

La Troponine de haute sensibilité au cœur du dialogue Cliniciens Biologistes



Le 1^{er} avril dernier, la société Abbott Diagnostics et Spectra Biologie invitaient biologistes et cliniciens à débattre de la mise en place et des évolutions apportées par les dosages de Troponine de haute sensibilité. Les échanges entre les participants ont reflété la richesse du dialogue cliniciens–biologistes au service d'un véritable diagnostic coopératif. **Delphine Collin-Chavagnac**, Praticien Hospitalier Biologiste au CHU de Lyon, **Eric Bonnefoy**, Médecin Hospitalier Cardiologue responsable des Urgences à l'Hôpital Cardiologique du CHU Lyon Est, **Guillaume Lefèvre**, Praticien Hospitalier Biologiste à l'Hôpital Tenon à Paris, **Patrick Ray** Médecin Hospitalier responsable des Urgences à l'Hôpital Tenon à Paris et **Gaspard Beaune**, Praticien Hospitalier Biologiste au CH d'Annecy ont partagé leurs expériences.

Spectra Biologie : La Troponine est le marqueur de référence de la nécrose cardiaque. Guillaume Lefèvre, pouvez-vous expliquer pourquoi ?



Guillaume Lefèvre

Guillaume Lefèvre : D'un point de vue strictement biologique, la Troponine est bien le marqueur de référence de la nécrose cardiaque, comme l'ont démontré toutes les études réalisées depuis 1990. Par rebond, il entre dans la re-définition de l'infarctus du myocarde (IDM)

en 2000. L'IDM est défini comme une variation (augmentation ou diminution) de la Troponine dans un contexte clinique qui est celui de l'ischémie. Le dernier consensus de 2012 détermine 5 types d'IDM qui sont basés sur l'utilisation de la Troponine, avec différents seuils d'une part et différents contextes cliniques d'autre part. L'autre notion de la définition universelle de l'IDM est d'utiliser comme seuil décisionnel, une valeur cible qui est le 99^e percentile d'une population normale. Nous en sommes actuellement à la 3^{eme} définition dite universelle de l'IDM, dans un consensus ESC (European Society of Cardiology) – ACCF (American College Cardiology) et AHA (American Heart Association) publié en août 2012. C'est l'une des pathologies dans lesquelles la biologie joue un rôle prépondérant.

Une très bonne qualité analytique

Spectra Biologie : Cette qualité de « marqueur de référence » est-elle encore renforcée par l'amélioration de la sensibilité du test ?

G. Lefèvre : C'est le marqueur de référence parce qu'il est à la fois sensible et spécifique. Les tests d'immuno dosages de la Troponine sont conçus pour ne doser que les molécules issues d'une nécrose cardiaque. C'est vrai pour tous les dosages de Troponines actuellement commercialisées qui appartiennent à deux familles : la Troponine dite I et la Troponine dite T.

Spectra Biologie : Dispose-t-on actuellement d'une définition de la Troponine HS ?

G. Lefèvre : Initialement, la notion d'hypersensibilité a été apportée par les fournisseurs de réactifs. Un progrès analytique est donc à la base de la définition de la Troponine Hautement Sensible (HS). Une définition objective et analytique des Troponines HS a été proposée par Apple et Collinson avec la publication en janvier 2012 des résultats des travaux d'une Task Force IFCC (1). Elle fait appel à deux critères : la précision du test au 99e percentile, puisque ce test doit avoir un coefficient de variation (CV) maximum de 10 %, et l'autre critère, que l'on oublie parfois, est d'être dosable chez plus de 50% des sujets sains. Un troisième critère de classification, basé uniquement sur la précision du test dans les valeurs faibles, pourrait être proposé dans de prochaines publications.

Spectra Biologie : Peut-on déjà indiquer quels sont les principaux retentissements de ce progrès analytique ?

G. Lefèvre : Au niveau des biologistes, c'est un changement d'habitude concernant ces dosages, avec bien sûr un retentissement sur la clinique. Des recommandations d'utilisation de ces Troponines HS dans le contexte de l'exclusion ou de l'inclusion de l'IDM sont parues en 2012. Elles reprennent la base analytique de ces dosages pour en faire un outil de performance diagnostique important, notamment dans le contexte de l'urgence.

Eric Bonnefoy : Le 99e percentile est-il une notion commune en biologie pour définir une valeur normale ? A-t-il été retenu pour cela, ou y avait-il une raison spécifique pour l'utiliser ?

G. Lefèvre : C'est une très bonne question qui actuellement fait débat. En biologie, quand on fait un dosage et qu'on rend un résultat, on lui associe généralement une valeur de référence. Tout résultat est ainsi attaché à un intervalle de valeurs de références (sodium entre 135 et 145, potassium de 3,5 à 5,5 etc.). Cette norme est construite en prenant, en termes statistiques simples, 97,5 % des valeurs usuelles. On dose le marqueur chez une population normale, dite de référence, et on établit les valeurs hautes et les valeurs basses. On retient 97,5 % des valeurs, c'est-à-dire la moyenne plus ou moins 2 écarts-types. Dans le cas de la Troponine,

une particularité a fait choisir le 99e percentile comme seuil. On raisonne sur des patients sains en considérant qu'en dessous de ce seuil se situent 99% des sujets normaux et qu'au-delà, on ne trouvera qu'un pour cent des sujets sains. C'est donc une exception puisque la plupart des tests font appel au 97,5e percentile. Les progrès analytiques font que les Troponines HS actuelles sont dosables chez la plupart des sujets sains et permettent l'élaboration d'une définition plus précise du 99e percentile. Certains auteurs préconisent de « normaliser » ce rapport et de dire que, comme les autres marqueurs biologiques, le 97e percentile devrait être utilisé. Ce n'était toutefois pas possible avec les premières générations de Troponine puisque la précision des dosages vers les valeurs basses était telle que l'on ne pouvait pas faire de distinction entre les valeurs à zéro et les valeurs légèrement positives.

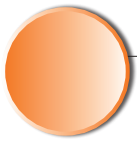
E. Bonnefoy : C'est donc pour cela que, quand on regarde les valeurs en dessous du 99e percentile dans une population pathologique, on trouve encore des valeurs significatives ?

G. Lefèvre : La vraie valeur limite d'un point de vue analytique est ce que l'on appelle la limite de détection. C'est la valeur au-dessous de laquelle le signal obtenu ne permet pas de distinguer le résultat de zéro. C'est la véritable limite basse du système. Or, pour les Troponines, on est dans des niveaux de concentration extrêmement faibles. Le défi analytique est toujours de rendre des résultats précis dans les valeurs faibles, indicatives par exemple d'une toute petite nécrose. Les premières générations de Troponines ne permettaient pas d'avoir de renseignement sur ces valeurs de concentration, alors que la précision des tests actuels permet de rendre des résultats dans cette zone.

E. Bonnefoy : Dans ces valeurs très basses, reste-t-on dans une logique de nécrose ou part-on du principe que l'on peut avoir des concentrations de Troponine dosables au-delà du 99e percentile sans nécrose ?

G. Lefèvre : Il n'a jamais été démontré que dans le cas d'une ischémie pure, jugée par exemple grâce à l'imagerie, il pouvait ne pas y avoir d'augmentation de Troponine. Au point de vue physiopathologique, dans la cellule myocardique, il y a deux emplacements, ou deux pools de Troponines : un qui est près du cytoplasme, qui en cas de « petite ischémie », pourrait passer dans le liquide interstitiel puis être dosable dans le sang ; et un qui est classiquement dosé et mis en jeu en cas de nécrose ou mort cellulaire importante. Si la question est : « la Troponine est-elle un marqueur d'ischémie ou simplement un marqueur de nécrose ? ». Le consensus dit que toute augmentation de Troponine est à relier à une mort cellulaire. Autrement dit, il n'y a pas de variation de Troponine qui ne soit pas imputable à une mort cellulaire.

E. Bonnefoy : On voit bien toutes les discussions autour de la possibilité d'avoir des expressions de



Troponine, notamment dans les produits de dégradation dans le cadre d'un métabolisme accéléré.

G. Lefèvre : Un raisonnement pourrait être basé sur la mort d'une cellule. En fait, il faut raisonner en termes de population de cellules. A l'intérieur d'une zone de nécrose, il y a du remaniement, de l'augmentation de BNP. Toutes les publications font état d'un continuum de l'augmentation de la Troponine avec le risque. Ceci, paradoxalement, remet en cause le fait que la valeur du 99^e percentile serait une valeur « tout ou rien ». Ce n'est pas parce que l'on est en dessous d'une valeur seuil que l'on n'a pas un phénomène pathologique. On sait, par contre, que plus la valeur augmente, plus le risque augmente.



