



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
FÈS



**INTERET DES TROPONINES CARDIAQUES
HYPERSENSIBLES T ET I DANS LE DIAGNOSTIC
DU SYNDROME CORONARIEN AIGUE.**

A propos de 132 patients.

MÉMOIRE PRÉSENTÉ PAR
Docteur AIT HLILOU BOUTAINA
Née le 22 Juin 1983 à Tétouan.

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITÉ EN
MÉDECINE OPTION: ANALYSES BIOLOGIQUES MEDICALES.

MOTS-CLÉS
Troponines hypersensibles – syndrome coronarien aigue

SOUS LA DIRECTION
Pr. EL BOUKHRISSI FATIMA
Professeur agrégé en Biochimie

JUIN 2019

RESUME

INTRODUCTION

Le Syndrome Coronarien Aigu (SCA) est une urgence médicale mettant en jeu le pronostic vital du patient. Sa prise en charge précoce contribuera à la diminution de la mortalité par infarctus du myocarde (IDM).

Les Troponines T et I hypersensibles sont actuellement les marqueurs les plus sensibles et les plus spécifiques des lésions myocardiques et représentent le « **Gold standard** » dans le diagnostic et le pronostic du syndrome coronarien aigu (SCA.)

L'objectif de ce travail est de comparer les performances analytiques et cliniques de la troponine T hypersensible (hsTnTc) avec la troponine I hypersensible (hsTnIc) dans le diagnostic du SCA, et d'évaluer la capacité de ces 2 marqueurs de confirmer ou d'exclure le diagnostic de SCA dans le cadre des urgences.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective réalisée sur une période de 4 mois allant du 20 février au 20 juin 2016 au niveau de l'Hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

Cette étude a concerné 132 malades admis au service des urgences pour douleur thoracique aiguë de plus de 3 heures.

Tous les malades ont bénéficié d'un dosage concomitant de la troponine TnI hs et TnT hs sur le même échantillon de sang prélevé à l'admission.

La confirmation du diagnostic du SCA a été réalisée par le service de cardiologie sur la base d'examen clinique, ECG, cinétique de la troponine et coronarographie.

Les données démographiques et biologiques ont été enregistrées et exploitées sur logiciel SPSS10.

RESULTATS

Sur les 132 patients de notre étude, le SCA a été retenu chez 40 malades soit 30.30%. Le sexe ratio H/F dans notre série était de 2 avec un âge moyen de 65 +/- 8 ans.

Le dosage de la troponine TnT_{hs} a été positif chez 71 patients ce qui correspond à une sensibilité de 100% contre une spécificité de 70%. Ainsi la valeur prédictive positive (VPP) de la TnT_{hs} est de 56.3% et la valeur prédictive négative (VPN) est de 100%.

Le dosage de la troponine TnI_{hs} a été positif chez 84 patients ce qui correspond à une sensibilité de 92.5% et une spécificité de 88%. La VPP de la TnI_{hs} est alors de 77% contre une VPN de 96.4%.

CONCLUSION

Les troponines cardiaques ont de bonnes performances diagnostic. Elles sont très utiles dans la pratique clinique pour la confirmation du SCA sans élévation du segment ST (SCA ST-). Cependant, le recours à ces deux paramètres nécessite une maîtrise de leurs cinétiques de libérations ainsi que des limites des techniques de dosage.

La troponine T est plus sensible, par contre la troponine I est plus spécifique. Ces performances analytiques rendent les deux marqueurs complémentaires.

Liste des tableaux

Tableau 1: Caractéristiques de l'âge du groupe 1	7
Tableau 2: Caractéristiques du sexe du groupe 1	8
Tableau 3: Caractéristiques de l'âge du groupe 2	8
Tableau 4: Caractéristiques du sexe du groupe 2	9
Tableau 5: Caractéristiques de l'âge du groupe 3	9
Tableau 6: Caractéristiques du sexe du groupe	10
Tableau 7: Troponine TnT _{hs} chez les patients du groupe 1	10
Tableau 8: Troponine TnT _{hs} chez les patients du groupe 2	11
Tableau 9: Troponine TnT _{hs} chez les patients du groupe 3	12
Tableau 10: Pourcentage des différentes pathologies chez les malades avec TnT _c positive sans SCA	12
Tableau 11: Troponine TnI _{hs} chez les patients du groupe 1	14
Tableau 12: Résultats de la TnI _{hs} chez les patients du groupe 2	15
Tableau 13: TnI _{hs} chez les patients du groupe 3	15
Tableau 14: Différentes pathologies des patients du groupe	16
Tableau 15: Comparaison des performances extrinsèques et intrinsèques de la TnT _{hs} et la TnI _{hs}	24
Tableau 16: Valeurs seuils des troponines.	43
Tableau 17: Variation biologique et analytique du test hs-cTnI	49
Tableau 18: Performance diagnostique des dosages de troponine cardiaque	49
Tableau 19: Comparaison des troponines Hypersensibles T et I [36]	50
Tableau 20: Comparaison des troponines Hypersensibles T et I dans notre étude	51

Liste des figures

Figure 1: Évolution des marqueurs de nécrose myocardique. Définition universelle de l'IDM	31
Figure 2: Structure d'un filament fin d'actine.	33
Figure 3: Schéma du couplage excitation-contraction au sein du myocyte	33
Figure 4: Cinétique des marqueurs cardiaques sanguins après un infarctus du myocarde	44

PLAN

I. INTRODUCTION :	1
II. MATERIELS ET METHODES	3
A. Type de l'étude :	3
B. Déroulement de l'analyse :	3
1. Les dosages de la troponine hs TnIc :	4
2. Le dosage de la troponine hs TnTc :	5
3. Résultats :	6
4. Diagnostic et suivie des malades :	6
5. Analyse statistique :	6
III. RESULTATS :	7
A. EPIDEMIOLOGIE :	7
1. Les caractéristiques démographiques des patients du groupe 1 :	7
1.1. Age	7
1.2. Sexe :	8
2. Les caractéristiques démographiques des patients du groupe 2 :	8
2.1. Age :	8
2.2. Sexe :	9
3. Les caractéristiques démographiques des patients du groupe 3 :	9
3.1. Age :	9
3.2. Sexe :	10
B. Résultats de la Troponine TnThs :	10
1. Chez l'ensemble des patients de notre étude (Groupe 1) :	10
2. Chez les patients avec SCA confirmé (Groupe 2).	11
3. Chez les patients dont le diagnostic de SCA n'a pas été retenu NSCA (Groupe 3).	11
C. Résultats de la TnIhs :	14
1. Chez l'ensemble des patients de notre étude (Groupe1).	14
2. Chez les patients avec SCA confirmé (Groupe 2).	14
3. Chez les patients dont le diagnostic de SCA n'a pas été retenu NSCA (Groupe 3).	15
D. Performances intrinsèques : sensibilité et spécificité	18
1. Troponine T hs :	18
1.1. Sensibilité	18
1.2. Spécificité	19
1.3. Courbe ROC	19
2. Troponine I hs :	21
2.1. Sensibilité :	21
2.2. Spécificité :	21

2.3. Courbe ROC :	22
E. Performances extrinsèques : VPP et VPN.	23
1. Troponine T hs:	23
1.1. Valeur prédictive positive : VPP.	23
1.2. Valeur prédictive négative : VPN.	24
2. Troponine I hs :	24
2.1. VPP :	24
2.2. VPN :	24
F. Comparaison des performances extrinsèques et intrinsèques de la TnT _{hs} et la TnI _{hs} (tableau 15) :	24
IV. DISCUSSION	26
A. Les manifestations cliniques de l'insuffisance coronarienne aiguë :	26
B. Evolution des bio-marqueurs cardiaques :	29
C. Généralités sur les troponines	31
1. Conformation structurale des troponines et mécanismes d'action	32
2. Aspects moléculaires et génétiques	35
3. Souffrance myocardique et troponine.	36
4. Les troponines I et T comme outils diagnostiques	39
D. Troponines et pathologies coronaires	43
1. Syndrome coronaire aigu	43
2. Cinétique des troponines.	44
3. Sensibilité et spécificité des troponines standard	45
4. Troponines Hypersensibles	46
4.1. Comment une analyse est désignée "Haute sensibilité » ?	47
4.2. Variabilité biologique.	48
E. Troponines Hypersensibles T et I : Etude analytique.	49
V. CONCLUSION	53
VI. REFERENCES	54

I. INTRODUCTION :

Le Syndrome Coronarien Aigu (SCA) désigne un ensemble de situations cliniques secondaires à une ischémie myocardique aiguë, s'étendant de l'angor instable à l'infarctus du myocarde. Sa définition a été introduite avec les nouvelles définitions de l'IDM et repose sur la présence d'une nécrose cellulaire myocardique, associée à la libération de bio-marqueurs cardiaques, pathognomoniques de la pathologie [1].

Les patients présentant des symptômes évocateurs de syndrome coronarien aiguë représentent environ 10% de toutes les consultations des services d'urgence, même si seulement 10-20% d'entre eux présentent un infarctus aiguë du myocarde. [2]

Le Syndrome Coronarien Aigu (SCA) est une urgence médicale extrême. Sa prise en charge précoce contribuera à la diminution de la mortalité par infarctus du myocarde (IDM). Aussi, devant toute douleur thoracique, l'IDM est l'un des diagnostics à éliminer en premier. Vu le nombre élevé des patients consultants pour des douleurs thoraciques aiguës en urgence, l'identification rapide de cette pathologie est essentielle pour sélectionner les vrais SCA et puis pour une prise en charge thérapeutique précoce de ces patients.

En 2007, la Société européenne de cardiologie, l'American College of Cardiology et l'American Heart Association ont mis à jour la définition de l'IDM et ont préconisé l'adoption d'une augmentation et/ou baisse du taux de troponine cardiaque au cours d'une période de six à neuf heures par rapport au 99^e percentile dans une population de référence comme seuil pour le classement de l'IDM comme aigu et évolutif [3].

En 2012, les fabricants des réactifs pour le dosage de la troponine T et I ordinaires ont commencé à remplacer leurs réactifs classiques par un réactif hypersensible pour le dosage de la troponine. En effet, le dosage hypersensible,

qui permet de déceler de petites variations du taux de troponine cardiaque, pourrait permettre de reconnaître plus tôt l'IDM. Ce qui a donné lieu à la troisième version de la définition universelle de l'IDM en 2012, le délai d'évaluation du taux de troponine cardiaque après la première mesure est plus court, soit de trois à six heures [4]. Par conséquent, en cas de soupçon d'IDM en l'absence de critères ECG correspondant au STEMI, le taux de troponine est le paramètre qui permet de faire la distinction entre le NSTEMI et l'angine de poitrine instable. Ceci a impliqué donc l'utilisation de méthodes de dosage qui mesurent le 99e percentile dont le coefficient de variation (CV) est $<$ à 10%, au 99e percentile. Pour les Troponines conventionnelle : le 99e percentile n'est pas mesurable et le CV est $>$ à 10% au 99e percentile.

Les Troponines T et I sont actuellement les marqueurs les plus sensibles et les plus spécifiques des lésions myocardiques et représentent le Gold standard du diagnostic et du pronostic des syndromes coronariens aigus (SCA.) [5].

Vue le nombre élevé des patients qui consultent aux urgences pour des symptômes évoquant un SCA, l'objectif du présent travail est de comparer dans le cadre des urgences et devant toute suspicion d'IDM, les performances cliniques et diagnostiques des troponines hypersensibles TnTc et TnIc que ce soit de confirmation ou d'exclusion du SCA.

II. MATÉRIELS ET MÉTHODES

A. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective étalée sur 4 mois allant du 20 février au 20 juin 2016. Cette étude a concerné 132 malades admis au service des urgences de l'Hôpital militaire Moulay Ismail (HMMI) de Mekhnès, pour douleur thoracique aiguë de plus de 3H. C'est une étude comparative des performances de la hsTnT et hsTnI et leur place pour le diagnostic de l'IDM au service des urgences.

➤ Critères d'inclusions :

Ont été inclus dans l'étude tous les patients admis pour douleur thoracique aiguë depuis plus de 3H et qui ont bénéficié d'un dosage de Troponine hs.

➤ Critères de non inclusion :

Les malades avec douleurs thoraciques aiguës qui n'ont pas eu de prescription de dosage de Troponine, quel que soit les résultats de l'ECG

➤ Sources des données :

Les registres des malades des urgences

Les dossiers cliniques des malades, comportant l'observation clinique, les examens paracliniques, les antécédents et le suivi thérapeutique

B. Déroulement de l'analyse :

➤ Phase pré-analytique :

Les prélèvements ont été effectués sur tubes d'héparinate de lithium au service des urgences. Les échantillons ont été acheminés à température ambiante, en urgences au laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'HMMI de Meknès.

