

Troponine hypersensible, copeptine : des nouveaux biomarqueurs cardiaques à intégrer dans la démarche clinique

C. MEUNE¹

RÉSUMÉ

Les marqueurs biologiques complètent l'évaluation clinique et l'électrocardiogramme lors de la prise en charge des patients avec douleur thoracique. L'émergence des troponines de haute sensibilité aurait dû ne susciter qu'enthousiasme et approbation chez les cliniciens et biologistes. En fait, on assiste à deux courants de pensées : le premier cherche à améliorer sans cesse les délais de prise en charge des patients, propose de multiplier les marqueurs et de tirer pleinement profit de leur capacité de discrimination, alors que le second tente de résister, avance plus lentement et cherche à maîtriser les premières étapes avant de passer aux suivantes. Les dernières études cliniques démontrent que ces biomarqueurs sont très bons, mais aussi, ce qui n'était probablement pas l'objectif recherché, que la réflexion est avant tout clinique.

MOTS-CLÉS : infarctus du myocarde, troponine hypersensible, copeptine, biomarqueurs.

I. - INTRODUCTION

L'utilisation de marqueurs biologiques a connu un essor considérable au cours des dix dernières années et les biomarqueurs cardiaques occupent actuellement, n'en déplaise aux plus anciens d'entre nous, la première place dans nos algorithmes diagnostiques et pronostiques chez les patients suspects d'infarctus du myocarde (IDM).

II. - À QUOI ATTRIBUER L'ESSOR DES BIOMARQUEURS CARDIAQUES ?

Les plus pessimistes évoqueront à coup sûr le changement de la « médecine et des pratiques », la perte du sens clinique et la nécessité de compenser nos propres lacunes par de nouveaux outils. À cela, on peut opposer que la médecine devient de plus en plus rationnelle. Les chiffres sont certes omniprésents, mais notre marge d'erreur diminue considérablement. De nombreuses études ont ainsi montré que notre seul jugement clinique, même couplé à l'électrocardiogramme (ECG), était d'une très

médiocre performance et qu'il ne permettait pas d'éliminer à coup sûr un IDM et de garantir au patient un bon pronostic (1). Le dernier élément à prendre en compte est probablement l'émergence de marqueurs extrêmement performants, à la fois sensibles et spécifiques, qui permettent une amélioration réelle de la prise en charge des patients (2).

Dans le cas particulier des patients suspects d'IDM, l'arrivée des troponines hypersensibles (ou de haute sensibilité ou encore ultrasensibles) a considérablement amélioré nos pratiques (3). Les troponines hypersensibles correspondent en fait à une amélioration des méthodes de dosage, permettant de mesurer de très faibles concentrations avec une précision excellente (4). Ainsi, on sait maintenant quelle est la concentration normale dans une population de référence, le 99^{ème} percentile, et l'on sait en théorie que cette valeur correspond à la valeur seuil à appliquer (5).

¹ Service de Cardiologie, Hôpital Universitaire Avicenne, 125 rue de Stalingrad, 93000 Bobigny.

En septembre 2009, le *New England Journal of Medicine* publiait dans son même numéro deux études, l'une réalisée par l'équipe du Professeur C. Müller et l'autre par l'équipe du Professeur S. Blanckeborg, qui montraient toutes deux que l'utilisation des troponines hypersensibles permettait de détecter beaucoup plus d'IDM que les troponines conventionnelles (6, 7). Plus récemment, une étude publiée dans le *JAMA* a même apporté la preuve que l'utilisation de ces troponines hypersensibles améliorerait non seulement notre prise en charge, mais avait aussi un impact direct sur la survie des patients (8). En effet, cette étude montre que l'utilisation d'une troponine hypersensible par rapport à une méthode de dosage conventionnelle, permet de détecter plus de cas d'IDM ou de souffrance myocardique, et de proposer aux patients une consultation cardiologique et des examens appropriés et, *in fine*, d'aboutir à une réduction significative de la mortalité (8).

