
Dépression du segment ST, n(%)	2/350 (0,5)	11/99 (11,1)	13/449 (2,9)	<0,05
Inversion de l'onde T, n(%)	26/350 (7,4)	18/99 (18,2)	44/449 (9,8)	<0,05
BBG, n(%)	14/350 (4)	13/99 (13,1)	27/449 (6)	<0,05
Ondes Q, n(%)	31/350 (8,9)	25/99 (25,2)	56/449 (12,5)	<0,05
Troubles du rythme	21	14	35/449 (7,8)	0,01

ventriculaires et/ou supraventriculaires, n(%)				
HVG, n(%)	35/350 (10)	21/99 (21,21)	56/449 (12,5)	<0,05
Troubles de la conduction, n(%)	41/350 (11,7)	31/99 (31,3)	72/449 (16)	<0,05
Signes ECG d'ischémie myocardique, n(%)	71/350 (20,3)	73/99 (73,7)	144/449 (32)	<0,05

## **B. Résultats des dosages de cTn et diagnostic final**

### **1. Prévalence des IDM**



**Figure 4. Distribution de la population de l'étude et diagnostics finaux.**

Parmi les 114 dosages de cTn élevés, le diagnostic d'IDM de type 1 a été posé chez 19 patients (16,7%), le diagnostic d'IDM de type 2 chez 11 patients (9,6%) et le diagnostic de dommage myocardique chez 84 patients (73,7%), selon les critères de la définition universelle(2). (**Figure 4**) Donc, la majorité des dosages de cTn élevés (73,7%) n'était pas en rapport avec une ischémie myocardique (IDM type 1 et 2).

Aucun diagnostic d'IDM de type 3, 4 ou 5 n'a été posé.

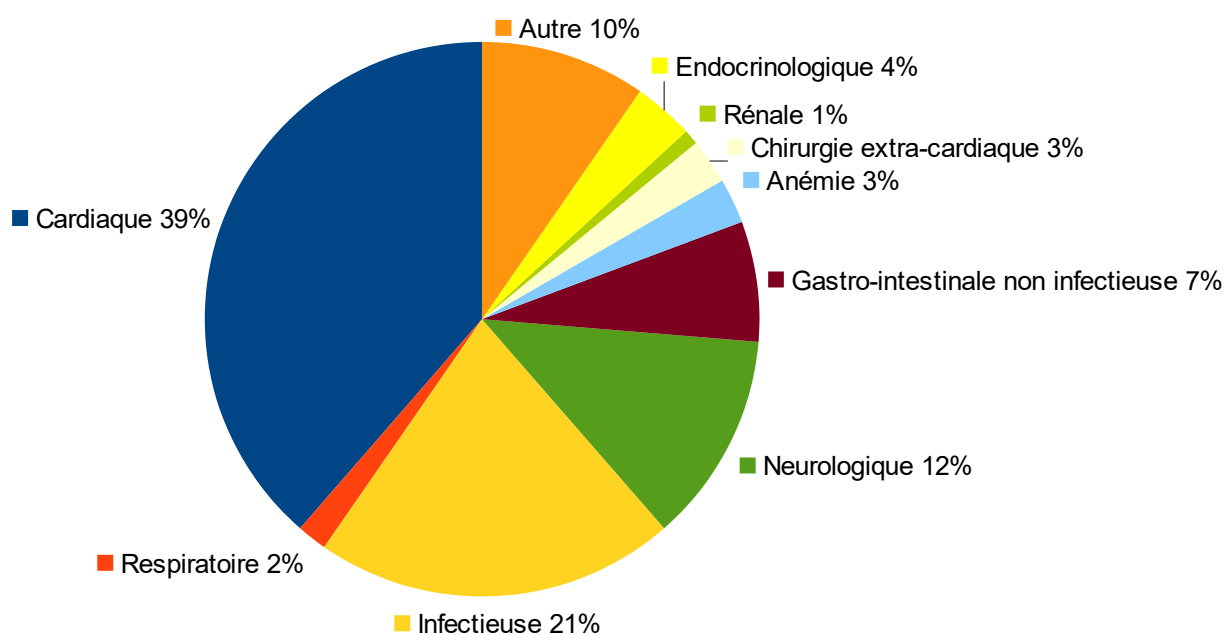
En effet, le CHGM n'étant pas un centre de cardiologie interventionnelle, il apparaît donc logique de ne pas retrouver de patients présentant des IDM de type 4 ou 5.

De plus, notre étude portait sur l'évaluation des élévations de la cTn, à partir du dosage de la cTn, et n'incluait donc que les patients ayant bénéficié d'au moins un dosage de cTn.

Or l'IDM de type 3 se définit comme lié à la mort cardiaque inattendue lorsque les biomarqueurs cardiaques ne sont pas disponibles, ce qui explique l'absence de diagnostic final d'IDM de type 3 retrouvé.

En d'autres termes, si l'on raisonne en terme de dépistage et de diagnostic d'IDM de type 1, seulement 16,7% des cTn positives étaient en relation avec cette étiologie, le reste des cTn revenues élevées (83,3%) étaient attribuables à d'autres étiologies relevant d'un IDM de type 2 ou du dommage myocardique. (**Figure 4**)

## 2. Diagnostiques finaux généraux



**Figure 5. Diagnostiques finaux par catégorie pour l'ensemble des cTn élevées (n=114)**

- la catégorie « cardiaque » regroupe les étiologies suivantes : IDM de type 1 (43,2%), insuffisance cardiaque (36,4%), tachyarythmie (15,9%), myo/péricardite (4,5%)
- la catégorie « infectieuse » regroupe les étiologies suivantes : sepsis (87,5%), néoplasie (12,5%)
- la catégorie « neurologique » regroupe les étiologies suivantes : pathologie neurologique aiguë (57,1%), troubles neurologiques aspécifiques (42,8%)
- la catégorie « respiratoire » regroupe les étiologies suivantes : insuffisance respiratoire (50%) et embolie pulmonaire (50%).
- la catégorie « autre » regroupe les étiologies suivantes : douleur thoracique pariétale (45,4%), troubles ioniques (9,1%), autres (45,4%)

L'élévation de la cTn était plus fréquente lorsque l'étiologie était d'origine non cardiaque (61% dont 21% d'étiologie infectieuse et 12% d'étiologie neurologique) que cardiaque (39%) mais l'IDM de type 1 restait l'affection sous-jacente la plus prépondérante au sein des étiologies cardiaques. (**Figure 5**)

Dans les étiologies d'origine cardiaque, les affections sous-jacentes étaient, par ordre de fréquence: l'IDM de type 1 (43,2%) puis l'insuffisance cardiaque (36,4%), enfin la tachyarythmie (15,9%).

On ne retrouvait pas de cardiopathie, ni de dissection aortique, ni de bradyarythmie, ni d'hypo ou hypertension artérielle, ni d'étiologie en rapport avec une électrisation ou une administration de thérapeutique cardio-toxique.

Dans les étiologies d'origine non-cardiaques, le sepsis (30%), les pathologies neurologiques aiguës



ainsi que les pathologies digestives non infectieuses (11,4% pour les deux) étaient les diagnostics les plus fréquents. (*Figure 5*)

Parmi l'ensemble de la population avec cTn élevée, les diagnostics les plus fréquents étaient : le sepsis (18,4%) puis l'IDM de type 1 (16,7%), et enfin l'insuffisance cardiaque (14%).

Les pathologies neurologiques aiguës ainsi que les pathologies digestives non infectieuses ne représentaient que 7% chacune de l'ensemble des cTn élevées. (*Tableau 7*)

**Tableau 7.**

**Diagnostics finaux retenus pour tous les patients ayant au moins une cTn élevée. (n=114)**

- Pathologie coronarienne aiguë (IDM de type 1)	19
- Embolie pulmonaire	1
- Myo/péricardite	2
- Dissection aortique	0
- Tachyarythmie	7
- Bradyarythmie	0
- Insuffisance respiratoire	1
- Hypotension artérielle	0
- Etat de choc	0
- Anémie	3
- Hypertension artérielle	0
- Insuffisance cardiaque	16
- Cardiopathie	0
- Thérapeutiques cardio-toxiques	0
- Electrisation	0
- Insuffisance rénale	1
- Pathologique neurologique aiguë	8
- Pathologie infectieuse (sepsis)	21
- Chirurgie extra-cardiaque	3
- Pathologies digestives non infectieuses	8
- Douleur thoracique pariétale / aspécifique	5
- Néoplasie	3
- Décompensation diabétique	4
- Troubles ioniques / INR	1
- Pathologies ORL	0
- Troubles neurologiques aspécifiques	6
- Autres	5

Lorsque l'on compare les principales affections présentées par les patients en fonction du taux de cTn, on observe qu'il en existe une grande variété lorsque le taux de cTn est inférieur à 500ng/L et surtout lorsque le taux de cTn est inférieur à 100 ng/L, c'est à dire pour des valeurs faibles de cTn.

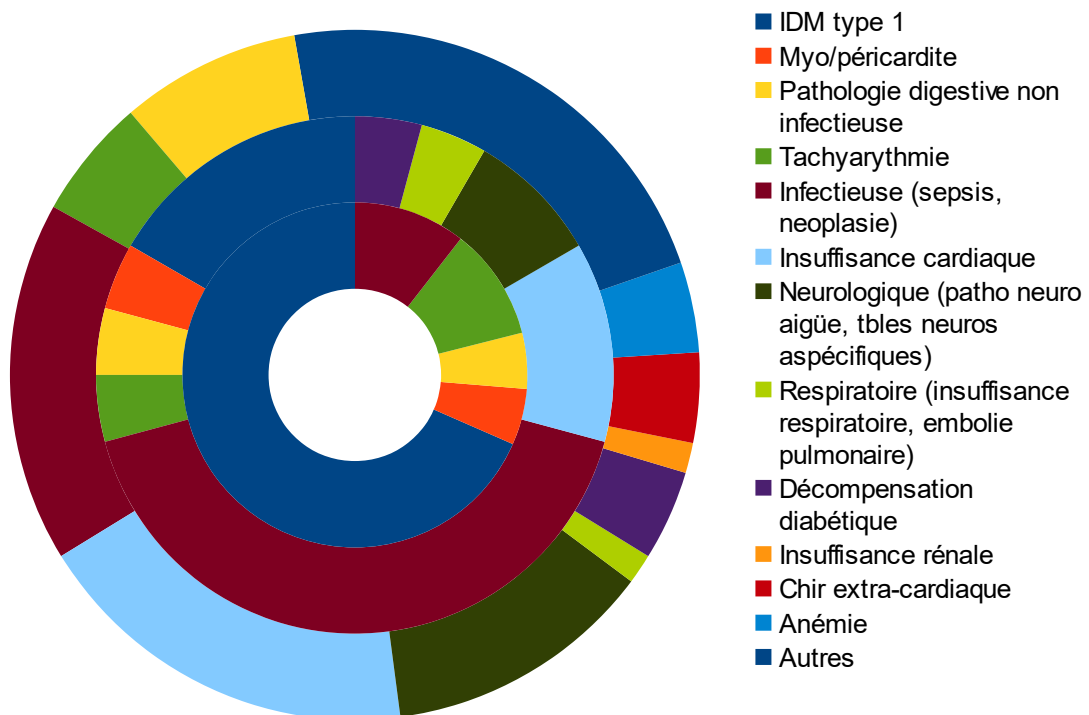
**(Figure 6)**

Hormis pour le diagnostic d'insuffisance cardiaque (18,3%,  $p < 0,05$ ), pour de faibles taux de cTn, on retrouvait majoritairement des étiologies non cardiaques : infectieuse (16,9% dont le sepsis (12,7%) et les néoplasies (4,2%);  $p < 0,05$  pour les trois), neurologique (12,7% dont 8,4% de pathologie neurologique aiguë et 4,2% de troubles neurologiques aspécifiques;  $p < 0,05$  pour les trois), pathologie digestive non infectieuse (8,4%,  $p < 0,05$ ) ou autres étiologies (19,7% dont 5,6% de douleur thoracique pariétale/aspécifique et 14% de diagnostic autre;  $p < 0,05$  pour les trois) notamment.

Nous observions par contre une faible proportion d'étiologies cardiaques pour de faibles taux de cTn, hormis pour l'insuffisance cardiaque : 2,8% de diagnostic d'IDM de type 1 seulement, 5,6% de tachyarythmie et aucun diagnostic de myo/péricardite ( $p < 0,05$  pour les trois).

A mesure que le taux de cTn augmentait, la proportion d'étiologies non cardiaques diminuait, tout comme la proportion d'insuffisance cardiaque.

Inversement, plus le taux de cTn augmentait, plus le diagnostic d'IDM de type 1 devenait prépondérant (68,4% lorsque le taux de cTn est  $> 500\text{ng/L}$ ,  $p < 0,05$ ); la majorité des affections correspondant à un taux de cTn  $> 500\text{ng/L}$  était d'origine cardiaque (84,2% dont IDM de type 1 : 68,4%, tachyarythmie:10,5% et myo/péricardite : 5,3%). **(Figure 6)**



**Figure 6 : Proportion et évolution des pathologies sous-jacentes en fonction du taux de cTn**

- Ligne extérieure : lorsque cTn  $< 100\text{ ng/L}$
- Ligne intermédiaire : lorsque cTn :  $100-500\text{ ng/L}$
- Ligne intérieure : lorsque cTn  $> 500\text{ ng/L}$

**Tableau 8. Valeur moyenne de cTn (ng/L) par diagnostic final retenu.**

<u>Diagnosics finaux</u>	<u>Valeur moyenne de cTn (ng/L)</u>
Pathologie coronarienne aiguë (IDM de type 1)	2896 +/-5068
Embolie pulmonaire	40 +/- 53,7
Myo/péricardite	9145 +/- 20434
Tachyarythmie	86,4 +/- 277,4
Insuffisance respiratoire	13,8 +/- 33,9
Anémie	22,5 +/- 22
Insuffisance cardiaque	32,8 +/- 40,8
Insuffisance rénale	18,2 +/- 9,5
Pathologie neurologique aiguë	20,7 +/- 45
Pathologie infectieuse (sepsis)	14,2 +/- 29,4
Chirurgie extra-cardiaque	17,4 +/- 9,5
Pathologies digestives non infectieuses	8 +/- 7,2
Douleur thoracique pariétale / aspécifique	11,5 +/- 46,3
Néoplasie	19,1 +/- 15,3
Décompensation diabétique	60,9 +/- 108,5
Troubles ioniques / INR	11,4 +/- 8,9
Troubles neurologiques aspécifiques	6,2 +/- 7,8
Autres	12,9 +/- 14,1

La valeur moyenne de la cTn (en ng/L) était plus élevée lorsque les diagnostics finaux retenus étaient, par ordre décroissant : un IDM de type 1, une myo/péricardite, une tachyarythmie, une décompensation diabétique, une embolie pulmonaire et une insuffisance cardiaque.

Elle était très élevée (>500ng/L) uniquement lorsque les diagnostics finaux retenus étaient un IDM de type 1 ou bien une myo/péricardite.

Pour de faibles taux de cTn, on retrouvait majoritairement des étiologies non cardiaques (hormis pour l'insuffisance cardiaque), dont la proportion diminuait, à mesure que le taux de cTn augmentait.

Inversement, plus le taux de cTn augmentait, plus le diagnostic d'IDM de type 1 devenait prépondérant et la majorité des affections correspondant à un taux de cTn >500ng/L était d'origine cardiaque. (*Tableau 8*)

### 3. Caractéristiques par type d'IDM et dommage myocardique

Lorsque l'on compare avec les patients présentant un IDM de type 1, les patients présentant un IDM de type 2 et un dommage myocardique étaient plus souvent des femmes. (*Tableau 9*)

<b>Tableau 9. Caractéristiques cliniques des patients en fonction du type d'IDM et dommage myocardique (n=114)</b>					
<b>Caractéristiques</b>	<b>IDM type 1 (n=19)</b>	<b>IDM type 2 (n=11)</b>	<b>Dommage myocardique (n=84)</b>	<b>« Non IDM de type 1 » (IDM type 2 et dommage myocardique) (n=95)</b>	<b>Valeur de p (colonne 1 vs 2 vs 3)</b>
<b>Population d'étude</b>					
Age moyen (années)	70 +/- 13	68 +/- 11	73 +/- 16	72 +/- 16	<0,05
Hommes n(%)	13 (68,4)	3 (27,3)	27 (32,1)	30 (31,6)	<0,05
Femmes n(%)	6 (31,6)	8 (72,7)	57 (67,9)	65 (68,4)	<0,05
Enfants n(%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<b>Comorbidités, n (%)</b>					
Coronaropathie	6 (31,6)	3 (27,3)	16 (19)	19 (20)	<0,05
Antécédent de revascularisation	3 (15,8)	3 (27,3)	8 (9,5)	11 (11,6)	<0,05
ACFA	2 (10,5)	4 (36,4)	15 (17,9)	19 (20)	<0,05
Diabète	9 (47,4)	9 (81,8)	37 (44)	46 (48,4)	<0,05
BPCO	3 (15,8)	1 (9,1)	14 (16,7)	15 (15,8)	<0,05
Geste chirurgical dans les 10 jours précédant le dosage	0	0	3 (3,6)	3 (3,1)	<0,05
<b>Dosage de troponine</b>					
Premier dosage positif, n(%)	16 (84,2)	11 (100)	75 (89,3)	86 (90,5)	<0,05
Deuxième dosage, n (%)	9 (47,4)	7 (63,6)	55 (65,5)	62 (65,3)	<0,05
Deuxième dosage positif, n(%)	8 (88,9)	7 (100)	49 (89,1)	56 (58,9)	<0,05
Troisième dosage, n(%)	8 (42,1)	3 (27,3)	20 (23,8)	23 (24,2)	<0,05
Troisième dosage positif, n(%)	8 (42,1)	3 (27,3)	17 (20,2)	20 (21)	<0,05
Valeur cTn (ng/L)	1476 [84-3640]	52 [31-126]	36 [21-66]	40 [23-110]	<0,05
Délai dosage cTn (minutes)	35 [28-43]	41 [30-52]	33 [27-45]	35 [28-46]	0,6

<b>Données cliniques à l'admission</b>					
Insuffisance cardiaque clinique n(%)	7 (36,8)	4 (36,4)	24 (28,6)	28 (29,5)	<0,05
Température (°C)	36,6 [36-37,1]	36,4 [36-37]	36,6 [36,2-37,1]	36,6 [31,1-37]	0,9
Fièvre > 38,5°C, n(%)	0	0	6 (7,1)	6 (6,3)	0,5
Etat de choc n(%)	0	0	4 (4,8)	4 (4)	0,1
Symptômes neurologiques n(%)	1 (5,3)	4 (36,4)	22 (26,2)	26 (27,4)	0,2
FC (bpm)	84 ± 22	117 ± 33	87 ± 25	91 ± 27	<0,05
<b>Données biologiques à l'admission</b>					
BNP (ng/L)	634 [300-814]	705 [257-1435]	596 [181-1450]	625 [224-1472]	0,9
BNP > 100 ng/L, n(%)	19 (100)	11 (100)	77 (91,7)	88 (92,6)	0,4
BNP > 400 ng/L, n(%)	15 (78,9)	9 (81,8)	68 (80,9)	77 (81)	<0,05
CRP (mg/L)	9,5 [2-42]	2 [1-13]	13 [4-53]	10 [3-50]	0,06
CRP > 10 mg/L, n(%)	10 (52,6)	3 (27,3)	48 (57,1)	51 (53,7)	<0,05
Clairance créatinine (mL/min)	54 ± 21	51 ± 24	52 ± 28	52 +/- 28	0,9
Insuffisance rénale modérée < 60 mL/min, n(%)	12 (63,2)	7 (63,6)	49 (58,3)	56 (58,9)	<0,05
Insuffisance rénale sévère < 30 mL/min, n(%)	3 (15,8)	2 (18,2)	22 (26,2)	24 (5,3)	<0,05
<b>Données ECG à l'admission</b>					
ECG vus n(%)	16 (84)	10 (90)	72 (85)	82 (86)	0,9
Surélévation du segment ST, n(%)	4 (21)	0	2 (2,4)	2 (2,1)	<0,05
Dépression du segment ST, n(%)	4 (21)	1 (9,1)	6 (7,1)	7 (7,4)	<0,05
Inversion de l'onde T, n(%)	3 (15,8)	1 (9,1)	14 (16,7)	15 (15,8)	<0,05
BBG, n(%)	3 (15,8)	1 (9,1)	9 (10,7)	10 (10,5)	0,08
onde Q, n(%)	7 (43,7)	2 (20)	16 (21,9)	18 (18,9)	<0,05
Troubles du rythme	1 (5,2)	6 (54,5)	7 (8,3)	13 (13)	<0,05

ventriculaires et/ou supra-ventriculaires n(%)					
HVG n(%)	1 (6,2)	2 (20)	18 (24,7)	20 (21)	<0,05
Troubles de la conduction n(%)	5 (31,2)	3 (30)	23 (31,5)	26 (27,4)	<0,05
Signes ECG d'ischémie myocardique, n(%)	14 (73,7)	4 (36,4)	35 (31,5)	39 (41)	<0,05

Les patients présentant un IDM de type 1 avaient plus souvent un antécédent de coronaropathie que les type 2 et dommage myocardique.

Les patients du groupe « dommage myocardique » étaient significativement plus âgés.

La proportion de patients diabétiques et aux antécédents d'ACFA était plus importante dans la population présentant un IDM de type 2 que dans les deux autres groupes de population, alors que la proportion de BPCO était moins importante.

A noter la grande prévalence de patients diabétiques, particulièrement parmi les patients présentant un IDM de type 2.

D'un point de vue clinico-biologique, on recensait moins de patients présentant une insuffisance rénale modérée ou une insuffisance cardiaque clinique dans le groupe dommage myocardique mais plus d'insuffisance rénale sévère.

La très grande majorité des patients des trois groupes présentaient des valeurs de BNP élevées (> 400 ng/L).

En comparaison avec les patients présentant un IDM de type 1 ou 2, ceux du groupe dommage myocardique étaient plus fréquemment fébrile avec une majorité de taux de CRP > 10mg/L; en état de choc ou en insuffisance rénale sévère.

Les patients présentant un IDM de type 2 étaient plus tachycardes.

La majorité des dosages de cTn dans les trois groupes revenaient élevés dès le premier dosage. ( $p < 0,05$ ) et les pics de concentration de cTn étaient plus élevés chez les patients atteints d'un IDM de type 1 que dans les deux autres entités cliniques. Le délai médian entre le premier contact médical et le dosage de cTn était inférieur à 1 heure pour les patients des trois groupes.

Chez la majorité des patients présentant un IDM de type 1, nous observons, de manière significative, une proportion plus importante de signes ECG d'ischémie myocardique. Nous observons également des troubles du rythme ventriculaires et/ou supra ventriculaires sur plus de la moitié des ECG vus des patients présentant un IDM de type 2.

Si l'on raisonne en terme d'IDM type 1 (n=19) et « non IDM de type 1 » (c'est à dire IDM type 2 et dommage myocardique, n=95), les patients présentant un IDM de type 1 étaient majoritairement des hommes et les autres étaient majoritairement des femmes.

Les patients atteints d'un IDM de type 1 avaient plus souvent un antécédent de coronaropathie alors que les patients « non IDM de type 1 » présentaient relativement plus de comorbidité autre (diabète, ACFA, BPCO, chirurgie).

D'un point de vue clinico-biologique, la proportion de patients en insuffisance cardiaque clinique ou

en insuffisance rénale modérée ou sévère était plus importante chez les patients présentant un IDM de type 1. Au contraire, chez les patients du groupe « non IDM de type 1 », on observait plus fréquemment d'autres caractéristiques cliniques comme une fièvre, un état de choc ou des symptômes neurologiques. (**Tableau 9**)

Concernant les données ECG, les patients présentant un IDM de type 1 était plus susceptibles de présenter un sus ou un sous-décalage du segment ST, on ne retrouvait de surélévation du segment ST chez aucun des patients atteints d'un IDM de type 2.

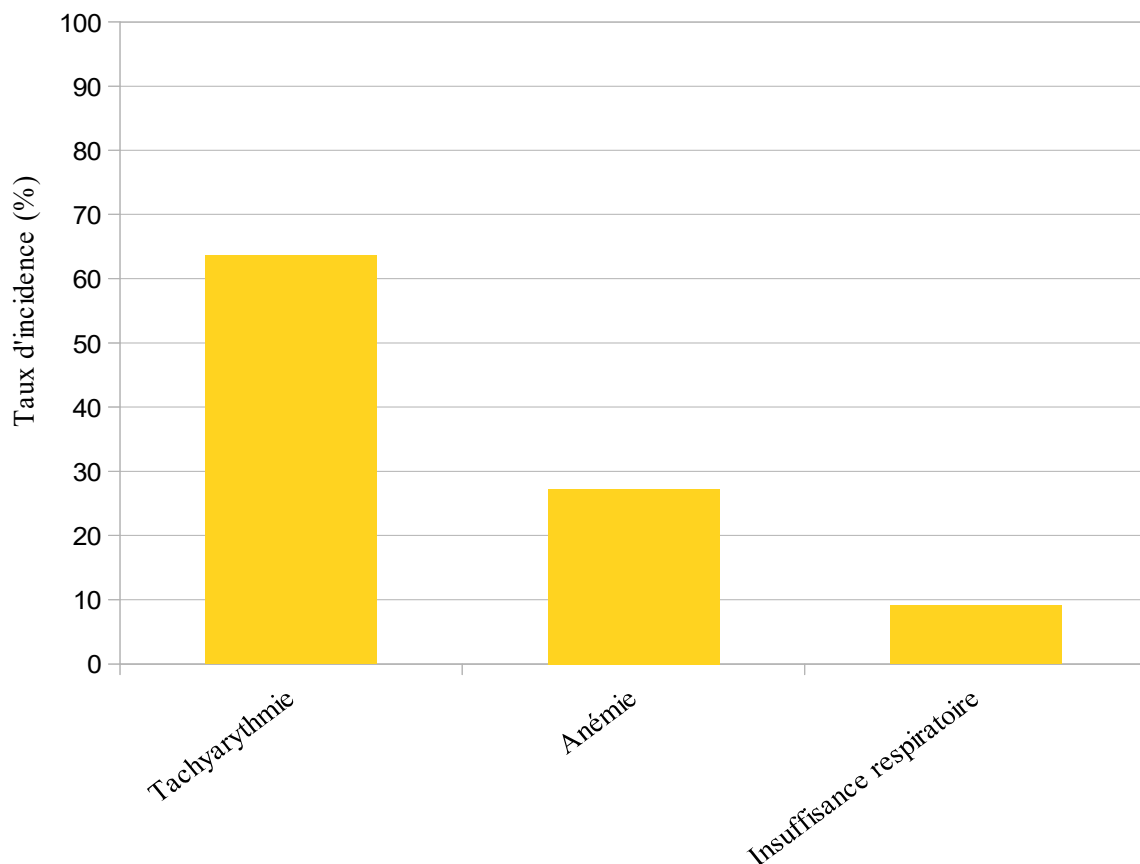
On retrouvait un sus-décalage ST chez deux de nos patients avec dommage myocardique et des signes ECG en faveur d'une ischémie myocardique chez 35 d'entre eux, ce qui n'est pas cohérent, nous l'expliquerons par la suite dans la discussion.

La tachyarythmie, l'anémie et l'insuffisance respiratoire étaient les pathologies sous-jacentes les plus courantes de l'IDM de type 2.

Nous observions dans nos résultats, qu'aucun des patients ayant eu au moins un résultat de cTn élevé n'avait finalement présenté de bradyarythmie, dissection aortique, hypo/hypertension artérielle ou encore de choc. (**Figure 7**)

Le **tableau 10** montre que les pathologies sous-jacentes les plus courantes du dommage myocardique étaient le sepsis (25%), l'insuffisance cardiaque (19%), les pathologies neurologiques aiguës et les pathologies digestives non infectieuses (9,5% pour les deux).

Les étiologies multifactorielles étaient les plus fréquentes.



**Figure 7.** Pathologies sous-jacentes de l'IDM de type 2.

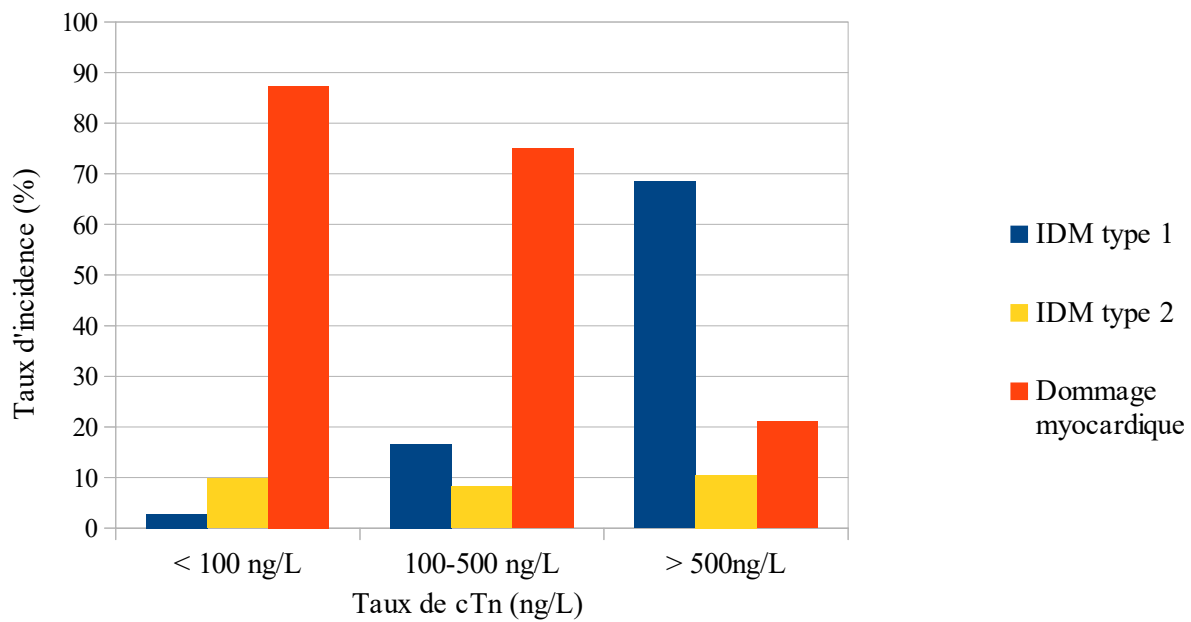
**Tableau 10. Pathologies sous-jacentes du dommage myocardique (n=84)**

<b><u>ETIOLOGIES</u></b> <b><u>CARDIAQUES (n=18)</u></b>	<b><u>ETIOLOGIES</u></b> <b><u>SYSTEMIQUES (n=31)</u></b>	<b><u>ETIOLOGIES</u></b> <b><u>INDETERMINEES (n=35)</u></b>
<b>Insuffisance cardiaque:</b> 16 patients (19%)	<b>Pathologie infectieuse (sepsis):</b> 21 patients (25%)	<b>Chirurgie extra-cardiaque:</b> 3 patients (3,6%)
<b>Thérapeutiques cardio-toxiques:</b> 0 patient	<b>Embolie pulmonaire:</b> 1 patient (1,2%)	<b>Douleur thoracique pariétale / aspécifique:</b> 5 patients (5,9%)
<b>Péri/myocardite:</b> 2 patients (2,4%)	<b>Insuffisance rénale:</b> 1 patient (1,2%)	<b>Pathologies digestives non infectieuses:</b> 8 patients (9,5%)
<b>Electrisation:</b> 0 patient	<b>Pathologie neurologique aigüe:</b> 8 patients (9,5%)	<b>Troubles neurologiques aspécifiques:</b> 6 patients (7,1%)
<b>Cardiomyopathie:</b> 0 patient	<b>Pathologie infiltrative:</b> 0 patient	<b>Néoplasie:</b> 3 patients (3,6%)
<b>Syndrome de Tako-Tsubo:</b> 0 patient	<b>Exercice physique intense:</b> 0 patient	<b>Décompensation diabétique:</b> 4 patients (4,8%)
<b>Cardioversion :</b> 0 patient		<b>Troubles ioniques/ INR:</b> 1 patient (1,2%)
		<b>Pathologies ORL:</b> 0 patient
		<b>Autres:</b> 5 patients (5,9%)

Lorsque l'on compare les trois entités cliniques en fonction du taux de cTn, on remarque que les résultats les plus élevés étaient obtenus pour les IDM de type 1 et les plus faibles pour le dommage myocardique, comme déjà retrouvé au *tableau 9*.