➤ L'analyse :

Tous les malades ont bénéficié de dosage concomitant de la troponine TnI hs et TnT hs sur le même échantillon de sang prélevé à l'admission.

1. Les dosages de la troponine hs TnIc :

Les dosages ont été effectués sur l'automate ARCHITECT i2000 par le réactif : ARCHITECT STAT haute sensibilité troponine I test.

➤ Principe :

C'est un dosage immunologique en deux étapes pour la détermination de la présence de TnIc dans le plasma humain, à l'aide de la technologie CMIA : chemiluminescent microparticle immunoassay.

➤ Procédure :

Dans un premier temps, le diluant de dosage et les microparticules paramagnétiques recouvertes d'anticorps anti-troponine-I sont ajoutés à l'échantillon sanguin. La troponine-I présente dans l'échantillon se lie aux microparticules recouvertes d'anticorps anti-troponine-I.

Après incubation et lavage, le conjugué d'anticorps anti-troponine-I marqué à l'acridinium est ajouté dans un deuxième temps.

Après une autre incubation et un autre lavage, les solutions de préactivation et d'activation sont ajoutées au mélange réactionnel.

La réaction chimiluminescente qui en résulte est mesurée en unités relatives de lumière (URL). Il existe une relation directe entre la quantité de troponine-I présente dans l'échantillon et les URL détectées par le système optique ARCHITECT i* System.

La concentration de troponine-I est lue par rapport à une courbe standard établie à l'aide de calibrateurs de concentrations connues en troponine-I.

➤ Les valeurs seuils de hs TnIc :

- Pour l'homme : 0,035µg/l ;

- Pour la femme : 0,014 μ g/l

2. Le dosage de la troponine hs TnTc :

Les dosages ont été effectués par Le test Elecsys Troponin T STAT CARDIAQUE T sur l'automate Cobas e6000 de la société Roche diagnostic.

➤ Principe :

- C'est un dosage immunologique en deux étapes pour la détermination de la concentration de TnTc dans le plasma humain à l'aide de la technologie ECLIA. Electrochemiluminescent immunoassay en « sandwich ».

➤ Procédure :

- 1ère incubation : 15 μ L d'échantillon sont mis en présence d'un anticorps monoclonal anti-troponine T spécifique biotinylé et d'un Anticorps monoclonal anti-troponine T spécifique marqué au ruthénium. Il se forme un complexe immun en « sandwich ».
- 2ème incubation : les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle.
- Le complexe immun est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.
- Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre par un lavage au ProCell M.
- Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur. Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration.

➤ **La valeur seuil de la hs TnTc:**

- Le seuil de la hs TnTc utilisée (99° percentile) : 0,014 microgrammes/litres.
- Les échantillons fortement positifs avec des valeurs qui dépassent la zone de linéarité de nos techniques, ont été dilués au 1/2 à l'aide du diluent universel, puis le résultat a été multiplier par le facteur de dilution.

3. Résultats :

Le rendu des résultats a été fait en moins d'une heure.

L'analyse des données a été réalisée sur 3 groupes :

- **Groupe 1** : qui comporte la totalité des malades de notre série, soit 132 patients.
- **Groupe 2** : contient des patients avec SCA confirmé (SCA) soit 40 malades.
- **Groupe 3** : fait des patients qui ont consultés pour des douleurs thoraciques mais sans vrai SCA ou non SCA (NSCA).

4. Diagnostic et suivie des malades :

Tous les malades de notre série étaient mis en observation médicale jusqu'à l'obtention d'une étiologie expliquant leurs douleurs thoraciques : infarctus du myocarde ou autre...

Le diagnostic d'IDM été posé par le cardiologue en se basant sur : les données de l'interrogatoire, l'examen clinique ; ECG. La courbe de la troponine cardiaque ; échocardiographie ; coronarographie...

5. Analyse statistique :

Les données informatiques ont été enregistrées et exploité sur logiciel Excel 2016 et SPSS10 avec la collaboration du service d'Epidémiologie et bio statistiques de la faculté de Médecine et de pharmacie de Fès.

III. RESULTATS :

Sur une durée de 4 mois allant du 20 février au 20 juin 2016 ; 132 malades ont été admis au service des urgences de l'Hôpital militaire Moulay Ismail, pour douleur thoracique aigue de plus de 3H.

Le diagnostic d'un vrai SCA a été confirmé après un suivi avec les cardiologues chez 40 malades soit **30,30%** des consultations pour douleurs thoraciques aigues.

A. EPIDEMIOLOGIE :

1. Les caractéristiques démographiques des patients du groupe 1 :

1.1. Age

L'âge moyen des 132 patients de notre série a été de 65 ans +/- 8,8 ans avec des extrêmes allant de 42 à 88 ans (Tableau 1).

Tableau 1:: Caractéristiques de l'âge du groupe 1

N	Valide	132
	Manquant	0
Moyenne		65,0579
Ecart type		8,80381
Minimum		42,00
Maximum		88,00

1.2. Sexe :

On note une nette prédominance masculine avec un sexe ratio H/F de 2 (Tableau 2).

Tableau 2: Caractéristiques du sexe du groupe 1

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
homme	88	66,66	66,66	66,66
femme	44	33,33	33,33	100,0
Total	132	100,0	100,0	

2. Les caractéristiques démographiques des patients du groupe 2 :

2.1. Age :

L'âge moyen des 40 patients de notre série avec un SCA a été de 66 +/- 7,6 ans avec des extrêmes allant de 48 à 88 ans (Tableau 3).

Tableau 3: Caractéristiques de l'âge du groupe 2

N	Valide	40
	Manquant	0
Moyenne		66,8803
Ecart type		7,69254
Minimum		48,00
Maximum		88,00

2.2. Sexe :

On note une nette prédominance masculine avec un sexe ratio H/F de 2,63.

(Tableau 4

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
homme	29	72,5	72,5	72,5
femme	11	27,5	27,5	100,0
Total	40	100,0	100,0	

Tableau 4: Caractéristiques du sexe du groupe 2

3. Les caractéristiques démographiques des patients du groupe 3 :

3.1. Age :

L'âge moyen des 92 patients de notre série sans SCA a été de 63 +/- 9,4 ans avec des extrêmes allant de 42 à 84 ans (Tableau 5).

Tableau 5: Caractéristiques de l'âge du groupe 3.

N	Valide	92
	Manquant	0
Moyenne		63,3520
Ecart type		9,44531
Minimum		42,00
Maximum		84,00

3.2. Sexe :

On note une prédominance masculine avec un sexe ratio H/F de 1,8 (Tableau 6).

Tableau 6: Caractéristiques du sexe du groupe

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
homme	59	64,1	64,1	64,0
femme	33	35,9	35,9	100,0
Total	92	100,0	100,0	

B. Résultats de la Troponine TnThs :

1. Chez l'ensemble des patients de notre étude (Groupe 1) :

Parmi les 132 cas de notre série (Tableau 7) :

❖ Troponine TnThs négative :

- La TnThs a été négative chez 65 malades soit 49.24% des cas. Et aucun de ces patients n'a présenté un SCA en observation.

❖ Troponine TnThs positive

- La TnThs a été positive chez 67 malades à leur admission au service des urgences, ce qui représente 50.75% des cas.

Tableau 7: Troponine TnThs chez les patients du groupe 1.

Troponine Ths	Fréquence	Pourcentage
Négative	65	49,24 %
Positive	67	50,75 %
Total	132	100 %

2. Chez les patients avec SCA confirmé (Groupe 2).

Pour ces 40 patients, les résultats de la TnThs étaient comme suivis (Tableau 8) :

❖ Troponine TnThs négative :

- Aucun des patients de notre série qui ont eu un vrai SCA n'a présenté une TnThs négative pendant la durée de son observation soit 0% des SCA.

❖ Troponine TnThs positive :

- Cette troponine a été positive à l'admission chez tous les malades qui ont eu un SCA confirmée (40 patients), soit 100% des SCA.

Tableau 8: Troponine TnThs chez les patients du groupe 2.

Troponine Ths	Fréquence	Pourcentage
Négative	00	00 %
Positive	40	100 %
Total	40	100 %

3. Chez les patients dont le diagnostic de SCA n'a pas été retenu NSCA (Groupe 3).

Parmi ces 92 patients, les résultats de la TnThs étaient comme suivis : (Tableau 9).

❖ Troponine TnThs négative :

- La troponine T a été négative chez 65 patients soit 70,66% des NSCA.

❖ Troponine TnThs positive :

- La troponine T a été positive chez 27 patients soit 29,34% des NSCA.
- Les taux de hs TnTc sont restés stable lors d'un deuxième dosage fait après 3H.

Tableau 9: Troponine TnThs chez les patients du groupe 3.

Troponine Ths	Fréquence	Pourcentage
Négative	65	70,66 %
Positive	27	29,34 %
Total	92	100 %

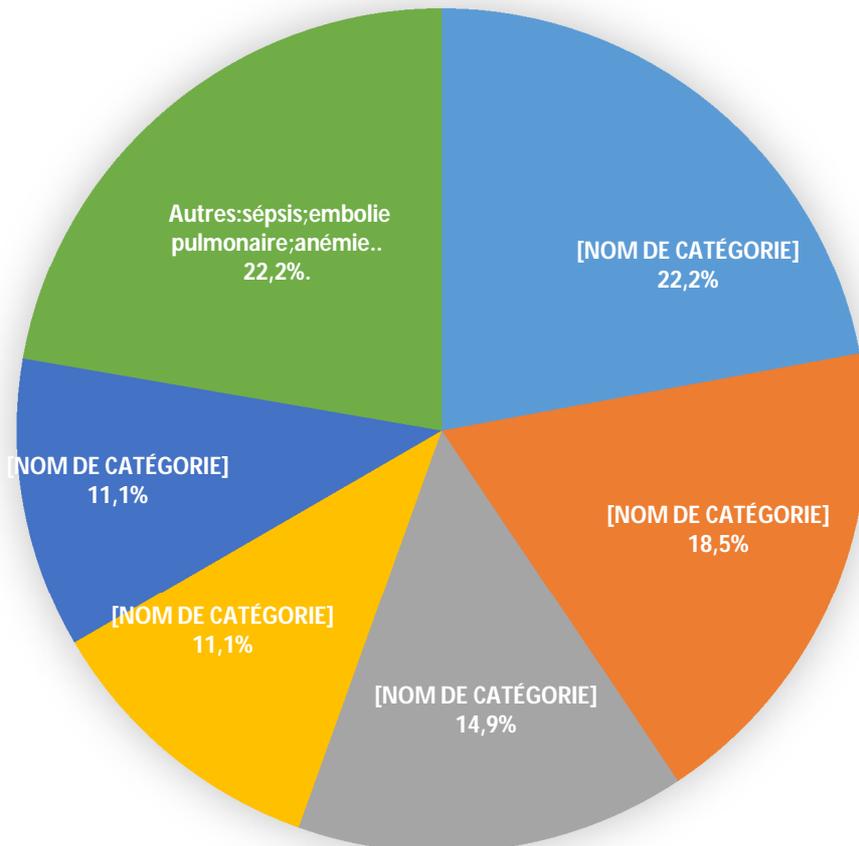
Ces 27 malades avaient en fait d'autres pathologies qui pourraient être incriminé dans l'élévation de leurs taux des troponines (**Tableau 10**).

•Les diabétiques de notre série ont plus tendance a augmenté leur TnThs. Cette dernière a été élevée chez 6 patients soit 22,2% des cas, suivie par les malades avec HTA sévère chez 5 patients soit 18,5% des cas, puis les insuffisants rénaux chez 4 patients soit 14,9% des cas, les cardiopathies non ischémiques chez 3 patients soient 11,1%, les AVCI chez 3 patients soit 11,1% des cas, et d'autres pathologies sévères (sepsis ; embolie pulmonaire ; anémie sévère ; état de choc.) soit = 22,2% des cas.

Tableau 10: Pourcentage des différentes pathologies chez les malades avec TnTc positive sans SCA

		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	diabète	6	22,2	22,2	22,2
	HTA	5	18,5	18,5	40,7
	insuffisance rénale	4	14,9	14,9	55,6
	cardiopathie	3	11,1	11,1	66,7
	AVC	3	11,1	11,1	77,8
	Autres	6	22,2	22,2	100
	Total	27	100,0	100,0	

Pourcentage des différentes pathologies avec TnTc positive sans SCA



C. Résultats de la TnIhs :

1. Chez l'ensemble des patients de notre étude (Groupe1).

Parmi les 132 cas de notre série (Tableau 11).

❖ Troponine TnIhs négative :

- La TnIhs a été négative, chez 84 malades de notre série soit 63,63% des cas.

❖ Troponine TnThs positive

- La TnThs a été positive chez 48 malades de notre série à leur admission au service des urgences, ce qui représente 36.36% de l'ensemble de nos patients.