III. - APPLICATION DE CES DONNÉES À LA PRATIQUE QUOTIDIENNE ACTUELLE

Au vu de ces études, on pourrait s'attendre à une utilisation rapide et globale des troponines hypersensibles en lieu et place des troponines conventionnelles, et à la mise en place de protocoles adaptés. De façon surprenante, il persiste des réticences à l'utilisation de ces marqueurs, en dépit de l'amélioration de la mortalité qui est montrée, mais aussi quant à l'utilisation de la valeur seuil. Ainsi, les États-Unis refusent encore pour l'instant d'adopter les troponines hypersensibles, non pas qu'ils critiquent leurs performances, mais parce qu'ils se sentent mal à l'aise avec l'algorithme d'interprétation. On peut également s'interroger sur l'utilisation par certains praticiens de valeurs seuils plus élevées que le 99^{ème} percentile, alors que la Société Européenne de Cardiologie et les sociétés américaines de cardiologie (*American Heart Association* [AHA], *American College of Cardiology* [ACC]) ont toutes confirmé que le 99^{ème} percentile était la valeur seuil à utiliser et qu'il permettait le meilleur rapport sensibilisé-spécificité. Ces questions ne sont pas encore entièrement résolues et pourtant, sur la base de publications scientifiques, un certain nombre d'experts recommandent maintenant d'utiliser une combinaison de biomarqueurs, associant au moins une troponine hypersensible et un marqueur non spécifique comme un marqueur de stress : la copeptine (9).

IV. - PERSPECTIVES D'ÉVOLUTION DES PRATIQUES DANS LES SUSPICIONS D'IDM

Il est quasi attendu que les cliniciens s'appuient de plus en plus sur les marqueurs biologiques, cela sans oublier – espérons-le – l'examen clinique et l'ECG. Plusieurs algorithmes sont opérationnels pour exclure l'IDM (5, 10). Cette interprétation est la première qui a été développée, essentiellement sous la pression des médecins intervenant au sein des services des urgences, mais aussi pour répondre

à la difficile problématique de l'optimisation des coûts. Les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie de 2011 préconisent la mesure d'une troponine hypersensible chez tous les patients n'ayant pas de sus-décalage à l'ECG (11).

- En cas de concentration faible, chez un patient par ailleurs à faible risque et avec douleurs thoraciques depuis plus de 3 heures, une sortie directe peut être envisagée.
- Si le patient est à risque plus élevé et/ou la douleur présente depuis moins de trois heures, et/ou en cas de faible élévation, un nouveau contrôle doit être effectué à la troisième heure.
- En cas de concentration très élevée d'emblée, une prise en charge immédiate en cardiologie aiguë est nécessaire (11).

La valeur prédictive négative (VPN) de cet algorithme est de près de 99 %. D'autres études montrent que l'on peut même orienter plus rapidement les patients. Ainsi, dans une étude portant sur plus de 1 200 malades, les auteurs ont montré que les patients ayant une concentration de troponine hypersensible très faible (< 75^{ème} percentile ou même < 95^{ème} percentile), n'avaient pas d'IDM et n'avaient pas non plus d'autre affection aiguë mettant en jeu leur pronostic vital à court ou moyen terme (12). Un tel algorithme permet la sortie directe d'au moins 50 % des patients, sans second prélèvement (12).

D'autres protocoles ont été proposés, sont en cours de validation ou viennent tout juste de l'être, et proposent deux mesures de troponine hypersensible, mais à des intervalles n'excédant pas 2 heures (13, 14).

Une autre approche très intéressante consiste à coupler à la troponine hypersensible un autre marqueur cardiaque (9). Plusieurs études ont été menées en utilisant des marqueurs qui « collent à la physiopathologie du syndrome coronarien aigu » comme les marqueurs de rupture de plaque, les molécules d'adhésion ou certains marqueurs d'inflammation. Les premiers résultats qui retrouvaient, sur des faibles populations et en utilisant une troponine conventionnelle seule comme comparateur, un bénéfice potentiel de ces nouveaux marqueurs ont été contredits par les études les plus récentes (15, 16).

Aussi, si l'on doit utiliser un second marqueur, c'est actuellement la copeptine qui semble le marqueur le plus prometteur. La copeptine est un marqueur de stress et n'est donc pas spécifique de l'IDM, mais elle est sensible et surtout d'élévation immédiate. Dès 2009, Reichlin *et al.* montraient dans une étude de plus de 800 patients que la troponine et la copeptine ont des courbes d'évolution opposées, avec une élévation quasi immédiate pour la copeptine puis une diminution progressive au fur et à mesure que la douleur thoracique s'éloigne et au contraire, pour la troponine, de très faibles concentrations initiales puis une augmentation linéaire ou exponentielle des concentrations (17). D'après ces données, on pouvait alors imaginer que chez des patients ayant des concentrations

basales de troponine et de copeptine, un IDM pourrait être éliminé à 100 %.

