



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+٠٢٤٧٠١١+ | +٠١٤٤٤٤+ ٨ +٠٥٠٥٠٥٠+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

STATUT DES TROPONINES I ET T CHEZ L'INSUFFISANT RÉNAL CHRONIQUE

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur OUDRHIRI BENAADDACH SOUKAÏNA
Née le 23/08/1988 à Fés

MEMOIRE DE FIN DE SPECIALITE

OPTION : **Biologie Médicale**

Sous la direction de :

Professeur BALOUCH HOUSSINE



Professeur L. BALOUCH
Chef du Laboratoire de Biochimie

Session: juillet 2020

PLAN

I. INTRODUCTION	8
II. MATERIELS ET METHODES	9
A. TYPE DE L'ETUDE :	10
B. DEROULEMENT DE L'ANALYSE :	10
1. Les dosages de la troponine hsTnIc	11
2. Le dosage de la troponine hsTnTc	12
3. Résultats	13
4. Analyse statistique	13
III. RESULTATS	14
A. EPIDEMIOLOGIE	15
Les caractéristiques démographiques des patients :	15
i. Age	15
ii. Sexe	16
B. RESULTATS DE LA CLAIRANCE DE LA CREATININE	16
C. RESULTATS DE LA TROPONINE T hs	16
D. RESULTATS DE LA TROPONINE I hs	17
E. COMPARAISON DES RESULTATS DE LA hsTnTc ET LA hsTnIc	17
IV. DISCUSSION	19
A. EVOLUTION DES BIO-MARQUEURS CARDIAQUES	20
B. GENERALITES SUR LES TROPONINES	20
1. Conformation structurale des troponines et mécanismes d'action	22
2. Aspects moléculaires et génétiques	26
3. Les troponines hypersensibles	27
Comment une analyse est désignée « Haute sensibilité » ?.....	29
4. Troponines Hypersensibles T et I : Etude analytique	30

C. TROPONINES ET INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE	32
▪ Qu'elle est la meilleure des Troponines Hypersensibles chez les insuffisants rénaux chroniques terminaux: la hsTnTc, hsTnlc ?	32
▪ Origine de l'élévation des troponines cardiaques chez les insuffisants rénaux chroniques terminaux.	33
▪ La myopathie urémique": Une source de troponine cardiaque T?	33
▪ Autres contributions potentielles à l'élévation de la troponine sérique.	35
V. CONCLUSION	37
VI. REFERENCES	38

RESUME

INTRODUCTION

Les Troponines T et I ultrasensibles représentent le « Gold standard » dans le diagnostic des lésions myocardiques. Elles sont néanmoins souvent chroniquement élevées chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique terminale. Ainsi, une augmentation de leur seuil de positivité est proposée chez les insuffisants rénaux chroniques terminaux après intégration des données cliniques et électrocardiographiques.

L'objectif de notre travail est de comparer les performances analytiques de la troponine T ultrasensible (hsTnTc) avec la troponine I ultrasensible (hsTnIc) chez les insuffisants rénaux chroniques terminaux en dehors d'un SCA, et d'établir un indice de pondération entre ces deux variables en fonction de la clairance de la créatinine.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective réalisée sur une période de 2 mois allant du 06 janvier au 06 mars 2019 au niveau de l'Hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

Cette étude a concerné 32 malades suivis au service de néphrologie de l'Hôpital militaire Moulay Ismail pour insuffisance rénale chronique terminale en pré-dialyse.

Tous les malades ont bénéficié d'un dosage concomitant de la troponine hsTnIc et hsTnTc sur le même échantillon de sang.

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

RESULTATS

Chez nos 32 patients, aucun n'a présenté de syndrome coronaire aigu. Le sexe ratio H/F dans notre série est de 2,2, l'âge moyen est de 61 ans avec des extrêmes d'âge allant de 16 à 87 ans.

Tous nos patients avaient une clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min/1,73m².

Notre étude a montré une bonne corrélation entre la clairance de la créatinine et la troponine T, la valeur de cette dernière est inversement proportionnelle à la diminution du débit de filtration glomérulaire. Tandis qu'il n'y a aucune corrélation entre la troponine Ic et la clairance de la créatinine. Ainsi on peut établir l'équation: Troponine I = Troponine T * Clairance de la créatinine.

Mais puisque les 2 variables explicatives sont corrélées nous garderons qu'une seule (troponine T), la nouvelle équation s'écrit donc : Troponine I = $\alpha + \beta$ 1 *Troponine T + e

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 (NSTEMI). Cependant, chez les patients souffrant d'IRCT, leur spécificité et leur valeur prédictive positive sont néanmoins diminuées en raison de leur élévation chronique fréquente.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Caractéristiques de l'âge de nos patients.....	14
Tableau 2: Caractéristiques du sexe dans notre étude.....	15
Tableau 3: Troponine T hs dans notre étude.....	16
Tableau 4: Troponine I hs dans notre étude.....	16
Tableau 5: Performance diagnostique des dosages de troponine cardiaque.....	31
Tableau 6: Comparaison des troponines Hypersensibles T et I	32

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Structure d'un filament fin d'actine.....	23
Figure 2: Schéma du couplage excitation-contraction au sein du myocyte.....	24
Figure 3: Mécanismes d'élévation des Troponines T et I dans l'IRCT.....	36

LISTE DES ABREVIATIONS

CK-MB : fraction MB de la créatine kinase

IRCT : insuffisance rénale chronique terminale

hsTnTc : troponine T ultrasensible

hsTnIc : la troponine I ultrasensible

SCA : syndrome coronaire aigu

CMIA : dosage immunologique micro particulaire par chimiluminescence
(chemiluminescent microparticle immunoassay)

TnIc : troponine-I cardiaque

URL : unités relatives de lumière

TnTc : troponine-T cardiaque

ECLIA : technologie d'électro chimiluminescence (Electrochemiluminescent
immunoassay)

TnCc : troponine C cardiaque

DFG : débit de filtration glomérulaire

IRC : insuffisance rénale chronique

CV : coefficient de variation

Hs : haute sensibilité

MACE : Major Adverse Cardiac Event

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration

INTRODUCTION:

L'interprétation des marqueurs sériques de nécrose myocardique chez les insuffisants rénaux chroniques est controversée. Les marqueurs sériques traditionnels de la nécrose myocardique tels que la créatine kinase, la fraction MB de la créatine kinase (CK-MB) et la myoglobine sont généralement augmentés en cas d'insuffisance rénale chronique, même en l'absence d'une ischémie myocardique cliniquement suspectée [1, 2].