Eric Bonnefoy

E. Bonnefoy : Dans un même ordre d'idée, doit-on rester sur cette logique de 99^e percentile ou dans cette notion de continuum, faut-il en venir à la notion qu'au-delà d'une certaine valeur, dans un contexte donné, c'est une probabilité pour que l'on ait un type de pathologie ? Ainsi, faut-il plus raisonner en termes de probabilité de pathologie dans un contexte en

fonction de l'augmentation de valeur plutôt que de se déterminer en fonction de valeurs seuils ?

G. Lefèvre : Le problème vient de la définition de l'IDM. Comme elle indique l'existence d'une variation, cela implique qu'il y ait au moins deux dosages. Ainsi, est-ce qu'un seul dosage peut permettre de faire le diagnostic ? A mon avis, il ne faut surtout pas raisonner sur la Troponine seule mais tenir compte d'un contexte. L'utilisation de ce marqueur avec une probabilité pré-test est une tendance qui se confirme actuellement.

Une mise en place rapide au laboratoire



Delphine Collin-Chavagnac

Spectra Biologie : Delphine Collin-Chavagnac, depuis quand utilisez-vous le dosage de la Troponine HS au laboratoire du CH Lyon Sud ?

D. Collin-Chavagnac : Nous l'utilisons depuis le 15 octobre 2013. La décision a été prise au sein du laboratoire unique de biologie médicale des Hospices Civils de Lyon, de faire une bascule commune avec le site de Lyon

Est. La préparation s'est faite en plusieurs temps. Nous avons commencé par écrire une lettre d'information avec les cardiologues, Eric Bonnefoy et ses confrères, destinée à tous les prescripteurs des HCL afin d'annoncer le changement. Du côté des biologistes, nous avons préparé un compte rendu de résultat avec les anciennes et les nouvelles unités, avec présentation des nouvelles valeurs seuils, afin d'alerter sur la modification de la technique de dosage intervenue au laboratoire. Nous avons également fait des exposés aux médecins de chacun des sites, à savoir les urgentistes, les cardiologues et les gériatres, tous très demandeurs d'explications complémentaires sur ce nouveau marqueur.

Spectra Biologie : Qu'est-ce qui a motivé votre choix ?

D. Collin-Chavagnac : Nous devons disposer d'une technique répondant aux exigences des sociétés savantes de cardiologie qui permettent d'avoir une précision < 10 % au 99^e percentile. En utilisant un dosage de plus grande sensibilité, nous souhaitons être capables de mesurer de faibles concentrations de Troponine ayant un sens pronostic important pour la prise en charge des patients

Spectra Biologie : Comment avez-vous préparé la mise en place au laboratoire ?

D. Collin-Chavagnac : Pour répondre aux exigences de l'accréditation, nous avons procédé à une validation de méthode comportant des tests de répétabilité sur des contrôles de qualité ayant une valeur cible proche du seuil de la Troponine HS. Nous avons aussi procédé à des tests de reproductibilité et réalisé une comparaison de méthodes sur une centaine de patients avec le dosage de la Troponine conventionnelle d'ABBOTT, précédemment utilisé au laboratoire sur les mêmes analyseurs. Cette validation de méthode a été faite également sur le site de Lyon Est.

Spectra Biologie : Quel est actuellement le délai de rendu du résultat ?

D. Collin-Chavagnac : Environ une heure depuis la réception du prélèvement au laboratoire jusqu'au rendu de résultat. L'acheminement des échantillons se fait par un système de pneumatique depuis les urgences, les services de réanimation et les services cliniques. Nous avons aussi un service de transport inter-sites pour acheminer les prélèvements des hôpitaux périphériques, ce qui dans ce cas rallonge le délai préanalytique. Nous avons ensuite un enregistrement sur un centre de tri commun aux différentes disciplines du centre de biologie Sud. Les tubes sont ensuite acheminés vers une chaîne robotisée FlexLab Abbott en place depuis 2012. Ils sont pris en charge dans le cadre d'une procédure standardisée. La Troponine est centrifugée durant 10 mn selon les recommandations du fournisseur de tubes BD (Becton Dickinson). Les tubes sont ensuite routés sur les analyseurs Abbott d'immuno-analyse. Le dosage dure 16 mn. Une validation automatique est faite sur le middleware PGP selon des critères paramétrés et un biologiste senior, ou un interne, procède ensuite à la validation biologique des résultats, 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7.

La Troponine de haute sensibilité au cœur du dialogue Cliniciens Biologistes

E. Bonnefoy : Il y a donc un délai incompressible d'une demi-heure pour effectuer les dosages ?

D. Collin-Chavagnac : Un délai d'une demi-heure, voire 45 mn, absolument incompressible, sans compter les délais d'acheminement. Nous disposons de deux automates fonctionnant en miroir pour assurer le rendu des résultats de Troponines HS, même en cas de problème sur l'un des deux analyseurs.

Spectra Biologie : Quelles constats avez-vous faits dans les premiers temps d'utilisation de la Troponine HS ?

G. Lefèvre : Il faut mentionner deux points importants. Concernant le processus pré-analytique, dans le cas particulier de la Troponine HS d'ABBOTT, nous avons une très bonne résistance à l'hémolyse. Pour le processus post-analytique, lorsque nous avons mis en route le système à Tenon, des problèmes d'interprétation ont surtout été liés au changement d'unité, en passant du dixième de micro gramme par litre ($\mu\text{g/l}$) au nano gramme par litre (ng/l). Une valeur de $15 \mu\text{g/l}$ était une catastrophe cardiologique alors qu'une valeur de 15ng/l est normale. La lecture, à la fois des biologistes et des cliniciens, a nécessité l'acquisition de nouveaux réflexes.

D. Collin-Chavagnac : A Lyon, pour éviter les confusions, nous avons choisi d'associer les deux valeurs, ancienne et nouvelle unité, sur notre compte rendu de résultats.

G. Lefèvre : A Tenon, en lieu et place de la mention concernant la technique utilisée, qui n'est pas une information significative pour les cliniciens, nous avons fait figurer « Attention nouvelle méthode ». Tous les résultats pathologiques sans antériorité sont téléphonés.

Une mise en place progressive de seuils spécifiques

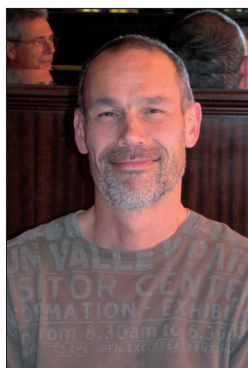
Gaspard Beaune : Avez-vous mis en place des valeurs de références différentes en fonction de l'âge et du sexe ?

D. Collin-Chavagnac : Nous avons mis en place une valeur seuil différente chez l'homme, chez la femme et pour les personnes de plus de 75 ans. Même si cela complique un peu l'interprétation, c'est bien accepté par les cliniciens.

E. Bonnefoy : Ce message est en effet globalement bien passé auprès des cliniciens.

G. Lefèvre : A Tenon, en accord avec Patrick Ray, nous avons souhaité simplifier le message. ABBOTT préconise en effet 3 valeurs seuils. Deux utilisant la différence homme-femme, 34 et 16 ng/l respectivement, ou une valeur globale, 26 ng/l , qui est celle que nous avons choisie. Nous avons fait une étude rétrospective du classement des discordances éventuelles sur notre population. Sans prendre en compte le contexte clinique, unique-

ment en considérant combien de positifs et combien de négatifs avec des valeurs seuil différentes en fonction du sexe ou non, et nous avons constaté une concordance de 92 %. Ainsi, pour notre recrutement bien sûr, l'utilisation d'un seuil unique ou de seuils différents n'a pas d'impact sur le renseignement donné. La littérature fait toutefois état d'un sous diagnostic des IDM ou des pathologies coronariennes chez la femme. L'idée d'utiliser des seuils différents est sans doute de focaliser plus sur les valeurs basses chez la femme que chez l'homme.



Patrick Ray

ment en considérant combien de positifs et combien de négatifs avec des valeurs seuil différentes en fonction du sexe ou non, et nous avons constaté une concordance de 92 %. Ainsi, pour notre recrutement bien sûr, l'utilisation d'un seuil unique ou de seuils différents n'a pas d'impact sur le renseignement donné. La littérature fait toutefois état d'un sous diagnostic des IDM ou des pathologies coronariennes chez la femme. L'idée d'utiliser des seuils différents est sans doute de focaliser plus sur les valeurs basses chez la femme que chez l'homme.