La proportion d' IDM de type 1 augmente avec les valeurs de cTn, tandis que la proportion de dommage myocardique diminue et que la proportion d'IDM de type 2 reste sensiblement la même quelque soit la valeur de la cTn. (*Figure 8*)



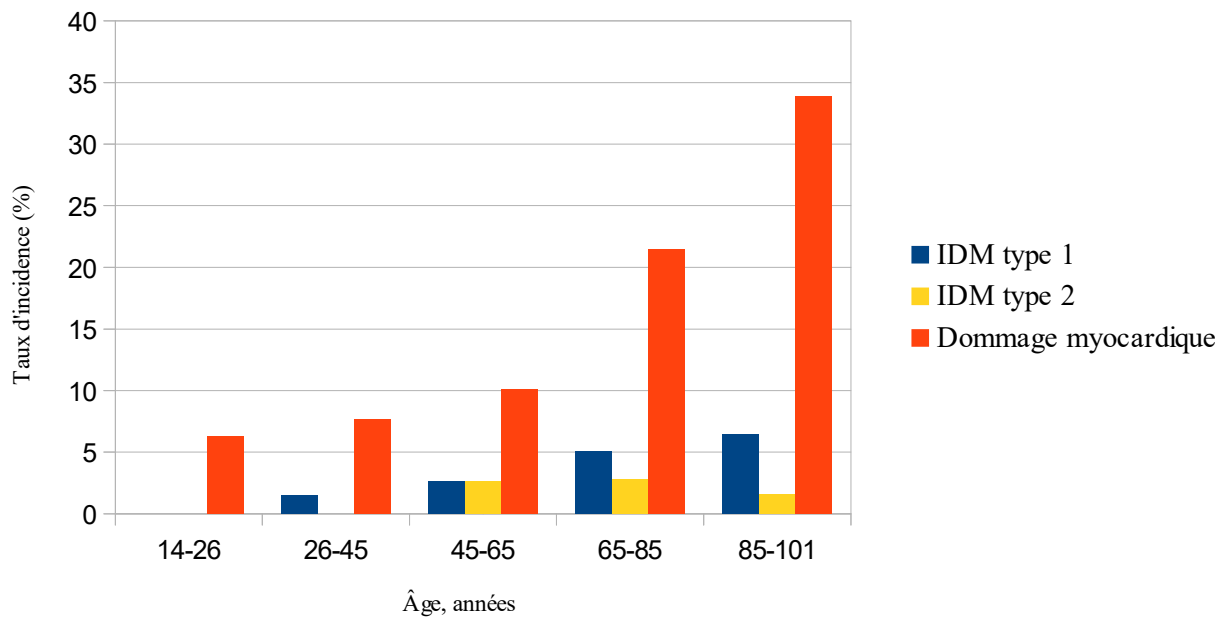


**Figure 8.** Proportion d'IDM type 1, IDM type 2 et dommage myocardique selon le taux de cTn (ng/L).

Les patients, quel que soit leur âge, présentaient une incidence plus élevée de dommage myocardique que d'IDM de type 1 ou de type 2.

Le diagnostic d'IDM de type 1 était tout de même significativement plus fréquent que celui d'IDM de type 2 à partir de 65 ans ( $p < 0,05$ ).

Le taux d'incidence de l'IDM de type 1 ainsi que du dommage myocardique augmentait avec l'âge alors que le taux d'incidence de l'IDM de type 2 restait sensiblement le même ( $p < 0,05$ ). (**Figure 9**)

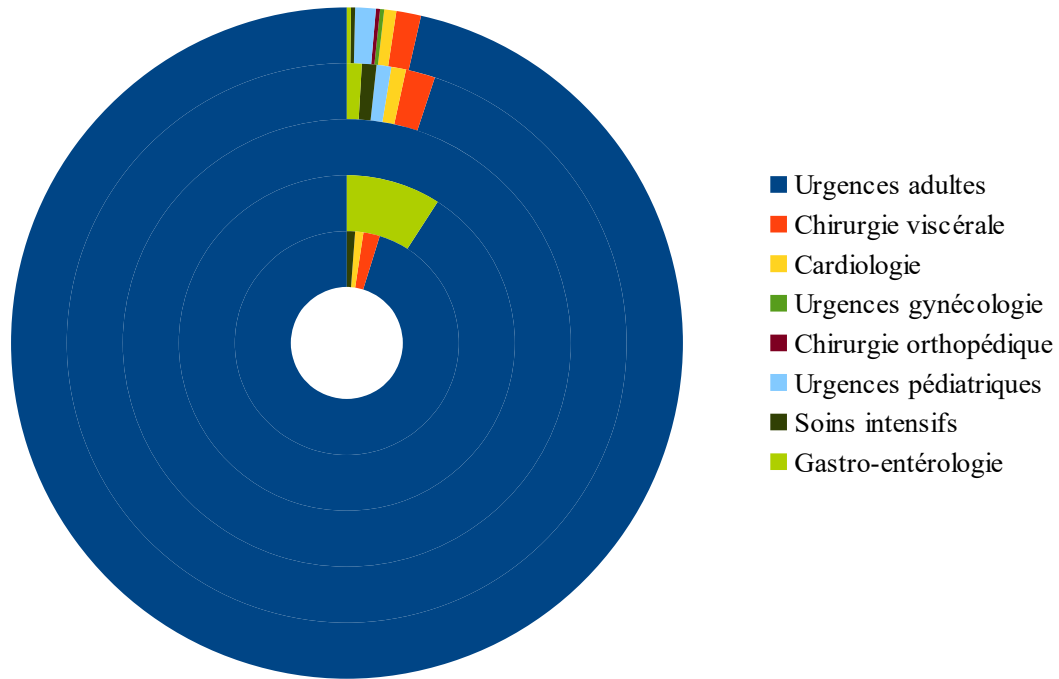


**Figure 9.** Proportion d'IDM de type 1, IDM de type 2 et de dommmage myocardique parmi l'ensemble des patients inclus en fonction de l'âge.

## **C. Causes d'élévation de la cTn et facteurs associés**

### **1. Lieux de dosage de la cTn**

La grande majorité des dosages de cTn, qu'ils reviennent élevés ou normaux ou bien qu'ils correspondent aux IDM de type 1 et 2 ou au dommmage myocardique, a été réalisé dans le service des urgences du CHGM. (*Figure 10*)



**Figure 10. Lieux de dosage de la cTn, tous dosages confondus, pour les dosages de cTn élevés, pour l'IDM de type 1, de type 2 et le dommage myocardique.**

Ligne 1 (extérieure) : tous dosages de cTn confondus.

Ligne 2 : au moins un dosage de cTn élevé.

Ligne 3 : IDM type 1.

Ligne 4 : IDM type 2.

Ligne 5 : Dommage myocardique.

## 2. Motifs de dosage de la cTn

Chez un seul des patients dont le résultat de cTn était revenu élevé, le motif de dosage de cTn n'a pas été retrouvé. La présentation clinique des patients chez lesquels au moins un dosage de cTn a été effectué était très variée (*Figure 11*).

Au total, 342 patients (67,3%) ont présenté une symptomatologie cardiaque (ou pouvant évoquer une étiologie cardiaque sans forcément évoquer une suspicion de SCA) motivant le dosage de cTn (douleur thoracique typique ou atypique ou symptômes cardiologiques atypiques pouvant être considérés comme des équivalents ischémiques à savoir : dyspnée, anomalies retrouvées par le prescripteur à l'ECG, malaise, palpitations, asthénie, cTn élevée en ville, suspicion d'insuffisance cardiaque). (2)

Parmi eux, seuls 27,8 % présentaient une probabilité pré-test d'IDM élevée, c'est à dire une douleur

thoracique (3,3% typique et 24,4% atypique), suivis de symptômes cardiologiques atypiques pouvant être considérés comme des équivalents ischémiques (2) (39,5%) dont les principaux retrouvés sont : la dyspnée (13,6 %), un malaise (12,2%) et des anomalies à l'ECG (7,3%).

On peut donc dire qu'une large proportion de patients (n=166, 32,7%) ne présentait aucun symptôme cardiaque à leur admission ou bien d'autres symptômes très variés ayant motivé le dosage de la cTn (HTA, douleur abdominale, arrêt cardio-respiratoire, état de choc, bilan de chirurgie extra-cardiaque (bilans pré et post op), suspicion de pathologie neurologique aigüe, confusion, chutes, autres).

Dans le détail et par ordre décroissant, les principaux motifs de dosage de la cTn pour l'ensemble de la population, que le résultat de cTn revienne normal ou élevé, étaient les suivants : douleur thoracique atypique (24,4%), dyspnée (13,6%), malaise (12,2%), douleur abdominale (11,4%), suspicion de pathologie neurologique aigüe (7,5%) et ECG considéré comme anormal par le prescripteur du dosage de cTn (7,3%). La douleur thoracique typique ne représentait que 3,3% des motifs de dosage de la cTn.

Les patients présentant au moins un résultat de cTn élevé étaient plus susceptibles de présenter à l'admission : une douleur thoracique (19,3% dont 6,1% typique;  $p<0,05$ ) mais également une grande variété de symptômes moins typiques dont les principaux étaient les suivants : une dyspnée (30,7%), des anomalies retrouvées à l'ECG (14,9%), une douleur abdominale (4,4%), un malaise (4,4%), une confusion (4,4%) ou une suspicion de pathologie neurologique aigüe (4,4%) pour les principaux ( $p<0,05$ ). (**Figure 11**)

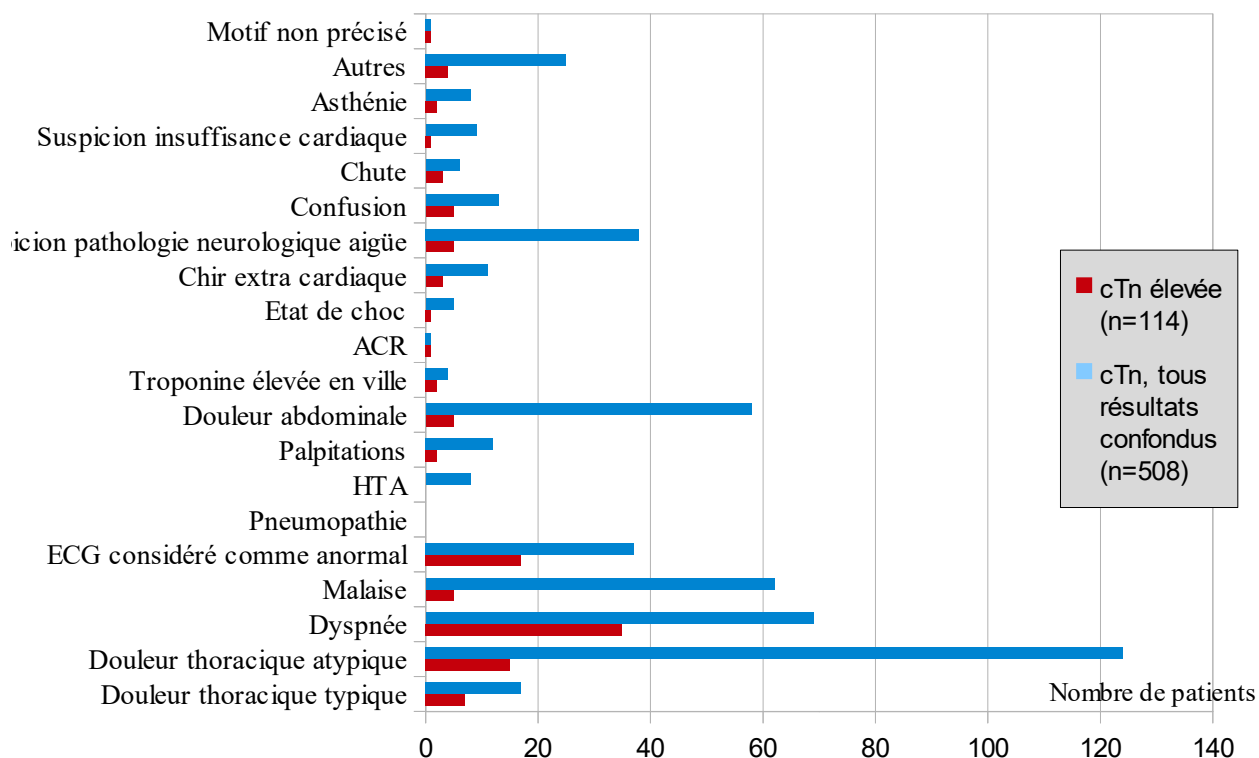
La plupart des dosages de cTn revenaient donc élevés lorsque leur réalisation était motivée par l'existence d'une dyspnée, d'une douleur thoracique et d'anomalies ECG.

Au total, 86 patients (75,4%) du groupe avec un résultat de cTn élevé (n=114) ont présenté une symptomatologie cardiaque (ou pouvant évoquer une éventuelle étiologie cardiaque, sans forcément suspecter un SCA notamment par l'existence de symptômes cardiologiques atypiques pouvant être considérés comme des équivalents ischémiques)(2)

Parmi eux, seuls 19,3% des dosages de cTn élevés étaient effectués dans des conditions pré-test de SCA fortes (douleur thoracique : 6,1% typique et 13,2% atypique), et 56 % étaient demandés face à des symptômes pouvant être considérés comme équivalents ischémiques, notamment devant une dyspnée (30,7% des résultats de cTn élevés).

Le quart restant des patients (n=28, 24,5%) ayant une cTn élevée à l'admission avait une présentation clinique très variée, non cardiovasculaire, équivalente à une suspicion clinique de SCA pré-test faible.

Autrement dit, seuls 86 des 342 dosages de cTn (25,1%) ayant été motivé par l'existence d'une symptomatologie cardiaque sont revenus élevés.



**Figure 11: Présentations cliniques des patients chez lesquels au moins un dosage de cTn était effectué (n=508) et revenait élevé (n=114).**

La valeur moyenne de la cTn revenait plus élevée lorsque les motifs de dosage de la cTn étaient principalement, par ordre décroissant : une douleur thoracique typique, atypique, des anomalies ECG, une dyspnée, une AEG ou enfin un dosage de cTn revenu élevé en ville.

Elle était très élevée (>500ng/L) uniquement lorsque le dosage était motivé par l'existence d'une douleur thoracique typique et moyennement élevée lorsque les patients présentaient une douleur thoracique atypique, une dyspnée, des anomalies ECG, une asthénie ou bien une valeur de cTn élevée en ville.

Pour tous les autres motifs de dosage de cTn, la valeur moyenne obtenue était faiblement élevée (inférieure à 30 ng/L) voire normale. (*Tableau 11*)

<b>Tableau 11. Valeur moyenne de cTn (ng/L) par motif de dosage de la cTn</b>	
<b>Motifs de dosage de la cTn</b>	<b>Valeur moyenne de cTn (ng/L)</b>
Douleur thoracique typique	1374.12 (+/-4099)
Douleur thoracique atypique	409.45 (+/-4113)
Dyspnée	334.64 (+/-2149,4)
Malaise	9,45 (+/-21,48)
ECG considéré comme anormal	400.05 (+/-1481,9)
HTA	6,63 (+/-5,5)
Palpitations	14.67 (+/-19,1)
Douleur abdominale	8,1 (+/-8,06)
cTn élevée en ville	107,7 (+/-186,9)
ACR	19 (+/-0)
Etat de choc	18 (+/-19,2)
Chirurgie extra-cardiaque	13,45 (+/-9,5)
Suspicion de pathologie neurologique aiguë	14,74 (+/-39,8)
Confusion	28,77 (+/-4,35)
Chutes	12,67 (+/-7,76)
Suspicion insuffisance cardiaque	15,89 (+/-13,99)
Asthénie	224,37 (+/-590,8)
Autres	13,92 (+/-16,65)

La moitié des patients atteints d'IDM de type 1 s'étaient présentés avec une douleur thoracique (50%) dont 27,8% avec une douleur thoracique angineuse typique.

Chez seulement 15,5% des patients présentant un dommage myocardique, la cTn avait été dosée en raison de l'existence d'une douleur thoracique. Celle-ci était caractérisée comme douleur angineuse typique pour 2,4% de ces patients. (**Figure 12**)

La douleur thoracique atypique correspondait à 22,2% des diagnostics d'IDM de type 1, contre 13,1% des diagnostics de dommage myocardique.

Aucun des patients atteints d'IDM de type 2 n'a présenté de douleur thoracique, typique ou non.

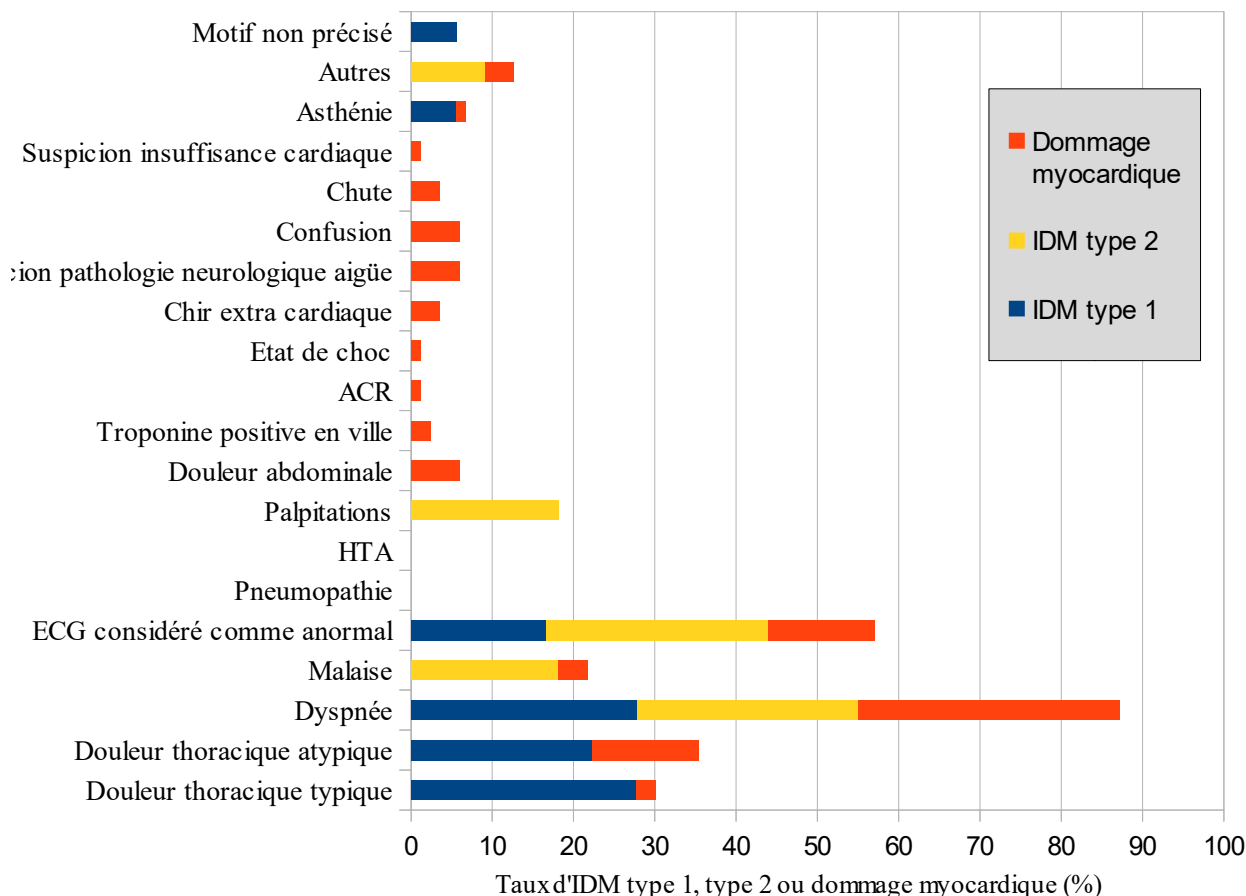
D'autres symptômes cliniques atypiques, ou équivalents ischémiques, étaient présentés par les patients des trois groupes, en proportion variable, à savoir: une dyspnée ou bien une asthénie ; mais également des anomalies ECG. (**Figure 12**)

Un malaise avait motivé le dosage de cTn pour 18,2% des IDM de type 2 et 3,6% des dommages myocardiques.

La présentation clinique restait cependant très variée.

Ainsi, les patients présentant un dommage myocardique présentaient également de nombreux autres symptômes atypiques incluant notamment : une douleur abdominale, une suspicion de pathologie neurologique aiguë ou encore une confusion (5,9% pour les trois motifs).

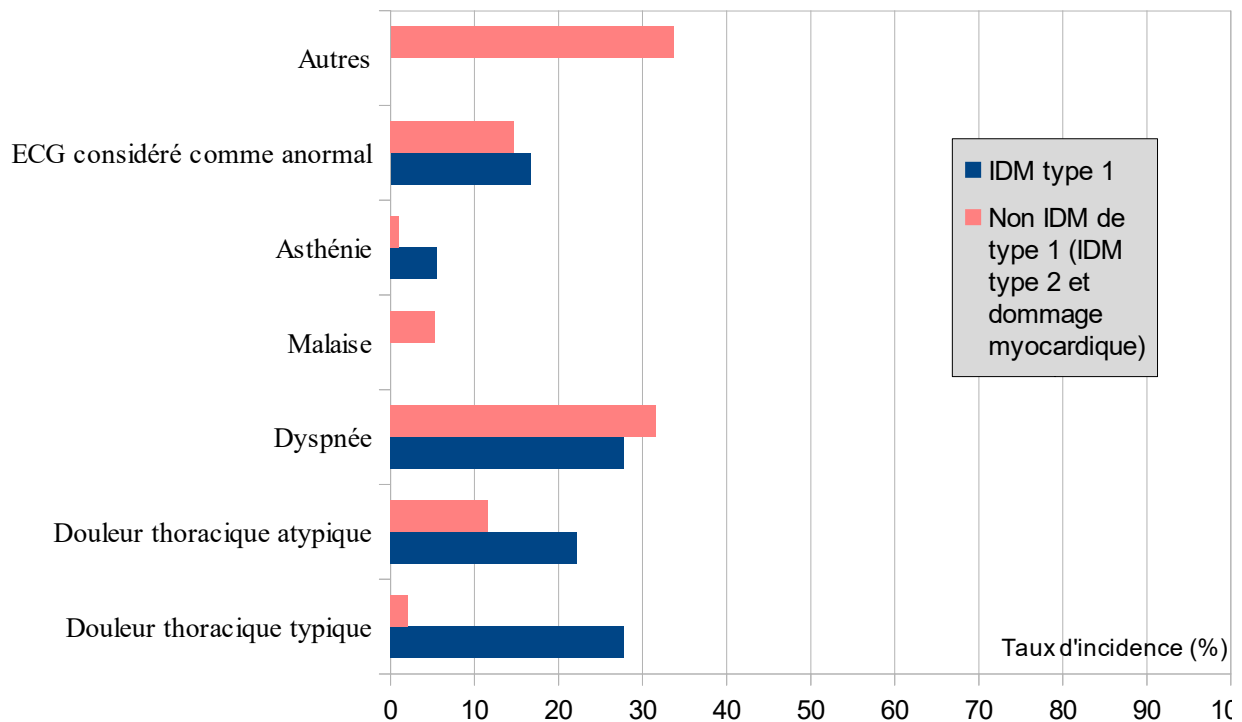
18% des dosages de cTn chez les patients atteints d'IDM de type 2 étaient motivés par l'existence de palpitations. (*Figure 12*)



**Figure 12. Motifs de dosage cTn selon le type d'IDM ou dommage myocardique.**

En d'autres termes, si l'on raisonne en terme d'IDM type 1 et « non IDM de type 1 », on observe que la majorité des patients atteints d'un IDM de type 1 ont présenté soit une douleur thoracique dans 50% des cas, soit un équivalent ischémique à type de dyspnée ou asthénie, soit des anomalies ECG (les 50% restants). (*Figure 13*)

Alors que les patients du groupe « non IDM de type 1 » étaient plus susceptibles de présenter des symptômes autres, très variés, pour plus d'un tiers d'entre eux (33,7%). (*Figure 13*)



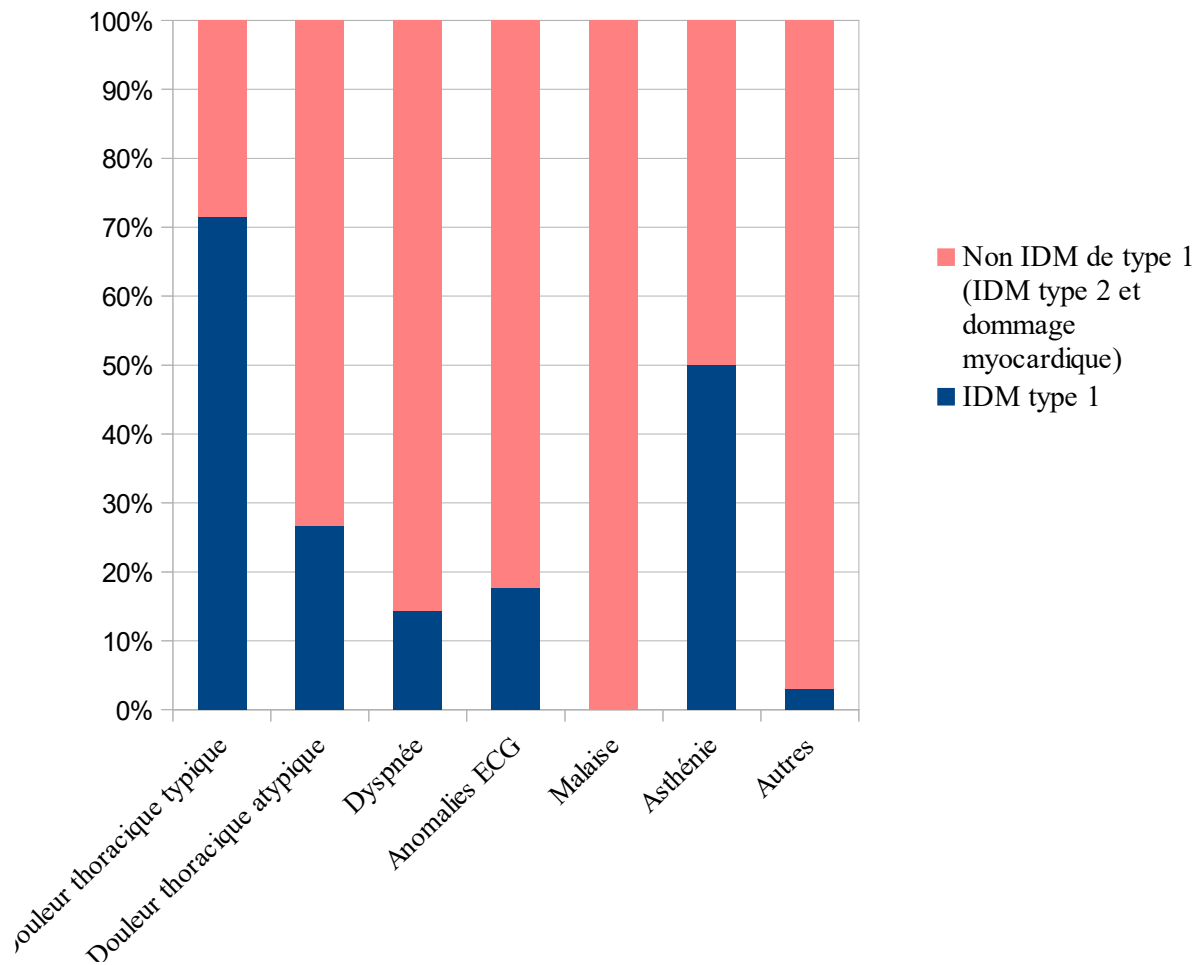
**Figure 13. Présentations cliniques des patients présentant un IDM de type 1 ou non, et ayant au moins une cTn élevée.**

Parmi les cTn élevées, 71% des patients ayant présenté une douleur thoracique typique (c'est à dire avec une probabilité pré-test de SCA élevée) se sont vus attribués le diagnostic d'IDM de type 1 mais si la cTn était dosée pour un autre motif que celui de douleur thoracique typique, la probabilité de diagnostic d'IDM de type 1 était très faible par rapport à l'ensemble des diagnostics différentiels. **(Figure 14)**

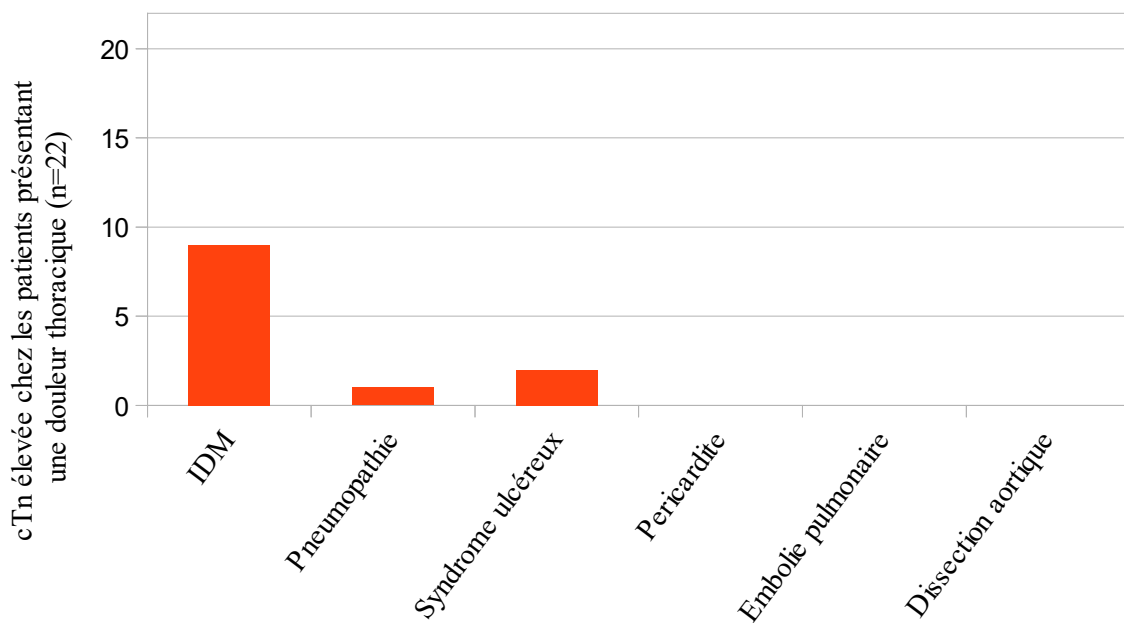
La majorité (60,9%) des patients présentant une douleur thoracique et au moins une cTn élevée présentait in fine un des six diagnostics recherchés dans le cadre sémiologique de la douleur thoracique (151) et un diagnostic final d'IDM était posé, pour quasiment la moitié d'entre eux.