Les troponines cardiaques sont actuellement les marqueurs les plus sensibles et les plus spécifiques des lésions myocardiques, et représentent le « Gold standard » dans le diagnostic de ces lésions. Cependant, elles sont élevées chez certains patients souffrant d'insuffisance rénale chronique, même en l'absence d'une ischémie cliniquement suspectée [3 – 7].

Ainsi, une augmentation de leur seuil de positivité est proposée chez les insuffisants rénaux chroniques terminaux après intégration des données cliniques et électrocardiographiques.

L'objectif de notre travail est de comparer les performances analytiques de la troponine T ultrasensible (hsTnTc) avec la troponine I ultrasensible (hsTnIc) chez les insuffisants rénaux chroniques terminaux en dehors d'un syndrome coronaire aigu (SCA), de discuter la discordance entre ces deux troponines et d'établir un indice de pondération entre ces deux variables en fonction de la clairance de la créatinine.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

A. TYPE DE L'ETUDE :

Il s'agit d'une étude prospective étalée sur 2 mois allant du 06 janvier au 06 mars 2019. Cette étude a concerné 32 patients suivis au service de néphrologie de l'Hôpital militaire Moulay Ismail (HMMI) de Meknès, pour insuffisance rénale chronique terminale au stade de pré-dialyse.

C'est une étude comparative entre les performances analytiques de la hsTnTc et la hsTnIc chez les insuffisants rénaux chroniques terminaux en dehors de tout syndrome coronaire aigu.

➤ Critères d'inclusions :

Ont été inclus dans l'étude tous les patients suivis au service de néphrologie ayant une clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min/1,73m², ne présentant aucune manifestation cardiaque clinique ou électrocardiographique, qui ont bénéficié d'un dosage de la Troponine T et I.

➤ Critères de non inclusion :

Les malades avec une clairance de la créatinine supérieure à 15 ml/min/1,73m².

➤ Sources des données :

Les dossiers cliniques des malades suivis en consultation de néphrologie, comportant l'observation clinique, les examens para cliniques et le suivi thérapeutique.

B. DEROULEMENT DE L'ANALYSE :

➤ Phase pré-analytique :

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

➤ L'analyse :

Tous les malades ont bénéficié de dosage concomitant de la troponine hsTnIc et hsTnTc sur le même échantillon de sang.

1. Les dosages de la troponine hsTnIc :

Les dosages ont été effectués sur l'automate ARCHITECT i2000 par le réactif : ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I.

○ **Principe :**

C'est un dosage immunologique micro particulaire par chimiluminescence (CMIA) en deux étapes pour la détermination quantitative de la troponine-I cardiaque (TnIc) dans le sérum et le plasma humains sur l'ARCHITECT.

○ **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 pour former un mélange réactionnel.

Après un deuxième cycle d'incubation et de lavage, les solutions de pré-activation 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 iSystem.

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 hsTnIc :**
 - Pour l'homme : $< 0,035\mu\text{g/l}$;
 - Pour la femme : $< 0,014\mu\text{g/l}$.

2. Le dosage de la troponine hsTnTc :

Les dosages ont été effectués sur l'automate Cobas e6000 de la société Roche diagnostic par le réactif Elecsys Troponin T hs.

- **Principe :**

C'est un dosage immunologique en deux étapes pour la détermination de la concentration de troponine-T cardiaque (TnTc) dans le sérum et plasma humains à l'aide de la technologie d'électrochimiluminescence (ECLIA : Electrochemiluminescent immunoassay) en « sandwich ».

- **Procédure :**

- 1ère incubation : 50 μL 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 aspiré dans la cellule de mesure, où les microparticules sont captées magnétiquement à la surface de l'électrode. Élimination de la fraction libre par un lavage au ProCell/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 hsTnTc:

Le seuil de la hsTnTc utilisée (99° percentile): 0,014 µg/l.

3. Résultats :

Les résultats des troponines T et I ont été obtenus en moins d'une heure. On a objectivé une discordance entre les dosages de hsTnTc et hsTnIc chez ces patients souffrant d'insuffisance rénale chronique, la hsTnTc étant plus élevé que la hsTnIc.

4. Analyse statistique :

Les données informatiques ont été enregistrées sur Excel 2016 et exploitées sur le logiciel SPSS10.

RESULTATS

Statut des Troponines I et T chez l'insuffisant rénal chronique

Sur la durée de notre travail, comprise entre le 06 janvier et le 06 mars 2019 ; 32 patients suivis au service de néphrologie de l'Hôpital militaire Moulay Ismail ont été inclus au sein de notre étude. Tous nos patients avaient une clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min/1,73m², aucun n'a présenté de manifestations cardiaques clinique ou électrocardiographique.

A. EPIDEMIOLOGIE :

Les caractéristiques démographiques des patients:

- **Age**

L'âge moyen de nos patients a été de 61 ans avec des extrêmes d'âge allant de 16 à 87 ans (Tableau 1).

Tableau 1: Caractéristiques de l'âge de nos patients

Nombre de cas	Valide	32
	Manquant	0
Moyenne d'âge		61
Minimum		16
Maximum		87

○ Sexe :

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

Tableau 2: Caractéristiques du sexe dans notre étude

	Fréquence	Pourcentage
Homme	22	68,75 %
Femme	10	31,25 %
Total	32	100 %

B. RESULTATS DE LA CLAIRANCE DE LA CREATININE:

Tous nos patients ont eu une clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min/1,73m² selon l'équation CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration).

