

INTERETS ET LIMITES DU DOSAGE DE LA TROPONINE DANS L'INFARCTUS DU MYOCARDE.

SEMRA K^(1,2), BELKACEM L^(1,2), BENLATRECHE C⁽²⁾.

1) Laboratoire de Biochimie, CHU Benbadis de Constantine.

2) Laboratoire de Recherche en Biologie et Génétique Moléculaire,
Faculté de Médecine, Université Constantine 3.

E-mail: karimasehra@yahoo.fr

RÉSUMÉ :

Actuellement, les troponines (Tn) sont les marqueurs les plus sensibles et les plus spécifiques des dommages myocardiques, représentant le «Gold Standard» du diagnostic et du pronostic des syndromes coronariens aigus (SCA). Le dosage immunologique de la troponine cardiaque a considérablement évolué. Les générations actuelles des tests disponibles ont une sensibilité analytique presque cent fois plus élevée qu'au moment de leur découverte. Toutefois, il n'existe pas de standardisation entre les différentes trousse de dosage. Le développement de nouvelles technologies permet le dosage de quantités infimes de troponines dites «ultra-sensibles (Tn Us) ou hypersensibles (Tn Hs)» ce qui rend l'identification des patients présentant un SCA plus facile. Cependant, son emploi dans la pratique clinique doit encore être optimisé en ce qui concerne l'importance du timing, l'interprétation des changements observés, l'utilisation d'algorithmes adaptés à la population testée, voire l'établissement de valeurs de références spécifiques pour le sexe et l'âge.

Mots clés: Troponines ultrasensibles, Syndrome coronarien aigu.

ABSTRACT: USES AND MISUSES OF TROPONIN DETERMINATION IN MYOCARDIAL INFARCTION.

Currently, troponins (Tn) are the most sensitive and specific markers of myocardial damage, representing the «Gold Standard» of the diagnosis and prognosis of acute coronary syndromes (SCA). The immunological assay of cardiac troponin has evolved considerably. The current generations of available tests have an analytical sensitivity nearly one hundred times higher than at the time of their discovery. However, there is no standardization between the different dosing kits. The development of new technologies allows the dosing of minute amounts of troponins called «ultra-sensitive (Tn Us) or hypersensitive (Tn Hs) troponins» which makes identifying patients with SCA easier. However, its use in clinical practice has yet to be optimized in terms of the importance of timing, the interpretation of observed changes, the use of algorithms adapted to the population tested, or even the establishment of specific reference values For sex and age.

Key words: Ultra-sensitive Troponins, Acute Coronary Syndrome.

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de décès dans le monde. Parmi lesquelles, la maladie coronarienne est associée à des taux élevés de mortalité et de morbidité. Les patients présentant une douleur thoracique représentent une proportion importante de motif d'admission dans un service d'accueil des urgences. Distinguer les patients souffrant d'un syndrome coronarien aigu (SCA) au sein des patients admis pour douleur thoracique est un défi diagnostique pour le médecin urgentiste, d'autant plus que les conséquences d'une erreur peuvent être sévères en termes de morbi-mortalité [1]. Le diagnostic des infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (IDM ST+) est le plus souvent aisé, mais celui des infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (IDM non ST+) reste un challenge pour le clinicien [2]. Les progrès des analyses chimiques ont permis le développement de nouveaux dosages qui ont modifié le diagnostic en cardiologie et augmenté l'implication de la biologie. Le premier marqueur proposé était le dosage de l'activité enzymatique Aspartate Aminotransférase (ASAT), puis, apparition de dosages plus cardiospécifiques tels que l'activité créatine kinase (CK). L'avènement des dosages immunologiques, a permis l'introduction du dosage massique de l'isoforme CK-MB puis celui des troponines (Tn) d'abord T puis I [3]. Actuellement, le biomarqueur de choix est la troponine cardiaque car il s'agit du marqueur le plus sensible et le plus spécifique [2]. Néanmoins, l'interprétation du dosage de la Tn doit s'intégrer dans un scénario clinique compatible avec le diagnostic du SCA. En effet, si l'élévation de la Tn est extrêmement spécifique de l'existence de dommage myocardique, elle ne témoigne pas pour autant de façon automatique d'une étiologie ischémique [4]. Avec l'émergence de nouvelles trousse de dosage des troponines, regroupées sous le terme de troponines «hypersensibles ou ultrasensibles», de récentes études ont révélé leur excellente performance dans le diagnostic des infarctus du myocarde non ST+ chez les patients souffrant de douleur thoracique, même lors des admissions précoces aux urgences [5]. Le gain de sensibilité diagnostique des troponines ultrasensibles a des conséquences sur leur usage en pratique courante. Les principales conséquences de cette évolution ainsi que les solutions envisagées sont abordées dans cet article.

