Signification des élévations minimes de troponine après angioplastie coronaire

RÉSUMÉ : Une élévation même minime des troponines après angioplastie coronaire signe l'existence d'une myonécrose. Si l'impact clinique de cette élévation des troponines reste discuté à court et moyen termes (< 1 an), après 1 an, plusieurs travaux ont montré l'existence d'une relation linéaire entre l'élévation des troponines et la surmortalité cardiovasculaire, sans effet seuil.
Au niveau conceptuel, si un risque pro-arythmogène lié à cette myonécrose minime ne peut être totalement exclu, il est plus probable que l'élévation des troponines en post-angioplastie soit le reflet de la diffusion et de la sévérité de la maladie athéro-thrombotique ou de la complexité de la procédure. Ainsi, un Syntax Score > 17 est un bon prédicteur de l'élévation des troponines au décours des angioplasties coronaires.

→ **O. MOREL**
Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire,
Nouvel Hôpital Civil, STRASBOURG.

Depuis la description au début des années 1990 d'une élévation inattendue des CPK en post-angioplastie programmée, le débat sur les mécanismes impliqués dans cette myonécrose iatrogène, sa signification et l'importance clinique du phénomène continue d'être alimenté par une abondante littérature [1].

Plus récemment, la très large diffusion du dosage des troponines, un marqueur plus sensible de la myonécrose des cardiomyocytes, a permis d'explorer plus en profondeur les liens entre la myonécrose minime et le pronostic cardiovasculaire.

Les mécanismes en cause impliquent une ischémie transitoire induite par l'inflation du ballon, une occlusion des branches latérales, une dissection, l'embolisation d'agrégats leucoplaquettaires ou de débris athéromateux issus de la plaque fracturée. Sur un plan conceptuel, à l'heure du *stenting* généralisé et de la revascularisation plus complète, une fois la plaque stabilisée par l'endoprothèse, l'importance clinique de ces micro-infarcissements impliquant au plus quelques grammes de tissu myocardique est difficile à concevoir.

Néanmoins, les données extraites des bases de données nord-américaines ont permis d'établir qu'il existait un lien entre une élévation des CPKMB, même minime [2, 3], et la mortalité cardiovasculaire au cours du suivi. Dans d'autres travaux, seule une élévation des CPKMB supérieure de 5 à 8 fois la valeur normale est prédictive d'un pronostic défavorable [4, 5]. Pour Kong *et al*., le caractère diffus du micro-infarcissement pourrait fournir un substrat pourvoyeur de mort subite [3].

Plusieurs études IRM ont établi que l'élévation des CPK ou de la troponine était associée à une réduction de la perfusion myocardique et à un micro-infarcissement. Pour d'autres auteurs,

l'élévation des CPK ou des troponines n'est qu'une covariable témoignant à la fois de la complexité de la lésion traitée et de la diffusion de la maladie athéromateuse le long de l'arbre coronaire.

Sur le plan mécanistique, la différence entre l'existence d'un lien continu associant myonécrose et survie à long terme ou l'existence d'un effet seuil est importante à établir, car elle sous-tend des processus physiopathologiques différents. Ainsi, si seul un seuil (élévation des CPKMB de 5 à 8 fois la normale par exemple) est prédictif d'une surmortalité, cela sous-entend l'existence d'un effet direct de la lésion myocardique induite sur le pronostic.

Au contraire, l'existence d'une relation continue, observée même à des niveaux très bas de myonécrose, suggère plutôt que l'élévation de ces biomarqueurs peut refléter l'étendue et l'activité de la maladie athérothrombotique.