Tableau 11: Troponine TnIhs chez les patients du groupe 1

Troponine Ihs	Fréquence	Pourcentage
Négative	84	63,63 %
Positive	48	36,36 %
Total	132	100 %

2. Chez les patients avec SCA confirmé (Groupe 2).

Parmi ces 40 malades, les résultats de la TnIhs étaient comme suivis :(Tableau 12).

❖ Troponine TnThs négative :

- La TnIhs a été négative pour 3 malades soit 7.5%des cas.
- Ces 3 cas ont positivé leur taux de TnIhs lors d'un dosage fait après 3H de leur admission.

❖ Troponine TnThs positive :

- Cette troponine a été positive à l'admission chez 37 malades qui ont eu un SCA confirmée (40 patients), soit 92.5% des SCA.

Tableau 12: Résultats de la TnIhs chez les patients du groupe 2

Troponine Ihs	Fréquence	Pourcentage
Négative	3	7,5 %
Positive	37	92,5 %
Total	40	100%

3. Chez les patients dont le diagnostic de SCA n'a pas été retenu NSCA (Groupe 3).

Parmi ces 92 cas, la TnIhs était comme suivie :(Tableau 13).

❖ **Troponine TnThs négative :**

- La TnIhs a été négative chez 81 malades soit un pourcentage de 88% des NSCA.

❖ **Troponine TnThs positive :**

- La TnIhs a été positive chez 11 malades soit 12% des NSCA.
- Les taux de TnIhs sont restés stable lors d'un deuxième dosage fait après 3H.

Tableau 13: TnIhs chez les patients du groupe 3

Troponine Ihs	Fréquence	Pourcentage
Négative	81	88 %
Positive	11	12 %
Total	92	100%

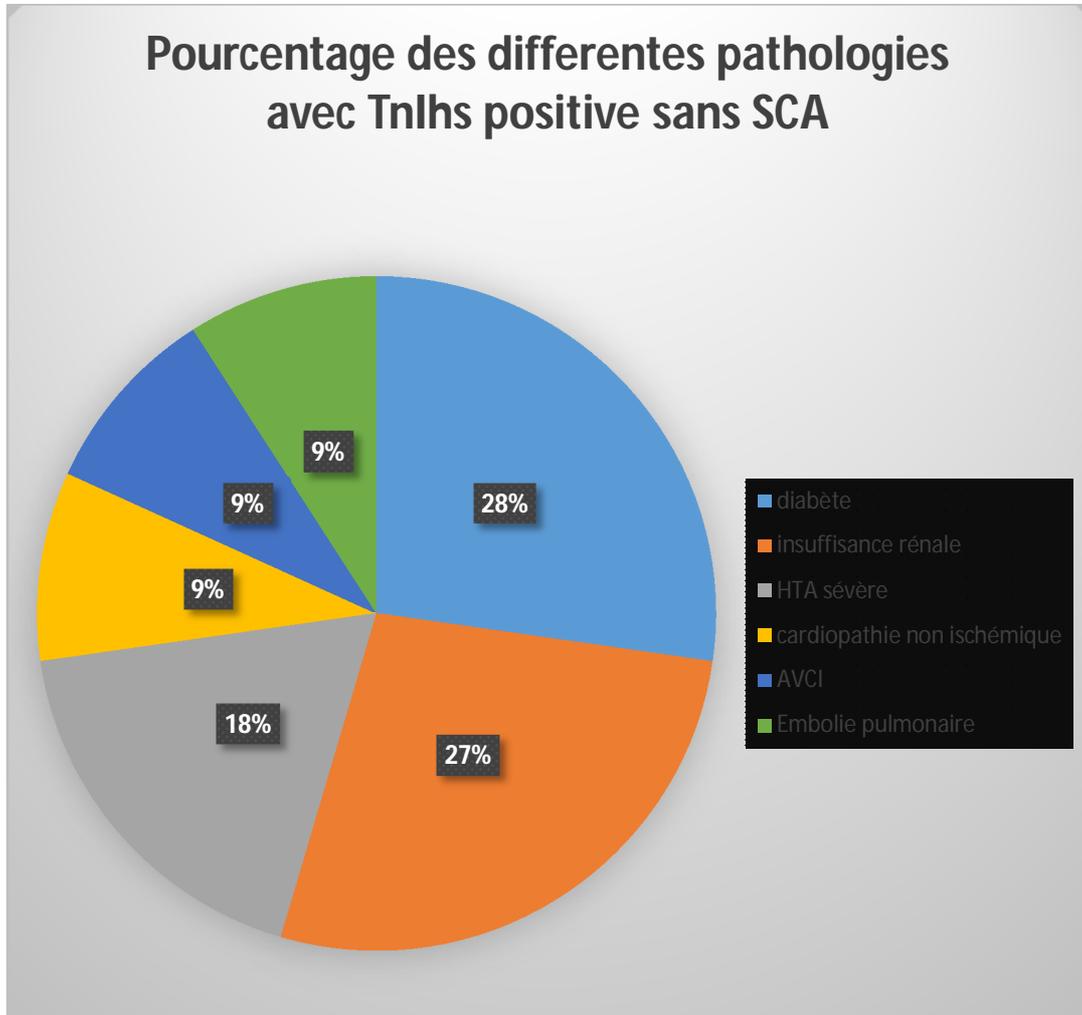
Ces 11 malades avaient en fait d'autres pathologies qui pourraient être incriminé dans l'élévation de leurs taux des troponines Ihs, (Tableau 14).

- Les diabétiques et insuffisants rénaux de notre série ont plus tendance à augmenter leur TnIhs. Cette dernière a été élevée chez 6 patients soit 54,6% des cas, suivie par les malades avec HTA sévère chez 2 patients soit 18,1% et

d'autres pathologies sévère chez 3 patients soit 27,3% (cardiopathie, AVC, embolie pulmonaire).

Tableau 14: Différentes pathologies des patients du groupe

		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	diabète	3	27,3	27,3	27,3
	insuffisance rénale	3	27,3	27,3	54,6
	HTA	2	18,18	18,1	72,7
	cardiopathie	1	9,1	9,1	81,8
	AVC	1	9,1	9,1	90,9
	Embolie pulmonaire	1	9,1	9,1	100
	Total	11	100,0	100,0	



D. Performances intrinsèques : sensibilité et spécificité

1. Troponine T hs :

Tableau croisé

	SCA	NSCA	Total
Positif	Vrai positif VP : 40 malades.	Faux positif FP : 27 malades.	67
Négatif	Faux négatif FN : 00 malades.	Vrai négatif VN : 65 malades.	65
Total	Total = 40	Total = 92	132

1.1. Sensibilité

La **sensibilité** (ou *sélectivité*) d'un test est la probabilité que le test soit positif si la personne est atteinte de la maladie donc c'est sa capacité à détecter tous les malades (c'est-à-dire à avoir le moins de faux négatifs).

Elle peut être calculée par la formule suivante :

$$\text{Sensibilité} = \frac{VP}{VP + FN}$$

VP = vrai positif

FN = Faux Négatif

La sensibilité de la TnT_{hs} dans notre série par rapport au seuil proposé par le fabricant (14ng/l) a été de **100%**.

1.2. Spécificité

La **spécificité** d'un test est la probabilité que le test soit négatif si la personne testée est indemne de la maladie. Donc c'est sa capacité à ne détecter que les malades (avoir le moins de faux positifs).

Elle est calculée par la formule suivante :

$$\text{Spécificité} = \frac{VN}{VN + FP}$$

VN= Vrai Négatif

FP = Faux Positif

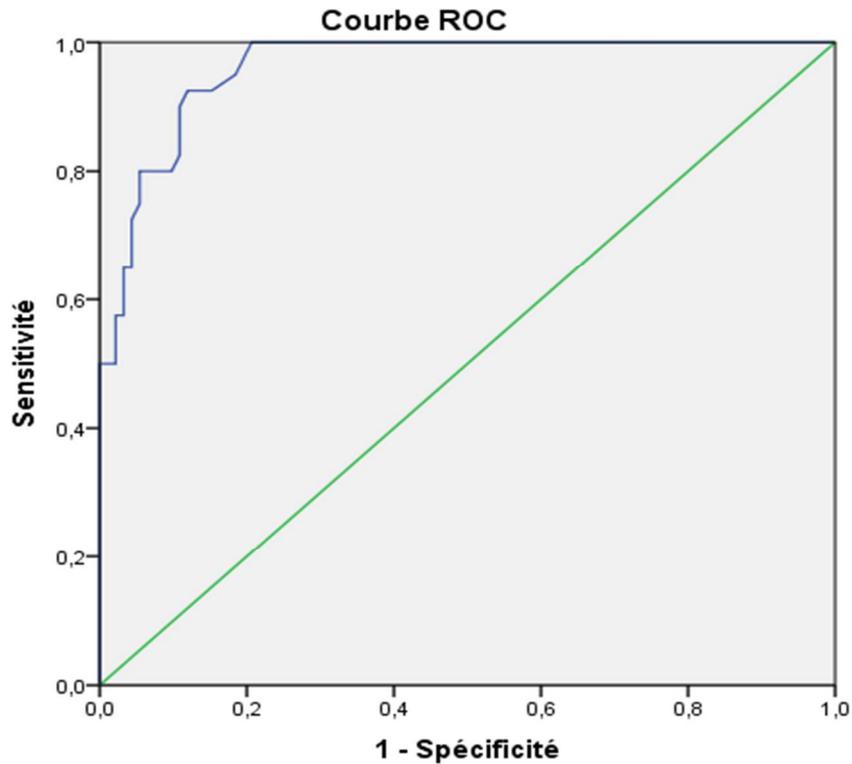
La spécificité de la TnT_{hs} dans notre série par rapport au cutoff proposé par le fabricant (14ng/l) a été de **70%**.

1.3. Courbe ROC

La courbe ROC (receiver operating characteristic) est une représentation graphique de la relation qui existe entre la sensibilité et la spécificité d'un test pour chaque valeur seuil (cutoff) considérée.

L'inverse de la spécificité (1-Sp) se place en abscisse tandis que la sensibilité se trouve en ordonnée de ce graphique.

Elle permet d'évaluer la capacité de discrimination d'un test entre malade et non malade



Les segments diagonaux sont générés par des liaisons.

Courbe ROC TnThs : cutoff 14ng/l.

L'aspect de la courbe est convexe vers le haut et la gauche, il s'agit d'un aspect discriminant. Donc c'est un test Diagnostic Utile.

L'espace sous la courbe (AUROC) est significativement différent de 0,5b ($p < 0,000$) sont intervalle de confiance est de (0,93 – 0,99)

2. Troponine I hs :

Tableau croisé

	SCA	NSCA	Total
Positif	Vrai positif VP : 37 malades.	Faux positif FP : 11 malades.	67
Négatif	Faux négatif FN : 3 malades.	Vrai négatif VN : 81 malades.	65
Total	Total = 40	Total = 92	132

2.1. Sensibilité :

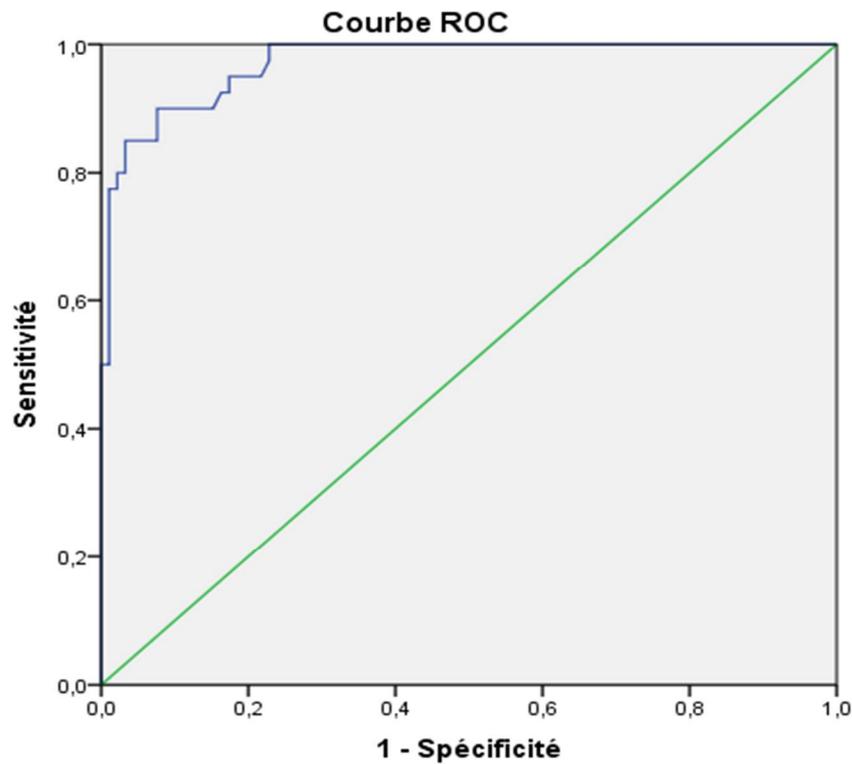
Le cutoff proposé par le fabricant qui est de : 14ng/l pour les femmes ;
et 35ng/ pour les hommes

La sensibilité de la Troponine Ihs dans notre série par rapport au cutoff a été de : **92.5%**.