Patrick Ray : Nous avons surtout voulu simplifier le message. Ce n'est pas tant un problème de prise en charge du patient mais une simplification du message vers les urgentistes non spécialistes de la Troponine HS. Avec le changement d'unité, ils sont confrontés à des valeurs auparavant élevées et qui maintenant sont, soit normales, soit

un peu élevées, et pour lesquelles il n'y a pas d'implication thérapeutique. J'étais assez favorable à une seule valeur seuil, même si elle impliquait une perte de finesse pour les personnes âgées, et pour les femmes.

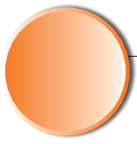
E. Bonnefoy : Dans cette optique, pourquoi avoir choisi la valeur seuil de 26 plutôt que le seuil le plus bas ?

G. Lefèvre : Le seuil ABBOTT du 99e percentile de l'ensemble de la population est 26 ng/l . Il faut aussi prendre en compte que nous disposons de très peu de contrôles de qualité fiables dans les zones de basse valeur, 10 à 15 ng/l . La valeur de 26 nous a paru être un bon compromis puisqu'on dispose de contrôles de qualité fiables à ce niveau, ce qui nous met à l'abri d'un problème éventuel de dérive de calibration ou de changement de lot de réactif.

Spectra Biologie : Plusieurs études ont été publiées sur la question de l'utilisation de seuils différents pour les hommes, les femmes et les patients âgés. Le souci de simplification doit-il primer sur les recommandations issues de ces travaux ?

E. Bonnefoy : Les travaux sont connus et ne sont pas remis en cause mais nous devons veiller à proposer aux cliniciens un système simple pour une bonne compréhension.

G. Lefèvre : Il n'est pas question de remettre en cause les travaux qui ont été faits concernant les différents seuils. Toutefois, si nous parlons d'IDM, nous parlons forcément de variation. Ainsi, les femmes pour lesquelles un IDM a été diagnostiqué et qui étaient positives au-delà du



seuil de 16 ont forcément eu une augmentation constatée d'au moins 50 %. Donc, en utilisant un seuil de 26, elles sont détectées. La prescription de Troponine doit être faite dans un contexte d'ischémie ou pour répondre à une question. Si ce contexte est présent, même avec une concentration normale au départ due à un délai de prise en charge trop court par exemple, le cardiologue ou l'urgentiste referra un dosage et l'augmentation sera interprétée. Que l'on utilise un seuil spécifique du sexe ou un seuil de 26 tel que nous l'avons choisi, c'est la variation autour de ce seuil qui sera déterminante. A Tenon, nous avons mis en route le système avec un algorithme décisionnel discuté avec les urgences, basé sur le dosage répété en cas de suspicion et une variation de 50 % comme étant évocatrice d'une nécrose cardiaque. Nous avons bien deux notions : la lecture du résultat avec un seuil, que l'on peut discuter en fonction de l'âge, du sexe, de la fonction rénale, et puis surtout, en cas de doute, la variation qui doit déterminer le diagnostic final, comme recommandé dans le consensus. Si on constate une variation d'au moins 50 %, ce qui est supérieur à la variation biologique et analytique, on rend donc le résultat positif, ce qui déclenche une prise en charge.

P. Ray : En tant que manager d'équipe, on doit évaluer le bénéfice-risque entre simplifier trop un système, qui serait peut-être une valeur unique pour tout le monde, et trop complexifier un système. Si effectivement du point de vue théorique, il y a des valeurs différentes suivant certaines populations, en pratique, il faut que ces valeurs théoriques puissent être utilisées au jour le jour par les cliniciens. J'ai pris la décision à Tenon, avec Guillaume Lefèvre, de dire que je pensais que le système de 3 valeurs seuils différentes était trop complexe pour mon équipe. Nous avons choisi un seuil unique. Peut-être est-ce délétère, bien que rien ne soit démontré. Je sais maintenant qu'en pratique quotidienne avec mes médecins, le passage de la Troponine conventionnelle à la Troponine HS s'est globalement bien passé, que ce soit au niveau des cliniciens urgentistes ou au niveau des médecins qui reçoivent leurs appels. En cela, c'est déjà un succès.

Un impact sur les durées de séjour à confirmer par un meilleur dialogue avec les cliniciens

Spectra Biologie : Parlons si vous le voulez bien de la population concernée par le dosage de la Troponine HS. Patrick Ray, quelle est par exemple l'incidence des douleurs thoraciques dans un service d'urgences ?

P. Ray : Entre 2 et 5 % des patients accueillis dans un service d'urgences générales sont concernés.

Il faut toutefois savoir que sur 100 douleurs thoraciques, entre 10 et 20 (selon les études) sont vraiment suspectes d'IDM et seront vraiment diagnostiquées comme un événement cardiaque. N'importe quel service d'urgences devrait logiquement doser 5 à 10 fois par jour une Troponine pour une suspicion d'IDM.

Spectra Biologie : Quelle problématique majeure posent ces patients ?

P. Ray : Il y a en fait 2 problèmes. Tout d'abord accepter en tant que clinicien de faire le choix de dire que tel patient a une douleur thoracique, sans penser à un IDM, donc sans faire d'exploration. Un ECG sera peut-être quand même fait à l'issue d'un examen physique avec évaluation du facteur de risque, mais rien de plus. Concernant les patients pour lesquels on a besoin d'aller plus loin, on fera une radio de thorax et une Troponine HS dans l'immense majorité des cas.

Spectra Biologie : Avez-vous pu mesurer l'influence du dosage de la Troponine HS sur la durée de séjour aux urgences ?

P. Ray : Au vu des premiers résultats obtenus à Tenon, nous constatons que les cliniciens utilisent encore mal le dosage de la Troponine HS. Un deuxième dosage à H+3 devrait permettre, si négatif, de faire sortir le patient. Malgré cela, on continue de faire un nouveau dosage aux alentours de H+6 comme pour une Troponine conventionnelle. Si la mise en place s'est bien passée, les cliniciens n'ont pas encore bien compris tout l'intérêt du dosage de cette Troponine HS qui serait de faire sortir les patients potentiellement plus tôt, dès le H+3. Les résultats sont donc encore en demi-teinte, et un effort d'information complémentaire doit être fait. De la même façon, il n'y a pas beaucoup de situations dans lesquelles, suite à un premier dosage négatif fait tardivement par rapport à l'apparition de la douleur (>H+3), le clinicien ne redemande pas de second dosage.

Spectra Biologie : Que faudrait-il faire selon vous pour constater une meilleure assimilation par les cliniciens ?

P. Ray : Une fois que nous aurons terminé, avec Guillaume Lefèvre, notre étude comparative avant- après l'introduction de la Troponine HS, nous leur proposerons de nouvelles recommandations d'utilisation de la Troponine HS à l'appui des résultats obtenus. Nous avons, depuis novembre 2013, mis en place une « feuille de seniorisation » ayant pour but de sensibiliser les cliniciens à la bonne utilisation des biomarqueurs, Troponine HS incluse. Peut-être devrions-nous la modifier pour bien faire comprendre les changements de pratique nécessaires. Logiquement, un deuxième prélèvement pourrait être fait dès H+3 après la première détection. Pour l'instant, les cliniciens continuent de faire comme avant et font le plus souvent H+5 ou H+6.

Spectra Biologie : Guillaume Lefèvre, pouvez-vous nous donner plus de détails sur l'étude que vient d'évoquer Patrick Ray ?

G. Lefèvre : Nous avons fait une étude dans le cadre d'un travail collaboratif avec les urgences de Tenon. Nous avons comparé le nombre de Troponines entre décembre 2012 (Troponine conventionnelle) et décembre 2013 (Troponine HS). Nous sommes passés de 400 dosages en 2012 à 270 en 2013, simplement en alertant sur le fait que la Troponine était réservée à trois étiologies : la douleur thoracique, l'embolie pulmonaire et l'AVC confirmés. Nous n'avons pas constaté de différence significative sur le pourcentage d'hommes testés (50%) ni sur l'âge moyen des patients. Le nombre de dosages est d'environ 1,20 par patient. Le pourcentage de positivité aux urgences est de l'ordre de 30 % ce qui montre qu'avec 70 % de dosages négatifs, il est surtout utilisé comme « Rule Out ». Concernant les cycles, la médiane est à 5 heures, la moyenne est à 6 heures. On a constaté un tout petit raccourcissement, de 6h38 à 5h38 précisément. On a donc probablement une marge de gain de temps pour le second dosage, non utilisée actuellement. Pour les patients ayant 2 résultats, 42 % des cycles globalement sont négatifs, 37 % le sont avec la Troponine HS, et très peu de cycles se positivent avec un seuil à 26 : 2% des cycles seulement sont négatifs-positifs. Par contre, 60 % restent positifs et sont stables. Les très rares cas qui déclinent, positifs puis négatifs, sont 3% avec la Troponine conventionnelle et 0% avec la Troponine HS. Nous n'avons sans doute pas encore perçu tous les avantages de la Troponine HS, notamment pour les valeurs basses.