C. RESULTATS DE LA TROPONINE T hs :

Parmi les 32 patients de notre étude (Tableau 3):

La Troponine T hs a été négative chez 4 patients soit 12,5 % des cas, positive chez 28 ce qui représente 87,5 % des cas.

Tableau 3: Troponine T hs dans notre étude.

Troponine T hs	Fréquence	Pourcentage
Positive	28	87,5 %
Négative	4	12,5 %

D. RESULTATS DE LA TROPONINE I hs :

Parmi les 32 cas de notre travail (Tableau 4) :

La Troponine I hs a été négative chez 28 patients de notre série soit 87,5 % des cas et positive chez 4 patients ce qui représente 12,5 % de l'ensemble des cas.

Tableau 4: Troponine I hs dans notre étude.

Troponine I hs	Fréquence	Pourcentage
Positive	4	12,5 %
Négative	28	87,5 %

E. COMPARAISON DES RESULTATS DE LA hsTnTc ET LA hsTnlc

Notre travail a permis de comparer les résultats des troponines T et I chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique terminale, sans aucune manifestation cardiaque.

Nous avons objectivé chez ces patients que la hsTnTc est plus élevé que la hsTnlc et nous établi une équation entre les 2 troponines.

Notre étude a montré une bonne corrélation entre la clairance de la créatinine et la troponine T, la valeur de cette dernière est inversement proportionnelle à la diminution du débit de filtration glomérulaire. Tandis qu'il n'y a aucune corrélation entre la troponine Ic et la clairance de la créatinine.

Ainsi on peut établir l'équation:

Troponine I = Troponine T * Clairance de la créatinine.

Mais puisque les 2 variables explicatives sont corrélées nous garderons qu'une seule (troponine T), la nouvelle équation s'écrit donc :

Troponine I = $\alpha + \beta_1$ *Troponine T + e

Le modèle après estimation des coefficients :

Troponine I = 0.011629 + 0.030033*Troponine T + e

La variable troponine T impacte positivement et significativement la variable troponine I avec une pvalue inférieure à 0.1 au seuil d'erreur de 10%.

La constante est également significative avec une pvalue inférieure à 0.1.

DISCUSSION

A. EVOLUTION DES BIO-MARQUEURS CARDIAQUES :

Depuis la fin des années 1970, les taux de myoglobine et de l'iso enzyme MB de la créatine kinase (CK- MB) ont été utilisés comme marqueurs des lésions cardiaques ischémiques. N'étant pas très spécifiques du tissu myocardique, elles tombent progressivement en disgrâce dans les années 1990 avec la découverte de la troponine cardiaque [8].

À l'heure actuelle, la troponine cardiaque est le bio-marqueur de choix pour le diagnostic des lésions myocardiques [9, 10,11].

Le complexe de troponine 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 Troponine sont désignées par TnC, TnI et TnT [12].

La sous-unité TnC est identique que celle exprimée par le muscle strié, cependant les sous unités TnI et TnT sont exprimées exclusivement par les cellules myocardiques les rendant ainsi spécifiquement cardiaques [14].

Cette spécificité est une caractéristique inestimable qui distingue TnIc et TnTc des autres bio-marqueurs cardiaques.

Il est important de noter que, bien que TnTc et TnIc soient relativement spécifiques pour les lésions du myocarde, des élévations peuvent être présentes dans un certain nombre de pathologies comme l'insuffisance rénale [15].

B. GENERALITES 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.

Une élévation chronique de la troponine peut accompagner toute altération de la fonction rénale, depuis l'insuffisance rénale modérée (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) à l'insuffisance rénale terminale (DFG < 15 ml/min/1,73 m²) [16, 17, 18].

Les mécanismes physiopathologiques de cette élévation sont mal connus, non univoques et leur part respective reste controversée, la diminution de la clairance rénale de la troponine joue un rôle.

La troponine intacte est une grosse molécule et son élimination par le rein est improbable. Mais il a été démontré que la troponine T est dégradée en petits fragments qui sont filtrés par le rein et sont détectés par les tests biochimiques.

Une élévation chronique de la troponine est décrite chez l'insuffisant rénal chronique et est un marqueur de mauvais pronostic. Dans une méta-analyse de 2005, la troponine T était positive chez 12 à 66 % des insuffisants rénaux terminaux asymptomatiques tandis que la troponine I ne l'était que chez 0,4 à 38 % [19].

Des échantillons plasmatiques de 489 patients sans pathologie aiguë ont été analysés pour évaluer la corrélation entre la fonction rénale et différents biomarqueurs cardiaques [20]. Les taux de troponine I et surtout T variaient selon la fonction rénale avec un taux moyen 2,9 à 3,6 fois plus élevé quand le DFG était inférieur à 15 ml/min/1,73 m².

On observe, selon la méthode conventionnelle, une élévation de la TnTc chez environ 53 % des patients souffrant d'IRC, contre 7 % pour la Tnlc [21]. Avec une méthode ultrasensible, la troponine T est détectable chez 81 % de ces patients, et cette valeur est inversement proportionnelle à la diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) [22].

La différence entre les taux de TnTc et I s'explique par leurs caractéristiques structurales et biochimiques. Le contenu myocardique de TnT est le double de la TnI. Une fois dans le sang, la troponine T est dégradée en fragments détectables par les tests, tandis que les modifications de la troponine I masquent ses épitopes [23].

L'urémie cause des changements de conformation supplémentaires qui diminuent le taux détectable de TnIc. Pour toutes ces raisons, la TnTc est plus fréquemment élevée et ce à des taux supérieurs que la TnIc dans le sang des patients souffrant d'IRC.

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 hétéro trimère formé de trois molécules différentes de troponine : une molécule de troponine C (TnC), une molécule de troponine I (TnI) et une molécule de troponine T (TnT) (Figure 1).