Nous n'observons pas de péricardite, ni d'embolie pulmonaire, ni de dissection aortique. **(Figure 15)**





**Figure 14.** Diagnostic final des dosages de cTn élevés, selon la présentation clinique du patient au moment du dosage.



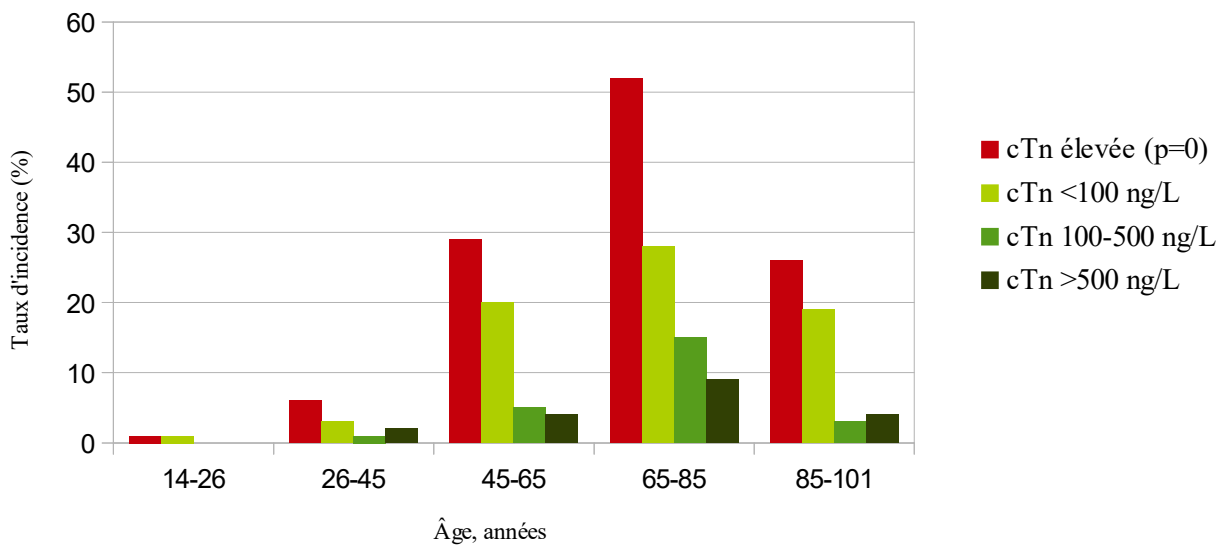
**Figure 15:** Diagnostic final chez les patients ayant au moins une cTn élevée lorsque celle-ci était dosée pour une douleur thoracique.

### 3. Valeurs de cTn et âge

La proportion de cTn élevée augmentait avec l'âge jusqu'à 85 ans, ensuite on observait une décroissance ; avec une incidence significativement plus importante de dosages élevés entre 65 et 85 ans (52% soit plus de la moitié de l'ensemble des dosages de cTn revenus élevés ;  $p < 0,05$ )

Pour toutes les classes d'âge, les valeurs des dosages de cTn élevés étaient majoritairement comprises entre la limite de référence supérieure du 99ème percentile (soit 15,6 ng/L pour les femmes, et 34,2 ng/L pour les hommes) et 100 ng/L (62,3% des dosages de cTn revenus élevés,  $p < 0,05$ ).

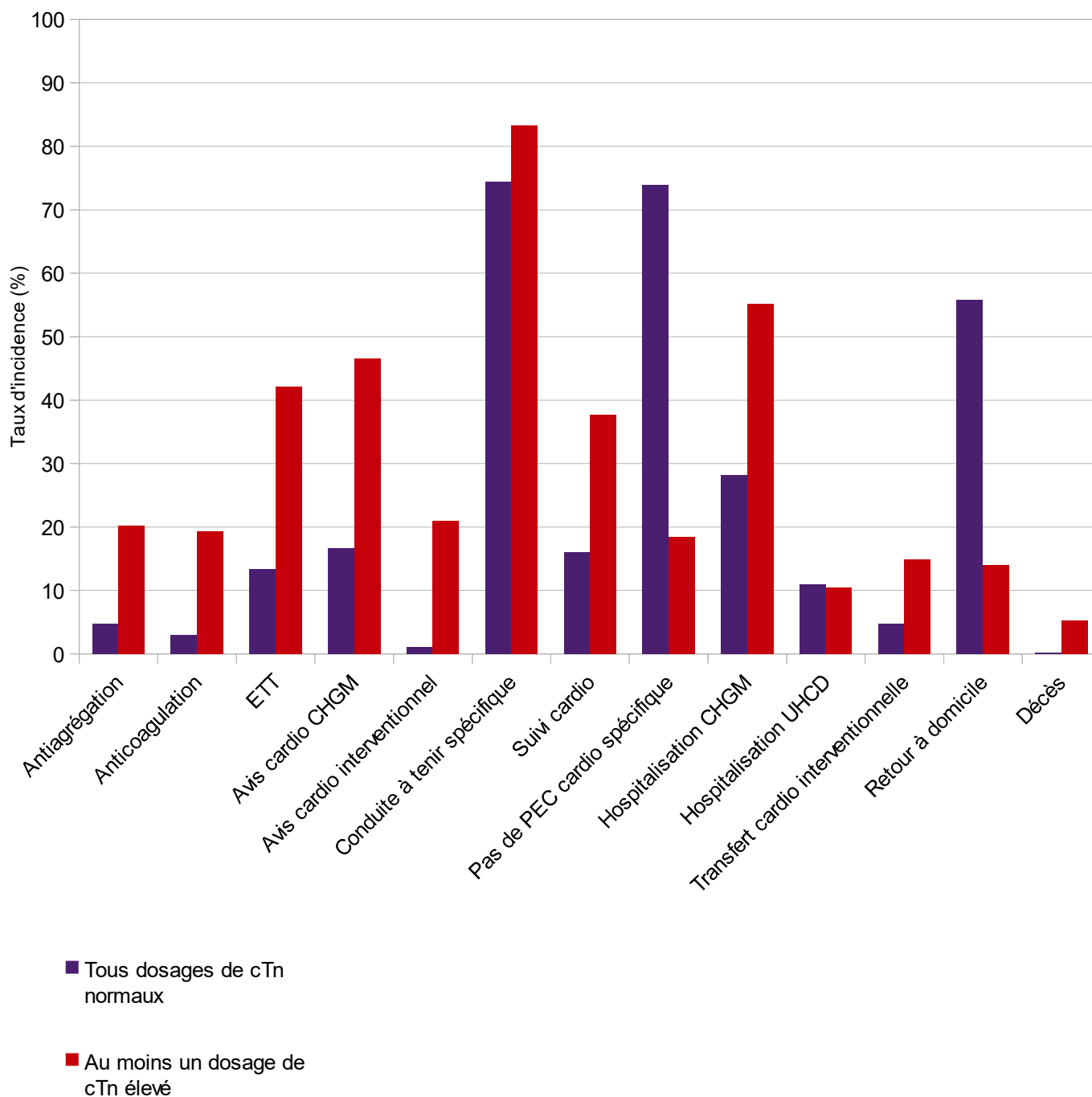
La majorité des dosages dont les valeurs étaient comprises entre 100 et 500 ng/L ou bien supérieures à 500ng/L, était retrouvée entre 65 et 85 ans. (**Figure 16**)



**Figure 16.** Prévalence de l'élévation de cTn en fonction de l'âge.

## D. Prise en charge, orientation et devenir des patients

### 1. Prise en charge cardiologique selon l'élévation ou non de la cTn



**Figure 17 :** Orientation et prise en charge des patients selon l'existence d'au moins un dosage de cTn élevé lors du parcours.

La majorité des patients, qu'ils aient obtenu un résultat de cTn normal ou bien élevé ; ont bénéficié d'une conduite à tenir spécifique en fonction de leur pathologie sous-jacente (respectivement 74,4% et 83,3%,  $p<0,05$ ) mais nos résultats montrent qu'il existait de grandes divergences dans la prise en charge cardiologique ainsi que dans l'orientation finale, entre ces deux groupes de patients. (**Figure 17**)

En comparaison avec les patients avec un résultat de cTn normal, ceux avec un résultat de cTn élevé étaient beaucoup plus susceptibles de recevoir un traitement par antiagrégant plaquettaire et/ou anticoagulant (20,2% vs 4,8% pour l'anti-agrégation plaquettaire,  $p<0,05$  et 19,3% vs 3% pour l'anticoagulation,  $p<0,05$ ) ou bien de bénéficier de l'avis d'un cardiologue du CHGM (46,5% vs 16,7%,  $p<0,05$ ) ou de celui d'un cardiologue interventionnel (21% vs 1%,  $p<0,05$ ).

De même, la réalisation d'ETT chez les patients avec un résultat de cTn élevé était beaucoup plus fréquente (respectivement 42,1% vs 13,4%,  $p<0,05$ ).

Enfin, un suivi cardiologique à distance de la prise en charge hospitalière était mis en place pour 38 % des patients présentant un dosage de cTn élevé, contre 16% des patients seulement dans l'autre groupe. ( $p<0,05$ ) (**Figure 17**)

Concernant le devenir de la population, les patients avec des dosages élevés de cTn étaient plus susceptibles d'être hospitalisés (55% au CHGM, 10% en UHCD,  $p<0,05$ ) ou transférés en cardiologie interventionnelle (15%,  $p<0,05$ ), alors que plus de la moitié des patients avec des dosages normaux de cTn retournait à domicile (56%,  $p<0,05$ ).

Le taux de décès toutes causes confondues pendant le séjour était plus important lorsque le dosage de cTn était élevé (5,3%,  $p<0,05$ ). (**Figure 17**)

## **2. Influence de la valeur du dosage de cTn sur la prise en charge**

Les patients présentant une cTn élevée au-delà de 500ng/L étaient beaucoup plus susceptibles de recevoir un traitement antiagrégant plaquettaire et/ou anticoagulant en comparaison avec les patients présentant une cTn élevée de valeur faible (<100ng/L) ou intermédiaire (entre 100 et 500 ng/L) : respectivement 73,7% vs 7% et 16,8% pour l'anti-agrégation plaquettaire ( $p<0,05$ ) et 68,4% vs 8,4% et 12,5% pour l'anticoagulation ( $p<0,05$ ). (**Figure 18**)

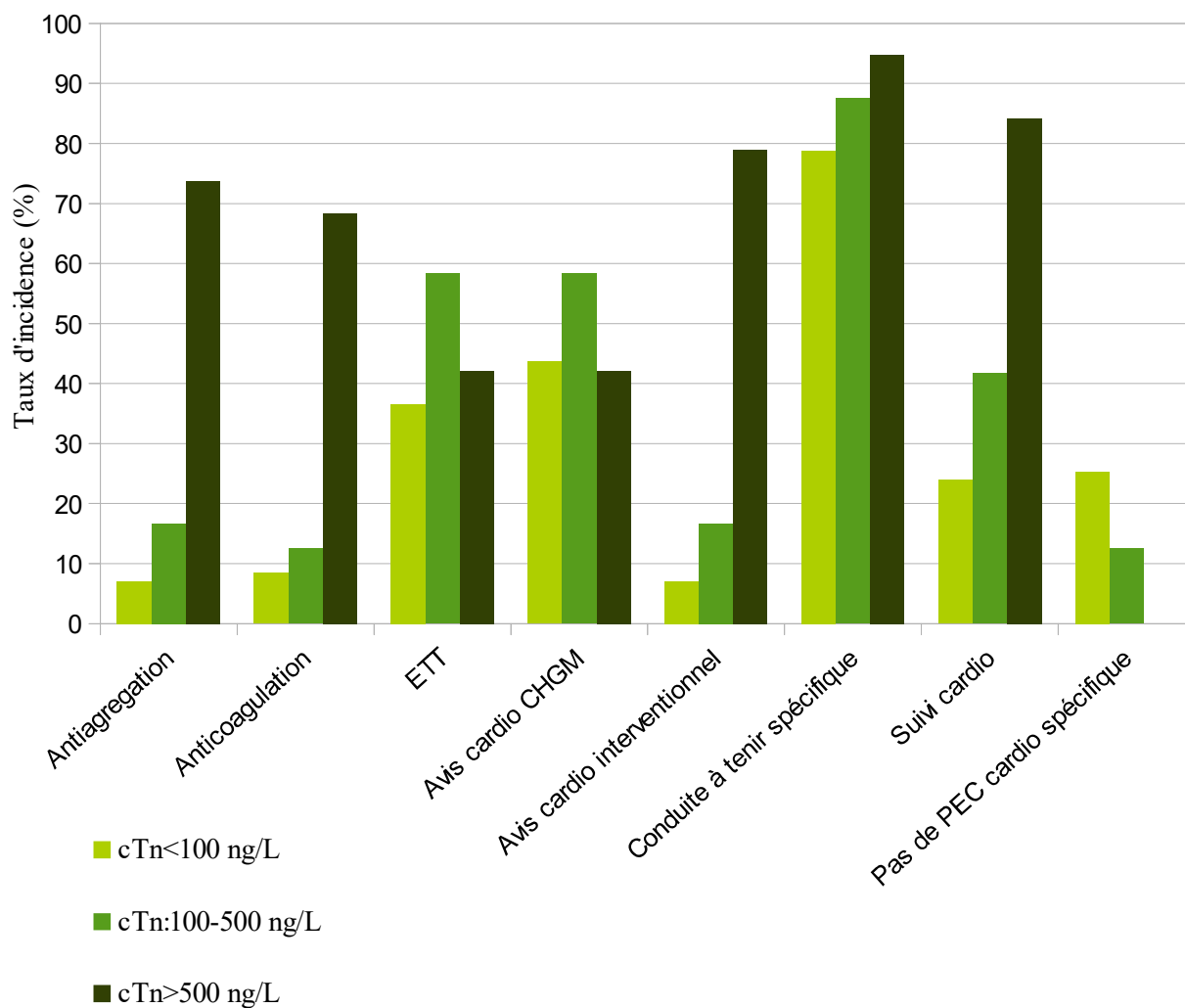
De même, les avis pris auprès d'un cardiologue interventionnel ainsi que le suivi cardiologique à distance de la prise en charge hospitalière étaient beaucoup plus fréquents chez les patients présentant des valeurs très élevées de cTn en comparaison avec les deux autres groupes.

Par contre, les patients présentant des valeurs de cTn faibles ou intermédiaires bénéficiaient d'un plus grand nombre d'avis pris localement auprès du cardiologue du CHGM par rapport au groupe de patients avec valeurs très élevées de cTn. ( $p<0,05$ )

De même, la réalisation d'ETT était plus fréquente lorsque les patients avaient des valeurs intermédiaires de cTn entre 100 et 500 ng/L ( $p<0,05$ ), probablement comme aide à la décision thérapeutique.

En résumé, la majorité des patients avec de faibles taux de cTn (<100 ng/L) ont bénéficié d'une conduite à tenir spécifique en fonction de la pathologie sous jacente qu'ils présentaient mais moins de la moitié ont bénéficié d'une prise en charge cardiologique spécifique, que ce soit en rapport avec le traitement, les avis pris auprès des différents cardiologues et notamment interventionnel (décision de coronarographie), la réalisation d'ETT ou encore le suivi cardiologique à distance.

D'ailleurs, pour 25% d'entre eux, aucune prise en charge cardiologique spécifique n'était mise en place, contrairement notamment aux patients présentant des valeurs très élevées de cTn (>500 ng/L) (0%,  $p < 0,05$ ). (**Figure 18**)

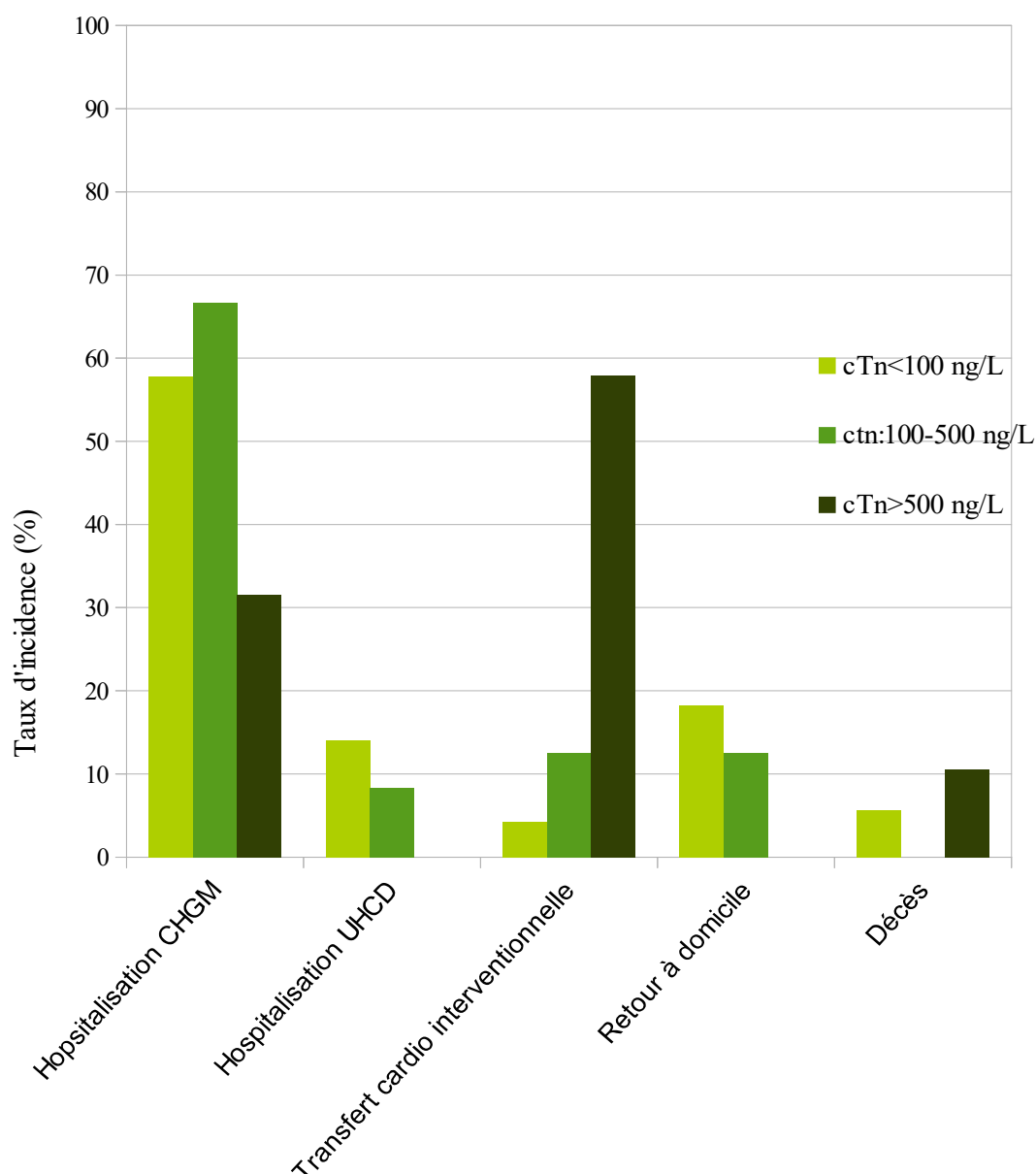


**Figure 18. Prise en charge des patients en fonction des valeurs de cTn (ng/L).**

Concernant le devenir de la population, les patients avec des valeurs de cTn faibles et intermédiaires étaient plus susceptibles d'être hospitalisés au CHGM ( $p < 0,05$ ) ou de retourner à domicile ( $p < 0,05$ ) alors que la majorité des patients avec des valeurs de cTn > 500 ng/L étaient transférés en

cardiologie interventionnelle (58%,  $p < 0,05$ ) et aucun ne retournait à domicile. (*Figure 19*)

Le taux de décès toutes causes confondues pendant le séjour était plus important lorsque les valeurs de cTn étaient supérieures à 500ng/L.



**Figure 19.** Orientation et devenir des patients selon le taux de cTn (ng/L).

### **3. Influence du diagnostic final**

Si l'on compare les patients en fonction de leur diagnostic final (IDM type 1, type 2 ou dommage myocardique), on s'aperçoit que la majorité des patients de chaque groupe a bénéficié d'une conduite à tenir spécifique selon leurs pathologies sous-jacentes mais qu'il existait de grandes divergences dans la prise en charge cardiologique. (*Tableau 12*)

Ainsi, la majorité des patients présentant un IDM de type 1 a reçu un traitement adapté aux recommandations(2) : 84,2% bénéficiaient d'un traitement par anti-agrégant plaquettaire et 78,9%

d'une anticoagulation.

Concernant le groupe de patients IDM de type 2, le recours à l'antiagrégation plaquettaire était très faible (9%) mais 36% recevaient une anticoagulation.

Enfin, une très faible proportion de patients présentant un dommage myocardique étaient traités comme un IDM : 7,1% par antiagrégant plaquettaire et 3,6% par anticoagulation. ( $p < 0,05$ ) (**Tableau 12**)

En d'autres termes, nous pouvons dire que le recours à l'antiagrégation plaquettaire était négligeable en-dehors de l'IDM de type 1.

Par ailleurs, environ 20% des patients présentant un IDM de type 2 ou un dommage myocardique ne bénéficiait d'aucune prise en charge cardiologique spécifique (avis d'un cardiologue, du CHGM ou interventionnel (décision de coronarographie), réalisation d'ETT, traitement à visée cardiologique ou suivi cardiologique à distance). (**Tableau 12**)

**Tableau 12. Prise en charge, devenir et orientation des patients présentant un IDM type 1, type 2 ou un dommage myocardique.**

	IDM type 1 (n=19)	IDM type 2 (n=11)	Dommage myocardique (n=84)	Valeur de p
<b>Traitements:</b>				
Anti-agrégation plaquettaire	16 (84,2)	1 (9,1)	6 (7,1)	<0,05
Anti-coagulation	15 (78,9)	4 (36,4)	3 (3,6)	<0,05
<b>Prise en charge cardiologique:</b>				
Réalisation d'une ETT	8 (42,1)	7 (63,6)	33 (39,3)	<0,05
Avis cardiologue CHGM	8 (42,1)	9 (81,8)	36 (42,9)	<0,05
Avis cardiologue interventionnel	15 (78,9)	2 (18,2)	7 (8,3)	<0,05
Conduite à tenir spécifique	19 (100)	10 (90,9)	66 (78,6)	<0,05
Suivi cardiologique à distance	17 (89,5)	6 (54,5)	20 (23,8)	<0,05
Pas de PEC cardiologique spécifique (traitement, avis, ETT, suivi cardio)	1 (5,3)	2 (18,2)	18 (21,4)	<0,05
<b>Orientation des patients:</b>				
Hospitalisation service de médecine CHGM	7 (36,8)	6 (54,5)	50 (59,5)	<0,05
UHCD CHGM	0	2 (18,2)	10 (11,9)	<0,05
Transfert cardiologie interventionnelle	11 (57,9)	2 (18,2)	4 (4,8)	<0,05
Retour à domicile	1 (5,3)	1 (9,1)	14 (16,7)	<0,05
Décès	0	0	6 (7,1)	<0,05

La majorité des patients atteints d'IDM de type 1 bénéficiaient de l'avis d'un cardiologue interventionnel (78,9%,  $p < 0,05$ ), d'une hospitalisation (89,5%) ainsi que d'un suivi cardiologique à distance (89,5%). Un seul de ces patients retournait à domicile, il s'agissait d'un patient en fin de vie.

Contrairement au groupe 1, la majorité des patients atteints d'IDM de type 2 et de dommage myocardique étaient hospitalisés au CHGM (en service de médecine plus qu'en UHCD). Seuls 54,6% et 23,8% des patients de ces deux groupes étaient suivis par un cardiologue à distance.

Par contre, le taux de réalisation d'ETT ainsi que les avis pris auprès des cardiologues du CHGM étaient significativement plus élevés lorsque les patients présentaient un IDM de type 2 (63,6% et 81,8%,  $p < 0,005$ ) alors que moins de la moitié des patients des deux autres groupes en bénéficiaient, ici aussi probablement comme aide à la décision thérapeutique. (**Tableau 12**)

La proportion de patients présentant un dommage myocardique et ayant bénéficié d'une prise en charge cardiologique spécifique était donc faible, mais non négligeable pour la réalisation d'ETT et les avis pris auprès des cardiologues du CHGM.

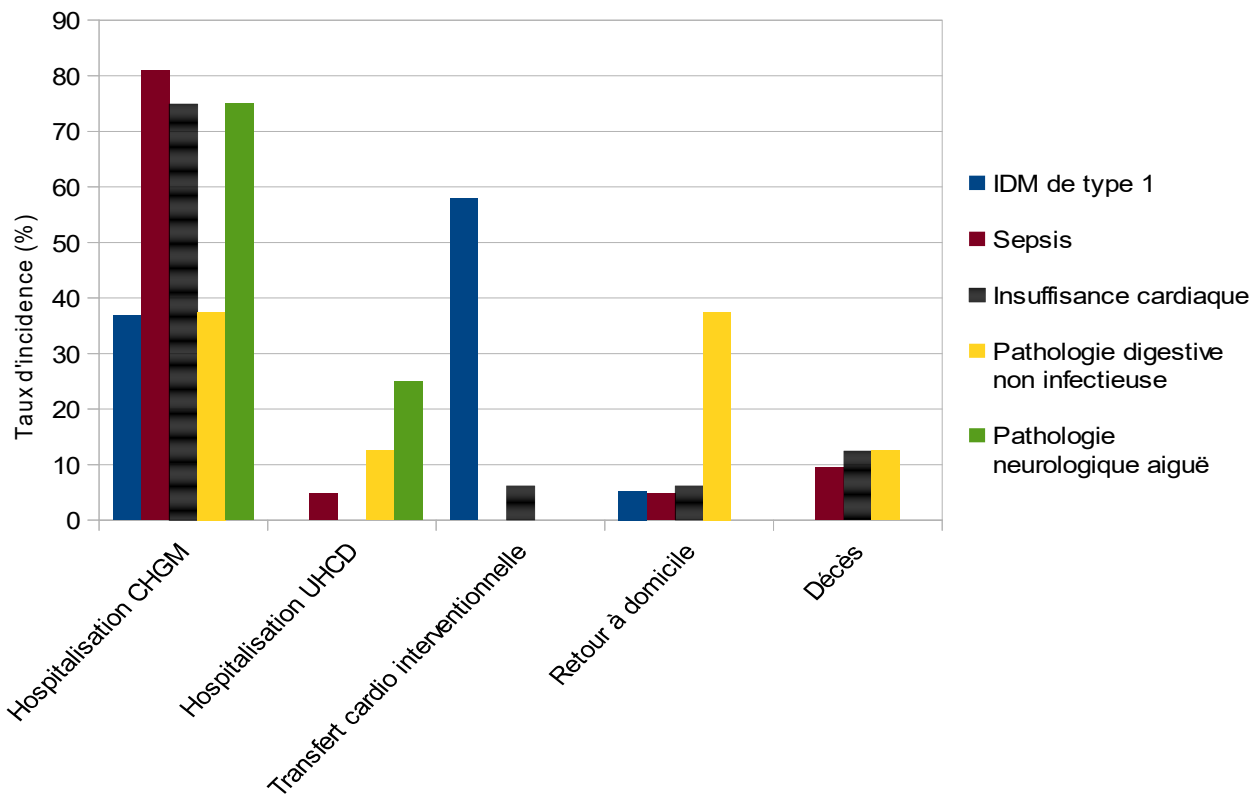
Pour les patients atteints d'un IDM de type 1, on remarque que les résultats concordent avec ceux des patients présentant des valeurs de cTn très élevées ( $> 500\text{ng/L}$ ). Il en est de même pour les patients atteints de dommage myocardique avec ceux obtenant des valeurs faibles de cTn ( $< 100\text{ng/L}$ ).

