



## Un point sur les dosages de troponine de haute sensibilité



Dr. Guillaume LEFÈVRE\*

L'apport de la biologie pour le diagnostic de l'infarctus du myocarde a connu une nouvelle avancée avec le développement de réactifs pour le dosage de troponine dits de haute sensibilité.

À l'occasion de la mise sur le marché par les laboratoires ABBOTT du réactif Troponine I stat hs ARCHITECT, nous avons demandé au Docteur Guillaume Lefèvre, du laboratoire de biochimie de l'hôpital Tenon à Paris, de nous faire un point sur l'intérêt de ces dosages.

### **Spectra Biologie : Quels sont à vos yeux les principaux enjeux auxquels doivent répondre les dosages de troponine de haute sensibilité ?**

La prise en charge des patients présentant une suspicion de Syndrome Coronarien Aigu (SCA) est un des principaux défis en cardiologie et en médecine d'urgence, car les douleurs thoraciques sont un motif fréquent de consultation. La prise en charge est basée sur l'anamnèse, les données électrocardiographiques et le dosage des biomarqueurs de nécrose. Depuis les recommandations ESC-ACC de 2000 (confirmées en 2007 pour aboutir en 2012 à la 3<sup>ème</sup> définition universelle de l'infarctus du myocarde), le biomarqueur de référence est le dosage de la troponine [1]. Le diagnostic d'infarctus du myocarde (IDM) est basé sur une variation de ce marqueur dans un contexte ischémique avec au moins une valeur au-delà de la valeur du 99<sup>e</sup> percentile d'une population saine. La définition ESC 2012 classe les IDM en 5 types, le type 1 correspondant à l'IDM « classique », la rupture de la plaque athéromateuse et le type 2, l'IDM dont la cause inaugurale est différente de l'atteinte coronaire et plutôt liée à un déséquilibre demande/fourniture en oxygène. Depuis 2001, lorsque l'IFCC a décidé que l'objectif de précision à atteindre pour les dosages de troponine était un CV de 10% au seuil décisionnel, un progrès constant dans les dosages de troponine a été réalisé. Ces progrès sont caractérisés ces dernières années par la mise au point de dosages de troponine de haute sensibilité, d'abord prototypes, puis progressivement mis en routine. Les enjeux de l'utilisation de ces nouveaux dosages sont à la fois analytiques mais bien évidemment aussi cliniques. Depuis les années 2005, les améliorations analytiques des dosages de troponine ont eu pour conséquence une augmentation de la sensibilité diagnostique allée à une augmentation de la précision. L'amélioration de la précision est la conséquence de performances analytiques accrues grâce à une augmentation de l'affinité des anticorps de capture, de l'augmentation des concentrations en anticorps de détection, des modifications des compositions des tampons d'incubation etc., se traduisant par une plus forte capacité de détection, multipliée par un facteur 4 à 10 par rapport aux anciens tests.

### **Spectra Biologie : Comment est défini le seuil décisionnel de la troponine HS ?**

Selon les recommandations ESC 2012, le seuil décisionnel choisi est le 99<sup>ème</sup> percentile d'une population saine [1]. D'un point de vue pratique, il y a une absence de consensus à propos du type et du nombre de sujets à considérer pour constituer une population de référence. Souvent, il n'y a pas

de critères prédéfinis pour établir un ou des critères d'exclusion de la population de référence. Il a été cependant démontré d'une part que de nombreux covariants pouvaient influencer sur la valeur du 99<sup>ème</sup> percentile (sexe, âge, fonction rénale, atteinte(s) cardiaque(s), etc.), que leurs influences n'étaient pas pondérées de la même manière pour les différents dosages. Plus les critères de sélection sont stricts, plus les valeurs calculées du 99<sup>ème</sup> percentile « diminuent ». L'établissement de critères stricts et la constitution d'un pool commun pour déterminer la valeur du 99<sup>ème</sup> percentile des différents dosages serait évidemment souhaitable [2]. Dans l'attente de sa réalisation, chaque laboratoire pourra vérifier ses valeurs usuelles selon les recommandations habituelles et en première approche considérer les valeurs indiquées par les fournisseurs des différentes trousse.