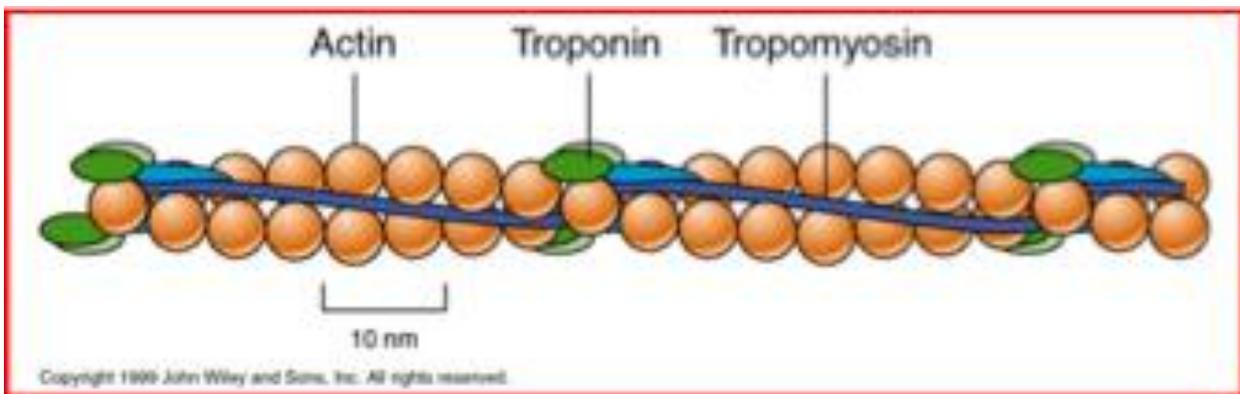


Figure 1: Structure d'un filament fin d'actine.

Le complexe troponine (Figure 1) 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** fixe le complexe troponine à la tropomyosine
- la **troponine C** fixe le calcium
- la **troponine I** a une action inhibitrice sur la contraction en l'absence de calcium

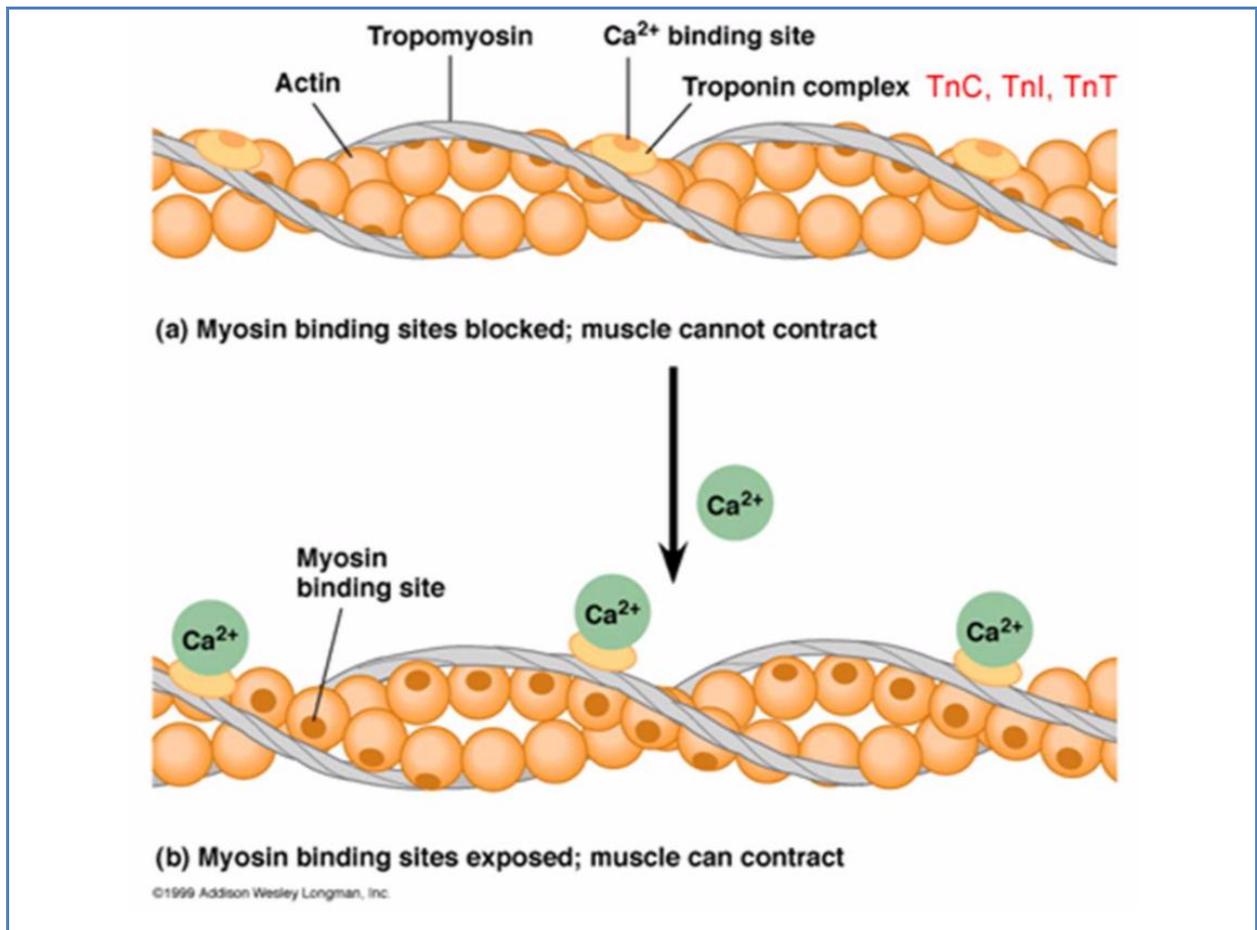


Figure 2: Schéma du couplage excitation-contraction au sein du myocyte.

La troponine T : est la sous-unité du complexe qui permet l'ancrage des TnC et TnCc 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 TnTc interagit non seulement avec la tropomyosine, mais également avec la TnC, la TnC et l'actine. En présence de calcium, la TnTc 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 TnT, 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 (TNNI3) code spécifiquement la TnI cardiaque, un autre gène (TNNT2) code spécifiquement la TnT cardiaque, alors qu'un même gène (TNNC1) 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. Cependant, il faut noter que ce gène n'est jamais exprimé dans le muscle strié squelettique.

