

**Tableau 2 - Caractéristiques analytiques des dosages de cTnI et cTnT «hypersensibles»**

(d'après Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, Ordonez-Llanos J; IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. Cardiac Troponin assays: guide to understanding analytical characteristics and their impact on clinical care. Clin Chem 2018; 63 (1): 73-81)

Société Analyseur	Troponine	LoD	99e percentile	Précision au 99e percentile (%)	CV 10%	Épitopes	Système de détection
<b>Abbott Architect</b>	cTnI hs	1,2 à 1,9 ng/L	34 ng/L (hommes) 16 ng/L (femmes)	5	3,0 ng/L	C: 24-40; 41-49	<i>Acridinium</i>
<b>Siemens Vista</b>	cTnI hs	0,5 ng/L	55/33 ng/L	5	3,0 ng/L	C: 30-35; D: 41-56, 171-178	<i>LOCI®</i>
<b>Beckman Coulter Access</b>	cTnI hs	2,5 ng/L	52/23 ng/L	< 10	8,0 ng/L	C: 41-49; 24-40	<i>Phosphatase alcaline</i>
<b>Biomérieux</b>	cTnI hs	3,2 ng/L	26 ng/L	10	4,9 ng/L	C: 41-49, 24-40; D: 87-95	<i>Phosphatase alcaline</i>
<b>Ortho-Clinical Diagnostic</b>	cTnI hs	1,0 ng/L	19/16 ng/L	< 10	3,0 ng/L	C: 24-40, 41-49; D: 87-91	<i>Peroxydase</i>
<b>Roche Elecsys</b>	cTnT hs	5,0 ng/L	20/13 ng/L	8	13,0 ng/L	C: 136-147; D: 125-131	<i>Ruthénium</i>
<b>Singulex Errena</b>	cTnI hs	0,1 ng/L	36/30 ng/L	5	0,9 ng/L	C: 41-49; D: 27-41	<i>Fluorophore</i>

CV: coeff. de variation; C: épitope reconnu par l'anticorps de capture; D: épitope reconnu par l'anticorps de détection; LoD: limite de détection;

☐ Solutions techniques mises à disposition par les laboratoires SYNLAB en Belgique

**Bibliographie :**

- Mair J et al, cardiac troponin I to diagnose myocardial injury. Lancet 1993 ;341(8848) :838-839
- Mair J et al, cardiac troponin I in the diagnosis of myocardial injury and infarction. Clin chim acta 1996 ;245(1) :19-38
- Morrow DA et al, national academy of clinical biochemistry laboratory medicine predictive guidelines : clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. Clin chem 2007 ;53(4) :552-574
- De Filippi C et al, interpreting cardiac troponin results from high sensitive assays in chronic kidney disease without acute coronary syndrome. Clin chem 2012 ;58(9) :1342 – 1351
- Mills NL et al, implementation of a sensitive troponin I assay and risk of a recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome. JAMA 2011 ;1931 ;2305(12) :2010-2016
- Ottani F et al, elevated troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. Am heart J 2000 ;140(6) :917-927
- Jneid H. et al, ACCF/AHA focused update of guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. JACC 2012 ;60(7):645-681

## LA TROPONINE ULTRASENSIBLE, NOUVEAU MARQUEUR DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE ?

L'utilisation de méthodes ultrasensibles de dosage de la troponine a permis d'améliorer considérablement les performances diagnostiques. **Il est très probable que les champs d'application de ces biomarqueurs s'élargissent et deviennent des outils d'évaluation du risque cardio-vasculaire en population générale, et des outils de suivi après IDM.**

**Diverses études, assez pertinentes, ont été publiées récemment :**

**Etude WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study)** Ford Ian et al. J AM Coll Cardiology, VOL.68, 2016 ; NO. 25, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.020>

3318 patients de sexe masculin, ayant une hypercholestérolémie modérée (152 à 228 mg/dl) sans antécédent cardiovasculaire particulier, ont été randomisés en deux groupes, recevant soit un placebo, soit de 40 mg/j de pravastatine. Les plasmas ont été prélevés avant randomisation et après 1 an, et ont été conservés congelés à -80°C. Les dosages de troponine ont été réalisés en utilisant le dosage de la troponine I, technique ARCHITECT STAT ABBOTT high sensitive. Pour cette technique la limite supérieure chez l'homme est de 34 ng/l (99ième percentile). Les patients ont été répartis en 4 quartiles en fonction de leur concentration de troponine au début de l'étude.