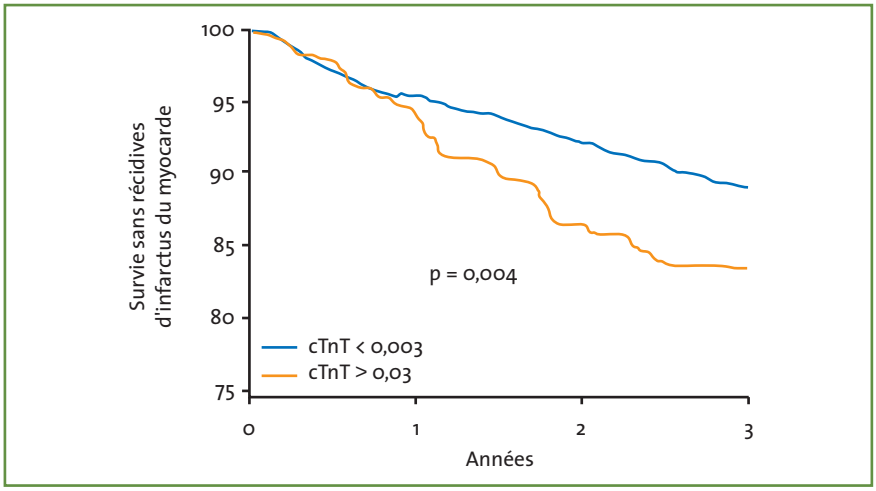

Fig. 1 : Courbe de Kaplan-Meier évaluant la survie sans récidives d'infarctus du myocarde chez les patients ayant présenté (n = 383) ou non une élévation de la troponine (n = 1566) en post-angioplastie coronaire programmée. La différence est significative après 1 an. D'après Prasad A. *et al. JACC*, 2006 ; 48 : 1765-70.

POINTS **FORTS**

20 % des procédures d'angioplastie s'accompagnent d'une élévation isolée de la troponine.

Il existe une relation linéaire entre l'élévation de la troponine aussi minime soit-elle et la surmortalité cardiovasculaire à distance, sans effet seuil. Un an après la procédure, une élévation de la troponine est associée à une augmentation du risque relatif de mortalité de près de 20 %.
L'élévation isolée de la troponine en post-angioplastie paraît être un indicateur de la diffusion et de la sévérité de la maladie athérothrombotique et de l'atteinte endothéliale.

Un score Syntax > 17 est prédictif d'une élévation de la troponine.

Quel que soit le mécanisme impliqué, la reconnaissance de l'élévation des CPKMB en post-angioplastie comme un marqueur pronostic important a largement été utilisée en recherche clinique pour démontrer l'intérêt de nombreux traitements pharmacologiques adjuvants, notamment antiplaquettaires. Des analyses *post-hoc* de ces études ont permis d'établir qu'il existait bien une relation entre la réduction de l'élévation des CPK en post-angioplastie et la réduction de la mortalité.

En l'absence d'élévation des CPK, une augmentation isolée des troponines est retrouvée dans au moins 20 % des procédures d'angioplastie. D'après la définition universelle de l'infarctus du myocarde récemment publiée, une élévation de la troponine supérieure à 3 fois la valeur seuil (99e percentile d'une population "normale") représente un infarctus du myocarde post-angioplastie (type 4a).

Signification clinique d'une élévation minime de la troponine en post-angioplastie

En dépit des progrès pharmacologiques et instrumentaux réalisés, les élévations des taux de troponine restent extrêmement fréquentes après la réalisation d'une angioplastie coronarienne même non compliquée. Dans le travail de Prasad, en l'absence d'élévation des CPK, une élévation de la TnT (> 0,03 ng/mL) est observée dans 19,6 % des cas [6].

Les patients présentant une myonécrose minime sont plus âgés, présentent un angor plus sévère et ont plus fréquemment une histoire d'insuffisance cardiaque, une FeVG altérée, des antécédents d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs et des lésions coronariennes plus complexes.

Au cours du suivi, les taux de survie sont respectivement dans les groupes avec et sans myonécrose de 97 *vs* 98,1 %, 90,2 % *vs* 95,9 % et de 86,9 % *vs* 93,2 % (1, 2 et 3 ans). L'analyse des courbes de Kaplan-Meier montre clairement que les courbes divergent après 1 an (***fig. 1***).

En analyse multivariée, l'élévation de la Tn, tout comme un âge élevé, une AOMI, une FeVG altérée, des lésions calcifiées, une angioplastie d'un greffon saphène sont associés à une surmortalité. Dans cette étude, le lien entre surmortalité et myonécrose semble linéaire, sans mise en évidence d'un quelconque effet seuil. Au contraire, dans le travail de Natarajan, une élévation isolée de la TnI est observée à une fréquence comparable (17 % des procédures), mais ne semble pas associée à une surmortalité [7].