STRUCTURE ET FONCTION DES TROPONINES

La troponine (Tn) est un complexe protéique constitutif des myofibrilles, contrairement à la myoglobine et à la CK-MB qui sont à plus de 90 % cytosoliques. Le filament fin du myocyte, régulateur de la contraction myocardique, est composé principalement de l'actine, de la tropomyosine (Tm) et du complexe des troponines. Le complexe des troponines se compose de trois protéines : les troponines I, C et T (figure 1) [6].

Il est exprimé de manière ubiquitaire et retrouvé en grande quantité dans l'atrium et le ventricule cardiaque. Ce complexe régule la contraction musculaire par l'interaction de l'actine et de la tropomyosine dans le muscle strié squelettique et cardiaque. Les trois sous-unités ont des rôles différents. La troponine C a une masse moléculaire de 18 kDa. Elle fixe le calcium grâce à quatre sites de fixation, ce qui induit un changement de conformation de la troponine I (TnI) sous une forme étirée. Elle module ainsi l'action de la TnI avec laquelle elle se complexe. Il n'existe qu'une seule isoforme de TnC et il n'y a pas de différence majeure entre les formes exprimées dans le muscle squelettique et le myocarde. Son dosage n'a donc pas d'intérêt dans le diagnostic des pathologies cardiaques. La troponine T (TnT) a une masse moléculaire de 37 kDa. Elle est constituée de 298 acides aminés. Elle est liée à la Tm alors que la TnI, régulatrice, est fixée au repos à l'actine et inhibe la fixation de l'actine et de la myosine. La fixation du calcium entraîne un changement de conformation de la tropomyosine et de la troponine, permettant la fixation de la tête de la myosine sur l'actine. Il existe des isoformes cardiaques (TnTc) et squelettiques de la TnT présentant une homologie de séquence d'acides aminés. La TnI fait partie du complexe régulateur qui règle l'interaction du complexe actine-myosine avec le complexe ATPasique du muscle strié. C'est une protéine myofibrillaire non globulaire mais linéaire avec cinq hélices α adoptant en solution une structure allongée [7]. La partie C-terminale de cTnI contient des régions spécifiques qui sont cruciales pour l'activité normale de la protéine, en particulier la relaxation cardiaque. Dans une partie de cTnI, il existe une région inhibitrice qui est la séquence minimale nécessaire à l'inhibition de l'activité ATPase d'actomyosine. Ce domaine comprend des résidus AA de 147 à 163 et se lie fortement à l'actine et le domaine N terminal de TnC régulant la liaison de Ca^{2+} à TnC [8]. La région entre les résidus aminoacides de 168 à 188 dans cTnI est un deuxième site de liaison d'actine qui se lie spécifiquement au filament d'actine-tropomyosine et est connu pour contribuer à l'activité inhibitrice de cTnI [9]. Le domaine C-terminal restant, 192 à 210 joue un rôle dans la stabilisation de la Tm dans le filament d'actine lors de l'activation de Ca^{2+} [10]. L'intégrité de la molécule cTnI est essentielle pour une conformation appropriée du complexe de troponine dans le myofilament et l'inhibition de l'activité ATPase d'actomyosine [11].

Place du dosage des troponines dans la biochimie cardiaque : L'aspartate transaminase (AST) est le premier biomarqueur utilisé dans le diagnostic d'IDM (figure 2) [12]. L'AST a été largement utilisée dans les années 60 et a été incluse dans la définition de l'IDM par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Cependant, l'AST n'est pas spécifique pour le muscle

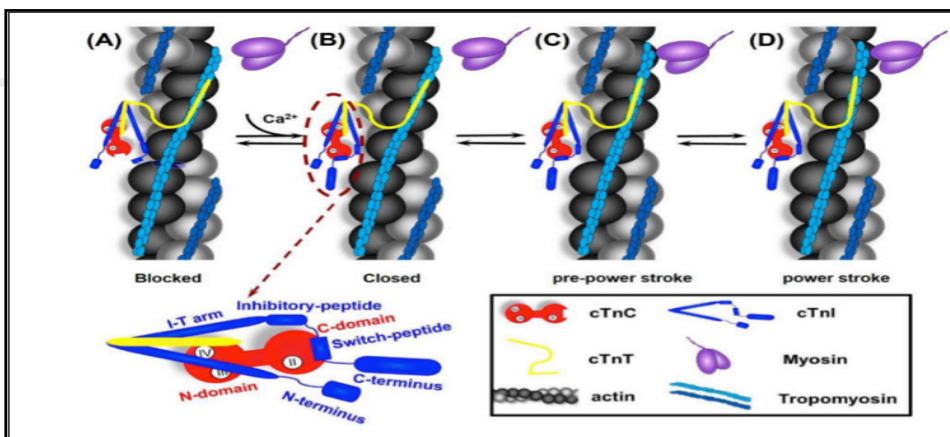


Figure 1. Structure et mode d'action des troponines [6].