Spectra Biologie : la question du changement d'habitude de prescription est donc centrale pour profiter pleinement des avantages de la Troponine HS. Est-ce aussi une opportunité pour remettre en cause certaines habitudes de diagnostic ?

E. Bonnefoy : L'introduction de la Troponine HS nous a permis de faire un gros travail pédagogique auprès des équipes. Cela nous a donné l'opportunité, avec Delphine Collin-Chavagnac et les urgences du groupe cardiologique Lyon EST, de discuter du sens des augmentations de Troponine et ainsi, de souligner les sujets qui nous sont chers, à savoir que les IDM de type 2 (infarctus par déséquilibre apports-besoins) sont franchement différents des infarctus de type 1. Nous avons pu aborder les augmentations chroniques de Troponine. Avec le message suivant : si ce n'est pas un IDM, les augmentations de Troponines restent un marqueur important de cardiopathie sous-jacente. Soit la cardiopathie est déjà connue, ce qui est souvent le cas, soit elle est découverte à cette occasion



Gaspard Beaune

Spectra Biologie : Gaspard Beaune, bien que n'utilisant pas encore la Troponine HS, vous avez aussi fait quelques constats intéressants concernant la prescription de Troponine ?

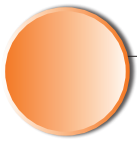
G. Beaune : A Annecy, nous avons fait un travail d'extraction de données, uniquement sur la Troponine conventionnelle puisque nous ne sommes pas encore passés à la Troponine HS. Nous avons eu d'énormes surprises sur la prescription de la Troponine aux urgences. Le H+6 n'est en général pas respecté, la moitié des T0 qui sont négatifs ne sont suivis d'aucun dosage à H+6 comme on devrait s'y attendre. Cela s'explique par une prescription systématisée d'une Troponine à T0 sans connaissance de la sémiologie, sans aucun élément de diagnostic clinique à l'entrée du patient. Des éléments diagnostics ajoutés ensuite orientent les cliniciens dans une voie différente ne nécessitant pas la prescription d'un second dosage. Lorsqu'un deuxième dosage de Troponine est réalisé, le délai s'étale entre H+3 et H+24. Nous sommes en train de documenter cette étude pour connaître les causes des fluctuations de ces délais. Cela correspond-il à une réalité clinique ou à un problème de coordination d'équipes, d'afflux de patients aux urgences impactant l'organisation ? A ce stade, nous ne sommes pas encore sûrs de pouvoir rationaliser les prescriptions lors de notre prochain passage à la Troponine HS. En tant que centre hospitalier régional, nous devons aussi nous poser la question des moyens à mettre en œuvre et des objectifs à atteindre.

Spectra Biologie : Guillaume Lefèvre, votre chiffre de 1,2 dosage par patient montre un peu le même phénomène ?

G. Lefèvre : Ce chiffre montre que 20 % des Troponines demandées une fois aux urgences sont suivies d'un cycle. Cela peut aussi montrer que dans 80 % des cas, une valeur négative à l'admission, dans un contexte clinique donné non connu du laboratoire, sert de « rule-out ». Nous sommes en présence d'un diagnostic de coopération.

E. Bonnefoy : Il y a de nombreuses situations cliniques dans lesquelles on n'a pas besoin de demander un deuxième dosage de Troponine. La suspicion clinique en amont peut être suffisamment forte pour que le résultat positif permette de classer le patient, dans le cas d'une embolie pulmonaire par exemple. La Troponine s'interprète dans un contexte clinique. Idéalement, nous avons des hypothèses cliniques en amont et on reçoit une Troponine que l'on réinjecte dans la réflexion. Malheureusement, ce monde idéal ne fonctionne pas toujours aussi bien.

G. Lefèvre : Un simple commentaire : dans les recommandations ESC 2012, il y a un algorithme décisionnel essentiellement d'exclusion d'IDM qui



est publié et qui repose sur une variation de 50 % mais qui est basé sur un dosage de Troponine T, et qui n'est pas exportable à l'ensemble des tests. Dans l'état actuel de la littérature, il n'y a pas de consensus sur, à la fois le mode de calcul d'une variation, et a priori la valeur de cette variation, sachant que certains travaux préconisent un seuil en valeur absolue plutôt qu'en valeur relative et que la variation de 50 % a été choisie pour optimiser la spécificité pour le minimum de patients. L'idée de cette variation en valeur absolue est de « rattraper » le maximum de patients qui présenteraient des variations faibles.

Spectra Biologie : Nous parlons de variation biologique. Peut-on la définir plus précisément ?

G. Lefèvre : La variation biologique est la variation intrinsèque d'un marqueur chez un patient. Il faut incorporer à celle-ci la variation analytique et parler de ce que les anglo-saxons appellent « Reference Change Value ». C'est la variation maximale observable chez un sujet sain, en partant du principe qu'une variation plus importante peut évoquer un problème pathologique. Une fois de plus, on n'est pas d'accord sur le consensus et en tous cas, ces seuils maximalisent la sensibilité aux dépens de la spécificité, les deux étant liées. Les seuils vont privilégier, soit la sensibilité, c'est-à-dire « est-ce que le patient est véritablement malade ? », soit la spécificité, c'est-à-dire « est-ce que le sujet va être considéré dans tous les cas comme sain ? ». En 2014, il n'y a pas encore de consensus. Pour les Troponine ABBOTT, des publications récentes font état de variations non pas relatives mais absolues, de 12- 30 ng/l selon les études.

Spectra Biologie : l'exclusion sur un seul dosage se fait-elle sur une valeur inférieure au seuil de détection ?

G. Lefèvre : Nous rendons les valeurs au-dessus de la limite de détection avec une indication du 99^e percentile qui est à 26 pour notre laboratoire. Lorsque nous avons un second prélèvement, la variation est interprétée comme positive si elle est au-delà de 50%. La décision de faire ce second prélèvement est prise exclusivement par les cliniciens.

Spectra Biologie : S'il n'y a pas encore de consensus général bien établi, doit-on créer de meilleures conditions de dialogue au sein même d'un établissement pour établir localement ce consensus ?

P. Ray : Nous avons mis en place la seniorisation à Tenon pour rationaliser les demandes de biomarqueurs et notamment de Troponine. Nous pourrions probablement aller un peu plus loin si nous avons une solution informatique adaptée au niveau des urgences. Si nous pouvions fournir au laboratoire quelques informations cliniques lors de la demande de la Troponine, la biologie pourrait alors répondre par exemple, selon les cas, « dosage négatif, un second dosage est souhaitable »

ou « second dosage inutile ». Cela améliorerait la bonne prescription en fonction, par exemple, du délai écoulé par rapport au début de la douleur thoracique.

G. Lefèvre : Cela revient à faire une probabilité pré-test bien charpentée avec un score consensuel.

P. Ray : Dans un premier temps, sans entrer dans des réflexions trop complexes, une information échangée sur l'horaire de début des douleurs thoraciques permettrait de mieux apprécier la nécessité de faire un second dosage. Cela éviterait peut-être que le temps moyen séparant 2 prélèvements soit quasiment identique entre l'ancienne troponine et la troponine HS, et permettrait de réduire le temps de séjour aux urgences, ce qui n'est sans doute pas encore le cas actuellement.

Spectra Biologie : Gaspard Beaune, vous qui n'utilisez pas encore la Troponine HS, que pensez-vous de ces recommandations ?