Néanmoins, dans cette dernière étude, la cohorte est plus petite que celle étudiée par Prasad et le suivi n'est réalisé que sur 1 an. De même, dans le travail de Bonello utilisant la définition universelle de la myonécrose après angioplastie d'un greffon veineux, aucune différence de pronostic à 1 an n'est observée entre les patients présentant ou non une myonécrose [8].

Dans un autre travail tout récemment publié, une myonécrose post-angioplastie de type 4a (3 fois supérieure au 99^{e} percentile) est observée dans 16,3 % des procédures (372 patients). Une élévation toute minime de la troponine (> 99^{e} percentile mais < 3 fois le 99^{e} percentile) est observée encore plus fréquemment, intéressant 25,8 % des procédures (587 patients).

Le devenir de ces patients a été comparé à celui de patients ayant bénéficié d'une angioplastie coronaire sans élévation même minime de la troponine (n = 1 313). Au terme d'un suivi moyen de 4,2 années, la survenue d'événements cliniques est plus importante dans les groupes ayant présenté une élévation de la troponine, quelle que soit son ampleur. En analyse multivariée, l'élévation de la troponine, même minime, est un facteur indépendant de survenue de décès ou de récidive d'infarctus du myocarde [9].

Au total, ces travaux suggèrent qu'il existe bien une relation linéaire entre la myonécrose, aussi minime soit-elle, et la mortalité cardiovasculaire à très long terme (> 1 an), indépendamment de tout effet seuil.

Des données IRM ont confirmé que l'élévation isolée de la Tn était associée à des lésions tissulaires myocardiques et qu'il existait un lien entre l'importance de l'élévation des taux plasmatiques de Tn et l'étendue des dommages induits [10]. Sur le plan théorique, il ne peut être exclu que ces lésions myocardiques fournissent un substrat arythmogène pourvoyeur de mort subite. **Il reste néanmoins plus probable que l'élévation isolée de la Tn représente plus une marque d'activité et de diffusion de la maladie athéromateuse.**

Ainsi, dans le travail de Prasad, les patients présentant une myonécrose ont plus fréquemment une atteinte multitronculaire, des lésions de type C, et bénéficient de l'implantation d'un plus grand nombre de stents [6]. De même, dans notre expérience, l'élévation de la Tn reflète avant tout des facteurs procéduraux (longueur de la procédure, nombre de stents implantés) [11].

Facteurs prédictifs de l'élévation de la troponine post-angioplastie

A côté des facteurs traditionnellement impliqués dans la survenue d'une myonécrose post-angioplastie (occlusion branche latérale, thrombus endoluminal, dissection coronarienne, flux coronarien altéré, complexité des lésions), plusieurs travaux ont récemment mis en exergue l'importance de la complexité ou la diffusion de la maladie athéromateuse, les caractéristiques de la plaque traitée, l'atteinte endothéliale dans le risque de survenue d'une élévation de la troponine.

Dans le travail de van Gaal portant sur 100 patients, un score Syntax supérieur à 17 est prédictif d'une myonécrose post-angioplastie (Ss 75 %, Sp 70 %). De même, les lésions complexes de type B2 et C (classification AHA) sont associées à l'élévation de la troponine [12]. Utilisant une caractérisation de la plaque d'athérome par histologie virtuelle, Hong *et al.* ont montré que seule l'étendue du core nécrotique était un prédicteur indépendant d'une myonécrose post-angioplastie [13].

Par ailleurs, il a récemment suggéré sur une cohorte limitée de patients que la dysfonction endothéliale préalable, l'élévation des résistances dans la microcirculation coronaire ou le faible développement de circulation collatérale étaient prédictifs d'une myonécrose post-angioplastie [14].

De façon plus surprenante, plusieurs travaux n'ont pu démontrer l'impact de l'élévation préalable de la CRP sur l'élévation de la Tn post-procédure [11, 15]. Néanmoins, d'autres travaux ont souligné l'importance des agrégats leuco-plaquettaires dans la survenue de ce phénomène [16].