Modèle de bande dessinée de la voie de signalisation pour l'activation des filaments minces. De gauche à droite: (A) En diastole (en l'absence de Ca^{2+}), cTnI existe dans sa conformation «fermée», et le peptide inhibiteur cTnI lie l'actine de manière étroite, inhibant l'interaction actin-myosine. (B) Dans la systole, la liaison Ca^{2+} au site II de cTnC induit une conformation «ouverte» et augmente l'interaction entre cTnC et cTnI switch-peptide, ce qui empêche le peptide inhibiteur adjacent de cTnI de se lier à l'actine. (C) Par conséquent, cela entraîne une augmentation de la mobilité de Tm, expose le site de liaison de myosine à l'actine et à la myosine faiblement interaction avec l'actine (coup de pré-puissance), et (D) Cette faible interaction pousse encore plus la Tm et la myosine se lie fortement avec l'actine, Permettant la formation de ponts croisés et forçant ainsi la génération (coup de puissance). Le fond gauche est le gros plan du complexe cTn avec l'étiquetage de la région spécifique de cTnC et cTnI.

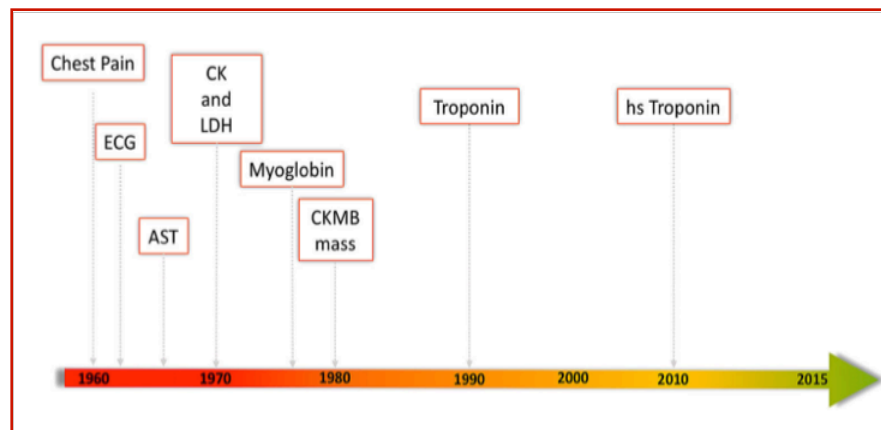


Figure 2. Evolution des biomarqueurs cardiaques utilisés dans le diagnostic de l'infarctus du myocarde [29].

cardiaque, et sa détection n'est donc pas spécifique pour les dommages cardiaques [13]. Au cours des années 70, deux autres biomarqueurs cardiaques étaient utilisés: la lactate déshydrogénase (LDH) et la créatine kinase (CK). Bien qu'aucun des deux n'est absolument spécifique pour le muscle cardiaque, la CK montre une meilleure spécificité que la LDH dans le contexte de l'IDM, en particulier chez les patients ayant d'autres comorbidités telles que les maladies musculaires ou hépatiques [14]. La myoglobine est une petite protéine globulaire trouvée dans le cœur et le muscle squelettique strié [15]. La première méthode pour détecter la myoglobine dans le sérum a été développée en 1978. La myoglobine augmente après une lésion aiguë du myocarde. Elle est devenue un biomarqueur cardiaque utile dans le diagnostic différentiel de l'IDM [16]. Par la suite, les avancées technologiques de l'électrophorèse ont permis la détection d'iso-enzymes spécifiques aux cellules cardiaques de la CK et de la LDH, en l'occurrence la CK-MB et la LDH 1 et 2 [17]. Le muscle cardiaque a des niveaux de CK-MB plus élevés (25-30%) par rapport au muscle squelettique (1%), qui est principalement composé de CK-MM. Ces tests ont joué un rôle important dans le diagnostic de l'IDM pendant deux décennies et ont été inclus comme l'un des critères diagnostiques par l'OMS en 1979 pour exclure l'IDM [18]. Cependant, le manque de spécificité et le taux élevé de résultats faussement positifs ont limité leur utilité. Un biomarqueur spécifique cardiaque était nécessaire. En 1965, un nouveau constituant protéique de l'appareil myofibrillaire cardiaque a été découvert, qui a ensuite été appelé la troponine [19]. À la fin des années 1990, un dosage radio-immunitaire sensible et fiable a été développé pour détecter la troponine sérique [20]. Ainsi, la CPK-MB et la myoglobine ayant eu leur heure de gloire, ont été devancées par les troponines (T et I) qui leur sont au moins égales, voire supérieures en termes de sensibilité et de spécificité [21-23] et dont l'élévation prédit de façon plus précise les événements cliniques ultérieurs [23]. Le test de la myoglobine comme marqueur précoce de la nécrose myocardique n'est plus recommandé, ni comme marqueur unique ni dans une stratégie multi-marqueurs [24, 25]. Les courbes classiques de libération des 4 principaux marqueurs sont représentées sur la figure 3 [26].