G. Beaune : J'apprends beaucoup du débat d'aujourd'hui. N'ayant aucune expérience de la Troponine HS, je voudrais me faire un peu le porte-parole des urgentistes de mon établissement, le centre hospitalier d'Annecy. Nous utilisons assez peu la Troponine en cardiologie. Nous réalisons les cinétiques CK/Troponine pour évaluer l'étendue de la nécrose, mais la motivation des cliniciens de l'hôpital se situe ailleurs. La préoccupation actuelle du clinicien est d'orienter le plus précocement possible un patient chez qui on suspecte un Syndrome Coronarien Aigu (SCA) non ST+ : soit la Troponine confirme par son augmentation le SCA et le patient rejoint « la filière infarctus », soit elle reste en dessous des seuils de positivité et l'urgentiste, avec des arguments cliniques, peut envisager le retour à domicile de ce patient. Toutefois, dans un certain nombre de cas, le patient peut présenter un angor instable et prolonger son séjour au post-urgence car il n'y a pas assez d'arguments cliniques pour prendre immédiatement une décision, et la Troponine conventionnelle n'a pas à elle seule une VPN suffisante pour être discriminante et donc contributive. Son dosage est alors généralement renouvelé après épreuve d'efforts dans les jours qui suivent l'admission. Lorsque nous allons passer à la Troponine HS, on espère qu'elle apportera aux cliniciens plus de garanties et de poids dans leur décision d'orientation de ces patients « difficiles » au sens diagnostique du terme. Nous avons récemment publié, avec le CH de Chambéry, un travail sur l'association Copeptine conventionnelle, score Grace et Troponine T HS. Nous avons montré sur 50 patients avec suspicion de SCA non ST+, à partir d'une cohorte de 247 patients présentant des douleurs thoraciques, que lorsque ces marqueurs sont tous négatifs, la VPN est proche de 99%. (5). Nous serons intéressés, lorsque nous disposerons de la nouvelle Troponine, par la comparaison sur des effectifs plus importants et statistiquement significatifs de la combinaison de deux ou trois des marqueurs, Copeptine Us, Score GRACE et Troponine I HS à T0 de l'admission versus la cinétique Troponine I HS, H0/H3. Cela nous permettrait d'arrêter la stratégie la plus pertinente, la plus sûre et la plus économique.

Une sensibilité qui améliore la valeur pronostique de la Troponine

G. Beaune : Peut-on avoir confiance dans ces marqueurs ?

P. Ray : A ce stade, il peut être intéressant de rappeler que la Troponine est en train de devenir plus un marqueur pronostique que diagnostique. Quelle que soit la Troponine, toute élévation de Troponine est un mauvais pronostic pour le patient et ce, quelle que soit la pathologie initiale, bien sûr plus particulièrement en cas de pathologie cardiaque. Lorsqu'on utilise la Troponine HS, que celle-ci est éventuellement négative deux fois de suite avec des délais corrects, si la Troponine est basse, on peut : 1. raisonnablement éliminer le diagnostic d'IDM et 2. se dire qu'à priori le patient a un bon pronostic à moyen et long terme. A l'inverse, cela n'élimine pas forcément un angor instable mais celui-ci est alors de bon pronostic. On a alors le temps de revoir le patient en cardiologie, de lui faire une échographie, une échographie de stress et des tests à l'effort dans la semaine ou les 10 jours qui suivent.

Spectra Biologie : Vos propos respectifs mettent bien en évidence la notion de diagnostic collaboratif qui implique des échanges accrus entre la biologie et la clinique, sans doute avec une infrastructure de communication mieux adaptée à ces besoins. Eric Bonnefoy, estimez-vous être actuellement suffisamment armés pour établir ces échanges permanents ?

E. Bonnefoy : On voit bien comment s'est construit le dialogue au cours de ce débat. Il y a une vraie nécessité de ce dialogue et le vrai regret est que, même dans les centres où l'on s'entend remarquablement bien, le dialogue est peut-être encore insuffisant. On le voit nous à Lyon, on le voit dans votre dialogue à Tenon où finalement Patrick Ray évoque la nécessité de transmettre des informations cliniques aux biologistes. On peut penser qu'une des façons pour les industriels de rendre service à la communauté médicale est d'aider au renforcement du dialogue entre biologistes et cliniciens. L'intervention d'une tierce partie, surtout si elle a une connaissance simultanée des deux cultures, serait sans aucun doute bénéfique.

Spectra Biologie : Qu'attendez-vous comme type d'action concrète de la part de votre fournisseur ?

E. Bonnefoy : Certainement des démarches de formation médicale continue communes, c'est-à-dire non pas organisées pour des biologistes ou pour des cliniciens mais par des biologistes et des cliniciens intéressés par la thématique. On voit que c'est jouable à Annecy, à Tenon, à Lyon et globalement, on peut penser que c'est jouable partout. Au-delà, insister pour que lorsque les protocoles se mettent en place dans les établissements, l'élaboration de



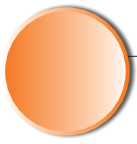
ces protocoles soit faite dans le cadre d'un dialogue cliniciens-biologistes, quitte à ce qu'il y ait un véritable effort de l'industriel pour soutenir le dialogue. Un établissement qui fait le choix du dialogue cliniciens biologistes peut aboutir à des protocoles pratiques, même s'ils ne sont pas strictement en phase avec la littérature du moment, ce qui n'est pas gênant. Ce qui compte est que ce dialogue permette de mieux prendre en charge le patient et de façon plus reproductible.

Spectra Biologie : En ayant plutôt un objectif d'amélioration au fil du temps ?

E. Bonnefoy : Votre suggestion est excellente parce qu'effectivement, on le voit très bien dans la démarche suivie par Guillaume Lefèvre. L'analyse des pratiques est aussi un domaine où le dialogue cliniciens-biologistes peut être aidé par les industriels en termes de méthode ou de financement d'expertise. Finalement, les données sont relativement simples à extraire. Les industriels pourraient fournir sur leurs équipements des systèmes d'analyses automatiques qui, sur les conseils d'experts comme Guillaume Lefèvre, fourniraient les critères les plus pertinents, sortiraient les données pour les fournir aux cliniciens. Des groupes de travail avec les industriels et des experts permettraient de réunir les données au niveau national et seraient en mesure de publier des recommandations.

Spectra Biologie : Les sociétés savantes sont-elles impliquées dans l'analyse de ces données ?

G. Lefèvre : En 2014, va paraître un consensus français publié par 3 sociétés savantes : la Société Française de Biologie Clinique, la Société Française de Médecine d'Urgence et la Société Française de Cardiologie. Les sociétés ont eu un débat d'experts et une étude va paraître dans trois revues en français et en anglais pour faire le point sur les pratiques autour de l'utilisation de la Troponine. C'est l'exemple type du dialogue clinico-biologique auquel sont très attachés les biologistes, qu'il est par ailleurs nécessaire de contractualiser dans le cadre de l'accréditation des laboratoires.



Pour revenir sur les données biologiques, elles peuvent être extraites des systèmes d'information des laboratoires. Par contre, les croiser avec les données cliniques constitue un protocole à part entière. Les variations des valeurs de dosages constatées doivent être mises en regard de la décision clinique. A Tenon, nous étudions, à partir du résultat biologique, la décision prise en clinique pour le patient, le devenir du patient, son diagnostic final, le poids du résultat dans la décision, etc. C'est à la fois prospectif et passionnant.

D. Collin-Chavagnac : Il ne faut pas négliger la mutation dans d'autres structures médicales de certains patients, ajoutée à la complexité de la variabilité inter techniques des dosages de Troponine. Un patient qui bénéficie d'un premier dosage de Troponine avec une technique X peut être muté dans une autre structure de prise en charge où un second dosage est effectué avec une technique différente Y. La variabilité inter techniques complique encore l'interprétation de la variation.

E. Bonnefoy : Pour une même Troponine, en fonction de la trousse de dosage, on peut avoir des variabilités significatives ?

G. Lefèvre : Il faut rappeler qu'il y a deux types de Troponines : les T et les I. Les Troponines T sont sous un brevet unique et les Troponines I sont proposées par plusieurs sociétés sur le marché. Il peut aussi exister des variations en fonction des lots réactifs. Tout le travail du biologiste est de rendre ces contraintes transparentes pour les cliniciens. Cela nécessite un gros effort de qualité de la part du laboratoire. Dans cet ordre d'idée, on doit signaler le problème majeur de la biologie délocalisée dans les SAMU où la qualité des dosages de Troponine est inférieure. Si un résultat est négatif au SAMU et légèrement positif au laboratoire, nous sommes en présence d'un double diagnostic, d'où la nécessité de replacer toute analyse biologique dans son contexte de prescription, en l'occurrence ce que l'on a appelé la probabilité pré-test ou les scores de gravité.

E. Bonnefoy : Nous pourrions aussi évoquer le cas de la Troponine en ville. Les patients qui ont un dosage positif de Troponine en ville et qui arrivent dans un service d'accueil d'urgences où un second dosage est négatif. On est alors obligés de faire un choix et d'assumer que le second dosage dit vrai.