L'étude BIC 8, présentée il y a un an et récemment publiée, confirme ces premières données (18). Il s'agit d'une étude prospective, randomisée, menée chez 902 patients comparant une prise en charge standard (examen clinique, ECG, dosages répétés de troponine hypersensible) à un bras actif (ECG et mesure combinée de la troponine hypersensible et de la copeptine) chez des patients avec des douleurs thoraciques et par ailleurs estimés à faible risque (score de GRACE < 140 et taux de troponine conventionnelle inférieur à la valeur seuil) (18).

L'âge moyen des patients était de 50 ans ; 14 % étaient diabétiques, près de 50 % hypertendus, 30 % fumeurs, et 25 % avaient une maladie coronaire connue. L'analyse finale des résultats montre que l'addition de copeptine permet la sortie immédiate de plus de patients que la seule mesure de troponine hypersensible (68 % contre 12 %), et ce sans sur-risque d'événement dans les 30 premiers jours.

V. - DES BIOMARQUEURS QUI REMETTENT AU PREMIER PLAN LA DÉMARCHE CLINIQUE

Et si les études citées précédemment suggéraient en fait que la prise en charge des patients avec douleur thoracique est avant tout un problème clinique ? La question est provocatrice et en tout cas, l'objectif initial de ces études n'était certainement pas d'y répondre. Néanmoins, c'est probablement une vraie question à se poser et la réponse est certainement oui.

Deux éléments viennent étayer cette affirmation. Le premier est le développement de nouveaux algorithmes dans les dernières études, qui permettent à la fois d'exclure l'IDM avec une valeur prédictive négative (VPN) de près de 99 %, mais aussi de l'affirmer avec des valeurs prédictives positives (VPP) comprises entre 75 et 80 % en utilisant deux mesures de troponine hypersensible séparées d'une heure et en intégrant la concentration initiale et la variation absolue (14). L'étude TRAPID-AMI, menée chez plus de 2 000 patients, vient de confirmer la pertinence de cet

algorithme et d'être présentée au congrès de la Société Européenne de Cardiologie.

En faisant un petit effort de mémoire, ce type d'algorithme doit nous rappeler celui de l'utilisation des peptides natriurétiques chez les patients suspects d'insuffisance cardiaque et l'on connaît la suite, l'engouement massif de tous les cliniciens et l'adhésion à des résultats qui replacent la clinique en pole position immédiatement avant ces peptides natriurétiques.

Deuxièmement, l'étude BIC-8, dont l'objectif était pourtant de faire accroire que l'association troponine - copeptine pouvait tout résoudre, remplace elle aussi les considérations cliniques au premier rang (18). En lisant entre les lignes, on constate qu'il était non seulement demandé de mesurer un ou deux marqueurs selon le groupe de randomisation mais que, systématiquement, tous les patients avaient une consultation de cardiologie au maximum trois jours après la sortie des urgences. De plus, dans près de 15 % des cas, le clinicien refusait de faire sortir le patient en dépit de deux marqueurs « négatifs » et des règles préconisées par le protocole. Cela ne remet en aucun cas en jeu la validité de l'étude, mais illustre au contraire parfaitement que la décision de ne pas admettre ou d'admettre un patient (et les modalités de sa prise en charge ultérieure) est une décision avant tout clinique.