2.2. Spécificité :

La spécificité dans notre série par rapport au cutoff a été de : **88%**.

2.3. Courbe ROC :



Les segments diagonaux sont générés par des liaisons.

Courbe ROC pour TnIhs :cutoff : femme 14ng/l et homme 35ng/l

- L'aspect de la courbe est convexe vers le haut et la gauche, il s'agit là aussi d'un aspect discriminant.

- L'espace sous la courbe (AUROC) est significativement différent de 0,5b ($p < 0,000$) son intervalle de confiance est de (0,94 – 0,99)

E. Performances extrinsèques : VPP et VPN.

1. Troponine T hs:

1.1. Valeur prédictive positive : VPP.

La valeur prédictive positive (VPP) d'un test est la probabilité que la personne soit réellement malade si son test est positif.

La formule de Bayes permet de calculer la VPP d'un test en fonction de sa sensibilité (SE), de sa spécificité (SP) et de la prévalence de la maladie (P).

$$VPP = \frac{SE \times P}{SE \times P + (1 - P) \times (1 - SP)}$$

La prévalence d'une maladie et la VPP du test varient dans le même sens quel que soit les performances intrinsèques du test (sensibilité et spécificité), si la prévalence de la maladie est importante (cas des SCA dans le service des urgences, sujet de notre étude), la probabilité qu'une personne n'ayant un test positif soit réellement malade est importante : un test positif a dans ce cas de fortes chances d'être un vrai positif.

La VPP de la TnT_{hs} dans notre série a été de : 59.7%
--

1.2. Valeur prédictive négative : VPN.

La valeur prédictive négative (VPN) d'un test est la probabilité que la personne n'ait pas la maladie si son test est négatif.

$$VPN = \frac{SP \times (1 - P)}{SP \times (1 - P) + P \times (1 - SE)}$$

La VPN de la TnT_{hs} dans notre série a été de : **100%**

2. Troponine I hs :

2.1. VPP :

La VPP de la TnI_{hs} dans notre série été de : **77%**.

2.2. VPN :

La VPN de la TnI_{hs} dans notre série été de : **96.4%**.

F. Comparaison des performances extrinsèques et intrinsèques de la TnT_{hs} et la TnI_{hs} (tableau 15) :

Tableau 15: Comparaison des performances extrinsèques et intrinsèques de la TnT_{hs} et la TnI_{hs}

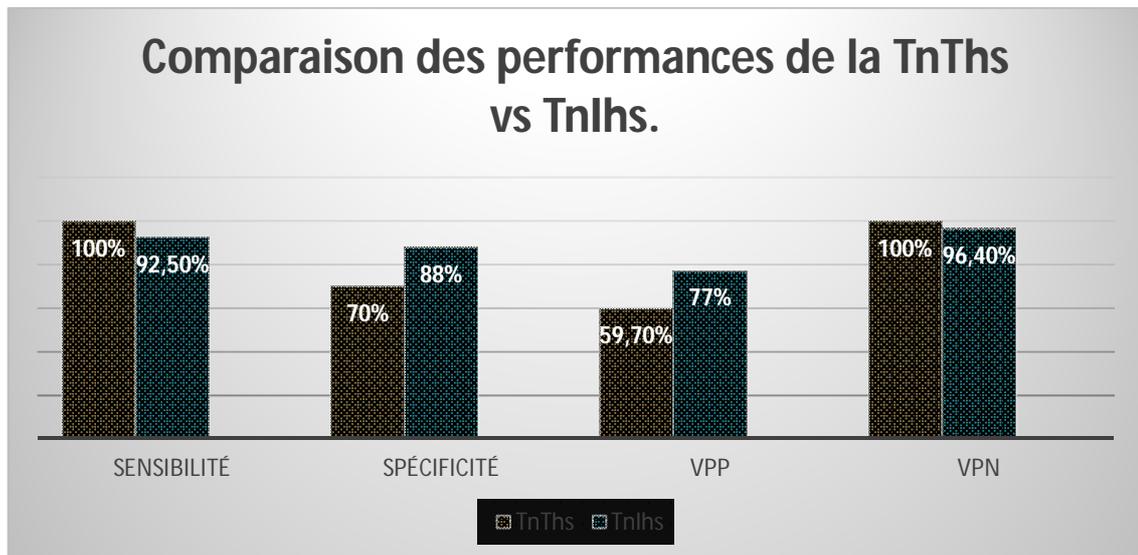
	Sensibilité	spécificité	VPP	VPN
hsTnTc : (cutoff :14ng/l)	100%	70%	59,7%	100%
hsTnIc : (cut-off: femme14ng/l; homme 35ng/l)	92,5%	88%	77%	96,4%

❖ **La TnThs dans notre étude a montré :**

- Une sensibilité excellente à 100%, elle a été positive chez tous les malades qui présentaient une ischémie myocardique, et négative chez tous les patients qui n'ont pas eu de SCA avec une VPN de 100%, ce qui lui confère une grande capacité d'exclusion diagnostic (test de dépistage).
- Par contre, la TnThs a montré beaucoup de faux positifs avec une spécificité moyenne à 70% et une valeur prédictive positive VPP à 59.7%.

❖ **La Tnlhs a montré :**

- Une excellente sensibilité à 92.5% et une VPN de 96.4%.
- **C'est un bon « test diagnostic ».**



IV. DISCUSSION

A. Les manifestations cliniques de l'insuffisance coronarienne aiguë :

L'angor instable et l'infarctus du myocarde sont l'une des manifestations cliniques de l'insuffisance coronaire aiguë. Cette dernière relève de mécanismes physiopathologiques qui ont été précisés au cours des deux dernières décennies. L'instabilité de la plaque d'athérome et la thrombose coronaire, font partie de ces mécanismes. Cette instabilité est liée à l'architecture de la plaque d'athérome (plaque jeune, constituée d'un dépôt lipidique central riche en ester de cholestérol et d'une capsule fibreuse qui offre une résistance inégale aux contraintes mécaniques) et à sa fragilisation par des phénomènes inflammatoires. La conséquence de cette fragilité de la plaque d'athérome est sa rupture à l'occasion de brutales variations hémodynamiques au contact du contenu de la plaque, ce qui 'amorce d'un thrombus plaquettaire puis fibrino-cruorique, plus ou moins occlusif. Lorsque l'occlusion est complète, c'est l'infarctus, avec ses dégâts myocardiques irréversibles ; Quand l'occlusion est incomplète ou intermittente, c'est l'angor instable qui n'exclut ni une ischémie profonde avec ses conséquences mécaniques et rythmiques, ni une évolution vers l'infarctus en cas de traitement tardif ou inapproprié.

L'angor instable est un syndrome clinique caractérisé par l'aggravation rapide d'un angor d'effort ou par la répétition de crises d'angor de repos. Il s'oppose ainsi à l'angor « stable » et à l'infarctus du myocarde car il n'y a pas de lésion irréversible au niveau du muscle cardiaque et pas d'élévation importante du taux de la troponine la fréquence de l'angor instable est supérieure à celle de l'infarctus du myocarde il présente un excellent pronostic, à condition que la prise en charge soit précoce, avant l'apparition des dégâts myocardiques irréversibles.

La définition de l'**Infarctus du Myocarde (IDM)** a connu plusieurs révisions dans le but est d'améliorer le délai de diagnostic à l'admission des patients et d'harmoniser leur prise en charge. Ainsi en 1979, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini l'IDM par l'association d'au moins deux des trois critères suivants : une histoire clinique de douleur thoracique d'allure angineuse de plus de 20 minutes, des modifications sur l'électrocardiogramme (ECG) et l'élévation puis la diminution des bio-marqueurs cardiaques [6]. En 2000, une deuxième définition des sociétés savantes de cardiologie européennes et américaines a été émise en guise de révision de la définition de l'IDM par l'OMS [7]. Ainsi, le diagnostic d'IDM aigu en évolution doit être posé en présence d'une augmentation puis d'une baisse des marqueurs biochimiques de nécrose myocardique (CK-MB et troponines) avec au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- Symptômes ischémiques,
- Présence à l'ECG d'ondes Q pathologiques ou de modifications indiquant une ischémie (sus-décalage ou sous-décalage du segment ST).

Le terme de SCA regroupe l'angor instable et l'infarctus du myocarde. C'est un ensemble de symptômes provoqués par une réduction soudaine de l'apport sanguin au cœur. Le sang ne passant plus librement dans les artères coronaires, les tissus ne sont plus convenablement oxygénés. Ces syndromes sont caractérisés le plus souvent par une douleur angineuse : médio-thoracique, rétro-sternale, en barre irradiant dans les épaules, les bras, la mâchoire inférieure, constrictive, à type d'oppression et de serrement. Ils se différencient par l'électrocardiographie (ECG) ; la concentration de Troponine ; et la clinique : évolution de la douleur, sensibilité aux dérivés nitrés.

Les SCA sont classés, selon la Société Européenne de Cardiologie (European Society of Cardiology, ESC), en deux types :

- **SCA avec sus-décalage du segment ST (SCA ST+)** : secondaires à une occlusion coronaire complète par un thrombus rouge, et évoluant, en l'absence de revascularisation précoce, vers l'infarctus avec onde Q.

- **SCA sans élévation du segment ST (SCA ST-)** : dus à une occlusion coronaire incomplète par un thrombus blanc plaquettaire. Dans cette catégorie, deux types sont encore différenciés : SCA ST- avec élévation des marqueurs de nécrose myocardique (ou infarctus ST-) et SCA ST- sans élévation des marqueurs de nécrose myocardique (ou angor instable).

En 2012, le comité associant l'ESC, la Fondation du Collège Américain de Cardiologie (ACCF), l'Association Américaine de Cardiologie (ACA) et l'OMS a publié une troisième définition universelle de l'IDM [4]. Selon cette définition, l'IDM correspond à une élévation et/ou une baisse des bio-marqueurs cardiaques (troponines) avec au moins une valeur au-dessus du **99^e percentile** de la limite supérieure de référence et au moins un des critères suivants :

- Des symptômes d'ischémie ;
 - Des modifications importantes, récentes ou présumées récentes, du segment ST ou de l'onde T ou l'apparition d'un nouveau Bloc de Branche Gauche (BBG) ;
 - L'apparition d'ondes Q pathologiques sur l'ECG ;
 - La visualisation d'une récente perte de la viabilité myocardique ou d'une récente anomalie du mouvement d'une partie de la paroi cardiaque ;
 - L'identification d'un thrombus intra-coronarien par angiographie ou par autopsie.
- Ceci a impliqué donc l'utilisation de méthodes de dosage :
- Qui mesurent le **99^e percentile**
 - Dont le coefficient de variation **CV est < à 10%**, au 99^e percentile

Pour les Troponines conventionnelle : le 99e percentile n'est pas mesurable et le CV > à 10% au 99e percentile. Les fabricants des réactifs pour le dosage de la troponine T et I ordinaires ont commencé à remplacer leurs réactifs classiques par un réactif pour le dosage de la troponine hypersensible. En effet, le dosage hypersensible, qui permet de déceler de petites variations du taux de troponine cardiaque, pourrait permettre de reconnaître plus tôt l'IDM.

Les Troponines T et I hypersensibles sont actuellement les marqueurs les plus sensibles et les plus spécifiques des dommages myocardiques et représentent le « **Gold standard** » du diagnostic et du pronostic des syndromes coronariens aigus (SCA.)

B. Evolution des bio-marqueurs cardiaques :

Les taux de myoglobine et de l'isoenzyme MB de la créatine kinase (CK-MB) sont augmentés dans le sang après une lésion du myocarde, et ils ont été utilisés cliniquement comme marqueurs de l'atteinte cardiaque ischémique depuis la fin des années 1970. Une mise en garde importante est que la myoglobine et la CK-MB sont relativement non spécifiques pour le tissu myocardique et tombent progressivement en disgrâce depuis les années 1990, lorsque le domaine des bio-marqueurs cardiaques est devenu ce que l'on pourrait appeler « l'ère de la troponine cardiaque » [8].

À l'heure actuelle, la troponine cardiaque (cTn) est le marqueur de choix pour le diagnostic et la gestion des patients soupçonnés d'être atteint de SCA [9, 10,11].

Le complexe de troponine (Tn) se compose de trois protéines structurales distinctes qui jouent un rôle essentiel en tant que « commutateur moléculaire » sensible au calcium dans la contraction du muscle strié [12, 13]. Les trois sous-unités du complexe Tn sont désignées par TnC, TnI et TnT [12].