G. Lefèvre : Un commentaire sur ce point : en 2010, l'HAS a bien réservé, en cas de suspicion de SCA, la priorité au SAMU et non pas à la biologie. Dans ce cas, la prise en charge est faite par le transport en milieu hospitalier sans passer par un laboratoire de ville, estimé comme un délai supplémentaire non nécessaire. C'est aussi lié au fait que les techniques ne sont pas, et ne seront sans doute jamais, standardisées. On est d'ailleurs dans la même problématique pour pratiquement tous les immuno-dosages.

E. Bonnefoy : Lorsqu'un des deux dosages obtenus avec des trousse différentes est positif, faut-il retenir celui-ci ?

D. Collin-Chavagnac : Il faut déjà s'assurer que l'interprétation du résultat positif d'un dosage a été faite correctement avec le bon seuil de la technique utilisée.

G. Lefèvre : Il n'y a sans doute pas de règle absolue. La première notion est que le résultat biologique est un continuum. On ne peut pas dire qu'une technique est mauvaise par rapport à une autre, simplement elle n'est pas comparable. La probabilité d'avoir des résultats faussement positifs peut entraîner une mauvaise interprétation clinique. Prenons le cas d'un insuffisant rénal. Si la question du cardiologue « a-t-il un IDM ? » se pose sur un dosage alors que, statistiquement, il aura une Troponine élevée, la réponse est plutôt qu'on est en présence d'une nécrose et pas forcément d'un IDM. Rappelons que la Troponine n'est pas strictement un marqueur d'IDM mais un marqueur de nécrose cardiaque.

La deuxième notion est qu'en fonction des tests, il y a plus ou moins d'interférences. On a parlé de l'hémolyse, on parle des anticorps hétérophiles. Ces interférences « gênent » à la fois le biologiste et le clinicien. Sans données cliniques, je rendrai facilement positif un dosage avec un anticorps hétérophile et c'est vous, cliniciens, qui direz que cette Troponine est beaucoup trop élevée pour les données cliniques du patient. Je vais alors faire un dosage de vérification et rechercher la présence d'un anticorps hétérophile.

Une sensibilité améliorée qui élargit le champ des indications de la Troponine

Spectra Biologie : Patrick Ray, quel est votre « bilan urgences » de la Troponine HS ?

P. Ray : Tout d'abord, c'est une nécessité, soit souhaitée, soit imposée par certains industriels. Ensuite, je dirais qu'à Tenon, le passage à la Troponine HS s'est bien effectué, tant du point de vue des urgentistes que des cliniciens qui prennent en charge les patients pour la suite de leur parcours. Par contre, je pense que nous avons encore du travail à faire pour améliorer la bonne utilisation de la Troponine HS, pour en profiter pleinement. C'est notamment vrai concernant le « rule-out » du H3 insuffisamment utilisé, ce qui pourrait nous faire gagner du temps. C'est un peu dommage. Il y a sans doute du travail à faire sur la sensibilisation des médecins, l'élaboration de protocoles communs avec la biologie, poursuivre le travail de recherche clinique en cours pour analyser les résultats biologiques et les confronter aux données cliniques.

G. Lefèvre : J'insisterai aussi sur un autre avantage de la Troponine HS. On a essentiellement focalisé le débat sur les urgences et la cardiologie. Il faut pourtant bien voir que l'analyse fine des petites variations de Troponine est sûrement plus intéres-

La Troponine de haute sensibilité au cœur du dialogue Cliniciens Biologistes

sante pour des pathologies ou des disciplines qui auparavant ne les utilisaient pas. Je vous donne un exemple. A Tenon, nous avons de la cancérologie avec des traitements cardio-toxiques. On envisage, et cela a été publié, de suivre ces patients pour évaluer les « dégâts » collatéraux provoqués par les médicaments cardio toxiques, qu'on ne peut pas voir avec une Troponine conventionnelle, et que l'on peut probablement constater avec la Troponine HS. Même chose concernant le suivi des patients dialysés chez qui on sait que les Troponines ont des valeurs pronostiques. La Troponine est donc un marqueur de nécrose et il ne faut pas oublier les disciplines pouvant tirer avantage de la fiabilité analytique accrue qu'apporte la Troponine HS et ses dosages en pratique médicale courante.

D. Collin-Chavagnac : Cela renforce encore l'intérêt du dialogue clinico-biologique. J'ai eu le cas aussi de médecins de centres de cancérologie avec qui nous avons très peu de contacts avant et m'ont appelée suite à la mise en place de la Troponine HS au laboratoire. Ils avaient une augmentation de Troponine qu'ils ne détectaient pas avant, ils en étaient surpris et se posaient plein de questions, ce qui les amenait à prendre contact avec le biologiste.

E. Bonnefoy : Cette remarque est très importante car les travaux autour des Troponines et la chimiothérapie cardio-toxique sont relativement anciens et j'ai toujours été extrêmement intrigué de voir à quel point les Troponines étaient peu utilisées pour cette population. Il y a même eu des travaux avec les inhibiteurs d'enzyme de conversion qui semblaient montrer qu'administrer simultanément les IEC et la chimiothérapie cardio-toxique réduisait les concentrations de Troponine. Les patients qui avaient à chaque chimiothérapie des augmentations de Troponine avaient une probabilité plus élevée de développer une cardiopathie. On voit une fois de plus le rôle central des biologistes dans leur capacité à aller informer les autres spécialités du potentiel des outils dont ils disposent et, pour cet exemple, à mettre en relation oncologues et cardiologues.

G. Lefèvre : C'est une ouverture du point de vue du biologiste que je suis. Le fait d'avoir une garantie de précision et, je l'espère, une garantie de qualité dans le temps, c'est-à-dire que 15 ng dosés aujourd'hui seront bien toujours 15 ng dans les futurs dosages, promet un bel avenir aux Troponines HS et pas uniquement pour les spécialités pour lesquelles elles ont été initialement conçues.

De la Troponine conventionnelle à la Troponine HS : une évolution inéluctable

Spectra Biologie : Delphine Collin-Chavagnac et Eric Bonnefoy, quel est votre bilan après 6 mois d'utilisation de cette Troponine HS ?

D. Collin-Chavagnac : J'avais des craintes au démarrage. Cette bascule me paraissait im-

portante. Ce n'est pas un nouveau marqueur mais presque. La préparation faite ensemble avec deux des sites du CHU de Lyon, a été très bénéfique. Les échanges avec les cliniciens ont permis de faire cette bascule assez sereinement et j'en suis surprise. J'ai eu des contacts, des appels, des échanges de mails, nous avons fait des présentations. Il a bien sûr fallu également former l'équipe de techniciens qui n'étaient pas habitués à ces valeurs. Cela s'est globalement bien passé, nous n'avons pas eu de problème analytique majeur, la mise en place s'est bien passée tant dans les services de soin qu'au laboratoire.

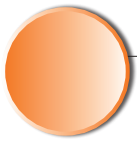
E. Bonnefoy : Le plus frappant est à quel point cela s'est passé de manière insensible. L'élément vraiment positif est qu'on ne se rend compte de rien, juste d'un changement de seuils et cela s'est très bien passé.

D. Collin-Chavagnac : Après avoir initialement fait le choix d'un seuil un peu élevé avec la technique de dosage conventionnelle, nous avons gagné en confiance pour la prise en charge des malades sur les valeurs basses avec la technique HS. J'ai ainsi gagné en sérénité.

G. Lefèvre : Avec la Troponine I conventionnelle, dans la zone inférieure comprise entre 1 et 50 ng/l, l'imprécision était telle que le laboratoire ne pouvait rien dire d'un point de vue analytique. Avec la Troponine HS, un patient qui passe de 12 à 24 ng/l, donc 100 % d'augmentation, est un sujet chez qui quelque chose se produit.

E. Bonnefoy : Pour renchérir sur ce point, la définition de seuils n'est-elle par un contre-sens par rapport à la nature même des Troponines ?

G. Lefèvre : Plusieurs publications indiquent clairement que le test de Troponine a une forte individualité. La valeur d'un patient donné est typique de ce patient et n'est pas forcément le reflet d'une valeur de référence. Une variation très importante de la valeur chez ce patient indique qu'il se passe quelque chose. Toute la difficulté est donc de se dire que c'est la variation de la Troponine qui est plus à même de nous renseigner sur l'état physiologique du malade plutôt qu'un instantané. Ceci laisse suggérer qu'il faut faire en cas de suspicion, systématiquement un double dosage ou l'étude d'une variation. Si on reprend le cas d'un insuffisant rénal qui arrive sans aucun signe cardiaque, une Troponine dosée aux urgences aura une grande probabilité d'être positive, sans que cette positivité soit le reflet d'un phénomène aigu de nécrose cardiaque. Nous sommes en présence de la détection d'une souffrance cardiaque à bas bruit. Toute la difficulté de l'utilisation de la Troponine repose sur la question suivante : comment interpréter une valeur unique de troponine ? Il faut au moins une variation, donc deux valeurs, pour faire un diagnostic entre un phénomène aigu ou chronique.