**Les auteurs observent que la valeur basale de la troponine est un facteur indépendant de réduction des accidents coronariens** (Hazard ratio 2.3 pour les patients du quartile supérieur, > 5.2 ng/l, par rapport aux patients du quartile inférieur < 3.1 ng/l).

**Etude suédoise, (hôpital Karolinska de Stockholm)** Ross A et Coll. : **Stable HS Cardiac Troponin T levels and outcomes in patients with chest pain.** J AM Coll Cardiol., 2017 ;70 :2226-2236

22589 patients de plus de 25 ans qui s'étaient présentés, entre 2011 et 2014, au département d'urgence de l'hôpital pour une douleur thoracique et chez lesquels plusieurs mesures de la troponine T US avaient été effectuées. Ont été exclus de l'étude, les patients qui présentaient une affection aiguë dont l'IDM, les patients avec diminution du DGF et les patients pour lesquels on ne disposait pas d'information suffisante pour affirmer que l'élévation de la troponine T US était stable. L'analyse a finalement porté sur 19460 patients, âge moyen 54 ans, suivi moyen de 3.3 ans (+/- 1.2 ans). 1349 patients sont décédés (6.9%).

Cette étude a été réalisée en utilisant le dosage de la troponine T, technique ROCHE ELECSYS.

Pour cette technique, la limite supérieure (99ième percentile) est de 14ng/l, indépendamment du sexe. Les Hazard ratios pour la mortalité de toute cause était de 2.00, 2.92, 4.07, 6.77 et 9.68 en fonction de taux de troponine T US compris respectivement entre 5 et 9, 10 et 14, 15 et 29, 30 et 49 ou > 50 ng/l, comparés aux patients de référence, à savoir ceux dont le taux de troponine T US était < 5 ng/l. En conclusion, parmi les patients qui ont une douleur thoracique non liée à une affection cardiovasculaire aiguë, ceux qui présentent une élévation stable du taux de troponine T US, quel que soit son niveau, sont exposés à un risque plus élevé de décès d'origine cardiovasculaire et non cardiovasculaire. **Tout taux de troponine T US, détectable, même compris entre 5 et 9 ng/l (soit inférieure au seuil de la troponine T US qui est de 14 ng/l) s'est trouvé associé à un doublement du risque de décès par rapport aux patient dont le taux était < 5 ng/l.**

**Etude HUNT (Norvège, Nord-Trøndelag health, Sigurdardottir et coll.)** Sigurdardottir FD et coll, **relative prognostic value of cardiac troponin I and C-Reactive Protein in the general population.** Am J Cardiol., 2018 ; 121 :949-955)

9005 patients indemnes de toute affection cardiovasculaire à l'état basal. Dosages de la troponine US et de la CRP US chez tous les patients. Suivi moyen de 13.9 ans. Le critère composite principal était une hospitalisation pour infarctus du myocarde ou insuffisance cardiaque ou décès de cause cardiovasculaire. Après 13.9 an, un des événements est survenu chez 733 participants. Dans les modèles ajustés, les taux de troponine I US (> 10ng/l pour les femmes, > 12 ng/l pour les hommes) se sont trouvés associés à l'augmentation de l'incidence du critère principal d'un ratio de 3.61 (intervalle de confiance 95% : 2.89 à 4.51). Par ailleurs, le ratio d'augmentation du risque lié à une élévation du taux de CRP ultrasensible (>3 mg/l pour les 2 sexes) a été de 1.71 (intervalle de confiance 95% : 1.40 à 2.10). **En conséquence, chez des sujets de la population générale indemnes de toute pathologie cardiovasculaire, le dosage de la troponine US fournit des informations cliniques supérieures à celles de la CRP US. Le taux de Troponine I US pourrait donc être un marqueur de choix et une cible en matière de prévention cardiovasculaire.**

# TROPONINE ET SYNDROME CORONAIRE AIGU

Le syndrome coronaire aigu (SCA) est une urgence vitale. Si le patient n'a pas appelé lui-même le Samu, la suspicion d'un SCA doit suffire au praticien pour décider l'hospitalisation immédiate.

En médecine ambulatoire, la seule indication du dosage de la troponine est le patient qui consulte pour une douleur thoracique survenue plus de 72h auparavant, lorsque l'ECG n'est pas contributif. Si le praticien décide de poursuivre le contrôle en ambulatoire, le dosage de la troponine doit être réalisé en urgence.