3. Les troponines hypersensibles

Une connaissance des limites de spécificité des troponines est indispensable pour exploiter au mieux leur potentiel diagnostique et pronostique.

La troponine I circulante est majoritairement sous forme d'un complexe circulant TnIc-TnCc et minoritairement sous forme d'un complexe ternaire (TnIc-TnTc-TnCc), 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 TnIc-TnTc-TnCc 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.

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 97,5^e ou 99^e 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.

Les dosages peuvent être réalisés par des automates d'immunoanalyse classiques, des automates mixtes biochimie-immunoanalyse ou des dispositifs destinés à la biologie délocalisée permettant le dosage isolé des marqueurs [24].

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.

Quelque soit le test utilisé et la troponine dosée, la valeur sanguine de cette dernière chez le sujet non insuffisant rénal semble très basse, à la limite de la détection par les différents tests. Cependant chez les insuffisants rénaux chroniques terminaux, ces valeurs sont supérieures à la normale surtout pour la TnTc.

En 2012, les fabricants des réactifs pour le dosage de la troponine T et I ordinaires ont commencé à remplacer leur réactif classique par un réactif de dosage hypersensible. Le dosage hypersensible, permet de déceler de petites variations du taux de troponine cardiaque, en augmentant la sensibilité du test tout en diminuant sa spécificité pour une étiologie coronarienne. Le développement de ces tests de mesure ultrasensibles a accru la problématique d'interprétation des troponines cardiaques augmentées chroniquement chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique terminale.

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).

❖ 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 dit 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 » est 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 haute sensibilité? Dans un concept de tableau de bord, un test a été proposé pour vérifier si cet essai répondait à 2 critères de base [25] :

- Tout d'abord, l'imprécision totale (CV) à la valeur 99^e percentile devrait être de 10%.
- Puis, 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 chez 95%) des personnes en bonne santé pour atteindre le plus haut niveau de désignation du tableau de bord.

Les concentrations pour ses dosages sont exprimées en microgrammes par litre (ou bien en nano grammes par litre ou pico grammes par millilitre).

4. Troponines Hypersensibles T et I : Etude analytique

Dans une étude de Reichlin et consorts [26] comparant des techniques différentes de dosage des troponines hypersensibles par rapport aux troponines cardiaques standard, les auteurs ont rapporté que (tableau 5):

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

Tableau 5: Performance diagnostique des dosages de troponine cardiaque

Troponin Assay	Sensitivity	Specificity
<u>Sensitive Troponin Assay</u>		
• Abbott–Architect Troponin I		
Limit of detection 0,010ug/l	94%	87%
99 th percentile 0,028ug/l	86%	92%
• Roche High Sensitive Troponin T		
Limit of detection 0,002ug/l	100%	14%
99 th percentile 0,014ug/l	95%	80%

Statut des Troponines I et T chez l'insuffisant rénal chronique

Dans la même étude, et en comparant les deux tests des Troponines Hypersensibles T et I réalisés avec les mêmes techniques que celles de notre étude. Les résultats étaient comme suit (tableau 6) :

En terme de

- Sensibilité : la hsTnTc (100%) > hsTnIc (94%)
- Spécificité : la hsTnIc (87%) > hsTnTc (14%)

Tableau 6: Comparaison des Troponines Hypersensibles T et I [26]

	Sensibilité	Spécificité
hsTnTc : (cut-off : 14ng/l)	100%	14%
hsTnIc : (cut-off : femme : 14ng/l homme : 35ng/l)	94%	87%

Ces résultats étaient similaires à ceux retrouvés dans notre étude.

❖ La hsTnTc:

- A été positive chez 87,5% des patients suivis pour IRCT sans SCA
- Et négative chez 12,5% des patients suivis pour IRCT sans manifestations cardiaques cliniques ni échographiques.
- Ainsi la hsTnTc a montré beaucoup de faux positifs chez les insuffisants rénaux chroniques terminaux (peu spécifique).

❖ La hsTnIc a été :

- Négative chez 87,5% des patients suivis pour IRCT sans aucune manifestation cardiaque.
- Positive chez 12,5% des patients suivis pour IRCT sans SCA.
- Ainsi, la hsTnIc avait moins de faux positifs que la hsTnTc.

C. TROPONINES ET INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

- ❖ Qu'elle est la meilleure des Troponines Hypersensibles chez les insuffisants rénaux chroniques terminaux: la hsTnTc, hsTnlc ?

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, la hsTnTc est plus élevé que la hsTnlc. L'incidence plus faible de l'élévation de la hsTnlc et l'absence d'expression de la hsTnlc dans les tissus non cardiaques [3, 27, 28] ont amené certains à suggérer que la Troponine I pourrait être un marqueur diagnostique et pronostique plus spécifique de la maladie cardiaque ischémique chez les patients ayant une insuffisance rénale [29–31]. Cependant, ce n'est pas le cas chez les patients sans insuffisance rénale, où deux méta-analyses [32, 33] ont démontré une capacité similaire de Tnlc et TnTc à prédire les événements indésirables. Plusieurs différences importantes dans la biologie cellulaire, la chimie des protéines et la méthode des tests entre les deux troponines rendent difficile la conclusion que la hsTnlc est plus spécifique au cœur que la hsTnTc dans le cadre de l'insuffisance rénale. Environ 7 % et 3,5 % de la TnTc et la Tnlc existent librement dans le cytoplasme du myocyte cardiaque, respectivement [34]. Le reste est lié au sarcomère. Cette distribution cellulaire détermine la cinétique de libération [35], les protéines cytosoliques libres étant libérées plus tôt. La teneur en TnTc par gramme de myocarde est environ deux fois supérieure à celle de Tnlc [36].