De nombreuses études ont montré que les troponines apparaissent dans le sérum 4-10 h après le début de l'IDM [27]. Les niveaux de troponine atteignent un pic de 12 à 48 h, mais restent élevés pendant 4 à 10 jours. La sensibilité de détection de la troponine T et I est proche de 100% lorsqu'elle est testée sur un échantillon reçu 6 à 12 h après l'apparition d'une douleur thoracique aiguë [28]. Par conséquent, dans le contexte de la douleur

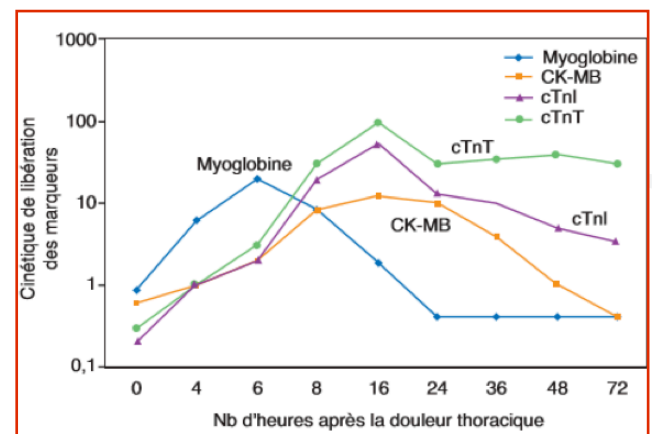


Figure 3. Cinétique moyenne de libération des marqueurs cardiaques [26].

thoracique aiguë et afin d'exclure de manière fiable l'IDM, les patients doivent avoir un dosage de troponine répété 6 à 12 h après l'évaluation initiale. A cet effet, les patients étaient de plus en plus admis dans des unités observationnelles de douleur thoracique [29].

EVOLUTION DES TECHNIQUES DE DOSAGE DES TROPONINES

Le premier dosage immunologique de la troponine cardiaque a été décrit par Cummins et al. en 1987 [30]. Plus de 20 ans plus tard, le dosage immunologique de la troponine cardiaque a considérablement évolué. Les générations actuelles des tests disponibles ont une sensibilité analytique presque cent fois plus élevée qu'au moment de leur découverte. Les tests de dosage utilisent des fragments de liaison d'antigène des portions de deux anticorps monoclonaux de la troponine cardiaque de souris, spécifiquement dirigés contre des épitopes de la région centrale de la troponine cardiaque humaine. Ces anticorps monoclonaux sont capables de reconnaître toutes les formes connues de troponine cardiaque circulant dans le sang. En outre, les anticorps utilisés doivent être spécifiques de l'isoforme cardiaque et ne doivent pas montrer de réactions croisées avec les isoformes retrouvées dans les muscles squelettiques [31]. A la différence des autres analyses biochimiques utilisant le 95^e percentile d'une population de référence (soit la moyenne + 2 écarts-types d'une répartition gaussienne des sujets sains), le seuil défini pour les troponines est le 99^e percentile (soit la moyenne + 3 écarts-types

d'une population normale). L'objectif de précision requis est d'observer une erreur maximale tolérable de 10% (CV 10%) à la valeur correspondant au 99^e percentile [32]. Les dosages des troponines de première génération dites «conventionnelles» sont caractérisés par une grande hétérogénéité de conception, chaque fournisseur ayant élaboré son propre dosage. Ces dosages diffèrent donc par le choix et le nombre d'anticorps, les différents épitopes reconnus, les calibrants utilisés et la nature des systèmes de détection utilisés. L'International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) avait entrepris depuis 2002, une démarche de standardisation des ces dosages [33]. A ce jour, les résultats de ces dosages sont non équivalents, non échangeables et les valeurs seuils sont non transposables. De plus, les premières générations de troponine se caractérisaient par des valeurs de 99^e percentile élevées, et/ou une imprécision importante à ce seuil, supérieur à 10%, ce qui se traduit par un ratio CV 10% / 99^e percentile élevé pour la totalité des tests. Les nouvelles générations de troponines dites «ultrasensibles Tn us» ou «hypersensibles Tn hs» sont nettement plus sensibles et plus précises d'un point de vue analytique [3]. Jusqu'à peu, la plupart des tests utilisés étaient incapables de détecter de façon fiable et reproductible des valeurs faibles de Tn (< 0,04 ng/mL). Plusieurs avancées technologiques récentes (diminution du bruit de fond par détection de fluorescence photonique, utilisation de nanoparticules permettant d'augmenter la surface d'interaction entre l'anticorps et l'antigène, augmentation des seuils de détections des Ac marquées...) ont permis de diminuer d'un facteur 10 à 50 les seuils de détection. Les tests les plus performants sont ainsi capables de détecter la Tn dans le sérum de sujets sains avec une valeur du 99^e percentile de 0,010 ng/mL et une limite de détection de 0,0005 ng/mL [34]. Selon les fournisseurs, les valeurs annoncées du 99^e percentile et celles des CV 10% sont désormais plus voisines. De plus, les tests dits «ultrasensibles», se caractérisent d'une part par une répartition plus «gaussienne» des valeurs normales et, d'autre part, par des valeurs des CV 10% très proches ou inférieures au 99^e percentile [3]. Les caractéristiques de sensibilité et de précision analytiques de différentes techniques de dosage des troponines conventionnelles et hypersensibles sont rapportées dans le tableau I [35].