**Cinétique de la libération de la troponine Ic** dans les heures qui suivent un infarctus du myocarde (IDM) ou une lésion ischémique.

Les dosages dits « ultrasensibles » peuvent détecter une élévation de la troponine (> au 99ième percentile d'une population de référence apparemment saine) dans les 3 heures après le début des douleurs thoraciques.

La Troponine Ic atteint un pic de concentration après 8 à 48h, et reste élevée 3 à 10j après l'IDM (1).

Une seule valeur élevée de Troponine Ic ne suffit pas à établir le diagnostic d'IDM. Il est recommandé d'effectuer plusieurs prélèvements successifs pour mettre en évidence une augmentation ou une diminution du taux de Troponine Ic afin de différencier les événements cardiaques aigus et les maladies cardiaques chroniques.

## La spécificité tissulaire des troponines Ic et Tc

est supérieure à celle des autres biomarqueurs disponibles.

Elle permet l'identification d'une lésion cardiaque en cas de lésion des muscles squelettiques (chirurgie, traumatisme, exercice musculaire intense, maladie musculaire).

(2)

La spécificité tissulaire élevée ne doit pas être confondue avec celle du mécanisme de la lésion. En cas de valeur élevée de Troponine Ic en l'absence de preuves de l'existence d'une lésion myocardique, une recherche minutieuse d'autres causes de lésion cardiaque doit être menée. Des taux élevés de Tnlc peuvent indiquer la présence de lésions myocardiques associées à une défaillance cardiaque, une myocardite, une cardiomyopathie, une arythmie, une insuffisance cardiaque congestive, une atteinte cardiaque d'origine toxique, une chirurgie interventionnelle cardiaque, une embolie pulmonaire ou d'autres pathologies. (3,4)

## Troponine élevée, autres marqueurs cardiaques normaux :

- La demi-vie de la troponine est plus longue que celle des autres marqueurs. Elle peut persister jusqu'à 10 jours après un IDM

- La troponine est cardio-spécifique, et plus sensible que les autres marqueurs. Une élévation isolée peut être liée à une autre pathologie cardiaque

Plusieurs études ont montré que la Troponine Ic constitue un indicateur prédictif du risque cardiaque chez les patients présentant un angor instable. (5)

Des études complémentaires ont montré qu'au cours d'un suivi de 30 jours, les patients atteints de syndromes coronaires aigus (incluant l'angor instable) ont un risque plus important de décès lorsque la Troponine Ic est élevée. (6). L'ACCF et l'AHA recommandent l'utilisation de la Tnlc pour les prises de décisions en cas d'angor instable ou de syndrome coronariens aigus sans élévation de ST. (7)

## Tableau 1 - Principales situations (hors infarctus du myocarde de type 1) d'augmentation des concentrations sanguines de troponines cardiaques

(d'après Chenevier-Gobeaux C, Bonnefoy-Cudraz E, Charpentier S, Dehoux M, Lefèvre G, Meune C, *et al.* High-sensitivity cardiac troponin assays: answers to frequently asked questions. *Arch Cardiovasc Dis* 2015; 108 (2): 132-49)

<b>Ischémie myocardique de type 2 en relation avec un déséquilibre entre les apports et les besoins en oxygène</b>	Tachycardies et bradycardies
	État de choc (cardiogénique, septique, hypovolémique)
	Détresse respiratoire aiguë
	Anémie sévère
	Hypertension artérielle sévère, avec ou sans hypertrophie ventriculaire gauche
	Cardiomyopathie hypertrophique
<b>Atteinte myocardique non ischémique</b>	Dissection aortique, valvulopathie aortique (IA*, RA**) sévère décompensée
	Contusion cardiaque, ablation, re-synchronisation, choc électrique
	Agent cardiotoxique (herceptine, anthracyclines)
	Myocardite
<b>Atteinte myocardique multifactorielle ou indéterminée</b>	Myolyse musculaire systémique
	Décompensation d'une insuffisance cardiaque
	Myocardiopathie de stress (Tako-Tsubo)
	Embolie pulmonaire sévère
	Sepsis et toutes détresses sévères justifiant une réanimation
	Insuffisance rénale
	Accident neurologiques sévères (ischémique, hémorragie sous arachnoïdienne)
	Maladie de dépôt (amylose)
	Exercice intense

\*IA : insuffisance aortique; \*\*: rétrécissement aortique

# DOSAGE DE LA TROPONINE, ASPECTS TECHNIQUES

Les troponines (C, I et T) sont des protéines qui jouent un rôle crucial dans la contraction musculaire. Les isoformes de troponine diffèrent selon les types de muscle, du fait d'une expression différente des gènes respectifs.