Les Troponine T et la I sont libérées sous différentes formes depuis les myocytes endommagés [41]. La Troponine T est libérée sous forme de complexes Tnlc–TnTc–TnCc intacts, de Troponine T libre et de fragments immuno réactifs plus petits. Cependant, la Troponine I n'est identifié que dans le complexe Tnlc–TnTc–TnCc intact et le complexe Tnlc–TnCc. En raison de son hydrophobie, la Troponine I libre peut se lier à d'autres surfaces et/ou protéines, masquant ainsi potentiellement ses épitopes antigéniques [37].

L'urémie augmente la concentration sérique libre et la clairance des médicaments à haute teneur en protéines, comme la fosphénytoïne [38]. Mais on ignore si l'urémie peut modifier la détection, la libération ou la clairance de différentes sous-unités de la troponine dans le sérum. Cela peut être particulièrement pertinent pour la Troponine I cardiaque liée aux protéines.

Une fois mise en circulation, la Troponine I cardiaque est susceptible de diverses modifications biochimiques, notamment la phosphorylation, l'oxydation et la protéolyse [37, 39, 40]. La protéolyse de la Troponine T cardiaque a été décrite dans une moindre mesure [39]. Ces modifications affectent l'interaction de la Troponine I avec d'autres molécules de troponine et modifient la reconnaissance par des anticorps monoclonaux, ce qui affecte la performance de l'essai [37, 39, 40].

Les effets spécifiques de l'insuffisance rénale sur la Troponine I cardiaque sont inconnus et les études caractérisant le profil biochimique des produits de dégradation de la troponine chez ces patients peuvent fournir des informations utiles. La Troponine I est peut-être plus sensible à la modification chimique et moins stable que la Troponine T dans la circulation des patients souffrant d'insuffisance rénale.

❖ **Origine de l'élévation des troponines cardiaques chez les insuffisants rénaux chroniques terminaux.**

" La myopathie urémique": Une source de troponine cardiaque T?

De nombreux chercheurs font l'hypothèse que la myopathie urémique pourrait être responsable d'une augmentation des troponines dans l'insuffisance rénale chronique terminale. L'hypothèse repose sur l'idée que l'urémie peut favoriser la réexpression de la TnT cardiaque à partir de fibres musculaires squelettiques endommagées ou régénérantes. En effet, le muscle squelettique des patients en IRCT présente des changements morphologiques significatifs à la microscopie électronique

et photonique [42]. Les premiers rapports décrivent des niveaux élevés de TnT sérique chez les patients suivis pour IRCT en l'absence d'ischémie myocardique [43, 44]. Ces rapports ont utilisé des tests TnT de première génération qui ont connu une réactivité croisée au TnT squelettique. Cependant, ni la Troponine I cardiaque ni aucun de ses isoformes n'ont été retrouvés dans le muscle squelettique [3, 27, 28].

Les perturbations métaboliques de l'insuffisance rénale chronique terminale pourraient-elles provoquer une réexpression des isoformes cardiaques de la TnT dans le muscle squelettique? Peut-être plus important encore, si la réexpression des isoformes cardiaques du TnT se fait dans le muscle squelettique, ces isoformes peuvent-elles être détectées dans le sérum de patients atteints d'insuffisance rénale par les tests sérologiques actuels utilisés pour le dosage de la TnT? À l'aide des techniques de réaction en chaîne par polymérase (PCR) ou de Western blot, certains groupes ont identifié des isoformes de TnT de type cardiaque et de l'acide ribonucléique messenger dans le muscle squelettique chez des patients atteints du IRCT [3, 27, 45, 46]. Cependant, les anticorps monoclonaux du TnT de deuxième génération ne détecteraient pas les isoformes cardiaques du TnT dans ces échantillons [27, 45]. Il n'y a pas d'association étroite entre l'augmentation du TnT cardiaque sérique et les modifications cliniques au cours de la myopathie urémique chez les patients atteints du IRCT [47]. En résumé, il n'y a pas suffisamment de données pour appuyer une source musculaire squelettique pour les élévations sérique du TnT cardiaque chez les patients insuffisants rénaux chroniques terminaux.

❖ Autres contributions potentielles à l'élévation de la troponine sérique. (Figure 3)

L'élévation chronique de la troponine sérique peut être le résultat de petites zones de nécrose myocardique cliniquement silencieuse. Il est possible que les patients atteints d'IRCT soient plus susceptibles de subir des épisodes répétés de micro-infarctus cliniquement silencieux secondaires à leur incidence élevée de maladies coronariennes.

Les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique ont souvent une hypertrophie ventriculaire gauche. La présence d'hypertrophie ventriculaire gauche est significativement corrélée à l'augmentation de la TnT chez les patients atteints d'IRCT sans ischémie myocardique aiguë [48]. Il est peu probable que l'élévation de la troponine sérique soit le résultat d'une diminution de la clairance par le rein défaillant. Le TnT libre et le TnT lié sont des molécules relativement grandes (respectivement 37 et 77 kDa), semblables en poids moléculaire à l'albumine (60 kDa), ce qui rend improbable que le rein soit responsable de leur clairance. Pendant la nécrose du myocarde, le taux d'élimination et la demi-vie apparente du TnI cardiaque sérique ne diffèrent pas significativement chez les patients ayant une fonction rénale normale et ceux avec une IRCT [49].