INTERPRÉTATION DES DOSAGES DES TROPONINES

L'élévation de la troponine dans un contexte ischémique signe un infarctus du myocarde qui peut s'accompagner ou non d'une élévation du segment ST à l'électrocardiogramme (nécrose myocardique ST+ ou ST-). Les SCA sans élévation de troponine (ischémie liée à une rupture de plaque sans nécrose myocardique) sont nommés angors instables [36].

1. Troponines conventionnelles

L'une des limites des anciennes générations de troponines est la faible sensibilité diagnostique du premier dosage réalisé à l'admission [3]. Les élévations de la TnT ou de la TnI peuvent ne pas s'observer si le diagnostic est précoce (moins de deux heures après un événement ischémique) [37]. Les premiers travaux ont cité la réévaluation du dosage de la Tn 6 à 8 heures après la présentation du patient [38]. Sur la base de recherches supplémentaires concernant la libération et les mesures des troponines, plusieurs protocoles ont été proposés. Un délai de 2 à 3 heures pour la réévaluation peut être approprié chez certains patients [39]. L'évaluation de la douleur thoracique avec une troponine normale à 0 et 2 heures entraîne une diminution des temps d'exclusion sans augmentation significative des événements cardiaques majeurs par rapport à une série de mesure de

troponine «standard» à 0 h, suivie d'une seconde troponine à 6 et à 12 heures après une période d'observation [40]. Le diagnostic de nécrose impose un suivi prolongé des patients et des prises de sang répétées, alors que tout retard du diagnostic de nécrose ischémique peut avoir des conséquences potentiellement graves sur les patients qui se trouvent pendant plusieurs heures non traités de façon optimale. Par ailleurs, le temps nécessaire au diagnostic d'exclusion participe en routine à l'encombrement des services d'urgences avec un coût non négligeable [3, 37].

2. Troponines ultrasensibles

Les troponines ultra et hyper-sensibles ont une meilleure performance que les troponines conventionnelles dans le diagnostic des infarctus du myocarde, notamment à la phase précoce. En effet, une nette amélioration de la sensibilité et de la valeur prédictive négative est observée suite à l'utilisation de ces tests. Cependant, cette amélioration s'est accompagnée d'une diminution de la spécificité diagnostique au cours des infarctus du myocarde d'origine coronaire. Par conséquent, l'utilisation de la cinétique de la troponine a été proposée pour résoudre ce dilemme [35]. Ainsi, l'algorithme proposé par Thygesen et al. [24] prévoit qu'en cas de douleur thoracique, un deuxième prélèvement sanguin doit être obtenu 3 à 6 heures après le premier prélèvement. Le critère diagnostique d'un infarctus du myocarde est une augmentation > 50% pour une troponine initiale ≤ 99^{ème} percentile de la limite supérieure de référence et une augmentation > 20% pour une troponine initiale > 99^{ème} percentile de la limite supérieure de référence. La deuxième valeur doit également être supérieure au 99^{ème} percentile de la limite supérieure de référence (figure 4).

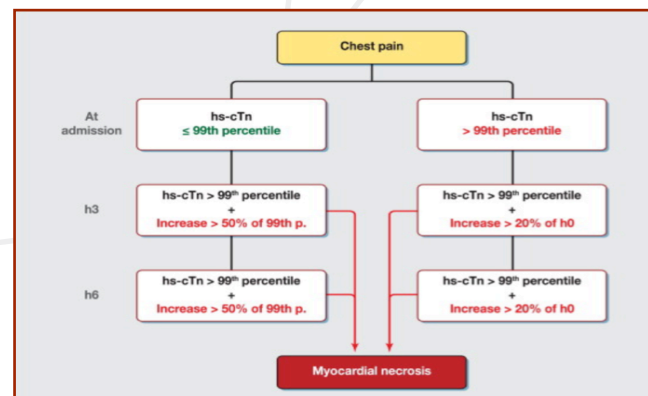


Figure 4. Algorithme d'interprétation de la troponine de haute sensibilité pour le diagnostic du syndrome coronarien aigu [24].