La sous-unité TnC se lie au calcium intra-cellulaire ; ce signal de liaison au calcium est ensuite transmis au filament mince du muscle par les deux autres sous-unités Tn, ce qui stimule la contraction [12, 13]. Les isoformes de TnI et de TnT spécifiques au cœur sont exprimées exclusivement par les cellules du myocarde ; ces isoformes sont appelées respectivement TnI cardiaque (cTnI) et TnT cardiaque (cTnT).

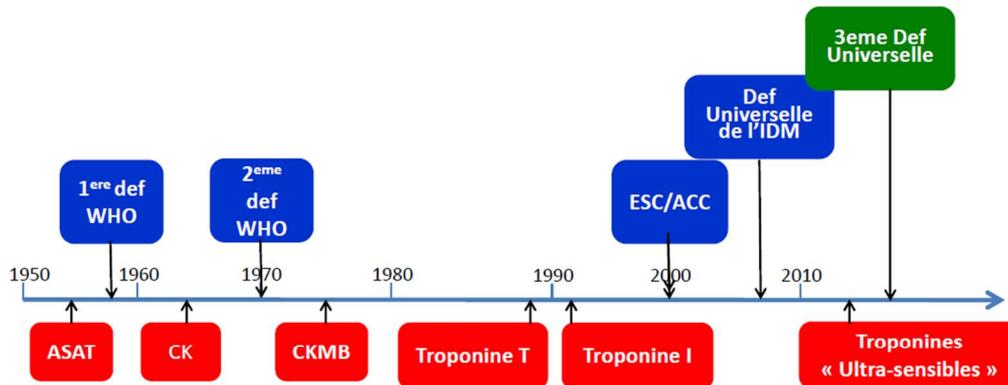
Cette spécificité exquise est une caractéristique inestimable qui distingue cTnI et cTnT des autres biomarqueurs cardiaques. Le mécanisme par lequel cTnI et cTnT seront libérés dans la circulation n'a pas été complètement élucidé, mais les possibilités suggérées incluent le retournement normal de l'apoptose des cellules myocardiques, la libération cellulaire des produits de dégradation de la troponine, l'augmentation de la perméabilité de la paroi cellulaire, la formation et la libération de bulles membraneuses et la nécrose myocytaire [14,15].

Bien que les essais précoces de cTn aient été considérés comme un test de remplacement pour l'utilisation de CK-MB, ces biomarqueurs ne sont pas équivalents [16]. En fait, 12 à 39% des patients négatifs pour CK-MB, c'est-à-dire dont les taux de CK-MB sont inférieurs au seuil établi, ont des concentrations de cTn classées positives pour l'IDM [16]. Ces données ont posé la question de savoir si les résultats discordants étaient des faux positifs cTn ou si ce nouveau marqueur cardiaque représentait un indicateur plus sensible sur le plan clinique de la nécrose cardiaque.

Des méta-analyses ultérieures ont répondu à cette question en montrant que les patients avec des résultats positifs de cTnT et de cTnI avaient un risque élevé de complications et de mortalité [17,18]. Cette forte évidence a amené la cTn à devenir le marqueur cardiaque de référence pour le diagnostic de l'IM, ainsi que pour d'autres applications cliniques [9, 10,11].

Il est important de noter que, bien que cTnT et cTnI soient relativement spécifiques pour les lésions du myocarde, des élévations peuvent être présentes

dans un certain nombre de pathologies affectant directement ou indirectement le cœur [19]. Par conséquent, un taux élevé de troponine est un résultat compatible avec la survenue d'une lésion du myocarde, mais ne fournit en soi aucune indication de l'étiologie [19,20].



Définition WHO : Symptômes + ECG + Enzymes: 2 critères /3

Définition universelle de l'IDM 2007:

« Mort cellulaire secondaire à une ischémie prolongée »

- Symptômes évocateurs de SCA
- Détection d'une variation (hausse puis baisse) de **Troponine** avec au moins une valeur > 99^{ème} percentile
- CV 10% au 99^{ème} percentile

Figure 1: Évolution des marqueurs de nécrose myocardique. Définition universelle de l'IDM

C. Généralités sur les troponines

Les troponines sont des protéines qui interviennent dans la régulation de la contraction musculaire, aussi bien dans les muscles striés squelettiques que dans le muscle cardiaque. Elles sont les marqueurs de choix dans le diagnostic et la surveillance des souffrances myocardiques, de par leur haute sensibilité et spécificité. Depuis le début du siècle, la littérature sur ce sujet est particulièrement fournie. Son analyse suggère que la troponine peut être augmentée en dehors du cadre nosologique des pathologies coronaires par des mécanismes aussi nombreux que variés.

1. Conformation structurale des troponines et mécanismes d'action

Le muscle cardiaque se caractérise par des cellules à noyau central, les cellules étant associées les unes aux autres par des disques intercalaires. Le réticulum sarcoplasmique y est moins développé que dans les cellules du muscle strié squelettique.

Le mécanisme de contraction musculaire repose sur le glissement des filaments d'actine (fins) sur les filaments de myosine (épais), chaque filament gardant ainsi une longueur constante. Cette association de filaments fins et épais forme le sarcomère, qui est capable de se déformer. La molécule de myosine est formée de deux chaînes lourdes enroulées parallèlement pour former une hélice coudée portant deux têtes aux extrémités N-terminales, ces têtes faisant saillie autour des extrémités du filament épais. Lors du phénomène de contraction musculaire, la tête de la myosine vient s'accrocher sur la molécule d'actine ; le filament d'actine « glisse » alors d'un cran sous l'influence d'un mouvement de bascule de 45 degrés de la tête de la molécule de myosine. Ce mécanisme se déroule simultanément dans l'ensemble de la myofibrille, produisant le raccourcissement de la fibre¹. Le moteur moléculaire de ce glissement est l'hydrolyse de la molécule d'ATP fixée sur la tête de myosine. Cette interaction actine-myosine est bien sûr régulée sous l'influence de la modification de la concentration intracellulaire de calcium et dépend du complexe protéique associé au filament d'actine, le complexe troponine-tropomyosine, formant l'unité de base de la régulation de la contraction.

Cette unité de base de régulation de la contraction musculaire est formée de sept monomères d'actine, interagissant avec un dimère de molécules de tropomyosine (alpha-bêta tropomyosines organisées en structure hélicoïdale) en association avec un hétérotrimère formé de trois molécules différentes de troponine : une molécule de troponine C (cTnC), une molécule de troponine I (cTnI) et une molécule de troponine T (cTnT) (Figure 2).

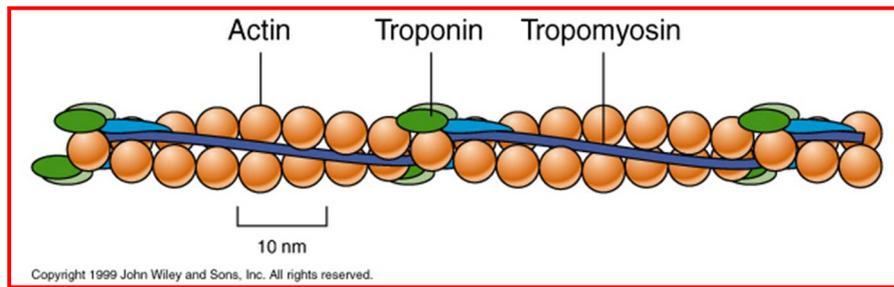


Figure 2: Structure d'un filament fin d'actine.

Le complexe troponine (Figure 2) est donc une protéine régulatrice de l'interaction entre l'actine (filament fin) et la myosine (filament épais) de la fibre musculaire striée : elle est au cœur du contrôle de la sensibilité calcique de l'adénosine triphosphate, dont dépend la contraction musculaire. Ce complexe est constitué de trois unités :

- la troponine T (cTnT) fixe le complexe troponine à la tropomyosine
- la troponine C (cTnC) fixe le calcium
- la troponine I (cTnI) a une action inhibitrice sur la contraction en l'absence de calcium

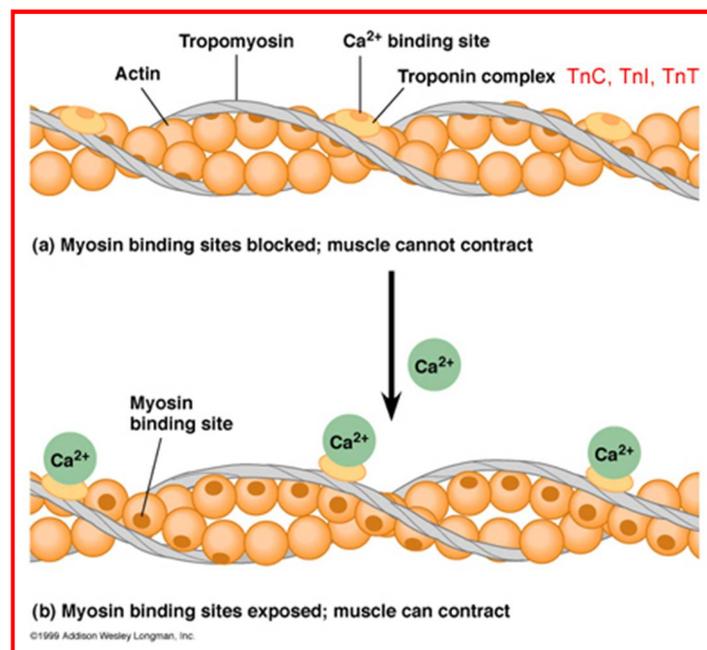


Figure 3: Schéma du couplage excitation-contraction au sein du myocyte.

La troponine T est la sous-unité du complexe qui permet l'ancrage des TnI et TnC sur la tropomyosine. Il s'agit d'une protéine ayant la forme d'une tige, allongée dans le sillon de l'hélice d'actine. La TnT cardiaque humaine exprimée chez l'adulte est composée de 287 acides aminés avec une masse moléculaire de 34,5 kDa. La TnT interagit non seulement avec la tropomyosine, mais également avec la TnC, la TnI et l'actine. En présence de calcium, la TnT joue ainsi un rôle crucial dans la fixation du complexe troponine-tropomyosine sur l'actine.

La troponine C : est la sous-unité du complexe qui fixe le calcium. La TnC cardiaque humaine est composée de 161 acides aminés avec une masse moléculaire de 18,4 kDa. Cette protéine est formée de trois domaines principaux : deux domaines globulaires, l'un situé à la partie N-terminale de la molécule et l'autre situé à la partie C-terminale. Ces domaines sont reliés par un domaine central en hélice alpha permettant une flexibilité de la molécule de TnC. Ils possèdent des sites de fixation du calcium : deux d'entre eux, situés sur la partie N-terminale, sont de faible affinité ($K_a=10^6 \text{ m}^{-1}$) ; les deux autres sont de forte affinité ($K_a=10^7 \text{ m}^{-1}$). Cependant, le premier site de fixation sur la partie N-terminale de la molécule n'est pas fonctionnel dans la TnC exprimée dans le muscle cardiaque, qui ne possède donc que trois sites de fixation pour le calcium. L'activation du muscle cardiaque est déclenchée par la fixation du calcium sur le site situé sur la partie N-terminale de la molécule. La TnC, grâce à ses deux domaines globulaires, interagit principalement avec la TnI et, à un moindre degré, avec la TnT. L'interaction entre TnC et TnI est augmentée en présence de calcium.

La troponine I est la sous-unité du complexe qui possède une activité inhibitrice de l'ATPase de la tête de myosine. Cette molécule empêche donc l'hydrolyse de la molécule d'ATP fixée sur la tête de la myosine à l'état de repos (état 1). La TnI cardiaque humaine exprimée chez l'adulte est composée de 209 acides aminés avec une masse moléculaire de 24 kDa. Il s'agit d'une

protéine globulaire dont l'activité inhibitrice correspond à une séquence de 20 acides aminés située au centre de la molécule (acides aminés 128 à 148) immédiatement suivie d'une courte séquence régulatrice de 16 acides aminés (acides aminés 149 à 164). La TnI interagit non seulement avec les TnC et T, mais également avec l'actine et vraisemblablement avec la tropomyosine. Les sites d'interaction TnI-tropomyosine ne sont toutefois pas encore identifiés. En l'absence de calcium, la TnI contribue avec la tropomyosine à la fixation du complexe troponine-tropomyosine sur l'actine).

2. Aspects moléculaires et génétiques

Troponine T

La TnT cardiaque humaine exprimée chez l'adulte est composée de 287 acides aminés avec une masse moléculaire de 34,5 kDa.