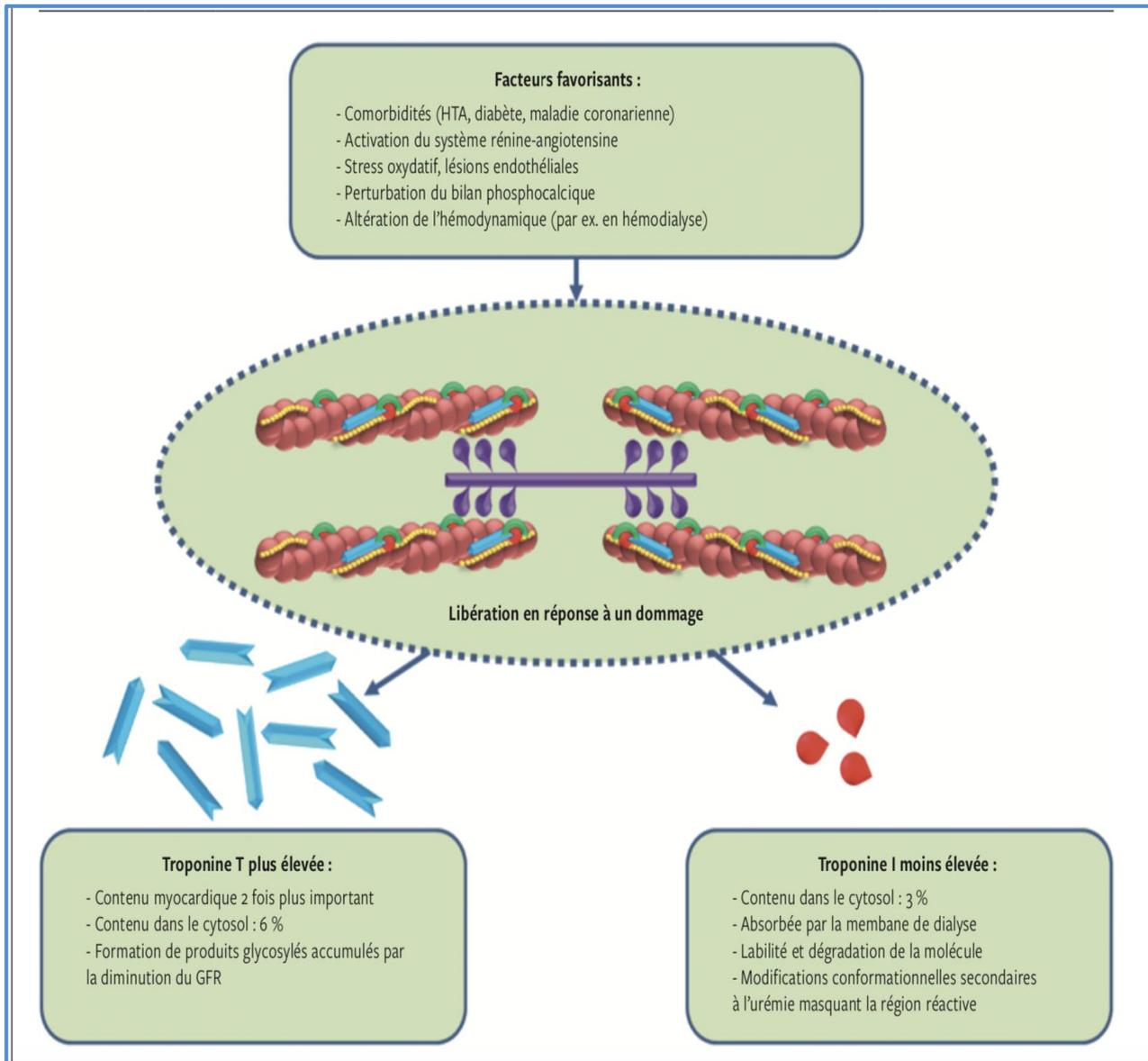


Figure 3: Mécanismes d'élévation des Troponines T et I dans l'IRCT.

CONCLUSION:

Les troponines ultrasensibles et leur mesure sériée ont permis d'améliorer la performance diagnostique pour l'infarctus du myocarde, surtout dans la phase précoce. Chez les patients souffrant d'IRCT, leur spécificité et leur valeur prédictive positive sont néanmoins diminuées en raison de leur élévation chronique fréquente. Après intégration de la clinique et de l'électrocardiogramme, une augmentation du seuil de positivité a été proposée chez ces patients.

En pratique, la différence entre les taux de hsTnTc et hsTnlc s'explique par leurs caractéristiques structurales et biochimiques. Aussi, le contenu myocardique de TnT est 2 fois supérieur à celui de la Tnl.

L'utilisation des troponines ultrasensibles afin d'évaluer le risque de Major Adverse Cardiac Event (MACE) et de mortalité chez les patients souffrant d'une IRCT n'est pas encore une démarche standardisée. Des études évaluant l'effet sur la mortalité d'une intervention préventive reposant sur les taux de troponine sont attendues dans un futur proche.

RÉFÉRENCES

- [1] Robbins MJ, Epstein EM, Shah S. Creatine kinase subform analysis in hemodialysis patients without acute coronary syndromes. *Nephron* 1997; 76:296 –9.
- [2] Jaffe AS, Ritter C, Meltzer V, Harter H, Roberts R. Unmasking artifactual increases in creatine kinase isoenzymes in patients with renal failure. *J Lab Clin Med* 1984; 104:193–202.
- [3] McLaurin MD, Apple FS, Voss EM, Herzog CA, Sharkey SW. Cardiac troponin-I, cardiac troponin-T, and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: evidence of cardiac troponin-T expression in skeletal muscle. *Clin Chem* 1997; 43:976– 82.
- [4] Bhayana V, Gougoulas T, Cohoe S, Henderson AR. Discordance between results for serum troponin T and troponin I in renal disease. *Clin Chem* 1995; 41:312–7.
- [5] Croitoru M, Taegtmeyer H. Spurious rises in troponin T in end-stage renal disease. *Lancet* 1995; 346:1558.
- [6] Escalon JC, Wong SS. False-positive cardiac troponin T levels in chronic hemodialysis patients. *Cardiology* 1996; 87:268–9.
- [7] 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
- [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] Coudrey L. The troponins. *Arch Intern Med* 1998; 158:1173–80.
- [15] 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.
- [16] 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(23):2427–63.
- [17] Chenevier–Gobeaux C, Meune C, Freund Y, Wahbi K, Claessens YE, Dou–menc B, et al. Influence of age and renal function on high–sensitivity cardiac troponin T diagnostic accuracy for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2013; 111(12):1701–7.
- [18] Flores–Solis LM, Hernandez–Dominguez JL. Cardiac troponin I in patients with chronic kidney disease stage 3 to 5 in conditions other than acute coronary syndrome. *Clin Lab* 2014;60(2):281–90.
- [19] Khan NA, Hemmelgarn BR, Tonelli M, Thompson CR, Levin A. Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end–stage renal disease: a

meta-analysis. *Circulation* 2005; 112(20):3088-96.