A ce jour, il n'existe pas de consensus concernant les seuils décisionnels et les algorithmes d'interprétation des troponines de hautes sensibilités dans le SCA. La difficulté de la standardisation des essais analytiques des Tn hs est liée aux différentes formes de troponines (libres, complexées, dégradées) libérées au cours de la nécrose myocardique; aux modifications post-translationnelles de la Tn qui pourraient altérer la reconnaissances des épitopes; à la conception des anticorps; à un établissement correct du 99^{ème} percentile et aux critères de choix de la population de référence [41]. A cet effet, plusieurs études ont évalué des algorithmes intégrant des cinétiques de troponine de plus en plus courtes. Les guidelines de 2015 de l'European Society of Cardiology (ESC) proposent des algorithmes respectivement de 0-3h et de 0-1h, basés sur l'examen clinique du patient, l'ECG et les trousses de Tn hs utilisées [42]. Actuellement, des algorithmes de Tn hs adaptés aux patients atteints de dysfonction rénale sont en cours d'évaluation et de validation. Il est à noté

que l'interprétation des valeurs de Tn hs reste difficile chez ces patients qui ont un taux plasmatique de Tn hs habituellement plus élevé que celui des sujets sains et qui sont à un haut risque d'IDM [43, 44]. Enfin, les tests POC (Point-of-care) de troponine sont proposés sur des systèmes portables de diagnostic sur site. Ces tests ne nécessitent aucune préparation d'échantillons et permettraient un gain de temps considérable pour le diagnostic et la décision thérapeutique de l'IDM [41]. Cependant, à l'heure actuelle, la majorité des tests POC cTn présentent l'inconvénient d'une sensibilité beaucoup plus faible que les tests de référence. De plus, les performances diagnostiques de ces tests n'ont pas été suffisamment approfondies pour permettre une mise en œuvre correcte et sûre dans des algorithmes de diagnostic dans un service d'urgence [42].

CONCLUSION

La Tn hs est actuellement le biomarqueur de choix dans le diagnostic et le suivi thérapeutique du syndrome coronarien aigu. Il s'agit d'un prédicteur indépendant et puissant des événements ischémiques du myocarde. Cependant, les critères diagnostiques de l'IDM vont au delà de la simple référence à des valeurs normales de la troponine. En effet, les troponines sont spécifiques aux lésions du tissu cardiaque et non pas à l'IDM. D'autre part, les interférences des tests analytiques peuvent entraîner des résultats faussement positifs ou faussement négatifs. De ce fait, la notion de cinétique de la troponine devient plus informative et les résultats doivent toujours être interprétés dans le contexte clinique et les résultats de l'ECG et de l'imagerie médicale. L'intégration d'algorithmes adaptés a permis de révolutionner les diagnostics d'IDM, d'améliorer les traitements des patients et de réduire les coûts médicaux. Récemment, des tests POC de troponine, effectués sur site, conçus pour une évaluation rapide des patients pré-hospitalisés et hospitalisés ont été proposés. Toutefois, ces tests ne sont pas encore validés pour un usage aux services d'urgences. Enfin, et compte tenu de la diversité des tests non standardisés sur le marché, il convient aux biologistes et aux cliniciens de collaborer efficacement afin de mieux comprendre comment utiliser ces tests en pratique de routine.