E. Bonnefoy : Tout un travail reste à faire pour sortir la Troponine de la « gangue » de l'infarctus. L'histoire l'a enfermée dans cette notion de coronaropathie qui en 2014, avec les dosages de haute sensibilité, est trop restrictive. L'interprétation doit se faire sur la base d'un contexte clinique et sur la base d'une variation. A partir de là, on réinterprète la souffrance cardiaque qui elle-même est porteuse de pronostic, ou, en tout cas, de marqueur de l'intensité du stress. On a l'impression que chaque patient est porteur d'un bruit de fond. Plus ce bruit de fond est intense, plus il est marqueur d'un pronostic péjoratif, avec des variations sur la base de stress, éventuellement ischémique, mais aussi lié à une embolie pulmonaire ou une chimiothérapie cardio-toxique. Plus les variations seront importantes en fonction d'une fragilité de terrain de base, plus le pronostic sera mauvais. Cette nécessité de réinterpréter les Troponines comme une aide à la caractérisation d'un individu à un moment donné est un travail à faire. C'est ce que l'on appelle par ailleurs le phénotypage, que ce soit dans le cadre pathologique ou dans celui de la caractérisation biologique d'un individu.

Spectra Biologie : Delphine Collin-Chavagnac, vous qui utilisez des seuils différents hommes et femmes, avez-vous constaté des femmes rendues positives actuellement alors qu'elles auraient été rendues négatives auparavant ?

D. Collin-Chavagnac : Nous allons prochainement faire cette étude dans le cadre de notre évaluation des répercussions cliniques de la mise en place de la Troponine HS.

Spectra Biologie : Le passage de la Troponine HS a-t-il été décidé suite à une demande forte des cliniciens ?

E. Bonnefoy : L'incitation est venue des industriels et nous avons attendu les résultats d'une évaluation européenne, co-pilotée d'ailleurs par Guillaume Lefèvre, pour y passer effectivement.

G. Lefèvre : Nous avons fait un protocole de comparaison de la Troponine I ABBOTT conventionnelle versus la Troponine HS avec 9 centres européens. Ce travail a été soumis à publication. Il a confirmé les données fournisseur de la bonne fiabilité du test dans les basses valeurs, de la bonne précision, l'absence d'interférences et surtout l'excellente corrélation entre les 2 méthodes (R2 et pente proches de 1, intercept proche de zéro). Cela indiquait que l'on pouvait changer d'unités sans « choc culturel ». Ainsi, 0,1 µg/l obtenu par le dosage conventionnel donnerait 100 ng/l dans la nouvelle technique. La lisibilité analytique se traduisait par une lisibilité diagnostique et clinique. Au passage à la nouvelle technique, on n'avait pas de mauvaise surprise car on savait, grâce à cette corrélation, que les résultats attendus étaient bons, y compris dans les valeurs basses.

E. Bonnefoy : Nous avons très vite pris connaissance de ce message et cela nous a beaucoup aidés. On a pu dire aux cliniciens que nous allions simplement descendre vers les valeurs basses. Beaucoup nous ont posé la question du changement de valeur. Nous avons pu leur répondre que les valeurs restaient les mêmes mais que l'on améliorerait simplement le test.

G. Beaune : La Troponine conventionnelle n'est donc pas si imprécise ?

G. Lefèvre : Cela signifie que la valeur absolue entre l'ancienne et la nouvelle technique est transférable. Par contre la précision vers les valeurs basses est meilleure. On gagne donc sur les deux tableaux. On a donc choisi les contrôles de qualité les plus bas possibles qui confirmaient la bonne précision. On a fait aussi un CV 10 % et un profil de précision qui ont confirmé les données fournisseur.

D. Collin-Chavagnac : Cela nous a permis aisément de faire paraître les deux unités sur les comptes-rendus. La correspondance est obtenue par un simple calcul (x 10-3).

Spectra Biologie : Quels pays ont participé à cette étude européenne ?

G. Lefèvre : Allemagne, Pologne, France, Autriche, Italie, Espagne, Belgique, Danemark, Norvège et France.

Un dialogue intense entre biologistes et cliniciens pour profiter des avantages de la Troponine HS

Spectra Biologie : Guillaume Lefèvre, vous avez évoqué un document de consensus à paraître, co-écrit par trois sociétés savantes : la Société Française de Biologie Clinique (SFBC), la Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU) et la Société Française de Cardiologie (SFC). Quel en est le contenu ?

G. Lefèvre : C'est le résultat d'une démarche commune des biologistes, urgentistes et cardiologues pour faire le point sur la Troponine HS. Un groupe de travail a commencé à se réunir fin 2012 et terminé ses travaux en novembre 2013. La parution est prévue dans les ABC en 2014. Il contient la définition des Troponines HS, ce qu'est une variation significative, le contexte d'utilisation de la Troponine, etc., ceci sur une vingtaine de pages de synthèse multidisciplinaire. Chaque technique ayant ses particularités, le document consensuel ne comportera qu'un exemple d'arbre décisionnel, celui de l'ESC, indiquant qu'il concerne une technique particulière.

E. Bonnefoy : Ce qui n'empêche pas de favoriser le dialogue cliniciens-biologistes pour que chacun construise son propre arbre décisionnel. Le document fournit tous les éléments de réflexion nécessaires.

G. Lefèvre : La plupart des algorithmes publiés jusqu'ici font la part belle au typage de la demande d'examen en fonction du temps écoulé depuis le

La Troponine de haute sensibilité au cœur du dialogue Cliniciens Biologistes

début des douleurs, ce qui à l'usage présente un vrai problème. L'information est tout d'abord difficile à trouver dans les dossiers cliniques, voire impossible à recueillir. Si cette notion intervient dès le début de l'algorithme, cela n'encourage pas à l'utiliser. Nous n'avons pas souhaité l'utiliser à Tenon. Nous focalisons notre juste prescription de Troponines HS sur les patients qui ont des douleurs thoraciques, ce qui est aussi discutable du fait qu'un IDM peut avoir lieu sans douleur thoracique. Du point de vue du laboratoire simplement, le biologiste veut savoir à quel moment il doit vraiment avertir le clinicien. Cela met en jeu la notion de responsabilité médicale du biologiste lorsqu'une Troponine a la même valeur que celle d'un autre patient mais devient plus informative en fonction du contexte. Si la demande vient des urgences par exemple, le biologiste n'aura pas le même raisonnement que pour une demande en provenance d'un service de cancérologie. Toute cette notion d'interprétation nécessite l'arrivée de données cliniques, qui ne nous sont absolument pas communiquées actuellement, et qui nous aideraient beaucoup pour finaliser notre travail et en faire véritablement un acte médico biologique.

G. Beaune : Nous n'avons jamais l'heure de l'apparition des douleurs thoraciques. Les urgentistes ne l'utilisent pas. Nous raisonnons à partir de l'heure d'inclusion, à partir de laquelle sont calculés H+3 ou H+6.

G. Lefèvre : Les travaux de la Société Européenne de Cardiologie sont d'une part, basés sur une donnée historique et d'autre part, sur la cinétique de la Troponine conventionnelle. Très peu de travaux ont servi de base à ces recommandations. Ils constatent l'absence de Troponine dosable dans le sang et une grande variabilité d'un sujet à l'autre. Le débat est donc complètement bouleversé par l'apparition de la Troponine HS

Spectra Biologie : La mise en place de la Troponine HS s'accompagne d'un travail collaboratif afin de changer l'approche, de la rendre moins académique et plus en phase avec les réalités biologiques et cliniques. Vous attendez donc un gros travail de communication de la part des industriels ?

D. Collin-Chavagnac : Oui car tout a évolué simultanément : les dosages, les définitions, les pratiques.

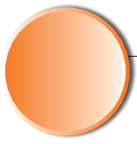
E. Bonnefoy : Le message que nous devons faire passer est le suivant : les Troponines ont évolué et ne sont plus un marqueur d'IDM au sens ischémique du terme. C'est un marqueur de nécrose mais de toutes causes. Le rôle des industriels est de contribuer à faire évoluer les mentalités et faire passer des messages. Nous avons énormément travaillé pour rendre les choses lisibles et simples dans un dialogue cliniciens-biologistes. Nous avons aussi beaucoup évolué sur des notions qui maintenant apparaissent anciennes. Nous souhaitons être accompagnés par les industriels sur ce chemin.