Dans le génome humain, huit gènes codant les troponines ont été identifiés et leur localisation précisée. Concernant les troponines exprimées au niveau du myocarde, un gène (TNNT3) code spécifiquement la TnI cardiaque, un autre gène (TNNT2) code spécifiquement la TnT cardiaque, alors qu'un même gène (TNNT1) code non seulement la troponine C cardiaque, mais également celle qui est exprimée dans les fibres lentes du muscle strié squelettique. Ceci explique l'impossibilité d'utiliser la TnC cardiaque comme marqueur spécifique du cardiomyocyte.

Les six gènes codant les isoformes des TnI et TnT des muscles striés sont localisés sur trois sites chromosomiques, chacun correspondant à une paire de gènes troponine I-troponine T.

Quatre isoformes de la troponine T cardiaque dénommées cTnT1 à cTnT4 sont exprimées dans le muscle cardiaque par un mécanisme d'épissage alternatif combinatoire de deux exons, les exons 4 et 5. L'expression de ces quatre isoformes est régulée au cours du développement et ces isoformes ne sont donc

pas toutes exprimées dans le cœur adulte. L'isoforme cTnT1 est ainsi l'isoforme majoritaire durant la vie fœtale alors que l'isoforme cTnT3 est la seule forme exprimée dans le muscle cardiaque adulte normal. L'isoforme cTnT2 n'est que faiblement exprimée, et ceci durant la vie fœtale uniquement. Enfin, l'isoforme cTnT4, exprimée également dans le cœur fœtal, est réexprimée dans le cœur adulte dans des états physiopathologiques qui affectent la fonction myocardique.

Troponine I

La TnI cardiaque humaine exprimée chez l'adulte est composée de 209 acides aminés avec une masse moléculaire de 24 kDa. (Petite taille par rapport à la TnT cardiaque).

Une seule isoforme de la troponine I est exprimée dans le cœur humain adulte. Cependant, durant la vie fœtale, le gène codant la forme exprimée dans les fibres lentes du muscle strié (TNNI 1) est également exprimé ; après la naissance, l'expression de ce gène est progressivement réprimée, conduisant à la seule expression du gène TNNI 3 au neuvième mois de vie. Contrairement à la troponine T cardiaque, il n'y a pas de modification de l'expression du gène TNNI 3 lors de processus pathologiques. Il faut en outre remarquer que ce gène n'est jamais exprimé dans le muscle strié squelettique.

3. Souffrance myocardique et troponine

La troponine I est très spécifique de la souffrance myocardique sans réaction croisée avec les atteintes musculaires striées squelettiques, contrairement à la troponine T et à la fraction MB des créatines phosphokinases (CPK). La mort cellulaire et la destruction de l'appareil contractile observé dans la nécrose myocardique sont à l'origine d'une libération de troponine I durant sept à dix jours. Il faut souligner d'emblée que toute lésion myocardique, quelle qu'en soit la cause, pourra entraîner une libération de troponines dans la circulation sanguine. Il est actuellement admis que tous les marqueurs

protéiques solubles apparaissent en même temps dans l'espace interstitiel, dès que la membrane plasmique est lésée, et ceci, indépendamment de la masse de la molécule.

Il existe deux pools de troponine, qu'il s'agisse de la troponine I ou T : un premier pool soluble correspondant à de la troponine libre dans le plasma (8%) et un deuxième pool correspondant à de la troponine associée aux protéines du système contractile (92%). Le pool soluble, serait légèrement supérieur pour la troponine T (7-8%) que pour la troponine I (3-4%). Cela pourrait expliquer, par exemple, l'élévation plus fréquente de la troponine T chez l'insuffisant rénal.

Lors d'une lésion de la membrane du cardiomyocyte, 80% environ des protéines libérées passent immédiatement dans la circulation sanguine par transport direct dans les microvaisseaux, 20% des protéines étant transportées par le système lymphatique, avec un délai d'apparition dans la circulation sanguine d'environ vingt minutes. Les molécules de troponines libérées lors d'une lésion du myocarde passent donc très rapidement dans la circulation sanguine générale.

L'ischémie du myocarde est observée dès que le flux sanguin coronaire ne peut plus apporter suffisamment d'oxygène, mais cet épisode n'est pas forcément suivi d'un épisode de nécrose. Quelques secondes après l'épisode d'ischémie, la modification du métabolisme du cardiomyocyte conduit à l'accumulation de petites molécules osmotiquement actives, dont le phosphate inorganique et la créatine. Cette augmentation de l'osmolarité intracellulaire entraîne une entrée d'eau dans les cellules, et, par conséquent, un gonflement cellulaire. Ainsi, durant un épisode d'ischémie court, des bulles contenant du matériel intracytoplasmique se forment et se détachent dans la circulation sanguine, la membrane cytoplasmique se ressoudant sans mort cellulaire. Cette phase est réversible. Dans ces conditions, du matériel soluble du cytoplasme incluant des protéines peut être relargué dans la circulation sanguine. Il s'agit en

fait d'une quantité très faible de matériel protéique (provenant essentiellement du pool soluble de troponine) qui est par ailleurs diluée dans la circulation générale, ce qui ne rend pas possible la détection, dans les conditions d'ischémie brève, des troponines I et T. Il est important de remarquer que la troponine I cardiaque peut être modifiée dans sa structure sous l'influence d'un épisode ischémique, et ceci, en l'absence de toute nécrose. Sept formes de TnI diffèrent par leur poids moléculaire. Chaque forme correspond à différents degrés de protéolyse sous l'influence vraisemblable de protéases calcium-dépendantes. L'existence de ces formes protéolysées impose donc l'utilisation de trousse de dosage d'anticorps reconnaissant un épitope dans une région de la molécule peu sensible à la protéolyse (acides aminés 30 à 140) — en effet, les régions sensibles à la protéolyse sont situées dans la partie N-terminale « cardiospécifique » et dans la partie C-terminale.

La nécrose myocardique apparaît au-delà d'une quinzaine de minutes d'ischémie : c'est la mort cellulaire à l'origine de lésions irréversibles de la membrane cellulaire. L'ensemble du pool soluble de troponine est immédiatement et totalement libéré dans la circulation sanguine, sous l'influence de la diminution du pH intracellulaire et l'augmentation brutale de la concentration intracytosolique de calcium par activation de protéases — ces dernières facilitant la dissociation du complexe des troponines. Cette mort cellulaire est également associée à la dissociation et à la destruction des structures subcellulaires, comme le système contractile.

La troponine I est libérée dans la circulation sanguine sous forme d'un complexe tertiaire cTnT-cTnI-cTnC, qui est rapidement dégradé en complexe binaire cTnI-cTnC. Il semble que ce dernier persiste longtemps dans la circulation sanguine du fait de la forte lésion de la troponine I avec la troponine C.

4. Les troponines I et T comme outils diagnostiques

L'importance prise par ce paramètre et l'hétérogénéité des formes circulantes de troponine après nécrose myocardique justifient pleinement les travaux internationaux visant à la standardisation de ce dosage, condition indispensable à la cohérence globale de l'offre industrielle. La grande hétérogénéité des résultats des dosages de troponine, surtout en ce qui concerne la troponine I, et les différences de comparaison inter-laboratoires des valeurs sont en partie la conséquence de cette offre en expansion. Une connaissance des seuils propres à la méthode de dosage utilisée, des cinétiques et des limites de spécificité des troponines, est indispensable pour exploiter au mieux leur potentiel diagnostique et pronostique. En outre, cette connaissance permet d'ajuster la prise en charge des patients dans des situations cliniques très diverses, en complément des autres arguments cliniques et paracliniques.

La troponine I circulante est majoritairement sous forme d'un complexe circulant cTnI-cTnC et minoritairement sous forme d'un complexe ternaire (cTnI-cTnT-cTnC), la forme libre de la troponine cardiaque étant rarement mise en évidence. Pour la troponine T, deux formes majeures ont été mises en évidence : le complexe ternaire cTnI-cTnT-cTnC et la forme libre. L'existence de ces différentes formes de la troponine I cardiaque (complexée ou libre, réduite ou oxydée, phosphorylée ou non) peut avoir des incidences en terme de reconnaissance par les anticorps utilisés dans les trousse de dosage. Il est donc souhaitable que ces anticorps reconnaissent l'ensemble de ces formes, et idéalement de façon équimolaire, afin d'optimiser les performances de ce dosage. Des définitions sont nécessaires afin d'évaluer au mieux l'hétérogénéité des protocoles d'établissement des seuils par les industriels.

La limite de détection correspond à la plus petite valeur détectable, différente de zéro (moyenne + 2DS du zéro de calibration).

La limite supérieure de la normale est définie par le 97,5e ou 99e percentile d'une population normale.

La précision est mesurée par le coefficient de variation (CV). Il s'agit de la capacité d'une technique à reproduire les mêmes résultats à partir d'un échantillon identique ($CV = DS/moyenne$). L'imprécision totale ou défaut de reproductibilité doit être inférieure à 10% en règle générale.

La valeur seuil de détection pour le diagnostic d'infarctus est la valeur donnée par le laboratoire. Elle dépend de la méthode et du critère retenu (99e percentile et $CV < 10\%$). Un rapport optimal est souvent souhaitable entre le seuil décisionnel et le seuil de détection (tableau 16).

Les dosages peuvent être réalisés par des automates d'immun analyse classiques, des automates mixtes biochimie-immun analyse, ou des dispositifs destinés à la biologie délocalisée permettant le dosage isolé des marqueurs. [21]

En France comme aux Etats-Unis, la très grande majorité des tests est réalisée dans des laboratoires centraux et l'utilisation de la biologie délocalisée reste limitée.

Les molécules de troponine se présentent sous la forme de complexes liés par des interactions fortes. Les dosages sont immunologiques de type direct, en phase homogène ou hétérogène, utilisant des méthodes de détection rapides et fiables. De telles méthodes sont compatibles avec le temps d'analyse court qu'exige l'utilisation du résultat de la troponine dans un contexte d'analyse biologique d'urgence.

Quel que soit le test utilisé, la valeur de la troponine circulante sanguine chez le sujet sain semble très basse, à la limite de la détection par les différents systèmes.

Une valeur seuil de 40 à 60 ng/ml pour la TnT et une valeur de 100 ng/ml pour la TnI peuvent être envisagée pour la majorité des tests. Au vu des concentrations circulantes très basses en troponine chez le sujet normal, le problème majeur du dosage de ce paramètre est sa fiabilité dans la zone des concentrations faibles, qui est la plus informative au plan clinique.

Avec les dosages de première génération, 33% des patients présentant des symptômes évocateurs d'ischémie myocardique avaient une élévation de troponine I ou T en l'absence d'élévation des CPK-MB. Puis les dosages de deuxième et troisième générations ont permis d'augmenter la sensibilité de ce marqueur, identifiant ainsi un plus grand nombre de patients. Toutefois, la valeur seuil appropriée pour chaque dosage reste unique et ne permet pas de comparaison de résultats en cas de techniques de dosage différentes. La comparaison des valeurs de troponine I pour un même échantillon a montré des valeurs très différentes, allant jusqu'à un rapport d'un à dix. Les calibrants utilisés peuvent être de la TnI libre ou des formes complexées. Cette hétérogénéité se traduit par une non-équivalence des valeurs de troponine selon la technique de dosage utilisée. La standardisation du test passe par la définition d'un étalon qui pourrait être une forme complexée de la troponine. Le complexe binaire I-C avec ou sans adjonction de TnT libre pourrait limiter les divergences observées entre les différents dosages et être retenu comme matériau de référence.

Si actuellement les techniques ne sont pas équivalentes, leur hétérogénéité diminue avec les nouvelles générations : ce phénomène semble en partie lié à la sélection d'anticorps reconnaissant la partie commune et centrale de la troponine I. La réduction de l'hétérogénéité des dosages ne peut pas être équivalente à une homogénéisation des dosages de la troponine. La standardisation permettrait toutefois l'évolution des systèmes de dosage des troponines dans le sens d'une meilleure commuabilité analytique.

L'objectif du biologiste est de mettre à la disposition du clinicien des outils performants, contribuant ainsi à la prise en charge des patients la plus pertinente. Compte tenu de la grande sensibilité diagnostique de la troponine, il est tentant de vouloir déterminer plusieurs seuils décisionnels délimitant les stades de gravité de la pathologie. La finalité n'est d'hospitaliser que les patients qui le nécessitent effectivement, et de ne pas laisser repartir chez eux des patients qui auraient dû être hospitalisés. Les implications humaines, juridiques et économiques sont loin d'être négligeables. Il convient donc de retenir quelques bonnes pratiques de dosage de la troponine et de son interprétation en parfaite connaissance du contexte nosologique. Ainsi, il paraît préférable de réaliser ce dosage sur plasma hépariné (afin de limiter les risques de dissociation des complexes de troponine par les différents réactifs potentiels). La nature du prélèvement pouvant modifier la valeur du résultat attendu, il est recommandé d'effectuer le suivi d'un patient avec le même type de prélèvement. Dans le contexte du suivi, il convient d'utiliser impérativement la même trousse de dosage. Enfin, quelle que soit la trousse utilisée, la valeur seuil doit correspondre à la valeur du 99e percentile d'une population de référence avec un coefficient de variation de la technique inférieure à 10% pour cette valeur [21].