### **Spectra Biologie : Quels sont les critères d'utilisation des troponines hypersensibles ?**

La littérature utilise différents qualificatifs se référant aux dosages des troponines. Le terme « dosage de haute sensibilité » est celui retenu pour qualifier un dosage démontrant à la fois une précision importante (CV<10%) au seuil décisionnel du 99<sup>ème</sup> percentile et une quantification d'au moins 50 % des sujets sains [3].

Afin d'augmenter l'efficacité diagnostique du dosage de la troponine et pour tenir compte de sa cinétique « tardive » dans les premières heures de nécrose, il a été préconisé de réaliser un « cycle de troponine » de 2 dosages (3 dosages éventuellement [1,2]). En effet, le gain de sensibilité se traduisant par une perte de spécificité, une répétition des dosages est préconisée. Le délai de ce cycle a initialement été décrit avec un redosage à 6 heures et peut être diminué à 3 heures grâce « aux dosages de haute sensibilité ». Il est préconisé soit dans le diagnostic d'exclusion soit dans la sélection des sujets à risque.

La prise en charge trop tardive de patients avec suspicion de SCA augmente le risque de mortalité et de morbidité, en particulier chez les patients atteints de pathologies coronariennes préexistantes. D'autre part, tout retard de l'orientation des patients entraîne un encombrement des Urgences avec pour corollaire une augmentation de l'anxiété et du risque du patient.

L'intérêt de ces nouveaux dosages est de pouvoir théoriquement détecter des « microlésions » que ne pouvaient « voir » les dosages « classiques ». Cette nouvelle échelle de valeur des troponines devra être intégrée dans la prise en charge de nouvelles pathologies qui n'étaient auparavant pas ou peu détectées. Mais, le manque de standardisation entre les

\* G.H.U. Hôpital TENON – Service de Biochimie et Hormonologie – 4 rue de la Chine – 75970 PARIS CEDEX 20

techniques, le comportement différent de la TnT et la Tnl, en partie dû à la répartition différente des pools cellulaires rendent problématique un transfert des conclusions obtenues avec un dosage à un autre, sans une validation clinique préalable.

#### **Spectra Biologie : Comment interpréter des variations de concentration en troponines ?**

Dans un tableau clinique de douleur thoracique ou en cas de suspicion de SCA, les recommandations de l'ESC 2012 utilisant les dosages troponines hs préconisent un suivi « cinétique » de la troponine avec un dosage à l'admission et à 3 heures et optionnel à 6h [1, 4]. Les controverses actuelles tiennent au choix d'un seuil de variation utilisable pour les Troponine hs en terme qualitatif (variation relative ou absolue) et quantitatif (valeur limite de variation). Il importe de se souvenir que la libération des biomarqueurs cardiaques dans le sang circulant dépend du flux de perfusion de la lésion. En conséquence, les cinétiques de troponine seront différentes si l'atteinte cardiaque est ou non éloignée de la zone de perfusion (artère occluse sans circulation collatérale), ce qui contribue pour une même pathologie à expliquer les différentes variations observées. La mesure de la variation de la troponine hs en fonction du temps augmente la spécificité pour le diagnostic de nécrose cardiaque. D'un point de vue clinique, le calcul du taux de changement critique, (Reference Change Value ou RCV) chez les sujets sains pour la Tnl hs Architect indique à court terme qu'une augmentation maximale de 54 % ou une diminution maximale de -35 % peut être observée [5].

Les points clés de l'interprétation de la valeur de la troponine hs sont donc :

1°) la valeur du résultat comparée au seuil décisionnel du 99<sup>e</sup> percentile.

2°) l'évolution de la valeur de la troponine au cours des dosages répétés ;

le cas d'une valeur Tnl hs initiale normale, une variation au bout de 3 h de plus de 50 % avec une valeur de troponine > 99<sup>e</sup> percentile est considérée comme indicatrice de nécrose cardiaque.

Dans le cas d'une valeur Tnl hs à l'admission supérieure au 99<sup>e</sup> percentile, une variation de 20 % associée à une valeur de H3 supérieure au 99<sup>e</sup> percentile est considérée comme évocatrice d'une nécrose cardiaque.