Conclusion

En l'absence de toute élévation des CPK, une élévation isolée des troponines est retrouvée dans près de 20 % des procédures d'angioplastie coronaire. Si le pronostic de cette myonécrose est discuté à court et moyen termes, après 1 an, plusieurs travaux ont établi l'existence d'un lien entre l'élévation des troponines, aussi minime soit-elle, et la surmortalité cardiovasculaire.

Au niveau conceptuel, si un risque pro-arythmogène accru associé à cette

myonécrose minime ne peut être totalement exclu, **il est plus probable que l'élévation des troponines en post-angioplastie soit principalement le reflet de la diffusion et de la sévérité de la maladie athérothrombotique ou de la complexité de la procédure.**

Bibliographie

1. Kleiman NS. Measuring troponin elevation after percutaneous coronary intervention : ready for prime time ? *J Am Coll Cardiol,* 2006 ; 48 : 1 771-3.
2. Ellis SG, Chew D, Chan A *et al.* Death following creatine kinase-MB elevation after coronary intervention : identification of an early risk period : importance of creatine kinase-MB level, completeness of revascularization, ventricular function, and probable benefit of statin therapy. *Circulation,* 2002 ; 106 : 1 205-10.
3. Kong TQ, Davidson CJ, Meyers SN *et al.* Prognostic implication of creatine kinase elevation following elective coronary artery interventions. *JAMA,* 1997 ; 277 : 461-6.
4. Stone GW, Mehran R, Dangas G *et al.* Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention : a device-specific analysis of 7 147 patients. *Circulation,* 2001 ; 104 : 642-7.
5. Saucedo JF, Mehran R, Dangas G *et al.* Long-term clinical events following creatine kinase – myocardial band isoenzyme elevation after successful coronary stenting. *J Am Coll Cardiol,* 2000 ; 35 : 1 134-41.
6. Prasad A, Singh M, Lerman A *et al.* Isolated elevation in troponin T after percutaneous coronary intervention is associated with higher long-term mortality. *J Am Coll Cardiol,* 2006 ; 48 : 1 765-70.
7. Natarajan MK, Kreatsoulas C, Velianou JL *et al.* Incidence, predictors, and clinical significance of troponin-I elevation without creatine kinase elevation following percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol,* 2004 ; 93 : 750-3.
8. Bonello L, De Labriolle A, Lemesle G *et al.* Prognostic value of procedure-related myocardial infarction according to the universal definition of myocardial infarction in saphenous vein graft interventions. *Am Heart J,* 2009 ; 157 : 894-8.
9. Milani RV, Fitzgerald R, Milani JN *et al.* The impact of micro troponin leak on long-term outcomes following elective percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv,* 2009.
10. Selvanayagam JB, Jerosch-Herold M, Porto I *et al.* Resting myocardial blood flow is impaired in hibernating myocardium : a magnetic resonance study of quantitative perfusion assessment. *Circulation,* 2005 ; 112 : 3289-96.
11. Radulescu B, Morel O, Faure A *et al.* Myonecrosis and inflammatory response following percutaneous coronary angioplasty. A protective role for beta-blockers ?. *Ann Cardiol Angeiol,* 2009 ; 58 : 27-33.
12. Van Gaal WJ, Ponnuthurai FA, Selvanayagam J *et al.* The Syntax score predicts peri-procedural myocardial necrosis during percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol,* 2009 ; 135 : 60-5.
13. Hong YJ, Mintz GS, Kim SW *et al.* Impact of plaque composition on cardiac troponin elevation after percutaneous coronary intervention : an ultrasound analysis. *JACC Cardiovasc Imaging,* 2009 ; 2 : 458-68.
14. Hoole SP, White PA, Heck PM *et al.* Primary coronary microvascular dysfunction and poor coronary collaterals predict post-percutaneous coronary intervention cardiac necrosis. *Coron Artery Dis,* 2009 ; 20 : 253-9.
15. Gach O, Louis O, Chapelle JP *et al.* Baseline inflammation is not predictive of periprocedural troponin elevation after elective percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels,* 2009 ; 24 : 267-70.
16. Ray MJ, Walters DL, Bett JN *et al.* Platelet-monocyte aggregates predict troponin rise after percutaneous coronary intervention and are inhibited by Abciximab. *Int J Cardiol,* 2005 ; 101 : 249-55.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.