Ce qui confirme les résultats obtenus en **figure 8**.

En détaillant les trois groupes par pathologie sous-jacente, on s'aperçoit que pour toutes les pathologies autres qu'un IDM de type 1, les patients étaient, pour la majeure partie d'entre eux, hospitalisés au CHGM (en service de médecine plus qu'en UHCD). Une très faible proportion étaient transférés en cardiologie interventionnelle (6,2% des patients présentant une insuffisance cardiaque, 0% pour les autres pathologies,  $p < 0,05$ ).

En terme de mortalité, par ordre décroissant, le décès toutes causes confondues pendant le séjour survenait plus fréquemment lorsque les patients présentaient une pathologie digestive non infectieuse (12,5%,  $p < 0,05$ ), une insuffisance cardiaque (12,5%,  $p < 0,05$ ) ou un sepsis (9,5%,  $p < 0,05$ ). Nous ne recensons aucun décès pendant le séjour chez les patients atteints d'un IDM de type 1 mais ces patients sont le plus souvent transférés à la phase aiguë. (**Figure 20**)





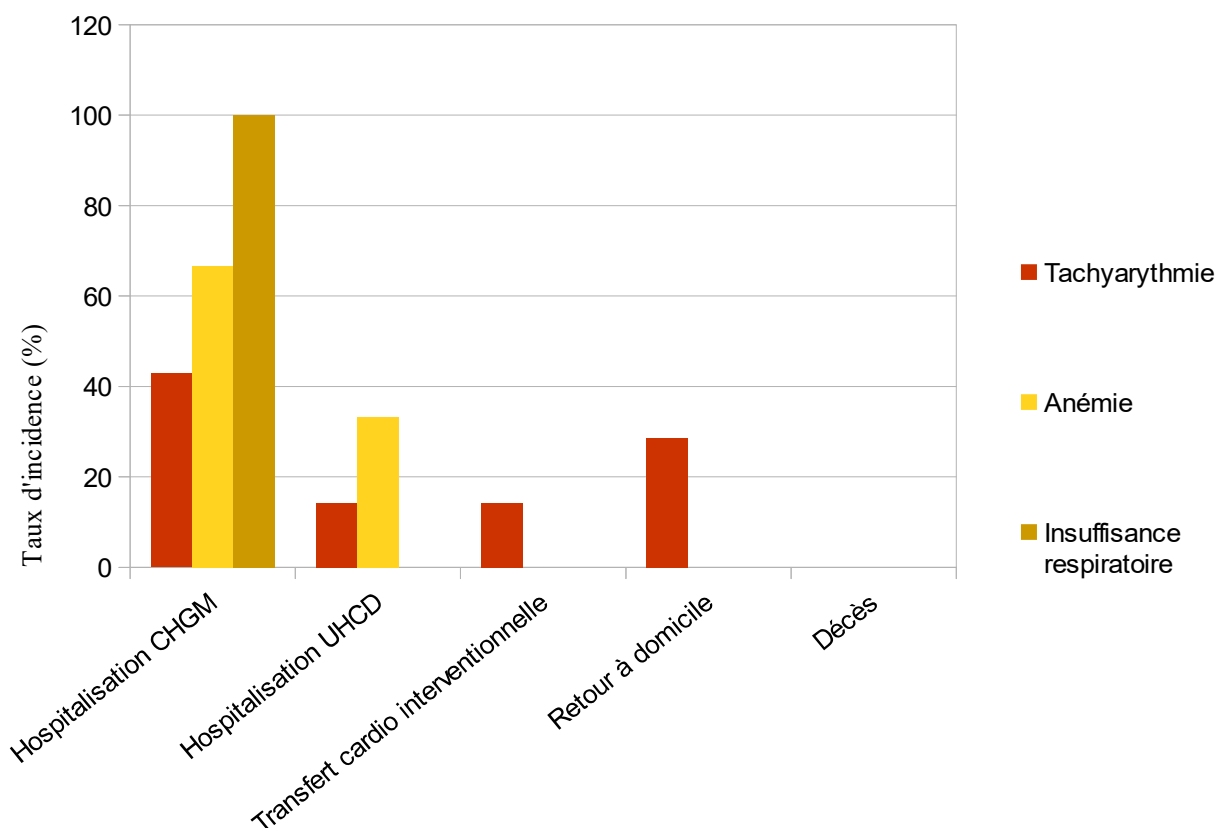
**Figure 20.** Orientation et devenir des patients en fonction des principales pathologies sous-jacentes.

Concernant le groupe IDM de type 2, les patients en insuffisance respiratoire ou anémique étaient tous hospitalisés au CHGM, dans un service de médecine conventionnelle ou bien en UHCD. (*Figure 21*)

Pour les patients avec un IDM de type 2 attribué à une tachyarythmie, la moitié d'entre eux bénéficiait d'une hospitalisation au CHGM (42,9% dans un service de médecine et 14,3% en UHCD).

Un transfert en cardiologie interventionnelle était nécessaire pour 14,3% d'entre eux alors que 28,6% de ces patients retournait à domicile.

Le taux de décès toutes causes confondues pendant le séjour était nul, quelques soient les pathologies sous-jacentes de l'IDM de type 2 présentées par les patients. ( $p < 0,05$ ) (*Figure 21*)

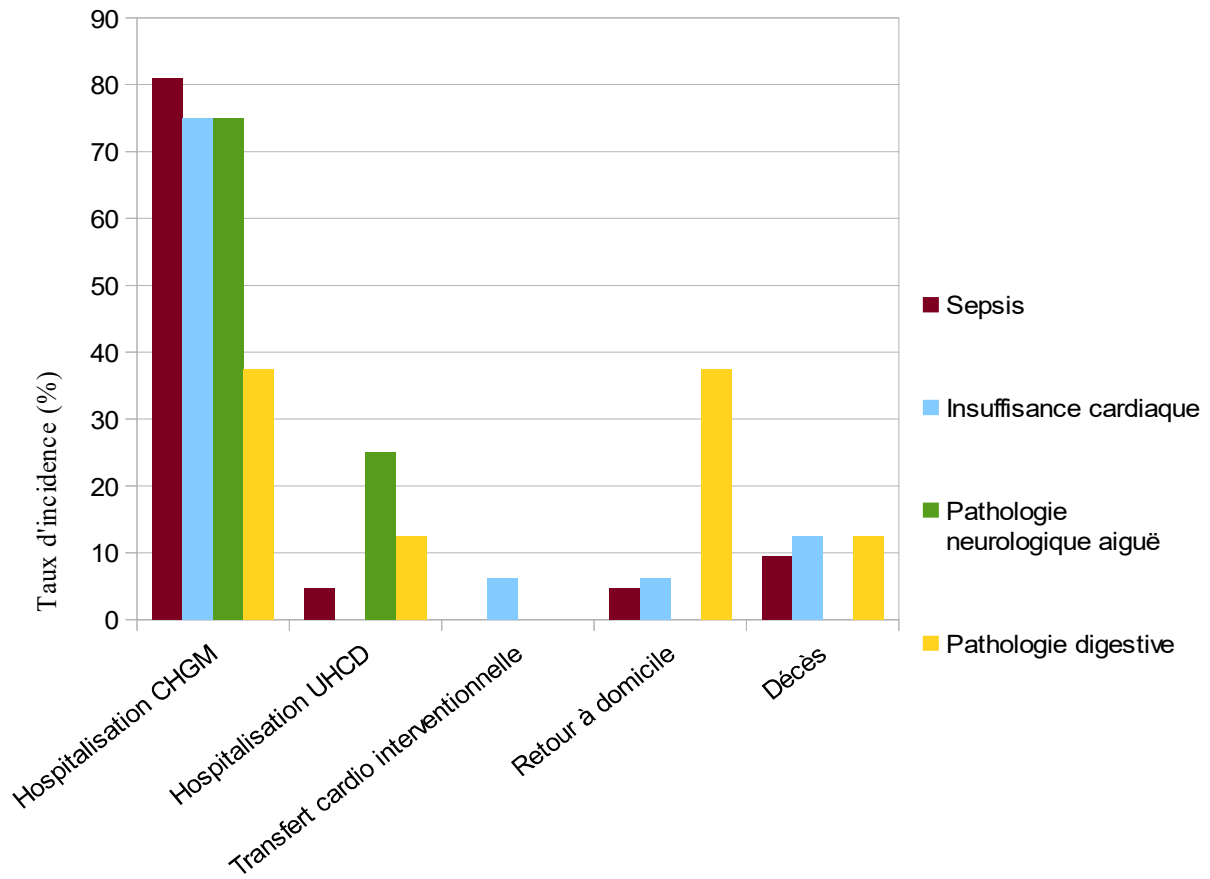


**Figure 21.** Orientation et devenir des patients selon les principales pathologies sous-jacentes de l'IDM de type 2.

Dans le groupe de patients présentant un dommage myocardique, la très grande majorité était hospitalisée au CHGM, quelque soit la pathologie sous-jacente diagnostiquée et relevant d'un dommage myocardique.

Seule une faible proportion de ces patients présentant une insuffisance cardiaque était transféré en cardiologie interventionnelle (6,2%).

Le taux de décès toutes causes confondues pendant le séjour était similaire chez les patients avec dommage myocardique dû à une pathologie digestive non infectieuse (12,5%), une insuffisance cardiaque (12,5%) ou un sepsis (9,5%). (**Figure 22**)



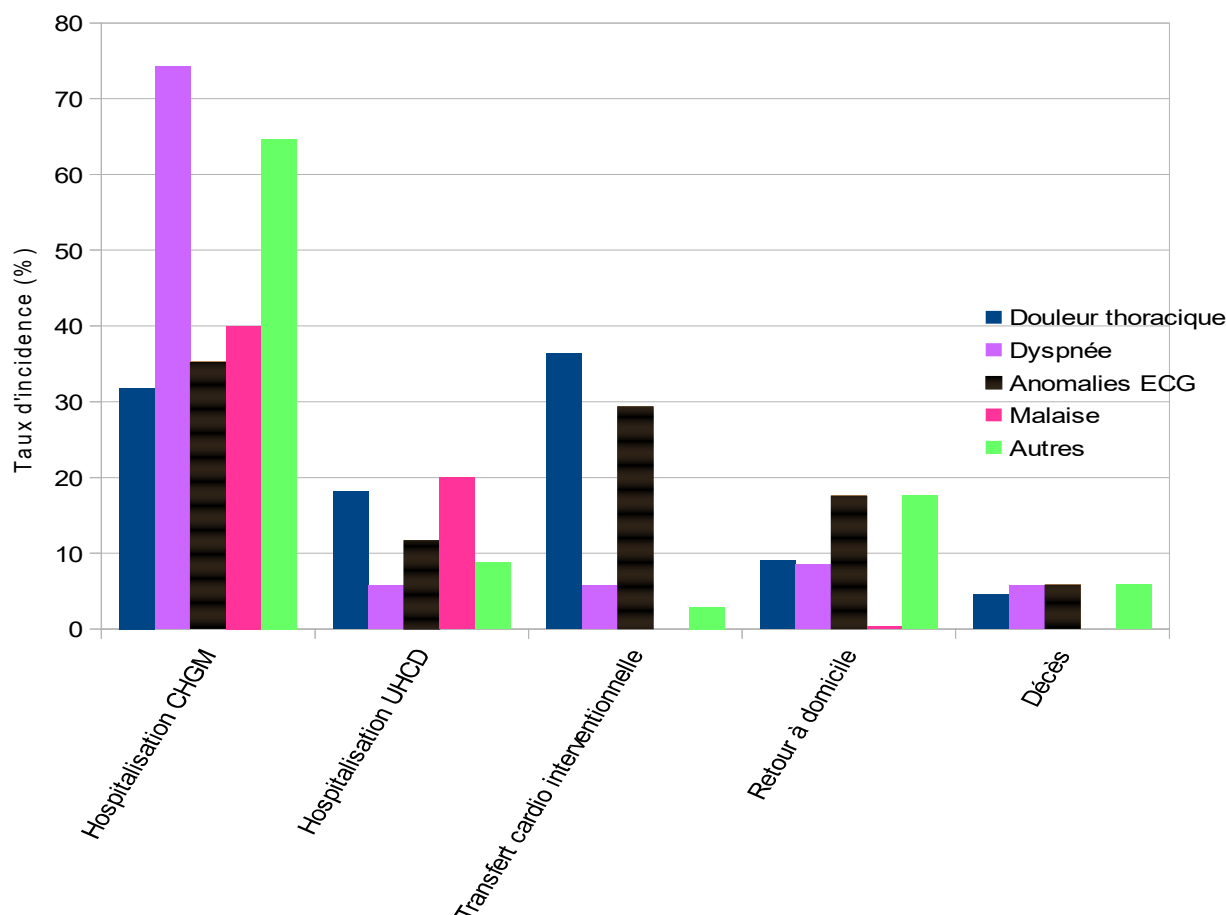
**Figure 22. Orientation et devenir des patients selon les principales pathologies sous-jacentes du dommage myocardique**

#### 4. Influence du motif de dosage

Au total, environ un tiers des patients présentant initialement une douleur thoracique (typique ou atypique) étaient transférés en cardiologie interventionnelle (36,4%,  $p < 0,05$ ).

Pour tous les autres motifs de dosage de la cTn, la plupart des patients étaient hospitalisés au CHGM (dans un service de médecine plus qu'en UHCD).

Le taux de décès toutes causes confondues pendant le séjour était similaire quelques soient les symptômes présentés par les patients. (**Figure 23**)



**Figure 23.** Orientation et devenir des patients selon les motifs de dosage de la cTn.

La catégorie « autres » comprend les motifs de dosage de cTn suivants : palpitations, douleur abdominale, cTn positive en ville, ACR, état de choc, chirurgie extra-cardiaque, suspicion de pathologie neurologique aiguë, confusion, chute, suspicion d'insuffisance cardiaque, asthénie, autres.

## V. DISCUSSION

Dans notre étude, nous avons évalué pendant 30 jours, 508 patients consécutifs ayant bénéficié d'au moins un dosage de cTn I HS ( Alinity i STAT High Sensitive Troponin-I, Abbott laboratories) au CHGM, quel qu'en soit le motif, quelle qu'en soit la valeur et quel que soit le service demandeur.

### A. Intérêts de l'étude

Les progrès permanents dans la sensibilité des dosages, s'ils permettent une détection et une prise en charge toujours plus précoce des SCA, augmentent aussi la fréquence des élévations du taux de troponine observées dans de nombreuses pathologies non coronariennes ou non cardiaques. Ceci pose des questions concernant la valeur diagnostique (valeurs prédictives) du dosage dans ces contextes et la prise en charge spécifique qui en découle.

En effet, la proportion de ces élévations en dehors du contexte de l'urgence coronaire et le rôle qu'elles jouent dans la prise en charge du patient sont mal connus car la quasi-totalité des études ne concernent que des séries de patients suspects de SCA.

Jusqu'à présent, la plupart des études ont analysé la spécificité et la sensibilité du dosage de la troponine, en partant de patients présentant une douleur thoracique et en analysant le résultat du dosage de la troponine afin de déterminer la méthode de dosage adéquate, le seuil-référence ou encore la performance du biomarqueur pour parvenir au diagnostic final d'IDM, surtout de type 1.

Notre étude est originale en ce sens où nous réalisons une démarche sans à priori, c'est à dire que nous partons d'une série de dosages consécutifs de cTn revenues élevées, sans appliquer de filtre sur la population chez laquelle ce dosage a été effectué (population indifférenciée non sélectionnée), ni sur le service demandeur ; ce qui nous permet d'avoir un vrai reflet des pratiques quotidiennes, y compris chez des patients présentant de nombreuses comorbidités, de tout âge, ... comme dans la « vraie vie ».

Notre objectif étant de tenter de décrire au mieux les conditions et motifs de prescription d'un dosage de troponine dans la pratique quotidienne d'un hôpital, d'en analyser les résultats, leur valeur diagnostique et l'impact qu'ils ont eu sur la prise en charge du patient, notamment chez les patients ne présentant pas d'IDM de type 1, c'est à dire concernant les patients présentant un IDM de type 2 ou un dommage myocardique, pour lesquels peu d'études ont été réalisées.

Seules quelques études ont réalisé une démarche sans a priori en partant d'une série de dosages consécutifs de troponine revenues élevées, sans appliquer de filtre sur l'indication qui a conduit à les effectuer mais leurs objectifs restaient différents des nôtres. (6,7,31,85,94,130)

Cette étude s'inscrit dans une démarche de questionnement plus large, relative à l'intérêt diagnostique de tout examen complémentaire et de l'impact de son résultat sur la prise en charge du patient, dans des conditions réelles d'utilisation d'un examen complémentaire, dans la « vraie vie » (patients non sélectionnés, aux nombreuses comorbidités parfois, de tout âge, se présentant spontanément ou pas dans un service d'urgences, pour lesquels le diagnostic final n'est pas facile à poser,...). Ce questionnement est d'ailleurs largement extrapolable à ma pratique de ville, en tant que médecin généraliste .

Particulièrement dans le contexte actuel où les progrès concernant la sensibilité et l'amélioration des techniques des différents examens complémentaires sont permanents, portés par une médecine de plus en plus défensive dont l'objectif est de minimiser la responsabilité médico-légale. Ce qui contraste avec une recherche d'économie budgétaire de plus en plus prépondérante en matière de pratique quotidienne de santé et une demande de justification de la réalisation de chaque examen complémentaire de plus en plus récurrente, aussi bien en pratique hospitalière qu'en pratique de ville.

## **B. Limites et biais de l'étude**

Plusieurs biais méthodologiques sont présents dans notre étude.

### **1. Biais d'information**

Sur le plan méthodologique, le choix d'un recueil rétrospectif est à l'origine d'un biais d'information, notre méthode de collecte de données utilisant les dossiers informatisés des patients, à posteriori. .

Ainsi, le recueil du diagnostic final, du motif de dosage, des antécédents du patients, des caractéristiques cliniques ainsi que des données relatives à la prise en charge et au devenir des patients étaient basés uniquement sur la documentation retrouvée dans le dossier médical informatisé, ce qui est donc rédacteur-dépendant et donc non exhaustif.

Dans notre collecte de données, nous n'avons pas recueilli certaines informations relatives à certains facteurs de risque cardio-vasculaires conventionnels présentés par le patient, au traitement pris à l'admission, aux antécédents ECG, ainsi qu'à la fonction rénale de base du patient (le caractère aigu ou chronique de l'insuffisance rénale n'était jugé qu'à l'appréciation du clinicien remplissant le dossier informatique).

Enfin, il nous manquait les données ECG pour 13% des patients.

### **2. Biais dans l'attribution des diagnostics finaux**

Les diagnostics finaux n'ont pas été subdivisés en sous-type d'IDM par le praticien, une faible proportion des patients présentant un IDM de type 2 ou un dommage myocardique ont donc pu être mal classés. En effet, malgré nos tentatives soigneuses de classification des patients à l'aide notamment de la quatrième définition de l'IDM (2) , les critères de définition détaillés de l'IDM de type 2 ainsi que du dommage myocardique proposés par notre groupe de travail ne représentent pas nécessairement «le gold standard», il existe toujours un risque d'erreur de classification, en particulier pour l'infarctus du myocarde de type 2 et le dommage myocardique d'autant plus que nous nous sommes appuyés sur les investigations effectuées par les cliniciens retrouvées dans les dossiers informatiques.

De plus, comme vu précédemment, seule une faible proportion de patients atteints d'un IDM de type 2 ou d'un dommage myocardique ont subi une angiographie coronaire lors de leur séjour (transfert en cardiologie interventionnelle), ce qui a pu sous-estimer de manière significative la prévalence de

la maladie coronarienne.

Les données angiographiques n'étaient pas disponibles pour tous les patients et un diagnostic présomptif en IDM type 1,2 ou dommage myocardique a été établi sur la base des preuves cliniques disponibles. L'absence de ces données angiographiques chez les patients transférés en cardiologie interventionnelle, pourtant nécessaires à l'établissement du diagnostic d'IDM de type 1, a donc pu sous-estimer la proportion d'IDM de type 1 dans notre étude, bien que le nombre de transferts ait été faible sur l'ensemble de la population.

En outre, nous n'avons pas différencié les dommages myocardiques aigus des dommages myocardiques chroniques, notamment parce que des échantillons en série de tests de cTn n'ont pas été systématiquement obtenus chez des patients sans SCA présumé.

### **3. Biais de sélection**

Dans le service des urgences, dans lequel la majorité de nos dosages ont été recueillis, les tests cTnI HS ont été demandés par divers médecins ou infirmier(e)s d'accueil, sans protocole standard pour guider les demandes de test de cTn ou pour rechercher un SCA ou autre lésion myocardique. Cependant, tous les dosages de cTn nécessitent un ordre du médecin pour être effectués.

### **4. Durée de l'étude et taille de l'échantillon de patients**

La taille de l'échantillon de notre étude était petite en raison de la courte période d'étude qui était la nôtre. Il aurait pu être intéressant de réaliser notre travail sur une période plus longue, permettant ainsi d'obtenir un échantillonnage plus grand, et donc une meilleure représentativité.

Le choix d'inclure une série de patients au printemps et une autre en hiver, était délibéré, afin d'éviter d'éventuelles variations saisonnières dans l'incidence des SCA ou autres pathologies ; cependant, cela ne permet pas de prendre en compte toutes les éventuelles fluctuations saisonnières ; seule une période d'étude plus longue le permettrait.

De plus, les patients dont les résultats cTnI étaient normaux n'ont pas fait l'objet d'un suivi lors de leur séjour aux urgences ou à l'hôpital. Les hospitalisations ultérieures et les décès d'origine cardiovasculaire ou non cardiovasculaire n'ont pas été recueillis, les suivis à moyen et long-terme n'étaient pas disponibles. Cela devrait être évalué lors d'enquêtes ultérieures.

Enfin, le caractère monocentrique de notre étude fait que nos données ne sont donc pas forcément transférables et non généralisables à l'échelle de tout le département Réunionnais par exemple. Notre centre était un hôpital général sans centre tertiaire en cardiologie, notre but étant de travailler sur ce type de centre qui constitue la majorité des lits d'hospitalisation et des passages aux urgences en France, et qui sont souvent exclus des grands essais cliniques, qui incluent les patients par les USIC ou les laboratoires de cathétérisme.

## **C. Principaux résultats**

### **1. Prévalence de l'élévation de la cTn et facteurs associés à ces élévations de cTn.**

Compte tenu de l'utilisation croissante des dosages de la troponine cardiaque de haute sensibilité en pratique clinique et des défis diagnostiques potentiels que peuvent poser les concentrations élevées de troponine, nous avons évalué la prévalence et les facteurs associés à une concentration élevée de cTn.

Premièrement, dans notre population d'étude, environ un quart obtenait un résultat de cTn élevé, soit 114 patients (22,44%).

Lorsque nous comparons les résultats obtenus à ceux d'autres grandes études ayant sensiblement le même protocole d'étude que la notre et utilisant également le test cTn I HS (7,31,85), on s'aperçoit que la proportion de cTn détectable dans les cohortes était relativement similaire à la notre, à savoir 27% de la population de l'étude de Saaby et al. (7), 24% de la population de l'étude de Javed et al. (31) et 16,3% de celle de Yiadom Y. et al. (85)

Il existe une grande disparité en terme de proportion de cTn élevées entre les différentes études dans lesquelles le test de cTnI HS était évalué, ce qui peut s'expliquer par les différences démographiques entre les différentes populations, la divergence des populations étudiées en terme de comorbidités, âge ou caractéristiques cliniques ainsi que par les techniques de dosage et d'analyse de ce test de cTn I HS.

Deuxièmement, la population générale de notre étude comptait plus d'hommes que de femmes (267 vs 245) mais les femmes présentaient plus de résultat élevé de cTn que les hommes (62% vs 37%), en accord avec l'étude de cohorte prospective menée par Kaur S. en 2015 au Royaume-Uni (41) Ce résultat est cependant contraire aux résultats que l'on peut retrouver dans la plupart des autres études (37–40,45,51,152,153)

Troisièmement, les patients présentant des résultats de cTn élevés étaient volontiers plus âgés (âge moyen de 72 ans) que la population générale de l'étude (âge moyen de 62 ans) ; avec une incidence significativement plus importante de dosages élevés entre 65 et 85 ans, comme retrouvé dans de nombreuses études (4,14,38,39,41–45,84)

L'âge est un facteur prédictif indépendant de l'élévation de la cTn mais celle-ci pourrait être également en partie expliquée par la fréquence plus importante, chez les personnes âgées, de pathologies cardio-vasculaires ou de comorbidités autres (telles que l'insuffisance rénale ou l'insuffisance cardiaque par exemple), qui peuvent participer à l'élévation des dosages de cTn. (4,38,39,42,44,84).

Effectivement, on s'aperçoit dans notre étude que la proportion de patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire ou comorbidités autres était plus importante chez les patients avec des résultats de cTn élevés que dans l'ensemble de la population générale (diabète; BPCO ; ACFA ; antécédent de coronaropathie; insuffisance rénale modérée et sévère ; insuffisance cardiaque clinique).

Quatrièmement, une concentration élevée de troponine cardiaque était associée à une physiologie défavorable lors de la présentation. Dans notre étude, l'insuffisance rénale (modérée ou sévère), l'insuffisance cardiaque clinique (avec des valeurs élevées de BNP > 400ng/L) et la tachycardie étaient de puissants prédicteurs d'une troponine cardiaque élevée. (44,86,87) Il en était de même pour le diabète, la BPCO, l'existence d'un geste chirurgical dans les 10 jours précédents le dosage



de cTn ainsi qu'un antécédent d'ACFA mais il n'existait pas d'association avec un antécédent de coronaropathie ou de geste de revascularisation.

Enfin, la présence de signes ECG en faveur d'une ischémie myocardique était plus fréquente chez les patients présentant des résultats de cTn élevés (73,7% vs 20,3%) (38)

Un des des biais de notre étude est cependant de n'avoir su estimer si la présence de ces anomalies ECG pouvant être synonymes d'ischémie myocardique (dépression ou surélévation du segment ST, onde Q, BBG, troubles de la conduction à type d'inversion de l'onde T) étaient présents antérieurement ou bien contemporains au dosage de cTn lors de notre étude. Or, il est bien connu que de telles anomalies ECG peuvent être séquellaires ou préexister chez certains patients, sans pour autant signifier qu'il s'agit d'une ischémie myocardique aiguë, notamment dans une population âgée comme la nôtre. (44)

De plus, une des limites importantes de notre étude réside dans le fait que nous avons considéré comme « signe ECG d'ischémie myocardique », toute anomalie citée ci-dessus, qu'elle soit isolée ou non, sans recouper les données ECG entre elles. Ainsi, par exemple, un BBG a pu être coté en tant qu'élément signifiant une ischémie myocardique alors qu'il s'intégrait à un ensemble de signes ECG synonymes d'HVG. Il en est de même pour une inversion de l'onde T, alors que l'on sait bien qu'un tel signe ECG peut être présent dans de nombreuses situations physiologiques ou pathologiques autres qu'une ischémie myocardique. Ce biais important a donc pu largement sur-estimer la proportion de signes ECG d'ischémie myocardique dans nos résultats, notamment pour les patients présentant des résultats de cTn normaux.

On retrouve d'ailleurs, dans nos résultats, cinq patients présentant une cTn normale associé à un sus-décalage du segment ST, ce qui n'est pas cohérent mais peut être expliqué par ce biais de recueil de données que nous venons d'expliquer. Ces surélévations du segment ST s'intègrent probablement dans des signes ECG plus larges d'HVG, de BBG ou encore de tachycardies supraventriculaires.

En 2005, Rajappan et al. (94) ont étudié l'utilisation de la cTn en pratique clinique de routine dans leur hôpital, sur 72 patients, pendant deux semaines, afin de déterminer les motifs de dosage, les diagnostics finaux ainsi que la prise en charge découlant de la réalisation d'un dosage de cTn, qu'il soit élevé ou normal. Ils retrouvaient des valeurs élevées de cTn chez seulement 16 patients de leur échantillon alors que 47% de l'ensemble des patients présentaient des modifications ECG en faveur d'une ischémie myocardique.

Concernant les valeurs de cTn, pour toutes les classes d'âge, les valeurs des dosages de cTn élevés étaient majoritairement comprises entre la limite de référence supérieure du 99ème percentile (soit 15,6 ng/L pour les femmes, et 34,2 ng/L pour les hommes) et 100 ng/L (62,3% des dosages de cTn revenus élevés,  $p < 0,05$ ). Donc la majorité des dosages de cTn revenaient faiblement élevés et une minorité revenaient très élevés. (85)

Les valeurs de cTn augmentaient avec l'âge (par exemple, pour les dosages élevés de cTn revenus supérieurs à 500ng/L ; 10% sont obtenus entre 26 et 45 ans contre 47% entre 65 et 85 ans).

Ceci avait déjà été suggéré dans de précédentes recherches. (39,40,43,59,84,87,119,152,153) bien que le dosage de cTn utilisé dans ces études diffèrait en plusieurs points, de celui employé dans la notre, notamment quand au type de cTn étudié (cTn T HS(39,40,43,153), à la sensibilité du test (utilisation de test de cTn standard et non de haute sensibilité (43,59,84), à la valeur du 99ème percentile ou encore l'absence de valeurs séparées du 99ème percentile basées sur le sexe. De plus, il existait une divergence importante dans la sélection des populations étudiées entre certaines études et la nôtre.

Seule l'étude réalisée en 2019 par Kuan Ken Lee et al. (87) ayant évalué la prévalence, les déterminants de l'élévation de la cTn ainsi que le devenir des patients présentant un résultat de cTn élevé, dans un service d'urgences médicales, sans SCA présumé ; a utilisé un test de cTn I strictement identique au nôtre.

Par contre, contrairement à certaines de ces études, (39,84,152) nous n'avons analysé ni recherché d'autres associations entre les différents taux de cTn et les facteurs de risque cardio-vasculaires ou comorbidités présentés par les patients, comme retrouvé dans ces études.