Assay	LLD	99th percentile	10% CV*	ROC curve
ARCH STAT Troponin-I, Abbott Diagnostics	0.009	0.012	0.032	0.3
AxSYM Troponin-I ADV, Abbott Diagnostics	0.02	0.04	0.16	0.4
i-STAT,† Abbott Laboratories	0.02	0.08 (WB)	0.1	ND
Centaur, Bayer Diagnostics	0.02	0.1	0.35	1.0
Access AccuTnl Troponin I, Beckman Coulter	0.01	0.04	0.06	0.5
Triage Cardiac Panel,† Biosite	0.19	< 0.19	0.5	0.4
Dimension RxL, Dade Behring	0.04	0.07	0.14	0.6-1.5
Stratus CS,† Dade Behring	0.03	0.07	0.06	0.6-1.5
Immulin, Diagnostic Products Corporation	0.1	0.2	0.6	1.0
Vitros, Ortho-Clinical Diagnostics	0.02	0.08	0.12	0.4
Response,† Ortho-Clinical Diagnostics	0.03	< 0.03 (WB)	0.21	ND
Elecsys, Roche Diagnostics	0.01	< 0.01	0.03	0.1
Reader,† Roche Diagnostics	0.05	< 0.05 (WB)	ND	0.1
Tosoh AIA, Global Medical Instrumentation Inc.	0.06	< 0.06	0.06	0.31-0.64

Note: LLD = lower limit of detection, CV = coefficient of variation, ROC = receiver operating characteristic, ND = not determined, WB = whole blood.

*Per manufacturer.

†Point-of-care assay FDA-cleared as high-sensitivity assay 2004 (CS).

Source: Apple et al.⁵⁷

Tableau 16: Valeurs seuils des troponines.

D. Troponines et pathologies coronaires

1. Syndrome coronaire aigu

• Place du dosage des troponines dans le diagnostic d'infarctus du myocarde (IDM) avec ou sans sus-décalage du segment ST

Le diagnostic d'IDM et la décision thérapeutique reposent sur l'association de la douleur thoracique angineuse typique et le sus-décalage du segment ST (ST+) à l'électrocardiogramme (ECG). **Dans ce cas, le dosage des troponines n'est pas nécessaire pour établir le diagnostic** et pour entreprendre le traitement.

Cependant lorsque les signes cliniques (douleur thoracique atypique) ou les signes ECG sont d'interprétation difficile, le dosage répété des troponines (I ou T) est déterminant pour affirmer ou infirmer le diagnostic [22]. Leur utilité a été

clairement établie pour prédire la survenue d'événements cardiaques après un SCA.

2. Cinétique des troponines

Après IDM ou SCA (ST+), il existe une élévation significative du taux des troponines à partir de la troisième heure, sous forme libre, sous forme de complexes binaires (C-I ; I-T) et sous forme de complexes tertiaires (C-I-T). La cinétique de libération des troponines est similaire à celle des CPK-MB (Figure 3). Après thrombolyse, le pic sérique des troponines est atteint environ 12 à 24 heures après le début de la douleur et le retour à des valeurs de base se produit en moyenne dans les 5 à 7 jours suivants ; soit de 7 à 14 jours pour la troponine I et jusqu'à 21 jours pour la troponine T. L'élévation de la troponine T est généralement plus importante, compte tenu d'une concentration myocytaire plus élevée. En raison de leur libération prolongée, liée à la libération de fraction myofibrillaire, cTnI et cTnT permettent un diagnostic tardif et rétrospectif d'IDM.

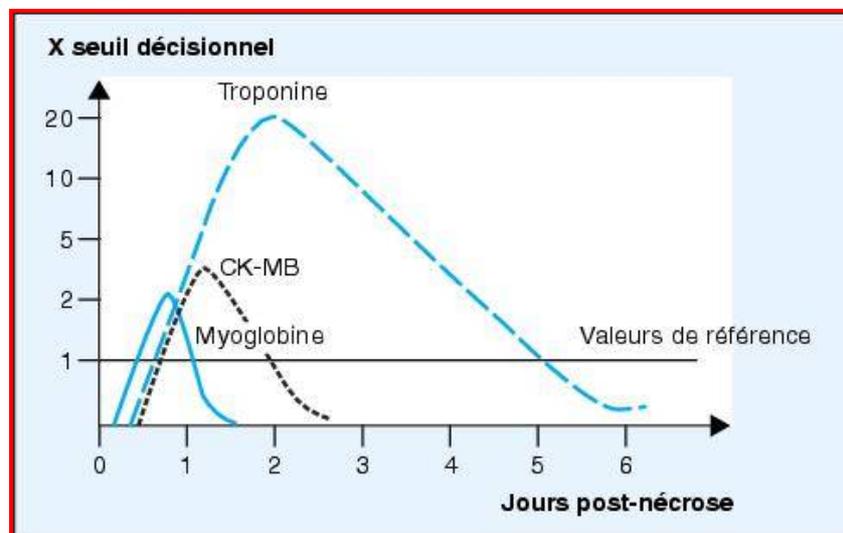


Figure 4: Cinétique des marqueurs cardiaques sanguins après un infarctus du myocarde.

3. Sensibilité et spécificité des troponines standard

- Une meilleure compréhension de la physiopathologie des maladies coronariennes, les progrès techniques de l'imagerie ainsi que l'utilisation de nouveaux marqueurs biochimiques sensibles et cardio-spécifiques ont amené en 2000 à la redéfinition de l'infarctus du myocarde et à la création des syndromes coronaires aigus (SCA).
- Une place primordiale a été donnée aux troponines cardiaques I ou T. Elles sont devenues le gold standard biochimique dans le diagnostic de nécrose. Les sociétés savantes européennes et américaines (European Society of Cardiology (ESC) et American College of Cardiology (ACC)) préconisent l'utilisation d'une valeur seuil unique de troponine au 99e percentile d'une population saine de référence, pour suggérer l'existence d'un dommage myocardique. La précision recommandée au 99e percentile devrait être de 10% (coefficient de variation, cv, de 10%) [23].
- Cette technique hautement sensible permet le diagnostic de nécroses myocardiques limitées, autrefois indétectables par les marqueurs biologiques usuels [24].
- La sensibilité et la spécificité élevées des dosages répétés de cTnT et cTnI pour établir le diagnostic d'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (ST-) sont démontrées [25].
 - Douze heures après le début de la douleur, la sensibilité de cTnT et cTnI approche 100%.
 - Elle reste voisine de cette valeur dans les cinq jours suivants. Elles ne sont pourtant pas des marqueurs plus précoces que CPK, CPK-MB et myoglobine.
 - Mais contrairement à la myoglobine et à la CPK-MB, les troponines I et T sont présentes en faible concentration dans le sang circulant des sujets sains.

4. Troponines Hypersensibles

En 2012, le comité associant l'ESC, la Fondation du Collège Américain de Cardiologie (ACCF), l'Association Américaine de Cardiologie (ACA) et l'OMS a publié une troisième définition universelle de l'IDM [4]. Selon cette définition, l'IDM correspond à une élévation et/ou une baisse des bio-marqueurs cardiaques (troponines) avec au moins une valeur au-dessus du **99 e percentile** de la limite supérieure de référence et au moins un des critères suivants :

- Des symptômes d'ischémie ;
- Des modifications importantes, récentes ou présumées récentes, du segment ST ou de l'onde T ou l'apparition d'un nouveau Bloc de Branche Gauche (BBG) ;
- L'apparition d'ondes Q pathologiques sur l'ECG ;
- La visualisation d'une récente perte de la viabilité myocardique ou d'une récente anomalie du mouvement d'une partie de la paroi cardiaque ;
- L'identification d'un thrombus intra-coronarien par angiographie ou par autopsie.
- Ceci a impliqué donc l'utilisation de méthodes de dosage :
- Qui mesurent le 99e percentile
- Dont le coefficient de variation CV est < à 10%, au 99e percentile

Pour les Troponines conventionnelle : le 99e percentile n'est pas mesurable et le CV est supérieur à 10% au 99e percentile. Les fabricants des réactifs pour le dosage de la troponine T et I ordinaires ont commencé à remplacer leurs réactifs classiques par un réactif pour le dosage de la troponine hypersensible. En effet, le dosage hypersensible, **qui permet de déceler de petites variations du taux de troponine cardiaque, pourrait permettre de reconnaître plus tôt l'IDM.**

Les Troponines T et I hypersensibles sont actuellement les marqueurs les plus sensibles et les plus spécifiques des lésions myocardiques et représentent le « **Gold standard** » du diagnostic et du pronostic des syndromes coronariens aigus (SCA.)

4.1. Comment une analyse est désignée "Haute sensibilité" ?

Il est important de comprendre que le terme « haute sensibilité » reflète les caractéristiques du test et non pas une différence dans la forme de troponine cardiaque mesurée.

Un consensus est nécessaire pour définir quelle nomenclature utiliser pour un essai dite de haute sensibilité (hs).

Plusieurs noms ont été utilisés dans la littérature pour ces essais, y compris « haute performance », « hautement sensible », « ultrasensible », « très sensible », « sensible » et « haute sensibilité ».

Le terme « haute sensibilité » soit uniformément utilisé pour la publication en chimie clinique et à travers la littérature scientifique. Ce terme, cependant, pose la question : comment définit-on un essai de hs? Dans un concept de tableau de bord, un test a été proposé pour être s'il répondait à 2 critères de base [26] :

- Tout d'abord, l'imprécision totale (CV) à la valeur 99e percentile devrait être 10%.
- Deuxièmement, les concentrations mesurables inférieures au 99 e percentile devrait être atteignable avec un dosage à une valeur de concentration supérieure à la limite de détection du test chez au moins 50% (et idéalement 95%) des personnes en bonne santé atteindre le plus haut niveau de désignation de tableau de bord.

Les concentrations pour ses dosages sont exprimées en nanogrammes par litre (picogrammes par millilitre) au lieu des unités de microgrammes couramment publiées par litre. Nous proposons que tous les journaux, fabricants, et les laboratoires adoptent universellement l'ancienne unité de mesure pour éviter toute confusion et décimale points suivis de zéros inutiles. Par exemple, une concentration de 0,0015 g / L devrait être signalée 1,5 ng / l. L'adoption de cette convention permet également d'éviter les erreurs cliniques dans la communication des données pour les dossiers médicaux électroniques pour lequel l'arrondi des décimales à zéro est un risque réel. Il faut comprendre que l'utilisation de nano-grammes par litre, l'unité standard produisant très hautes valeurs de troponine cardiaque (1000 ng / L) après grandes lésions cardiaques [27- 29].

4.2. Variabilité biologique

Déterminer la variation biologique n'est pas possible aujourd'hui pour cTnI et cTnT avec le même test sensible en pratique clinique car ces tests ne peuvent pas mesurer de manière fiable les concentrations chez des individus en bonne santé.

La plupart de ces tests détectent des valeurs mesurables chez 15% des personnes en bonne santé [30,31]. En revanche, Le tableau 17 montre les variations biologiques caractéristiques des tests de 5 cThs [32-35], avec les mêmes échantillons utilisés pour mesurer la variation à court terme initialement recueillies par Wu et al. [32] pour toutes les études sauf une [33]. Les concentrations moyennes individuelles de troponine cardiaque étaient comprises entre 2,2 ng / L et 4,9 ng / L pour cTnI et cTnT, ainsi que les valeurs de changement variait de 32% à 69,3%.

Tableau 17: Variation biologique et analytique du test hs-cTnI

	Abbott ^a	Beckman ^a	Roche (E170) ^b	Siemens ^a	Singulex ^c
CV-A, ^d %	13.8	14.5	7.8	13.0	8.3
CV-I, %	15.2	6.1	15.0	12.9	9.7
CV-G, %	70.5	34.8	NA	12.3	57
Index of individuality	0.22	0.46	NA	0.11	0.21
RCV, % ^e	NA	NA	47.0	NA	NA
RCV increase, % ^f	69.3	63.8	NA	57.5	46.0
RCV decrease, % ^f	-40.9	-38.9	NA	-36.5	-32
Within-individual mean, ng/L	3.5	4.9	NA	5.5	2.8

^a Apple et al. (38).
^b Vasile et al. (36).
^c Wu et al. (35).
^d CV-A, analytical CV; CV-I, within-individual CV; CV-G, between-individual CV; NA, not available; RCV, relative change value.
^e RCV percentage applies to the parametric data.
^f RCV increase and decrease percentages refer to nonparametric data and are log-transformed.