RÉFÉRENCES

- Müller C. New ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Swiss Med. Wkly.* 2012;142:w13514.
- Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *New England Journal of Medicine.* 2009;361(9):858-67.
- Lefèvre G., Hammoudi N. Troponines ultra/hypersensibles: «le nec plus ultra»? *Spectra Biologie.* 2010; 179:34-42.
- Morel O. Troponine ultrasensible : où s'arrêter ? *réalités Cardiologiques.* Juin 2011; 178: 35-38.
- Freund Y, Chenevier-Gobeaux C, Bonnet P, Claessens Y-E, Allo J-C, Doumenc B, et al. High-sensitivity versus conventional troponin in the emergency department for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Crit Care.* 2011;15(3):147.
- Cheng Y and Regnier M. Cardiac Troponin Structure-Function and the Influence of Hypertrophic Cardiomyopathy Associated Mutations on Modulation of Contractility. *Arch Biochem Biophys.* 2016 July 1; 601: 11-21.
- Gaillard O. Les troponines. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée.* 2002; (17): 297-301.
- Rieck D. C., Dong W. J. Conformational states and behavior of the heterotrimeric troponin complex, in *Troponin, Regulator of Muscle Contraction*, ed Jin J. P. (New York, NY: Nova Science Publishers, Inc) 2014; 91-125.
- Tripet B, Van Eyk JE, Hodges RS. Mapping of a second actin-tropomyosin and a second troponin C binding site within the C terminus of troponin I, and their importance in the Ca²⁺-dependent regulation of muscle contraction. *J Mol Biol.* 1997 Sep 5; 271(5):728-50.
- Galińska A, Hatch V, Craig R, Murphy AM, Van Eyk JE, Wang CL, Lehman W, Foster DB. The C terminus of cardiac troponin I stabilizes the Ca²⁺ activated state of tropomyosin on actin filaments. *Circ Res.* 2010 Mar 5; 106(4):705-11.
- Liu X., Zhang L., Pacciulli D., Zhao J., Nan C. Shen W., Quan J., Tian J and Huang X. Restrictive Cardiomyopathy Caused by Troponin Mutations: Application of Disease Animal Models in Translational Studies. *Front physiol.* 2016; 7:62.
- LaDue JS, Wroblewski F, Karmen A. Serum glutamic oxaloacetic transaminase activity in human acute transmural myocardial infarction. *Science.* 1954; 120:497-499.
- World Health Organization Expert Committee. Hypertension and coronary heart disease: classification and criteria for epidemiological studies. First report of the expert committee on cardiovascular diseases and hypertension. WHO Tech Rep Ser. 1959; 168.
- Panteghini M. Enzyme and muscle diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 1995; 7:469-474.
- Danese E, Montagnana M. An historical approach to the diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016; 4:194.
- Gibler WB, Gibler CD, Weinshenker E et al. Myoglobin as an early indicator of acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med.* 1987; 16:851-856.
- Dolci A, Panteghini M. The exciting story of cardiac biomarkers: from retrospective detection to gold diagnostic standard for acute myocardial infarction and more. *Clin Chim Acta.* 2006; 369:179-187.
- World Health Organization. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. *Circulation.* 1979; 59:607-609.
- Ebashi S, Kodama A. A new protein factor promoting aggregation of tropomyosin. *J Biochem.* 1965; 58:107-108.
- Katus HA, Remppis A, Looser S et al. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol.* 1989; 21:1349-1353.
- Collinson P., Stubbs P., Kessler A. for the Multicenter Evaluation of Routine Immunoassay of Troponin T study (MERIT). Multicenter evaluation of the diagnostic value of cardiac troponin T, CK-MB mass, and myoglobin for assessing patients with suspected acute coronary syndromes in routine clinical practice. *Heart.* 2003; 89: 280-6.
- Fesmire E., Christenson R., Fody E., Feintuch T. Delta creatine kinase-MB outperforms myoglobin at two hours during the emergency department identification and exclusion of troponin positive non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Emerg Med.* 2004; 44: 12-9.
- De Filippi C., Tocchi M., Parmar R. et al. Cardiac Troponin T in chest pain unit patients without ischemic electrocardiographic changes: angiographic correlates and long-term clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 1827-34.
- Thygesen K, Mair J, Giannitsis E et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2012;

33:2252–2257.

25. Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjöld A, Lindahl B. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *Am Heart J.* 2004; 148:574–581.

26. Morrow D., Cannon C., Jesse R et al. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2007; 115: e356–e375.

27. Jaffe AS, Landt Y, Parvin CA et al. Comparative sensitivity of cardiac troponin I and lactate dehydrogenase isoenzymes for diagnosing acute myocardial infarction. *Clin Chem.* 1996; 42:1770–1776.

28. Balk EM, Ioannidis JP, Salem D et al. Accuracy of biomarkers to diagnose acute cardiac ischemia in the emergency department: a meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2001; 37:478–494.

29. Garg P, Morris P, Fazlanie AL, Vijayan S, Dancso B, Ghosh Dastidar A et al. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Intern Emerg Med.* 2017; 12:147–155.

30. Cummins B, Auckland ML, Cummins P. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1987 Jun;113(6):1333–44.

31. Apple FS, Collinson PO. For the IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. Analytical Characteristics of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays. *Clinical Chemistry.* 2011 Sep;58(1):54–61.

32. Panteghini M., Gerhardt W., Appel FS., Dati F., Ravkilde J., Wu AH. Quality specifications for cardiac troponin assays, *Clin Chem. Lab. Med.*, 2001, 39, 175–179.

33. Bunk DM et Welch MJ. Characterization of new certified reference material for human cardiac troponin I. *Clin. Chem.*, 2006, 52, 212–219.

34. Wu A., Jaffe A. The clinical need for high-sensitivity cardiac troponin assays for acute coronary syndromes and the role for serial testing. *Am Heart J.* 2008; 155: 208–214.