## **2. Signification de l'élévation des cTn dans la vraie vie.**

### **a) De manière générale**

Une élévation de cTn est spécifique d'une lésion myocardique mais n'est jamais spécifique du mécanisme de cette lésion. Ces élévations de troponine ne sont pas toujours synonymes d'un mécanisme de lésion ischémique, et les augmentations n'imposent pas nécessairement un diagnostic d'IDM. Nous avons émis l'hypothèse que, dans la vraie vie, une proportion importante de cTn élevées correspondaient en fait à de « faux-positifs » en matière de diagnostic d'IDM.

Effectivement, notre étude démontre que l'IDM n'est pas la principale cause de l'élévation de la cTn. En détaillant les étiologies sous-jacentes à l'élévation de la cTn, celle-ci était plus fréquente lorsque l'étiologie sous-jacente était d'origine non cardiaque (61%) plutôt que cardiaque (39%) même si l'IDM de type 1 restait tout de même l'affection sous-jacente prépondérante au sein des étiologies cardiaques (43,2%).

Un grand nombre d'études ont dirigé leur recherches sur ce domaine, et dans la plupart des cas, la conclusion qui ressort de ces études est l'existence d'une grande diversité dans le diagnostic différentiel d'un IDM de type 1 face à une cTn élevée ainsi que la prépondérance des affections non cardiaques lorsque la cTn est élevée. (14,30,31,43,44,58,59,84–88,94,101,154–156)

Cependant, plusieurs biais existent au sein de ces études, soit par le fait que la population de recherche soit hautement sélectionnée (exclusion des patients suspects de SCA (86,87), exclusion des patients présentant un diagnostic final en relation avec une pathologie cardiaque (101), étude sur une population de patients hospitalisés en USIC uniquement(84,154)) ; ou bien par le fait que les diagnostics finaux soient très peu détaillés (43,84,86,154), ce qui peut sur ou sous-estimer la proportion de diagnostic final en terme de diagnostic différentiel pour une cTn élevée.

Notre étude est originale en ce sens où nous réalisons une démarche sans à priori, c'est à dire que nous partons d'une série de dosages consécutifs de cTn revenues élevées, sans appliquer de filtre sur la population chez laquelle ce dosage a été effectué (population indifférenciée), ni sur le service demandeur. Enfin l'ensemble des diagnostics finaux retrouvé dans les dossiers a été répertorié.

Quelques travaux se rapprochent de la nôtre en terme de protocole d'étude et retrouvent des résultats relativement similaires aux nôtres.

Ainsi, Yadom et al. (85), dont l'objectif était de déterminer la proportion d'élévations initiales de cTn associées à un IDM de type 1 par rapport à d'autres diagnostics cardiovasculaires et non

cardiovasculaires dans un service d'urgence ; et de déterminer s'il existait ou non une relation entre le niveau de cTn et la probabilité d'un IDM de type 1 ; retrouvent 45% de causes cardiaques à l'élévation de la cTn (dont 11% d'IDM de type 1, 53% d'insuffisance cardiaque et 18% d'arythmie) et 55% de causes non cardiaques (dont 29% de sepsis, 7 % de pathologie neurologique aiguë et 7% d'anémie).

Nallet et al. (155) ont étudié en 2009, les valeurs diagnostique et pronostique de la cTnI HS sur 295 patients consécutifs, dans un service d'urgence, sans appliquer de filtre sur l'indication ayant conduit au dosage de la cTn. Ils retrouvaient un diagnostic final d'IDM de type 1 chez 21% des patients et un diagnostic différentiel chez 79% de la population étudiée (dont 41% d'insuffisance cardiaque ou arythmie, 22% de sepsis, 7% d'insuffisance respiratoire, 5% de pathologie neurologique aiguë, 10% de pathologies diverses et 15% d'étiologies indéterminées).

Nous avons également observé que les valeurs moyennes de cTn (en ng/L) étaient très élevées (>500ng/L) uniquement lorsque les diagnostics finaux retenus étaient un IDM de type 1 ou bien une myo/péricardite. La proportion d'étiologies non cardiaques était plus fréquente pour de faibles taux de cTn.

Peu d'études ont étudié le taux de cTn en fonction des diagnostics finaux (44,63,85). Toutes s'accordent cependant à dire que l'incidence de l'IDM de type I était beaucoup plus élevée chez les patients présentant des taux initiaux de cTn très élevés, comme dans notre étude. Conformément à nos résultats, Saiki A. et al. (63) ne retrouvaient que des étiologies cardiaques pour des valeurs très élevées de cTn (IDM de type 1, cardiomyopathie, myo/péricardite et insuffisance cardiaque), l'ensemble des autres diagnostics finaux correspondaient à de faibles valeurs de cTn.

## **b) Par type d'IDM**

Étant donné que la plupart des études s'intéresse à l'élévation des cTn en rapport avec un IDM de type 1, il nous a paru intéressant de différencier IDM de type 1,2 et dommage myocardique ; afin de les décrire au mieux en terme de prévalence, de caractéristiques étiologiques et de population car ils apparaissent mal connus dans la vraie vie.

Ainsi, parmi la population présentant un dosage de cTn élevé, la majorité des patients (73,7%) ne présentait pas d'ischémie myocardique (IDM type 1 ou 2). Le nombre de patients indemnes d'IDM de type 1 (IDM de type 2 et dommage myocardique, 83,3%) était 5 fois plus important que le nombre de patient présentant un IDM de type 1 et le nombre de patients présentant un dommage myocardique était 8 fois plus important que le nombre de patients présentant un IDM de type 2 et constituait donc l'entité clinique la plus représentée dans l'étude.

Plusieurs études ont montré que l'introduction de dosages de troponine cardiaque à haute sensibilité et de seuils diagnostiques inférieurs dans la pratique clinique entraîne une augmentation du nombre de patients atteints d'un IDM de type 2 ou d'un dommage myocardique par rapport à un IDM de type 1. (6,7,31,41,85,97,111,120,121,127)

Cependant, la plupart des études ne font pas de distinction entre l'IDM de type 2 et le dommage myocardique (85,109,112,113,125,126) et peu d'études sont finalement disponibles concernant la fréquence et l'incidence de ces deux entités.

Notre étude est originale en ce sens que nous distinguons l'IDM de type 1, de l'IDM de type 2, du dommage myocardique et que nous réalisons une démarche sans à priori, c'est à dire que nous partons d'une série de dosages consécutifs de troponine revenues positives, sans appliquer de filtre sur l'indication qui a conduit à les effectuer, ni sur la population chez laquelle ce dosage a été effectué, ni sur le service demandeur.

Deux études sont comparables à la notre en terme de protocole d'étude et de résultats .

Ainsi, Javed et al. (31) ont effectué une étude prospective sur 3 mois, visant à étudier tous les patients hospitalisés ou admis au service des urgences avec au moins un dosage de cTn I positif, afin de les classer en sous-groupes d'IDM sur la base de la définition universelle. (2) Parmi les 2979 patients inclus ayant bénéficié d'un dosage de cTn I, 701 patients consécutifs présentaient des valeurs élevées de cTn I et étaient donc étudiés : 9,1% étaient diagnostiqués en IDM de type 2, 65,8% en dommage myocardique.

Saaby et al (7), dans une démarche protocolaire d'étude similaire, étudiaient 4449 patients consécutifs pendant un an afin de déterminer les proportions des différents sous-types d'IDM parmi les dosages de cTn I revenus positifs (1961 patients). Les proportions d'IDM de type 2 et de dommage myocardique étaient respectivement de 71,8% et 7,3%.

Une troisième étude (6) se rapprochait de la notre en ce sens ou les auteurs ont cherché à identifier l'incidence et les caractéristiques de l'IDM de type 2 par rapport au dommage myocardique, chez des patients consécutifs avec des concentrations cardiaques de cTn I  $\geq 50$  ng / L, et ce, indépendamment de la présentation clinique du patient, lors de la validation et de la mise en œuvre d'un dosage cardiaque contemporain de la cTn I. Mais, les proportions d'IDM de type 2 et de dommage myocardique différaient fortement nos propres résultats avec un rapport 1-1 entre les deux entités (respectivement 20% et 24%).

Dans les quelques autres études (41,97,109,111,112,120,126,127,130) ayant classé consécutivement tous les patients avec des concentrations élevées de cTn et s'intéressant à l'incidence et aux caractéristiques de l'IDM de type 2 et/ou du dommage myocardique, l'incidence de l'IDM de type 2 variait entre 2% et 37% et celle du dommage myocardique entre 11,8% et 31%.

Ces études présentaient cependant des biais de sélection (populations hautement sélectionnées, c'est à dire uniquement suspectes de SCA, ou à l'inverse exemptes de patients suspects de SCA, ou encore étudiées dans des services de cardiologie uniquement) qui ont pu sur ou sous-estimer la prévalence réelle de l'IDM de type 2 et du dommage myocardique dans ces études.

Concernant la proportion relativement faible d'IDM de type 1 retrouvée dans notre étude, cela peut s'expliquer par le fait que le CHGM ne dispose pas d'un service de cardiologie interventionnelle ni de salle de coronarographie. Or, en France, les suspicions de pathologie coronarienne aiguë ou IDM de type 1 sont adressés directement en salle de coronarographie ou tout du moins dans un service d'urgences proche d'un service de cardiologie interventionnelle (situés au Nord et au Sud de l'île de la Réunion, alors que le CHGM se situe dans la partie Ouest de l'île) ; dès lors qu'ils sont régulés par le 15. De ce fait, les IDM de type 1 que nous avons recueilli dans notre étude sont pour la plupart des patients s'étant présenté spontanément aux urgences ou envoyés par leur médecin traitant.

Ce nombre relativement faible d'IDM de type 1 pourrait également refléter la courte période d'étude qui est la nôtre.

De plus, du fait que les données angiographiques n'étaient pas disponibles pour tous les patients,

seul un diagnostic présomptif en IDM type 1, 2 ou dommage myocardique a été établi sur la base des preuves cliniques disponibles. L'absence de ces données angiographiques chez les patients transférés en cardiologie interventionnelle, pourtant nécessaires à l'établissement du diagnostic d'IDM de type 1, a donc pu sous-estimer la proportion d'IDM de type 1 dans notre étude, bien que le nombre de transferts ait été faible sur l'ensemble de la population.

La tachyarythmie, l'anémie et l'insuffisance respiratoire étaient les pathologies sous-jacentes les plus courantes de l'IDM de type 2 alors que les étiologies les plus fréquentes pour le dommage myocardique étaient: le sepsis, l'insuffisance cardiaque puis les pathologies neurologiques aiguës ainsi que les pathologies digestives non infectieuses, la majorité des étiologies de ce groupe était multifactorielle et/ou indéterminée.

Dans la littérature, les déterminants les plus courants conduisant à ces deux entités cliniques sont très variables en terme de pourcentage ou bien de diagnostic. (6,7,31,59,85,109,127,130)

Ceci peut en partie s'expliquer par les différences de classification en IDM de type 2 ou dommage myocardique qu'il existe entre les différentes études ; nous le reverrons par la suite.

Concernant les caractéristiques de la population étudiée, nous avons noté des différences entre les trois groupes.

Ainsi, en comparaison avec les patients présentant un IDM de type 1, les patients présentant un IDM de type 2 ou un dommage myocardique, étaient majoritairement des femmes, présentaient plus de comorbidités (à type de diabète, ACFA, de geste chirurgical dans les 10 jours précédant le dosage ou d'insuffisance rénale sévère) ainsi que davantage de symptômes à type de fièvre, état de choc, tachycardie et symptômes neurologiques apparus dans les 12 heures précédant le dosage. A noter la grande prévalence de patients diabétiques, particulièrement parmi les patients présentant un IDM de type 2 (81,8%). (157)

Par contre, les patients présentant un IDM de type 1 étaient volontiers plus coronariens ou cliniquement, en insuffisance cardiaque.

Nous n'avons pas recherché les facteurs de risque cardiovasculaires tels qu'une pathologie artérielle périphérique, une dyslipidémie, une histoire familiale cardiovasculaire ou bien l'existence d'un tabagisme ancien ou actif ; qui ont été bien décrits comme des comorbidités significatives dans de précédentes études. (6,7,31,109,113,126,127,130)

Les patients du groupe « dommage myocardique » étaient plus âgés et l'incidence de ce diagnostic ainsi que de l'IDM de type 1 augmentait avec l'âge, contrairement au diagnostic d'IDM de type 2, qui restait minoritaire et dont l'incidence restait sensiblement la même, quelque soit l'âge.

Concernant les données ECG, les patients présentant un IDM de type 1 était plus susceptibles de présenter un sus ou un sous-décalage du segment ST, on ne retrouvait de surélévation du segment ST chez aucun des patients atteints d'un IDM de type 2, comme décrit précédemment dans la littérature. (7,109) On retrouvait un sus-décalage ST chez deux de nos patients avec dommage myocardique est des signes ECG en faveur d'une ischémie myocardique chez 35 d'entre eux, ce qui n'est pas cohérent. Mais cela peut s'expliquer par plusieurs biais que comporte notre étude, que nous avons détaillé plus haut, à savoir : la considération comme « signe ECG d'ischémie myocardique », de toute anomalie ECG compatible avec une ischémie myocardique, qu'elle soit isolée ou non, sans recouper les données ECG entre elles. Ces surélévations du segment ST s'intègrent donc probablement dans des signes ECG plus larges d'HVG, de BBG ou encore de tachycardies supraventriculaires. Mais également par le fait que nous n'avons pas pu estimer si la présence de ces anomalies ECG était présente antérieurement ou bien contemporaine au dosage de cTn lors de notre

étude alors qu'elles peuvent être séquentielles ou préexister chez certains patients, sans pour autant signifier qu'il s'agit d'une ischémie myocardique aiguë, notamment dans une population âgée comme la nôtre.

Ces résultats ne concordent qu'en partie avec la littérature qui s'intéresse à ces trois entités cliniques.

Ainsi, en comparaison avec les IDM de type 1, plusieurs études (6,7,59,111,130) retrouvent une population plus âgée et plus féminine chez les patients présentant un dommage myocardique ou un IDM de type 2, avec une incidence qui s'accroît avec l'âge pour ces deux diagnostics chez Shah et al.(6) A contrario, pour Javed et al.(31)le groupe IDM de type 1 était volontiers plus masculin, comme pour Sandoval et al. (127) ; et plus âgé, en comparaison avec les deux autres groupes.

Une partie de la littérature rapporte un plus grand nombre de comorbidités (HTA, diabète, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque congestive) chez les patients présentant un IDM de type 2 ou un dommage myocardique (6,7,111,130) hormis, dans certaines études pour : la dyslipidémie (6,31,111,127,130) , un antécédent de coronaropathie (111,127) ou un antécédent de revascularisation (6,111,130) comme facteurs significatifs de comorbidité pour l'IDM de type 1.

Dans la plupart des études, les patients du groupe IDM de type 1 sont plus susceptibles de présenter une surélévation du segment ST à l'ECG (6,7,109,127) alors que la dépression du segment ST est plus commune chez les patients présentant un IDM de type 2 ou un dommage myocardique. (6,7,127)

Concernant les valeurs de cTn, les pics de concentration étaient plus élevés chez les patients atteints d'un IDM de type 1 que dans les deux autres entités cliniques.

La très grande majorité des cTn élevées de valeur  $< 100\text{ng/L}$  correspondent à des diagnostics de dommage myocardique ou d'IDM de type 2 alors que la proportion d'IDM de type 1 est très faible. Inversement, pour des valeurs de cTn  $> 500\text{ng/L}$ , la majorité des patients présente un IDM de type 1 (68,4%).

La proportion d' IDM de type 1 augmente avec les valeurs de cTn, tandis que la proportion de dommage myocardique diminue et que la proportion d'IDM de type 2 reste sensiblement la même quelque soit la valeur de la cTn. \_

La grande majorité des études retrouvent de manière significative, comme dans notre étude, des valeurs de cTn maximales inférieures pour les patients atteints d'un IDM de type 2 ou d'un dommage myocardique, en comparaison à ceux présentant un IDM de type 1, dont l'incidence est prépondérante pour des valeurs très élevées de cTn. (6,7,31,43,44,84,85,109,111,127,130)

Deux études (31,109) suggèrent que ces valeurs très élevées de cTn dans le groupe IDM de type 1 reflètent des degrés plus importants de nécrose myocardique que dans les deux autres groupes (IDM de type 2 et dommage myocardique). Nous ne pouvons cependant que supputer une telle conclusion, étant donné que les patients de notre étude n'ont pas bénéficié de coronarographie, contrairement aux patients des études de Javed et al. (31) et Baron et al. (109) , dont les résultats leur ont permis cette suggestion.

En comparant nos résultats avec ceux des autres études, on s'aperçoit que les chiffres rapportés dans la littérature, relatifs à l'incidence ainsi qu'aux caractéristiques des populations présentant un IDM ou un dommage myocardique, sont donc très variables, ce qui traduit l'hétérogénéité des populations étudiées mais également un manque de critères objectifs et reproductibles dans la définition de l'IDM de type 2 et du dommage myocardique notamment.

Dans notre étude, nous avons défini l'IDM de type 1, 2 et le dommage myocardique en les classifiant par étiologie (**Tableau 3**), comme décrit dans la Quatrième définition de l'IDM (2) qui

décrit le dommage myocardique comme une lésion préalable à tout type d'IDM et crée une véritable distinction entre l'IDM de type 2 et les autres causes d'élévation de la cTn entraînant un dommage myocardique.

Cependant, il est cliniquement difficile de faire la distinction entre les patients présentant un IDM de type 2 et une lésion du myocarde, car il existe toujours un chevauchement considérable entre ces deux entités cliniques et le document de consensus ne fournit pas de critères spécifiques sur la manière de différencier ces entités en pratique clinique, ce qui entraîne une ambiguïté diagnostique dans les études publiées à ce jour.

Les enquêtes ont notamment différencié quant à savoir si le diagnostic d'IDM de type 2 était établi en utilisant des critères spécifiques prédéterminés de désadaptation en oxygène ou si l'on appliquait une approche plus large pour soutenir ce terme.

Le principal avantage de l'utilisation de critères stricts et spécifiques étant la réduction de l'ambiguïté et de la subjectivité dans le diagnostic de l'IDM de type 2, ce qui peut faciliter la réplique des résultats par d'autres chercheurs.

Inversement, il reste à savoir s'il devrait ou non exister un seuil de déséquilibre spécifique de la demande accrue et / ou une diminution de l'offre pour l'IDM de type 2, vu que l'ischémie d'offre et / ou de demande est un processus multifactoriel dépendant de multiples variables anatomiques et physiologiques, les patients pouvant présenter un grand nombre de facteurs conduisant à une augmentation de la demande ou à une diminution de l'approvisionnement, qui, en outre, peuvent ou non apparaître dans le cadre de conditions préexistantes distinctes telles que la coronaropathie limitant le débit.

Ainsi, bon nombre d'études ne différencie pas l'IDM de type 2 du dommage myocardique, ou, si la distinction est faite, il existe une grande divergence quand à la classification des patients au sein de ces deux entités cliniques.

Par exemple, dans certaines études, le sepsis et/ou l'insuffisance rénale faisaient partie des étiologies proposées ou des mécanismes sous-jacents les plus probables de l'IDM de type 2. (6,109,112,124)

Ce qui n'est pas en adéquation avec la définition proposée par la troisième (3) ou la quatrième définition universelle de l'IDM (2) car bien que s'agissant de causes courantes de dommage myocardique, le sepsis et l'insuffisance rénale ne font pas partie des mécanismes suggérés associés à l'IDM de type 2, car non liés à une ischémie aiguë du myocarde.

D'autres études ont classé certains patients en dommage myocardique, même en présence d'une ischémie myocardique concomitante. (7,59)

Pourtant, toutes ces études ont été construites à partir d'une même définition universelle de l'IDM (3), ce qui nous montre bien, qu'en dépit de mises à jour régulières de cette définition, il n'existe toujours pas, à l'heure actuelle, de critères diagnostiques clairs et précis sur la façon de différencier ces entités dans la pratique clinique. La quatrième définition de l'IDM (2), à partir de laquelle nous avons défini nos résultats, propose bien un modèle conceptuel prenant en compte à la fois le contexte et les mécanismes de l'IDM de type 2 dans l'établissement du diagnostic, mais, malgré cela, il n'existe toujours pas de consensus clair ni de critères diagnostiques fiables et reproductibles quant à la définition exacte de l'IDM de type 2.

Un taux élevé de cTn indique une lésion du myocarde mais n'explique pas la cause de la lésion myocardique donc la distinction entre les deux groupes de patients reste un défi clinique et il faut reconnaître qu'un IDM de type 2 et un dommage myocardique peuvent coexister, certaines entités pathologiques pouvant se situer dans l'une et l'autre entité.

Un grand nombre d'études ont porté sur ce domaine, mais dans la plupart des cas, les mécanismes

sous-jacents à l'élévation de la cTn restent spéculatifs et il n'est pas clair si les affections cliniques concomitantes sont directement impliquées de manière causale ou juste associées à des taux élevés de cTn observés, comme cela est le cas dans notre étude. (58,59,156)

Par exemple, chez les patients septiques, plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer quel mécanisme entraîne la libération de cTn en cas de choc septique, certaines étant basées sur l'ischémie myocardique globale, d'autres sur l'insuffisance ventriculaire gauche, ou encore sur une possible lésion directe du myocarde. Il en est de même pour l'insuffisance cardiaque aiguë, les procédures chirurgicales extra-cardiaques, l'insuffisance rénale, l'ACFA ou encore le syndrome de Takotsubo. qui peuvent tous se produire dans le contexte d'une ischémie myocardique aiguë. (2)

De plus, il est difficile, voire impossible, de distinguer un IDM de type 1 d'un type 2 sans avoir recours à la coronarographie. L'IDM de type 2 est une des explications de l'IDM à coronaires angiographiquement saines mais pour les patients de bénéficiant pas de coronarographie, il est impossible de trancher. Or, en pratique clinique, l'angiographie n'est pas toujours cliniquement indiquée ou requise afin d'établir le diagnostic d'IDM de type 2.

Dans notre étude, nous avons classifié les patients par type d'IDM, à partir de données cliniques, biologiques et ECG, conformément à la quatrième définition de l'IDM, mais sans données angiographiques disponibles, le CHGM ne disposant pas de salle de coronarographie ; ce qui constitue un biais en matière d'objectivité dans nos résultats, dans la classification en IDM de type 1, 2 ou dommage myocardique notamment.

De plus, du fait de l'absence de service de cardiologie interventionnelle au sein du CHGM, les étiologies : vasospasme coronarien, dysfonction endothéliale coronaire ainsi qu'embol coronarien ; bien qu'étant des facteurs de déséquilibre entre l'apport et/ou la demande en oxygène du myocarde, donc de potentielles étiologies de l'IDM de type 2 ; n'ont pu être intégrés dans nos résultats, ce qui représente également un biais en terme de représentativité.

Dans la vraie vie, au vu de nos résultats, nous pouvons donc dire qu'une valeur de cTn élevée est en rapport, dans la majorité des cas, avec un diagnostic autre qu'un IDM (73,7% des cTn élevées) et même qu'un IDM de type 1 (83,3% des cTn élevées correspondent à un diagnostic différentiel), notamment pour des valeurs faibles de cTn.

La plupart des cTn élevées correspondent donc à ce que l'on peut considérer comme un « faux positif » en matière de diagnostic d'IDM et l'incidence de l'IDM de type 1 devient prépondérante uniquement lorsque les valeurs initiales de cTn reviennent très élevées.

Une valeur de cTn revenue élevée correspond même très probablement à un diagnostic non cardiovasculaire (61% des cTn élevées).

Cela a un retentissement sur notre pratique clinique puisqu'on voit bien que 73,7% des cTn élevées correspondent à un diagnostic autre qu'une ischémie myocardique et que 83,3% des cTn élevées correspondent à un diagnostic autre que l'IDM de type 1 ; il n'est donc pas judicieux de l'utiliser comme variable de tri des patients à but d'exclusion diagnostique car elle deviendrait source de confusion, notamment chez les patients présentant une probabilité pré-test de SCA faible (c'est à dire chez les patients présentant des symptômes n'évoquant pas un SCA, à savoir tout symptôme en dehors d'une douleur thoracique ou d'un symptôme que l'on pourrait considérer comme équivalent ischémique).

Il nous a donc paru intéressant de savoir pourquoi ces dosages de cTn avaient été demandés initialement.



### **3. Utilisation du test de cTn dans la vraie vie**

Comme la raison principale du test de la cTn est le diagnostic d'IDM, il est donc essentiel que la cTn ne soit dosée que dans les cas où la probabilité d'IDM est élevée, où un SCA est suspecté. Or, dans un contexte clinique quotidien très chargé, la mesure de la cTn peut être demandée dans le but d'écarter plutôt que de confirmer un IDM, et notamment un IDM de type 1 qui fait l'objet de recommandations thérapeutiques de classe I.

Une des hypothèses de notre étude était que bon nombre de dosages de troponine, dans la « vraie vie », sont commandés dans des conditions de probabilité pré-test de SCA faibles voire intermédiaires et donc que le taux de résultats pouvant être considéré comme "faux-positifs" (en terme de pathologie coronaire aiguë nécessitant une revascularisation) pouvait être élevé.

Effectivement, parmi l'ensemble des patients ayant bénéficié d'un dosage de cTn, que le résultat soit normal ou élevé, 67% se sont présentés avec des symptômes cardiaques motivant le dosage de cTn ; dont seulement 28 % avec une probabilité pré-test d'IDM élevée, c'est à dire avec une douleur thoracique (3% typique et 24% atypique), suivis de symptômes cardiologiques atypiques pouvant être considérés comme des équivalents ischémiques (2) dont les principaux retrouvés sont : la dyspnée, un malaise et des anomalies à l'ECG.

Un tiers de notre échantillon total de patients ne présentait aucun symptôme cardiaque ou bien d'autres symptômes très variés.

Concernant les dosages de cTn élevés, on s'aperçoit que, dans la vraie vie, une grande partie des dosages de cTn revenus élevés sont demandés dans des conditions de probabilité pré-test de SCA intermédiaires voire faibles : seuls 19% des dosages ont été effectués face à une suspicion élevée de SCA (douleur thoracique) et 56% face à une suspicion intermédiaire (symptômes pouvant être considérés comme équivalents ischémiques, notamment la dyspnée qui correspondait à 31% des résultats de cTn élevés); un quart des dosages élevés était effectué dans des conditions pré-test de SCA faibles (présentation clinique initiale très variée, non cardiovasculaire).

Pourtant, près des trois-quart des patients ayant présenté une douleur thoracique typique (71%) se sont vus attribués le diagnostic d'IDM de type 1 et ce diagnostic n'était posé que lorsque le patient présentait une probabilité de SCA élevée (douleur thoracique pour 50% des IDM de type 1) ou intermédiaire (symptômes cliniques atypiques pouvant être considérés comme des équivalents ischémiques pour les 50% restants), jamais lorsque la probabilité pré-test de SCA était faible. Chez un seul patient présentant un IDM de type 1, on ne retrouvait pas de motif de dosage.

La présentation initiale des patients souffrant d'un IDM de type 2 ou d'un dommage myocardique était beaucoup plus variée. Les dosages de cTn ayant été effectué devant une suspicion clinique faible de SCA initiale (25% des dosages élevés), correspondaient tous à des IDM de type 2 ou dommage myocardique.

Par ailleurs, il est intéressant de remarquer que la valeur moyenne de la cTn revenait très élevée (>500ng/L) uniquement lorsque le dosage était motivé par l'existence d'une douleur thoracique typique et moyennement élevée lorsque les patients présentaient une douleur thoracique atypique, une dyspnée, des anomalies ECG, une asthénie ou bien une valeur de cTn élevée en ville.

Nos résultats corroborent en partie seulement avec ceux d'études antérieures (86,87,94,155). Pour Al-Maskari et al. (86), dont le but de l'étude de 2017 était d'examiner les tendances et

caractéristiques des tests de cTn dans le service des urgences d'un grand hôpital de soins tertiaires à Oman et de déterminer son effet sur la gestion des patients ; 58,1% des patient ayant bénéficié d'un dosage de cTn, que le résultat soit normal ou élevé, présentaient une symptomatologie cardiaque. La douleur thoracique représentait le motif de dosage de cTn le plus fréquent (22,95% de l'ensemble des patients ayant bénéficié d'un dosage de cTn), suivi par la dyspnée (20,06%), la douleur épigastrique (12,58%) et les palpitations (2,55%). Par contre, pour les patients dont le résultat de cTn revenait élevé, la douleur thoracique n'était pas le motif de dosage le plus fréquent (18,18%) mais bien des symptômes non cardiaques (40,9% ; non détaillés dans l'étude).

Kuan Ken Lee et al. (87) ont mené une étude de cohorte prospective en 2019 visant à évaluer la prévalence, les déterminants et les résultats des patients présentant une cTn élevée se rendant au service des urgences sans syndrome coronarien aigu présumé et pour lesquels le clinicien avait effectué un prélèvement sanguin lors de la présentation sans test de cTn. La douleur thoracique représentait 79,4% des motifs de dosage de cTn demandé par l'urgentiste, quelque soit le résultat final ; le malaise et la dyspnée ne représentaient respectivement que 5,1% et 4,4% des motifs invoqués.

La divergence entre nos résultats peut s'expliquer en partie par le fait que la population étudiée dans ces deux études (86,87) était beaucoup plus sélective que la nôtre dans le sens où tous les patients suspects de SCA étaient exclus.

Si l'on s'intéresse aux motifs de dosages de cTn chez les patients classifiés en IDM de type 1, 2 ou dommage myocardique, là encore, lorsque nous comparons nos résultats avec ceux des autres études, les résultats divergent bien que la plupart des études s'accordent à dire que la majorité des patients présentant un IDM de type 1 présentaient une douleur thoracique (c'est à dire une probabilité élevée de SCA avant le dosage) (4,30,44,63) et que les patients présentant une IDM de type 2 ou bien un dommage myocardique étaient moins susceptibles de présenter une douleur thoracique, la dyspnée étant souvent retrouvée comme le motif principal de dosage pour le groupe dommage myocardique. (6,63,111,127)

Plusieurs éléments peuvent cependant expliquer ces dosages de cTn « inappropriés ».