Il n'y a pas de consensus en ce qui concerne le calcul et l'interprétation des variations de troponine hs. Comme indiqué par Apple et al., ces critères doivent être validés avec les différents dosages [3]. Pour certains auteurs une interprétation des variations doit être basée sur les variations absolues (en ng/l) alors que d'autres auteurs préconisent la variation en valeur relative (en %). Les variations absolues seraient plus pertinentes dans la zone des concentrations basses [2].

#### **Spectra Biologie : Quelles sont les recommandations applicables au dosage de la Troponine I STAT hs Architect ?**

D'un point de vue analytique et selon les indications du fournisseur, que nous avons pu vérifier, la limite de détection de la trousse STAT Troponine I hs Architect est < 1,3 ng/l, la limite de blanc < 1,9 ng/l, la sensibilité fonctionnelle (CV 10 %) de l'ordre de 5 ng/l. Selon les publications, le 99<sup>e</sup> percentile

se situe entre 32 et 34 ng/l (chez l'Homme), 15 et 18 ng/l (chez la Femme) soit 23 à 25 ng/l (dans la population générale). La Troponine I hs Architect est quantifiable chez 88 à 96 % des sujets sains [3,6,7]. Le dosage de la Troponine I hs Architect ne subit pas l'interférence de l'hémolyse, de l'ictère ou de la lipémie [6].

Il importe de rappeler que toute valeur de Tnl hs élevée au-delà du 99<sup>e</sup> percentile est évocatrice d'une atteinte cardiaque mais ne préjuge pas du mécanisme de son augmentation. Cependant, toute augmentation de la troponine qu'elle soit ou non hs est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire.

D'un point de vue clinique, en cas de suspicion de SCA, le dosage à l'admission de la Tnl hs Architect, au seuil de 30 ng/l montre une sensibilité de 82 %, une spécificité de 92 %, une VPN de 95 % et une VPP de 75 %. Renouvelé 3h plus tard, la sensibilité est de 98 %, la spécificité de 90 %, la VPN de 99 % et la VPP de 75 % [8].

#### **Conclusions et perspectives**

Tout résultat de troponine doit être interprété dans le contexte clinique de sa prescription. Une augmentation de ce marqueur, en absence d'ischémie évidente doit faire rechercher une étiologie d'atteinte cardiaque autre que l'IDM. Les cliniciens doivent avoir conscience que l'avantage d'une prise en charge avec un cycle de 3 h aux urgences peut être contrebalancé par une inclusion accrue de patients non aigus mais dont le pronostic est généralement défavorable. La VPN de la Tnlc Architect Tnl hs est de 99 % à 3 heures ce qui permet d'exclure les patients ne présentant pas d'atteinte myocardique. L'utilisation des paramètres complémentaires est un champ d'étude important mais leur intérêt diagnostique reste à démontrer.

#### **BIBLIOGRAPHIE**

- (1) THYGESEN K, ALPERT JS, JAFFE AS, SIMOONS ML, CHAITMAN BR, WHITE HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for Universal Definition of Myocardial Infarction; Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 16;60(16):1581-98. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.001.
- (2) KORLEY FK, JAFFE AS. Preparing the United States for high-sensitivity cardiac troponin assays. *Am Coll Cardiol*. 2013;61:1753-8.
- (3) APPLE F, COLLISON. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2012 ; 58 : 54-61. *Eur Heart J*. 2012 Sep;33(18):2252-7. Epub 2012 Jun 21.
- (4) THYGESEN K, MAIR J, GIANNITSIS E *et al*. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2012;33:2252-7.
- (5) NORDENSKJÖLD AM, AHLSTRÖM H, EGGERS KM, FRÖBERT O, JAFFE AS, VENGE P, LINDAHL B. Short- and long-term individual variation in cardiac troponin in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chem*. 2013 Feb;59(2):401-9. doi: 10.1373/clinchem.2012.191700.
- (6) Fiche technique Troponine I STAT HS Architect ref. B3P252, document Abbott.
- (7) APPLE FS, LER R, MURAKAMI MM. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clin Chem*. 2012 Nov;58(11):1574-81. doi: 10.1373/clinchem.2012.192716.
- (8) KELLER T *et al*. Serial Changes in Highly Sensitive Troponin I Assay and Early Diagnosis of Myocardial Infarction. *JAMA* 2011 ; 306 : 2684-93.