VI. - CONCLUSION

La mesure des troponines hypersensibles à l'admission et après 3 heures est actuellement le standard de prise en charge des patients en cas de suspicion d'IDM, et la valeur seuil à considérer est bien le 99^{ème} percentile. Les performances de ces troponines de haute sensibilité font qu'elles constituent – c'est l'avis de cet auteur – un socle indétrônable de la prise en charge des patients suspects d'IDM. Il existe de nouveaux protocoles dont certains sont déjà validés et d'autres sur le point de l'être, qui proposent deux mesures de troponine hypersensible à des intervalles plus proches, ou l'addition d'un autre biomarqueur comme la copeptine. Les résultats de ces études sont extrêmement encourageants et, de façon remarquable, leur analyse approfondie remplace la clinique comme un élément central de la prise en charge des patients.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Goodacre S, Pett P, Arnold J, Chawla A, Hollingsworth J, Roe D, Crowder S, Mann C, Pitcher D, Brett C. Clinical diagnosis of acute coronary syndrome in patients with chest pain and a normal or non-diagnostic electrocardiogram. *Emerg Med J* 2009 ; **26** (12) : 866-70.
- (2) Lipinski MJ, Escarcega RO, D'Ascenzo F, Magalhaes MA, Baker NC, Torguson R, Chen F, Epstein SE, Miro O, Llorens P, Giannitsis E, Lotze U, Lefebvre S, Sebbane M, Cristol JP, Chenevier-Gobeaux C, Meune C, Eggers KM, Charpentier S, Twerenbold R, Mueller C, Biondi-Zoccai G, Waksman R. A systematic review and collaborative meta-analysis to determine the incremental value of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2014 ; **113** (9) : 1581-91.
- (3) Zuily S, Chenevier-Gobeaux C, Claessens YE, Wahbi K, Weber S, Meune C. High diagnostic performance of a high-sensitivity cardiac troponin T assay in patients with suspected acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2011 ; **146** (1) : 115-6.
- (4) 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* 2012 ; **58** (11) : 1574-81.
- (5) Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, Lindahl B, Giannitsis E, Hasin Y, Galvani M, Tubaro M, Alpert JS, Biasucci LM, Koenig W, Mueller C, Huber K, Hamm C, Jaffe AS. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2010 ; **31** (18) : 2197-204.
- (6) Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyn E, Bickel C, Baldus S, Warmholtz A, Frohlich M, Sinning CR, Eleftheriadis MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tiret L, Lackner KJ, Munzel TF, Blankenberg S. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009 ; **361** (9) : 868-77.
- (7) Reichlin T, Potocki M, Breidthardt T, Noveanu M, Hartwiger S, Burri E, Klima T, Stelzig C, Laule K, Mebazaa A, Christ M, Mueller C. Diagnostic and prognostic value of uric acid in patients with acute dyspnea. *Am J Med* 2009 ; **122** (11) : 1054 e1057-1054 e1014.
- (8) Mills NL, Churchouse AM, Lee KK, Anand A, Gamble D, Shah AS, Paterson E, MacLeod M, Graham C, Walker S, Denvir MA, Fox KA, Newby DE. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome. *JAMA* 2011 ; **305** (12) : 1210-6.
- (9) Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J* 2014 ; **35** (9) : 552-6.
- (10) Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012 ; **33** (20) : 2551-67.
- (11) Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011 ; **32** (23) : 2999-3054.
- (12) Meune C, Balmelli C, Vogler E, Twerenbold R, Reiter M, Reichlin T, Haaf P, Drexler B, Wildi K, Hoeller R, Rubini Gimenez M, Moehring B, Zellweger C, Potocki M, Mueller C. Consideration of high-sensitivity troponin values below the 99th percentile at presentation: does it improve diagnostic accuracy? *Int J Cardiol* 2013 ; **168** (4) : 3752-7.
- (13) Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Hochholzer W, Burkhalter H, Bassetti S, Steuer S, Winkler K, Peter F, Meissner J, Haaf P, Potocki M, Drexler B, Osswald S, Mueller C. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2011 ; **124** (2) : 136-45.
- (14) Reichlin T, Schindler C, Drexler B, Twerenbold R, Reiter M, Zellweger C, Moehring B, Ziller R, Hoeller R, Rubini Gimenez M, Haaf P, Potocki M, Wildi K, Balmelli C, Freese M, Stelzig C, Freidank H, Osswald S, Mueller C. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med* 2012 ; **172** (16) : 1211-8.
- (15) Meune C, Balmelli C, Twerenbold R, Reiter M, Reichlin T, Ziller R, Drexler B, Stelzig C, Freese M, Wolf C, Haaf P, Osswald S, Mueller C. Utility of 14 novel biomarkers in patients with acute chest pain and undetectable levels of conventional cardiac troponin. *Int J Cardiol* 2013 ; **167** (4) : 1164-9.
- (16) Schaub N, Reichlin T, Meune C, Twerenbold R, Haaf P, Hochholzer W, Niederhauser N, Bosshard P, Stelzig C, Freese M, Reiter M, Gea J, Buser A, Mebazaa A, Osswald S, Mueller C. Markers of plaque instability in the early diagnosis and risk stratification of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 2012 ; **58** (1) : 246-56.
- (17) Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, Bergmann A, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Christ A, Boldanova T, Merki R, Schaub N, Bingisser R, Christ M, Mueller C. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009 ; **54** (1) : 60-8.
- (18) Mockel M, Searle J, Hamm C, Slagman A, Blankenberg S, Huber K, Katus H, Liebetrau C, Muller C, Muller R, Peitsmeyer P, von Recum J, Tajsic M, Vollert JO, Giannitsis E. Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study. *Eur Heart J* 2014 Apr 30 [Epub ahead of print].