Premièrement, ceci peut s'expliquer par la « peur » de passer à côté d'un diagnostic d'IDM de type 1 chez un patient présentant des symptômes atypiques, puisque nous avons vu que 50% des patients atteints d'IDM de type 1 se plaignent d'un symptôme autre qu'une douleur thoracique, comme une dyspnée, une asthénie ou des anomalies ECG. Les responsabilités sérieuses liées au défaut de diagnostiquer et de traiter les SCA peuvent inciter les médecins à obtenir des cTn dans plusieurs situations « atypiques » avec une probabilité intermédiaire pré-test pour les SCA, bien que l'on ne retrouvait aucun diagnostic d'IDM de type 1 lorsque la suspicion de SCA pré-test était faible.

La crainte des médecins d'avoir un litige à la suite d'un IDM de type 1 « manqué » face à une élévation de cTn peut entraîner des tests ultérieurs inappropriés, une multiplication des examens complémentaires, des consultations inutiles en cardiologie ou bien encore des hospitalisations non justifiées, entraînant ainsi une surpopulation des hôpitaux et indirectement, une augmentation des coûts liés aux soins de santé. (101,106,122)

Cette pratique est renforcée par la nécessité d'établir rapidement un diagnostic pour les patients atteints de SCA, motivée par une médecine défensive pour minimiser la responsabilité médico-légale. Ce qui fait que les médecins urgentistes et médecins généralistes préfèrent maximiser la sensibilité car ils sont beaucoup plus préoccupés par les résultats faux négatifs et les diagnostics manqués alors que les cardiologues, en général, souhaitent maximiser la spécificité du test pour éviter les résultats faussement positifs, de sorte que des traitements agressifs puissent être administrés de manière fiable aux patients qui en bénéficieront le plus. (93)

Deuxièmement, dans un service d'urgences, dans la vraie vie, les infirmières d'accueil ou les médecins demandent souvent un large éventail de tests sanguins avant que le patient ne soit vu par le médecin. Bien que ces mesures puissent aider à réduire les temps d'attente des patients, il en résulte souvent que des tests inappropriés sont commandés. (106,158–160)

Enfin, notre étude retrouvait, une population d'âge moyen présentant des facteurs de risque cardiovasculaires et des comorbidités cardiaques, en proportion différente (notamment, 14% de patients coronariens et 34% de patients diabétiques). Ce qui peut parfois pousser le clinicien à demander un dosage de cTn chez ces patients alors qu'elle n'est pas forcément recommandée. Par exemple, dans la vraie vie, la décision de doser ou non la cTn n'est pas si facile à prendre lorsque le médecin se retrouve face à un patient âgé, diabétique et coronarien présentant des signes d'insuffisance cardiaque droite ou une confusion par exemple.

De plus, notre étude retrouvait une proportion conséquente de patients présentant de signes ECG d'ischémie myocardique. Ce qui peut poser un problème diagnostique considérable chez les personnes âgées présentant une valeur élevée de cTn, non associée à un IDM de type 1, en raison de la présence fréquente d'anomalies de l'ECG chez ces patients. (44)

De plus, si un IDM de type 1 est suspecté et donc qu'un dosage de cTn est demandé, et que le résultat du test initial de cTn est normal, il est recommandé de répéter le test dans les trois à six heures après le début des symptômes, ou bien au-delà de 6 heures pour les patients présentant un risque modéré à élevé ou même avant les 3 heures pour les tests de cTn HS (qui raccourcissent les délais diagnostics) afin d'éliminer le diagnostic d'IDM de type 1 et d'améliorer la précision du diagnostic ; la spécificité d'une élévation de cTn attribuée à un IDM de type 1 augmentant avec les tests en série. (2)

Cependant, dans notre échantillon actuel, on s'aperçoit que seul un petit nombre de patients a bénéficié d'un deuxième test de cTn (16,7%) et cette proportion était encore plus faible chez ceux avec un résultat initial normal (11,2%).

Enfin, bien que la majorité des dosages de cTn ont été prélevés dans l'heure suivant l'arrivée du patient dans le service demandeur, on s'aperçoit qu'une très faible proportion de second dosage a été demandé dans les 3 heures suivant le premier dosage, notamment lorsque le premier revenait normal, ce qui n'est pas en accord avec les recommandations actuelles.

Des recherches effectuées dans d'autres centres indiquent également que les recommandations ne sont pas suivies. (85,86,94)

Ces propos sont cependant à nuancer, d'une part par le fait que, dans notre étude, nous n'avons pris en compte qu'un délai de 3 heures et non de 3 à 6 heures comme recommandé ; d'autre part par le fait que la quatrième définition de l'IDM datant de 2018 (2) précise bien qu'un échantillonnage au delà de 6 heures peut être nécessaire, notamment chez les patients se présentant tardivement ou bien chez lesquels il est difficile de déterminer le moment de l'apparition des symptômes.

De plus, une évaluation idéale du service d'urgence (service dans lequel la majorité des dosages de notre étude a été demandé) est réalisée au bout de 4 à 6 heures et le signalement de l'apparition des symptômes n'est pas toujours fiable lors de l'évaluation précoce du patient au service d'urgence. Cela incite de nombreux médecins à utiliser l'arrivée des urgences comme heure de début des tests en série. (85)

Quelle attitude adopter et quelle suite donner à la prise en charge thérapeutique face à ces patients

pour lesquels la cTn a été dosé sans véritable suspicion clinique de SCA, ne présentant finalement pas d'IDM de type 1 mais bien une valeur élevée de cTn, faible dans la plupart des cas ?

Il réside une ambiguïté et une incertitude de la part des cliniciens dans l'interprétation de ces élévations de cTn et dans la conduite à tenir à adopter face à cette situation, surtout que l'on a bien vu auparavant que 74% de ces élévations de cTn correspondaient à un diagnostic différentiel d'IDM, 83% à un diagnostic différentiel d'IDM de type 1 et 61% à un diagnostic non cardiovasculaire, notamment pour des élévations faibles de cTn. Alors que chez les patients présentant une suspicion clinique forte d'IDM de type 1, l'élévation de la cTn fournit des informations puissantes de stratification des risques et peut être utilisée pour guider la prise de décision thérapeutique.

#### **4. Conséquences thérapeutiques d'une élévation de cTn (que faire d'une élévation de cTn en dehors d'un IDM?)**

Comme l'on pouvait s'y attendre, les patients avec des valeurs très élevées de cTn bénéficiaient, pour la grande majorité d'entre eux, d'une prise en charge cardiologique spécifique. A savoir de la mise en place d'un traitement par anti-agrégant ou anticoagulant, de l'avis d'un cardiologue interventionnel, d'un transfert vers un service de cardiologie interventionnel ou encore d'un suivi cardiologique à distance de l'hospitalisation. Une minorité était hospitalisée en service de médecine au CHGM, aucun ne retournait à domicile et moins de la moitié de ces patients ne bénéficiaient de l'avis d'un cardiologue du CHGM ou d'une ETT.

Face à des valeurs intermédiaires de cTn, les praticiens hospitaliers avaient beaucoup plus recours à l'ETT ou à l'avis d'un cardiologue du CHGM, probablement pour se faire aider ou orienter dans la décision thérapeutique ; et la majorité des patients de ce groupe étaient hospitalisés en service de médecine au CHGM. Mais le reste de la prise en charge cardiologique était négligeable pour ces patients : très peu bénéficiaient d'un traitement médical par antiagrégant ou anticoagulant, de l'avis d'un cardiologue interventionnel ou encore d'un transfert en service de cardiologie spécialisé et seuls 42% avaient un suivi cardiologique à distance.

Ces résultats sont proches de ceux retrouvés pour le groupe de patients avec des valeurs faibles de cTn, hormis pour l'ETT, beaucoup plus utilisée lorsque le patient présentait des valeurs intermédiaires de cTn (58% vs 37%).

En effet, 25% des patients présentant un résultat peu élevé de cTn ne recevaient aucune prise en charge cardiologique spécifique (pas de traitement à visée cardiologique, pas d'avis cardio, pas de réalisation d'ETT, pas de suivi cardio). La majorité de ces patients étaient par contre hospitalisés au CHGM et près de la moitié recevait tout de même l'avis d'un cardiologue du CHGM, probablement là encore à visée d'aide dans la décision thérapeutique et la conduite à tenir face à une élévation faible de cTn.

Les résultats des patients présentant un IDM de type 1 sont similaires à ceux des patients avec des valeurs très élevées de cTn, ce qui n'est pas étonnant car nous avons mis en évidence auparavant que la grande majorité des cTn très élevées correspondaient à des diagnostics d'IDM de type 1.

La prise en charge cardiologique était donc adaptée aux recommandations actuelles pour la grande majorité des IDM de type 1. (2)

Cependant, il convient de remarquer que la proportion de patients IDM de type 1 ayant bénéficié d'un traitement anti-ischémique, de l'avis d'un cardiologue interventionnel, d'un transfert dans son service ou bien d'un suivi cardiologique à distance était relativement moins importante que celle à laquelle nous aurions pu nous attendre.

Cela peut sûrement s'expliquer par le fait nous n'avons pas récupéré ni rapporté les données angiographiques ainsi que les données de sortie du service de cardiologie interventionnelle de ces patients. Or, il est possible qu'un traitement par antiagrégant plaquettaire et anticoagulant, ou encore un suivi cardiologique à distance ne soit mis en place uniquement qu'après obtention des résultats de la coronarographie par exemple, bien que cela ne soit pas en accord avec les recommandations de traitement actuelles. (2)

De plus, il est possible que, de l'avis du clinicien, l'âge avancé ou l'état général du patient ne justifient pas l'avis d'un cardiologue interventionnel ou ne permettent pas un transfert pour examen invasif par coronarographie, malgré la présomption de l'existence d'un IDM de type 1. Ce qui pourrait expliquer la proportion plus faible qu'attendue de patients ayant bénéficié de ces prises en charge. En effet, un des intérêts de notre étude est d'avoir analysé une série exhaustive de patients, sans critères de sélection stricts à leur admission, ce qui nous permet d'avoir un reflet des pratiques de la « vraie vie » ; notamment pour des patients présentant de lourdes comorbidités, ou d'âge avancé ou bien présentant un tableau clinique et paraclinique compliqués ne permettant pas forcément de trancher immédiatement en faveur d'une ischémie myocardique par exemple.

Les résultats du groupe dommage myocardique sont similaires à ceux du groupe de valeurs faibles de cTn, ce qui n'est là non plus pas étonnant étant donné que la grande majorité des valeurs faibles de cTn correspondent au diagnostic de dommage myocardique.

Les patients présentant un IDM de type 2 ou un dommage myocardique étaient beaucoup moins susceptibles de bénéficier d'une prise en charge cardiologique spécifique.

En effet, une très faible proportion de patients étaient traités selon les recommandations de traitement d'un IDM : l'utilisation de l'antiagrégation plaquettaire était négligeable dans les deux groupes, mais 36% tout de même des IDM de type 2 bénéficiaient d'une anticoagulation, probablement en rapport avec le traitement des patients souffrant de tachyarythmies.

Environ 20% des patients de chacun de ces deux groupes ne bénéficiait d'aucune prise en charge cardiologique, que ce soit en rapport avec le traitement à visée cardiologique, les avis pris auprès des différents cardiologues, qu'il soit du CHGM ou bien interventionnel (décision de coronarographie), la réalisation d'ETT ou encore avec le suivi cardiologique à distance.

Mais la majorité des patients des deux groupes étaient hospitalisés en service de médecine au CHGM.

Les patients présentant un IDM de type 2 bénéficiaient majoritairement d'une ETT ainsi que d'un avis cardiologique au sein du CHGM, afin probablement d'orienter la décision thérapeutique. La proportion de patients présentant un dommage myocardique en ayant bénéficié (ETT et avis cardio du CHGM) était faible, mais non négligeable cependant.

Donc, en résumé, l'élévation de la cTn, en dehors de valeurs très élevées de cTn et de diagnostic

d'IDM de type 1, était relativement peu associée à une prise en charge cardiologique spécifique en matière de traitement anti-ischémique, prise en charge interventionnelle (avis ou transfert) ou suivi cardiologique à distance. Par contre, le recours à l'imagerie cardiaque (ETT), à l'avis d'un spécialiste du CHGM (afin probablement d'orienter la décision thérapeutique) ou encore à l'hospitalisation en service de médecine du CHGM pour poursuite des investigations et pour une prise en charge spécifique de la pathologie sous-jacente, étaient non négligeables dans tous les autres groupes et même significativement plus important, surtout pour des valeurs intermédiaires de cTn et pour les patients présentant un IDM de type 2.

Environ la moitié des patients de ces deux groupes avaient un suivi cardiologique à distance alors que 24% seulement des patients présentant un dommage myocardique et/ou des valeurs faibles de cTn étaient référés à un cardiologue à distance. Il est probable que les 50% et 76% restants de ces patients n'ont donc pas été considérés comme souffrant d'une affection cardiaque importante et n'ont donc pas été référés à un cardiologue par la suite, malgré l'augmentation de leurs niveaux de cTn, ce qui pose la question de l'utilisation du dosage de cTn dans le cas de ces patients.

Les résultats des différentes études sont divergents, en particulier en ce qui concerne la prise en charge cardiologique des IDM de type 2 et du dommage myocardique ; ce qui reflète probablement le manque de recommandations de traitement fondées sur des preuves, et de consensus parmi les cliniciens, sur la manière de traiter les patients de ces deux groupes.

La plupart s'accordent à dire que les patients présentant un IDM de type 2 ou un dommage myocardique étaient plus susceptibles de bénéficier de l'avis d'un cardiologue ainsi que d'examen complémentaires à type d'ETT ou angiographie diagnostique (6,40,85,86,101,154). Seule l'étude de Sandoval et al. (127) retrouve que la réalisation d'examen complémentaires était significativement plus importante chez les IDM de type 1 que 2.

Concernant le traitement de ces patients, la plupart des études (6,7,108,109,112,124,127,129,130,154) montre que les groupes IDM de type 2 et dommage myocardique étaient moins souvent traités par anti-plaquettaire ou traitement préventif secondaire cardiaque (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine,  $\beta$ -bloquants, statines) par rapport au groupe IDM de type 1, hormis pour quelques recherches (31,111)

Même chez les patients avec une coronaropathie significative, les patients présentant un IDM de type 2 avaient des taux plus faibles de traitement par aspirine et statines par rapport aux patients IDM de type 1. (124)

Pour Baron et al. (109), les patients atteints d'un IDM de type 2 recevaient plus de traitement anticoagulant et diurétique, expliqué par la prise en charge d'ACFA et d'insuffisance cardiaque relevant d'un IDM de type 2.

Dans l'ensemble, ces études retrouvent des résultats relativement similaires aux nôtres : l'élévation de la cTn en-dehors d'un diagnostic d'IDM de type 1 n'était pas associé à une modification de la prise en charge cardiologique (cathétérisme cardiaque, revascularisation cardiaque, réalisation d'une épreuve d'effort ou encore introduction d'un traitement anti ischémique ou préventif secondaire cardiaque) mais conduisait à une augmentation des avis cardiologiques et de la réalisation d'examen complémentaires (ETT, angiographie), surtout pour les patients présentant un IDM de type 2 ainsi que des valeurs intermédiaires de cTn.

Al Maskhari et al. (86) ont réalisé en 2017, une étude rétrospective visant à analyser la gestion des patients présentant un résultat de cTn élevé, à l'exception de ceux présentant un SCA avec élévation du segment ST, dans le service des urgences de l'hôpital universitaire Sultan Qaboos de Mascate, à Oman. Seulement 30% de leur échantillon de patients étaient référés à des cardiologues par la suite et les auteurs se posent également la question de l'utilisation du dosage de cTn dans le cas des 70% des patients restants patients qui n'ont donc pas été considérés comme souffrant d'une affection

cardiaque importante et n'ont donc pas été référés à des cardiologues à distance, malgré un résultat de cTn élevé. Ce qui rejoint mes résultats pour des valeurs faibles de cTn et pour les patients présentant un dommage myocardique.

Ils retrouvaient également que les patients dont les résultats du test de cTn étaient élevés dans la présentaient une durée d'hospitalisation nettement plus longue que ceux dont les résultats étaient normaux alors que l'étude de Eggers et al. (154) ne révélait aucune augmentation de la durée de séjour à l'hôpital entre les groupes SCA et non SCA.

Les données sur la façon dont les patients atteints d'IDM de type 2 ou présentant un dommage myocardique sont traités dans la pratique clinique sont donc rares et divergentes entre les différentes études, ce qui montre bien que les lignes directrices thérapeutiques fondées sur des données probantes font défaut. (108,109,124)

Alors que la classification en IDM de type 1 nous guide sur la conduite à tenir en terme de thérapeutiques médicamenteuses et de revascularisation, la classification en IDM de type 2 ou dommage myocardique n'engendre aucun schéma bien établi, aucune preuve d'essai randomisé n'existe encore pour guider le traitement chez ces patients. (6,97,105,106,127,130)

La plupart des études retrouvent, comme la notre, que, malgré l'identification d'un plus grand nombre de patients ayant un dommage myocardique ou un IDM de type 2 avec les tests de cTn HS, la majorité de ces patients n'ont pas reçu de traitement supplémentaire pour les maladies coronariennes. Cela peut représenter une occasion manquée d'améliorer les résultats, et d'autres études prospectives sont nécessaires pour définir la prise en charge optimale des patients atteints d'un dommage myocardique ou d'un IDM de type 2.

Or, la distinction diagnostique entre les patients présentant un IDM de type 1, un IDM de type 2 et un dommage myocardique, bien que difficile comme nous l'avons vu auparavant, n'est utile que si le diagnostic fournit des informations pronostiques importantes ou influence les décisions de traitement. (5,111,130)

Il est indispensable de savoir si les changements d'approche (à savoir, multiplication des examens complémentaires, hospitalisations et prise d'avis cardiologique, sans réelle prise en charge ou traitement cardiologique) concernant les patients présentant un IDM de type 2 ou dommage myocardique notamment, ont été associés à des changements dans le devenir de ces patients.

Or, plusieurs études ont montré qu'il n'y avait pas d'amélioration du résultat clinique (en terme de taux de mortalité toutes causes confondues et d'événements cardiaques indésirables à distance) des patients présentant un infarctus du myocarde de type 2 ou un dommage myocardique, et ce malgré une augmentation du nombre d'hospitalisation, d'avis cardiologiques ou d'examen invasifs et non invasifs supplémentaires. (6,97,108,130,154,161)

Ainsi, certaines études observaient des taux de mortalité entre 1 an voire 3 ans, plus élevés chez les patients ayant un infarctus du myocarde de type 2 par rapport à l'infarctus du myocarde de type 1. (6,109,112,113,126,129,130)

D'autres études ont démontré que les patients présentant un dommage myocardique présentent un risque élevé en terme de risque cardiovasculaire ainsi que des taux de mortalité comparables à ceux de l'IDM de type 2. (5,6,59,111,114,127,130).

En 2018, Chapman et al. (130) ont même fourni des données de résultats à 5 ans démontrant que les deux tiers des patients atteints d'IDM de type 2 ou de dommage myocardique étaient décédés avec un taux de mortalité deux fois supérieur à celui des patients atteints d'un IDM de type 1.

Pour Baron et al. (109), il n'est pas surprenant, étant donné l'âge plus élevé et les comorbidités plus fréquentes chez les patients atteints d'IDM de type 2 ou de dommage myocardique, d'observer une mortalité plus élevée, au cours du suivi à 1 an chez ces patients par rapport à ceux présentant un IDM de type 1.

Pourtant, ces patients n'avaient pas reçu de traitement supplémentaire, ce qui pourrait constituer une occasion manquée d'améliorer les résultats.

Shah et al. (6) ont notamment examiné l'impact de l'abaissement du seuil de diagnostic d'un dosage sensible de la troponine cardiaque sur l'incidence, la gestion et les résultats de l'IDM de type 1, de type 2 et de dommage myocardique. Cette approche était associée à une augmentation de l'utilisation des ressources de soins de santé et à un meilleur pronostic pour les patients atteints d'IDM de type 1. Mais à l'inverse, l'abaissement du seuil diagnostique de cTn chez les patients atteints d'IDM de type 2 a entraîné une augmentation des hospitalisation en cardiologie, de la réalisation d'ETT et d'angiographie, sans modification du traitement ni impact sur le pronostic. Cependant, ces patients n'avaient pas reçu de traitement supplémentaire, ce qui pourrait constituer une occasion manquée d'améliorer les résultats.

En 2007, Gupta et Lemos (30) vont jusqu'à dire que l'avantage des stratégies antiplaquettaires agressives et de revascularisation semble être plus important chez les patients présentant une faible élévation de cTn par rapport à ceux ayant une cTn très élevée ; dû probablement au fait que les patients présentant des taux très élevés de cTn ont subi des dommages irréversibles importants, tandis que ceux présentant des élévations plus faibles présentent un myocarde récupérable, mais une lésion coronaire à haut risque.

Dans notre étude, le taux de décès toutes causes confondues pendant le séjour, en intra-hospitalier, était plus important lorsque les valeurs de cTn étaient très élevées et, contre toute attente, dans le groupe dommage myocardique. Mais ce résultat était probablement biaisé par le fait que la grande majorité des IDM de type 1 aient été transférés en cardiologie interventionnelle à la phase aigüe, le taux de décès pour ces patients n'a donc pas pu être reporté.

Lorsque l'on compare nos résultats avec ceux d'autres études, plusieurs biais sont à noter en ce qui concerne notre recherche.

En effet, nous n'avons notamment pas relevé le traitement médical des patients, pris au moment de l'admission ainsi qu'à leur sortie, ce qui peut créer un biais non négligeable dans nos résultats : par exemple, un patient sous traitement anticoagulant au long cours à l'admission ne se verra probablement pas prescrire d'anticoagulant lors de son hospitalisation, il en est de même pour un patient sous antiagrégant plaquettaire.

Par ailleurs, comme nous l'avons déjà dit, les données angiographiques font défaut dans notre étude, contrairement à la plupart des autres études, ce qui peut, là encore, créer un biais en matière de classification dans les trois groupes et donc une approximation dans les thérapeutiques délivrées.

De plus, nous n'avons pas réalisé d'étude sur la durée d'hospitalisation ainsi que sur la mortalité des patients à moyen et long terme, ce qui aurait pu être intéressant dans la comparaison avec les autres études.

## **D. Une élévation de cTn n'est cependant pas à négliger (valeur pronostique de la cTn en dehors de l'IDM de type 1)**

L'élévation de la cTn est désormais bien reconnu comme étant un puissant marqueur indépendant du pronostic défavorable, chez les patients atteints de SCA. (2,3,30,121)

Bien que nous n'ayons pas étudié le devenir des patients à long terme ni réalisé d'analyse de mortalité dans notre recherche; de nombreuses études se sont, à l'inverse, intéressées à la valeur et



l'importance pronostique d'une élévation de cTn chez des sujets apparemment en « bonne santé » en terme de pathologie coronarienne aigüe primaire.

Et quels que soient les mécanismes à la base de l'augmentation des concentrations de cTn, qu'ils soient aigus ou chroniques, l'importance pronostique de l'augmentation des concentrations de cTn était prouvée à chaque fois, c'est à dire qu'une élévation de cTn était systématiquement étroitement associée à un pronostic péjoratif pour le patient, à court, moyen et long termes ; à savoir : risque accru de mortalité toutes causes confondues et/ou risque futur d'événement cardio-vasculaire. (4-6,9,31,39,43,59,87,92,96,111,113,136,137,162)

Bien que nous ayons vu que l'élévation de la cTn pouvait être secondaire à divers facteurs de risque ou comorbidités cardiovasculaires et non cardiovasculaires, cette association restait robuste et indépendante des facteurs de confusion importants connus, notamment l'âge, le sexe, la multimorbidité, la fonction rénale et les mesures physiologiques indésirables. (6,31,87)

Même en considérant des cohortes de patients apparemment « en bonne santé », c'est à dire indemnes de maladie cardiovasculaire, dysfonctionnement rénal, altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche ou encore maladie coronarienne importante, l'élévation de la cTn était associé à une augmentation du risque d'événement cardio-vasculaire majeur (mortalité toutes causes confondues, infarctus du myocarde, réadmission pour insuffisance cardiaque ou accident vasculaire cérébral). (84,136)

Peu d'études ont analysé la signification clinique de niveaux de cTn faiblement élevés (30,84,113,137,162,163) mais celles-ci ont tout de même rapporté qu'elles avaient une utilité pronostique et étaient associés systématiquement à un pronostic défavorable.

Par exemple, Zethelius et al. (162), qui ont étudié la valeur pronostique de faibles valeurs de cTn dans la population générale mais uniquement sur des données de registres et sur des hommes, rapportaient que la cTn était un facteur prédictif de mortalité et de premier événement de coronaropathie au cours du suivi d'environ 10 ans chez 1 203 hommes âgés, et que cette association était indépendante des facteurs de risque conventionnels.

Cependant, bien que de faibles valeurs de cTn soient associées à des événements indésirables, elles n'ont pas la même implication que des valeurs de cTn plus élevées, le taux de mortalité et d'événement cardio-vasculaire majeur augmentant avec l'élévation du taux de cTn, à court terme (comme retrouvé dans notre étude) mais également à long terme. (84,85,163)

Il n'y a pas de valeur seuil pour la concentration de cTn en dessous de laquelle cela pourrait être considéré comme inoffensif. Il a été observé qu'il existe une relation continue entre les taux de cTn, les lésions myocardiques et la mortalité. (30)

Ainsi, les cTn sont désormais reconnues pour avoir une valeur pronostique pour certaines causes non ischémiques voire non cardiaques d'une élévation de cTn, à chaque fois associée à une mortalité ainsi qu'à un risque d'événement cardio-vasculaire indésirable accru.(4,55,106,121)

Bien que les situations où la cTn soit une variable suffisamment puissante pour faire partie de la stratification du risque restent limitées.

Ainsi, elle est utile dans certaines pathologies telles que : l'embolie pulmonaire (4,55,73), l'insuffisance rénale (4,50,55), l'insuffisance cardiaque (4,55,69,74), le sepsis sévère ou le choc septique (4,58,71,76,77), les AVC ischémiques dans les centres spécialisés de neurologie (4,121,164), chez les patients gravement malades (4,55,76) ou encore pour les interventions chirurgicales non cardiaques (165), les myocardites, les péricardites, ou encore l'urgence hypertensive. (4)

L'ensemble de ces études se sont cependant concentrées sur la mortalité toutes causes confondues, plutôt que sur la mortalité cardiaque; de futures études seront nécessaires pour déterminer si les patients présentant une élévation de cTn décèdent de causes cardiaques ou non cardiaques.

Ainsi, l'utilisation du dosage de la cTn en pratique clinique évolue rapidement avec des concentrations de cTn de plus en plus utilisées comme mesure continue du risque cardiovasculaire, plutôt qu'un simple test binaire pour identifier les patients avec et sans SCA. (5,166)

De nouvelles preuves suggèrent que très faibles concentrations de cTnI HS à la présentation peuvent identifier la moitié de tous les patients comme à faible risque (97,166,167) , des observations similaires ont été rapportées pour la cTn T.

En particulier, des concentrations de cTn inférieures au 99<sup>ème</sup> percentile et autour de celui-ci pourraient être utilisées pour aider à identifier des patients asymptomatiques présentant un risque accru d'événements cardio-vasculaires futurs et sélectionner des patients à risque plus élevé en vue d'essais futurs randomisés sur la prévention des événements cardio-vasculaires.

(5,39,39,88,97,136,152,162)

Certaines études suggèrent même que l'ajout du dosage de la cTn aux facteurs de risques cardio-vasculaires conventionnels améliorerait la prédiction du risque en matière de mortalité cardiovasculaire et toutes causes confondues ainsi que pour l'apparition d'une première maladie cardiovasculaire, dans la population générale. (39,65,136) Leurs données suggèrent que le dosage de la cTn HS pourrait être utilisé comme un marqueur de risque plus chronique dans la population générale, en supplément des facteurs de risques cardio-vasculaires conventionnels modifiables, du dosage du NT pro BNP ou de la fonction rénale ; la cTn se présentant comme un facteur de prévision approximativement comparable pour les événements cardio-vasculaires. (136)

Ensemble, ces approches ont le potentiel d'améliorer l'efficacité des systèmes de soins de santé. Cependant, il faudrait définir les réponses diagnostiques et thérapeutiques appropriées avant de recommander le dépistage et l'application dans la population générale et des essais contrôlés prospectifs randomisés sont en cours afin de déterminer l'efficacité et la sécurité de ces voies et leur impact sur les soins délivrés aux patients. (39,97)

Un dénominateur commun à ces études est la médiation de l'importance pronostique de cTn en raison de son association avec des anomalies cardiaques ou cardiopathies structurelles qui pourraient éventuellement être encore subcliniques au moment de la mesure de cTn. En conséquence, malgré une étiologie probablement non identifiée de lésion du myocarde, l'élévation du cTn semble masquer la vulnérabilité du myocarde qui laisse présager un risque accru à long terme ( mortalité et événements cardio-vasculaires).

Ces élévations de cTn, même faibles, ne sont donc pas à négliger car elles pourraient identifier une cardiopathie structurelle subclinique et fournir des informations supplémentaires sur le risque au-delà de celui obtenu à partir de facteurs de risque cardio-vasculaires modifiables conventionnels. (39,84,92,136)

Les concentrations élevées de cTn pourraient refléter l'âge de la maladie cardiaque, analogue à la créatinine pour les lésions rénales aiguës ou l'hypoxie dans le contexte des lésions pulmonaires aiguës. Ainsi, des concentrations de cTn élevées non dues à une pathologie coronaire primaire (à savoir un infarctus du myocarde de type 1) identifient les patients atteints d'une maladie aiguë et d'une physiologie défavorable. (87)

Par conséquent, la valeur prédictive de la cTn est importante et donc plus forte dans les populations à risque cardiovasculaire élevé ou âgées. La signification clinique de ceci est qu'une élévation de cTn devrait déclencher des examens minutieux afin de diagnostiquer avec précision le problème cardiaque sous-jacent et de le traiter de manière appropriée, ce qui pourrait prévenir ou retarder les futurs événements indésirables.

Ces propos sont évidemment à nuancer par le fait qu'au sein de ces grandes cohortes de patients, il s'agit bien sûr d'une association statistique et que, dans la « vraie vie », il existe bien évidemment d'authentiques faux positifs ainsi que des réactions croisées indépendantes, ce qui fait que tous les patients présentant une élévation de cTn ne vont, bien évidemment, pas obligatoirement présenter un événement cardio-vasculaire à court, moyen ou long terme.