Spectra Biologie : L'aspect marqueur nécrotique plutôt que marqueur ischémique de la Troponine HS doit retenir toute l'attention des industriels et ouvre des perspectives d'évaluation très intéressantes. Nous sommes maintenant proches de la conclusion de cette table ronde. Quels conseils donneriez-vous à un établissement qui n'est pas encore équipé du dosage de la Troponine HS ?

G. Lefèvre : De manière très pragmatique, pour que l'opération réussisse, il faut premièrement un investissement du fournisseur avec un engagement sur la qualité, le prix, des conseils sur les contrôles de qualité. Le biologiste doit intégrer ces éléments pour en faire une synthèse, d'abord analytique pour vérifier que le test donne des espoirs de corrélation avec la technique ancienne. Il doit ensuite faire passer le message, essentiellement comment utiliser ces marqueurs, quels seuils utiliser, quelles variations considérer comme significatives. Le message doit surtout être clair concernant le mode d'utilisation, la fréquence de prescription. Pour le choix de la technique, les critères essentiels sont ceux de fiabilité analytique, d'absence de problèmes pré analytiques, notamment une bonne résistance à l'hémolyse, fréquente dans les tubes provenant des services d'urgence. Une bonne robustesse du test, une bonne précision du test et un suivi à intervalles réguliers de l'utilisation du test sont les fondamentaux.

Spectra Biologie : en guise de conclusion, Gaspard Beaune, vous qui n'utilisez pas encore le dosage de Troponine HS, que reprenez-vous de ces échanges ?

G. Beaune : On s'interroge toujours chaque fois qu'on met en place un nouveau marqueur sur ses performances analytiques, le bénéfice qu'il peut apporter pour la bonne prise en charge des patients et la durée minimum de séjour (DMS), ses indications précises pour éviter les dérives liées à une sur-prescription et enfin, ses coûts en lien avec les deux points précédents. Je retiens de cette table ronde que le dosage de Troponine HS apporte beaucoup d'informations complémentaires, mais que pour en tirer le meilleur parti, il faut, sans doute plus encore qu'avec la plupart des dosages de biologie, établir un dialogue très étroit avec les cliniciens pour se mettre d'accord sur l'exploitation qui sera faite des résultats. Comme cela a été dit, la réalité du terrain impose une démarche de simplification mais il doit être possible de présenter aux services cliniques des protocoles tenant compte d'une variation selon le sexe, par exemple ou selon l'âge. A Annecy, le dialogue cliniciens-biologistes est déjà bien initié. Nous allons monter pour la partie biologie une antenne du RENAU, le Réseau Nord Alpin des Urgences, que nous allons baptiser BIORENAU et qui, entre autres, abordera ce sujet. La mise en place de cette Troponine HS sera un premier thème de travail passionnant pour ce réseau. Et c'est pourquoi, l'expérience des sites qui ont déjà démarré, et dont j'ai pu profiter aujourd'hui, va nous être très précieuse.



BIBLIOGRAPHIE

(1) "Analytical Characteristics of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays" by FRED S. APPLE and PAUL O. COLLINSON, for the IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers (*Clin Chem* 2012;58:54-61; DOI: 10.1373/clinchem.2011.165795)

(2) "Validation of high-sensitivity troponin I in a 2-h diagnostic strategy to assess 30-day outcomes in emergency-department patients with possible acute coronary syndrome" L. CULLEN *et al.*, *J Am Coll Cardiol.*, 2013; 62(14): 1242-1249

(3) "Serial Changes in Highly Sensitive Troponin I Assay and Early Diagnosis of Myocardial Infarction" T. KELLER *et al.*, *JAMA*, December 28, 2011—Vol 306, No. 24

(4) CHRISTIAN W. HAMM *et al.* ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of

the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J* (2011) 32 (23): 2999-3054 doi:10.1093/eurheartj/ehr236. By permission of Oxford University Press (UK) (c) European Society of Cardiology, www.escardio.org/guidelines

(5) Expedient exclusion of acute coronary syndrome diagnosis by combined measurements of copeptin, high-sensitivity troponin, and GRACE score. BOHYN E, DUBIE E, LEBRUN C, JUND J, BEAUNE G, LESAGE P, BELLE L, SAVARY D. *Am J Emerg Med.* 2014 Apr;32(4):293-6. doi: 10.1016/j.ajem.2013.11.043. Epub 2013 Dec 7.

(6) LES MARQUEURS CARDIAQUES DANS LA MALADIE CORONAIRE ET L'INSUFFISANCE CARDIAQUE EN MEDECINE AMBULATOIRE Texte court du rapport d'évaluation HAS. Juillet 2010

(7) ARCHITECT STAT hsTn-I : Notice d'utilisation G1- 0139/R02

(8) ARCHITECT STAT hsTn-I : Algorithm Examples for High Sensitive Troponin Assays ADD- 00002471.12/2013-2.

CONTACTS

Delphine Collin-Chavagnac, Praticien Hospitalier Biologiste au CHU Lyon Sud : delphine.collin-chavagnac@chu-lyon.fr

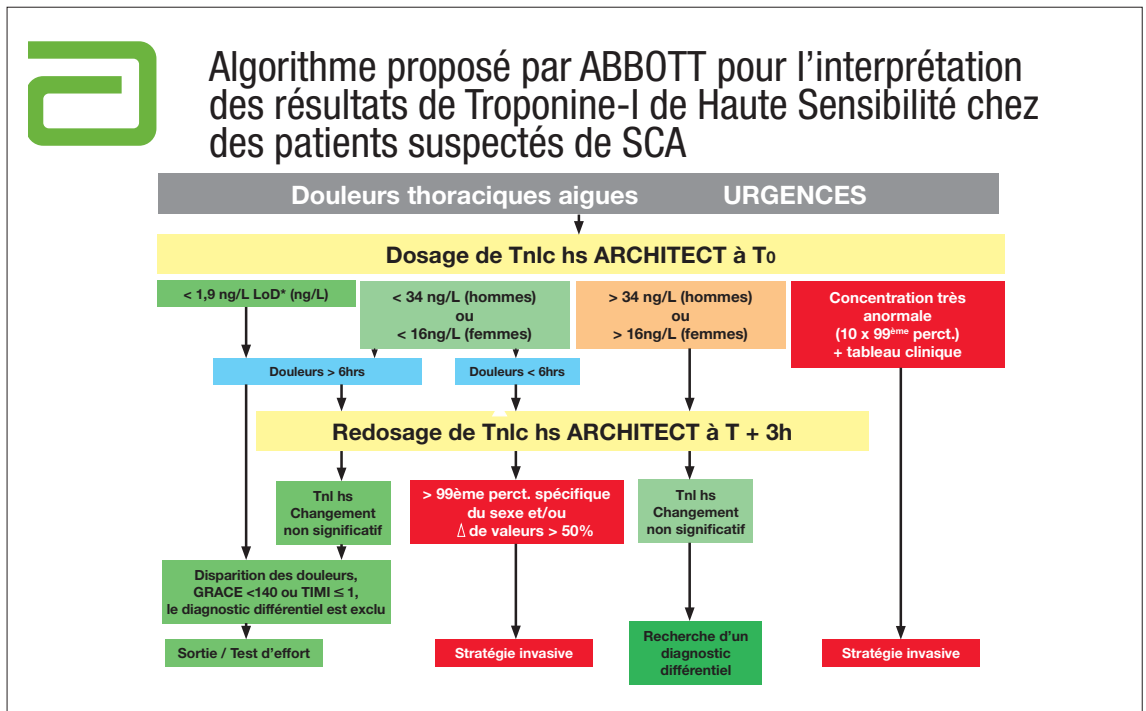
Eric Bonnefoy, Médecin Hospitalier Cardiologue responsable des Urgences à l'Hôpital Cardiologique du CHU Lyon Est : eric.bonnefoy-cudraz@adm.univ-lyon1.fr

Guillaume Lefèvre, Praticien Hospitalier Biologiste à l'Hôpital Tenon à Paris : guillaume.lefevre@tnn.aphp.fr

Patrick Ray, Médecin Hospitalier responsable des Urgences à l'Hôpital Tenon à Paris : patrick.ray@tnn.aphp.fr

Gaspard Beaune, Praticien Hospitalier Biologiste au CH d'Annecy : gbeaune@ch-annecygenevois.fr

François Guder, Chef de Produits Sté Abbott Diagnostics : francois.guder@abbott.com - www.add.abbott.fr



Les biologistes et cliniciens de chaque établissement valideront ensemble un algorithme d'interprétation des résultats. Voici un exemple d'algorithme proposé par les laboratoires ABBOTT.