Trois isoformes de la troponine-I ont été identifiées au niveau des muscles squelettiques et des muscles cardiaques. L'isoforme cardiaque (Tnlc) est spécifique, elle diffère nettement de la troponine I des muscles squelettiques, elle présente seulement 60% de similarité avec les muscles squelettiques, et contient des acides aminés supplémentaires au niveau de l'extrémité N-terminale.

La troponine T existe sous diverses isoformes, squelettiques et cardiaques. La troponine C présente une forte similitude entre les formes cardiaques et squelettiques, elle n'a pas d'intérêt en cardiologie.

## Évolution des techniques de dosage

La sensibilité des premières méthodes de dosage (dites conventionnelles) était loin d'être optimale. Dans les années 2000, les industriels du réactif biomédical ont développé des techniques dites hypersensibles (HS) ou ultrasensibles (US). Ces techniques ont supplanté les méthodes conventionnelles et ont largement amélioré la sensibilité diagnostique du dosage. Depuis 2012, la société européenne de cardiologie recommande l'utilisation d'une troponine ultrasensible.

## Valeurs de référence

En l'absence de standardisation, les diverses méthodes de dosage de la troponine donnent des résultats différents en fonction de la trousse utilisée. Les résultats obtenus par des méthodes différentes ne sont pas transposables entre eux. Il est impératif d'assurer le suivi des patients avec la même méthode de dosage, et de confronter les résultats aux valeurs de référence de la technique utilisée.

Les valeurs de référence ont été établies par la firme à partir d'individus apparemment sains d'une population nord-américaine présentant des taux normaux de BNP, HbA1c et DFG. Ces résultats ont été utilisés pour établir le 99ième percentile d'une population d'individus apparemment sains.

- 1531 individus, âge 21 à 75 ans, 99ième percentile : 26.2 ng/l

Ces valeurs varient de façon importante en fonction du sexe:

- 764 femmes, 99ième percentile : 15.6 ng/l
- 766 homme, 99ième percentile : 34.2 ng/l

Diverses études suggèrent une élévation des valeurs de référence, chez les patients âgés, non atteints de maladie cardiovasculaire (Eggers Clin chem 2013 ; Koerbin Clin Bioch 2013). Mais, il n'y a à ce jour, aucune documentation (en conformité avec l'accréditation ISO 15189) nous permettant de communiquer des valeurs de référence plus élevées chez les patients âgés.

## La stratification du risque cardiovasculaire chez des patients asymptomatiques

(Illustration et calcul du cut-off avec technique Abbott)

**Le dosage ARCHITECT STAT high sensitive troponin I** utilisé par notre laboratoire, est le premier kit à avoir reçu le label CE (septembre 2018), sa précision dans les valeurs basses a été jugée suffisante.

**Les dosages ARCHITECT STAT high sensitive troponin I peuvent également être utilisés comme aide à la stratification du risque cardiovasculaire chez des patients asymptomatiques.** De nouvelles valeurs de référence sont en cours de déploiement. Actuellement les nouveaux seuils de décision médicale proposés par la firme, pour la stratification du risque sont les suivants :

	Homme	Femme
<b>Risque faible</b>	< 6 ng/l	< 4 ng/l
<b>Risque modéré</b>	6 à 12 ng/l	4 à 10 ng/l
<b>Risque élevé</b>	> 12 ng/l	> 10 ng/l

**Remarque importante :** En l'absence de standardisation, les diverses méthodes de dosage de la troponine donnent des résultats différents en fonction de la trousse utilisée. En conséquence, les résultats donnés par des méthodes différentes ne sont pas transposables entre eux. Il est impératif d'assurer le suivi des patients avec la même méthode de dosage. Pour plus d'infos, cf. notre fiche « dosage de la troponine, aspect technique »

## Précision de la méthode

Précision au 99ième percentile :

- 4% de CV pour un taux de 26.2 ng/l

Précision valeurs basses :

- 10% de CV = 4.7 ng/l
- 20% de CV = 1.3 ng/l

D'autres firmes ont également développé des T US dans une même indication de prévention des risques cardiovasculaires (voir tableau 2).