Cependant, dans la vraie vie, cela peut inciter les cliniciens à multiplier les examens complémentaires ou à hospitaliser le patient face à une élévation de cTn, même faible et même en l'absence évidente de diagnostic d'IDM (comme retrouvé dans nos résultats) ; car cette constatation n'est pas anodine et signifie un risque d'évolution négative pour le patient, quelle que soit l'étiologie ; la mortalité étant liée au niveau d'élévation de la troponine. (85)

A l'inverse, malgré un pronostic toujours défavorable systématiquement associé à une élévation de cTn, il n'existe toujours pas, à l'heure actuelle, de lignes directrices thérapeutiques fondées sur des données probantes pour les élévations de cTn correspondant à un IDM de type 2 ou un dommage myocardique. Ainsi, comme nous le montre nos résultats, ces patients sont bien sujets à la réalisation d'ETT, à l'avis du cardiologue de la structure hospitalière ainsi qu'à une hospitalisation au CHGM mais cela ne concerne pas l'ensemble de ces patients, loin de là, ce qui pourrait représenter une occasion manquée d'améliorer le pronostic de ces patients ne faisant pas l'objet d'une telle prise en charge. De plus, ces patients ne reçoivent pas de traitement cardiologique spécifique et ne sont suivis par un cardiologue à distance qu'en faible proportion, surtout pour des valeurs faibles de cTn ou dommage myocardique ; ce qui pourrait, là encore, représenter une occasion manquée d'améliorer le pronostic de ces patients.

Ces propos restent bien sûr théoriques en ce sens où, dans la « vraie vie », on manque de personnel, de cardiologues, de lits d'USIC ; la réalisation d'exams complémentaires reste très onéreuse pour une structure hospitalière, quelle qu'elle soit mais en particulier pour une structure hospitalière périphérique telle que le CHGM ; d'où le principe de réalité de prioriser « les plus graves » et l'impossibilité, dans la « vraie vie », de réaliser une prise en charge cardiologique que l'on pourrait considérer comme optimale (en terme notamment d'avis cardiologique, de suivi cardiologique à distance ou encore d'explorations complémentaires cardiaques) pour l'ensemble des patients présentant un résultat de cTn élevé, notamment quand le résultat est faible ou intermédiaire ou correspond à un diagnostic d'IDM de type 2 ou dommage myocardique.

En ce qui concerne la prise en charge thérapeutique de ces patients, de nouvelles recherches prospectives visant à établir des stratégies de prise en charge et des directives thérapeutiques plus claires seraient nécessaires pour ces patients. Le fait de savoir si des interventions pharmacologiques (statines, antiplaquettaires, procédures de revascularisation,...) doivent être avancées chez ces patients ne présentant pas de SCA (mais bien un pronostic cardiovasculaire défavorable) reste hypothétique. Cela nécessiterait donc des études supplémentaires sur ces patients, visant à établir si l'introduction de thérapeutique cardiaque ciblée type traitement anti-ischémique ou bien traitement cardiaque préventif secondaire (statine, beta-bloquant,...) pourrait améliorer le pronostic cardiovasculaire de ces patients, même en l'absence évidente de SCA.

## **E. Utilité diagnostique de la cTn dans la vraie vie, en dehors du diagnostic d'IDM de type 1**

Malgré les recommandations suggérant que le dosage de la cTn ne doit être effectué que s'il n'est cliniquement indiqué face à une suspicion clinique d'IDM, nous avons donc vu dans notre étude que de nombreuses mesures de cTn sont obtenues en pratique, dans une grande variété de situations

cliniques, dont beaucoup ont une probabilité pré-test d'IDM très faible.

Or, dans la vraie vie, l'élévation de la cTn, correspond en réalité à de nombreuses pathologies autres que l'IDM de type 1, hormis pour des valeurs très élevées de cTn, parmi lesquelles un grand nombre correspondent à des valeurs faibles de cTn et au dommage myocardique.

Face à ces situations, l'utilisation non sélective des tests cardiaques chez des patients sans suspicion clinique de maladie cardiovasculaire initiale entraîne non seulement des tests inutiles, une multiplication des examens complémentaires, une augmentation des hospitalisations et donc probablement un gaspillage financier ; mais n'entraîne finalement pas de changement dans la prise en charge cardiologique ni d'amélioration dans le devenir des patients ne présentant pas d'IDM de type 1.

Les médecins doivent comprendre qu'un résultat élevé de cTn en soi n'est pas un indicateur indirect de l'IDM de type 1, que la cTn n'est pas un marqueur diagnostique de débrouillage et que le test de cTn n'est un outil utile que s'il est commandé correctement. (4,55,86,87,93,101,154)

Une élévation d'un test de cTn HS fait référence à la sensibilité analytique et non à la sensibilité clinique et le diagnostic d'IDM de type 1 reste un diagnostic clinique. Il est important de comprendre dans quelles circonstances il est approprié de commander un dosage de cTn. Ce test est le plus utile pour confirmer le SCA, uniquement en cas de forte suspicion clinique. La cTn est souvent utilisé pour déterminer la présence d'une ischémie cardiaque chez les patients hospitalisés principalement avec un diagnostic non cardiaque. Bien qu'un dosage de cTn élevé dans une pathologie autre qu'un IDM de type 1 soit prédictif d'une mortalité plus élevée et d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs, il existe peu de données pour appuyer l'utilisation du cTn en tant qu'outil pour guider la gestion clinique des cas autres que l'IDM de type 1. Des études prospectives plus vastes seraient nécessaires pour évaluer les résultats à court et à long terme sur la base d'une cTn élevée dans cette cohorte de patients.

Jusqu'à ce que d'autres données soient disponibles sur la manière dont ce test modifie la prise en charge du patient, il n'est pas recommandé de commander régulièrement la cTn lors de la prise en charge d'affections non ischémiques.

Par conséquent, au vu de nos résultats, la cTn ne devrait être dosée, dans l'idéal, que dans des situations cliniques très évocatrices de SCA, autrement dit, la douleur thoracique, voire dans des situations cliniques moyennement évocatrices de SCA (équivalent ischémique tels que la dyspnée par exemple), en l'absence d'étiologie sous-jacente évidente autre qu'un IDM de type 1 pouvant expliquer les symptômes du patient. L'ECG doit être un outil incontournable dans les autres situations.

Néanmoins, avec la mise en œuvre de tests de haute sensibilité dans les diagnostics de routine, les cliniciens seront plus fréquemment confrontés à des patients présentant une élévation du cTn difficile à expliquer. Ainsi, si le clinicien se retrouve face à un dosage élevé de cTn, ce qui est souvent le cas dans la vraie vie, nous pensons qu'il devrait adopter une approche pragmatique et une stratification des risques pour chaque patient en fonction de leur probabilité de maladie coronarienne.

Dans le contexte actuel d'avènement des tests de cTn avec une sensibilité améliorée, un taux de cTn élevé devrait donc être considéré comme ce qu'il est, à savoir : un indicateur de dommage myocardique justifiant une gestion différenciée en fonction de la cause sous-jacente et de la probabilité de présenter une maladie coronarienne.

Ceci serait en accord avec de nombreux autres systèmes d'organes, tels que les lésions hépatiques ou rénales aiguës, où des élévations similaires des enzymes tissulaires ou des biomarqueurs confèrent une valeur pronostique majeure mais ne sont pas spécifiques à la maladie sous-jacente.

Ce terme devrait englober tous les patients présentant une lésion aiguë du myocarde identifiée ; à

savoir présentant une élévation de cTn, dans le contexte d'une autre maladie aiguë, y compris ceux présentant une douleur thoracique ou des signes d'ischémie du myocarde. Un dommage myocardique devrait constituer le diagnostic initial chez tous les patients présentant une élévation de la cTn.

Puis, le mécanisme et l'étiologie sous-jacente de ce dommage myocardique ainsi que la probabilité pour le patient d'avoir une pathologie coronarienne, évaluée par l'appréciation du jugement du clinicien (en regard des symptômes présentés par le patient, de ses antécédents médicaux, de ses facteurs de risque cardiovasculaires, de l'ECG ou encore des résultats d'imagerie disponibles) ; détermineront si des investigations ou des thérapies cardiaques ou coronaires sont indiquées.

Lorsque la probabilité d'IDM de type 1 est élevée, une revascularisation doit être envisagée de manière urgente, conformément à la pratique habituelle et aux recommandations thérapeutiques de classe I désormais bien connues par tout praticien (urgentiste comme praticien hospitalier ou bien médecin généraliste).

Chez les patients présentant une faible probabilité de maladie coronarienne, d'autres investigations cardiaques peuvent ne pas être nécessaires. La sélection des patients pour une investigation plus poussée ou un traitement cardiaque dépendra du mécanisme de la lésion myocardique et de la probabilité du patient d'avoir une maladie coronarienne. Cependant, le fait de reconnaître qu'une élévation de cTn, même faible, a une valeur pronostique péjorative et donc que ces patients présentent un risque accru d'événements cardiovasculaires ou non, futurs, peut entraîner une amélioration des résultats, notamment grâce à une intensification du traitement de la pathologie primitive ou à une meilleure surveillance cardiologique à distance, au moins par une ETT, voire une coronarographie. Là encore, le moment optimal pour l'investigation dans ce groupe de patients est incertain. Pour ces sujets considérés comme étant en bonne santé cardiovasculaire, il faut encore faire preuve de prudence en cas d'élévation de la cTn, il ne faut pas banaliser cette « troponinémie » et des interventions médicales visant à réduire le risque cardiovasculaire peuvent être recommandées (par exemple, introduction d'un traitement préventif cardiaque (statines, antiplaquettaires, B bloquant...) systématiquement chez les patients présentant un IDM de type 2 et/ou un dommage myocardique?) mais ceci devrait faire l'objet d'études complémentaires.

A notre sens, déterminer si des investigations ou traitement cardiaques supplémentaires seraient appropriés chez ces patients présentant une faible probabilité de maladie coronarienne, un dommage myocardique (voire même un IDM de type 2) ou encore une faible élévation de cTn, relève de l'avis et de l'appréciation du cardiologue uniquement, d'où l'importance et l'intérêt d'un avis cardiologique ou, tout du moins, d'un suivi cardiologique à distance chez ces patients ayant présenté un résultat de cTn élevé, même faible.

Des études prospectives supplémentaires sont cependant urgemment nécessaires pour définir le mécanisme de la lésion myocardique chez des patients consécutifs présentant une autre maladie aiguë afin d'aider les cliniciens (urgentiste, comme praticien hospitalier ou encore médecin généraliste) à optimiser la prise en charge de ces patients présentant une élévation de cTn mais finalement pas de SCA, pour lesquels il n'existe, à l'heure actuelle, aucune recommandation claire et précise quand à leur prise en charge thérapeutique et cardiologique ; mais qui représentent pourtant, la majorité des patients en pratique hospitalière quotidienne (ou tout du moins la majorité des patients de notre étude).

## **VI. CONCLUSION**

Le diagnostic clinique de l'IDM nécessite la présence d'un dommage myocardique aigu, défini par la détection d'une élévation et / ou d'une diminution des biomarqueurs cardiaques (les plus spécifiques et les plus sensibles de la souffrance myocardique recommandés étant les troponines cardiaques) avec au moins une valeur supérieure à la limite supérieure du 99ème percentile, dans un contexte clinique évident d'ischémie myocardique aiguë.

Les cTn sont donc devenues le gold standard dans le diagnostic de l'IDM et le consensus d'experts définit 5 sous-types d'IDM en fonction de leur étiologie ; dont l'IDM de type 1 (syndrome coronarien aigu thrombotique), l'IDM de type 2 (déséquilibre entre l'apport et la consommation d'oxygène du myocarde provoquant une ischémie myocardique) ainsi que la notion de « dommage myocardique » défini par l'existence de signes de nécrose myocardique (élévation et / ou diminution de la cTn) en l'absence de signes cliniques d'ischémie myocardique.

Cependant, l'IDM de type 1, de type 2 et le dommage myocardique restent difficiles à distinguer ou à diagnostiquer définitivement dans la « vraie vie », surtout en l'absence de données angiographiques comme cela est le cas dans notre étude, car il existe un chevauchement considérable entre les deux entités IDM de type 2 et dommage myocardique notamment, et la fréquence dans la pratique clinique et les implications de ces diagnostics sont encore incertaines.

Ainsi, une élévation de la cTn, bien que spécifique de la lésion myocardique, n'est pas spécifique d'un mécanisme ischémique. Elle indique la présence, mais non le mécanisme du dommage myocardique. Ce qui a conduit à une révision majeure des lignes directrices, en introduisant une classification par étiologie pour prendre en compte le fait que les élévations de cTn et donc le dommage myocardique surviennent dans un large éventail de présentations cliniques et sont fréquemment observés dans des présentations cliniques cardiaques ou extra-cardiaques, autres qu'un IDM.

Les progrès permanents dans la sensibilité des dosages de cTn, s'ils permettent une détection et une prise en charge toujours plus précoce des SCA, augmentent donc aussi la fréquence des élévations du taux de cTn observées dans de nombreuses pathologies non coronariennes, non ischémiques ou même non cardiaques, ce qui correspond en fait à de « faux-positifs » en matière de diagnostic d'IDM.

Ceci pose des questions concernant la valeur diagnostique du dosage de cTn dans ces contextes. D'autant plus qu'en pratique clinique quotidienne, alors que les recommandations suggèrent que le dosage de la cTn ne doit être effectué que s'il est cliniquement indiqué face à une suspicion d'IDM ; de nombreuses mesures de cTn sont obtenues dans une grande variété de situations cliniques, dont beaucoup ont une probabilité pré-test d'IDM très faible, à savoir une présentation clinique initiale non évocatrice d'IDM (tout symptôme autre qu'une douleur thoracique ou autre symptôme considéré comme équivalent ischémique) ayant pourtant motivé le dosage ; comme nous l'avons montré dans notre étude.

Cette pratique est cependant parfois renforcée par ; d'un côté, la nécessité d'établir rapidement un diagnostic pour les patients atteints de SCA, motivée par une médecine défensive pour minimiser la responsabilité médico-légale ; d'autre part, la surpopulation des services d'urgence, entraînant

souvent la réalisation d'un large éventail de tests avant même que le patient ne soit vu, afin de réduire les temps d'attente des patients et enfin, le vieillissement de la population, présentant de nombreux facteurs de risques cardiovasculaires, comorbidités autres ou anomalies ECG préexistantes (comme retrouvé dans notre étude), ce qui ne facilite pas toujours la décision du clinicien dans l'indication de dosage de la cTn.

L'utilisation non sélective et aveugle des tests de cTn chez des patients sans suspicion clinique d'IDM et sans intégration du raisonnement clinique, entraîne donc non seulement des tests inutiles ainsi que des difficultés d'interprétation des résultats de cTn élevés pour le clinicien, mais pose également des questions concernant la prise en charge spécifique qui en découle.

En effet, la proportion de ces élévations de cTn en dehors du contexte de l'urgence coronaire et le rôle qu'elles jouent dans la prise en charge du patient sont mal connus.

Alors que la classification en IDM de type 1 nous guide sur la conduite à tenir en terme de thérapeutiques médicamenteuses et de revascularisation, la classification en IDM de type 2 ou dommage myocardique n'engendre aucun schéma bien établi car les lignes directrices thérapeutiques fondées sur des données probantes font défaut.

Et dans la situation où la probabilité initiale d'IDM est faible, et qu'il ne s'agit pas d'un IDM de type 1 ; deux attitudes posées sont à éviter face à l'élévation de la cTn, même de faible valeur.

La première est d'avoir une vision trop cardiologique du problème, ce qui pourrait conduire à des hospitalisations en USIC, à des explorations invasives et à des traitements antithrombotiques qui pourraient s'avérer inutiles et dangereux.

La seconde attitude est de négliger ce résultat, cette « troponinémie » ; car il est désormais bien reconnu qu'une élévation de cTn, même faible, et même en l'absence de SCA, est associée à un pronostic péjoratif à court, moyen et long terme ; à savoir une augmentation du risque d'événement cardiovasculaire majeur.

Face à ces problématiques quotidiennes, les objectifs de notre étude étaient donc de décrire les conditions et motifs de prescription d'un dosage de cTn dans la pratique quotidienne d'un hôpital, d'en analyser les résultats, leur valeur diagnostique et l'impact qu'ils ont eu sur la prise en charge du patient, notamment chez les patients ne présentant pas d'IDM, et notamment d'IDM de type 1 ; qui fait déjà l'objet de nombreuses recommandations thérapeutiques de classe I, désormais bien connues.

Ainsi, dans la vraie vie, nous avons vu que près d'un quart des dosages de cTn revenaient élevés, la majorité avec de faibles valeurs.

Une élévation de cTn correspondait, dans la majorité des cas, à un diagnostic autre qu'un IDM et même qu'un IDM de type 1, notamment pour des valeurs faibles de cTn, et l'incidence de l'IDM de type 1 devenant prépondérante uniquement lorsque les valeurs initiales de cTn revenaient très élevées.

Une élévation de cTn correspondait même, dans plus de la moitié des cas, à un diagnostic non cardiovasculaire, le dommage myocardique étant l'entité clinique la plus représentée dans notre étude.

La plupart des élévations de cTn correspondaient donc à ce que l'on pouvait considérer comme un « faux positif » en matière de diagnostic d'IDM.

Ce qui pose un problème d'interprétation de ces résultats pour le clinicien, d'autant plus que nos résultats démontrent qu'un quart des dosages élevés de cTn était effectué dans des conditions pré-test de SCA faibles à savoir face à une présentation clinique initiale très variée, non cardiovasculaire et non évocatrice d'IDM.

Ainsi, seuls 19% des dosages avaient été effectués face à une suspicion élevée de SCA (douleur thoracique) et 56% face à une suspicion intermédiaire (symptômes pouvant être considérés comme équivalents ischémiques, et notamment la dyspnée).

Aucun diagnostic d'IDM de type 1 n'était posé lorsque la probabilité pré-test d'IDM était faible, cela correspondait uniquement à des IDM de type 2 ou dommage myocardique.

Le diagnostic de SCA n'était d'ailleurs posé que lorsque le patient présentait une probabilité de SCA élevée (douleur thoracique) ou intermédiaire (symptômes cliniques atypiques pouvant être considérés comme des équivalents) et près des trois-quarts des patients ayant présenté une douleur thoracique typique se sont vus attribués le diagnostic de SCA.

Concernant l'impact de l'élévation de la cTn sur la prise en charge des patients, nos résultats ont mis en évidence que l'élévation de la cTn, en dehors de valeurs très élevées et en-dehors du diagnostic d'IDM de type 1, était relativement peu associée à une prise en charge cardiologique spécifique en matière de traitement anti-ischémique, d'avis ou prise en charge interventionnelle (décision et réalisation de coronarographie) ou suivi cardiologique à distance, voire même associée à aucune prise en charge cardiologique spécifique pour 20% des groupes dommage myocardique et IDM de type 2 (pas de traitement à visée cardiologique mis en place, aucun avis cardiologique pris, quel qu'il soit, pas de réalisation d'ETT et pas de suivi cardiologique à distance instauré).

Par contre, le recours à l'imagerie cardiaque (ETT), à l'avis d'un spécialiste du CHGM ou encore à l'hospitalisation en service de médecine du CHGM pour poursuite des investigations et pour une prise en charge spécifique de la pathologie sous-jacente, étaient non négligeables pour des valeurs faibles de cTn ou pour les patients indemnes d'ischémie myocardique (dommage myocardique) et même significativement plus importants pour des valeurs intermédiaires de cTn et pour les patients présentant un IDM de type 2 ; par rapport à ces patients présentant des valeurs très élevées de cTn ou présentant un IDM de type 1.

Environ la moitié des patients des groupes valeurs intermédiaires de cTn et IDM de type 2 avaient un suivi cardiologique à distance et 24% seulement des patients présentant un dommage myocardique et/ou des valeurs faibles de cTn étaient référés à un cardiologue à distance. Il est probable que les 50% et 76% restants de ces patients n'ont donc pas été considérés comme souffrant d'une affection cardiaque importante et n'ont donc pas été référés à un cardiologue par la suite, malgré l'augmentation de leurs niveaux de cTn, ce qui pose la question de l'utilisation du dosage de cTn dans ce cas.

La littérature retrouve des résultats relativement similaires aux nôtres concernant la prise en charge cardiologique chez les patients présentant des élévations de cTn en-dehors du diagnostic d'IDM de type 1, ce qui montre bien que les lignes directrices thérapeutiques fondées sur des données probantes font défaut.

Pourtant, de nombreuses études s'accordent à dire que les patients présentant un IDM de type 2 ou un dommage myocardique ont des taux de mortalité plus élevés et qu'une élévation de cTn, même faible et non en rapport avec un diagnostic de SCA, est souvent associé à un pronostic péjoratif pour



le patient.

Toute élévation de cTn, même faible, n'est donc pas à négliger car elles pourraient identifier une cardiopathie structurale subclinique et fournir des informations supplémentaires sur le risque au-delà de celui obtenu à partir de facteurs de risque cardiovasculaires modifiables conventionnels.

Par conséquent, dans le contexte actuel d'avènement des tests de cTn avec une sensibilité améliorée, un taux de cTn élevé devrait donc être considéré comme ce qu'il est, à savoir : un indicateur de dommage myocardique justifiant une gestion différenciée en fonction de la cause sous-jacente et de la probabilité de présenter une maladie coronarienne.

Déterminer si des investigations ou traitement cardiaques supplémentaires seraient appropriés chez ces patients présentant une faible probabilité de maladie coronarienne, un dommage myocardique ou encore une faible élévation de cTn, relève de l'avis et de l'appréciation du cardiologue uniquement, d'où l'importance et l'intérêt d'un avis cardiologique ou, tout du moins, d'un suivi cardiologique à distance chez ces patients ayant présenté un résultat de cTn élevé, même faible.

Du point de vue de l'urgentiste ou du médecin généraliste, des études prospectives supplémentaires seraient cependant nécessaires afin d'aider les cliniciens à optimiser la prise en charge de ces patients présentant une élévation de cTn mais finalement pas de SCA, pour lesquels il n'existe, à l'heure actuelle, aucune recommandation claire et précise quand à leur prise en charge thérapeutique et cardiologique ; mais qui représentent pourtant, la majorité des patients de notre étude.

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. World Health Organization. [cité 27 avr 2018]. Disponible sur: [http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* [Internet]. [cité 12 sept 2018]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehy462/5079081>
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation*. 16 oct 2012;126(16):2020-35.
4. Nallet O, Gouffran G, Lavie Badie Y. L'élévation de la troponine en dehors des syndromes coronariens aigus. *Ann Cardiol Angéiologie*. 1 nov 2016;65(5):340-5.
5. Chapman AR, Adamson PD, Mills NL. Assessment and classification of patients with myocardial injury and infarction in clinical practice. *Heart*. 1 janv 2017;103(1):10-8.
6. Shah ASV, McAllister DA, Mills R, Lee KK, Churchhouse AMD, Fleming KM, et al. Sensitive Troponin Assay and the Classification of Myocardial Infarction. *Am J Med*. 1 mai 2015;128(5):493-501.e3.
7. Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, Larsen TB, Pyndt Diederichsen AC, Hallas J, et al. Classification of Myocardial Infarction: Frequency and Features of Type 2 Myocardial Infarction. *Am J Med*. 1 sept 2013;126(9):789-97.
8. Jneid H, Alam M, Virani SS, Bozkurt B. Redefining Myocardial Infarction: What Is New In The ESC/ACCF/AHA/WHF Third Universal Definition Of Myocardial Infarction? *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2013;9(3):169-72.
9. Mair J, Lindahl B, Hammarsten O, Müller C, Giannitsis E, Huber K, et al. How is cardiac troponin released from injured myocardium? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. sept 2018;7(6):553-60.
10. Rittoo D, Jones A, Lecky B, Neithercut D. Elevation of Cardiac Troponin T, But Not Cardiac Troponin I, in Patients With Neuromuscular Diseases. *J Am Coll Cardiol*. juin 2014;63(22):2411-20.
11. Jaffe AS, Vasile VC, Milone M, Saenger AK, Olson KN, Apple FS. Diseased Skeletal Muscle. *J Am Coll Cardiol*. oct 2011;58(17):1819-24.
12. Mair J, Lindahl B, Müller C, Giannitsis E, Huber K, Möckel M, et al. What to do when you question cardiac troponin values. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. sept 2018;7(6):577-86.
13. Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T, Scharnagl H, Dieplinger B, et al.

Elevated Cardiac Troponin T in Patients With Skeletal Myopathies. *J Am Coll Cardiol.* 10 avr 2018;71(14):1540-9.

14. Vestergaard KR, Jespersen CB, Arnadóttir A, Sölétormos G, Schou M, Steffensen R, et al. Prevalence and significance of troponin elevations in patients without acute coronary disease. *Int J Cardiol.* nov 2016;222:819-25.
15. High-sensitivity cardiac troponin assays: Answers to frequently asked questions- ClinicalKey [Internet]. [cité 27 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S1875213614003015?returnurl=http:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1875213614003015%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
16. Al-Otaiby MA, Al-Amri HS, Al-Moghairi AM. The clinical significance of cardiac troponins in medical practice. *J Saudi Heart Assoc.* janv 2011;23(1):3-11.
17. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction: The Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee - ScienceDirect [Internet]. [cité 27 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109700008044>
18. Can Troponin T replace CK MBmass as “gold standard” for Acute Myocardial Infarction (“AMI”)?: *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation: Vol 59, No sup230* [Internet]. [cité 27 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00365519909168331>
19. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. | *Circulation* [Internet]. [cité 27 avr 2018]. Disponible sur: <http://circ.ahajournals.org/content/83/3/902.long>
20. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: Recommendations for the Use of Cardiac Markers in Coronary Artery Diseases | *Clinical Chemistry* [Internet]. [cité 27 avr 2018]. Disponible sur: <http://clinchem.aaccjnls.org/content/45/7/1104.long>
21. Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase-MB - ScienceDirect [Internet]. [cité 27 avr 2018]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.docelec.u-bordeaux.fr/science/article/pii/S0009898199000777>
22. Adams JE, Bodor GS, Dávila-Román VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH, et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation.* 1 juill 1993;88(1):101-6.
23. Adams JE, Sicard GA, Allen BT, Bridwell KH, Lenke LG, Davila-Roman VG, et al. Diagnosis of Perioperative Myocardial Infarction with Measurement of Cardiac Troponin I. *N Engl J Med.* 10 mars 1994;330(10):670-4.
24. Newby LK, Jesse RL, Babb JD, Christenson RH, De Fer TM, Diamond GA, et al. ACCF 2012 Expert Consensus Document on Practical Clinical Considerations in the Interpretation of Troponin Elevations: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task

- Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 11 déc 2012;60(23):2427-63.
25. Panteghini M. Acute Coronary Syndrome: Biochemical Strategies in the Troponin Era. *Chest*. 1 oct 2002;122(4):1428-35.
  26. Apple FS, Wu AHB. Myocardial Infarction Redefined: Role of Cardiac Troponin Testing. *Clin Chem*. 1 mars 2001;47(3):377-9.
  27. Kontos MC, Jesse RL, Anderson FP, Schmidt KL, Ornato JP, Tatum JL. Comparison of Myocardial Perfusion Imaging and Cardiac Troponin I in Patients Admitted to the Emergency Department With Chest Pain. *Circulation*. 27 avr 1999;99(16):2073-8.
  28. Common Causes of Troponin Elevations in the Absence of Acute Myocardial Infarction - CHEST [Internet]. [cité 27 avr 2018]. Disponible sur: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(15\)32187-5/fulltext?code=chest-site](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(15)32187-5/fulltext?code=chest-site)
  29. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M, et al. It's Time for a Change to a Troponin Standard. *Circulation*. 12 sept 2000;102(11):1216-20.
  30. Gupta S, Lemos JA de. Use and Misuse of Cardiac Troponins in Clinical Practice. *Prog Cardiovasc Dis*. 1 sept 2007;50(2):151-65.
  31. Javed U, Aftab W, Ambrose JA, Wessel RJ, Mouanoutoua M, Huang G, et al. Frequency of Elevated Troponin I and Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 1 juill 2009;104(1):9-13.
  32. Members NWG, Apple FS, Jesse RL, Newby LK, Wu AHB, Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical Issues for Biochemical Markers of Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 3 avr 2007;115(13):e352-5.
  33. Members NWG, Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 3 avr 2007;115(13):e356-75.
  34. Apple FS, Collinson PO, Biomarkers for the ITF on CA of C. Analytical Characteristics of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays. *Clin Chem*. 1 janv 2012;58(1):54-61.
  35. Apple FS. A New Season for Cardiac Troponin Assays: It's Time to Keep a Scorecard. *Clin Chem*. 1 juill 2009;55(7):1303-6.
  36. Apple FS, Parvin CA, Buechler KF, Christenson RH, Wu AHB, Jaffe AS. Validation of the 99th Percentile Cutoff Independent of Assay Imprecision (CV) for Cardiac Troponin Monitoring for Ruling Out Myocardial Infarction. *Clin Chem*. 1 nov 2005;51(11):2198-200.
  37. Apple FS, Ler R, Murakami MM. Determination of 19 Cardiac Troponin I and T Assay 99th Percentile Values from a Common Presumably Healthy Population. *Clin Chem*. 1 nov 2012;58(11):1574-81.
  38. Eggers KM, Lind L, Ahlström H, Bjerner T, Ebeling Barbier C, Larsson A, et al. Prevalence

and pathophysiological mechanisms of elevated cardiac troponin I levels in a population-based sample of elderly subjects. *Eur Heart J*. 1 sept 2008;29(18):2252-8.

39. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, et al. Association of Troponin T Detected With a Highly Sensitive Assay and Cardiac Structure and Mortality Risk in the General Population. *JAMA*. 8 déc 2010;304(22):2503-12.
40. Saenger AK, Beyrau R, Braun S, Cooray R, Dolci A, Freidank H, et al. Multicenter analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay. *Clin Chim Acta*. 11 avr 2011;412(9):748-54.
41. Shah ASV, Griffiths M, Lee KK, McAllister DA, Hunter AL, Ferry AV, et al. High sensitivity cardiac troponin and the under-diagnosis of myocardial infarction in women: prospective cohort study. *The BMJ [Internet]*. 21 janv 2015 [cité 27 avr 2018];350. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4301191/>
42. Normann J, Mueller M, Biener M, Vafaie M, Katus HA, Giannitsis E. Effect of older age on diagnostic and prognostic performance of high-sensitivity troponin T in patients presenting to an emergency department. *Am Heart J*. 1 nov 2012;164(5):698-705.e4.
43. Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Haaf P, Peter F, Meissner J, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur Heart J*. 1 juin 2011;32(11):1379-89.
44. Vidali M, Verzotti E, Cabraz N, Santi F, Puma A, Bellomo G, et al. "Real life use" of troponin in the emergency department: a survey of over 3000 cases. *Biochem Medica*. 15 oct 2015;25(3):421-9.
45. Carlsson AC, Bandstein N, Roos A, Hammarsten O, Holzmann MJ. High-sensitivity cardiac troponin T levels in the emergency department in patients with chest pain but no myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 1 févr 2017;228:253-9.
46. Apple FS. Counterpoint: Standardization of Cardiac Troponin I Assays Will Not Occur in My Lifetime. *Clin Chem*. 1 janv 2012;58(1):169-71.
47. Christenson RH, Bunk DM, Schimmel H, Tate JR, I on behalf of the IWG on S of T. Point: Put Simply, Standardization of Cardiac Troponin I Is Complicated. *Clin Chem*. 1 janv 2012;58(1):165-8.
48. Panteghini M. The new definition of myocardial infarction and the impact of troponin determination on clinical practice. *Int J Cardiol*. 26 janv 2006;106(3):298-306.
49. Hansen ML, Saaby L, Nybo M, Rasmussen LM, Thygesen K, Mickley H, et al. Discordant Diagnoses of Acute Myocardial Infarction due to the Different Use of Assays and Cut-Off Points of Cardiac Troponins. *Cardiology*. 2012;122(4):225-9.
50. Khan NA, Hemmelgarn BR, Tonelli M, Thompson CR, Levin A. Prognostic Value of Troponin T and I Among Asymptomatic Patients With End-Stage Renal Disease: A Meta-Analysis. *Circulation*. 15 nov 2005;112(20):3088-96.
51. Collinson PO, Heung YM, Gaze D, Boa F, Senior R, Christenson R, et al. Influence of Population Selection on the 99th Percentile Reference Value for Cardiac Troponin Assays. *Clin Chem*. 1 janv 2012;58(1):219-25.

52. Apple FS, Murakami MM. Serum and Plasma Cardiac Troponin I 99th Percentile Reference Values for 3 2nd-Generation Assays. *Clin Chem.* 1 août 2007;53(8):1558-60.
53. Apple FS, Simpson PA, Murakami MM. Defining the serum 99th percentile in a normal reference population measured by a high-sensitivity cardiac troponin I assay. *Clin Biochem.* 1 août 2010;43(12):1034-6.
54. Wu AHB. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? *Intensive Care Med.* juin 2001;27(6):959-61.
55. Mahajan N, Mehta Y, Rose M, Shani J, Lichstein E. Elevated troponin level is not synonymous with myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 28 août 2006;111(3):442-9.
56. White HD. Pathobiology of Troponin Elevations\*\*Editorials published in the Journal of the American College of Cardiology reflect the views of the authors and do not necessarily represent the views of JACC or the American College of Cardiology.: Do Elevations Occur With Myocardial Ischemia as Well as Necrosis? *J Am Coll Cardiol.* 14 juin 2011;57(24):2406-8.
57. Jaffe AS, Wu AHB. Troponin Release—Reversible or Irreversible Injury? Should We Care? *Clin Chem.* 1 janv 2012;58(1):148-50.
58. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J.* 1 févr 2011;32(4):404-11.
59. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, Gerke O, Hosbond S, Jangaard N, et al. Prognostic Impact of Myocardial Injury Related to Various Cardiac and Noncardiac Conditions. *Am J Med.* 1 mai 2016;129(5):506-514.e1.
60. Butterfield S. Cardiac biomarkers: easy to use and misuse [Internet]. [cité 30 avr 2018]. Disponible sur: <https://acphospitalist.org/archives/2012/07/biomarkers.htm>
61. Kelley WE, Januzzi JL, Christenson RH. Increases of Cardiac Troponin in Conditions other than Acute Coronary Syndrome and Heart Failure. *Clin Chem.* 1 déc 2009;55(12):2098-112.
62. Lippi G, Cervellin G. Identification of Troponin Determinants for Improving its Diagnostic Performance in the Emergency Department. *J Emerg Med.* 1 déc 2012;43(6):e487-8.
63. Saiki A, Iwase M, Takeichi Y, Umeda H, Ishiki R, Inagaki H, et al. Diversity of the Elevation of Serum Cardiac Troponin I Levels in Patients During Their First Visit to the Emergency Room. *Circ J.* 2007;71(9):1458-62.
64. Haq SA, Tavakol M, Silber S, Bernstein L, Kneifati-Hayek J, Schleffer M, et al. Enhancing the Diagnostic Performance of Troponins in the Acute Care Setting. *J Emerg Med.* 1 avr 2011;40(4):367-73.
65. Jaffe AS. Chasing Troponin: How Low Can You Go if You Can See the Rise? \*\*Editorials published in the Journal of American College of Cardiology reflect the views of the authors and do not necessarily represent the views of JACC or the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 7 nov 2006;48(9):1763-4.
66. Schulz O, Kirpal K, Stein J, Bensch R, Berghöfer G, Schimke I, et al. Importance of Low

Concentrations of Cardiac Troponins. *Clin Chem.* 1 août 2006;52(8):1614-5.

67. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in Acute Cardiac Disease: The Present and the Future. *J Am Coll Cardiol.* 4 juill 2006;48(1):1-11.
68. Cardiac troponin level elevations not related to acute coronary syndromes | *Nature Reviews Cardiology* [Internet]. [cité 28 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nrcardio.2013.129>
69. Kociol RD, Pang PS, Gheorghiane M, Fonarow GC, O'Connor CM, Felker GM. Troponin Elevation in Heart Failure: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol.* 28 sept 2010;56(14):1071-8.
70. Conti A, Mariannini Y, Viviani G, Poggioni C, Cerini G, Luzzi M, et al. Abnormal troponin level as short-term predictor of poor outcome in acute atrial fibrillation. *Am J Emerg Med.* 1 avr 2013;31(4):699-704.
71. Maeder M, Fehr T, Rickli H, Ammann P. Sepsis-Associated Myocardial Dysfunction: Diagnostic and Prognostic Impact of Cardiac Troponins and Natriuretic Peptides. *Chest.* 1 mai 2006;129(5):1349-66.
72. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of Cardiac Troponin I Associated With Myocarditis: Experimental and Clinical Correlates. *Circulation.* 7 janv 1997;95(1):163-8.
73. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jäckle S, et al. Importance of Cardiac Troponins I and T in Risk Stratification of Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Circulation.* 3 sept 2002;106(10):1263-8.
74. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac Troponin I Is Associated With Impaired Hemodynamics, Progressive Left Ventricular Dysfunction, and Increased Mortality Rates in Advanced Heart Failure. *Circulation.* 19 août 2003;108(7):833-8.
75. Lippi G, Margapoti R, Aloe R, Cervellin G. Highly-sensitive troponin I in patients admitted to the emergency room with acute infections. *Eur J Intern Med.* 1 juill 2013;24(5):e57-8.
76. Vasile VC, Chai H-S, Abdeldayem D, Afessa B, Jaffe AS. Elevated Cardiac Troponin T Levels in Critically Ill Patients with Sepsis. *Am J Med.* 1 déc 2013;126(12):1114-21.
77. Røsjø H, Varpula M, Hagve T-A, Karlsson S, Ruokonen E, Pettilä V, et al. Circulating high sensitivity troponin T in severe sepsis and septic shock: distribution, associated factors, and relation to outcome. *Intensive Care Med.* janv 2011;37(1):77-85.
78. Vasile VC, Babuin L, Perez JAR, Alegria JR, Song LMWK, Chai H, et al. Long-term prognostic significance of elevated cardiac troponin levels in critically ill patients with acute gastrointestinal bleeding\*. *Crit Care Med.* 1 janv 2009;37(1):140-7.
79. Xue F, Jiang T-B, Jiang B, Cheng X-J, He Y-M, Li X, et al. Cardiac troponin I elevation with supraventricular tachycardia: two case reports and review of the literature. *BMC Res Notes.* 11 mars 2014;7:136.
80. Ben Yedder N, Roux JF, Paredes FA. Troponin Elevation in Supraventricular Tachycardia:

Primary Dependence on Heart Rate. *Can J Cardiol.* 1 janv 2011;27(1):105-9.

81. Høiseith AD, Omland T, Hagve T-A, Brekke PH, Søyseth V. Determinants of high-sensitivity cardiac troponin T during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 6 juill 2012;12:22.
82. Correlation of Antemortem Serum Creatine Kinase, Creatine Kinase-MB, Troponin I, and Troponin T with Cardiac Pathology | *Clinical Chemistry [Internet]*. [cité 13 sept 2018]. Disponible sur: <http://clinchem.aaccjnl.org/content/46/3/338>
83. Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wildi K, Rubini Gimenez M, Badertscher P, et al. Clinical Use of High-Sensitivity Cardiac Troponin in Patients With Suspected Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 22 août 2017;70(8):996-1012.
84. Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B. Cardiac Troponin Elevation in Patients Without a Specific Diagnosis. *J Am Coll Cardiol.* 8 janv 2019;73(1):1-9.
85. Yiadom MY, Jarolim P, Jenkins C, Melanson SEF, Conrad M, Kosowsky JM. Diagnostic Implications of an Elevated Troponin in the Emergency Department. *Dis Markers [Internet]*. 2015 [cité 4 avr 2019];2015. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4415742/>
86. Al-Maskari M, Al-Makhdami M, Al-Lawati H, Al-Hadi H, Nadar SK. Troponin Testing in the Emergency Department. *Sultan Qaboos Univ Med J.* nov 2017;17(4):e398-403.
87. Prevalence, Determinants, and Clinical Associations of High-Sensitivity Cardiac Troponin in Patients Attending Emergency Departments. *Am J Med.* 1 janv 2019;132(1):110.e8-110.e21.
88. McFalls EO, Larsen G, Johnson G, Apple FS, Goldman S, Arai A, et al. Long-Term Outcomes of Hospitalized Patients with a Non-Acute Coronary Syndrome Diagnosis and an Elevated Cardiac Troponin Level. *Am J Med.* juill 2011;124(7):630-5.
89. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical Validation of a High-Sensitivity Cardiac Troponin T Assay. *Clin Chem.* 1 févr 2010;56(2):254-61.
90. Morrow DA. Clinical Application of Sensitive Troponin Assays. *N Engl J Med.* 27 août 2009;361(9):913-5.
91. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, et al. Sensitive Troponin I Assay in Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 27 août 2009;361(9):868-77.
92. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, et al. A Sensitive Cardiac Troponin T Assay in Stable Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 24 déc 2009;361(26):2538-47.
93. Brush JE, Kaul S, Krumholz HM. Troponin Testing for Clinicians. *J Am Coll Cardiol.* 29 nov 2016;68(21):2365-75.
94. Rajappan K, Murphy E, Amber V, Meakin F, Muller B, Fox KF, et al. Usage of troponin in the real world: a lesson for the introduction of biochemical assays. *QJM Int J Med.* 1 mai 2005;98(5):337-42.



95. Jaffe AS, Ordonez-Llanos J. High-sensitivity Cardiac Troponin: From Theory to Clinical Practice. *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* 1 sept 2013;66(9):687-91.
96. BONNEFOY E. Faut-il traiter toutes les augmentations de troponine ? :5.
97. Shah ASV, Anand A, Strachan FE, Ferry AV, Lee KK, Chapman AR, et al. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *The Lancet.* sept 2018;392(10151):919-28.
98. Haute Autorité de Santé - Marqueurs cardiaques dans la maladie coronarienne et l'insuffisance cardiaque en médecine ambulatoire - rapport d'évaluation [Internet]. [cité 19 juin 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_927325/fr/marqueurs-cardiaques-dans-la-maladie-coronarienne-et-l-insuffisance-cardiaque-en-medecine-ambulatoire-rapport-d-evaluation](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_927325/fr/marqueurs-cardiaques-dans-la-maladie-coronarienne-et-l-insuffisance-cardiaque-en-medecine-ambulatoire-rapport-d-evaluation)
99. Twerenbold R, Jaffe A, Reichlin T, Reiter M, Mueller C. High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges? *Eur Heart J.* 1 mars 2012;33(5):579-86.
100. Collinson PO, Stubbs PJ. Are troponins confusing? *Heart.* 1 nov 2003;89(11):1285-7.
101. Talebi S, Ferra RM, Tedla S, DeRobertis A, Garofoli AC, Visco F, et al. Hazards with ordering troponin in patients with low pretest probability of acute coronary syndrome. *Am J Emerg Med.* 1 sept 2015;33(9):1258-60.
102. Nilsson S, Andersson A, Janzon M, Karlsson J-E, Levin L-Å. Cost consequences of point-of-care troponin T testing in a Swedish primary health care setting. *Scand J Prim Health Care.* déc 2014;32(4):241-7.
103. Alpert JS. Lab Tests Don't Make Diagnoses, Doctors Do. *Am J Med.* 1 févr 2008;121(2):87-8.
104. Doser la troponine en ville? [Internet]. [cité 25 mars 2019]. Disponible sur: [http://www.bichat-larib.com/revue.presse/revue.presse.resume.affichage.php?numero\\_etudiant=&numero\\_resume=382](http://www.bichat-larib.com/revue.presse/revue.presse.resume.affichage.php?numero_etudiant=&numero_resume=382)
105. Alpert JS, Thygesen KA, White HD, Jaffe AS. Diagnostic and Therapeutic Implications of Type 2 Myocardial Infarction: Review and Commentary. *Am J Med.* 1 févr 2014;127(2):105-8.
106. Sandoval Y, Smith SW, Thordsen SE, Apple FS. Supply/Demand Type 2 Myocardial Infarction: Should We Be Paying More Attention? *J Am Coll Cardiol.* 27 mai 2014;63(20):2079-87.
107. Collinson PO. Type 2 myocardial infarction. *Heart.* 15 janv 2015;101(2):89-90.
108. Sandoval Y, Thygesen K. Myocardial Infarction Type 2 and Myocardial Injury. *Clin Chem.* 1 janv 2017;63(1):101-7.
109. Baron T, Hambraeus K, Sundström J, Erlinge D, Jernberg T, Lindahl B, et al. Type 2 myocardial infarction in clinical practice. *Heart.* 15 janv 2015;101(2):101-6.

110. Sandoval Y. Editorial commentary: Improving our understanding of type 2 myocardial infarction and myocardial injury. *Trends Cardiovasc Med.* août 2017;27(6):418-9.
111. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, Gerke O, Jangaard N, Hosbond S, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Myocardial Infarction, Myocardial Injury, and Nonelevated Troponins. *Am J Med.* 1 avr 2016;129(4):446.e5-446.e21.
112. Stein GY, Herscovici G, Korenfeld R, Matetzky S, Gottlieb S, Alon D, et al. Type-II Myocardial Infarction – Patient Characteristics, Management and Outcomes. *PLoS ONE* [Internet]. 2 janv 2014 [cité 1 mai 2018];9(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3879301/>
113. El-Haddad H, Robinson E, Swett K, Wells GL. Prognostic implications of type 2 myocardial infarctions. 30 oct 2012 [cité 2 mai 2018];2012. Disponible sur: <http://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?PaperID=23680>
114. Outcomes with type 2 myocardial infarction compared with non-ischaemic myocardial injury | *Heart* [Internet]. [cité 13 sept 2018]. Disponible sur: <https://heart-bmj-com.docelec.u-bordeaux.fr/content/103/8/616>
115. Nagele P. The Case for a Revised Definition of Myocardial Infarction—Resolving the Ambiguity of Type 2 Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol.* 1 juin 2016;1(3):247-8.
116. Alpert JS, Thygesen KA. The Case for a Revised Definition of Myocardial Infarction—The Ongoing Conundrum of Type 2 Myocardial Infarction vs Myocardial Injury. *JAMA Cardiol.* 1 juin 2016;1(3):249-50.
117. Melanson SEF, Conrad MJ, Mosammaparast N, Jarolim P. Implementation of a highly sensitive cardiac troponin I assay: Test volumes, positivity rates and interpretation of results. *Clin Chim Acta.* 1 sept 2008;395(1):57-61.
118. Rubini Giménez M, Hoeller R, Reichlin T, Zellweger C, Twerenbold R, Reiter M, et al. Rapid rule out of acute myocardial infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin. *Int J Cardiol.* 9 oct 2013;168(4):3896-901.
119. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 1 sept 2012;33(18):2252-7.
120. Greenslade JH, Adikari T, Mueller C, Sandoval Y, Nestelberger T, Parsonage W, et al. Characteristics and occurrence of type 2 myocardial infarction in emergency department patients: a prospective study. *Emerg Med J.* 1 mars 2018;35(3):169-75.
121. Meigher S, Thode HC, Peacock WF, Bock JL, Gruberg L, Singer AJ. Causes of Elevated Cardiac Troponins in the Emergency Department and Their Associated Mortality. *Acad Emerg Med.* 2016;23(11):1267-73.
122. Makam AN, Nguyen OK. Use of Cardiac Biomarker Testing in the Emergency Department. *JAMA Intern Med.* 1 janv 2015;175(1):67-75.
123. Shah ASV, Newby DE, Mills NL. High sensitivity cardiac troponin in patients with chest pain. *BMJ.* 22 juill 2013;347:f4222.

124. Impact on Long-Term Mortality of Presence of Obstructive Coronary Artery Disease and Classification of Myocardial Infarction - ScienceDirect [Internet]. [cité 18 juin 2018]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.docelec.u-bordeaux.fr/science/article/pii/S0002934315300425>
125. Melberg T, Burman R, Dickstein K. The impact of the 2007 ESC–ACC–AHA–WHF Universal definition on the incidence and classification of acute myocardial infarction: A retrospective cohort study. *Int J Cardiol.* 18 mars 2010;139(3):228-33.
126. Szymański FM, Karpiński G, Płatek AE, Majstrak F, Hryniewicz-Szymańska A, Kotkowski M, et al. Clinical characteristics, aetiology and occurrence of type 2 acute myocardial infarction. *Kardiologia Pol Pol Heart J.* 2014;72(4):339-44.
127. Sandoval Y, Smith SW, Sexter A, Thordsen SE, Bruen CA, Carlson MD, et al. Type 1 and 2 Myocardial Infarction and Myocardial Injury: Clinical Transition to High-Sensitivity Cardiac Troponin I. *Am J Med.* déc 2017;130(12):1431-1439.e4.
128. Landes U, Bental T, Orvin K, Vaknin-Assa H, Rechavia E, Iakobishvili Z, et al. Type 2 myocardial infarction: A descriptive analysis and comparison with type 1 myocardial infarction. *J Cardiol.* 1 janv 2016;67(1):51-6.
129. Saaby L, Poulsen TS, Diederichsen ACP, Hosbond S, Larsen TB, Schmidt H, et al. Mortality Rate in Type 2 Myocardial Infarction: Observations from an Unselected Hospital Cohort. *Am J Med.* 1 avr 2014;127(4):295-302.
130. Chapman AR, Shah ASV, Lee KK, Anand A, Francis O, Adamson P, et al. Long-Term Outcomes in Patients With Type 2 Myocardial Infarction and Myocardial Injury. *Circulation.* 20 mars 2018;137(12):1236.
131. Fraga OR, Sandoval Y, Love SA, McKinney ZJ, Murakami MM, Smith SW, et al. Cardiac Troponin Testing Is Overused after the Rule-In or Rule-Out of Myocardial Infarction. *Clin Chem.* 1 févr 2015;61(2):436-8.
132. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 14 janv 2016;37(3):267-315.
133. Arunachalam K. Troponinemia: An Area That Still Needs to Be Explored. *Am J Med.* 1 févr 2016;129(2):e43.
134. Stripe B, Rechenmacher S, Jurewitz D, Lee C, Schaefer S. The Diagnostic Yield of Cardiac Catheterization in Low-Risk Troponinemia. *JAMA Intern Med.* 9 déc 2013;173(22):2088-90.
135. Blich M, Sebbag A, Attias J, Aronson D, Markiewicz W. Cardiac Troponin I Elevation in Hospitalized Patients Without Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol.* 15 mai 2008;101(10):1384-8.
136. Blankenberg S, Salomaa V, Makarova N, Ojeda F, Wild P, Lackner KJ, et al. Troponin I and cardiovascular risk prediction in the general population: the BiomarCaRE consortium. *Eur Heart J.* 7 août 2016;37(30):2428-37.

137. Minimally Elevated Cardiac Troponin T and Elevated N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Predict Mortality in Older Adults: Results From the Rancho Bernardo Study [Internet]. [cité 28 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2613773/>
138. Capolaghi B, Charbonnier B, Dumontet M, Hennache B, Henninot J, Laperche T, et al. Recommandations sur la prescription, le dosage et l'interprétation des troponines cardiaques. *Ann Biol Clin.* 2005;63:17.
139. Understanding the Utility of Zero Coronary Calcium as a Prognostic Test | Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes [Internet]. [cité 2 mai 2018]. Disponible sur: <http://circoutcomes.ahajournals.org/content/4/2/253>
140. Rehmani R, Amanullah S. Analysis of blood tests in the emergency department of a tertiary care hospital. *Postgrad Med J.* 1 nov 1999;75(889):662-6.
141. Swap CJ, Nagurney JT. Value and Limitations of Chest Pain History in the Evaluation of Patients With Suspected Acute Coronary Syndromes. *JAMA.* 23 nov 2005;294(20):2623-9.
142. 13-ÉLÉVATION DE LA CRÉATININÉMIE UE 8. - [Manuel de NÉPHROLOGIE 8 e édition] [Internet]. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: <http://cuen.fr/manuel/spip.php?article14>
143. Chapitre 21 - Insuffisance rénale aiguë – Anurie | Urofrance [Internet]. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/insuffisance-renale-aigue-anurie.html>
144. Larrue V. Accidents ischémiques cérébraux. *EMC - Angéiologie.* janv 2007;2(1):1-10.
145. Accidents vasculaires cérébraux [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 16 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20accidents-vasculaires-cerebraux>
146. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failureThe Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 14 juill 2016;37(27):2129-200.
147. Antonelli M, Levy M, Andrews PJD, Chastre J, Hudson LD, Manthous C, et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. *Intensive Care Med.* 1 avr 2007;33(4):575-90.
148. Levy B. Prise en charge du choc cardiogénique. :6.
149. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Med.* 1 févr 2013;39(2):165-228.
150. Seferian A, Simonneau G. Hypertension pulmonaire : définition, diagnostic et nouvelle classification. *Presse Médicale.* 1 sept 2014;43(9):935-44.

151. Item 197 : Douleur thoracique aiguë et chronique. :11.
152. McKie PM, Heublein DM, Scott CG, Gantzer ML, Mehta RA, Rodeheffer RJ, et al. Defining High-Sensitivity Cardiac Troponin Concentrations in the Community. *Clin Chem*. 1 juill 2013;59(7):1099-107.
153. Gore MO, Seliger SL, deFilippi CR, Nambi V, Christenson RH, Hashim IA, et al. Age and Sex Dependent Upper Reference Limits for the High Sensitivity Cardiac Troponin T Assay. *J Am Coll Cardiol*. 15 avr 2014;63(14):1441-8.
154. Eggers KM, Lindahl B, Melki D, Jernberg T. Consequences of implementing a cardiac troponin assay with improved sensitivity at Swedish coronary care units: an analysis from the SWEDEHEART registry. *Eur Heart J*. 7 août 2016;37(30):2417-24.
155. Nallet O, Arbaoui S, Grenier A, Michaud P, Safrano G, Sergent J. 324 Troponin in Emergency Department: an overused test for patient screening without clinical suspicion of acute coronary syndrome? *Arch Cardiovasc Dis Suppl*. 1 janv 2011;3(1):109.
156. Eggers KM, Lindahl B. Application of Cardiac Troponin in Cardiovascular Diseases Other Than Acute Coronary Syndrome. *Clin Chem*. 1 janv 2017;63(1):223-35.
157. Hallén J, Johansen OE, Birkeland KI, Gullestad L, Aakhus S, Endresen K, et al. Determinants and prognostic implications of Cardiac Troponin T measured by a sensitive assay in Type 2 Diabetes Mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 15 sept 2010;9:52.
158. Seaberg DC, MacLeod BA. Correlation between triage nurse and physician ordering of ED tests. *Am J Emerg Med*. janv 1998;16(1):8-11.
159. Ebrahimi M, Mirhaghi A, Mazlom R, Heydari A, Nassehi A, Jafari M. The Role Descriptions of Triage Nurse in Emergency Department: A Delphi Study. *Scientifica [Internet]*. 2016 [cité 28 mai 2019];2016. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4921622/>
160. Andersson A-K, Omberg M, Svedlund M. Triage in the emergency department – a qualitative study of the factors which nurses consider when making decisions. *Nurs Crit Care*. 2006;11(3):136-45.
161. High-sensitivity versus conventional troponin for management and prognosis assessment of patients with acute chest pain | *Heart [Internet]*. [cité 27 mai 2019]. Disponible sur: <https://heart.bmj.com/content/100/20/1591.long>
162. Zethelius Björn, Johnston Nina, Venge Per. Troponin I as a Predictor of Coronary Heart Disease and Mortality in 70-Year-Old Men. *Circulation*. 28 févr 2006;113(8):1071-8.
163. Implication of different cardiac troponin I levels for clinical outcomes and prognosis of acute chest pain patients - *ScienceDirect [Internet]*. [cité 3 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109704000051?via%3Dihub>
164. Jensen JK, Kristensen SR, Bak S, Atar D, Høilund-Carlsen PF, Mickley H. Frequency and Significance of Troponin T Elevation in Acute Ischemic Stroke. *Am J Cardiol*. 1 janv 2007;99(1):108-12.

165. Devereaux PJ, Biccarrd BM, Sigamani A, Xavier D, Chan MTV, Srinathan SK, et al. Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA*. 25 avr 2017;317(16):1642-51.
166. Shah ASV, Anand A, Sandoval Y, Lee KK, Smith SW, Adamson PD, et al. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. *Lancet Lond Engl*. 19 déc 2015;386(10012):2481-8.
167. Chapman AR, Lee KK, McAllister DA, Cullen L, Greenslade JH, Parsonage W, et al. Association of High-Sensitivity Cardiac Troponin I Concentration With Cardiac Outcomes in Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome. *JAMA*. 21 nov 2017;318(19):1913-24.

# **SERMENT D'HIPPOCRATE**

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

# **RESUME**

Les progrès permanents dans la sensibilité des dosages de troponine cardiaque (cTn), s'ils permettent une détection et une prise en charge toujours plus précoce des syndromes coronariens aigus (SCA), augmentent aussi la fréquence des élévations du taux de cTn observées dans de nombreuses pathologies autres, que l'on peut classer en IDM de type 2 ou dommage myocardique, L'utilisation aveugle des tests de cTn chez des patients sans suspicion clinique d'IDM et sans intégration du raisonnement clinique, entraîne donc non seulement des tests inutiles ainsi que des difficultés d'interprétation des résultats de cTn élevés pour le clinicien et pose des questions concernant la valeur diagnostique du dosage de cTn dans ces contextes ainsi que la prise en charge spécifique qui en découle.

**Objectif :** Décrire les conditions et motifs de prescription d'un dosage de cTn dans la pratique quotidienne d'un hôpital, analyser les résultats de ces dosages, leur valeur diagnostique et l'impact qu'ils ont eu sur la prise en charge du patient, en particulier chez les patients ne présentant pas d'IDM, et notamment d'IDM de type 1 ; qui fait déjà l'objet de nombreuses recommandations thérapeutiques de classe I.

**Matériels et méthodes :** Il s'agissait d'une étude observationnelle de cohorte, rétrospective à partir de 508 patients consécutifs ayant bénéficié d'au moins un dosage de cTn I HS lors de leur passage au CHGM, quel qu'en soit le motif, quelle qu'en soit la valeur et quel que soit le service demandeur, sur une période de 30 jours. Nous avons étudié les résultats de ces dosages de cTn, les caractéristiques du dosage et du patient, la prévalence et les facteurs associés à l'élévation de la cTn, les motifs de dosage, les diagnostics finaux associés ainsi que le devenir et la prise en charge du patient suite à ce dosage de cTn. Les patients ont été classés par niveaux d'élévation de la cTn ou par étiologie selon la Quatrième définition de l'IDM (IDM de type 1, type 2 ou dommage myocardique).

**Résultats :** 22,4% des dosages de cTn revenaient élevés, la majorité avec de faibles valeurs (62,3%). Une élévation de cTn correspondait à un diagnostic non cardiovasculaire dans 61% des cas, 73,7% des élévations de cTn n'étaient pas en rapport avec une ischémie myocardique, notamment pour des valeurs faibles de cTn.

Un quart des dosages élevés de cTn (24,5%) était effectué dans des conditions pré-test de SCA faibles et cela ne correspondait jamais à un diagnostic de SCA in fine.

En dehors de valeurs très élevées et en-dehors du diagnostic d'IDM de type 1, l'élévation de la cTn était relativement peu associée à une prise en charge cardiologique spécifique (traitement cardiologique, avis et prise en charge cardiologique interventionnelle (coronarographie) et suivi cardiologique), voire même associée à aucune prise en charge cardiologique spécifique pour 20% des groupes dommage myocardique et IDM de type 2. Par contre, le recours à l'imagerie cardiaque (ETT), à l'avis d'un spécialiste du CHGM ou encore à l'hospitalisation en service de médecine du CHGM, étaient significativement plus importants, surtout pour des valeurs intermédiaires de cTn et pour les patients présentant un IDM de type 2.

**Conclusion :** La plupart des élévations de cTn étaient faibles et correspondaient à un dommage myocardique donc à un « faux positif » en matière de diagnostic d'IDM.

Ces élévations de cTn n'entraînaient pas de prise en charge cardiologique spécifique en matière de traitement, avis interventionnel ou suivi cardiologique mais étaient associées à un recours plus important à l'ETT, l'avis du cardiologue du CHGM ainsi que de l'hospitalisation au CHGM.

Des études prospectives supplémentaires seraient nécessaires afin d'aider les cliniciens à optimiser la prise en charge de ces patients présentant une élévation de cTn mais finalement pas de SCA.