E. Troponines Hypersensibles T et I : Etude analytique.

Dans une étude [36] comparant 4 techniques différentes de dosage des troponines hs par rapport aux troponines standard et autres bio-marqueurs cardiaques, les auteurs ont rapporté que (tableau 18):

- La précision diagnostique de l'infarctus aigu du myocarde, était sensiblement similaire chez les quatre tests (valeurs de P pour toutes les comparaisons n'étaient pas significatives)
- La performance diagnostique des quatre dosages sensibles était également similaire dans les analyses des hommes et des femmes.

Tableau 18: Performance diagnostique des dosages de troponine cardiaque

Troponin Assay	Sensitivity	Specificity	Negative Predictive Value	Positive Predictive Value
		percent (95% confidence interval)		
Sensitive troponin assays				
Abbott-Architect Troponin I				
Limit of detection, 0.010 µg/liter	94 (88-97)	87 (84-89)	98 (97-99)	59 (52-66)
99th percentile, 0.028 µg/liter	86 (79-92)	92 (90-94)	97 (95-98)	69 (61-76)
10% coefficient of variation, 0.032 µg/liter	85 (77-90)	93 (90-95)	97 (95-98)	70 (62-78)
Roche High-Sensitive Troponin T				
Limit of detection, 0.002 µg/liter	100 (97-100)	14 (12-18)	100 (96-100)	19 (16-23)
99th percentile, 0.014 µg/liter*	95 (90-98)	80 (77-83)	99 (97-100)	50 (43-56)
Roche Troponin I				
Limit of detection, 0.100 µg/liter	92 (86-96)	88 (86-91)	98 (97-99)	62 (55-69)
99th percentile, 0.160 µg/liter	84 (76-90)	94 (91-95)	97 (95-98)	73 (65-80)
10% coefficient of variation, 0.300 µg/liter	75 (66-82)	97 (95-98)	95 (93-97)	83 (75-89)
Siemens Troponin I Ultra				
Limit of detection, 0.006 µg/liter	97 (91-99)	68 (64-72)	99 (97-100)	38 (32-44)
99th percentile, 0.040 µg/liter*	89 (82-94)	92 (89-94)	98 (96-99)	68 (60-76)
Standard assay				
Roche Troponin T 4th Generation				
99th percentile, unknown				
Limit of detection, 0.010 µg/liter	83 (76-90)	93 (91-95)	97 (95-98)	72 (64-79)
10% coefficient of variation, 0.035 µg/liter	72 (64-80)	97 (96-98)	94 (92-96)	85 (76-91)

* The criterion of 10% coefficient of variation was fulfilled at the 99th percentile.

Dans la même étude, et en comparant les deux tests des Troponines Hypersensibles T et I réalisés avec les mêmes techniques que celles dans notre étude. Les résultats étaient comme suite (tableau 19) :

En terme de

- **Sensibilité :** la TnThs (100%) > TnIhs (94%)
- **Spécificité :** la TnIhs (87%) > TnThs (14%)
- **VPN :** la TnThs (100%) > TnIhs (98%)
- **VPP :** la TnIhs (59%) > TnThs (19%)

Tableau 19: Comparaison des troponines Hypersensibles T et I [36]

	Sensibilité	spécificité	VPP	VPN
hsTnTc : (cutoff :14ng/l)	100%	14%	19%	100%
hsTnIc : (cut-off: femme 14ng/l; homme 35ng/l)	94%	87%	59%	98%

Ces résultats étaient similaires à ceux retrouvés dans notre étude.

❖ La TnThs :

- A été positive chez tous les malades qui présentaient un SCA
- A été négative chez tous les patients qui n'ont pas eu de SCA
- Donc Une sensibilité excellente à 100%,
- Et une VPN de 100%, ce qui lui confère une grande **capacité d'exclusion diagnostic : « test de dépistage ».**
- La TnThs a montré beaucoup de faux positifs avec une spécificité moyenne à 70% et une valeur prédictive positive VPP à seulement 59.7%.

❖ La TnIhs a montré :

- Une excellente sensibilité à 92.5% mais reste inférieure à celle de la TnThs (100%) et une VPN de 96.4%.
- Ce qu'a perdu la TnIhs en sensibilité l'a gagné en terme de spécificité qui a été de 88%, bien meilleure que celle de la TnThs qui été à seulement 70%.
- La TnIhs avait moins de faux positifs que la TnThs ce qui lui confère une bonne VPP à 77%.
- **C'est donc un bon « test diagnostic »**

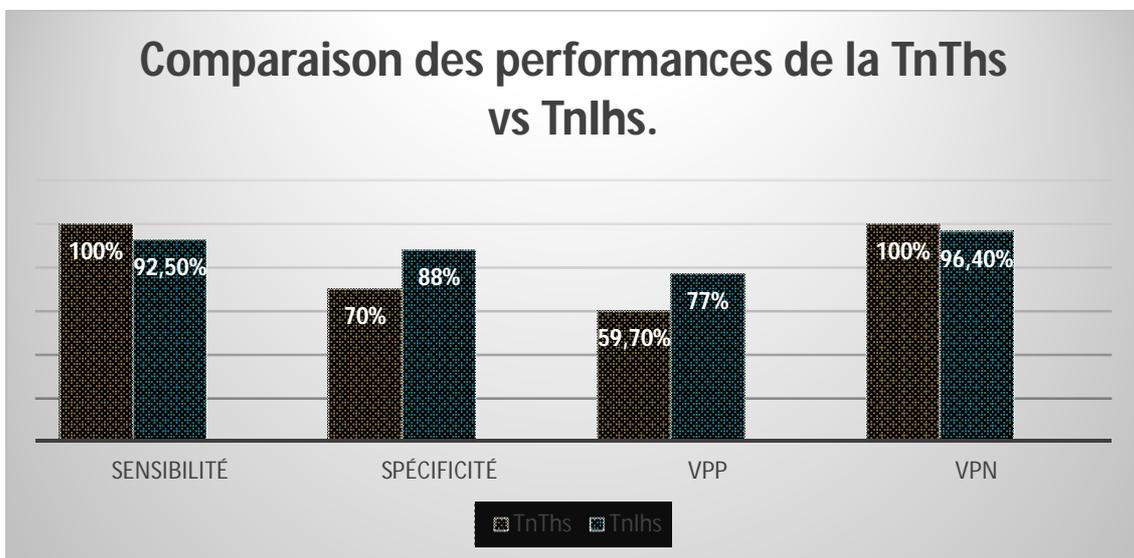


Tableau 20: Comparaison des troponines Hypersensibles T et I dans notre étude .

Notre étude	Sensibilité	spécificité	VPP	VPN
hsTnTc : (cutoff :14ng/l)	100%	70%	59,7%	100%
hsTnIc : (cut-off: femme14ng/l; homme 35ng/l)	92,5%	88%	77%	96,4%

En pratique et aux services des urgences les troponines Hypersensibles ont permis de **raccourcir le temps de prise en charge** des cardiopathies ischémiques (ST-) en moyenne de 3h. Cependant **Qu'elle est le meilleur test des troponines Hypersensibles à choisir pour le diagnostic de SCA dans le contexte des urgences : la TnT_{hs}, TnI_{hs} ?**

- D'après les résultats de notre étude, nous avons constaté en fait que les deux tests peuvent être complémentaires.
- La TnT_{hs} avec une sensibilité et une VPN à 100% peut être utilisée comme un **test de dépistage**. Ce test permet d'exclure le diagnostic d'un SCA chez environ 50% des patients avec douleurs angineuses évoluant depuis plus de 2H.
- La TnI_{hs} quant à elle, et grâce à sa bonne spécificité, peut être utilisée en complément avec la TnT_{hs} pour confirmation diagnostique chez les malades qui présentent une suspicion de SCA avec TnT_{hs} positive.
« **Test diagnostique** »

V. CONCLUSION

Les Troponines T et I hypersensibles sont actuellement les marqueurs les plus sensibles et les plus spécifiques des dommages myocardiques et représentent le « **Gold standard** » du diagnostic et du pronostic des syndromes coronariens aigus (SCA).

VI. REFERENCES

- [1]. C. Falconnet, S. Carballo, M. Roffi, P.-Feller. Syndrome coronarien aigu : guidelines et spécificité gériatrique. Rev Med Suisse 2009 ; 5 : 1137-47.
- [2]. Maria Rubini Gimenez, Raphael Twerenbold, Tobias Reichlin et al. Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acutemyocardial infarction. European Heart Journal Advance Access published May 19, 2014.
- [3]. European Society of Cardiology, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, World Heart Federation. Universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2007 ; 28(20):2525-38.
- [4]. 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 2012 ; 60:2427–2463.
- [5]. Wu AH et al. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice : recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. Clin Chem. 1999 ; 45 : 1104-1121.
- [6]. Alpert JS et al. A call for universal definitions in cardiovascular diseases. Circulation 2006 ; 114 : 757-758.
- [7]. Roger VL et al. Redefinition of myocardial infarction : prospective evaluation in the community . Circulation 2006 ; 114 : 790-797.
- [8]. Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. Syndromes coronariens. Avril 2017

- [9]. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2012 ; 60:1581–1598.
- [10]. 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* 2012 ; 60:2427–2463.
- [11]. Babuin L, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *CMAJ* 2005; 173:1191–1202.
- [12]. Farah CS, Reinach FC. The troponin complex and regulation of muscle contraction. *FASEB J* 1995 ; 9:755–767.
- [13]. Jin J-P, Chong SM. Localization of the two tropomyosin-binding sites of troponin T. *Arch Biochem Biophys* 2010 ; 500:144–150.
- [14]. Wu AHB, Christenson RH. Analytical and assay issues for use of cardiac troponin testing for risk stratification in primary care. *Clin Biochem* 2013 ; 46:969–978.
- [15]. Hickman PE, Potter JM, Aroney C, Koerbin G, Southcott E, Wu AH, Roberts MS. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chim Acta* 2010; 411:318–323.
- [16]. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, Crow RS, Fortmann SP, Goff D, et al. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: a statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2003; 108:2543–2549.

- [17]. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:478–485.
- [18]. Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, Ferrini D, Pozzati A, Di Pasquale G, Jaffe AS. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2000; 140:917–927.
- [19]. Kelley WE, Januzzi JL, Christenson RH. Increases of cardiac troponin in conditions other than acute coronary syndrome and heart failure. *Clin Chem* 2009; 55:2098–2112.
- [20]. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:959–969.
- [21]. Capolaghi B et al. Recommandations sur la prescription, le dosage et l'interprétation des troponines cardiaques. *Ann Biol Clin* 2005 ; 63 (3) : 245-261.
- [22]. Wu AH et al. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice : recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem*. 1999; 45 : 1104-1121.
- [23]. Panteghini M et al. Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low-range concentrations. *Clin Chem*. 2004; 50 : 327-332.

- [24]. Alpert JS et al. Myocardial infarction redefined a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36 (3) : 959-69.
- [25]. Christenson RH et al. Evidence based approach to practice guides and decision threshold for cardiac markers. *Scand J Clin Lab Invest.* 1999; 230 : 90-102.
- [26]. Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: It's time to keep a scorecard. *Clin Chem* 2009;55:1303– 6.
- [27]. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem* 2010;56:254–61.
- [28]. 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* 2011;412:748 –54.
- [29]. 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* 2010;304:2503–12.
- [30]. Apple FS, Murakami MM. Serum and plasma cardiac troponin I 99th percentile reference values for 3 2nd-generation assays. *Clin Chem* 2007; 53:1558–60.
- [31]. Collinson PO, Clifford-Mobley O, Gaze D, Boa F, Senior R. Assay imprecision and 99th-percentile reference value of a high-sensitivity cardiac troponin I assay. *Clin Chem* 2009;55:1433– 4.

- [32]. Wu AHB, Quynh AL, Todd J, Moecks J, Wians F. Short- and long-term biological variation in cardiac troponin I measured with a high-sensitivity assay: implications for clinical practice. *Clin Chem* 2009;55:52– 8.
- [33]. Vasile VC, Saenger AK, Kroning JM, Jaffe AS. Biological and analytical variability of a novel high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem* 2010;56:1086 –90.
- [34]. Frankenstein L, Wu AHB, Hallermayer K, Wians FH Jr, Giannitsis E, Katus HA. Biological variation and reference change value of high-sensitivity troponin T in healthy individuals during short and intermediate follow-up periods. *Clin Chem* 2011; 57:1068 –71.
- [35]. Apple FS, Murakami MM, Wians FH, Ler R, Kaczmarek JM, Wu AHB. Short-term biological variation of cardiac troponin I measured with three high-sensitivity assays [Abstract]. *Clin Chem* 2011;57:C05.
- [36]. Tobias Reichlin, M.D., Willibald Hochholzer, M.D., Stefano Bassetti, M.D., Early Diagnosis of Myocardial Infarction with Sensitive Cardiac Troponin Assays. *N Engl J Med* 2009;361:858-67.