- [20] Bjurman C, Petzold M, Venge P, Farbemo J, Fu ML, Hammarsten O. High-sensitive cardiac troponin, NT-proBNP, hFABP and copeptin levels in relation to glomerular filtration rates and a medical record of cardiovascular disease. *Clin Biochem* 2015; 48(4-5):302-7.
- [21] Freda BJ, Tang WH, Van Lente F, Peacock WF, Francis GS. Cardiac troponins in renal insufficiency: Review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2065-71.
- [22] Dubin RF, Li Y, He J, et al. Predictors of high sensitivity cardiac troponin T in chronic kidney disease patients: A cross-sectional study in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC). *BMC Nephrology* 2013;14:229.
- [23] Katrukha A, Bereznikova A, Filatov V, Esakova T. Biochemical factors influencing measurement of cardiac troponin I in serum. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 1999;37:1091-5.
- [24] Capolaghi B et al. Recommandations sur la prescription, le dosage et l'interprétation des troponines cardiaques. *Ann Biol Clin* 2005 ; 63 (3) : 245-261.
- [25] Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: It's time to keep a scorecard. *Clin Chem* 2009;55:1303- 6.
- [26] 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.
- [27] Ricchiutti V, Apple FS. RNA expression of cardiac troponin T isoforms in diseased human skeletal muscle. *Clin Chem* 1999;45: 2129 -35.
- [28] Bodor GS, Porterfield D, Voss EM, Smith S, Apple FS. Cardiac troponin-I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. *Clin Chem* 1995;41:1710-5.

- [29] Martin GS, Becker BN, Schulman G. Cardiac troponin-I accurately predicts myocardial injury in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1709-12.
- [30] Apple FS, Sharkey SW, Hoefft P, et al. Prognostic value of serum cardiac troponin I and T in chronic dialysis patients: a 1-year outcomes analysis. *Am J Kid Dis* 1997;29:399-403.
- [31] McLaurin MD, Apple FS, Falahati A, Murakami MM, Miller EA, Sharkey SW. Cardiac troponin I and creatine kinase-MB mass to rule out myocardial injury in hospitalized patients with renal insufficiency. *Am J Cardiol* 1998;82:973-5.
- [32] Fleming SM, Daly KM. Cardiac troponins in suspected acute coronary syndrome: a meta-analysis of published trials. *Cardiology* 2001;95:66-73.
- [33] Olatidoye AG, Wu AHB, Feng YJ, Waters D. Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. *Am J Cardiol* 1998;81:1405-10.
- [34] Wu AHB, Feng YJ. Biochemical differences between cTnT and cTnI and their significance for diagnosis of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1998;19 Suppl N:N25-N29.
- [35] Bleier J, Vorderwinkler KP, Falkensammer J, et al. Different intracellular compartmentations of cardiac troponins and myosin heavy chains: a causal connection to their different early release after myocardial damage. *Clin Chem* 1998;44:1912-8.
- [36] Dean KJ. Biochemistry of troponin. In: Wu AHB, editor. *Cardiac Markers*. Totowa, NJ: Humana Press, 1998:193-204.
- [37] Katrukha AG, Bereznikova AV, Esakova TV, et al. Troponin I is released in bloodstream of patients with acute myocardial infarction not in free form but as complex. *Clin Chem* 1997;43:1379-85.
- [38] Dasgupta A, Havlik D. Elevated free fosphenytoin concentrations in uremic sera: uremic toxins hippuric acid and indoxyl sulfate do not account for the impaired

- protein binding of fosphenytoin. *Therapeutic Drug Monitoring* 1998;20:658-62.
- [39] Labugger R, Organ L, Collier C, Atar D, Van Eyk JE. Extensive troponin I and T modification detected in serum from patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;102:1221-6.
- [40] Bodor GS, Oakeley AE, Allen PD, Crimmins DL, Ladenson JH Anderson, Troponin I. phosphorylation in the normal and failing adult human heart. *Circulation* 1997;96:1495-500.
- [41] Wu AHB, Feng YJ, Moore R, et al. Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. *Clin Chem* 1998;44: 1198 -208.
- [42] Diesel W, Emms M, Knight BK, et al. Morphological features of the myopathy associated with chronic renal failure. *Am J Kid Dis* 1993;22:677-84.
- [43] Mair J, Wohlfarter T, Koller A, Mayr M, Artner-Dworzak E. Puschendorf Serum cardiac troponin T after extraordinary endurance exercise. *Lancet* 1992;340:1048.
- [44] Kobayashi S, Tanaka M, Tamura N, Hashimoto H, Hirose SI. Serum cardiac troponin T in polymyositis/dermatomyositis. *Lancet* 1992;340: 726.
- [45] Apple FS, Ricchiuti V, Voss EM, Anderson PAW, Ney A, Odland M. Expression of cardiac troponin T isoforms in skeletal muscle of renal disease patients will not cause false-positive serum results by the second generation cardiac troponin T assay. *Eur Heart J* 1998;19 Suppl N:N30-33.
- [46] Muller-Bardorff M, Hallermayer K, Schroder A, et al. Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T isoform: assay development and analytical and clinical validation. *Clin Chem* 1997; 43:458 -66.
- [47] Zumrutdal AO, Bakinen O, Ucan H, Atalay HV, Bodur H. Relation- ship between uremic myopathy and false-positive cardiac troponin T test. *Nephron* 2000;86:522-3.

- [48] Iliou MC, Fumeron C, Benoit MO, et al. Factors associated with increased serum levels of cardiac troponins T and I in chronic hemodialysis patients: chronic hemodialysis and new cardiac markers evaluation (CHANCE) study. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16: 1452-8.
- [49] Ellis K, Dreisbach AW, Lertora JJJ. Plasma elimination of cardiac troponin I in end-stage renal disease. *South Med J* 2001;94:993-6.