35. Chenevier-Gobeaux C., Bonnefoy-Cudraz E, Charpentier S., Dehoux M., Lefèvre G., Meune C., Ray P. For the SFBC, SFC, SFMU 'Troponins' workgroup. High-sensitivity cardiac troponin assays: Answers to frequently asked questions. *Archives of Cardiovascular Disease.* 2015; 108, 132–149.

36. Panteghini M., Pagani F., Yeo KT., Apple FS., Christenson RH., Dati F., Mair J., Ravkilde J., Wu AH. Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage of the IFCC, Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low range concentrations. *Clin. Chem.* 2004; 50: 327–332.

37. William R. Fox, Deborah B. Diercks. Troponin assay use in the emergency department for management of patients with potential acute coronary syndrome: current use and future directions. *Clin Exp Emerg Med.* 2016;3(1):1–8.

38. Lewandrowski K, Chen A, Januzzi J. Cardiac markers for myocardial infarction. A brief review. *Am J Clin Pathol* 2002;118 Suppl:S93–9.

39. Collinson P. Detecting cardiac events: state-of-the-art. *Ann Clin Biochem* 2015;52 (Pt 6):702–4.

40. Than M, Aldous S, Lord SJ, et al. A 2-hour diagnostic protocol for possible cardiac chest pain in the emergency department: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2014;174:51–8.

41. Hof D et von Eckardstein A. High-Sensitivity Troponin Assays in Clinical Diagnostics of Acute Coronary Syndrome. *Methods Mol Biol.* 2019;1929:645–662.

42. Roffi M, Patrono C, Collet J-P et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2016; 37:267–315.

43. Twerenbold R, Badertscher P, Boeddinghaus J et al. 0/1-Hour triage algorithm for myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation.* 2018; 137:436–451.

44. Gunsolus I, Sandoval Y, Smith SW et al. Renal dysfunction influences the diagnostic and prognostic performance of high-sensitivity cardiac troponin I. *J Am Soc Nephrol.* 2018; 29:636–643.

Tableau I. Caractéristiques analytiques de différentes trousse de dosage de la troponine [35].

Fournisseur	Analyseur	LoB	LoD	LoQ	99 ^e percentile	CV au 99 ^e percentile
Techniques conventionnelles						
Abbott	AxSYM	0,020µg/L	0,040µg/L	NA	0,160µg/L	14%
ARCHITECT	<0,010µg/L	NA	0,032 µg/L	0,028µg/L	14%	
i-STAT	0,020µg/	0,100µg/L		0,080µg/L	17%	
Aleré	Triage Cardio3	0,002µg/L	0,010µg/L	0,040µg/L	0,020µg/L	17%
Beckman	Access Accu	0,010µg/L	NA	0,060µg/L	0,040µg/L	14%
bioMérieux	VIDAS Ultra	<0,010µg/L	<0,010µg/L	0,110µg/L	0,010µg/L	28%
Radiometer	AQT90 TnT	NA	0,008µg/L	0,026µg/L	0,017µg/L	15%
AQT90 TnI	NA	0,010µg/L	0,039µg/L	0,023µg/L	17%	
Response Biomedical	RAMP	0,030µg/L	0,030µg/L	0,210µg/L	0,100µg/L	20%
Siemens	Dimension RxL	0,040µg/L	NA	0,140µg/L	0,070µg/L	15-22%
IMMULITE	0,100µg/L	NA	0,220µg/L	0,190µg/L	11%	
Tosoh	AIA II 2G	0,060µg/L	NA	NA	0,060µg/L	9,0%
Techniques hautement sensibles						
Abbott	ARCHITECT	1,3ng/L	1,9 ng/L	4,7ng/L	26,2 ng/L	4,0%
Beckman Coulter	Access 2 ng/L	2 ng/L	3 ng/L	8,6 ng/L	8,6 ng/L	10%
Mitsubishi	PATHFAST	2 ng/L	8 ng/L	14 ng/L	29 ng/L	5,0%
Ortho Clinical Diagnostics	VITROS Eci	7 ng/L	12 ng/L	34 ng/L	34 ng/L	10%
Roche Diagnostics	Elecsys/Modular	3 ng/L	5 ng/L	13 ng/L	14 ng/L	9,0%
Siemens Healthcare	ADVIA Centaure	6 ng/L	NA	30 ng/L	40 ng/L	9,0%
Vista	15 ng/L	NA	45 ng/L	45 ng/L	10%	
Vista HS		0,5 ng/L	3 ng/L	9 ng/L	5,0%	
Stratus CS	30 ng/L	NA	60 ng/L	70 ng/L	00%	
Dimension EXL	10 ng/L	17 ng/L	50 ng/L	56 ng/L	10%	
Tosoh	AIA 3G	8 ng/L	20 ng/L	35 ng/L	40 ng/L	NA

CV: Coefficient de variation, LoB: Limite du Blanc, LoD: Limite de détection, LoQ: Limite de quantification, NA: Non Applicable.